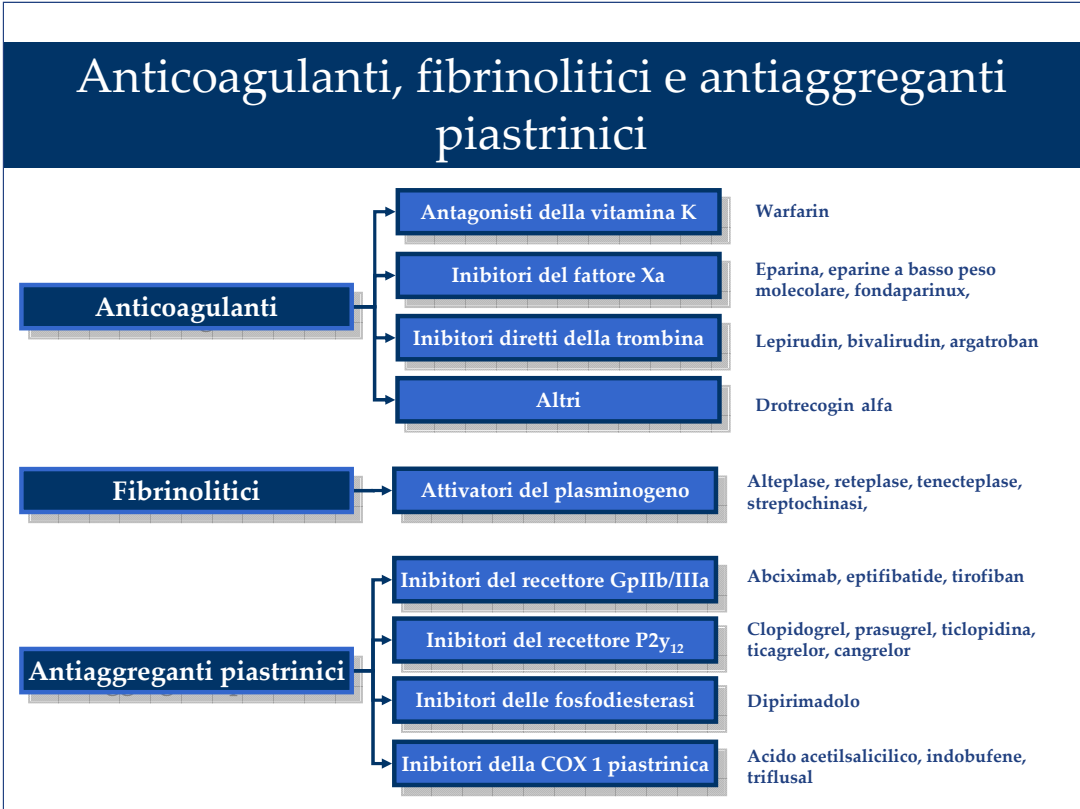


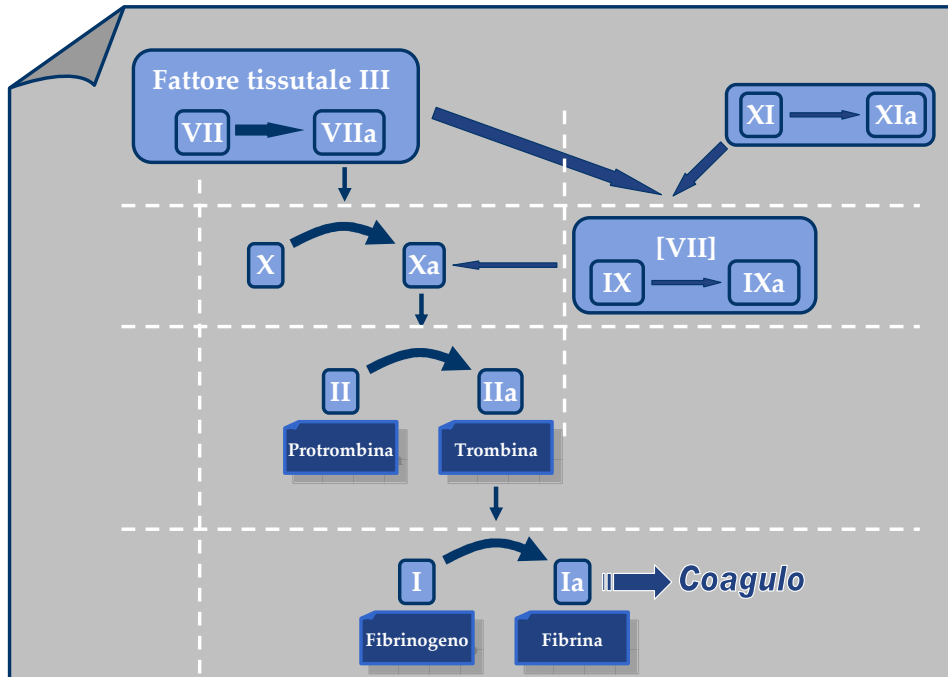
ANTICOAGULANTI, FIBRINOLITICI E ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

Università degli studi di Cagliari
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Neuroscienze "B. B. Brodie"
Sezione Farmacologia Clinica
Prof.ssa Maria Del Zompo



La fluidità del sangue è regolata da sistemi complessi. I farmaci anticoagulanti, fibrinolitici e antiaggreganti piastrinici modificano l'equilibrio fra reazioni procoagulanti e anticoagulanti con meccanismi differenti.

Anticoagulanti



La coagulazione è il processo responsabile della trasformazione del sangue in un reticolo insolubile di fibrina che porta alla formazione del coagulo a partire da precursori circolanti ed è il meccanismo fondamentale alla base sia della formazione del tappo emostatico sia della trombogenesi.

La coagulazione del sangue è una cascata di progressive attivazioni dei fattori (la cui produzione avviene nel fegato e richiede la presenza di vitamina K) normalmente circolanti a partire, ad esempio, da una lesione vascolare. La lesione rende disponibile il fattore tissutale (TF) III, una glicoproteina indispensabile per iniziare la cascata della coagulazione.

Il TF attiva il fattore VII (VIIa) presente nel plasma e forma con esso un complesso che a sua volta attiva il fattore X in Xa che rappresenta il passaggio centrale della cascata che prosegue con l'attivazione della protrombina (II) in trombina (IIa), l'enzima specifico che trasforma il fibrinogeno (I) solubile in fibrina insolubile (Ia).

In condizioni fisiologiche, il meccanismo emostatico è attivato solo localmente, cioè solo dove è necessario e per il tempo strettamente indispensabile ad arrestare l'emorragia. Il controllo della coagulazione nello spazio e nel tempo è un requisito indispensabile dell'organismo e avviene ad opera di altre sostanze presenti nel sangue: sostanze anticoagulanti, come l'antitrombina III (ATIII), la proteina C, la proteina S: ognuna di esse inibisce l'attività di diversi fattori di coagulazione.

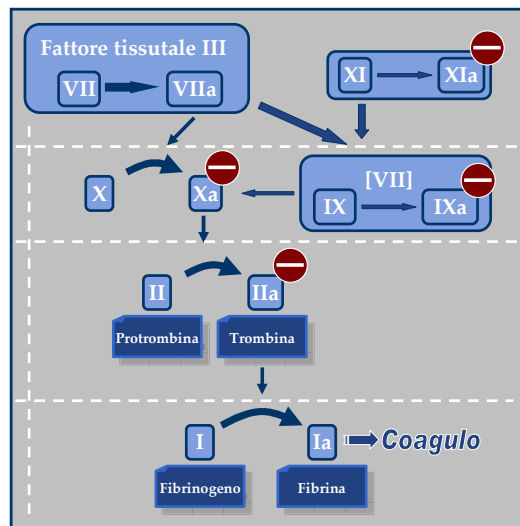
L'ATIII inibisce l'azione della trombina, fattori IXa, Xa, XIa e XIIa. La proteina C e il suo cofattore proteina S sono due serina-proteasi vitamina K dipendenti con potenti attività anticoagulanti, pro-fibrinolitiche e antinfiammatorie.

Anticoagulanti diretti: eparina

Eparina

Somministrazione endovenosa o sottocutanea

Effetti collaterali principali:
emorragia (1-5%), trombocitopenia (1-2%)



Il meccanismo d'azione dell'eparina è legato alla sua capacità di legarsi all'antitrombina, potenziandone notevolmente l'attività anticoagulante. L'eparina aumenta di circa 1000 volte la velocità di reazione trombina-antitrombina agendo come catalizzatore a cui si legano l'inibitore (antitrombina) e la proteasi (trombina). Il legame con l'eparina causa anche un cambiamento conformazionale dell'antitrombina che rende il sito attivo più disponibile all'interazione con la trombina.

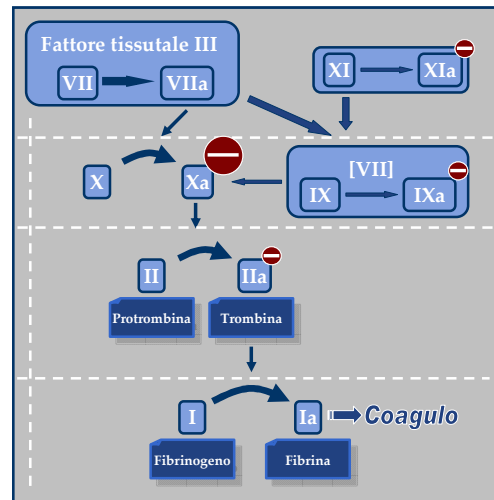
Anticoagulanti diretti: eparine a basso peso molecolare

Eparine a basso peso molecolare

Enoxaparina, dalteparina, nadroparina, reviparina

Somministrazione sottocutanea ogni 12-24 ore

Effetti collaterali principali:
emorragia, trombocitopenia



Recentemente sono state introdotte in commercio eparine a basso peso molecolare, i cui vantaggi consistono in una migliore biodisponibilità, in una più lunga emivita plasmatica e in una cinetica più costante e prevedibile.

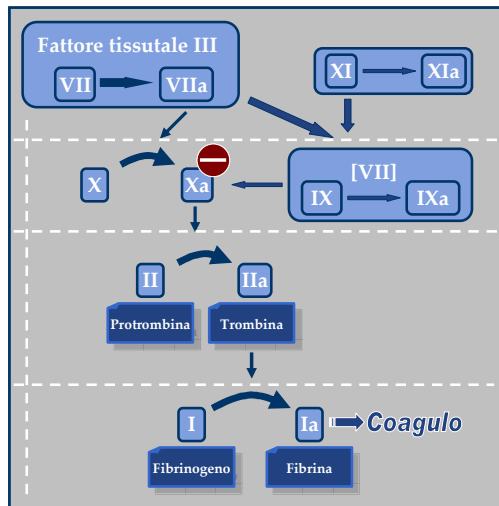
Similmente all'eparina, le eparine a basso peso molecolare si legano all'ATIII con un'alta affinità di legame. Rispetto all'eparina non frazionata, tali farmaci sono caratterizzati da una più elevata attività anti fattore Xa e da una più bassa attività anti fattore IIa. Anche l'inibizione dei fattori IXa e XIa è inferiore a quella dell'eparina non frazionata.

Anticoagulanti diretti: derivati sintetici dell'eparina

Fondaparinux idraparinux

Somministrazione sottocutanea ogni 24 ore

Indicazione: tromboprophilassi in pazienti in attesa di intervento chirurgico ortopedico e in alcuni casi di trombosi venosa profonda



Il fondaparinux è un inibitore sintetico e selettivo del Fattore X attivato (Xa). L'attività antitrombotica del fondaparinux è il risultato dell'inibizione selettiva del Fattore Xa mediata dall'antitrombina ATIII. Tramite il legame selettivo con ATIII, il fondaparinux potenzia la neutralizzazione naturale del fattore Xa tramite ATIII. La neutralizzazione del fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina sia lo sviluppo del trombo. Il fondaparinux non inattiva la trombina (fattore IIa) e non ha effetto sulle piastrine.

Anticoagulanti diretti della trombina

Lepirudin

Somministrazione endovenosa

Indicazione: trattamento di pazienti adulti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT) di tipo II e malattia tromboembolica che richieda terapia antitrombotica parenterale

Argatroban

Somministrazione endovenosa

Indicazione: trattamento di pazienti adulti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT) di tipo II e malattia tromboembolica che richieda terapia antitrombotica parenterale

Bivalirudin

Somministrazione endovenosa

Indicazione:

- trattamento di pazienti adulti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo, inclusi i pazienti con infarto miocardico con innalzamento del tratto ST sottoposti a intervento coronarico percutaneo primario
- trattamento di pazienti adulti con angina instabile/infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST nel caso di intervento di urgenza ed immediato.

Lepirudin: è un derivato ricombinante dell'irudina, un inibitore diretto della trombina.

Viene somministrato per via endovenosa a una dose che mantenga l'aPTT entro valori compresi tra 1,5 e 2,5 volte il valore medio. Il lepirudin deve essere somministrato con attenzione in pazienti con insufficienza renale perché si può accumulare e causare emorragia.

Bivalirudin: inibisce direttamente la trombina con un meccanismo simile a quello del lepirudin. Anche il bivalirudin viene somministrato per via endovenosa. Si raccomandano dosaggi ridotti nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave.

Argatroban: si lega reversibilmente al sito catalitico della trombina. È somministrato per via endovenosa e ha una rapidissima insorgenza d'azione.

Anticoagulanti diretti: Modulatori della proteina C/proteina C attivata

Drotrecogin alfa

Somministrazione endovenosa

Indicazione: trattamento di pazienti adulti con sepsi grave associata a due o più insufficienze d'organo in aggiunta alla migliore terapia standard

Effetti collaterali: emorragie (anche gravi: emorragie intracraniche e potenzialmente fatali)

Il drotrecogin alfa è una forma ricombinante della proteina C attivata umana. La proteina C attivata è un regolatore critico della coagulazione. Limita la formazione di trombina disattivando i fattori Va e VIIIa, determinando perciò una regolazione a feedback negativo della coagulazione. L'effetto collaterale di maggiore importanza è rappresentato dall'emorragia.

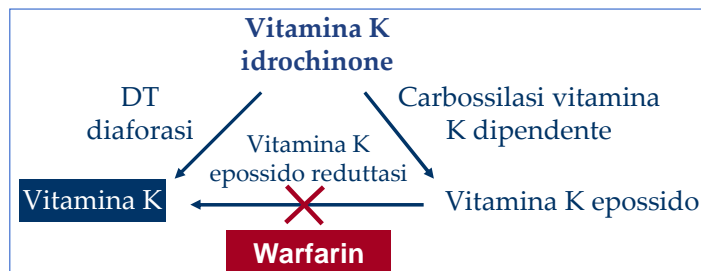
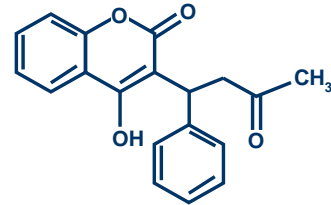
Anticoagulanti indiretti

Warfarin

Somministrazione orale

Indicazione:

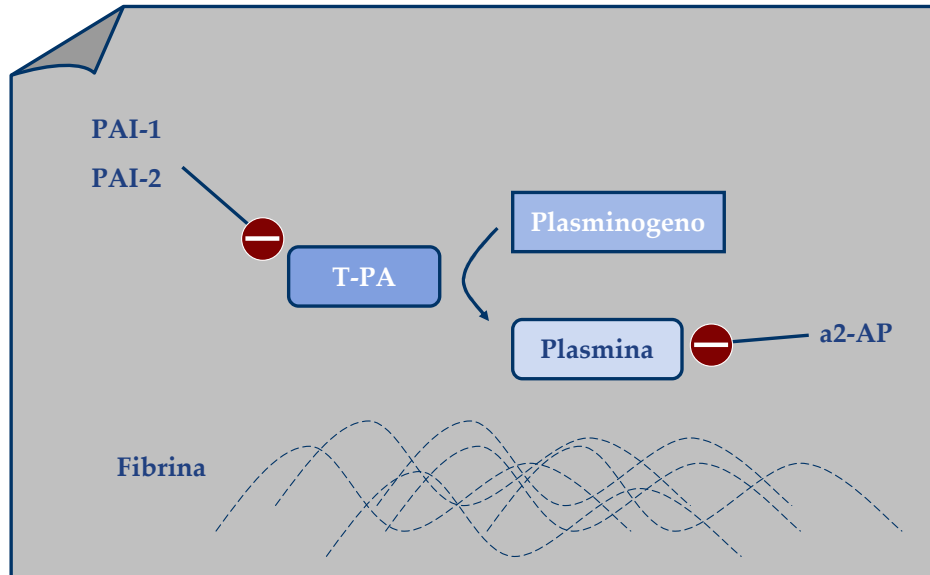
- profilassi e terapia dell'embolia polmonare, della trombosi venosa profonda, della tromboembolia arteriosa associata a fibrillazione atriale cronica, a protesi valvolari cardiache meccaniche o biologiche, a trombosi murale intracardiaca, a infarto miocardico acuto
- profilassi del reinfarto.



Il warfarin fa parte degli anticoagulanti orali, una classe di farmaci il cui meccanismo d'azione prevede l'antagonismo della vitamina K.

I fattori della coagulazione II, VII, IX e X e le proteine C e S ad azione anticoagulante, sono prevalentemente sintetizzati a livello epatico e sono biologicamente inattivi. L'attivazione è a carico di una reazione chimica che richiede la presenza, tra le altre cose, della vitamina K in forma ridotta. Il warfarin antagonizza tale reazione bloccando di fatto la cascata della coagulazione.

Farmaci fibrinolitici



Il sistema fibrinolitico dissolve i coaguli intravascolari tramite la plasmina, un enzima in grado di digerire la fibrina.

Il plasminogeno, un precursore inattivo, è convertito in plasmina. La plasmina è una proteasi relativamente poco specifica e quindi la terapia con farmaci trombolitici è in grado di dissolvere sia i trombi che si sono formati in condizioni patologiche sia i depositi di fibrina presenti nei siti di danno vascolare. Questi farmaci sono quindi potenzialmente tossici dal momento che l'emorragia è il loro principale effetto collaterale.

Le cellule endoteliali secernono l'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) nel sito di lesione. Il t-PA si lega alla fibrina e scinde proteoliticamente il plasminogeno a formare plasmina, determinando la digestione della fibrina. Gli inibitori dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 e 2 (PAI-1 e PAI-2) inattivano il t-PA, l' α 2-antiplasmina (α 2-AP) inattiva la plasmina.

Farmaci fibrinolitici

Streptochinasi

Usata solo raramente per ottenere fibrinolisi

Attivatore tissutale del plasminogeno

Tenecteplasi, Reteplasi, Alteplasi

Somministrazione endovenosa

Indicazione:

- trattamento trombolitico dell'infarto miocardico sospetto (vedi note)

Streptochinasi: In seguito all'introduzione di farmaci più innovativi, la streptochinasi è usata solo raramente in clinica per ottenere fibrinolisi

Indicazioni specifiche

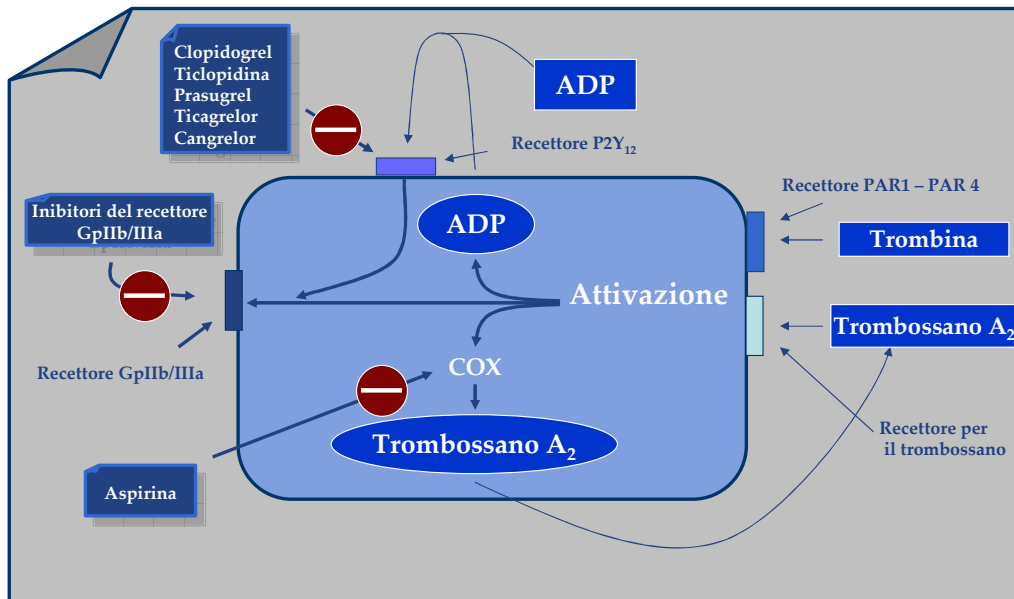
Tenecteplasi: trattamento trombolitico dell'infarto miocardico sospetto con persistente elevazione del ST o recente blocco di branca sinistra entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi dell'infarto miocardico acuto

Reteplasi: Terapia trombolitica dell'infarto miocardico sospetto con persistente sopraslivellamento del tratto ST o recente blocco di branca sinistra entro 12 ore dalla comparsa dei sintomi di infarto miocardico acuto

Alteplasi:

- Trattamento trombolitico nell'infarto miocardico acuto
- Trattamento trombolitico nell'embolia polmonare massiva acuta con compromissione emodinamica

Farmaci antiaggreganti piastrinici



Le piastrine hanno un ruolo chiave nella risposta emostatica fisiologica e nello sviluppo patologico di aterosclerosi e trombosi. Se l'adesione e l'attivazione piastrinica possono essere considerate un meccanismo fisiologico di riparazione tissutale, una progressione incontrollata di questo processo può portare invece alla formazione di un trombo endoluminale, ad un'occlusione vascolare parziale o totale e infine a un evento clinico quale ischemia o infarto a carico di organi vitali quali cuore e cervello.

I farmaci antiplastrinici disponibili interferiscono con alcuni dei processi di attivazione o aggregazione, e hanno un impatto clinico misurabile sul rischio di trombosi arteriosa che tuttavia è strettamente associato ad un aumentato rischio emorragico.

Le piastrine svolgono le loro funzioni in seguito ad attivazione che può essere indotta dal legame di diversi agonisti con specifici recettori presenti sulla superficie delle piastrine. Il **trombossano A₂** (TXA₂) è sintetizzato dalle piastrine attivate e dalle cellule infiammatorie e agisce legandosi a uno specifico recettore transmembrana, il TP. L'ADP è un agonista che si lega ai recettori P2Y₁ e P2Y₁₂ che sono espressi sulle piastrine e regolano l'aggregazione piastrinica. La **trombina** è l'agonista piastrinico più potente, agisce legandosi a due tipi di recettori espressi sulle piastrine umane: PAR1 e PAR2.

I segnali di attivazione originati dalla superficie piastrinica provocano una riduzione dell'cAMP e/o un aumento di calcio intracitoplasmatico, ed innescano l'aggregazione piastrinica attraverso modificazioni conformazionali del recettore per il fibrinogeno ovvero la GpIIb/IIIa. Dopo l'attivazione si ha una modificazione conformazionale di tali recettori verso uno stato di alta affinità in grado di legare proteine adesive, creando i ponti di fibrinogeno tra le piastrine contigue.

Farmaci antiaggreganti piastrinici

Acido acetilsalicilico

- Inibitore della ciclossigenasi I con inibizione del trombossano A_2

Ticlopidina

- Profarmaco
- Inibisce l'aggregazione piastrinica indotta da ADP

Prasugrel

- Profarmaco
- Inibisce l'aggregazione piastrinica indotta da ADP

Clopidogrel

- Profarmaco
- Inibisce l'aggregazione piastrinica indotta da ADP

Dipiridamolo

- Meccanismo d'azione non chiaro

Aspirina

Nelle piastrine, l'inattivazione della COX1 è irreversibile e dura per tutta la vita della piastrina, che a causa dell'assenza di nucleo è sprovvista di capacità di nuova sintesi proteica.

L'effetto inibitorio dell'aspirina sulle piastrine è estremamente rapido. Inoltre, a basse dosi, possiede una relativa selettività biochimica per la COX 1 piastrinica. A causa 1) della inibizione della funzione emostatica piastrinica mediata dal trombossano A_2 e 2) della riduzione dell'effetto citoprotettivo della PGE_2 prodotta dalla COX1 delle cellule della mucosa del tratto gastrointestinale, l'aspirina contribuisce all'aumento del rischio di emorragie gastrointestinali alte.

Ticlopidina e clopidogrel

Sono profarmaci e quindi necessaria la biotrasformazione in metaboliti attivi che inibiscono l'aggregazione piastrinica indotta da ADL, causando alterazioni irreversibili del recettore $P2Y_{12}$. Il recettore $P2Y_{12}$ media una inibizione dell'adenilato ciclasi con soppressione della produzione di AMP ciclico che costituisce un segnale inibitorio della funzione piastrinica.

Prasugrel

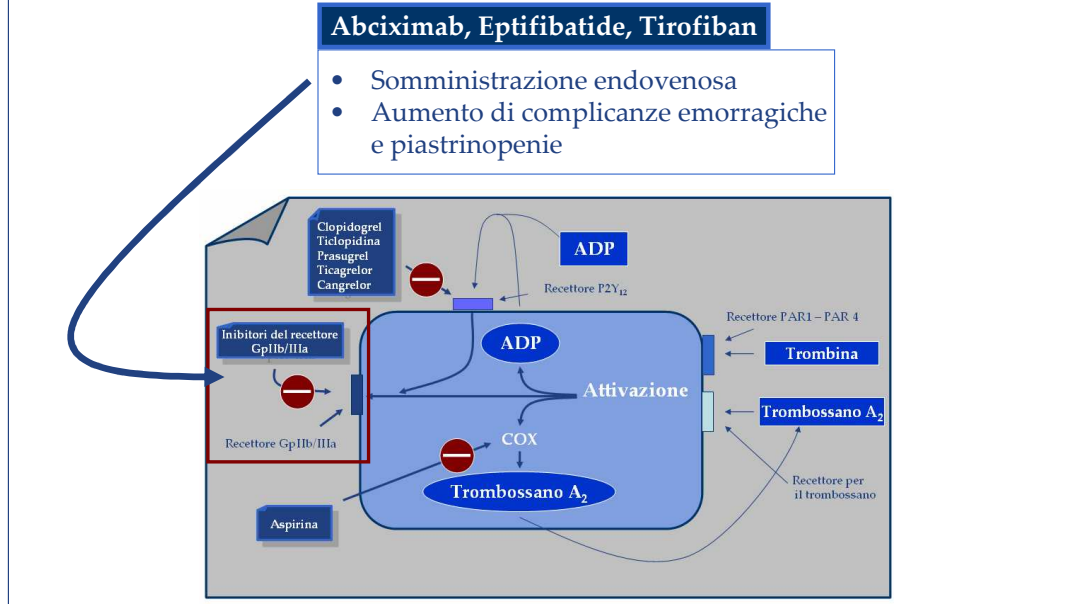
Anche il prasugrel è un profarmaco, ma la sua biotrasformazione porta a una maggior formazione di metabolita attivo rispetto al clopidogrel.

Dipiridamolo

Il meccanismo d'azione del dipiridamolo alle dosi terapeutiche rimane controverso, sono stati proposti i seguenti: inibizione dell'uptake di adenosina da parte degli eritrociti e delle cellule endoteliali. Questo causerebbe una maggiore disponibilità di adenosina, che legandosi al recettore A_{2a} che attiva l'adenilato ciclasi intrapiastrinica con aumento del cAMP. Il dipiridamolo blocca anche le fosfodiesterasi dei nucleotidi ciclici (che degradano il cGMP e cAMP) determinando un accumulo intrapiastrinico di cAMP. Il dipiridamolo ha le seguenti indicazioni:

- terapia aggiuntiva nel trattamento orale anticoagulante della embolia da trombi associata alle protesi meccaniche valvolari cardiache
- Prevenzione secondaria dell'icuts ischemico e degli attacchi ischemici transitori, da solo o in associazione con acido acetilsalicilico

Farmaci antiaggreganti piastrinici: inibitori del recettore GpIIb/IIIa



Gli inibitori del recettore GpIIb/IIIa bloccano la tappa finale dell'aggregazione piastrinica, ovvero l'interazione del fibrinogeno con il suo recettore piastrinico. Attualmente esistono 3 classi di inibitori: anticorpi monoclonali (abciximab), peptidi sintetici (eptifibatide) e agenti non peptidici (tirofiban).

L'uso di questi farmaci è associato a un aumento di complicanze emorragiche. Gli inibitori del recettore GpIIb/IIIa possono causare piastrinopenia di diverso grado.

Indicazioni specifiche

Abciximab

L'abciximab è indicato, in associazione con eparina e acido acetilsalicilico, per:

- Intervento sull'albero coronarico per via percutanea
- Angina instabile

Tirofiban

Il tirofiban è indicato per la prevenzione a breve termine di infarti del miocardio in pazienti con angina instabile o infarto del miocardio non Q con l'ultimo episodio di dolore toracico che si manifesta entro le 12 ore e con alterazioni all'ECG e/o enzimi cardiaci elevati.

È previsto che il tirofiban venga usato con acido acetilsalicilico ed eparina non frazionata.

Eptifibatide

L'eptifibatide è indicata per la prevenzione di infarti del miocardio in fase iniziale in pazienti affetti da angina instabile o infarto del miocardio non Q che hanno avuto l'ultimo episodio di dolore toracico nelle ultime 24 ore, e con modifiche dell'ECG e/o valori degli enzimi cardiaci superiori alla norma.

L'eptifibatide deve essere utilizzata con acido acetilsalicilico ed eparina non frazionata.