



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

NEUROFARBA

Dipartimento di Neuroscienze,
Psicologia, Area del Farmaco e
Salute del Bambino



Farmacologia Clinica

Prof.ssa Raimondi Laura

a.a. 2018-2019

Emostasi normale

- è il risultato di una serie di processi controllati con precisione e svolge tre funzioni: mantenere attivamente il sangue in uno stato fluido senza coaguli nei vasi normali riparare le continue fisiologiche microlesioni alla parete endoteliale dei vasi dovute allo scorrimento stesso del sangue senza provocare una coagulazione massiva con blocco della circolazione indurre la formazione rapida di un tappo emostatico (coagulazione) localizzato nel sito di una rottura del vaso, bloccando la fuoriuscita del sangue (emorragia)
- In caso di alterazione dell'omeostasi vasculo-ematica tre sono i fenomeni principali che avvengono nei vasi: la vasocostrizione reattiva la formazione del coagulo (coagulazione) l'attivazione del sistema di riparazione

36.5.2. DANNO ALL'ENDOTELIO



È l'influenza dominante e può da sola causare trombosi

Indipendentemente dalla causa di danno endoteliale si ha esposizione del collagene subendoteliale, aderenza delle piastrine, esposizione del fattore tissutale e locale deplezione di prostaciclina ed attivatore del plasminogeno

36.5.3. ALTERAZIONI NEL FLUSSO EMATICO



La turbolenza contribuisce alla trombosi arteriosa e cardiaca causando disfunzione e danno endoteliale e sacche di stasi

La stasi è il fattore principale nello sviluppo di trombi venosi

Stasi e turbolenza alterano il normale flusso laminare concentrico del sangue provocando:

- contatto delle piastrine con l'endotelio
 - prevenzione della diluizione da parte del flusso normale dei fattori attivati della coagulazione
 - ritardato arrivo di fattori inibitori della coagulazione e permettono quindi l'innescare della formazione del coagulo
 - promozione dell'attivazione endo-cellulare
-

Antiaggreganti

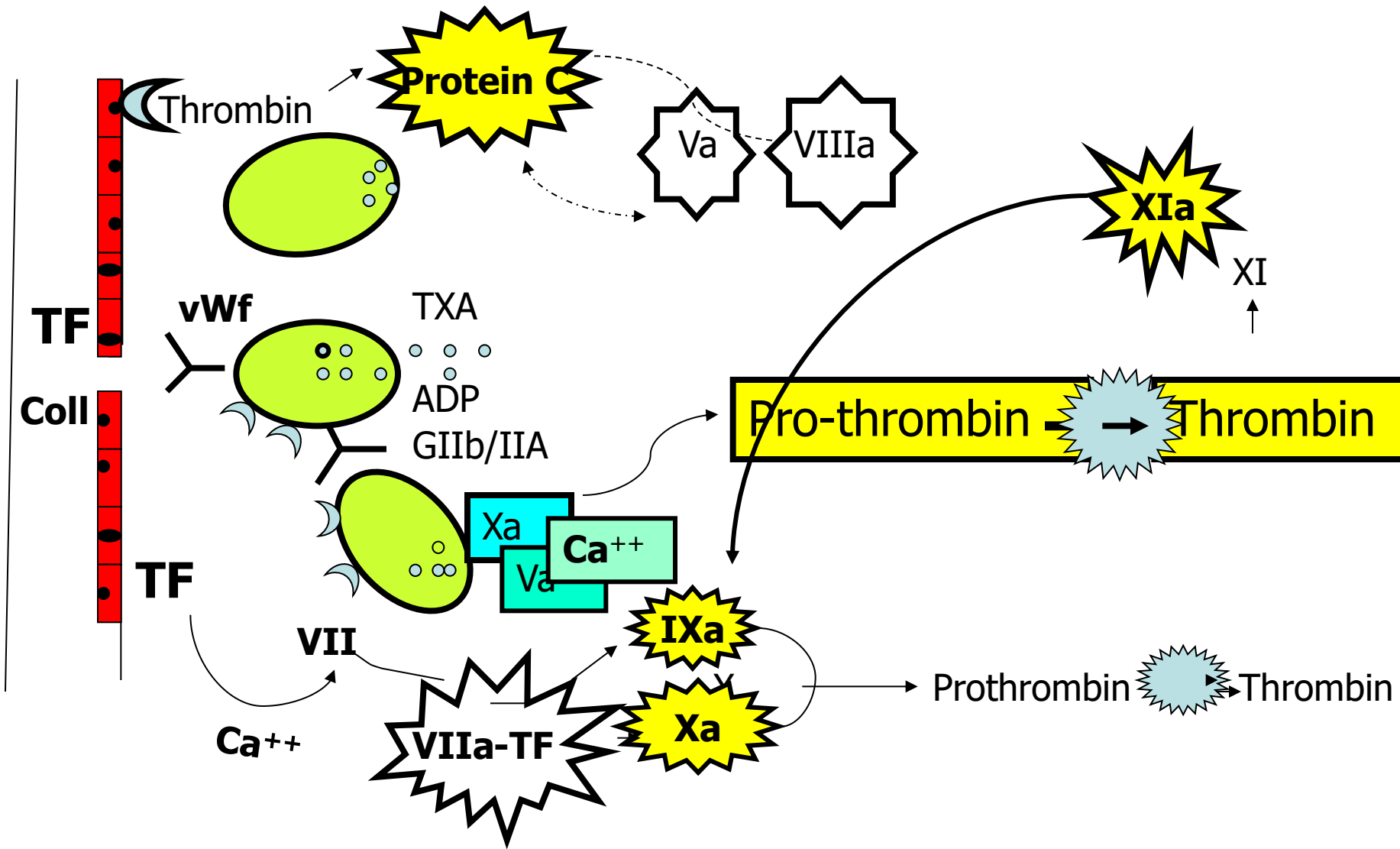
Gli **antiaggreganti piastrinici sono farmaci antitrombotici**, ovvero agenti che rendono il sangue più fluido impedendo alle piastrine di aggregarsi e di formare trombi.

Questi farmaci sono efficaci nel prevenire lo sviluppo di trombosi principalmente a livello del distretto arterioso, e trovano quindi indicazione nella prevenzione e trattamento di malattie vascolari arteriose coronariche, cerebrali e periferiche, come **l'infarto miocardico, gli attacchi ischemici transitori, l'ictus ischemico, le malattie delle arterie degli arti inferiori.**

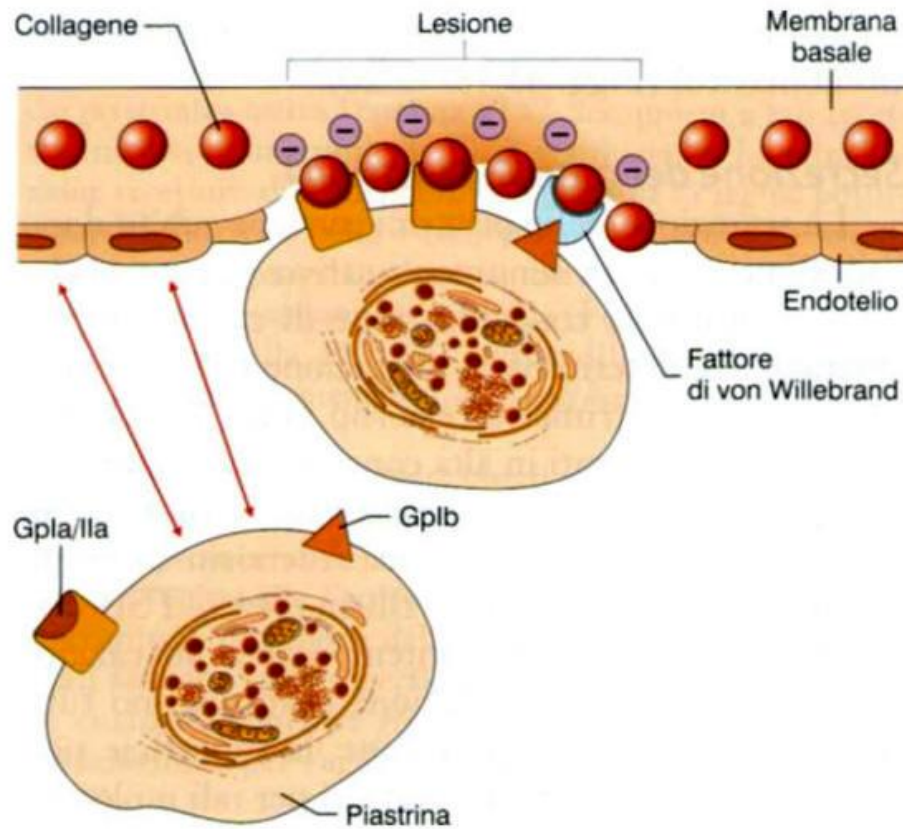
Gli antiaggreganti piastrinici sono farmaci antitrombotici che agiscono interferendo con specifiche fasi del processo di attivazione piastrinica. In base al loro meccanismo di azione possono essere classificati in:

- 1.farmaci che modulano il metabolismo dell'acido arachidonico (AA): aspirina, indobufene, triflusal, picotamide;
- 2.farmaci che inibiscono il recettore piastrinico dell'adenosin-difosfato (ADP) P2Y₁₂: ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel;
- 3.farmaci che aumentano i livelli di adenosin-monofosfato ciclico (cAMP): dipiridamolo, cilostazolo;
- 4.farmaci che inibiscono la glicoproteina piastrinica GpIIb/IIIa: abciximab, eptifibatide, tirofiban;
- 5.farmaci che inibiscono il recettore piastrinico della trombina PAR (Proteinase activated Receptor)-1: vorapaxar.

Platelet activation and coagulation pathway



Piastrine che aderiscono alla lesione



36.3. Formazione del tappo emostatico

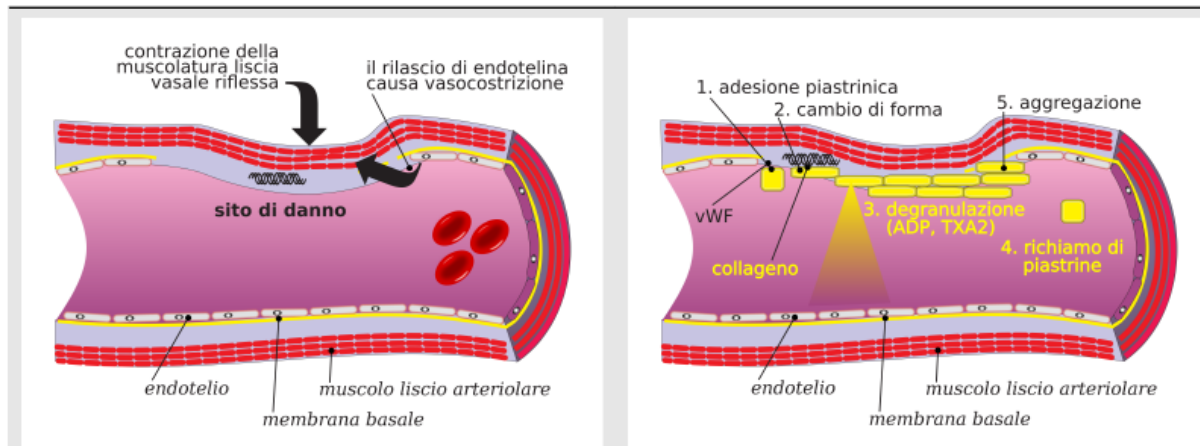


Figura 36.4. Vasocostrizione

Dopo un danno vascolare, fattori neuro-umoralì locali inducono una vasocostrizione momentanea che riduce il flusso di sangue e la conseguente emorragia

Adattato da Cotran (1999)

Figura 36.5. Emostasi primaria (piastrinica)

Le piastrine aderiscono alla matrice extra-cellulare esposta attraverso il vWF (fattore di von Willebrand); si attivano, si modificano e degranulano. ADP (adenosin di fosfato) e trombassano (TX) A2 rilasciati provocano un'ulteriore aggregazione piastrinica con formazione del tappo emostatico primario

Adattato da Cotran (1999)

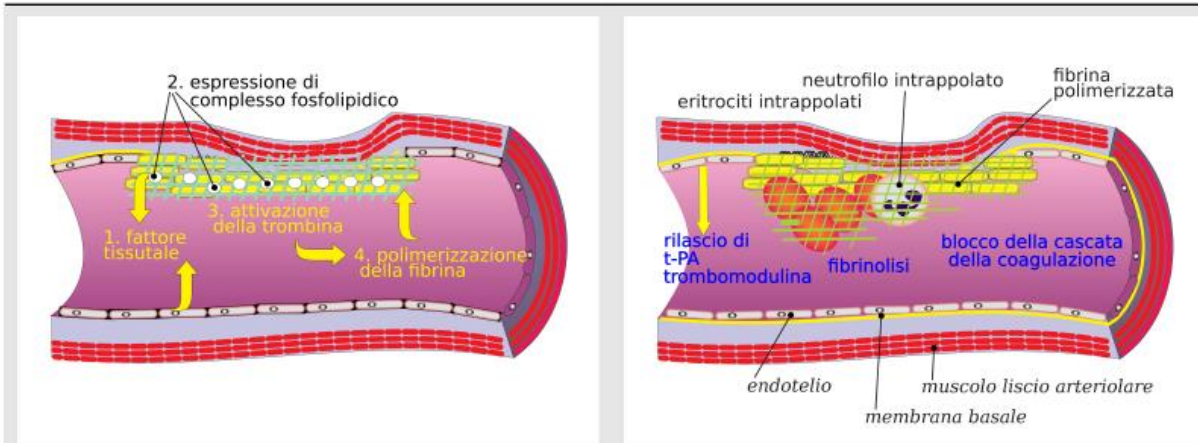


Figura 36.6. Emostasi secondaria

Attivazione locale della cascata della coagulazione con polimerizzazione della fibrina. Cementazione delle piastrine in un tappo emostatico secondario definitivo

Adattato da Cotran (1999)

Figura 36.7. Trombo e fenomeni anti-trombotici

Meccanismi contro-regolatori come il rilascio di attivatore del plasminogeno (t-PA) (fibrinolitico) e di trombomodulina (che interferisce con la cascata della coagulazione) limitano il processo emostatico

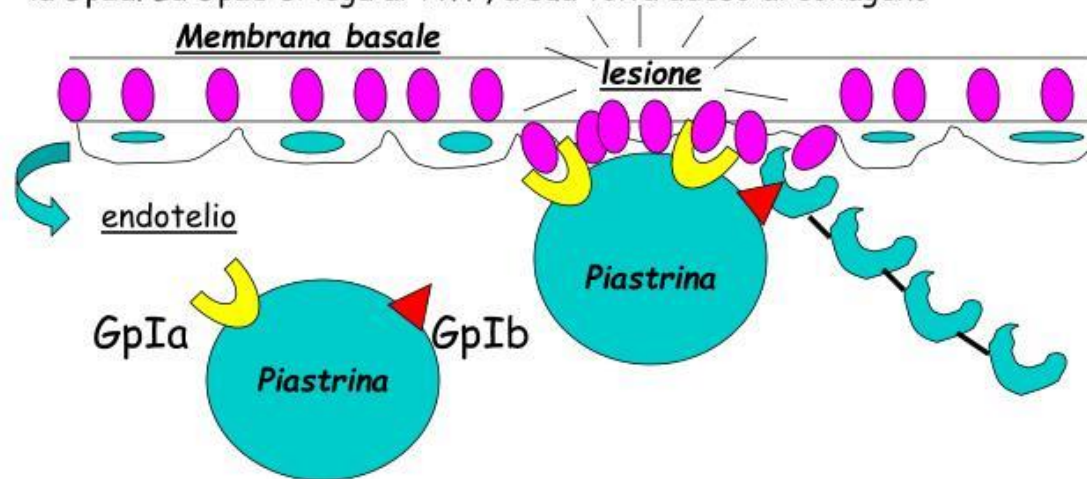
Adattato da Cotran (1999)

Piastrine

- Cellule senza nucleo (assenza di sintesi proteica ex novo)
- Origine dalla frammentazione di megacariociti
- Vita media 7-10 gg
- 250.000/mm³ nel sangue
- Alta concentrazione di granuli contenenti attivatori della aggregazione.
- Presenza di numerosi recettori di membrana per il legame con fattori di attivazione o di inattivazione
- Presenza di diverse glicoproteine di adesione

ADESIONE PIASTRINICA

- L'endotelio integro e la superficie piastrinica si respingono in virtù delle loro cariche negative
- La perdita dell'endotelio espone il collagene sottoendoteliale, che lega la GpIa. La GpIb si lega al vWF, a sua volta adeso al collagene



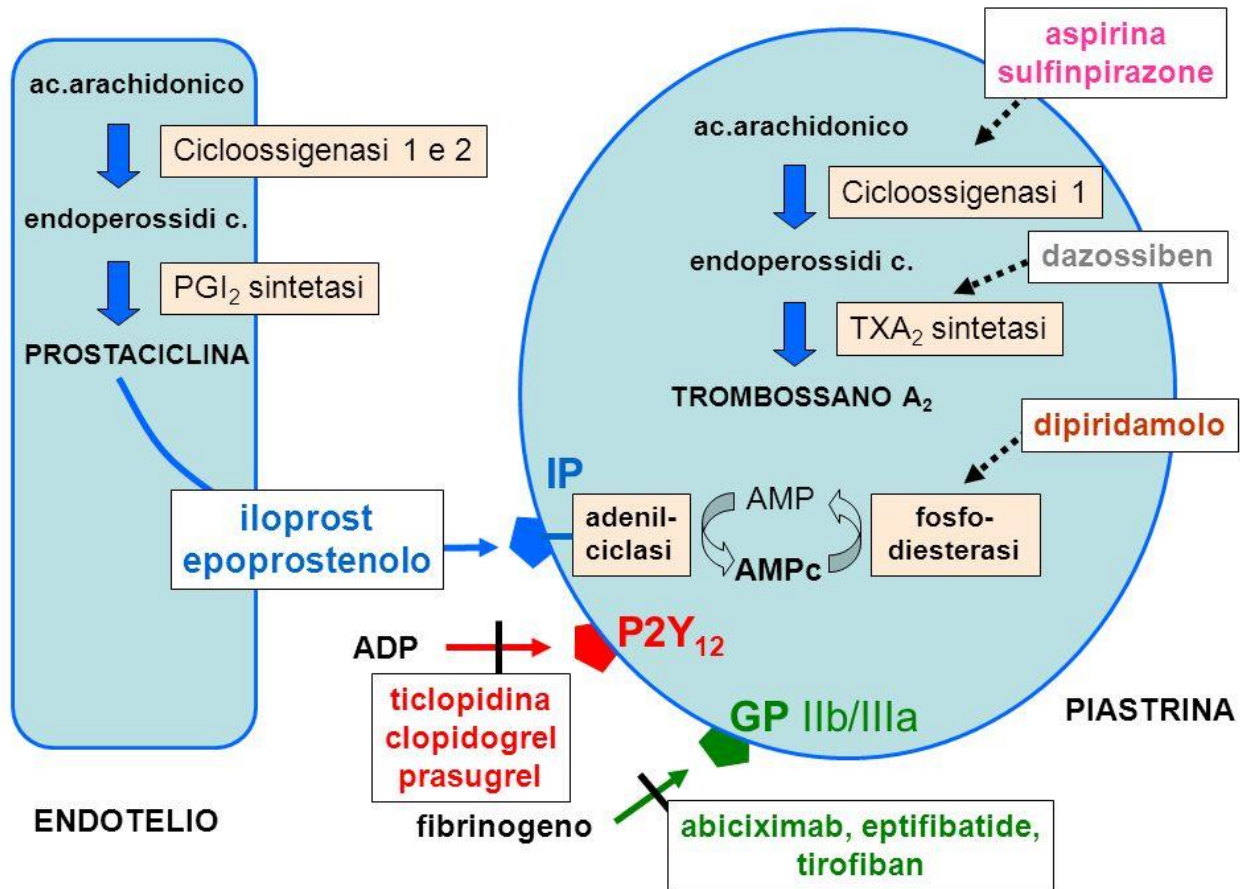
● = collagene ● = fattore di Von Willebrand (multimero)

ATTIVAZIONE DELLA PIASTRINA



- Esistono diversi tipi di farmaci antiaggreganti piastrinici, che agiscono interferendo con la funzione piastrinica attraverso vari meccanismi. I principali sono rappresentati dall'aspirina, gli inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂ (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel e ticagrelor), oltre ad altri farmaci che possono essere utilizzati nel trattamento iniziale delle sindromi coronariche acute, come gli antagonisti della glicoproteina piastrinica IIb/IIIa. L'aspirina appartiene al gruppo dei FANS (farmaci anti-infiammatori non steroidei), classe di farmaci che, inibendo un enzima detto ciclo-ossigenasi, blocca la sintesi dei prostanoidei, sostanze di natura lipidica che regolano numerosi processi fisiologici e patologici nell'organismo. Nelle piastrine la ciclo-ossigenasi è coinvolta nella sintesi del più potente agente in grado di indurre l'aggregazione piastrinica, il trombossano A₂; pertanto, l'aspirina, bloccando la ciclo-ossigenasi e inibendo la produzione di trombossano A₂, ha come effetto una riduzione dell'aggregabilità piastrinica. **L'aspirina rimane il fondamento della terapia antiaggregante in fase acuta e a lungo termine in pazienti con malattie coronariche e cerebrovascolari.** Il suo beneficio clinico nella prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari è stato dimostrato in numerosi studi.

FARMACI DELLA FASE PIASTRINICA



- Sebbene siano coinvolte notevoli variazioni inter-individuali, si può considerare che la dose tossica è circa 200 mg/kg negli adulti e 100 mg/kg nei bambini.
- La dose letale di acido acetilsalicilico è 25-30 grammi. Concentrazioni plasmatiche di salicilato superiori a 300 mg/l indicano intossicazione. Concentrazioni plasmatiche superiori a 500 mg/l negli adulti e 300 mg/l nei bambini sono generalmente causa di grave tossicità. Il sovradosaggio può essere dannoso per i pazienti anziani e soprattutto per i bambini piccoli (il sovradosaggio terapeutico o le intossicazioni accidentali frequenti possono essere fatali). Sintomi di intossicazione moderata Tinnito, disturbi dell'udito, cefalea, vertigini, capogiro, confusione e sintomi gastrointestinali (nausea, vomito e dolore addominale), iperventilazione, iperidrosi, tremore e sordità. Sintomi di intossicazione grave I sintomi sono legati a grave sbilanciamento dell'equilibrio acido-base. In prima istanza si verifica iperventilazione, che produce alcalosi respiratoria. Subentra acidosi respiratoria dovuta alla soppressione del centro respiratorio. In aggiunta, si verifica acidosi metabolica come risultato della presenza di salicilati. Ulteriori sintomi di grave sovradosaggio includono convulsioni, ipertermia, iper/ipoglicemia, ipokaliemia, disidratazione, edema polmonare, rabdomiolisi e aritmie. Dopo l'ingestione di una dose eccessiva, la comparsa dei sintomi può avvenire dopo un periodo di latenza di diverse ore ■

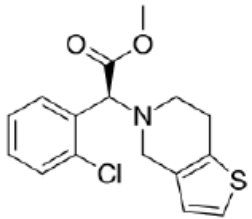
GLI ANTIAGGREGANTI



Acido Acetilsalicilico

(da 75 a 300 mg die - monosomministrazione)

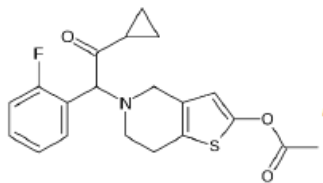
Lo studio RISC, pubblicato all'inizio degli anni '90, ha documentato come 75 mg di aspirina siano sufficienti per ridurre del 50% la probabilità di morte o reinfarto in pazienti con SCA.



Clopidogrel

75 mg die

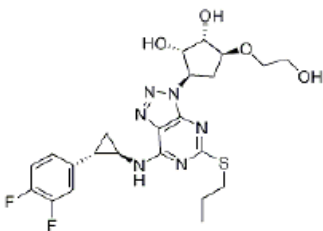
monosomministrazione



Prasugrel

5 mg o 10 mg die

in monosomministrazione



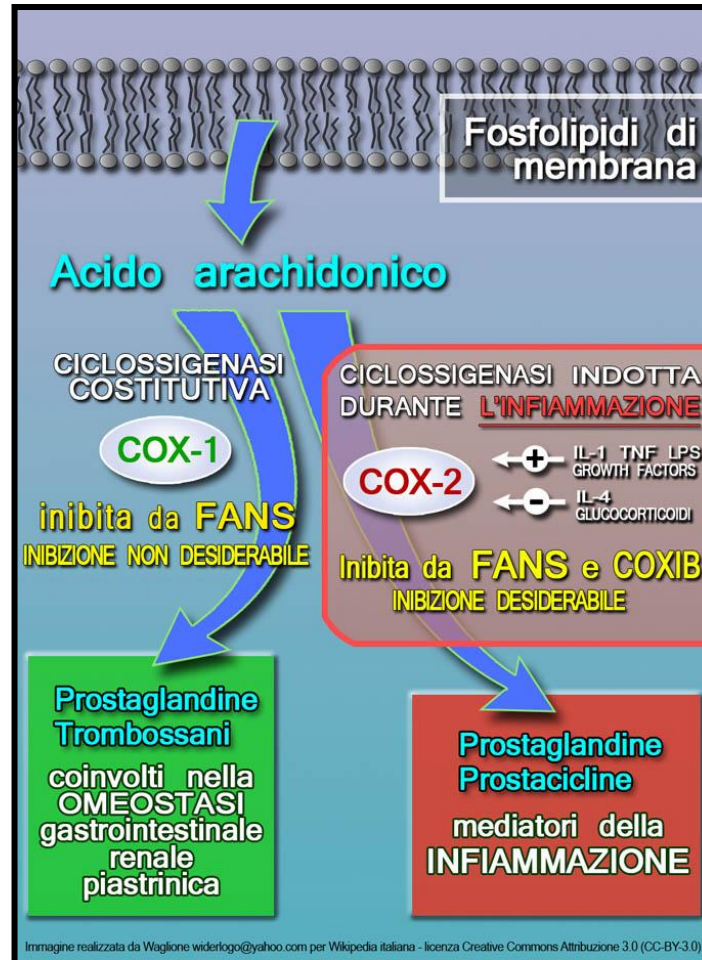
Ticagrelor

90 mg bis in die

Doppia antiaggregazione

Sebbene la riduzione di eventi cardiovascolari correlata alla terapia antiaggregante con aspirina sia significativa, globalmente nei pazienti ad alto rischio la protezione con la sola aspirina rimane insoddisfacente. Per questo motivo nel tempo le sono stati affiancati altri farmaci in grado di bloccare vie differenti dell'attivazione piastrinica e pertanto possono essere impiegati in associazione all'aspirina.

Meccanismo d'azione della aspirina



L'aspirina appartiene al gruppo dei FANS

- (farmaci anti-infiammatori non steroidei), classe di farmaci che blocca la sintesi dei prostanoïdi, mediatori lipidici che regolano numerosi processi fisiologici e patologici nell'organismo, e che si formano a partire dall'acido arachidonico (AA), un acido grasso essenziale liberato dai fosfolipidi di membrana in seguito a stimoli di diversa natura. I FANS agiscono inibendo la ciclo-ossigenasi (COX), enzima che converte l'AA in prostaglandina H₂, molecola da cui vengono sintetizzate le altre prostaglandine.
- Esistono due isoforme principali della COX: la COX-1, principale isoforma espressa dalle piastrine, dove è coinvolta nella sintesi del più potente agonista dell'aggregazione piastrinica, il trombossano A₂, oltre ad essere espressa dalle cellule epiteliali della mucosa gastrica; la COX-2, enzima inducibile a seguito di stimoli pro-infiammatori. L'aspirina è l'unico FANS che blocca in modo irreversibile la COX-1 e la COX-2; all'interno delle piastrine la COX-1 viene quindi inibita per l'intera vita della cellula stessa, ovvero circa 10 giorni. Circa il 10% delle piastrine circolanti, tuttavia, è rimpiazzato ogni 24 ore e circa il 50% delle piastrine, dopo 5-6 giorni dall'assunzione dell'aspirina, funziona normalmente.

- L'**aspirina**, grazie alla sua azione sulla COX piastrinica, è **il farmaco d'uso più comune nella terapia antiaggregante**: alle dosi utilizzate per tale finalità (75-300 mg/die) ha un'azione prevalente a livello piastrinico, mentre la funzione endoteliale non risulta particolarmente alterata. Un altro vantaggio della terapia antiaggregante con aspirina consiste nella capacità del farmaco di agire sulle piastrine già a livello del circolo portale, senza subire un metabolismo di primo passaggio epatico.
Il beneficio terapeutico dell'aspirina è stato dimostrato, rispetto a placebo, nell'ambito delle patologie cardiovascolari per un ampio range di dosi (da 30 a 1500 mg/die); un **dosaggio più elevato** di aspirina non è associato tuttavia a una maggiore efficacia ma, piuttosto, ad un aumento del rischio di **eventi avversi gastrointestinali**.

Indicazioni terapeutiche ASA

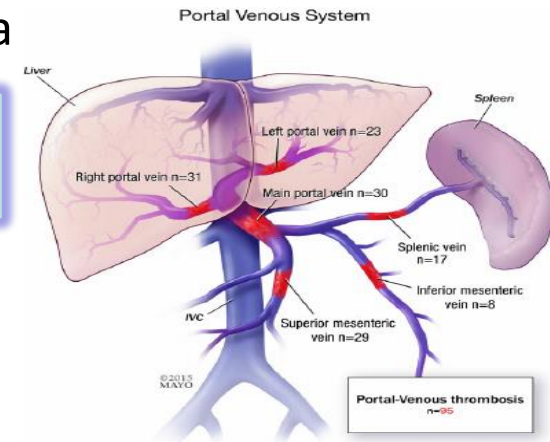
- Prevenzione secondaria dell'infarto del miocardio. Prevenzione della morbilità cardiovascolare in pazienti affetti da angina pectoris stabile.
- Anamnesi di angina pectoris instabile, eccetto durante la fase acuta.
- Prevenzione dell'occlusione dei by-pass dopo Coronary Artery Bypass Grafting (CABG).
- Angioplastica coronarica, eccetto durante la fase acuta.
- Prevenzione secondaria degli attacchi ischemici transitori (TIA) e degli accidenti ischemici cerebrovascolari (CVA), purché sia stata esclusa la presenza di emorragie intracerebrali.

Posologia

- 100 mg una volta al giorno non deve essere usato a dosi superiori a meno che non sia consigliato da un medico, e la dose prescritta non deve superare i 300 mg.
- ASA deve essere usato con cautela nei pazienti anziani, che sono più soggetti a manifestare eventi avversi.
- Si raccomanda la somministrazione negli adulti della dose abituale in assenza di grave insufficienza renale o epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
- Il trattamento deve essere rivalutato ad intervalli regolari.

- Dopo somministrazione orale, l'ASA viene assorbito a livello della mucosa gastrica, dallo stomaco entra nella vena porta

Effetto antiaggregante pre-sistemico sulle piastrine del circolo portale

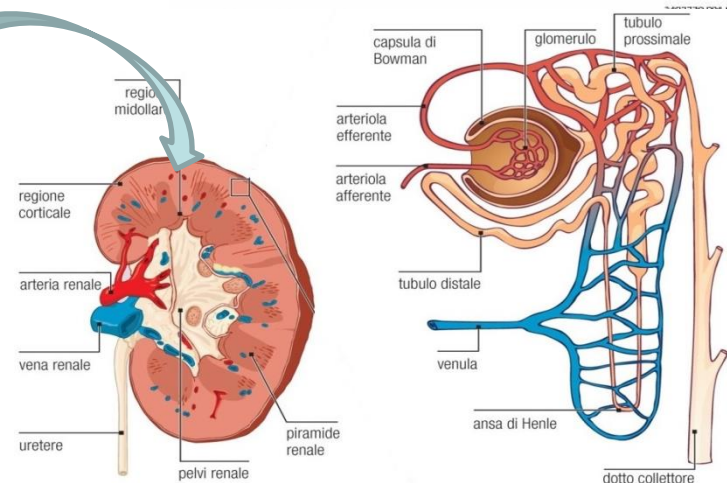


esterasi

Acido acetil-salicilico

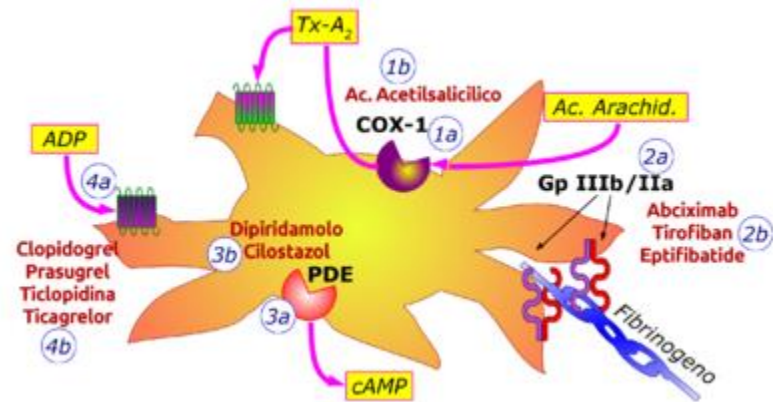


Meccanismo di secrezione attiva



Controindicazioni

- ✓ Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- ✓ Anamnesi di attacchi d'asma o edema angioneurotico causati dall'acido acetilsalicilico o da altri analgesici antinfiammatori.
- ✓ Ulcera peptica e/o emorragia gastrica/intestinale in fase acuta o in anamnesi o altri tipi di emorragia come emorragie cerebrovascolari.
- ✓ Diatesi emorragica; patologie della coagulazione come l'emofilia e la trombocitopenia.
- ✓ Grave insufficienza cardiaca. - Grave compromissione epatica. - Grave insufficienza renale (GFR < 30 ml/h). - Dosi superiori a 100 mg al giorno nel terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- ✓ Metotressato usato a dosi uguali o superiori a 15 mg/settimana (vedere paragrafo 4.5)
- ✓ Pazienti iperuricemici

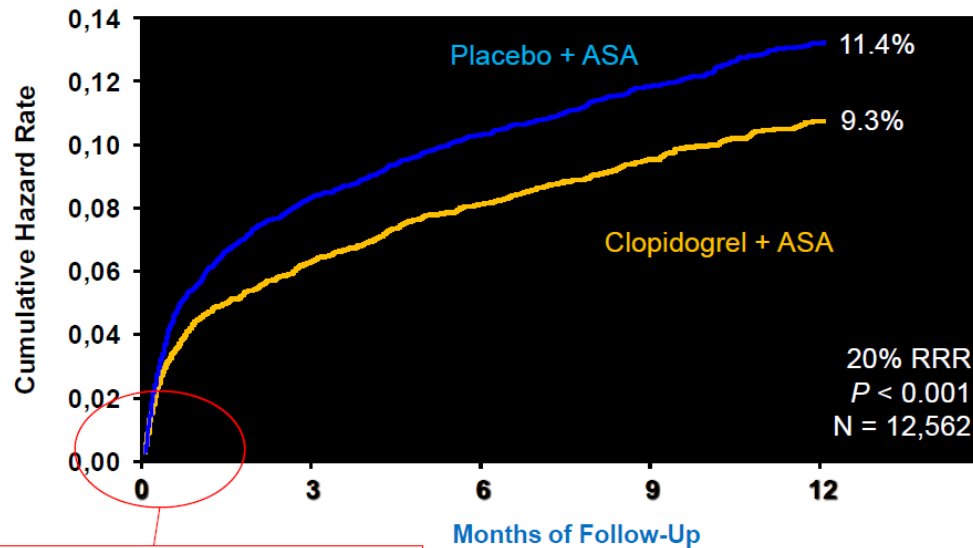


- Tra gli altri farmaci antiaggreganti piastrinici con meccanismo d'azione diverso dall'aspirina, il **clopidogrel si è dimostrato efficace** come farmaco da associare all'aspirina nel trattamento delle **sindromi coronariche acute**, sia come singola terapia antiaggregante per la **prevenzione** secondaria non solo nella **cardiopatìa ischemica**, ma anche in **alcune forme di ictus ischemico**.

- Più recentemente sono stati approvati per l'uso nei pazienti affetti da sindromi coronariche acute anche **nuovi farmaci antiaggreganti, come il prasugrel e il ticagrelor**. Si tratta di farmaci che hanno un meccanismo d'azione analogo al clopidogrel, ma che sono più potenti e più rapidi nell'inizio di azione, e presentano una minor variabilità interindividuale nella capacità di inibire la funzione delle piastrine. Queste caratteristiche farmacologiche si associano a una **maggior efficacia nell'effetto antitrombotico** rispetto ai farmaci di vecchia generazione, comportando tuttavia un **potenziale aumento del rischio di sanguinamento**, come dimostrato dai principali studi che hanno portato alla loro approvazione e immissione in commercio. Attualmente il loro uso è limitato al trattamento dei pazienti affetti da sindromi coronariche acute, mentre **non abbiamo ancora dati di efficacia e sicurezza relativi al loro utilizzo in altre condizioni cliniche**.

CURE Study - Primary End Point (MI/Stroke/CV Death)

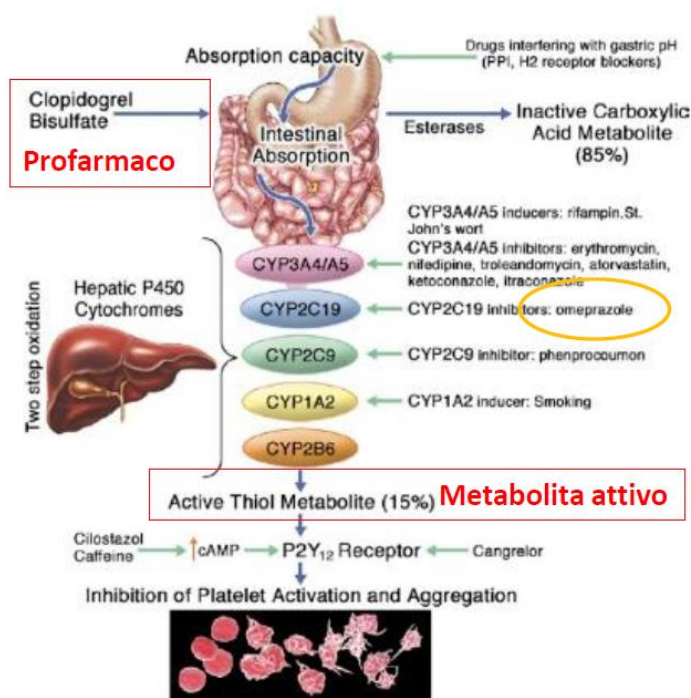
La duplice antiaggregazione ASA + CLOPIDOGREL è stata testata su circa 12 500 pazienti con SCA, dimostrando una riduzione del 20% dell'endpoint primario combinato (reinfarto, ictus e morte per cause cardiovascolari) rispetto alla sola aspirina in **tutti i pz.** sia sottoposti a *PTCA* sia *trattati conservativamente*



Tale beneficio già presente a 24h dall'inizio della DAPT, con ↓34% degli eventi cardiovascolari.

The CURE Trial Investigators. N Engl J Med. 2001;345:494-502.

RESISTENZA AL CLOPIDOGREL



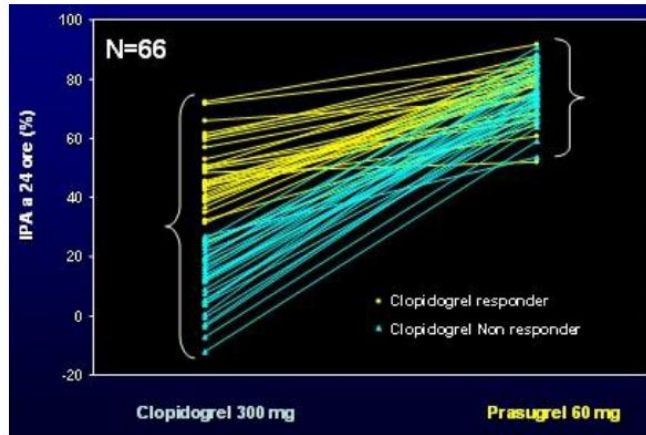
I risultati della DAPT (ASA + Clopidogrel) non sono risultati uniformi per tutti i soggetti.

Causa è una **resistenza farmacologica al clopidogrel**, che si manifesta con entità diversa (ma non facilmente misurabile clinicamente) in circa il 30% dei casi ed è un fenomeno multifattoriale per lo più attribuibile a fattori genetici. Tale resistenza farmacologica si traduce in una diminuzione di efficacia nell'inibizione dell'antiaggregazione piastrinica con un 50% in più di eventi cardiovascolari e trombosi di stent.

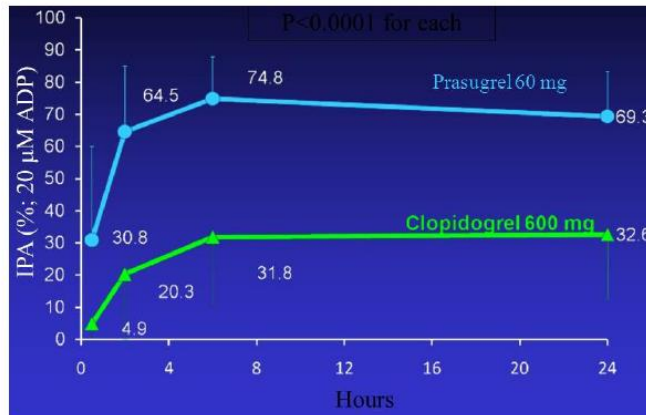
Questo problema è particolarmente evidente nei pazienti osservati nei primi mesi dopo una PCI, mentre sembra meno rilevante nei soggetti trattati conservativamente.

PRASUGREL

Minor variabilità d'azione interindividuale



Maggior velocità d'azione



Il prasugrel è una tienopiridina orale di terza generazione, antagonista specifico ed irreversibile del recettore piastrinico P2Y₁₂ dell'ADP.

Come il clopidogrel è un profarmaco, ma necessita di un solo passaggio ossidativo attraverso il citocromo P450 epatico per essere convertito a farmaco attivo e questo ne può giustificare una parte dei vantaggi clinici.



Vorapaxar First In Class

Antagonista del Recettore della Trombina (PAR-1)

