

FARMACI ANTICOAGULANTI – ANTIPIASTRINICI - TROMBOLITICI

- Obiettivo della terapia con i farmaci anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici e trombolitici è (interferendo sul processo emostatico) di ridurre la morbilità e mortalità da patologie tromboemboliche.
- Il beneficio dei farmaci antitrombotici nel trattamento della trombosi e dell'embolismo è oggi ben documentato.
- La terapia con anticoagulanti è primariamente di tipo profilattico e può solo prevenire la formazione di un trombo o limitare la sua estensione e frammentazione (embolizzazione).
- I farmaci trombolitici, se somministrati precocemente, possono accelerare la lisi di un trombo preformato.

1

FARMACI ANTICOAGULANTI – ANTIPIASTRINICI - TROMBOLITICI

- Gli antiaggreganti piastrinici sono potenzialmente utili nel prevenire la formazione di trombi primariamente nelle arterie ma anche nella circolazione venosa.
- Particolare enfasi va posta nel riconoscimento dei pazienti a rischio di trombosi, nella diagnosi precoce e nel sollecito trattamento delle trombosi venose profonde (TVP)
- L'efficacia e la sicurezza degli anticoagulanti dipende dall'attenta regolazione dell'intensità della risposta farmacologica, infatti il margine tra terapia adeguata e rischio emorragico è relativamente ristretto. Ne consegue che i dosaggi vanno aggiustati a seconda del paziente da trattare.
- Nei pazienti in trattamento con farmaci anticoagulanti, antiaggreganti o trombolitici gli infermieri devono porre particolare attenzione nel rilevare segni e sintomi indicativi di eventi emorragici,

2

EMOSTASI: REGOLAZIONE

- La via coagulativa è altamente regolata
- Infatti solo un piccolo quantitativo di ogni enzima coinvolto nella via coagulativa è convertito nella forma attiva.
- Ogni millilitro di sangue contiene un potere coagulativo capace di coagulare tutto il sangue in 15 secondi.

3

TROMBOSI

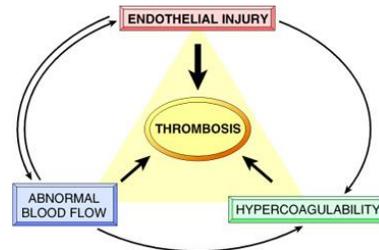
- Coagulazione del sangue che avviene nel tempo e nel luogo sbagliato
- Trombosi venosa: Trombi che contengono poche piastrine e molti GR
- Trombosi arteriosa: Composti prevalentemente da piastrine

4

Trombosi arteriosa

- Più comune causa di morte nei paesi industrializzati
 - L'infarto del miocardio dovuto ad occlusione trombotica di un'arteria coronarica è la prima causa di morte

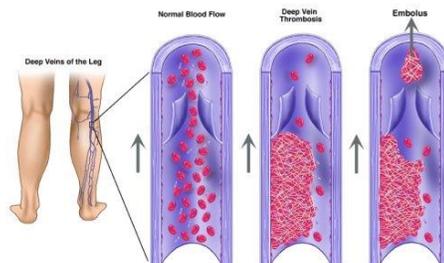
- Danno endoteliale da:
 - **Aterosclerosi**
 - Iperensione
 - Ipercolesterolemia
 - Radiazione
 - Endotossine (infezione batterica)



5

Trombo venoso

- Principalmente si verifica nelle vene superficiali o profonde (TVP) della gamba
- Trombi superficiali
 - Gonfiore e dolore
 - Raramente embolizzano
- TVP
 - Dolore, rossore e gonfiore
 - Asintomatici nel 50% casi



6

CAUSE DI TROMBOSI

Ereditarie

Fattore V di Leiden
Deficit di Antitrombina III
Deficit di proteina C
Deficit di proteina S
Omocisteinuria

Acquisite

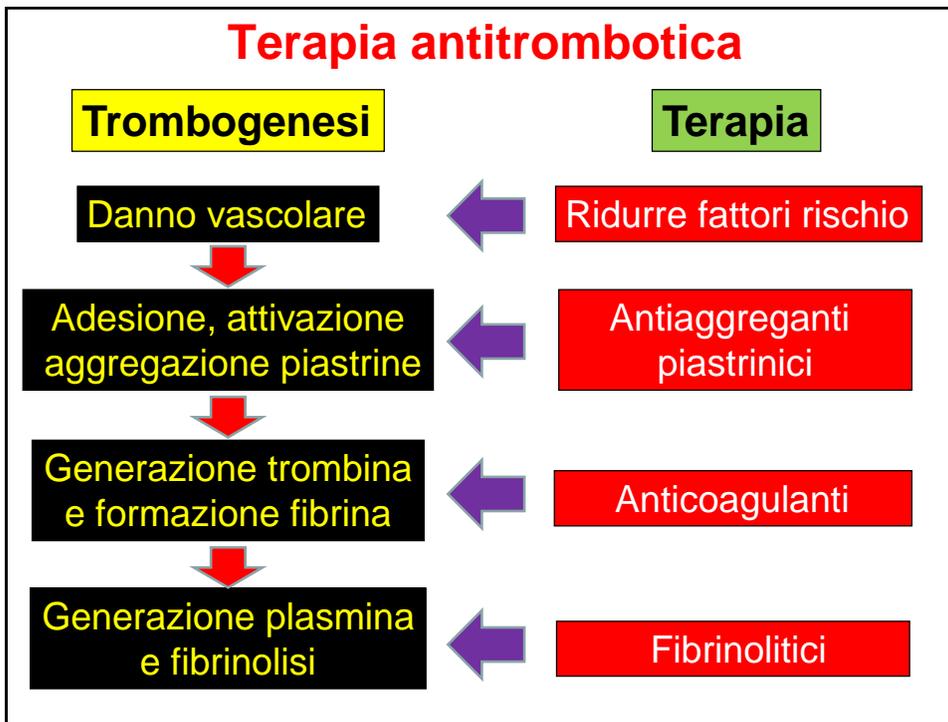
LES
Neoplasie
Malattie ematologiche
Diabete Mellito
Scompenso Cardiaco
Gravidanza
Postoperatorio
Immobilizzazione

7

Formazione di un trombo

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

8



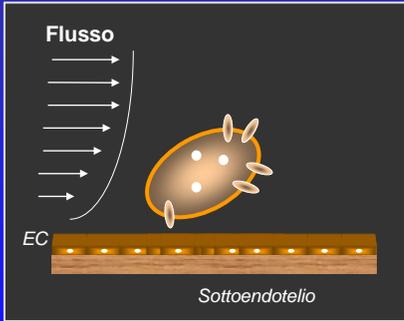
9

- ## 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

10

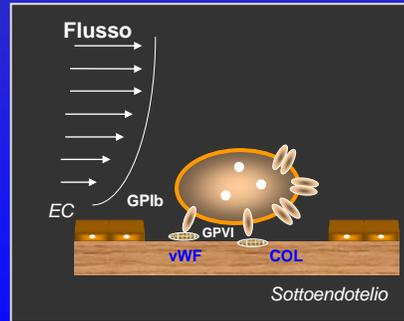
Ruolo delle piastrine nella formazione di un trombo

CONDIZIONI FISIOLOGICHE



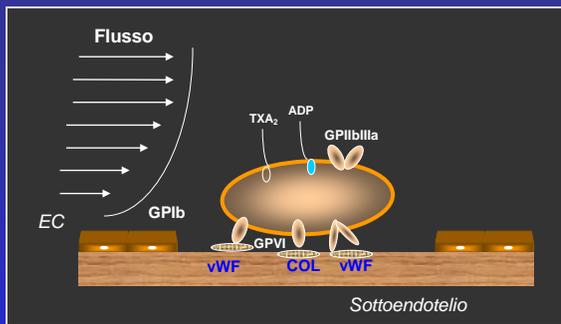
LESIONE VASCOLARE

1) Adesione

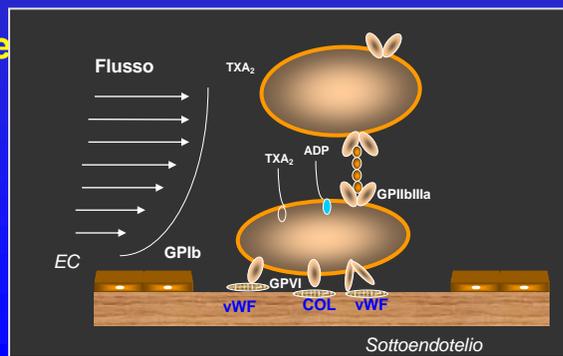


11

2) Attivazione

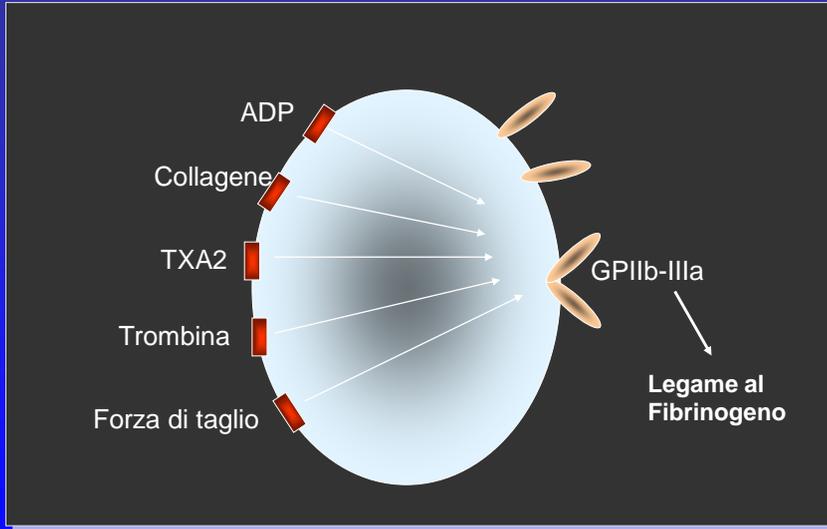


3) Aggregazione



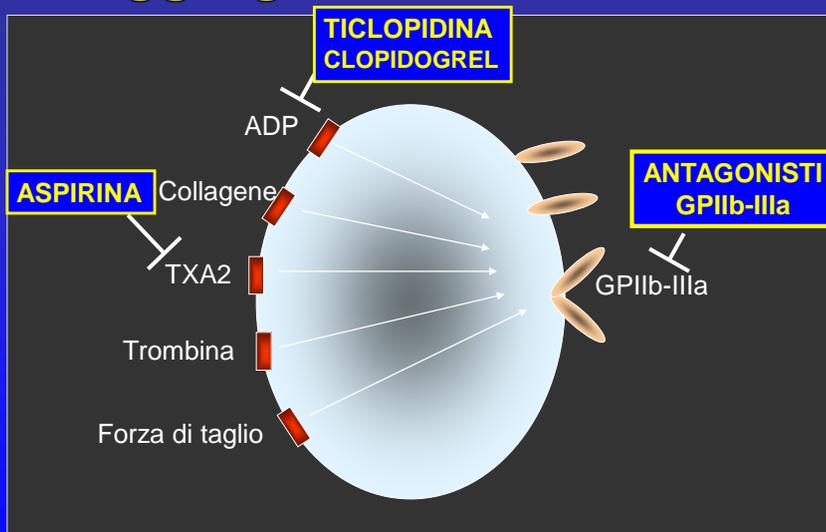
12

Meccanismi di attivazione



13

Principali farmaci antiaggreganti



14

ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

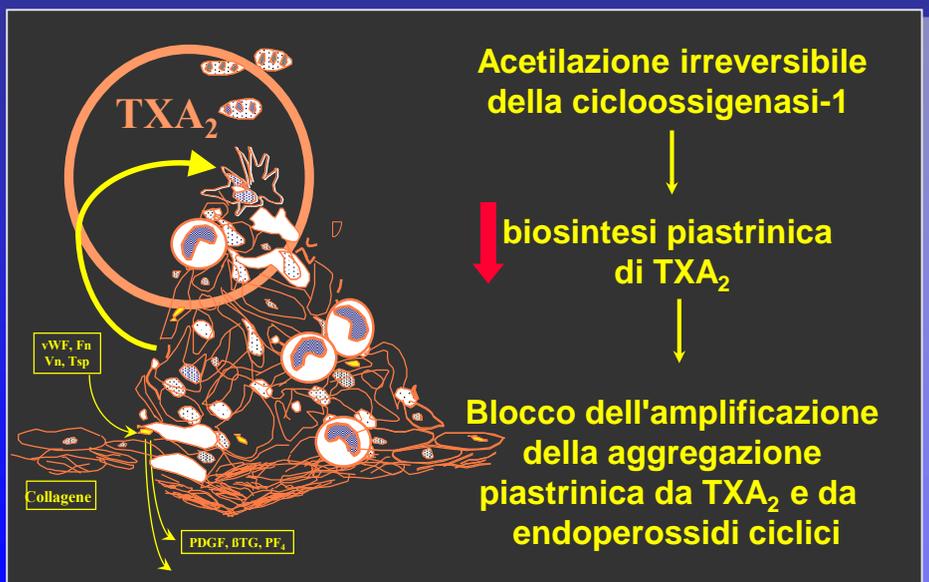
➤ Aspirina (ac. acetilsalicilico)

(Ascriptin, Cardioaspirin, Cardirene, Aspirinetta)

- L'aspirina esplica la sua azione antiaggregante bloccando la sintesi del trombossano A₂ (aggregante piastrinico).
- Il massimo effetto antiaggregante si ottiene con dosi da 75 a 325 mg/die.
- Dosi superiori sono potenzialmente meno efficaci in quanto si aumenta l'inibizione della prostaciclina (antiaggregante piastrinico), inoltre dosi superiori incrementano la tossicità.

15

L'Aspirina: meccanismo



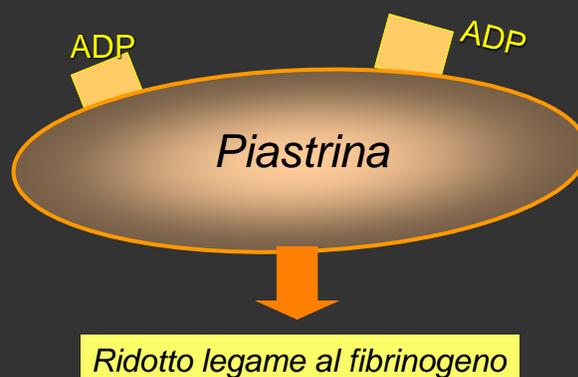
16

Meccanismo e limiti dell' aspirina

- ❖ L'aspirina è l'unico FANS utilizzato come antiaggregante in quanto è l'unico che provoca inibizione **irreversibile** della cicloossigenasi, la cui conseguenza a livello delle piastrine (prive di nucleo e che quindi non possono sintetizzare COX) è una inibizione dell'attività del TXA₂ che permane per ~10 giorni (emivita piastrinica)
- ❖ Non inibisce l'aggregazione indotta da agenti che non utilizzano il metabolismo dell'ac. arachidonico
- ❖ Ipersensibilità e "resistenza"
- ❖ Sanguinamenti gastrointestinali
- ❖ Interazioni con altri farmaci con aumento rischio emorragico

17

Clopidogrel e Ticlopidina



- Inibizione irreversibile e selettiva del legame dell'ADP al suo recettore

18

ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

➤ Tienopiridine (ticlopidina, clopidogrel)

- Inibiscono in modo irreversibile e selettivo il **P2Y12**, recettore piastrinico per l'ADP
- Sono profarmaci
- Possono essere usati in associazione con l'aspirina

▪ Effetti collaterali:

Reazioni cutanee, disordini gastrointestinali e di carattere emorragico, alterazione della crasi ematica (leucopenia, granulocitopenia, ecc.)

19

ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

➤ Ticlopidina

(Anagregal, Aplaket, Tiklid, ecc.)

- Impedisce il legame del fibrinogeno alle piastrine attivate. Somministrata per via orale.
- Gli effetti avversi più importanti, oltre il rischio emorragico, sono nausea e diarrea (circa 10% dei pazienti) e le gravi reazioni ematologiche (neutropenia, porpora trombocitopenica)
- Dose solita 250 mg due volte al giorno

20

ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

➤ Clopidogrel

(Iskover, Plavix, ecc.)

- Appartiene alla stessa famiglia della ticlopidina, minori effetti a carico della crasi ematica.
- Profarmaco: la frazione attiva (via CYP2C19) è circa il 3% della dose somministrata. Problema interazioni con inibitori dei CYP

21

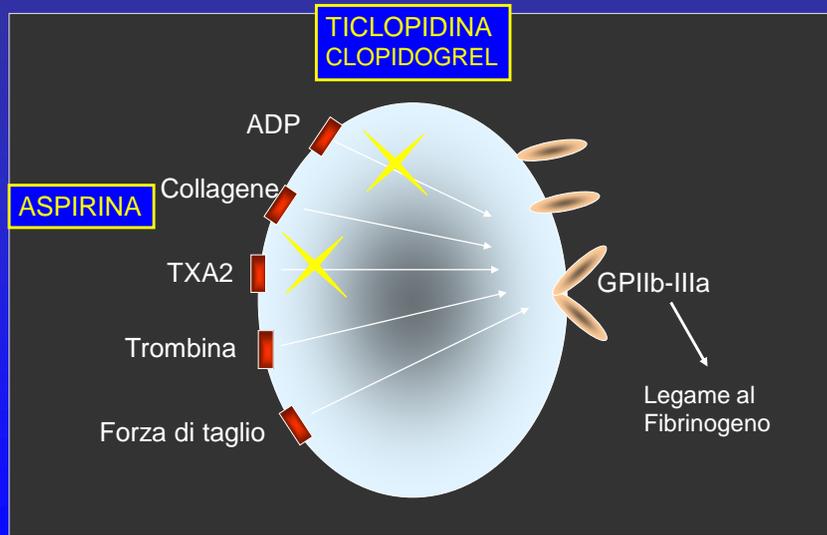
ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

➤ Prasugrel (Efiel®)

- Ticagrelor (Brilique®) **non** è una tienopiridina e **non** è un profarmaco, però ha lo stesso meccanismo d'azione delle tienopiridine

22

Attivazione piastrinica



23

ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

➤ Antagonisti del recettore della glicoproteina IIb/IIIa

il legame della glicoproteina al suo recettore è necessario per il legame del fibrinogeno alle piastrine

- Abciximab (Reopro)
- Tirofiban (Aggrastat)
- Eptifibatide (Integrilin)

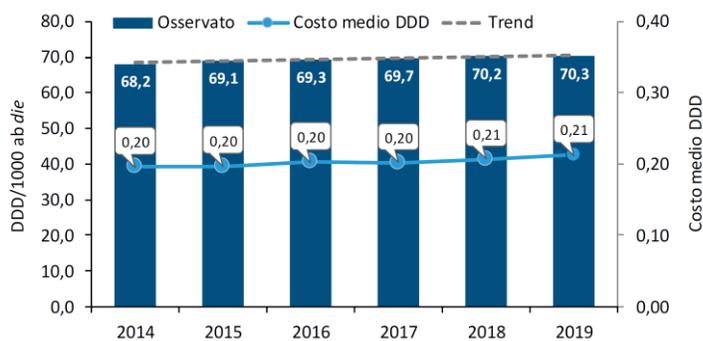
24

Indicazioni per la terapia antiaggregante

- Prevenzione secondaria dell'infarto miocardico (ASA, clopidogrel)
- Prevenzione dell'infarto miocardico in pazienti con angina stabile o vasculopatie periferiche, soprattutto in quei pazienti con molti fattori di rischio (ASA, clopidogrel)
- Prevenzione dell'ictus e dei TIA (ASA spesso in associazione con dipiridamolo)
- Dopo fibrinolisi o angioplastica percutanea (Abciximab ed altri inibitori dei recettori GPIIb/IIIa)

25

Figura 3.5.3a. Antiaggreganti, andamento temporale del consumo (2014-2019)



- la prevalenza d'uso nella popolazione è di poco superiore al 9%, con un valore superiore negli uomini (9,7% verso 8,7% nelle donne), e raggiunge il 45% negli uomini di età superiore a 75 anni. In media ogni utilizzatore è trattato per circa 9 mesi, metà dei pazienti rimane in terapia per oltre 10 mesi e un paziente su dieci riceve una sola prescrizione.

L'uso dei Farmaci in Italia
Rapporto Nazionale. Anno 2019

26

Tabella 3.5.3a. Antiaggreganti, consumo (DDD/1000 abitanti *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2019

Sottogruppi e sostanze	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Δ % 19-18
Antiaggreganti piastrinici esclusi gli inibitori P2Y12	55,6	56,1	56,0	56,3	56,4	56,3	-0,2
Inibitori del recettore piastrinico P2Y12	12,0	12,4	12,6	12,5	12,9	13,0	0,3
Ticagrelor	0,5	0,6	0,7	0,8	1,0	1,1	13,1
Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,3
Antiaggreganti	68,2	69,1	69,3	69,7	70,2	70,3	0,1
clopidogrel	7,1	8,1	8,8	9,3	10,2	10,7	4,5
acido acetilsalicilico	43,6	44,4	44,5	45,1	45,3	45,4	0,2
ticagrelor	0,5	0,6	0,7	0,8	1,0	1,1	13,1
treprostinil	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,9
clopidogrel/acido acetilsalicilico	1,3	1,5	1,6	1,8	1,9	2,0	6,7
iloprost	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
lisina acetilsalicilato	7,9	7,7	7,6	7,4	7,3	7,1	-2,2
ticlopidina	4,7	4,0	3,5	3,0	2,6	2,2	-14,8
selexipag	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	248,7
acido acetilsalicilico/magnesio idrossido/algeldrato	2,7	2,4	2,2	2,0	1,8	1,6	-9,6

L'uso dei Farmaci in Italia
Rapporto Nazionale. Anno 2019

27

Antiaggreganti e anticoagulanti

- Il consumo di antiaggreganti e anticoagulanti negli ultimi 6 anni è stabile e si attesta nel 2018 a 94 DDD; i nuovi anticoagulanti orali sono la categoria con il maggior incremento rispetto all'anno precedente (+27,6%), seguiti da ticagrelor (+14,7%) e da clopidogrel da solo o in associazione (+9,7%); gli antiaggreganti piastrinici con 58,9 DDD sono la categoria più utilizzata e con un'elevata differenza di uso a livello regionale;
- l'andamento dell'uso dei Nao si conferma anche a livello delle singole sostanze, infatti apixaban, rivaroxaban, dabigatran ed edoxaban sono le molecole con la maggiore variazione rispetto al 2017;
- i farmaci a brevetto scaduto rappresentano il 61,8% delle dosi e il 14,6% della spesa della categoria, di cui solo un terzo è relativo a prodotti equivalenti;
- la variabilità regionale passa da 70,8 DDD della P.A. di Bolzano alle 115,9 DDD dell'Emilia Romagna, Regione con il minor costo medio per giornata di terapia, mentre la Lombardia è quella con il costo più elevato.

28

Tabella 5.2.6c. Antiaggreganti e anticoagulanti, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2018

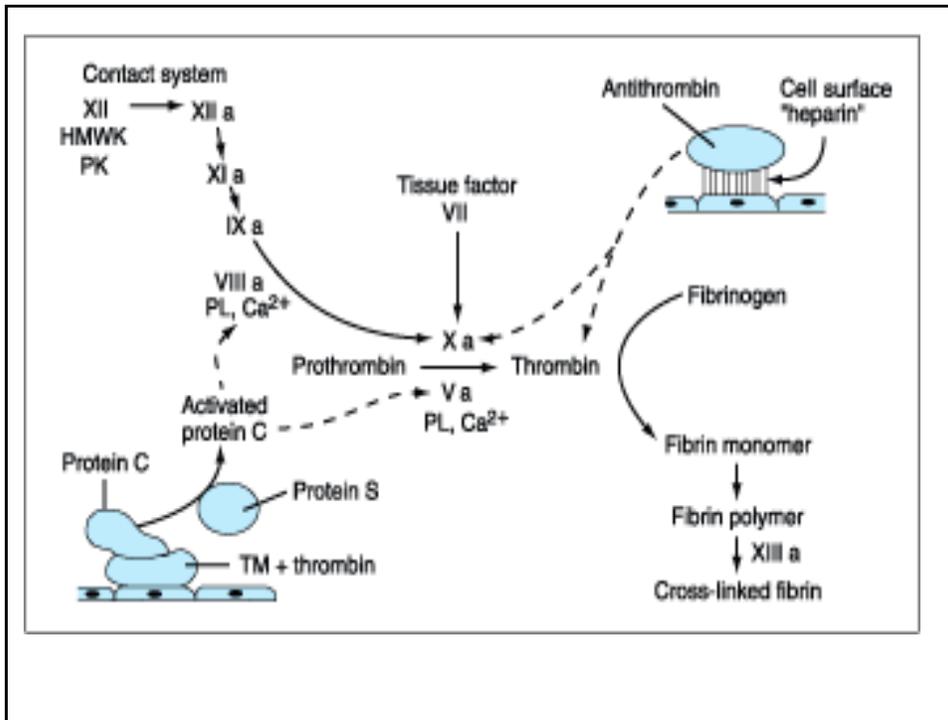
Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 18-17	DDD/1000 ab die	Δ % 18-17
Nuovi anticoagulanti orali	7,36	17,8	9,4	27,6
Eparine a basso peso molecolare	4,24	-13,1	8,9	-3,8
Antiaggreganti piastrinici escl clopidogrel, prasugrel e ticagrelor	2,21	2,3	58,9	-0,7
Clopidogrel da solo o in associazione	1,15	4,5	10,2	9,7
Antiaggreganti con effetto vasodilatatore	0,92	2,8	<0,05	-0,9
Ticagrelor	0,86	15,2	1,0	14,7
Fondaparinux	0,27	-3,2	0,5	-2,0
Antagonisti della vitamina k	0,19	-10,1	4,6	-10,1
Eparina	0,16	-4,0	0,4	-5,5
Prasugrel	0,09	-20,0	0,2	-24,5
Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa	0,06	-42,3	<0,05	-12,4
Antitrombina III	0,04	-25,0	<0,05	-10,9
Antiaggreganti e anticoagulanti	17,56	3,5	94,0	1,8
enoxaparina	3,09	-12,9	7,2	-1,8
apixaban	2,68	13,8	3,0	28,0
rivaroxaban	2,17	13,4	3,2	14,6
dabigatran	1,50	-5,5	2,2	21,0
acido acetilsalicilico	1,16	-0,1	45,3	0,4
clopidogrel	1,15	4,5	10,2	9,7
edoxaban	1,01	>100	1,0	>100
ticagrelor	0,86	15,2	1,0	14,7
nadroparina calcica	0,80	-12,0	1,1	-8,2
treprostinil	0,63	3,5	<0,05	3,2

29

EMOSTASI SECONDARIA

- Subito dopo che si è formato il tappo piastrinico viene attivata la cascata coagulativa.
- Questa porta alla conversione del fibrinogeno in fibrina.
- Questa via è regolata da cofattori cellulari e plasmatici.

30



31

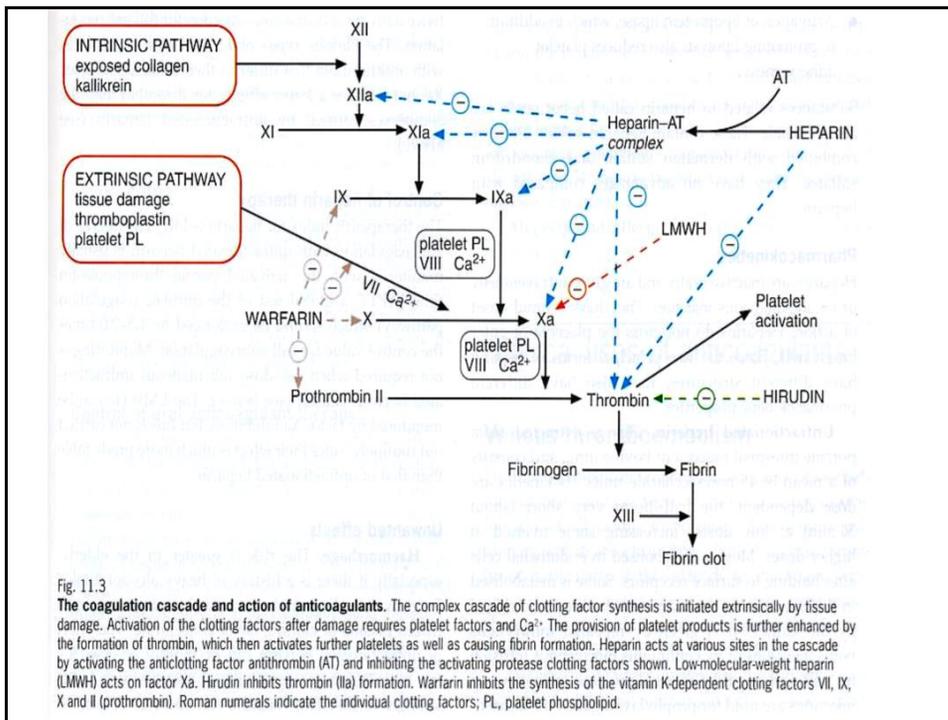


Fig. 11.3

The coagulation cascade and action of anticoagulants. The complex cascade of clotting factor synthesis is initiated extrinsically by tissue damage. Activation of the clotting factors after damage requires platelet factors and Ca²⁺. The provision of platelet products is further enhanced by the formation of thrombin, which then activates further platelets as well as causing fibrin formation. Heparin acts at various sites in the cascade by activating the anticoagulating factor antithrombin (AT) and inhibiting the activating protease clotting factors shown. Low-molecular-weight heparin (LMWH) acts on factor Xa. Hirudin inhibits thrombin (IIa) formation. Warfarin inhibits the synthesis of the vitamin K-dependent clotting factors VII, IX, X and II (prothrombin). Roman numerals indicate the individual clotting factors; PL, platelet phospholipid.

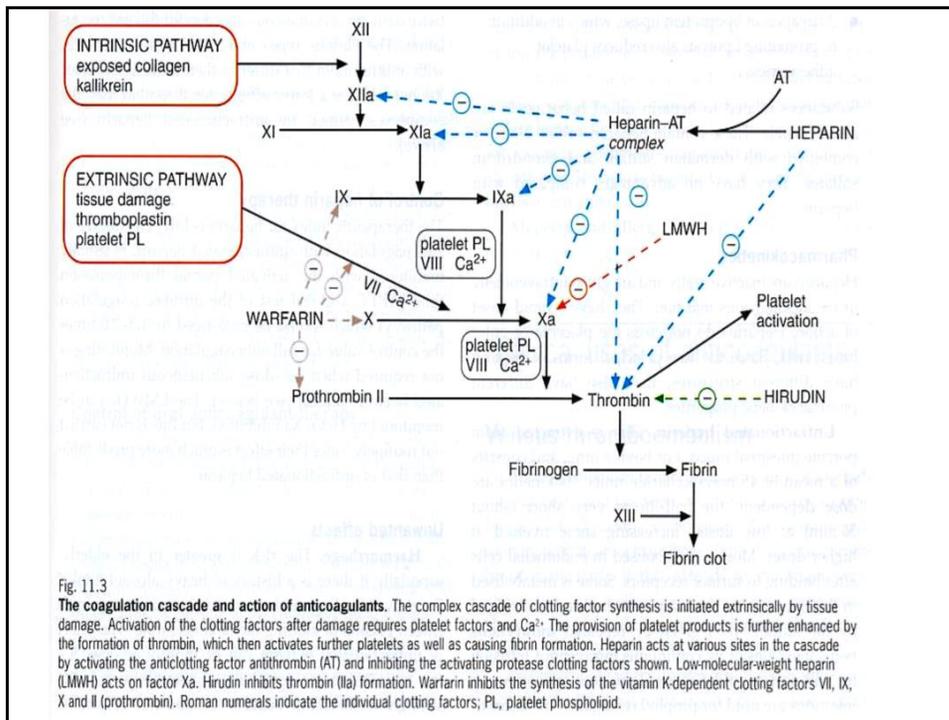
32

EPARINA STANDARD

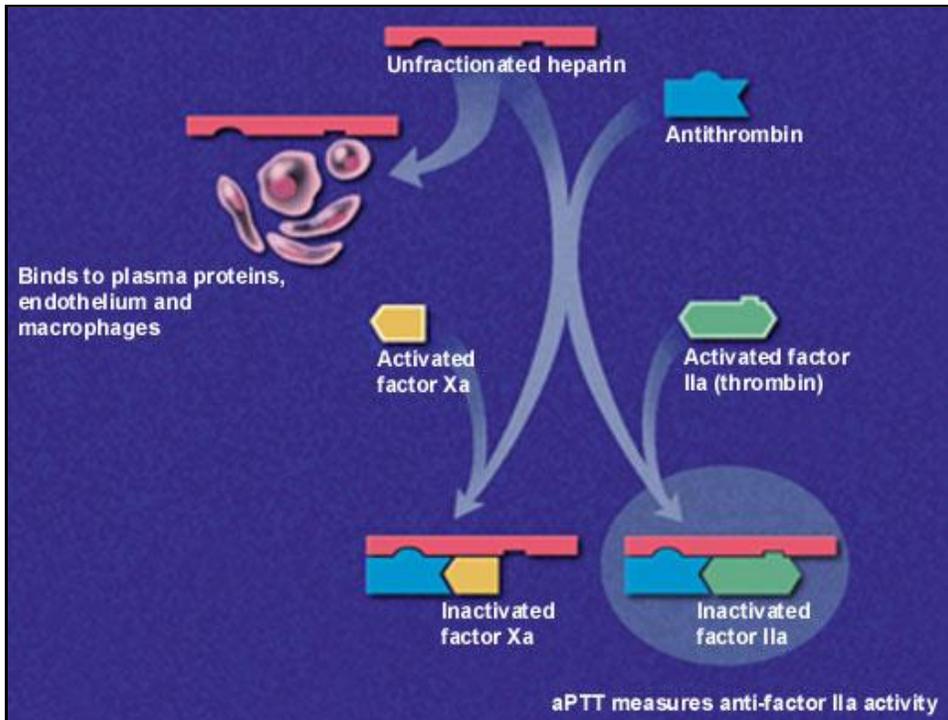
Calciparina, Eparical, Reoflus, Ateroclar, Clarisco, ecc.

- Mucopolisaccaride acido ad alto peso molecolare. L'eparina convenzionale viene estratta dall'intestino del maiale o dal polmone bovino. Nei preparati commerciali si trova sotto forma di sale sodico o calcico.
- L'eparina viene misurata in Unità mediante dosaggio biologico (1 unità di eparina è quella quantità che impedisce ad 1 ml di plasma di montone di coagulare, per 1 ora, dopo aggiunta di 0.2 ml di CaCl₂ all'1%).
- L'eparina agisce aumentando l'effetto dell'inibitore plasmatico ANTITROMBINA III. L'antitrombina III inibisce diversi fattori della coagulazione in particolare la trombina (fatt. IIa) e il fattore Xa. Il legame dell'eparina con l'antitrombina aumenta di 1000 volte la velocità della reazione trombina-antitrombina

33



34



35

EPARINA STANDARD

- L'eparina standard non viene assorbita per via orale e si somministra per via endovenosa (bolo o infusione) o sottocutanea.
- Quando somministrata per e.v. l'azione anticoagulante dell'eparina compare immediatamente, quando si somministra per via s.c. l'insorgenza dell'azione è ritardata di 1-2 ore.
- Non supera la barriera emato-encefalica e difficilmente quella placentare, pertanto l'eparina non è controindicata durante la gravidanza.
- La terapia con eparina standard per via e.v. va monitorizzata tramite la misurazione del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT). I valori normali di aPTT sono generalmente tra i 24 e 37 secondi (possono variare da pz a pz). Durante terapia con eparina l'aPTT deve essere mantenuto in un range di 1,5-2,5 volte i valori di controllo.

36

EPARINA STANDARD

- Oltre ai fenomeni emorragici, che sono i principali e più frequenti (5-20%) eventi avversi dell'eparina, altre reazioni avverse da ricordare sono: trombocitopenia, febbre, orticaria, alopecia transitoria, iperlipidemia, priapismo, alterazioni test epatici. Più raramente può provocare asma, riniti, reazioni anafilattiche ed osteoporosi (solo a dosi elevate)
- Si ricorda che pazienti a maggior rischio emorragico sono quelli con età superiore ai 60 anni, con patologie concomitanti, forti bevitori di alcool.
- Nel caso di emorragie da eparina generalmente può essere sufficiente interrompere la terapia, tuttavia nei casi più gravi si può somministrare l'antagonista chimico specifico: il **solfato di protamina**

37

Eparine a basso peso molecolare (EBPM)

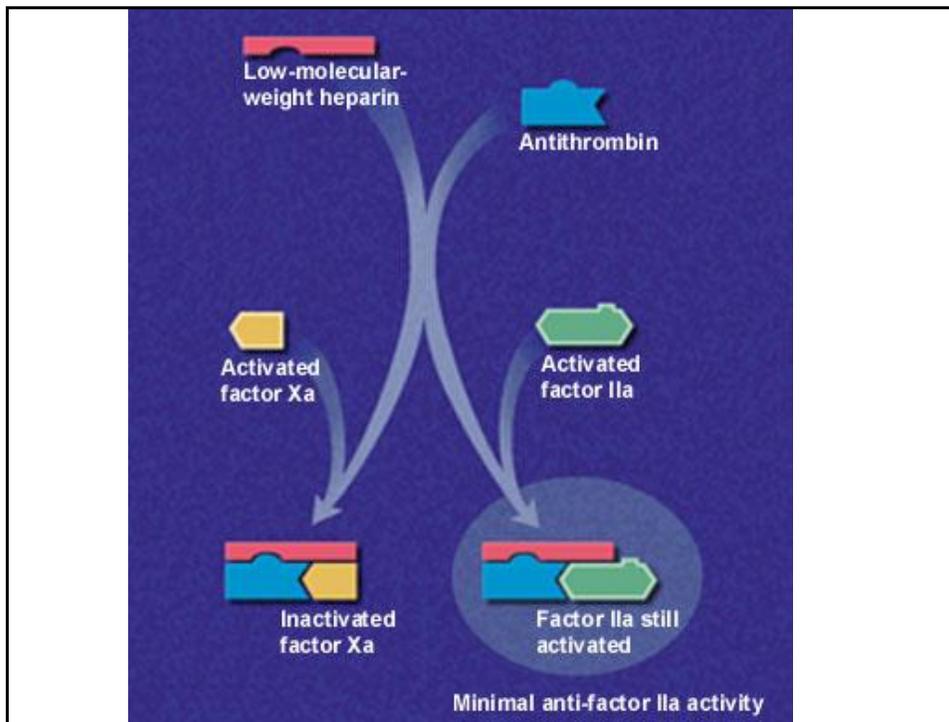
- Dalteparina (Fragmin®)
- Enoxaparina (Clexane®)
- Nadroparina (Fraxiparina®, Fraxodi®, Seledie®, Seleparina®)
- Parnaparina (Fluxum®)
- Reviparina (Clivarina®)
- Bemiparina (Ivor®)

38

EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE

- Le eparine a basso peso molecolare sono isolate dall'eparina standard. Differiscono da questa sia per le proprietà farmacocinetiche che per il meccanismo d'azione (azione solo sul fattore Xa).
- Si somministrano per via sottocutanea. Hanno un'emivita più lunga rispetto all'eparina standard e questo riduce il numero di iniezioni/die (generalmente una o due al giorno).
- Con le eparine a basso peso molecolare non è necessario monitorare il tempo di tromboplastina parziale.
- Dimostrano pari efficacia rispetto all'eparina standard ma con minore rischio di eventi emorragici.

39



40

Sintesi differenze eparina vs EBPM

Caratteristica	UFH	EBPM
Peso molecolare	15.000	5.000
Attività anti-X _a /anti-II _a	1/1	2-4/1
Monitoraggio aPTT	SI	NO
Inattivazione Xa legato alle piastrine	NO	SI
Biodisponibilità	20%	90%
Clearance dose dipendente	SI	NO
Emivita eliminazione	30-150 min	2-5 volte più lunga

41

EPARINA

Usata per:

- **Trattamento (iv, eparina standard)**
 - Trombosi Venosa Profonda
 - Embolia Polmonare
- **Profilassi (sottocutanea, eparina BPM)**
 - Trombosi Venosa Profonda
 - Embolia Polmonare
 - Post-PTCA

42

ANTICOAGULANTI ORALI

- Appartengono alla famiglia dei cumarinici. Il meccanismo d'azione consiste nel blocco dell'attivazione della vitamina K a livello epatico e impedendo quindi la sintesi dei fattori della coagulazione vitamino-K dipendenti
- **Warfarin (Coumadin)**
- L'azione anticoagulante non è immediata ma si osserva dopo 36-72 ore. La durata dell'effetto è di 2-5 giorni. Non possono essere usati per una coagulazione immediata del paziente ma sono utilizzati per terapie a lungo termine
- I livelli terapeutici si valutano con l'International Normalized Ratio (INR).

43

Warfarin e INR

- La prima tappa è misurare il tempo di protrombina (PT), che viene misurato aggiungendo calcio e tromboplastina tissutale al plasma del paziente (dopo centrifugazione per eliminare le piastrine). Il PT normale è di circa 12 secondi. L'INR si calcola secondo la seguente formula che tiene in considerazione l'indice di sensibilità della tromboplastina impiegata (ISI), in modo da potere normalizzare i dati tra laboratori diversi:

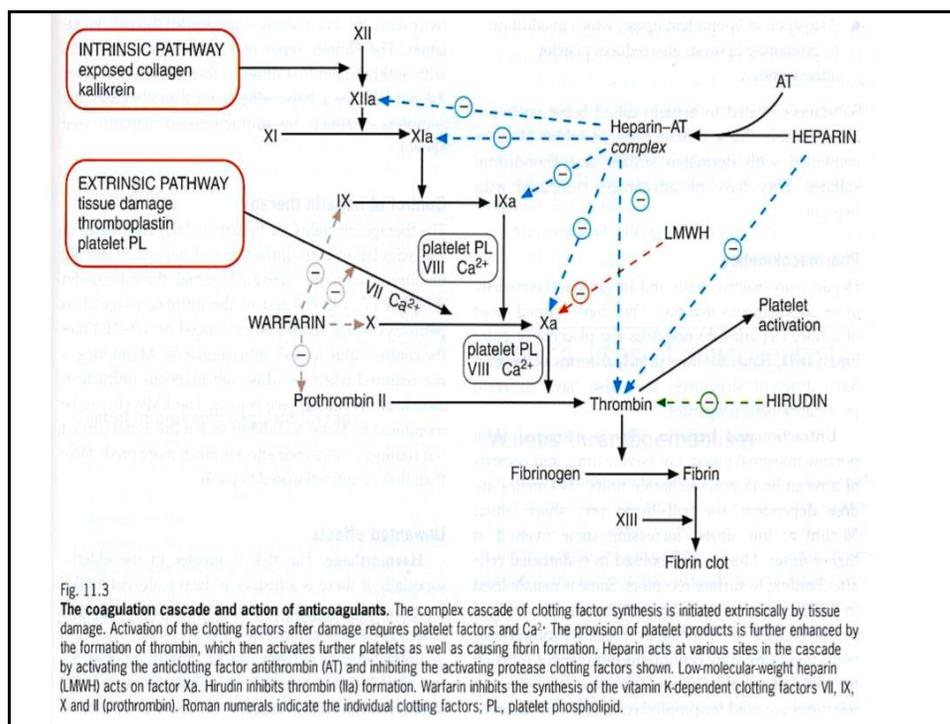
$$\text{INR} = \left(\frac{\text{PT}_p}{\text{PT}_c} \right)^{\text{ISI}}$$

44

Warfarin (anticoagulante orale)

- Blocca la sintesi dei fattori della coagulazione vit. K dipendenti (II, VII, IX, X)
- Il INR (international normalized ratio, una misura standardizzata del tempo di protrombina-TP) deve essere tra 2 e 4 (TP 1.5 –2 quello normale)
- Effetto collaterale grave: sanguinamento, emorragie. Antidoto: vit.K, ma poiché occorrono circa 24h per la “de novo” sintesi dei fattori vit.K dipendenti, trasfusioni.

45

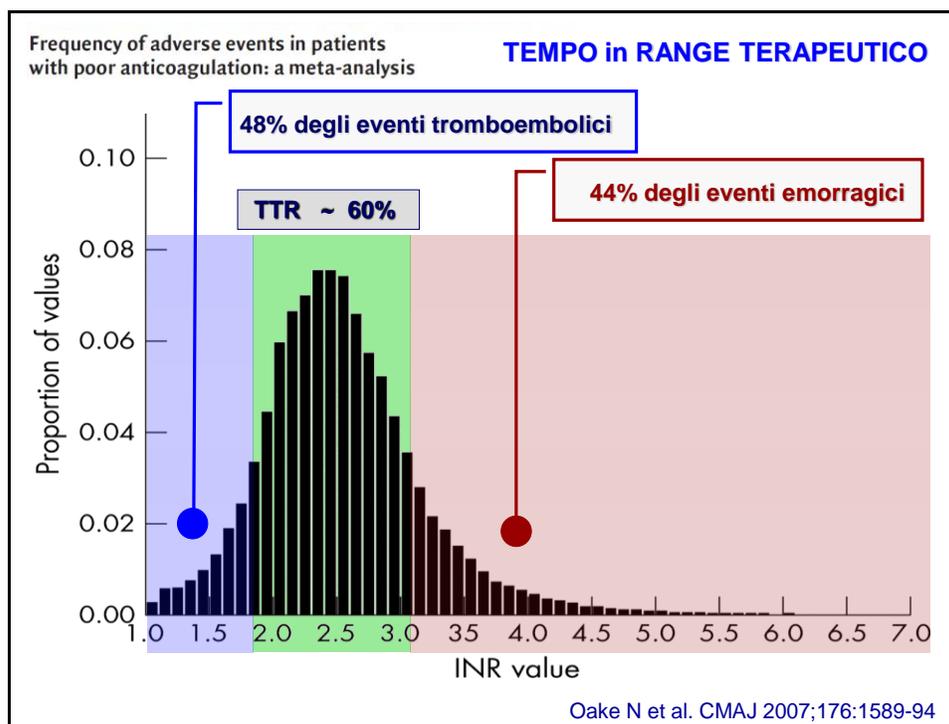


46

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.

47



48

Indicazioni terapeutiche Warfarin

- Profilassi trombotica venosa profonda ed embolismo polmonare
- Tromboprofilassi in chirurgia ortopedica (femore, bacino) e nella fibrillazione atriale
- Profilassi trombotica nei pazienti con valvole cardiache
- Onset: dopo almeno 24h
- Durata: 3-5 die

49

Effetti collaterali warfarin

- Effetto collaterale grave: sanguinamento, emorragie (5%). Antidoto: vit.K, ma poiché occorrono circa 24h per la “de novo” sintesi dei fattori vit.K dipendenti, trasfusioni.

50

Effetti collaterali warfarin

- L'effetto è potenziato da antiaggreganti e da tutti i farmaci che spiazzano il warfarin dalle proteine plasmatiche (il warfarin si lega per il 95-98%).
- Una volta spiazzato dalle proteine plasmatiche è metabolizzato più rapidamente con una perdita di efficacia
- Ha un alto volume di distribuzione e non può essere somministrato nel I°trimeste di gravidanza (teratogeno)

51

Interazioni warfarin

Potenziano azione warfarin

- Inibitori enzimi citocromo P450 es. (cimetidina, cotrimoxazolo, imipramina, amiodarone)
- Antiaggreganti (aspirina, etc.)
- Cefalosporine III generazione
- Farmaci con elevato legame proteico (FANS)
- Farmaci riducenti la disponibilità vitamina K
- Malattie epatiche, ipertiroidismo (↑ metabolismo basale)

Inibiscono azione warfarin

- Vitamina K in nutrizione enterale
- Diuretici
- Ipotiroidismo
- Induttori enzimi citocromo P450 (rifampicina, fenitoina, carbamazepina, etc.)

52

Table 2. Confirmed Clinical VTE Rates After Hip or Knee Surgery: Historical (No Prophylaxis) vs Modern (With Prophylaxis) Rates*

Operation	VTE Prophylaxis	No. of Patients	DVT, %	Any PE, %	Fatal PE, %
Historical Rates					
Total hip replacement ²⁴	None†	2020‡	NR	11.1	1.9
Total knee replacement ²⁵	None†	152	NR	2.0	0.7
Hip fracture surgery ²⁴	None†	729	NR	11.2	7.5
Modern Era Rates					
Total hip replacement ²⁶	Warfarin sodium	1495	2.9	0.8	0.1
	LMWH	1516	2.6	1.0	0.1
Total knee replacement ²⁷	Cohort study; heparin, warfarin, mechanical	24 059	1.4§	0.8	NR
Total knee replacement ²⁸	Cohort study; LMWH	842	2.7§	NR	0.4
Hip fracture surgery ²⁹	Aspirin + heparin, LMWH, ES	6679	1.0	0.7	0.3
	Placebo + heparin, LMWH, ES	6677	1.5	1.2	0.6

Abbreviations: DVT, deep venous thrombosis; ES, elastic stockings; LMWH, low-molecular-weight heparin; NR, not reported; PE, pulmonary embolism; VTE, venous thromboembolism.

*Data for symptomatic DVT and PE as reported in referenced trials. Symptomatic events were detected, in most cases, at 3 months' postoperative follow-up.

†No pharmacologic prophylaxis. Mechanical prophylaxis, primarily stockings, was used to varying extent in historical trials.

‡Excluding trials in which objective criteria were used for PE detection.

§Reported as proximal DVT or PE.

Hyers, *Arch Intern Med*, **163**, 759-768, 2003

53

**Nuovi anticoagulanti orali
(NAO)**

ormai chiamati

**Anticoagulanti Orali Diretti
(DAO)**

54

Obiettivi nello sviluppo di Nuovi Anticoagulanti Orali

- ✓ assenza interazioni con cibo e farmaci
- ✓ effetto dose risposta prevedibile
- ✓ possibilità di somministrazione a dosi fisse senza monitoraggio di laboratorio
- ✓ semplificare terapia anticoagulante a lungo termine
- ✓ costo ragionevole

55

Incidenza Fibrillazione Atriale (FA)

- ❑ Incidenza FA: 2,4 nuovi casi ogni 1000 persone (> con età)
- ❑ Prevalenza FA: 1-2% della popolazione generale
- ❑ Aumento del rischio tromboembolico di 5 volte: varia da 0,4% a 12% a seconda del profilo di rischio del paziente
- ❑ Fattori di rischio e disturbi Cardiovascolari (CV) o non CV, che incrementano il rischio di complicanze (ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca congestizia, valvulopatie, disfunzione del nodo SA, pericardite, cardiomiopatie)
- ❑ Cause extracardiache di FA (diabete mellito, patologie polmonari, ipertiroidismo, obesità, abuso di alcol e fumo)

56

Profilassi del rischio tromboembolico con warfarin nella FA

- ❑ Riduzione del 68% del rischio di ictus e del 33% della mortalità rispetto ai non trattati con warfarin
- ❑ Riduzione del rischio di ictus del 40% rispetto alla terapia antiaggregante
- ❑ Associazione Clopidogrel+ASA proposta solo quando l'impiego del warfarin è difficoltoso

57

Antivitamina K – non selettivi

Limiti

- ✓ frequente monitoraggio
- ✓ finestra terapeutica ristretta
- ✓ insorgenza d'azione lenta (3-6gg)
- ✓ molte interazioni con farmaci e alimenti
- ✓ variabile sensibilità e resistenza al warfarin
- ✓ sospensione prima di procedura chirurgica difficoltosa
- ✓ emivita lunga
- ✓ età è un ulteriore fattore di rischio di sanguinamento

Benefici

- ✓ Reversibilità: possibile
- ✓ scarsi effetti collaterali
- ✓ costo molto basso

Nella pratica clinica tali limiti si traducono in

- ✓ sottoutilizzo degli AVK
- ✓ inadeguata anticoagulazione
- ✓ frequenti interruzioni del trattamento

58

Nuovi Anticoagulanti Orali - meccanismo d'azione selettivo

Inibizione della Trombina

✓ Dabigatran (Pradaxa)

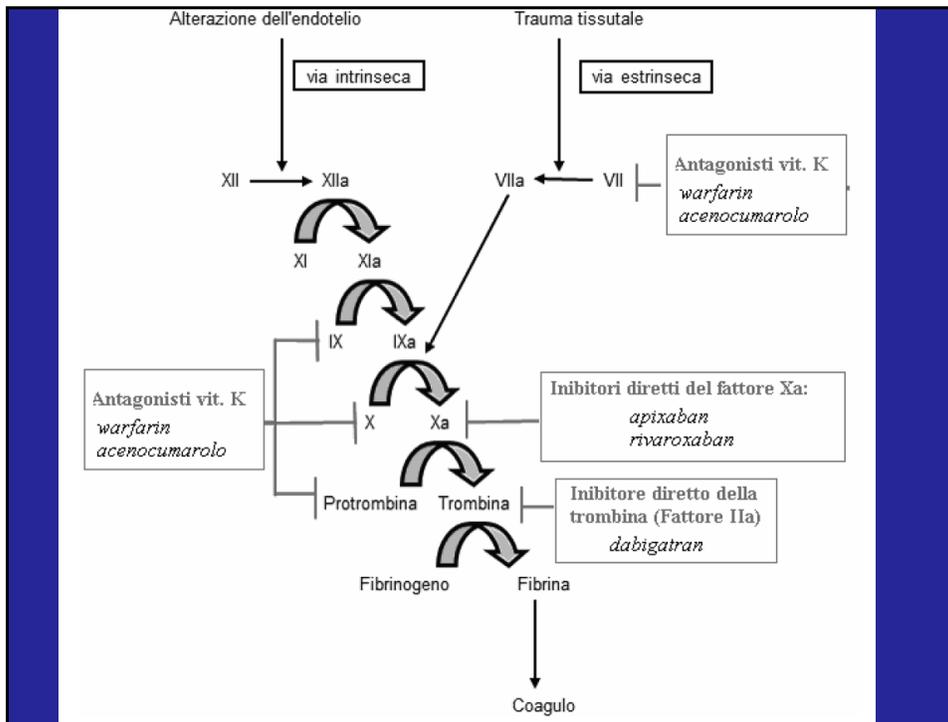
Inibizione del Fattore Xa

✓ Rivaroxaban (Xarelto)

✓ Apixaban (Eliquis)

✓ Edoxaban (Lixiana)

59



60

Tab. 3 Caratteristiche farmacologiche a confronto di AVK e NAO^{1,2,3}

	AVK	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	fatt. vit. K dip: (VII, IX, X, II)	fatt. IIa (trombina)	fatt. Xa	fatt. Xa	fatt. Xa
Pro farmaco	no	si	no	no	no
Biodisponibilità	elevata	3-7%	66% a digiuno 100% coi pasti	50%	62%
Eliminazione renale	60-90% inattivo	80-85%	33%	27%	35%
Dializzabilità	--	Si	Parziale	No	No
Metabolizzazione da citocromo CYP3A4	Si	No	Si (32%)	Si (15%)	<10%
Effetto del cibo sull'efficacia	forte	assente	presente (assumere col pasto)	assente	assente
Emivita Plasmatica T1/2	8-11 h (aceno-cumarina) 20-60 h (warfarin)	12-17 ore	5-9 ore (giovane) 11-13 ore (anziano)	8-15 ore	10-14 ore
Dosi giornaliere	1	2	1	2	1
Legame (%) con le proteine plasmatiche	98	35	85	90	55
Tmax (h) per raggiungere il picco di concentrazione	~ 72 (warfarin)	~ 2	2-4	1-4	1-2
Tempo medio scomparsa di effetto (con normale funzione renale)	3-5 giorni	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h

61

PROPRIETÀ	WARFARIN	NAO
Inizio effetto	Lento	Rapido
Posologia	Variabile	Fissa
Effetto dei cibi	Sì	No
Interazioni	Molte	Poche
Monitoraggio	Sì	No
Conclusione effetto	Lungo	Breve

62

Vantaggi dei NAO rispetto al warfarin

- ✓ Efficacia almeno pari a quella del warfarin nel prevenire ictus e altri eventi tromboembolici nei pazienti con FA.
- ✓ Riduzione di ictus emorragico del 40-70%
- ✓ Riduzione della mortalità di circa il 10%
- ✓ È possibile ridurre le dosi in pazienti che lo necessitano
- ✓ Non necessitano di monitoraggio né di aggiustamenti di dosaggio
- ✓ Rapido inizio d'azione
- ✓ Emivita breve (8-15 ore): vantaggio in caso di emorragia grave
- ✓ Non serve terapia ponte in caso di intervento invasivo
- ✓ Eliminazione renale (dabigatran) o misto epatico/renale (apixaban, rivaroxaban): scelta del farmaco in base al paziente

63

NOAC Administration: With or Without Food

Apixaban	Can be taken with or without food
Dabigatran	Yes -- may lessen risk of dyspepsia
Edoxaban	Can be taken with or without food
Rivaroxaban	Yes -- should be taken with a meal

- Requirement to take with food might have a negative influence on adherence

64

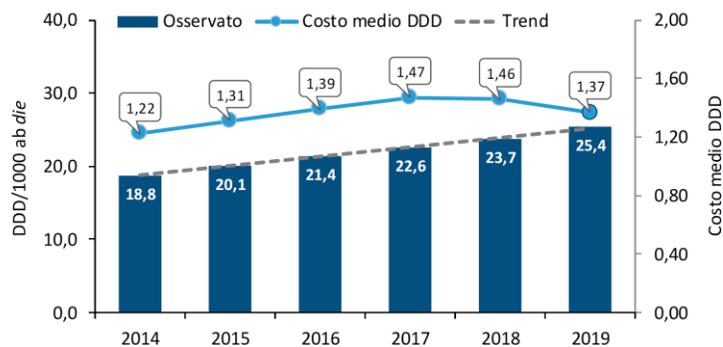
Anticoagulanti e i loro antidoti

	Drug	mode of action	Elimination half-life	Clearance	Specific direct antagonists
Oral anticoagulants	phenprocoumon	inhibition of vitamin K--dependent γ -carboxylation of clotting factors	100–200 h (~7 days until INR-normalisation)	hepatic	vitamin K*, PCC*
	warfarin	inhibition of vitamin K--dependent γ -carboxylation of clotting factors	36–42 h	hepatic and renal	vitamin K*, PCC*
	dabigatran	direct thrombin inhibition	12–14 h	80% renal	idarucizumab#+, modified thrombin\$, aripazine (PER977)
	rivaroxaban	direct factor Xa inhibition	9–13 h	66% renal	andexanet alpha (PRT064445)#,+ aripazine (PER977)#
	apixaban	direct factor Xa inhibition	8–15 h	25% renal	andexanet alpha (PRT064445)#,+ aripazine (PER977)#
	edoxaban	direct factor Xa inhibition	10–14 h	35% renal	andexanet alpha (PRT064445), aripazine (PER977)#
	betrixaban	direct factor Xa inhibition	19–27 h	85% hepatic, < 8% renal	andexanet alpha (PRT064445), aripazine (PER977)

Greinacher A. et al, Trombosis and Haemostasis, 2015

65

Figura 3.5.1a. Anticoagulanti, andamento temporale del consumo (2014-2019)



- la prescrizione di anticoagulanti tende ad aumentare con l'età, con un utilizzo più elevato negli uomini, e raggiunge una prevalenza d'uso di circa il 25% negli uomini con più di 75 anni. Metà degli utilizzatori sono trattati per meno di 3 mesi e circa un paziente su tre ha ricevuto una sola prescrizione nell'anno.

L'uso dei Farmaci in Italia
Rapporto Nazionale. Anno 2019

66

Tabella 3.5.1a. Anticoagulanti, consumo (DDD/1000 abitanti *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2019

Sottogruppi e sostanze	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Δ % 19-18
NAO	1,6	3,4	5,3	7,3	9,4	11,7	25,0
EBPM	9,7	9,7	9,5	9,2	8,9	8,7	-2,0
Antitrombotico	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,2
Fondaparinux	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	2,6
Eparina ed eparinoidi	0,6	0,4	0,5	0,4	0,4	0,4	-3,1
Antagonisti della vitamina K	6,5	6,1	5,6	5,1	4,6	4,1	-10,6
Anticoagulanti	18,8	20,1	21,4	22,6	23,7	25,4	7,0
enoxaparina	7,5	7,6	7,7	7,3	7,2	7,6	6,0
apixaban	0,2	0,8	1,6	2,3	3,0	3,6	22,2
rivaroxaban	0,6	1,5	2,3	2,8	3,2	4,1	28,9
dabigatran	0,8	1,1	1,4	1,8	2,2	2,4	10,2
edoxaban	0,0	0,0	0,0	0,4	1,0	1,6	51,7
nadroparina calcica	1,4	1,4	1,2	1,2	1,1	0,8	-27,1
fondaparinux	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	2,6
parnaparina	0,5	0,5	0,5	0,6	0,5	0,3	-50,9
alteplasi	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,2
eparina	0,6	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	-3,0

L'uso dei Farmaci in Italia
Rapporto Nazionale. Anno 2019

67

Alcune considerazioni finali

- ❖ I DAO sono una delle poche interessanti novità terapeutiche degli ultimi anni (a parte gli anticorpi monoclonali)
- ❖ Hanno vantaggi e svantaggi rispetto alla terapia anticoagulante tradizionale che vanno attentamente valutati
- ❖ Un'eccessiva fiducia sulla loro sicurezza con una mancata attenzione nel monitoraggio dei pazienti (che non è solo attività anticoagulante) potrebbe "rovinare" dei farmaci importanti

68