

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 Hearth 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

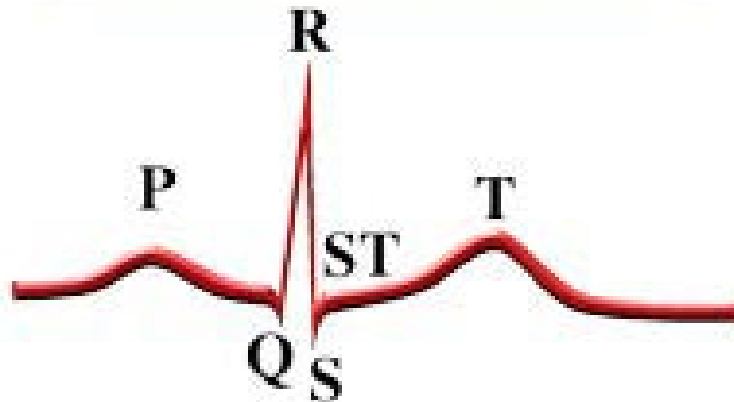
- ❑ **2002**: 16.7 milioni di morti in tutto il mondo (1/3 delle morti)
- ❑ **2020**: malattie cardiache e stroke diventeranno le cause maggiori di morte e disabilità; in proiezione > 20 million di fatalità per anno
- ❑ Ca. 40% in morti in USA ed Europa per malattie cardiovascolari e cerebrovascolari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

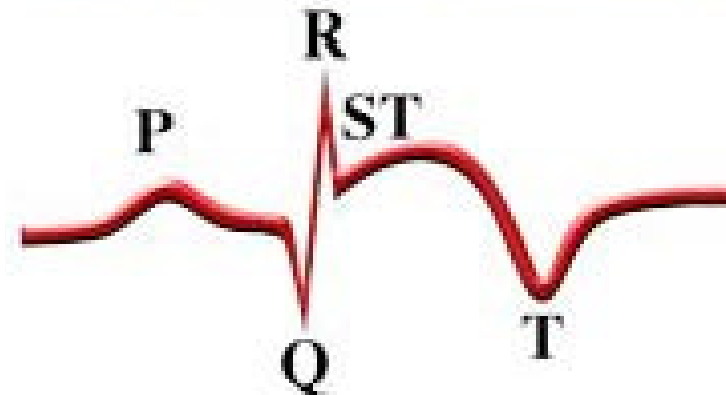
Infarto acuto del miocardio

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

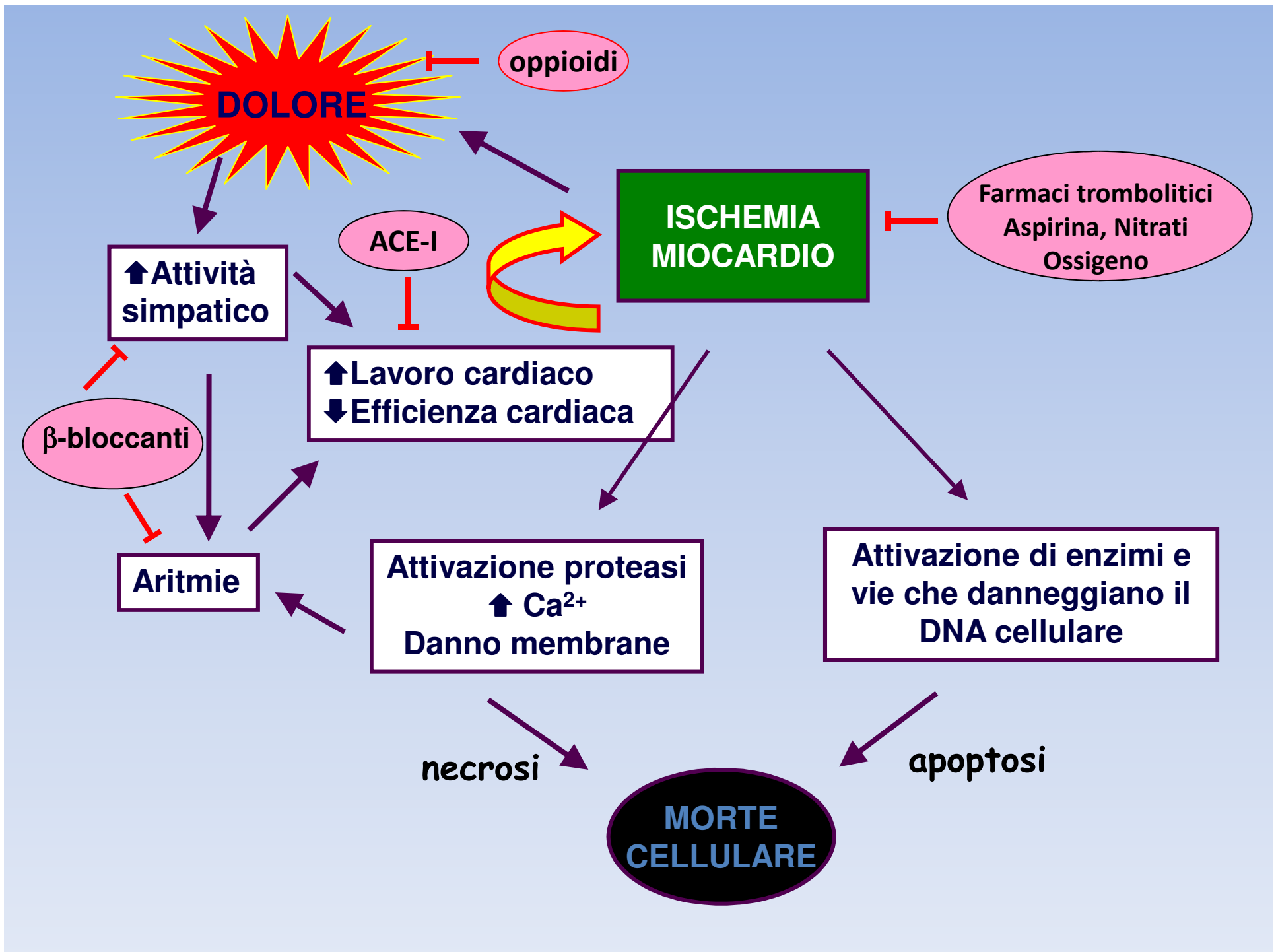
Normal ECG



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

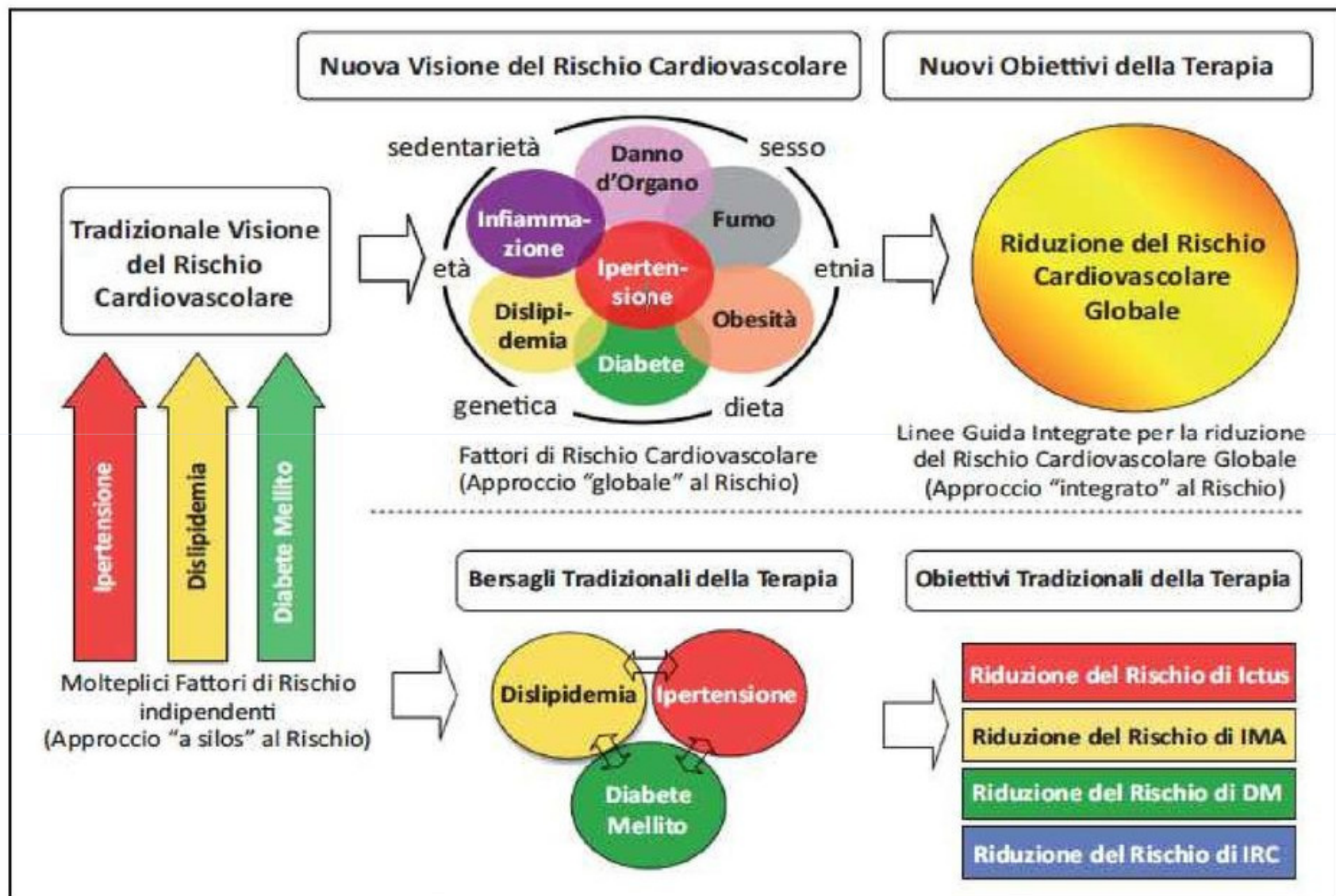
- Morfina ed altri oppioidi
- β -bloccanti (non indicati nello shock cardiogeno)
- Nitroglicerina per infusione
- Alcuni tipi di antiaritmici (es. lidocaina, mexiletina)

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

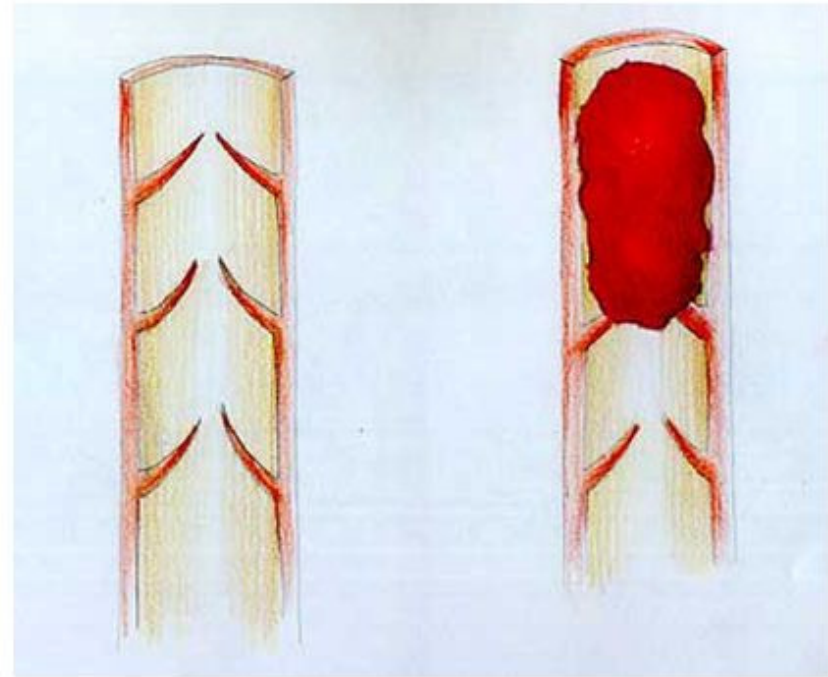
- Aspirina –in alternativa altri farmaci anti aggreganti piastrinici (clopidogrel)**
- Un beta bloccante per rallentare il ritmo ed evitare il rischio di anomalie del ritmo**
- Un ACE inibitore –se vi è insufficienza cardiaca**
- Un farmaco per il controllo del colesterolo (statine)**

Figura 2: Rischio cardiovascolare tradizionale vs rischio cardiovascolare globale



IRC: insufficienza renale acuta

TROMBOSI



SI DEFINISCE TROMBOSI UN PROCESSO CHE DA' LUOGO ALLA FORMAZIONE DI UNA MASSA SEMISOLIDA, CHIAMATA TROMBO, FORMATA DA COSTITUENTI DEL SANGUE, ALL'INTERNO DEL SISTEMA VASCOLARE.

TALE MASSA ADERISCE ALLA PARETE DEL VASO E SI FORMA QUANDO L'INDIVIDUO E' IN VITA

RAPPRESENTA L'ESTENSIONE PATOLOGICA DEL NORMALE PROCESSO EMOSTATICO

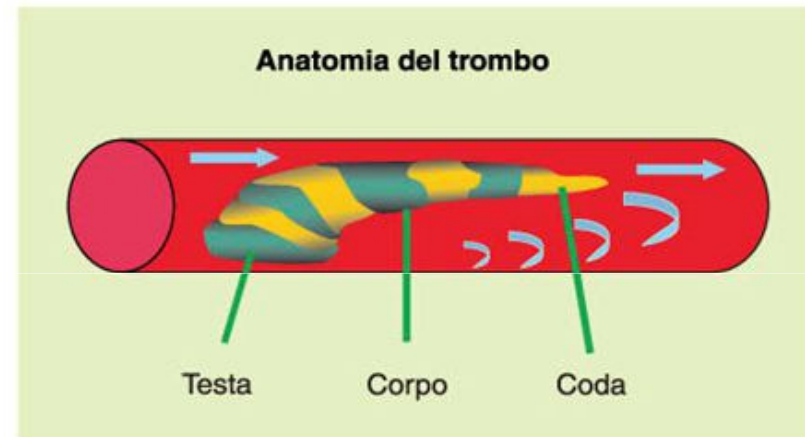
Caratteristiche morfologiche

- TROMBI BIANCHI: friabili, giallo-biancastro, costituiti prevalentemente di piastrine e di fibrina

- TROMBI MISTI: si aggiungono porzioni ricche di eritrociti

- TROMBO ROSSO: tenaci, elastici prevalentemente non aderenti alla parete del vaso, si formano nel distretto venoso quando l'accrescimento del trombo rallenta notevolmente il flusso

- Trombi parietali e trombi ostruenti

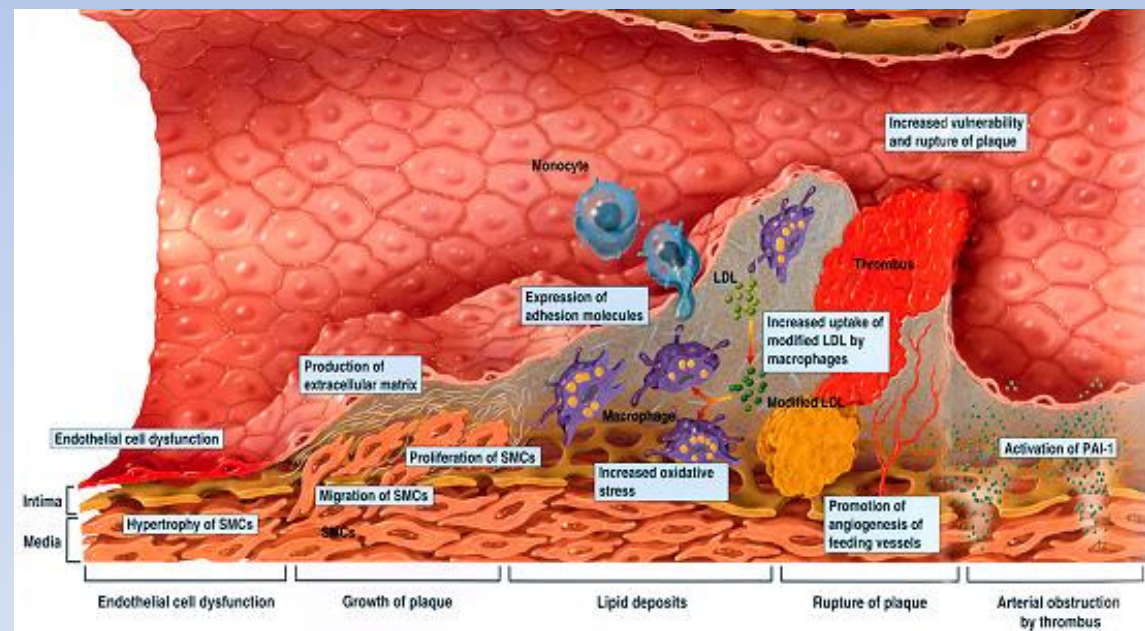


I trombi arteriosi sono ricchi di piastrine (trombo bianco)
I trombi venosi contengono un numero più piccolo di piastrine e sono composti prevalentemente di fibrina e globuli rossi (trombo rosso)

FATTORI CHE PREDISPONGONO ALLA FORMAZIONE DI TROMBI

1) Lesioni della parete vascolare

ipertensione
flusso turbolento
iperlipidemia
diabete mellito
traumi
alcune infezioni



ALTERAZIONI DEL FLUSSO

Condizioni nelle quali sono ridotte velocità e regolarità del flusso

A) TURBOLENZA DEL FLUSSO CON FORMAZIONE DI VORTICI (maggiore responsabile di trombosi arteriose e cardiache)

- punti di biforcazione
- zone di stenosi severa, comprese le placche aterosclerotiche

B) RALLENTAMENTO DEL FLUSSO SANGUIGNO (stasi, maggiore responsabile di trombosi venose)

- 1) CAUSE GENERALI: Insufficienza cardiaca congestizia (insufficienza del cuore destro).
Sindromi da iperviscosità (policitemia, anemia falciforme)
- 2) CAUSE LOCALI: Vene degli arti inferiori (dilatazioni varicose, ostacolato deflusso per prolungata immobilizzazione, ridotta attività muscolare, occlusione del drenaggio venoso). Cuore e grandi vasi (aneurismi, patologie della valvola mitrale, fibrillazione atriale, infarto del miocardio)

Anossia e infezioni sono fattori di aggravamento

Facilitano l'aggregazione delle piastrine

Trombo

Attività endoteliali in grado di influenzare la formazione e la lisi del trombo

Regolazione tono vascolare

- Produzione di NO
- Produzione di endotelina

ATTIVITÀ DELL'ENDOTELIO

PROTROMBOTICHE

- Fattore tissutale o tromboplastina
- Legame e localizzazione di fattori della coagulazione
- Inibitori dell'attività del plasminogeno

ANTITROMBOTICHE

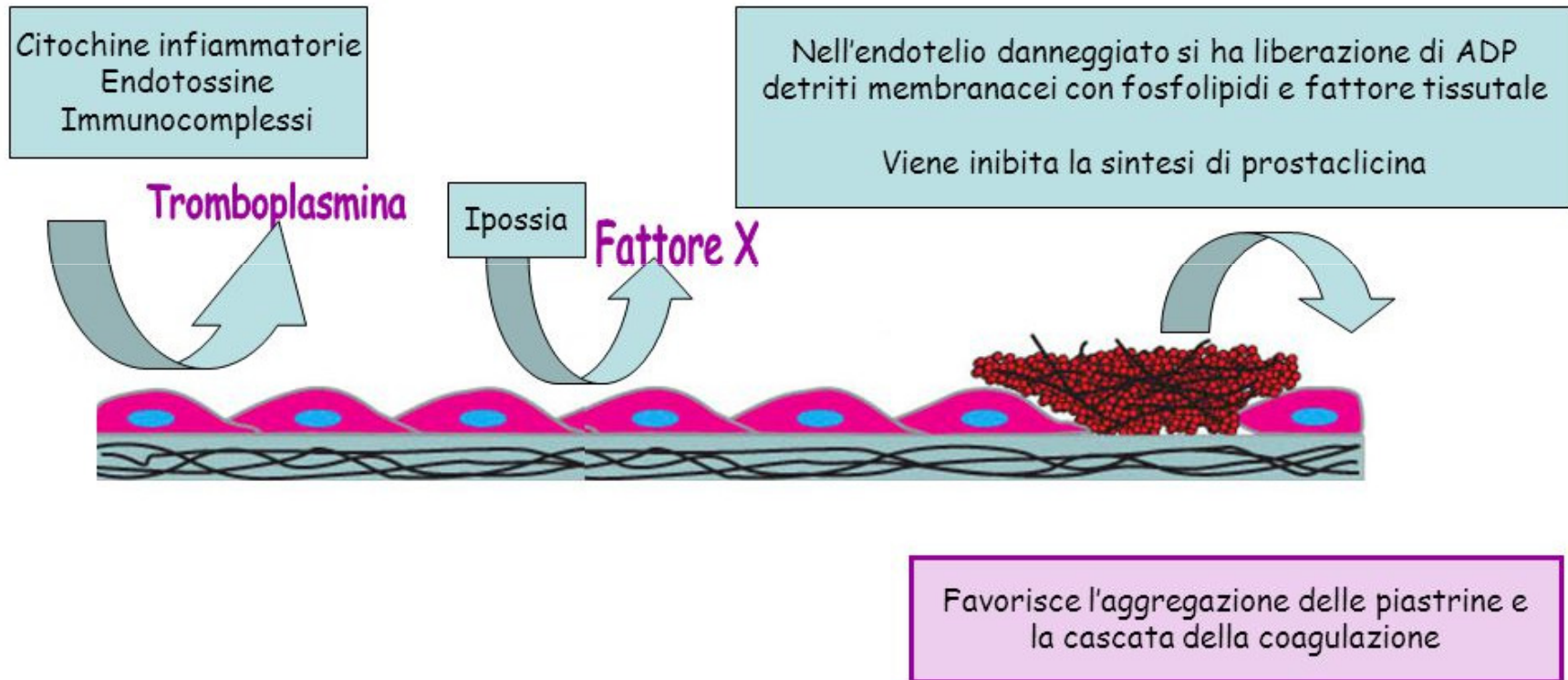
- Trombomodulina
- Eparan solfati
- PGI₂ e NO
- ADPasi
- Attivatori del plasminogeno (t-PA, urochinasi)



Danno vascolare,
trombosi

Sono amplificate nell'endotelio disfunzionale

Ruolo dell'endotelio



CAUSE DI ALTERAZIONE DELL'ENDOTELIO

PLACCHE ATEROMASICHE

(nei punti di ulcerazione)

IPERCOLESTEROLEMIA e IPERLIPIDEMIA

DIABETE

FOLOLAI INFIAMMATORI

(attività locale)

NEOPLASIE

(attività locale)

OMOCISTEINA

CHEMIOTERAPICI, MEZZI DI CONTRASTO, RADIAZIONI

FUMO

ENDOTOSSINE BATTERICHE

(azione lesiva indiretta, mediata da IL-1, TNF)

TUTTE LE CONDIZIONI DI ALTERAZIONE DEL FLUSSO

(incluse le placche ateromasiche)

ANOSSIA

USTIONI E CONGELAMENTI

TRAUMI MECCANICI

FATTORI IMMUNITARI

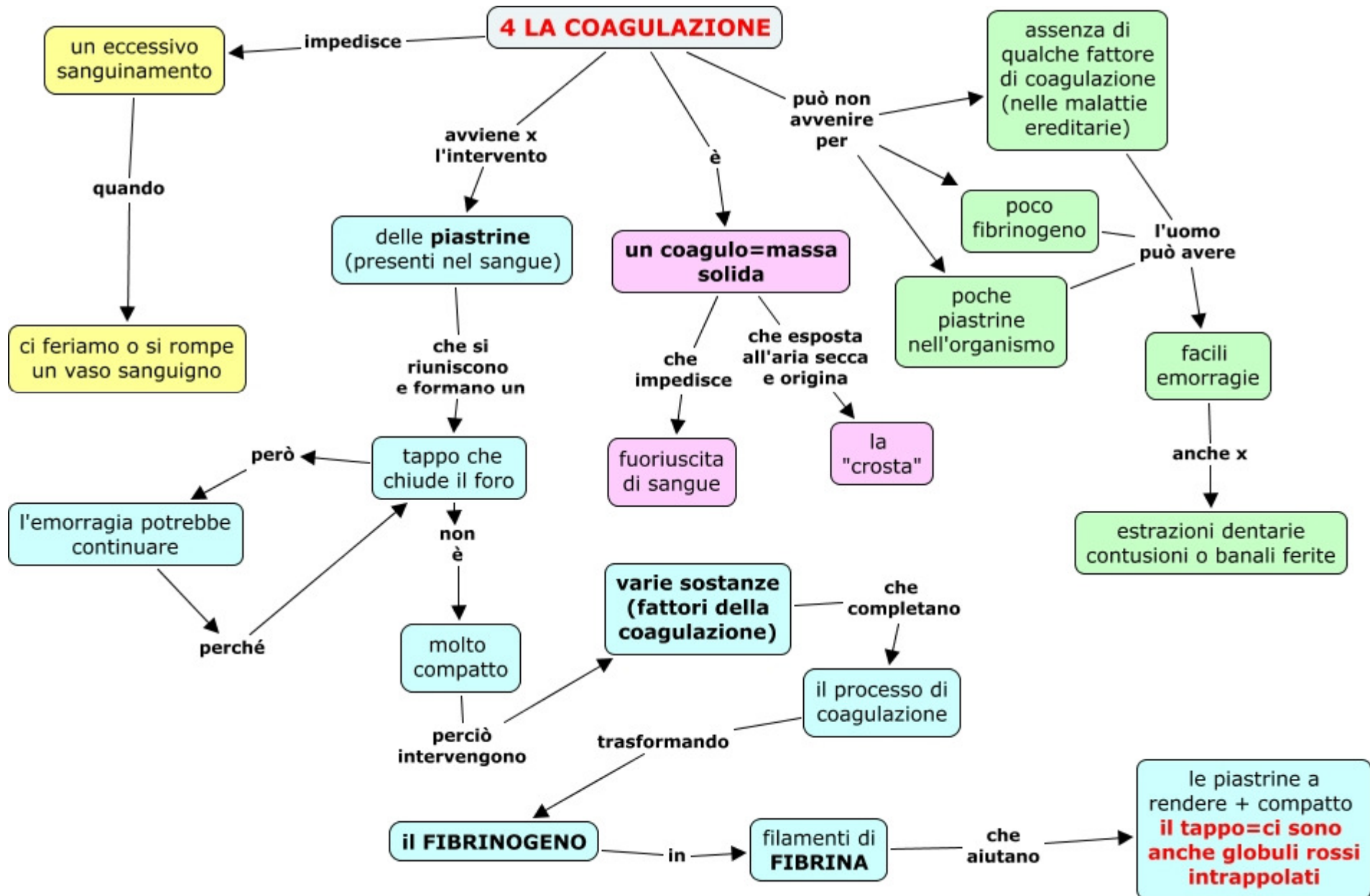
(reazioni di ipersensibilità del II e III tipo),
costituiscono la causa più comune di vasculite

Rigonfiamento torbido



NECROSI

FISIOLOGICAMENTE L'EMOSTASI?



FISIOLOGICAMENTE L'EMOSTASI?

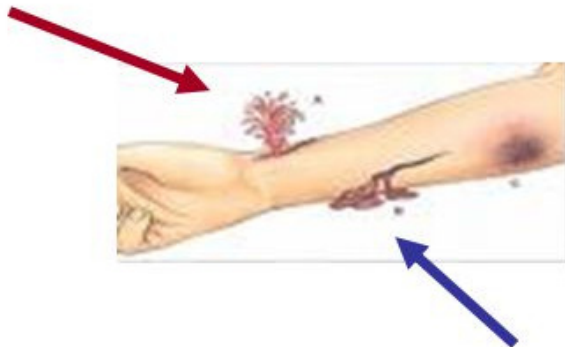
Ruolo di ciascun componente:

vasi: vasocostrizione dei vasi danneggiati

piastrine: formazione del tappo piastrinico

coagulazione: formazione del tappo di fibrina

fibrinolisi: risoluzione del coagulo



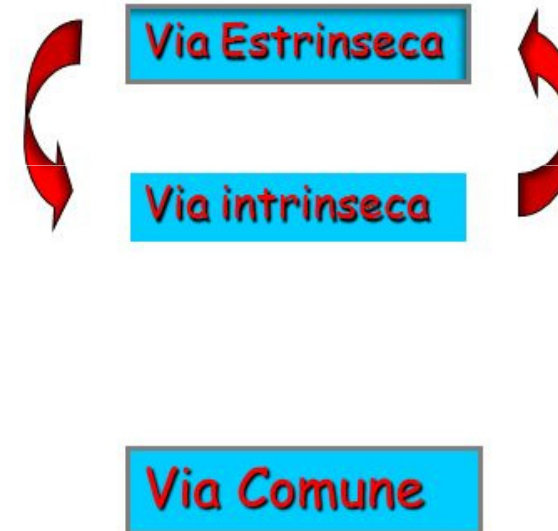
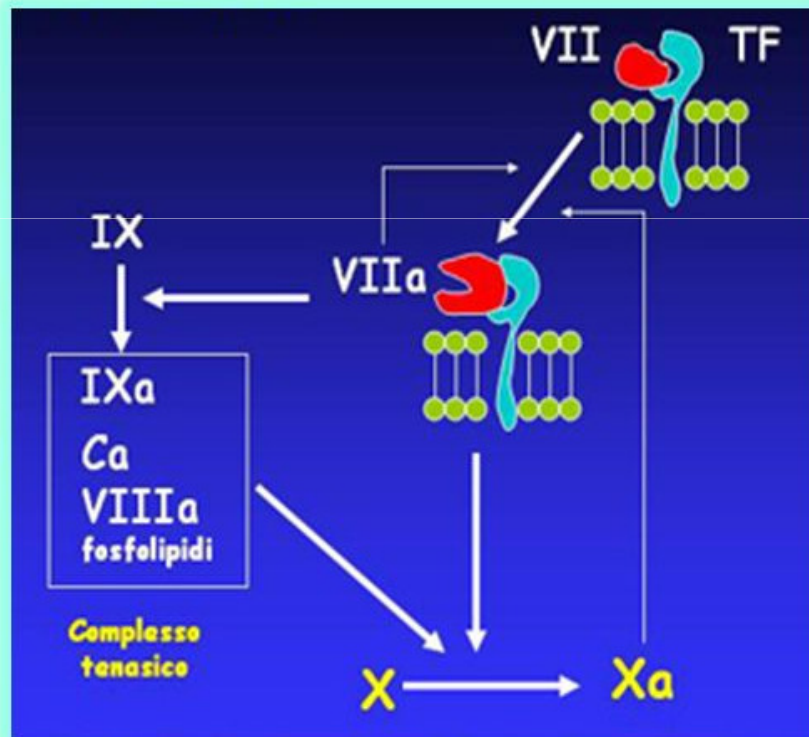
Contrazione vascolare indotta da:
Riflesso neurovegetativo
Risposta delle fibrocellule muscolari
Liberazione locale di sostanze vasocostrittrici
(endotelio → endotelina; piastrine → serotonina)

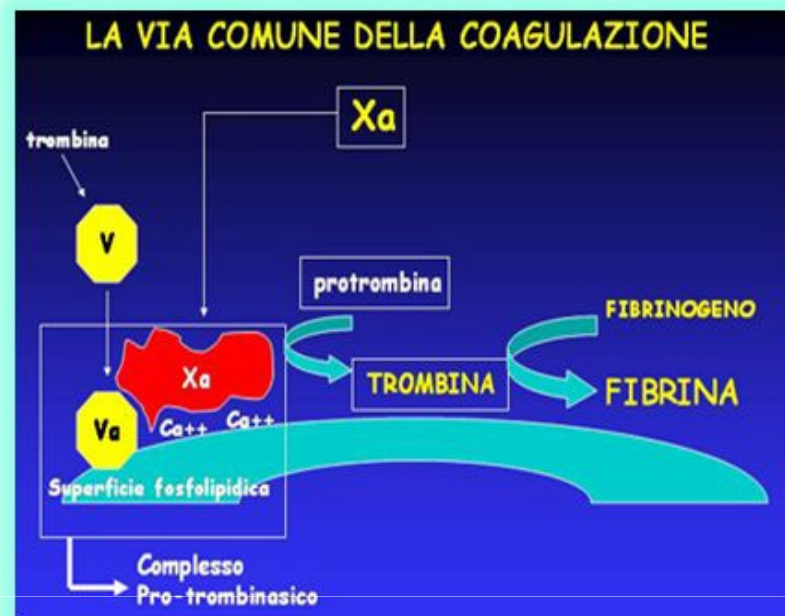
EMOSTASI PRIMARIA



EMOSTASI SECONDARIA

FASE COAGULATIVA





PROTROMBINA

TROMBINA

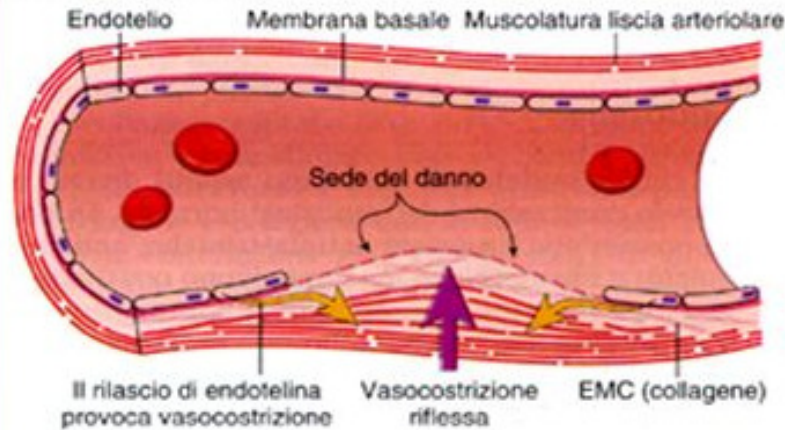
FIBRINOGENO

FIBRINA

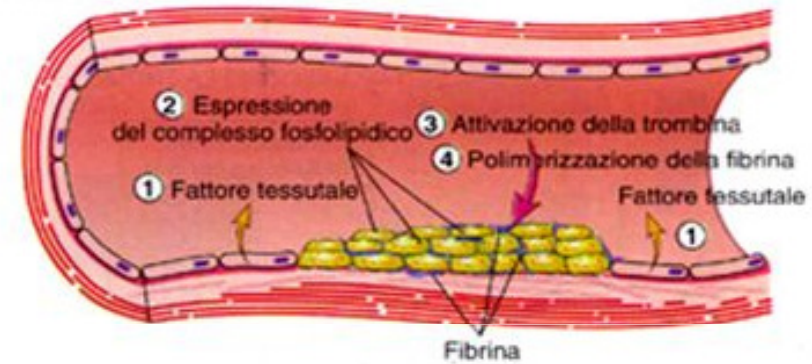
**CONSOLIDAMENTO DEL TAPPO
BIANCO PIASTRINICO IN TAPPO
EMOSTATICO
INSOLUBILE E STABILE**

FASI FISIologiche DELL'EMOSTASI.

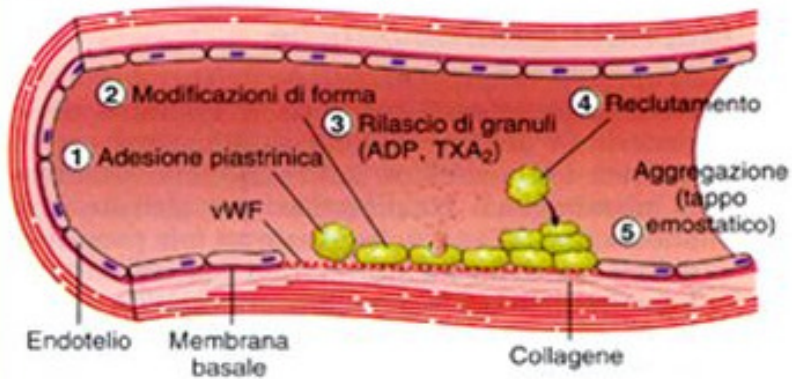
A. VASOCOSTRIZIONE



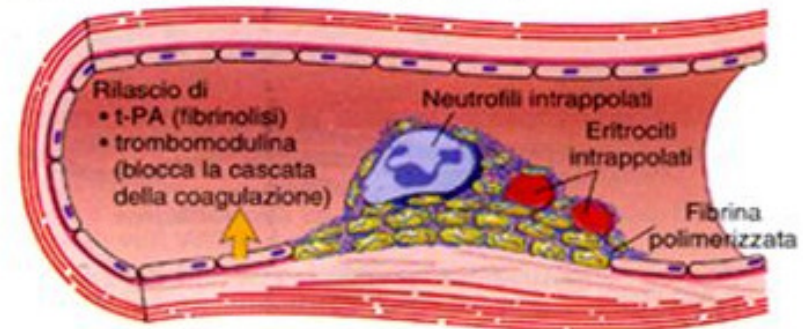
C. EMOSTASI SECONDARIA



B. EMOSTASI PRIMARIA



D. TROMBO E FATTORI ANTITROMBOTICI



FASI FISILOGICHE FINALI DELL'EMOSTASI.

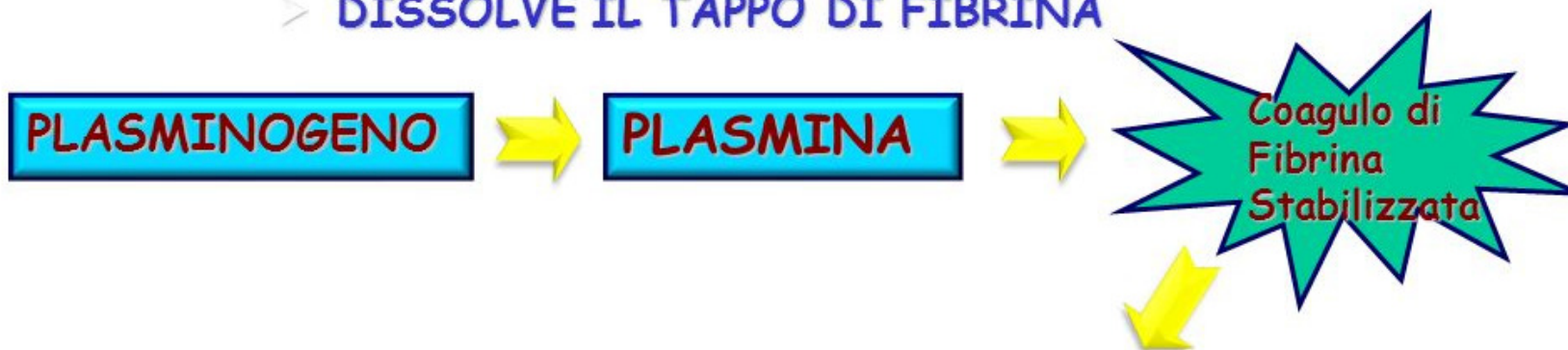
MECCANISMI DI CONTROLLO DELLA COAGULAZIONE

INIBITORI FISILOGICI

- ❖ AT III
- ❖ COFATTORE EPARINICO
- ❖ PROTEINA C - S
- ❖ TFPI

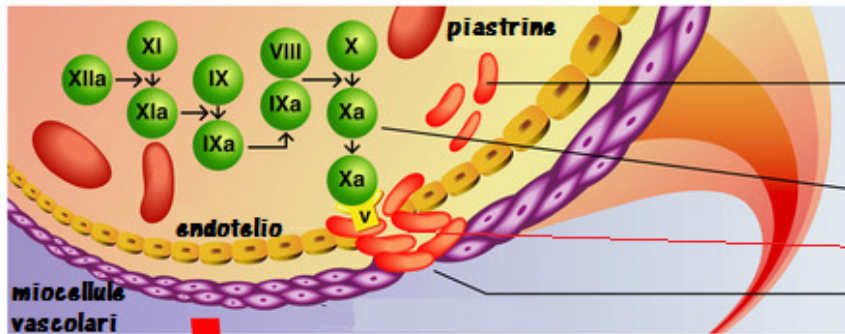
SISTEMA FIBRINOLITICO

- RIMUOVE I DEPOSITI DI FIBRINA
- DISSOLVE IL TAPPO DI FIBRINA



PRODOTTI DI DEGRADAZIONE DELLA FIBRINA

Coagulazione: ruolo di piastrine, fibrina e plasmina



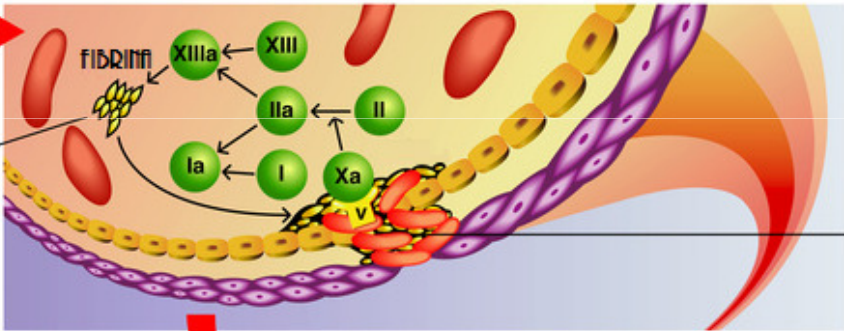
le piastrine si muovono rapidamente verso la sede della lesione vascolare

reazione a cascata dei fattori coagulanti plasmatici e piastrinici

lesione vascolare

coagulo rosso piastrinico

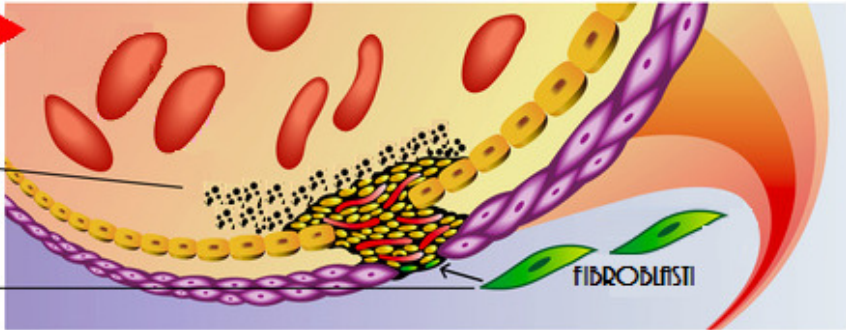
la fibrina agisce sul trombo piastrinico stabilizzandolo



trombo bianco stabilizzato dalla rete di fibrina

azione della plasmina che, in condizioni fisiologiche modella il trombo eliminandone l'eccesso

i fibroblasti sintetizzano nuovo tessuto endoteliale restaurando l'integrità vascolare



Generazione di un trombo

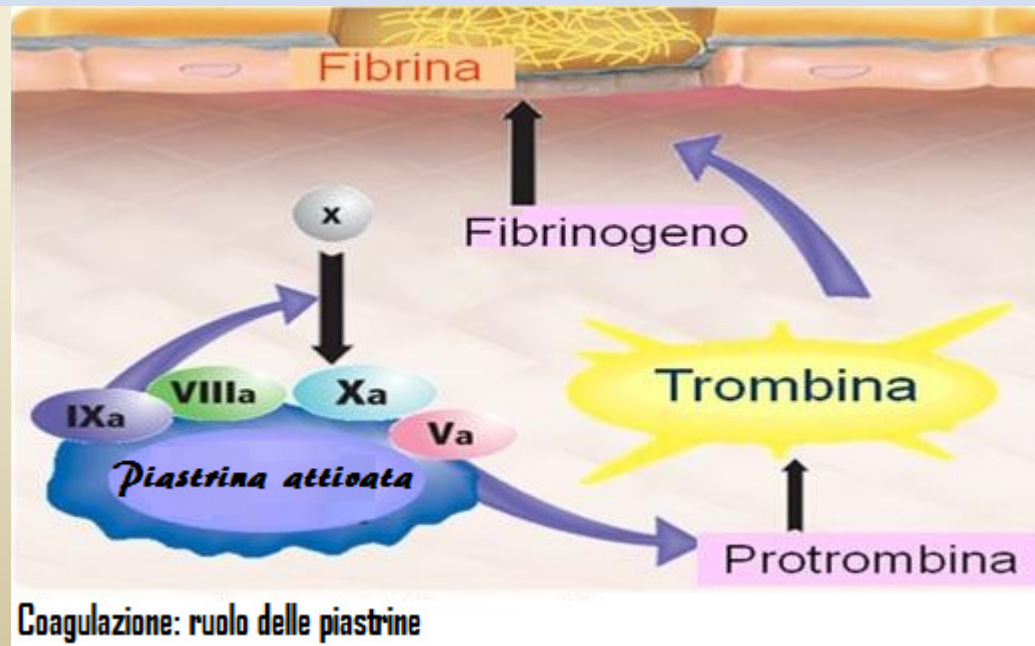
- Fase Vascolare (disfunzione endoteliale)
- Fase Piastrinica (adesione, attivazione e aggregazione)
- Fase Coagulativa (attivazione)

Fase piastrinica

- ✓ Le piastrine sono cellule anucleate che derivano dai megacariociti
- ✓ L'integrità vascolare (endotelio) ne previene l'adesione e la attivazione
- ✓ Dopo danno vascolare (meccanico o chimico) le piastrine aderiscono al sottoendotelio o all'endotelio
- ✓ Subiscono quindi un cambiamento di forma (shape change), il rilascio del contenuto degli alpha-granuli (ADP) ed aggregano

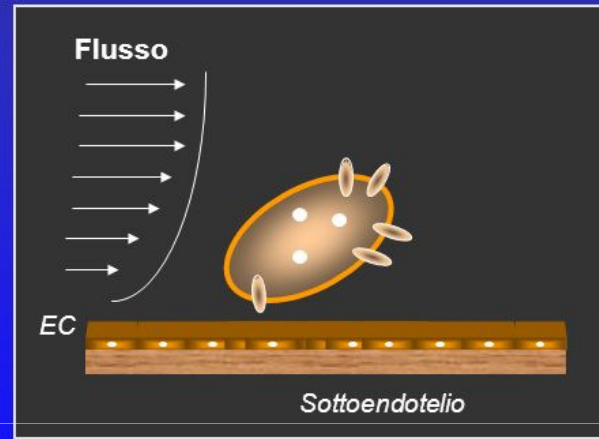
Ruolo delle piastrine nell'emostasi

- **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



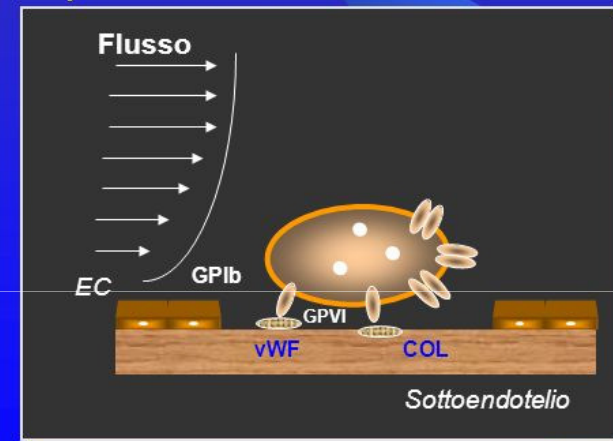
Ruolo delle piastrine nella formazione di un trombo

CONDIZIONI FISIOLOGICHE

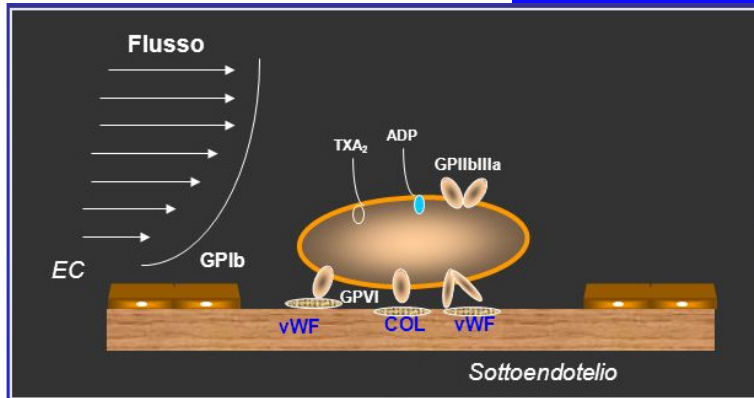


LESIONE VASCOLARE

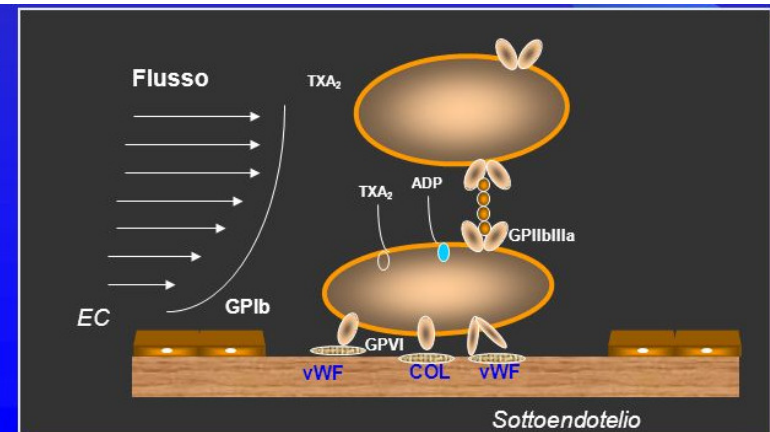
1) Adesione



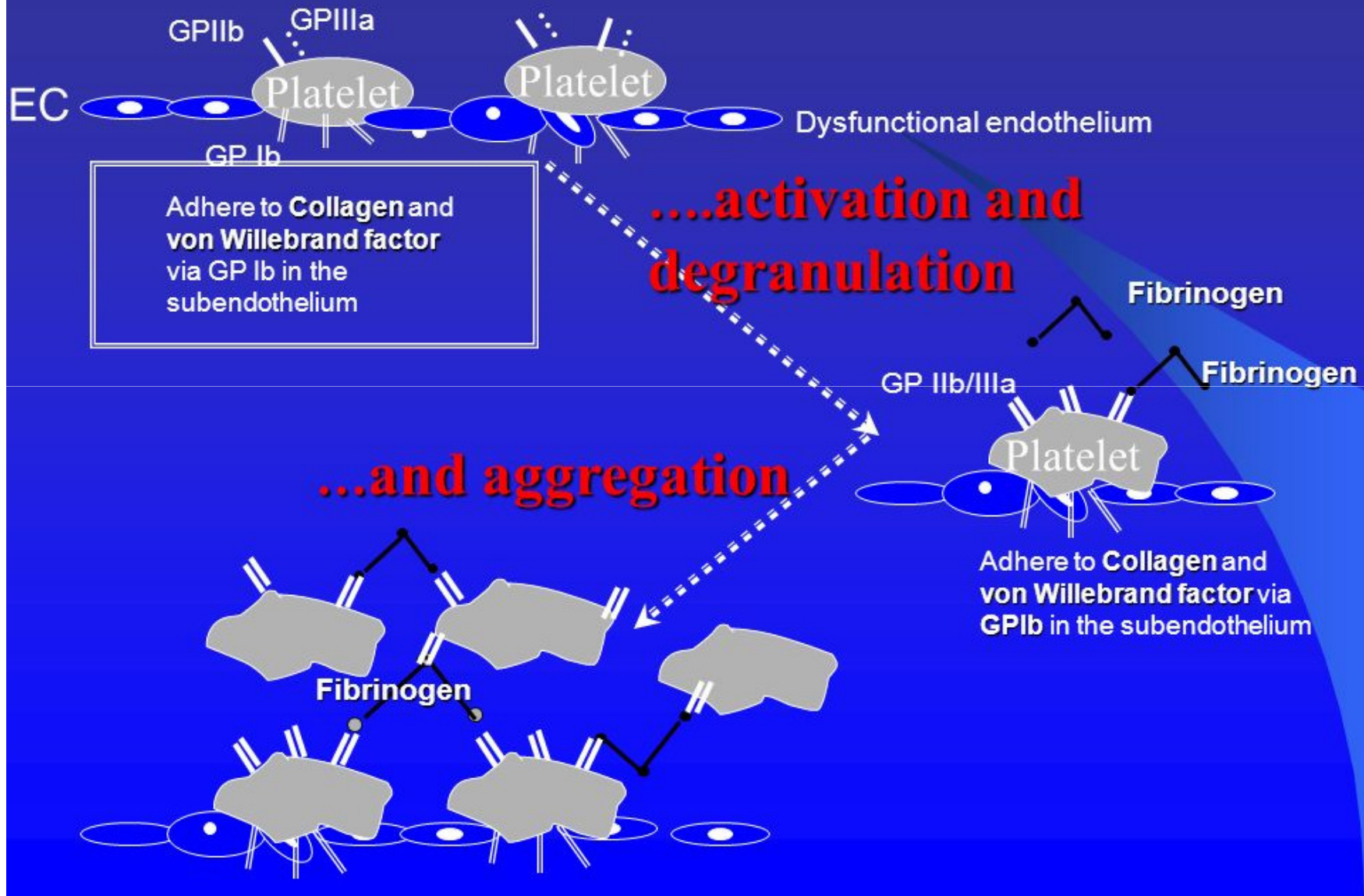
2) Attivazione

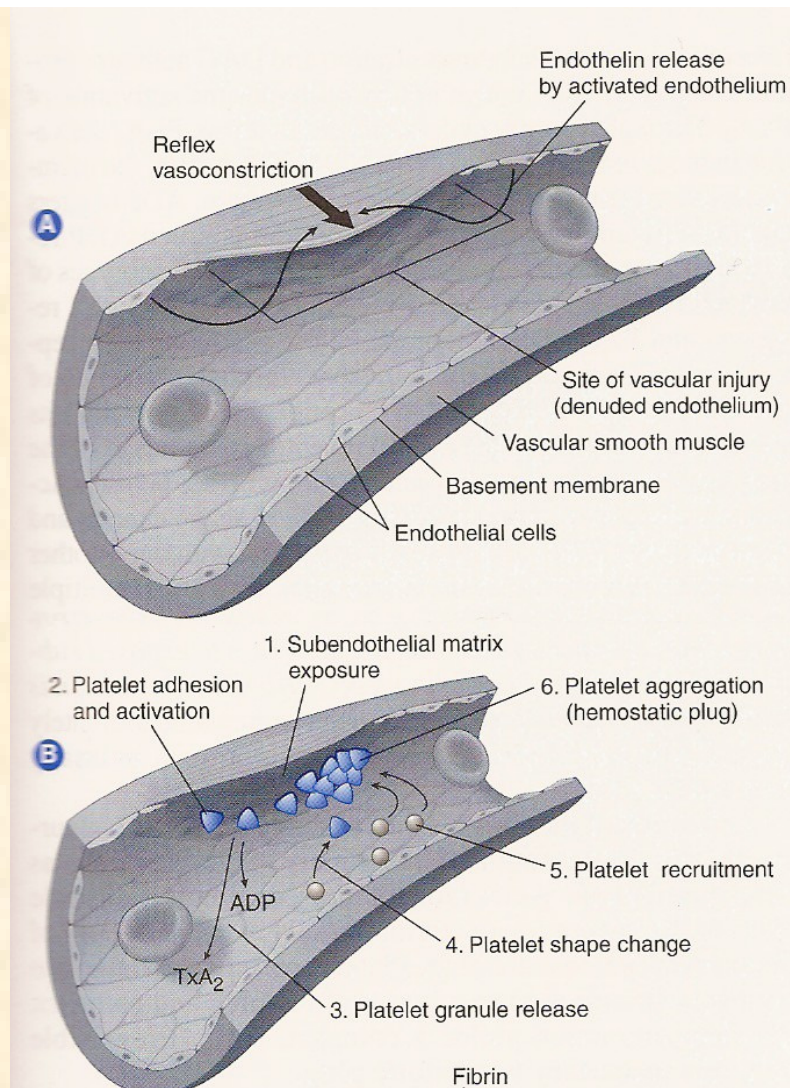


3) Aggregazione

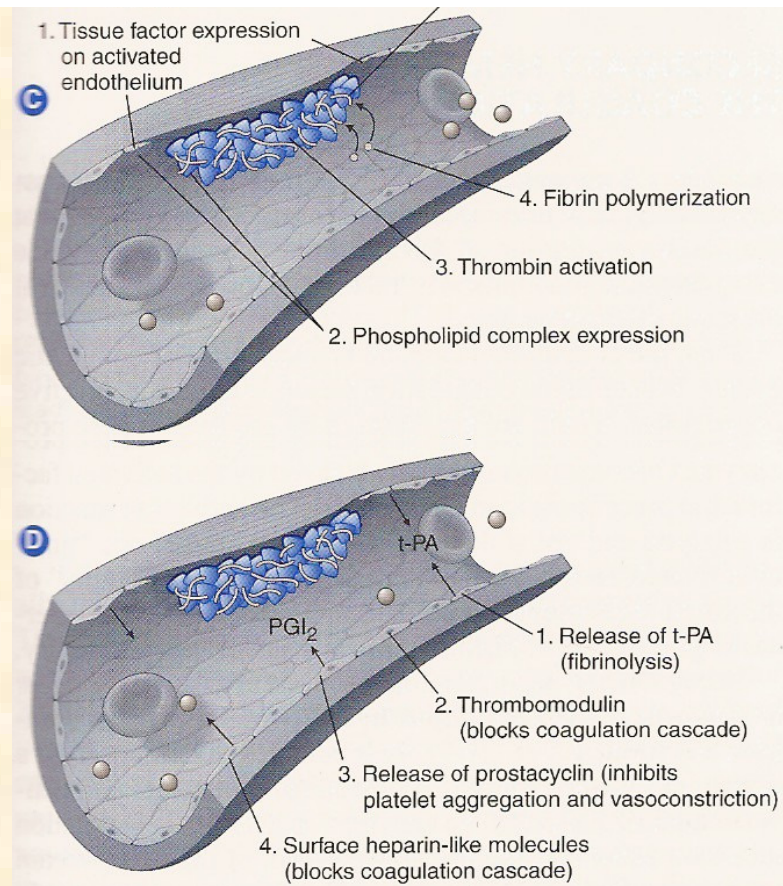


Platelet adhesion,





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.

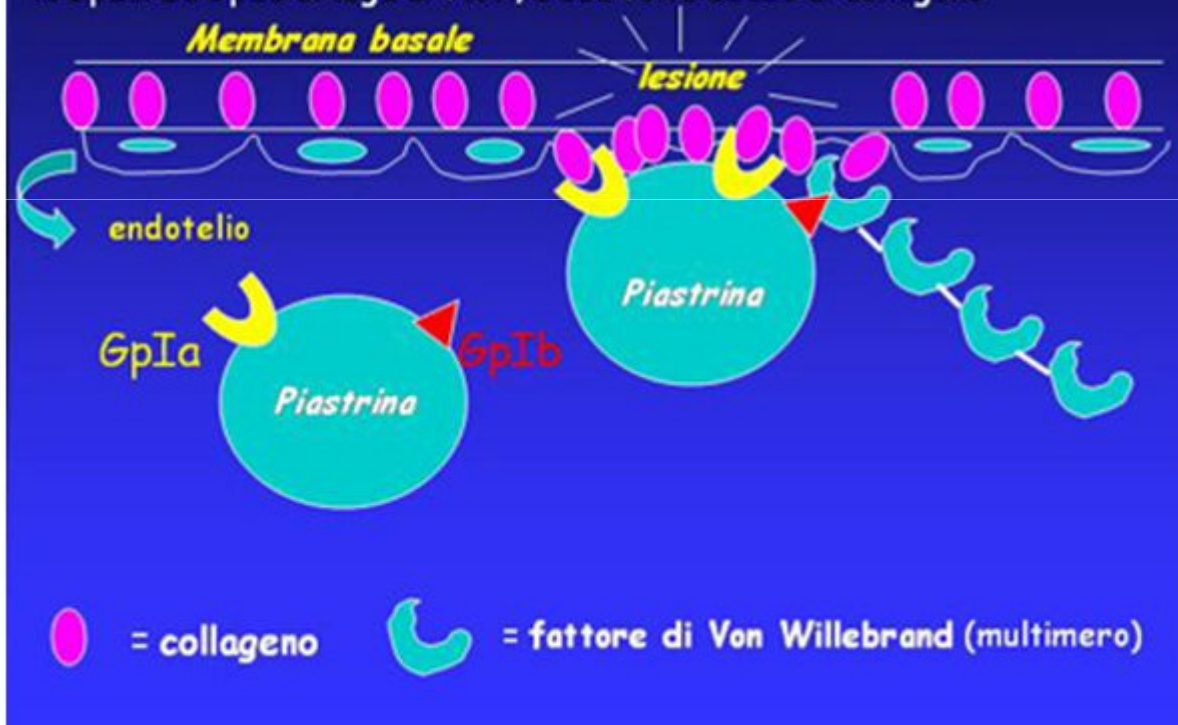


C. Il fattore tissutale espresso sulle cellule endoteliali attivate insieme con fosfolipidi acidi presenti sulle piastrine attivate, avviano la procedura della cascata della coagulazione, che si conclude con l'attivazione della trombina. La trombina attiva proteoliticamente il fibrinogeno per formare 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.

AGGREGAZIONE PIASTRINICA ?

ADESIONE PIASTRINICA

- L'endotelio integro e la superficie piastrinica si respingono in virtù delle loro cariche negative
- La perdita dell'endotelio espone il collagene sottoendoteliale, che lega la GpIa. La GpIb si lega al vWF, a sua volta adeso al collageno



GPIa/GPIIa lega il collagene
GPIc/GPIIa lega la laminina
GPIc/GPIIa lega la fibronectina

GPIb lega
il fattore di Von Willebrand

Generazione di un trombo

- Fase Vascolare (disfunzione endoteliale)
- Fase Piastrinica (adesione, attivazione e aggregazione)
- Fase Coagulativa (attivazione)

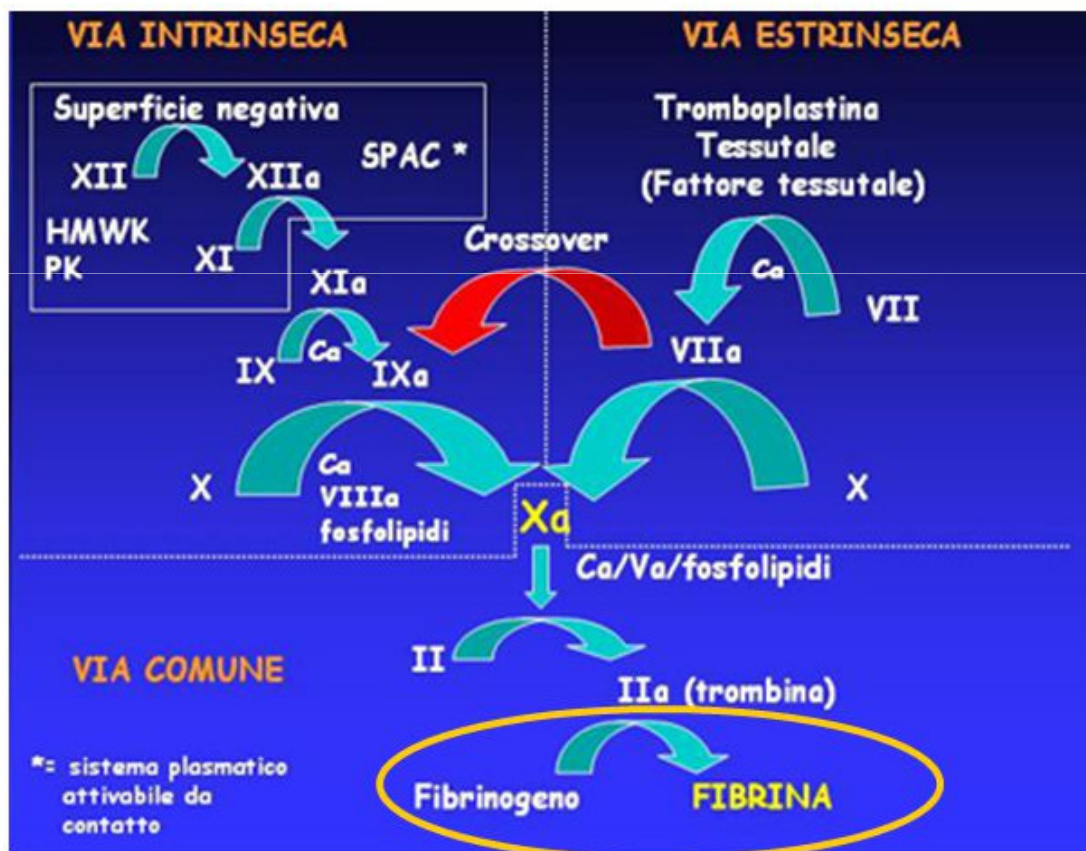
Fase piastrinica

- ✓ Le piastrine sono cellule anucleate che derivano dai megacariociti
- ✓ L'integrità vascolare (endotelio) ne previene l'adesione e la attivazione
- ✓ Dopo danno vascolare (meccanico o chimico) le piastrine aderiscono al sottoendotelio o all'endotelio
- ✓ Subiscono quindi un cambiamento di forma (shape change), il rilascio del contenuto degli alpha-granuli (ADP) ed aggregano

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.

Cascata di reazioni enzimatiche collegate tra loro "a cascata" che provoca la trasformazione di fibrinogeno in monomeri di fibrina

Cascata della coagulazione del sangue

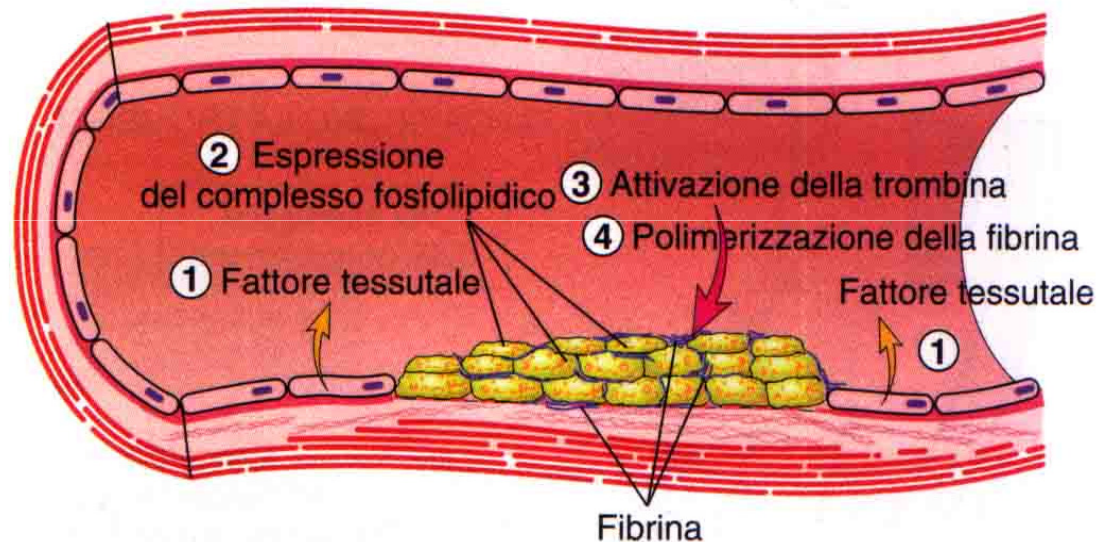


Interazione tra fattori della coagulazione, piastrine ed endotelio

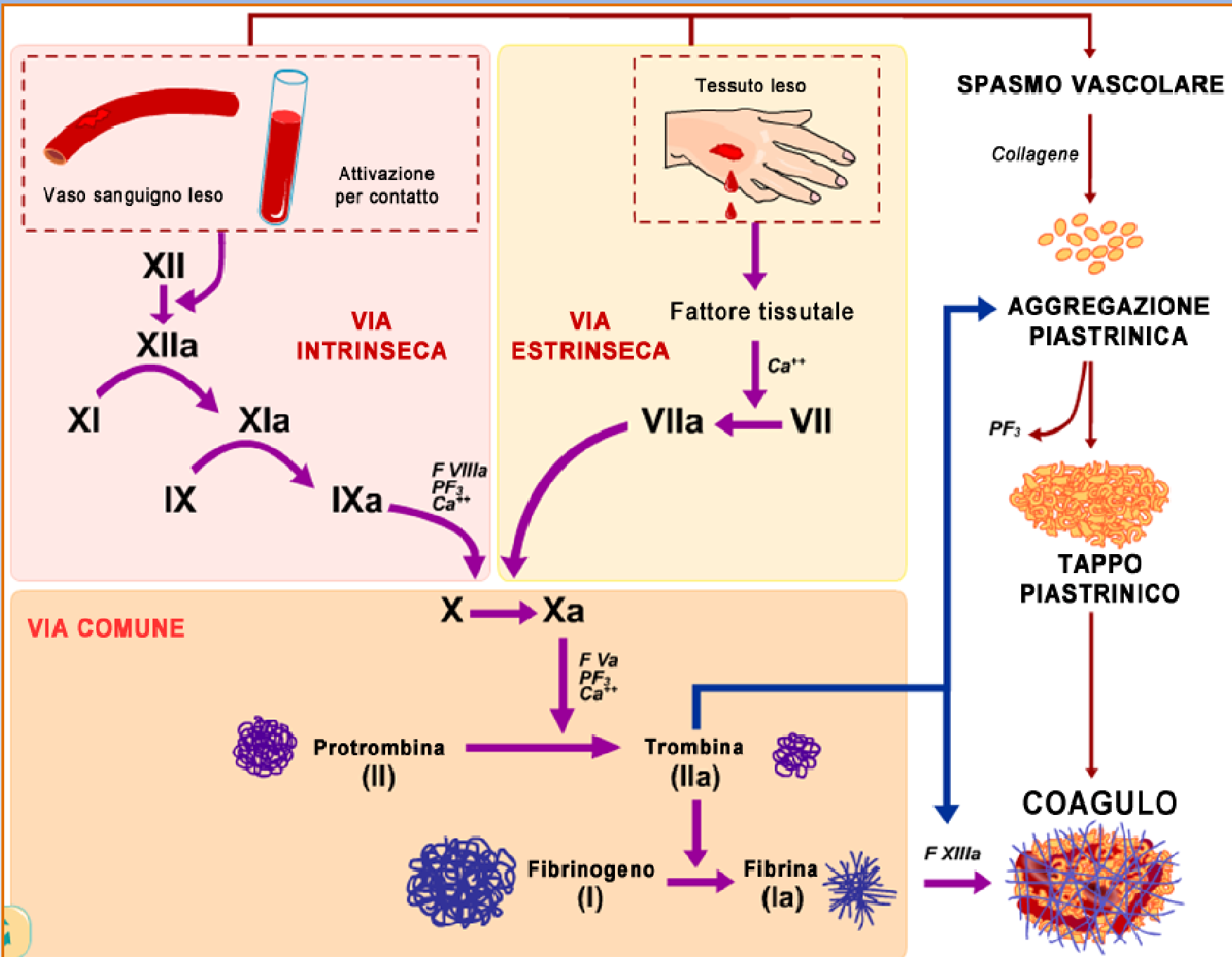
LE FASI DELLA COAGULAZIONE

La coagulazione è un processo a cascata con attivazione progressiva di fattori normalmente circolanti come zimogeni.

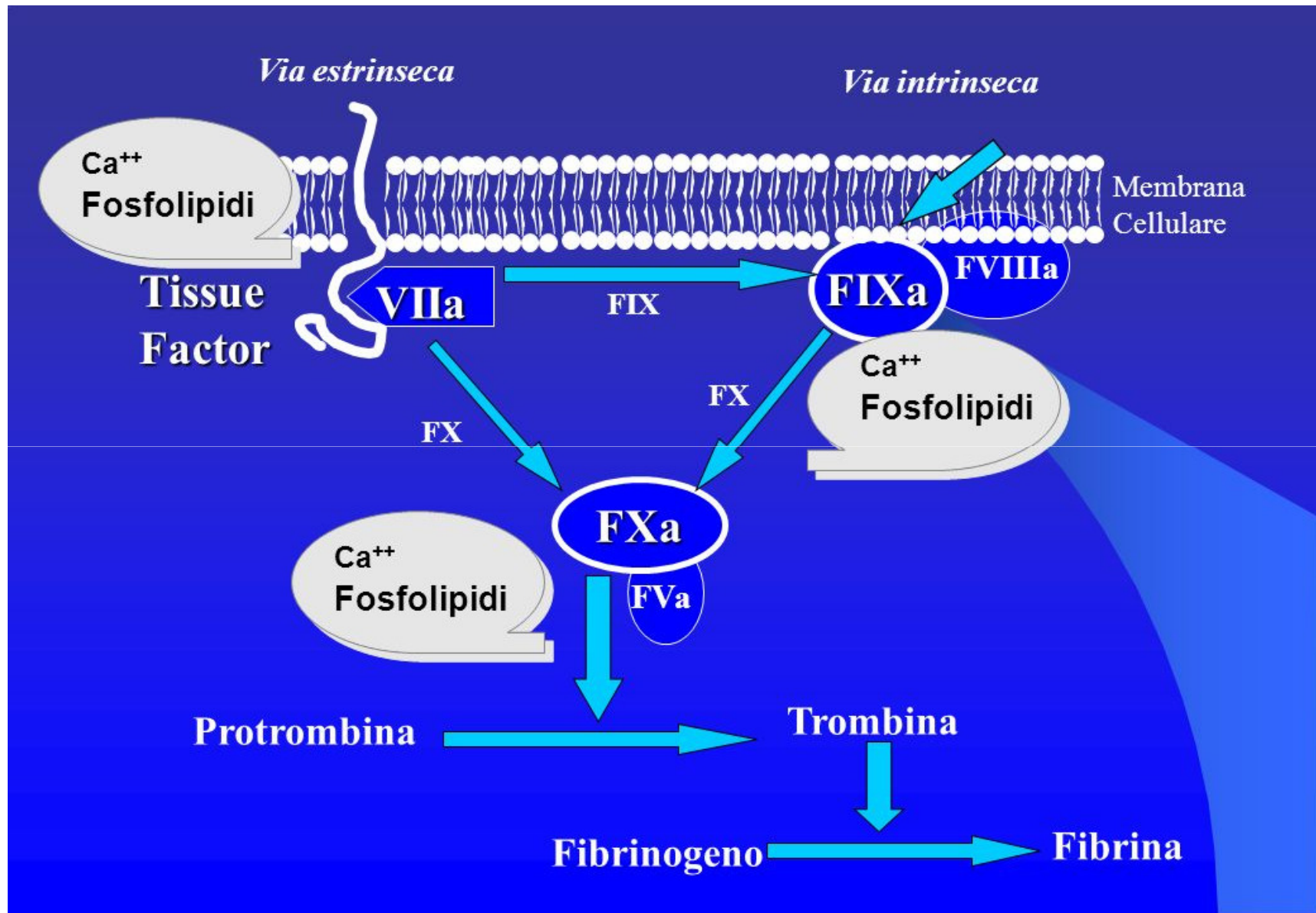
A partire dalla lesione vascolare il fattore tissutale attiva il fattore VII, che a sua volta attiva il fattore X. Il fattore Xa in presenza di fattore V attiva la protrombina in trombina. Quest'ultima trasforma il fibrinogeno in fibrina insolubile.

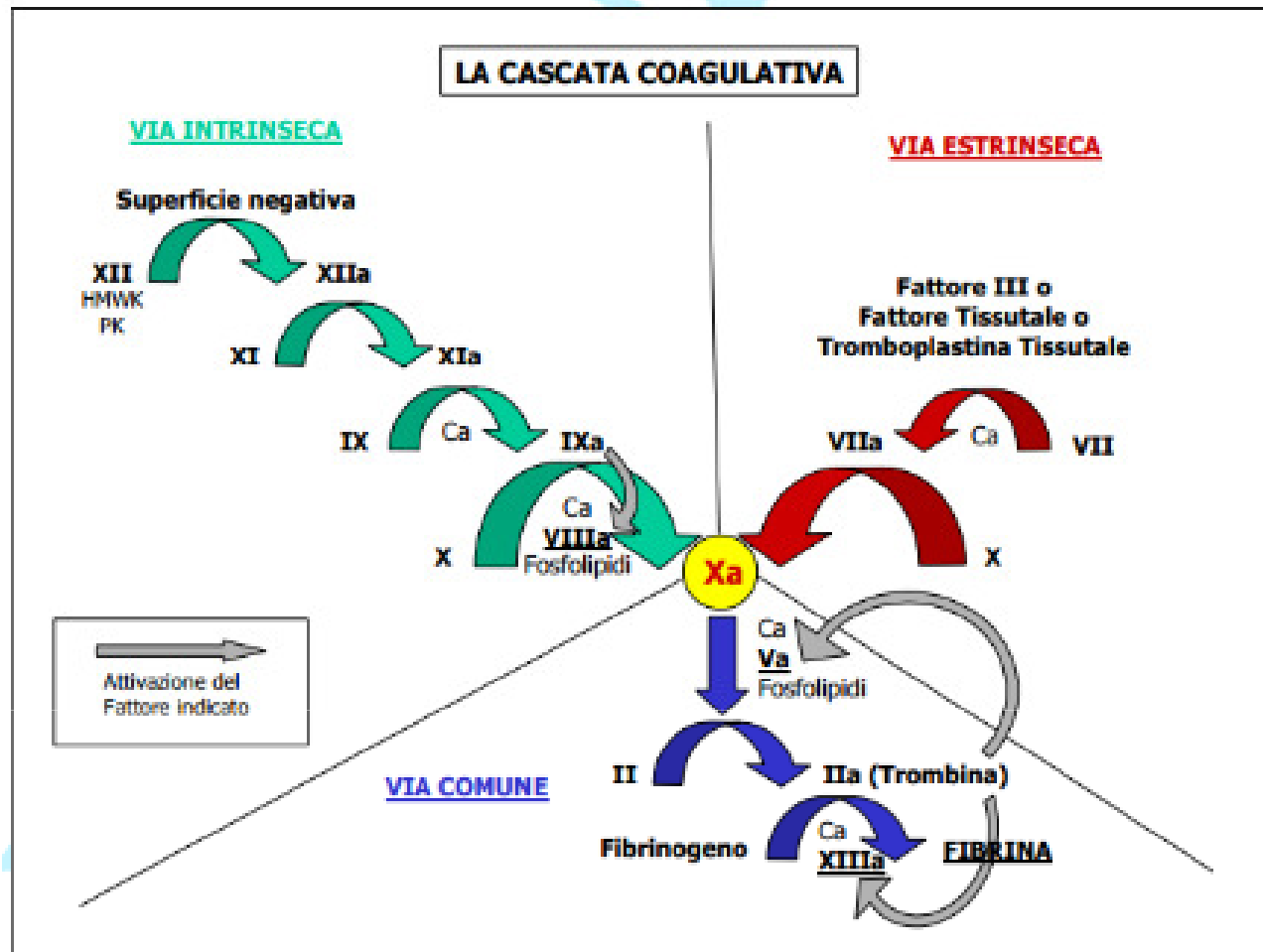


Questa via diretta di attivazione è rafforzata da una via più lenta che coinvolge i due fattori anti-emofilici IX e VIII.

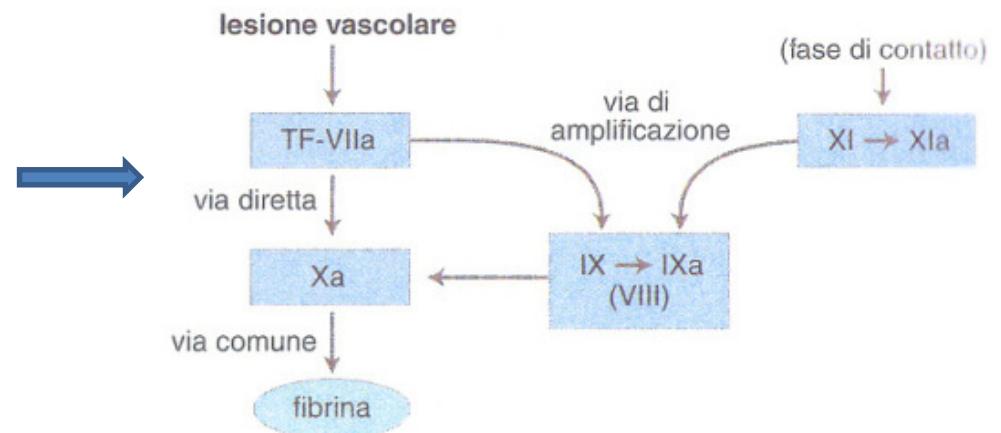


COAGULAZIONE

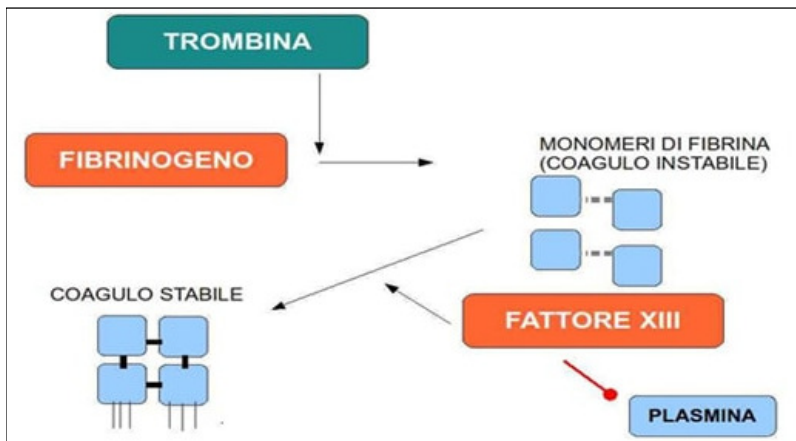
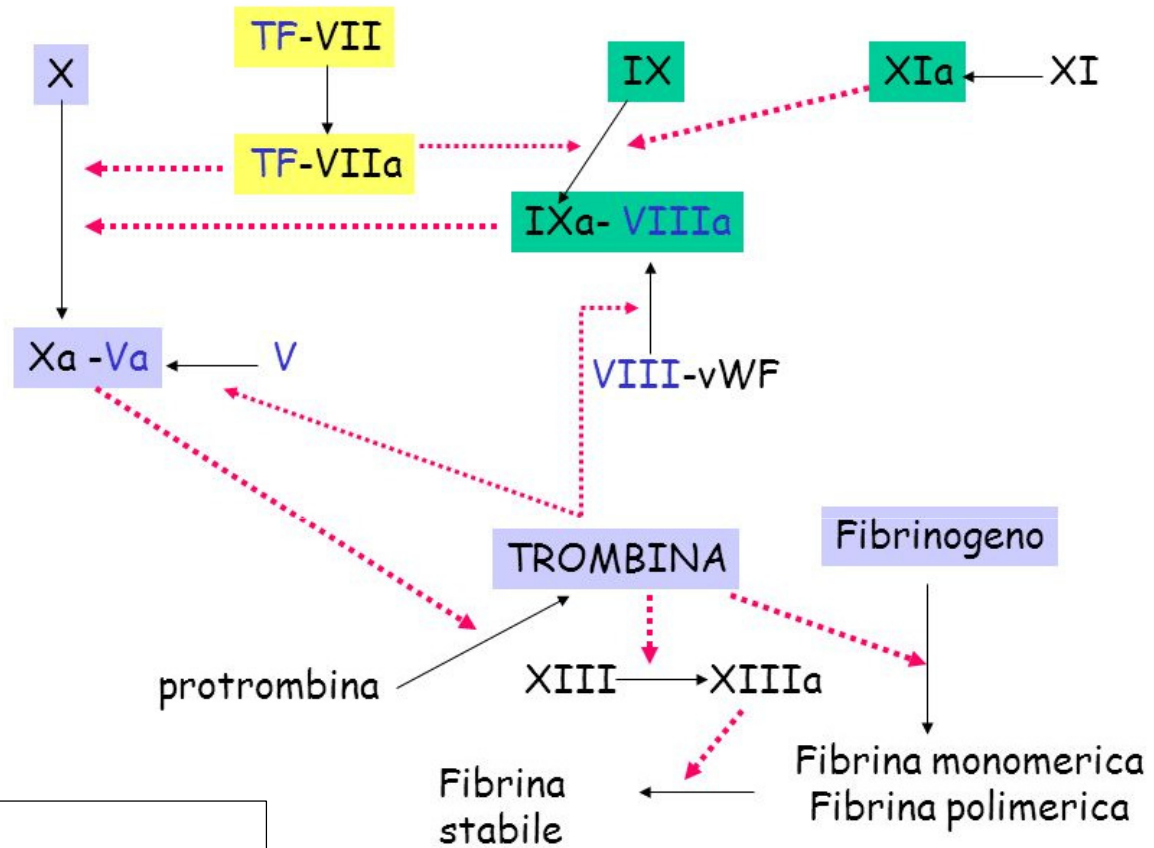




- Via **estrinseca**: attivata da un fattore rilasciato dall'endotelio lesionato (*Tissue factor*, TF, detto anche *tromboplastina*) che lega il FVII attivandolo. Rapida, ma poco amplificata.
- Via **intrinseca**: coinvolge molti fattori che sono presenti in forma inattiva nel plasma. Una cascata di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

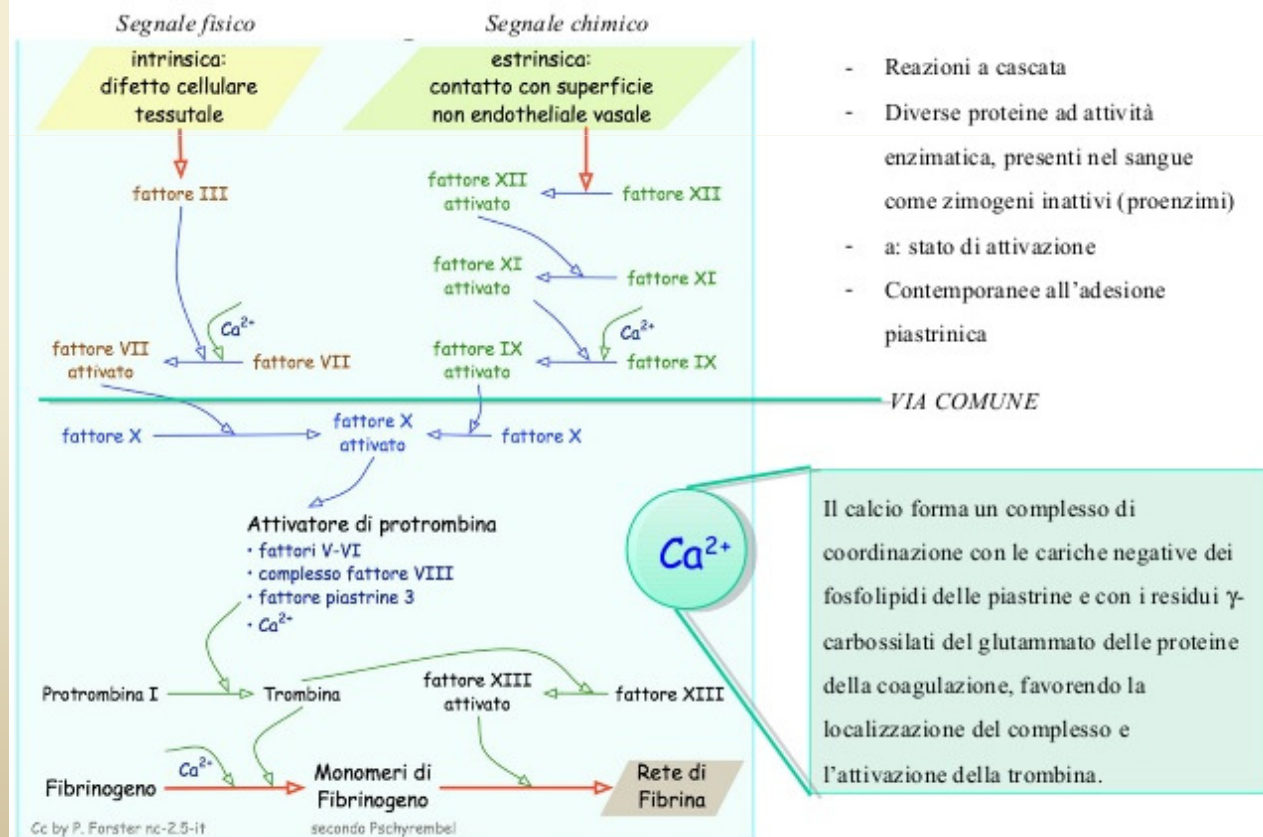


COAGULAZIONE



- 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.

Attivazione della TROMBINA



- Reazioni a cascata
- Diverse proteine ad attività enzimatica, presenti nel sangue come zimogeni inattivi (proenzimi)
- a: stato di attivazione
- Contemporanee all'adesione piastrinica

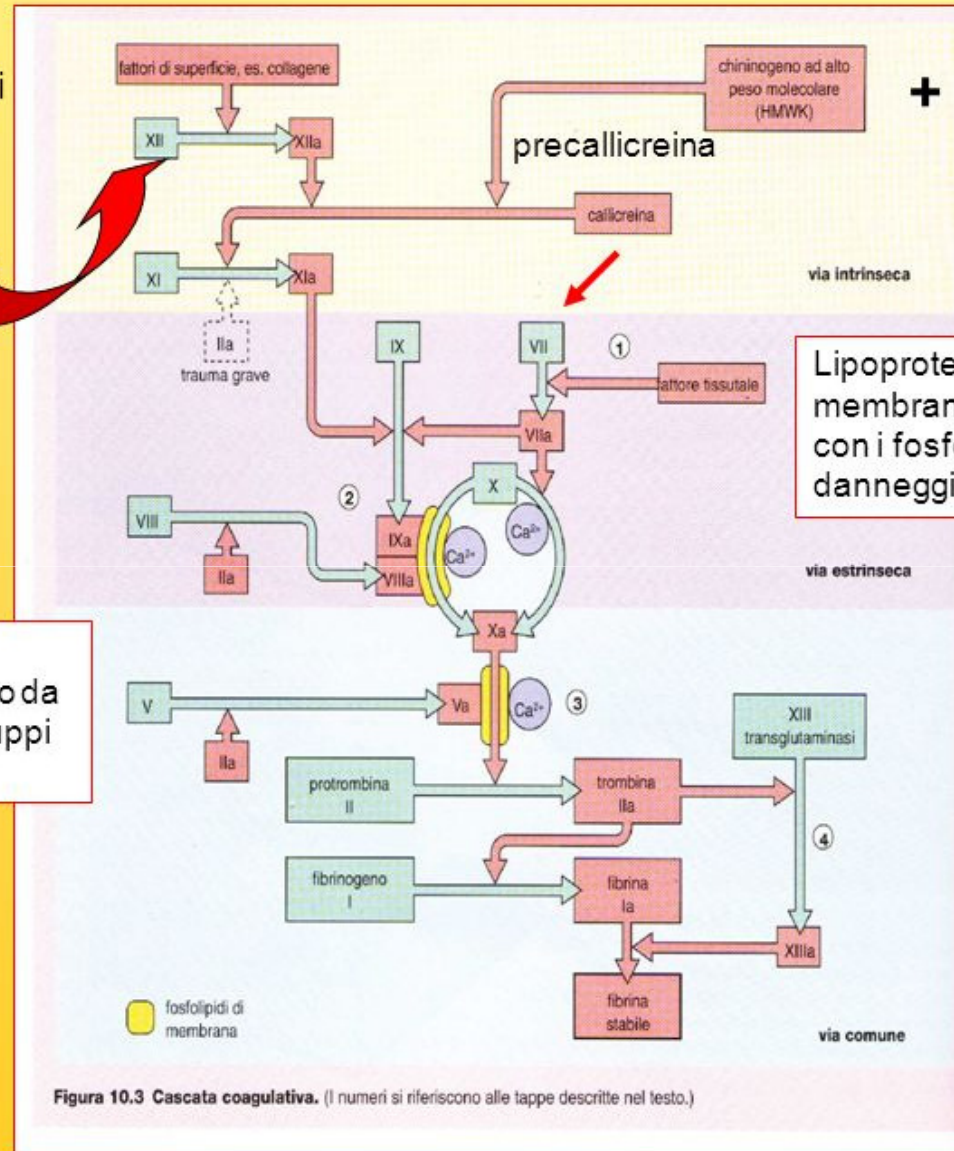
Esposizione delle strutture endoteliali e liberazione ADP

Attivazione piastrine

Fattore XII o di Hageman

Fattori VII, IX, X e protrombina dipendono da vit K e contengono gruppi γ -carbossiglutamici

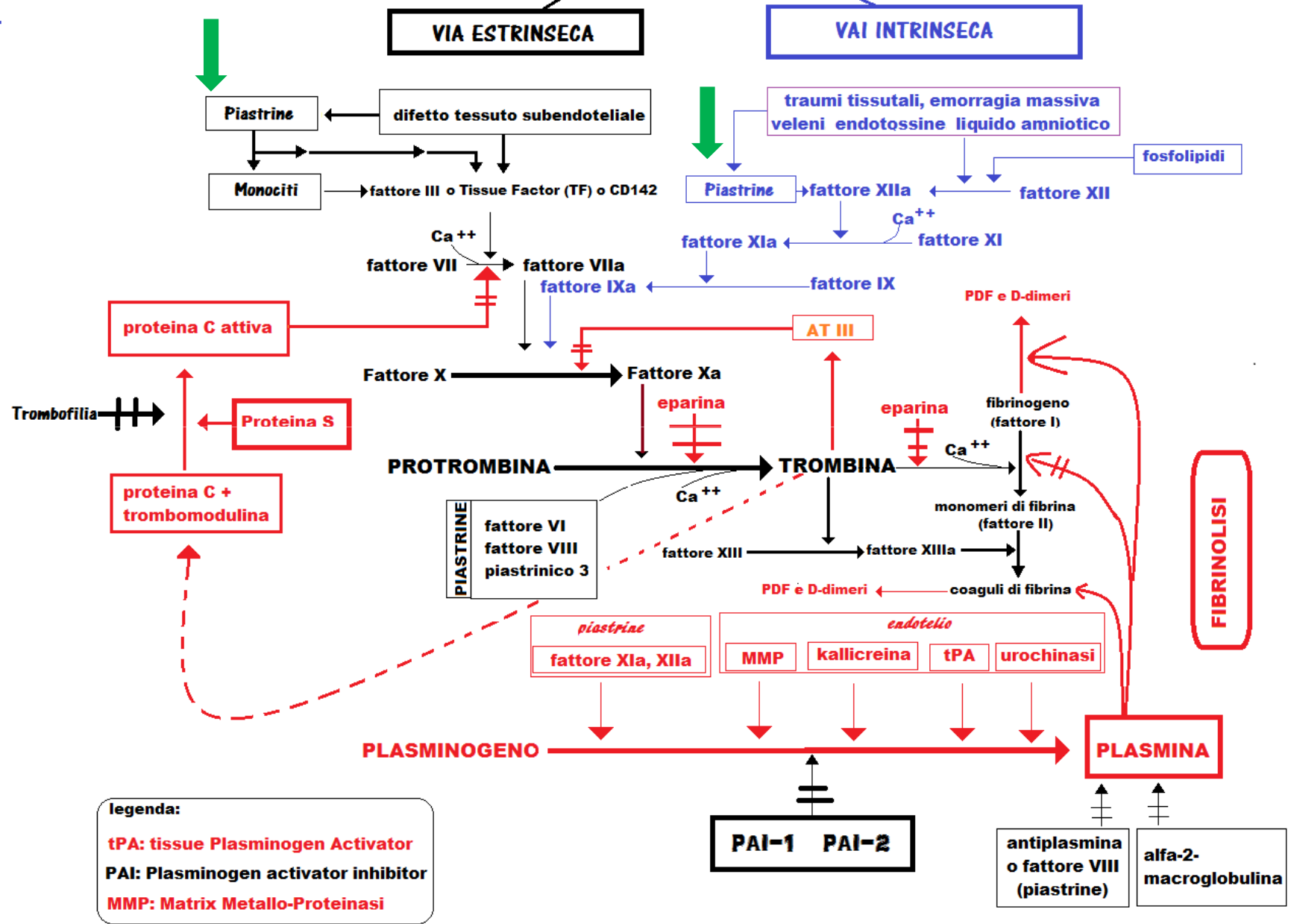
Esposizione delle strutture endoteliali



Lipoproteina, legata alle membrane oppure rilasciata con i fosfolipidi delle cellule danneggiate

Figura 10.3 Cascata coagulativa. (I numeri si riferiscono alle tappe descritte nel testo.)

COAGULAZIONE



CASCATA DELLA COAGULAZIONE

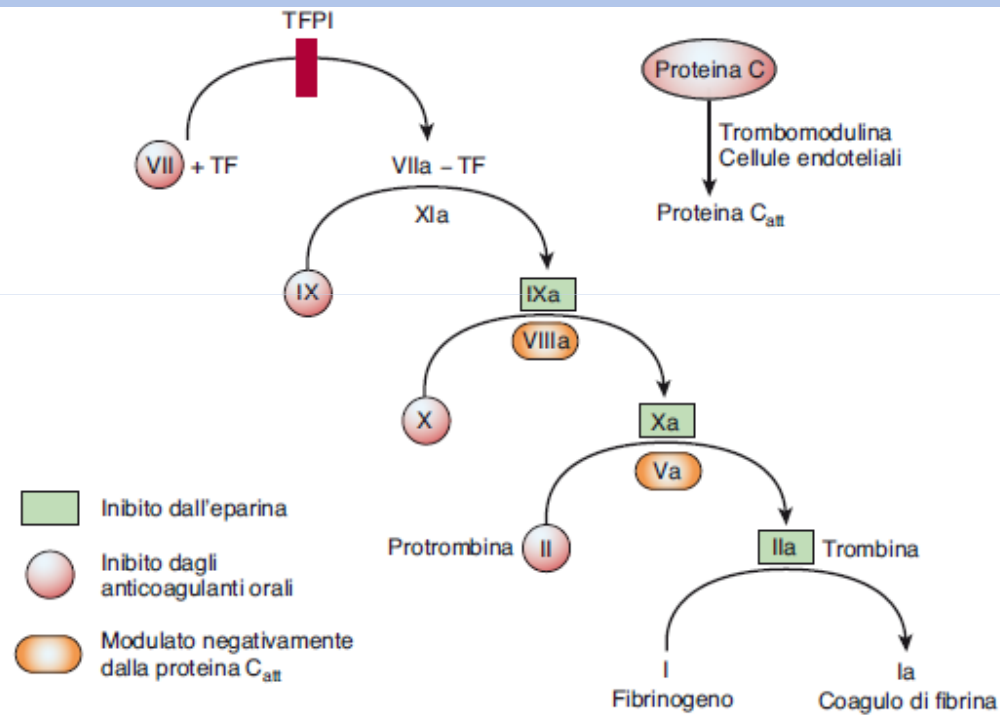
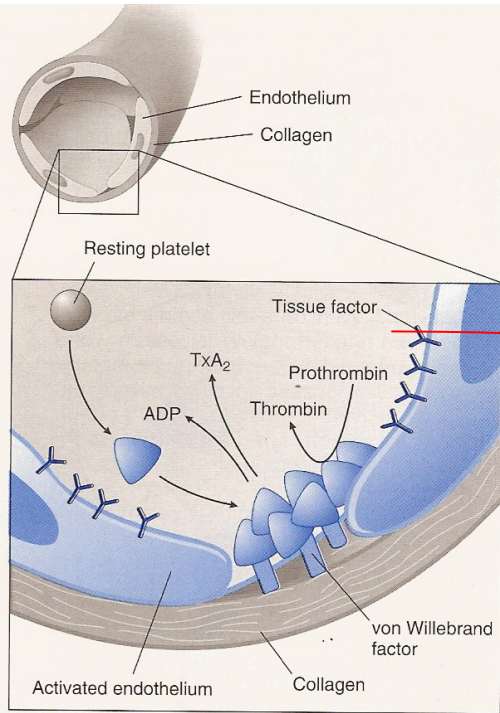


Figura 34-2. Modello per la coagulazione ematica. Il fattore VII, insieme al fattore tissutale (TF), dà luogo ad un complesso attivato (VIIa-TF) catalizzante l'attivazione del fattore IX a fattore IXa. Questa reazione è catalizzata anche dal fattore XIa attivato. L'inibitore della via del fattore tissutale (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.

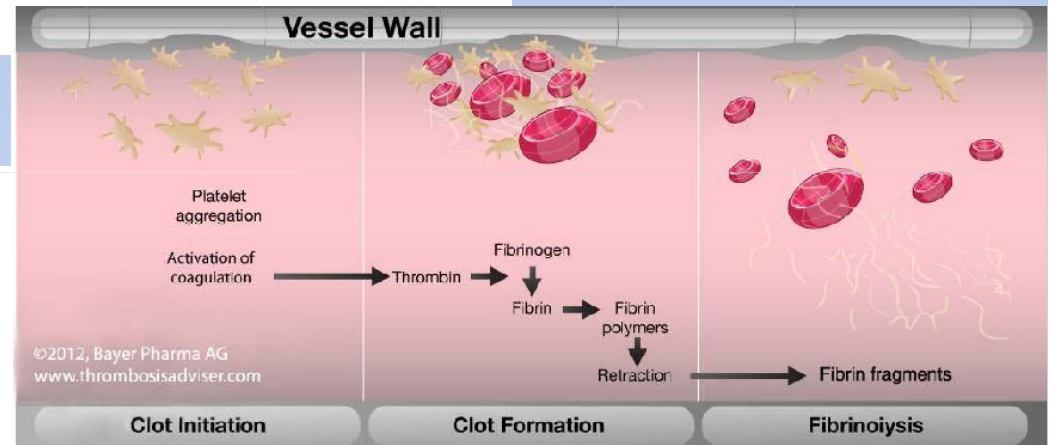
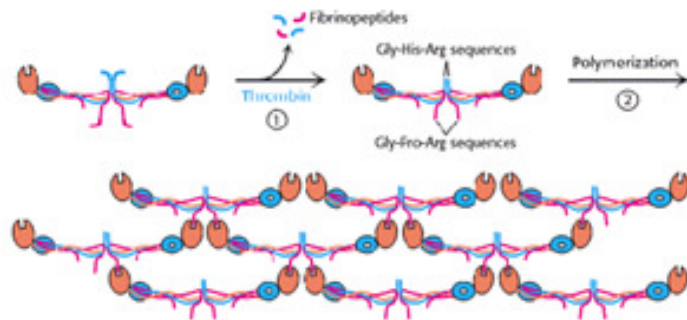
- ✚ Il sistema della coagulazione può essere attivato da molte sostanze rilasciate durante la distruzione tissutale e l'infezione, incluso collagene, proteasi, kallikreina, plasmina ed endotossine batteriche.
- ✚ Inoltre, l'attivazione della cascata produce **due fibrinopeptidi a basso peso molecolare**.
- ✚ 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.**

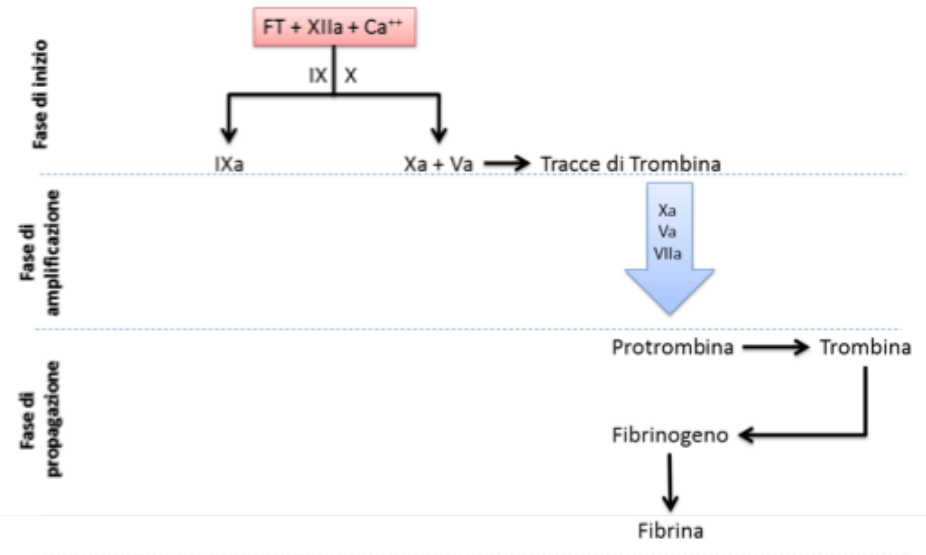
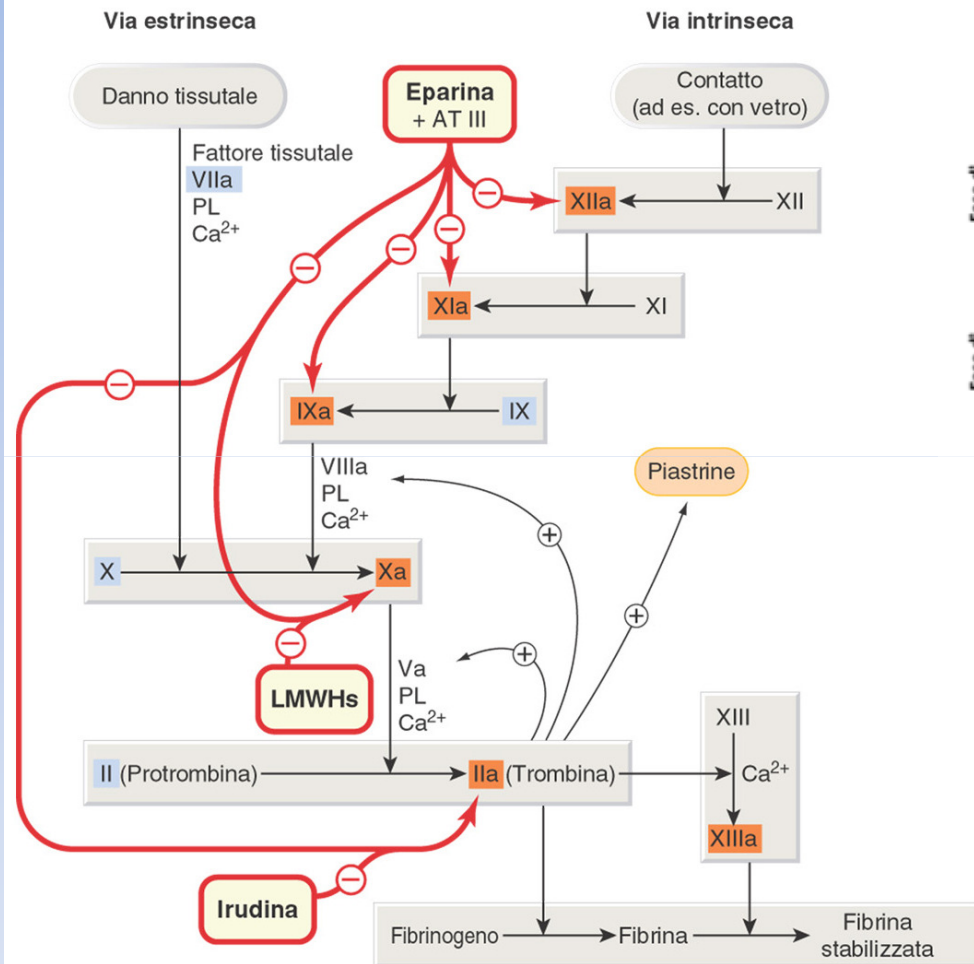
La principale sostanza di questa rete è una proteina insolubile, la **fibrina**, che è il prodotto finale della cascata della coagulazione.



Formazione di un coagulo di fibrina.

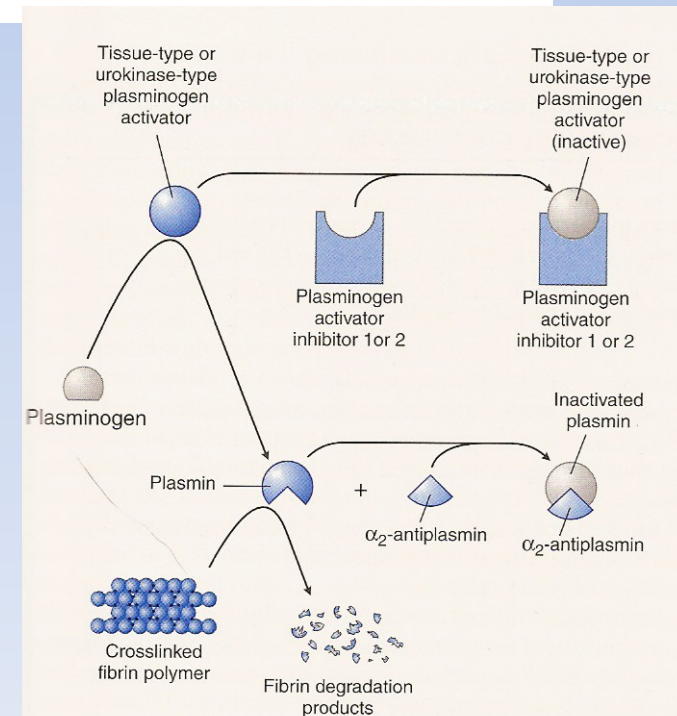
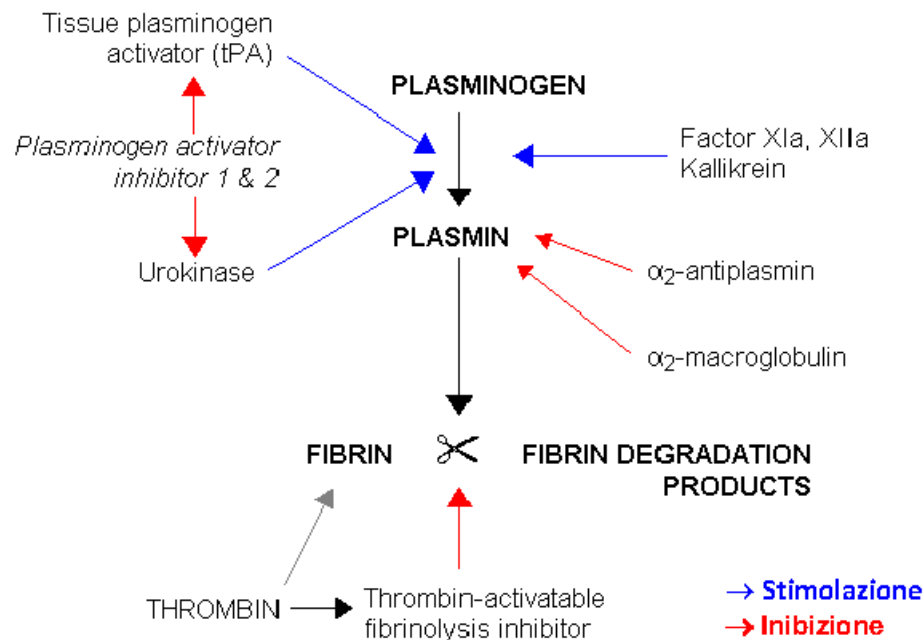
- (1) La **trombina** taglia via i fibrino-peptidi A e B dalla zona globulare centrale del fibrinogeno.
- (2) I domini globulari nelle estremità carbossi-terminali delle catene β e γ interagiscono con "protuberanze" esposte nelle estremità amino-terminali delle catene β e α formando i coaguli.

Sistema amplificativo della coagulazione

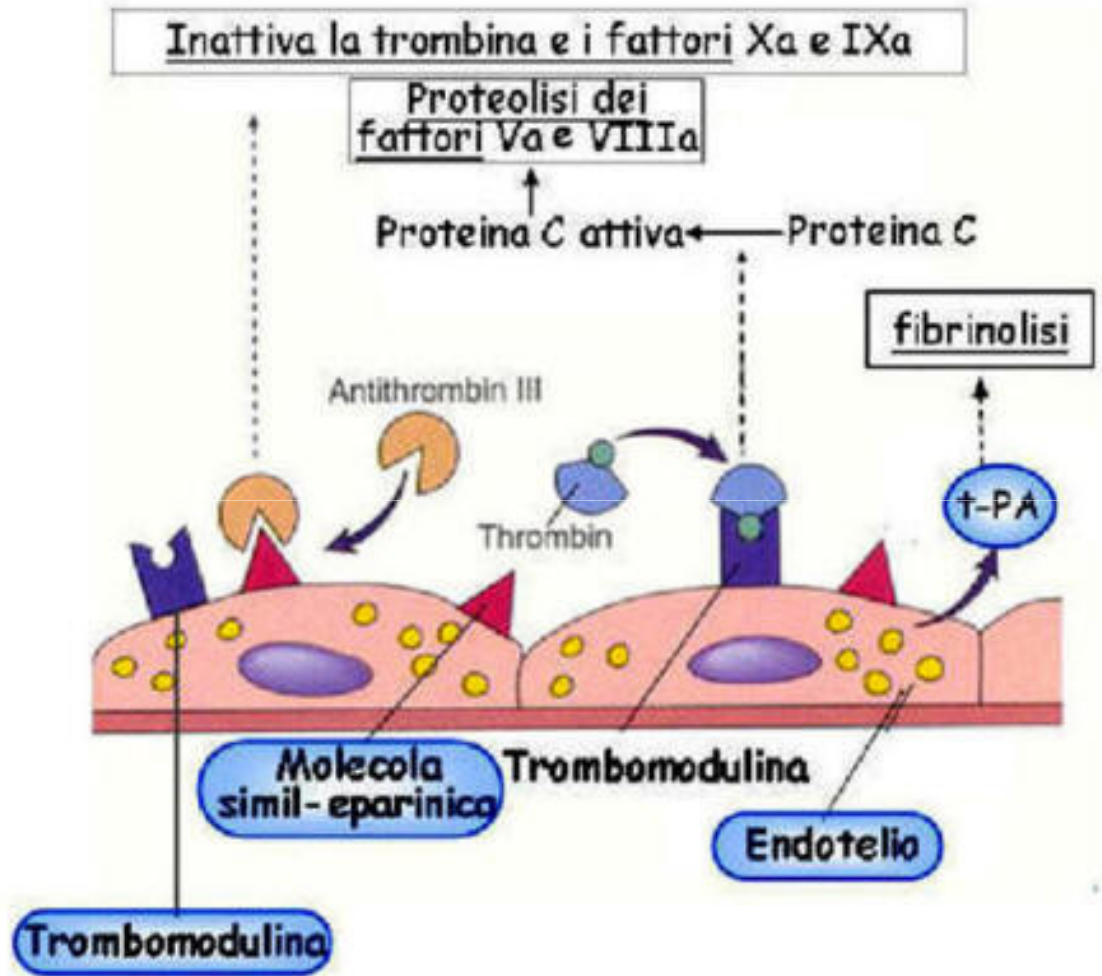


- ✚ Processo fisiologico che ha come evento terminale la **dissoluzione del reticolo di fibrina** formatosi in conseguenza della coagulazione del sangue.
- ✚ La fibrinolisi ha lo scopo di **mantenere l'integrità del coagulo solo per il tempo strettamente necessario all'arresto dell'emorragia** ed anche 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'**urochinasi (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 streptochinasi.
- ✚ 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



PROPRIETA' ANTI-COAGULANTI DELL'ENDOTELIO



Sistema plasminogeno-plasmina:

Fibrina XIIIa (insolubile)  fibrinopeptidi (prodotti di scissione)

Plasminogeno (proteasi)

- +

Plasminogeno (zimogeno)

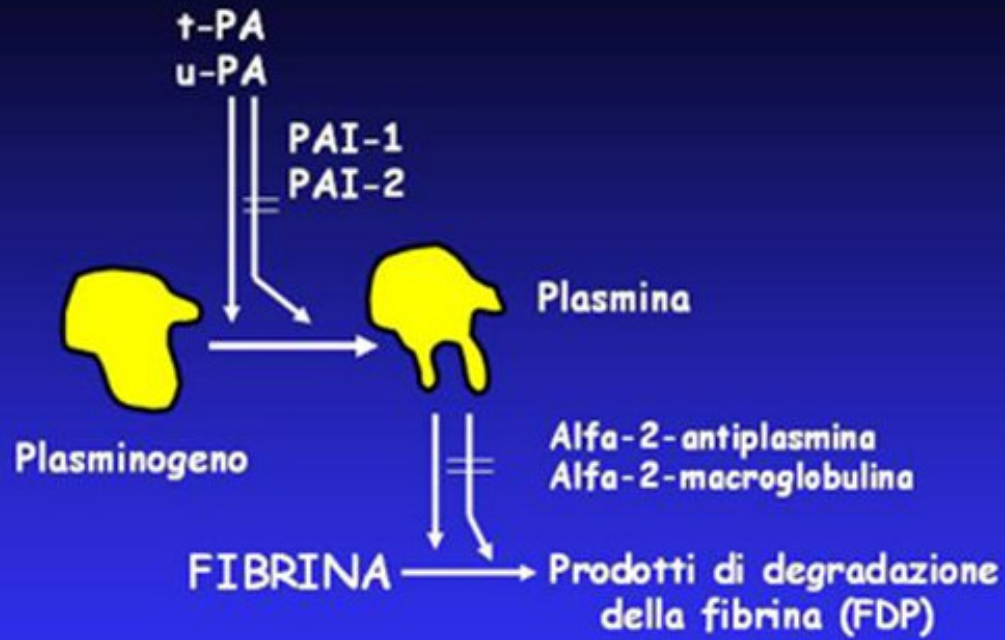
Inibitori:

- Inibitori dell'attivatore del plasminogeno (PAI)
- α_2 antiplasmina (stimolata da *IL-1* e *TNF*)

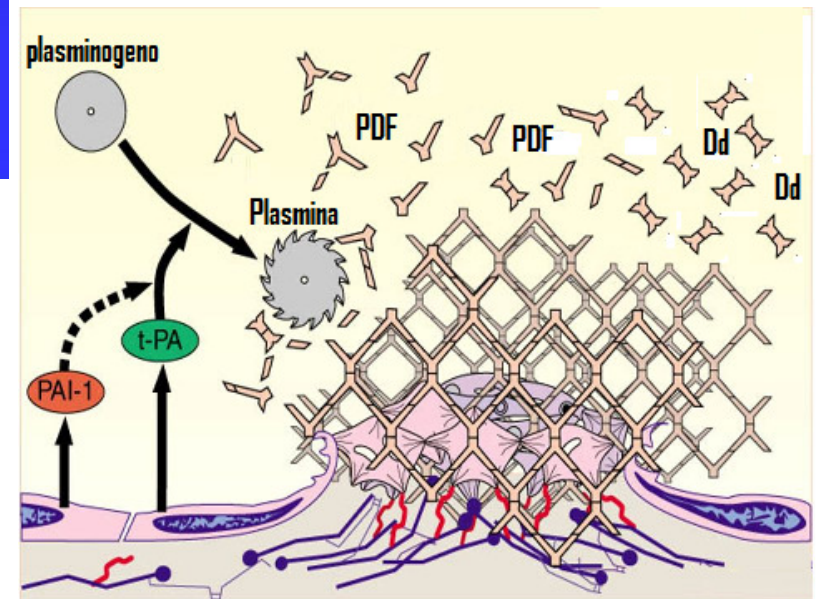
- Attivatore del plasminogeno (PA)
- Attivatore del plasminogeno di tipo tissutale (t-PA) (*prodotti da tumori*)

PAI e PA prodotti dalle cellule endoteliali

FIBRINOLISI



tPA = Tissue Plasminogen Activator
uPA = Urokinase Plasminogen Activator
PAI = Plasminogen Activator Inhibitor

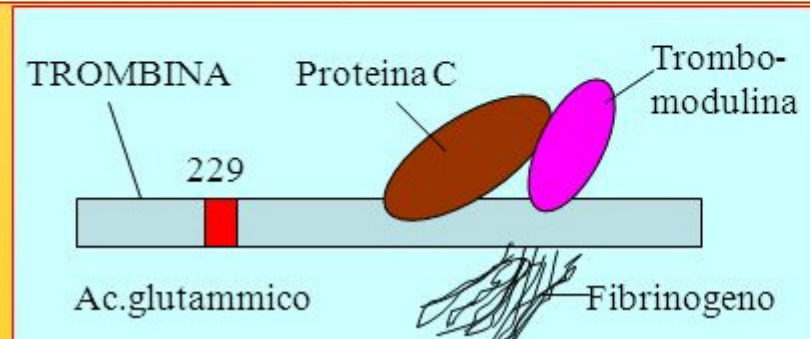
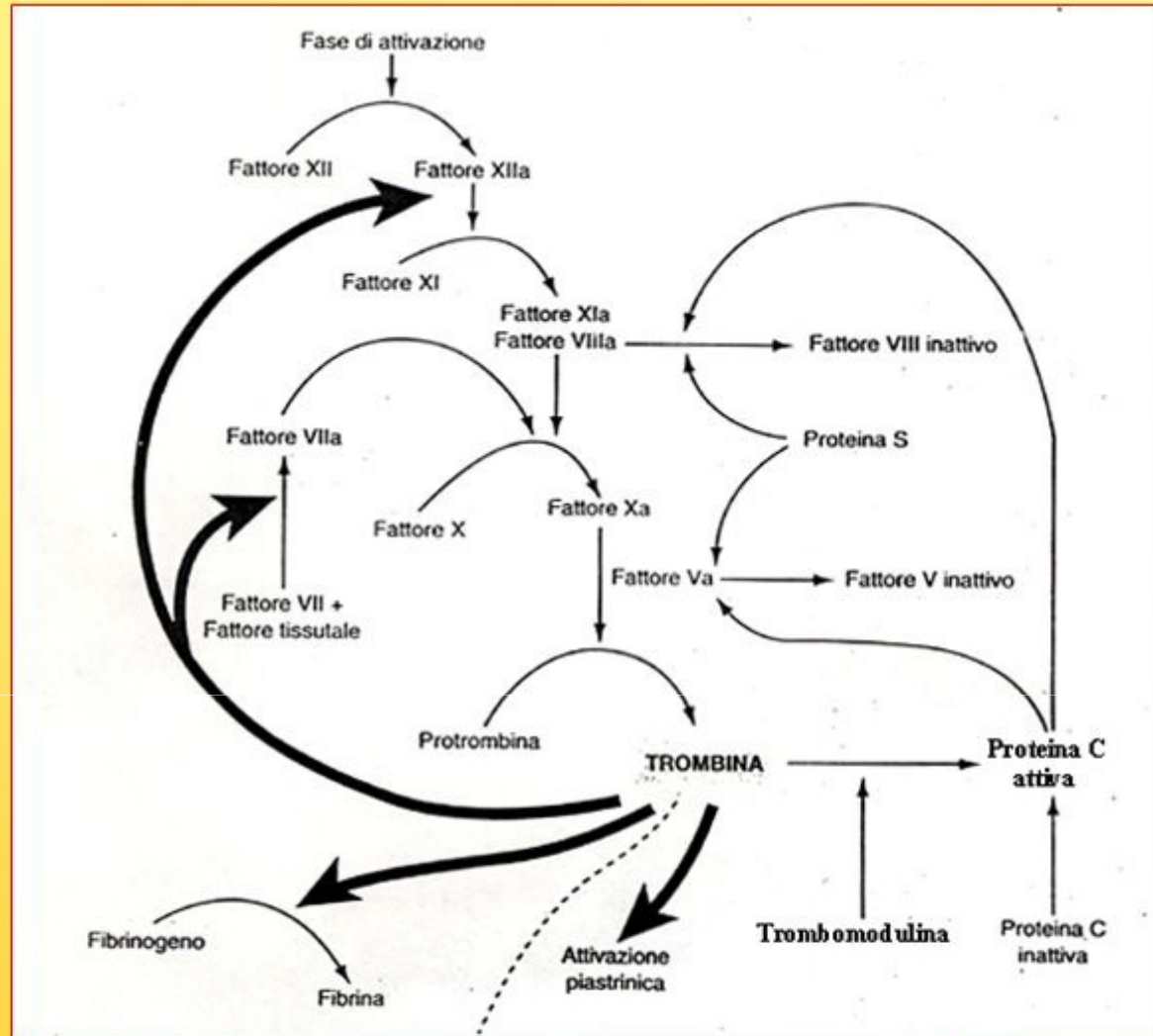


Fibrinolisi: ruolo della plasmina

Proteine C ed S:

- dipendono dalla vitamina K
- inattivano Va, VIIIa

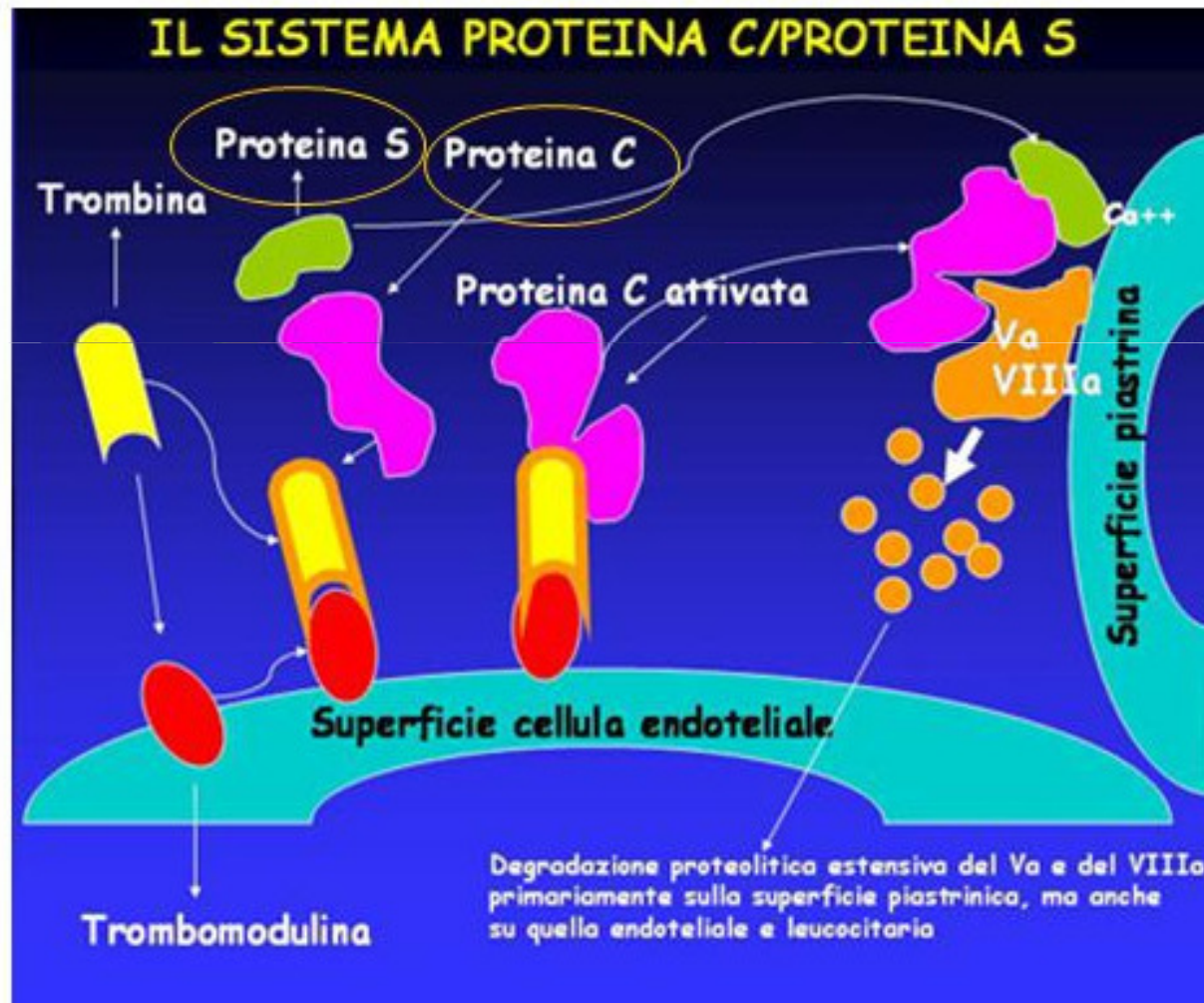
Proteina C è attivata dalla trombomodulina, dopo che questa si è legata alla trombina



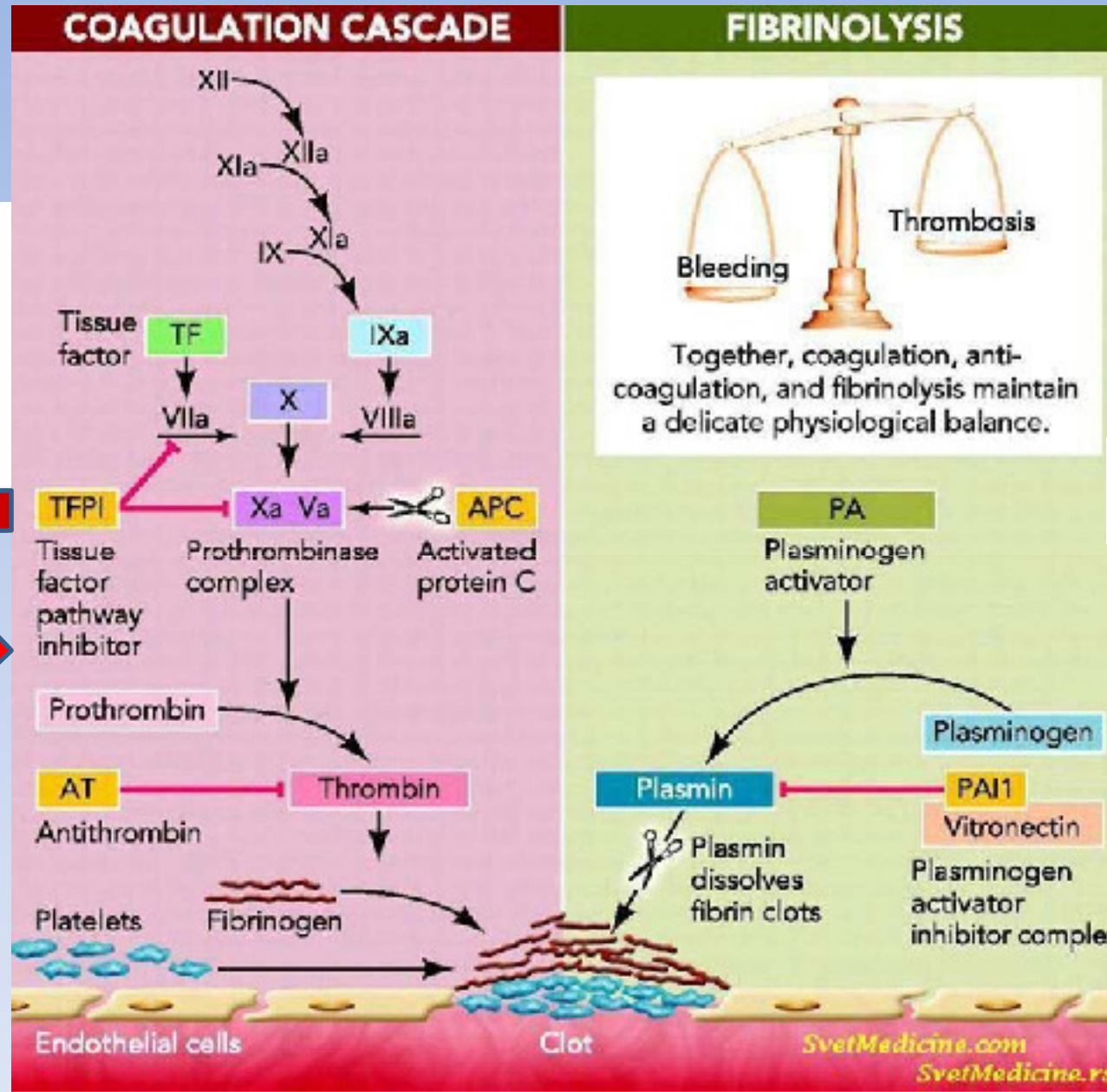
Proteina C, sintesi epatica , vit K dipendente

Proteina S, vit K dipendente,
è sintetizzata dal fegato, endotelio e megacariociti

Degradano FV e FVIIIa

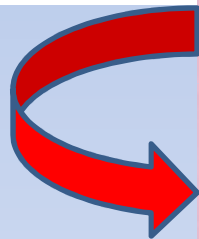


La trombomodulina funziona come cofattore della trombina nel processo di attivazione della proteina C, che inattivando proteoliticamente i fattori V e VIII attivati espleta un ruolo anticoagulante.



FARMACI
ANTICOAGULANTI

FARMACI
ANTIAGREGANTI
PIASTRINICI

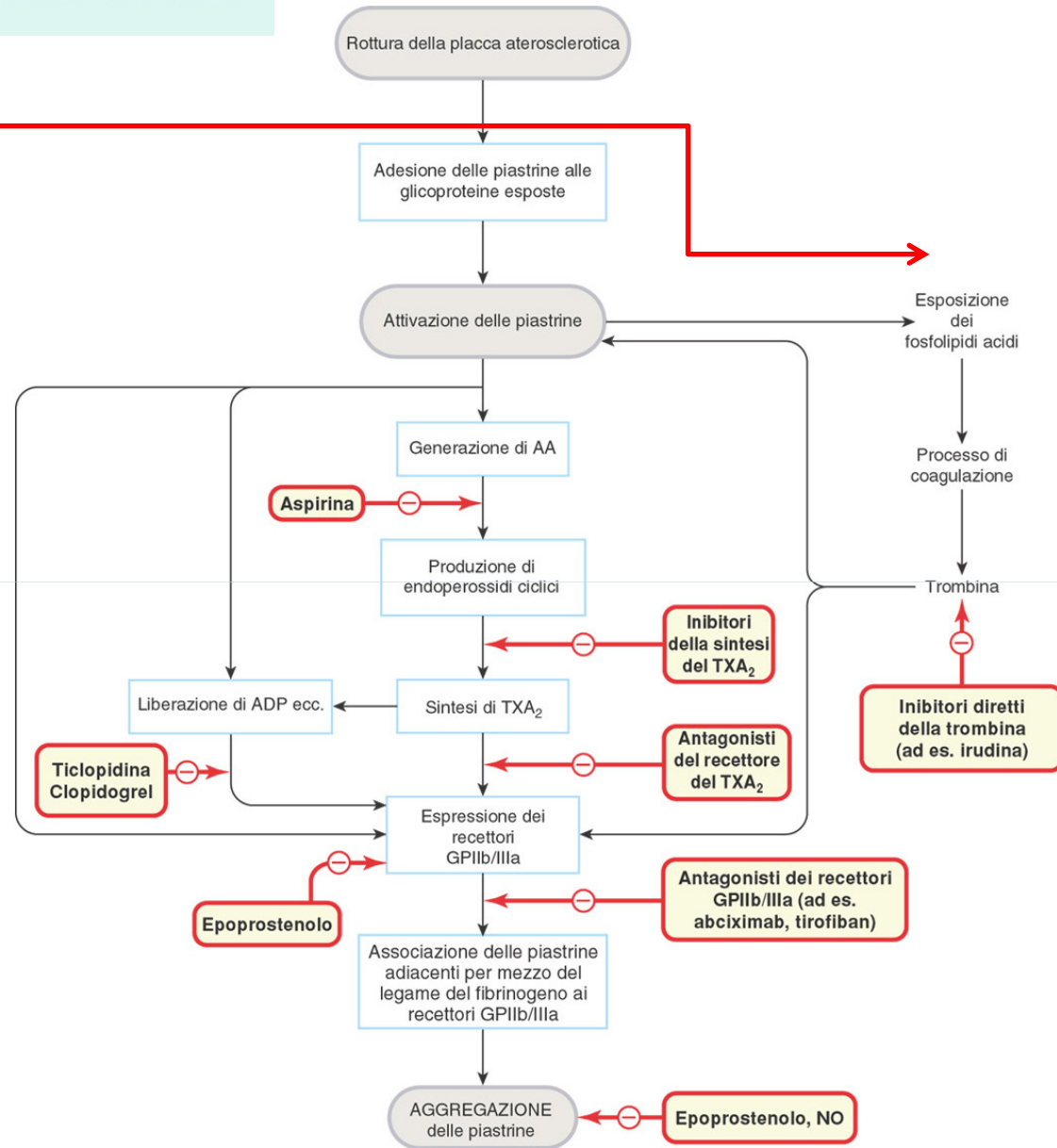


FARMACI
FIBRINOLITICI



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
Clopidogrel, 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 ANTITROMBOTICI (2016)

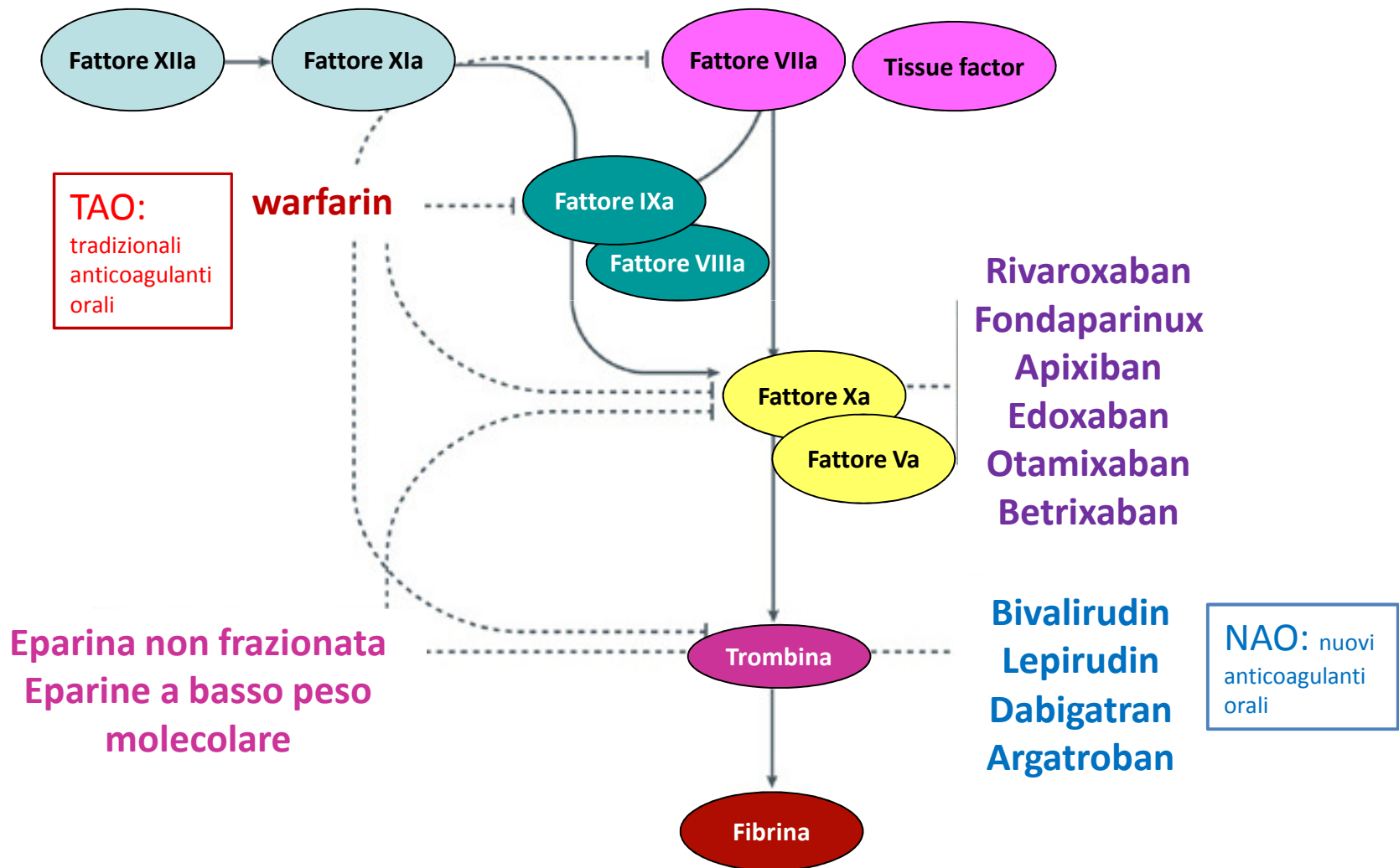
operano con meccanismi differenti e talora complementari

- **Antiaggreganti piastrinici**
 - Inibitori COX-2 (*Aspirina, Indobufene*)
 - Inibitori P2Y₁₂ (*Ticlopidina, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Cangrelor*)
 - Inibitori PDE III (*Dipiridamolo, Cilostazolo*)
 - Inibitori GP IIb/IIIa (*Abcixmab, Tirofiban*)
- **Anticoagulanti diretti**
 - Agenti antitrombinici (*Irudina, Dabigatran*); Inibitori Xa (*Fondaparinux, Rivaroxaban, Edoxaban, Apixaban*)
- **Anticoagulanti indiretti**
 - Eparina (*non frazionata, a basso peso molecolare*);
 - Dicumarolici (*Warfarin, acenocumarolo, fenprocumone*)
- **Trombolitici**
 - Attivatori esogeni ed endogeni del plasminogeno

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

FARMACI ANTICOAGULANTI

Sono un gruppo di sostanze in grado di interrompere a stadi diversi il processo di coagulazione.



Farmaci Anticoagulanti

Anticoagulanti orali

***Eparine ad alto e basso peso
molecolare***

Inibitori diretti del FXa

Antitrombinici

TAO: ANTICOAGULANTI ORALI TRADIZIONALI

Anticoagulanti orali

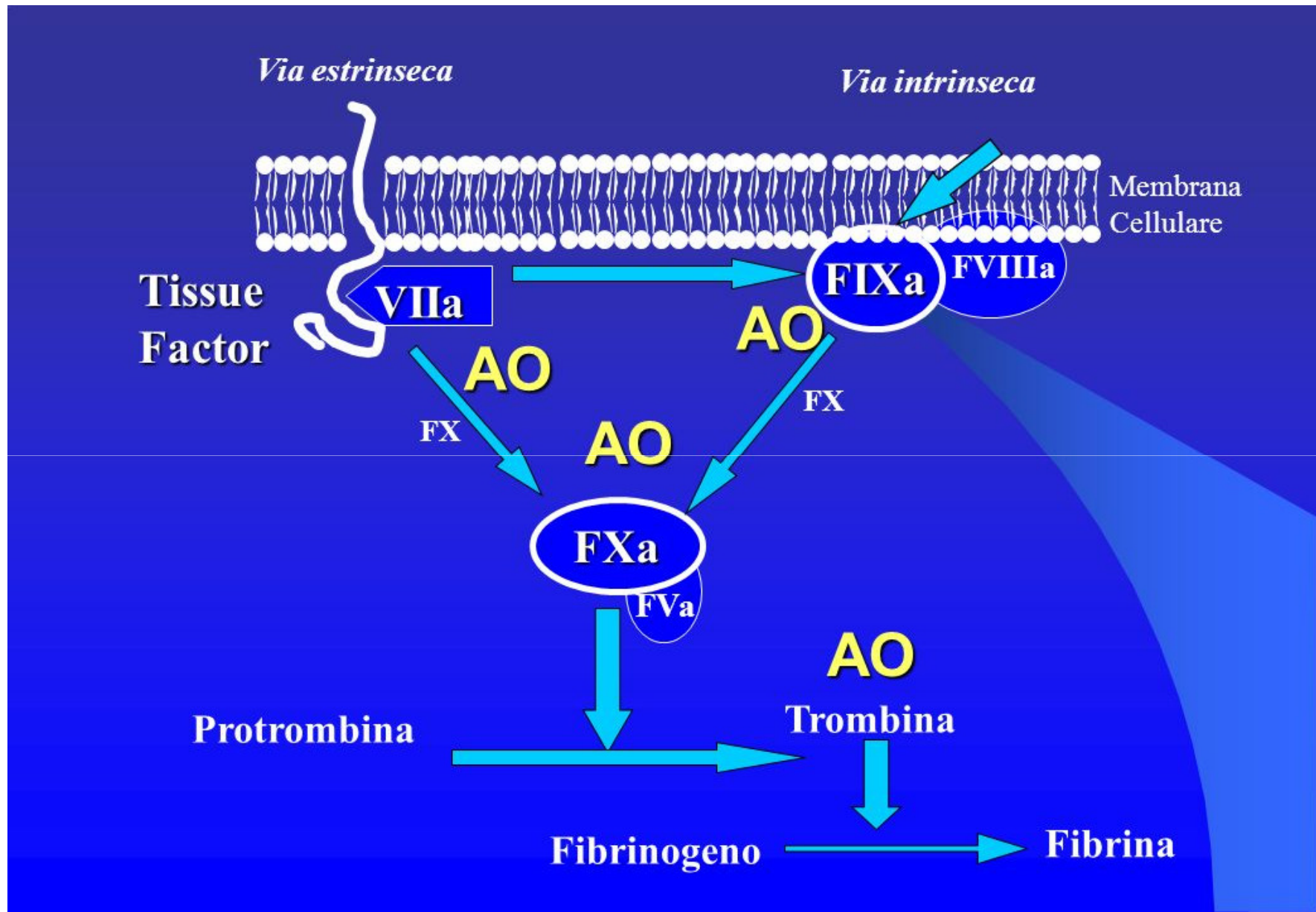
- Dicumarolo è stato il primo isolato da trifoglio dolce
 - causava emorragia nel bestiame
- Sintesi di composti cumarinici

Wisconsin Alumni Research Foundation coum**ARIN**

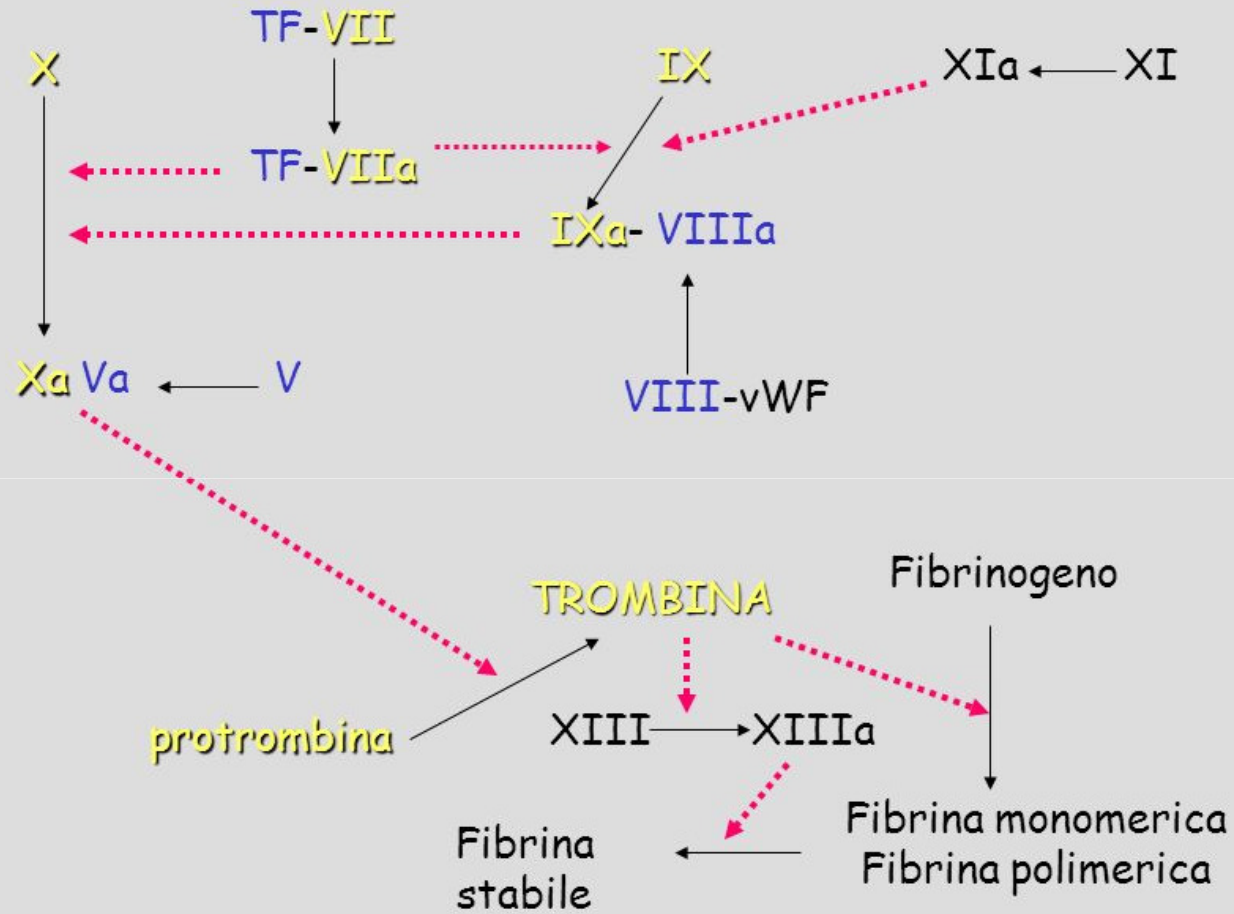
Meccanismo d'azione

Gli anticoagulanti orali (warfarina e acenocumarolo) inibiscono la carbossilazione dei fattori della coagulazione vitamina-K dipendenti:

fattori II, VII, IX, and X

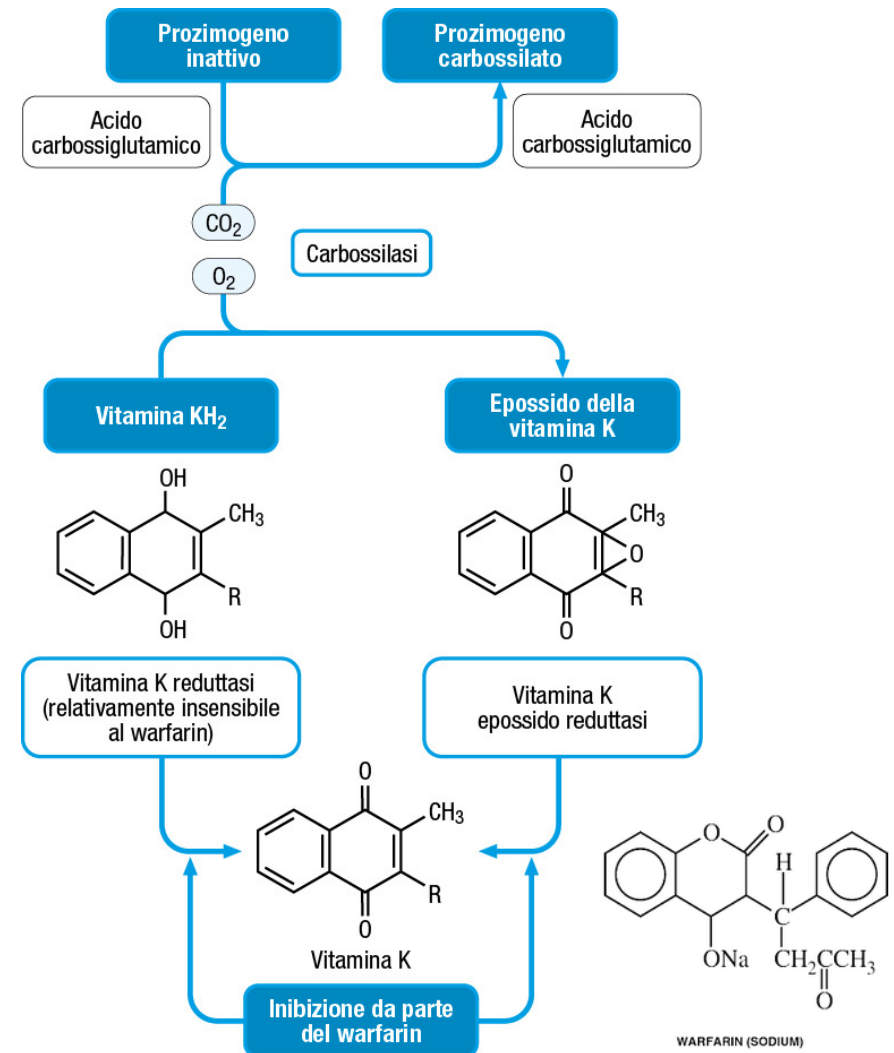
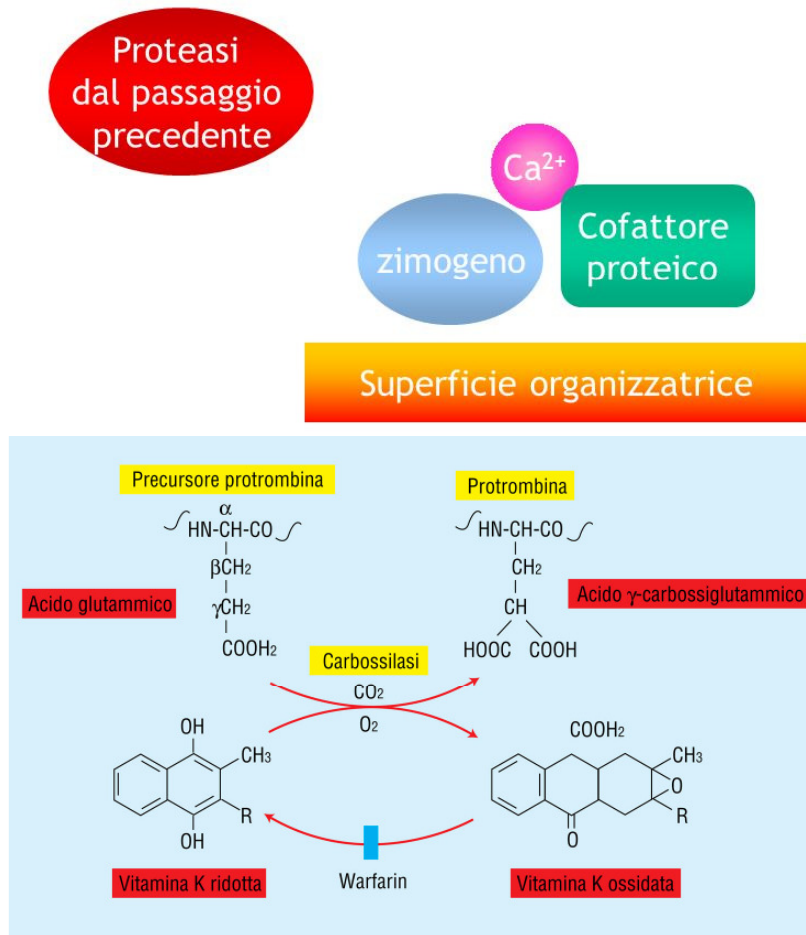


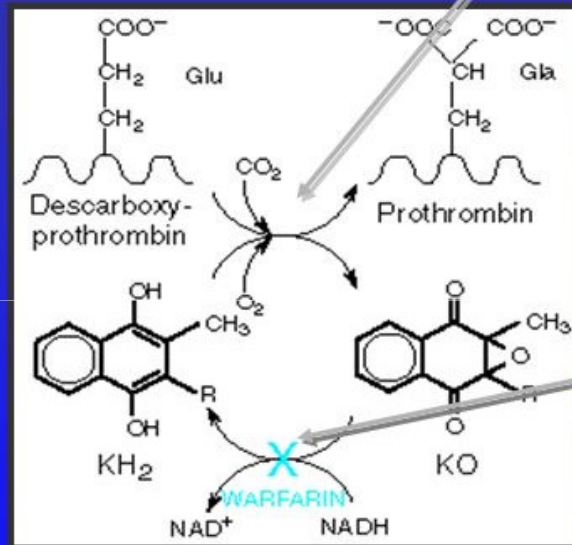
FATTORI VITAMINA K-DIPENDENTI



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

Per ogni passaggio della coagulazione:





L'ossidazione della vitamina K si accompagna con la γ -carbossilazione dei residui di acido glutamico, necessari per chelare il Ca^{2+}

La Warfarina blocca la vit K epossido-reduttasi e quindi la disponibilità di vit K nella forma ridotta, substrato della reazione

Formazione di residui di γ -carbossigluttammato 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



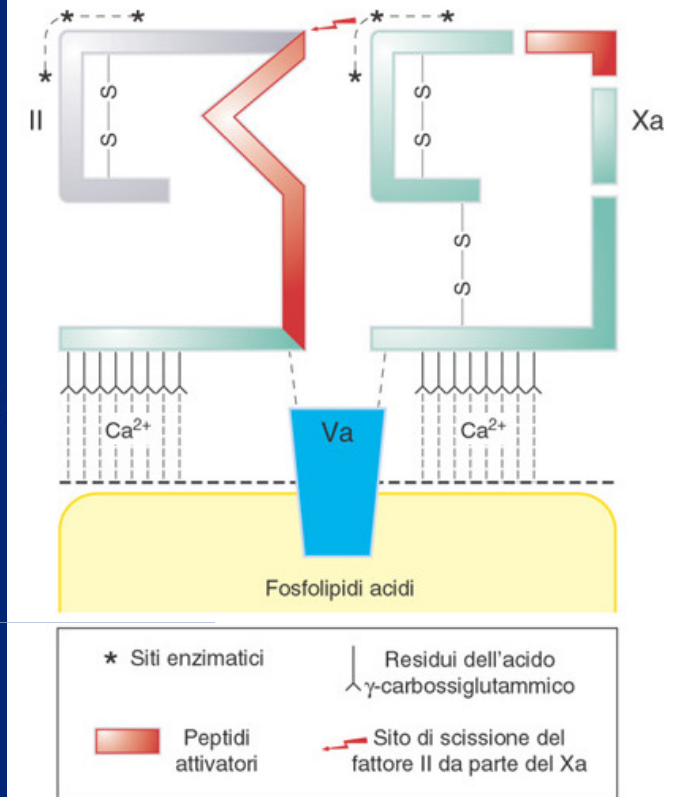
Rimozione del frammento N-terminale




Distacco della trombina



Conversione del fibrinogeno in fibrina



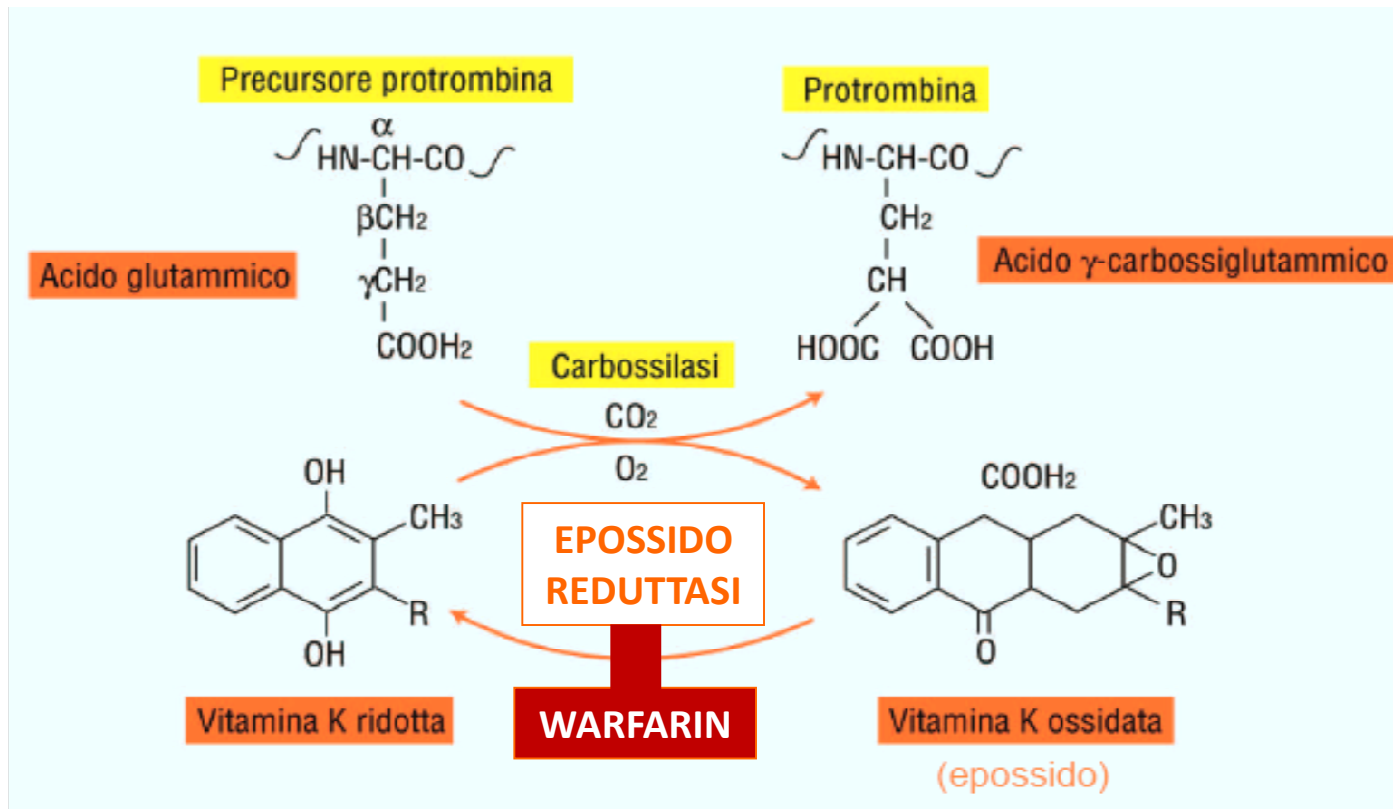
DICUMAROLICI

- ✓ 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 antitrombotica (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.

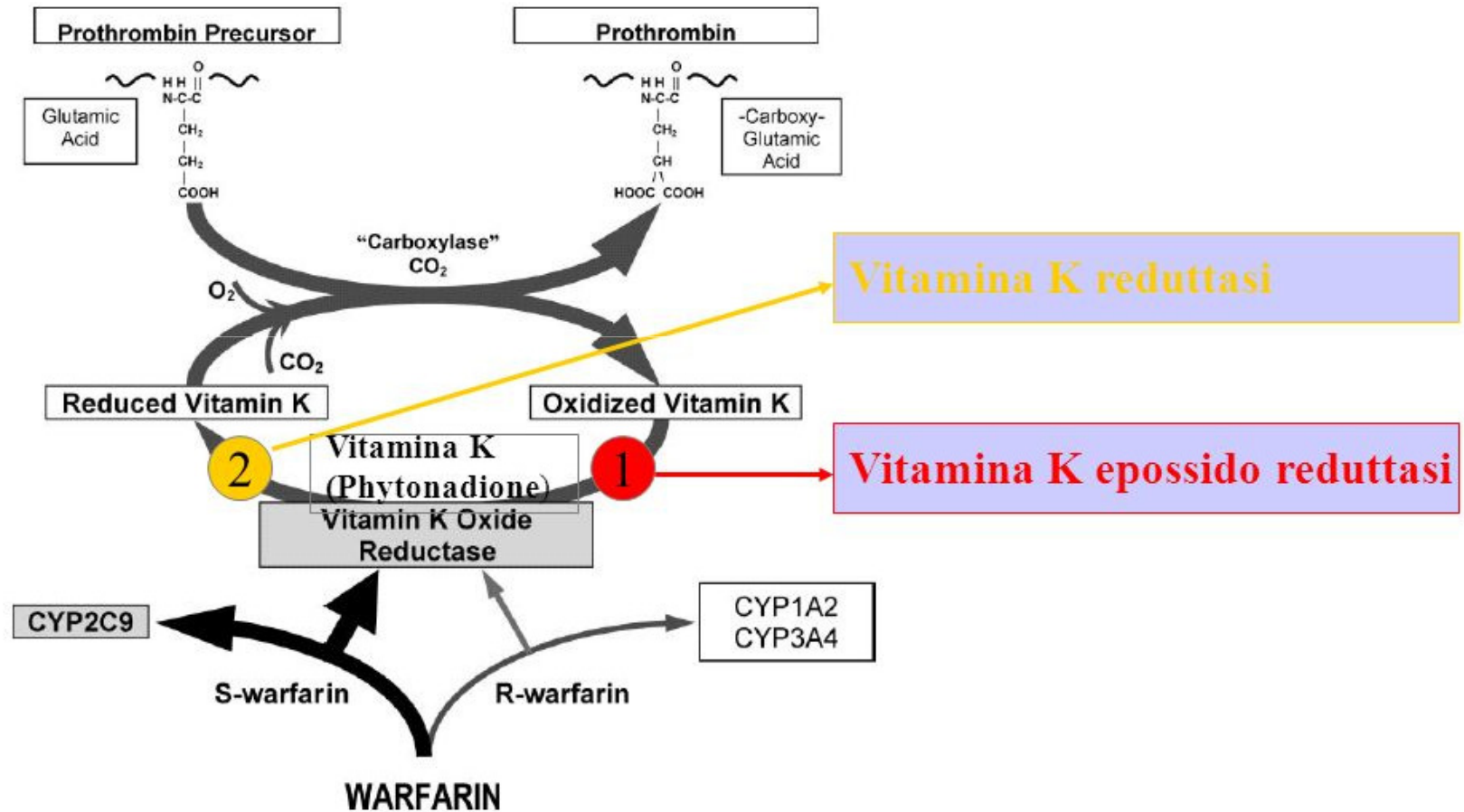
MECCANISMO D'AZIONE

La Vitamina K è coinvolta nella carbossilazione di gruppi glutammici necessari per l'assemblaggio funzionale di numerose proteine, comprese alcune coinvolte nel processo di coagulazione (protrombina (fattore II), Fattori VII, IX, X, proteina C, proteina S e proteina Z). La rigenerazione della vitamina K dopo la carbossilazione è mediata dall'azione dell'enzima **epossido reduttasi**

I composti cumarinici e non cumarinici **inibiscono l'azione della epossido reduttasi** che consente la rigenerazione della vitamina K dopo la carbossilazione.



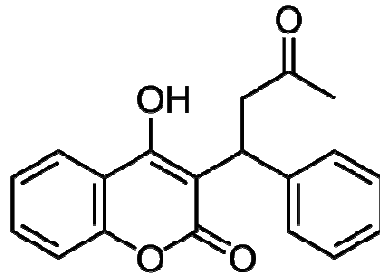
Farmacologia degli antagonisti della vitamina K



• ANTAGONISTI DELLA VITAMINA K

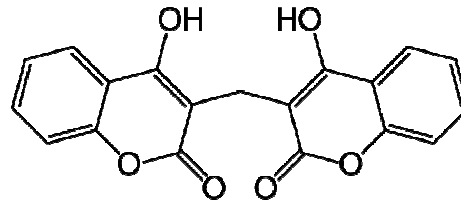
Sono una classe di farmaci ad azione anticoagulante grazie alla inibizione delle attività della vitamina K. Comprendono composti cumarinici e non cumarinici

•cumarinici

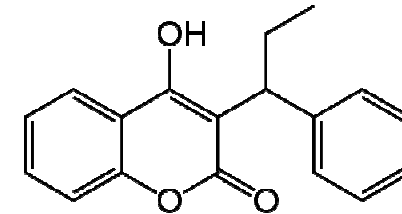


WARFARIN

*WARF è l'acronimo per Wisconsin Alumni
Research Foundation*

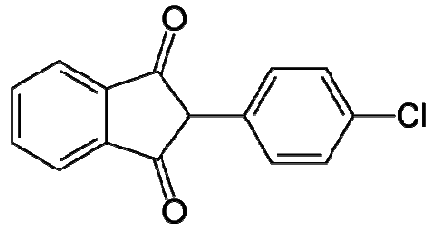


DICUMAROLO

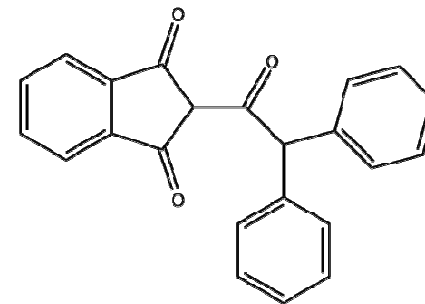


FENPROCUMONE

• non cumarinici



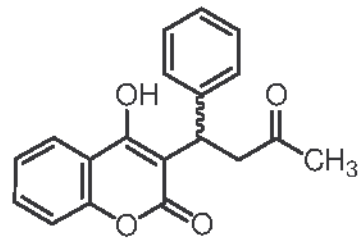
CLORINDIONE



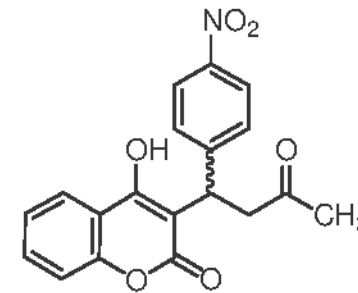
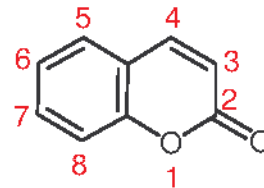
DIFENADIONE

ANTICOAGULANTI ORALI

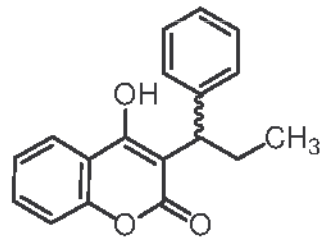
Derivati Cumarinici



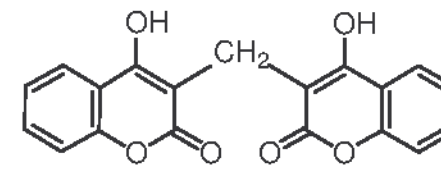
Warfarina



Acenocumarolo



Fenprocumone



Dicumarolo

- ❑ **Meccanismo d'azione:** Inibitori degli enzimi Vitamina K 2,3-eossido 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

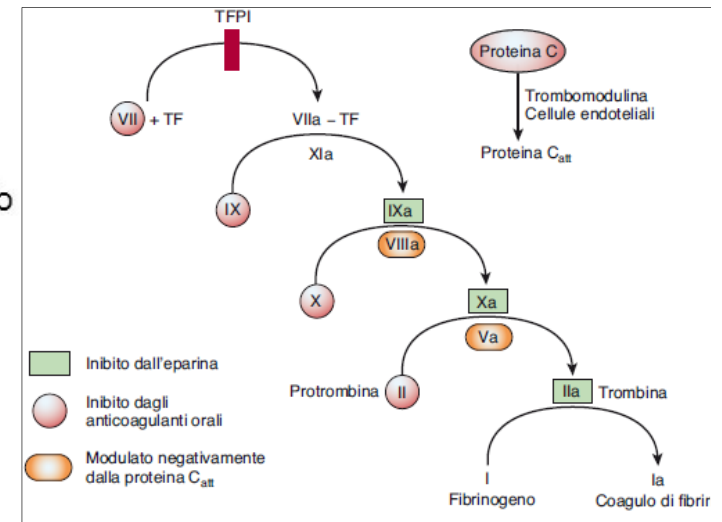
Emivita dei fattori Vitamina K- dipendenti:

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.

PRINCIPALI CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE

AGENTE	SOMM (BIODISP)	MECCANISMO	METABOLISMO	EMIVITA	ELIMINAZIONE
FONDAPARINUX	SC (100%)	AT III	Immodificato	13 ore	Renale 100%
BIVALURIDINA	EV, infusione EV	T Inibitore reversibile	Renale e proteolitico	25 min	Renale
LEPIRUDINA	EV, infusione EV	T Inibitore irreversibile	Epatico	10 min	Renale 48% Imm 35%
ARGATROBAN	Infusione EV	T Inibitore reversibile	Epatico	50 min	Biliare
DESIRUDINA	SC (100%)	T Inibitore irreversibile	Epatico	2 - 3 ore	Renale 40% Imm 50%

PRINCIPALI CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE

	WARFARIN*	DICUMAROLO	DIFENADIONE
BIODISPONIBILITÀ	100%	variabile lento assorbimento	?
LEGAME PROTEICO	99.5%	90%	88%
METABOLISMO	epatico: CYP2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 e 3A4	epatico	?
EMIVITA	25-60 h	? (durata 2-10 gg dalla sospensione)	5 - 10 h
ESCREZIONE	renale (92%)	feci, urine	?

* La dose abituale di warfarin per l'adulto varia da 5 a 10 mg/die per 1-4 gg, seguita da 2-10 mg/die.

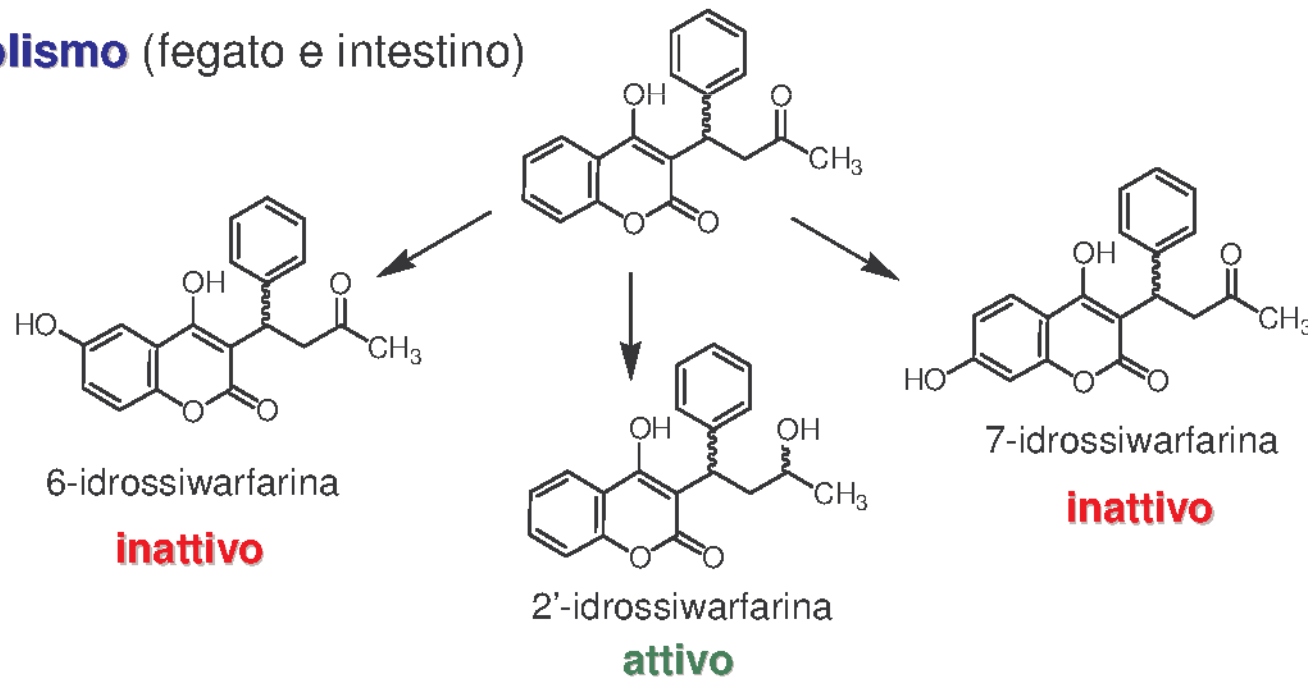
Per la valutazione della dose si utilizza l'indice INR (International Normalized Ratio), che esprime il tempo di protrombina (PT) e misura l'efficienza della terapia anticoagulante

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 orali

- Assorbimento **veloce e completo** dopo assunzione orale
- **Elevato** legame alle proteine plasmatiche (>99%)
- Biodisponibilità del **100%**
- Emivita media particolarmente **lunga** (36 - 42 ore)
- Attraversano la **barriera placentare** (teratogeni)
- La clearance è funzione CYP2C9* e CYP2C19

* **Lento metabolismo in portatori di una mutazione allelica spiega perché in ~10% dei pazienti si raggiunge un range terapeutico con basse dosi (<1mg/d)**

Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications

Aithal et al. The Lancet 353;717:1999

Questa osservazione suggerisce:

- un “**controllo genetico**” della anticoagulazione
- l’identificazione di gruppi che sono “iper-responsivi” alla terapia con warfarin

Infatti in soggetti portatori di tali alleli (21% della popolazione generale) la dose iniziale di W può essere ridotta di circa 4 volte

Mentre in soggetti a rischio (anziani) si può usare un altro AO che non utilizza in CYP2C9

Monitoring Warfarin Therapy is a Balancing Act!



Anticoagulanti orali

Monitoraggio

- International Normalized Ratio (INR)
 - Monitoraggi frequenti per somministrare la giusta dose non consente un facile uso degli anticoagulanti orali

tempo di protrombina
INR



è molto importante per il monitoraggio dei pazienti in terapia con anticoagulanti orali.
In condizioni normali, il valore ottimale di INR è compreso tra 0,9 ed 1,3.

In base alle caratteristiche del paziente e alle necessità terapeutiche,
il medico può stabilire valori ottimali di INR superiori;
per esempio, in caso di fibrillazione atriale o nella prevenzione della trombosi venosa
l'INR ideale è compreso tra 2 e 3

mentre nei pazienti portatori di protesi valvolare meccanica l'INR adeguato è un po' più alto, tra 2,5 e 3,5

Anticoagulanti orali

Problemi

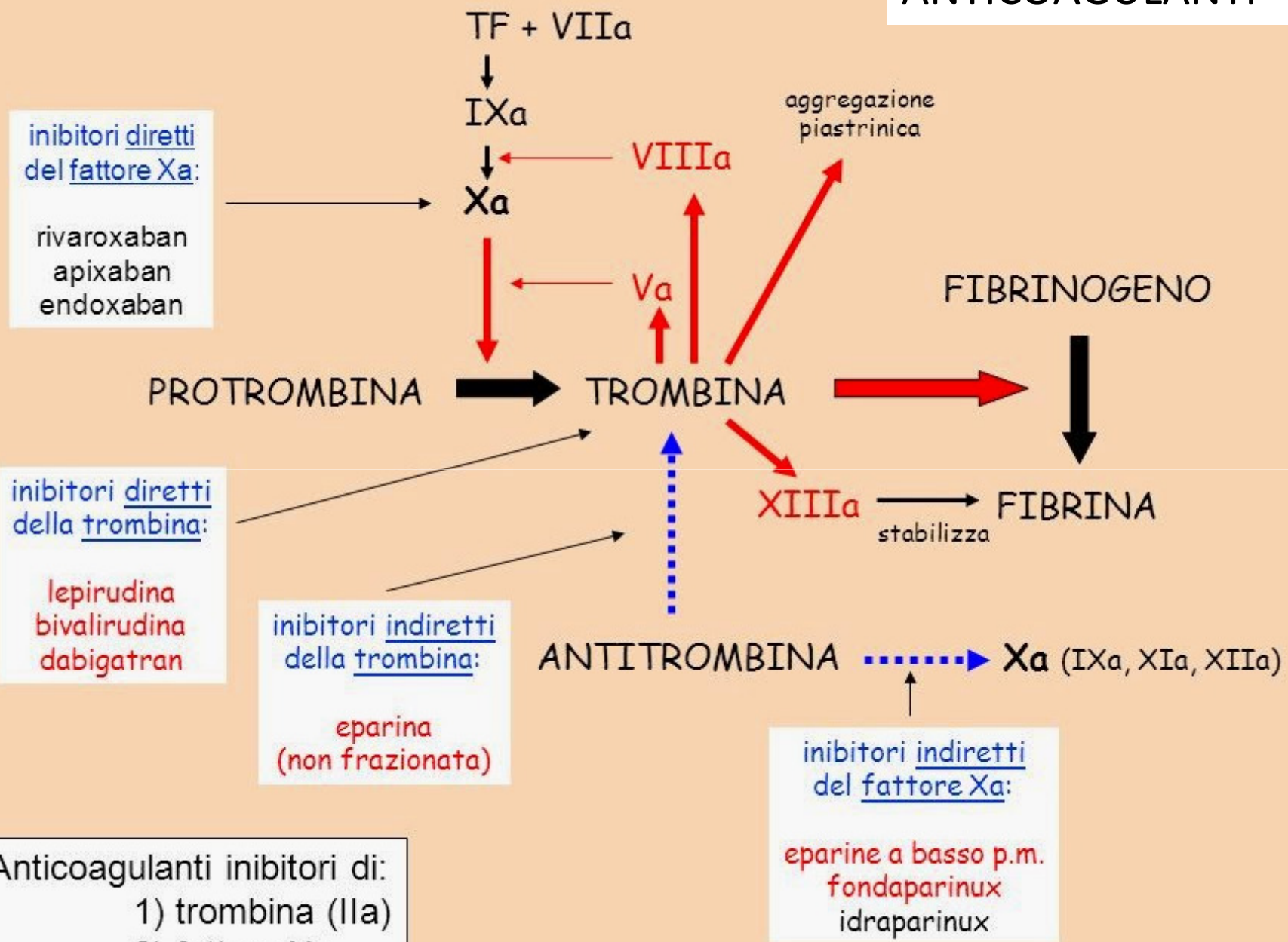
- Finestra terapeutica molto stretta
- Variabilità di risposta
- Controllo di laboratorio frequente
- Non aderenza alla terapia
- Emorragia dose-dipendente
- Interazioni con farmaci ed alimenti

Anticoagulanti orali

Indicazioni

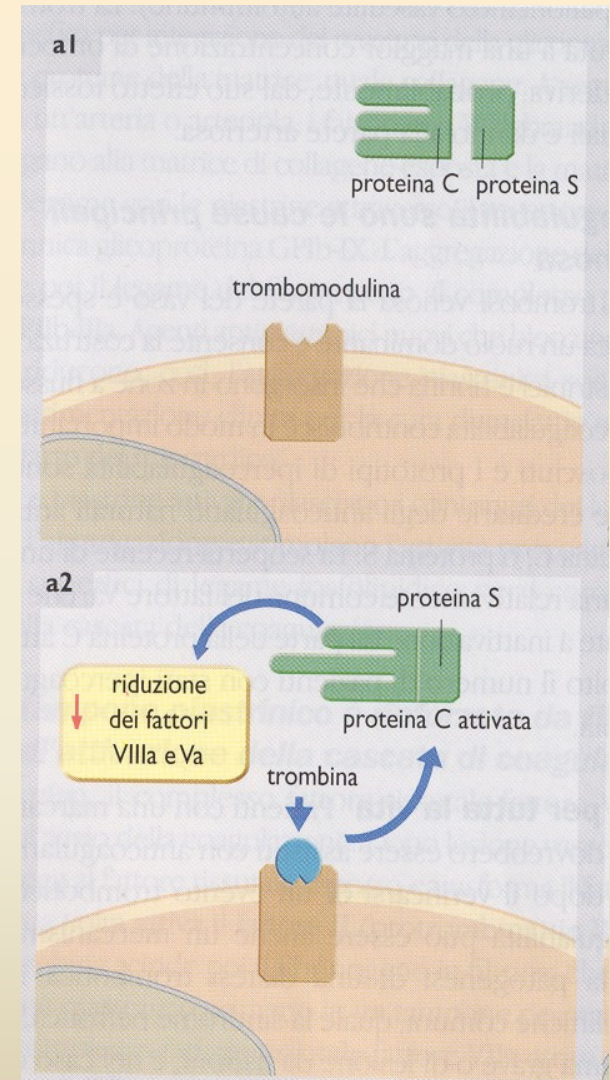
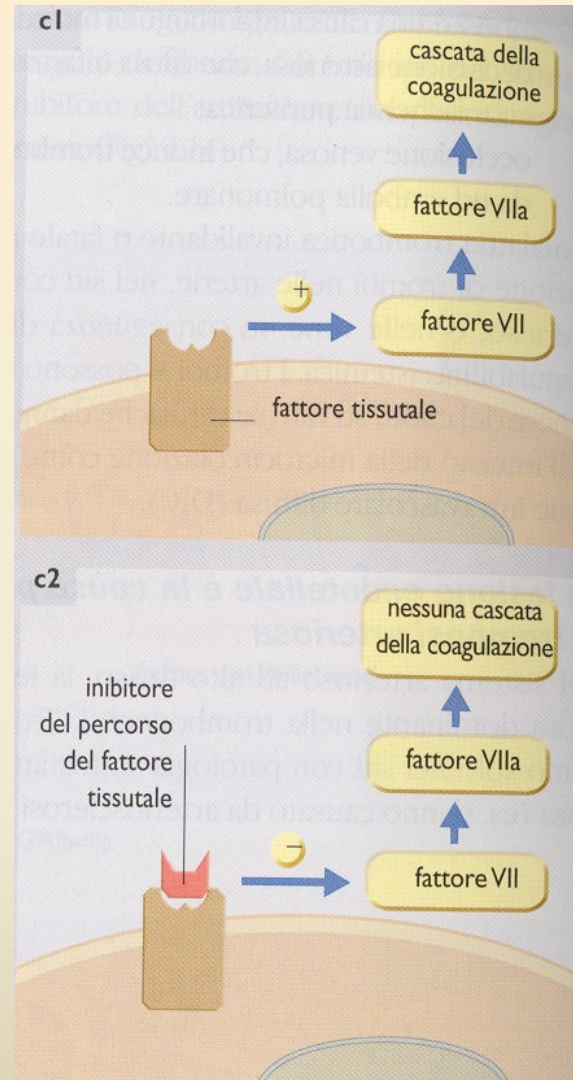
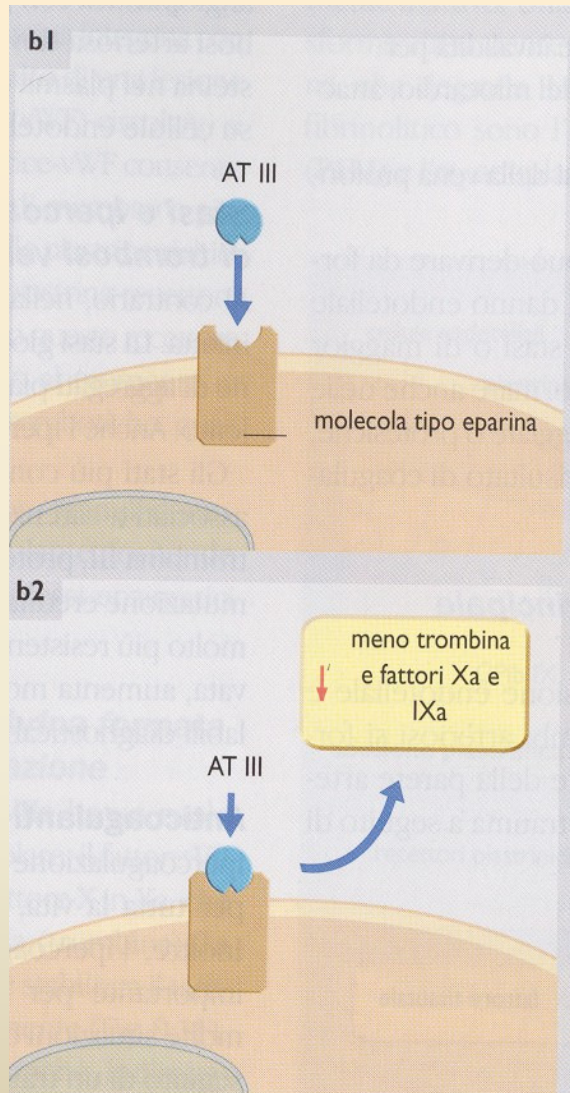
- Prevenzione primaria e secondaria tromboembolia venosa ed embolia polmonare
- Prevenzione tromboembolismo in pazienti con fibrillazione atriale o in portatori di protesi valvolari
- Prevenzione primaria in soggetti ad alto rischio di infarto
- Prevenzione stroke e ricorrenza di infarto

ANTICOAGULANTI



Anticoagulanti inibitori di:
1) trombina (IIa)
2) fattore Xa

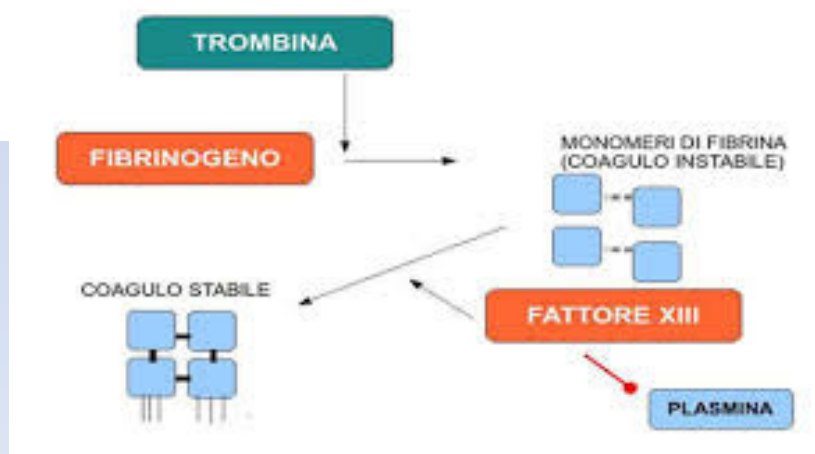
ANTI-COAGULANTI NATURALI



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

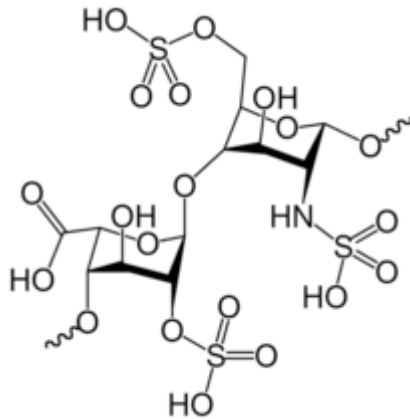
Trombina

- 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

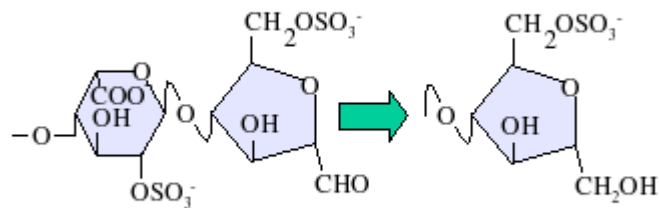


- **ATTIVATORI DELL' ANTITROMBINA III**

- **EPARINA E SOSTANZE EPARINO-SIMILI**



EPARINA



**EPARINE A BASSO
PESO MOLECOLARE**

L'**eparina** e altri glicosamminoglicani tra cui l'**eparan-solfato** ed il **dermatan-solfato** esercitano il loro effetto anticoagulante attraverso un meccanismo che coinvolge l'**antitrombina III (AT III)**.

Le **eparine a basso peso molecolare** si ottengono dalla depolimerizzazione chimica o enzimatica dell'eparina.

Non sono in grado di catalizzare l'inibizione della trombina da parte dell'AT III, mentre possono catalizzare quella del fattore Xa, inducendo un cambio conformazionale dell'AT III che ne accelera la funzione.

Sono indicate nella profilassi del tromboembolismo venoso e nel trattamento della trombosi venosa profonda con il vantaggio, rispetto all'eparina convenzionale, di non aumentare nei pazienti chirurgici i rischi di sanguinamento.

Eparine

- Appartengono ad una famiglia eterogenea di polisaccaridi lineari: i glicosaminoglicani
- Sintetizzati dai mastociti ed isolati e purificati da mucosa intestinale porcina
- Si legano alle cellule endoteliali, ai macrofagi ed a proteine plasmatiche e piastriniche



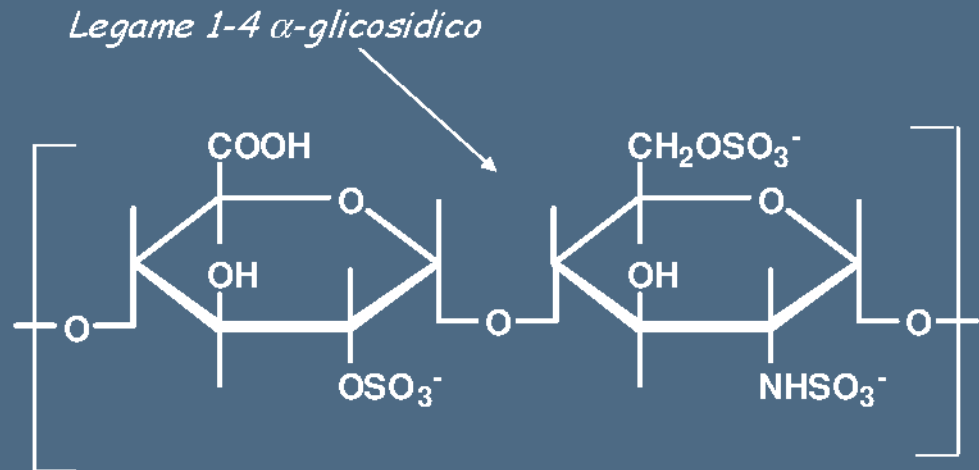
EPARINE

- ✓ 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.

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 mannosopolisolfato	+	-	+	
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

EPARINA



Infusione *i.v.*

Iniezione *i.v.*

Iniezione subcutanea

Eparina: ac. glucuronico - 2-D-glucosamina

❖ **Polielettrolita polianionico lineare**

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

EPARINE NON FRAZIONATE – MECCANISMO D'AZIONE

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

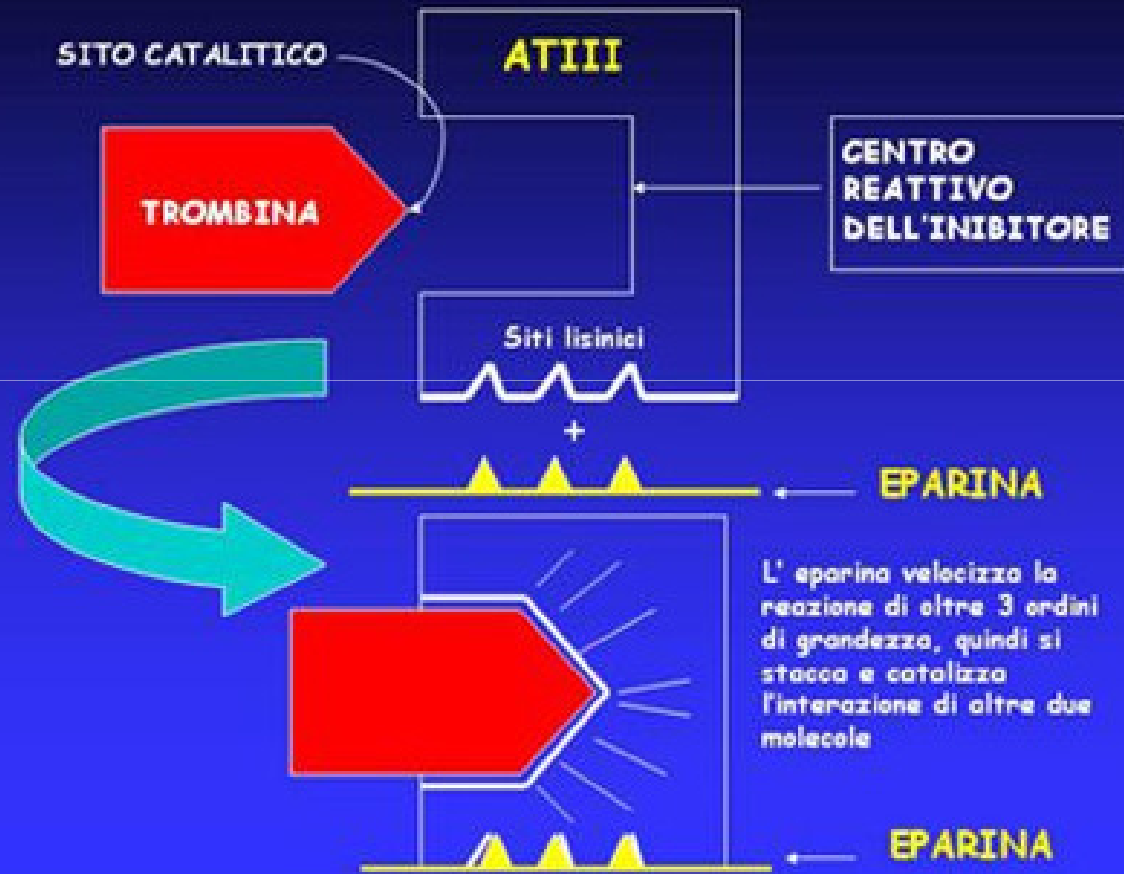
Attività dovuta sostanzialmente al **legame con l'ATIII** e alla **velocità di clearance del complesso T-ATIII-Eparina**.

Effetto secondario: attiva la lipolisi (ipolipemizzante, chiarificante)

EPARINE NON FRAZIONATE (UH)

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

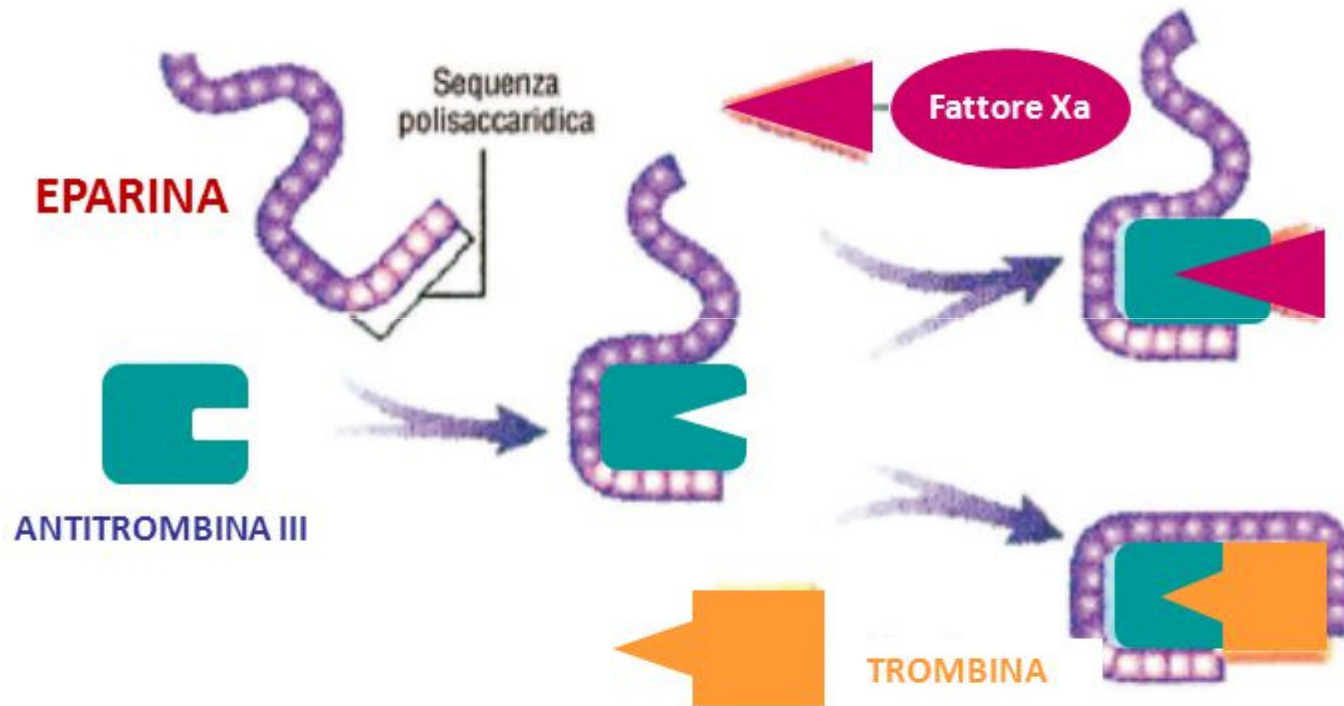
MECCANISMO DI AZIONE DELLA ANTITROMBINA III FUNZIONE DELL'EPARINA



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.

Eparina non frazionata

Somministrazione

sottocute o endovena per infusione continua

Distribuzione

volume ematico, legame specifico e non a proteine plasmatiche ed a membrane cellulari.

10-20% biodisponibile dopo s.c.

Eliminazione

eliminazione rapida ad opera del sistema reticolo endoteliale e dai mastociti

Monitoraggio

continuo con tempo di coagulazione

EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE (LMWH)

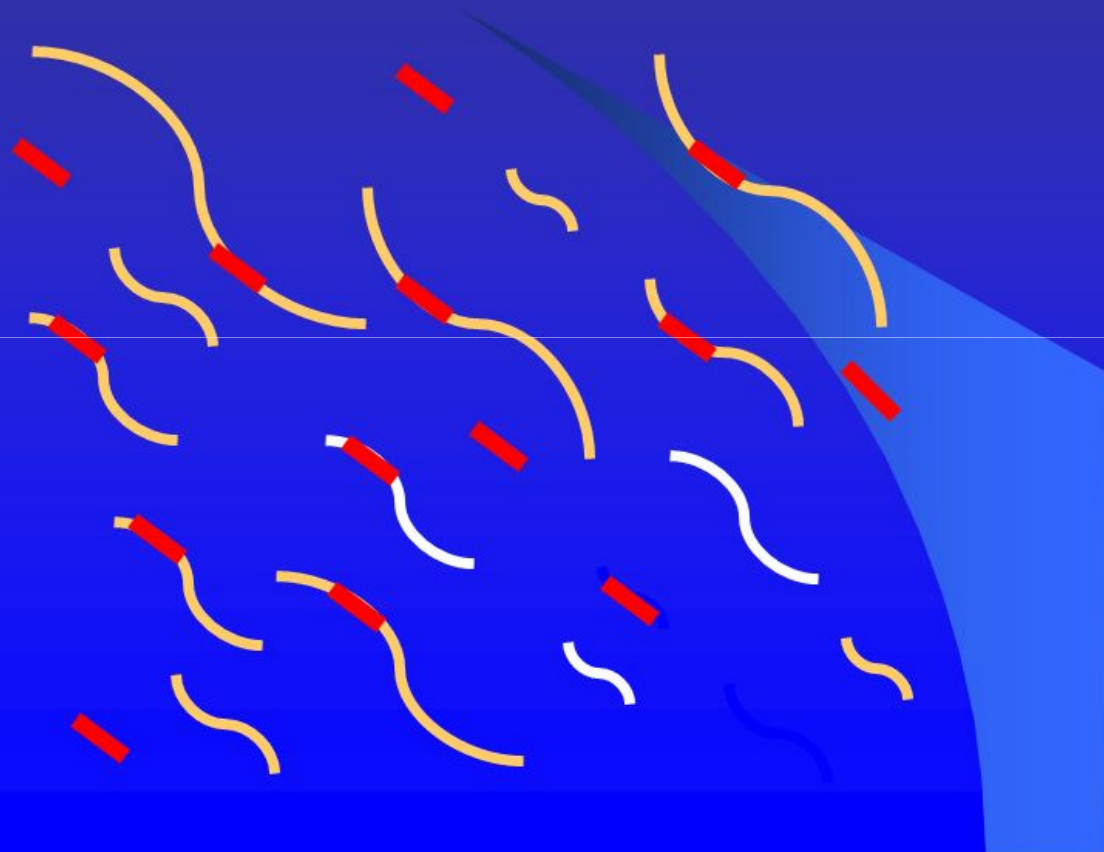
- ❑ Ottenute mediante differenti **tecniche di depolimerizzazione**.
- ❑ Miscela di frammenti mucopolisaccaridici (**PM medio 4500 D**; range 3000 – 5000 D)
- ❑ La **sequenza saccaridica più breve in grado di interagire con l'ATIII è formata da 5 unità**. L'azione sul fattore Xa è dovuta a catene composte 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)

Which Heparin?

Unfractionated and LMW Heparin

UFH = mean 50
saccharide units

LMWH = mean 18
saccharide units

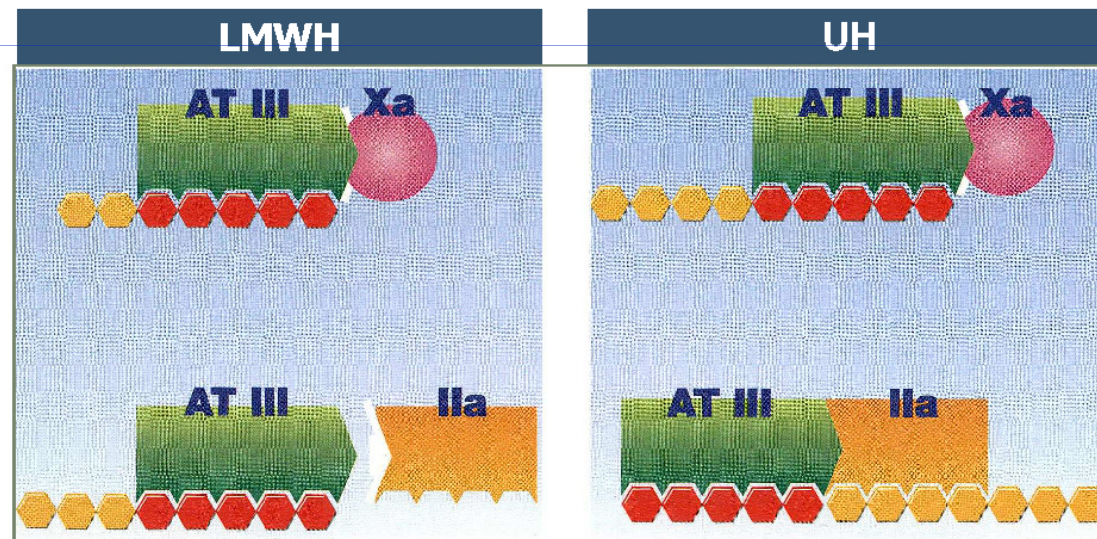


UFH: eparina non frazionata ad alto PM
LMWH: eparine frazionate a basso PM

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

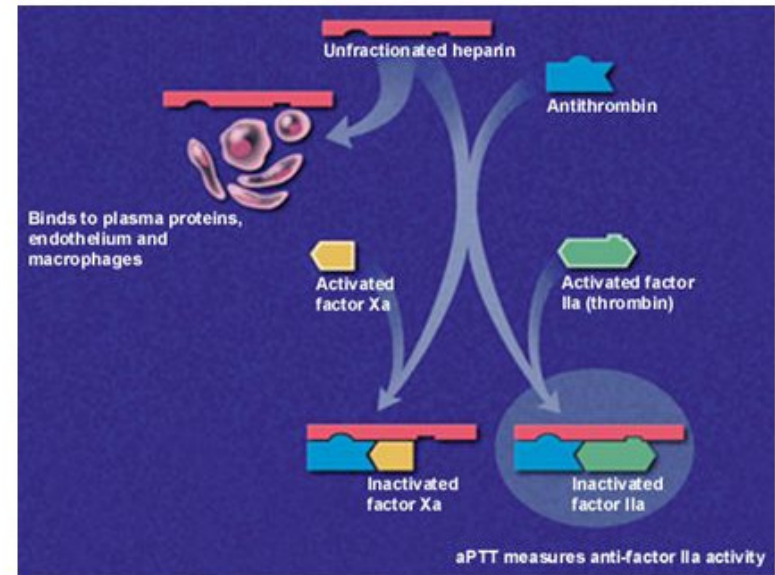


LMWH, come UH, inattiva il fattore Xa, in quanto il processo non richiede lunghe catene, ma solo il legame all'ATIII. Grazie alla catena polisaccaridica più corta rispetto all'UH, LMWH dà luogo ad una minore interazione con il fattore IIa (trombina).

EPARINA NON FRAZIONATA alto PM

Eparina a lunga catena in grado di formare complessi terziari con inattivazione della trombina e del fattore Xa.

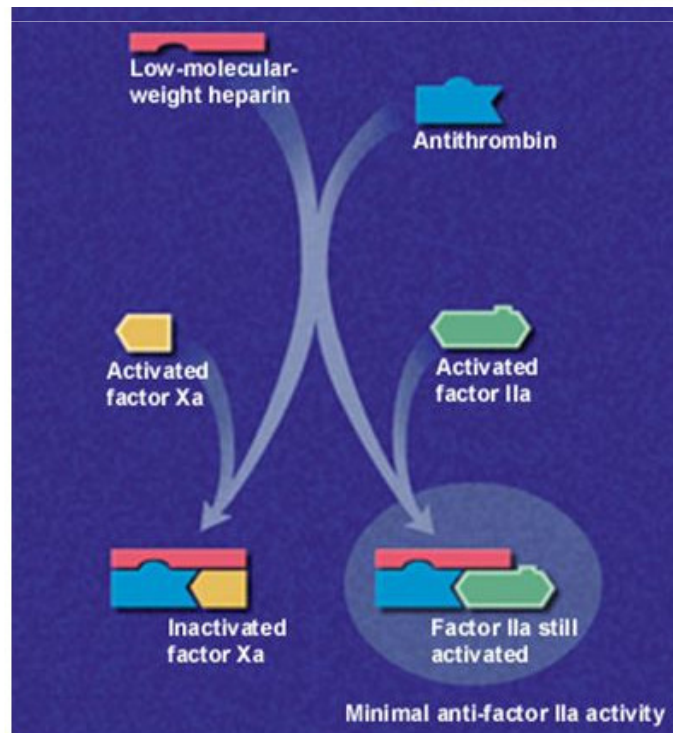
L'antitrombina III si lega a una sequenza pentasaccaridica solfata contenute nella sequenza polimerica dell'eparina, in tal modo si potenzia l'attività inibitoria nei confronti del Fattore Xa e della trombina.



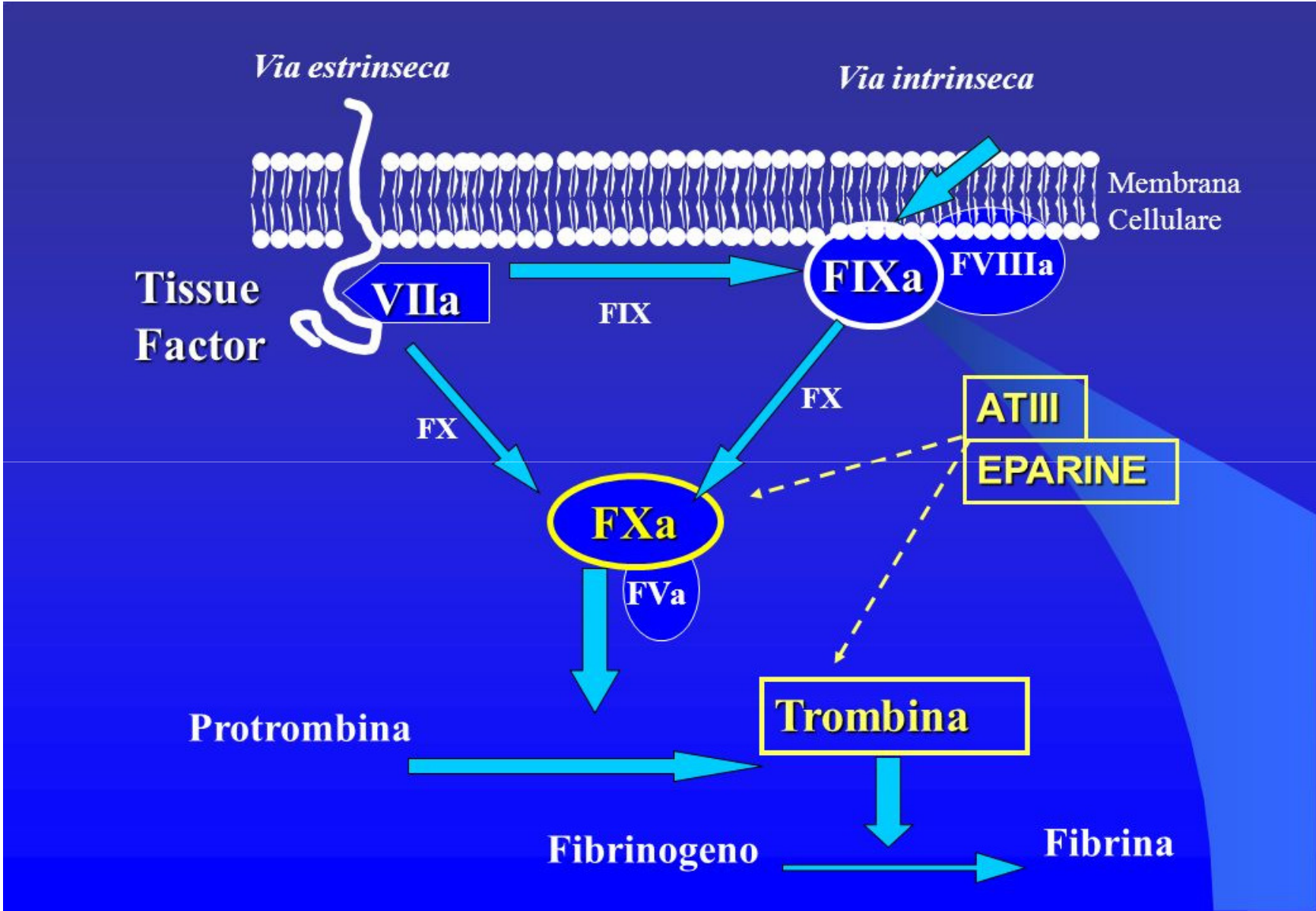
Depolimerizzazione parziale dell'eparina non frazionata, che porta ad avere catene lunghe approssimativamente il 33% di quella di partenza.

Maggiore selettività nei confronti del legame con l'antitrombina e il fattore Xa, scarsa efficacia sulla trombina.

Diversi tipi di EBPM a seconda della lunghezza della catena saccaridica



EPARINE a basso PM



Eparine a basso peso molecolare

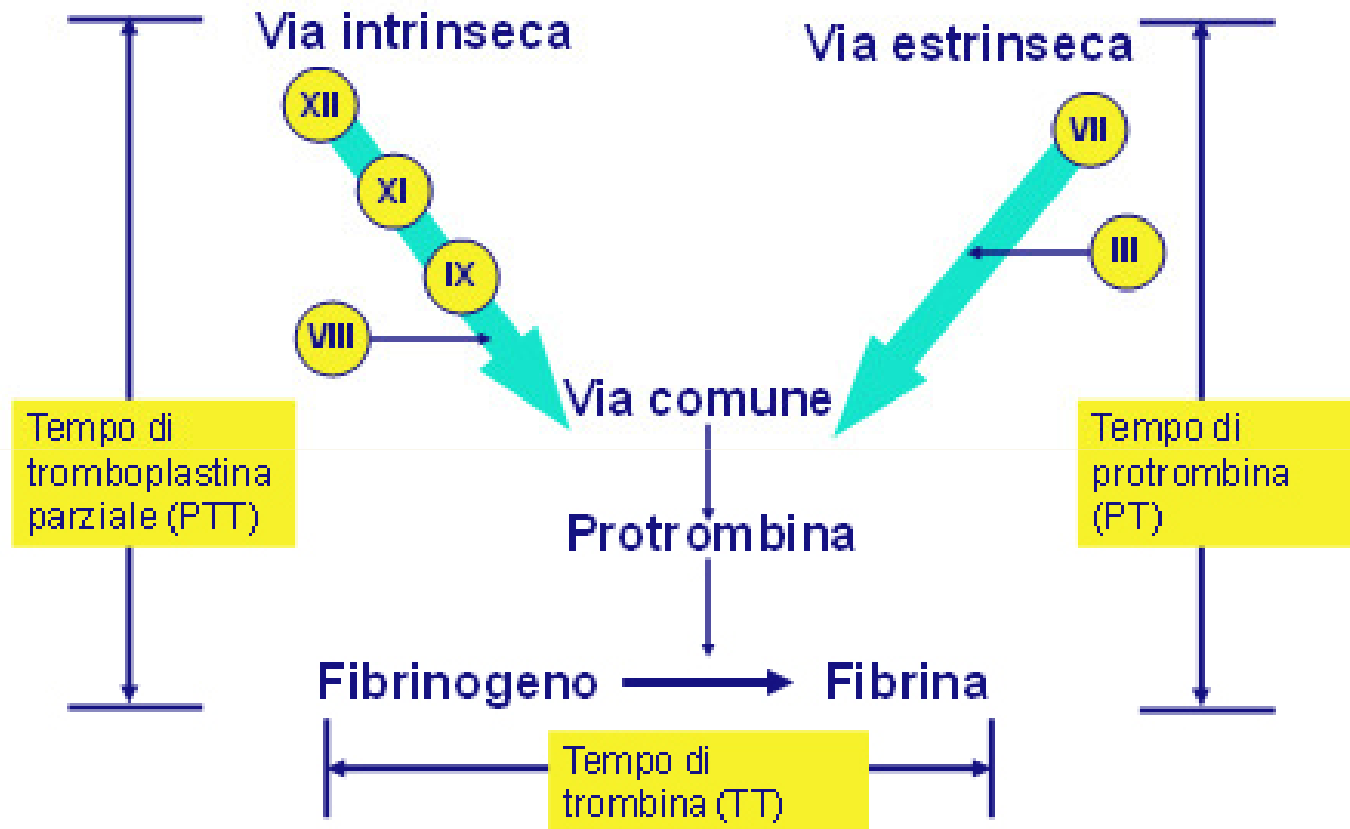
- *Migliore biodisponibilità (s.c.)*
- *Emivita più lunga*
- *Eliminazione dose-indipendente*
- *Minori effetti collaterali*

Eparina: uso clinico

- Profilassi in interventi chirurgici al basso addome e di cardiocirurgia
- Trombosi venosa profonda
- Embolia Polmonare
- Angina ed infarto del miocardio

- Ristenosi dopo angioplastica
- Per ricoprire stents, canule, superfici artificiali.....

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.

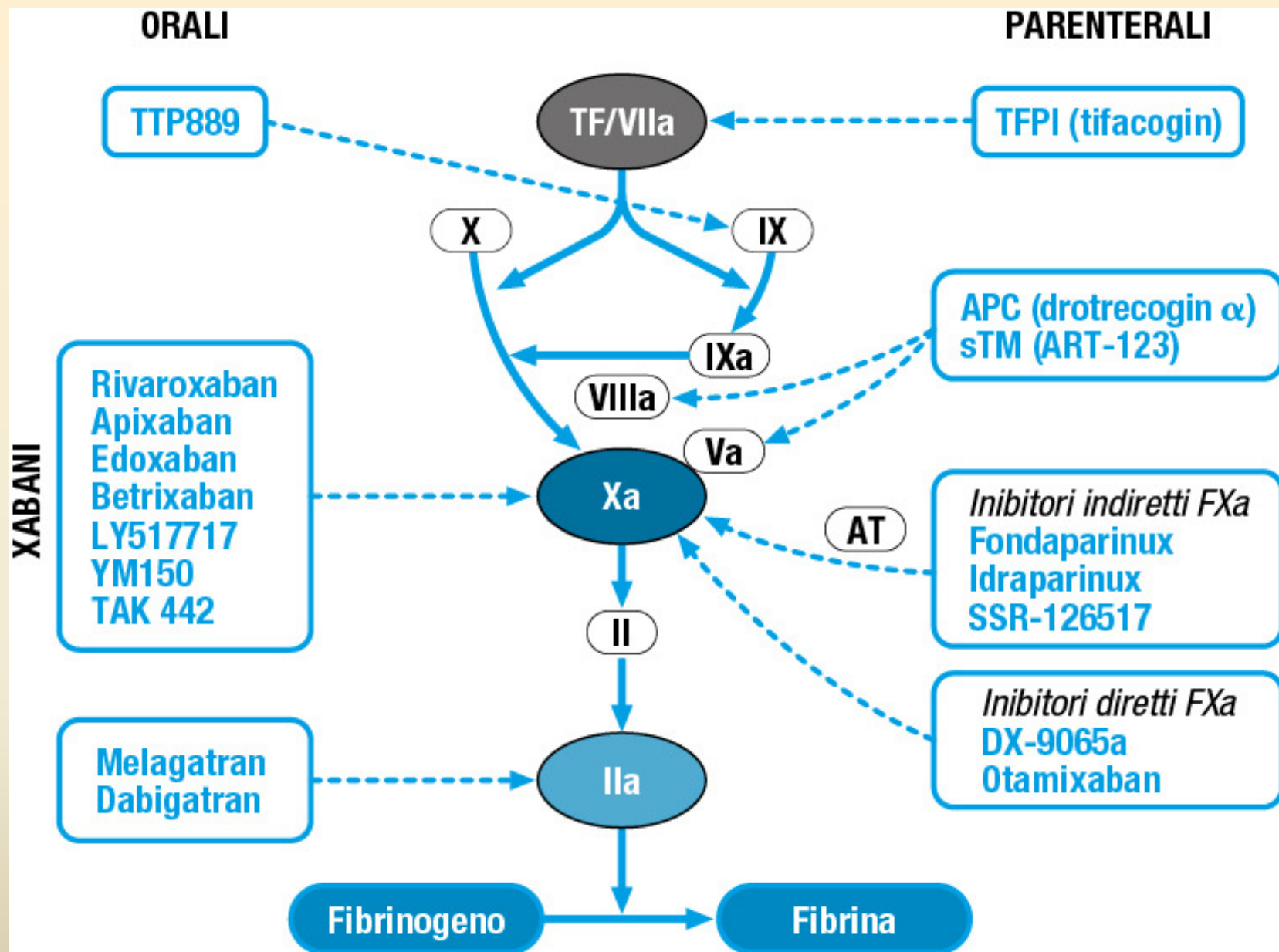
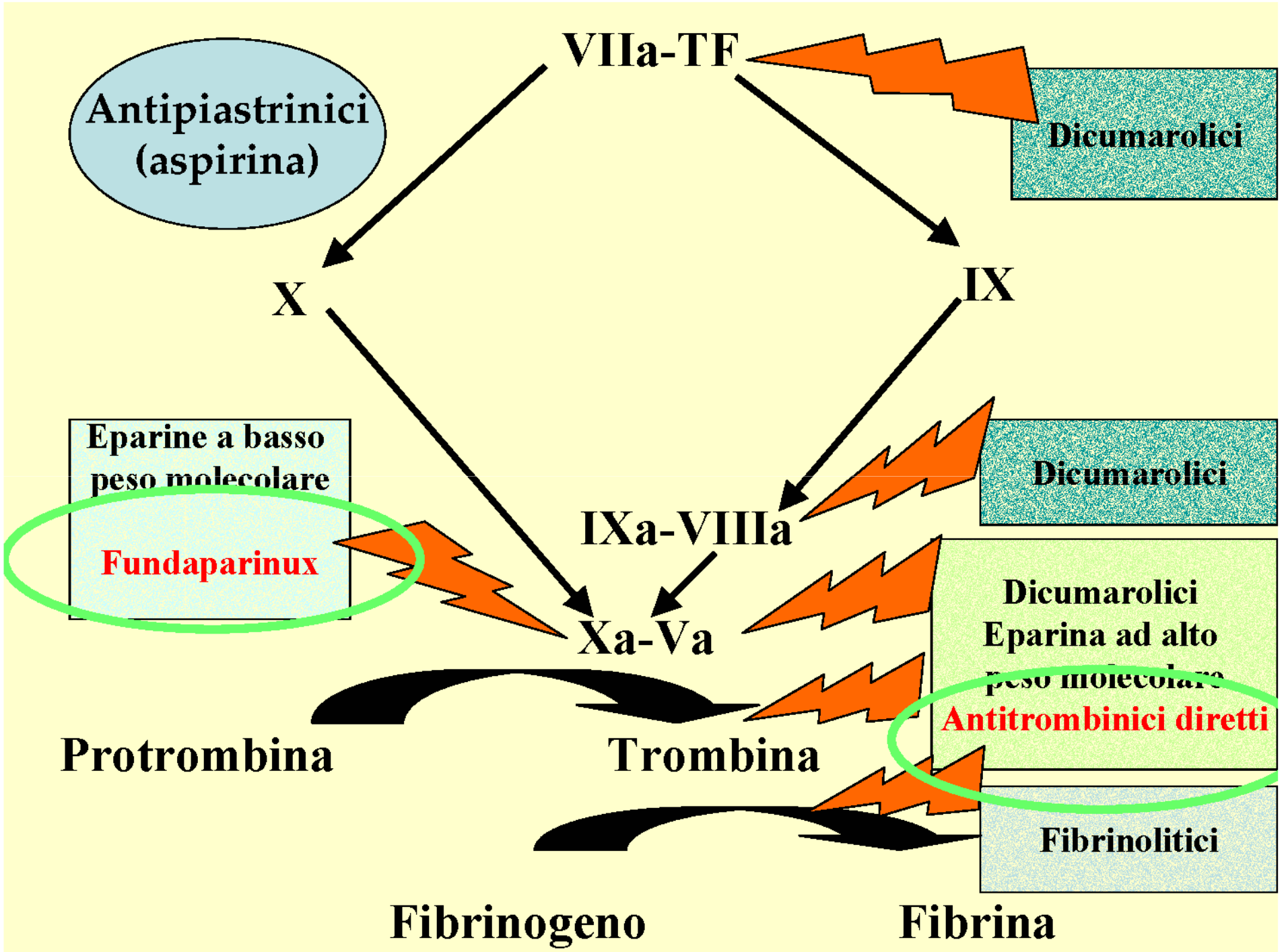
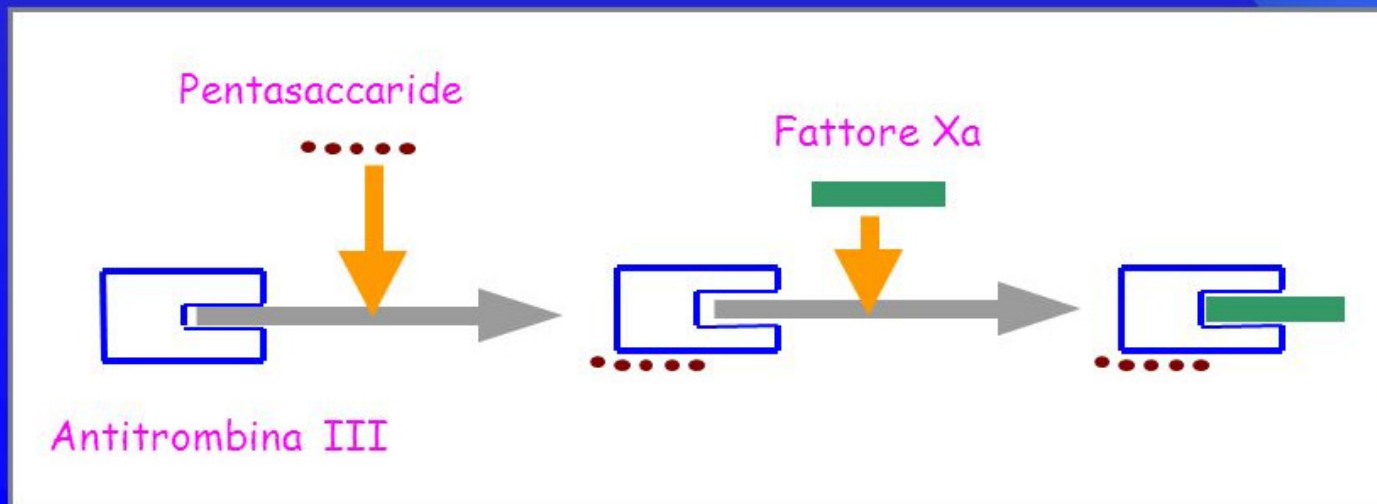


Figura 19.5 Nuovi anticoagulanti.



Inibitori diretti del FXa

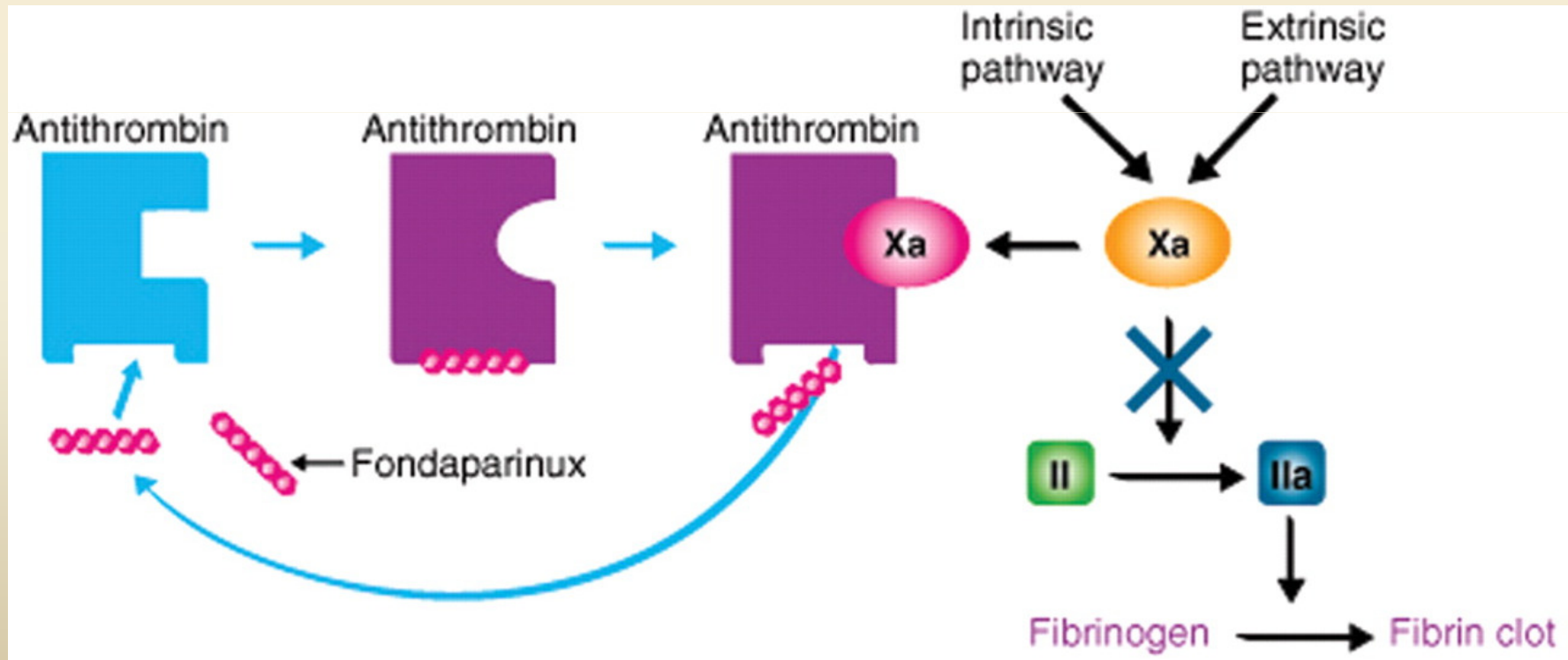
- **Fondaparinux**: pentasaccaride di sintesi
- Analogo alla sequenza che lega l'ATIII nelle eparine ad alto e basso peso molecolare
- Inibisce selettivamente il FXa



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).



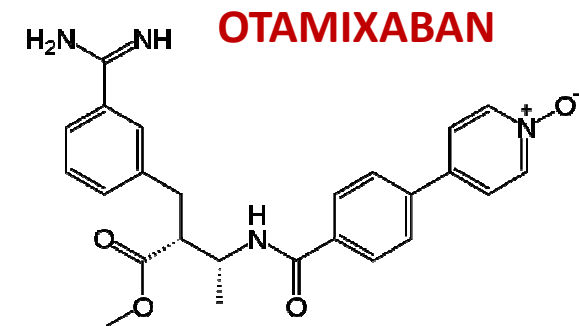
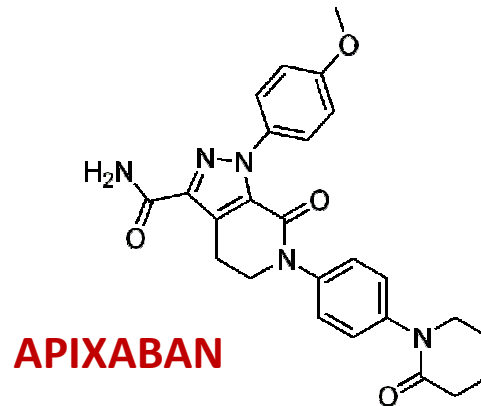
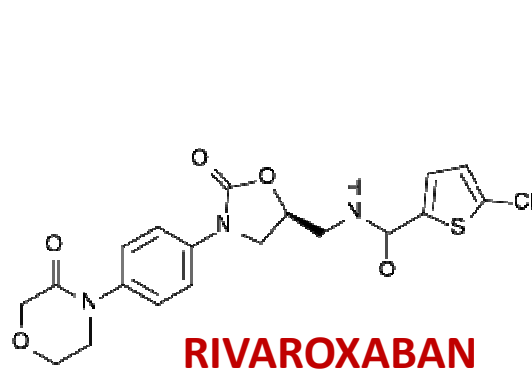
• INIBITORI DEL FATTORE Xa

Il fondaparinux è un pentasaccaride sintetico che inibisce l'attivazione del fattore X *indirettamente* tramite legame con ATIII.



FONDAPARINUX

Gli *inibitori diretti* del Fattore Xa sono una nuova classe di composti che agiscono sul Fattore X senza ricorrere alla AT III come mediatore



PRINCIPALI CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE

AGENTE	SOMM (BIODISP)	MECCANISMO	METABOLISMO	EMIVITA	ELIMINAZIONE
FONDAPARINUX	SC (100%)	AT III	Immodificato	13 ore	Renale 100%
BIVALURIDINA	EV, infusione EV	T Inibitore reversibile	Renale e proteolitico	25 min	Renale
LEPIRUDINA	EV, infusione EV	T Inibitore irreversibile	Epatico	10 min	Renale 48% Imm 35%
ARGATROBAN	Infusione EV	T Inibitore reversibile	Epatico	50 min	Biliare
DESIRUDINA	SC (100%)	T Inibitore irreversibile	Epatico	2 - 3 ore	Renale 40% Imm 50%

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

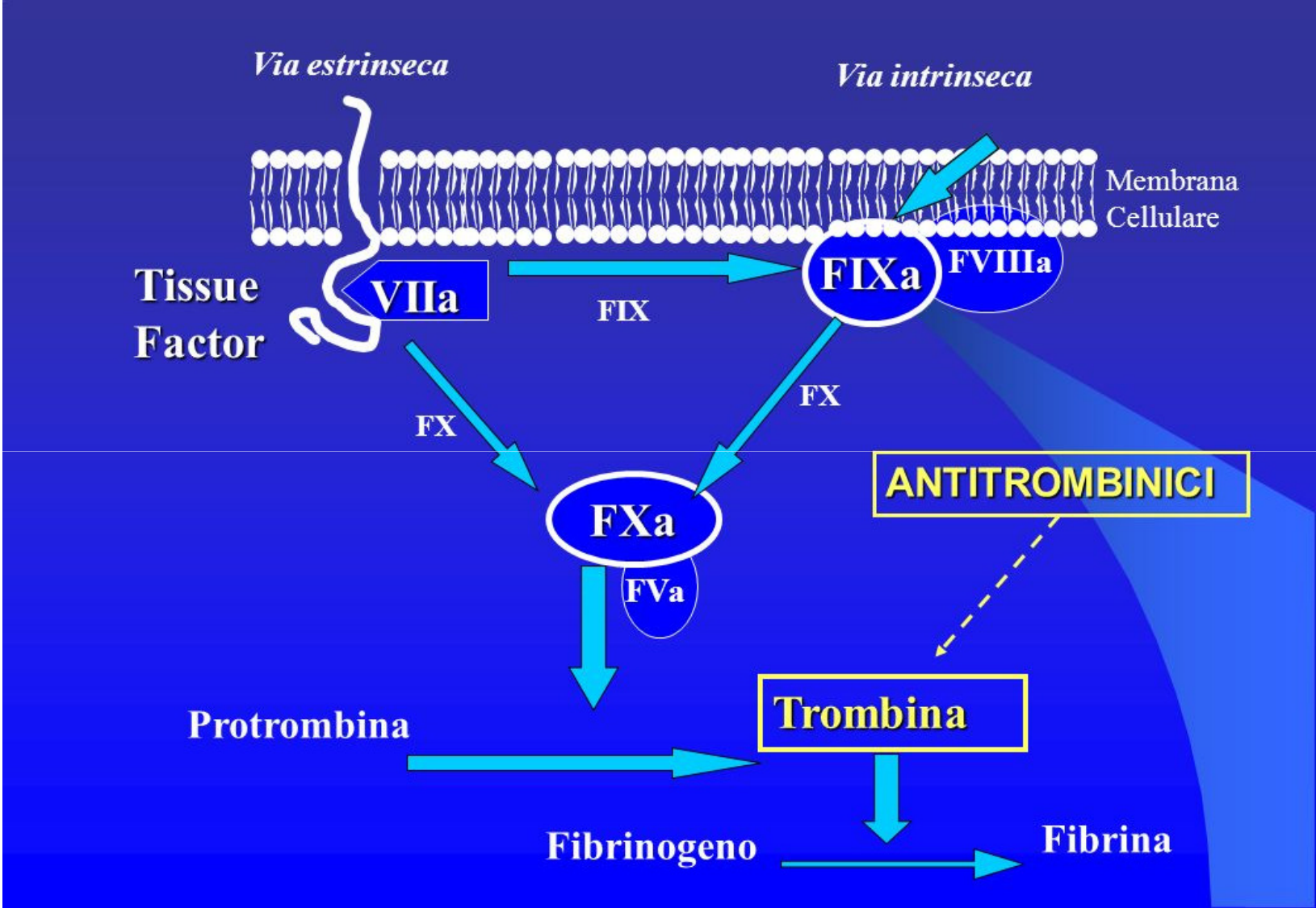
Via di somministrazione parenterale
Rischio di sanguinamento in pazienti con insufficienza renale

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.

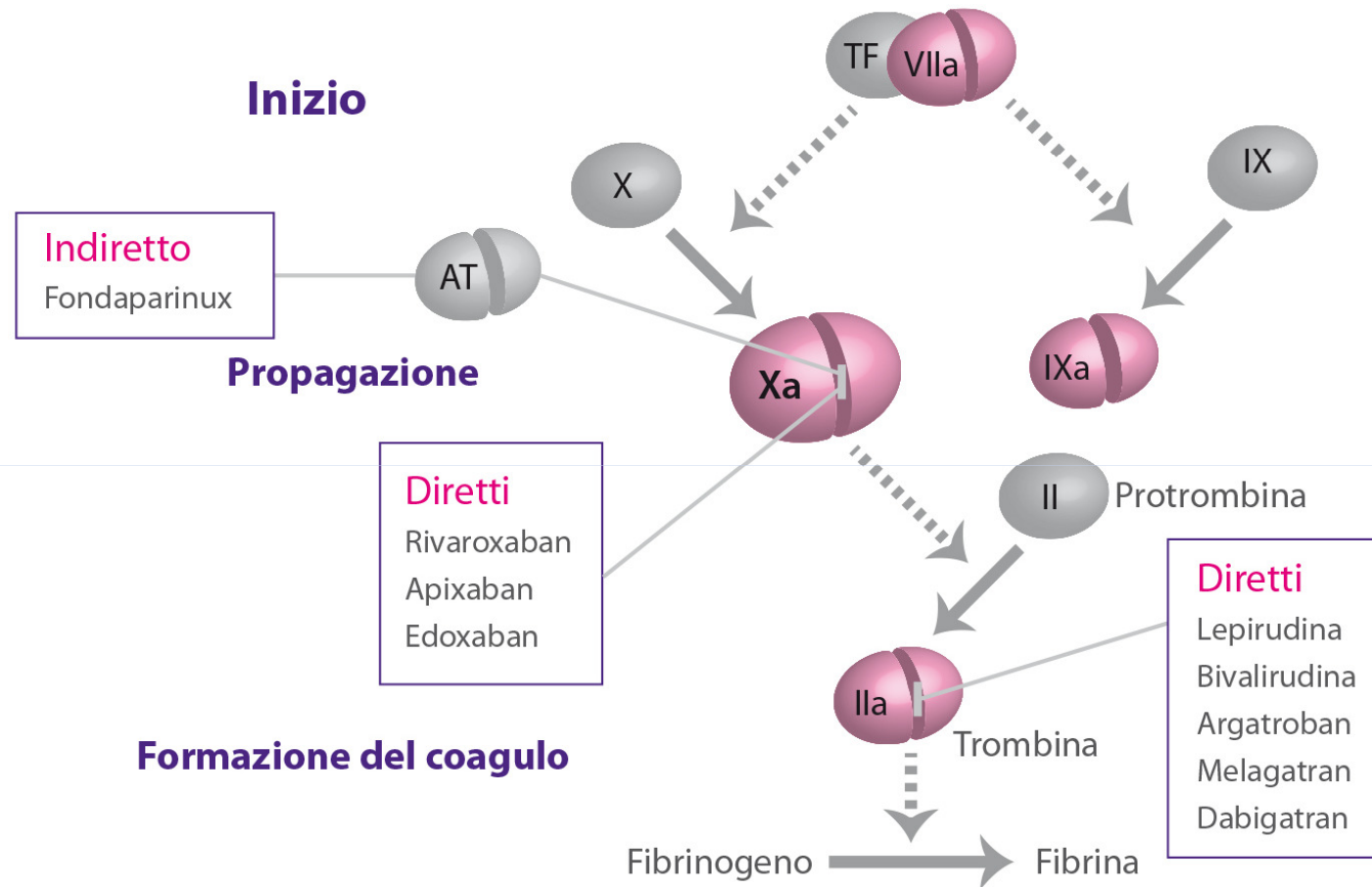
Tabella 19.3 Principali limitazioni degli agenti anticoagulanti attualmente usati per il trattamento del tromboembolismo venoso (oltre al rischio di sanguinamento).



TAO e NAO nell'FA in Italia

- Warfarin: 1960
- Dabigatran (Pradaxa): giugno 2013
- Rivaroxaban (Xarelto): agosto 2013
- Apixaban (Eliquis): gennaio 2014
- Edoxaban (Lixiana): 2015?

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

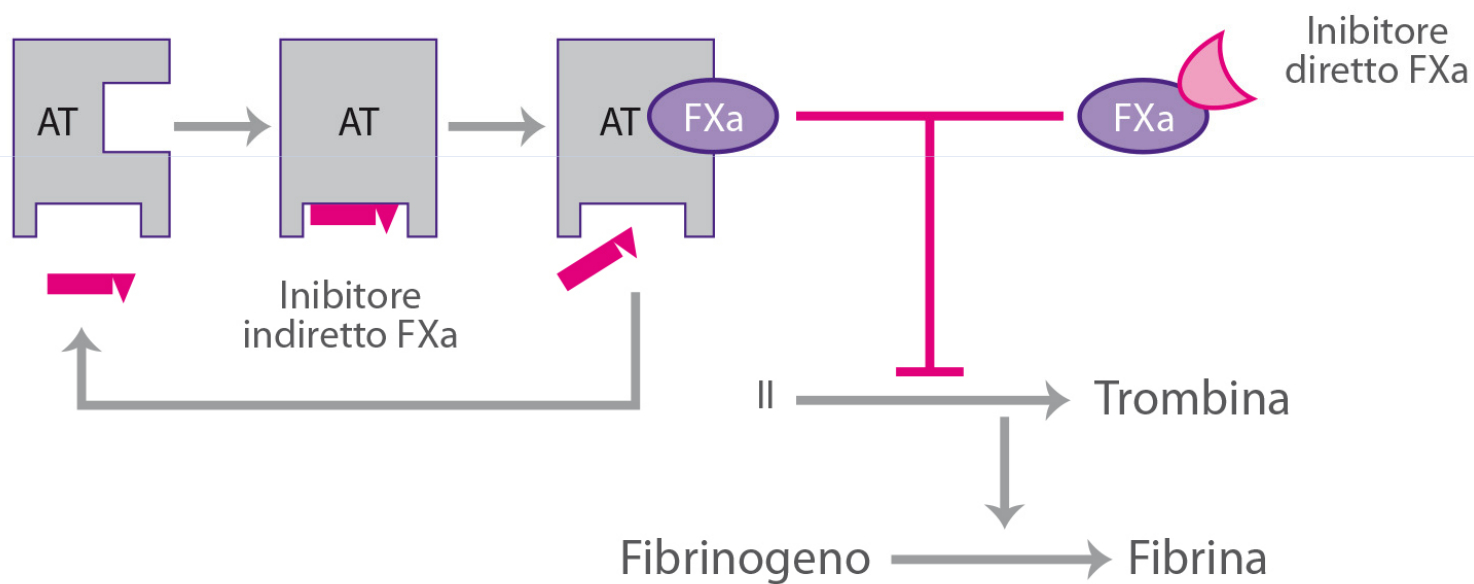
Figura 2. Meccanismo d'azione degli inibitori diretti ed indiretti del fattore Xa (FXa).

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)



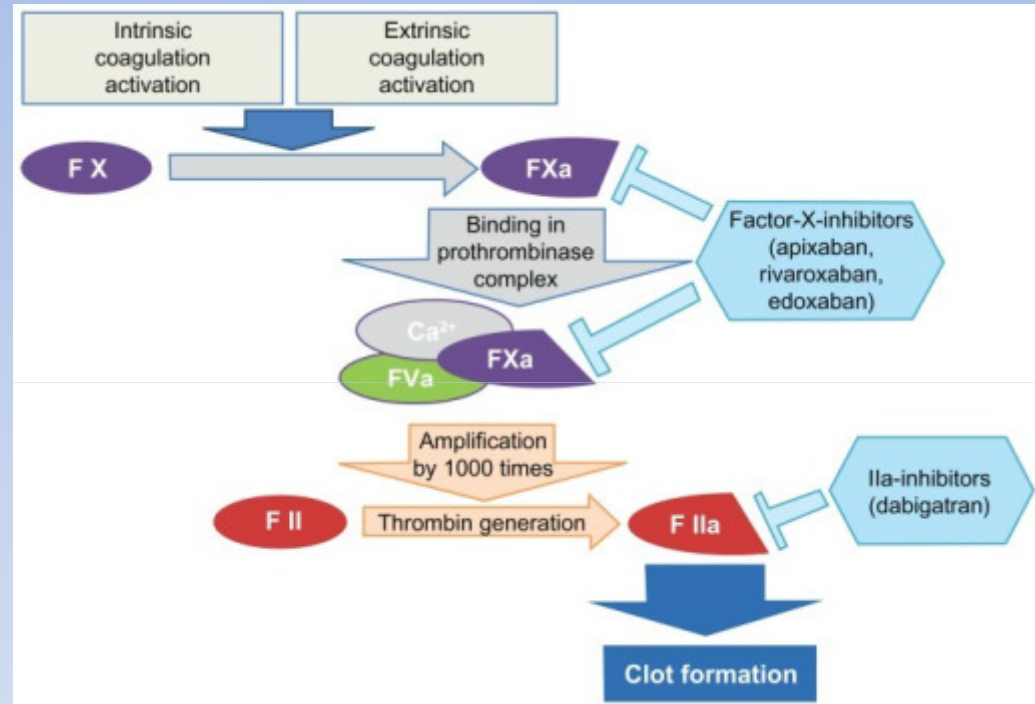
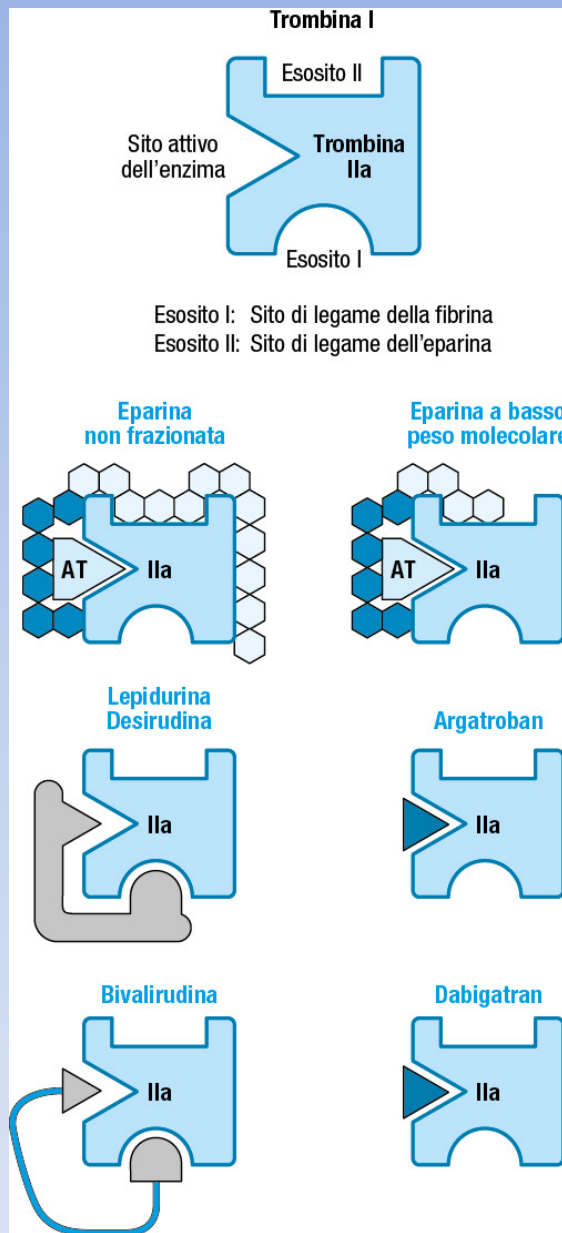
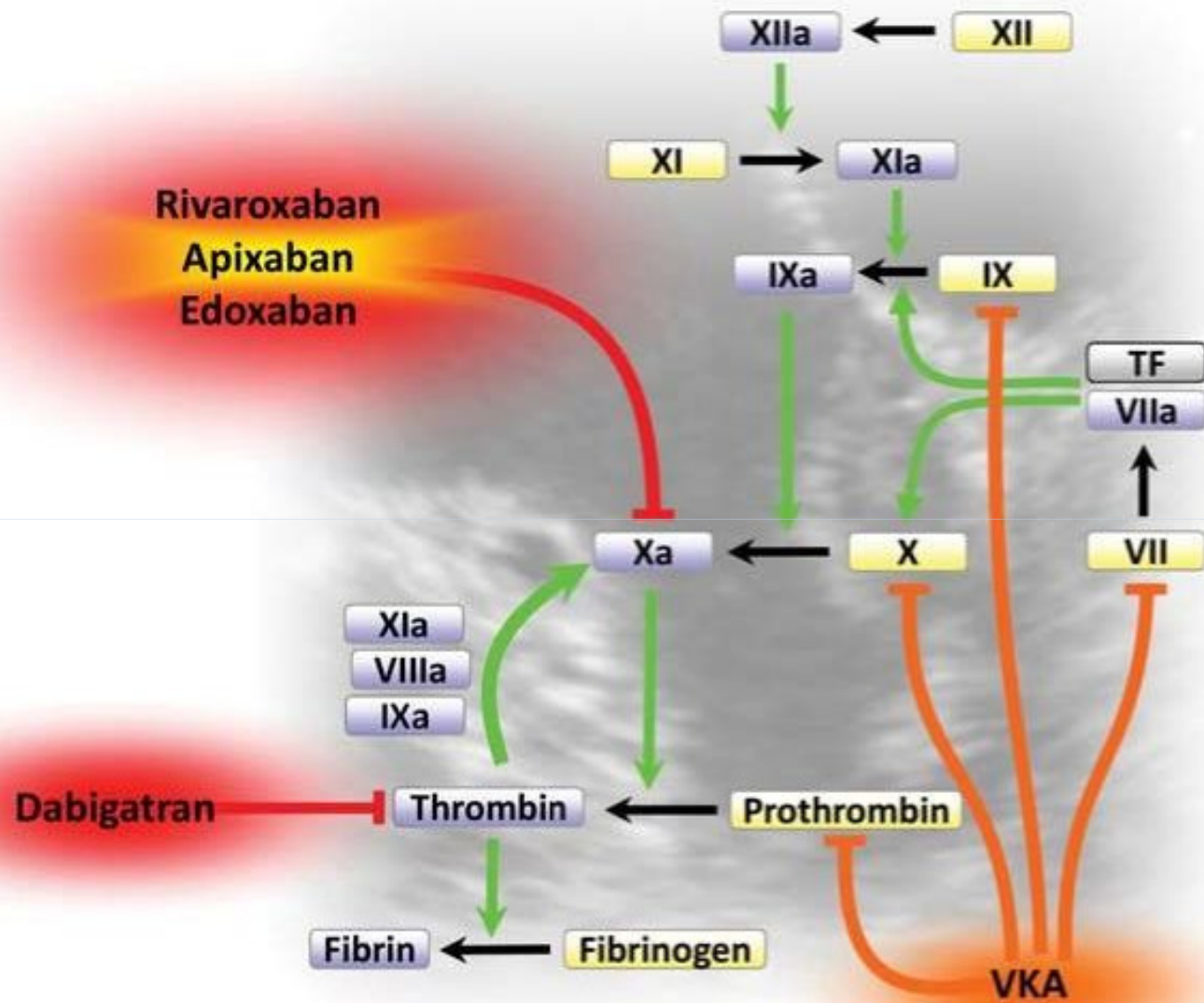
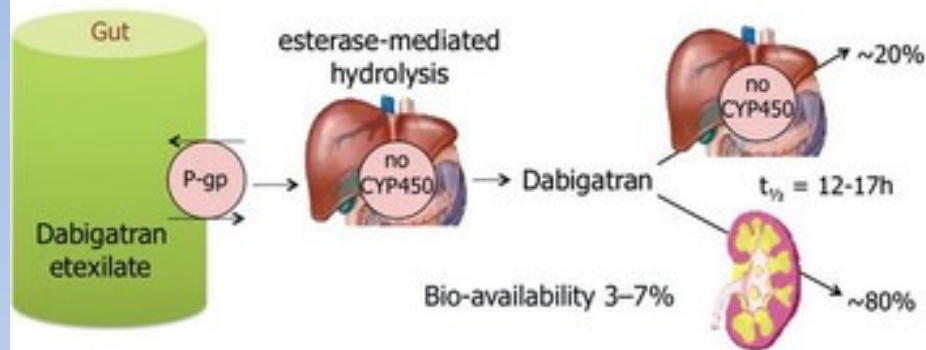


Figura 19.6 Inibitori diretti della trombina parenterali e orali a confronto con le eparine.

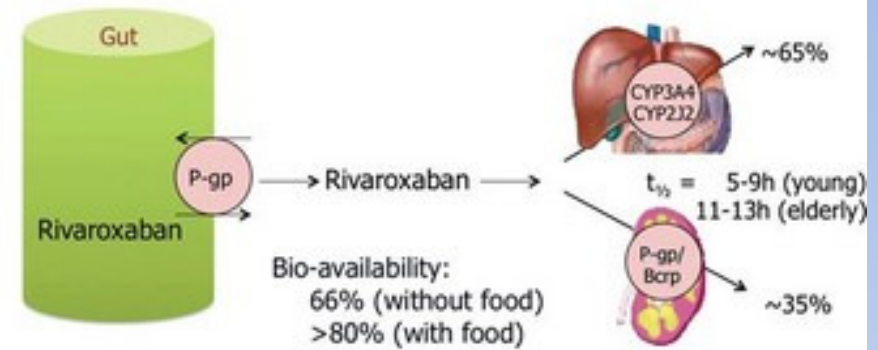


Farmacocinetica dei nuovi inibitori diretti della trombina orali

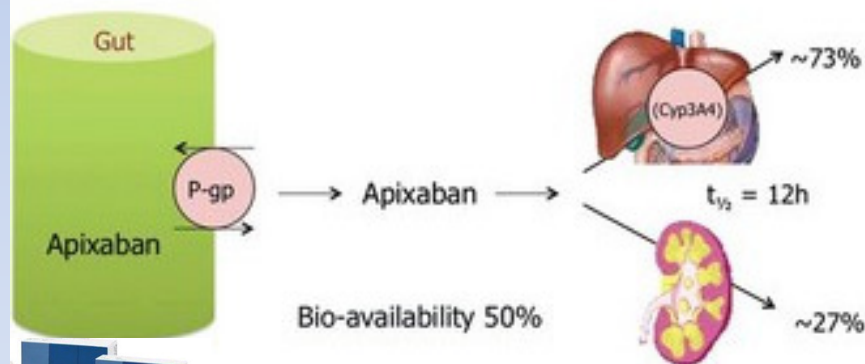
Dabigatran



Rivaroxaban



Apixaban



Edoxaban

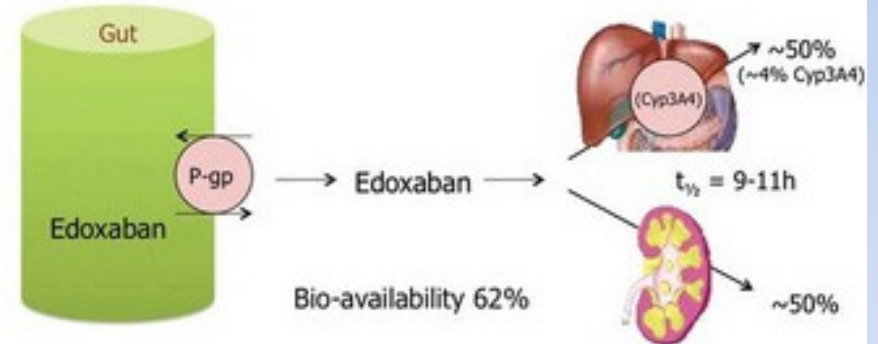


Tabella 2. Caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche degli anticoagulanti orali diretti

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	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 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	
Daurorubicina, doxorubicina, etoposide	Chinina, chinidina	
	Ritonavir, sequinavir, nelfinavir	
	Tamoxifene	
	Verapamil	

Attuali autorizzazioni NAO

	FDA	EMA
Dabigatran	-Prevenzione stroke in FANV	-Prevenzione stroke in FANV -Prevenzione TVP dopo chirurgia ortopedica
Rivaroxaban	-Prevenzione stroke in FANV -Prevenzione TVP dopo chirurgia ortopedica -Trattamento TEV (TVP o TEP)	-Prevenzione stroke in FANV -Prevenzione TVP dopo chirurgia ortopedica -Trattamento TEV (TVP o TEP)
Apixaban	-Prevenzione stroke in FANV	-Prevenzione stroke in FANV -Prevenzione TVP dopo chirurgia ortopedica

Criteria di inclusione trials NAO

- 1.** FA non valvolare documentata e
- 2.** Almeno un fattore di rischio aggiuntivo per l'ictus:
 - a. Storia di ictus pregresso, TIA, o embolia sistemica
 - b. LVEF <40%
 - c. Insufficienza cardiaca sintomatica, NYHA di Classe II o superiore
 - d. Età ≥ 75 anni
 - e. Età ≥ 65 anni e uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi: diabete mellito, coronaropatia o ipertensione

RE-LY[®]: eventi avversi più comuni

Evento avverso (%)	Dabigatran 110 mg BID	Dabigatran 150 mg BID	Warfarin
Dispepsia*	11.8	11.3	5.8
Dispnea	9.3	9.5	9.7
Vertigini	8.1	8.3	9.4
Edemi periferici	7.9	7.9	7.8
Affaticabilità	6.6	6.6	6.2
Tosse	5.7	5.7	6.0
Dolore toracico	5.2	6.2	5.9
Artralgia	4.5	5.5	5.7
Mal di schiena	5.3	5.2	5.6
Rinofaringite	5.6	5.4	5.6
Diarrea	6.3	6.5	5.7
Infezione delle vie urinarie	4.5	4.8	5.6
Infezione delle vie aeree superiori	4.8	4.7	5.2

Eventi avversi rilevati in > 5% dei pazienti in qualunque gruppo di trattamento;

*verificatisi più comunemente con dabigatran, $P < 0.001$; BID = due volte al giorno

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

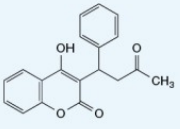
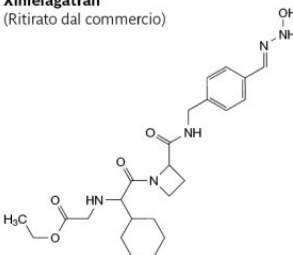
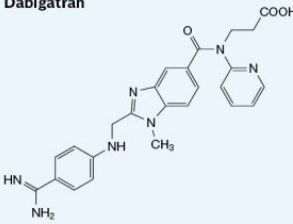
Farmaco	Caratteristiche	
Antagonisti della vitamina K		
Warfarin 	Meccanismo d'azione	Inibizione della sintesi epatica di fattori vitamina K-dipendenti
	Assorbimento con il cibo	Nessun effetto sostanziale
	Assunzione con il cibo raccomandata	No
	Tempo per C_{max} (h)	72-96
	Dose terapeutica raccomandata 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	Si
	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	Si
	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

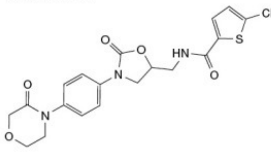
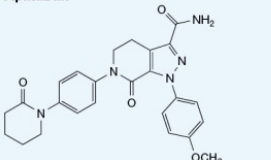
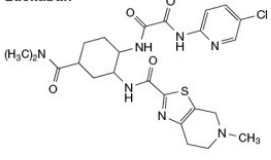
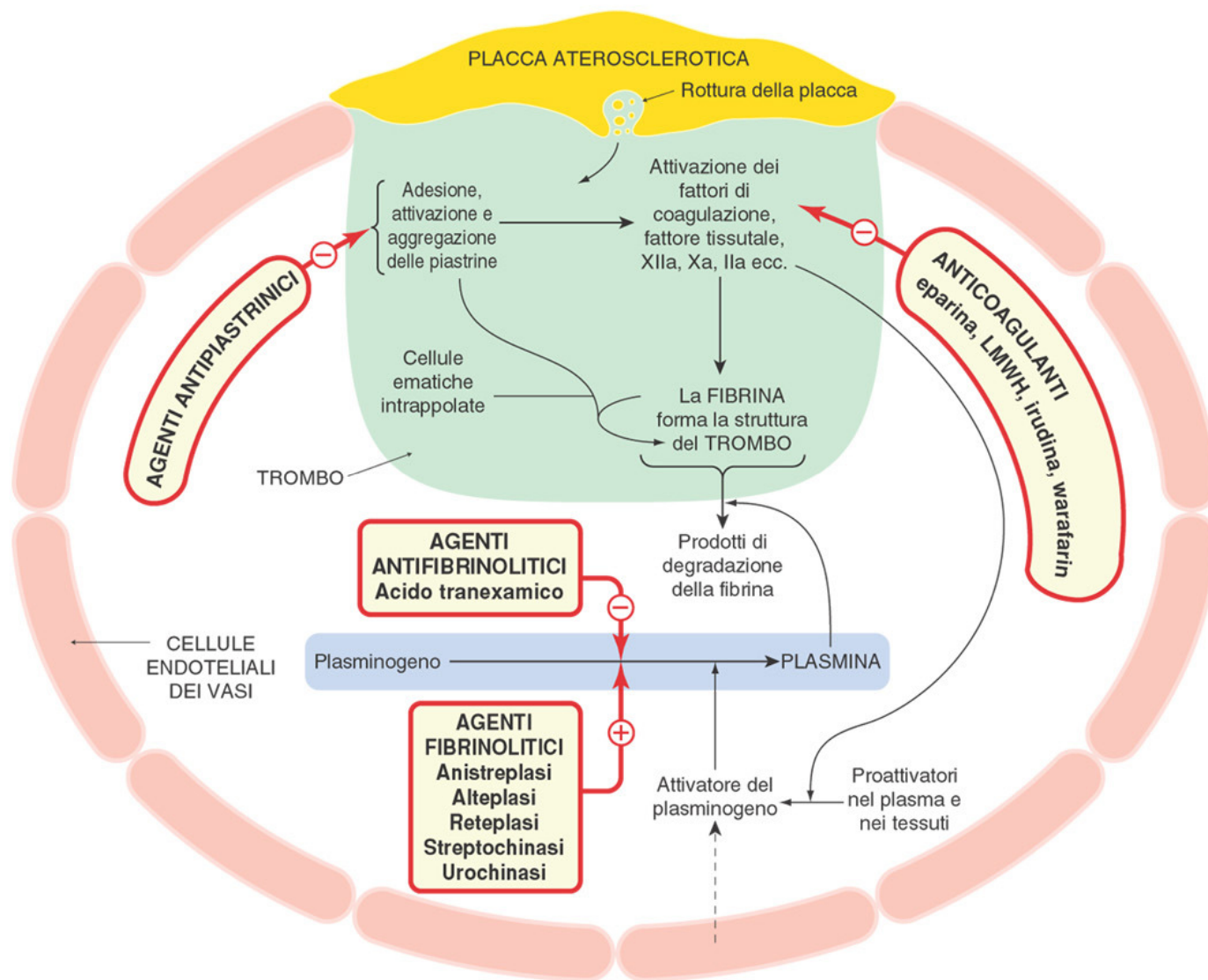
<p>Rivaroxaban</p> 	<p>Meccanismo d'azione Assorbimento con il cibo Assunzione con il cibo raccomandata Tempo per C_{max} (h) Dose terapeutica raccomandata e frequenza Profarmaco Biodisponibilità (%) Emivita (h) Metabolismo CYP Escrezione renale Monitoraggio</p>	<p>Inibizione diretta del FXa Aumento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

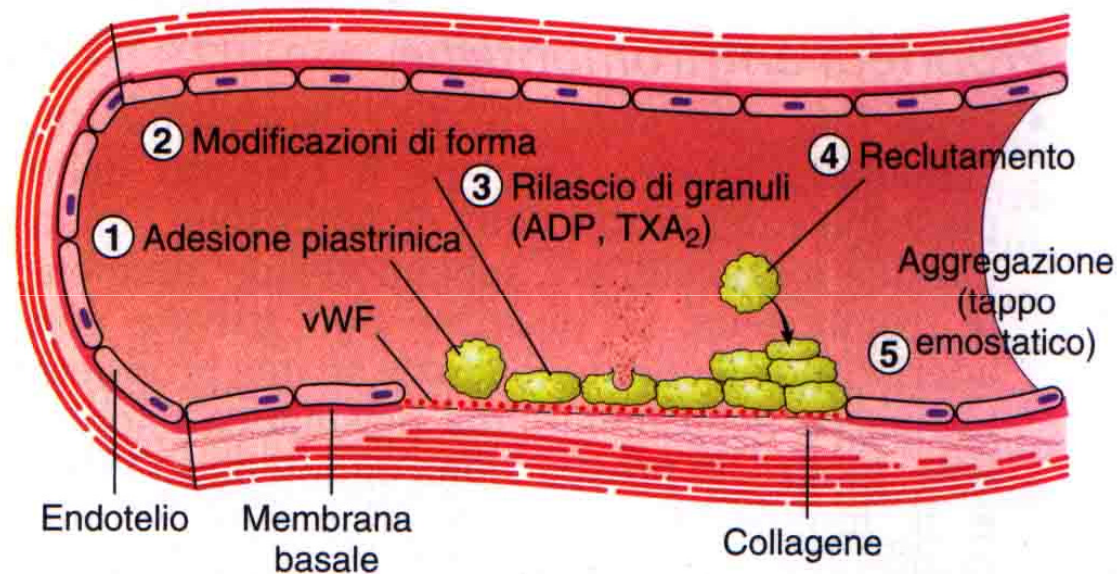
Tabella 19.4 Principali caratteristiche dei nuovi anticoagulanti orali inibitori diretti della trombina e del fattore X, a confronto con il warfarin.

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



LE FASI DI AGGREGAZIONE PIASTRINICA

L'integrità dello strato endoteliale impedisce fisiologicamente l'adesione e l'aggregazione piastrinica. In conseguenza di un danno endoteliale, l'esposizione del **collagene tessutale** e del **fattore di von Willebrand** consentono la fase iniziale di **ADESIONE e ATTIVAZIONE** piastrinica



Le piastrine attivate liberano il contenuto dei granuli, tra cui l'**ADP** ed il **TXA₂**, che amplificano il processo di attivazione. Le piastrine attivate tendono inoltre ad **AGGREGARSI** tramite formazione di legami tra il **fibrinogeno** ed il complesso **glicoproteico IIB IIIA**.

Su ognuna di queste fasi intervengono i farmaci antiaggreganti

RUOLO DELLE PIASTRINE

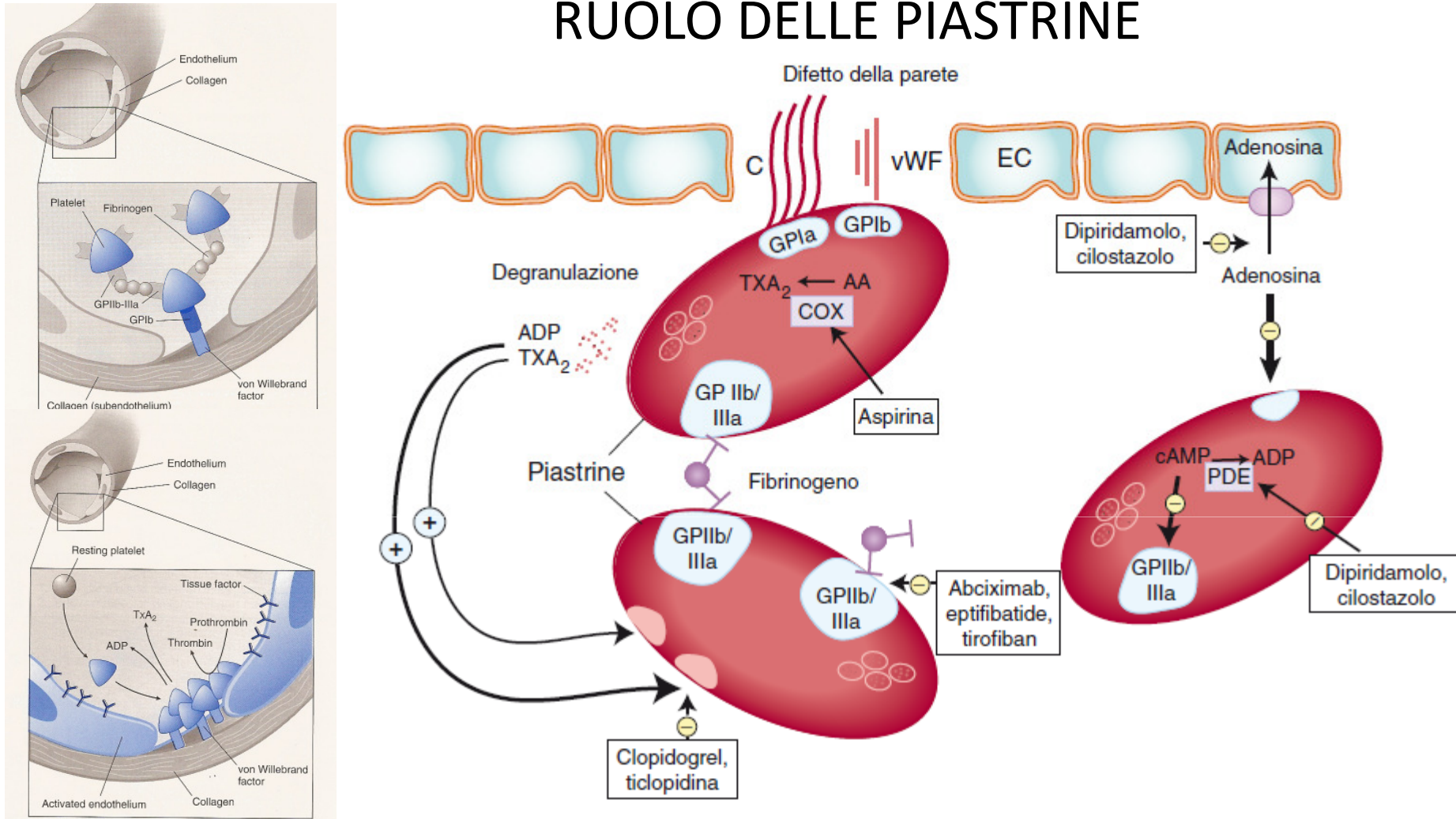
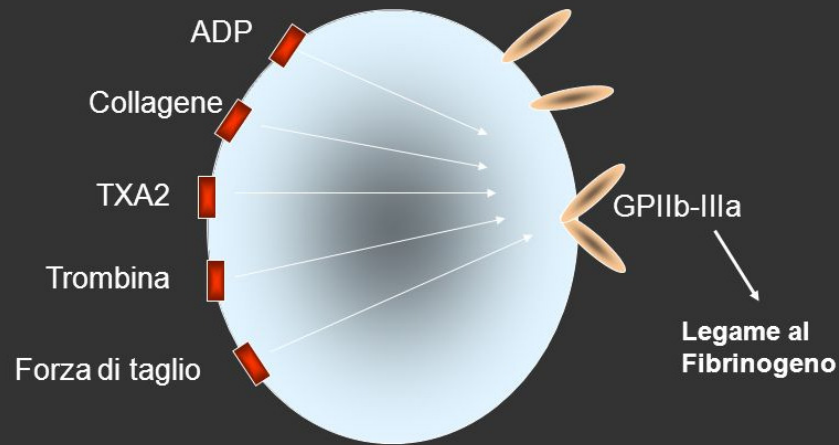
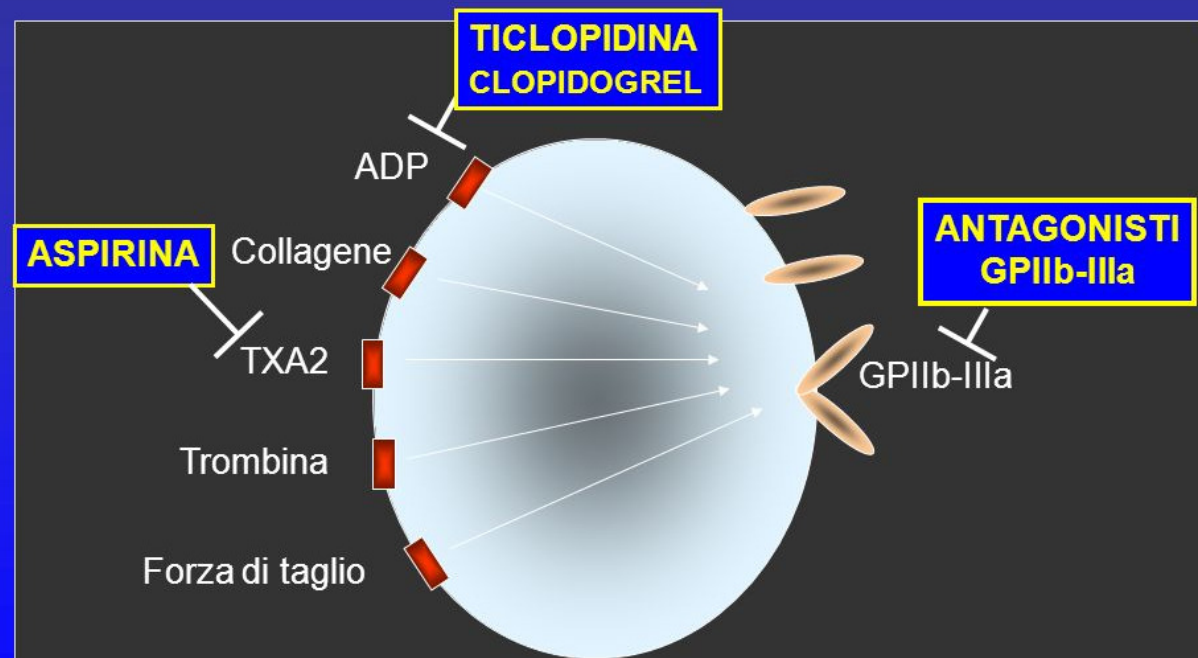


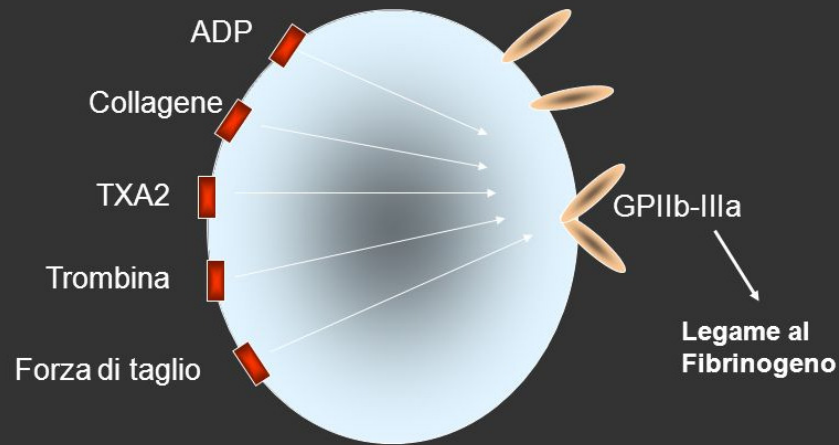
FIGURA 34-3. Formazione del trombo nel sito di danno della parete vascolare e ruolo delle piastrine e dei fattori della coagulazione. I recettori di membrana delle piastrine comprendono il recettore glicoproteina (GP) I_a, che si lega al collagene (C); il recettore GPI_b, che si lega al fattore von Willebrand (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).



Meccanismi di attivazione

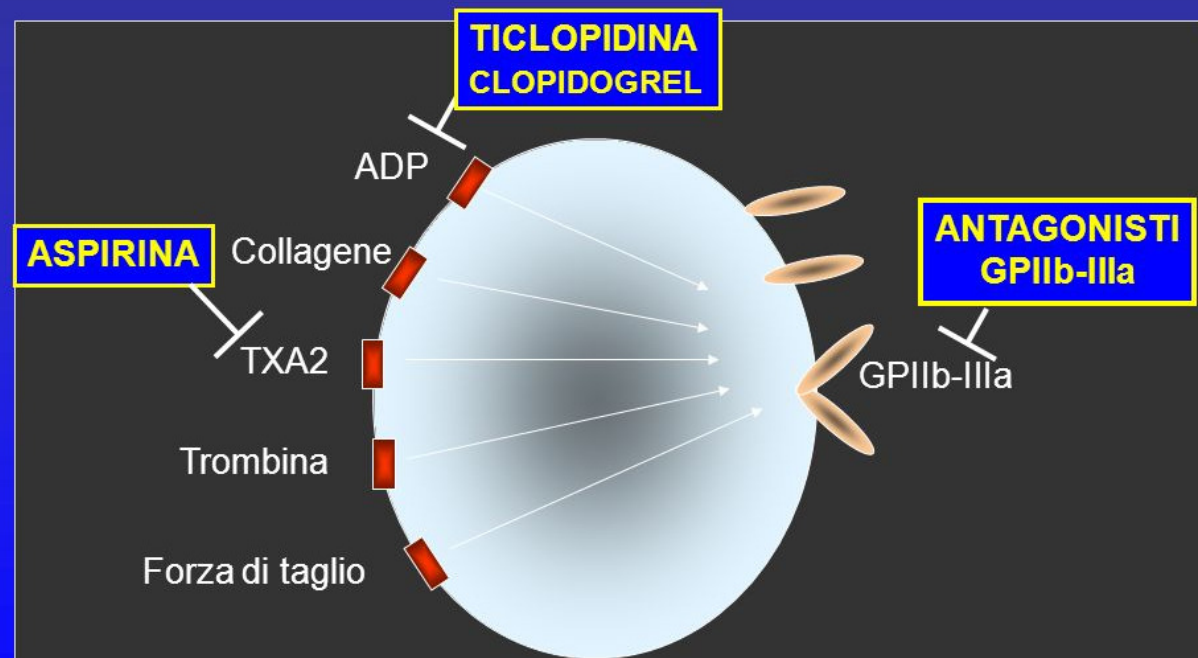
Principali farmaci antiaggreganti





Meccanismi di attivazione

Principali farmaci antiaggreganti

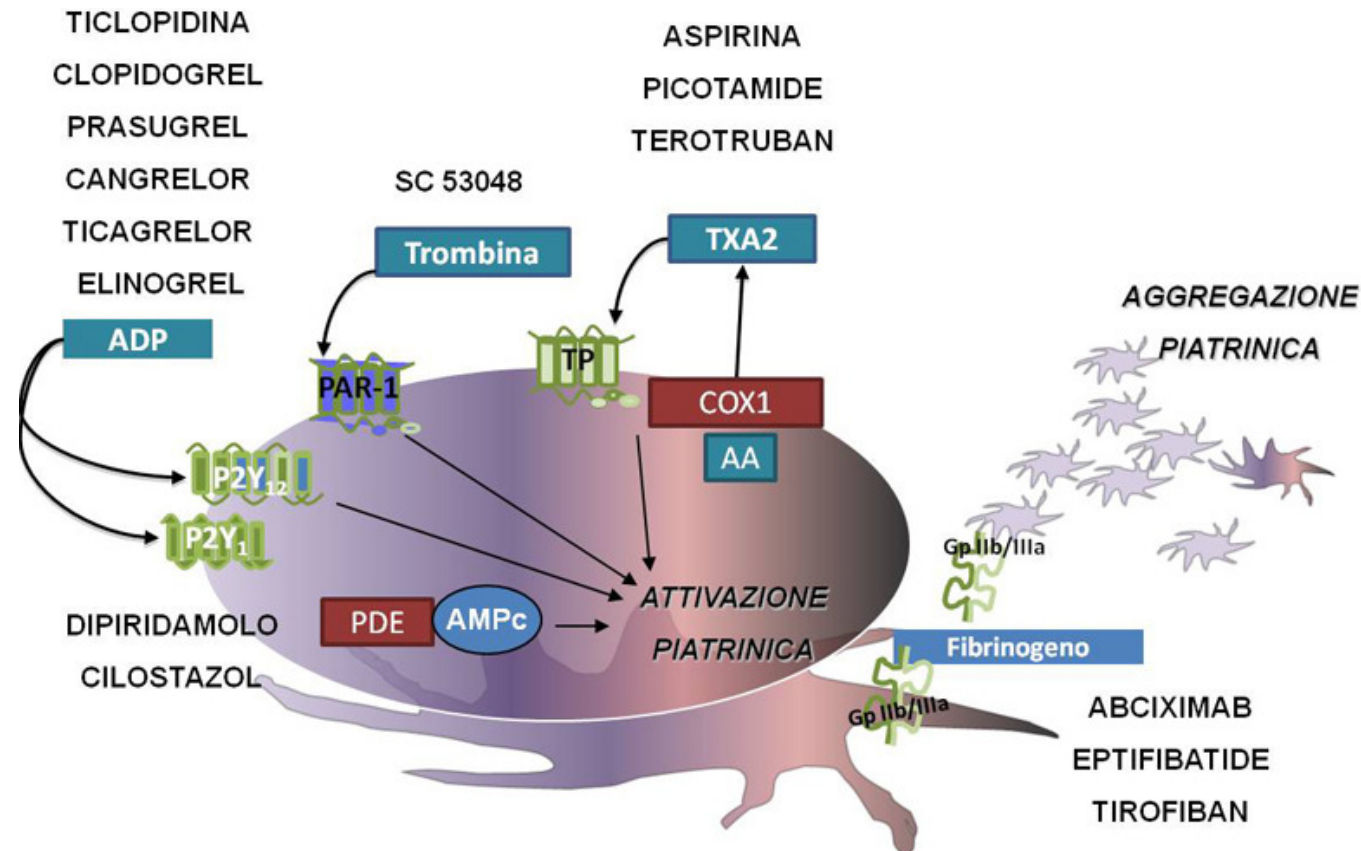


FARMACI ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

L'azione di questi farmaci si realizza attraverso due meccanismi principali:

1) INIBIZIONE DELL'ATTIVAZIONE PIASTRINICA [farmaci che interferiscono con il metabolismo dell'acido arachidonico; farmaci che interferiscono con la via ADP-dipendente dell'attivazione piastrinica; inibitori delle fosfodiesterasi (PDE); inibitori del recettore per la trombina];

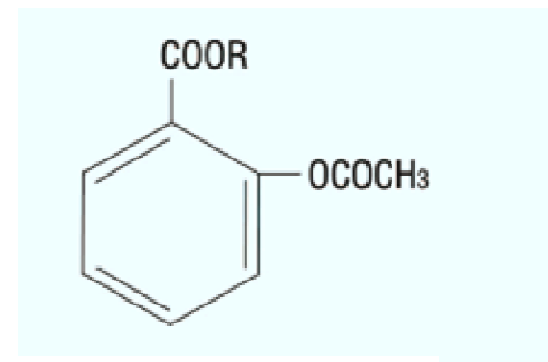
(2) INIBIZIONE DELL'AGGREGAZIONE PIASTRINICA (inibitori della GP IIb/IIIa).



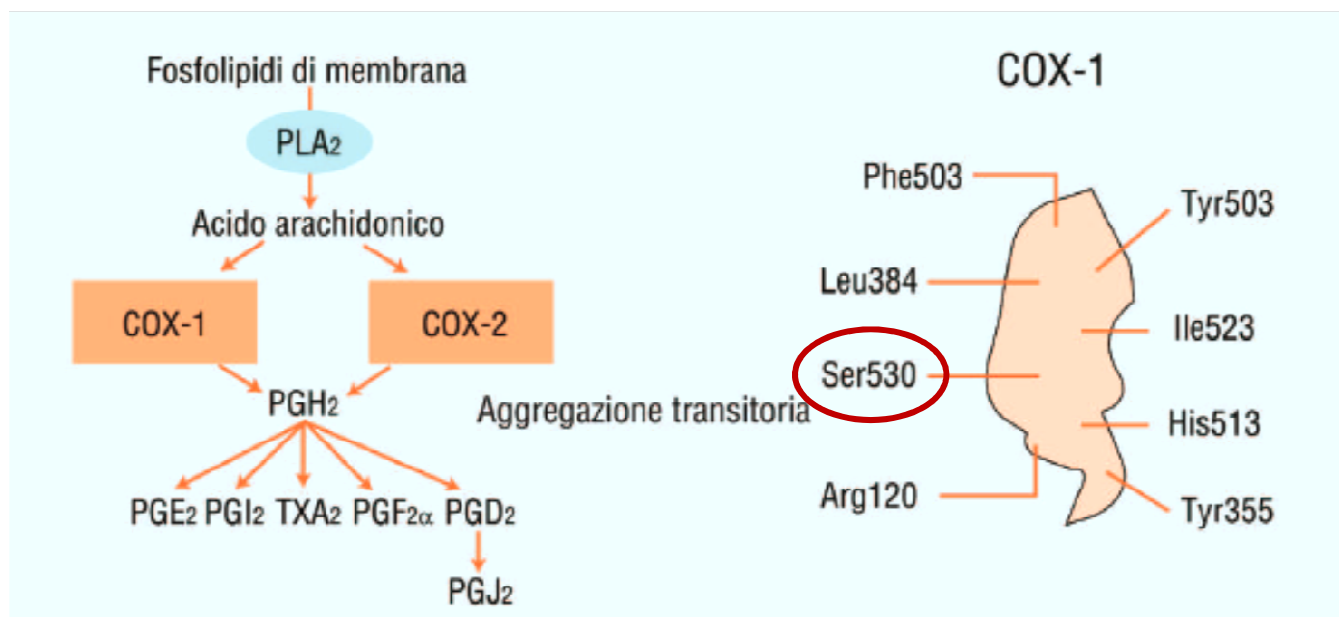
• INIBITORI DELLA CICLO-OSSIGENASI

Il prototipo di questa classe è rappresentato dall'**acido acetilsalicilico (ASA)**. Il meccanismo d'azione di ASA è stato chiarito nel 1971, da John Robert Vane, insignito per questo del premio Nobel nel 1982.

ASA acetila in maniera specifica ed irreversibile il gruppo ossidrilico del residuo **Ser530** nella tasca catalitica di COX-1.



ACIDO ACETILSALICILICO



CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE

Farmaco	Dose	Emivita plasmatica	Metab.	Elimin.
ASPIRINA	0.4mg/kg/die	4,5 h	Epatico	Renale
INDOBUFENE	100-200 mg	6-8 h	Epatico	Renale

INDICAZIONI

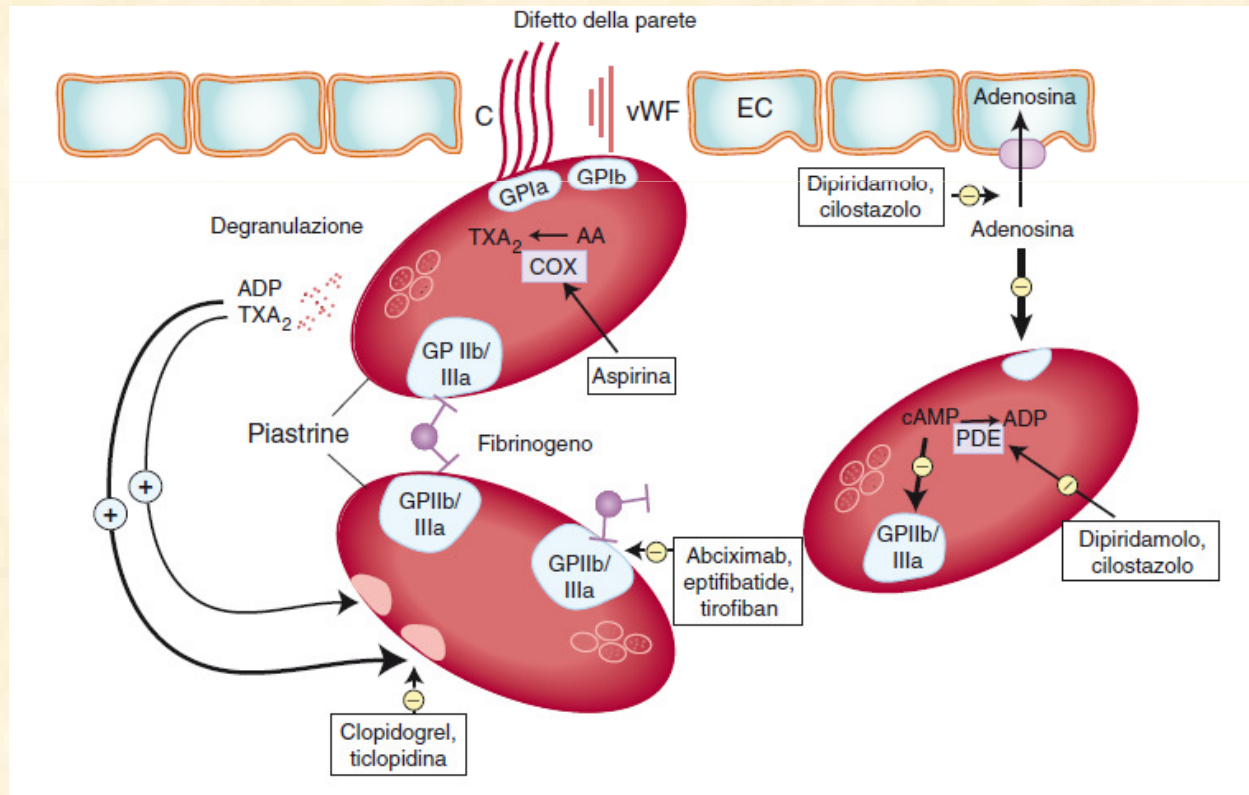
- Prevenzione secondaria della mortalità totale e vascolare in pazienti ad alto rischio
- Riduzione degli eventi ischemici in pazienti a rischio di embolia cardiogena

EFFETTI INDESIDERATI

- aumentato rischio di emorragia (ASA)
- ulcere gastriche (ASA)
- attacchi di asma in soggetti predisposti (ASA)
- Sindrome di Reye (ASA)

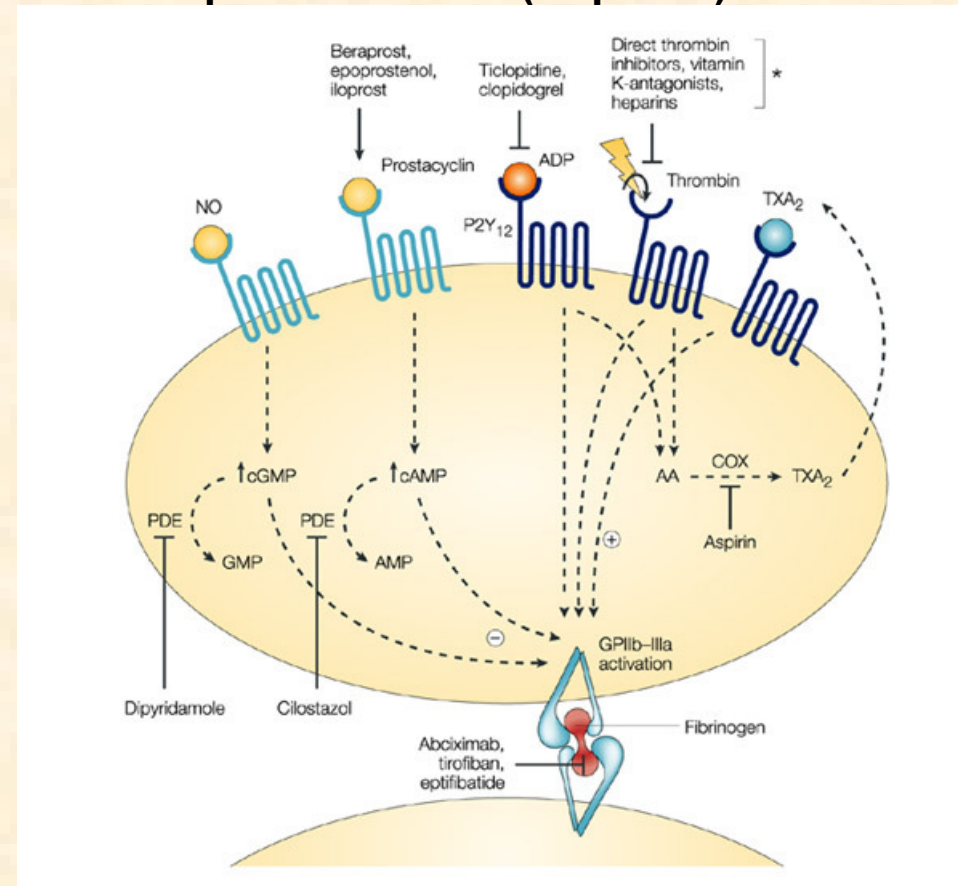
ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

- 1) Farmaci attivi sulla cascata dell'acido arachidonico
 - a) acido acetilsalicilico (FANS)
 - b) inibitori del recettore $P2Y_{12}$ (per ADP) (irreversibili: clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) (reversibile: ticagrelor)
 - c) inibitori delle PDE (dipiridamolo)
 - d) Inibitori del recettore GPIIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban)

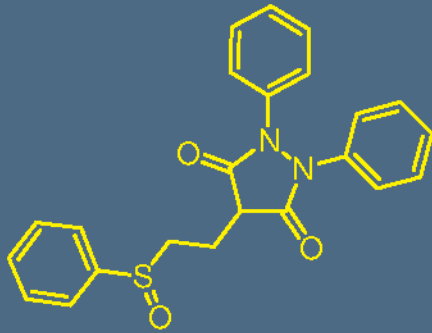


1) Farmaci attivi sulla cascata dell'acido arachidonico

- a) acido acetisalilico
- 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)



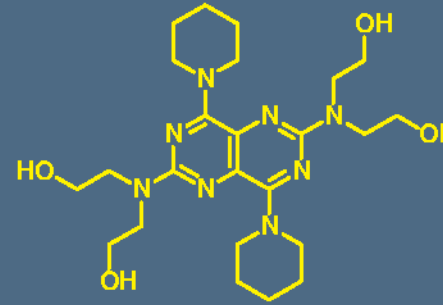
SULFINPIRAZONE



- ❖ 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

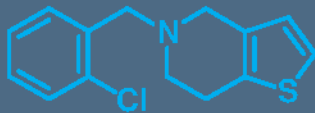
DIPIRIDAMOLO



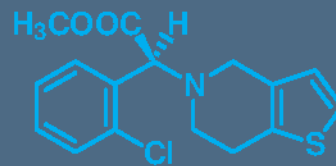
- ❑ Coronarodilatatore
- ❑ Induce aumento dei livelli di cAMP piastrinico, bloccando l'assorbimento dell'adenosina, la quale agisce sui recettori A2 stimolando l'adenilato ciclasi delle piastrine
- ❑ Usato in associazione con l'aspirina; da solo ha effetto scarso o nullo

34

TIENOPIRIDINE



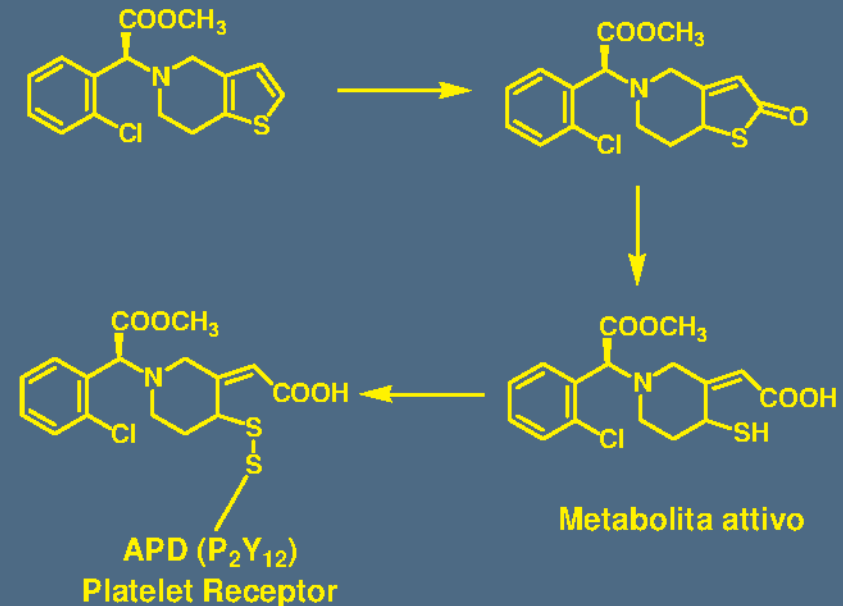
Ticlopidina



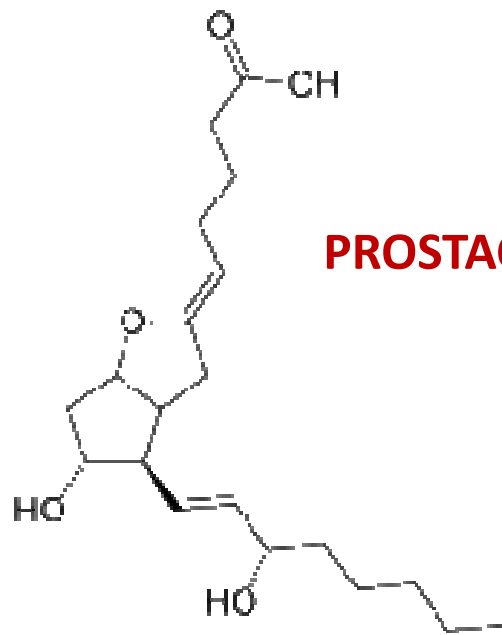
Clopidogrel
(S attivo)

- ✓ 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.

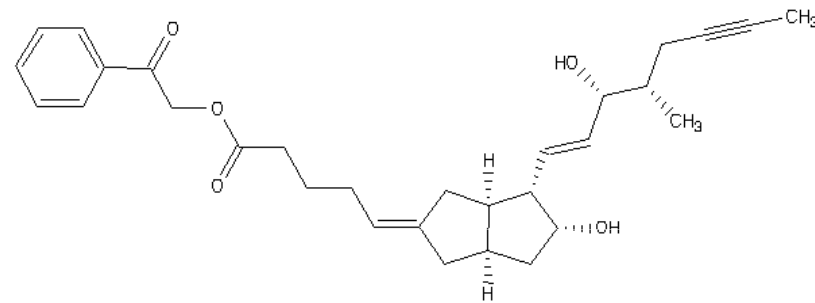
Metabolismo e meccanismo d'azione del Clopidogrel



• PROSTACICLINA E ANALOGHI STABILI



PROSTACICLINA



ILOPROST

La prostaciclina è un potente inibitore della attivazione ed aggregazione piastrinica, ma il suo impiego è reso difficoltoso dalla instabilità chimica e dalla non selettività per i recettori piastrinici e vascolari.

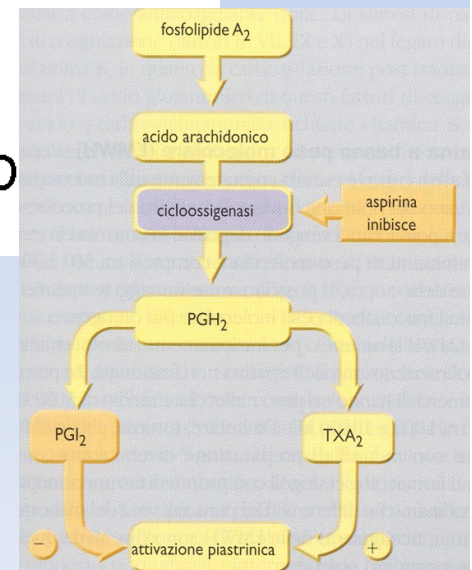
In terapia sono impiegati analoghi stabili della prostaciclina come ***iloprost***.

Questi farmaci sono indicati per il trattamento di:

- **Malattia vascolare periferica occlusiva**
- **Angiopatia diabetica**
- **Morbo di Reynaud**

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

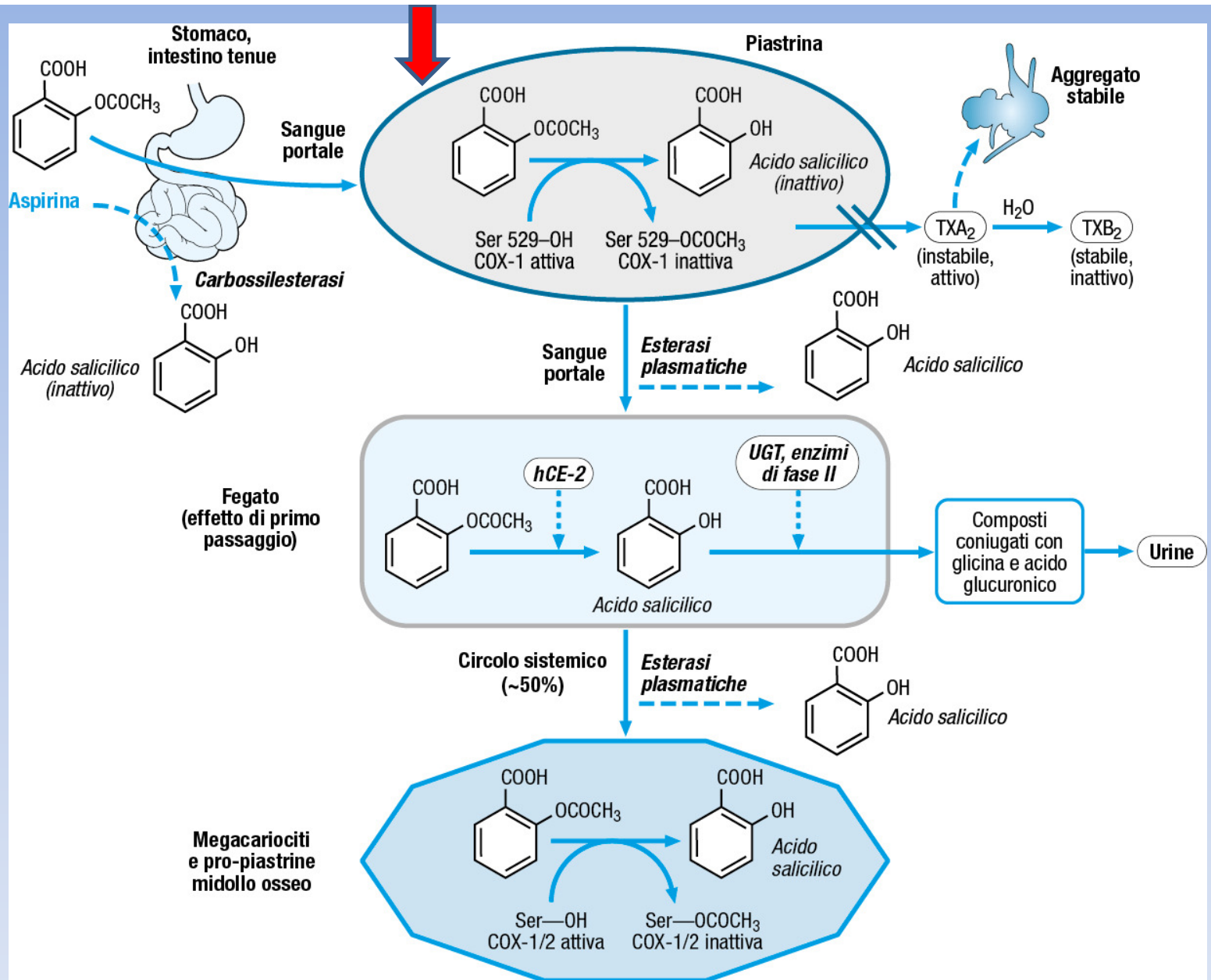


Figura 18.2 Farmacocinetica e farmacodinamica dell'acido acetilsalicilico.

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

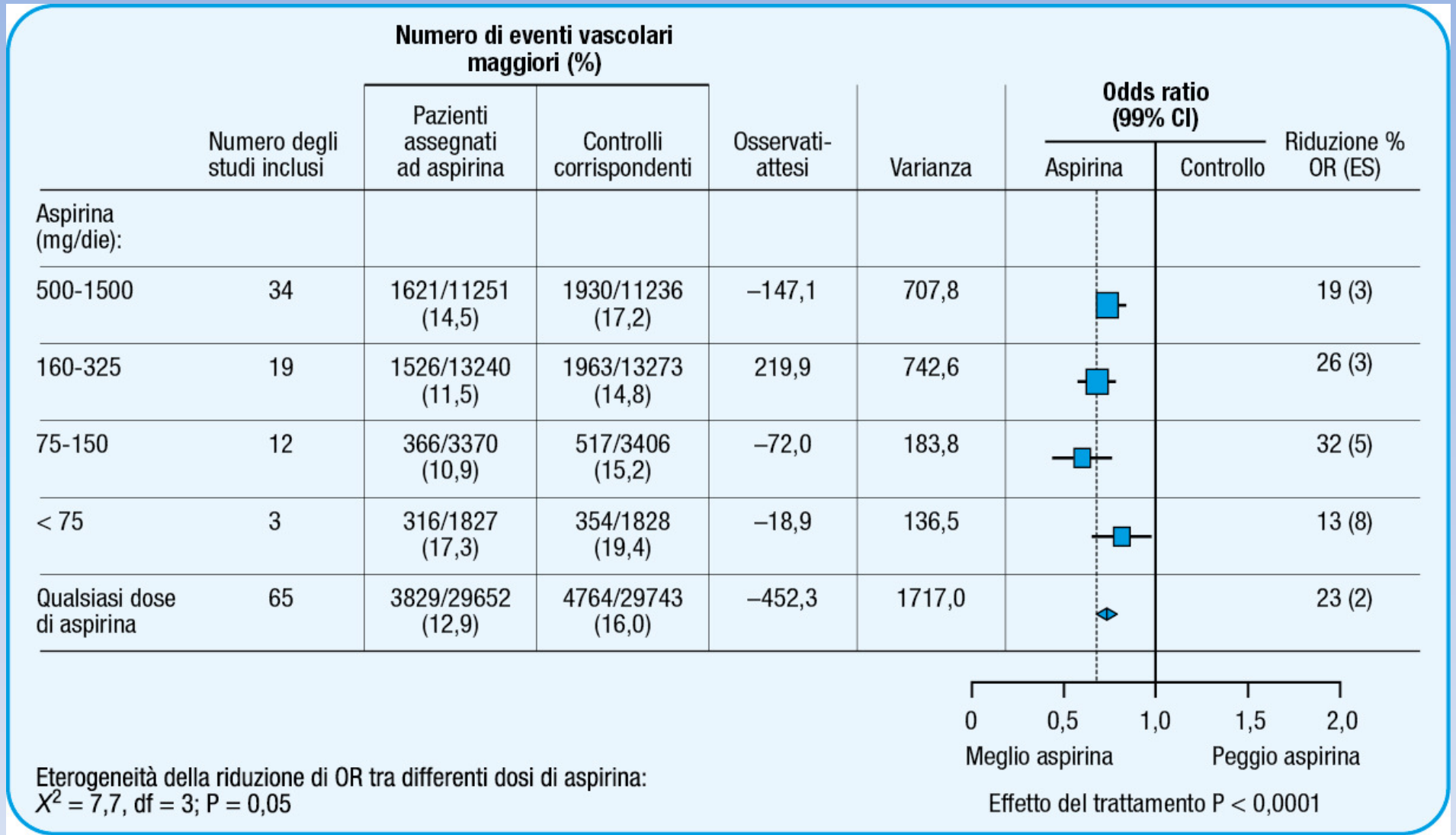
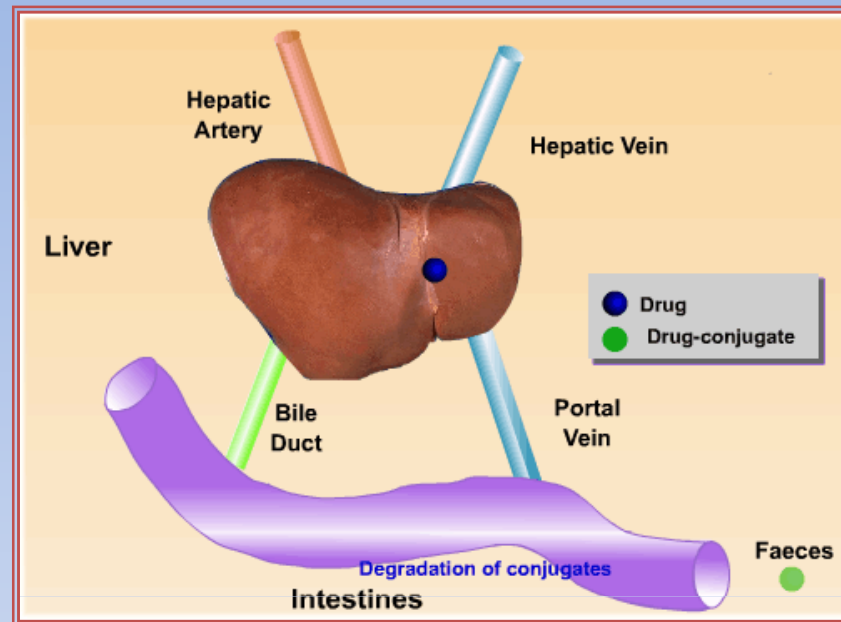


Figura 18.3 Confronti indiretti della riduzione relativa del rischio di eventi vascolari maggiori e differenti dosi di aspirina in pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

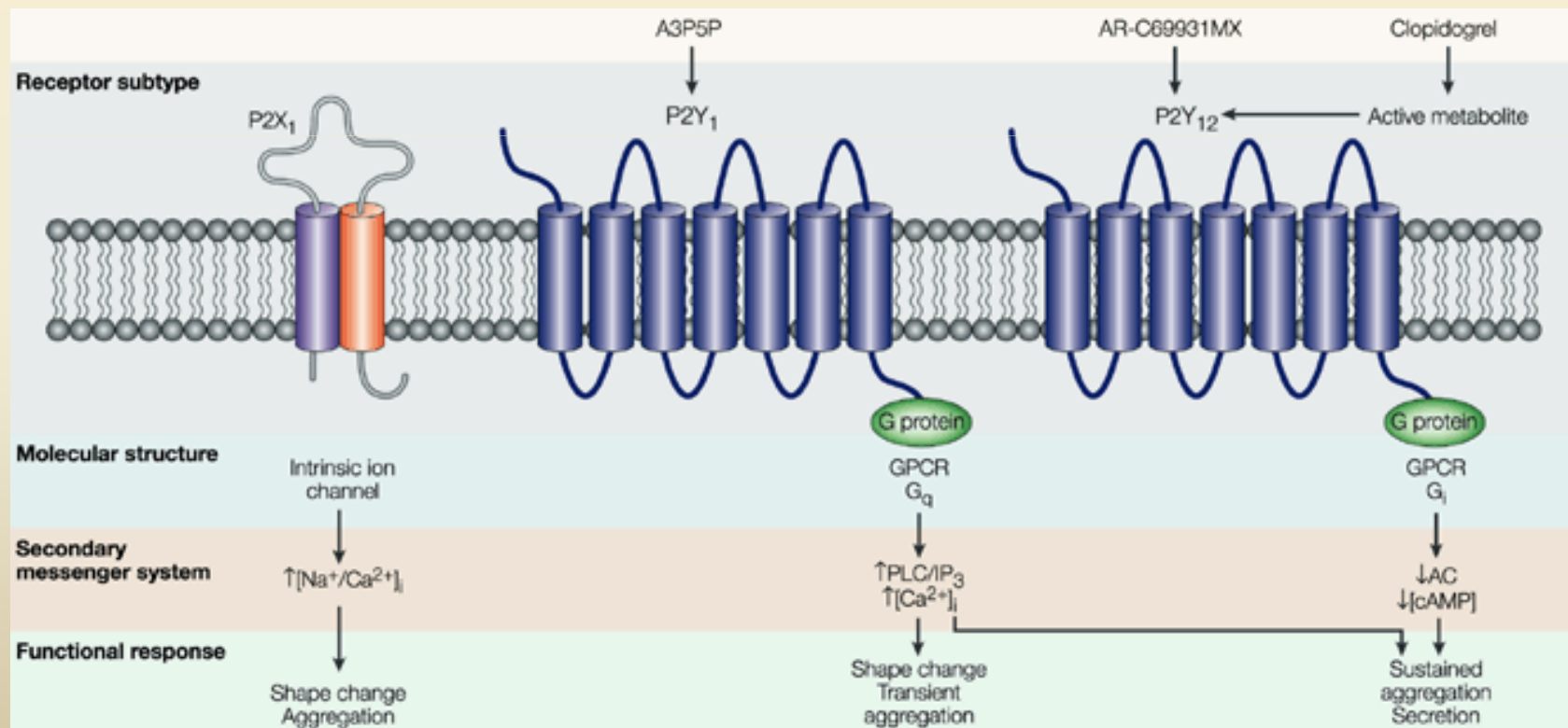
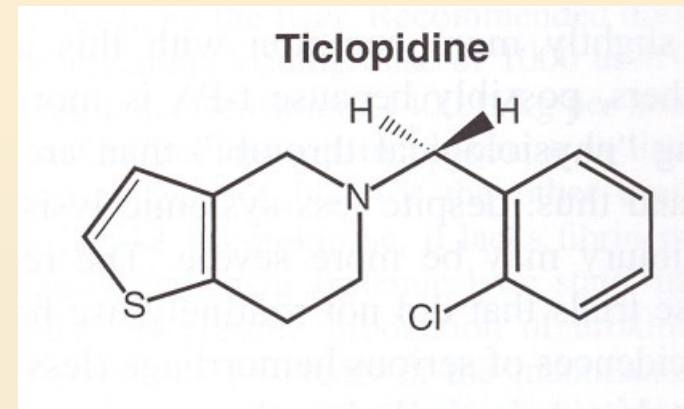
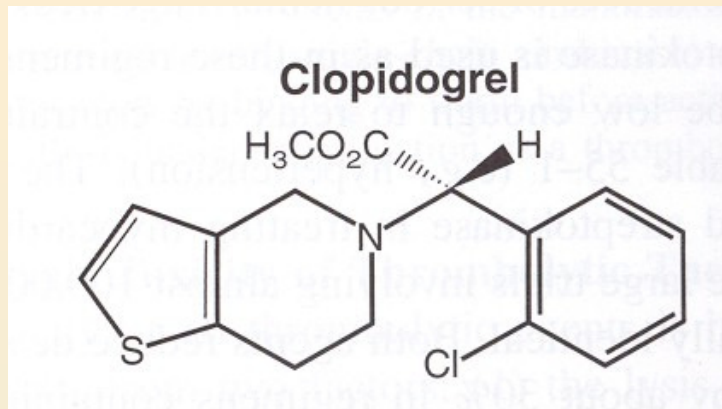


Aspirina 100 mg (aspirinetta) è utilizzata per prevenire l'infarto ed ogni evento associato alla malattia coronarica, nella prevenzione dell'ischemia cerebrale e per diminuire la mortalità post-infarto.

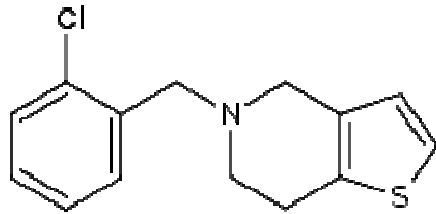
- 1. acetilazione irreversibile della COX1 piastrine (vita piastrine ~10g)**
- 2. effetto rapido che si instaura nella circolazione portale**

NB: a queste basse dosi (75-160 mg/die) in soggetti trattati ad alto rischio cardiovascolare si calcola che il numero di pazienti in cui un evento vascolare maggiore è prevenuto (10-50) è nettamente superiore al numero di pazienti (1-2) che potrebbero avere un'emorragia GI. Non vale per soggetti a rischio normale.

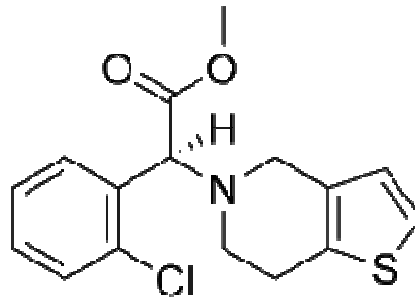
Inibitori del recettore P2Y₁₂ (per ADP)



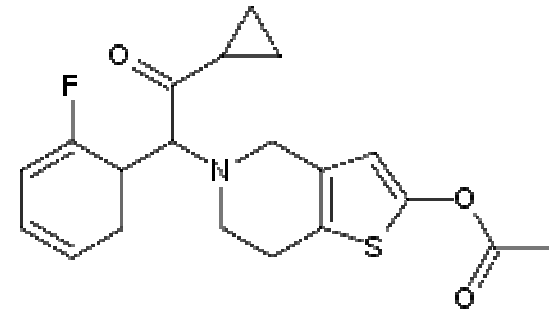
- **INIBITORI INDIRETTI del RECETTORE per ADP (P2Y1-12)**



TICLOPIDINA
(I generazione)



CLOPIDOGREL
(II generazione)



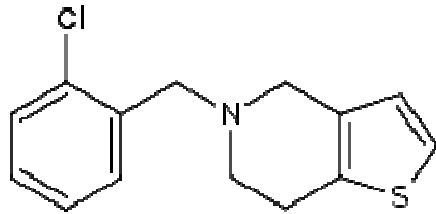
PRASUGREL
(III generazione)

Sono **TIENOPIRIDINE** che inibiscono l'aggregazione piastrinica in modo concentrazione-dipendente ed il loro effetto persiste per la durata media della vita delle piastrine in circolo

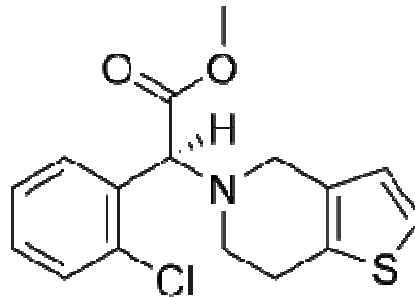
FARMACOCINETICA: Sono tutti **PRO-FARMACI** che necessitano della conversione epatica. Il metabolita è un **inibitore irreversibile del recettore P2Y12**. Polimorfismi genetici degli enzimi epatici responsabili del metabolismo del Clopidogrel, così come le interazioni tra farmaci (in particolare con gli inibitori di pompa protonica), sono importanti determinanti dei livelli circolanti altamente variabili del suo metabolita attivo.

EFFETTI INDESIDERATI: I principali effetti indesiderati sono riconducibili ad alterazioni della crasi ematica. Tra i più temibili la neutropenia e la porpora trombotica trombocitopenica (caratterizzata da trombocitopenia, anemia emolitica microangiopatica, modificazioni neurologiche, insufficienza renale progressiva e febbre) sono eventi potenzialmente letali se non trattati adeguatamente.

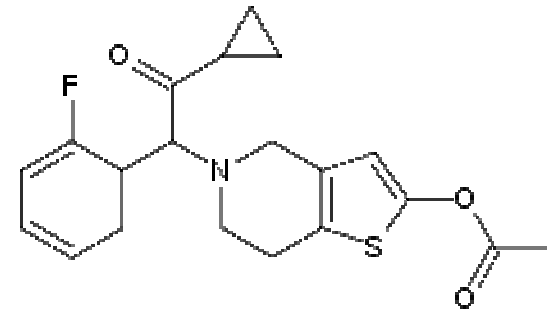
- **INIBITORI INDIRETTI del RECETTORE per ADP (P2Y1-12)**



TICLOPIDINA
(I generazione)



CLOPIDOGREL
(II generazione)



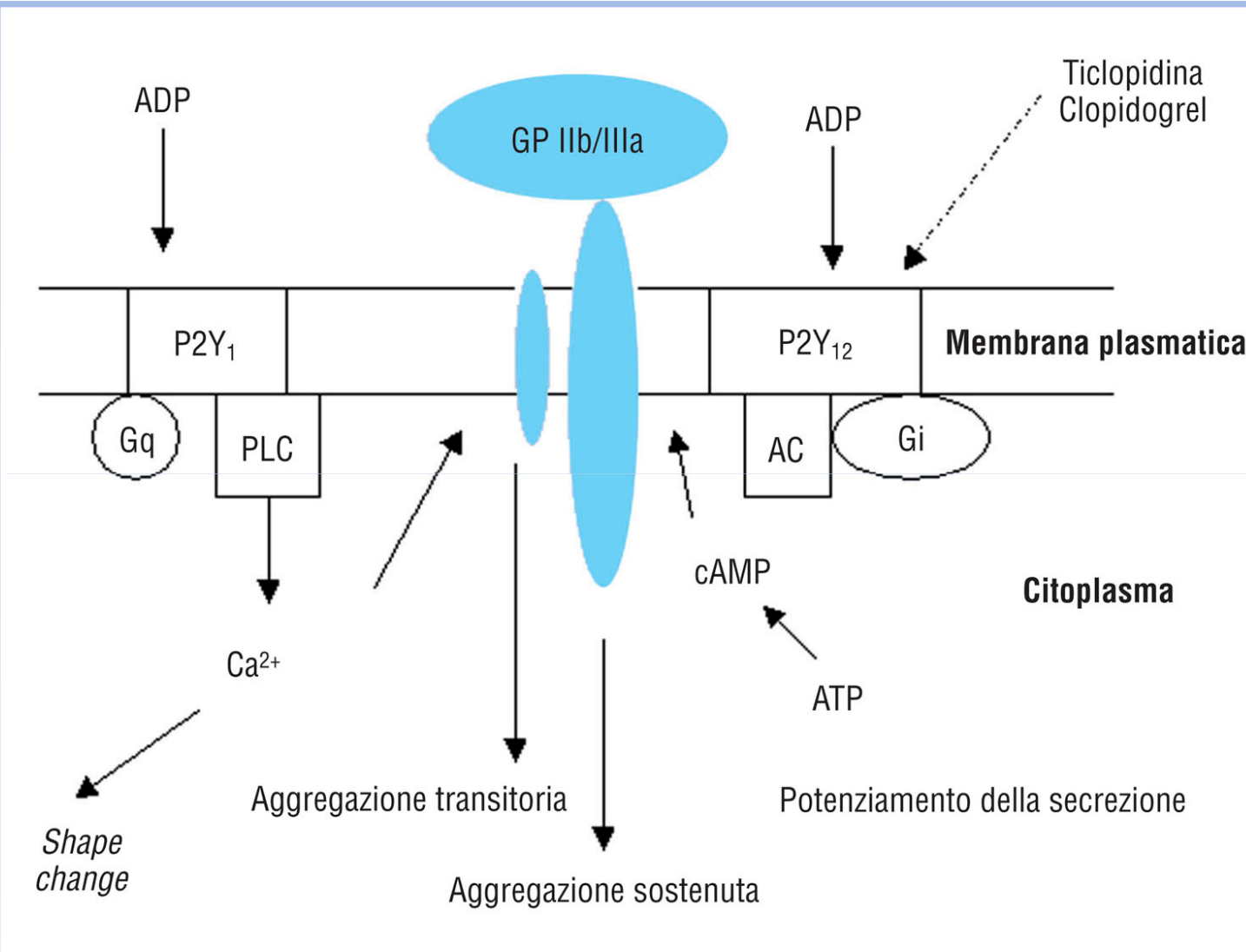
PRASUGREL
(III generazione)

Sono **TIENOPIRIDINE** che inibiscono l'aggregazione piastrinica in modo concentrazione-dipendente ed il loro effetto persiste per la durata media della vita delle piastrine in circolo

FARMACOCINETICA: Sono tutti **PRO-FARMACI** che necessitano della conversione epatica. Il metabolita è un **inibitore irreversibile del recettore P2Y12**. Polimorfismi genetici degli enzimi epatici responsabili del metabolismo del Clopidogrel, così come le interazioni tra farmaci (in particolare con gli inibitori di pompa protonica), sono importanti determinanti dei livelli circolanti altamente variabili del suo metabolita attivo.

EFFETTI INDESIDERATI: I principali effetti indesiderati sono riconducibili ad alterazioni della crasi ematica. Tra i più temibili la neutropenia e la porpora trombotica trombocitopenica (caratterizzata da trombocitopenia, anemia emolitica microangiopatica, modificazioni neurologiche, insufficienza renale progressiva e febbre) sono eventi potenzialmente letali se non trattati adeguatamente.

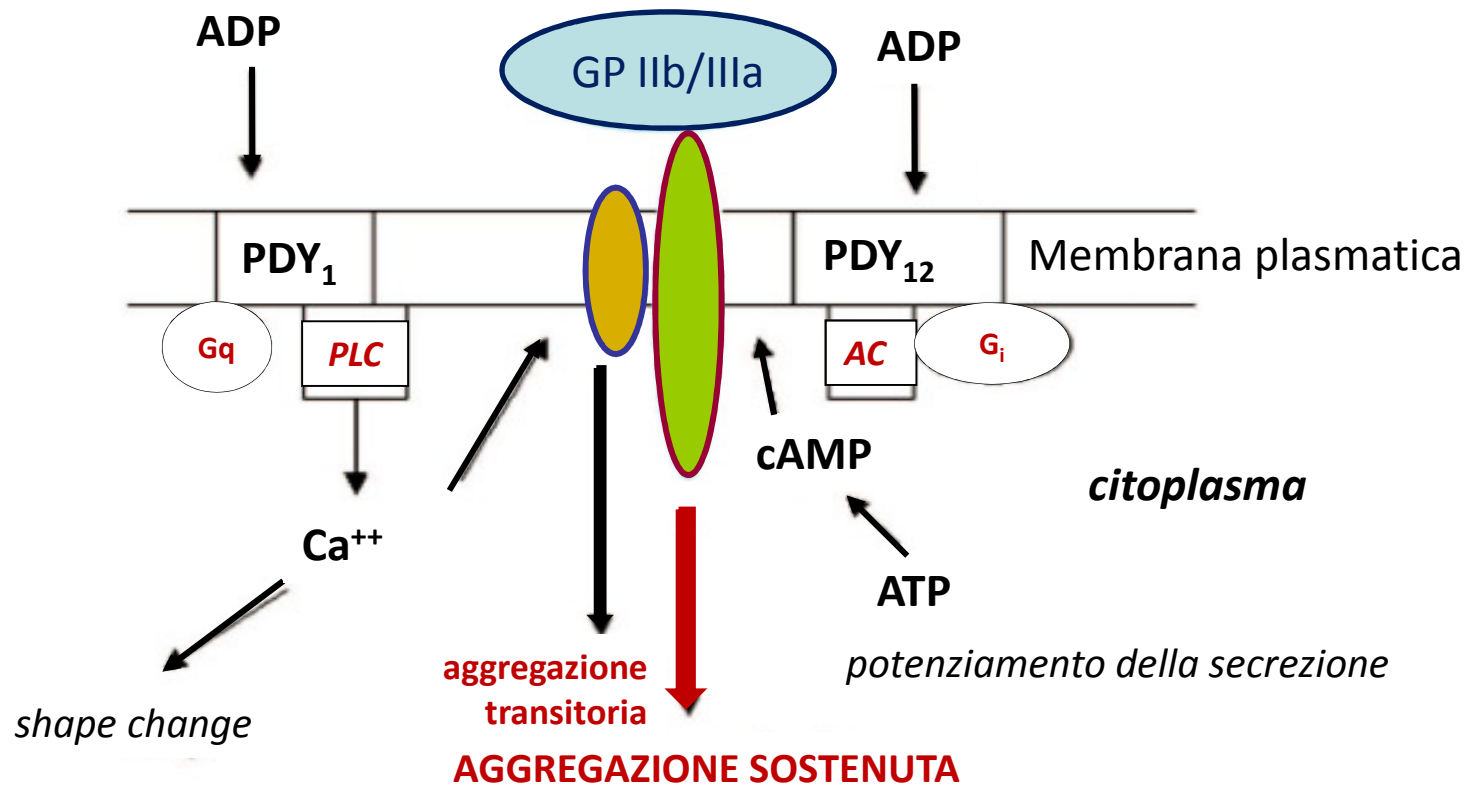
Meccanismo d'azione dei composti tienopiridinici: inibizione aggregazione piastrina ADP-dipendente



INIBITORI IRREVERSIBILI DEL P2Y₁₂

IL COMPLESSO GP IIb/IIIa

Il complesso glicoproteico IIb/IIIa è una integrina presente su tutte le piastrine. In presenza di stimoli aggreganti come ADP o trombina, il recettore va incontro a cambiamento conformazionale che lo rende in grado di interagire con le proteine di adesione. Il legame del complesso al fibrinogeno e al fattore von Willebrand rappresentano eventi fondamentali per l'attivazione e l'aggregazione piastrinica



Poco usato
x tossicità
midollare

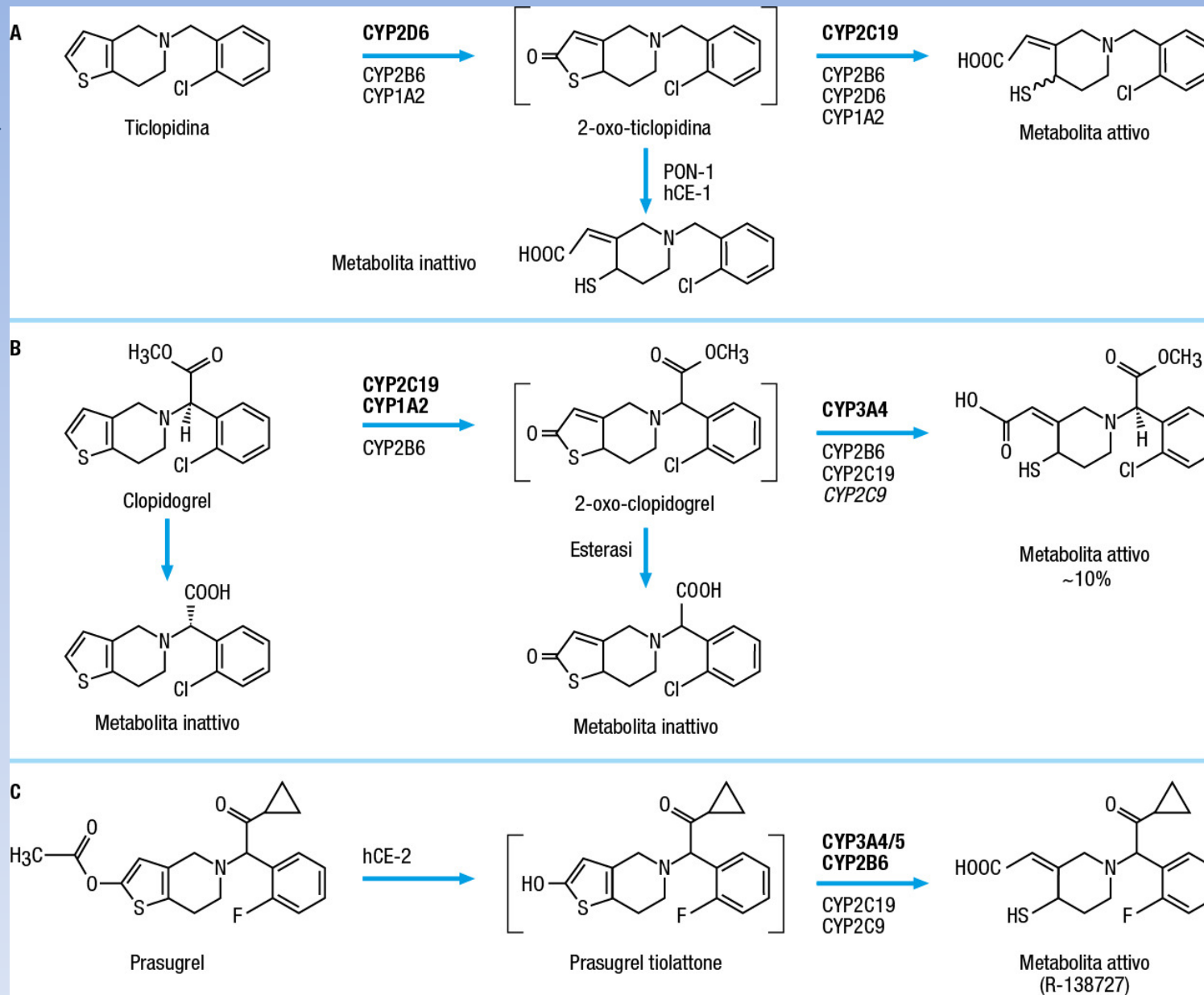


Figura 18.4 Biotrasformazione delle tienopiridine (sono tutti profarmaci attivi per via orale).

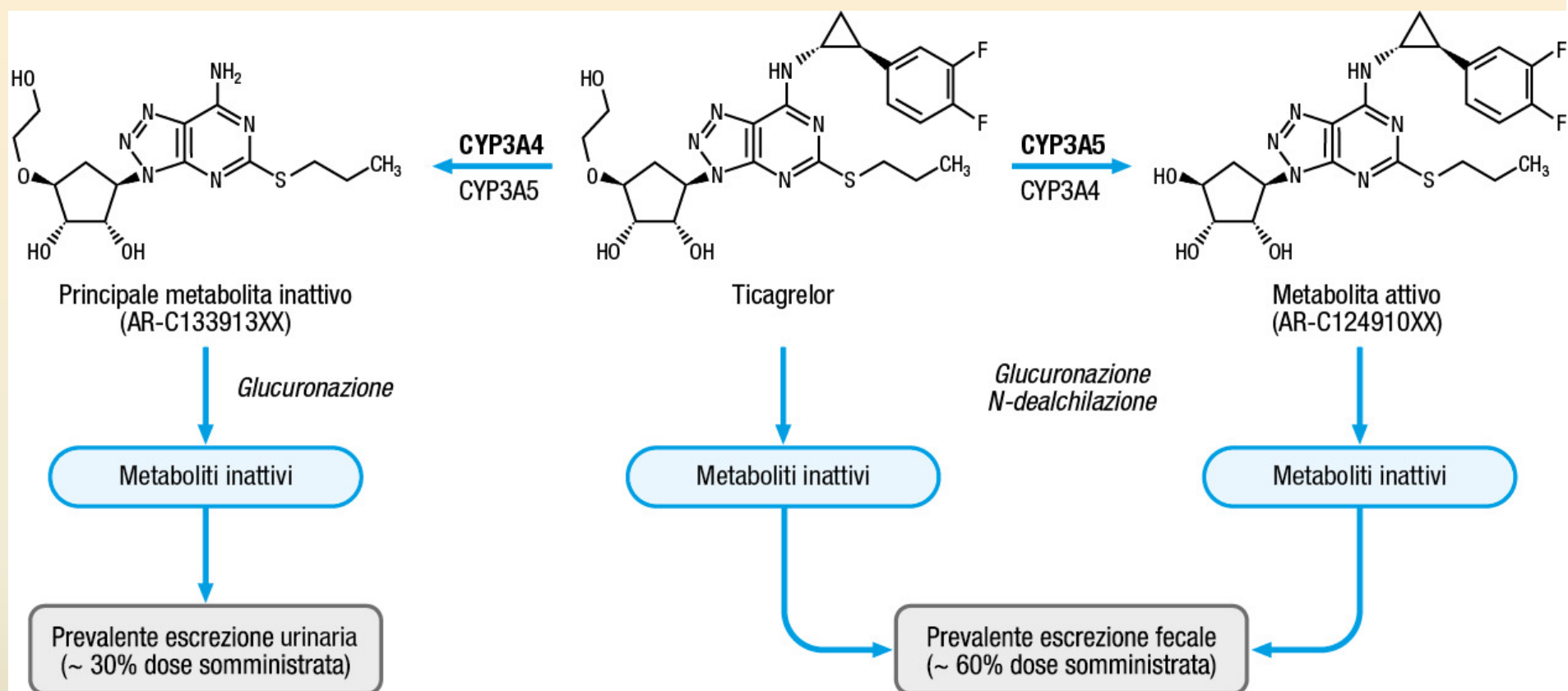


Figura 18.5 Farmacocinetica del ticagrelor (inibitore reversibile del P2Y₁₂), non è un profarmaco.

• INIBITORI DIRETTI del RECETTORE P2Y12

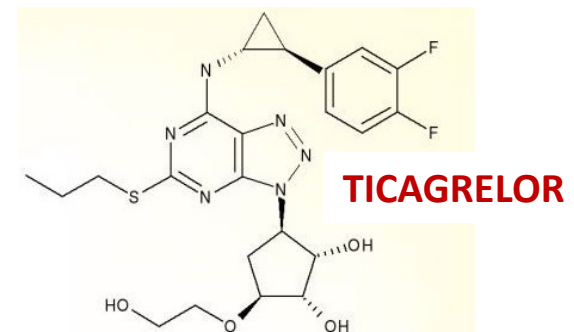
Sono molecole che legano il sito bersaglio senza necessità di una precedente attivazione metabolica.

TICAGRELOR è un antagonista selettivo del recettore P2Y12, e sembra legarsi in maniera **non competitiva su un sito recettoriale diverso da quello legato dall'ADP**. Somministrabile per OS.

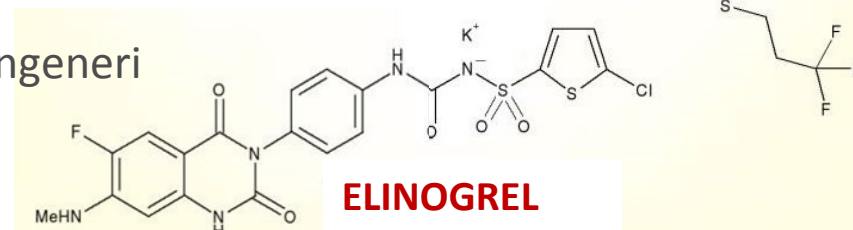
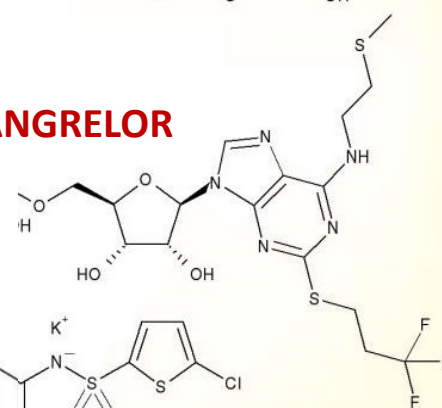
CANGRELOR appartiene alla famiglia degli analoghi dell'ATP, lega in maniera **competitiva e reversibile il recettore P2Y12**. Può essere somministrato per EV ed ha una emivita di 3-9 minuti; consente il recupero della funzione piastrinica in circa 2 ore dalla fine della somministrazione endovenosa.

ELINOGREL è un antagonista reversibile del recettore P2Y12 che può essere somministrato sia per via orale che per infusione endovenosa.

Condivide le caratteristiche dei suoi congeneri



CANGRELOR



- **INIBITORI del COMPLESSO GPIIb/IIIa**

- **Anticorpi monoclonali**

Abciximab (c7E3 Fab – anticorpo monoclonale chimerico)

- **Peptidi ciclici (disintegrine)**

Eptifibatide

- **Piccole molecole**

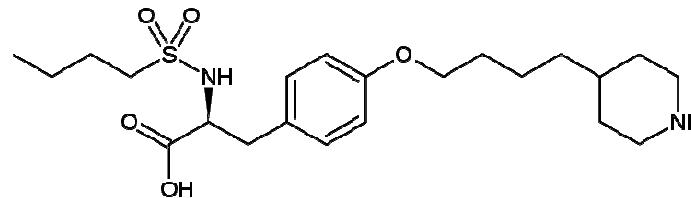
Tirofiban

Lamifiban

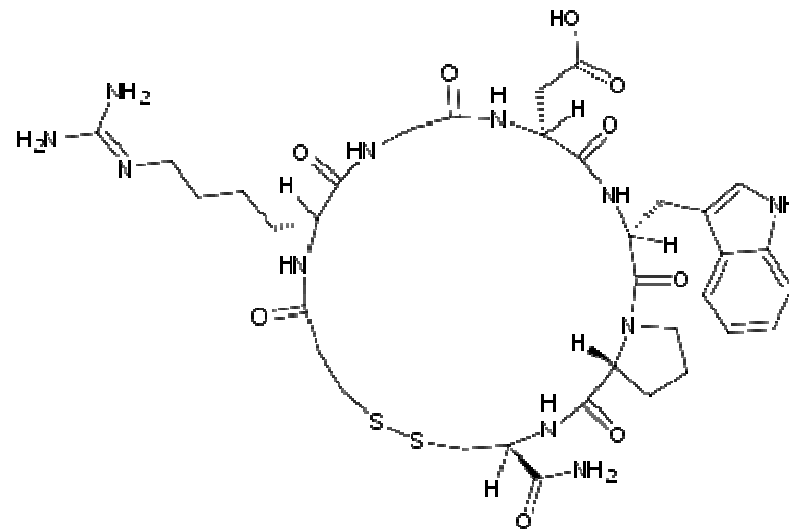
Fradabifan

Sibrafiban

Roxifiban



TIROFIBAN



EPTIFIBATIDE

CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE

- **Abciximab**

Inibitore irreversibile non competitivo del complesso GPIIb/IIIa.

Somministrato in congiunzione all'angioplastica nella terapia delle trombosi coronariche e si è dimostrato efficace nel prevenire l'infarto del miocardio se somministrato insieme all'aspirina e all'eparina.

L'effetto permane per 10-24 ore dopo la sospensione dell'infusione (endovenosa lenta 12 ore). Può interagire con altre integrine sulla superficie cellulare

- **Eptifibatide e Tirofiban**

Antagonisti competitivi e reversibili del complesso GPIIb/IIIa.

Vengono somministrati per via endovenosa in bolo seguito da infusione lenta per 72 ore.

Utilizzati nell'angina instabile e durante gli interventi di angioplastica per ridurre l'insorgenza di infarto del miocardio.

Effetti collaterali: emorragie, trombocitopenia

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

Abciximab

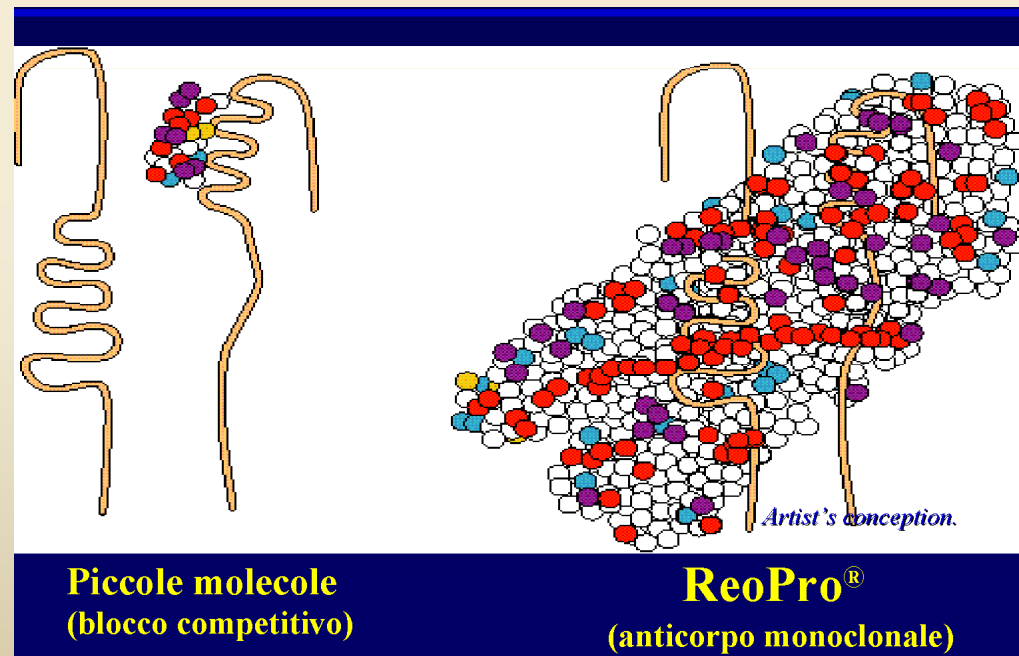
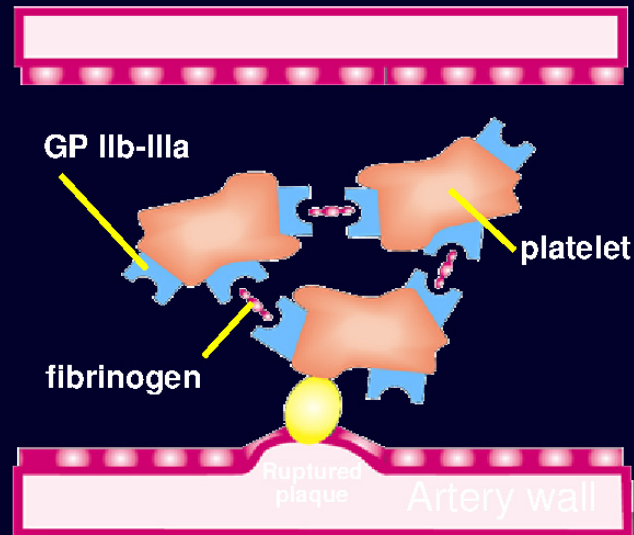
Eptifibatide

Tirofiban

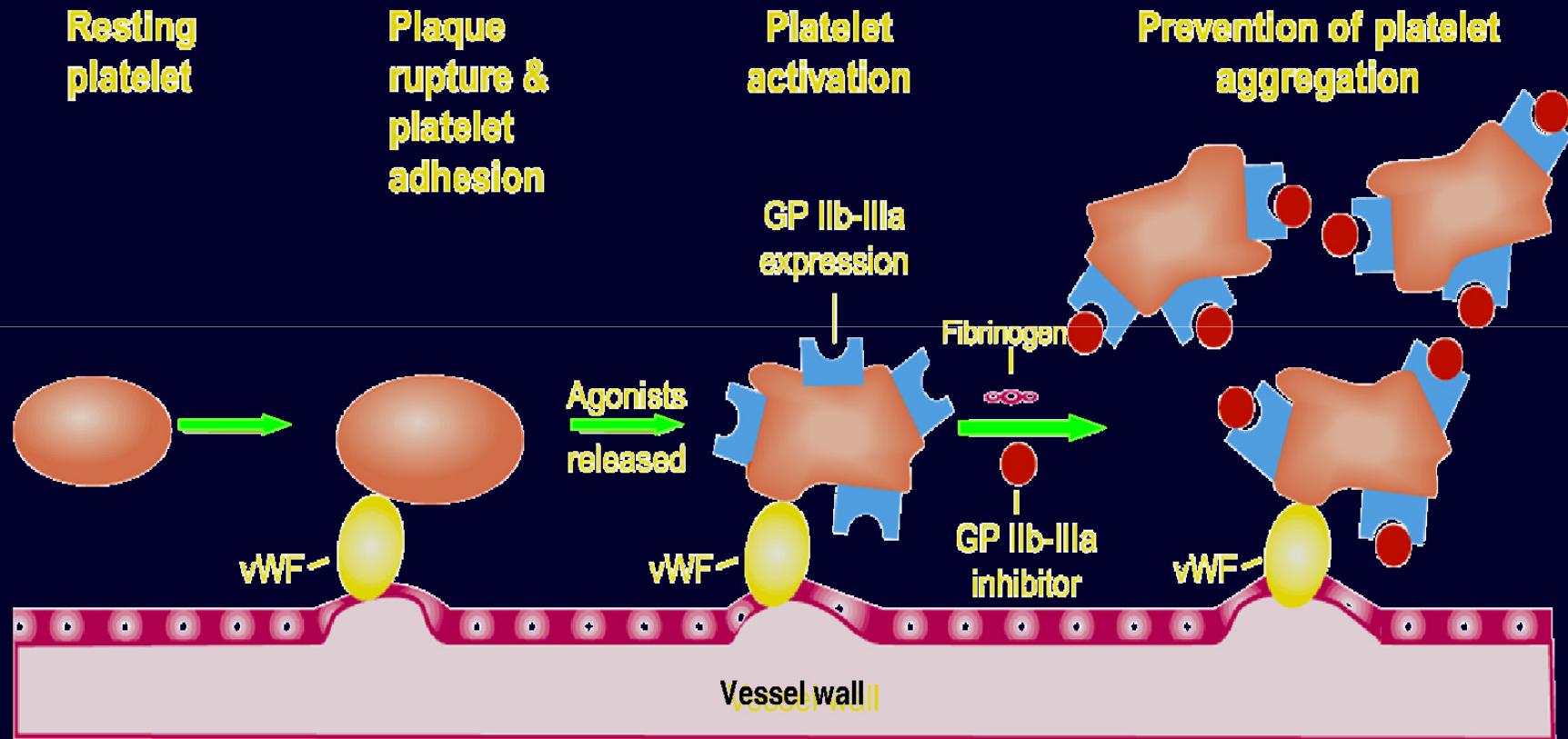


Blocco del sito di legame RGD

Le piastrine si aggregano fra loro
mediante il fibrinogeno che forma legami
con i recettori GP 2b-3a a livello della
placca



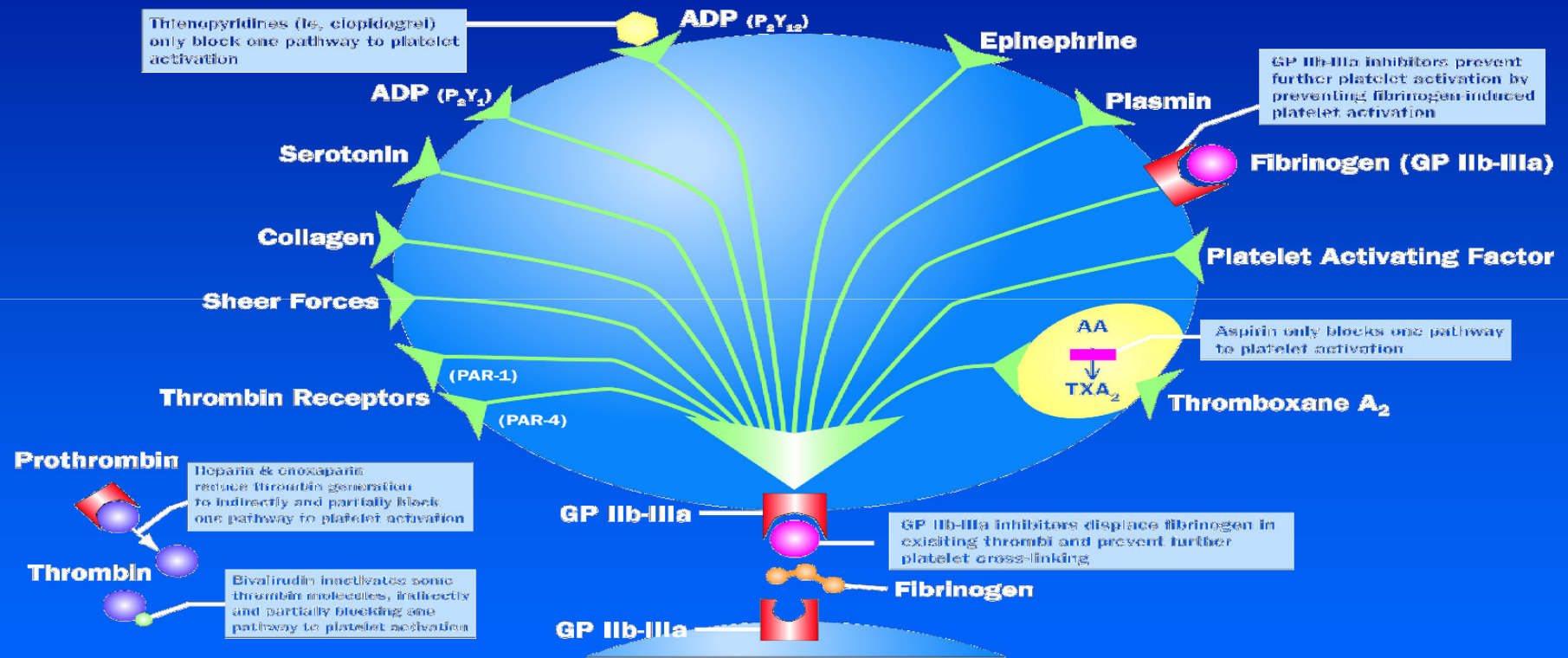
GP IIb-IIIa Inhibitors: Meccanismo d' Azione



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

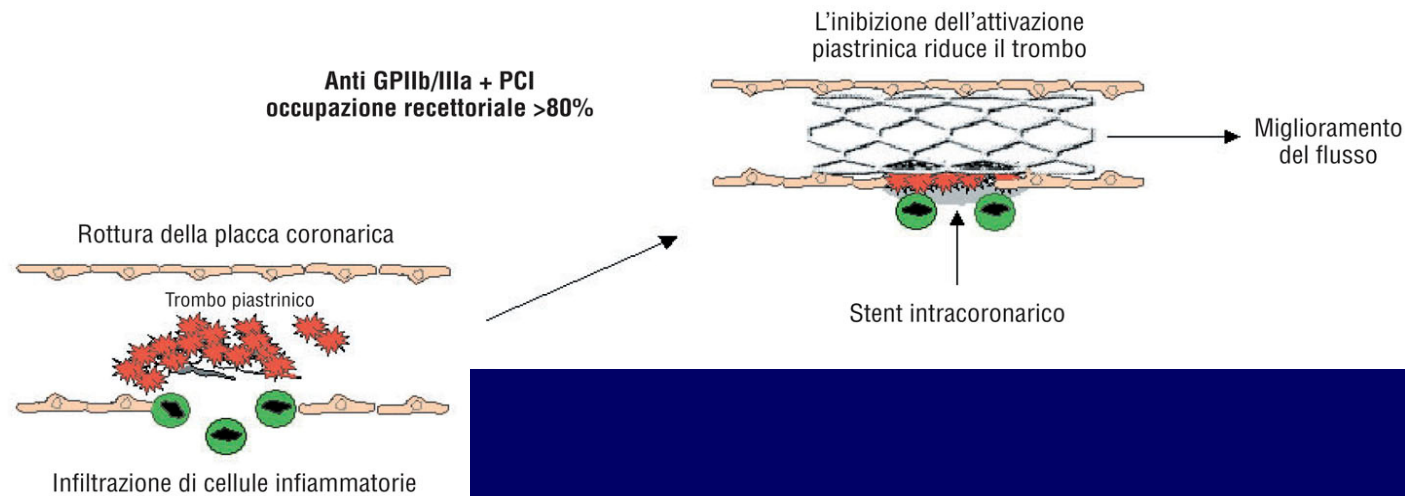


GP = glycoprotein; ADP = adenosine diphosphate; PAR = protease-activated receptor; AA = arachidonic acid; Tx = thromboxane.
 Adapted from Brogan. *Ann Emerg Med.* 2002;9:1029.

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.



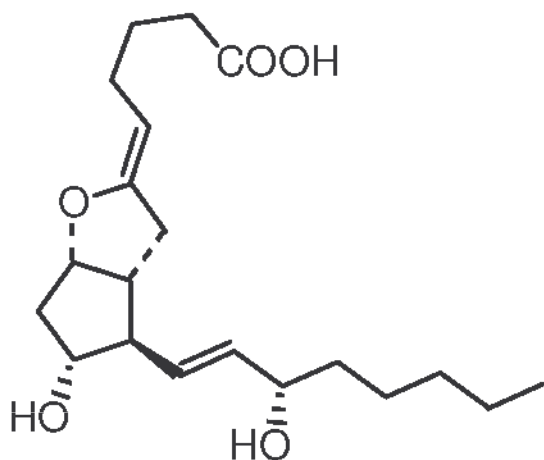
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors

Conclusioni

ACS: sindromi
coronariche acute,
PCI: angioplastica
coronarica
percutanea

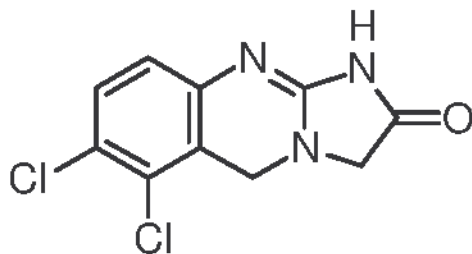
- Cardini terapia ACS
- Sottogruppi (diabete!)
- Complementari a PCI
- Sotto-utilizzati nel "mondo reale"
- Da definire l'ottimale strategia

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.

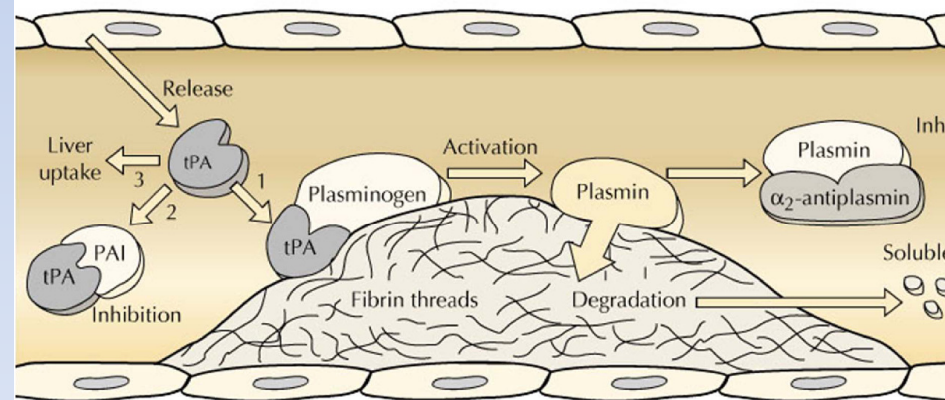
Questioni non risolte

- ✓ 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.

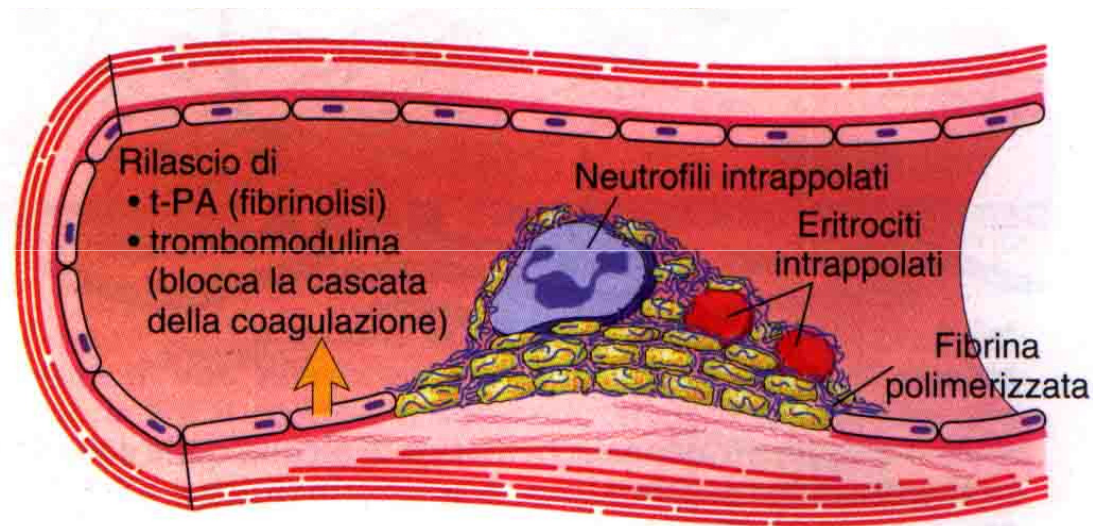
FIBRINOLISI



t-PA: tissue plasminogen activator

II PROCESSO FIBRINOLITICO

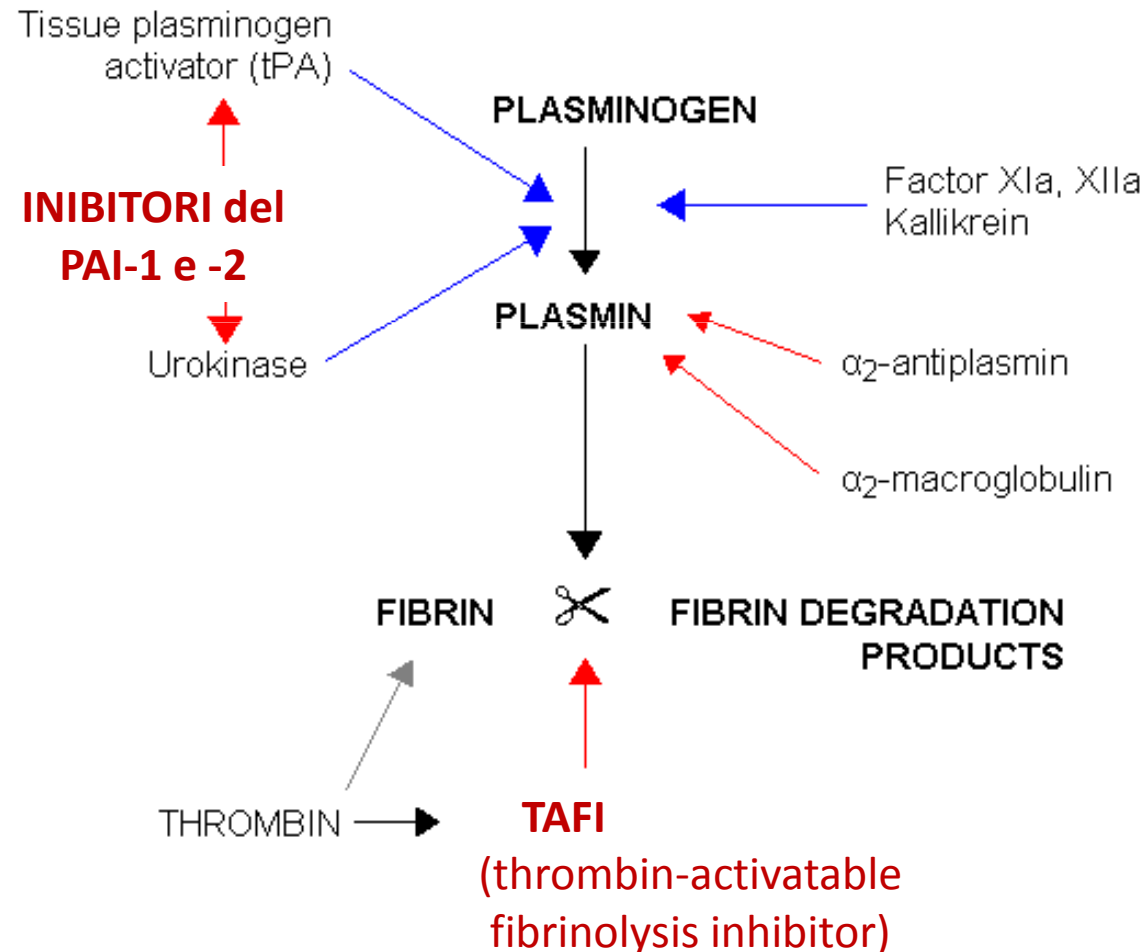
La **fibrinolisi** è il processo mediante il quale un reticolo di fibrina viene dissolto così da evitare che il coagulo duri più del necessario e consenta la formazione di trombi. La fibrinolisi ha origine con la trasformazione del plasminogeno in plasmina grazie agli attivatori del plasminogeno come l'urochinasi, od una sostanza di origine batterica, la streptochinasi



La **plasmina** deriva dal precursore plasminogeno, prodotto nel fegato. Quando convertito a plasmina, funziona come una serina proteasi e agisce su residui di lisina e arginina del fibrinogeno/fibrina. I monomeri di fibrina, quando polimerizzano, formano protofibrille, legate a coppia dalla azione del fattore XIII. Processi di digestione successiva all'effetto della plasmina consentono la dissoluzione dell'aggregato di fibrina.

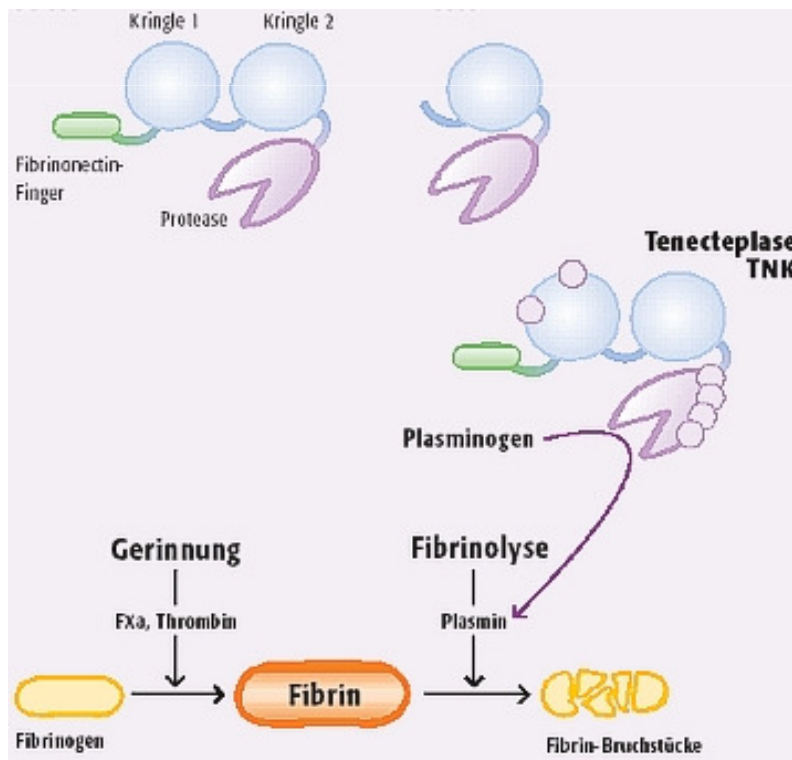
FARMACI FIBRINOLITICI

Gli agenti fibrinolitici attualmente disponibili inducono una modificazione conformazionale del plasminogeno o tagliano proteoliticamente il plasminogeno in plasmina



ATTIVATORI DELLA CONVERSIONE DEL PLASMINOGENO

- **UROCHINASI (UK)** serin-proteasi di 411 residui aa. Somministrabile per infusione, emivita di 15 min, metabolismo epatico.
- **STREPTOCHINASI (SK)** forma un complesso stabile con il plasminogeno che ne modifica la conformazione e consente la trasformazione in plasmina libera. Somministrabile ev per dissolvere coaguli intra-arteriosi. Poiché è un prodotto batterico può generare anticorpi che ne rendono inefficace l'azione e possono rendersi responsabili di reazioni allergiche.



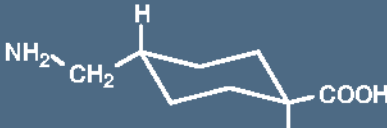


- **ALTEPLASE, RETEPLASE (tPA)** - Sono attivatori del tPA e i farmaci più selettivi per indurre fibrinolisi. Degradano preferenzialmente il plasminogeno legato alla fibrina e non agiscono sul plasminogeno circolante. Questa relativa selettività consente una maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto ai fibrinolitici non specifici.

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* $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$
- *acido tranexamico* 
- *acido p-aminometilbenzoico* 
- *acido 4-aminometil-biciclo [2,2,2] ottan-1-carbossilico* 

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 miocardio 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 dei 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 cellula 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.

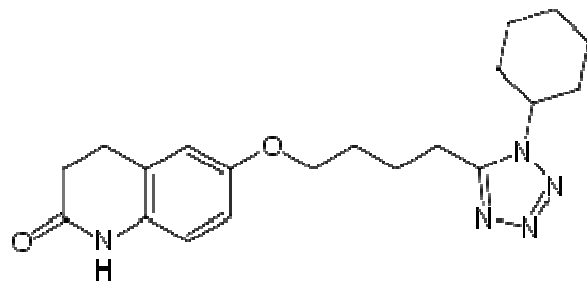
Proprietà farmacocinetiche

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.

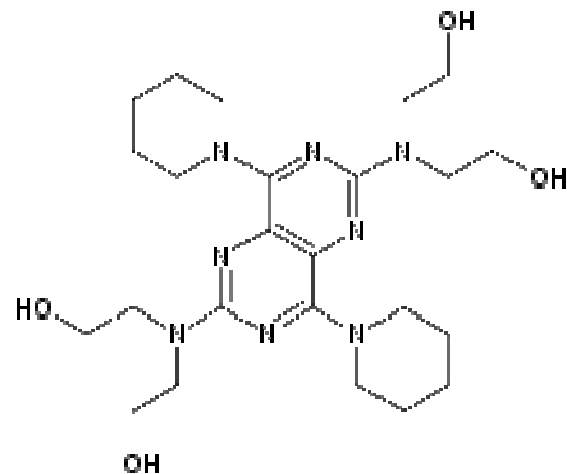
Caratteristiche generali:

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- 4xAla 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.

- **FARMACI CHE AUMENTANO I LIVELLI DI cAMP**



CILOSTAZOLO



DIPIRIDAMOLO

L'aumento dei livelli intracellulari di cAMP contrasta gli effetti pro-attivanti e pro-aggreganti dell'ADP sulle piastrine. Le molecole di questo gruppo sembrano in grado di aumentare i livelli di cAMP e di limitare l'aggregazione piastrinica attraverso numerosi meccanismi:

- **INIBIZIONE DELLA FOSFODIESTERASI (ISOTIPI PDE3 E PDE5)**
- Inibizione del re-uptake di adenosina
- Inibizione formazione di anione superossido
- Potenziamiento nella liberazione di Ossido Nitrico (NO) e Prostaciclina (PGI₂)