

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

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

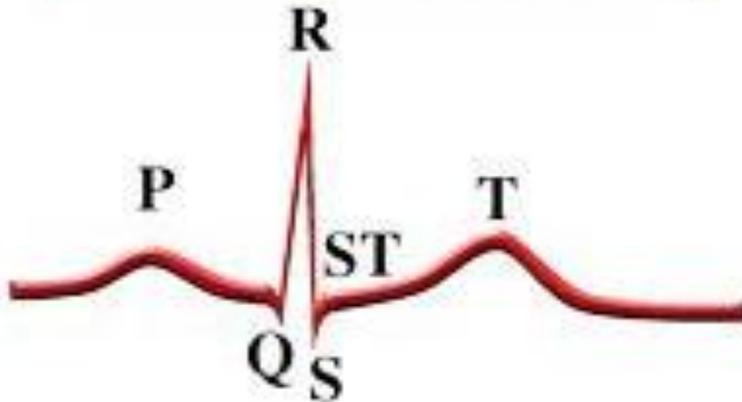
- ❑ **2002**: 16.7 milioni di morti in tutto il mondo (1/3 delle morti)
- ❑ **2020**: malattie cardiache e stroke diventeranno le cause maggiori di morte e disabilità; in proiezione > 20 million di fatalità per anno
- ❑ Ca. 40% in morti in USA ed Europa per malattie cardiovascolari e cerebrovascolari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

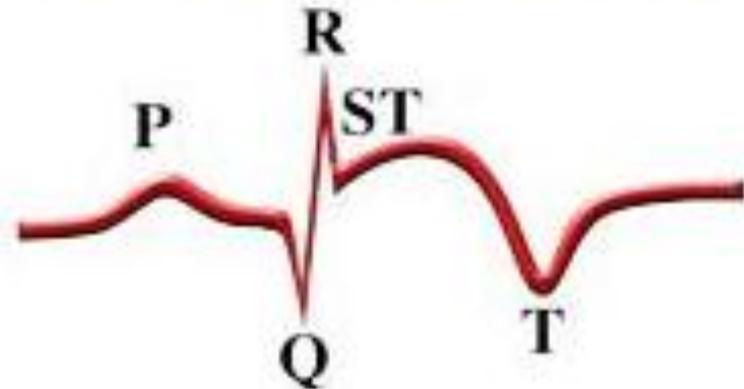
Infarto acuto del miocardio

- Spesso dovuto alla rottura di una placca che occlude completamente un vaso **(TROMBO)**

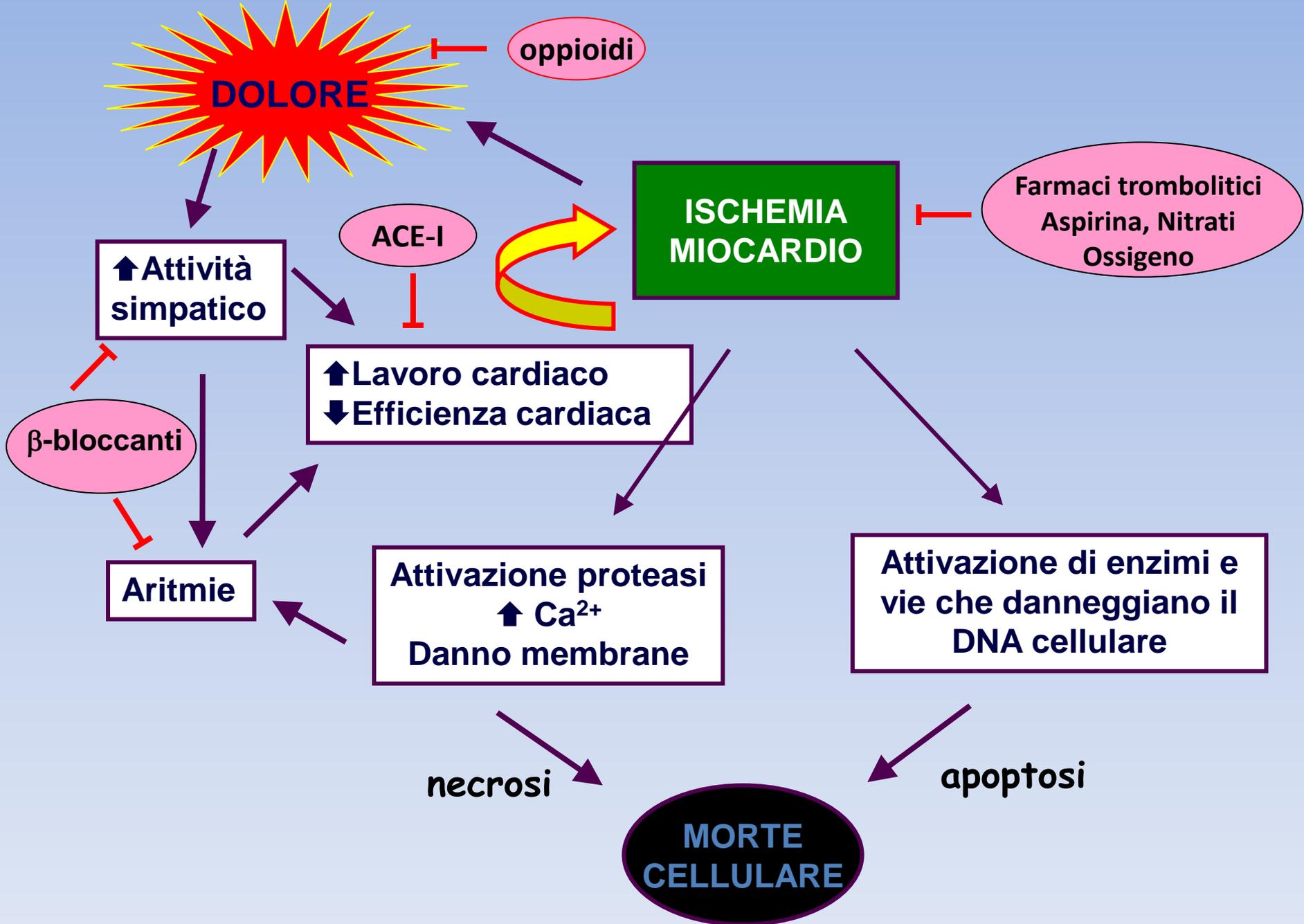
Normal ECG



ECG After an AMI



Caratteristiche tipiche sono la elevazione del segmento ST, inversione dell'onda T e un allargamento dell'onda Q.



Trattamento di emergenza

- Somministrare immediatamente una dose di aspirina.
- All'ingresso somministrare un forte antidolorifico.
- Controllo (ECG) e test ematici per confermare l'infarto ed escludere le altre cause di dolore toracico.

- Farmaci trombolitici (più precocemente possibile). La parte del cuore interessata **non necrotizza immediatamente**: se il circolo sanguigno viene ripristinato in poche ore, gran parte del muscolo danneggiato riprende la sua funzione
- Eparina nei primi giorni per la prevenzione di ulteriori coaguli
- Monitoraggio cardiaco per la valutazione del ritmo.
- Test di laboratorio per il monitoraggio delle complicazioni

Altri farmaci nel trattamento dell'infarto acuto

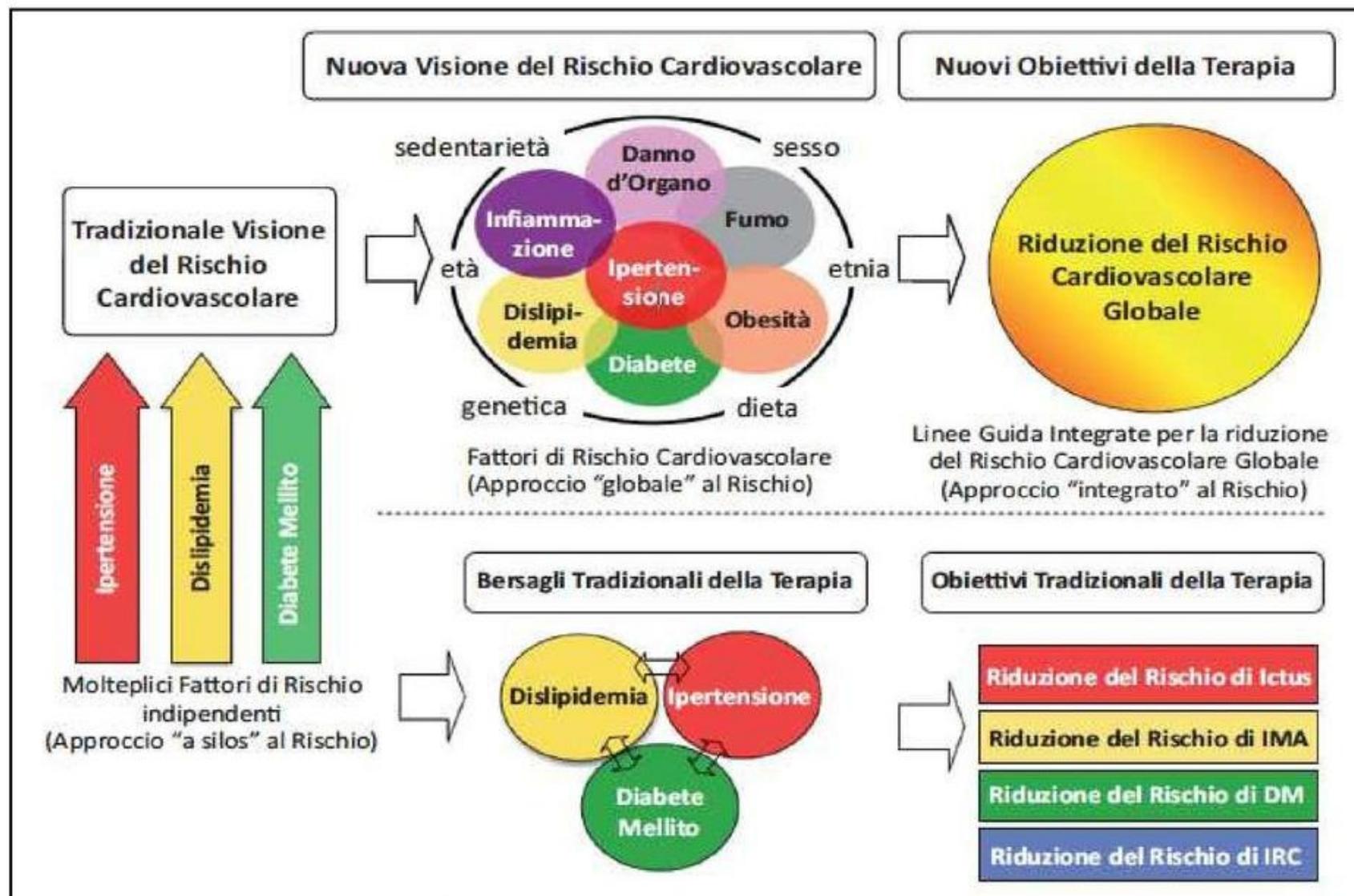
- Morfina ed altri oppioidi
- β -bloccanti (non indicati nello shock cardiogeno)
- Nitroglicerina per infusione
- Alcuni tipi di antiaritmici (es. lidocaina, mexiletina)

La terapia farmacologica con statine, farmaci antipertensivi ed antiaggreganti rimane l'intervento più importante per la prevenzione primaria e secondaria delle MCV.

ES: Profilassi secondaria dell'infarto

- **Aspirina –in alternativa altri farmaci anti aggreganti piastrinici (clopidogrel)**
- **Un beta bloccante per rallentare il ritmo ed evitare il rischio di anomalie del ritmo**
- **Un ACE inibitore –se vi è insufficienza cardiaca**
- **Un farmaco per il controllo del colesterolo (statine)**

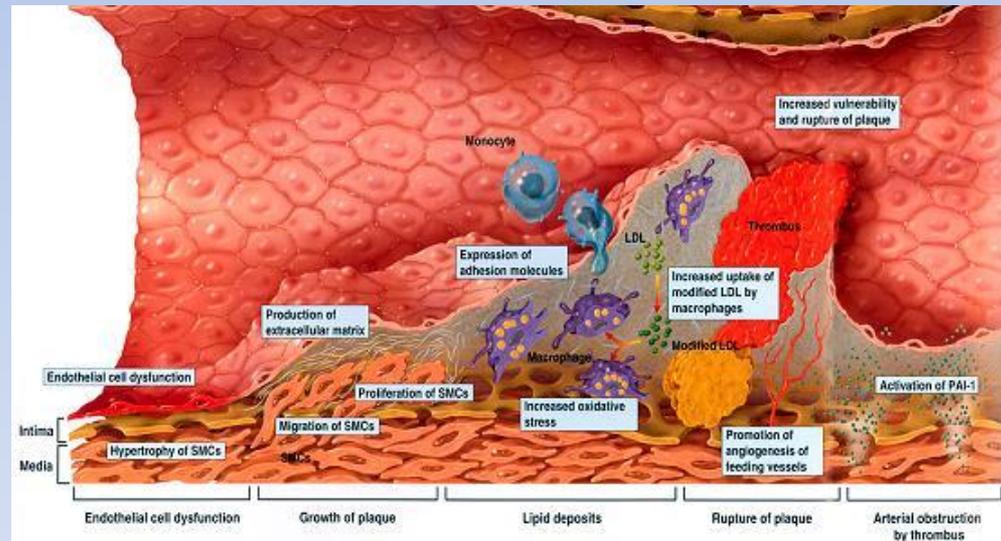
Figura 2: Rischio cardiovascolare tradizionale vs rischio cardiovascolare globale



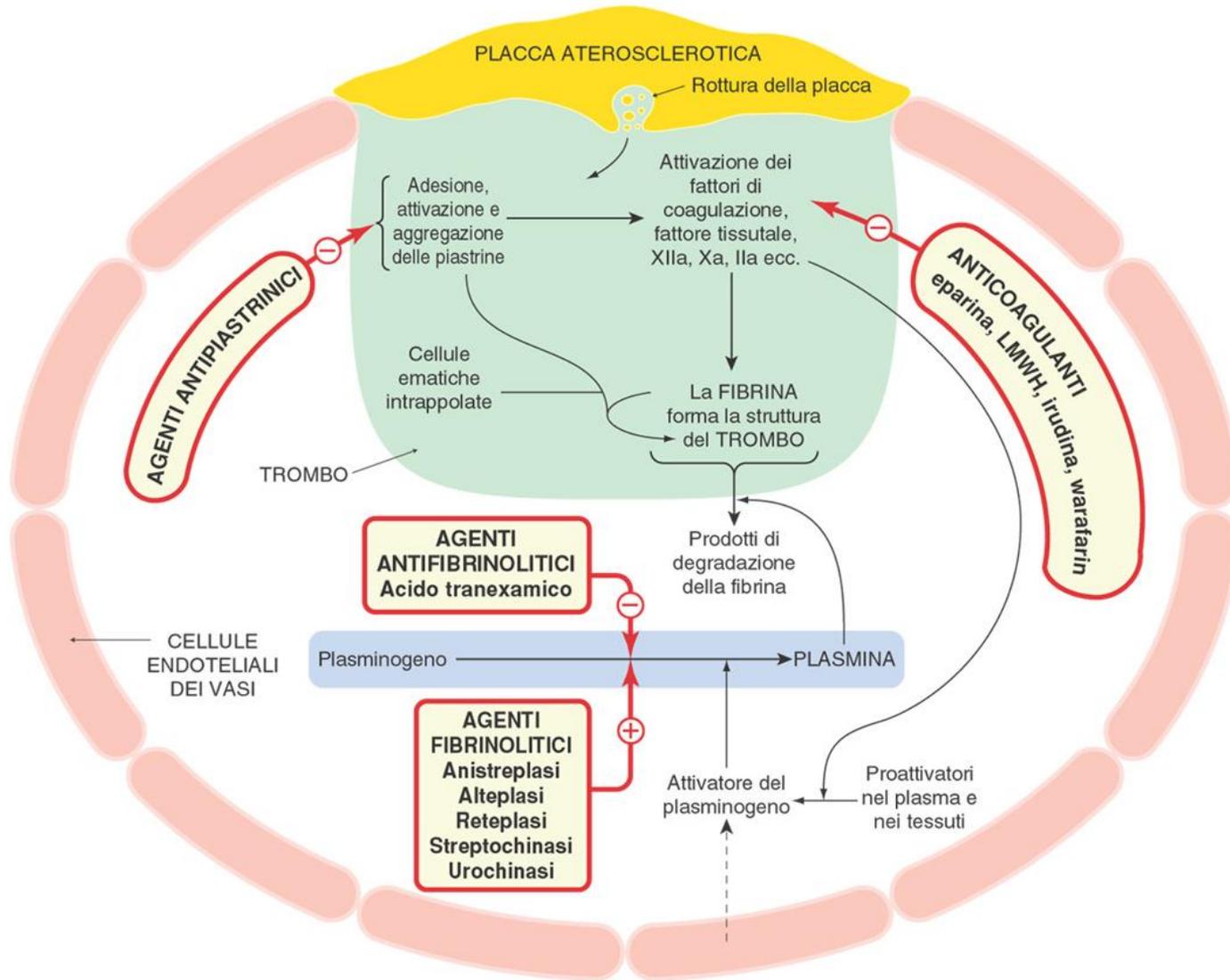
FATTORI CHE PREDISPONGONO ALLA FORMAZIONE DI TROMBI

1) Lesioni della parete vascolare

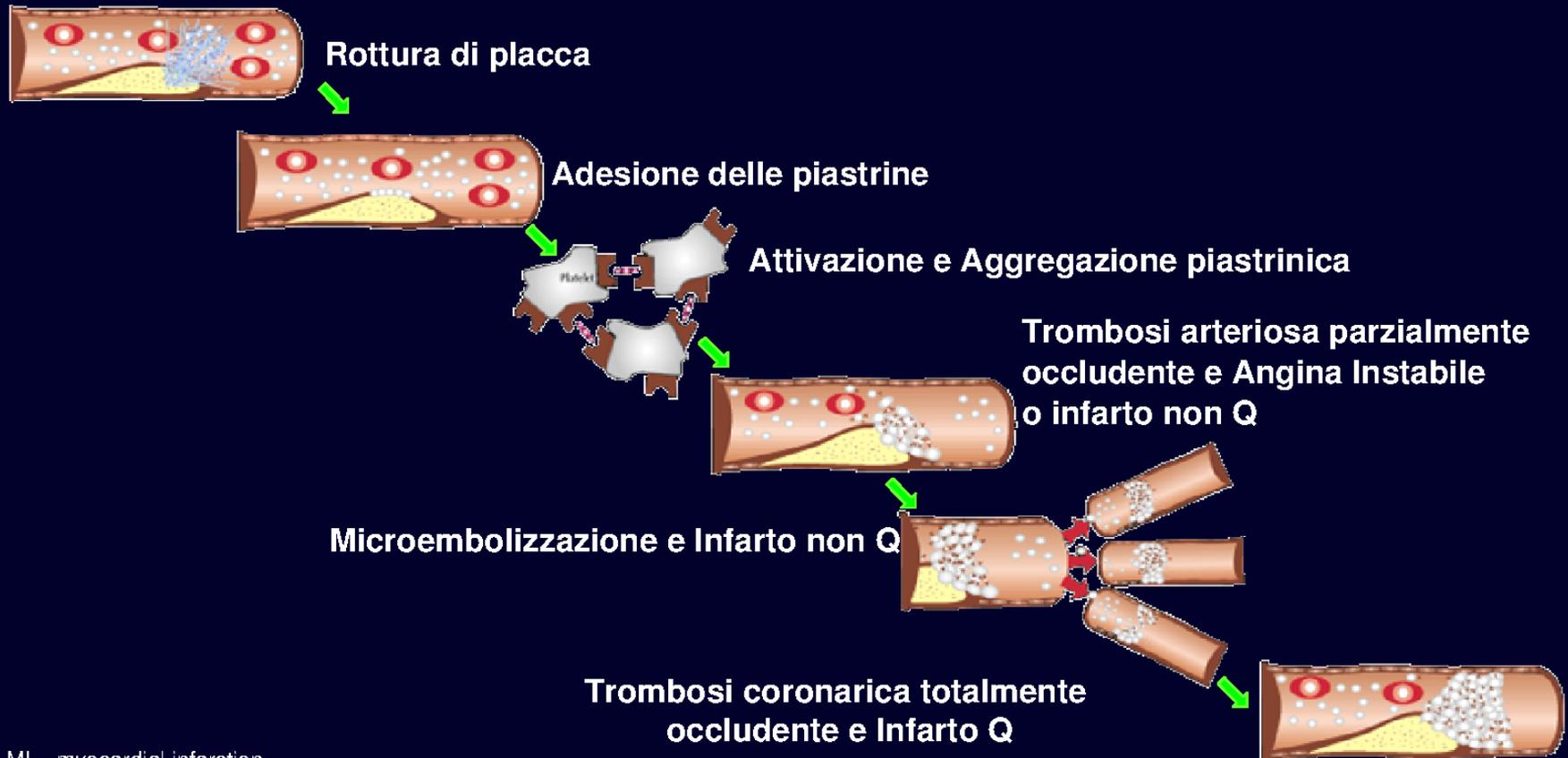
ipertensione
flusso turbolento
iperlipidemia
diabete mellito
traumi
alcune infezioni



PERCHE' la terapia farmacologica con antiaggreganti o anticoagulanti (come integrazione nella prevenzione primaria e secondaria delle MCV?)

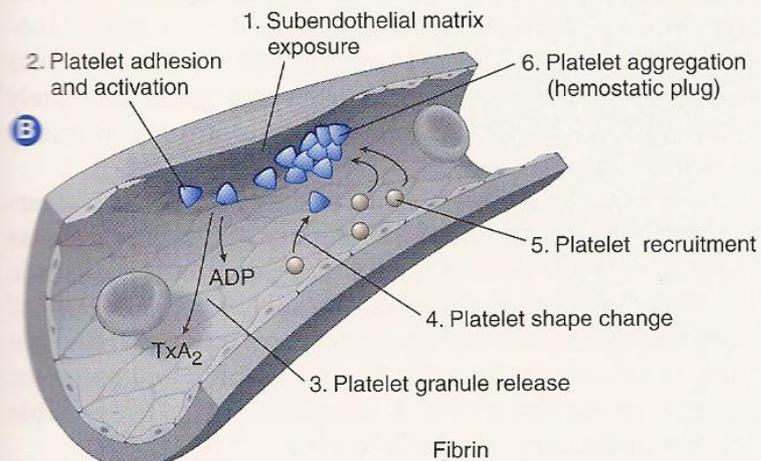
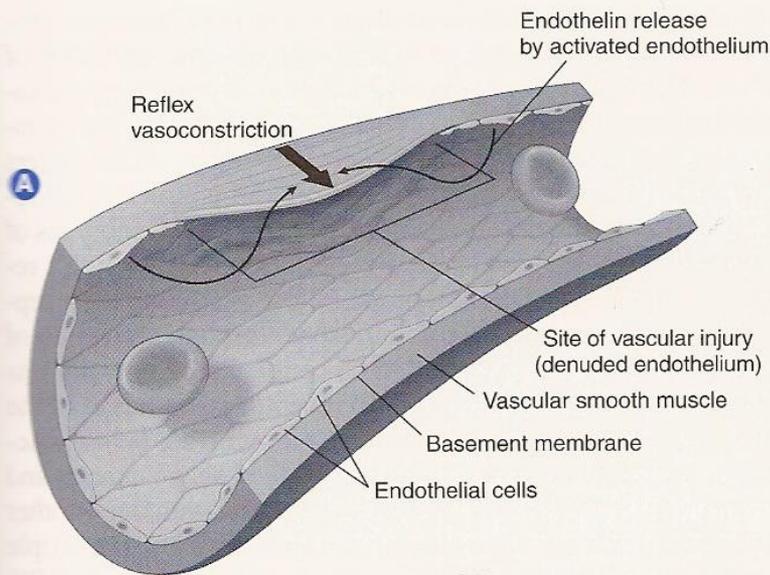


Patogenesi delle Sindromi Coronariche Acute: Ruolo-Chiave dell'aggregazione piastrinica nella formazione del trombo

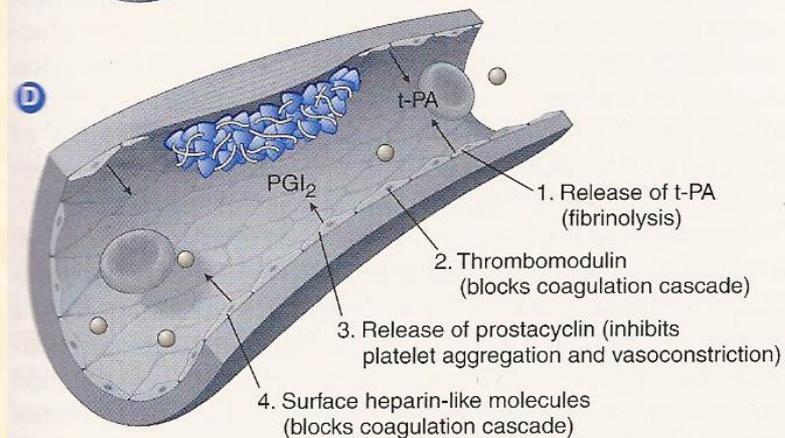
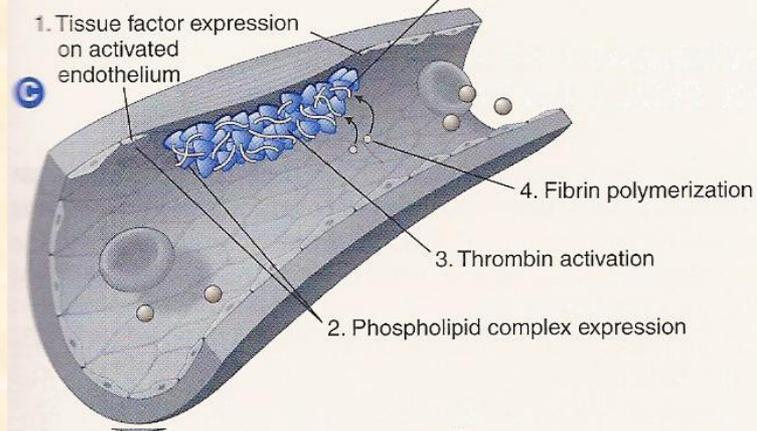


MI = myocardial infarction.

Adapted from Davies. *Circulation*. 1990;82(suppl II):II-38. White. *Am J Cardiol*. 1997;80(suppl 4A):2B.



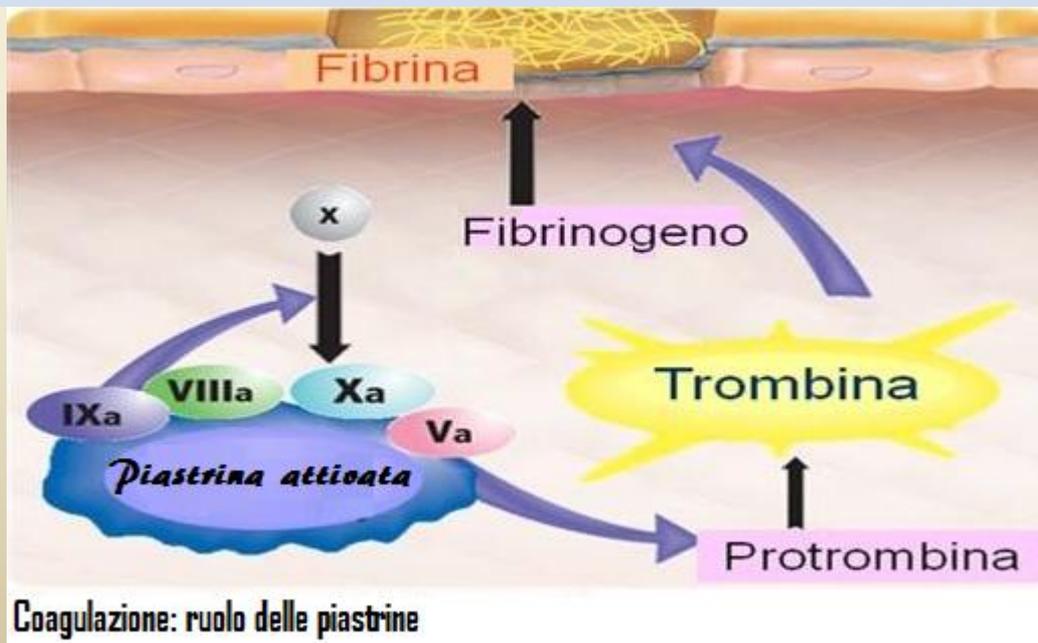
A. Il danno vascolare provoca denudazione vascolare. L'endotelina, rilasciata da endotelio attivato ed i fattori neuroumorali, inducono vasocostrizione transitoria. **B.** Il danno induce esposizione della matrice sottoendoteliale che fornisce un substrato per l'adesione e attivazione piastrinica. Le piastrine attivate rilasciano dai granuli trombossano A2 (TxA₂) e ADP. Ciò richiama altre piastrine nel sito di lesione e promuove la loro aggregazione con formazione di un tappo emostatico.



C. Il fattore tissutale espresso sulle cellule endoteliali attivate insieme con fosfolipidi acidi presenti sulle piastrine attivate, avviano la procedura della cascata della coagulazione, che si conclude con l'attivazione della trombina. La trombina attiva proteoliticamente il fibrinogeno per formare fibrina, che polimerizza attorno al sito di lesione, causando la formazione di un tappo emostatico (secondario) definitivo. **D.** Fattori trombolitici e anticoagulanti naturali limitano il processo emostatico al sito di lesione vascolare. Questi fattori includono: attivatore tissutale del plasminogeno t-PA, che attiva il sistema fibrinolitico; trombomodulina, che attiva inibitori della cascata della coagulazione; prostaciclina, che inibisce sia l'attivazione piastrinica e che la vasocostrizione; e le molecole eparina-simili di superficie, che catalizzano l'inattivazione dei fattori della coagulazione.

Ruolo delle piastrine nell'emostasi

- **Step 1:** Adesione
- **Step 2:** Rilascio contenuto dei granuli (ADP, trombina, catecolamine)
- **Step 3:** Aggregazione
- **Step 4:** Formazione del coagulo (fibrina)
- **Step 5:** Retrazione del coagulo



RUOLO DELLE PIASTRINE

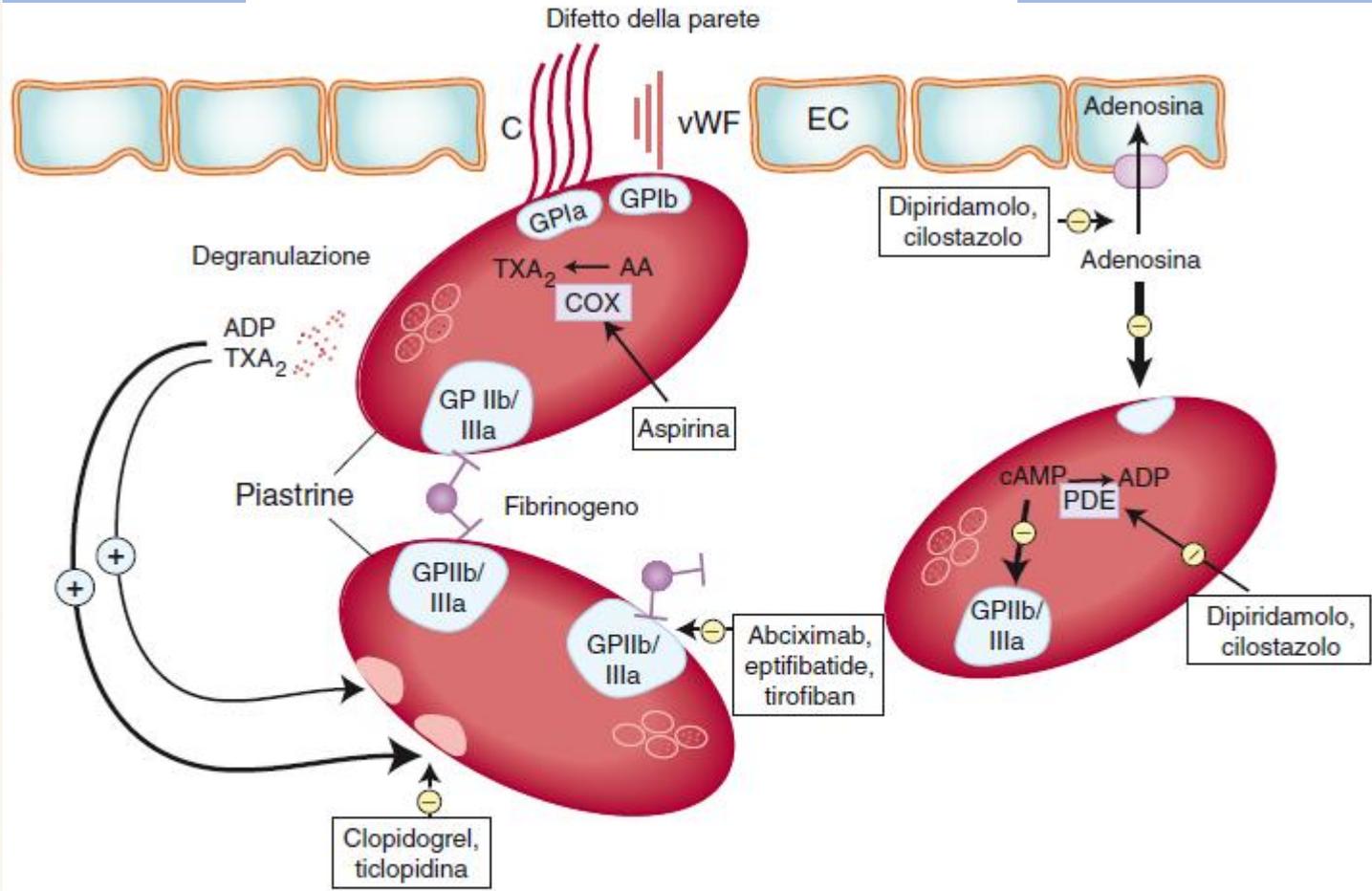
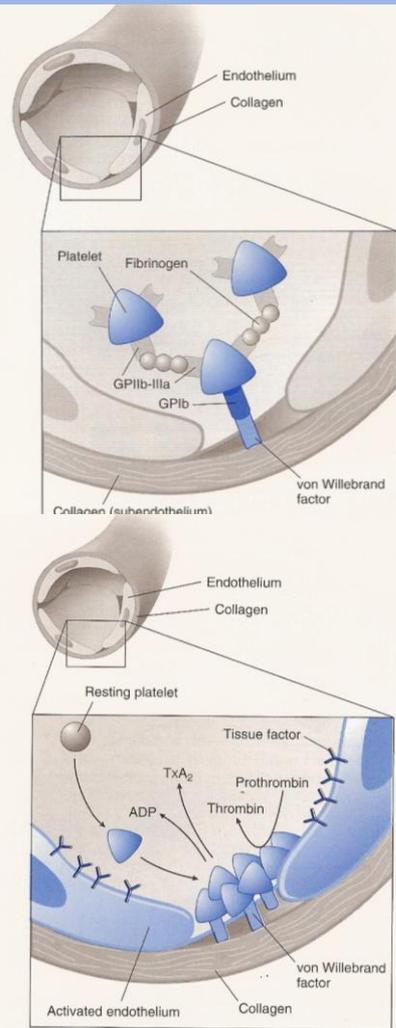


FIGURA 34-3. Formazione del trombo nel sito di danno della parete vascolare e ruolo delle piastrine e dei fattori della coagulazione. I recettori di membrana delle piastrine comprendono il recettore glicoproteina (GP) I_a, che si lega al collagene (C); il recettore GPI_b, che si lega al fattore von Willebrand (vWF) e il recettore II_b/III_a, che si lega al fibrinogeno ed altre macromolecole. La prostaciclina (PGI₂) antiplastrinica è rilasciata dall'endotelio. Sostanze aggreganti rilasciate dalle piastrine degranulate comprendono (adenosina difosfato (ADP), trombossano A₂ (TXA₂) e serotonina (5-HT). (Modificata e riprodotta, previa autorizzazione, da Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th ed. McGraw-Hill, 2009: Fig. 34-1).

CASCATA DELLA COAGULAZIONE

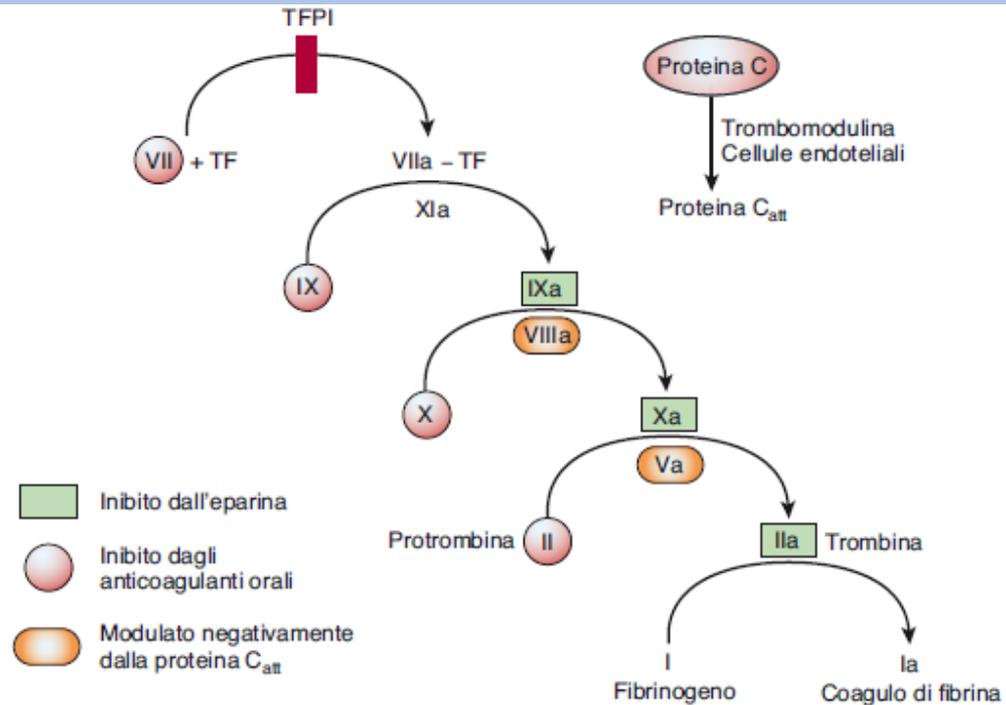
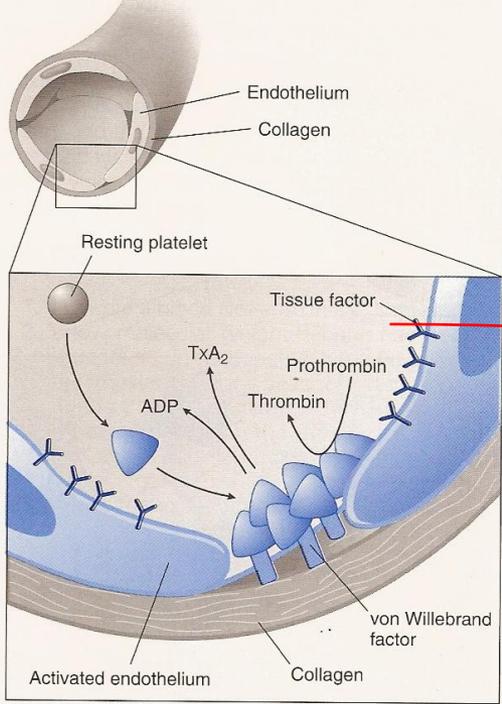


Figura 34-2. Modello per la coagulazione ematica. Il fattore VII, insieme al fattore tissutale (TF), dà luogo ad un complesso attivato (VIIa-TF) catalizzante l'attivazione del fattore IX a fattore IXa. Questa reazione è catalizzata anche dal fattore XIa attivato. L'inibitore della via del fattore tissutale (TFPI) blocca l'azione catalitica del complesso VIIa-TF. La cascata di reazioni procede come in figura, con finale conversione del fibrinogeno in fibrina, componente essenziale di un coagulo in evoluzione. I due principali farmaci anticoagulanti, eparina e warfarin (anticoagulante orale), sono caratterizzati da azioni molto diverse. L'eparina, agente a livello plasmatico, attiva direttamente fattori anticoagulanti (soprattutto l'antitrombina) i quali inattivano i fattori rappresentati entro i rettangoli. Il warfarin, attivo a livello epatico, inibisce la sintesi dei fattori indicati entro i cerchi. Le proteine C e S esercitano effetti anticoagulanti inattivando i fattori attivati Va e VIIIa.

- ✚ La **coagulazione del sangue** inizia quando il tessuto è danneggiato e quando le piastrine sono esposte al collagene della lamina basale.
- ✚ Le piastrine si attivano e, degranulando, rilasciano citochine che inducono alterazioni in una serie complessa di fattori plasmatici.
- ✚ Alla fine la proteina circolante **protrombina** viene **attivata a trombina**.
- ✚ **La trombina converte il fibrinogeno inattivo in fibrina**, che forma il coagulo.

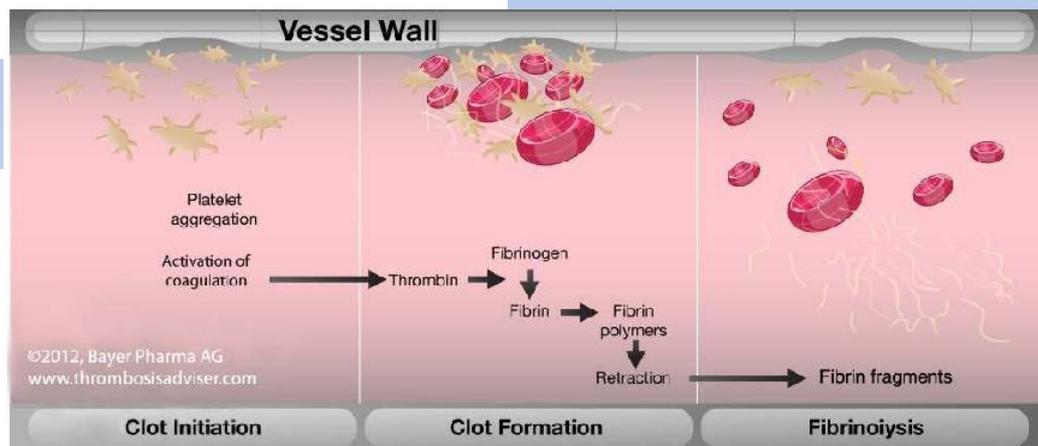
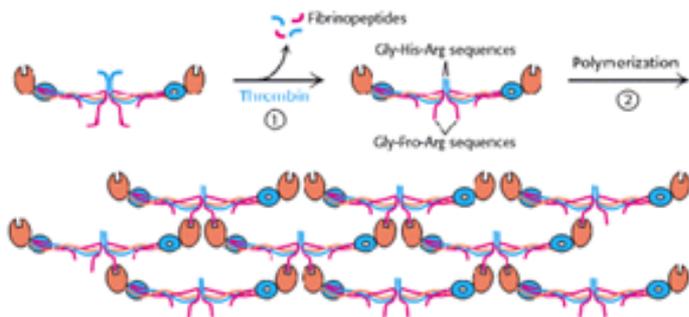
- ✚ Il sistema della coagulazione può essere attivato da molte sostanze rilasciate durante la distruzione tissutale e l'infezione, incluso collagene, proteasi, kallikreina, plasmina ed endotossine batteriche.
- ✚ Inoltre, l'attivazione della cascata produce **due fibrinopeptidi a basso peso molecolare**.
- ✚ Questi sono rilasciati dal fibrinogeno durante la produzione di fibrina (soprattutto il fibrinopeptide B), sono **chemotattici per i neutrofili ed aumentano la permeabilità vascolare**, aumentando gli effetti della bradichinina (formata dal sistema della chinina).

Il **sistema della coagulazione** («clotting») è un sistema di **proteine plasmatiche** che **forma una rete fibrosa nel sito infiammato per intrappolare gli esudati, i microorganismi e i corpi estranei.**

Ciò:

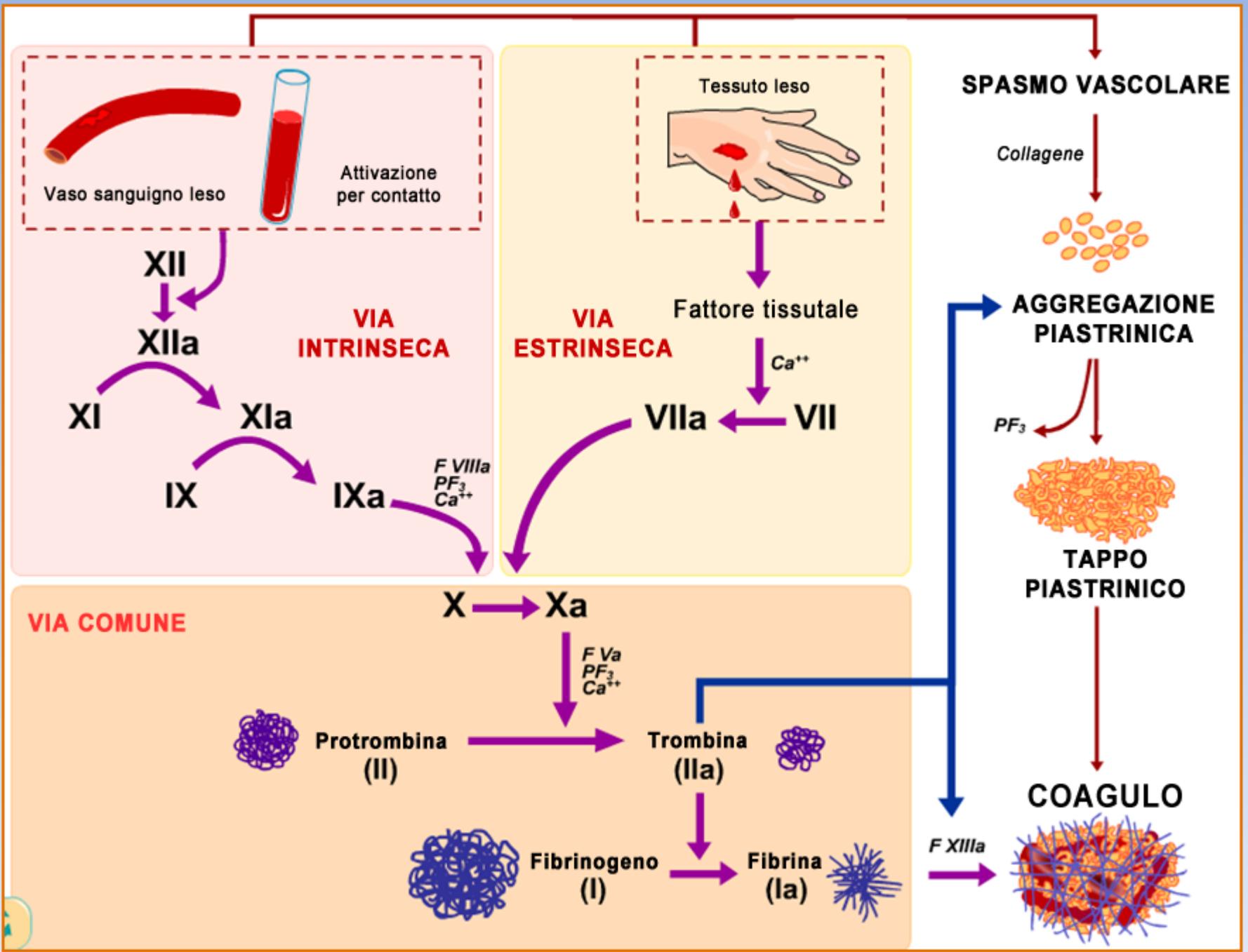
- Impedisce la disseminazione dell'infezione e dell'infiammazione ai tessuti vicini.
- Mantiene i microorganismi e i corpi estranei nel sito di maggiore attività fagocitica
- Forma un **coagulo** che **ferma il sanguinamento e fornisce un'impalcatura per il successivo riparo e guarigione.**

La principale sostanza di questa rete è una proteina insolubile, la **fibrina**, che è il prodotto finale della cascata della coagulazione.



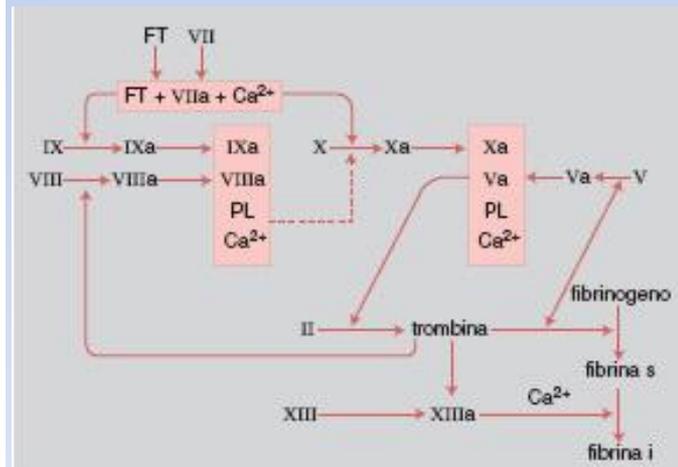
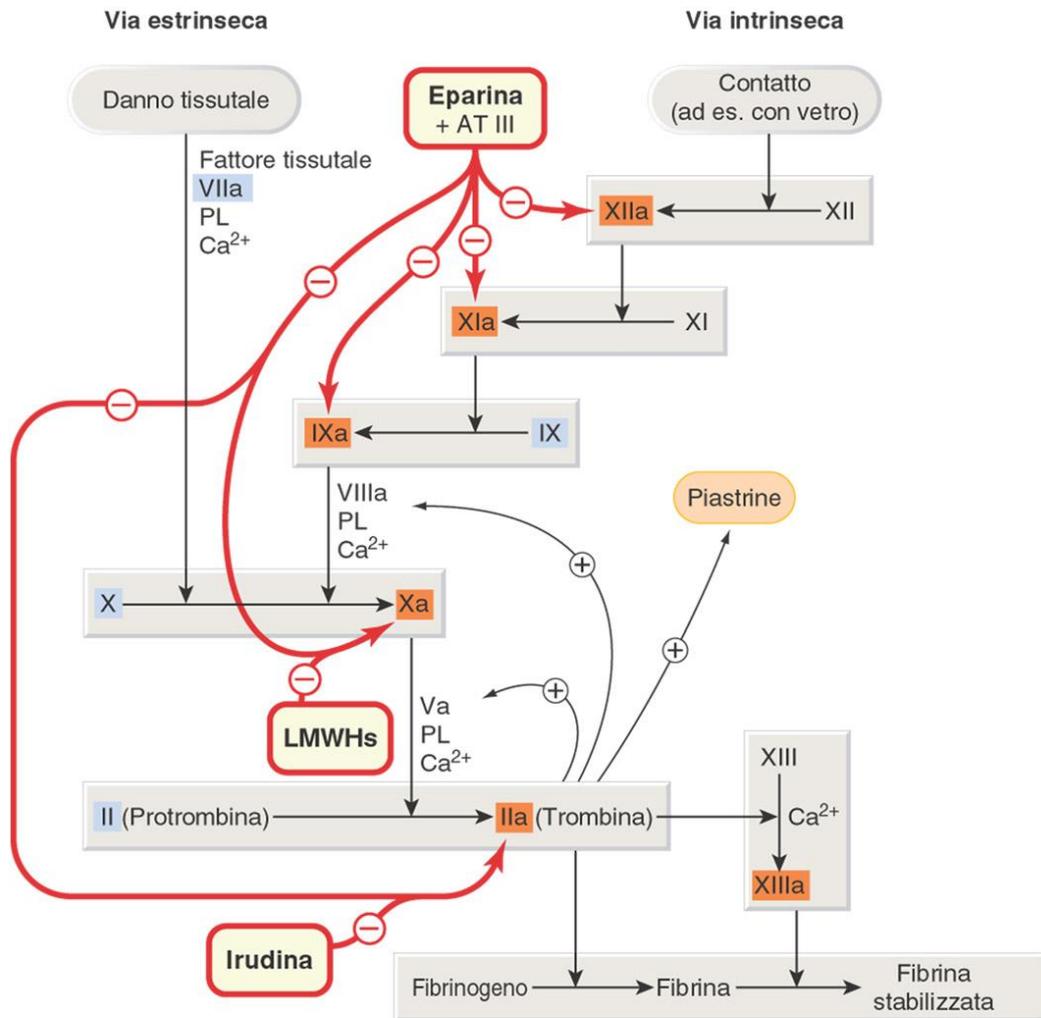
Formazione di un coagulo di fibrina.

- (1) La **trombina** taglia via i fibrino-peptidi A e B dalla zona globulare centrale del fibrinogeno.
- (2) I domini globulari nelle estremità carbossi-terminali delle catene β e γ interagiscono con "protuberanze" esposte nelle estremità amino-terminali delle catene β e α formando i coaguli.



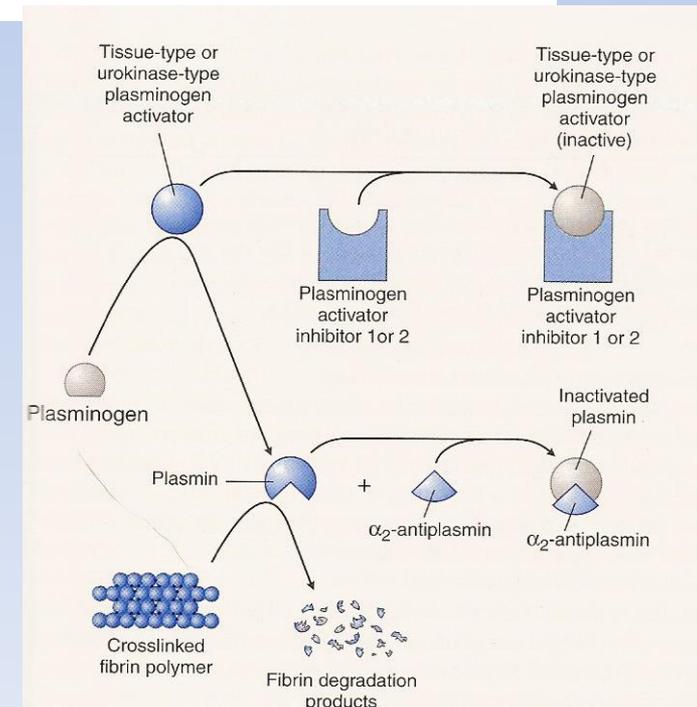
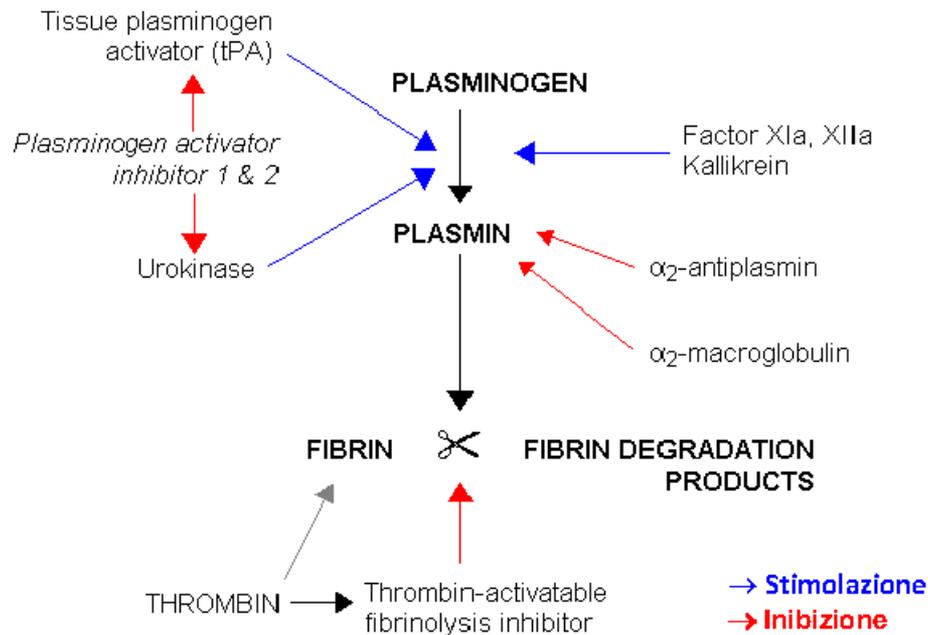
Cascata della coagulazione

- 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.

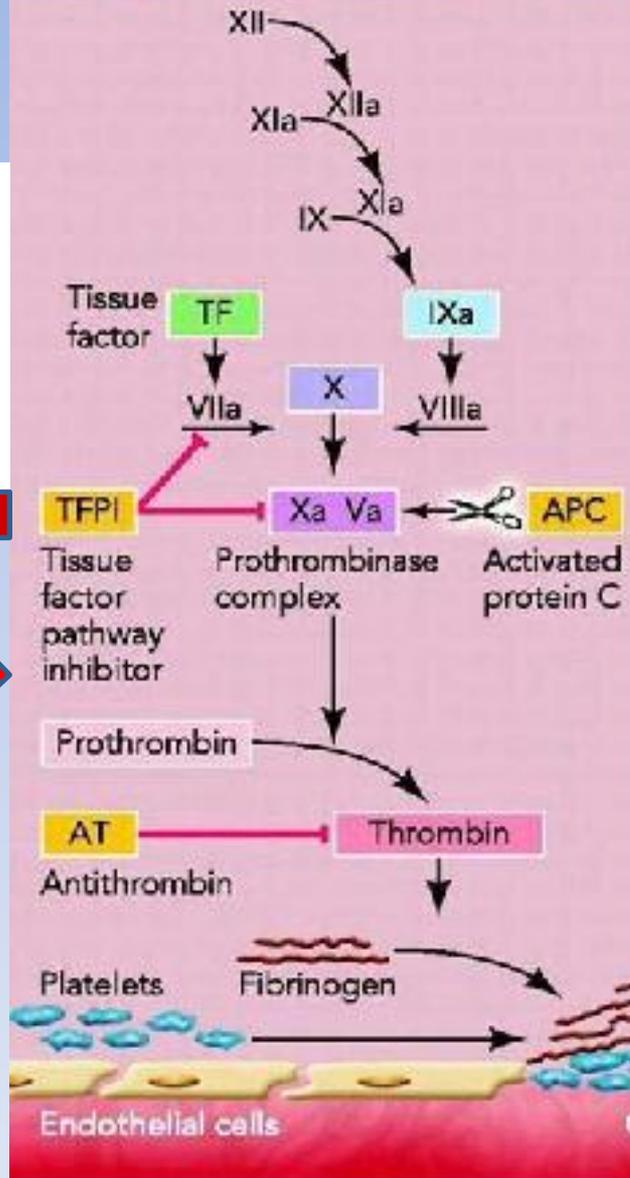


- ✚ Processo fisiologico che ha come evento terminale la **dissoluzione del reticolo di fibrina** formatosi in conseguenza della coagulazione del sangue.
- ✚ La fibrinolisi ha lo scopo di **mantenere l'integrità del coagulo solo per il tempo strettamente necessario all'arresto dell'emorragia** ed anche di impedire la formazione di trombi intravascolari che si può verificare per attivazione spontanea della coagulazione.
- ✚ **La fibrinolisi inizia con la conversione del plasminogeno in plasmina ad opera degli attivatori del plasminogeno**, i più noti dei quali sono l'**urochinasasi** (U-PA), varie sostanze di origine tessutale e vascolare (liberate in seguito a esercizio fisico, ipoglicemia, shock ipovolemico) e una sostanza di origine batterica, la streptochinasasi.
- ✚ La **plasmina** è un enzima proteolitico capace di scindere la fibrina ed il fibrinogeno (formando i cosiddetti FDP), i fattori V e VIII. La sua liberazione incontrollata avrebbe effetti disastrosi se non esistessero in circolo gli **inibitori della plasmina**, cioè sostanze in grado di neutralizzarla.

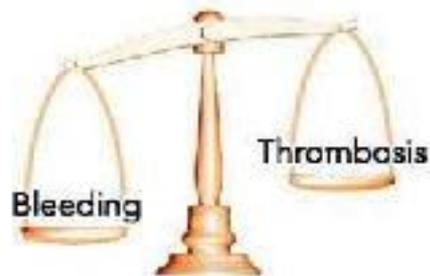
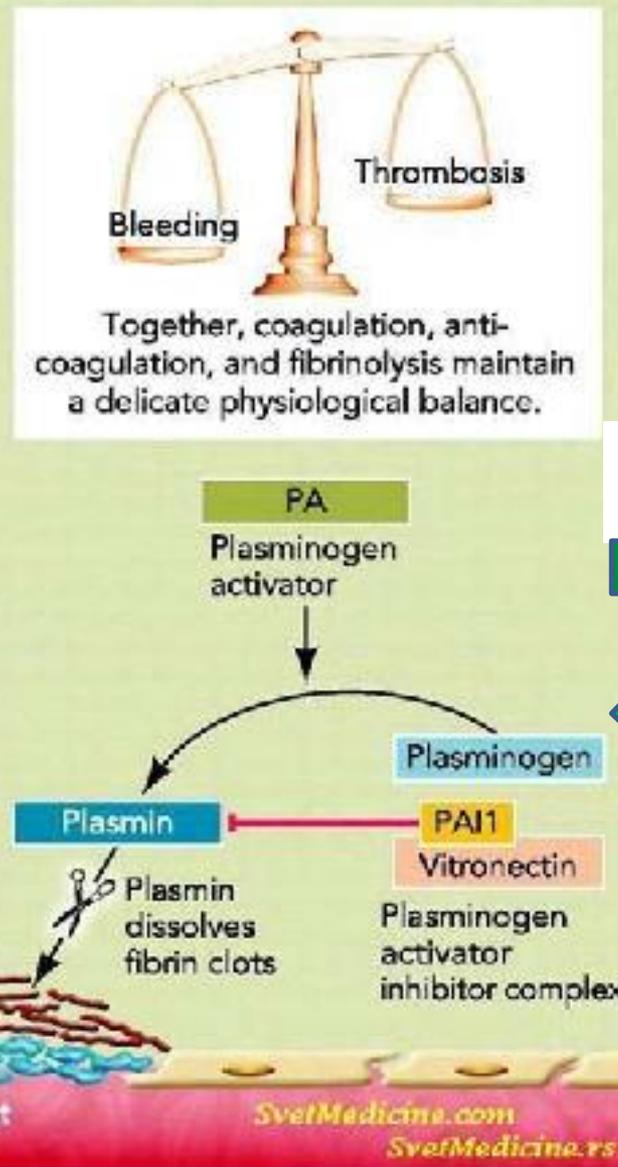
Fibrinolisi



COAGULATION CASCADE

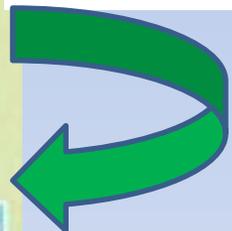


FIBRINOLYSIS



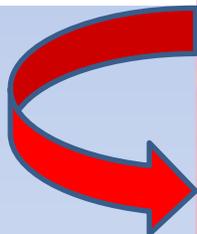
Together, coagulation, anti-coagulation, and fibrinolysis maintain a delicate physiological balance.

FARMACI FIBRINOLITICI



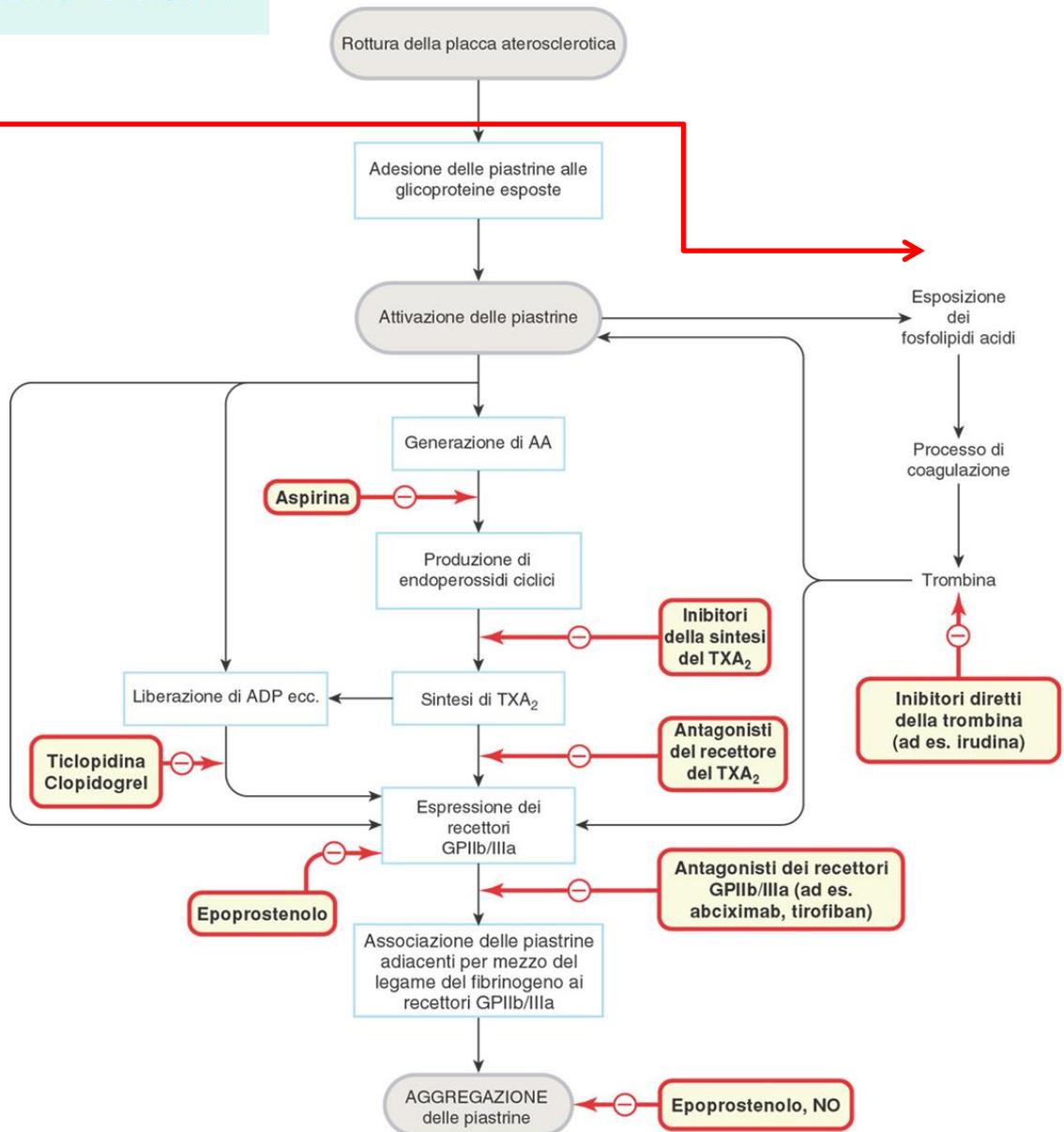
FARMACI ANTICOAGULANTI

FARMACI ANTIAGREGANTI PIASTRINICI



TERAPIA ANTITROMBOTICA

- Antiplastrinica
- Anticoagulante:
 - Anticoagulanti orali
 - Eparina
 - EBPM
- Trombolisi
- Nuovi anticoagulanti



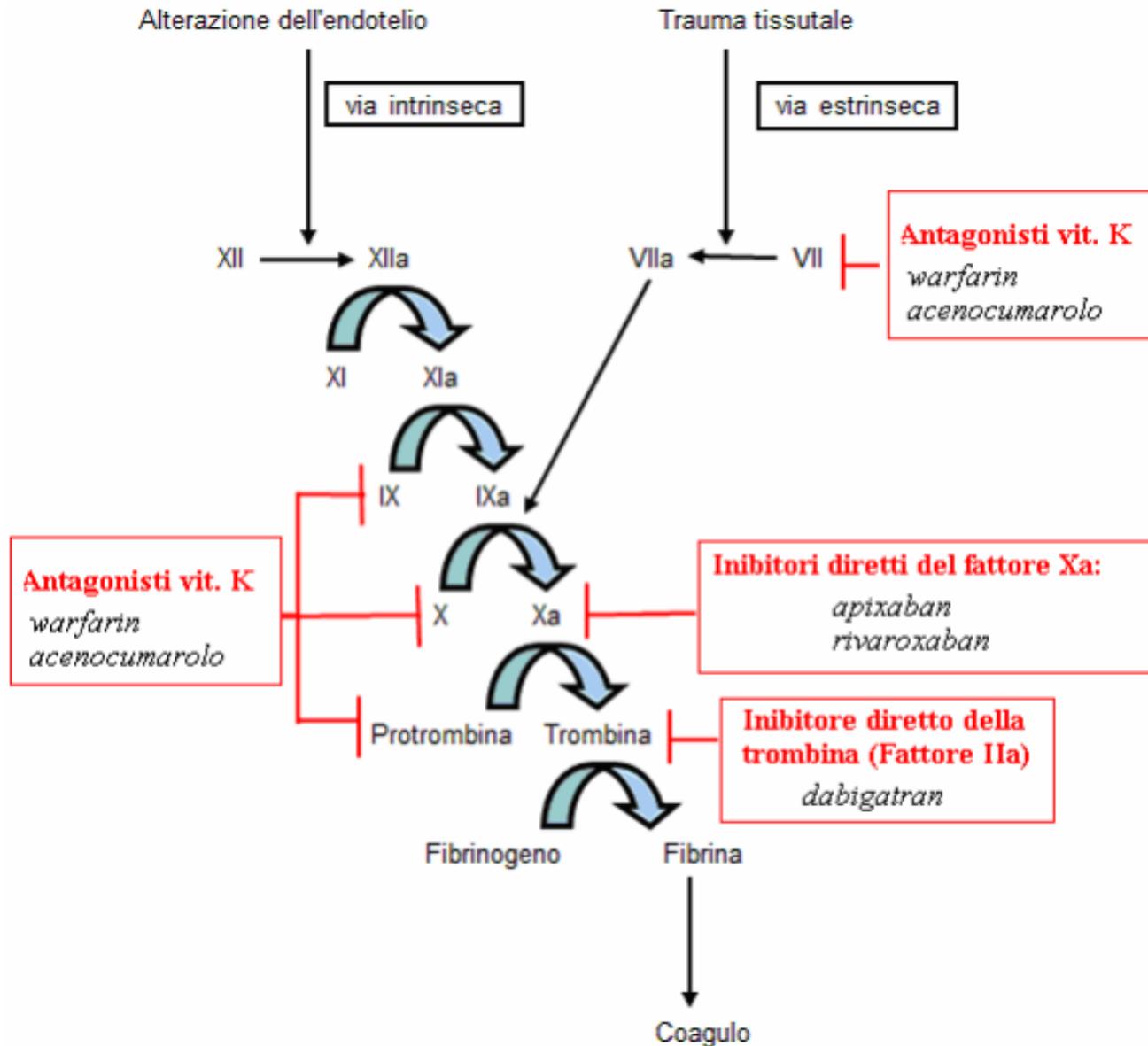
I principali agenti antitrombotici

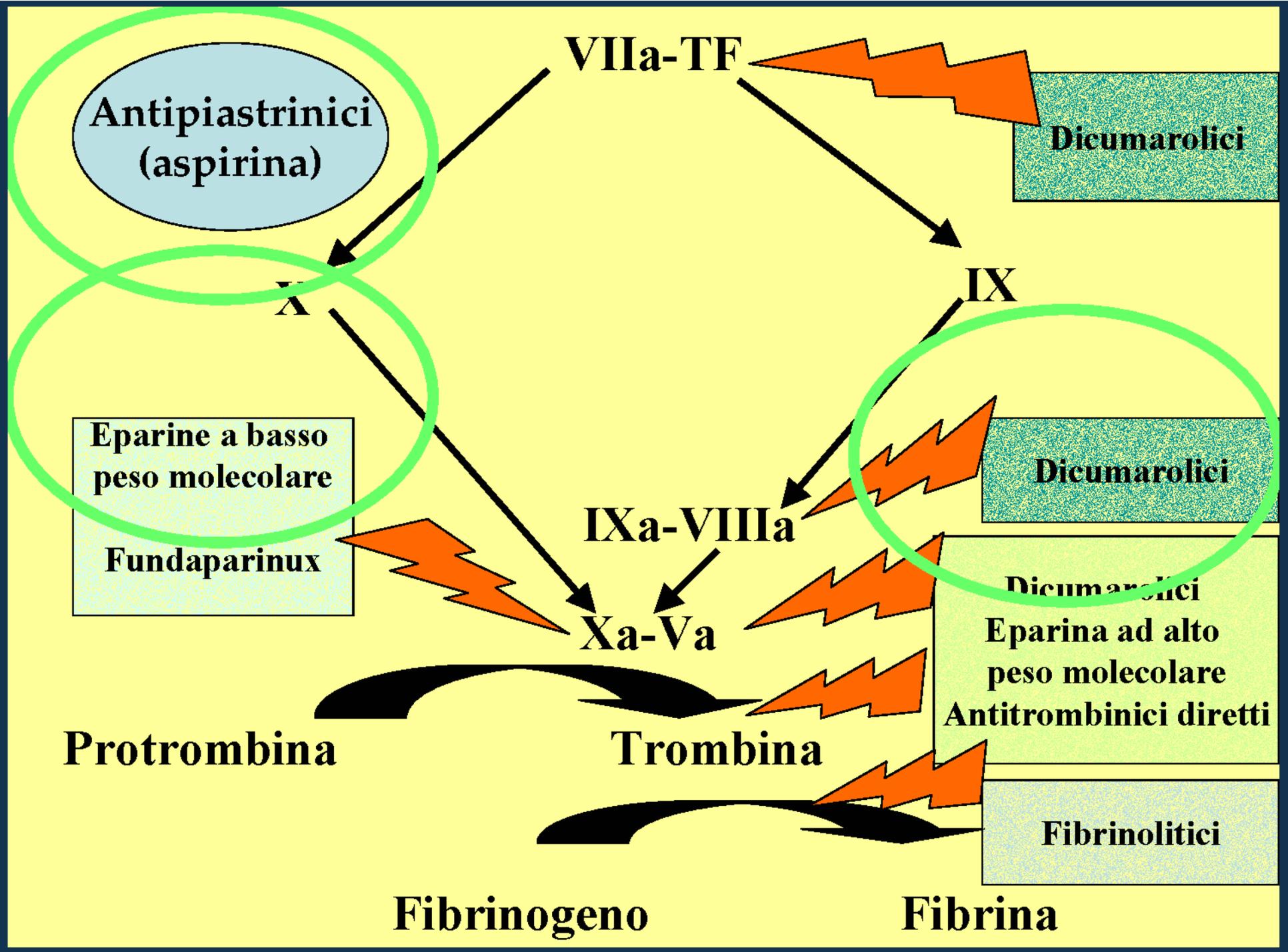
Farmaco	Meccanismo d'azione	Status	Formul.
	Anticoagulanti: Inibitori indiretti della Trombina		
Warfarina	Antagonista Vitamina K	mercato	os
Eparin, Enoxaparina, Deltaparina, ecc.	Cofattori antitrombina	mercato	iv or sc
Rivaroxaban, apixaban, etc.	Inibitori FXa	trial clinici	os
	Anticoagulanti: inibitori diretti della trombina		
Lepirudin, bivaludrin, argatroban	Inibitori FIIa	mercato	os
Ximelagatran	Inibitore FIIa	ritirato	os
	Antiaggreganti piastrinici		
Aspirina	Inibizione COX-1 (In. biosintesi TXA 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

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'urochinasi e streptochinasi

ANTICOAGULANTI

Il processo di coagulazione del sangue





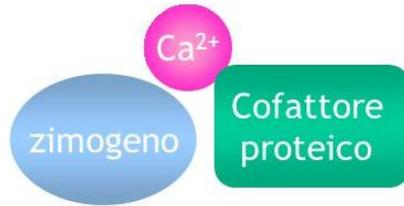
DICUMAROLICI

- ✓ 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.

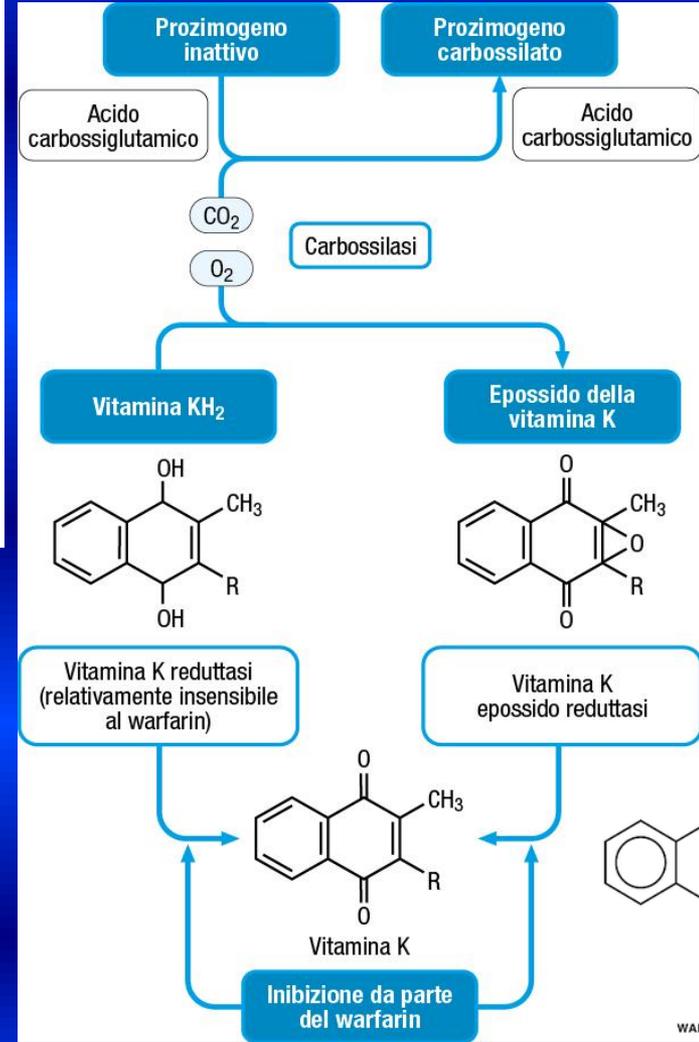
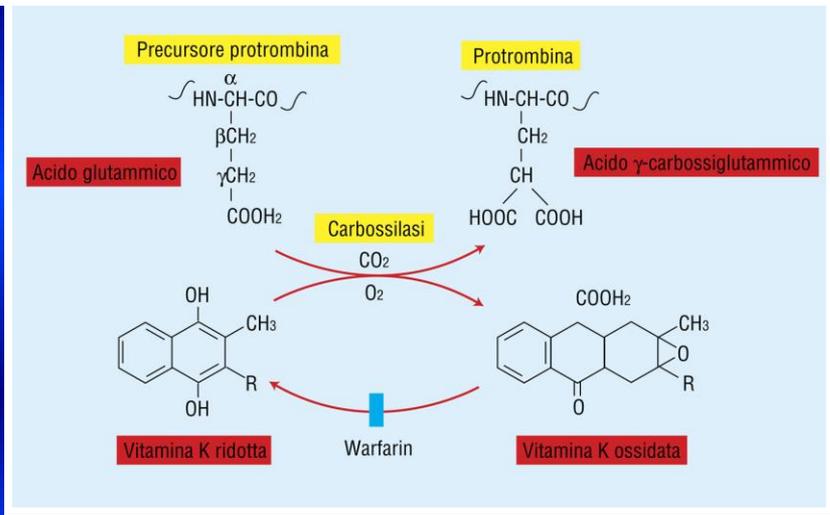
Il ciclo della vitamina K è legato alla carbossilazione dell'acido glutammico in proteine della coagulazione vitamina K-dipendenti

Per ogni passaggio della coagulazione:

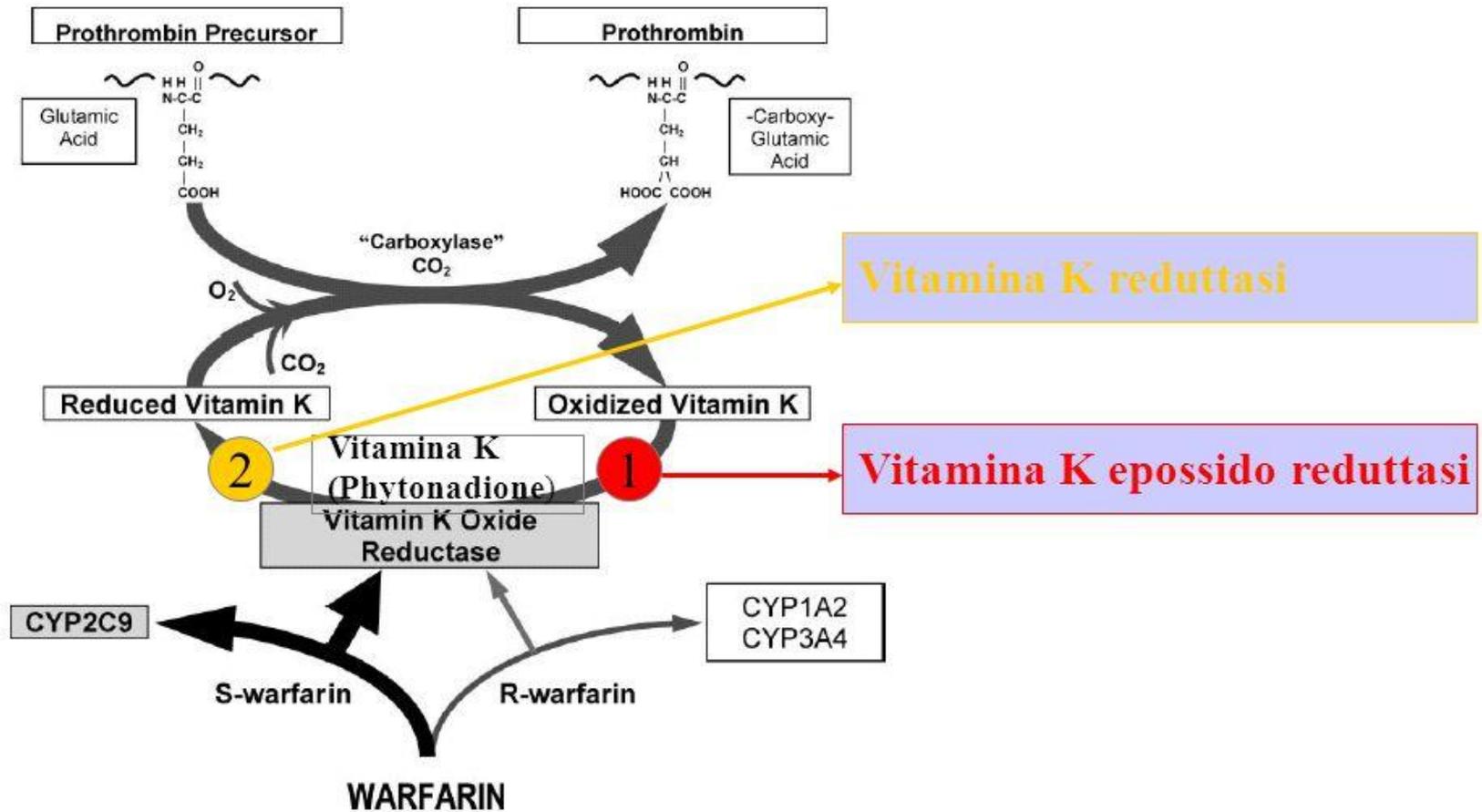
Proteasi dal passaggio precedente



Superficie organizzatrice



Farmacologia degli antagonisti della vitamina K



Formazione di residui di γ -carbossiglutammato nella protrombina



Legame del Ca^{2+}



Ancoraggio ai fosfolipidi (fosfatidilserina) di membrana



Interazione con i fattori X_a e V



Conversione della protrombina in trombina



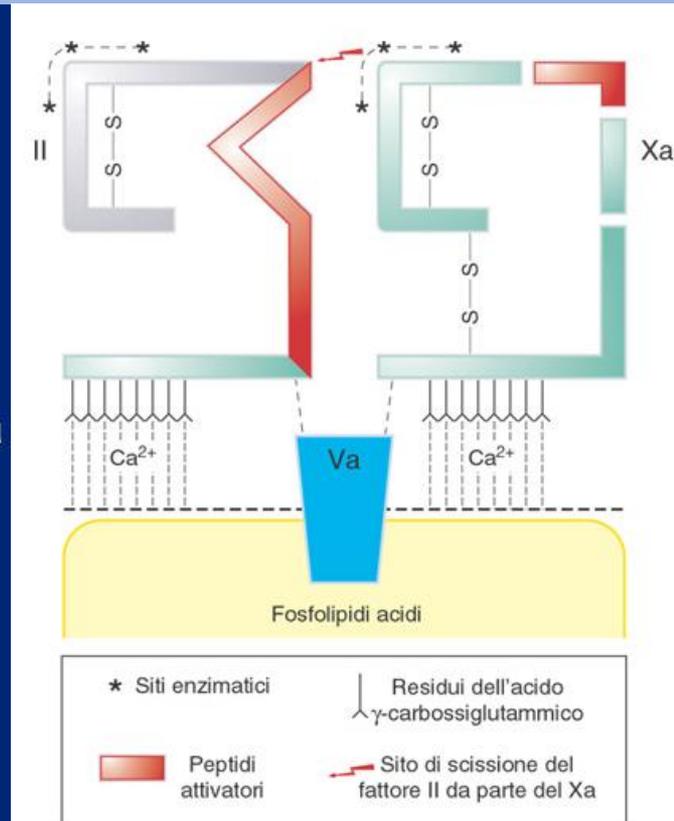
Rimozione del frammento N-terminale



Distacco della trombina

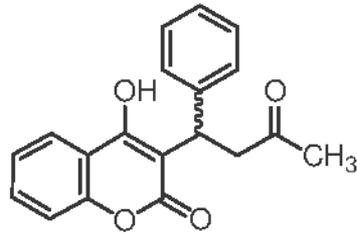


Conversione del fibrinogeno in fibrina

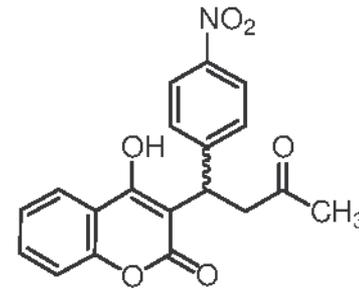
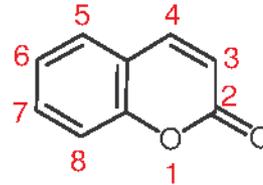


ANTICOAGULANTI ORALI

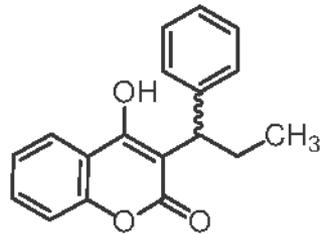
Derivati Cumarinici



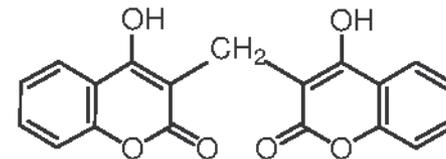
Warfarina



Acenocumarolo



Fenprocumone



Dicumarolo

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

ANTICOAGULANTI ORALI

DICUMAROLICI: **warfarina**, acenocumarolo

INDANDIONICI: fenindione

Latenza dell'effetto:

8-12 ore inizio

2-3 giorni effetto massimo

Emivita dei fattori Vitamina K- dipendenti:

procoagulanti

VII	6 h
IX	24 h
X	36 h
II	50 h

anticoagulanti

proteina C	8 h
proteina S	30 h

Farmacocinetica:

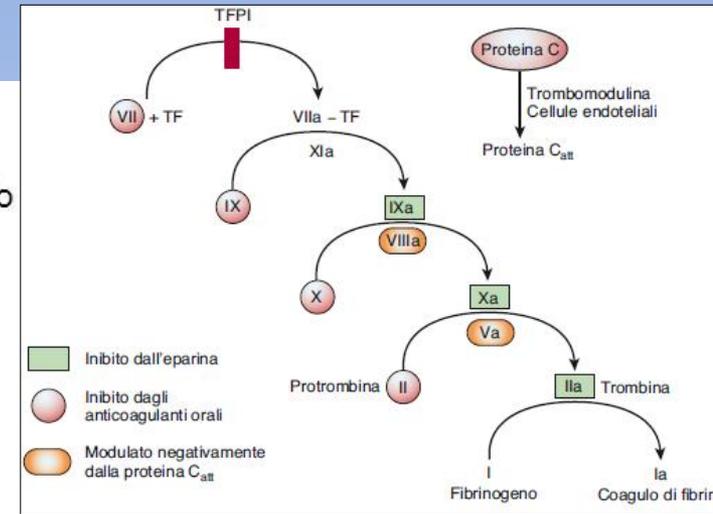
Somministrazione orale (biodisponibilità elevata)

Emivita lunga: acenocumarolo: ~ 24 h

warfarina: ~ 36 h

Metabolismo epatico: notevolmente variabile (polimorfismo del CYP2C9)

Volume di distribuzione ridotto (elevato legame con le proteine, passaggio transplacentare)



Warfarin

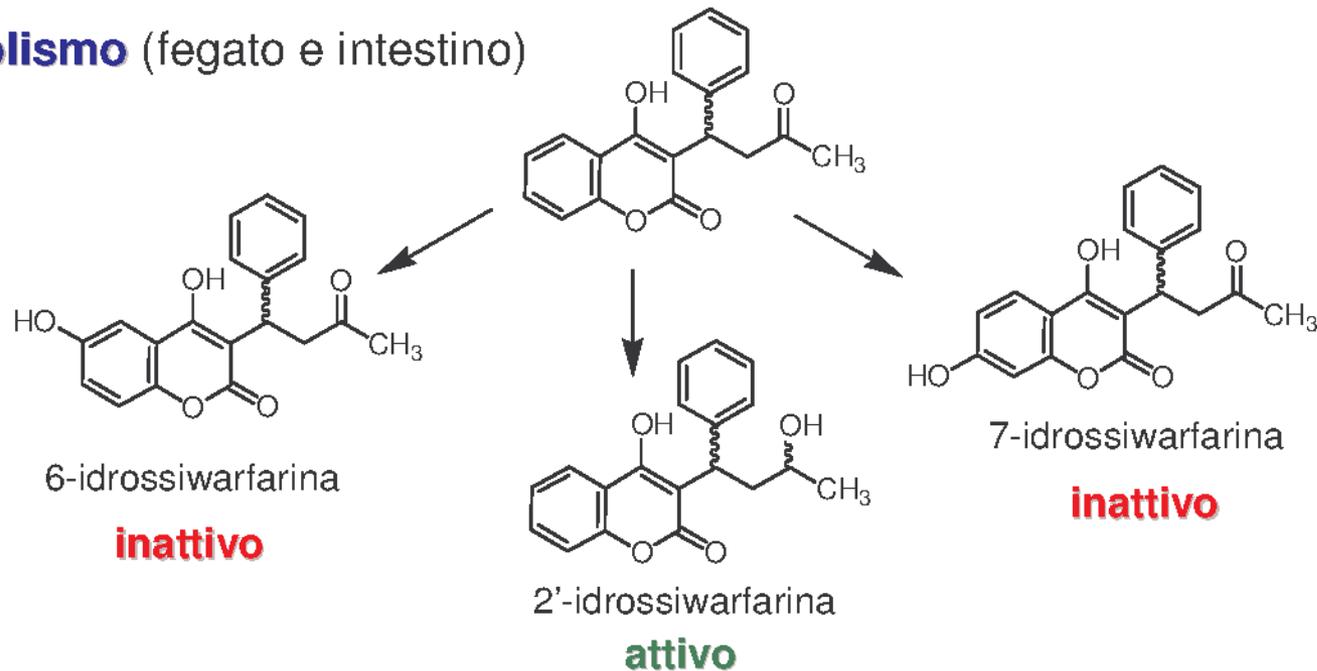
- L'effetto del warfarin si osserva normalmente dopo 4-5 giorni di terapia
- La dose è di 1.5 mg/die che determina un INR (international normalized ratio, una misura standardizzata del tempo di protrombina-TP) tra 2 e 4 (TP 1.5 –2 quello normale).
- Molte molecole interferiscono con il warfarin.
- Esistono varianti genetiche del CYP2C9 (enzima che metabolizza il warfarin). Nei pazienti con dette varianti alleliche (10-20% Caucasici), la dose deve essere diminuita per ottenere un INR tra 2 e 4. In questi pazienti aumenta il rischio di emorragie.

WARFARINA (Coumadin)

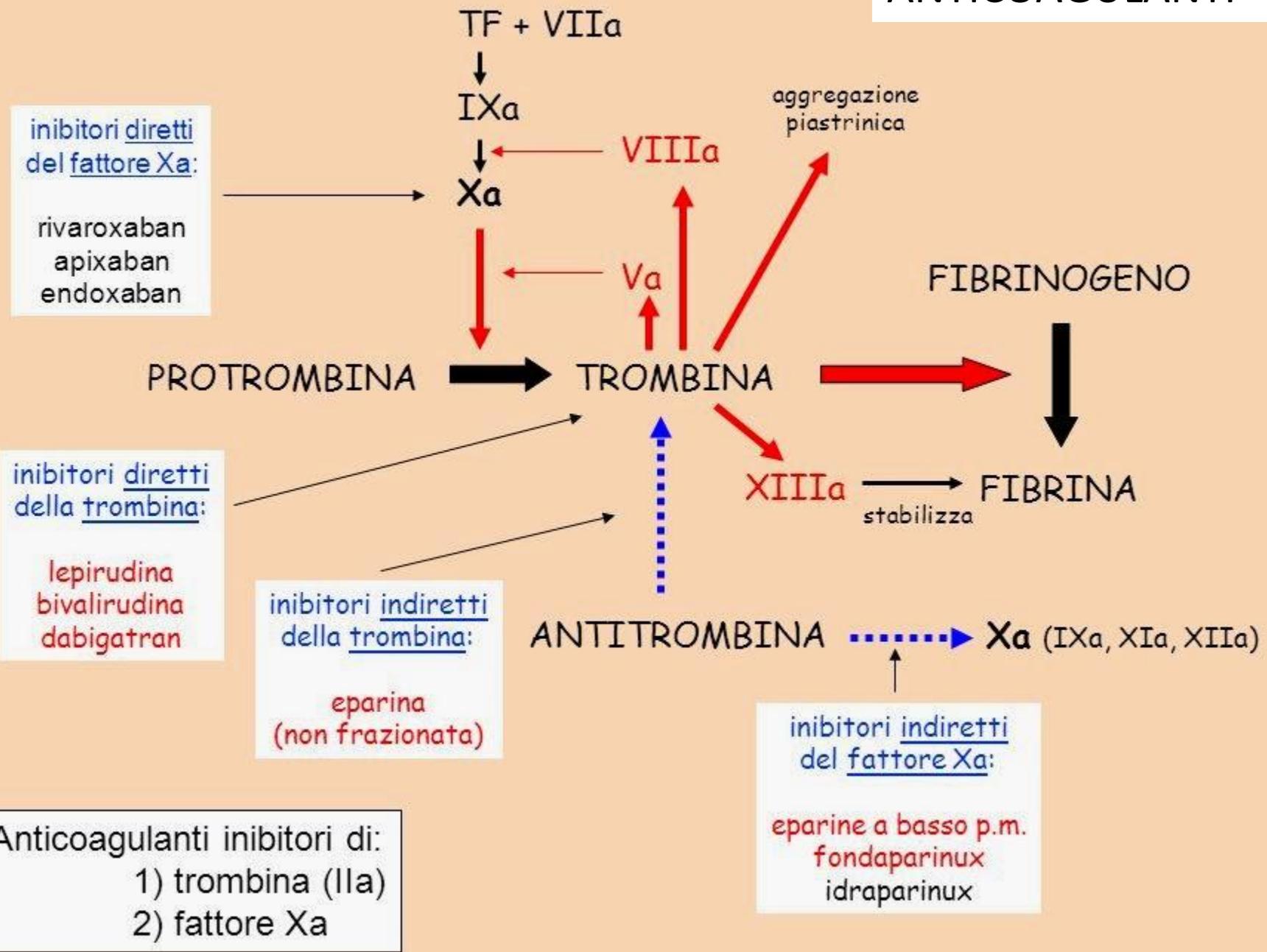
Farmacocinetica

- ❖ 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.

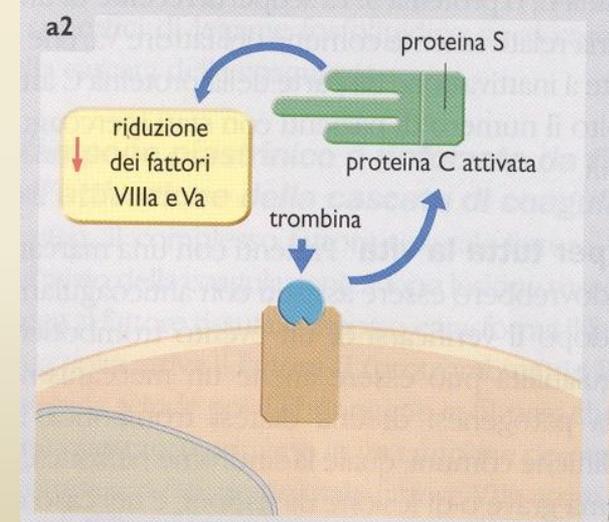
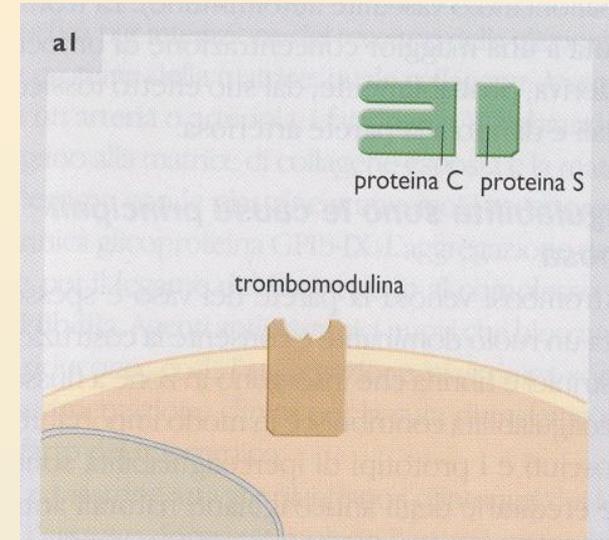
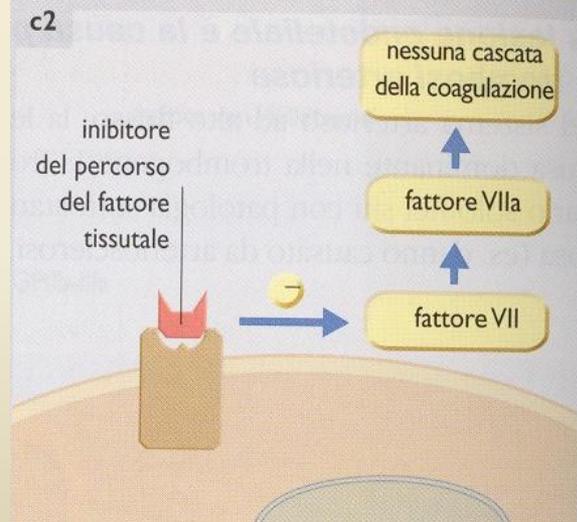
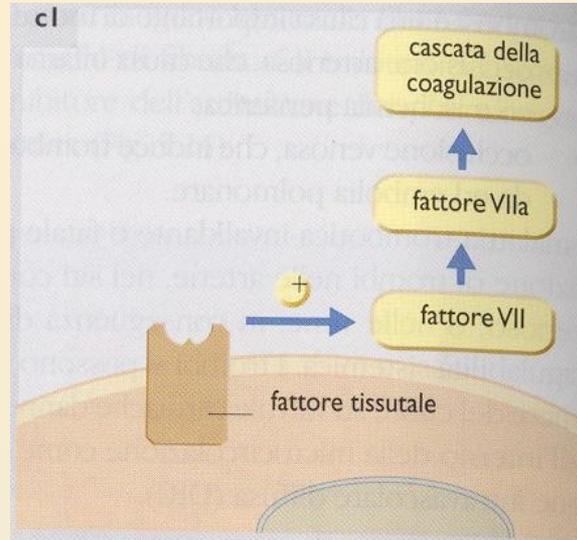
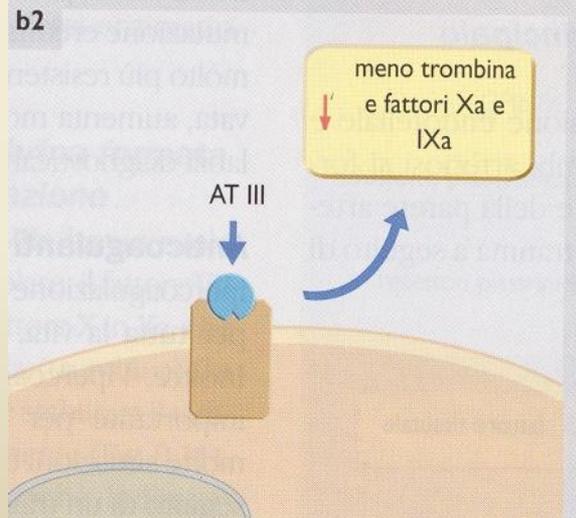
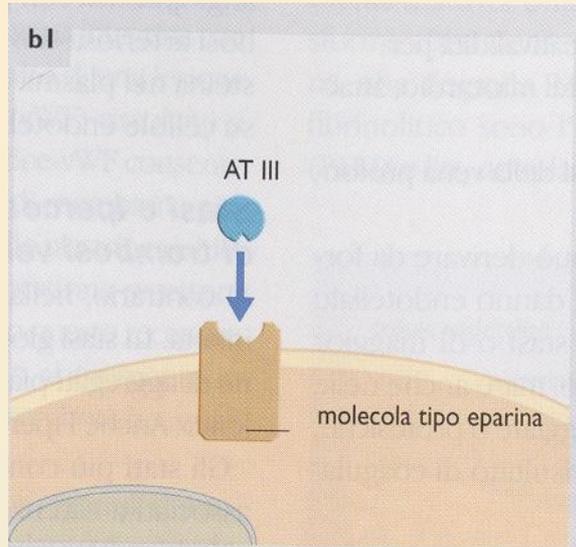
Metabolismo (fegato e intestino)



ANTICOAGULANTI

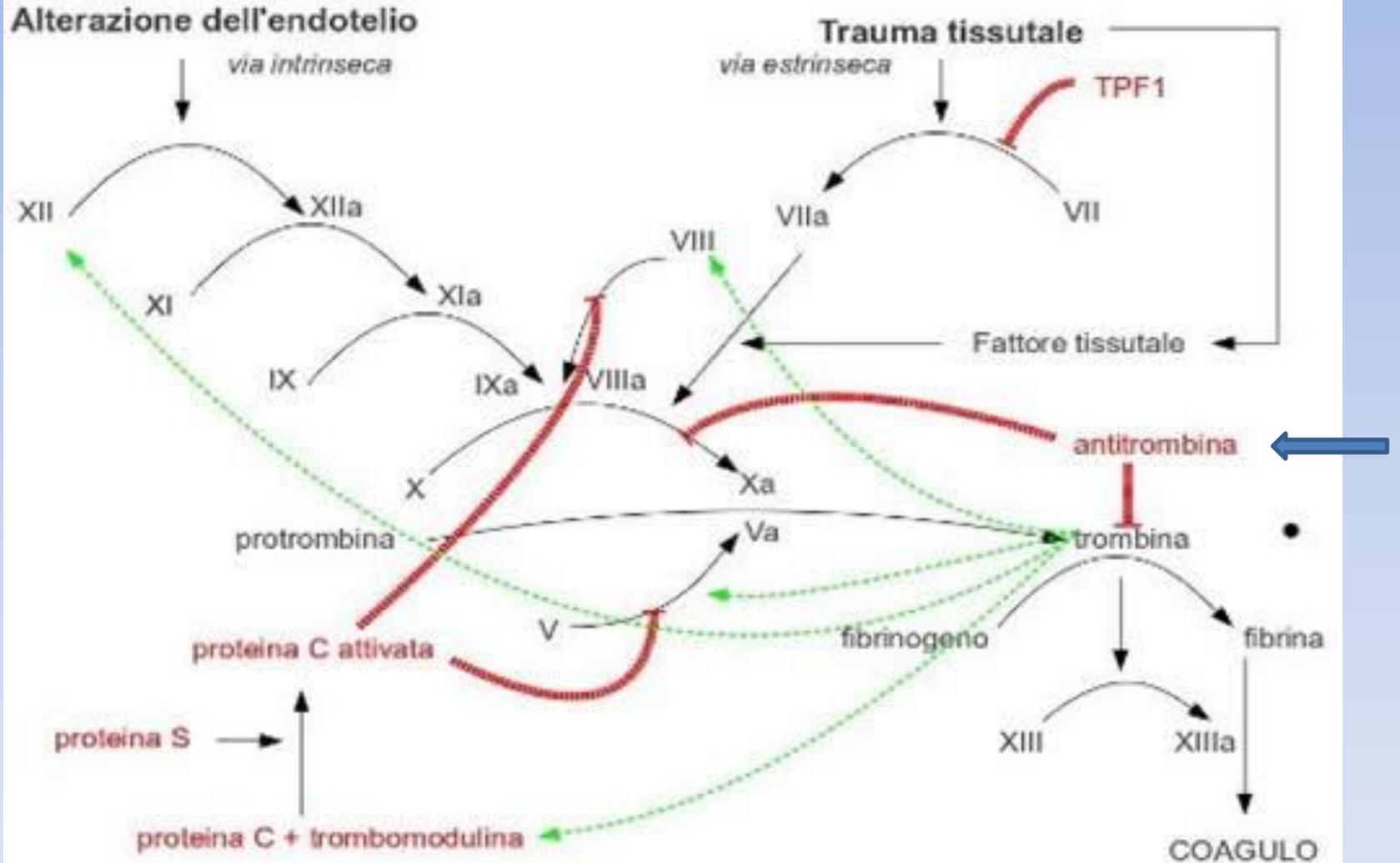


ANTI-COAGULANTI NATURALI



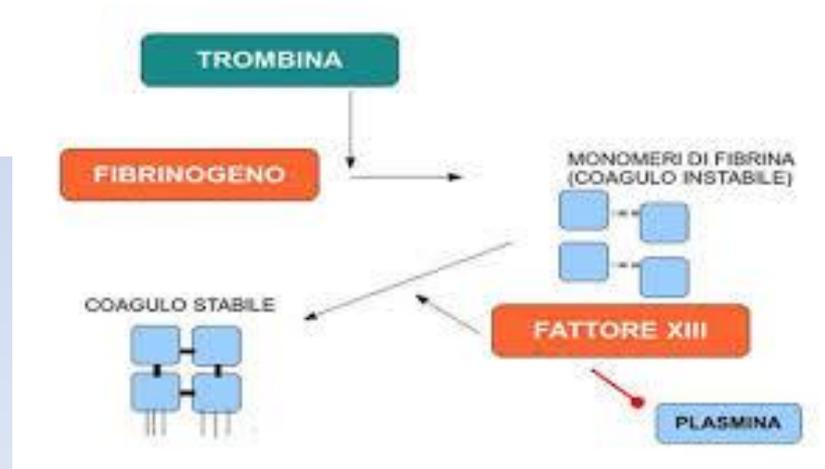
La trombomodulina funziona come cofattore della trombina nel processo di attivazione della proteina C, che inattivando proteoliticamente i fattori V e VIII attivati, espleta un ruolo anticoagulante

LA CASCATA DELLA COAGULAZIONE



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

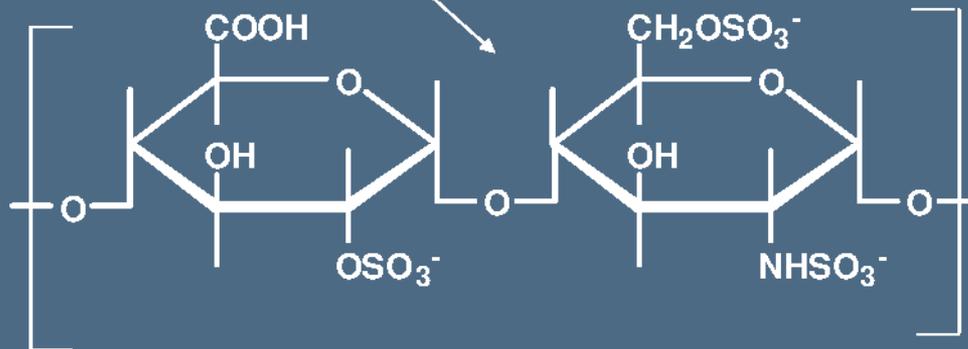


EPARINE

- ✓ 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



Eparina: ac. glucuronico - 2-D-glucosamina

Infusione *i.v.*

Iniezione *i.v.*

Iniezione subcutanea

❖ **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

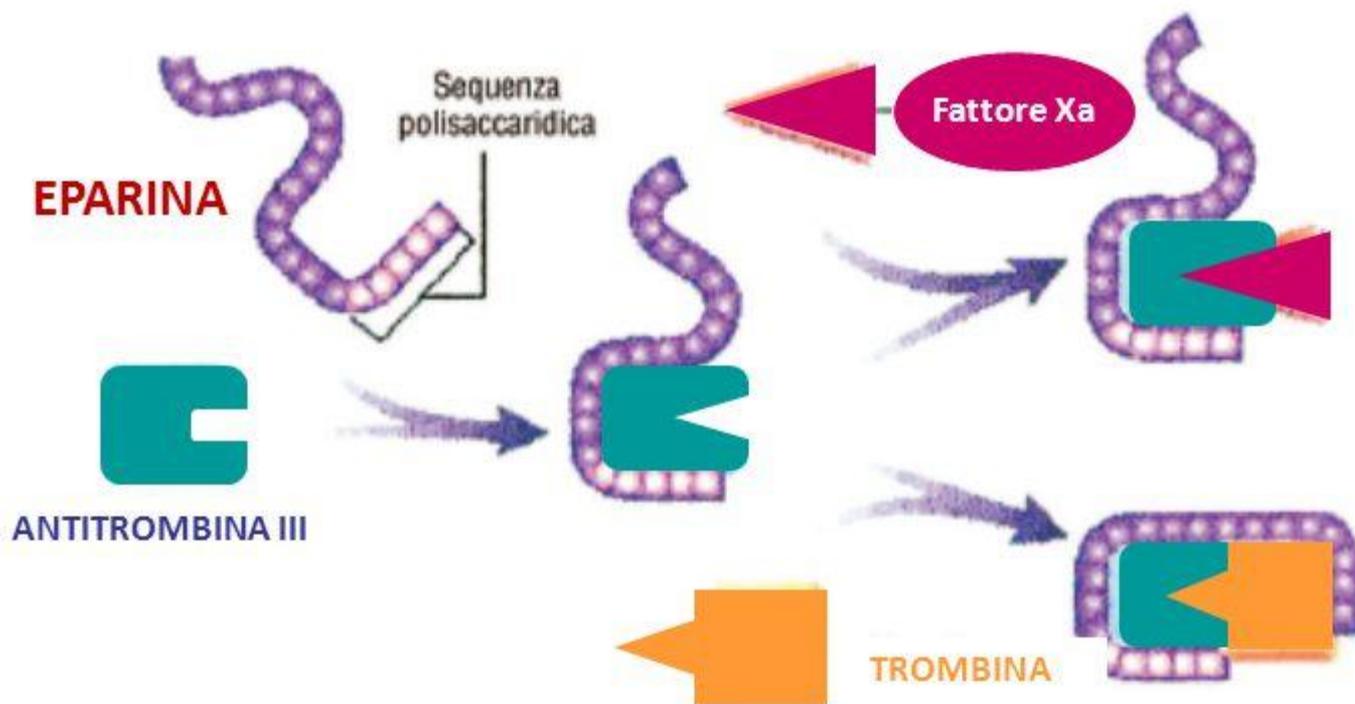
Attività dovuta sostanzialmente al **legame con l'ATIII** e alla **velocità di clearance del complesso T-ATIII-Eparina**.

Effetto secondario: attiva la lipolisi (ipolipemizzante, chiarificante)

L'EPARINA ed il legame con l'ANTITROMBINA III

L'AT III è una proteasi serinica, sintetizzata dal fegato, che inattiva la trombina e i fattori Xa, IXa, XIa, XIIa, callicreina e VIIa della coagulazione.

L'interazione con l'eparina induce una modificazione di conformazione dell'AT III, che accelera la sua azione inibitrice sulla trombina, sul fattore IXa e sul fattore Xa.



L'azione dell'eparina consiste nel fornire sia alla trombina che all'AT III un substrato dove enzima ed antienzima si legano per formare un complesso terziario.

Una volta che la trombina si è legata all'AT III, l'eparina si distacca dal complesso rendendosi disponibile per un'altra molecola di AT III.

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

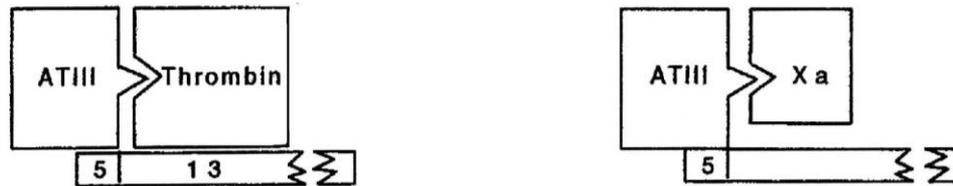
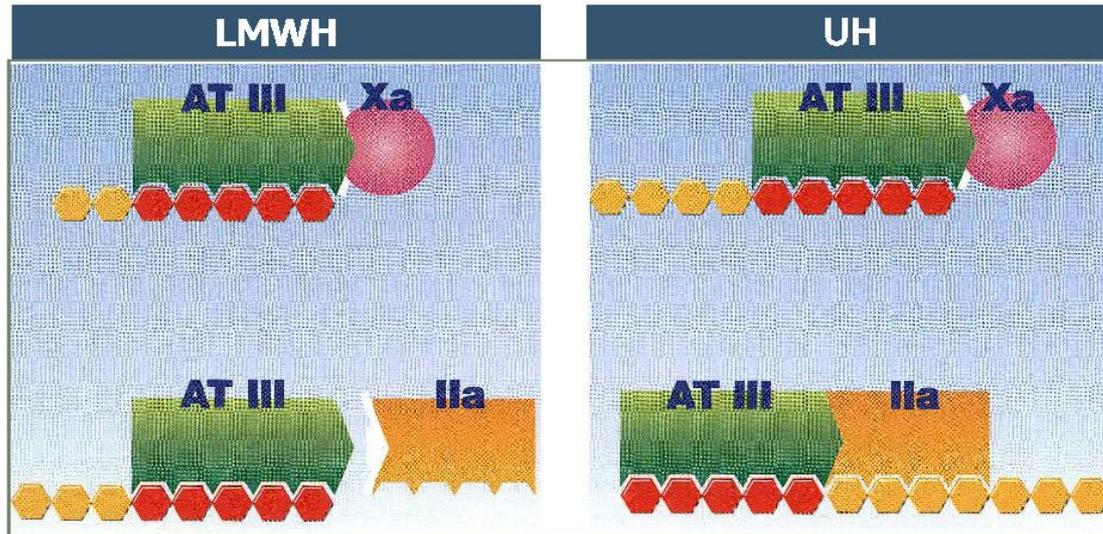
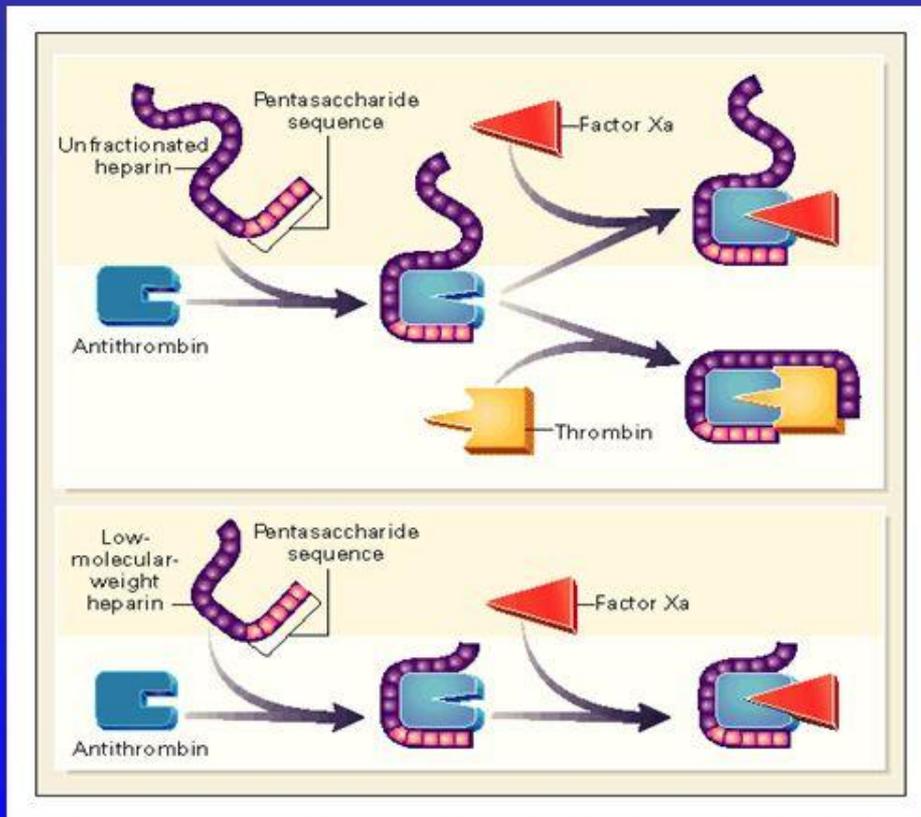


Illustrazione schematica dell'interazione con l'ATIII di LMWH e UH e conseguente inibizione dei fattori Xa e IIa



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).

Eparine: meccanismo d'azione



- L'attività anticoagulante dell'eparina è mediata da:
- presenza di antitrombina (AT III) nel sangue
 - sequenza pentasaccaridica nelle molecole di eparina

L'ATIII inibisce alcuni fattori della coagulazione attivati

Il legame eparina-ATIII ne accelera la attività inibitoria di almeno 1.000 volte

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)**

Tabella 19.3 Principali limitazioni degli agenti anticoagulanti attualmente usati per il trattamento del tromboembolismo venoso (oltre al rischio di sanguinamento).

Eparina non frazionata

Via di somministrazione parenterale
Piastrinopenia da eparina (rischio elevato)
Incapacità di inattivare la trombina legata alla fibrina e il FXa legato alle piastrine
Biodisponibilità variabile
Origine animale

Eparine a basso peso molecolare

Via di somministrazione parenterale
Piastrinopenia da eparina (rischio moderato)
Incapacità di inattivare la trombina legata alla fibrina e il FXa legato alle piastrine
Rischio di sanguinamento in pazienti con insufficienza renale
Origine animale

Fondaparinux

Via di somministrazione parenterale
Rischio di sanguinamento in pazienti con insufficienza renale

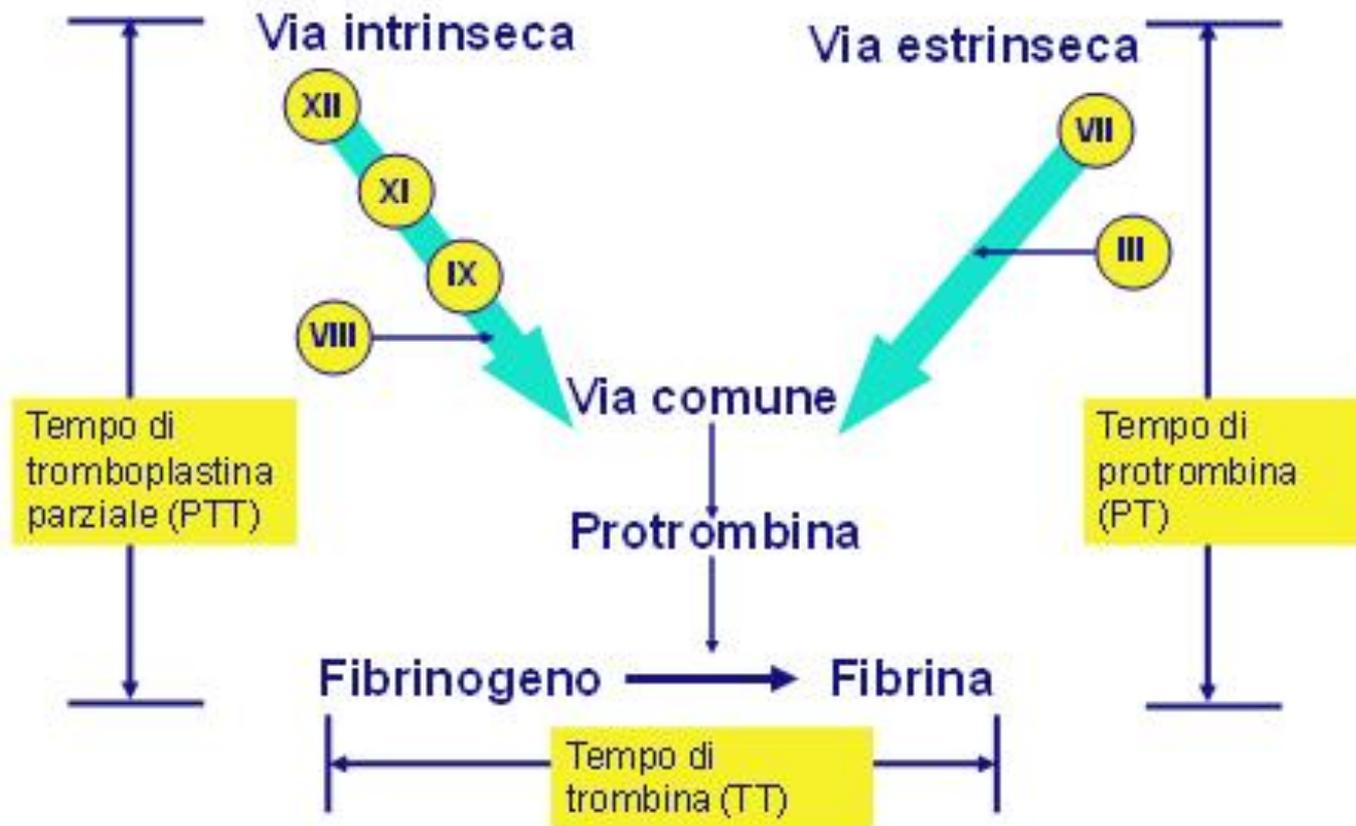
Warfarin e antagonisti della vitamina K

Lento inizio di azione, lenta cessazione dell'effetto anticoagulante
Intervallo terapeutico ristretto
Necessità di controllo laboratoristico e aggiustamento di dose
Multiple interazioni alimentari e farmacologiche
Riduzione dei livelli di anticoagulanti naturali (proteina C e proteina S)

Modificata da Franchini e Mannucci, *European Journal of Internal Medicine* 2012; 23:692.

Tabella 19.3 Principali limitazioni degli agenti anticoagulanti attualmente usati per il trattamento del tromboembolismo venoso (oltre al rischio di sanguinamento).

Significato dei principali test emocoagulativi



In trattamento con Eparine a basso PM non servono controlli (solo i primi 2 giorni emocromo e conta piastrinica). Con Eparina classica di misura PTT.

In trattamento con Warfarin si misura PT e si accetta un INR $2 \geq 3$.
INR = rapporto internazionale normalizzato.

VIIa-TF

Antipiastrinici
(aspirina)

Dicumarolici

X

IX

Eparine a basso
peso molecolare
Fundaparinux

Dicumarolici

IXa-VIIIa

Xa-Va

Dicumarolici
Eparina ad alto
peso molecolare
Antitrombinici diretti

Protrombina

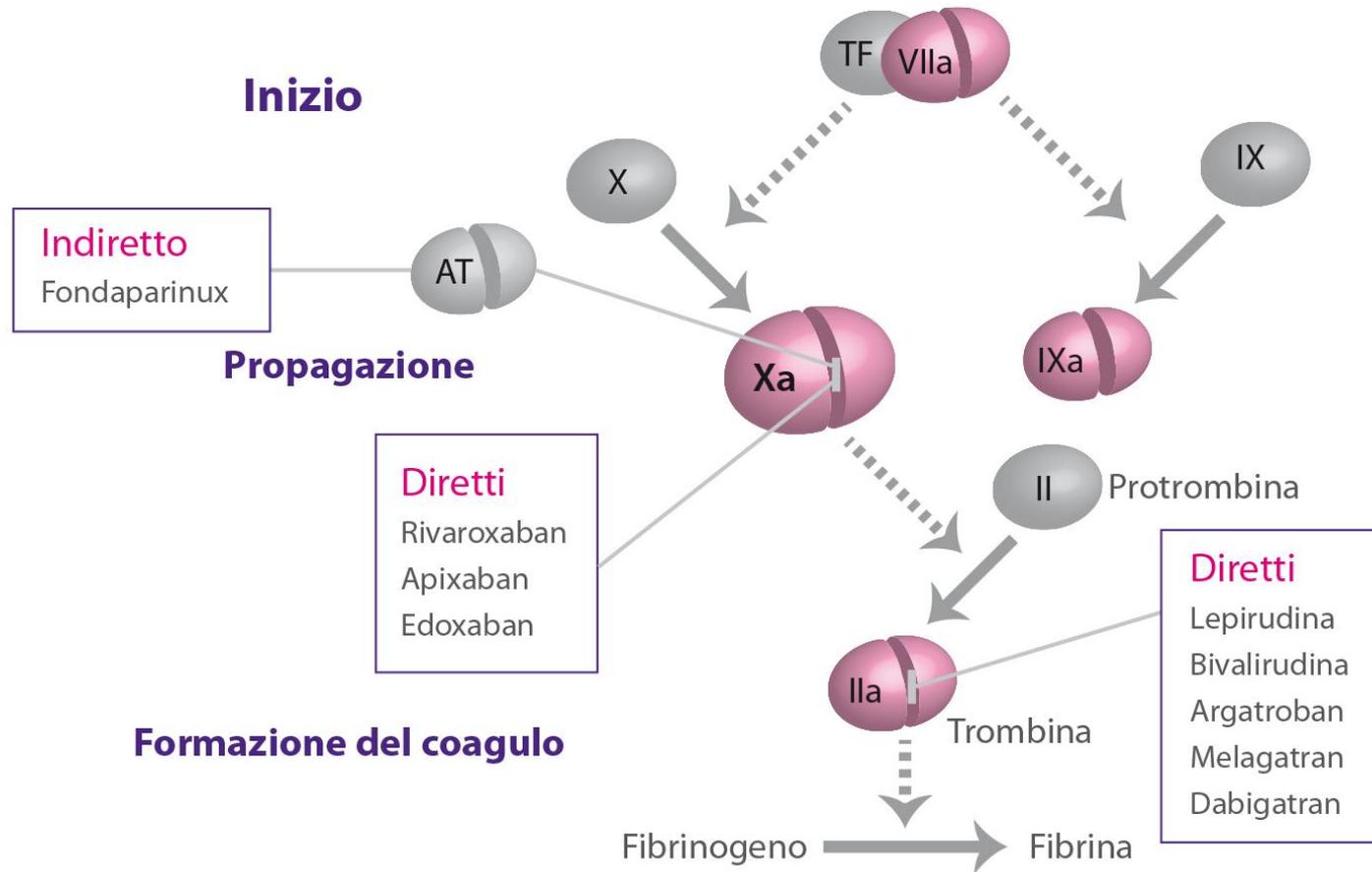
Trombina

Fibrinogeno

Fibrina

Fibrinolitici

Figura 1. Sito d'azione dei principali farmaci anticoagulanti orali diretti, inibitori della trombina o del FXa, e del fondaparinux, inibitore indiretto del FXa.



AT: antitrombina

Arixtra[®] 2,5 mg



Pentasaccaride di sintesi **fondaparinux** è il primo inibitore selettivo del fattore Xa ad aver ricevuto l'approvazione della Food and Drug Administration (FDA) per la prevenzione e il trattamento della trombosi venosa profonda, in particolare in campo di chirurgia ortopedica, e appare il competitore più promettente delle eparine a basso peso molecolare).

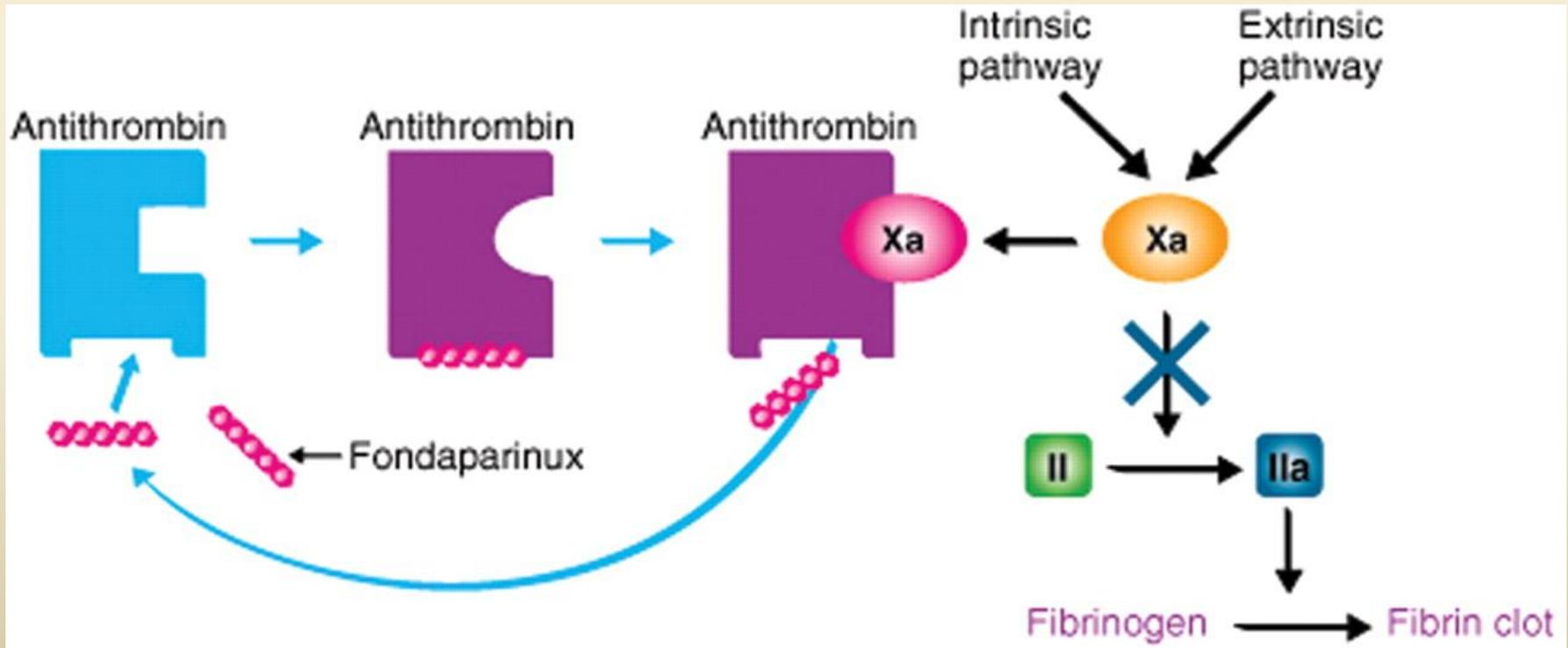


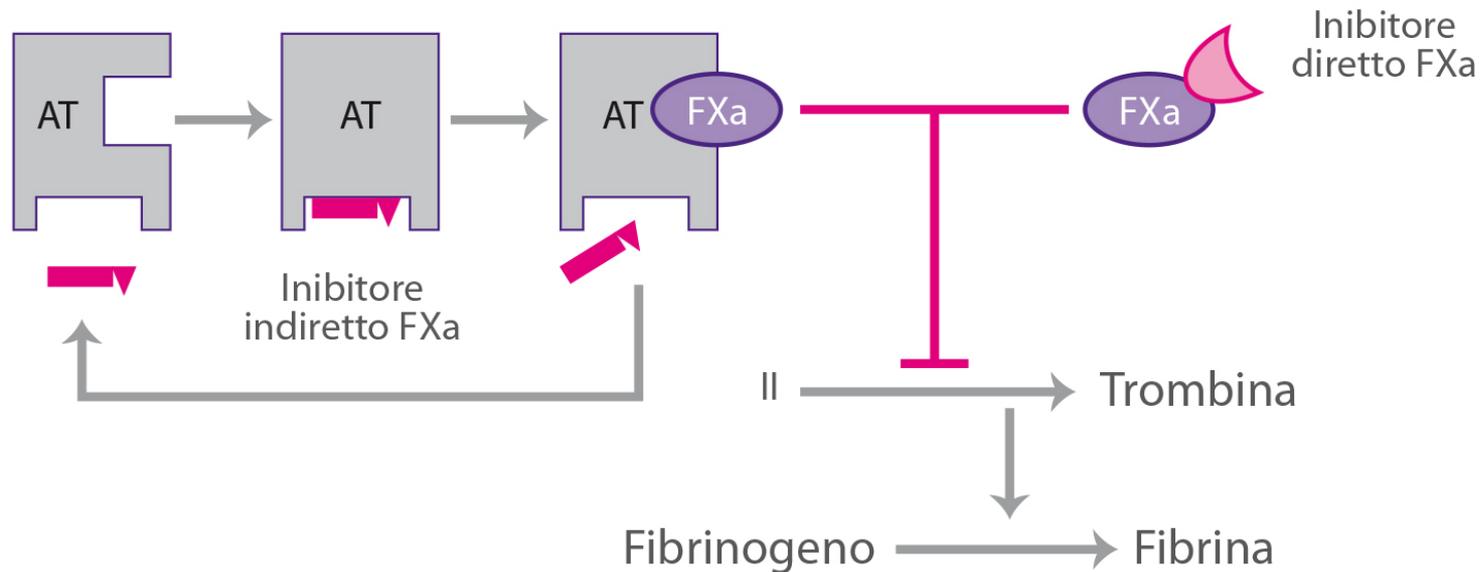
Figura 2. Meccanismo d'azione degli inibitori diretti ed indiretti del fattore Xa (FXa).

Indiretti

Si legano ad AT e ne potenziano l'attività verso il FXa (es. fondaparinux, eparine)

Diretti

Si legano direttamente al sito attivo del FXa, bloccando l'interazione con il substrato (es. rivaroxaban, apixaban, edoxaban)



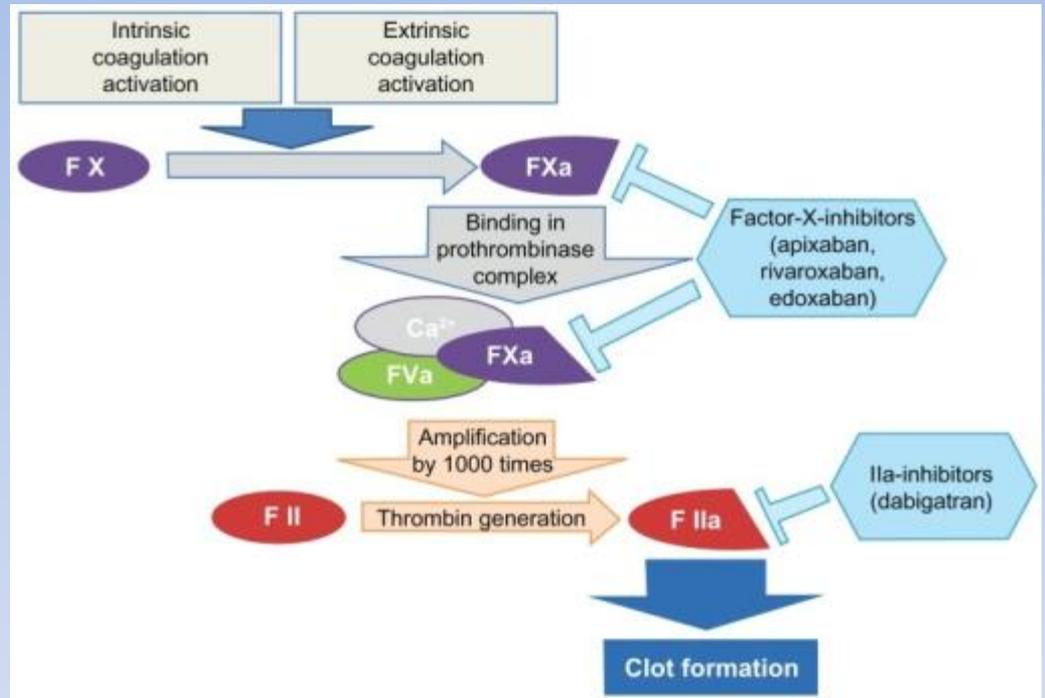
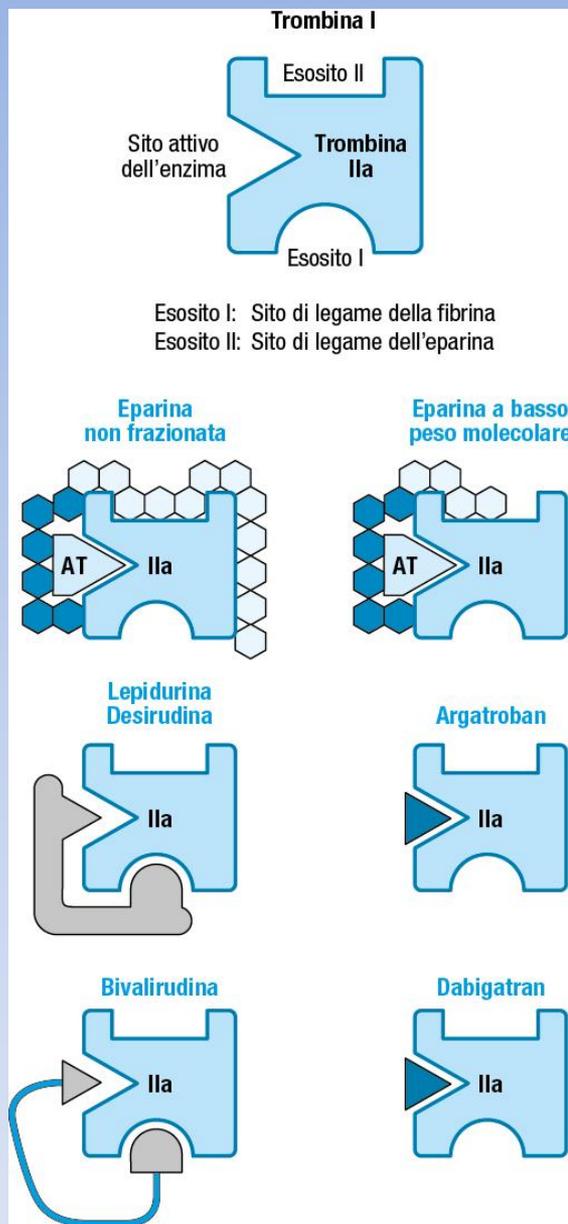
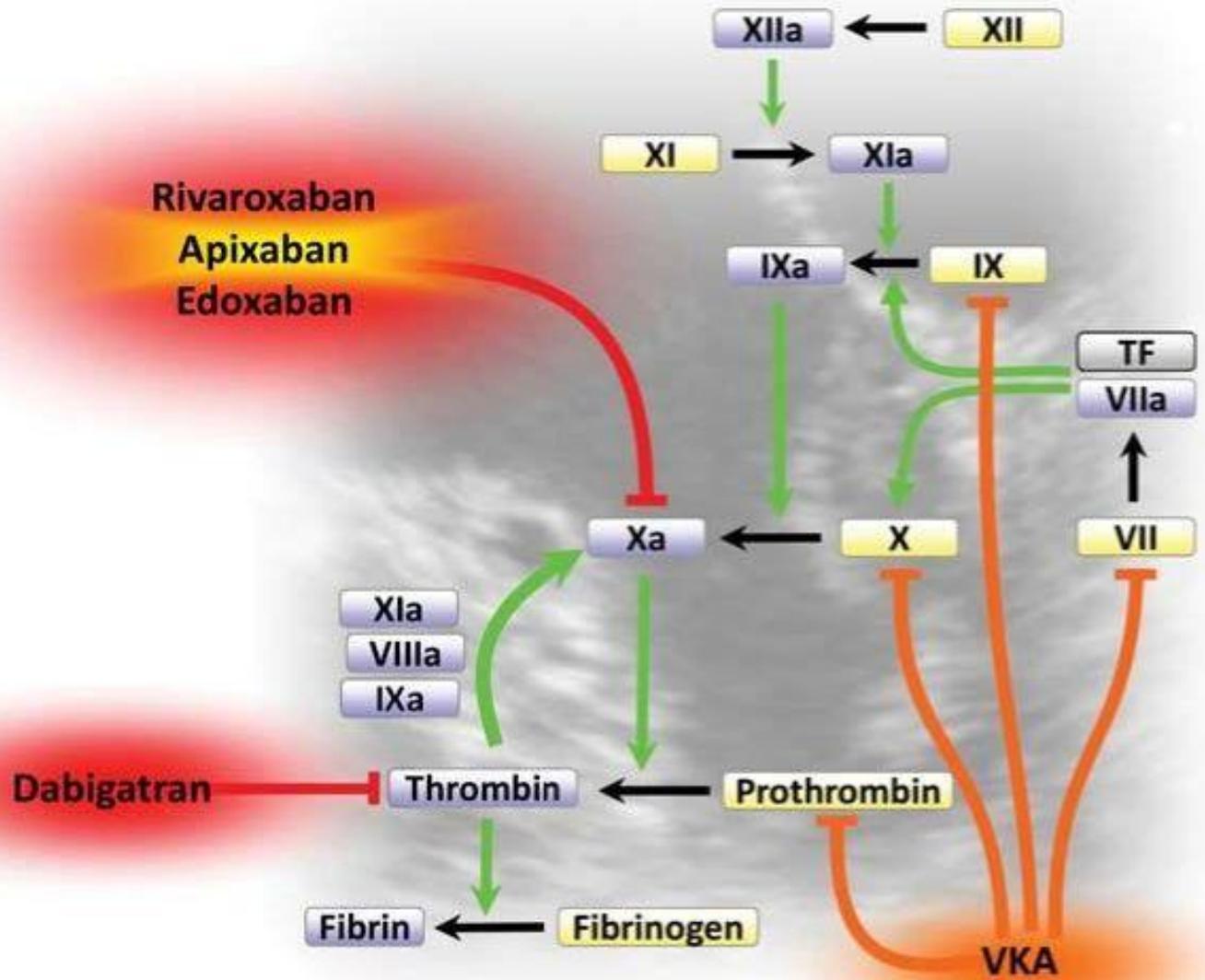
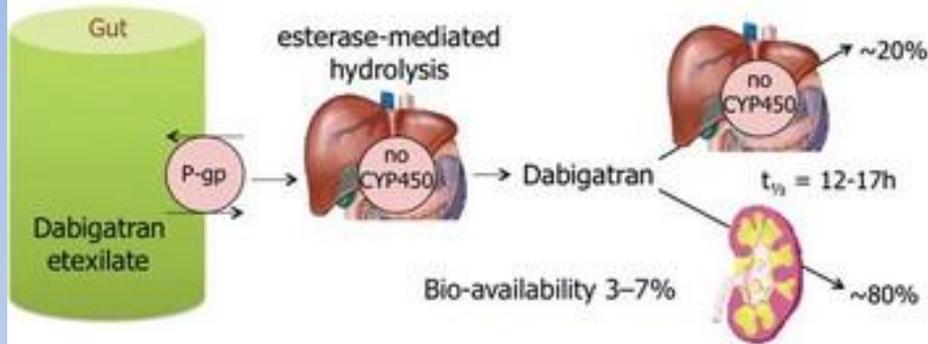


Figura 19.6 Inibitori diretti della trombina parenterali e orali a confronto con le eparine.

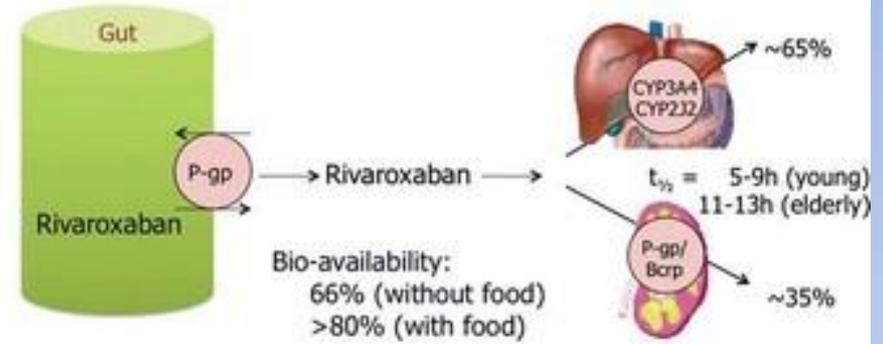


Farmacocinetica dei nuovi inibitori diretti della trombina orali

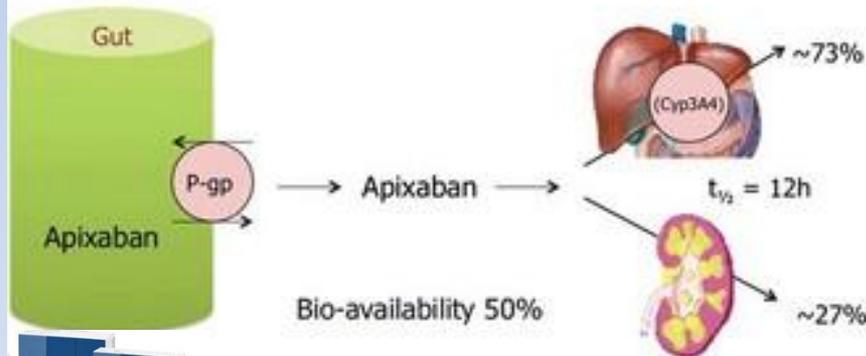
Dabigatran



Rivaroxaban



Apixaban



Edoxaban

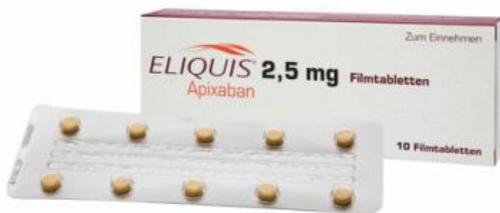
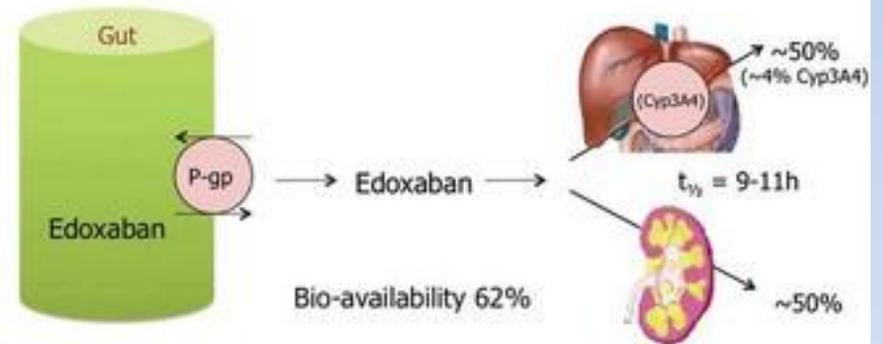


Tabella 2. Caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche degli anticoagulanti orali diretti

	Dabigatran	Rivaroxaban	Aplixaban	Edoxaban
Target	Fattore IIa	Fattore Xa	Fattore Xa	Fattore Xa
Profarmaco	SI	No	No	No
T _{max} (ore)	1.5-3	2-4	1-3	1-2
VD (litri)	50-70	50	Circa 23	>300
Emivita (ore)	12-17	5-13	9-14	9-11
Biodisponibilità %	6.5	80-100 [*]	>50	45
Legame con proteine %	35	92-95	87	40-59
Metabolismo	Coniugazione	CYP3A4, CYP2J2	CYP3A4, CYP2J2	CYP3A4
Eliminazione	80% renale	66% renale (33% metabolita attivo)	25% renale	35% renale
Effetto del cibo	T _{max} ritardata; C _{max} e AUC invariate	T _{max} ritardata; C _{max} e AUC aumentate ^{**}	T _{max} ritardata; C _{max} e AUC invariate	T _{max} ritardata; C _{max} e AUC invariate
Substrato per CYP3A4	No	SI	SI	SI
Substrato per P-gp	SI, dabigatran etexilato	SI	SI	SI
Interazioni con farmaci	Inibitori/induttori potenti della P-gp	Inibitori potenti CYP3A4 della P-gp e induttori della P-gp	Inibitori potenti CYP3A4 e della P-gp e induttori della P-gp	Non note, verosimilmente simili agli altri inibitori del FXa

VD: volume di distribuzione; P-gp: P-glicoproteina.

^{*}dosi ≥15 mg necessitano di assunzione concomitante di cibo per mantenere tale biodisponibilità

^{**}dosi ≥15 mg

Tabella 19.4 Principali caratteristiche dei nuovi anticoagulanti orali inibitori diretti della trombina e del fattore Xa, a confronto con il warfarin.

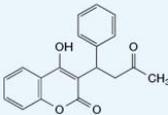
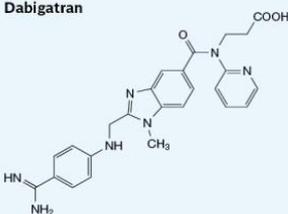
Farmaco	Caratteristiche	
Antagonisti della vitamina K		
Warfarin 	Meccanismo d'azione	Inibizione della sintesi epatica di fattori vitamina K-dipendenti
	Assorbimento con il cibo	Nessun effetto sostanziale
	Assunzione con il cibo raccomandata	No
	Tempo per C _{max} (h)	72-96
	Dose terapeutica raccomandata e frequenza	Dosaggio aggiustato secondo INR; 1 v/die
	Profarmaco	No
	Biodisponibilità (%)	100
	Emivita (h)	20-60
	Metabolismo CYP	CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4
	Escrezione renale	1% escreto immodificato nelle urine
Monitoraggio	Necessario, mediante INR	
Inibitori diretti della trombina		
Ximelagatran (Ritirato dal commercio) 	Meccanismo d'azione	Inibizione diretta della trombina (FIIa)
	Assorbimento con il cibo	ND
	Assunzione con il cibo raccomandata	ND
	Tempo per C _{max} (h)	1,6-1,9
	Dose terapeutica raccomandata e frequenza	ND
	Profarmaco	Sì
	Biodisponibilità (%)	20
	Emivita (h)	4-5
	Metabolismo CYP	ND
	Escrezione renale	Principale via di escrezione
Monitoraggio	Non necessario	
Dabigatran 	Meccanismo d'azione	Inibizione diretta della trombina (FII) libera e legata al coagulo
	Assorbimento con il cibo	Nessun effetto
	Assunzione con il cibo raccomandata	No
	Tempo per C _{max} (h)	2-3
	Dose terapeutica raccomandata e frequenza	110 o 150 mg; 2 v/die
	Profarmaco	Sì
	Biodisponibilità (%)	6,5
	Emivita (h)	14-17
	Metabolismo CYP	No
	Escrezione renale	80%
Monitoraggio	Necessario solo in caso di insufficienza renale (tempo di coagulazione da ecarina)	

Tabella 19.4 Principali caratteristiche dei nuovi anticoagulanti orali inibitori diretti della trombina e del fattore Xa, a confronto con il warfarin.

Inibitori diretti del fattore Xa

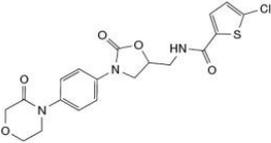
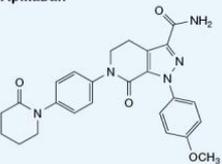
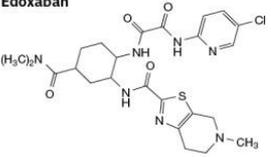
Rivaroxaban	
	<p>Meccanismo d'azione: Inibizione diretta del FXa</p> <p>Assorbimento con il cibo: Aumento del 39%</p> <p>Assunzione con il cibo raccomandata: Raccomandata</p> <p>Tempo per C_{max} (h): 0,5-3</p> <p>Dose terapeutica raccomandata e frequenza: 20 mg; 1 v/die</p> <p>Profarmaco: No</p> <p>Biodisponibilità (%): 80</p> <p>Emivita (h): 5-9 (9-13 nell'anziano)</p> <p>Metabolismo CYP: CYP3A4/A5, CYP2J2</p> <p>Escrezione renale: 66%</p> <p>Monitoraggio: Non necessario. In caso di emorragia o insufficienza renale si possono utilizzare test FXa-dipendenti</p>
Apixaban	
	<p>Meccanismo d'azione: Inibizione diretta del FXa</p> <p>Assorbimento con il cibo: Nessun effetto</p> <p>Assunzione con il cibo raccomandata: No</p> <p>Tempo per C_{max} (h): 3</p> <p>Dose terapeutica raccomandata e frequenza: 5 mg; 2 v/die</p> <p>Profarmaco: No</p> <p>Biodisponibilità (%): 66</p> <p>Emivita (h): 8-13</p> <p>Metabolismo CYP: CYP3A4, CYP1A2, CYP2J2</p> <p>Escrezione renale: 25%</p> <p>Monitoraggio: Non necessario. In caso di emorragia o insufficienza renale si possono utilizzare test FXa-dipendenti</p>
Edoxaban	
	<p>Meccanismo d'azione: Inibizione diretta del FXa</p> <p>Assorbimento con il cibo: Aumento del 6-22%</p> <p>Assunzione con il cibo raccomandata: Non raccomandazioni ufficiali</p> <p>Tempo per C_{max} (h): 1,5</p> <p>Dose terapeutica raccomandata e frequenza: 30 mg o 60 mg; 1 v/die</p> <p>Profarmaco: No</p> <p>Biodisponibilità (%): 50</p> <p>Emivita (h): 9-11</p> <p>Metabolismo CYP: CYP3A4</p> <p>Escrezione renale: 45%</p> <p>Monitoraggio: Non necessario per la prevedibile farmacocinetica</p>

Tabella 19.4 Principali caratteristiche dei nuovi anticoagulanti orali inibitori diretti della trombina e del fattore X, a confronto con il warfarin.

Tabella 1. Principali vantaggi farmacologici degli anticoagulanti orali diretti rispetto agli antagonisti della vitamina K: implicazioni sul piano clinico

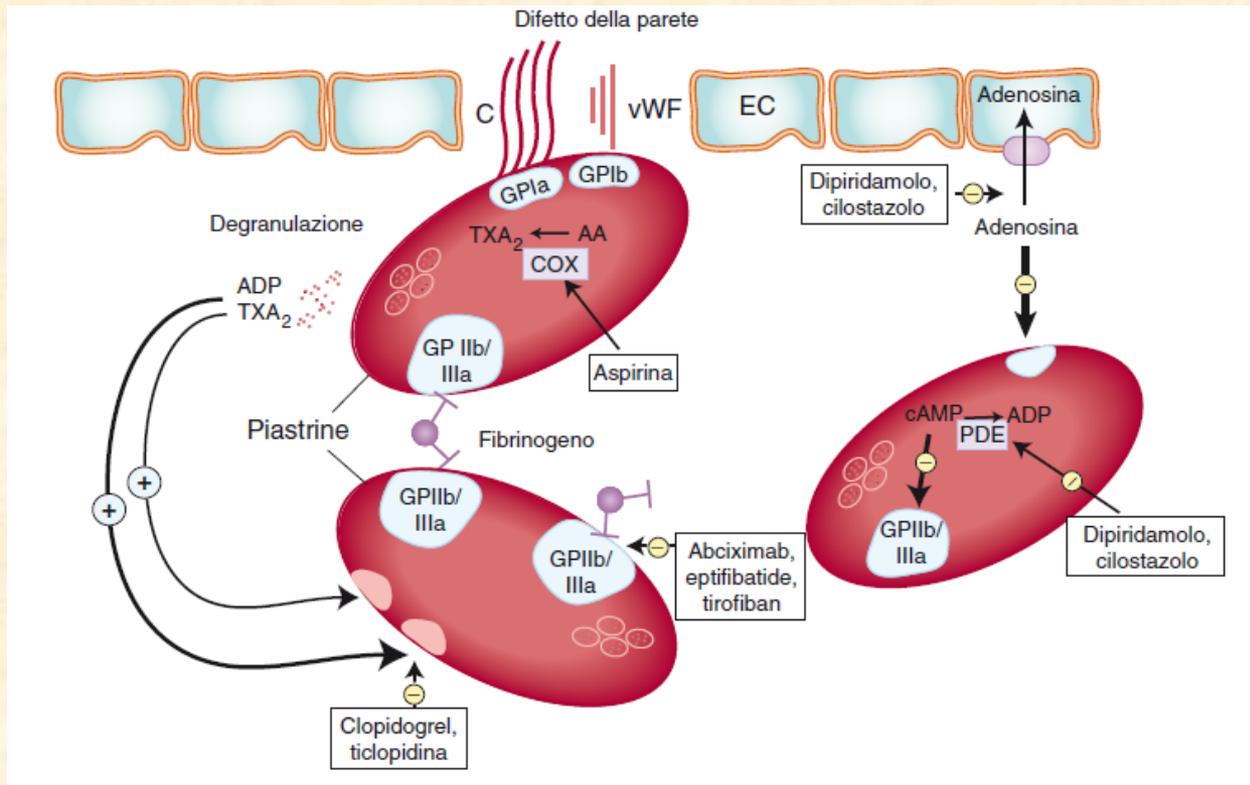
Vantaggio farmacologico	Implicazioni cliniche
Rapido inizio dell'azione	Non necessario uso di eparine o fondaparinux all'inizio della terapia (= terapia con un solo farmaco)
Effetto anticoagulante prevedibile	Non necessario monitoraggio routinario di laboratorio
Azione su singolo enzima della coagulazione	Basso rischio di effetti indesiderati per azione su altre proteine
Bassa interazione con il cibo	Non necessarie precauzioni dietetiche
Bassa interazione con farmaci	Poche restrizioni d'uso di altri farmaci

Tabella 3. Principali farmaci potenzialmente interferenti con gli anticoagulanti orali diretti, suddivisi per meccanismo di interferenza

Substrati P-gp	Inibitori P-gp	Induttori P-gp
Atorvastatina	Amlodarone	Rifampicina, cotrimazolo
Ciclosporina	Ceftriaxone, claritromicina, eritromicina	Fentoina, fenobarbital
Digossina	Ciclosporina, tacrolimus	Erba di S. Giovanni
Loperamide	Diltiazem	
Indinavir, nelfinavir, ritonavir	Dipiridamolo, propranololo	
Chinidina	Idrocortisone	
Desametasone, idrocortisone	Ketoconazolo, itraconazolo	
Vinblastina, vincristina	Nicardipina, nifedipina	
Daunorubicina, doxorubicina, etoposide	Chinina, chinidina	
	Ritonavir, sequinavir, nelfinavir	
	Tamoxifene	
	Verapamil	

ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

- 1) Farmaci attivi sulla cascata dell'acido arachidonico
 - a) acido acetilsalicilico (FANS)
 - b) inibitori del recettore P2Y₁₂ (per ADP) (irreversibili: clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) (reversibile: ticagrelor)
 - c) inibitori delle PDE (dipiridamolo)
 - d) Inibitori del recettore GPIIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban)



1) Farmaci attivi sulla cascata dell'acido arachidonico

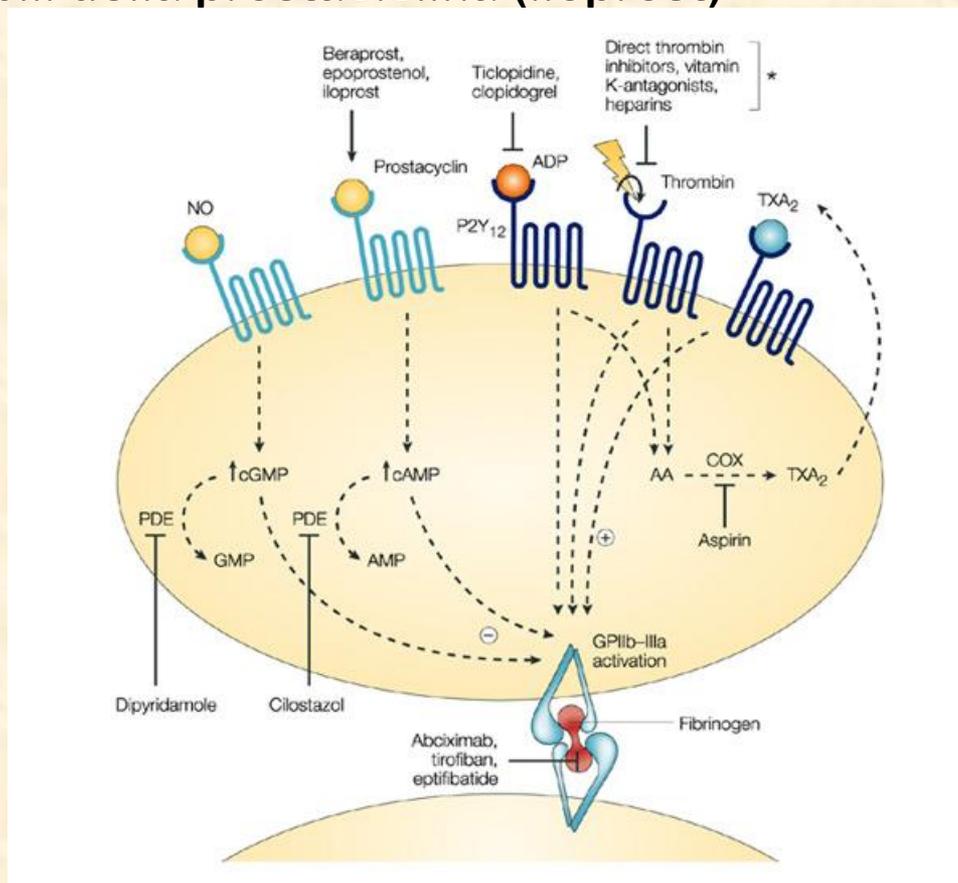
a) acido acetisalicilico

b) inibitori della trombossano A_2 (TXA_2) sintetasi (p.e. dazoxiben)

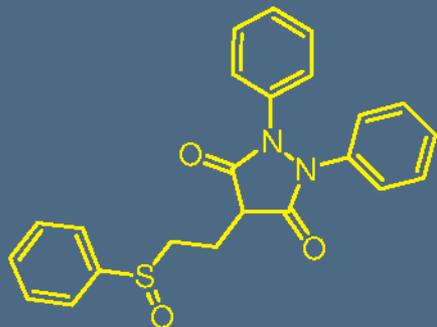
c) antagonisti del recettore per TXA_2

d) inibitori della trombossano A_2 (TXA_2) sintetasi e antagonisti del recettore per TXA_2 (p.e. ridogrel)

e) analoghi stabili della prostaciclina (iloprost)



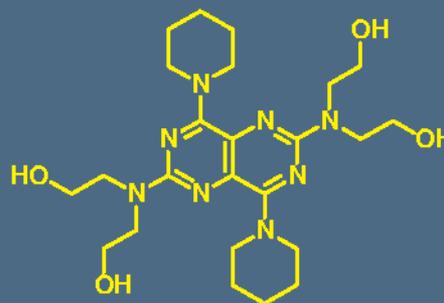
SULFINPIRAZONE



- ❖ 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

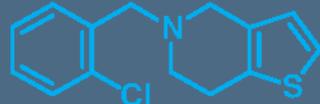
DIPIRIDAMOLO



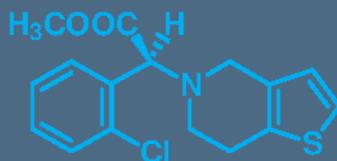
- ❑ Coronarodilatatore
- ❑ Induce aumento dei livelli di cAMP piastrinico, bloccando l'assorbimento dell'adenosina, la quale agisce sui recettori A2 stimolando l'adenilato ciclasi delle piastrine
- ❑ Usato in associazione con l'aspirina; da solo ha effetto scarso o nullo

34

TIENOPIRIDINE



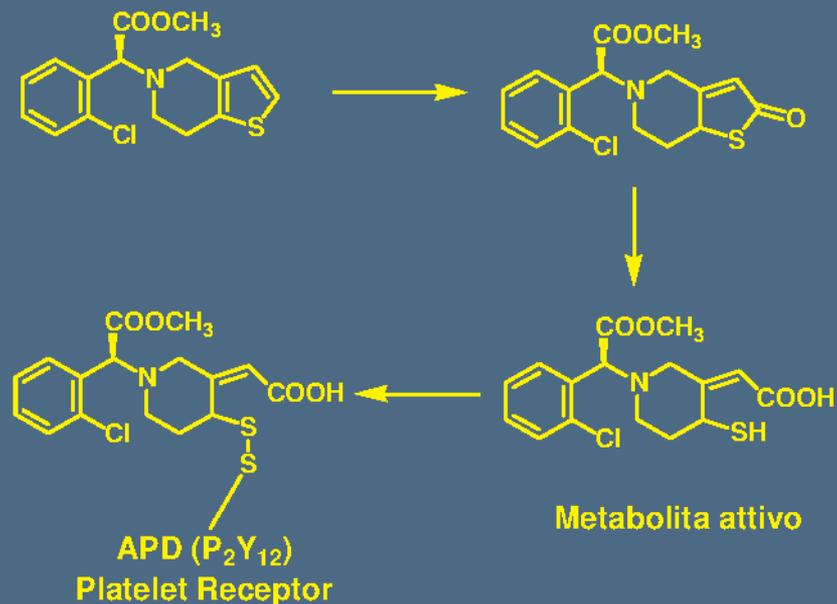
Ticlopidina



Clopidogrel
(S attivo)

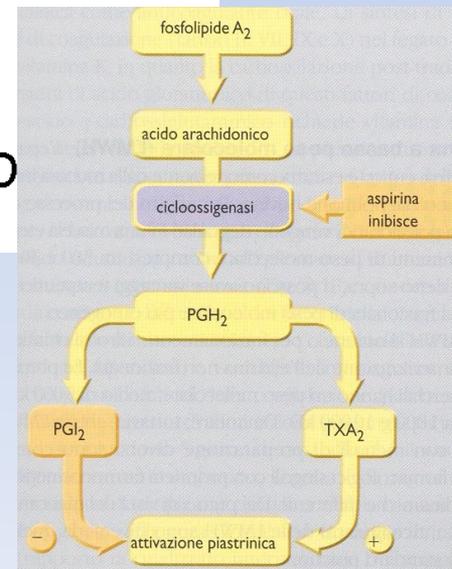
- ✓ Inibitori di aggregazione piastrinica indotta da ADP (antagonisti P₂Y₁₂)
- ✓ Indicazioni: fenomeni aterosclerotici in pazienti con infarto miocardico recente, stroke o disfunzioni arteriose periferiche. Clopidogrel in associazione con aspirina dopo impianto di stent medicato.

Metabolismo e meccanismo d'azione del Clopidogrel



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



> Effetto sulle piastrine nel sangue portale

Inattivazione della COX-1 perdura per tutta la vita della piastrine (7-10 g)

> Effetto sulle pro-piastrine dopo il primo passaggio

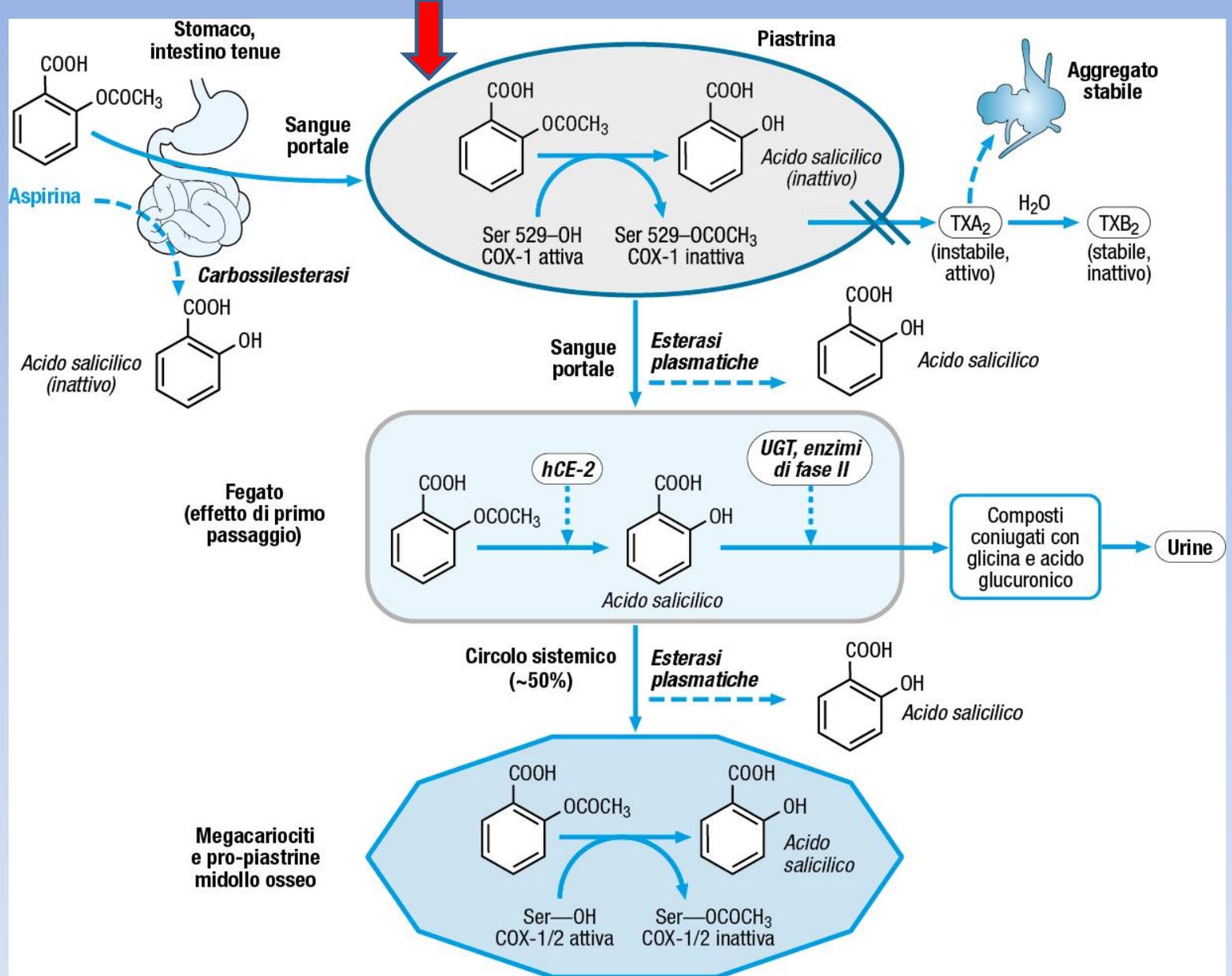
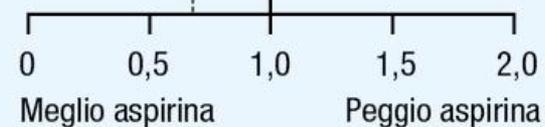


Figura 18.2 Farmacocinetica e farmacodinamica dell'acido acetilsalicilico.

Meccanismo d'azione: Aspirina si lega a Arg120 della COX e acetila irreversibilmente la Ser529 della COX-1 e la Ser516 della COX-2.

Numero di eventi vascolari maggiori (%)

	Numero degli studi inclusi	Pazienti assegnati ad aspirina	Controlli corrispondenti	Osservati-attesi	Varianza	Odds ratio (99% CI)		Riduzione % OR (ES)
						Aspirina	Controllo	
Aspirina (mg/die):								
500-1500	34	1621/11251 (14,5)	1930/11236 (17,2)	-147,1	707,8			19 (3)
160-325	19	1526/13240 (11,5)	1963/13273 (14,8)	219,9	742,6			26 (3)
75-150	12	366/3370 (10,9)	517/3406 (15,2)	-72,0	183,8			32 (5)
< 75	3	316/1827 (17,3)	354/1828 (19,4)	-18,9	136,5			13 (8)
Qualsiasi dose di aspirina	65	3829/29652 (12,9)	4764/29743 (16,0)	-452,3	1717,0			23 (2)

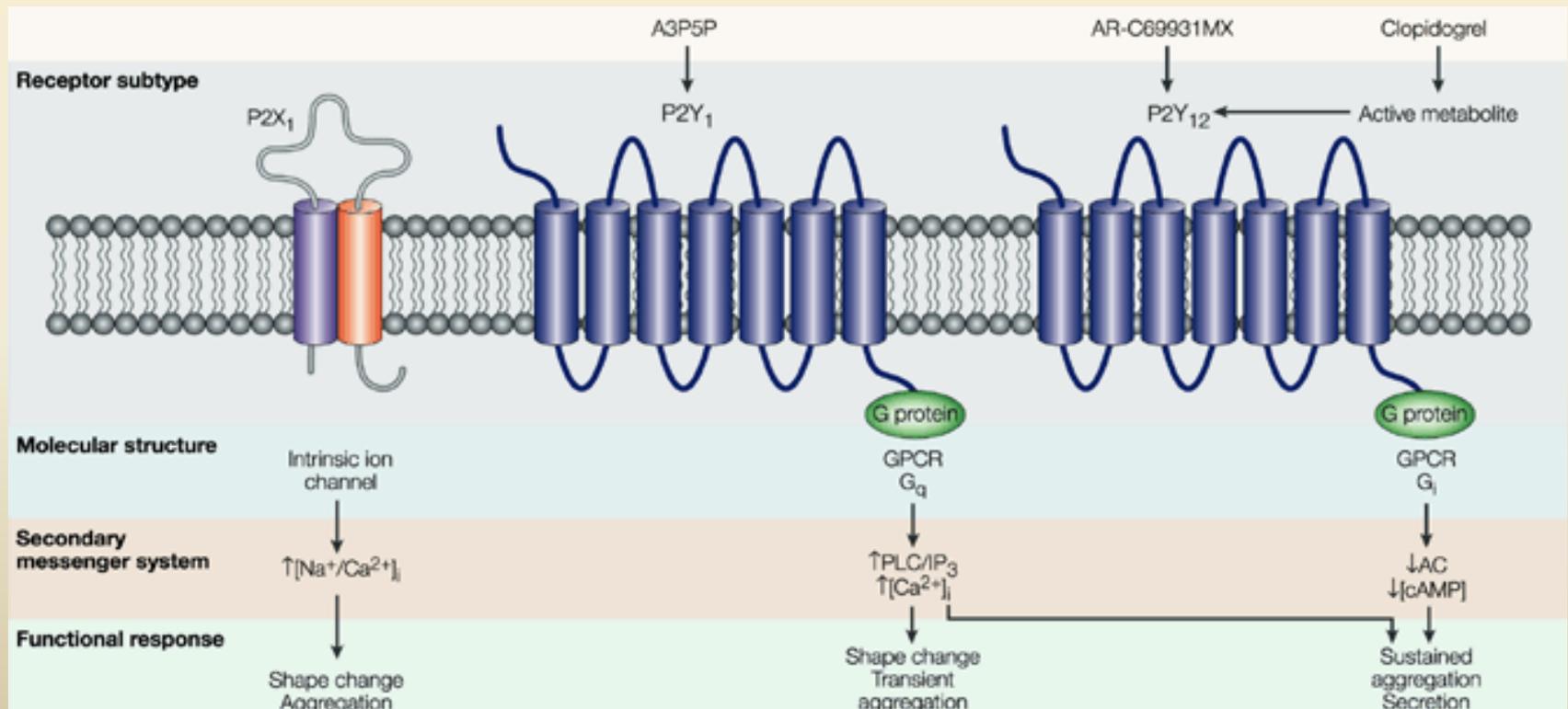
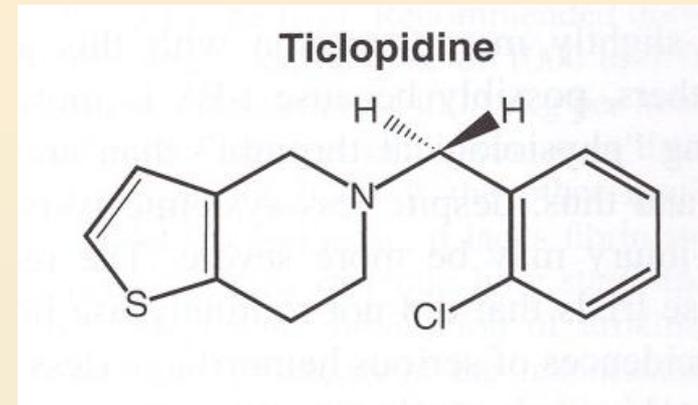
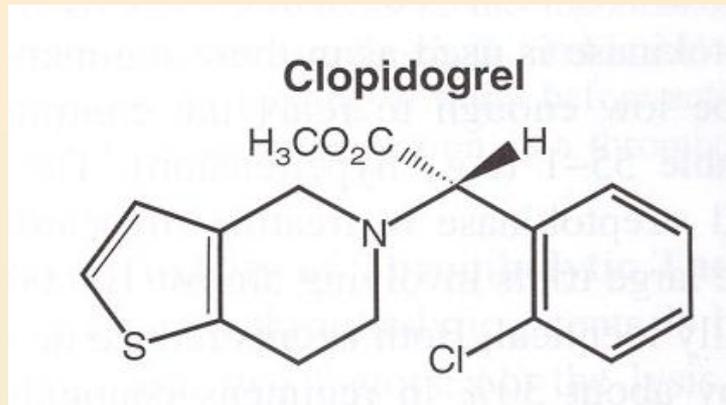


Eterogeneità della riduzione di OR tra differenti dosi di aspirina:
 $X^2 = 7,7$, $df = 3$; $P = 0,05$

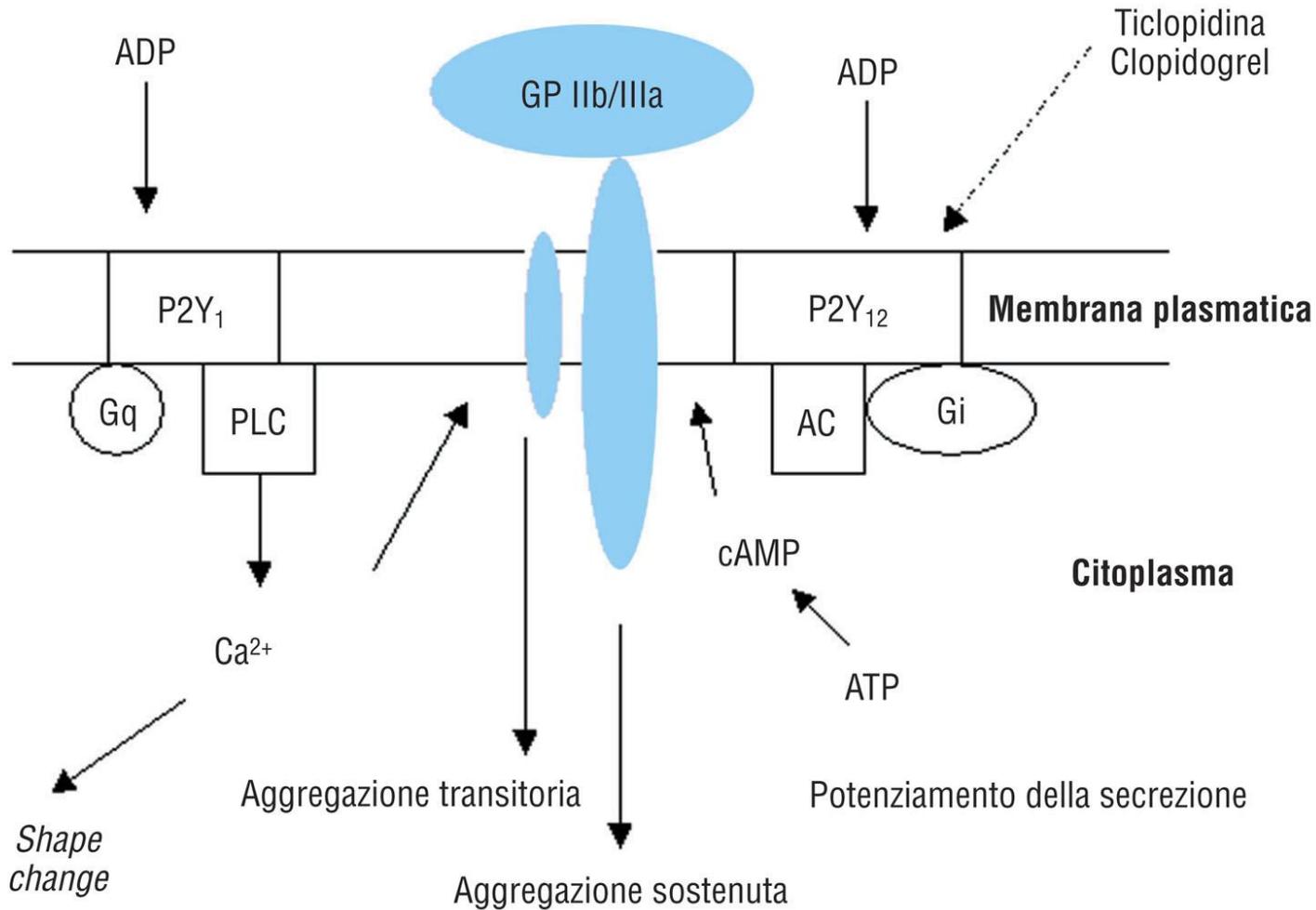
Effetto del trattamento $P < 0,0001$

Figura 18.3 Confronti indiretti della riduzione relativa del rischio di eventi vascolari maggiori e differenti dosi di aspirina in pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

Inibitori del recettore P2Y₁₂ (per ADP)



Meccanismo d'azione dei composti tienopiridinici: inibizione aggregazione piastrina ADP-dipendente



INIBITORI IRREVERSIBILI DEL P2Y₁₂

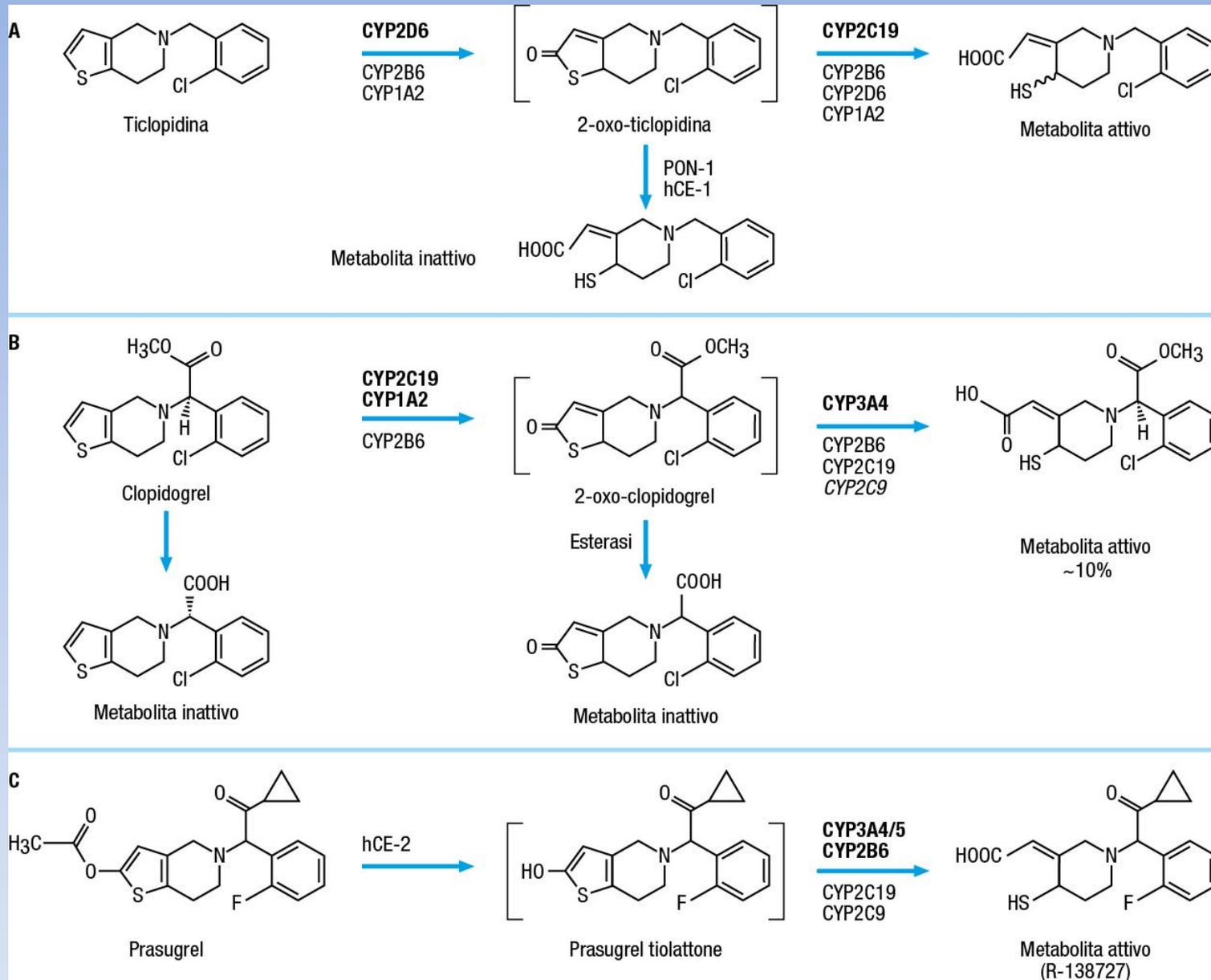


Figura 18.4 Biotrasformazione delle tienopiridine (sono tutti profarmaci attivi per via orale).

Poco usato
x tossicità
midollare

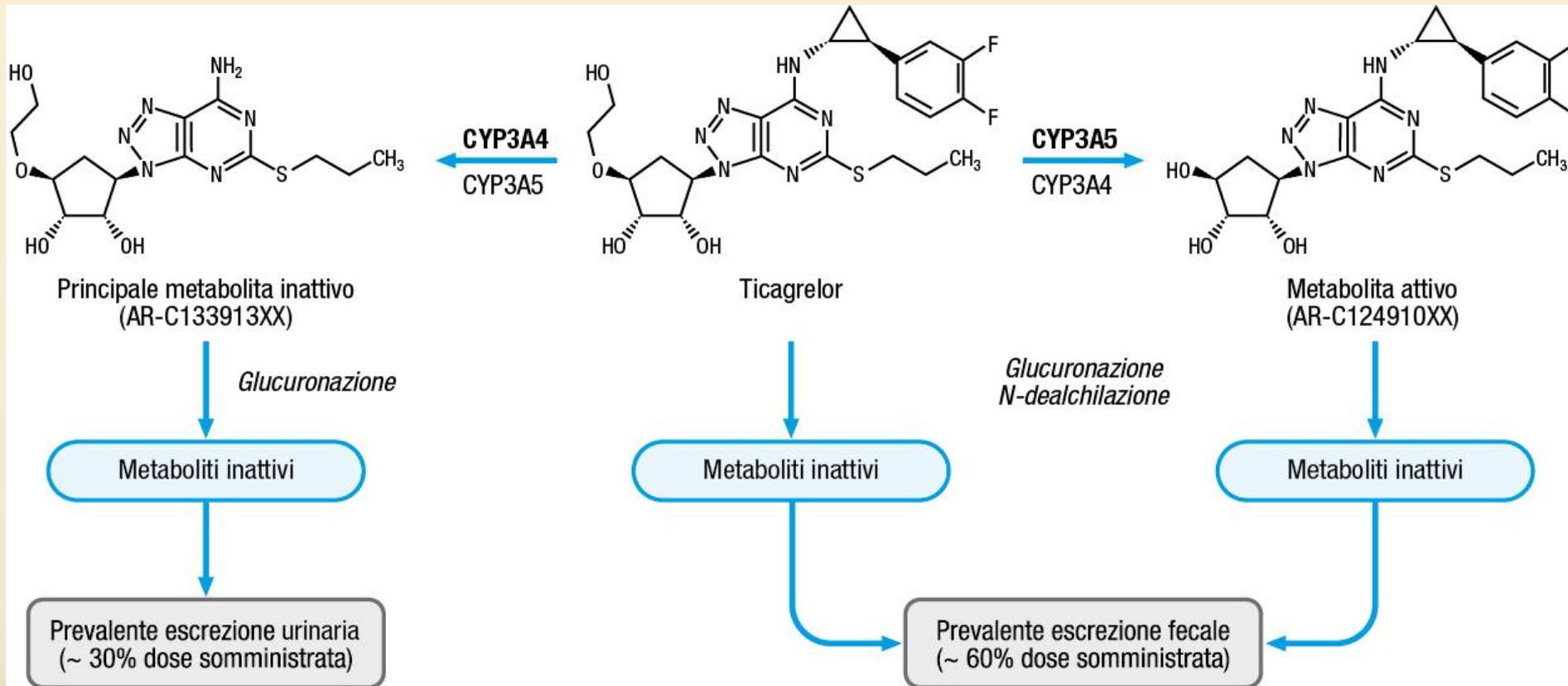
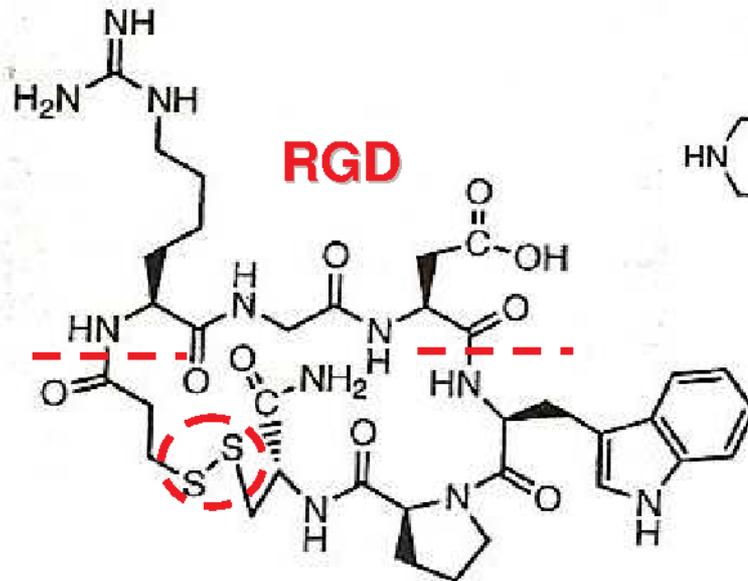


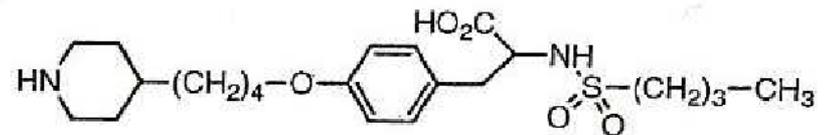
Figura 18.5 Farmacocinetica del ticagrelor (inibitore reversibile del P2Y₁₂), non è un profarmaco.

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

Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$)

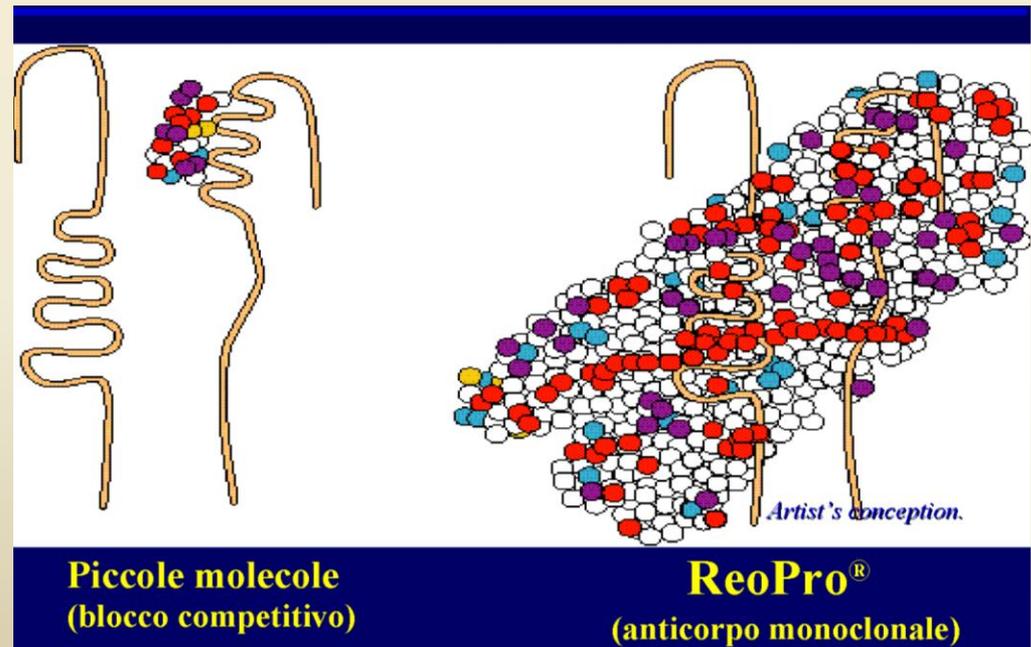
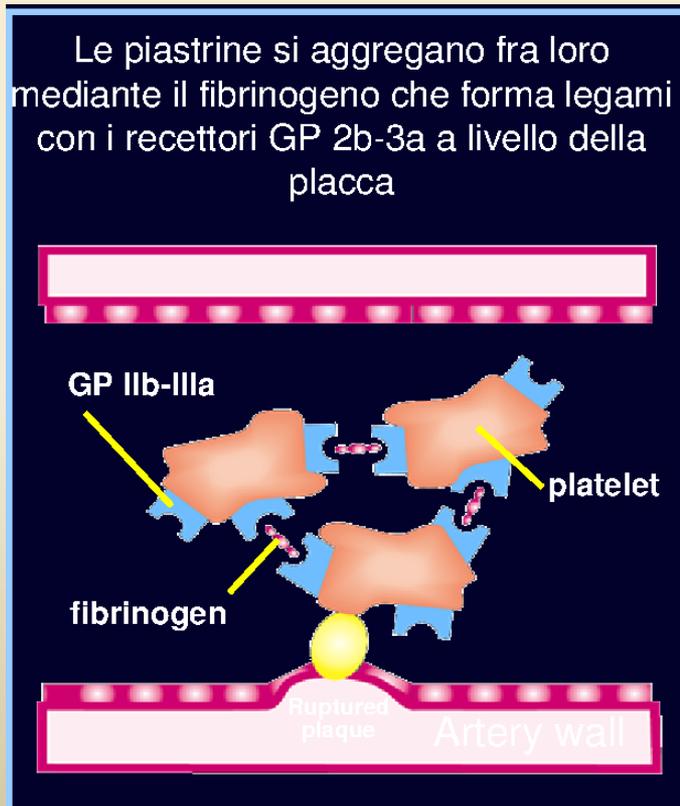
Abciximab

Eptifibatide

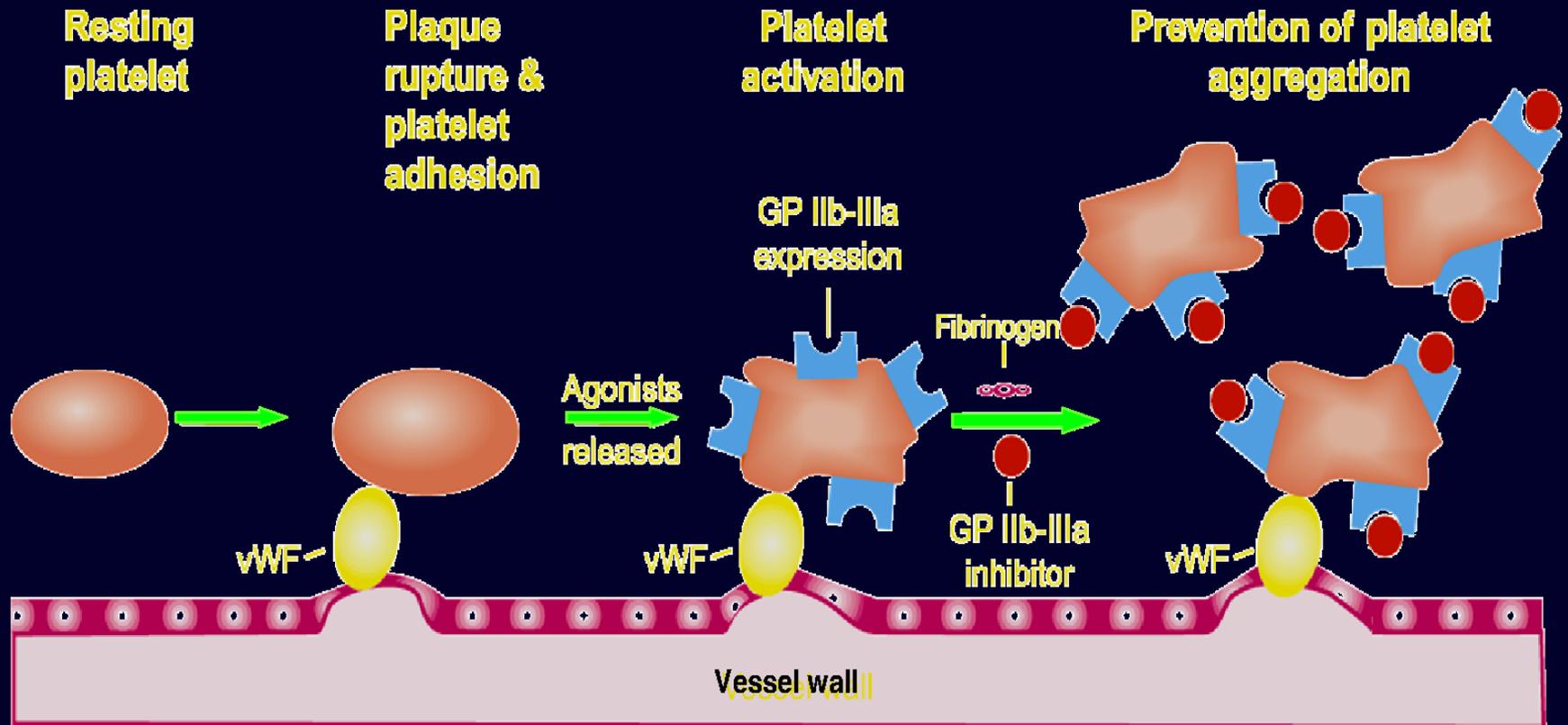
Tirofiban



Blocco del sito di legame RGD

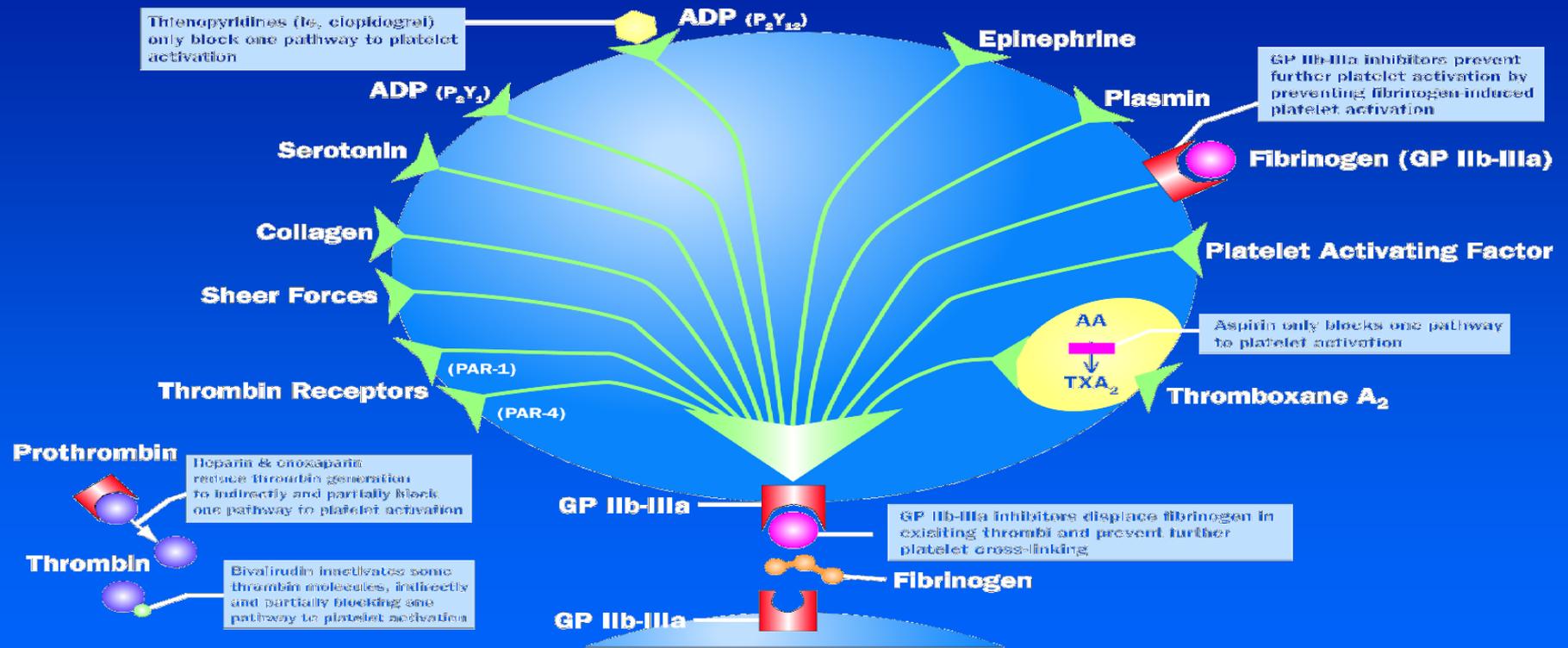


GP IIb-IIIa Inhibitors: Meccanismo d' Azione



GP = glycoprotein; vWF = von Willebrand factor.
Adapted from Fintel and Ledley. *Clin Cardiol.* 2000;23(suppl V):V-1.

GP IIb-IIIa Inhibitors costituiscono l'unica terapia che blocca l'aggregazione piastrinica in risposta allo stimolo esercitato da tutti gli agonisti

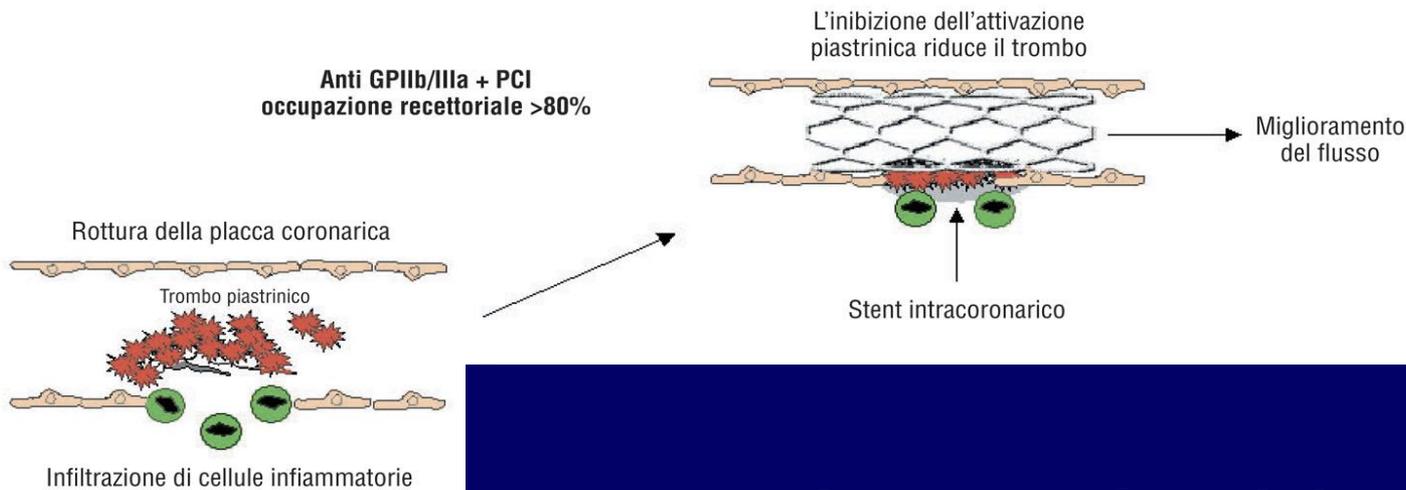


GP = glycoprotein; ADP = adenosine diphosphate; PAR = protease-activated receptor; AA = arachidonic acid; Tx = thromboxane.
Adapted from Brogan. *Ann Emerg Med.* 2002;9:1029.

Characteristics of GP IIb/IIIa Inhibitors

	Abciximab	Eptifibatide	Tirofiban
	Monoclonal antibody fragment	Small molecule (KGD sequence)	Small molecule (RGD sequence)
Platelet-Bound Half-life	Long (2 hours)	Short (secs)	Short (secs)
Plasma Half-life	Short (mins)	Long (2.5 hs)	Long (~2 hs)
Drug-to-Receptor Ratio	1.5–2.0	250–2,500*	>250 [†]
% of Dose in Bolus	~75%[‡]	<2–5%	<2–5%
Dosage Adjustment in Renal Insufficiency	None	Yes	Yes

*IMPACT-II and PURSUIT doses. [†]RESTORE and PRISM-PLUS doses. [‡]For any individual receiving a weight-adjusted, 12-hour infusion.



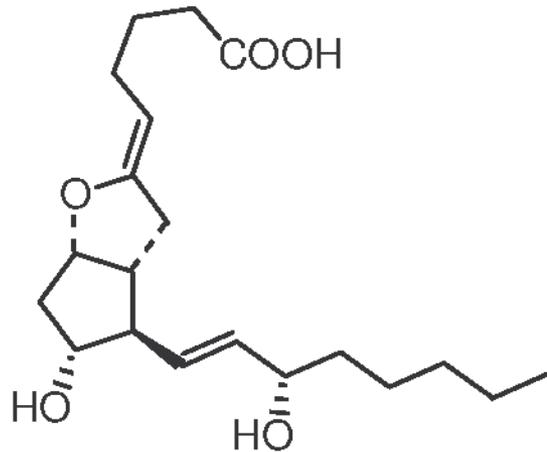
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors

Conclusioni

ACS: sindromi
coronariche acute,
PCI: angioplastica
coronarica
percutanea

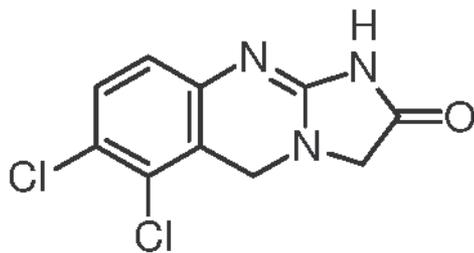
- Cardini terapia ACS
- Sottogruppi (diabete!)
- Complementari a PCI
- Sotto-utilizzati nel "mondo reale"
- Da definire l'ottimale strategia

Altri farmaci antiplastrinici



Epoprostenolo

- Prostaciclina (PGI_2 , 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)

Indicazioni terapeutiche degli antiaggreganti piastrinici

Acido acetilsalicilico (ASA):

- a. Prevenzione primaria della cardiopatia ischemica
- b. Prevenzione secondaria in pazienti che hanno avuto infarto o angina
- c. Terapia dell'infarto miocardico acuto: la somministrazione nelle 24 ore successive riduce del 23% la mortalità dell'infarto con sopraslivellamento ST
- d. Angina pectoris: riduce del 36% gli eventi cardiovascolari in corso di angina instabile
- e. Uso routinario prima e dopo angioplastica coronarica

Ticlopidina e Clopidogrel (inibiscono la formazione della rete di legami del fibrinogeno con le piastrine)

- a. Trattamento dell'angina
- b. B. in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica con applicazione di "stent"

Tirofiban (blocca la glicoproteina IIb-IIIa che lega il fibrinogeno)

- a. Utilizzati per via e.v. in caso di angina e infarto miocardico

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.

Il trattamento antitrombotico nella fibrillazione atriale.

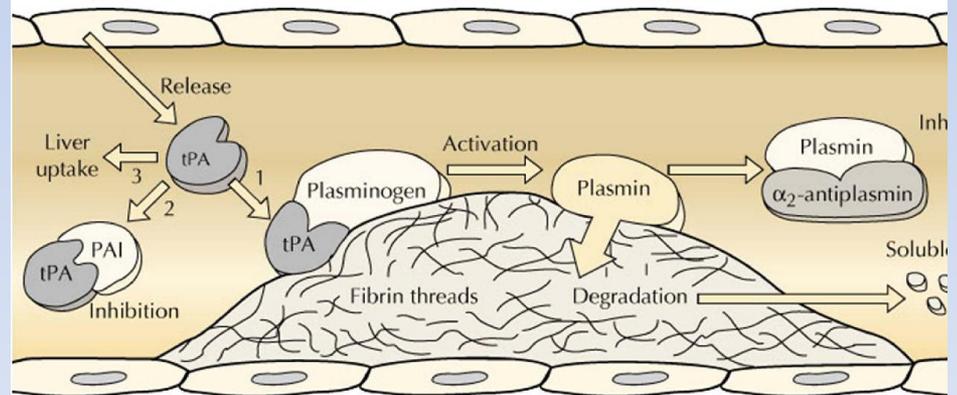
Questioni non risolte

- ✓ 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.

FIBRINOLISI

- La fibrina è il prodotto finale della cascata della coagulazione e deriva dal fibrinogeno per azione della trombina.
- Il sistema fibrinolitico degrada la fibrina attraverso la plasmina che deriva a sua volta dal plasminogeno, un precursore inattivo. La plasmina è una serin-proteasi relativamente non specifica che, oltre alla fibrina, può anche degradare altri fattori della coagulazione. La plasmina è inibita dall' α_2 -antiplasmina.
- Il plasminogeno viene trasformato in plasmina ad opera principalmente del t-PA (attivatore tissutale del plasminogeno) oppure dell'u-PA (urochinasi). I PA sono inibiti da PAI-1 e PAI-2.
- Il t-PA, ma non l'u-PA, rende fibrino-specifica l'azione della plasmina attraverso il legame contemporaneo di plasminogeno e fibrina.

FIBRINOLISI



t-PA: tissue plasminogen activator

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=C1)C(=O)O
- *acido 4-aminometil-biciclo [2,2,2] ottan-1-carbossilico* NCC12CC3CC1CC2C3C(=O)O

FARMACI FIBRINOLITICI

I^a generazione
Streptochinasi

II^a generazione
(Urokinasi)
Alteplase

III^a generazione
Retepase, Tenecteplase
(Lanoteplase)

Altri:
Staphylokinase

Si tratta di farmaci di derivazione biotecnologica che favoriscono la conversione del plasminogeno in plasmina, che degrada la fibrina in frammenti solubili, lisando i trombi in modo da ripristinare la pervietà dei vasi occlusi. Questa terapia nel trattamento dell'IMA (infarto miocardico acuto) va fatta su pazienti selezionati (per rischio/beneficio e costi). Somministrazione sempre parenterale.

STREPTOCHINASI (Streptase)

Caratteristiche generali

È una proteina di 47 kDa prodotta dallo streptococco β-emolitico. Non possiede attività enzimatica intrinseca, ma, in seguito a formazione di un complesso stabile con il plasminogeno, subisce una variazione conformazionale che espone il sito attivo. La reazione catalitica comporta la scissione del plasminogeno a livello dell'arginina 560 con formazione di plasmina. Essendo prodotta dai batteri, è poco costosa.

Proprietà farmacodinamiche

L'azione della streptochinasi è fibrina-indipendente
(può scindere il plasminogeno anche in assenza di fibrina)
e pertanto può indurre lisi sistemica.



Può indurre facilmente la produzione di anticorpi neutralizzanti da parte del paziente e pertanto sono necessari dosaggi elevati per superare tale inattivazione.

Proprietà farmacocinetiche

Il t_{1/2} è di 40-80 minuti.

Anistreplase: è un profarmaco costituito dal complesso streptochinasi/plasminogeno, con un'acilazione livello della lys del sito catalitico. La lys viene deacilata in vivo. Non offre vantaggi rispetto alla fibrinolisi sistemica.

u-PA o Urochinasi (Abbokinase)

Caratteristiche generali

È una serin-proteasi a doppia catena contenente 411 amino acidi e dotata di attività enzimatica intrinseca. Viene prodotta a partire da cellule umane di rene e pertanto è molto costosa. Al momento la sua produzione è stata sospesa

a causa di problemi di manifatturazione.

Proprietà farmacodinamiche



Come la streptochinasi, non è specifica per la fibrina e la sua somministrazione può indurre lisi sistemica. Viene somministrata come bolo di carico i.v seguito da infusione continua per periodi variabili.

Proprietà farmacocinetiche

Il t_{1/2} è di 15-20 minuti e viene metabolizzata a livello epatico.

Saruplase (prourokinase or single-chain urokinase):
la sua attività risulta aumentata e rispetto all'urochinasi ha maggiore affinità verso la fibrina.

Caratteristiche generali:

E' identico al t-PA nativo a singola catena.

RETEPLASE (r-PA)

Proprietà farmacodinamiche

Rispetto all'alteplase, la sua attività non è specifica per la fibrina, nonostante la presenza del Kringle 2 domain. Ciò suggerisce che il fibronectin domain è molto più importante del Kringle 2 domain per la stimolazione dell'attività proteasica in presenza di fibrina.

Proprietà farmacocinetiche

Il t_{1/2} è circa 15 minuti, significativamente superiore all'alteplase. L'aumento del t_{1/2} dipende da:

- 1) Eliminazione del dominio EGF domain
- 2) Eliminazione del Kringle 1 domain
- 3) Mancanza della glicosilazione

L'aumento del t_{1/2} permette una somministrazione più semplice:

due boli per via e.v. a distanza di 30 min (un bolo non è sufficiente).

Alteplase

Proprietà farmacodinamiche

E' una serin-proteasi a singola catena di 527 amino acidi. In assenza di fibrina è un debole attivatore del plasminogeno. In presenza di fibrina, il suo cofattore, l'attività aumenta di 600-1000 volte. Il legame alla fibrina si realizza attraverso residui di lisina presenti nel " fibronectin domain".

Proprietà farmacocinetiche

Il t_{1/2} è di 4-8 minuti. Viene somministrata come bolo di carico e.v. seguito da infusione continua per 90 minuti. Viene metabolizzato principalmente a livello epatico. Utilizzato per il trattamento dell'infarto del miocardio acuto.

Caratteristiche generali:

E' un mutante delezionale del t-PA nativo. E' costituito da 355 a.a. e contiene solo i domini Kringle 2 e proteasico.

E' prodotto nell'E. coli e pertanto è espresso sotto forma non glicosilata. E' molto meno costoso dell'alteplase.

TENECTEPLASE (TNK-tPA)

Proprietà farmacodinamiche

La selettività per la fibrina è paragonabile a quella manifestata dall'alteplase.
Nell'uomo è efficace come l'alteplase.

Proprietà farmacocinetiche

Il $t_{1/2}$ è di circa 20 minuti.
E' eliminato principalmente per via epatica.
Il suo $t_{1/2}$ permette la somministrazione di un singolo bolo e.v.

Caratteristiche generali:

E' un mutante che, rispetto al t-PA nativo, contiene 3 sostituzioni:
103- Asn al posto di Thr (T), con la creazione di un nuovo sito di glicosilazione
117- Gln al posto di Asn (N), con eliminazione del sito che facilita l'escrezione epatica
296-299- 4xAa al posto di Lys (K)-His-Arg-Arg, con riduzione di 80 volte dell'inibizione da parte di PAI-1.
E' espressa da cellule CHO ed è quindi glicosilata.