

Emostasi e trombosi

Emostasi

Processo fisiologico

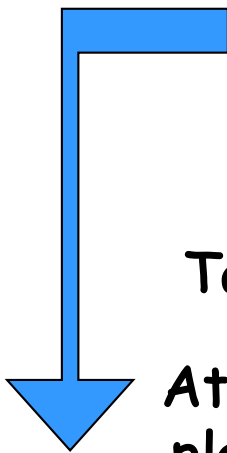
Vaso danneggiato



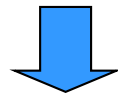
Piastrine aggregate



Tappo emostatico primario



Attivazione locale dei fattori plasmatici della coagulazione



Coagulo di fibrina che
rinforza l'aggregato
piastrinico

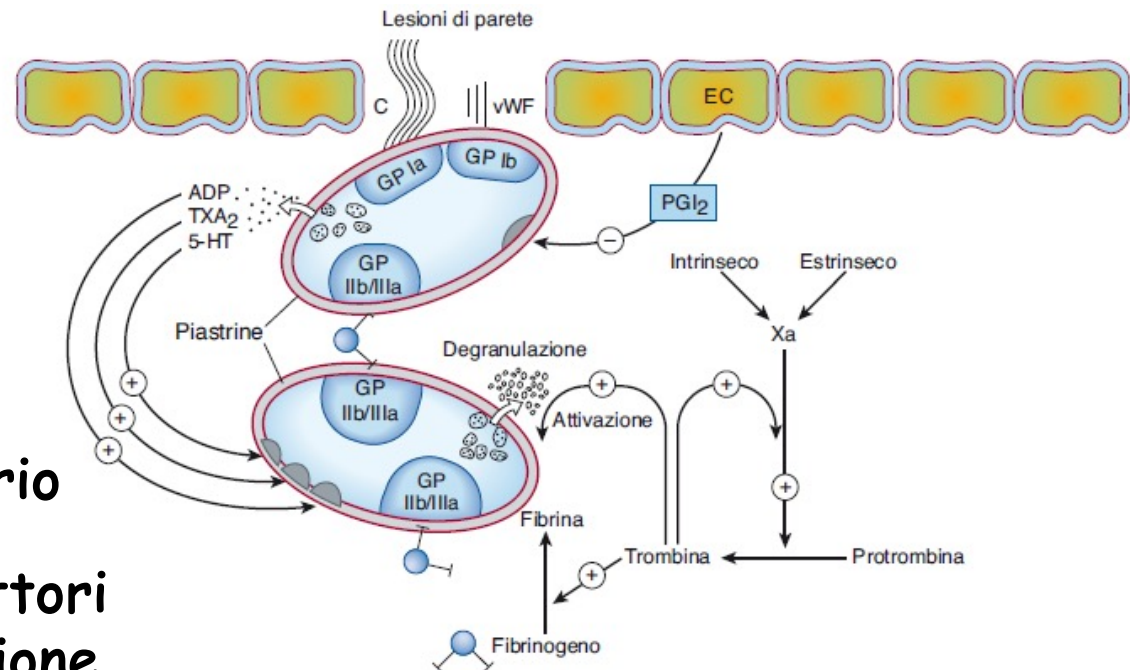


Figura 34-1. Formazione del trombo in sede di parete vasale danneggiata (EC, cellula endoteliale) e ruolo delle piastrine e dei fattori della coagulazione. Tra i recettori di membrana piastrinici vi sono il recettore glicoproteico (GP) Ia che lega il collagene (C), Ib che lega il fattore von Willebrand (vWF) e IIb/IIIa che lega il fibrinogeno ed altre macromolecole. La prostaciclina (PGI_2), ad azione antiaggregante piastrinica, viene rilasciata dall'endotelio. Tra le sostanze aggreganti rilasciate a seguito della degranolazione piastrinica vi sono l'ADP, il TXA_2 e la 5-HT. La formazione del fattore Xa è esemplificata nella fig. 34-2. (Ridisegnata e riprodotta, previo consenso, da Simmons ML, Decker JW: New directions in anticoagulant and antiplatelet treatment [Editorial], *Br Heart J* 1995; 74:337).

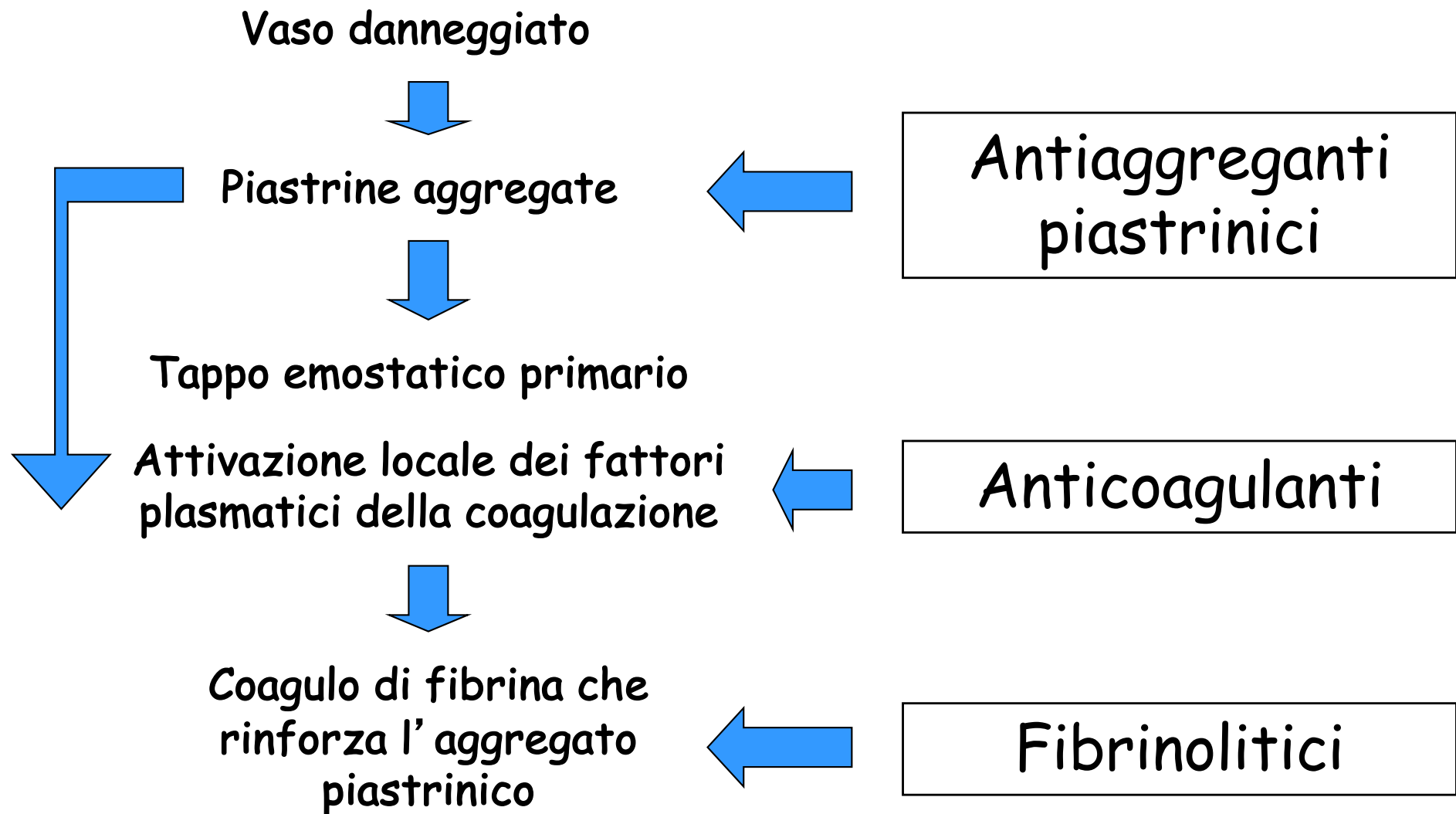
Trombosi

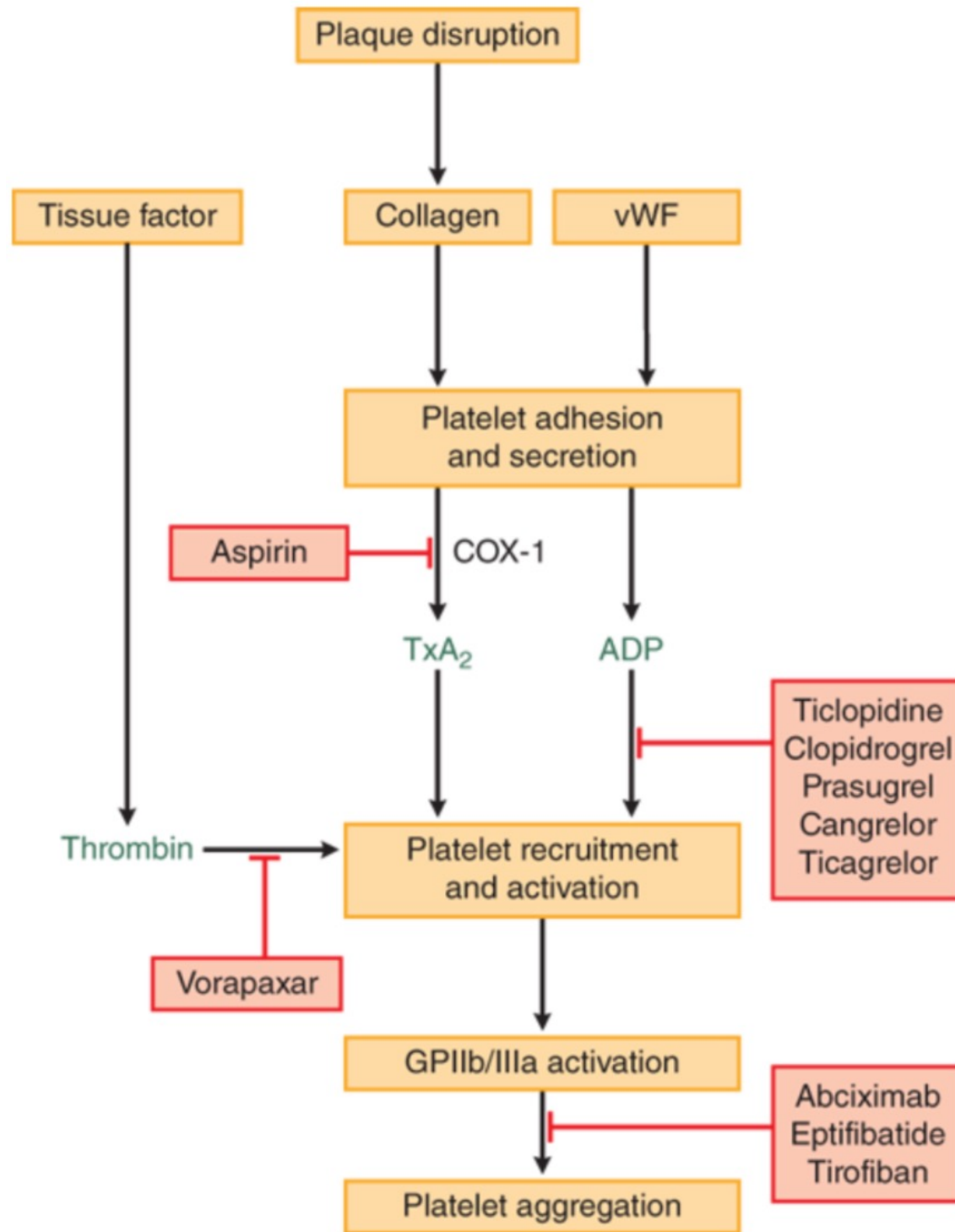
Processo patologico per cui un aggregato piastrinico e/o un coagulo di fibrina occludono un vaso:

- Arteriosa: necrosi ischemica
- Venosa: edema e flogosi e possibilità di embolizzazione

È favorito da:

- Alterazioni della parete
- Modificazioni del flusso
- Anormale coagulabilità

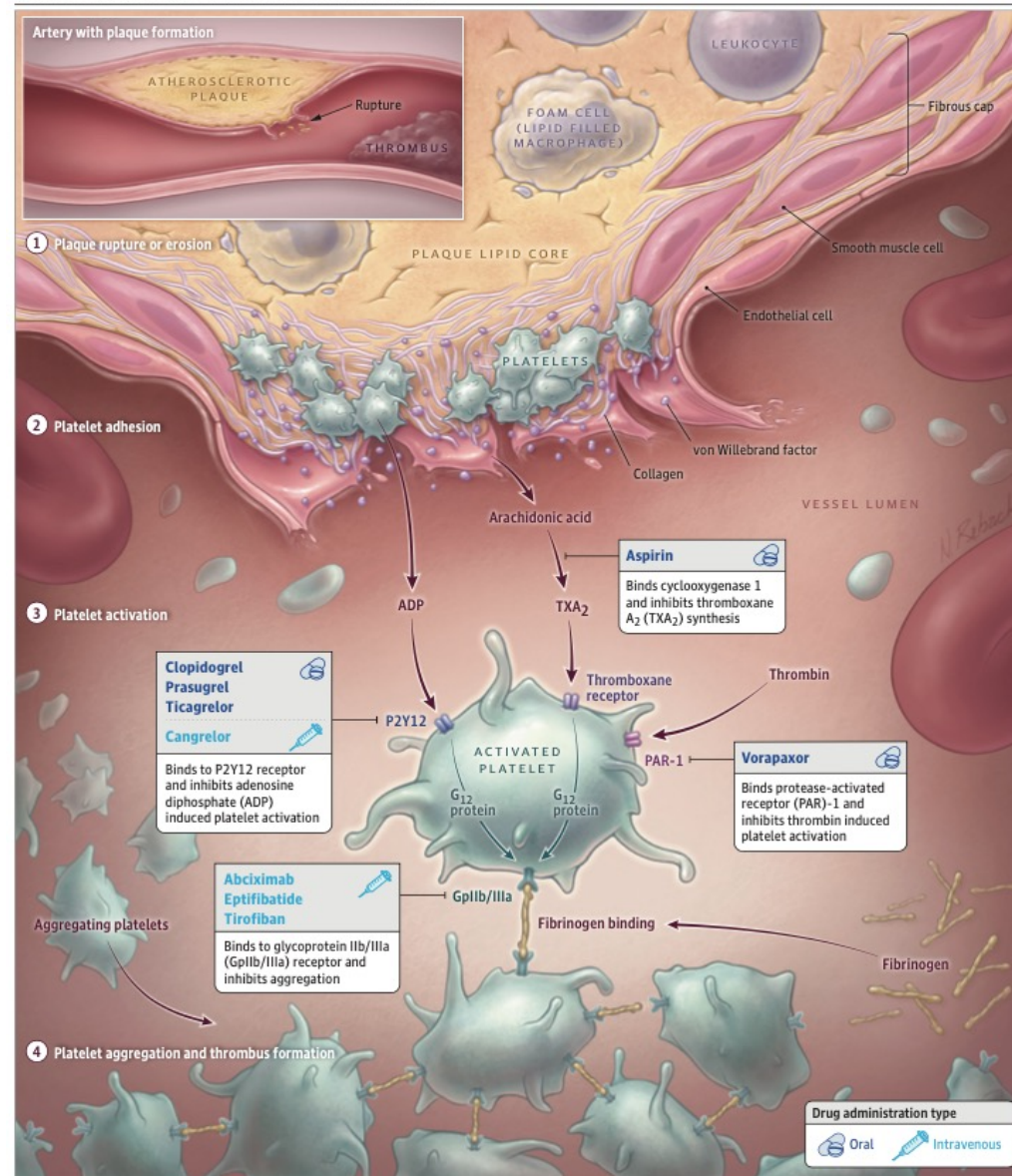




Meccanismi d'azione degli antiaggreganti piastrinici

- inibizione ciclossigenasi
- inibizione trombossano sintetasi
- antagonismo recettore ADP
- antagonismo recettore trombina
- inibizione fosfodiesterasi
- attivazione adenilato ciclasi
- antagonismo del complesso glicoproteico IIbIIIa.

Figure. Antiplatelet Medications for Acute Coronary Syndrome



Aspirin reversibly inhibits platelet activation by inhibiting the cyclooxygenase-1 enzyme and blocking TXA₂ synthesis. The P2Y₁₂ receptor inhibitors block ADP activation of the platelet. The P2Y₁₂ receptor is required for G₁₂ protein-mediated activation of the GpIIb/IIIa receptor. This results in decreased platelet degranulation and aggregation. Clopidogrel requires a 2-step metabolism by hepatic cytochrome enzymes for biotransformation to its active form, whereas prasugrel undergoes a single-step conversion to its active metabolite. Ticagrelor and cangrelor are direct-acting reversible antagonists

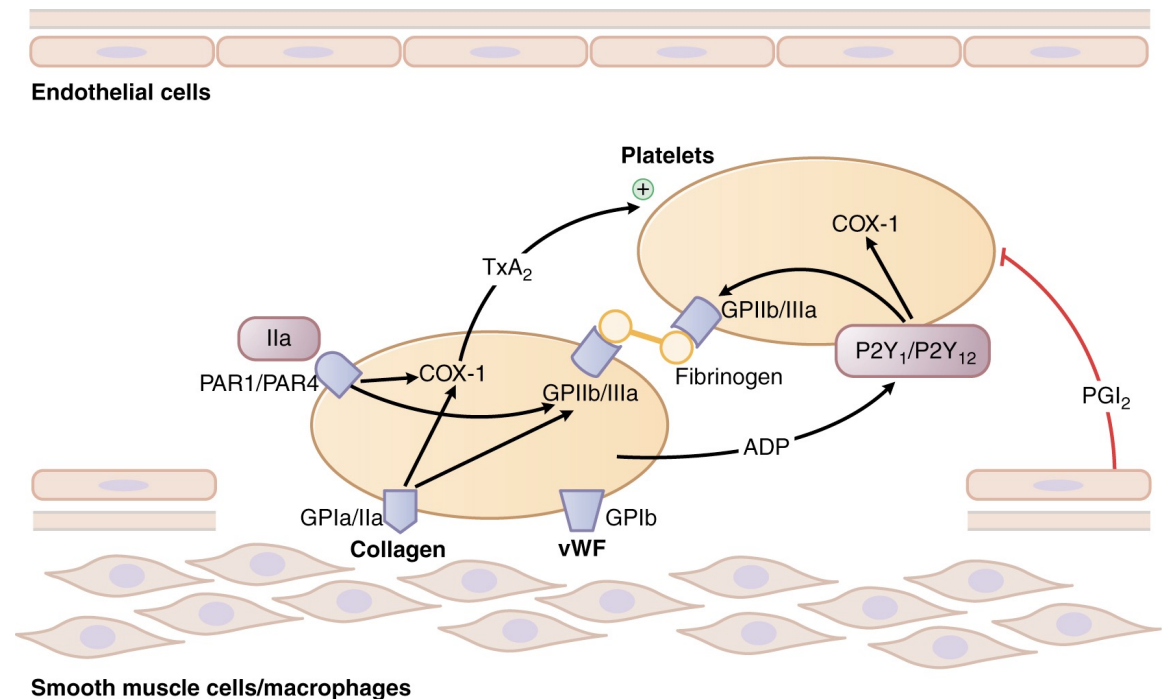
of the P2Y₁₂ receptor. Abciximab, eptifibatide, and tirofiban are direct inhibitors of the GpIIb/IIIa receptors and thereby inhibit platelet aggregation. Vorapaxar is an oral protease-activated receptor (PAR)-1 antagonist that inhibits thrombin-induced platelet activation by reversible binding of the PAR-1 receptor on platelets. Cangrelor, abciximab, eptifibatide, and tirofiban are intravenous antiplatelet medications. Because these are often used together with an oral antiplatelet regimen for treating acute coronary syndrome, they are included in the figure.

In conclusione, i risultati del presente studio clinico randomizzato, che ha coinvolto pazienti anziani che non avevano una nota malattia cardiovascolare, hanno mostrato che l'uso di aspirina a basso dosaggio ha comportato un rischio significativamente più elevato di eventi emorragici maggiori senza ridurre significativamente il rischio di malattie cardiovascolari rispetto al placebo.

Riferimento bibliografico: McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, Reid CM, Lockery JE, Kirpach B, Storey E, Shah RC, Williamson JD, Margolis KL, Ernst ME, Abhayaratna WP, Stocks N, Fitzgerald SM, Orchard SG, Trevaks RE, Beilin LJ, Johnston CI, Ryan J, Radziszewska B, Jelinek M, Malik M, Eaton CB, Brauer D, Cloud G, Wood EM, Mahady SE, Satterfield S, Grimm R, Murray AM; ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. N Engl J Med. 2018 Oct 18;379(16):1509-1518.

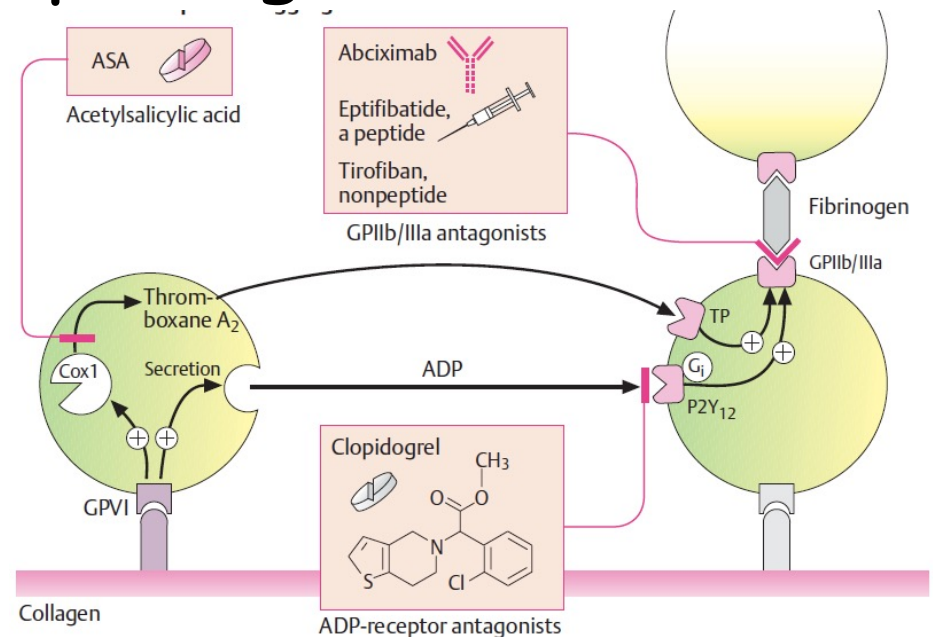
Antagonisti del recettore di ADP

- Alta concentrazione di ADP nei granuli piastrinici
- Il rilascio è stimolato da trombina e collagene
- L'ADP agisce su due differenti recettori metabotropici:
 - recettore P2Y₁ associato a G_q: mobilitazione di calcio e aggregazione reversibile;
 - recettore P2Y₁₂ associato a G_i: amplificazione di aggregazione e secrezione
- L'aumento di calcio e l'inibizione di cAMP causano cambiamento conformazionale della glicoproteina IIb/IIIa che si lega a proteine adesive come fibrinogeno e vWF.



Tienopiridine → Antagonisti irreversibili del recettore P2Y₁₂ di ADP

- Profarmaci che agiscono solo in vivo in seguito a metabolismo epatico con una lenta insorgenza di azione
- Indicati nella profilassi di eventi tromboembolici
- (ticlopidina), clopidogrel, prasugrel.



Ticlopidina, clopidogrel, prasugrel

- Sono inibitori irreversibili del recettore $P2Y_{12}$
- Ticlopidina: effetti collaterali, nausea e vomito, severa neutropenia, rara agranulocitosi fatale.
- Clopidogrel: effetti su cellule ematiche molto rari ma variabilità biologica da polimorfismo genetico
- Prasugrel: minore variabilità genetica

Ticagrelor

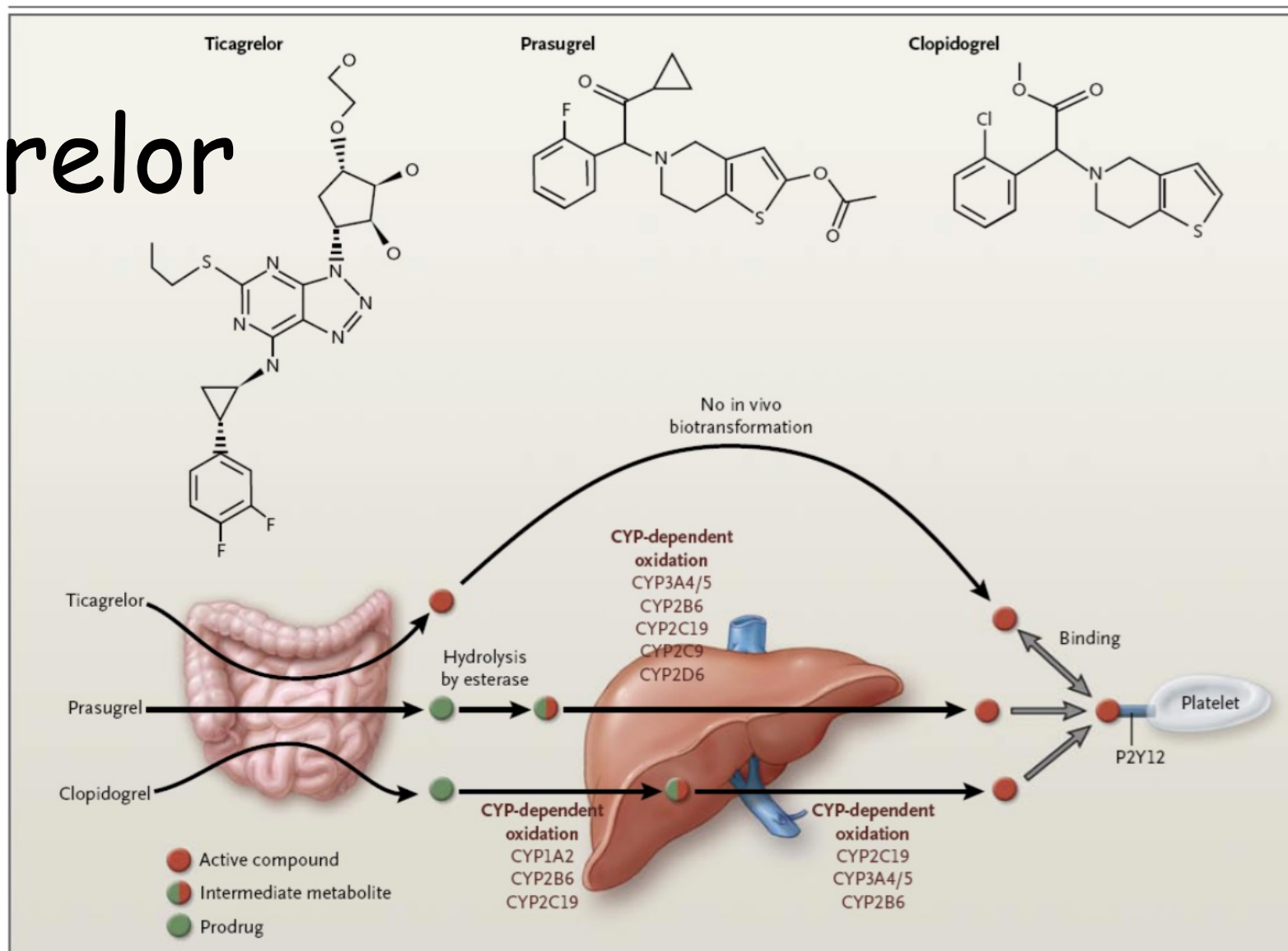


Figure 1. Biotransformation and Mode of Action of Clopidogrel, Prasugrel, and Ticagrelor.

Ticagrelor, a cyclopentyl triazolopyrimidine, is rapidly absorbed in the intestine. The absorbed drug does not require further biotransformation for activation. It directly and reversibly binds to the platelet adenosine diphosphate (ADP) receptor P2Y12. The half-life of ticagrelor is 7 to 8 hours. The thienopyridines prasugrel and clopidogrel are prodrugs. Their active metabolites irreversibly bind to P2Y12 for the platelet's life span. After intestinal absorption of clopidogrel, it requires two cytochrome P-450 (CYP)-dependent oxidation steps to generate its active compound. After intestinal absorption of prasugrel, it is rapidly hydrolyzed, by means of esterases, to an intermediate metabolite and requires one further CYP-dependent oxidation step to generate its active compound. Most of the CYP-dependent activation occurs in the liver. Relevant CYP isoenzymes involved in the activation of both clopidogrel and prasugrel are also shown. Their activity may be affected by genetic polymorphisms.

Table 1

Comparison of the characteristics of clopidogrel and novel antiplatelet agents.

Characteristics	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Target	P2Y ₁₂ receptor	P2Y ₁₂ receptor	P2Y ₁₂ receptor
Route of administration	Oral	Oral	Oral
Metabolic transformation	Required	Required	Not required
Loading dose	300–600 mg OD	60 mg OD	180 mg OD
Maintenance dose	75 mg OD	10 mg OD	90 mg TD
Time to peak platelet inhibition	2–6 h	2 h	2 h
Binding	Irreversible	Irreversible	Reversible
Half-life	8 h	3.7 h	12 h
Renal excretion	Yes	Yes	No

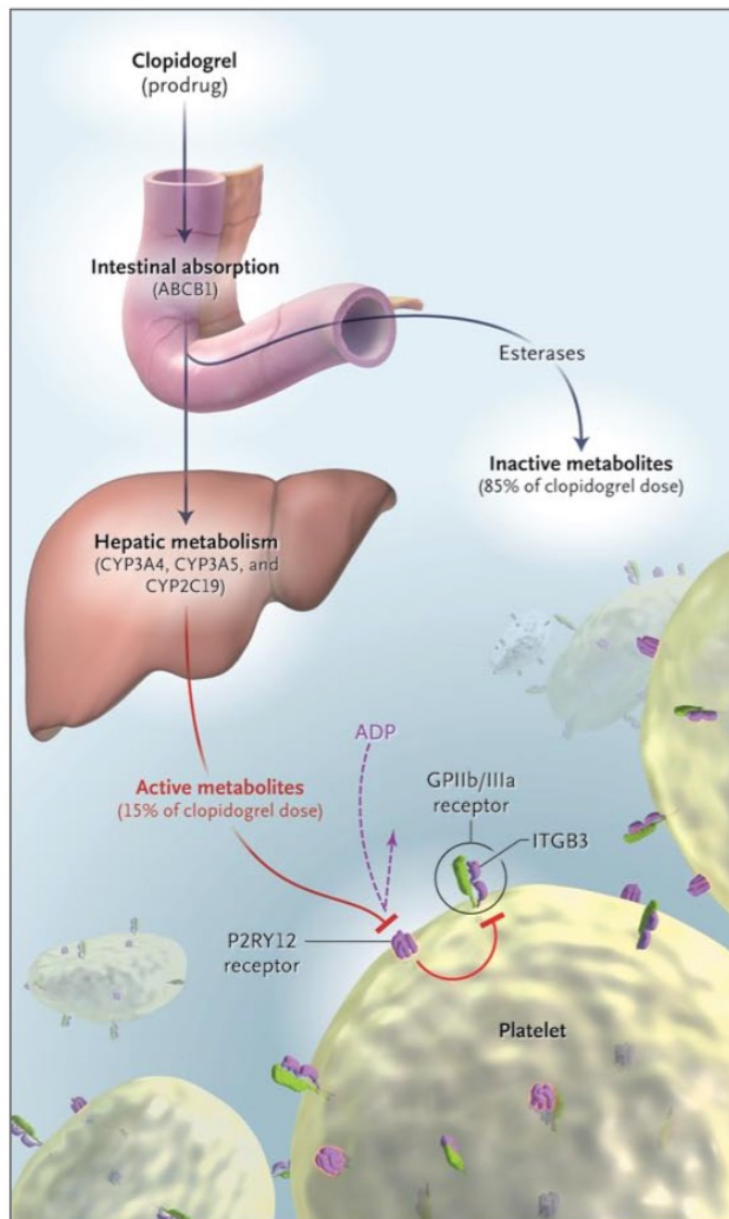


Figure 1. Roles in Clopidogrel Activity of Proteins with Known Genetic Polymorphisms.

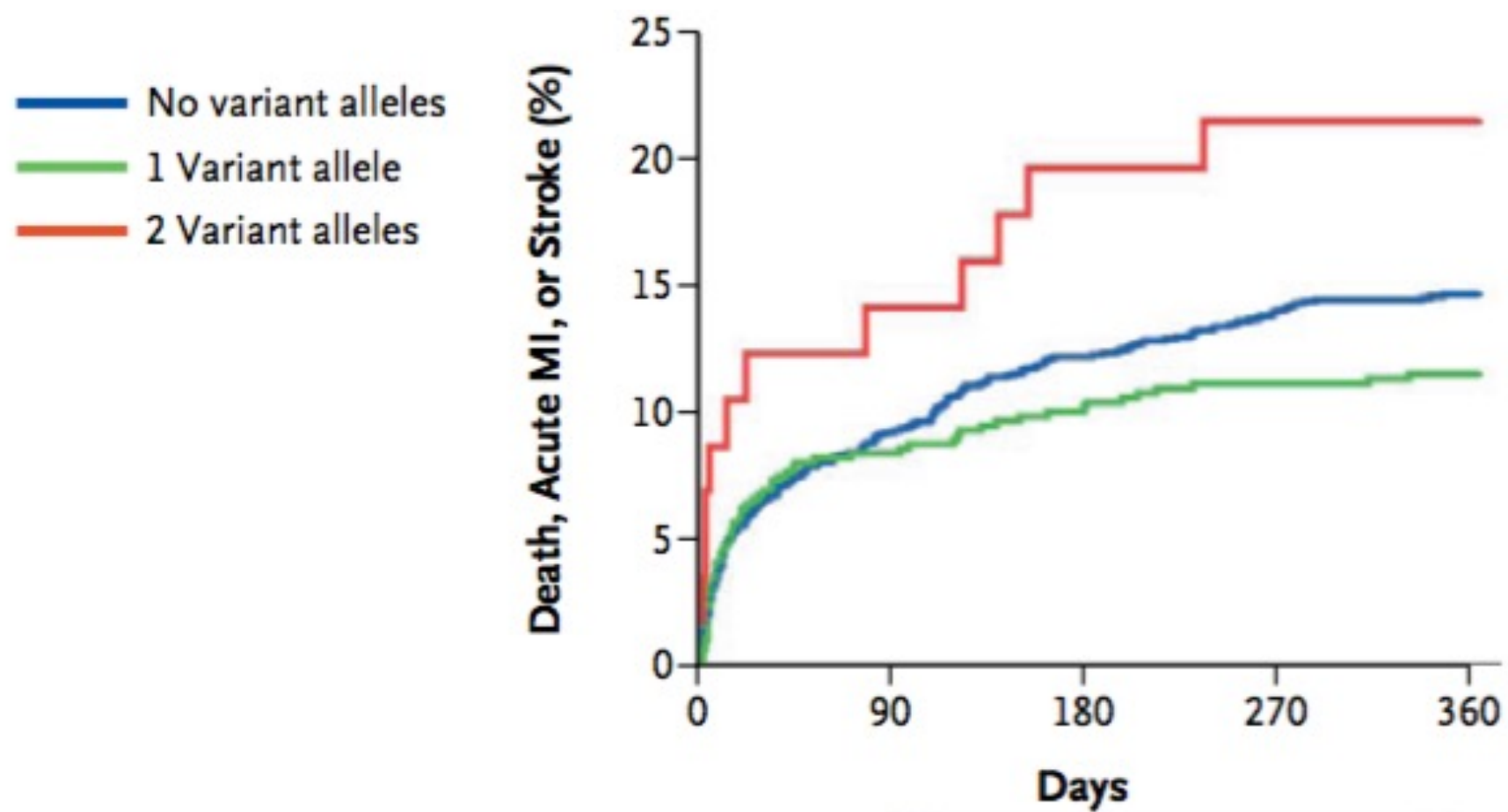
Intestinal absorption of the prodrug clopidogrel is limited by an intestinal efflux pump P-glycoprotein coded by the *ABCB1* gene. The majority of the prodrug is metabolized into inactive metabolites by ubiquitous esterases. The minority is bioactivated by various cytochrome P450 (CYP) isoforms into active metabolites. These metabolites irreversibly antagonize the adenosine diphosphate (ADP) receptor (coded by the *P2RY12* gene), which in turn inactivates the fibrinogen receptor (the glycoprotein [GP] IIb/IIIa receptor coded by the *ITGB3* gene) involved in platelet aggregation.

ORIGINAL ARTICLE

Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events

Tabassome Simon, M.D., Ph.D., Céline Verstuyft, Pharm.D., Ph.D., Murielle Mary-Krause, Ph.D., Lina Quteineh, M.D., Elodie Drouet, M.Sc., Nicolas Méneveau, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Ph.D., Jean Ferrières, M.D., Nicolas Danchin, M.D., Ph.D., and Laurent Becquemont, M.D., Ph.D., for the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators

N Engl J Med 2009;360:363-75.



A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y₁₂ Inhibitors in Primary PCI

Daniel M.F. Claassens, M.D., Gerrit J.A. Vos, M.D., Thomas O. Bergmeijer, M.D.,
 Renicus S. Hermanides, M.D., Ph.D., Arnoud W.J. van 't Hof, M.D., Ph.D.,
 Pim van der Harst, M.D., Ph.D., Emanuele Barbato, M.D., Ph.D.,
 Carmine Morisco, M.D., Ph.D., Richard M. Tjon Joe Gin, M.D.,
 Folkert W. Asselbergs, M.D., Ph.D., Arend Mosterd, M.D., Ph.D.,
 Jean-Paul R. Herrman, M.D., Ph.D., Willem J.M. Dewilde, M.D., Ph.D.,
 Paul W.A. Janssen, M.D., Ph.D., Johannes C. Kelder, M.D., Ph.D., Maarten J. Postma, Ph.D.,
 Anthonius de Boer, M.D., Ph.D., Cornelis Boersma, Pharm.D., Ph.D.,
 Vera H.M. Deneer, Pharm.D., Ph.D., and Jurrien M. ten Berg, M.D., Ph.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

It is unknown whether patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI) benefit from genotype-guided selection of oral P2Y₁₂ inhibitors.

METHODS

We conducted a randomized, open-label, assessor-blinded trial in which patients undergoing primary PCI with stent implantation were assigned in a 1:1 ratio to receive either a P2Y₁₂ inhibitor on the basis of early *CYP2C19* genetic testing (genotype-guided group) or standard treatment with either ticagrelor or prasugrel (standard-treatment group) for 12 months. In the genotype-guided group, carriers of *CYP2C19**2 or *CYP2C19**3 loss-of-function alleles received ticagrelor or prasugrel, and noncarriers received clopidogrel. The two primary outcomes were net adverse clinical events — defined as death from any cause, myocardial infarction, definite stent thrombosis, stroke, or major bleeding defined according to Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) criteria — at 12 months (primary combined outcome; tested for noninferiority, with a noninferiority margin of 2 percentage points for the absolute difference) and PLATO major or minor bleeding at 12 months (primary bleeding outcome).

RESULTS

For the primary analysis, 2488 patients were included: 1242 in the genotype-guided group and 1246 in the standard-treatment group. The primary combined outcome occurred in 63 patients (5.1%) in the genotype-guided group and in 73 patients (5.9%) in the standard-treatment group (absolute difference, −0.7 percentage points; 95% confidence interval [CI], −2.0 to 0.7; *P*<0.001 for noninferiority). The primary bleeding outcome occurred in 122 patients (9.8%) in the genotype-guided group and in 156 patients (12.5%) in the standard-treatment group (hazard ratio, 0.78; 95% CI, 0.61 to 0.98; *P*=0.04).

CONCLUSIONS

In patients undergoing primary PCI, a *CYP2C19* genotype-guided strategy for selection of oral P2Y₁₂ inhibitor therapy was noninferior to standard treatment with ticagrelor or prasugrel at 12 months with respect to thrombotic events and resulted in a lower incidence of bleeding. (Funded by the Netherlands Organization for Health Research and Development; POPular Genetics ClinicalTrials.gov number, NCT01761786; Netherlands Trial Register number, NL2872.)

The authors' affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. ten Berg at St. Antonius Hospital, Koekoekslaan 1, 3435CM, Nieuwegein, the Netherlands, or at jurtenberg@gmail.com.

Drs. Claassens and Vos contributed equally to this article.

This article was published on September 3, 2019, at NEJM.org.

N Engl J Med 2019;381:1621-31.

DOI: 10.1056/NEJMoa1907096

Copyright © 2019 Massachusetts Medical Society.

Effect of Genotype-Guided Oral P2Y12 Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention

The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial

Naveen L. Pereira, MD; Michael E. Farkouh, MD, MSc; Derek So, MD; Ryan Lennon, MS; Nancy Geller, PhD; Verghese Mathew, MD; Malcolm Bell, MD; Jang-Ho Bae, MD; Myung Ho Jeong, MD; Ivan Chavez, MD; Paul Gordon, MD; J. Dawn Abbott, MD; Charles Cagin, DO; Linnea Baudhuin, PhD; Yi-Ping Fu, PhD; Shaun G. Goodman, MD, MSc; Ahmed Hasan, MD, PhD; Erin Iturriaga, PhD; Amir Lerman, MD; Mandeep Sidhu, MD; Jean-Francois Tanguay, MD; Liewei Wang, MD, PhD; Richard Weinshilboum, MD; Robert Welsh, MD; Yves Rosenberg, MD, MPH; Kent Bailey, PhD; Charanjit Rihal, MD

IMPORTANCE After percutaneous coronary intervention (PCI), patients with *CYP2C19**2 or *3 loss-of-function (LOF) variants treated with clopidogrel have increased risk of ischemic events. Whether genotype-guided selection of oral P2Y12 inhibitor therapy improves ischemic outcomes is unknown.

OBJECTIVE To determine the effect of a genotype-guided oral P2Y12 inhibitor strategy on ischemic outcomes in *CYP2C19* LOF carriers after PCI.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Open-label randomized clinical trial of 5302 patients undergoing PCI for acute coronary syndromes (ACS) or stable coronary artery disease (CAD). Patients were enrolled at 40 centers in the US, Canada, South Korea, and Mexico from May 2013 through October 2018; final date of follow-up was October 2019.

INTERVENTIONS Patients randomized to the genotype-guided group (n = 2652) underwent point-of-care genotyping. *CYP2C19* LOF carriers were prescribed ticagrelor and noncarriers clopidogrel. Patients randomized to the conventional group (n = 2650) were prescribed clopidogrel and underwent genotyping after 12 months.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES The primary end point was a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, stent thrombosis, and severe recurrent ischemia at 12 months. A secondary end point was major or minor bleeding at 12 months. The primary analysis was in patients with *CYP2C19* LOF variants, and secondary analysis included all randomized patients. The trial had 85% power to detect a minimum hazard ratio of 0.50.

RESULTS Among 5302 patients randomized (median age, 62 years; 25% women), 82% had ACS and 18% had stable CAD; 94% completed the trial. Of 1849 with *CYP2C19* LOF variants, 764 of 903 (85%) assigned to genotype-guided therapy received ticagrelor, and 932 of 946 (99%) assigned to conventional therapy received clopidogrel. The primary end point occurred in 35 of 903 *CYP2C19* LOF carriers (4.0%) in the genotype-guided therapy group and 54 of 946 (5.9%) in the conventional therapy group at 12 months (hazard ratio [HR], 0.66 [95% CI, 0.43-1.02]; *P* = .06). None of the 11 prespecified secondary end points showed significant differences, including major or minor bleeding in *CYP2C19* LOF carriers in the genotype-guided group (1.9%) vs the conventional therapy group (1.6%) at 12 months (HR, 1.22 [95% CI, 0.60-2.51]; *P* = .58). Among all randomized patients, the primary end point occurred in 113 of 2641 (4.4%) in the genotype-guided group and 135 of 2635 (5.3%) in the conventional group (HR, 0.84 [95% CI, 0.65-1.07]; *P* = .16).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among *CYP2C19* LOF carriers with ACS and stable CAD undergoing PCI, genotype-guided selection of an oral P2Y12 inhibitor, compared with conventional clopidogrel therapy without point-of-care genotyping, resulted in no statistically significant difference in a composite end point of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, stent thrombosis, and severe recurrent ischemia based on the prespecified analysis plan and the treatment effect that the study was powered to detect at 12 months.

TRIAL REGISTRATION ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01742117

JAMA. 2020;324(8):761-771. doi:10.1001/jama.2020.12443

← Editorial page 747

+ Supplemental content

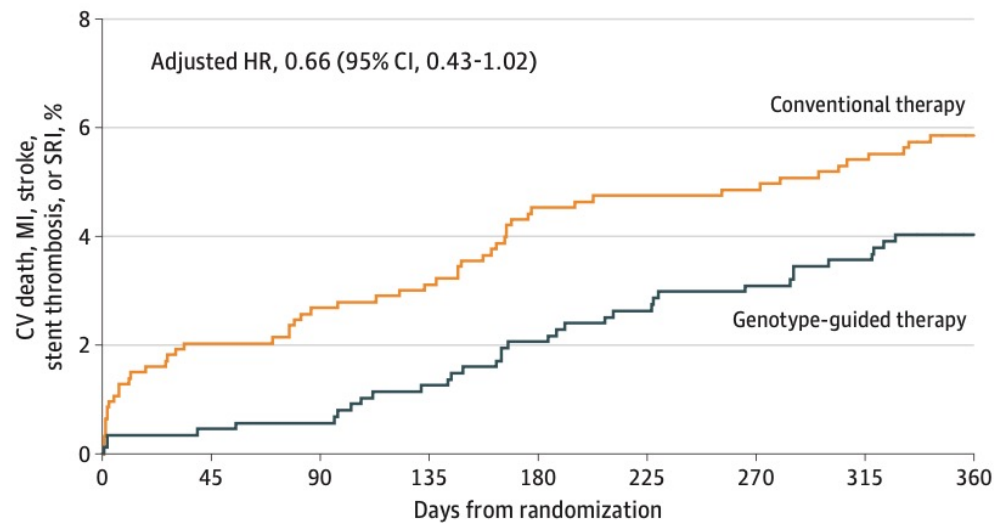
+ CME Quiz at
jamacmelookup.com and CME
Questions page 798

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.

Corresponding Author: Naveen L. Pereira, MD, Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905 (pereira.naveen@mayo.edu).

Figure 2. Event Rates in the Primary Analysis Cohort

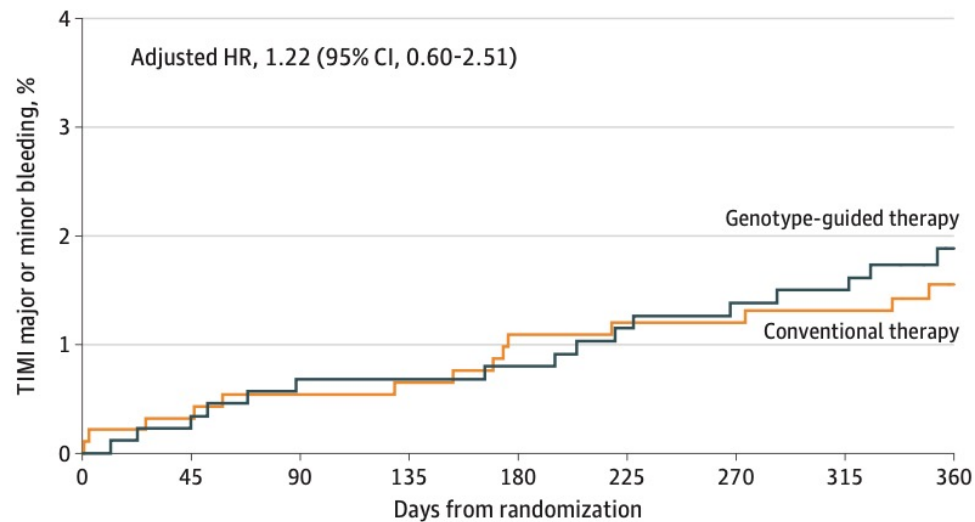
A CV death, MI, stroke, stent thrombosis, or SRI



No. at risk

Genotype-guided therapy	903	875	870	863	854	838	833	824	556
Conventional therapy	946	906	898	894	878	867	864	859	604

B TIMI major or minor bleeding



No. at risk

Genotype-guided therapy	903	876	867	866	864	847	844	836	560
Conventional therapy	946	916	911	910	901	890	888	887	622

A, Kaplan-Meier estimated event rates in the 2 treatment groups in the primary analysis cohort of *CYP2C19* loss-of-function carriers for the primary end point of time to cardiovascular (CV)-related death, myocardial infarction (MI), stroke, stent thrombosis, or severe recurrent ischemia (SRI). B, Kaplan-Meier estimated event rates for the primary adverse event end point of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) major or minor bleeding in the primary analysis cohort. The median observation time for the genotype-guided therapy group was 364 days (interquartile range, 360-365) and for the conventional therapy group was 364 days (interquartile range, 353-365). HR indicates hazard ratio.

Ticagrelor versus Clopidogrel in *CYP2C19* Loss-of-Function Carriers with Stroke or TIA

Yongjun Wang, M.D., Xia Meng, M.D., Ph.D., Anxin Wang, Ph.D.,
Xuewei Xie, M.D., Ph.D., Yuesong Pan, Ph.D., S. Claiborne Johnston, M.D., Ph.D.,
Hao Li, Ph.D., Philip M. Bath, D.Sc., F.Med.Sci., Qiang Dong, M.D., Ph.D.,
Anding Xu, M.D., Ph.D., Jing Jing, M.D., Ph.D., Jinxi Lin, M.D., Ph.D.,
Siyang Niu, M.D., Yilong Wang, M.D., Ph.D., Xingquan Zhao, M.D., Ph.D.,
Zixiao Li, M.D., Ph.D., Yong Jiang, Ph.D., Wei Li, M.D., Ph.D.,
Liping Liu, M.D., Ph.D., Jie Xu, M.D., Ph.D., Liguang Chang, M.D.,
Lihua Wang, M.D., Ph.D., Xianbo Zhuang, M.D., Ph.D., Jinguo Zhao, M.D.,
Yefang Feng, M.D., Honghao Man, M.D., Guozhong Li, M.D., Ph.D.,
and Baojun Wang, M.D., Ph.D., for the CHANCE-2 Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Comparisons between ticagrelor and clopidogrel for the secondary prevention of stroke in *CYP2C19* loss-of-function carriers have not been extensively performed.

METHODS

We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial at 202 centers in China involving patients with a minor ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA) who carried *CYP2C19* loss-of-function alleles. Patients were assigned within 24 hours after symptom onset, in a 1:1 ratio, to receive ticagrelor (180 mg on day 1 followed by 90 mg twice daily on days 2 through 90) and placebo clopidogrel or to receive clopidogrel (300 mg on day 1 followed by 75 mg once daily on days 2 through 90) and placebo ticagrelor; both groups received aspirin for 21 days. The primary efficacy outcome was new stroke, and the primary safety outcome was severe or moderate bleeding, both within 90 days.

RESULTS

A total of 11,255 patients were screened and 6412 patients were enrolled, with 3205 assigned to the ticagrelor group and 3207 to the clopidogrel group. The median age of the patients was 64.8 years, and 33.8% were women; 98.0% belonged to the Han Chinese ethnic group. Stroke occurred within 90 days in 191 patients (6.0%) in the ticagrelor group and 243 patients (7.6%) in the clopidogrel group (hazard ratio, 0.77; 95% confidence interval, 0.64 to 0.94; $P=0.008$). Secondary outcomes were generally in the same direction as the primary outcome. Severe or moderate bleeding occurred in 9 patients (0.3%) in the ticagrelor group and in 11 patients (0.3%) in the clopidogrel group; any bleeding occurred in 170 patients (5.3%) and 80 patients (2.5%), respectively.

CONCLUSIONS

Among Chinese patients with minor ischemic stroke or TIA who were carriers of *CYP2C19* loss-of-function alleles, the risk of stroke at 90 days was modestly lower with ticagrelor than with clopidogrel. The risk of severe or moderate bleeding did not differ between the two treatment groups, but ticagrelor was associated with more total bleeding events than clopidogrel. (Funded by the Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China and others; CHANCE-2 Clinical-Trials.gov number, NCT04078737.)

The authors' affiliations are listed in the Appendix. Dr. Yongjun Wang can be contacted at yongjunwang@ncrcnd.org.cn or at the Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, No. 119, South Fourth Ring West Rd., Fengtai District, Beijing 100070, China.

*A full list of the CHANCE-2 investigators is provided in the Supplementary Appendix, available at [NEJM.org](https://www.nejm.org).

This article was published on October 28, 2021, at [NEJM.org](https://www.nejm.org).

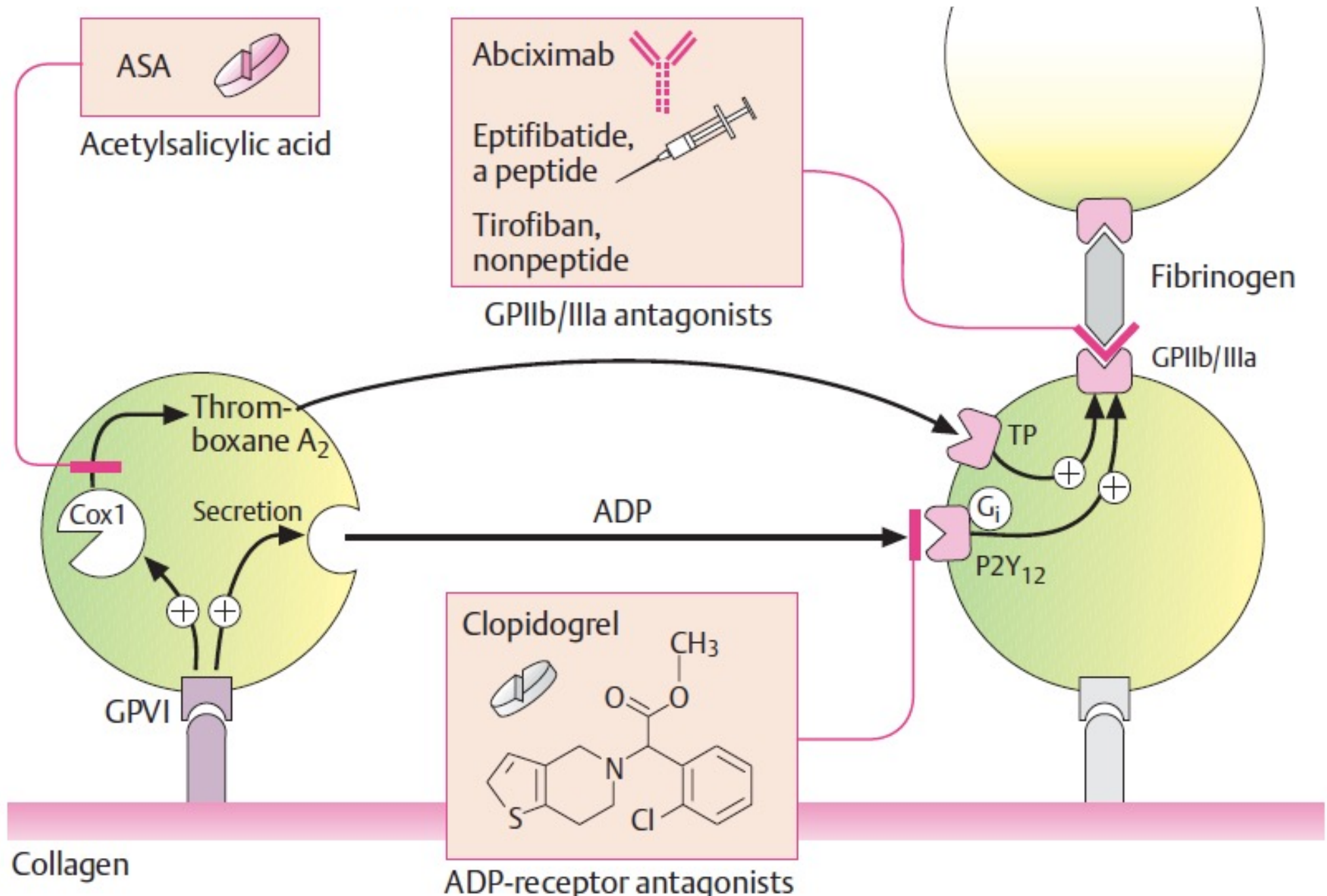
DOI: 10.1056/NEJMoa2111749

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society.

Indicazioni

- Nei pazienti con stent coronarico per prevenire l'occlusione trombotica
- Per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con sindrome coronarica acuta o storia di infarto del miocardio (clopidogrel + aspirina)

Antagonisti del complesso glicoproteico IIbIIIa

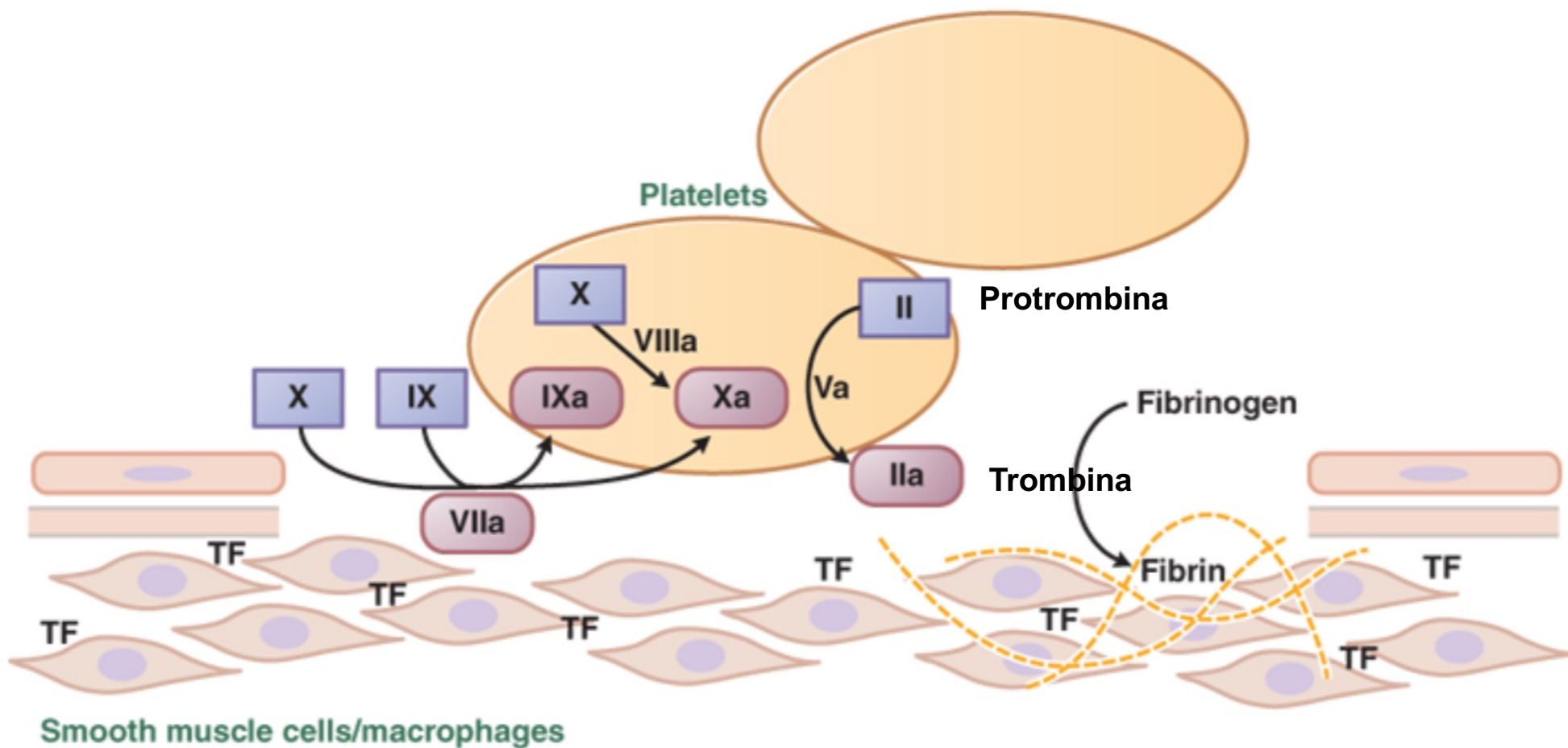


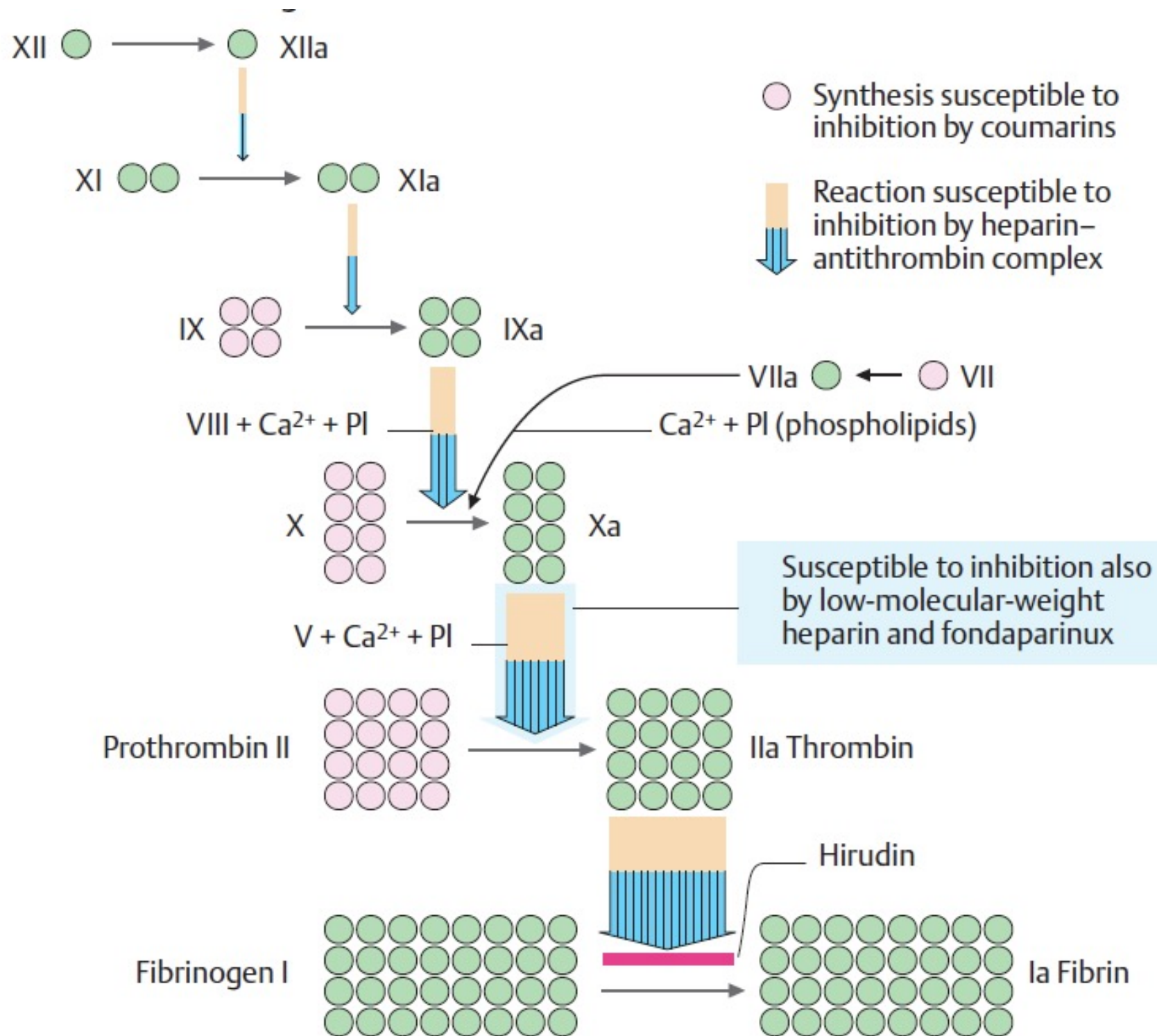
Antagonisti del complesso glicoproteico IIbIIIa

- Nei pazienti con sindromi coronariche acute
- Somministrazione i.v.

Features of GPIIb/IIIa Antagonists

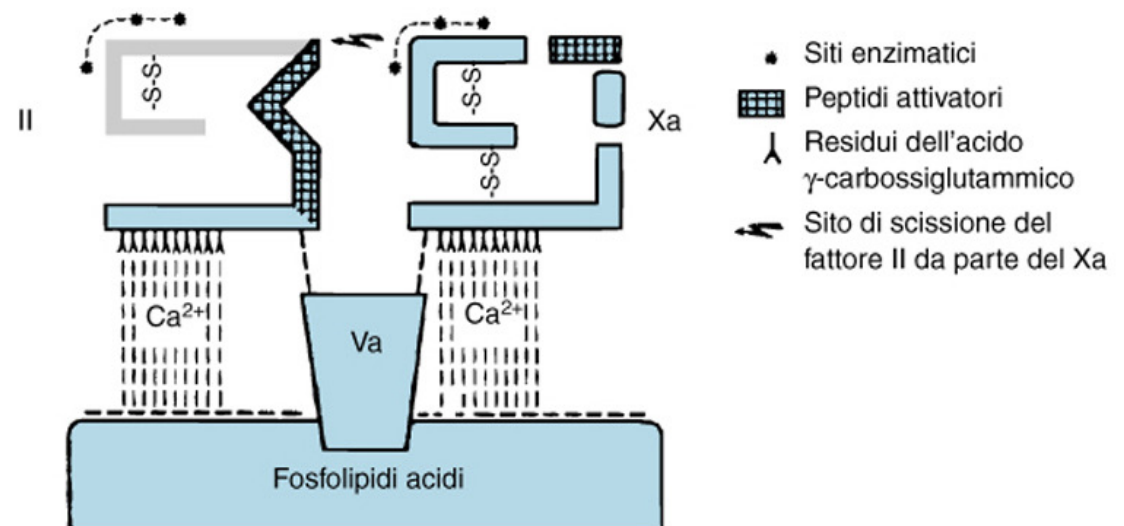
FEATURE	ABCIXIMAB	EPTIFIBATIDE	TIROFIBAN
Description	Fab fragment of humanized mouse monoclonal antibody	Cyclical KGD-containing heptapeptide	Nonpeptidic RGD-mimetic
Specific for GPIIb/IIIa	No	Yes	Yes
Plasma $t_{1/2}$	Short (minutes)	Long (2.5 h)	Long (2.0 h)
Platelet-bound $t_{1/2}$	Long (days)	Short (seconds)	Short (seconds)
Renal clearance	No	Yes	Yes





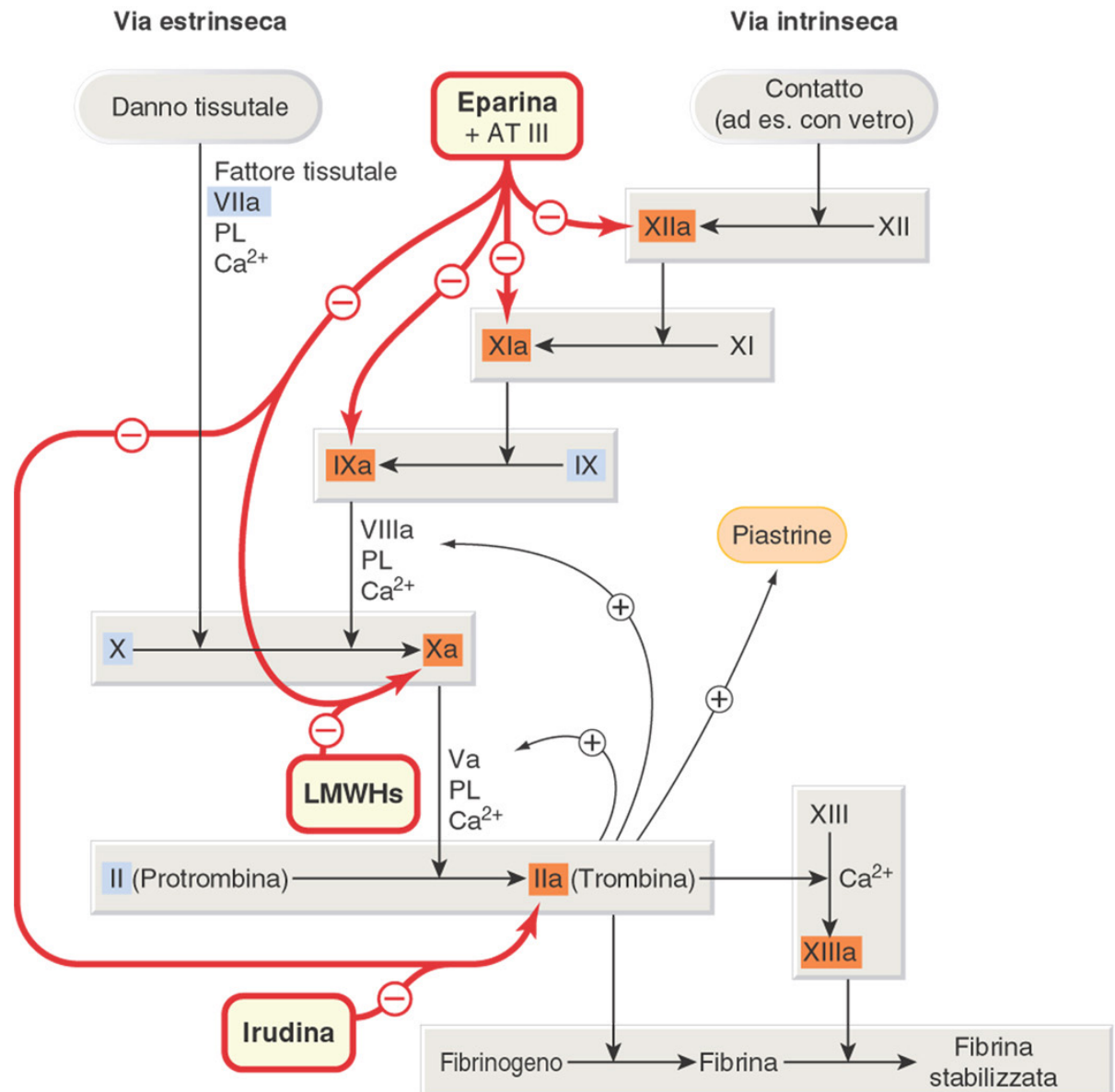
Struttura degli zimogeni (precursori inattivi) delle proteasi coagulative

- Gli zimogeni delle proteasi coinvolte nella coagulazione sono i fattori II, VII, IX, X, XI, XII.
- Circa 200 residui aa all'estremità carbossiterminale sono omologhi alla tripsina e contengono il sito attivo della proteasi
- Da 9 a 12 residui di glutammato in vicinanza dell'estremità aminotermine dei fattori II, VII, IX e X sono convertiti in residui di γ -carbossiglutammato durante la biosintesi epatica. Questi legano il Ca^{2+} e sono necessari per l'attività delle proteine.



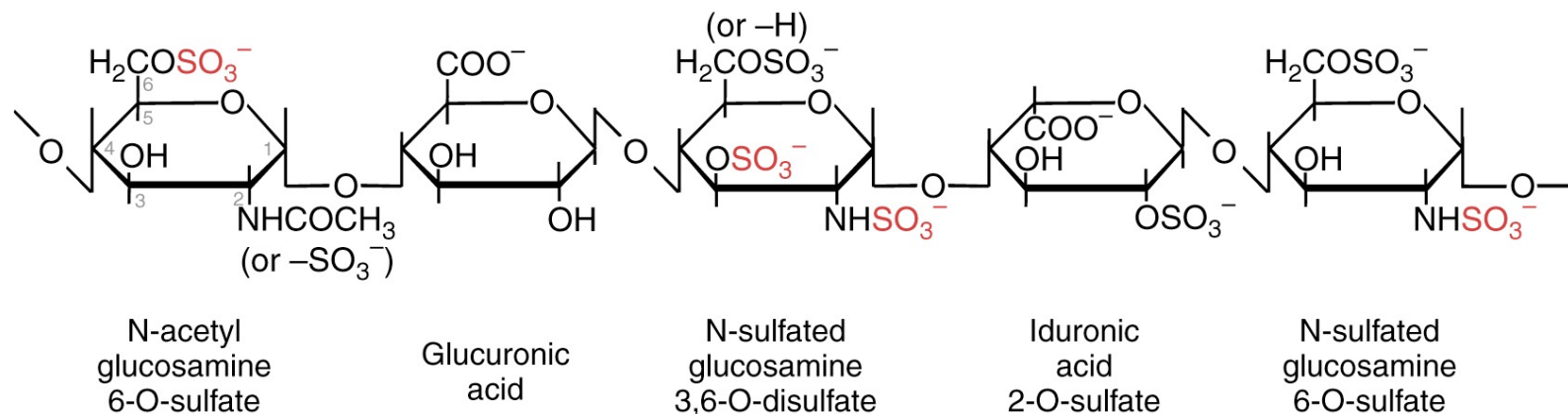
Anticoagulanti fisiologici

- L' **antitrombina III** è un polipeptide glicosilato a catena singola con un PM di 58000 Da, sintetizzata dal fegato, che inibisce i fattori attivati della coagulazione quali la trombina, Xa, IXa, XIa, XIIa e calicreina.
- È un substrato suicida: l' inibizione avviene quando la proteasi attacca uno specifico legame peptidico Arg-Ser nel sito reattivo dell' antitrombina e resta imprigionata come complesso 1:1 stabile



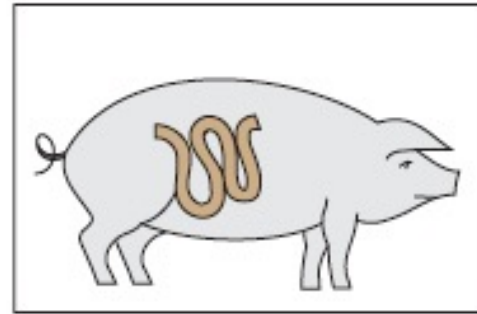
Eparina

Complesso di polisaccaridi solforati fortemente acidi (glucosaminoglicani) ad alto peso molecolare presente fisiologicamente nel fegato, polmone e nei mastociti. Non è presente in circolo in concentrazioni attive (tranne che nello shock anafilattico in seguito a degranulazione dei mastociti). L'eparina rilasciata, viene rapidamente fagocitata e distrutta dai macrofagi. Nei preparati commerciali è standardizzata in U.I. sotto forma di sale sodico o calcico



Eparina

- Viene comunemente estratta da tessuti ricchi in mast cellule come la mucosa intestinale di suino o il polmone di bovino.

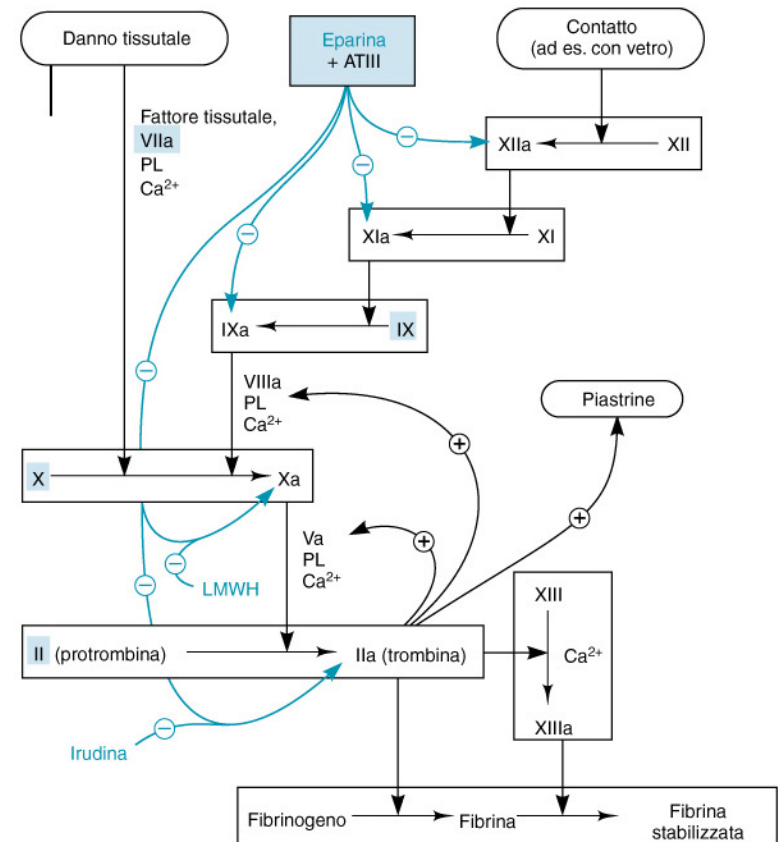
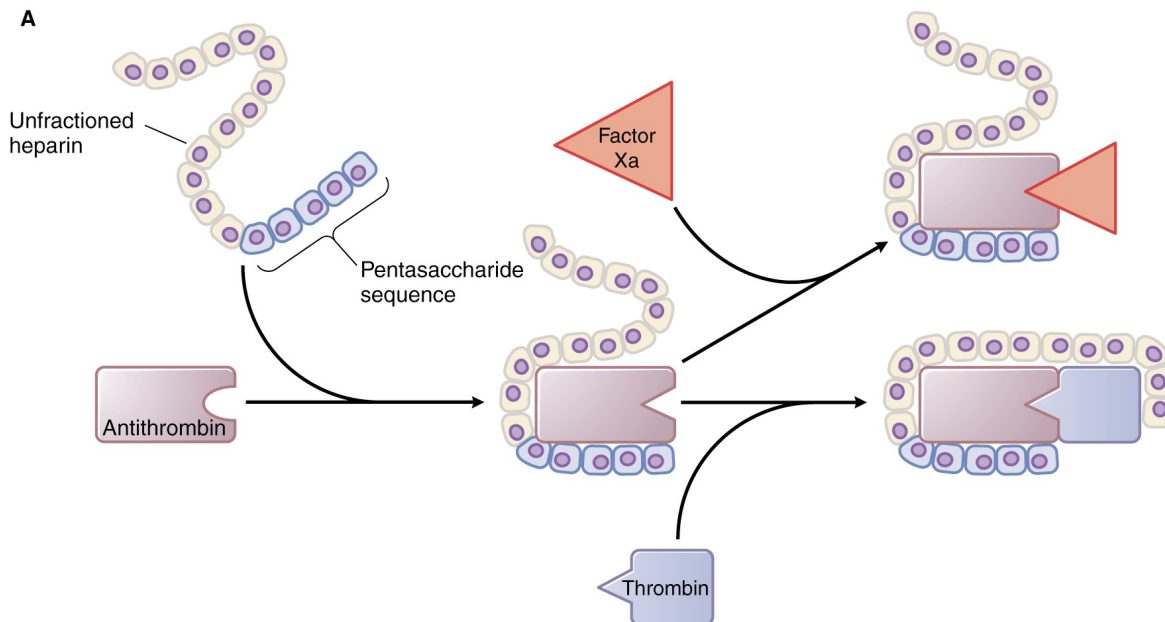


Mast cell

- Malgrado l'eterogeneità della composizione di preparati commerciali diversi, l'attività biologica è simile.

Eparina: meccanismo d'azione

- Formazione fra eparina e antitrombina III di un complesso equimolare con accelerazione di circa 1000 volte della attività inibitoria della ATIII sui suoi vari substrati (trombina, IXa, Xa, XIa, XIIa). L'eparina si stacca dal complesso e può ricomplexare altre molecole di ATIII.
 - Per legare simultaneamente trombina e antitrombina sono necessarie molecole contenenti almeno 18 unità di monosaccaridi (3-4 kDa)
-
- The diagram illustrates the catalytic role of heparin in the inhibition of thrombin by antithrombin III. It shows a cycle where heparin (Eparina) forms a complex with ATIII, which then accelerates the reaction between thrombin and ATIII. The resulting thrombin-ATIII complex is shown, and heparin is released to catalyze further reactions. The diagram also indicates that tissue damage (Danno tissutale) is caused by the contact of thrombin with glass (Contatto (ad es. con vetro)).



Common Coagulation Pathway

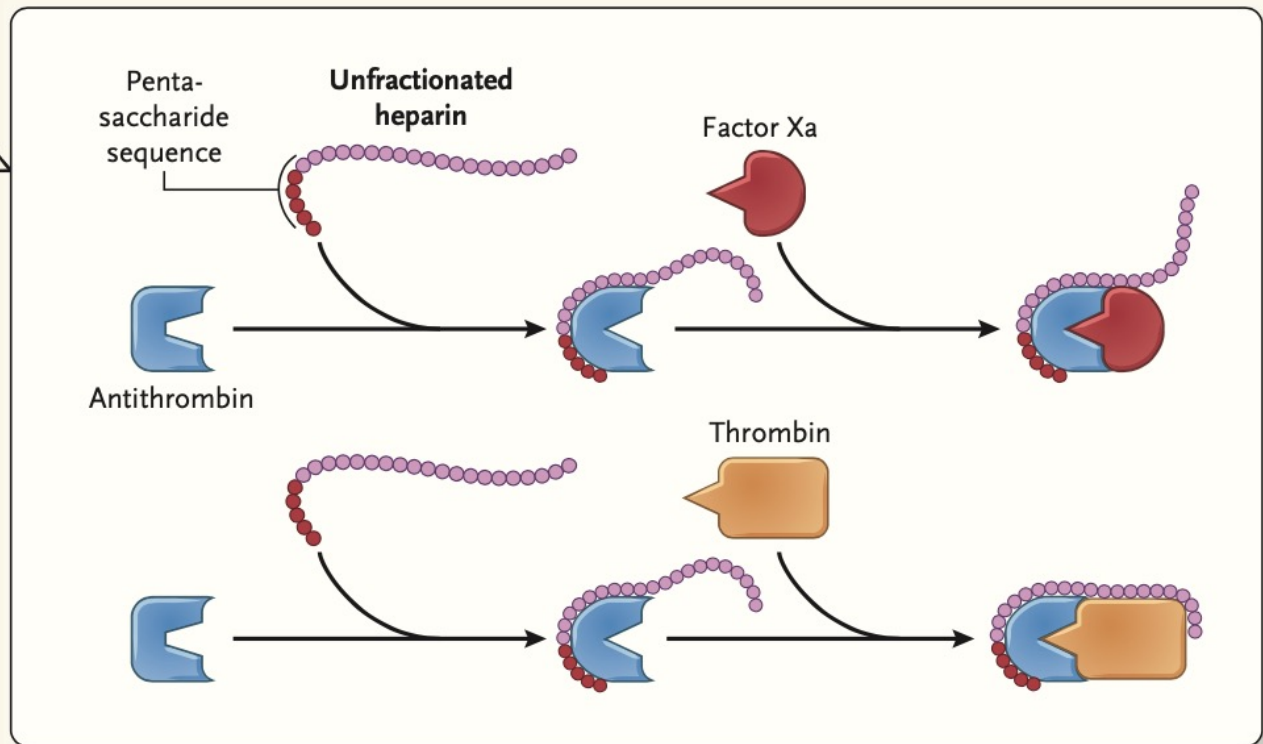
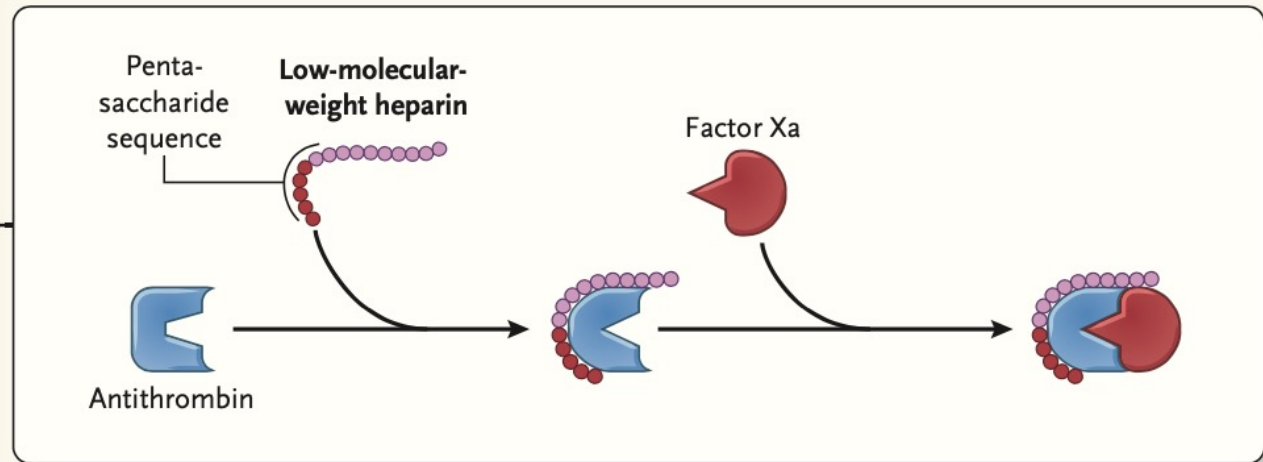
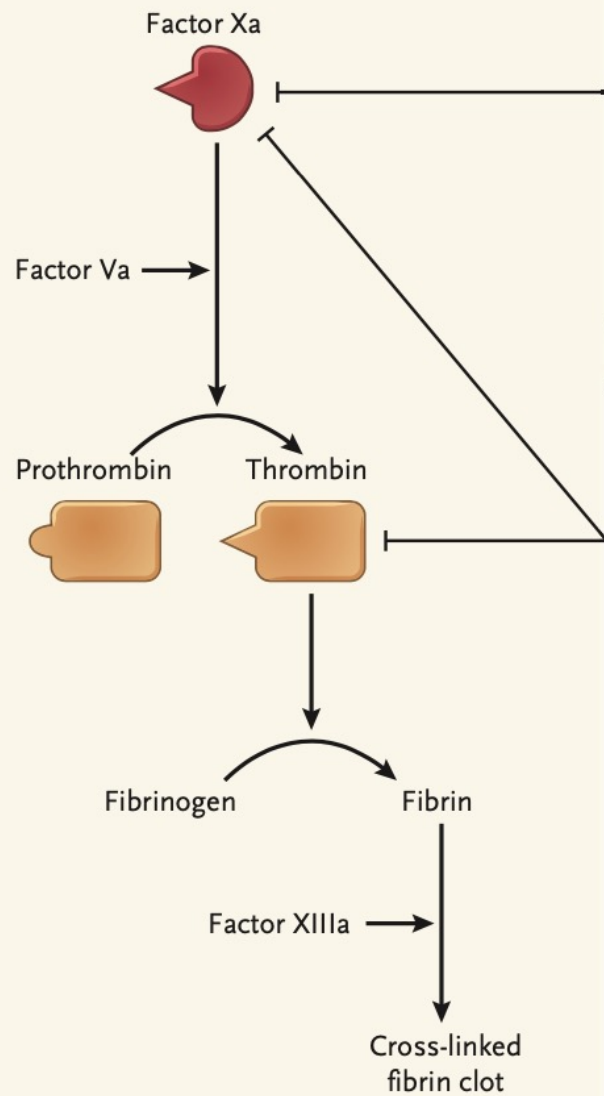
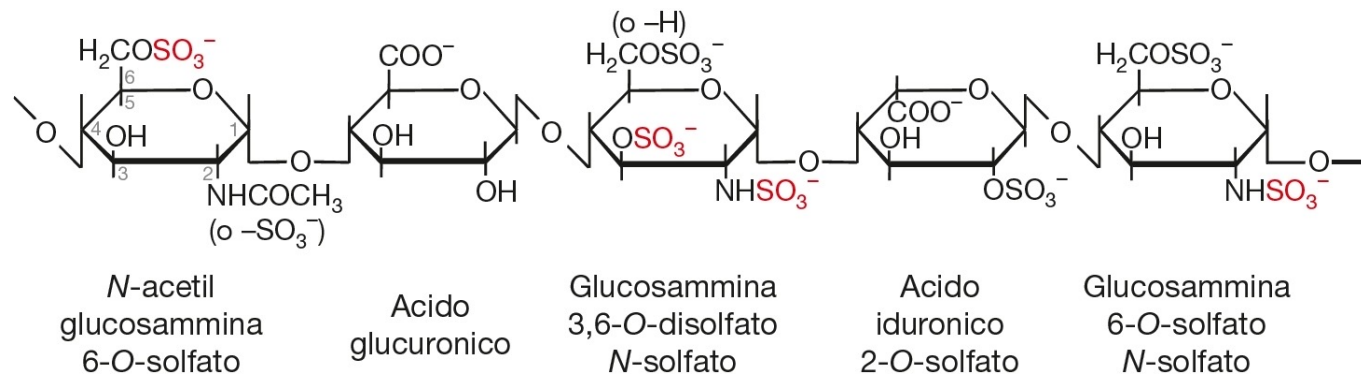


Figura 32-4 *Struttura del pentasaccaride dell'eparina che lega l'antitrombina. I gruppi solfato necessari per legare l'antitrombina sono indicati in rosso.*



Eparina

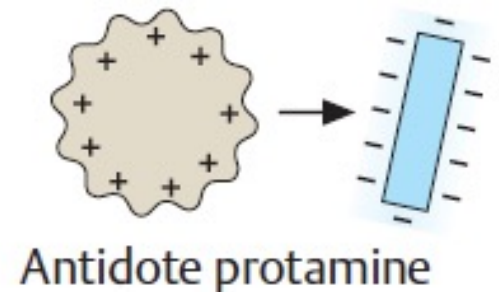
- Dopo somministrazione e.v. l'effetto è pressoché immediato.
- Non viene assorbita per via orale, quindi deve essere somministrata per via endovenosa o sottocutanea
- Ha durata d'azione breve e viene degradata ed eliminata principalmente dal sistema reticolo endoteliale; una piccola quantità di eparina immodificata compare nelle urine
- Volume di distribuzione limitato: all'incirca simile a quello plasmatico
- Non attraversa la barriera ematoplacentare e non passa nel latte
- $T_{\frac{1}{2}}$ plasmatico dose dipendente; alle posologie abituali è di 60-90 minuti

Eparine usi clinici

- Profilassi in p. a rischio sottoposti ad interventi chirurgici (5000 U s.c. ogni 12 ore) in particolare in ortopedia
- Profilassi del reinfarto miocardico (12500 U s.c. ogni 12 ore per almeno 10 giorni) in associazione ad aspirina e t-PA
- Profilassi dell'angina instabile in associazione all'aspirina.
- Terapia della tromboembolia, trombosi venosa profonda
- Durante le angioplastiche coronariche e negli interventi di bypass

Antagonisti dell'eparina

- L'effetto anticoagulante dell'eparina scompare entro poche ore dalla cessazione della terapia
- In caso di emorragia grave, l'effetto dell'eparina può essere neutralizzato dalla somministrazione ev lenta di solfato di protamina, una proteina basica a basso peso molecolare che si lega all'eparina neutralizzandone l'effetto anticoagulante (1 mg di protamina ogni 100 U di eparina)



Eparina

Modalità di impiego

Via sottocutanea (specie nella profilassi perioperatoria):

l' iniezione viene praticata nel tessuto sottocutaneo dell' addome, usando aghi sottili e una siringa da 1 ml; 5000 U.I. due o tre volte al giorno

Via e.v. in infusione continua: consente di impiegare minori dosi globali ed espone il paziente a minore rischio emorragico;

dose di attacco (5000-10000 U.I.) prima di iniziare

l' infusione e poi dose di mantenimento di circa 1000 U.I./ora

Via e.v. intermittente: 3000-6000 U.I ogni 4 ore impiegando un catetere venoso a permanenza

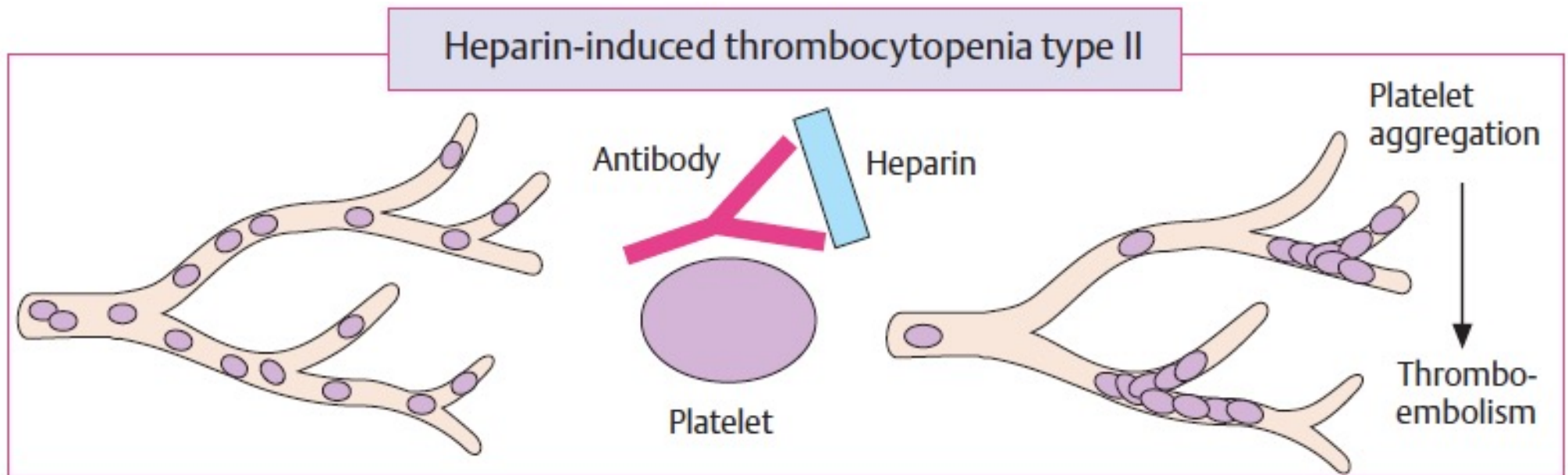
In tutti i casi vanno eseguiti i controlli di laboratorio

Eparina: effetti collaterali

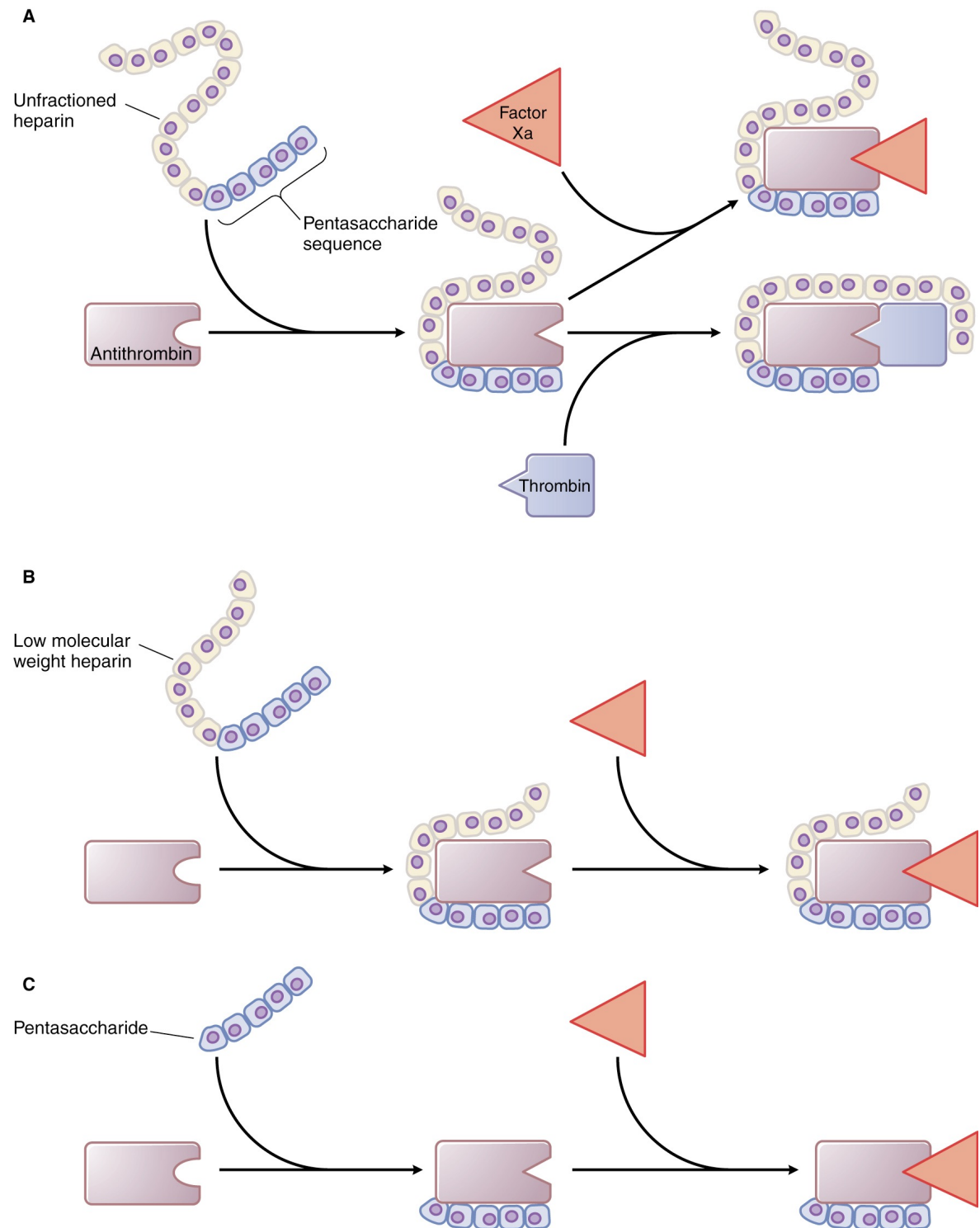
- Complicanze emorragiche (protamina)
- Piastrinopenia (conta piastrinica < 100000)
- Osteoporosi

Eparina: trombocitopenia

- Insorge nell'1 - 4% dei pazienti trattati con eparina non frazionata per più di 7 giorni



- Eparina non frazionata (almeno 18 unità saccaridiche) lega simultaneamente antitrombina e trombina o fattore Xa
- LMHW e fondaparinux inibiscono preferenzialmente il fattore Xa non avendo la lunghezza necessaria per legare la trombina.



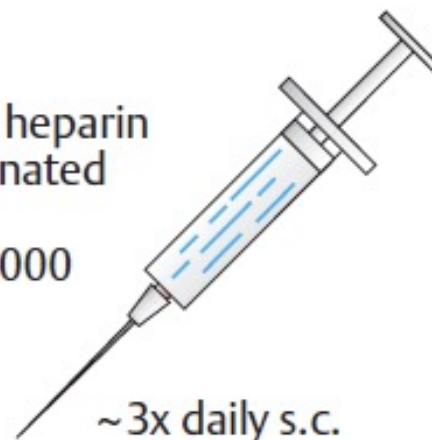
Eparine a basso peso molecolare

Table 30-1

Comparison of the Features of Heparin, LMWH, and Fondaparinux

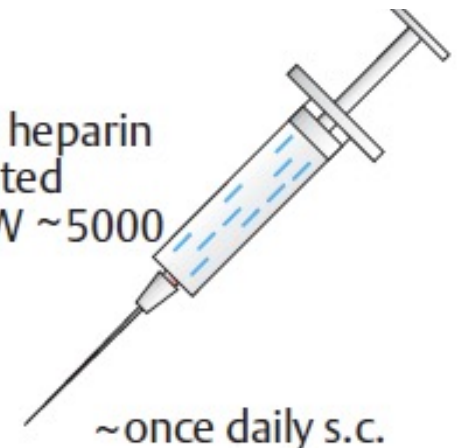
FEATURES	HEPARIN	LMWH	FONDAPARINUX
<i>Source</i>	Biological	Biological	Synthetic
<i>Molecular weight (Da)</i>	15,000	5000	1500
<i>Target</i>	Xa and IIa	Xa and IIa	Xa
<i>Bioavailability (%)</i>	30	90	100
<i>t_{1/2} (h)</i>	1	4	17
<i>Renal excretion</i>	No (Reticuloendothelial)	Yes	Yes
<i>Antidote effect</i>	Complete	Partial	None
<i>Thrombocytopenia</i>	<5%	<1%	<1%

Standard heparin
unfractionated
mean
MW ~15 000



~3x daily s.c.

Low-MW heparin
fractionated
mean MW ~5000



~once daily s.c.

Anticoagulanti orali e vitamina K



Acitrom Times
EXTRA EXTRA LATEST HEADLINE
READ ALL ABOUT IT



FRANK SCHOFIELD

**1924
Discovery**

Frank Schofield found that cattle bled only when they were fed mouldy sweet clover.

**Coumarin
Anticoagulants**

Frank Schofield found that cattle bled only when they were fed mouldy sweet clover. The hemorrhagic disease 'sweet clover disease', became manifested within 15 days of ingestion and killed the animal within 30-50 days.

The disease could be reversed if the mouldy hay was removed or if fresh blood was transfused.

Anticoagulanti orali e vitamina K

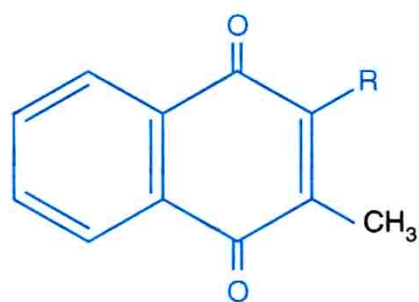


Fig 4. Karl Link promoting warfarin as a rodenticide (courtesy of University of Wisconsin).

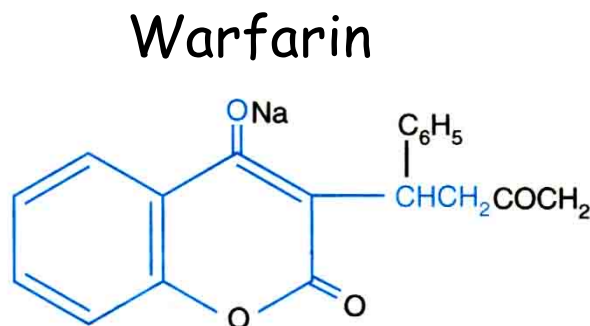


Dwight D. Eisenhower

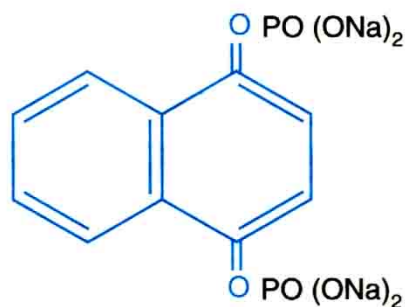
Anticoagulanti orali e vitamina K



Vitamina K



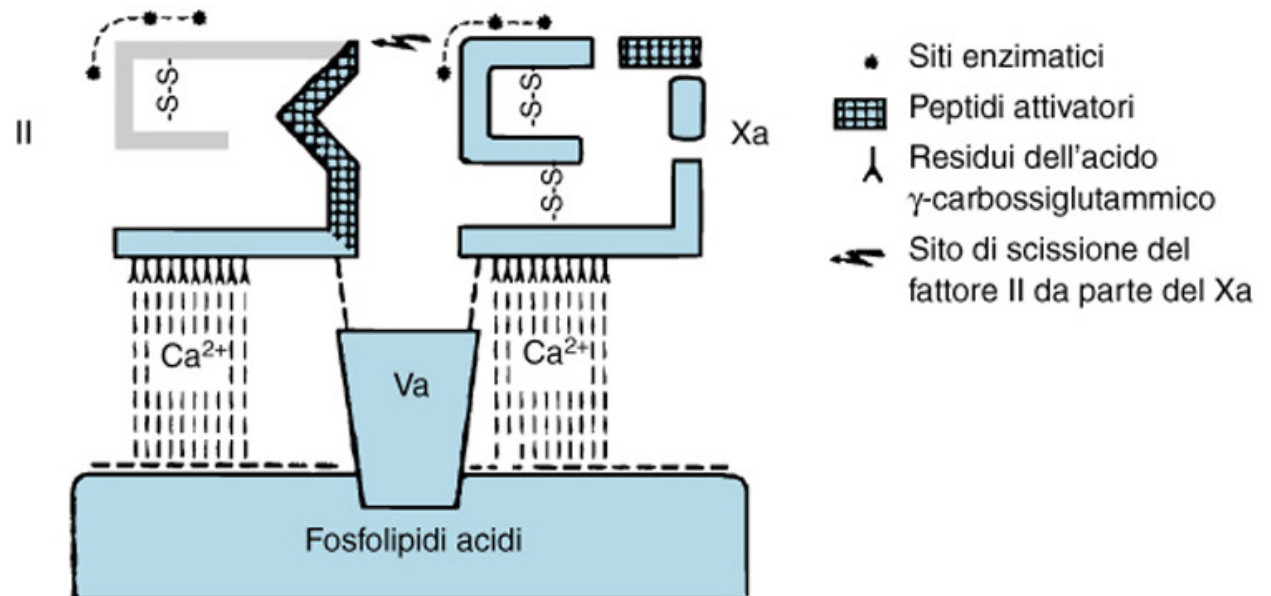
Miscela racemica
S-warfarin 4 x più
potente di R-warfarin



Menadione sodio fosfato analogo
idrosolubile della vitamina K

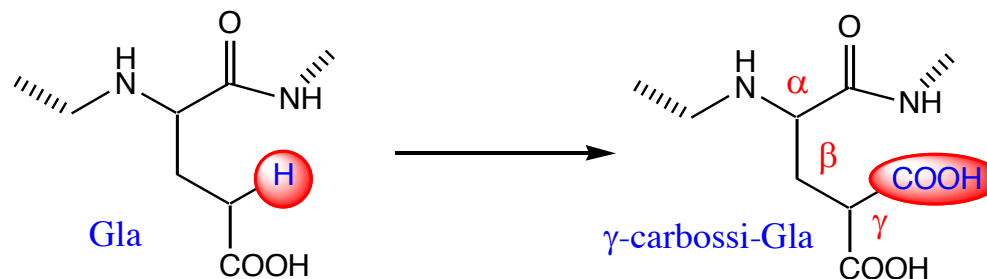
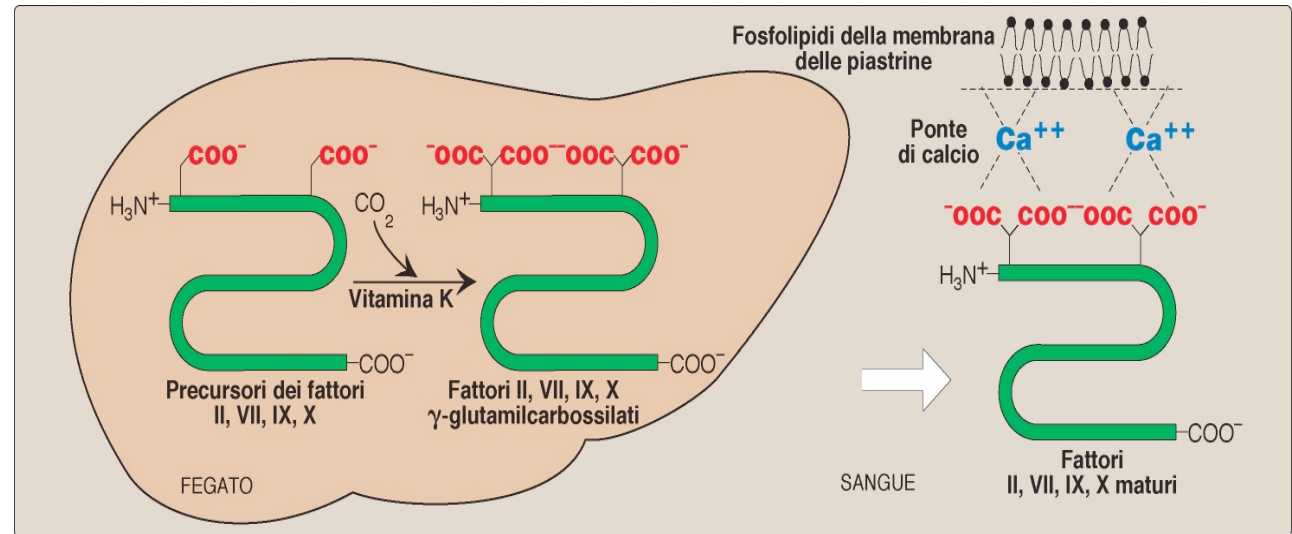
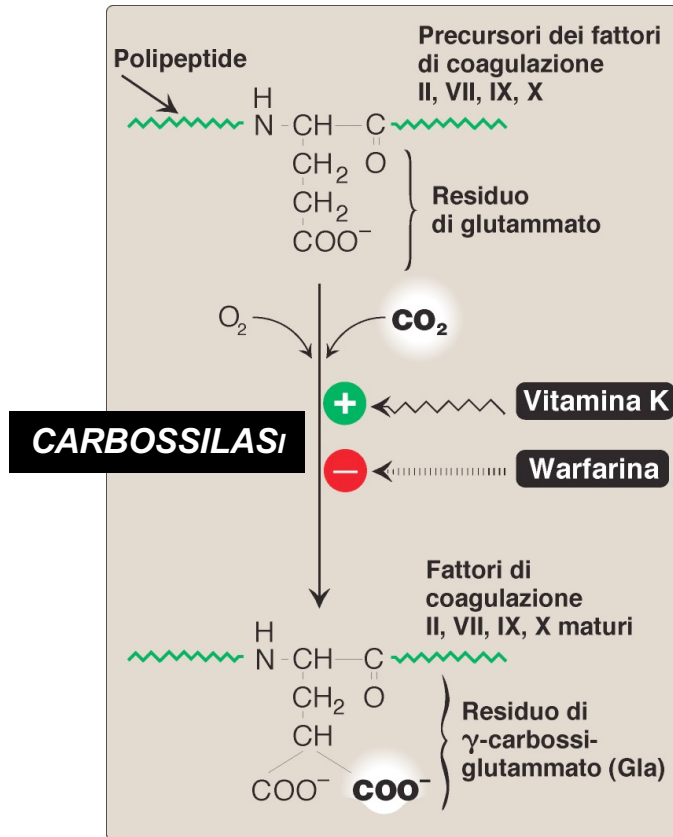
Anticoagulanti orali: meccanismo d'azione

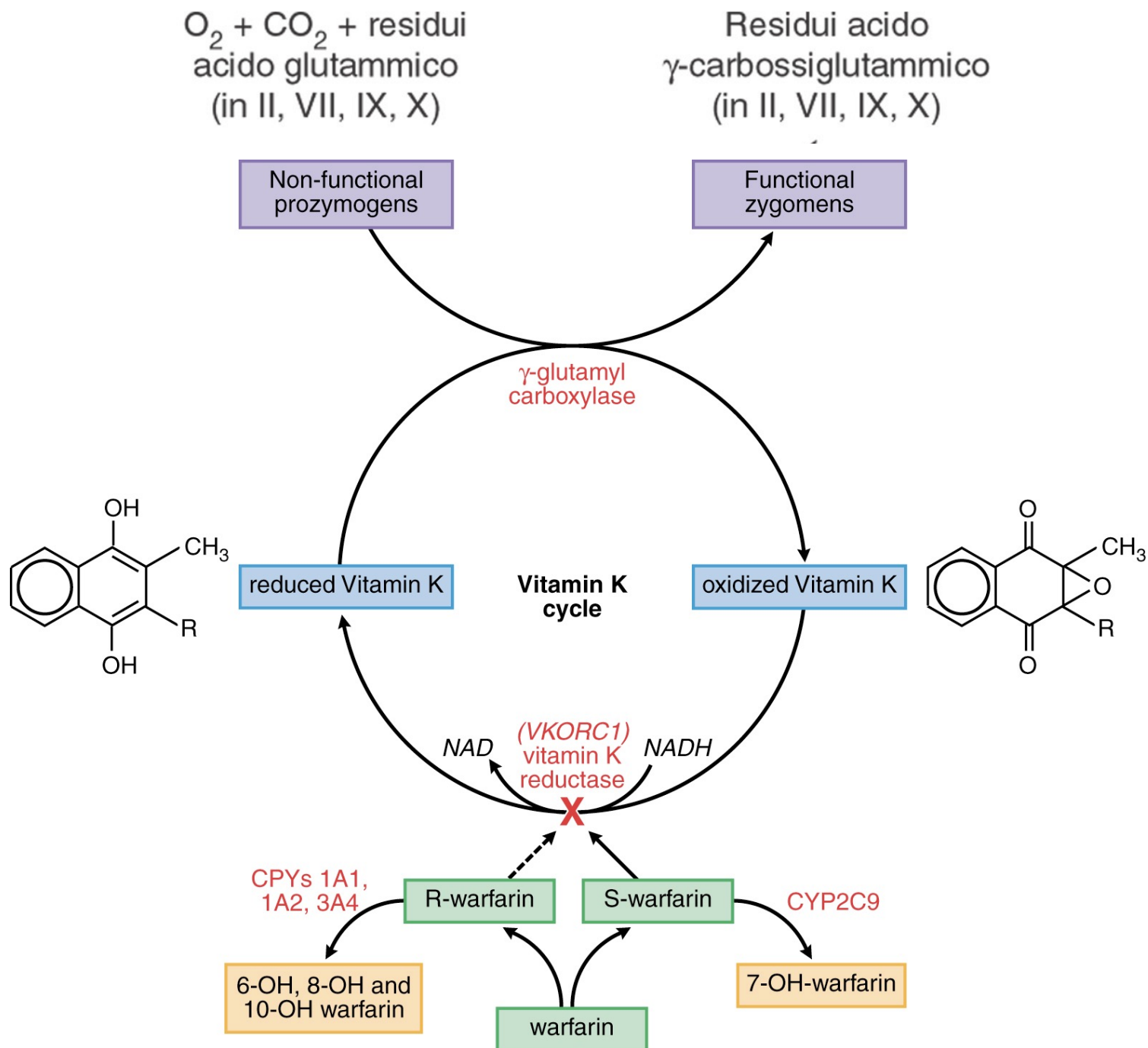
- I fattori della coagulazione II, VII, IX e X e le proteine C ed S sono sintetizzati dal fegato e sono biologicamente inattivi finchè non sono carbossilati da 9 a 12 dei residui di acido glutammico amino-terminali. I residui di γ -carbossiglutammato conferiscono a queste proteine la proprietà di legare il Ca^{2+} , che è essenziale per un loro assemblaggio come complesso catalitico efficiente.



VITAMINA K: FUNZIONI

- Modificazione post-traduzionale di proteine

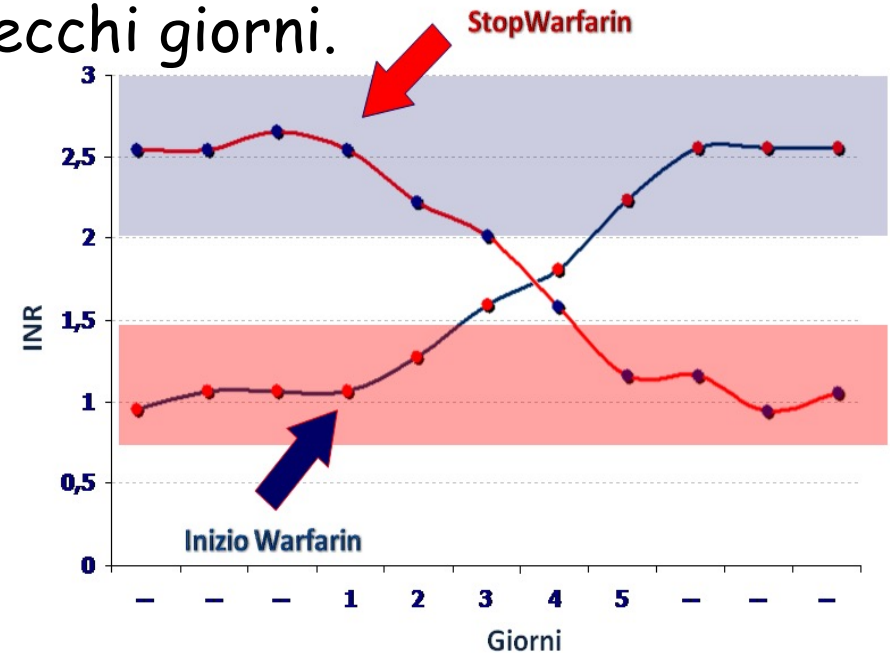




Anticoagulanti orali

Sono anticoagulanti ad azione indiretta

Agiscono a livello epatico e non hanno effetto sulle molecole già carbossilate presenti in circolo, quindi il tempo necessario perché il farmaco raggiunga un effetto antitrombotico completo dipende dalle emivite dei diversi fattori. Poiché l'emivita di alcuni fattori è particolarmente lunga (fattore VII: 6 ore, IX: 24, X: 40, II: 60, proteina C:6) l'effetto antitrombotico pieno sarà raggiunto dopo parecchi giorni.



Anticoagulanti orali

Vengono assorbiti per os in modo rapido, completo e costante (2-5 mg/die x 2-4 g, poi 1-10 mg/die in base all'INR).

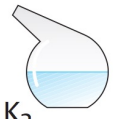
Hanno un legame sieroproteico molto elevato (99%).

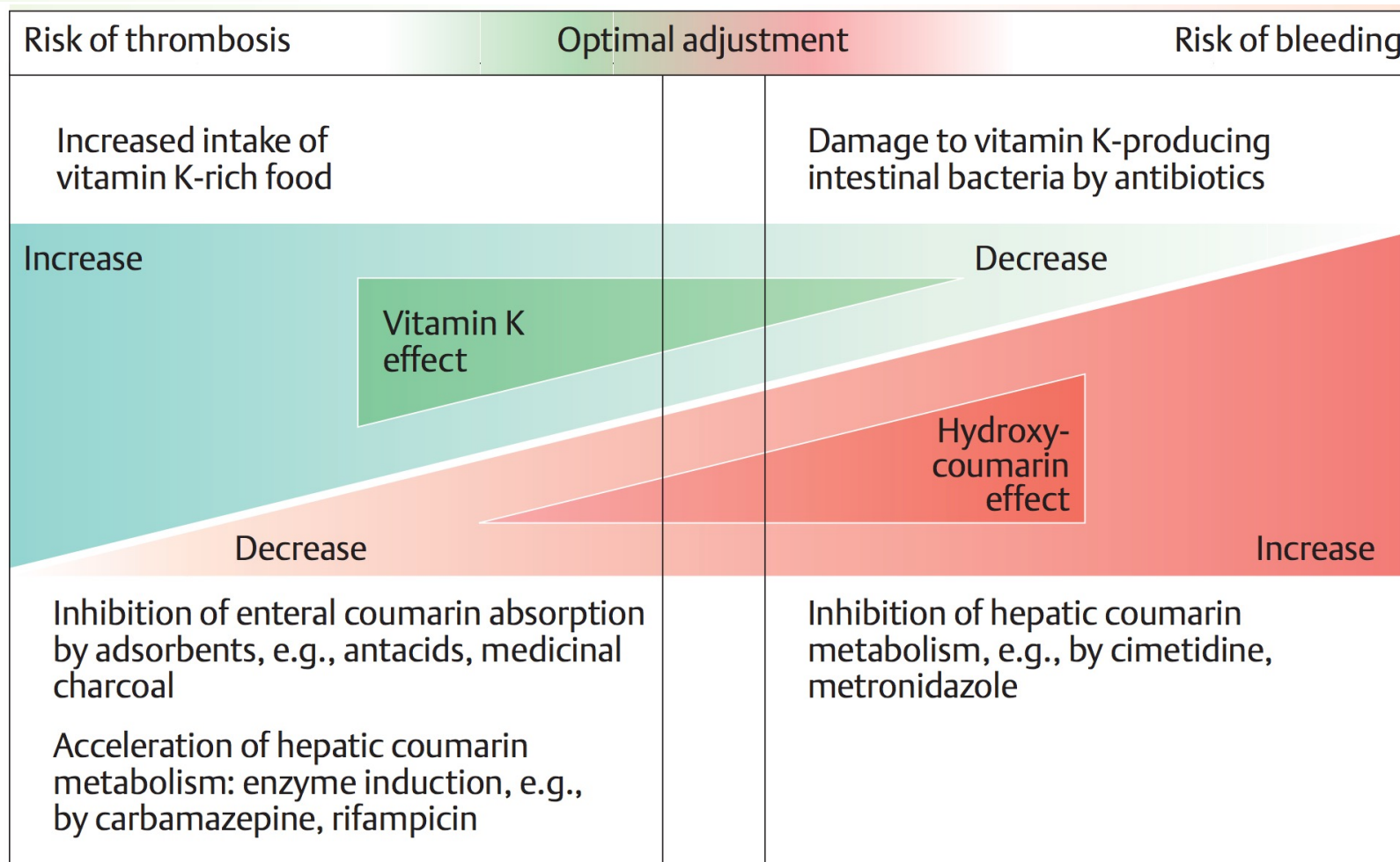
Volume di distribuzione apparente basso (0,14 l/kg).

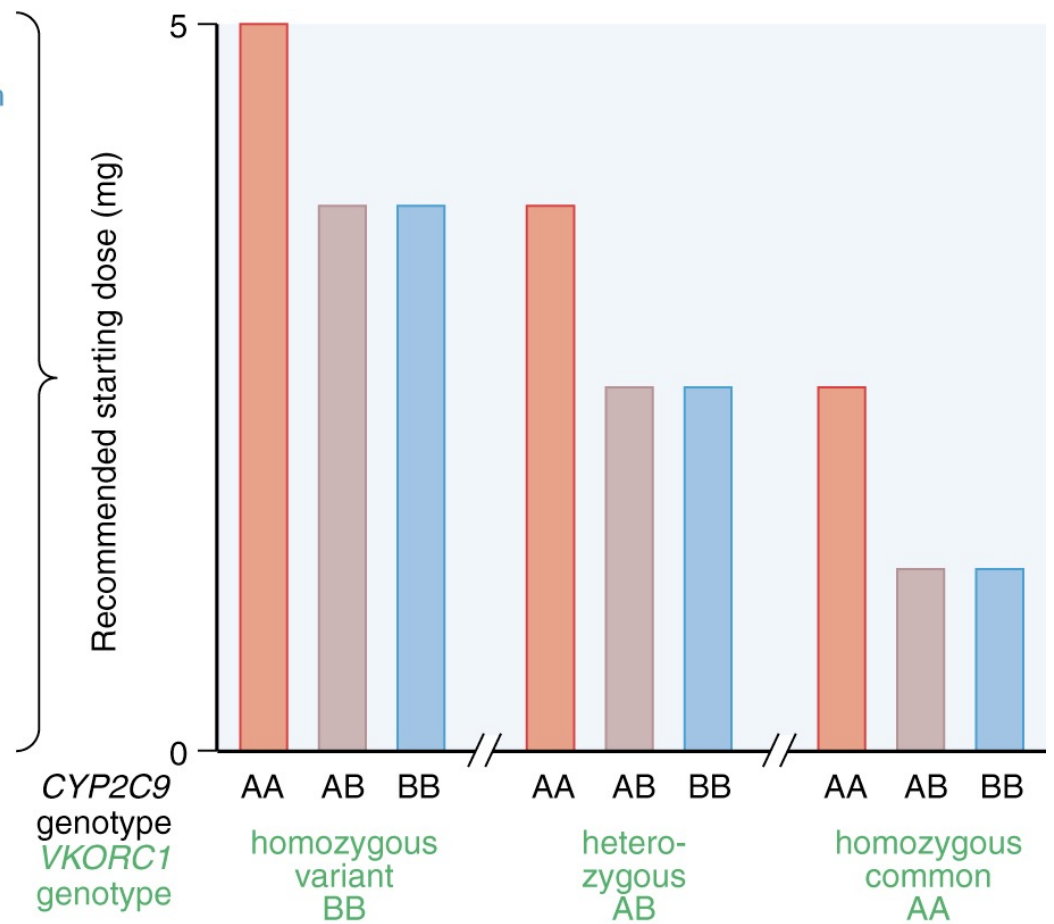
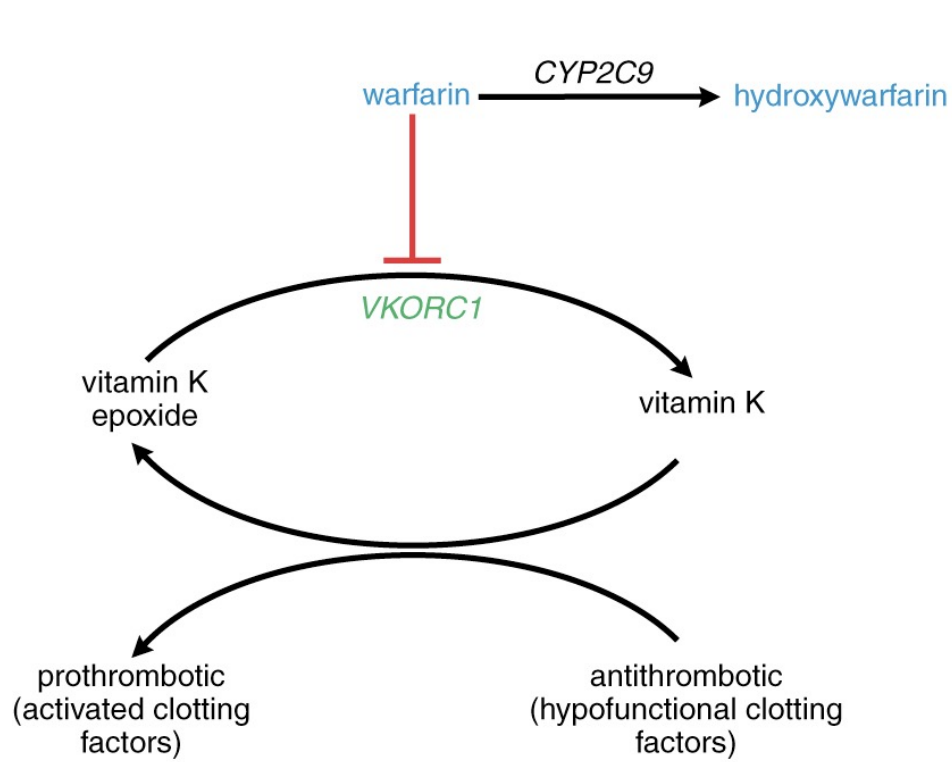
Attraversano la placenta e si ritrovano nel latte materno.

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

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

 Vit. K ₁	$R = \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3)_3$ Phytomenadione
 Vit. K ₂	$R = \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3)_{1-12}$
 Vit. K ₃	$R = \text{H}$ Menadione





MONITORAGGIO TERAPEUTICO delle CUMARINE

Stretta finestra terapeutica
tra efficacia anticoagulante e rischio emorragico

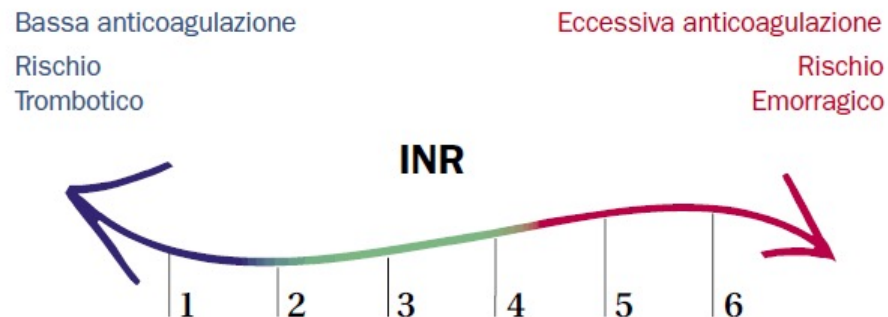
Monitoraggio di laboratorio regolare

INR= International Normalized Ratio

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

PT= Tempo di protrombina o di Quick (secondi)

ISI= International Sensitivity Index



Anticoagulanti orali

(indicazioni, intervalli terapeutici e durata del trattamento)

Indicazioni cliniche	INR	Durata
Protesi valvolari cardiache		
• <i>meccaniche</i>	2,5-3,5	Illimitata
• <i>bileaflet aortiche e biologiche</i>	2,0-3,0	1-3 mesi
Valvulopatie cardiache (mitraliche o con precedente tromboembolismo)	2,0-3,0	illimitata
Miocardipatie dilatative gravi	2,0-3,0	illimitata
Fibrillazione atriale “cronica”	2,0-3,0	illimitata
• <i>isolata oltre i 60 anni</i>		
• <i>e valvulopatia</i>		
• <i>e altra cardiopatia</i>		
Fibrillazione atriale “recente” (prima e dopo cardioversione)	2,0-3,0	2 settimane
Infarto del miocardio acuto (prevenzione del tromboembolismo)	2,0-3,0	3 mesi
Trombosi intracavitaria	2,0-3,0	fino alla scomparsa del trombo
Tromboembolismo arterioso ricorrente	2,5-3,5	illimitata
Stenosi carotidee gravi e sintomatiche	1,5-2,5	fino all' int. chir.
Trombosi venosa profonda (prevenzione)	1,5-2,5	dipende dal caso
Trombosi venosa profonda e embolia polmonare	2,0-3,0	3-6 mesi o illimitata

Anticoagulanti orali

(complicanze emorragiche)

- Renali e surrenali
- Gastrointestinali: *circa il 25 % di tutte le morti avvenute come conseguenza degli anticoagulanti orali è dovuta a grave emorragia gastrica da precedente ulcera non diagnosticata*
- Polmonari: *emorragie interstiziali polmonari*
- Neurologiche: *ematoma sottodurale causato anche da piccoli traumi*
- Oftalmiche: *emorragie sotocongiuntivali, emorragie retiniche*
- Cutanee: *ecchimosi*
- Muscolari: *ematomi muscolari*
- Cisti ovariche, renali ecc.: *facilmente soggette a complicanze emorragiche*

Anticoagulanti orali

(controindicazioni)

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

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

Renali: *insufficienza renale*

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

Ematologiche: *difetti coagulativi congeniti o acquisiti*

Oftamiche: *retinopatie gravi*

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

Allattamento: *passano nel latte*

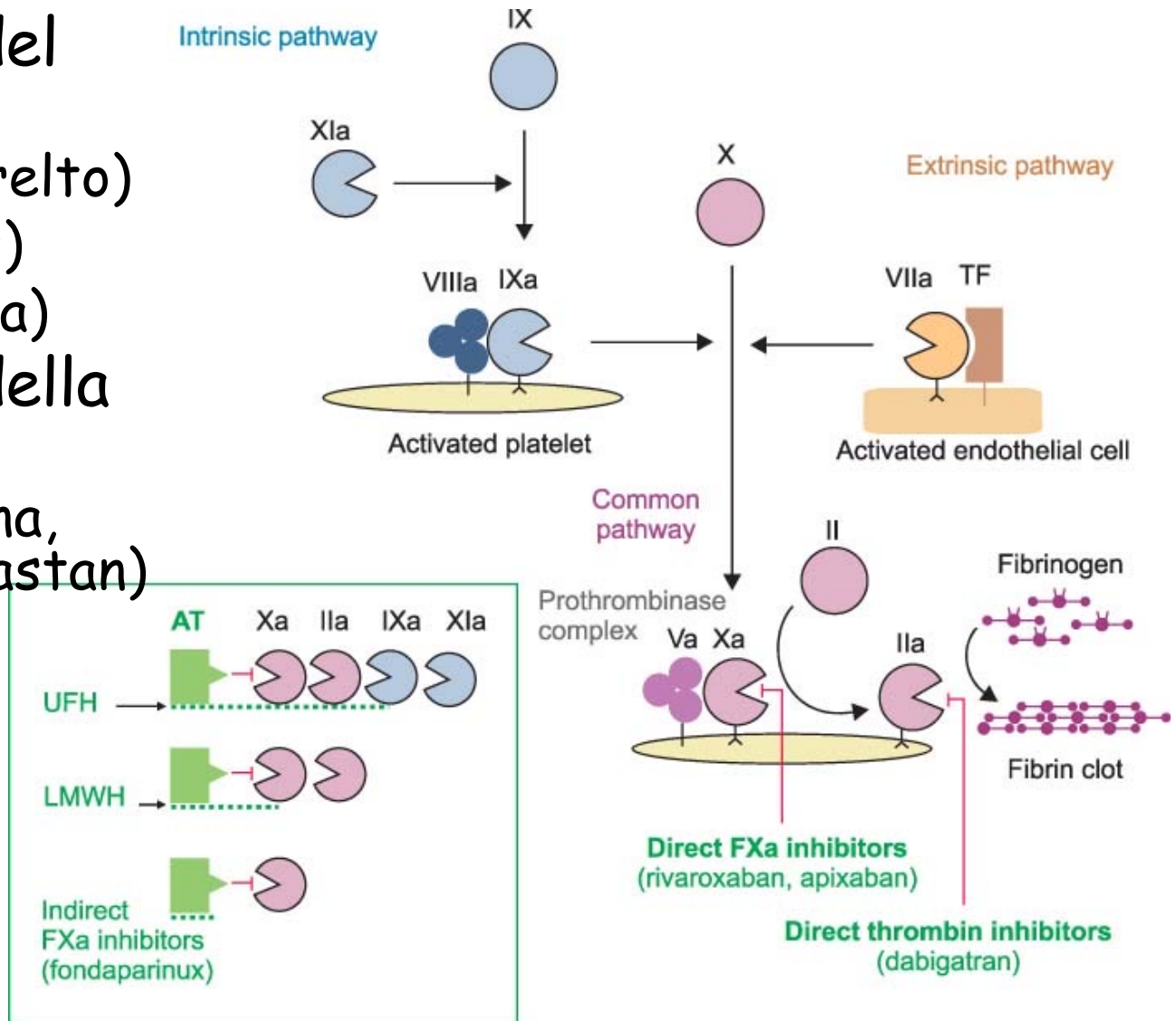
- INR > range terapeutico ma < 5 → sospendere la terapia e reintrodurre un dosaggio più basso quando INR nella norma
- INR > 5 → vitamina K1 p.o. (1-2,5 mg se INR tra 5 e 9; 3-5 mg/kg se INR > 9)
- Se necessaria correzione rapida dell'INR → fattori della coagulazione i.v.

Effetti collaterali

- Necrosi cutanea: rara complicanza caratterizzata dalla comparsa di lesioni cutanee 3-10 giorni dopo l'inizio del trattamento
- Colorazione bluastra, reversibile, talvolta dolorosa delle superfici plantari e dei lati delle dita dei piedi

DOAC

- Inibitori diretti del fattore Xa orali
 - Rivaroxaban (Xarelto)
 - Apixaban (Eliquis)
 - Edoxaban (Lixiana)
- Inibitori diretti della trombina
 - Parenterali irudina, argatroban (Novastan)
 - Orali dabigatran (Pradaxa)



NOAC: New oral anticoagulants

Tab. 1: Principali proprietà farmacologiche di dabigatran e rivaroxaban

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

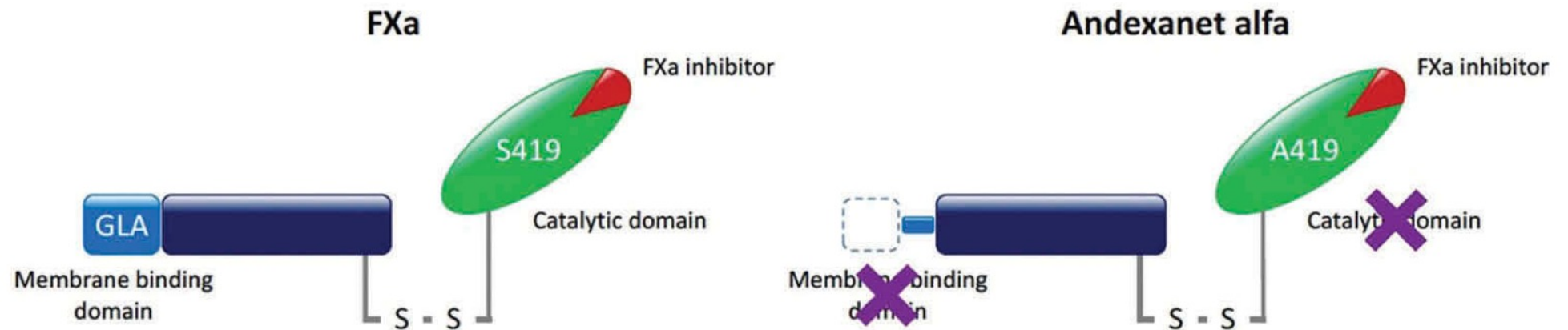
Interazioni farmacologiche: *maggiori

Dabigatran (Pradaxa) e rivaroxaban (Xarelto) sono approvati in UE dall' Agenzia Europea dei Medicinali (EMA):

1. Trombosi venose profonde e embolia polmonare
2. Prevenzione dello stroke e dell'embolie in pazienti con fibrillazione atriale
3. Sindromi coronariche acute
4. Tromboprophilassi in pazienti con cancro, stroke, allettati, specie in età avanzata
5. Prevenzione di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva totale dell'anca o del ginocchio
6. Controindicati per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con protesi valvolari cardiache

Effetti avversi

- gravidanza



Per i pazienti adulti trattati con un inibitore diretto del fattore Xa quando è richiesta l'inversione della terapia a causa di emorragie potenzialmente fatali o incontrollate

Ondexxya e.v 4 fl da 200 mg €23.407,34

ott
20
2015

L'Fda approva l'idarucizumab, antidoto selettivo per il dabigatran etexilato Praxbind®

TAGS: ANTICOAGULANTI, CHIRURGIA



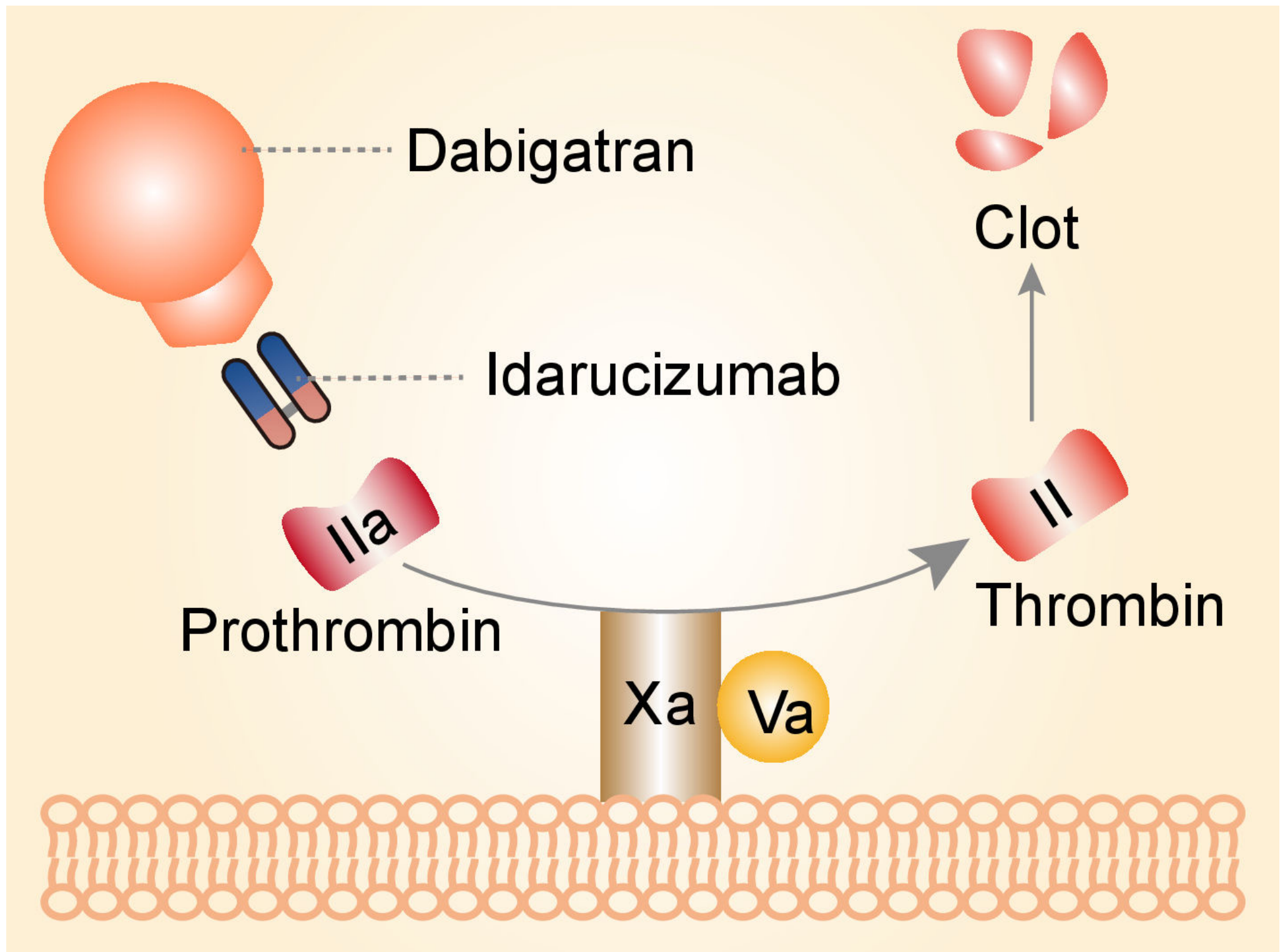
ARTICOLI CORRELATI

19-10-2015 | Resistenza agli antibiotici minaccia efficacia della profilassi in chirurgia

13-10-2015 | Ibd, mortalità post-operatoria alta dopo resezione in urgenza

08-10-2015 | Infezione

L'Fda (Food and drug administration) ha approvato con procedura accelerata l'utilizzo di idarucizumab, un farmaco in grado di inattivare selettivamente l'azione dell'anticoagulante orale dabigatran etexilato. L'ente regolatorio statunitense ha concesso a idarucizumab la designazione di breakthrough therapy con una "priority review". La decisione è stata presa sulla base dei dati ottenuti da uno studio (Re-Verse Ad) su volontari sani. Idarucizumab è un frammento di anticorpo umanizzato, o Fab. Negli Stati Uniti il suo utilizzo è stato autorizzato nei pazienti che hanno bisogno di inattivare l'azione di dabigatran etexilato in caso di interventi chirurgici d'emergenza o altre procedure che implicano il rischio di emorragie in caso di sanguinamento non controllato che possa mettere a rischio la vita del paziente. «Finora», ha spiegato **Charles Pollack**, Professore di Medicina d'emergenza-urgenza, Sidney Kimmel Medical College, Università Thomas Jefferson di Philadelphia, Usa, e principale sperimentatore dello studio Re-Verse Ad, «non era disponibile alcun farmaco che inattivasse in maniera immediata e specifica l'effetto degli anticoagulanti orali. L'avere ora a disposizione idarucizumab significa disporre di una soluzione unica per inattivarne l'azione in pazienti che assumono dabigatran».



Costi degli anticoagulanti orali

Farmaco	Posologia	Costo per 30 gg di terapia
Warfarin (Coumadin®)	5 mg/die	2,17€
Rivaroxaban (Xarelto®)	10 mg/die	208,23 €
Apixaban (Eliquis®)	5 mg/die	110,53 €
Dabigatran (Pradaxa®)	300 mg/die	110,53 €
Andexanet Ondexxya®	e.v 4 fl da 200 mg	23.407,34 €
Idarucizumab (Praxbind®)	2 x 2,5 g iv	3909, 91 €

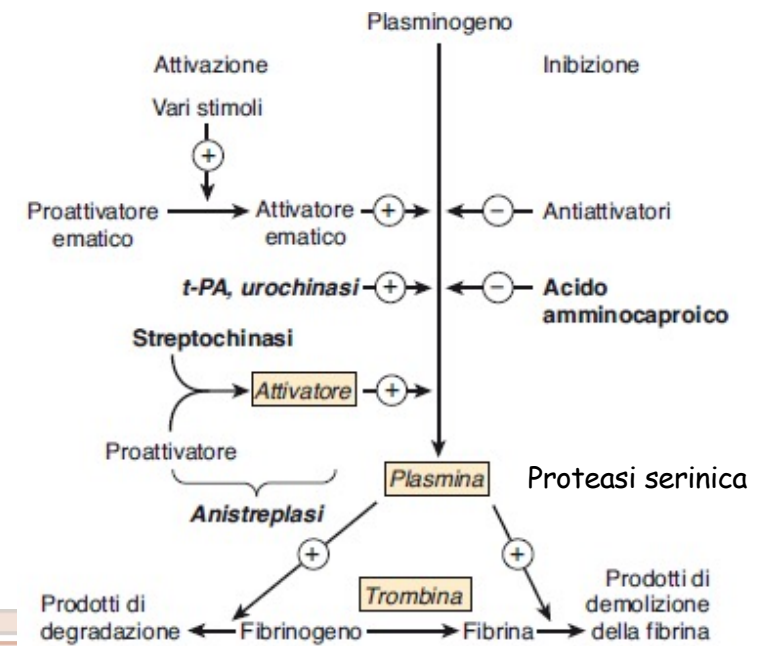
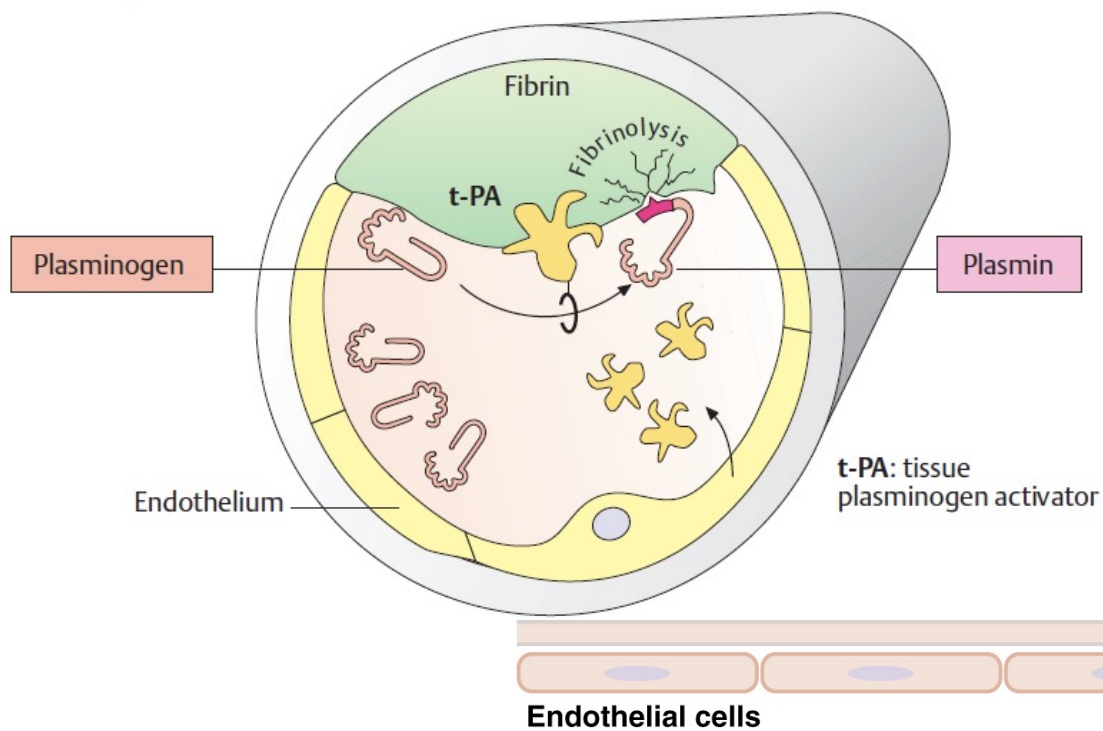
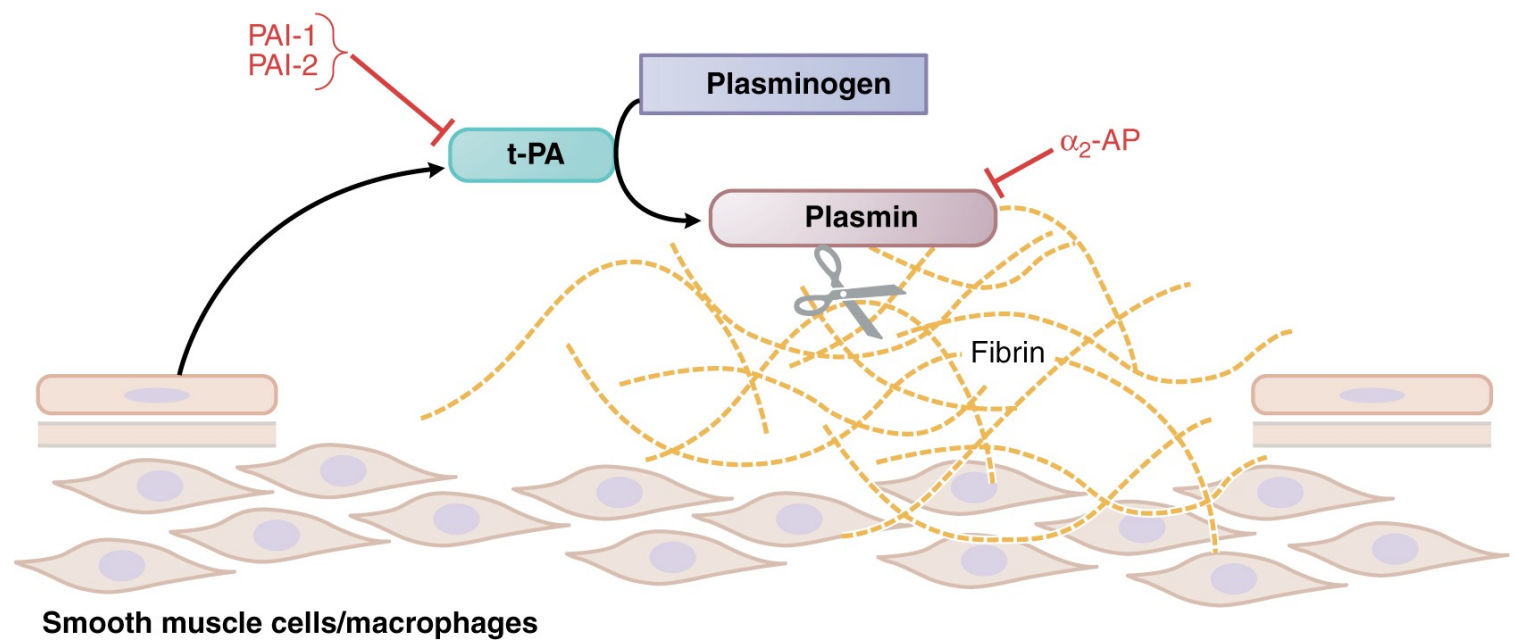
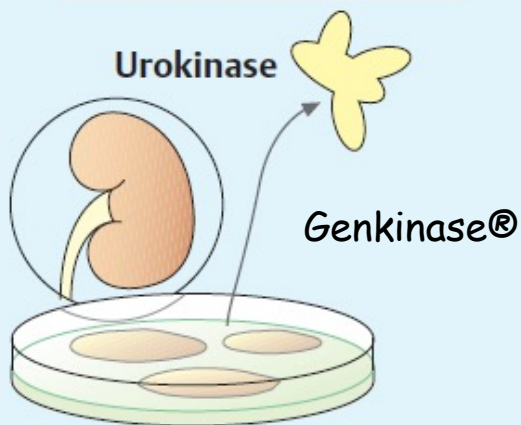
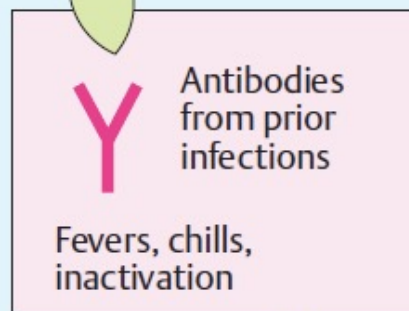
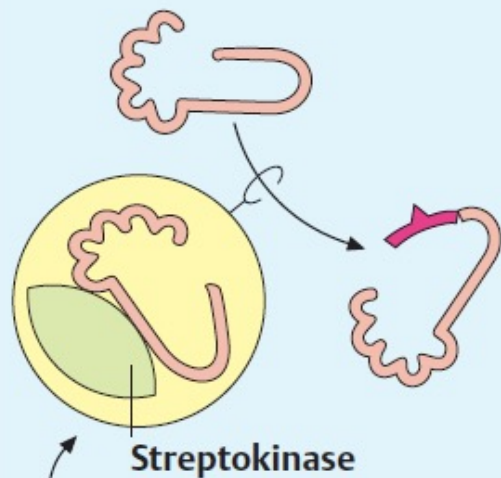


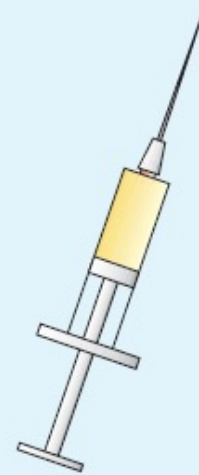
Figura 34-3. Rappresentazione schematica del sistema fibrinolitico. La plasmina è l'enzima fibrinolitico attivo. Alcuni attivatori clinicamente efficaci sono riportati a sinistra in grassetto. L'anistreplasi è un'associazione tra streptochinasi e proattivatore del plasminogeno. L'acido aminocaproico (a destra) inibisce l'attivazione del plasminogeno a plasmina ed è utile in alcune sindromi emorragiche.



Plasminogen activators



Human kidney cell culture



Plasmin inhibitor



ϵ -Aminocaproic acid

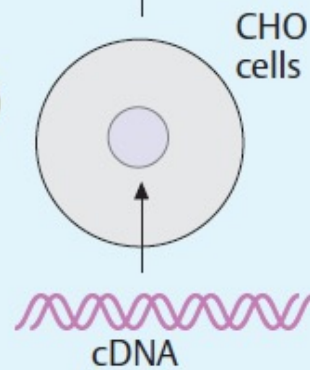


Blockade of plasminogen/plasmin binding site on fibrin

Active center

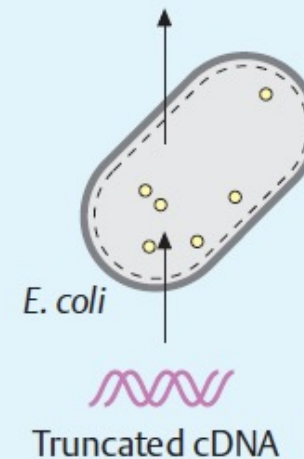


Alteplase = Actilyse®
recombinant t-PA



Tenecteplase = Metalyse®
t-PA with 6 amino acid mutations

Reteplase =
nonglycosylated
variant of t-PA



Farmaci fibrinolitici

- Embolia polmonare massiva con instabilità emodinamica di entità tale da non richiedere assistenza chirurgica
- Grave trombosi venosa profonda (sindrome della vena cava superiore)
- Tromboflebite ascendente della vena ileofemorale con edema grave degli arti inferiori
- Infarto acuto del miocardio

TABELLA 32-3 ■ CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE E RELATIVE ALLA TERAPIA FIBRINOLITICA

CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE

- Emorragia intracranica pregressa
- Lesione vascolare cerebrale nota di tipo strutturale
- Neoplasia maligna intracranica nota
- Ictus ischemico nei 3 mesi precedenti
- Sospetta dissecazione aortica
- Emorragia in atto o diatesi emorragica (mestruazioni escluse)
- Trauma intracranico significativo o trauma facciale nei 3 mesi precedenti

CONTROINDICAZIONI RELATIVE

- Ipertensione non controllata (pressione sistolica > 180 mmHg o pressione diastolica > 110 mmHg)
- CPR prolungata o dopo trauma o chirurgia maggiore nelle 3 settimane precedenti
- Recente (entro 2-4 settimane) emorragia interna
- Punture vascolari non comprimibili
- Streptochinasi: prima dell'esposizione (più di 5 giorni) o prima di reazioni allergiche alla streptochinasi
- Gravidanza
- Ulcera peptica in atto
- Uso in corso di warfarin e INR > 1.7