

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.

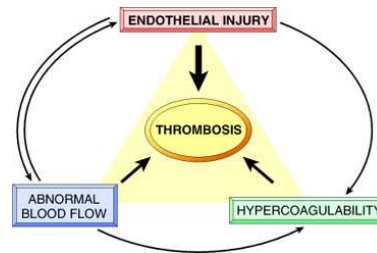
TROMBOSI

- 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

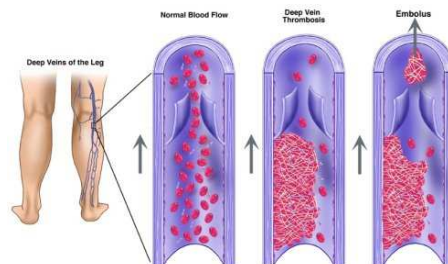
- Più comune causa di morte nei paesi industrializzati
 - L'infarto del miocardio dovuto ad occlusione trombotica di un'arteria coronarica è la prima causa di morte

- Danno endoteliale da:
 - **Aterosclerosi**
 - Iperensione
 - 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

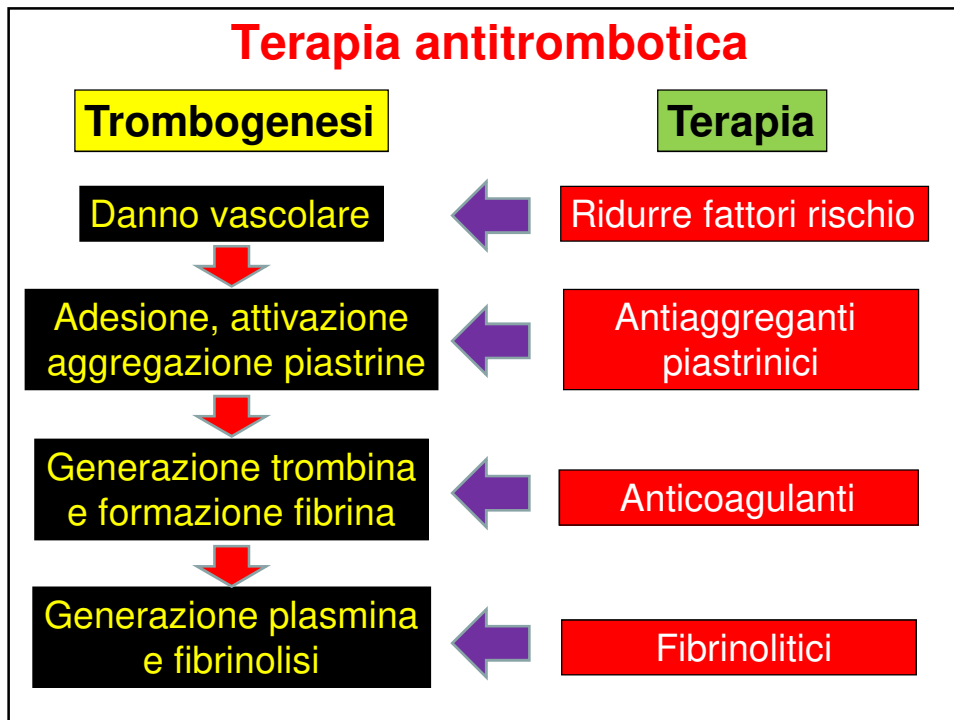
Fattore V di Leiden
Deficit di Antitrombina III
Deficit di proteina C
Deficit di proteina S
Omocisteinuria

Acquisite

LES
Neoplasie
Malattie ematologiche
Diabete Mellito
Scompenso Cardiaco
Gravidanza
Postoperatorio
Immobilizzazione

Formazione di un trombo

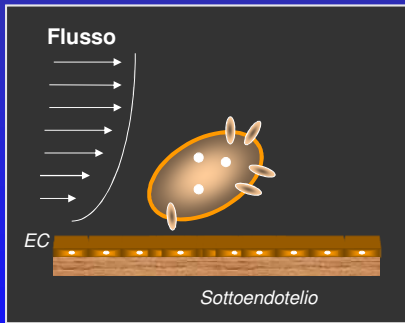
- Fase Vascolare (disfunzione endoteliale)
- Fase Piastrinica (adesione, attivazione e aggregazione)
- Fase Coagulativa (attivazione)



- ### 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

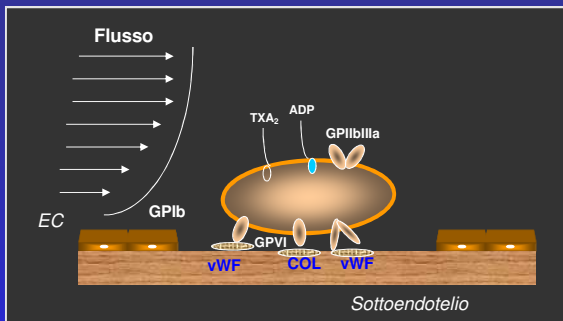
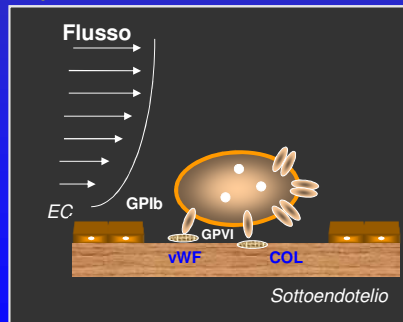
Ruolo delle piastrine nella formazione di un trombo

CONDIZIONI FISILOGICHE



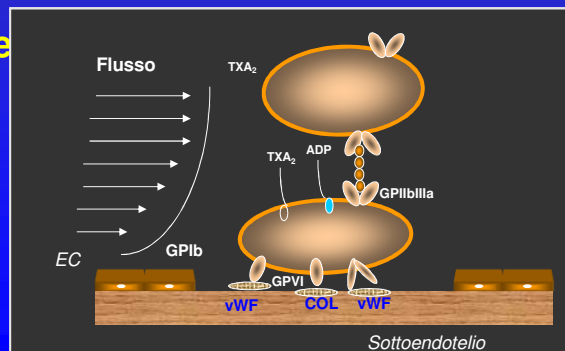
LESIONE VASCOLARE

1) Adesione

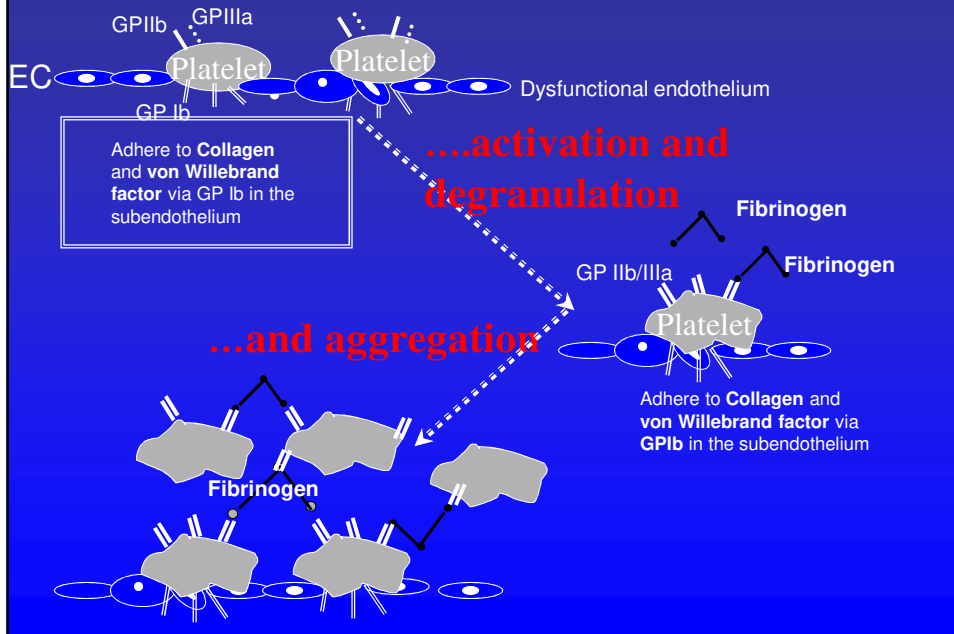


2) Attivazione

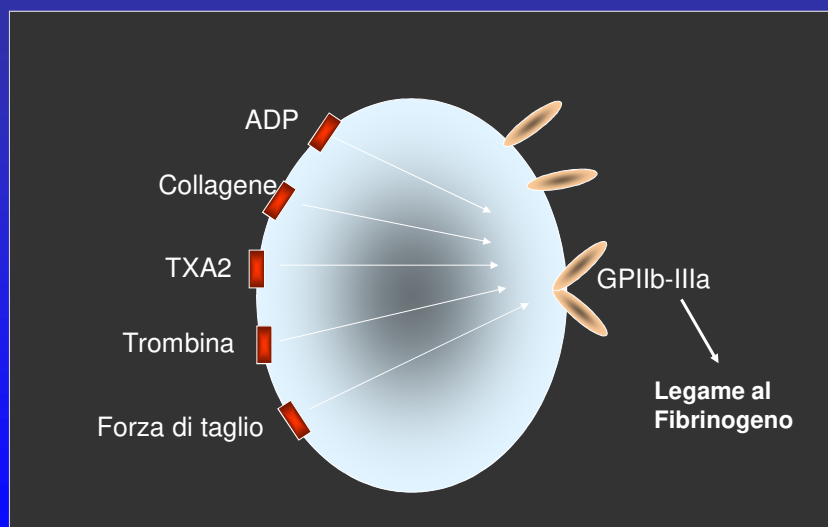
3) Aggregazione



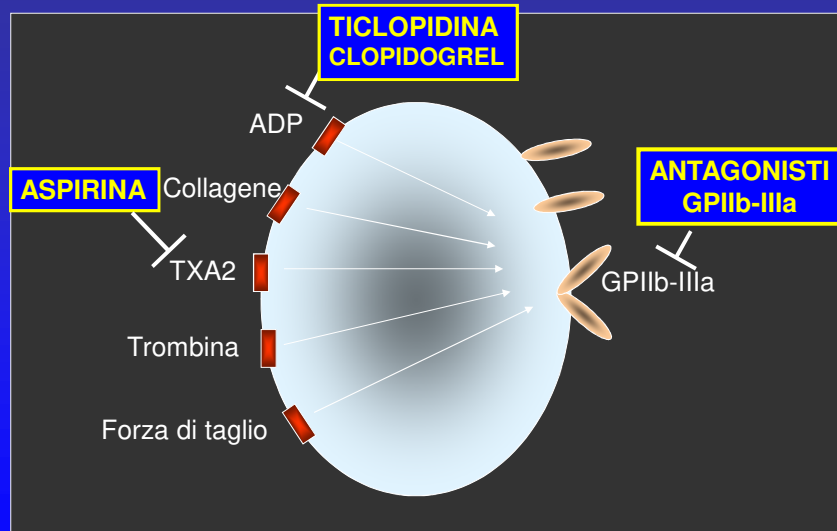
Platelet adhesion,



Meccanismi di attivazione



Principali farmaci antiaggreganti



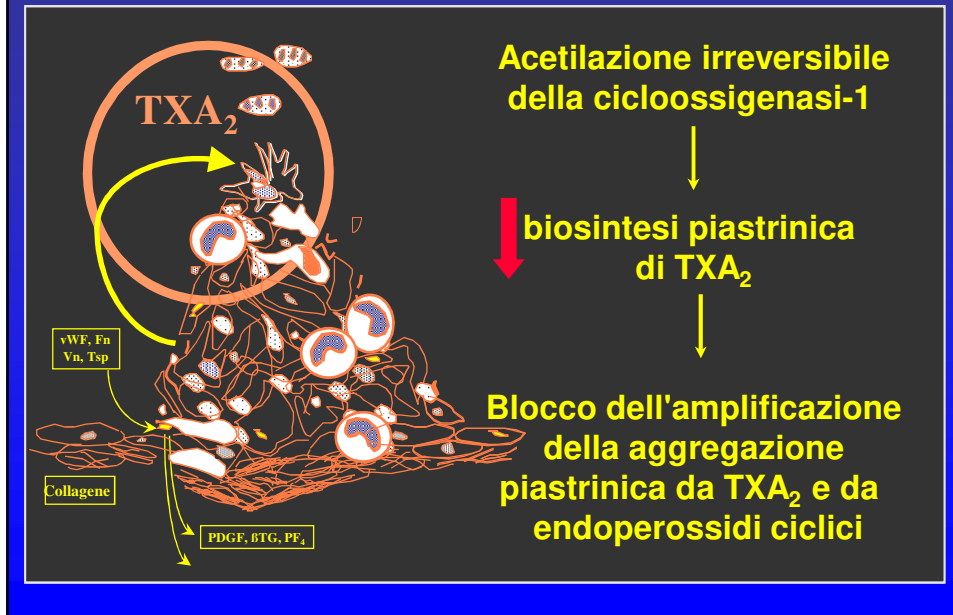
ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

➤ 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.

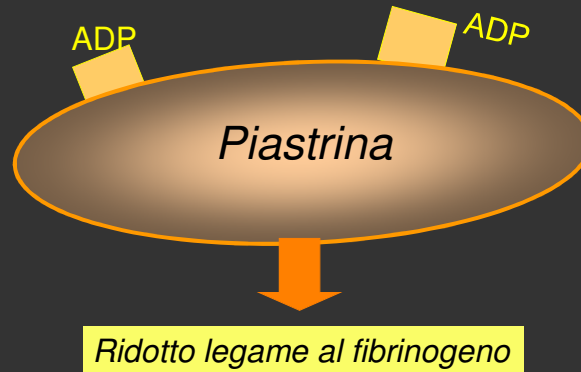
L'Aspirina: meccanismo



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

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

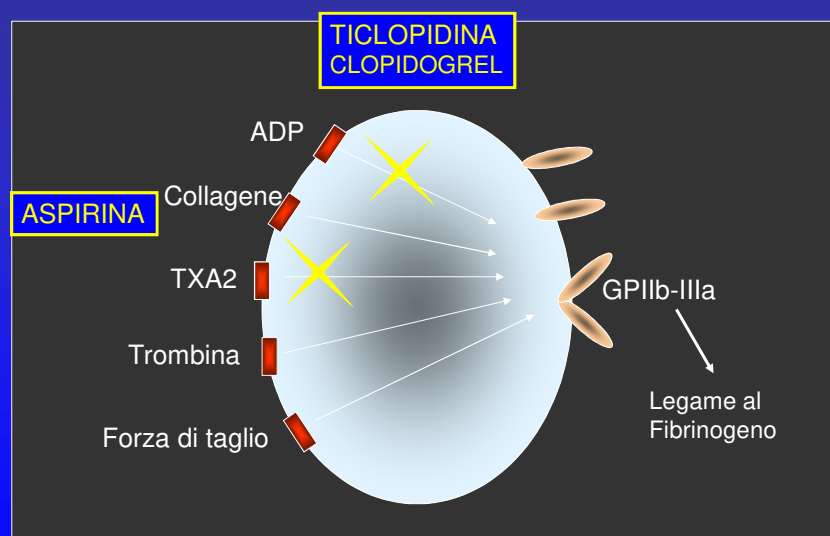
(Iskover, Plavix, ecc.)

- 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 2015

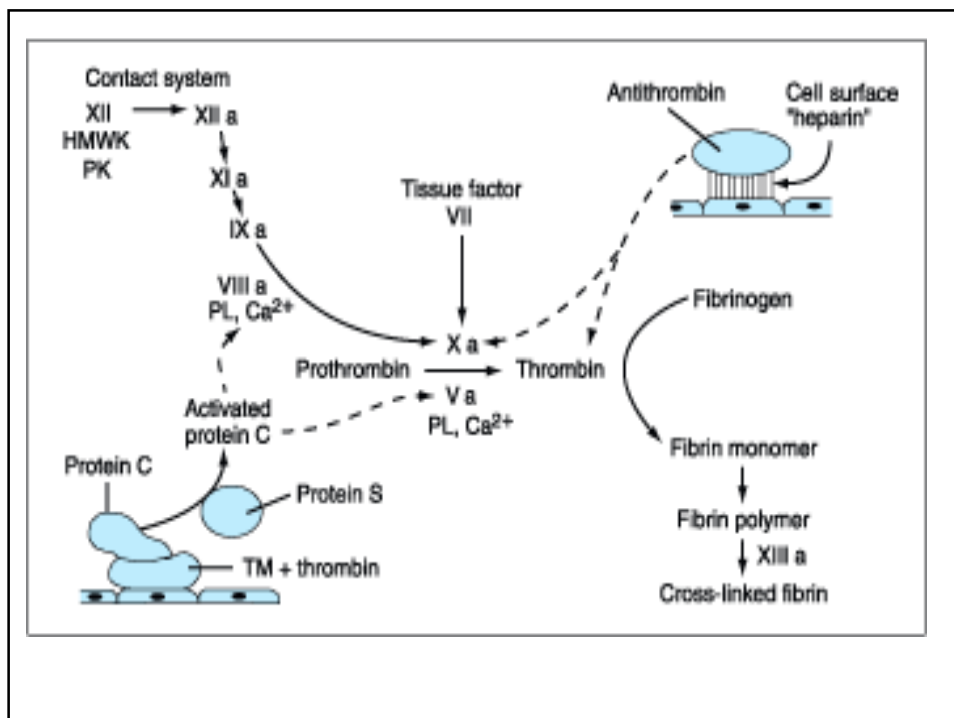
Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	Δ % 15-14	% spesa privata
Eparine a basso peso molecolare	5,52	-2,3	9,7	0,1	5,3
Antiaggreganti piastrinici, esclusi clopidogrel, prasugrel e ticagrelor	3,09	0,0	59,0	-0,3	20,9
Nuovi antitrombotici orali	2,98	98,8	6,0	123,6	4,3
Clopidogrel da solo o in associazione	1,41	3,8	9,7	13,5	8,7
Ticagrelor	0,57	10,1	0,6	15,6	1,5
Eparinici	0,30	-26,1	0,4	-24,4	72,8
Anticoagulanti orali*	0,25	-7,0	6,1	-6,8	10,9
Prasugrel	0,17	-0,1	0,3	0,9	7,5
Antiaggreganti e anticoagulanti	14,29	10,3	91,8	4,3	13,6
enoxaparina	3,97	0,3	7,6	1,9	5,4
acido acetilsalicilico	1,47	2,3	54,5	0,7	23,9
rivaroxaban	1,14	>100	2,9	>100	3,6
nadroparina	1,07	-8,8	1,4	-5,9	4,6
clopidogrel	1,04	3,8	8,1	14,2	10,4
dabigatran etexilato	1,02	37,9	1,5	42,9	3,7
apixaban	0,83	>100	1,6	>100	6,0
ticagrelor	0,57	10,1	0,6	15,6	1,5
treprostinil	0,53	8,9	<0,05	8,5	0,0
associazioni (antiaggreganti piastrinici escl. eparine)	0,37	3,8	1,6	9,7	3,7

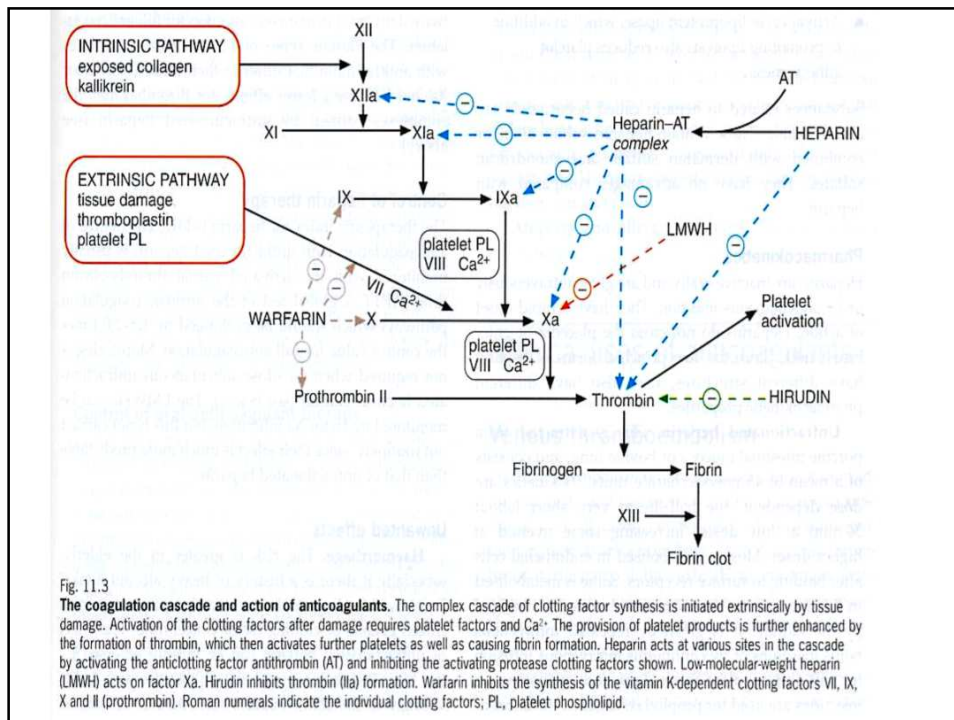
*Warfarin: 5,4 DDD/1000 ab die

Rapporto OsMed 2015

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.

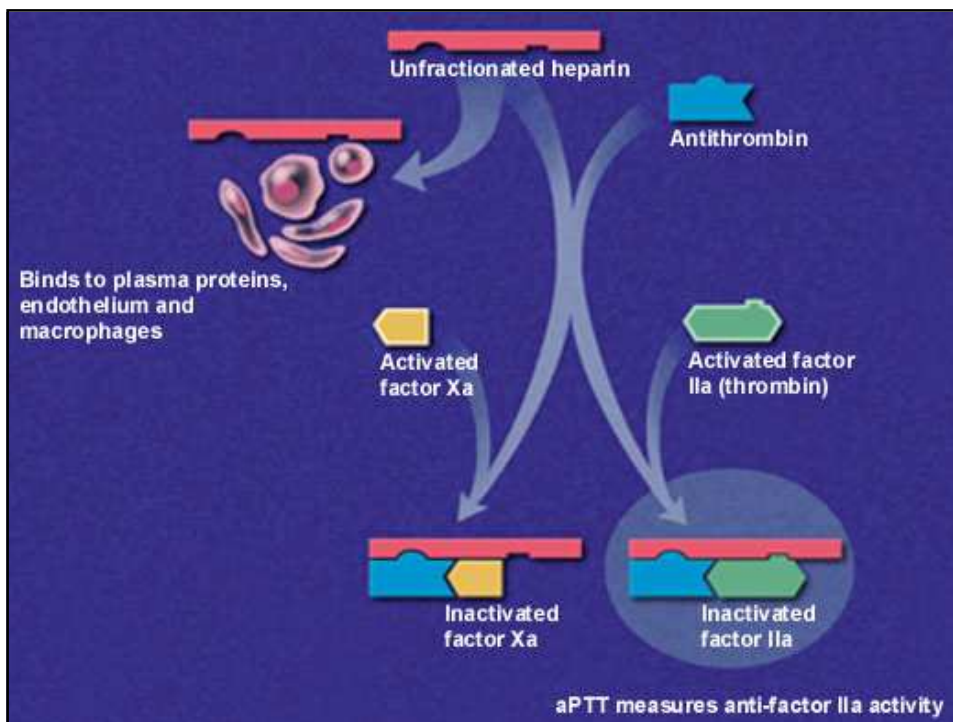
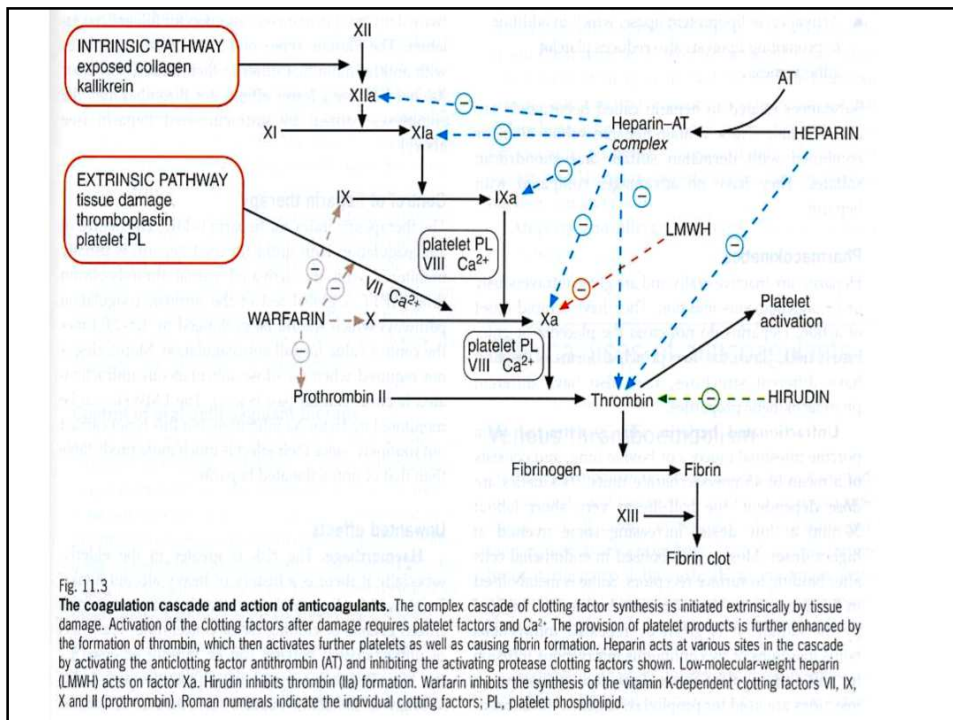




EPARINA STANDARD

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

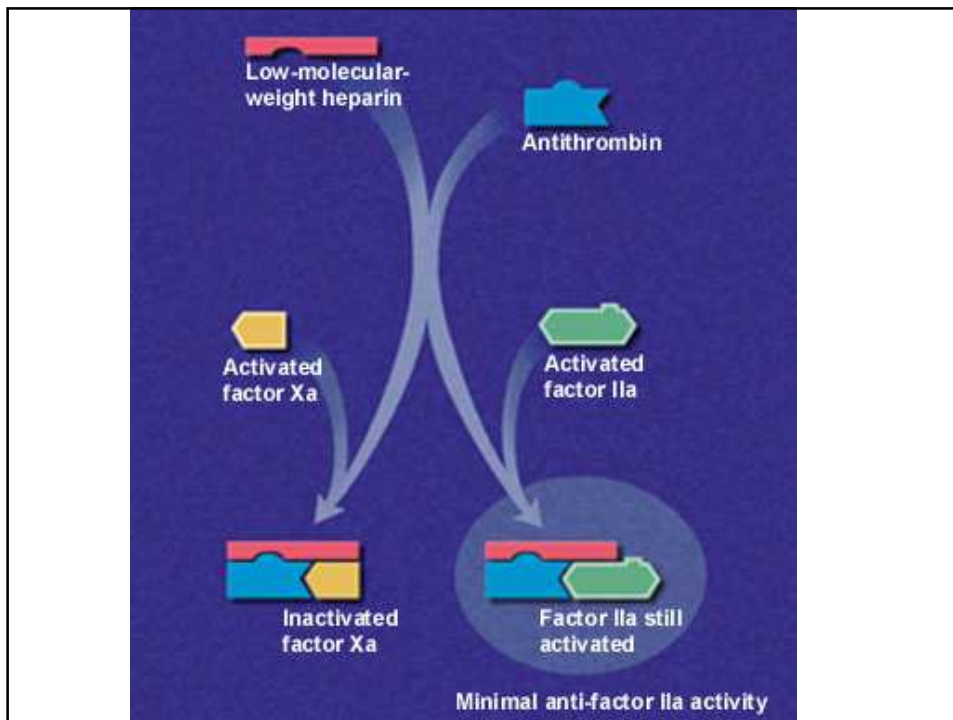
- Oltre ai fenomeni emorragici, che sono i principali e più frequenti (5-20%) eventi avversi dell'eparina, altre reazioni avverse da ricordare sono: trombocitopenia, febbre, orticaria, alopecia transitoria, iperlipidemia, priapismo, alterazioni test epatici. Più raramente può provocare asma, riniti,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

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

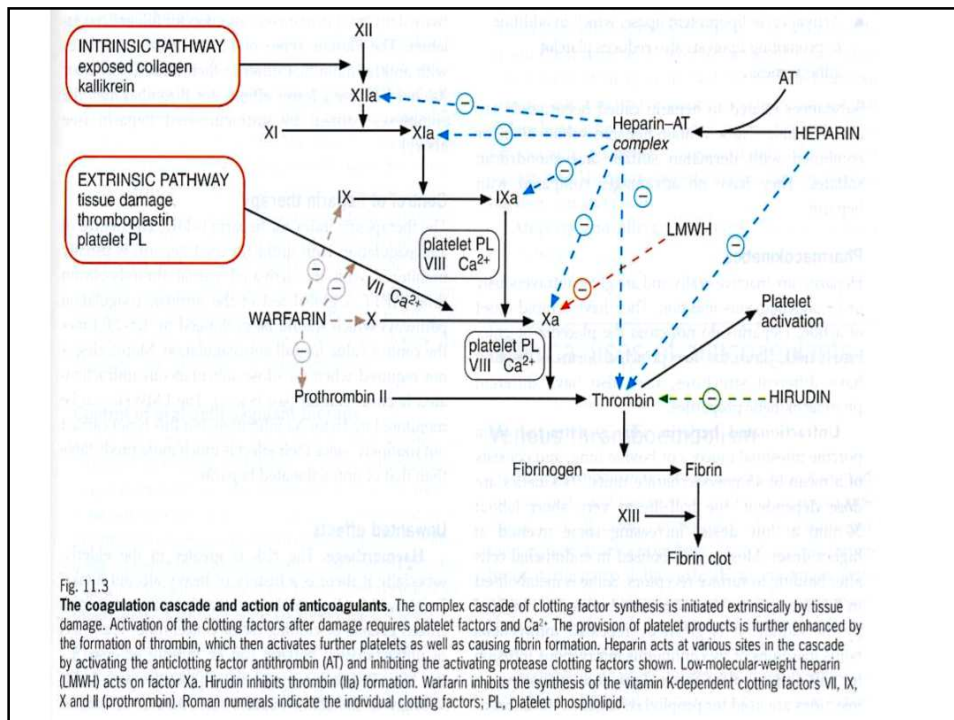
- La prima tappa è misurare il tempo di protrombina (PT), che viene misurato aggiungendo calcio e tromboplastina tissutale al plasma del paziente (dopo centrifugazione per eliminare le piastrine). Il PT normale è di circa 12 secondi. L'INR si calcola secondo la seguente formula che tiene in considerazione 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

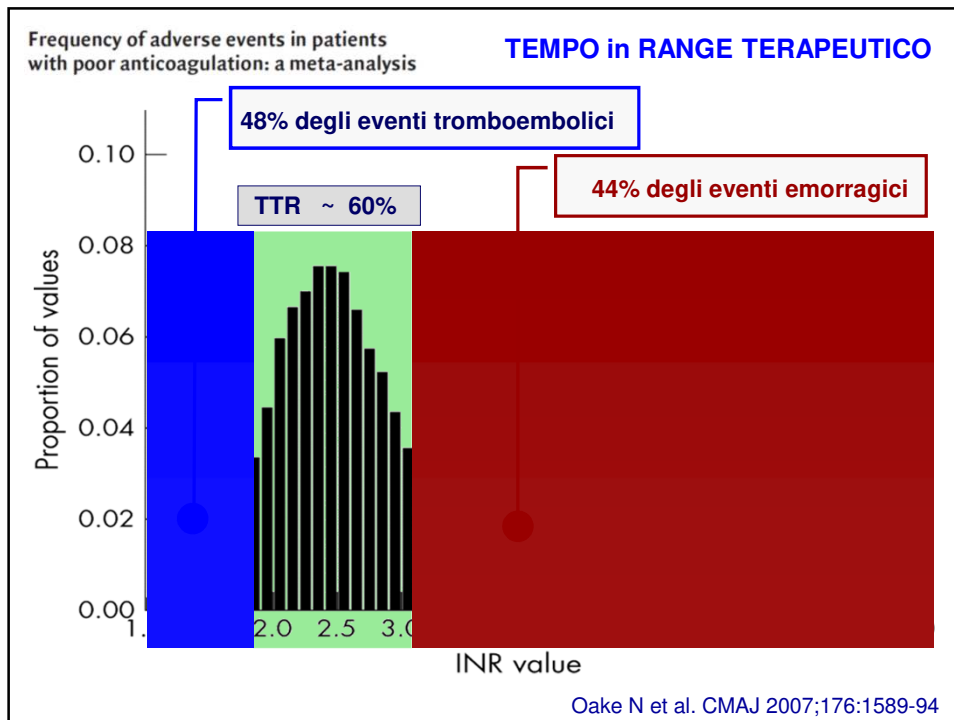
(anticoagulante orale)

- 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 almeno
- 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 1°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.)

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

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 2015

Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	Δ % 15-14	% spesa privata
Eparine a basso peso molecolare	5,52	-2,3	9,7	0,1	5,3
Antiaggreganti piastrinici, esclusi clopidogrel, prasugrel e ticagrelor	3,09	0,0	59,0	-0,3	20,9
Nuovi antitrombotici orali	2,98	98,8	6,0	123,6	4,3
Clopidogrel da solo o in associazione	1,41	3,8	9,7	13,5	8,7
Ticagrelor	0,57	10,1	0,6	15,6	1,5
Eparinici	0,30	-26,1	0,4	-24,4	72,8
Anticoagulanti orali	0,25	-7,0	6,1	-6,8	10,9
Prasugrel	0,17	-0,1	0,3	0,9	7,5
Antiaggreganti e anticoagulanti	14,29	10,3	91,8	4,3	13,6
enoxaparina	3,97	0,3	7,6	1,9	5,4
acido acetilsalicilico	1,47	2,3	54,5	0,7	23,9
rivaroxaban	1,14	>100	2,9	>100	3,6
nadroparina	1,07	-8,8	1,4	-5,9	4,6
clopidogrel	1,04	3,8	8,1	14,2	10,4
dabigatran etexilato	1,02	37,9	1,5	42,9	3,7
apixaban	0,83	>100	1,6	>100	6,0
ticagrelor	0,57	10,1	0,6	15,6	1,5
treprostinil	0,53	8,9	<0,05	8,5	0,0
associazioni (antiaggreganti piastrinici escl. eparine)	0,37	3,8	1,6	9,7	3,7

**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

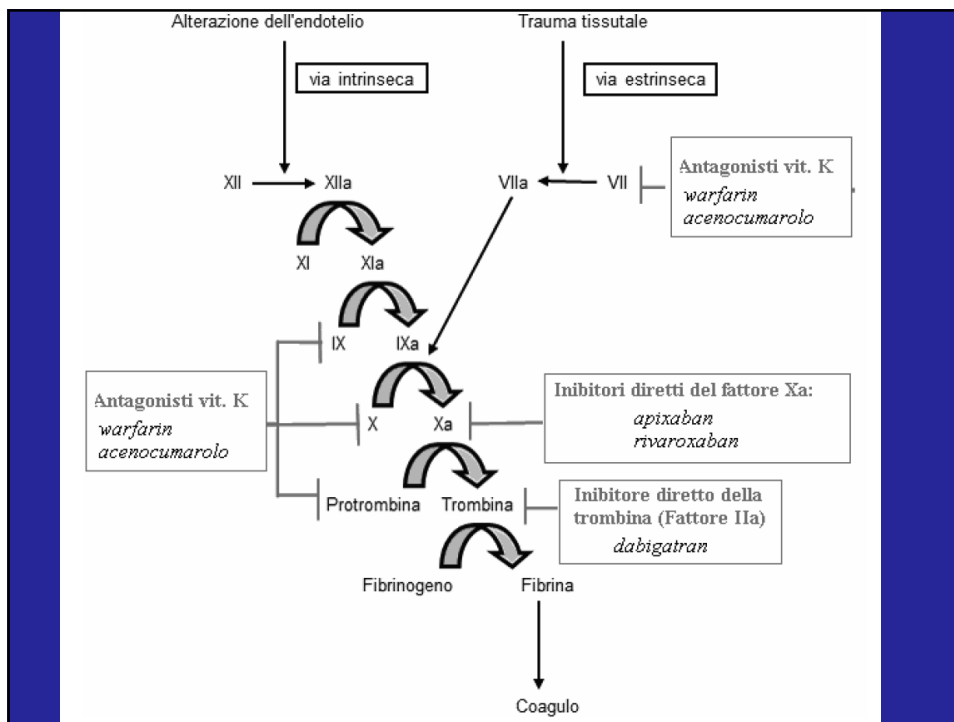
Nuovi Anticoagulanti Orali - meccanismo d'azione selettivo

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 \geq II)	Dabigatran	Pradaxa cps 110-150 mg	A (h-t)*
	Rivaroxaban	Xarelto cpr 15-20 mg	
Tattamento 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	Si	No
Interazioni	Molte	Poche
Monitoraggio	Si	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

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