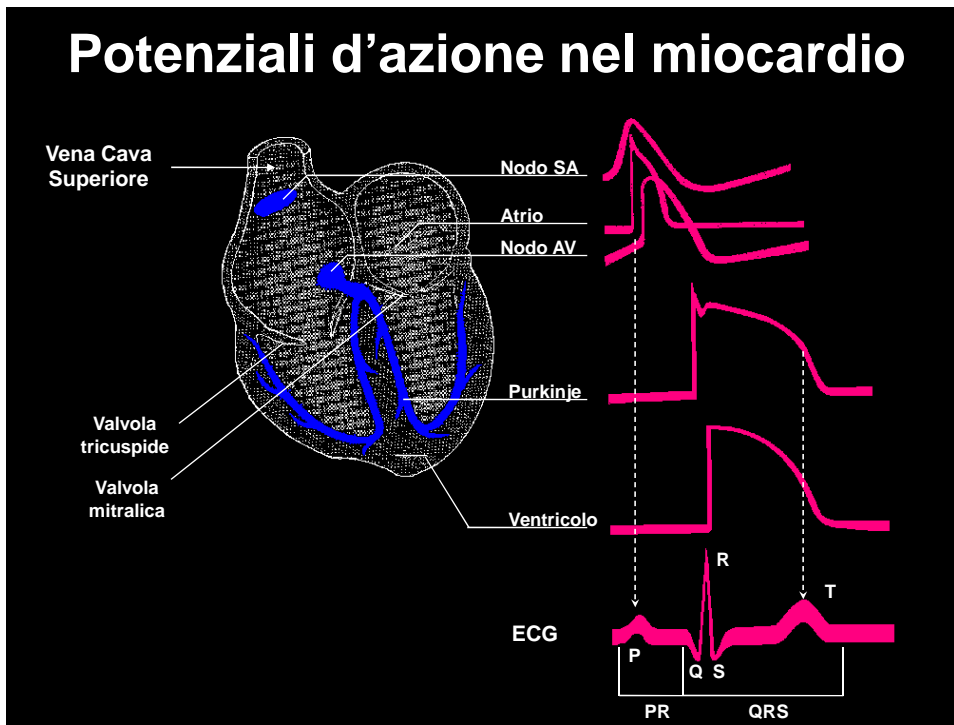
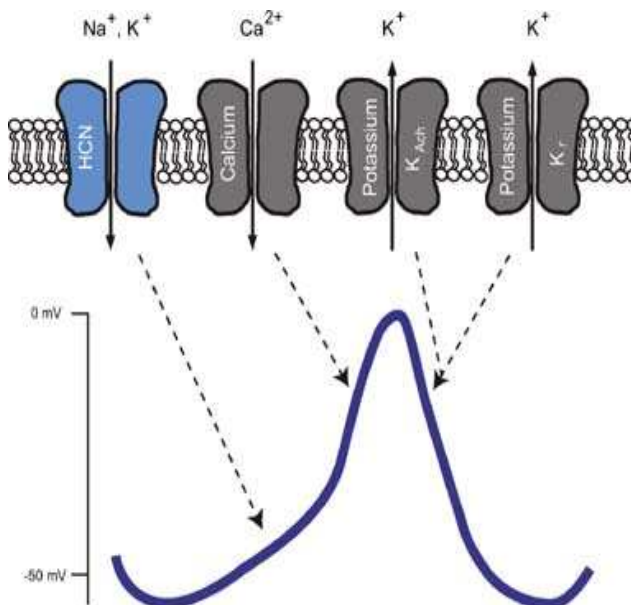


Potenziali d'azione nel miocardio



Potenziale d'azione nel nodo SA

Il pacemaker cardiaco è un fenomeno elettrico basato sulla funzione delle proteine dei canali ionici espresse sulla membrana delle cellule cardiache del nodo seno atriale



Meccanismi aritmogeni

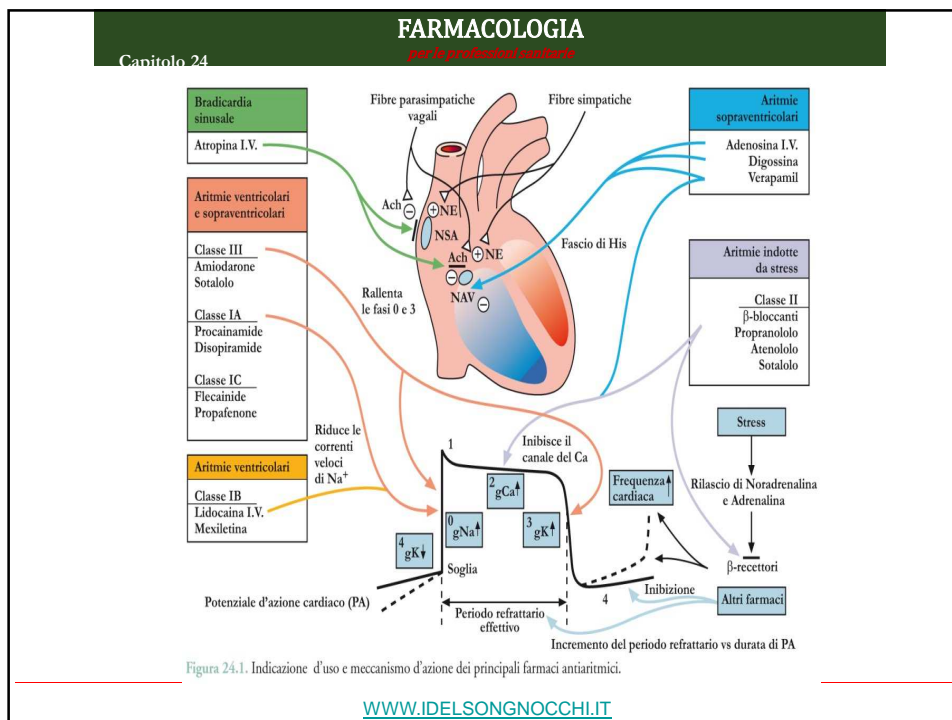
- L'impulso elettrico che produce una contrazione cardiaca normale origina spontaneamente a livello di nodo seno-atriale (SA), si propaga velocemente attraverso gli atri e arriva al nodo atrio-ventricolare (AV), da qui tramite il sistema di His-Purkinje raggiunge i ventricoli
- Le aritmie sono una conseguenza di alterazioni nella generazione (automaticità anormale) e/o nella conduzione dell'impulso e si classificano in base al sito di origine o alle modificazioni della frequenza
- Ischemia, ipertrofia cardiaca, anomalie elettrolitiche e sindromi dismetaboliche sono tutte condizioni che possono portare alla comparsa di aritmie
- In corso di aritmie, l'efficienza meccanica del cuore può venire compromessa fino ad essere pericolosa per la vita.

FARMACI ANTIARITMICI

- I farmaci antiaritmici sono utilizzati per ripristinare e/o mantenere un ritmo cardiaco o una frequenza regolari, ma possono indurre o aggravare un'aritmia preesistente (effetto pro-aritmico nel 5-10% dei pazienti). Le possibilità terapeutiche sono molteplici e la scelta dell'antiaritmico più idoneo (a volte associato ad altri farmaci come la digossina o gli anticoagulanti) va fatta sulla base di una corretta diagnosi
- Da un punto di vista pratico e sulla base dei loro effetti elettrofisiologici i farmaci antiaritmici vengono suddivisi in quattro classi

CLASSIFICAZIONE E MECCANISMI AZIONE DEGLI ANTIARITMICI

CLASSIFICAZIONE DEL FARMACO	MECCANISMO D'AZIONE	COMMENTO
IA	Bloccante del canale del Na ⁺	Rallenta la depolarizzazione della Fase 0
IB	Bloccante del canale del Na ⁺	Abbrevia la ripolarizzazione della Fase 3
IC	Bloccante del canale del Na ⁺	Rallenta notevolmente la depolarizzazione della Fase 0
II	Bloccante del recettore β-adrenergico	Sopprime la depolarizzazione della Fase 4
III	Bloccante del canale del K ⁺	Prolunga la ripolarizzazione della Fase 3
IV	Bloccante del canale del Ca ²⁺	Abbrevia il potenziale d'azione



ANTIARITMICI DI CLASSE I

- I farmaci di questa classe (suddivisi nelle sottoclassi IA, IB, IC) **bloccano i canali del sodio** e in alcuni casi (chinidina, disopiramide, flecainide) anche quelli del **potassio** → riduzione dell'eccitabilità e della velocità di conduzione. La chinidina blocca anche i recettori α -adrenergici e i recettori M_2 colinergici
- Alle dosi terapeutiche hanno scarsi effetti sulle membrane a riposo, mentre bloccano le cellule che stanno scaricando con una frequenza anomala
- Sono farmaci indicati nelle aritmie sopraventricolari e ventricolari
- La **chinidina** e la **disopiramide** (via orale) sono utilizzate per il mantenimento del ritmo sinusale in pazienti con flutter o fibrillazione atriale e nella prevenzione delle fibrillazioni ventricolari
- La **lidocaina** è un anestetico locale che viene anche utilizzato per via e.v. in emergenza nelle tachicardie ventricolari
- La **fenitoina** è un antiepilettico impiegata nel trattamento di aritmie cardiache quando la terapia di primo intervento risulta inefficace
- La **flecainide** e il **propafenone** vengono utilizzati nelle tachicardie e tachiaritmie ventricolari e sopraventricolari

<i>Principio attivo</i>	<i>Specialità</i>
Idrochinidina (IA)	generici
Disopiramide (IA)	Ritmodan [®]
Lidocaina (IB)	generico, Lidosen [®] , etc.
Fenitoina (IB)	generico, Dintoina [®] , etc.
Flecainide (IC)	generici, Almarytm [®]
Propafenone (IC)	generici, Rytmonorm [®] , etc.

ANTIARITMICI DI CLASSE I

EFFETTI COLLATERALI:

- **effetto pro-aritmico** (IA, IC)
- **nausea, vomito, diarrea, iperpotassiemia, sindrome lupica, cinconismo** (cefalea, offuscamento vista, tinnito) (IA)
- **ipotensione, confusione, convulsioni, tremori, vertigini** (IB)
- **nausea, cefalea, vertigini, offuscamento della vista** (IC)

INTERAZIONI RILEVANTI:

Riguardano principalmente la chinidina, potente inibitore enzimatico.

- chinidina + acetazolamide → aumento tossicità chinidina
- chinidina + amiodarone → aumento tossicità chinidina
- chinidina + digossina → aumento tossicità digitalico
- chinidina + succinilcolina → depressione respiratoria, apnea
- chinidina + itraconazolo → aumento tossicità chinidina

ANTIARITMICI DI CLASSE II

- Comprendono i β -bloccanti, che **agiscono** da antiaritmici **bloccando gli effetti del sistema nervoso simpatico** legandosi ai recettori β_1 cardiaci → depressione automatismo, prolungamento conduzione AV, riduzione frequenza cardiaca
- Sono indicati nella prevenzione e terapia delle tachicardie sopraventricolari e ventricolari da iperattività adrenergica
- L'**esmololo** (Brevibloc®) viene somministrato per via e.v. nelle aritmie acute che si sviluppano post-intervento o in situazioni d'emergenza
- L'uso del **metoprololo** (Lopresor®), cardioselettivo, riduce il rischio di broncospasmo
- Il **propranololo** (Inderal®) è il più usato e viene somministrato per prevenire la morte improvvisa nelle aritmie post-infarto

ANTIARITMICI DI CLASSE III

- Agiscono principalmente sui canali del potassio, prolungando la durata del potenziale d'azione e del periodo refrattario
- A questa classe appartengono il l'**amiodarone** (Amiodar[®], Cordarone[®]), l'**ibutilide** (Corvert[®]) e il **dronedarone** (Multaq[®])
- Vengono utilizzati: nel trattamento di gravi disturbi del ritmo, resistenti alle altre terapie specifiche, quali tachicardie sopraventricolari, extrasistoli atriali, flutter e fibrillazione atriale (sotalolo, amiodarone); nella conversione della fibrillazione atriale e dei flutter (ibutilide); mantenimento del ritmo sinusale a seguito di cardioversione (dronedarone)

- L'**amiodarone** è un analogo strutturale dell'ormone tiroideo con un profilo farmacologico complesso (blocco anche dei canali Na⁺ e Ca⁺⁺, dei recettori adrenergici α e β).
- Essendo altamente liposolubile, tende ad accumularsi in molti tessuti: la sua concentrazione a livello cardiaco puo' risultare anche 20 volte superiore a quella plasmatica.
- Dotato di emivita molto lunga (diverse settimane), le sue concentrazioni nel sangue si riducono nell'arco di alcuni mesi in caso di sospensione dopo terapia cronica.

AMIODARONE

EFFETTI COLLATERALI

- **tossicità polmonare** ed **epatica** da accumulo
- **cefalea**
- **alterazioni** della **funzione tiroidea**
- **fotosensibilizzazione**
- **stipsi**
- **microdepositi corneali**
- **neuropatie periferiche**

INTERAZIONI RILEVANTI

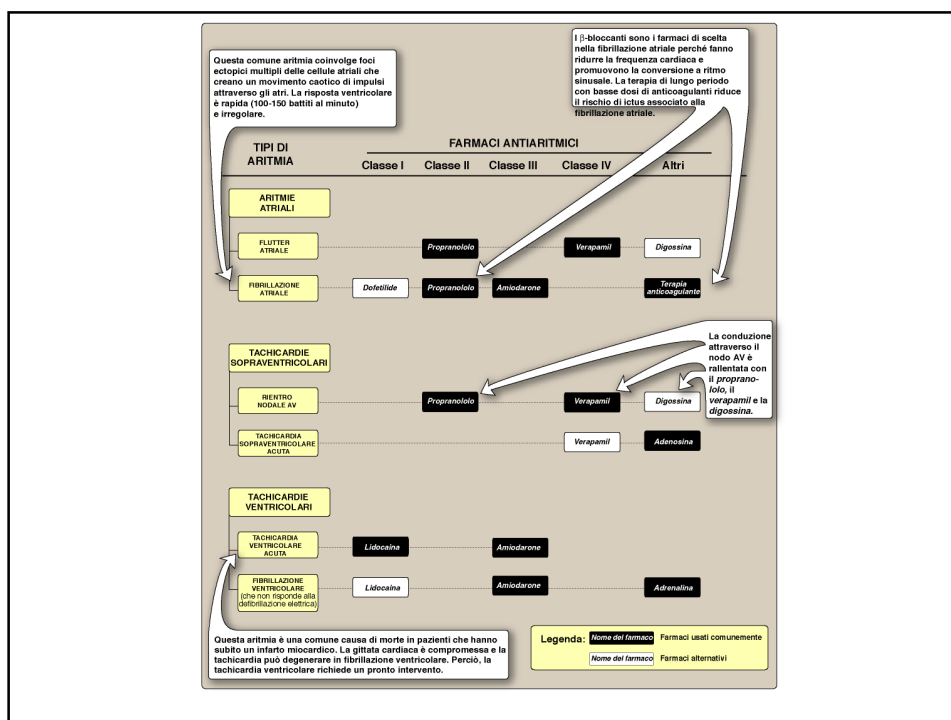
- amiodarone + beta-bloccanti → ipotensione, bradicardia, arresto cardiaco
- amiodarone + chinidina → aumento tossicità chinidina
- amiodarone + lidocaina → convulsioni, aritmie, coma

ANTIARITMICI DI CLASSE IV

- Comprendono i calcio-antagonisti verapamil e diltiazem, che risultano efficaci nelle aritmie da rientro e nelle tachicardie sopraventricolari in quanto **bloccano i canali del calcio di tipo L a livello cardiaco** e **vascolare** → depressione conduzione AV
- Il **verapamil** ha una azione più spiccata sul cuore, mentre il **diltiazem** agisce su entrambi i distretti (maggiore effetto vasodilatatore, minor effetto bradicardizzante)

Cinetica principali antiaritmici

Farmaco	Gruppo	Emivita	Via di somministrazione
Chinidina	I	6 ore	orale, ev
Disopiramide	I	4-10 ore	orale
Flecainide	I	10-18 ore	orale
Lidocaina	I	2 ore	ev
Esmololo	II	10 minuti	ev
Metoprololo	II	3-4 ore	orale
Propranololo	II	4-6 ore	orale, ev
Amiodarone	III	1-10 settimane	orale, ev
Sotalolo	III	7 ore	orale
Diltiazem	IV	3 ore	orale
Verapamil	IV	3-7 ore	orale, ev



Monitoraggio antiaritmici e raccomandazioni d'uso

- Controllare la pressione arteriosa, i dati di laboratorio ed elettrocardiografici fino alla stabilizzazione clinica
- Controllare i livelli plasmatici di chinidina (range terapeutico: 2-5 µg/ml)
- In caso di assunzione di amiodarone, programmare ogni sei mesi un controllo oculistico (ricerca depositi corneali) e un dosaggio degli ormoni tiroidei

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.

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, antiplastrinici o trombolitici gli infermieri devono porre particolare attenzione nel rilevare segni e sintomi indicativi di eventi emorragici,

EMOSTASI: REGOLAZIONE

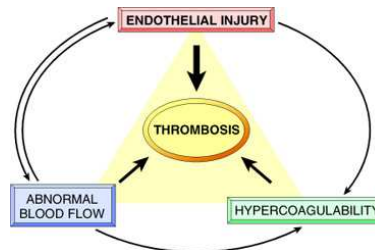
- La via coagulativa è altamente regolata
- Infatti solo un piccolo quantitativo di ogni enzima coinvolto nella via coagulativa è convertito nella forma attiva.
- Ogni millilitro di sangue contiene un potere coagulativo capace di coagulare tutto il sangue in 15 secondi.

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

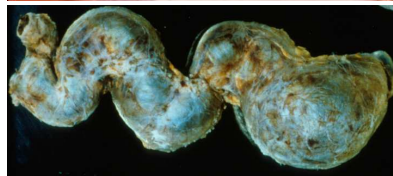
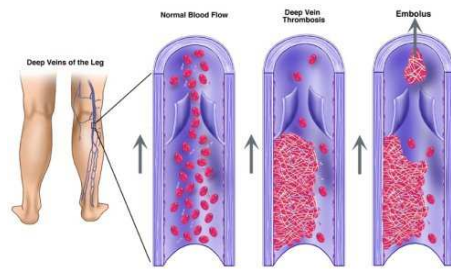
Trombosi arteriosa

- 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**
 - Ipertensione
 - Ipercolesterolemia
 - Radiazione
 - Endotossine (infezione batterica)



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



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

Formazione di un trombo

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

Terapia antitrombotica

Trombogenesi

Danno vascolare



Adesione, attivazione
aggregazione piastrine



Generazione trombina
e formazione fibrina



Generazione plasmina
e fibrinolisi

Terapia

Ridurre fattori rischio

Antiaggreganti
piastrinici

Anticoagulanti

Fibrinolitici

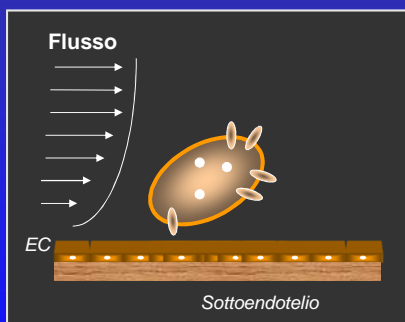


Fase piastrinica

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

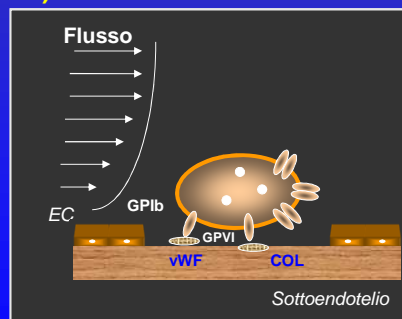
Ruolo delle piastrine nella formazione di un trombo

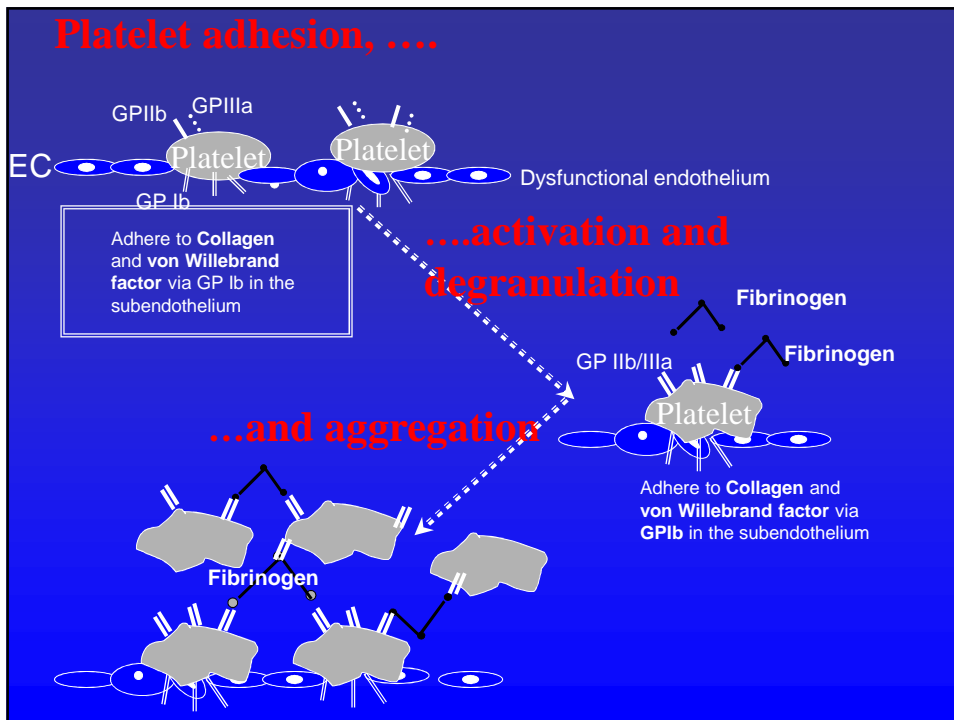
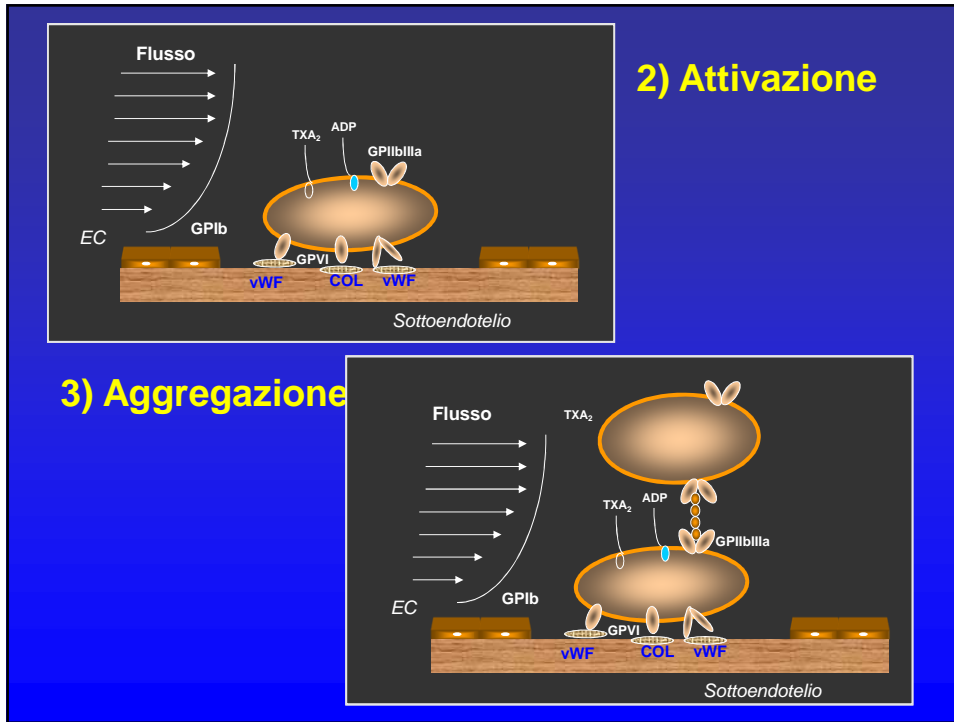
CONDIZIONI FISILOGICHE



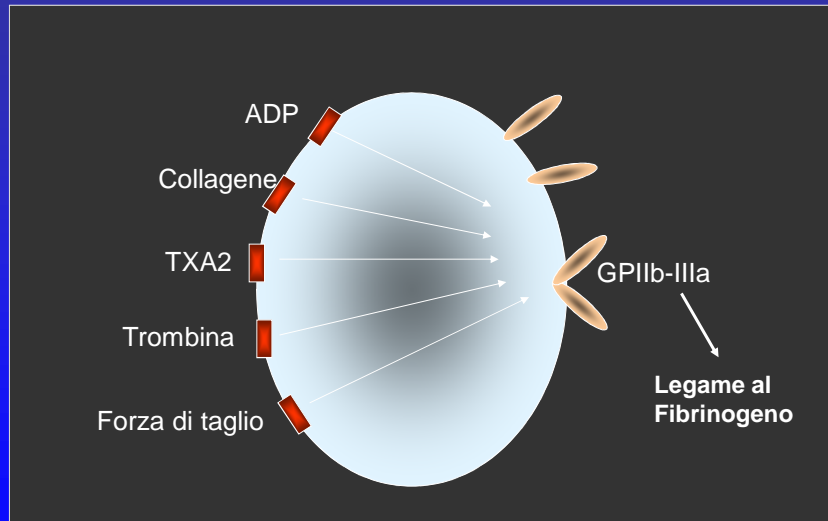
LESIONE VASCOLARE

1) Adesione

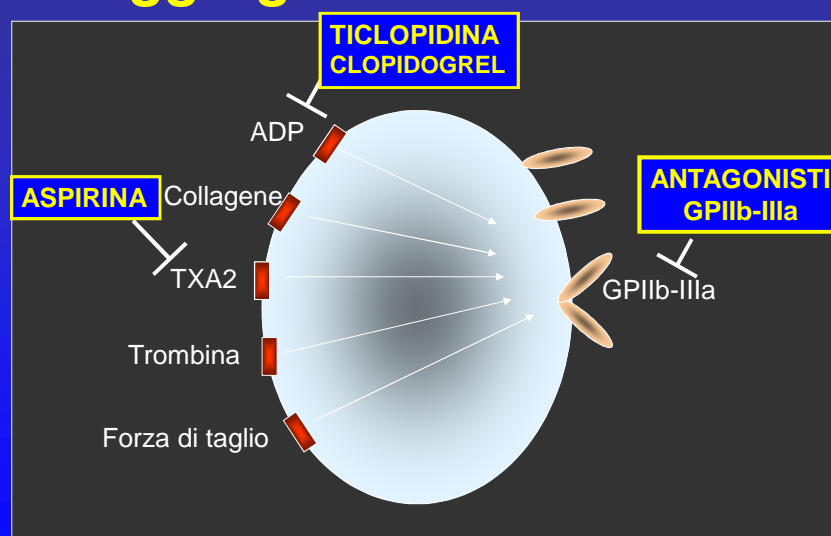




Meccanismi di attivazione



Principali farmaci antiaggreganti



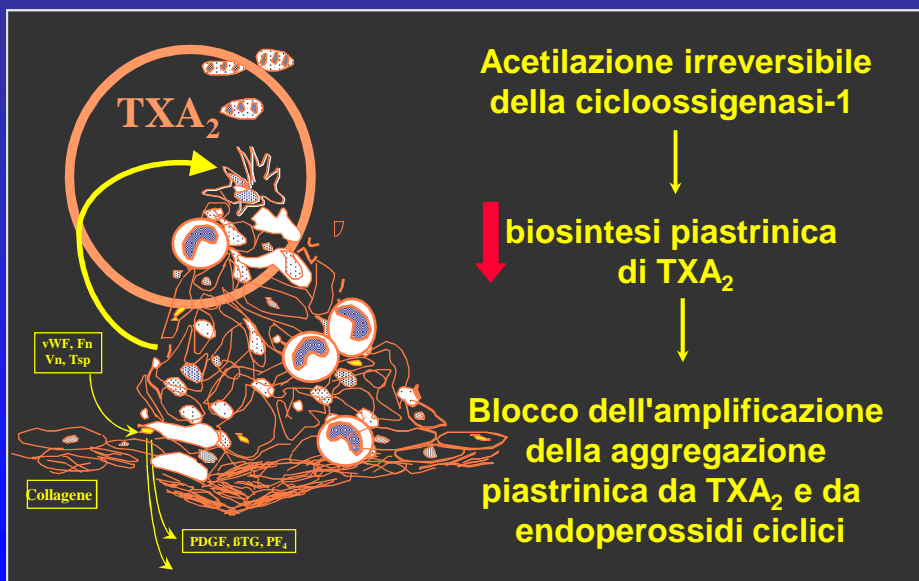
ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

➤ 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.

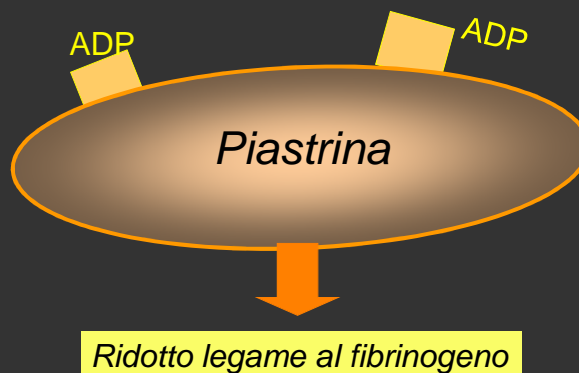
L'Aspirina: meccanismo



Meccanismo e limiti dell' aspirina

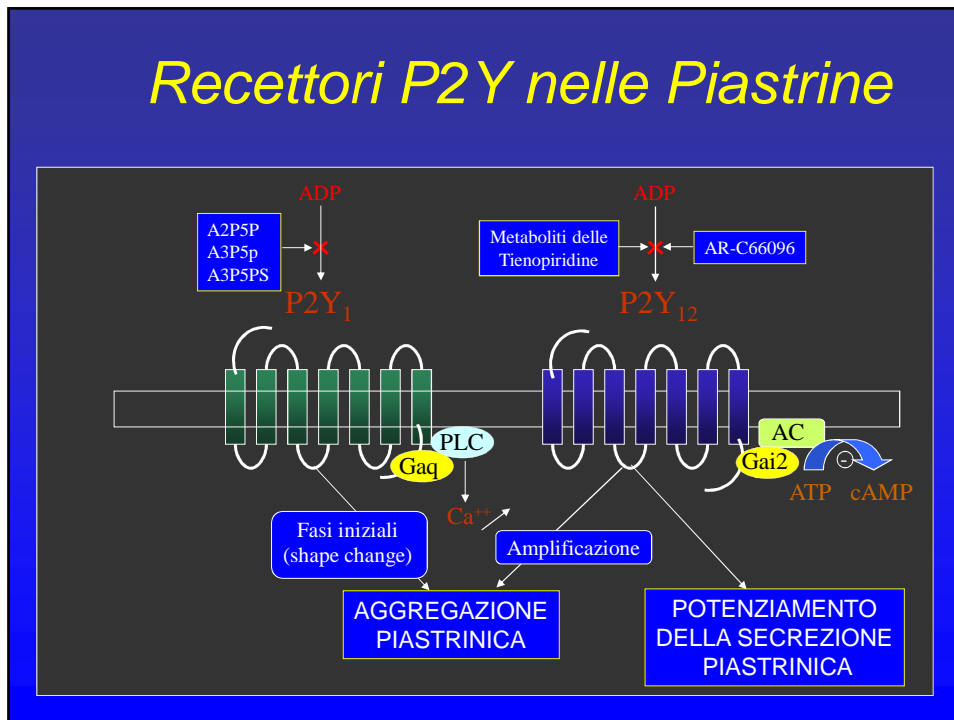
- ❖ L'aspirina è l'unico FANS utilizzato come antiaggregante in quanto è l'unico che provoca inibizione **irreversibile** della cicloossigenasi, la cui conseguenza a livello delle piastrine (prive di nucleo e che quindi non possono sintetizzare COX) è una inibizione dell'attività del TXA₂ che permane 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

Clopidogrel e Ticlopidina



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

Recettori P2Y nelle Piastrine



ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

➤ Tienopiridine (ticlopidina, clopidogrel)

- Inibiscono in modo irreversibile e selettivo il P2Y, recettore piastrinico per l'ADP
- Sono profarmaci
- Possono essere usati in associazione con l'aspirina
- Effetti collaterali:

Reazioni cutanee, disturbi gastrointestinali e di carattere emorragico, alterazione della crasi ematica

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

ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

➤ Clopidogrel

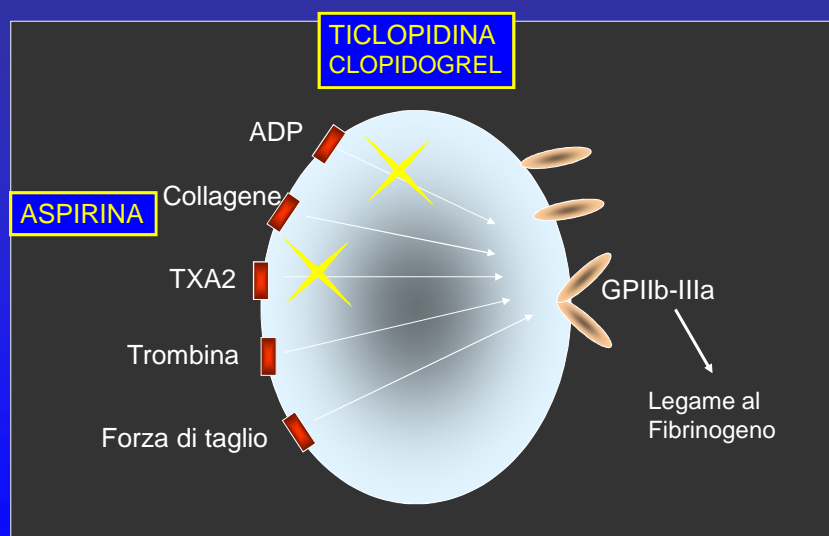
(Iskover, Plavix, ecc.)

- 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

ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

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

Attivazione piastrinica



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)

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)

Tabella 7.2.4a. Antiaggreganti e anticoagulanti, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2006-2014

Sottogruppi e sostanze	2006	2007	2008	2009	2010	2011 [*]	2012	2013	2014	Δ % 14-13
Eparine a basso peso	4,0	3,8	3,7	4,0	4,3	9,5	9,6	9,7	9,7	0,2
Antiaggreganti piastrinici escl. clopidogrel e prasugrel	54,7	56,5	59,1	60,5	61,7	64,5	65,5	64,0	59,4	-7,3
Clopidogrel da solo o in associazione	0,8	0,7	0,9	0,9	0,9	3,6	5,2	7,0	8,3	19,8
Anticoagulanti orali	5,1	5,4	5,7	5,8	6,0	6,4	6,7	6,9	6,5	-4,6
Eparina	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,5	0,5	0,5	0,6	17,5
Nuovi antitrombotici orali	-	-	-	-	-	-	<0,1	0,4	2,7	>100
Ticagrelor	-	-	-	-	-	-	0,1	0,3	0,5	57,5
Prasugrel	-	-	-	-	-	0,1	0,2	0,3	0,3	0,9
Antiaggreganti e anticoagulanti	64,8	66,6	69,7	71,7	73,1	84,6	87,7	89,0	88,0	-1,1
enoxaparina	1,6	1,6	1,5	2,0	2,5	6,1	6,5	7,1	7,5	5,0
acido acetilsalicilico	36,8	38,1	40,5	42,0	43,4	57,2	58,7	58,0	54,1	-6,7
nadroparina	1,5	1,3	1,5	1,3	1,1	1,4	1,5	1,6	1,4	-11,5
ticlopidina	5,6	6,5	6,8	6,8	6,6	6,7	6,2	5,5	4,7	-13,9
clopidogrel	0,8	0,7	0,9	0,9	0,9	3,5	4,7	5,9	7,1	18,8
parnaparina	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,4	0,4	0,5	0,5	-3,9
fondaparinux	-	<0,1	0,1	0,1	0,1	0,3	0,3	0,3	0,3	7,5
warfarin	4,2	4,5	4,8	4,9	5,1	5,5	5,8	6,0	5,8	-3,9

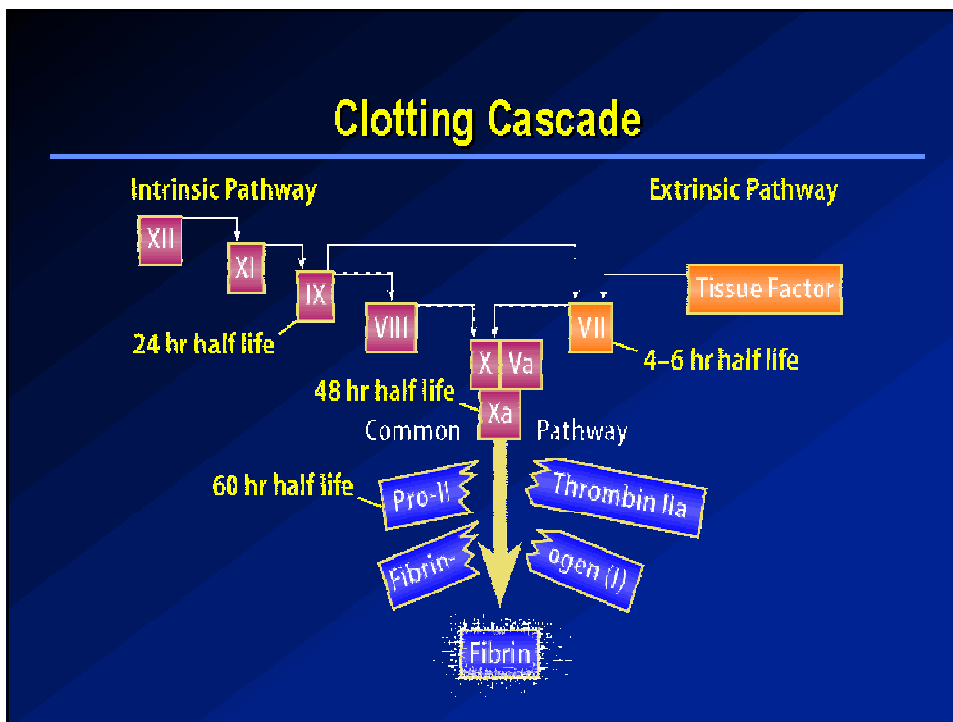
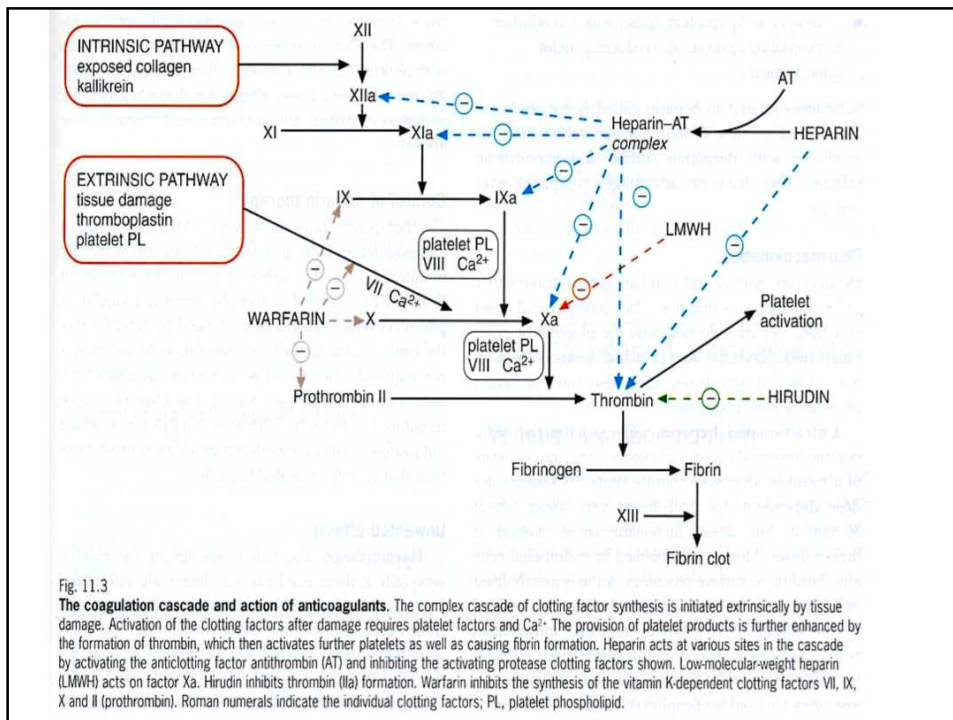
*interruzione di serie storica

Tabella 7.2.4c. Antiaggreganti e anticoagulanti, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2014

Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 14-13	DDD/1000 ab die	Δ % 14-13	% spesa privata
Eparine a basso peso molecolare	5,65	-2,5	9,7	0,2	4,9
Antiaggreganti piastrinici, esclusi clopidogrel, prasugrel e ticagrelor	3,14	-10,1	59,4	-7,3	23,6
Nuovi antitrombotici orali	1,50	>100	2,7	>100	3,9
Clopidogrel	1,30	0,9	8,3	19,8	7,3
Ticagrelor	0,52	52,2	0,5	57,5	1,1
Eparinici	0,40	-6,9	0,6	16,9	65,1
Anticoagulanti orali	0,27	-4,8	6,5	-4,6	10,2
Prasugrel	0,17	-3,1	0,3	0,9	7,2
Antiaggreganti e anticoagulanti	12,97	7,3	88,0	-1,1	14,6
enoxaparina	3,96	1,7	7,5	5,0	5,2
acido acetilsalicilico	1,44	-14,6	54,1	-6,7	28,9
nadroparina calcica	1,17	-10,2	1,4	-11,5	3,7
clopidogrel	1,00	-2,5	7,1	18,8	8,0
dabigatran	0,74	>100	1,0	>100	3,6
rivaroxaban	0,54	>100	1,2	>100	3,9
ticagrelor	0,52	52,2	0,5	57,5	1,1
treprostinil	0,48	18,2	0,0	28,4	0,0
ticlopidina	0,42	-13,7	4,7	-13,9	5,6
parnaparina	0,37	-4,8	0,5	-3,9	4,5

EMOSTASI SECONDARIA

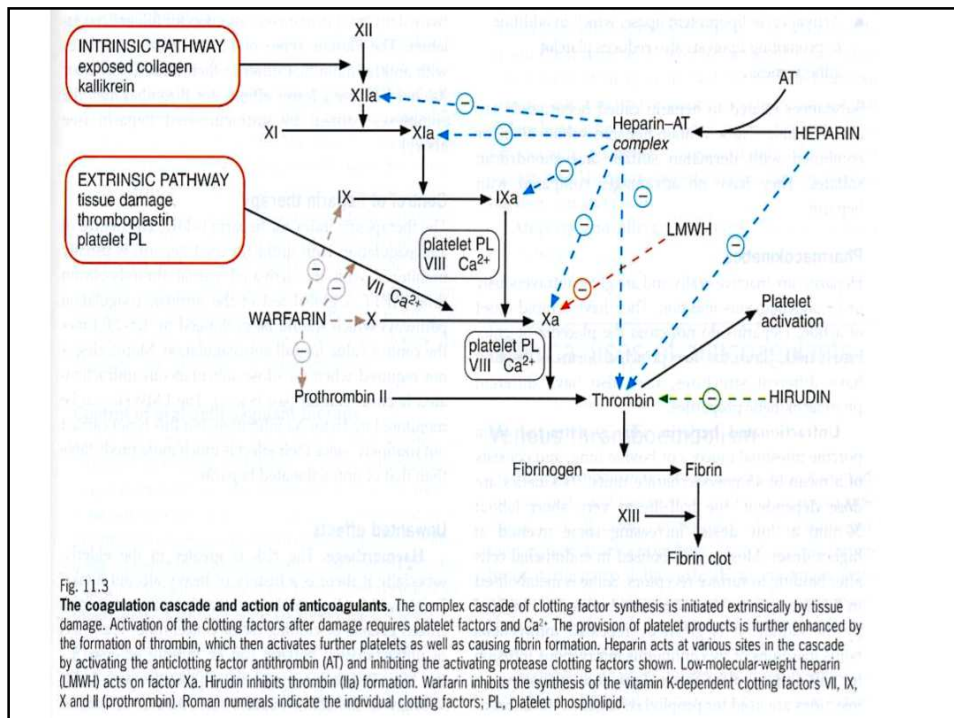
- Subito dopo che si è formato il tappo piastrinico viene attivata la cascata coagulativa.
- Questa porta alla conversione del fibrinogeno in fibrina.
- Questa via è regolata da cofattori cellulari e plasmatici.

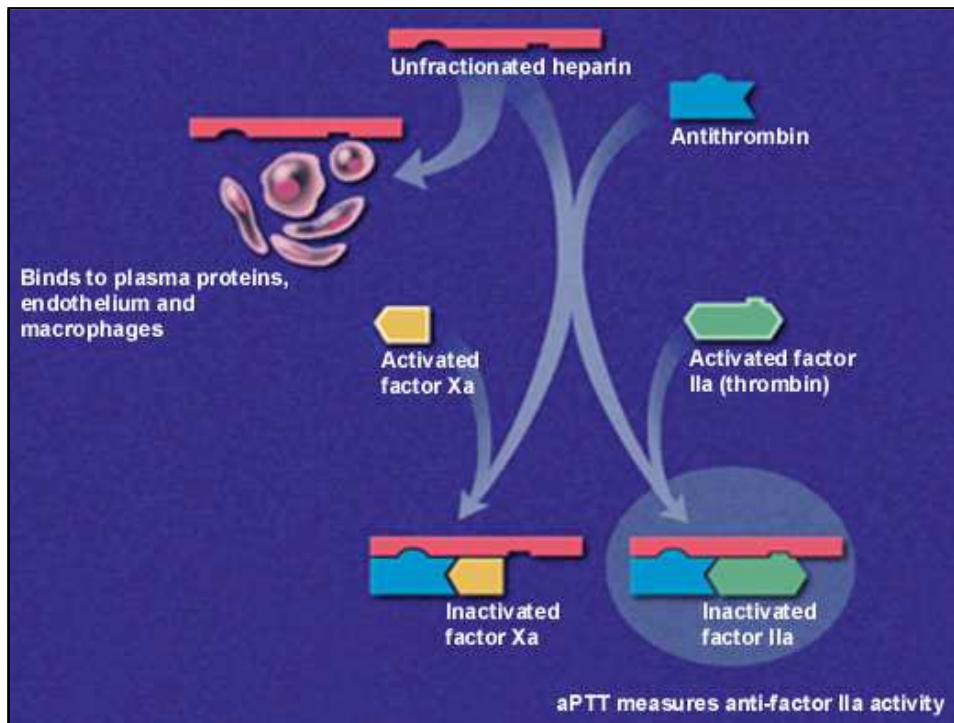


EPARINA STANDARD

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





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.

EPARINA STANDARD

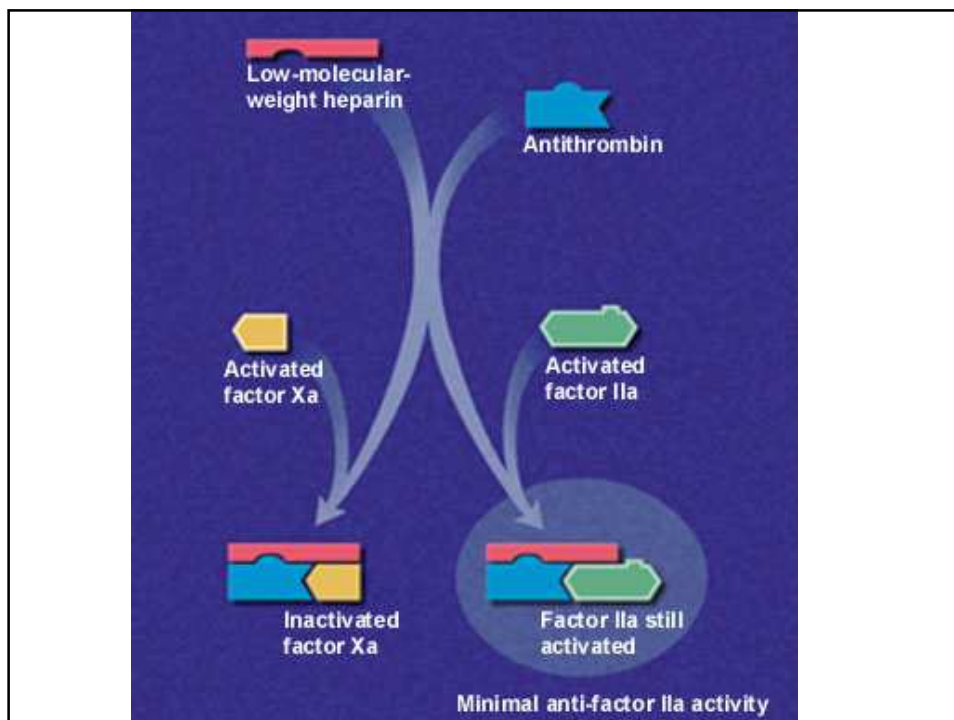
- Oltre ai fenomeni emorragici, che sono i principali e più frequenti (5-20%) eventi avversi dell'eparina, altre reazioni avverse da ricordare sono: trombocitopenia, febbre, orticaria, alopecia transitoria, iperlipidemia, priapismo, alterazioni test epatici. Più raramente può provocare asma, riniti, 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**

Eparine a basso peso molecolare (EBPM)

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

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.



Sintesi differenze UFH 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

EPARINA

Usata per:

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

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).

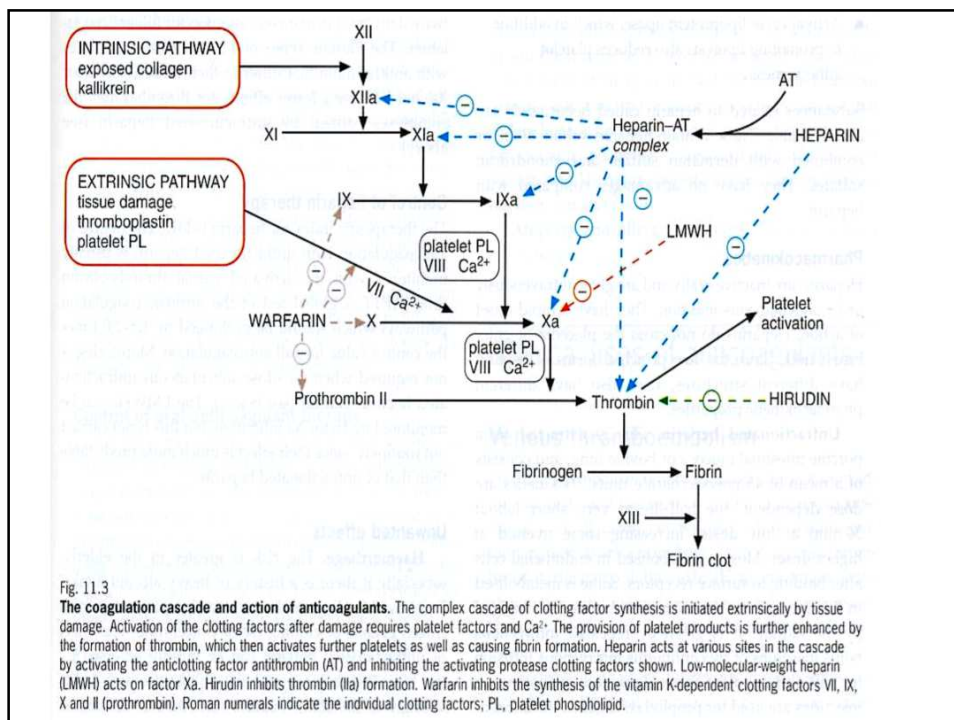
Warfarin e INR

- 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:

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

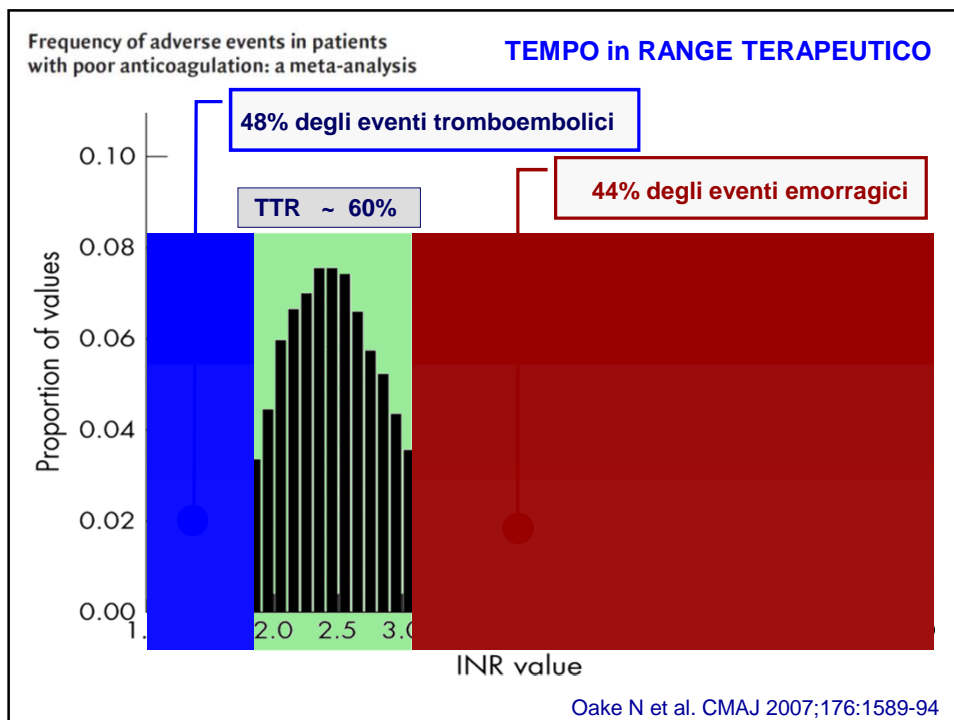
Warfarin (anticoagulante orale)

- 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.



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.



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

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.

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)

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.)

Fibrinolisi

➤ Subito dopo l'emostasi secondaria iniziano:

- La riparazione del vaso
- La lisi del coagulo

➤ Attivatori della fibrinolisi sono:

- I frammenti del fattore di Hageman
- U-PA
- T-PA

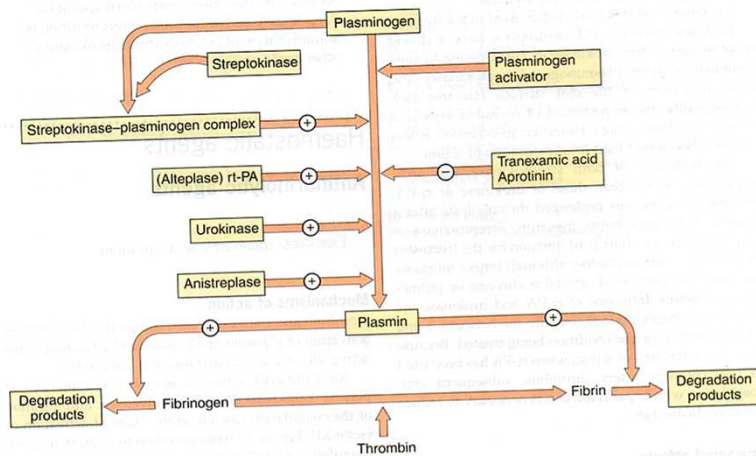
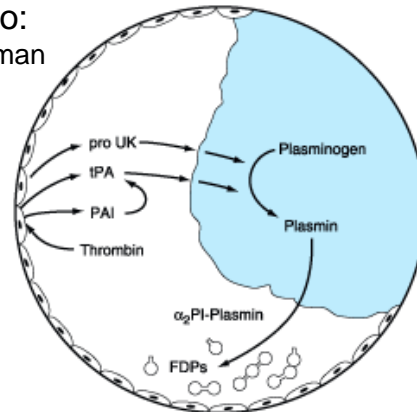


Fig. 11.4
The fibrinolytic system. The fibrinolytic system is linked intimately with the coagulation cascade and platelet function. When a clot is formed via the prothrombotic system, activation of plasminogen to the fibrinolytically active plasmin is initiated by several plasminogen activators, thus lysing the clot. The drugs promoting this act as plasminogen activators (rt-PA, urokinase) or bind to plasminogen (streptokinase, anistreplase) promoting plasmin activity. The antifibrinolytic drugs tranexamic acid and aprotinin inhibit plasminogen activation.

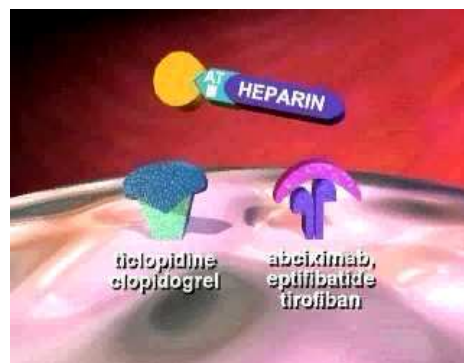
Agents	Mechanism of Action	Onset of Action and Route of administration	Application	Contraindications
Streptokinase	Activates plasminogen, dissolves fibrin; degrades fibrinogen and several other plasma proteins	Immediate IV	Treatment of severe or life-threatening PE or DVT	Active bleeding; recent surgery; stroke; or severe trauma; any hemorrhagic disease; recent streptococcal infection or treatment with streptokinase documented hypersensitivity
Urokinase	Activates plasminogen, dissolves fibrin; degrades fibrinogen and several other plasma proteins	Immediate IV	Treatment of severe or life-threatening PE or DVT	Active bleeding; recent surgery; severe trauma; any hemorrhagic disease
t-PA, Alteplase, Reteplase	Activates plasminogen bound to fibrin; dissolves fibrin	Immediate IV	Treatment of severe or life-threatening PE or DVT	Active bleeding; intracranial pathologic condition; recent surgery; severe trauma; any hemorrhagic disease

Possibili indicazioni fibrinolitici

- Occlusione acuta coranarie
- Occlusione acuta arterie periferiche
- Embolia polmonare grave con ipotensione e ipossia severa
- Trombosi venosa (ascellare, iliofemorale)
- Occlusione di cannule arteriose o venose (basse dosi diretta infusione nella cannula)
- Malattie venooclusive epatiche

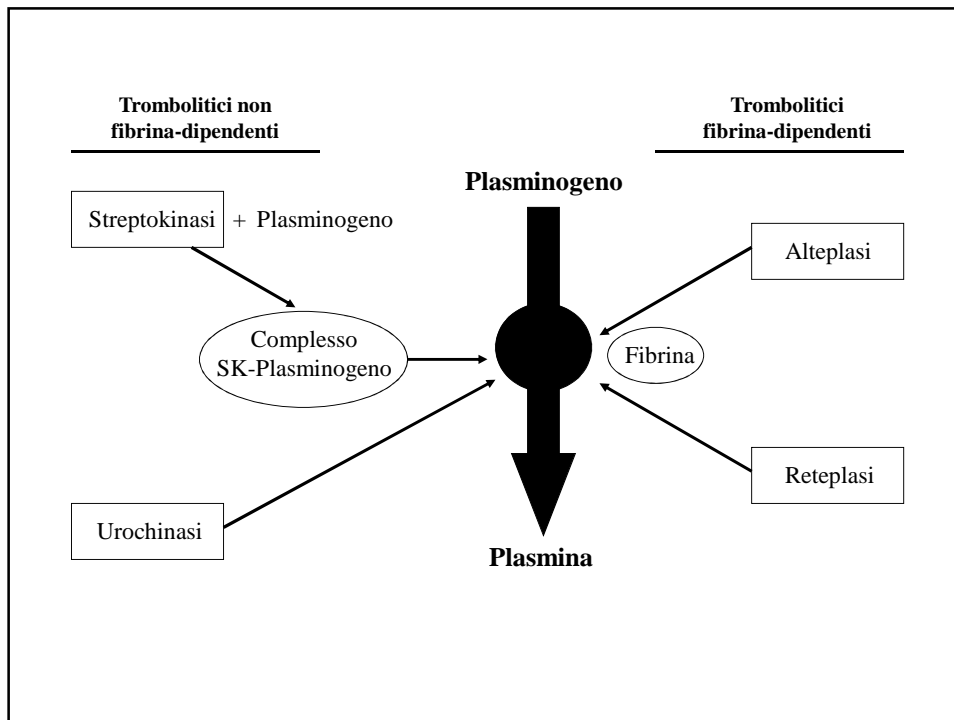
Fibrinolitici o trombolitici

- rtPA + eparina per via endovenosa
- Streptochinase, urochinase



Effetti collaterali fibrinolitici

- Emorragie e sanguinamento
- Ipotensione
- Reazioni allergiche (streptochinasi)



FIBRINOLITICI

- Streptokinasi (Streptase)
- Urochinasi (Alfakinasi, Kisolv, Ukidan, ecc.)
- Alteplasi (Actilyse, Actiplas)
- Reteplasi (Rapilysin)
- **CONTROINDICAZIONI AI TROMBOLITICI**
 - Intervento chirurgico nei 10 giorni precedenti
 - Emorragia intestinale importante nei tre mesi precedenti
 - Anamnesi di ipertensione (diastolica > 110 mmHg)
 - Emorragia in atto o malattia emorragica
 - Progresso incidente cerebrovascolare
 - Dissezione aortica
 - Pericardite acuta

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

Table 3. New Anticoagulants

Drug	Action	Indication of Study Area
Approved Anticoagulants		
Danaparoid sodium	Factor Xa inhibitor, predominantly	VTE prevention in total hip replacement
Lepirudin	Direct thrombin inhibitor	HITTS
Argatroban	Direct thrombin inhibitor	HITTS
Bivalirudin	Direct thrombin inhibitor	Acute coronary syndrome with percutaneous coronary intervention
Activated protein C	Cleaves factors Va and VIIIa	Severe sepsis
Fondaparinux	Factor Xa inhibitor	VTE prevention in total hip replacement, hip fracture, and major knee surgery
Anticoagulants in Phase 3		
Ximelagatran	Oral direct thrombin inhibitor	VTE, chronic atrial fibrillation
Nematode anticoagulant peptide c2	TF-VIIa inhibitor	VTE
Tissue factor pathway inhibitor	TF-VIIa inhibitor	Severe sepsis
SNAC/heparin	Oral heparin	VTE

Abbreviations: HITTS, heparin-induced thrombocytopenia thrombosis syndrome; SNAC, sodium *N*-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino]caprylate; TF, tissue factor; VTE, venous thromboembolism.

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

Tabella 7.2.4a. Antiaggreganti e anticoagulanti, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2006-2014

Sottogruppi e sostanze	2006	2007	2008	2009	2010	2011 [*]	2012	2013	2014	Δ % 14-13
Eparine a basso peso	4,0	3,8	3,7	4,0	4,3	9,5	9,6	9,7	9,7	0,2
Antiaggreganti piastrinici escl. clopidogrel e prasugrel	54,7	56,5	59,1	60,5	61,7	64,5	65,5	64,0	59,4	-7,3
Clopidogrel da solo o in associazione	0,8	0,7	0,9	0,9	0,9	3,6	5,2	7,0	8,3	19,8
Anticoagulanti orali	5,1	5,4	5,7	5,8	6,0	6,4	6,7	6,9	6,5	-4,6
Eparina	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,5	0,5	0,5	0,6	17,5
Nuovi antitrombotici orali	-	-	-	-	-	-	<0,1	0,4	2,7	>100
Ticagrelor	-	-	-	-	-	-	0,1	0,3	0,5	57,5
Prasugrel	-	-	-	-	-	0,1	0,2	0,3	0,3	0,9
Antiaggreganti e anticoagulanti	64,8	66,6	69,7	71,7	73,1	84,6	87,7	89,0	88,0	-1,1
enoxaparina	1,6	1,6	1,5	2,0	2,5	6,1	6,5	7,1	7,5	5,0
acido acetilsalicilico	36,8	38,1	40,5	42,0	43,4	57,2	58,7	58,0	54,1	-6,7
nadroparina	1,5	1,3	1,5	1,3	1,1	1,4	1,5	1,6	1,4	-11,5
ticlopidina	5,6	6,5	6,8	6,8	6,6	6,7	6,2	5,5	4,7	-13,9
clopidogrel	0,8	0,7	0,9	0,9	0,9	3,5	4,7	5,9	7,1	18,8
parnaparina	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,4	0,4	0,5	0,5	-3,9
fondaparinux	-	<0,1	0,1	0,1	0,1	0,3	0,3	0,3	0,3	7,5
warfarin	4,2	4,5	4,8	4,9	5,1	5,5	5,8	6,0	5,8	-3,9

*interruzione di serie storica

Tabella 7.2.4c. Antiaggreganti e anticoagulanti, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2014

Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 14-13	DDD/1000 ab die	Δ % 14-13	% spesa privata
Eparine a basso peso molecolare	5,65	-2,5	9,7	0,2	4,9
Antiaggreganti piastrinici, esclusi clopidogrel, prasugrel e ticagrelor	3,14	-10,1	59,4	-7,3	23,6
Nuovi antitrombotici orali	1,50	>100	2,7	>100	3,9
Clopidogrel	1,30	0,9	8,3	19,8	7,3
Ticagrelor	0,52	52,2	0,5	57,5	1,1
Eparinici	0,40	-6,9	0,6	16,9	65,1
Anticoagulanti orali	0,27	-4,8	6,5	-4,6	10,2
Prasugrel	0,17	-3,1	0,3	0,9	7,2
Antiaggreganti e anticoagulanti	12,97	7,3	88,0	-1,1	14,6
enoxaparina	3,96	1,7	7,5	5,0	5,2
acido acetilsalicilico	1,44	-14,6	54,1	-6,7	28,9
nadroparina calcica	1,17	-10,2	1,4	-11,5	3,7
clopidogrel	1,00	-2,5	7,1	18,8	8,0
dabigatran	0,74	>100	1,0	>100	3,6
rivaroxaban	0,54	>100	1,2	>100	3,9
ticagrelor	0,52	52,2	0,5	57,5	1,1
treprostinil	0,48	18,2	0,0	28,4	0,0
ticlopidina	0,42	-13,7	4,7	-13,9	5,6
parnaparina	0,37	-4,8	0,5	-3,9	4,5

**Nuovi anticoagulanti orali
(NAO)**

ormai chiamati

**Anticoagulanti Orali Diretti
(DAO)**

**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

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)

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

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

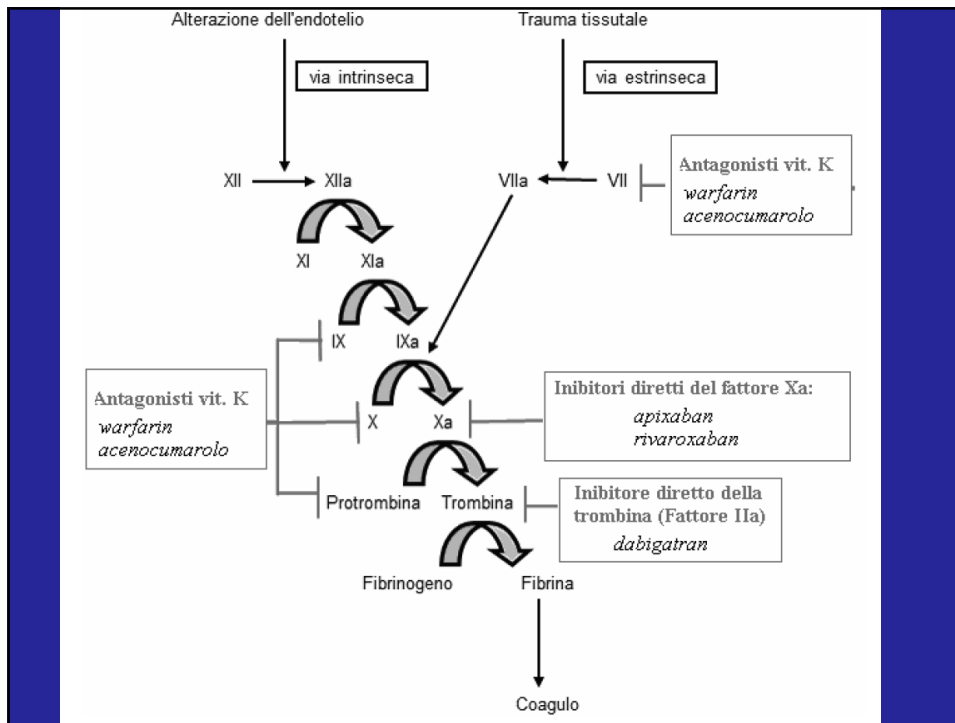
Nuovi Anticoagulanti Orali - meccanismo d'azione selettivo

Inibizione della Trombina

- ✓ Dabigatran (Pradaxa)

Inibizione del Fattore Xa

- ✓ Rivaroxaban (Xarelto)
- ✓ Apixaban (Eliquis)



Indicazioni terapeutiche registrate	Principio attivo	Specialità	Classe SSN
Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non-valvolare (FANV), con uno o più fattori di rischio, quali un precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA), età ≥ 75 anni, ipertensione, diabete mellito, insufficienza cardiaca sintomatica (Classe NYHA ≥ II)	Dabigatran	Pradaxa cps 110-150 mg	A (h-t)*
	Rivaroxaban	Xarelto cpr 15-20 mg	
Treatmento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti.	Apixaban	Eliquis cpr 2,5-5 mg	
Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio	Dabigatran	Pradaxa cps 75-110	A (h-t)
	Rivaroxaban	Xarelto cpr 10 mg	
	Apixaban	Eliquis cpr 2,5	

* Prontuario Distribuzione diretta per continuità assistenziale Ospedale-Territorio

I Nuovi Anticoagulanti Orali sono efficaci e sicuri quanto il Warfarin nel prevenire ictus ed embolia sistemica nei pazienti con FA?

Dabigatran Studio RE-LY vs Warfarin 18000 paz

Rivaroxabam Studio ROCKET-AF vs Warfarin 14264 paz

Apixaban Studio ARISTOTLE vs Warfarin 18201 paz
Studio AVERROES vs ASA 5300 paz



Tutte queste molecole mostrano di essere alternative al warfarin o ASA in pazienti con FA non valvolare ad aumentato rischio di ictus.

DABIGATRAN ETEXILATE (PRADAXA)

Molecola di piccole dimensioni (penetra nel trombo)

Il Dabigatran etexilato, dopo assorbimento, viene trasformato in dabigatran

Azione su Trombina sia libera che legata (tutte le tappe)

Picco massimo di concentrazione: 2ore dopo l'assunzione

Emivita 12-14 ore

Escrezione renale 85%

Assenza di metabolizzazione da parte del CYP450 (nessuna interazione con Atorvastatina, digossina, diclofenac)

Si lega alla P-glicoproteina: attenzione con farmaci

induttori della P-gp (rifampicina, erba di S.Giovanni, carbamazepina)

inibitori della P-gp (amiodarone, verapamil, ketoconazolo, chinidina, claritromicina, dronedarone)

CARATTERISTICHE	WARFARIN	RIVAROXABAN	APIXABAN	DABIGATRAN
Meccanismo d'azione	Riduzione sintesi fattori coagulaz. vit.-K dipendenti	Inibizione diretta fattore Xa	Inibizione diretta fattore Xa	Inibizione diretta trombina
Profarmaco	No	No	No	Si
Biodisponibilità	100%	60-80%*	60%	6%
Somministrazione	una volta/die	una volta/die	due volte/die	due volte/die
Tempo effetto max	4-5 giorni	2-4 ore	1-2 ore	1-3 ore
Emivita	40 ore	7-11 ore	12 ore	15 ore
Clearance renale	Nessuna	33%	25%	80%
Monitoraggio	Si	No	No	No
Interazioni	Molteplici	Citocr. P 450 3A4 Glicoproteina-P	Citocr. P 450 3A4 Glicoproteina-P	Glicoproteina-P

La biodisponibilità del rivaroxaban diminuisce al crescere della dose a causa della scarsa solubilità del farmaco; con una dose singola giornaliera di 20 e 10 mg la biodisponibilità è rispettivamente 60% e 80%.

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

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 la dose 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

Tabella 1: Rischio di evento emorragico intracranico dei NAO

	Chatterjee S et al ²		Ruff CT et al ³	
	NAO	Warfarin	NAO	Warfarin
N pazienti	31.830	25.661	42.411	29.272
% eventi	0,58	1,24	0,7	1,45
RRR	50%		50%	
RRA	0,66%		0,75%	
Probabilità di <u>non</u> evento emorragico	99,4%	98,8%	99,3%	98,6%

In quali pazienti i NAO potrebbero essere preferiti agli AVK?

Visti i risultati di efficacia e sicurezza rispetto al warfarin, il trattamento con i NAO è consigliato:

- ai pazienti naive o in quelli già in trattamento con AVK con storia di emorragia intracranica, e quanti sono ad alto rischio di ictus.

- Ai pazienti naive che presentano problemi logistici che interferiscono con il monitoraggio laboratoristico degli AVK, come quelli confinati in casa per problemi fisici, oppure pazienti già in trattamento con AVK che si trovano a non poter effettuare i controlli sanguigni necessari per nuove patologie concomitanti o problemi di nuova insorgenza.

- Ai pazienti in trattamento con AVK che presentano un INR con un tempo trascorso in range terapeutico al di sotto del 55% (ovvero che, su un periodo di 6 mesi, nella metà delle visite +1 il paziente non presenta l'INR entro il range terapeutico).

- Ai pazienti che assumono farmaci che potrebbero interferire con gli AVK.

- Ai pazienti che, opportunamente informati, desiderano ricevere i nuovi farmaci anticoagulanti orali.

Quali pazienti è opportuno che restino in terapia con AVK?

- Quanti presentano un INR stabile e basso rischio di sanguinamento.

- I pazienti con grave insufficienza renale.

- I soggetti con dispepsia ricorrente (compresi nausea, vomito e diarrea).

- Quanti preferiscono continuare con un AVK dopo aver ricevuto informazioni complete sui pro e i contro dei nuovi farmaci.

NAO= nuovi anticoagulanti orali
AVK= anti vitamina K (warfarin)

Dialogo sui Farmaci 2012; 4: 160-8

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