

## **FARMACI ANTICOAGULANTI**

Da utilizzare nel trattamento della sindrome coronarica acuta, ma hanno numerosi utilizzi. Insieme agli antiaggreganti piastrinici sono in grado di inibire la formazione del trombo e del coagulo. Quando il trombo già formato, i farmaci fibrinolitici o trombolitici possono romperlo; mentre anticoagulanti, antiaggreganti e trombotici prevengono la formazione del trombo.

### - **La cascata coagulativa ->**

Abbiamo via intrinseca ed estrinseca che confluiscono con il fattore decimo. Una volta attivato, questo fattore è responsabile del taglio di protrombina in trombina, la proteasi che taglia fibrinogeno in fibrina. Alcuni dei fattori (7,9,10) dipendono dalla vitamina K, cofattore importante nella reazione di gamma carbossilazione di questi fattori. Importante è anche il Ca, infatti i chelanti del Ca fungono da anticoagulanti

I fattori della coagulazione che sono in circolo come zimogeni sono -> fattore 7, 9, 10 e protrombina (fattore 2); vengono tutti attivati da taglio proteolitico attuato dal fattore che li precede nella cascata. È importante anche la gamma carbossilazione e Ca.

### - **Vitamina K->**

Influisce su fattori 7, 9, 10 e protrombina. La vitamina K serve nella gamma carbossilazione, come forma ridotta come cofattore. La forma epossido della vit K non è attiva, deve essere convertita nella forma ridotta dalla epossido riduttasi.

### - **Inibitori ->**

Tra gli inibitori fisiologici della coagulazione troviamo antitrombina, che lega la trombina ma lega anche i fattori 9 e 10 attivati.

### - **Indicazioni all'uso farmaci anticoagulanti ->**

1. Sindrome coronarica acuta
2. Prevenzione dei trombi venosi
3. Prevenzione degli emboli polmonari
4. Fibrillazione atriale

Gli anticoagulanti sono parenterali e orali

### - **FARMACI ANTICOAGULANTI PARENTERALI ->**

Sono inibitori dei fattori della coagulazione già attivati. Sono attivi in provetta, hanno homeset rapido. Il più utilizzato tra gli anticoagulanti iniettivi è ->

### - **Eparina ->**

mucopolisaccaride di origine estrattiva dall'intestino di suino.

### - **Eparina non frazionata ->**

catene di 45-50 unità saccaridiche dal peso molecolare elevato. Attività anticoagulante è dovuta alla capacità di legare e attivare l'antitrombina. Antitrombina + eparina sono molto più affini ai substrati. Per l'inattivazione della trombina è necessario che si formi un legame ternario tra antitrombina, trombina ed eparina. Nel caso del fattore 10 attivato, questo si lega all'antitrombina senza legare l'eparina.

Il legame tra trombina ed antitrombina diventa di 1000 volte più rapido in presenza di eparina.

Eparina viene somministrata per via sottocutanea o endovenosa. Attività si misura col tempo di protrombina, cioè misura del tempo di coagulazione; in un soggetto controllo il tempo è di circa 35 secondi. La risposta all'eparina è molto variabile a seconda dei soggetti. Obiettivo dell'eparina è avere tempo di protrombina il doppio più veloce rispetto al tempo basale, se aumenta troppo abbiamo il rischio di emorragia.

La grande variabilità è dovuta alla struttura dell'eparina ->

È in grado di legare proteine in circolo ma anche cellule endoteliali. Quindi una volta somministrato il farmaco bisogna monitorare il tempo di protrombina, se il tempo è troppo elevato la dose andrà ridotta, se è troppo rapido andrà aumentata. Correggendo la dose la variabilità di risposta si riduce.

L'eparina è in grado di inibire la trombina solo in fase fluida, non quando la trombina è legata al coagulo, perché il sito di legame sulla trombina di eparina e di fibrina coincidono.

#### INDICAZIONI

sindromi coronariche acute  
trombosi venosa

#### LIMITAZIONI

attività cofattore-dipendente  
variabilità individuale risposta  
necessità monitoraggio  
scarsa attività contro trombina legata al coagulo  
scarso indice terapeutico

#### EFFETTI COLLATERALI

emorragie  
trombocitopenia, trombosi  
reazioni allergiche  
osteoporosi

#### CONTROINDICAZIONI

emorragie, malattie della coagulazione, trombocitopenia, ipersensibilità  
trombocitopenia indotta da eparina e conseguente trombosi.

Per quanto riguarda i limiti, lega non specificamente le proteine plasmatiche, quindi possiamo avere variabilità di risposta

Non può inattivare trombina legata alla fibrina

Ha interazione con le piastrine, può causare resistenza.

formazione di anticorpi per la

#### - **Eparina frazionata** ->

Per rimediare ad alcuni limiti dell'eparina non frazionata sono stati prodotti delle eparine a basso peso molecolare (o frazionate) che sono ottenute per depolimerizzazione dell'eparina e poi separazione su colonna. Abbiamo catene più corte di unità saccaridiche.

Alcune sono dalteparina, enoxaparina, tinzaparina, fondaparinux (solo 5 unità, cortissimo. 5 unità è il minimo).

Il numero di unità saccaridiche che compongono la catena determina la possibilità che le eparine frazionate inibiscano il solo fattore 10 o anche la trombina. Affinché ci sia inibizione della trombina, è necessario che la catena abbia almeno 17 unità saccaridiche; questo perché c'è una porzione (almeno 5 sub) necessario per l'attacco dell'antitrombina, poi serve lo spazio per la trombina, che lega sia eparina sia antitrombina in un complesso ternario. Al contrario il legame col fattore 10 è indipendente dall'eparina, quindi anche catene più corte riescono a legare il fattore 10 attivato.

Circa il 25-50% delle eparine a basso peso molecolare contenga un numero di unità maggiore a 17, quindi queste inibiscono sia eparina che fattore 10, la restante parte inibisce solo fattore 10.

**Fondaparinux** -> solo 5 unità saccaridiche. Lega antitrombina, la quale poi lega e inibisce fattore 10. Ha attività esclusiva sul 10 attivato. C'è attività dose-risposta.

Se confrontiamo pazienti con sindrome coronarica acuta che prendono enoxaparina con quelli che prendono fondaparinux, vediamo che per l'efficacia, mortalità, re-infarto, re-occlusione, i due farmaci sono paragonabili. Se confrontiamo la sicurezza (sanguinamenti) il Fondaparinux è più sicuro

Esiste un antidoto per l'eparina -> solfato di protamina, cioè proteina che inattiva l'eparina. Funziona molto bene con quella non frazionata, funziona parzialmente con quelle frazionate, non funziona col fondaparinux. È importante antidoto nel caso di trauma al paziente che assume anticoagulante.

- Vantaggi eparine a basso peso molecolare ->
- Migliore biodisponibilità (90%)
- Relazione dose risposta
- Risposta anticoagulante prevedibili
- Niente monitoraggio
- Emivita maggiore, 1 volta al gg
- Ridotto potenziale emorragico
- Minore interazione con le piastrine, minor rischio di trombocitopenia.

Confrontando eparina frazionata e quella non frazionata in pazienti che con sindrome coronarica acuta, vediamo che per efficacia, morte sono paragonabili, ma per la sicurezza le eparine frazionate vincono.

#### - ANTICOAGULANTI ORALI ->

Somministrazione per os. Inibiscono attivazione dei fattori della coagulazione. Non sono in grado di inibire fattori già attivati. Sono inattivi in vitro, hanno effetto anticoagulante ritardato. Il farmaco principale è->

#### - Warfarin ->

Antagonista vitamina K. Vista l'azione ritardata, gli inibitori della vitamina K non possono essere usati in sindromi coronariche acute. Indicazioni all'uso per ->

- Prevenzione trombosi venosa
- Prevenzione embolia polmonare
- Fibrillazione atriale

Effetto collaterale è l'emorragia. Controindicato in gravidanza

Il target d'azione del warfarin è epossido reduttasi, che converte vit K da forma inattiva in forma ridotta attiva, che fa da cofattore nella gamma carbossilazione dei fattori di coagulazione 2,7,9,10.

Inibizione massima dei fattori da parte del warfarin si ottiene dopo alcuni giorni. Il tempo di protrombina aumenta lentamente, raggiunge il massimo del valore dopo alcuni giorni di trattamento -> effetto ritardato. Quando valutiamo l'attività dell'anticoagulante orale, si misura parametro che è **INR**, cioè international normalized ratio. INR è rapporto tra tempo di protrombina del paziente trattato col farmaco e tempo di protrombina di un soggetto controllo, è la normalizzazione del tempo di coagulazione. Questo rapporto si deve mantenere tra 2 e 3. Se va oltre c'è rischio di emorragia. Al fine di mantenere INR tra 2 e 3, è necessario dosaggio diverso in pazienti diversi, perché abbiamo variabilità di risposta al farmaco.

I sanguinamenti dipendono dalla risposta al farmaco -> maggiore è INR, maggiore è il rischio di sanguinamento. La variabilità è dovuta a diversi fattori, tra cui età, peso, caratteristiche genetiche. I geni che possono variare sono i geni che codificano per CYP2C9, oppure i geni che codificano per il target, cioè epossido reduttasi. Possiamo avere polimorfismi in entrambi i geni. La presenza di polimorfismi nel gene che codifica per CYP2C9 porta a differenze importanti nella clearance del farmaco.

Per il warfarin è importante, prima di definire la dose, genotipizzare il paziente. Quando il dosaggio viene definito in base al genotipo, abbiamo minore possibilità di INR > 4, quindi minore possibilità di sanguinamenti.

Altro fattore che può influenzare la risposta al warfarin è l'interazione ad altri farmaci -> aspirina, eparina ne aumentano l'attività, la vitamina K la riduce.

- *Limiti* ->
  - Monitorazione di INR continuo
  - Homeset ritardato
  - Indice terapeutico ristretto
  - Riposta variabile
  - Interazioni con altri farmaci
  - Niente antidoto

### - **NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NOACs)** ->

Farmaci molto nuovi che si somministrano per os ma inibiscono fattori della coagulazione già attivati, hanno Homeset rapido. Sono inibitori diretti del fattore 10 attivato e della trombina.

#### **1. Inibitori diretti del fattore 10** ->

Gli inibitori diretti del 10 attivato sono rivaroxaban, apixaban, betrixaban, edoxaban.

Rivaroxaban è capostipite, somministrato per os. Selettivo inibitore del fattore 10, ha elevata biodisponibilità. Metabolizzato da CYP3A4 e dal CYP2J2. Escreto per via renale. Con questo farmaco abbiamo linearità tra dose e risposta -> somministrato a dose fissa 1 volta al giorno senza bisogno di monitoraggio.

Anche per edoxaban abbiamo effetto dose-risposta, somministrazione 1 volta al giorno, 60 mg. Può essere preso sia a digiuno che in fase postprandiale.

Sia rivaroxaban che edoxaban possono essere usati per prevenire trombosi venosa durante interventi chirurgici.

Rivaroxaban è coagulante immediato, è stato proposto anche per la sindrome coronarica acuta (anche se eparina rimane farmaco più usato).

Antidoto -> Andexanet, è fatto 10 combinante, è in grado di inattivare i farmaci anticoagulanti orali inibitori del fattore 10.

#### **2. Inibitori diretti della trombina** ->

Dabigatran -> ha effetto dose risposta. Non c'è bisogno di monitorare. Può essere usato in alternati all'eparina durante gli interventi.

Ha un antidoto -> idarucizumab, è anticorpo monoclonale, lega con elevata affinità questi farmaci inattivandoli.

### - **FARMACI ANTITROMBOTICI** ->

Attività sia antiaggregante che anticoagulante. Inibiscono formazione di nuovi trombi. Hanno azione diretta sulla trombina

Hanno come target la trombina. La trombina è proteasi, prodotta Dal fegato ed è circolante come protrombina. Taglia fibrinogeno con formazione di fibrina. Può anche attivare fattori 5 e 8. La trombina è inibita da antitrombina e eparina. Ha struttura con triade catalitica e da 2 siti (esositi) ->

Sito 1 lega recettore sulla piastrina e per il fibrinogeno

Sito 2 lega eparina e fibrina

Trombina media sia aggregazione che coagulazione, quindi bloccando la trombina blocchiamo entrambi i processi

I farmaci antitrombotici sono le **irudine**, nascono da identificazione dell'irudina (proteina nella saliva della sanguisuga). Irudina ha 65 aa, porzione compatta idrofobica e coda idrofilica. Interagisce con la trombina sia a livello del sito catalitico sia a livello dell'esosito 1. Irudina è in grado di inibire trombina sia in fase fluida che legata al coagulo ( eparina legava solo in fase liquida, perché legava la trombina nel sito 2). Irudina può inibire aggregazione piastrinica, la ritarda in maniera dose dipendente. Irudina riduce la crescita di trombi, in modo superiore all'eparina

La prima irudina ricombinante è stata lepirudina, analoga con piccole modifiche rispetto all'irudina.

Esiste anche le bivalirudina, anche lei con attività antiaggregante e anticoagulante.

Gli inibitori diretti della trombina possono essere ->

Bivalenti: lepirudina, hanno azione sia sul sito catalitico sull'esosito 1

Monovalenti: gabivatran (?) hanno azione solo sul sito catalitico.

Questi inibitori diretti sono attivi sulla trombina sia in fase fluida che quando legata alla fibrina. Irudine Usate sia per la sindrome coronarica acuta che per la trombocitopenia Indotta da eparina. Lepirudina ha problema di immunogenicità. È stato dimostrato che per la sindrome coronarica acuta hanno la stessa azione dell'eparina per mortalità e efficacia, per la sicurezza le irudine sono più sicure.