

Farmaci anticoagulanti



Dott. Antonello Di Paolo
Divisione di Farmacologia e Chemioterapia
Dipartimento di Medicina Interna

Emostasi

Emostasi

Adesione e attivazione delle piastrine
Formazione della fibrina

Interventi
farmacologici

Promozione

Riduzione

- Modificando i processi di **coagulazione del sangue** attraverso la formazione di fibrina
- Modificando **l'adesività e l'attivazione delle piastrine**
- Influenzando i processi coinvolti nella **rimozione della fibrina**

Coagulanti

SISTEMICI

Desmopressina

Fattori della coagulazione

Vitamina K (fitomenadione [vit. K1 liposolubile], menadione [vit. K3→vit. K4])

Acido tranexaminco

Acido ϵ -aminocaproico

LOCALI

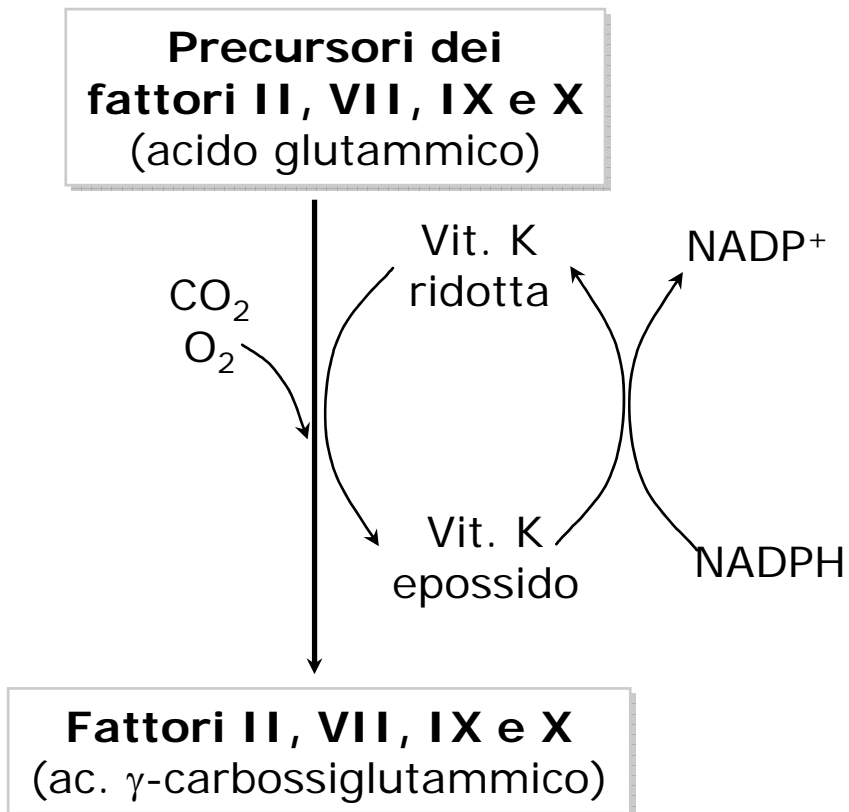
Colla di fibrina (fibrinogeno, fattore XIII, IIa, fibronectina, plasminogeno)

Spugne di gelatina e collagene

Solfato ferrico

Cellulosa ossidata

Vitamina K



Impiego clinico

Sanguinamenti (anticoag. orali)

Malattie emorragiche del neonato

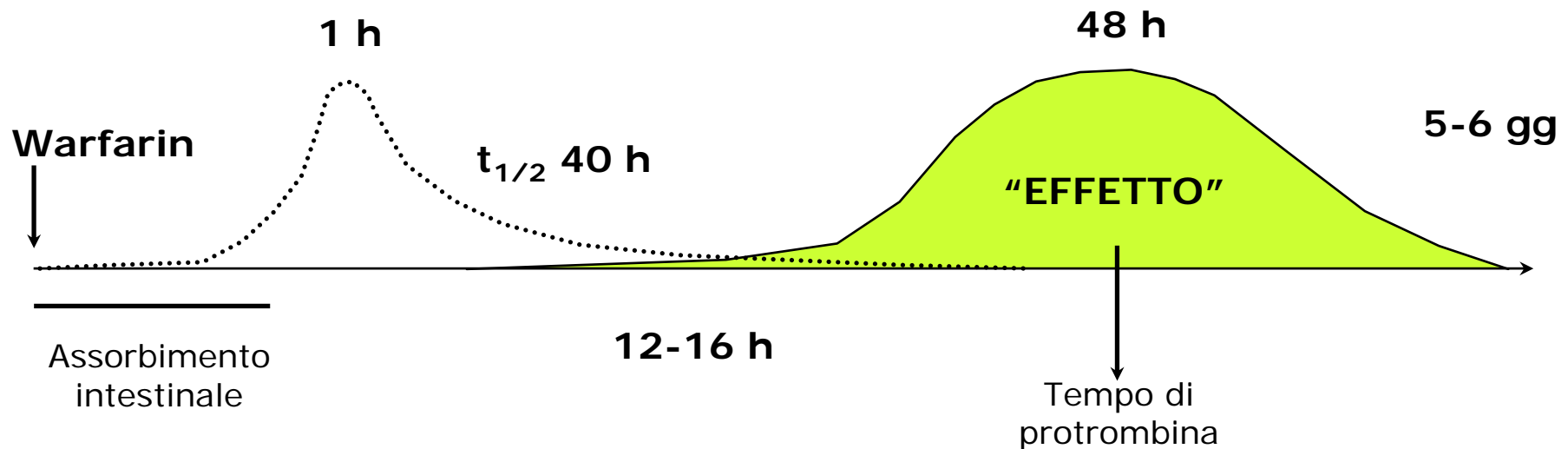
Deficienze di vitamina K

(nutrizione parenterale)

Anticoagulanti orali: Warfarin

Gli anticoagulanti orali (**warfarin**, **acenocumarolo**, **fenindione**): antagonizzano l'effetto della vitamina K.

Effetto massimo 48-72 ore dopo l'inizio della somministrazione
(+ eparina se richiesto un effetto immediato)



- Inibizione della γ -carbossilazione dei fattori **II**, **VII**, **IX** e **X**
- Azione anticoagulante *in vivo*
- L'effetto si manifesta a distanza di tempo

Anticoagulanti orali: Warfarin

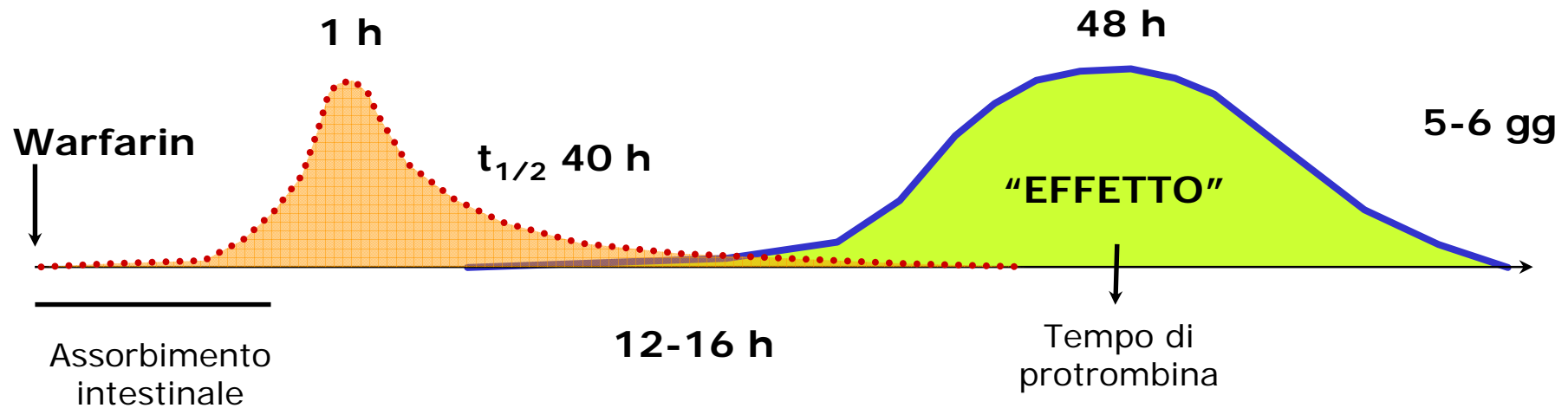
Warfarin

Biodisponibilità completa, assorbimento rapido (anche per **acenocumarolo**, ridotto per **dicumarolo**)

Legame farmaco-proteico: 99%

Metabolizzati a livello epatico e renale

Oltrepassano la barriera emato-placentare



Anticoagulanti orali

INDICAZIONI

Principale: *trombosi venosa profonda. Embolia polmonare, fibrillazione atriale (a rischio di embolizzazione), protesi valvolari cardiache meccaniche*

Controindicati nelle trombosi cerebrali o nelle occlusioni arteriose periferiche come terapia di prima scelta (meglio aspirina per prevenzione TIA)

POSOLOGIA

Dose d'induzione di warfarin negli adulti: **10 mg/die x 2 gg**

Ridurre se: tempo di protrombina prolungato, alterata funzionalità epatica, scompenso cardiaco, nutrizione parenterale, peso corporeo ridotto, anziano, rischio di interazioni

Dose di mantenimento: dipende da INR, di solito **tra 3 e 9 mg** (assunti tutti i giorni **alla stessa ora**).

Anticoagulanti orali

INR 3,5 trattamento trombosi venose ed embolie polmonari ricorrenti, protesi valvolari meccaniche

INR 2,5 trattamento trombosi venosa profonda, embolia polmonare, fibrillazione atriale, cardioversione, cardiomiopatia dilatativa, trombo murale post-IMA, valvulopatia mitralica e reumatica

INR 2-2,5 profilassi trombosi venosa profonda

Soddisfacente

VALORE INR \pm 0,5

Anticoagulanti orali

CONTROLLO giornaliero (o ogni 2 gg) del valore di INR, successivamente a intervalli più lunghi (in base alla risposta) poi ogni 12 settimane.

Fattori di variabilità: condizioni cliniche, farmaci, cambiamenti nella dieta (soprattutto se relativi a verdure e insalate) e nel consumo di alcool.

EMORRAGIA

L'effetto collaterale principale di tutti gli anticoagulanti orali.

È essenziale controllare l'INR e omettere una dose se necessario; se l'anticoagulante viene interrotto ma l'effetto non viene bloccato, l'INR dovrebbe essere misurato 2-3 giorni più tardi per essere sicuri che si stia riducendo.

Anticoagulanti orali

- **Sanguinamento importante:** interrompere warfarin; somministrare **fitomenadione** (vitamina K1) 5 mg per iniezione endovenosa lenta 50 unità/kg di **concentrato di complesso di protrombina** (fattore II, VII, IX e X) oppure **plasma fresco** congelato 15 ml/kg
- **INR > 8,0, nessun sanguinamento o sanguinamento minore:** interrompere warfarin, riprendere quando INR < 5,0; se ci sono altri fattori di rischio per sanguinamento dare **fitomenadione** (vitamina K1) 0,5 mg per iniezione endovenosa lenta o 5 mg per os; ripetere la dose di fitomenadione se l'INR è ancora alto dopo 24 ore;
- **INR 6,0-8,0, nessun sanguinamento o sanguinamento minore:** interrompere warfarin, riprendere quando INR < 5,0;
- **INR < 6,0 ma superiore di più di 0,5 unità rispetto al valore desiderato:** interrompere warfarin o ridurre la dose, riprendere quando INR < 5,0;
- **sanguinamento inatteso a livelli terapeutici:** indagare sempre la possibilità di una causa sottostante per esempio una patologia renale o del tratto gastrointestinale.

Warfarin

Problemi legati all'uso di WARFARIN

L'effetto farmacologico non corrisponde alla cinetica plasmatica

Interazioni tra farmaci



**Potenziamento
dell'effetto
anticoagulante**

Inibitori del metabolismo epatico (cimetidina, salicilati, ciprofloxacina, antifungini)

Antiaggreganti piastrinici (FANS, ticlopidina, carbenicillina)

Spiazzamento dai siti di legame (FANS)

Inibitori della riduzione della Vit. K (cefalosporine)

**Attenuazione
dell'effetto
anticoagulante**

Induttori del metabolismo epatico

Inibitori dell'assorbimento (colestiramina)

Warfarin

Problemi legati all'uso di WARFARIN

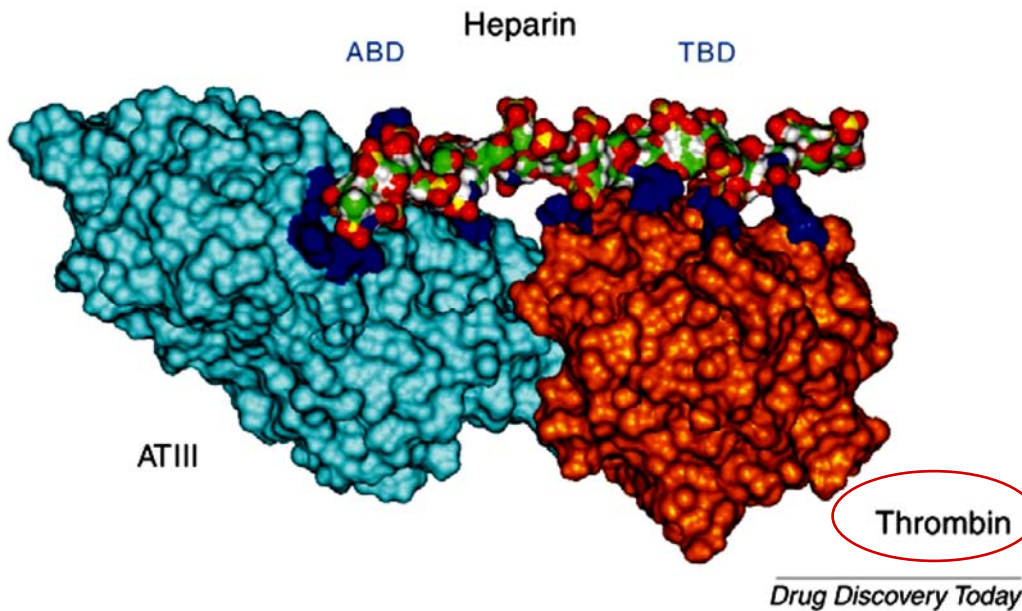
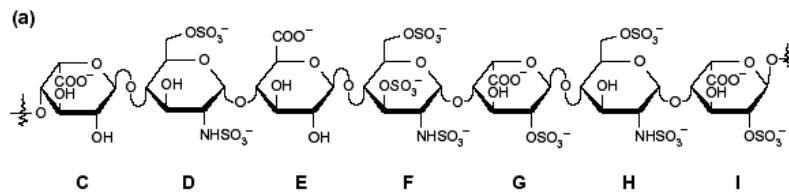
Controindicato in gravidanza ed allattamento

Gli anticoagulanti orali sono **teratogeni** e non dovrebbero essere somministrati nel primo trimestre di gravidanza. Le donne a rischio di gravidanza dovrebbero essere avvisate di questo pericolo poiché interrompendo il warfarin prima della sesta settimana di gestazione il rischio di anomalie fetali può essere notevolmente ridotto.

Gli anticoagulanti orali attraversano la placenta con il rischio di **emorragia placentare o fetale**, specialmente durante le ultime settimane di gravidanza o al parto. Per questo, se è possibile, gli anticoagulanti orali dovrebbero essere evitati in gravidanza, specialmente nel primo e nel terzo trimestre.

Anticoagulanti iniettabili: eparine

EPARINA (eparina **standard** o eparina **non frazionata**): rapida attività anticoagulante, breve durata d'azione.



Farmacocinetica

Somministrazione: **IV**, effetto immediato

Somministrazione: **SC**, effetto max 60'-90'

Emivita plasmatica: **1h-5h**

Effetti indesiderati

Emorragie (protamina solfato)

Osteoporosi

Trombocitopenia

Monitoraggio terapeutico

Valutazione dei tempi di coagulazione (**aPTT**)

Anticoagulanti iniettabili

TRATTAMENTO

Per il trattamento iniziale della **trombosi venosa profonda** e dell'**embolia polmonare**: ***dose endovenosa di carico***, seguita da un'***infusione endovenosa continua*** (usando una pompa d'infusione) o da ***iniezioni sottocutanee intermittenti*** per almeno 5 giorni finché l'INR si mantiene nell'intervallo terapeutico per 2 giorni consecutivi

L'eparina è anche utilizzata nei protocolli per il trattamento dell'*infarto miocardico*, il trattamento dell'*angina instabile*, e il trattamento dell'*occlusione arteriosa periferica acuta*.

Anticoagulanti iniettabili

PROFILASSI

Pazienti ad alto rischio (obesi, con patologie tumorali, storia di trombosi venosa profonda o embolia polmonare, età > 40 anni, con un disturbo trombofilico, procedure chirurgiche estese o complicate), basse dosi di eparina per iniezione sottocutanea per prevenire le **trombosi venose profonde post operatorie** e l'**embolia polmonare**

Nella **chirurgia ortopedica**, **regime a dose regolata** (in base al controllo dell'aPTT) o **eparine a basso peso molecolare**

CIRCOLAZIONE EXTRACORPOREA

L'eparina è anche utilizzata nel mantenimento della circolazione extracorporea durante *bypass cardiopolmonare ed emodialisi*.

EMORRAGIA

Sospendere l'eparina; antidoto specifico è il solfato di protamina

Trombocitopenia indotta dall'eparina

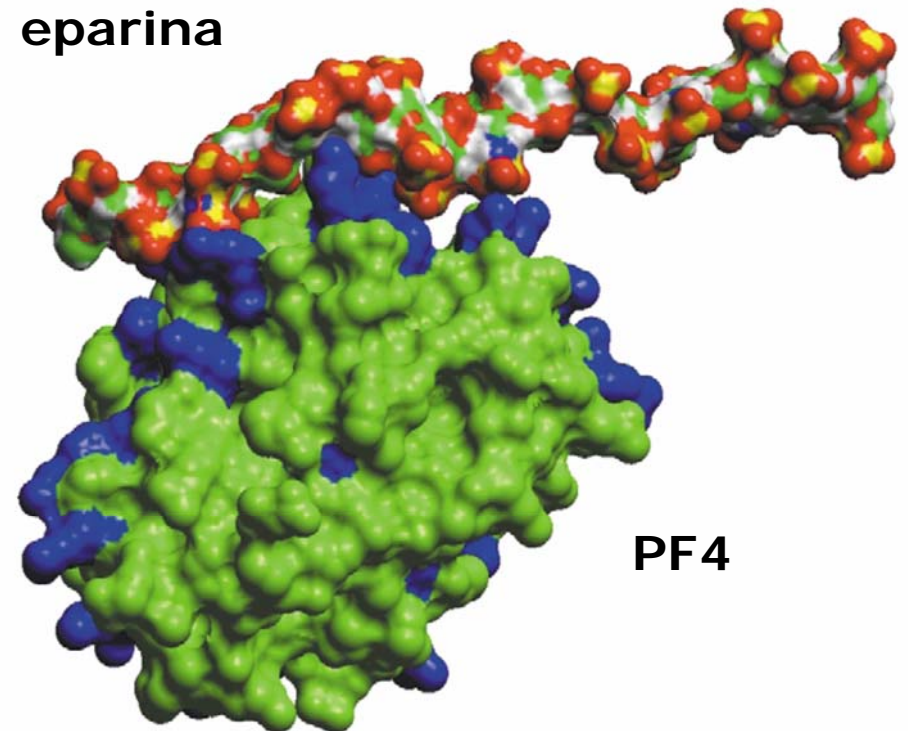
Stato di ipercoagulabilità con aumentata produzione di trombina ed attivazione piastrinica, per la formazione di complessi immuni tra ABs e PF4-eparina

Compare nella seconda settimana post-intervento nel 3% dei pazienti; porta a IMA, eventi cerebrovascolari, morte

Il 50% dei pazienti sottoposti a cardiocirurgia sviluppa anticorpi anti-eparina

Interrompere la somministrazione di eparina

Meno frequente in corso di terapia con eparine a basso peso molecolare



Drug Discovery Today

- Almeno 8 (meglio) 16 residui monosaccaridici
- Elevato grado di solfatazione

De Kort et al. Drug Discovery Today, 2005;10(11):769-779

Anticoagulanti iniettabili

Certoparina, dalteparina, enoxaparina, reviparina e tinzaparina sono eparine a basso peso molecolare
Maggiore biodisponibilità (90%), lunga emivita (2-4 volte quella dell'eparina)
Hanno una durata d'azione più lunga rispetto all'eparina non frazionata; la singola somministrazione giornaliera sottocutanea ne rende l'utilizzo conveniente. Il regime profilattico standard non richiede controllo (eccezione: insufficienza renale e gravidanza)

PROFILASSI del **tromboembolismo venoso** le eparine a basso peso molecolare sono efficaci e sicure quanto l'eparina non frazionata; nella pratica ortopedica sono probabilmente più efficaci.

Alcune eparine a basso peso molecolare sono anche usate nel **trattamento** delle **trombosi venose profonde**, dell'**embolia polmonare**, delle **sindromi coronariche instabili** e per la **prevenzione** della **formazione di coaguli** durante la circolazione extracorporea.

Anticoagulanti iniettabili

Danaparoid è un eparinoide usato per la **profilassi** della **trombosi venosa profonda** nei pazienti che devono subire un intervento di chirurgia generale od ortopedica. Dato che non è dimostrata una reattività crociata, questo farmaco ha anche un ruolo nei pazienti che sviluppano trombocitopenia in associazione a eparina.

Irudina Si lega al sito catalitico e a quello di riconoscimento del fibrinogeno sulla trombina. Somministrata per via **IV o SC**, ha un'emivita di 1-2 h ed eliminazione renale. Presenta deboli proprietà immunogene.

La **lepirudina**, un'irudina **ricombinante**, è registrata per la terapia anticoagulante in pazienti con trombocitopenia indotta da eparina che richiedono un trattamento antitrombotico parenterale. La dose di lepirudina è corretta in base all'aPTT (tempo di tromboplastina parziale attivata).

Fondaparinux sodico è un pentasaccaride sintetico in grado di inibire il fattore X, ma non la trombina. Ha una elevata biodisponibilità ed una lunga emivita (17 h). È stato introdotto di recente per la **profilassi** delle **tromboembolie venose** nei pazienti che devono essere sottoposti a interventi di chirurgia maggiore agli arti inferiori