

FARMACI ATTIVI SUL SANGUE

FARMACI ATTIVI SUL SANGUE

Utilizzati per le tre più importanti disfunzioni del sistema emocoagulativo : **trombosi, emorragie, anemie.**

1. disturbi trombotici comprendono l'infarto del miocardio acuto, trombosi venosa profonda, embolia polmonare, ictus ischemico
2. disturbi emorragici comportano insufficienza dell'emostasi (emofilia)
3. le anemie causano carenze nutrizionali

Classificazione dei farmaci attivi sul sistema emocoagulativo

- **Antiaggreganti piastrinici**
- **Anticoagulanti**
- **Trombolitici**

- **Antiemorragici**
- **Antianemici**

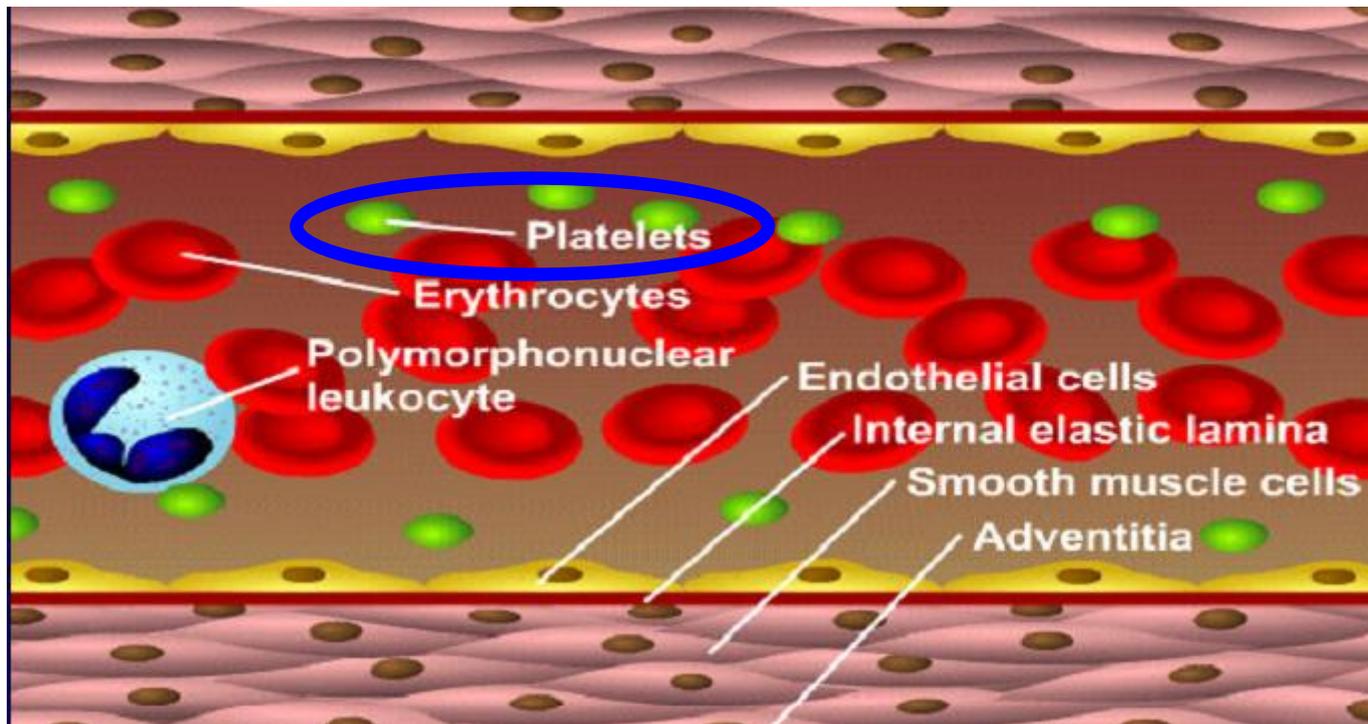
ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

DEFINIZIONI DI:

Il trombo : coagulo che aderisce alla parete vasale (spesso determinato da vasi arteriosi resi trombogeni da lesioni delle cellule endoteliali causate da aterosclerosi - la trombosi venosa è quasi sempre causata da stasi circolatoria o difetti nella cascata coagulativa)

L' embolo : coagulo intravasale libero nel sangue

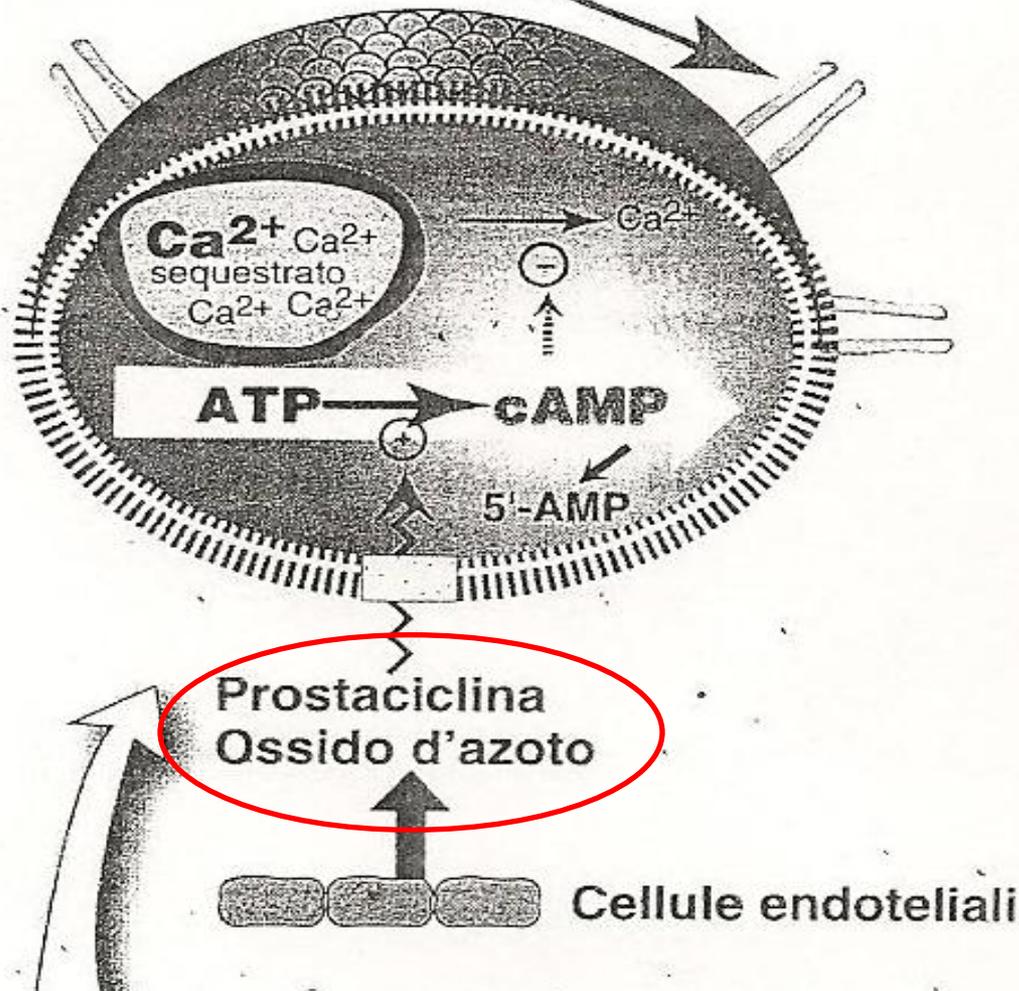
Fisiologia dell'aggregazione piastrinica



In condizioni normali le piastrine monitorano l'integrità della parete vasale

Piastrine a riposo

Recettori per la GP IIb/IIIa
inattivi



Le piastrine in condizioni di normalità sono **mantenute a riposo** da fattori rilasciati dall'endotelio integro:

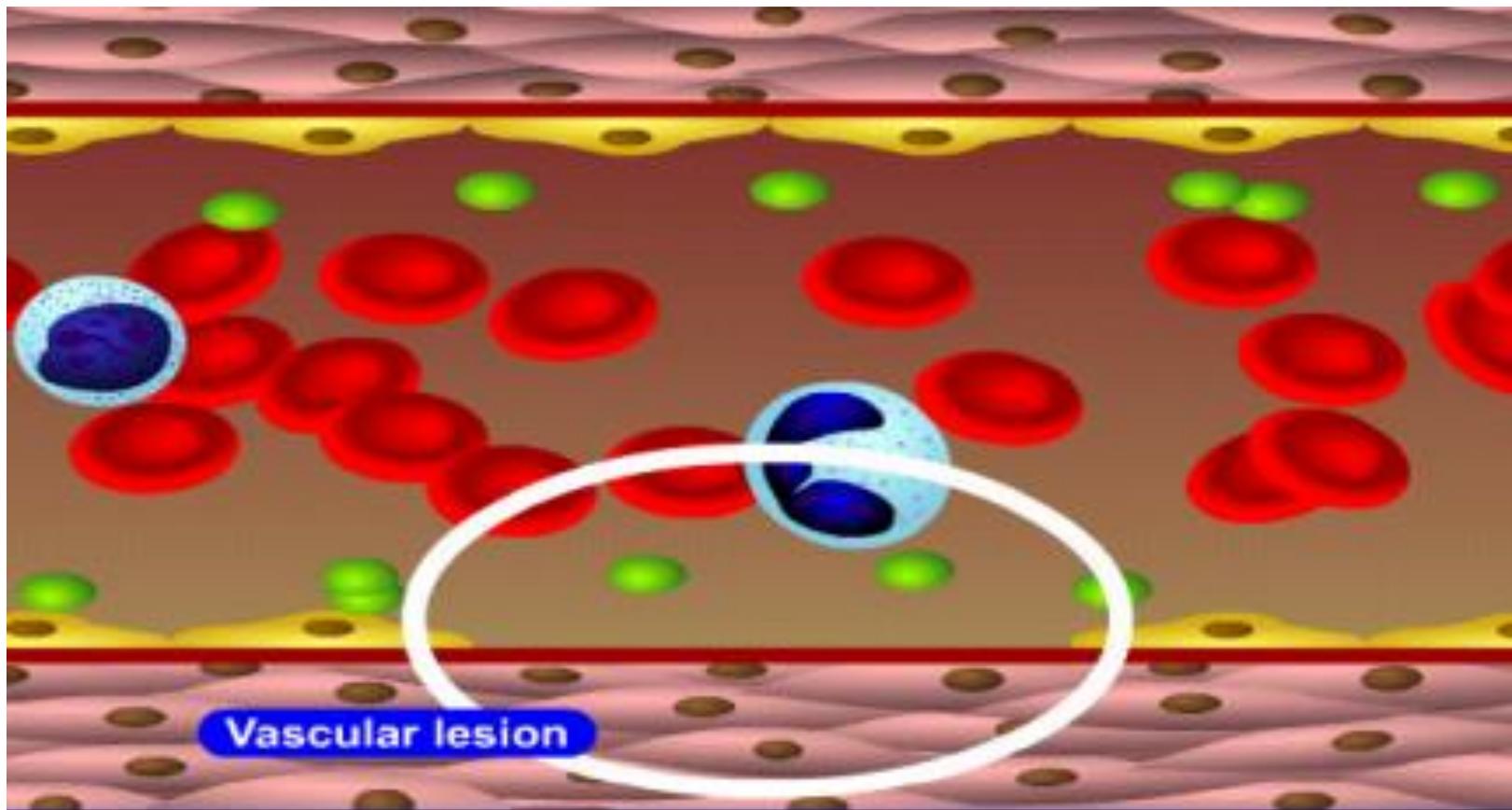
- prostaciclina e ossido d'azoto

Ne consegue :

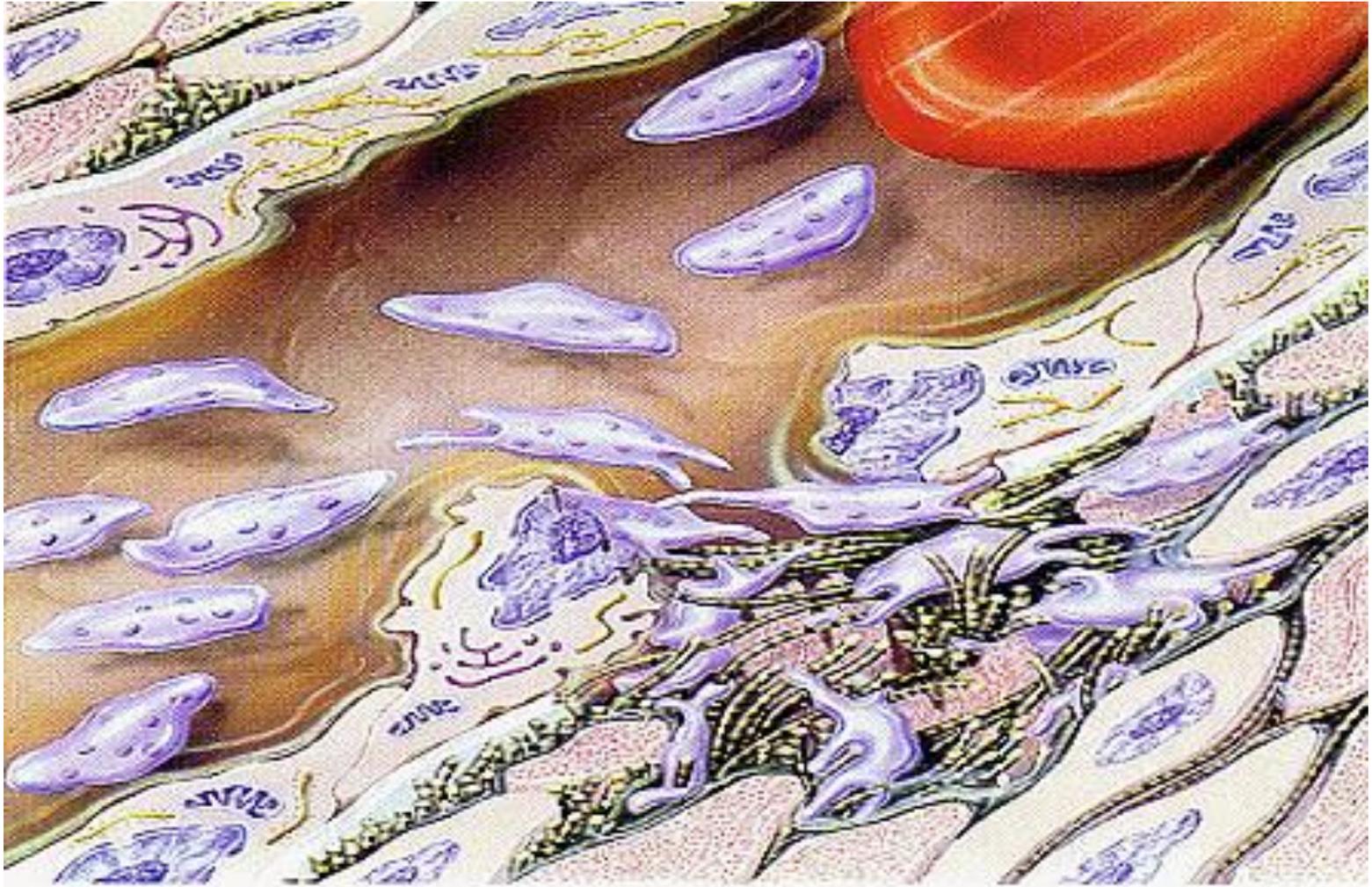
- un'aumento dei livelli di cAMP, riduzione dei livelli di Ca²⁺

- stabilizzazione dei recettori di membrana per le glicoproteine

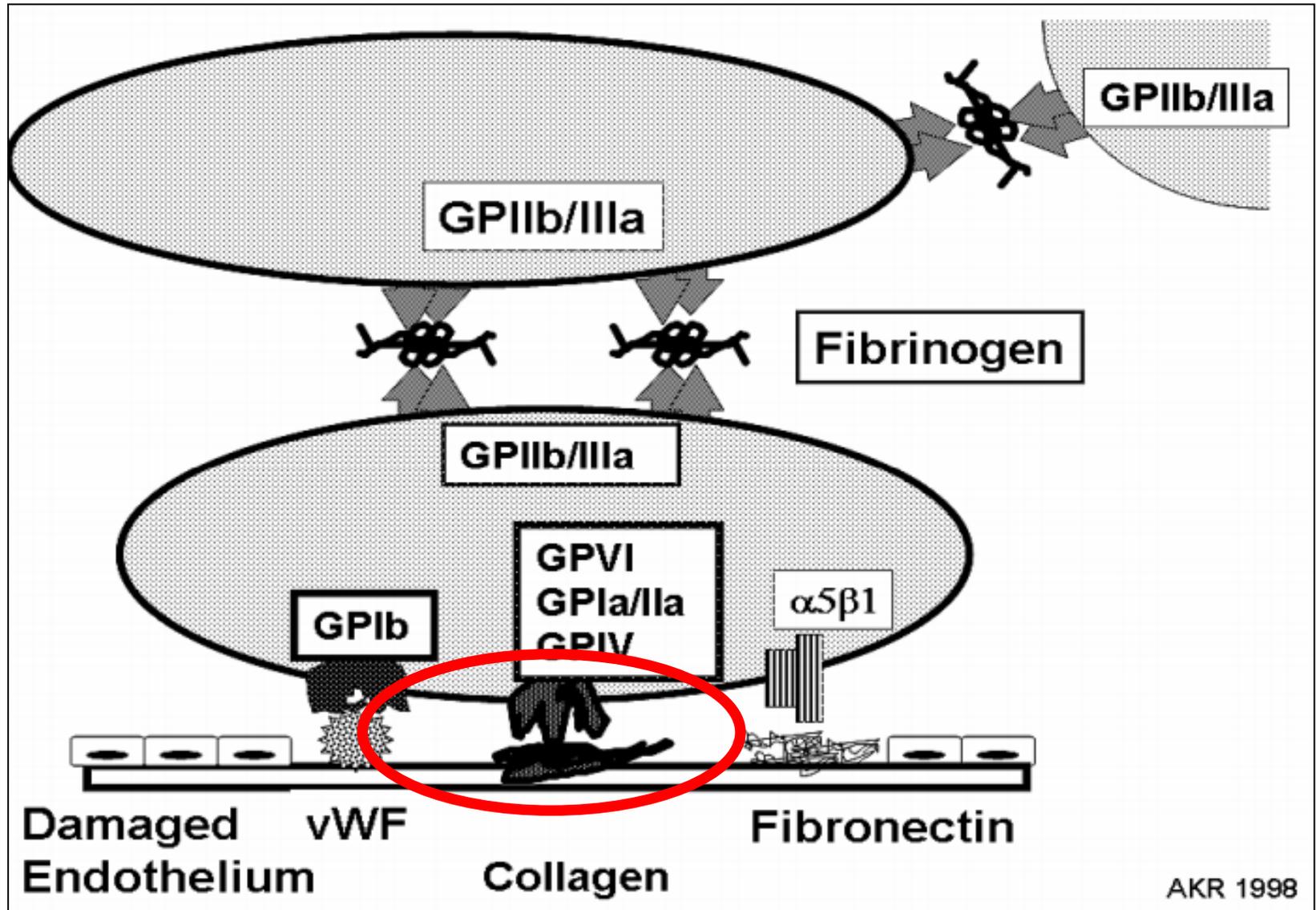
Danno tissutale



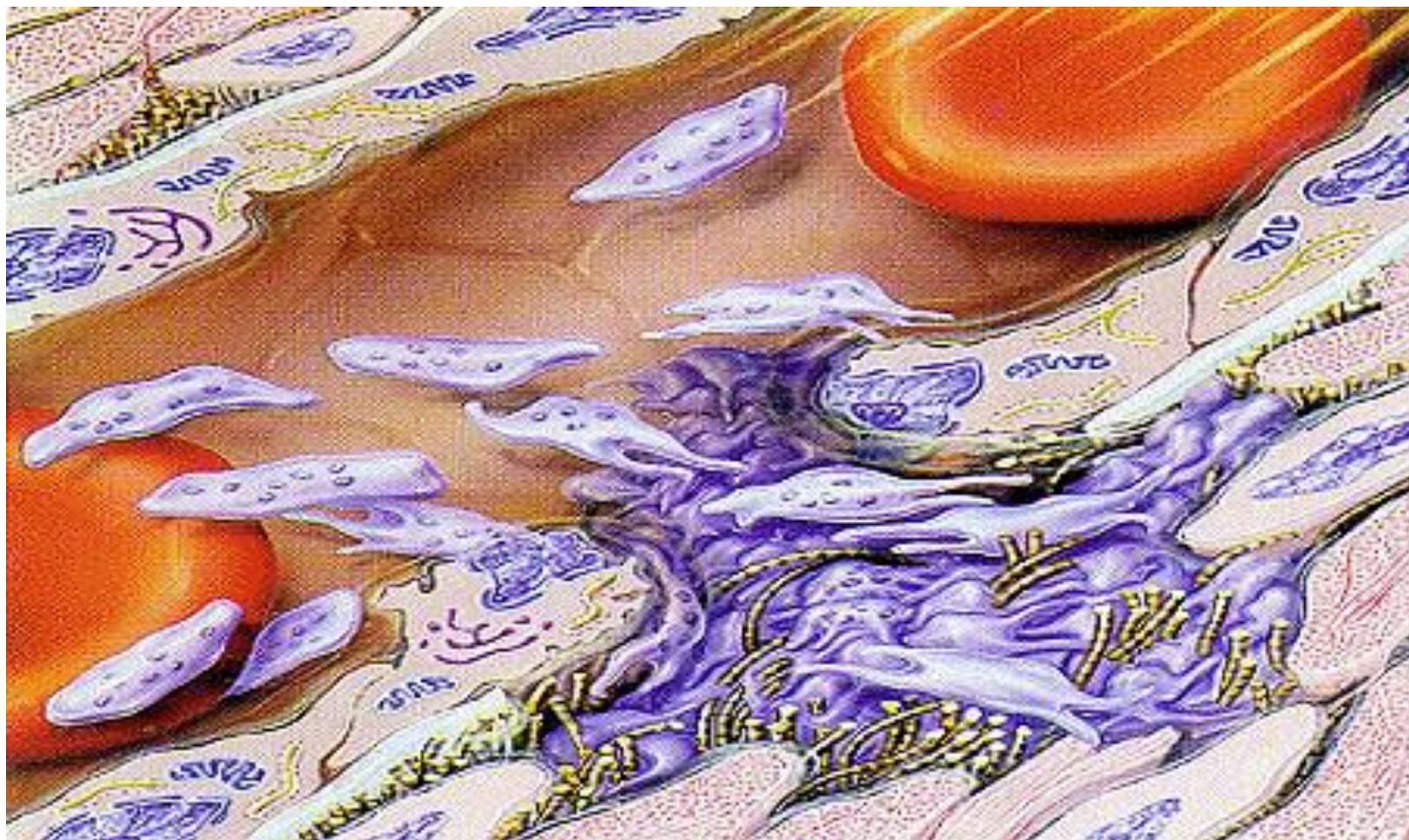
Adesione piastrinica



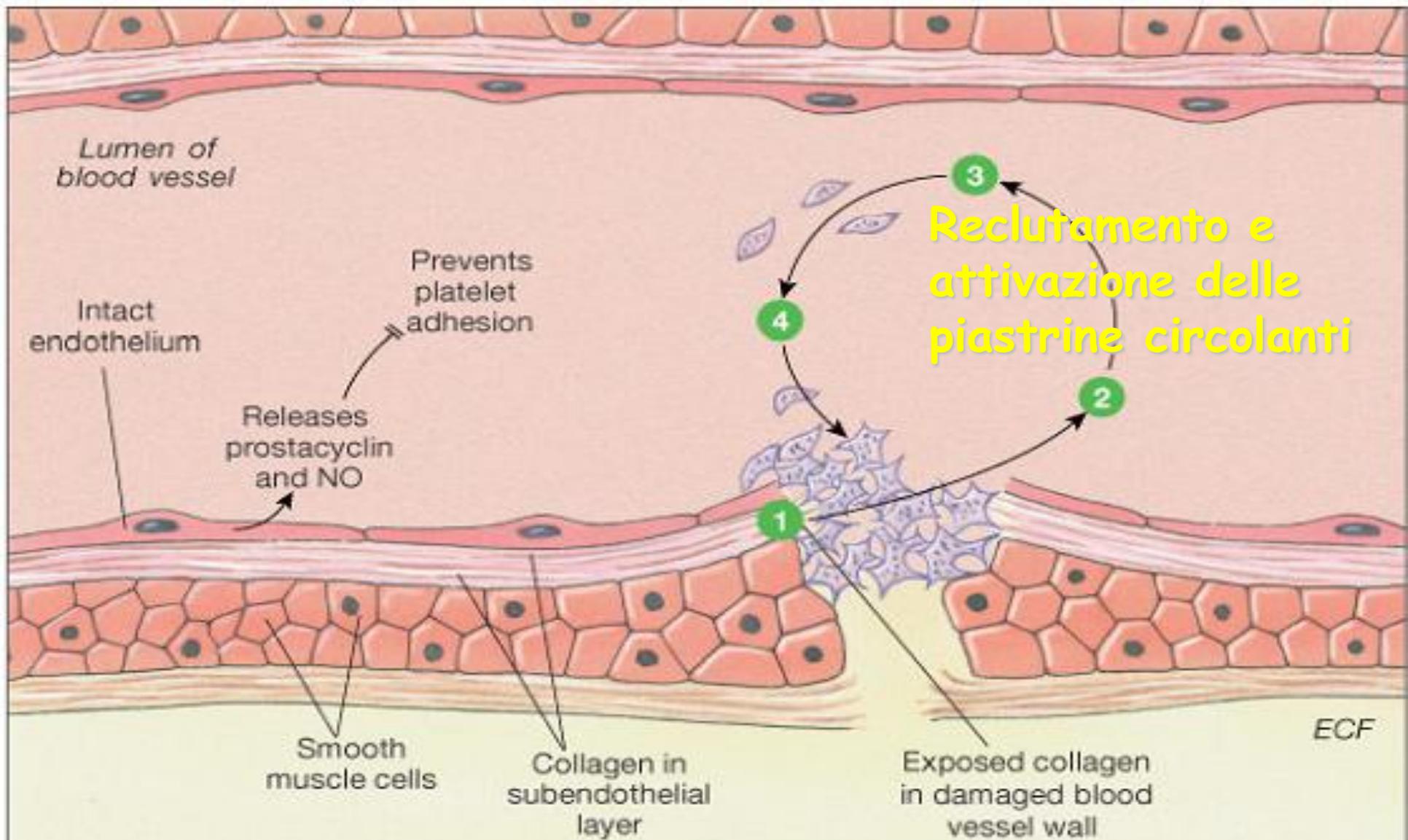
Adesione delle piastrine al collagene



Attivazione piastrinica

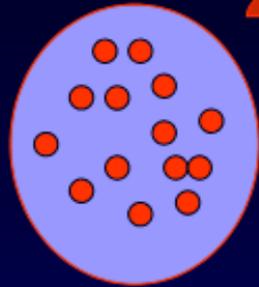


Attivazione piastrinica



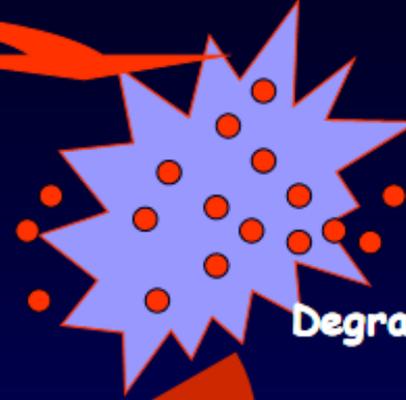
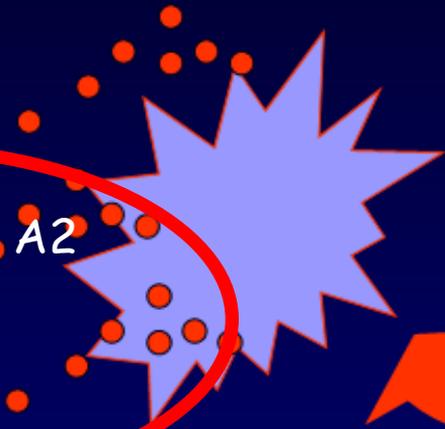
Attivazione piastrinica

Attivazione piastrinica



Cambiamento forma

- Trombossano A₂
- ADP
- Serotonina
- PAF

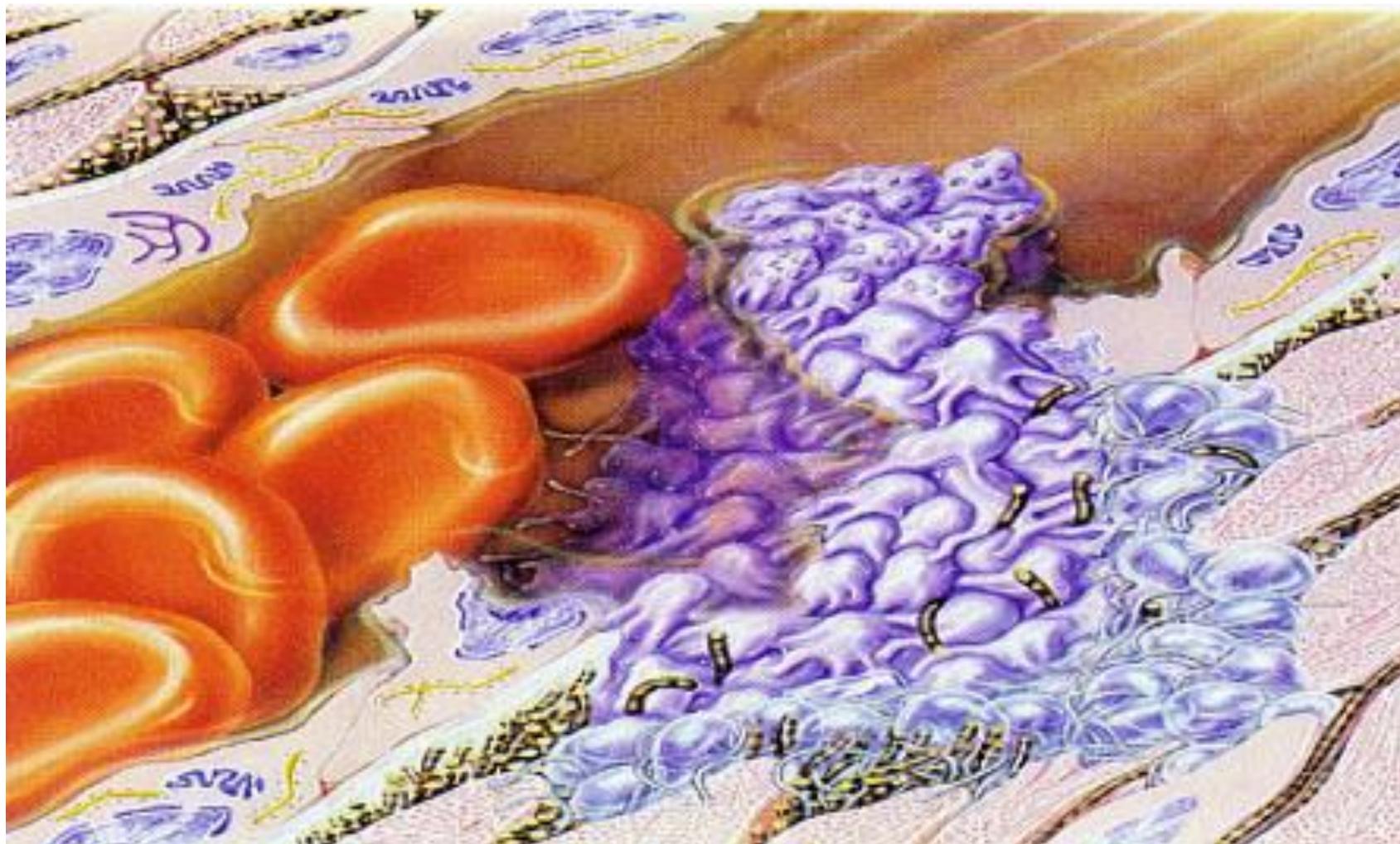


Degranaazione

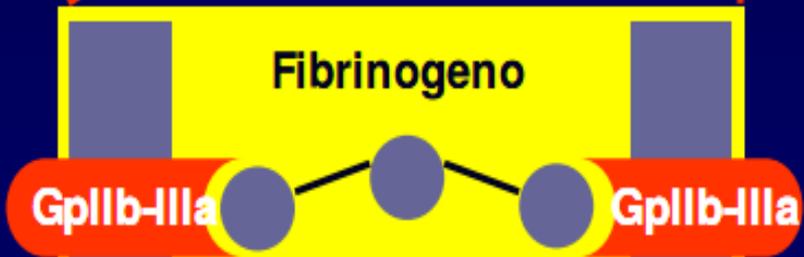
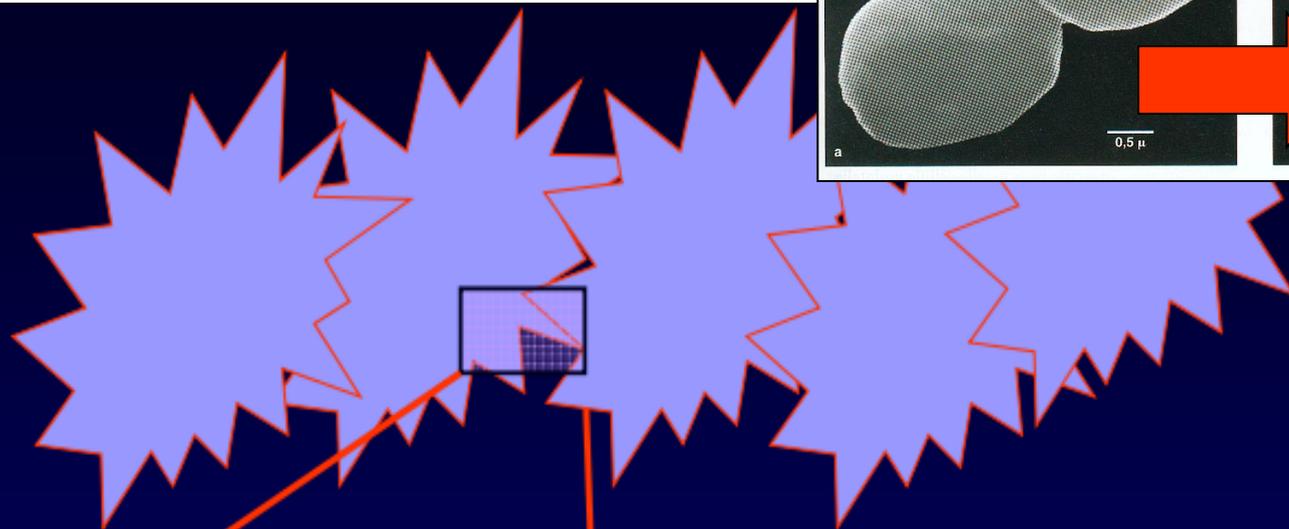
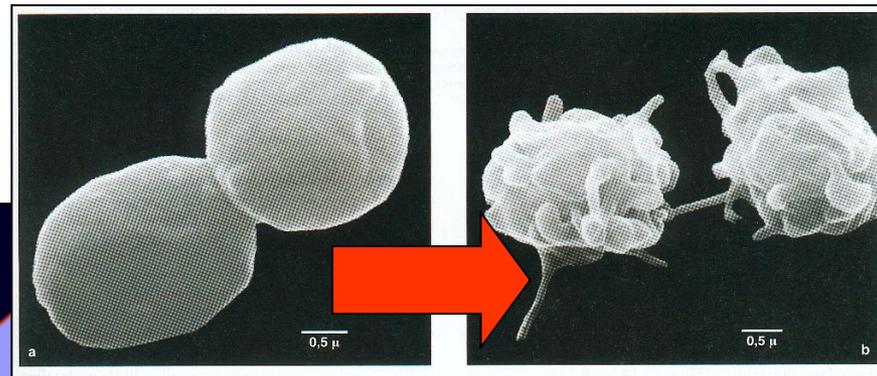


In seguito all'adesione le piastrine attivano meccanismi di trasduzione
che determinano il cambiamento di forma e la degranulazione

Aggregazione piastrinica

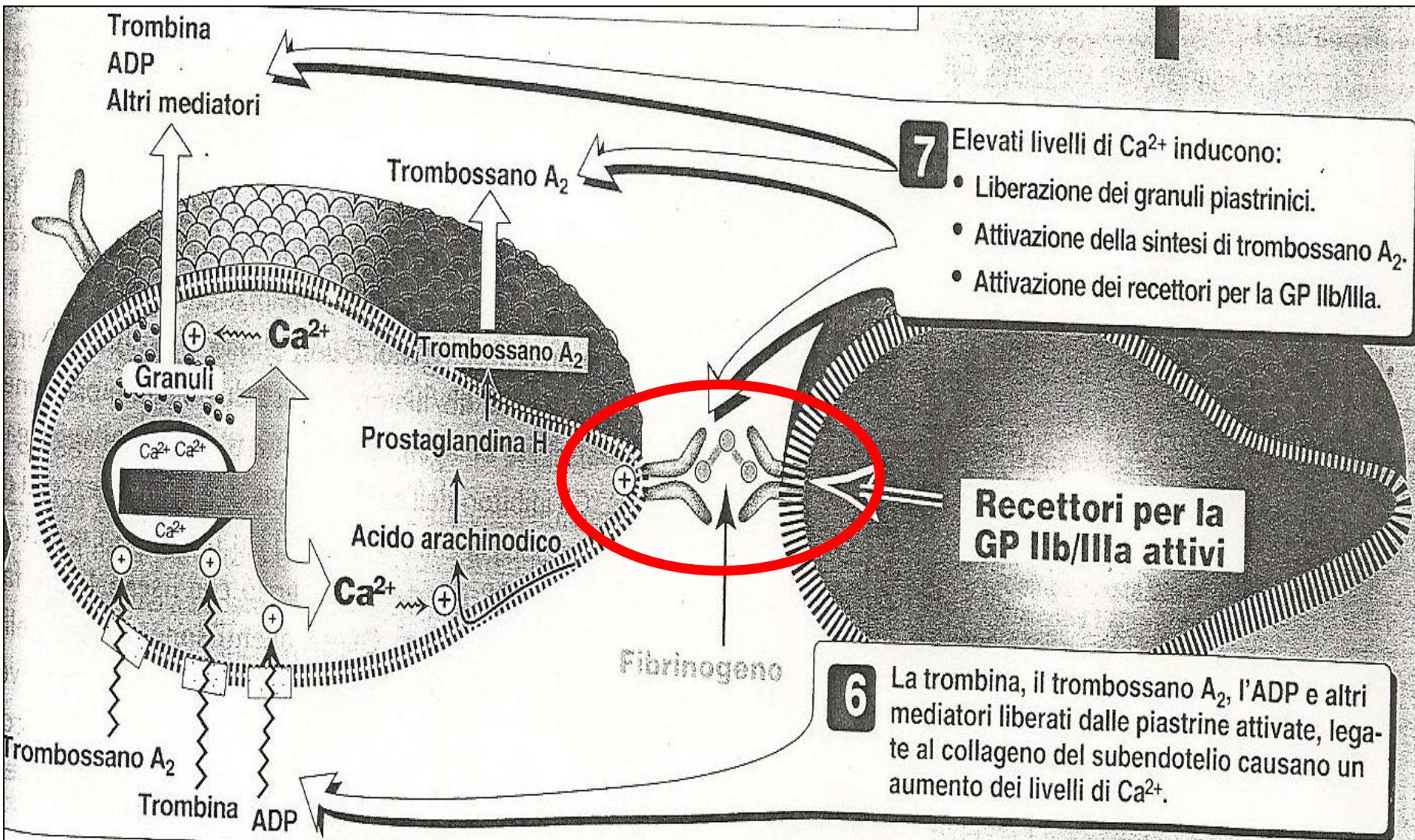


Aggregazione piastrinica

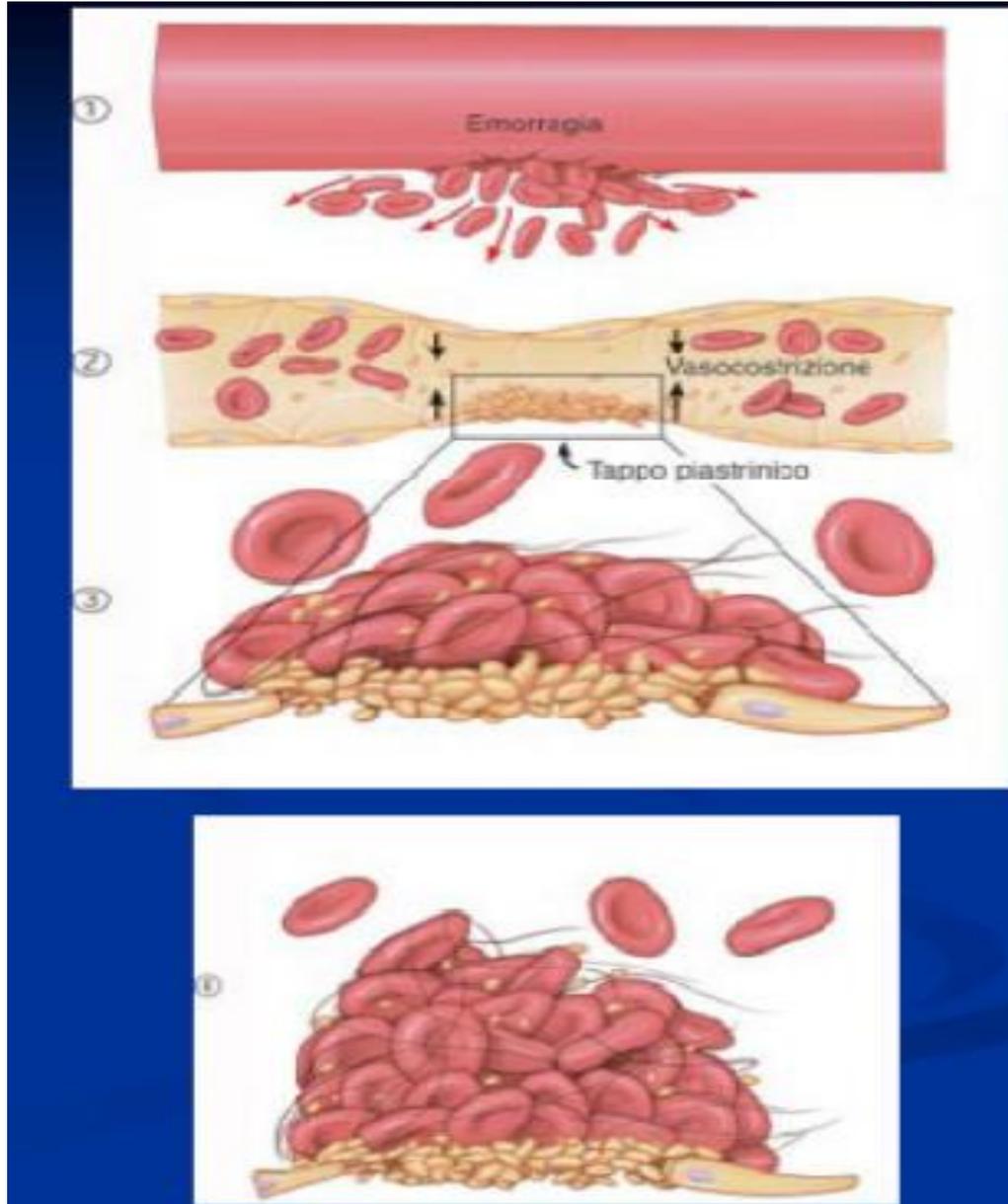


L'aggregazione piastrinica si verifica perché il fibrinogeno si pone a ponte tra il GpIIb-IIIa di una piastrina e l'altra. Il fibrinogeno è quindi, in questo caso, un collante dell'aggregazione.

Aggregazione piastrinica



Formazione del coagulo



Stimolazione della **cascata della coagulazione** e dei suoi fattori:

La protrombina viene idrolizzata a formare la **trombina**

La trombina catalizza la trasformazione del fibrinogeno in **fibrina**

Il legame incrociato della fibrina stabilizza il coagulo e forma il **tappo emostatico**

Il processo coagulativo

Questi fattori sono inattivati dal complesso *eparina-antitrombina*

La sintesi di questi fattori è inibita dai *cumarinici*

Via intrinseca

XII → XIIIa

XI → XIa

IX → IXa

X → Xa

Via estrinseca

VII → VIIa

X → Xa

Protrombina (II)

Trombina (IIa)

Fibrinogeno

Fibrina



Fibrinolisi

Contemporaneamente alla formazione del coagulo si attiva la **via fibrinolitica**:

Trasformazione del **plasminogeno** in **plasmina**

La plasmina è un enzima proteolitico con la capacità di disgregare la rete di fibrina a cicatrizzazione avvenuta.

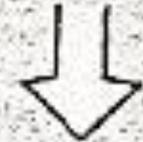
Fibrinolisi

9

Fibrinolisi

Attivatore tessutale
del plasminogeno

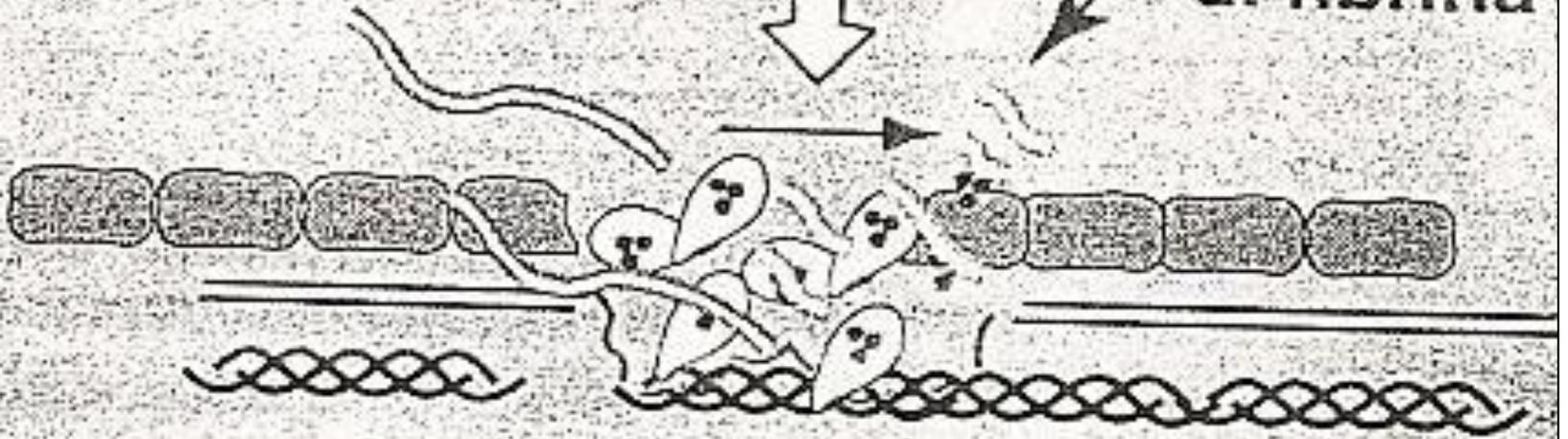
Plasminogeno



Plasmina



Peptidi
di fibrina



ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

Indicazioni terapeutiche della terapia antiaggregante

- **Prevenzione primaria dell'infarto** miocardico in pazienti con angina stabile o vasculopatie periferiche, soprattutto in quei pazienti con molti fattori di rischio
- **Prevenzione secondaria dell'infarto** miocardico
- **Prevenzione dell'ictus** e dei TIA (ischemie cerebrali transitorie)
- Dopo fibrinolisi o angioplastica percutanea

Inibitori dell'aggregazione piastrinica

Inibitori ciclossigenasi
Inibitori trombossano sintetasi

- **Acido acetilsalicilico**
- **indobufene**

Bloccanti recettori per ADP

- **Ticlopidina**
- **Clopidogrel**

Bloccanti recettori per le
glicoproteine

- **Abciximab**
- **Eptifibatide**
- **Tirofiban (nuove molecole
Apixaban, rivaroxaban,
dabigatran)**

Attivatori produzione di AMPc
nelle piastrine

Bloccanti recettori trombossano

- **Dipiridamolo**
- **Picotamide**
- **Trapidil**

Inibitori ciclossigenasi

Acido acetilsalicilico

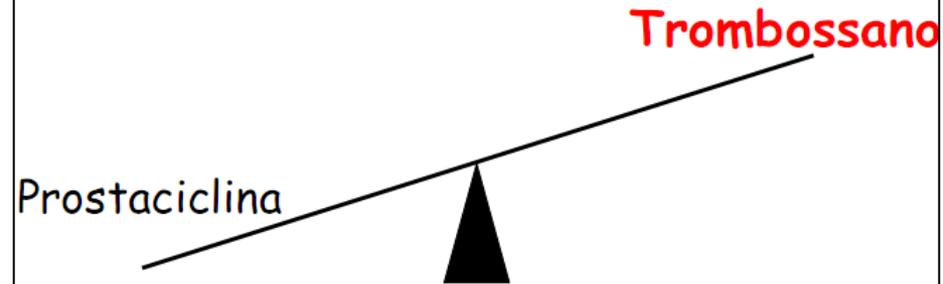
Prostaciclina

- *Vasodilatatore*
- *Anti-aterogenico*
- *Anti-aggregante*

Trombossano

- *Vasoconstrictore*
- *pro-aterogenico*
- *pro-aggregante*

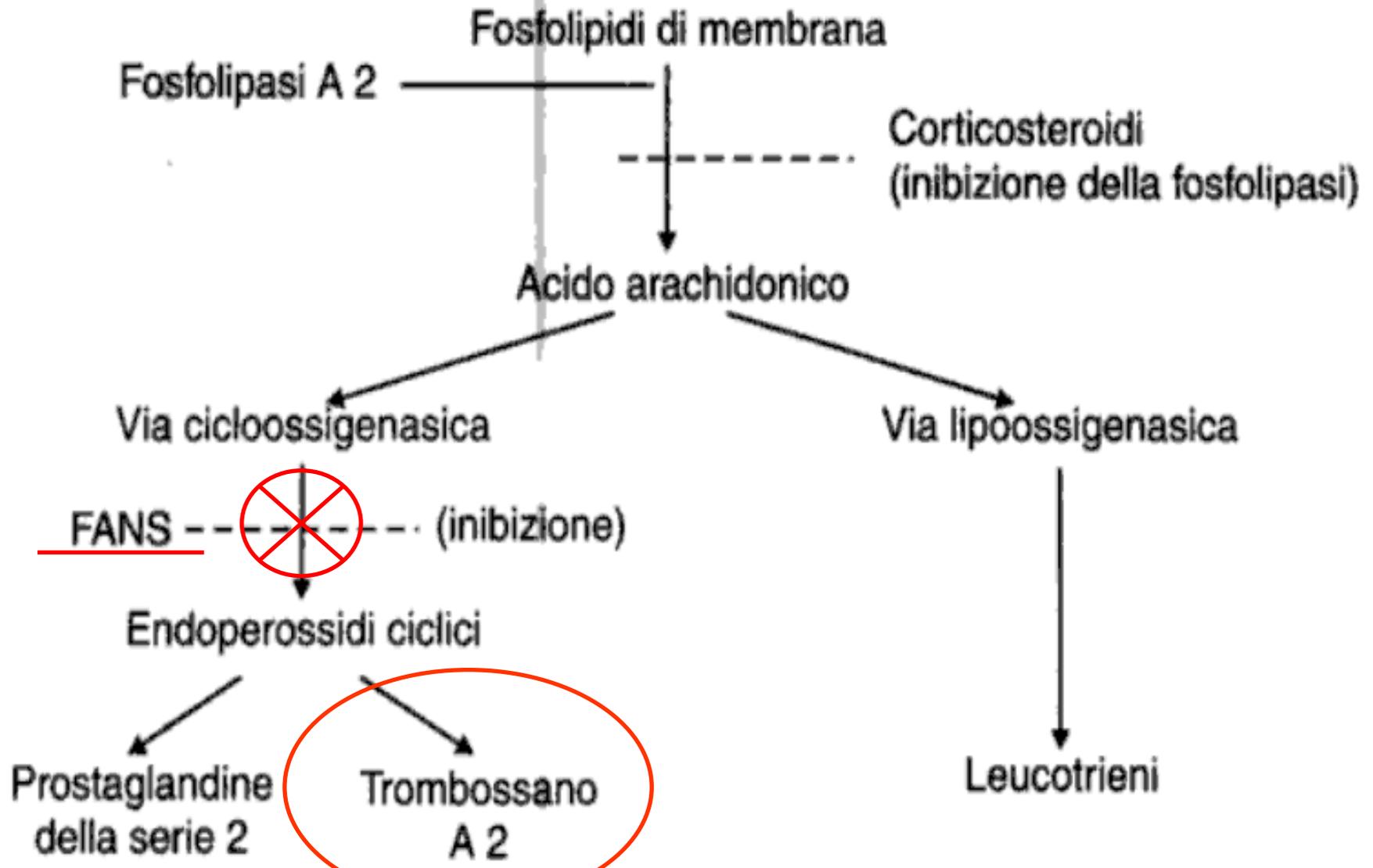
La prostaciclina è un mediatore
"cardio-protettivo"



Alti livelli di trombossano
predispongono a
malattie cardiovascolari

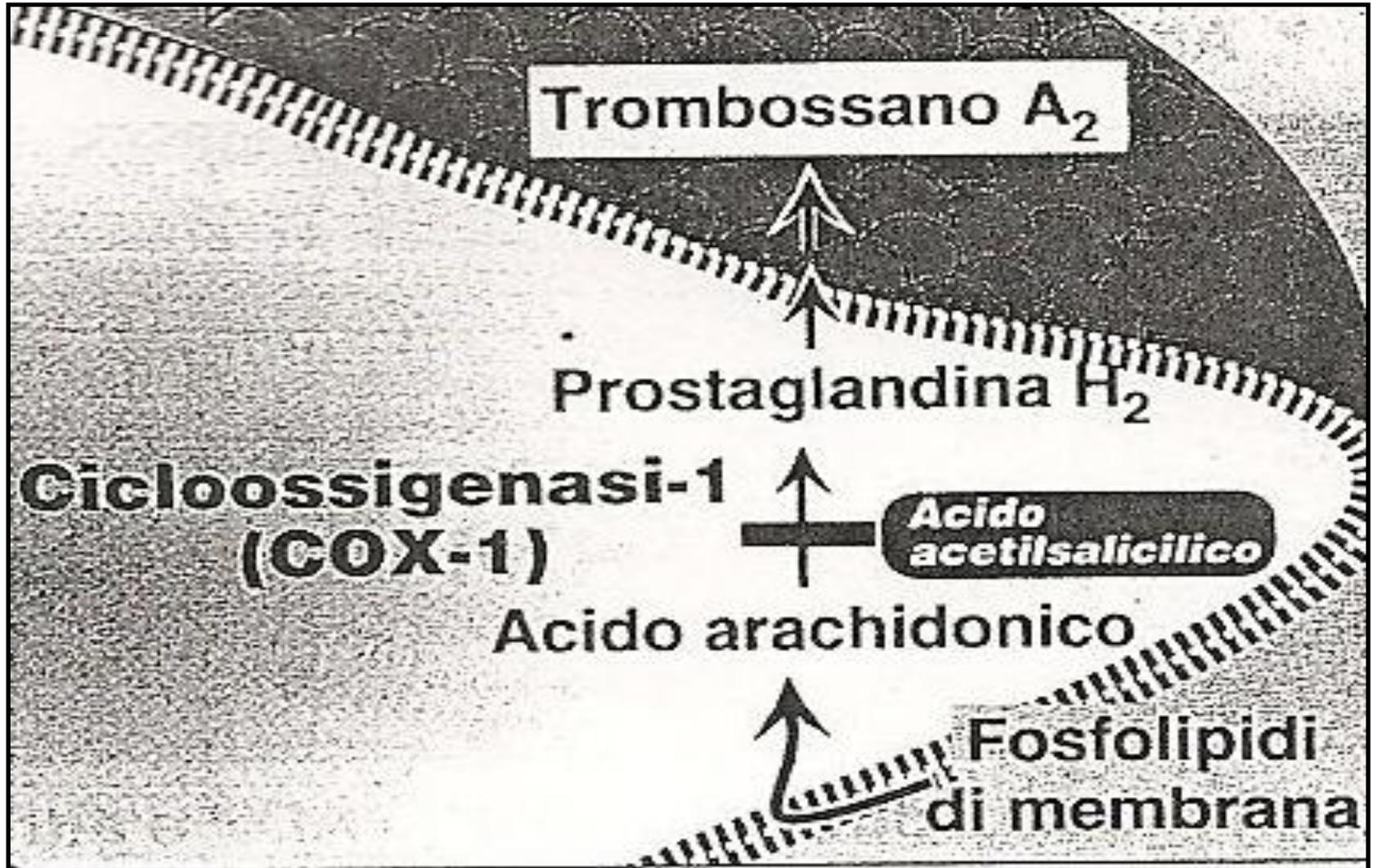
Un farmaco anti-aggregante deve
inibire la sintesi di trombossano senza
modificare la sintesi di prostaciclina

VIE METABOLICHE DELL'ACIDO ARACHIDONICO



Inibitori dell'aggregazione piastrinica

Acido acetilsalicilico



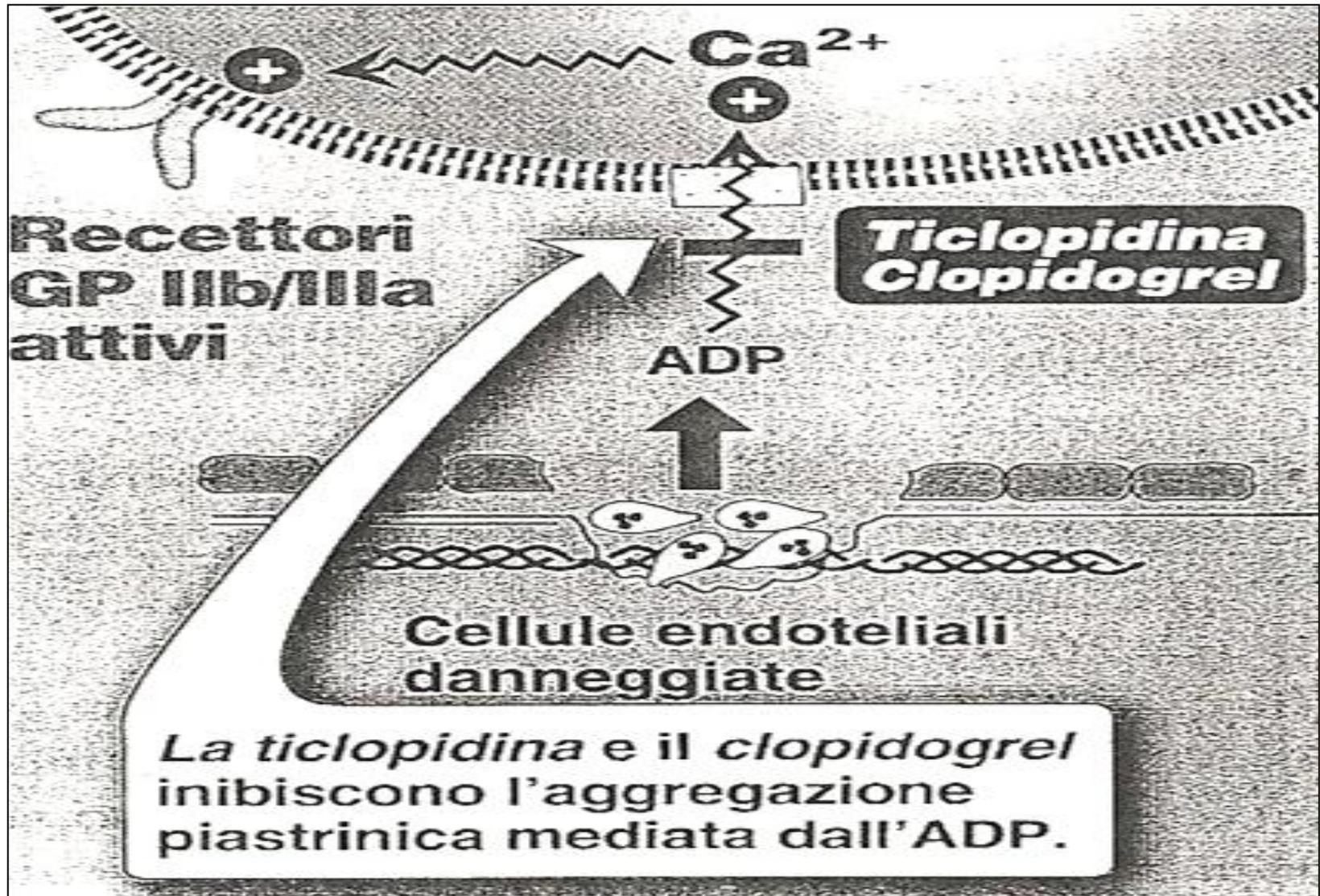
Inibitori dell'aggregazione piastrinica

Acido acetilsalicilico

- **Basse dosi:** somministrazione per via orale; l'inibizione della COX-1 avviene essenzialmente nel sangue refluo dall'intestino prima del passaggio al fegato dove il farmaco è poi estesamente metabolizzato.
- Nelle piastrine, l'inibizione della COX-1 è permanente.
- Nelle cellule endoteliali e nelle altre cellule l'enzima è risintetizzato.

Bloccanti del recettore dell'ADP

Ticlopidina e Clopidogrel



Inibitori dell'aggregazione piastrinica

Ticlopidina e Clopidogrel

- La Ticlopidina è un inibitore del recettore piastrinico dell'ADP.

A dosi terapeutiche (500 mg/die via orale) si raggiunge un'inibizione piastrinica significativa dopo 2-3 giorni di trattamento, mentre l'inibizione massima si ottiene in 4-7 giorni.

Con dosi superiori a 500 mg/die non si ha una maggiore attività antiaggregante. L'azione antiaggregante persiste per 7-10 giorni dopo l'interruzione della terapia.

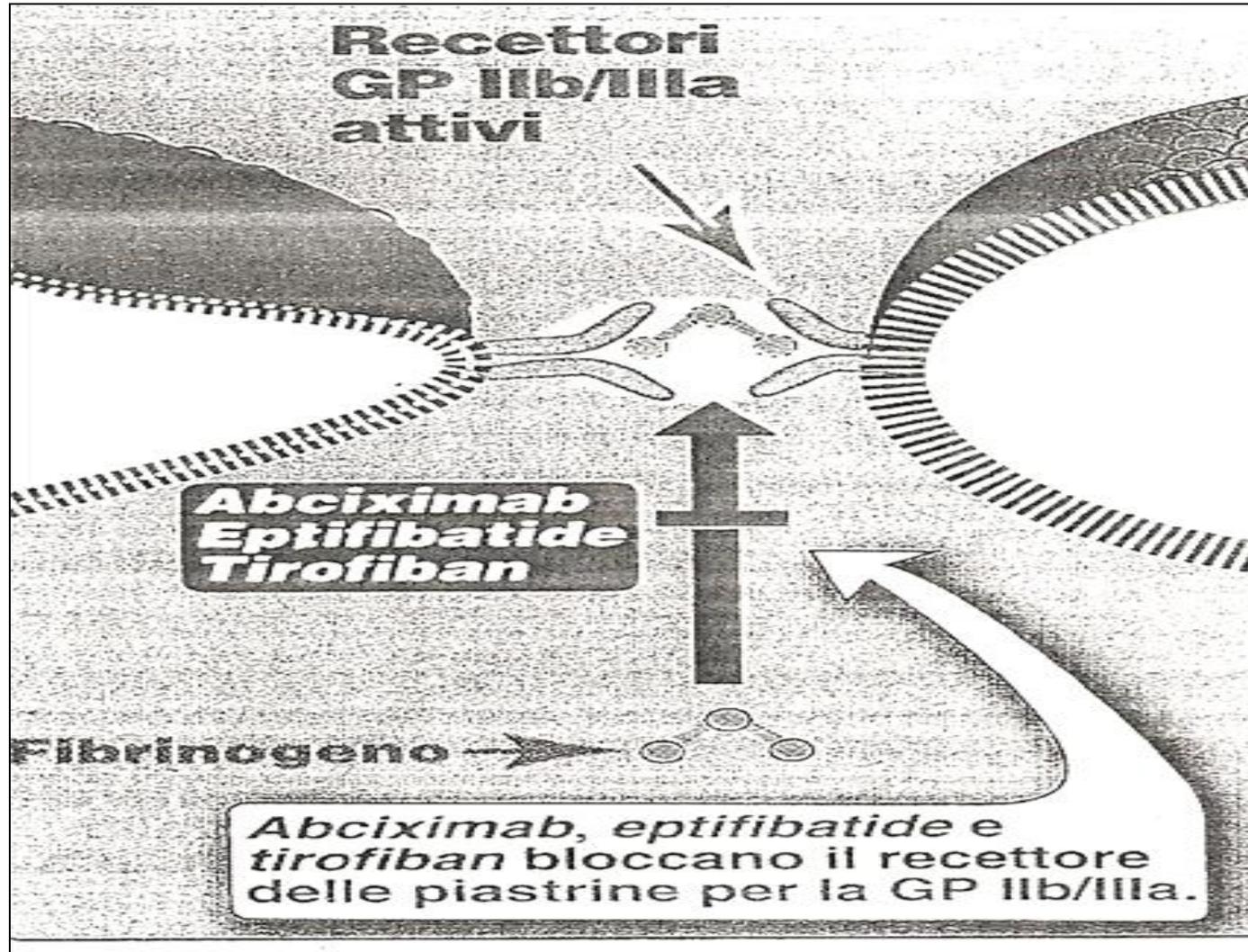
La Ticlopidina non è attiva in vitro e richiede la trasformazione in vivo (idrolisi acida) in un metabolita attivo (o più metaboliti). PROFARMACO.

L'assunzione contemporanea di antiacidi riduce l'assorbimento della Ticlopidina.

- Clopidogrel è una tienopiridina, strutturalmente simile alla ticlopidina, della quale condivide - oltre al nucleo tienopiridinico - il meccanismo d'azione, e l'attività: [ha un profilo di tossicità più favorevole]

Bloccanti dei recettori per le GP

Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban



Somministrati per **infusione endovenosa**

Inibitori dell'aggregazione piastrinica

Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban

- **Abciximab** : è composto da frammenti di **anticorpi murini** verso il complesso glicoproteico dei recettori per le glicoproteine esposti sulla membrana delle piastrine attivate.
- **Eptifibatide e Tirofiban** : riproducendo una sequenza amminoacidica tipica del fibrinogeno responsabile del suo **legame con i recettori per le glicoproteine** delle piastrine, questi farmaci si legano ad essi (recettori) impedendo al fibrinogeno, attraverso un antagonismo competitivo, di legarsi a sua volta.

Aumento dei livelli di AMPc

Dipiridamolo

• **Farmacodinamica:** ha un effetto antiaggregante da ricondurre all'inibizione della captazione dell'adenosina ematica. Esso infatti è un inibitore abbastanza potente del trasportatore nucleosidico bilanciato (Equilibrative Nucleoside Transporter-1; ENT1).

In aggiunta possiede un certo effetto inibitore sulle fosfodiesterasi specifiche per l'AMP ciclico. L'effetto combinato di questi due meccanismi impedisce l'aggregazione piastrinica indotta da vari stimoli.

• **Terapia:** è utilizzato nella prevenzione secondaria dell'ictus ischemico e degli attacchi ischemici transitori, da solo o in associazione con acido acetilsalicilico.

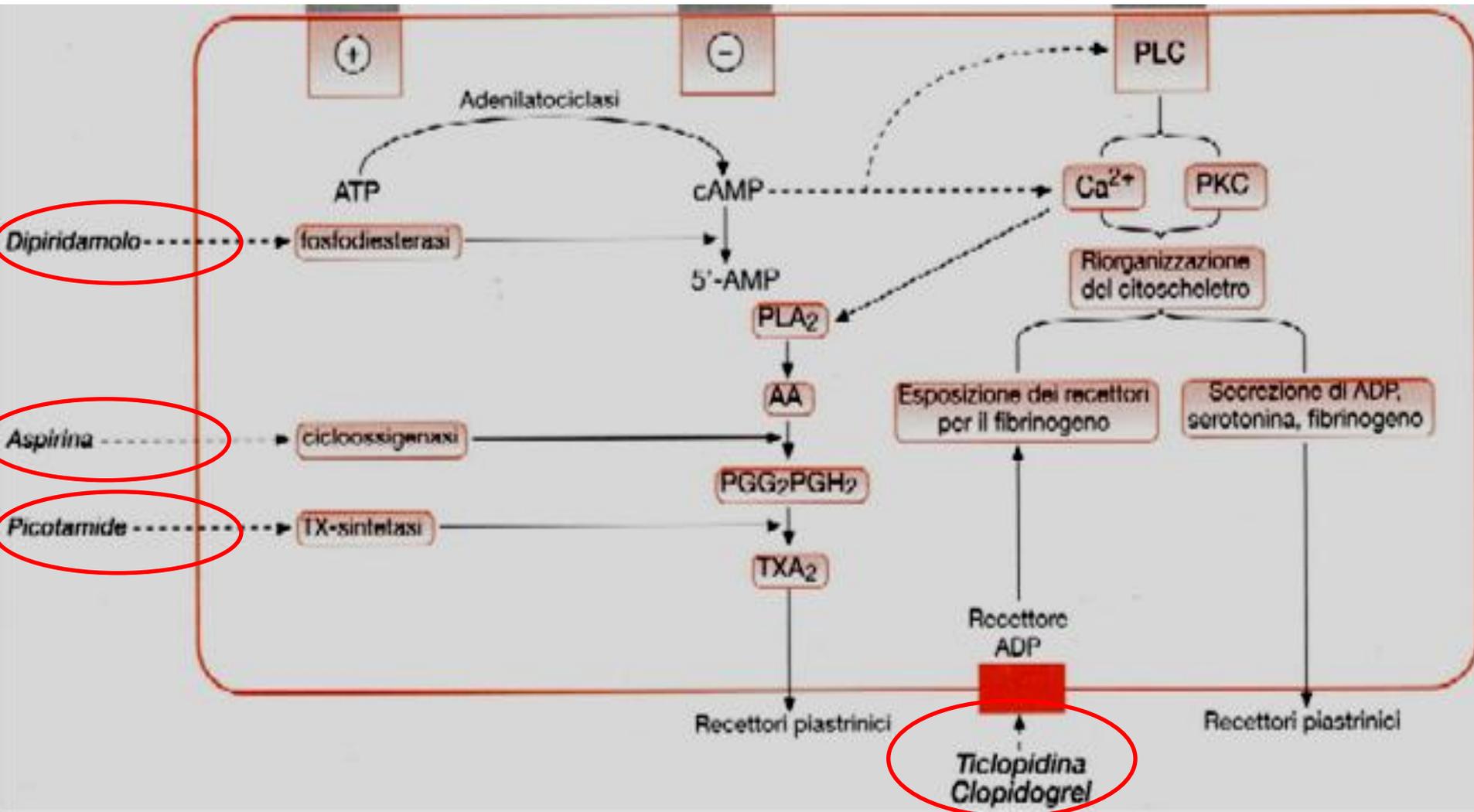
• **Effetti indesiderati:** ipotensione, cefalea, nausea, vomito, rash cutanei, vertigine, angioedema, broncospasmo.

Inibitore del trombossano

Picotamide

- **Farmacocinetica:** somministrazione per via orale, viene rapidamente assorbita dal tratto gastroenterico.
- **Farmacodinamica:** ha una duplice azione, antiaggregante piastrinica e fibrinolitica. Il composto funge da inibitore della trombossano sintasi e da inibitore del recettore del trombossano, modificando, in quest'ultimo caso, le risposte cellulari alla attivazione del recettore del trombossano.
- **Terapia:** trova indicazione in tutti i disordini tromboembolici in cui è opportuno inibire la reattività piastrinica e stimolare l'azione fibrinolitica,
- **Effetti indesiderati:** I principali effetti avversi in corso di trattamento con picotamide sono generalmente di natura gastrointestinale, quali ad esempio dispepsia, nausea, dolore addominale, epigastralgia, vomito, diarrea.

Siti d'azione degli antiaggreganti



Inibitori dell'aggregazione piastrinica



Effetti collaterali

- Emorragie
- gastralgie, gastriti, ulcere gastroduodenali (Ac. Acetilsalicilico)
- leucopenia, trombocitopenia (Ticlopidina)
- trombocitopenia (Clopidogrel)
- flushing, cefalea (Dipiridamolo)

FARMACI ANTICOAGULANTI

Il processo coagulativo

Sistema intrinseco (fattore XII)

Contatto con superfici con cariche negative
In assenza di fattori intracellulari

(.....)

Sistema estrinseco (fattore VII)

lesione tissutale
Fattori intracellulari

(.....)

Fattore Xa (Stuart)

(.....) ↓

Coagulo di fibrina

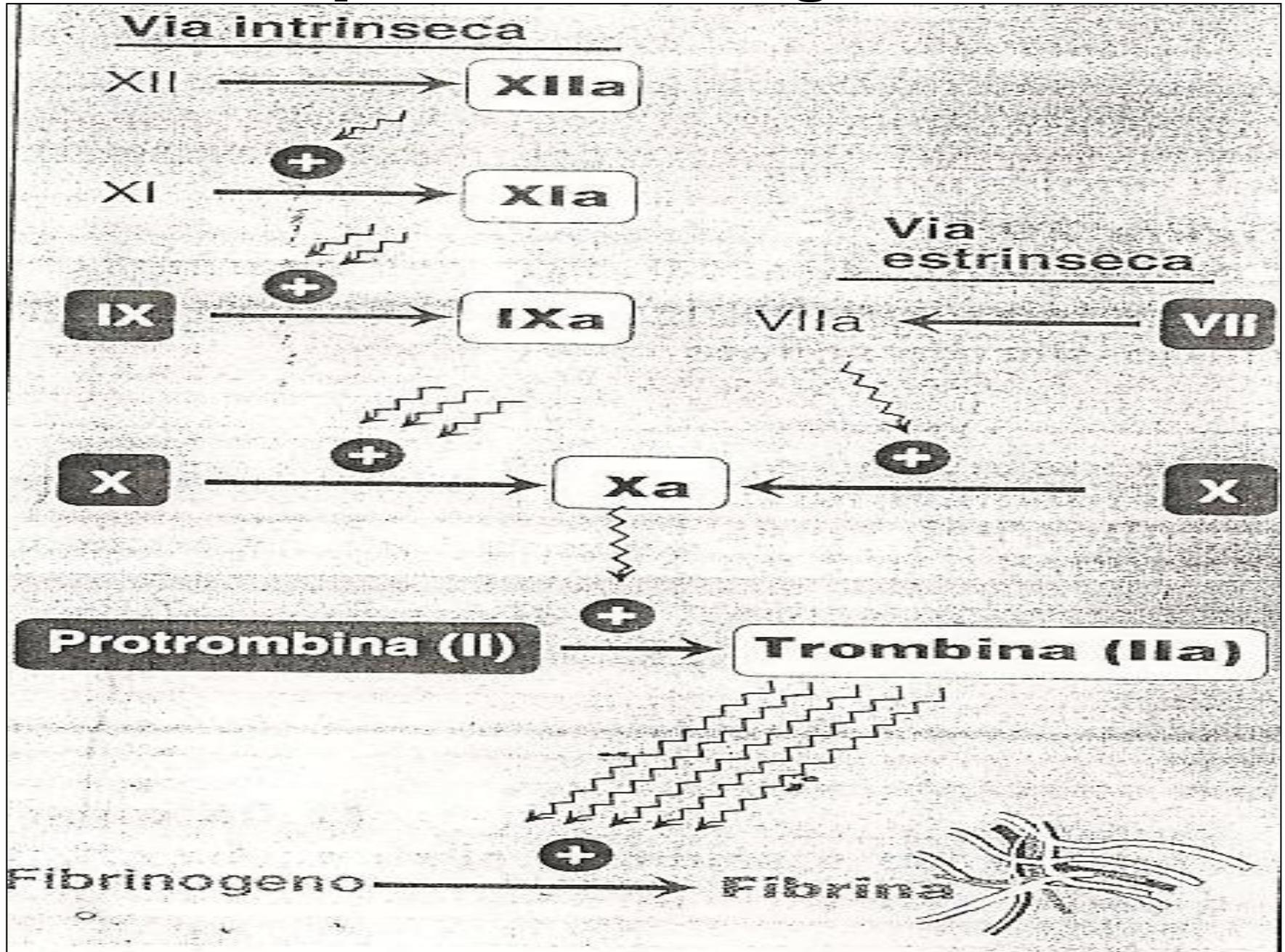
- Tutti i fattori presenti nel plasma sono in forma inattiva (proenzimi o zimogeni) e vengono attivati a cascata:

- "Proteasi a serina"
- Indicati con numeri romani in ordine di scoperta

Il processo coagulativo

- I fattori della coagulazione sono proteasi.
- L'attivazione dei fattori avviene in serie.
- Ci sono due vie, entrambe convergono sul fattore X.
- Ioni calcio e fosfolipidi sono essenziali in alcuni passaggi.
- Le piastrine attivate espongono fosfolipidi carichi negativamente (fosfatidilcolina) i quali attivano alcuni fattori della coagulazione (superficie catalizzatrice).
- La coagulazione deve essere controllata da:
inibitori enzimatici (*antitrombina III*);
fibrinolisi.

Il processo coagulativo



FARMACI ANTICOAGULANTI

Un anticoagulante è un composto capace di rallentare o interrompere il processo di coagulazione del sangue.

Inibitori della trombina:

Eparine

lepirudina
danaparoid

Antagonisti della vitamina K (warfarinici o dicumarinici):

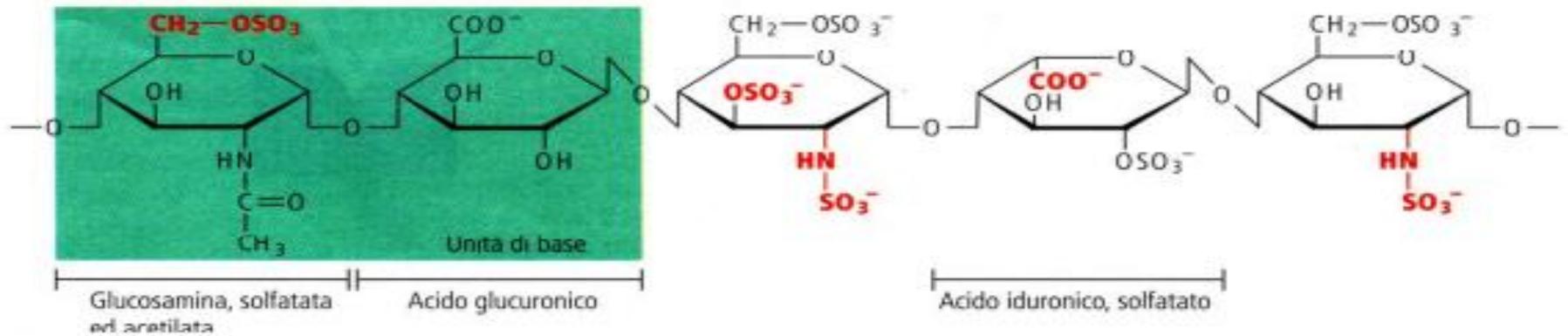
Warfarin

Anticoagulanti per uso parenterale

Anticoagulanti per uso parenterale

Eparina ed eparine a basso peso molecolare

L'eparina è un potente anticoagulante ed è localizzata, insieme all'istamina, nei granuli dei mastociti.



- Glicosaminoglicano (mucopolisaccaride solfatato) di origine naturale
- Non frazionata: 3000-30000 Da
- LMWH: < 5000 - 7000 Da
- **Forma complessi con alcuni fattori della coagulazione attivandoli, (antitrombinaIII) o inattivandoli (trombina/fattore Xa).**
- Attiva delle lipoprotein lipasi con effetto "chiarificante" del sangue

Indicazioni terapeutiche per la terapia con eparine

- Profilassi trombotica venosa profonda ed embolismo polmonare (5000 U/2-3 die)
- Trattamento in fase acuta dell'infarto miocardico
- Trattamento in fase acuta post-evento ischemico
- Tromboprofilassi in chirurgia (5000 U/2-3 die)
- Dopo un intervento di fibrinolisi
- Prevenzione della occlusione di cateteri arteriosi e/o venosi

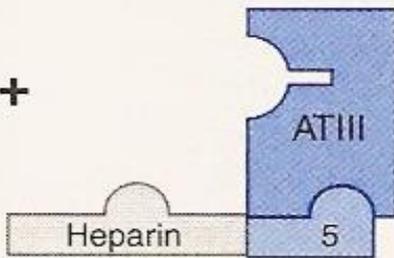
Meccanismo d'azione delle eparine

B

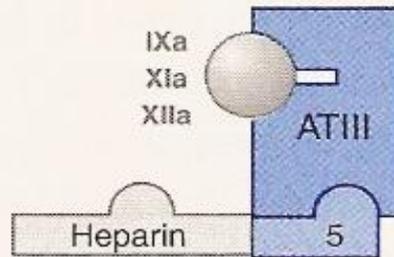
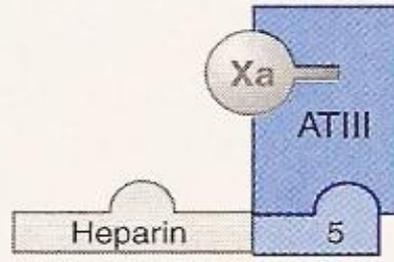
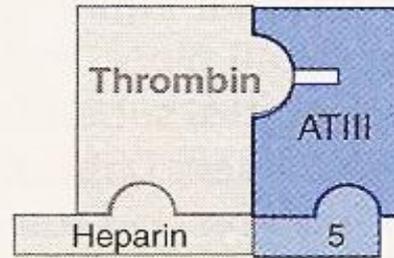
Active
coagulation factors



+

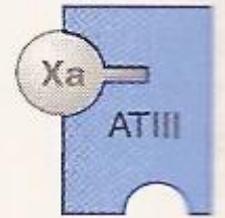
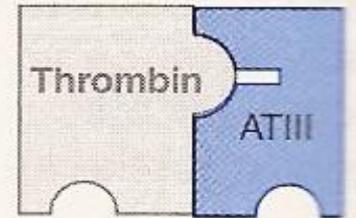


→

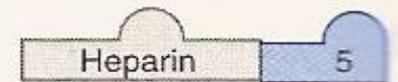


→

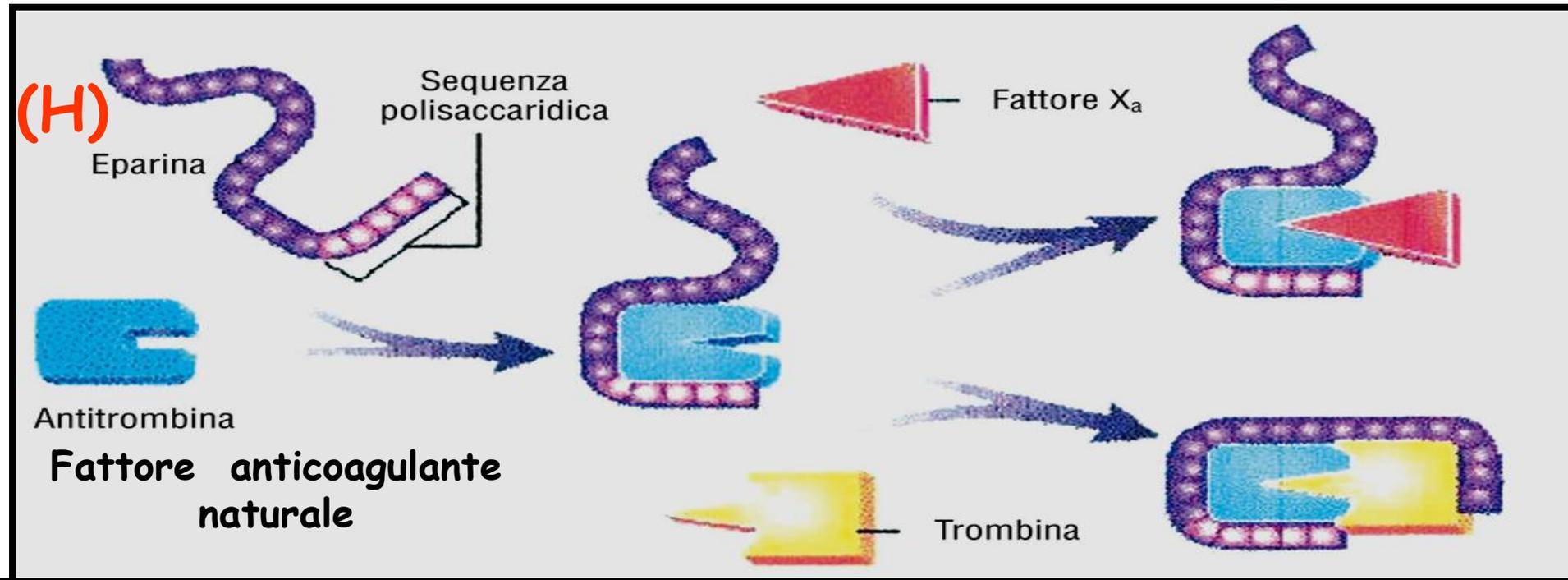
Inactive
coagulation factors



+



Meccanismo d'azione delle eparine



“ LMWH ”

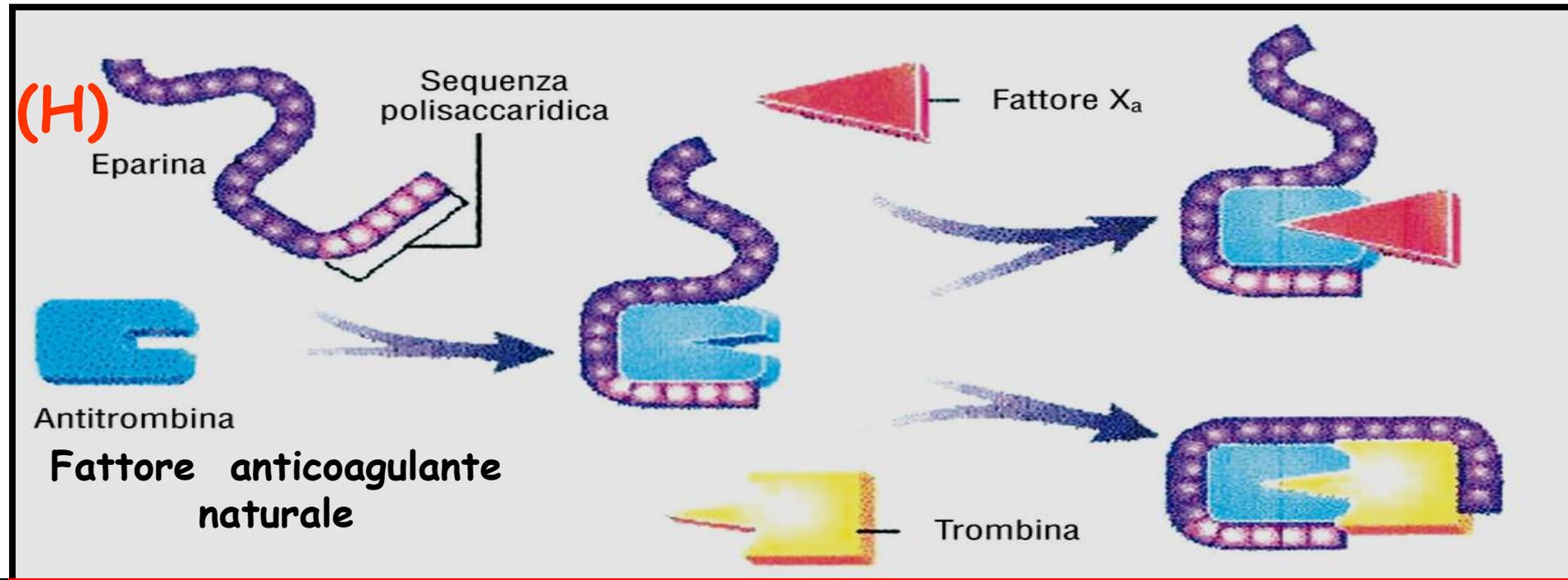
EPARINA A BASSO PESO

- frazionamento o idrolisi chimica dell'eparina
- p.m. < 5000
- inattiva il fattore X
- rapidità d'azione e maggiore emivita (3-4 h)
- minore incidenza reazioni allergiche

Non si complessano con la trombina presente sulla superficie del coagulo

enoxaparina nadroparina parnaparina reviparina
dalteparina tinzaparina

Meccanismo d'azione delle eparine



Proprietà della eparina

- **Non passa le membrane fisiologiche**, ed è degradato dall'ambiente gastrico. Ciò comporta la necessità di somministrazione parenterale. Solo endovena o sottocute, però, perché intramuscolo può causare pericolosi ematomi.
- Un vantaggio è la possibilità di **uso in gravidanza**, poiché non passa la barriera placentare.
- Il **dosaggio è espresso in U.I.**, funzione dell'effetto anticoagulante; questo perché non vi è esatta corrispondenza col peso, data la eterogeneità del prodotto in base alla sua produzione.
- L'elevata acidità dei gruppi solfato fa sì che la forma somministrata sia **il sale sodico**.

Farmacocinetica delle eparine

- somministrabile solo per via parenterale (sottocutanea, endovenosa)
- dopo somministrazione e.v. l'effetto è immediato, mentre dopo somministrazione sottocutanea c'è un tempo di latenza di c.a. 1h.
- eparina alto peso (>5000) breve emivita (1-2 h)

“LMWH”

- rapidità d'azione e maggiore emivita (3-4 h)

Proprietà delle eparine a basso peso molecolare

- Eparine a basso peso molecolare (**LMWH**) si producono tramite **depolimerizzazione chimica** o enzimatica controllata di quella naturale, fino a peso molecolare medio 4-5 Kda (min/max 1-10 Kda).
- Le LMWH hanno **meno attività sulla trombina** rispetto al Fxa.
- Le LMWH hanno **migliori caratteristiche farmacocinetiche** (maggiore biodisponibilità, migliore risposta dose-effetto) e minori effetti indesiderati quali tossicità epatica ed osteoporosi

Effetti collaterali e controindicazioni delle eparine

- **Complicanze emorragiche**
- **Reazioni di ipersensibilità**
- **Trombosi reattiva** (per ridotta attività dell'antitrombina)
- **Trombocitopenia** (indotta)

Controindicazioni:

soggetti ipersensibili, alcolisti, ed in seguito ad interventi chirurgici all'encefalo, occhio e midollo spinale

Anticoagulanti

Danaparoid

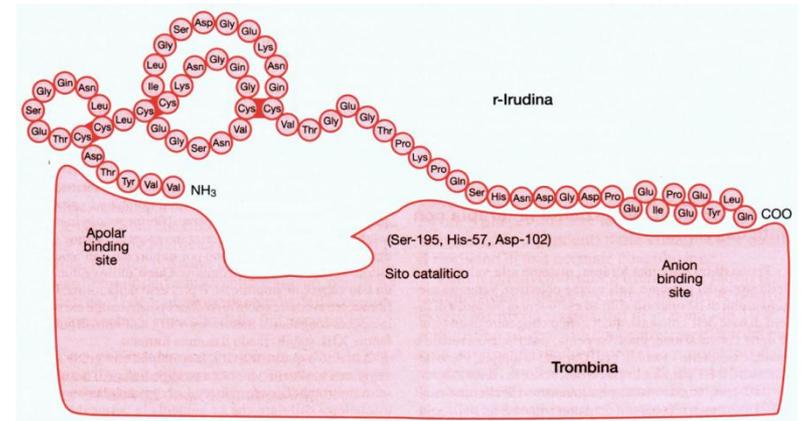
- Eparinoide isolato dalla mucosa suina
- E' un **antifattore Xa** mediato dall'antitrombinaIII
- Viene somministrato per via sottocutanea
- Utilizzato nella profilassi della trombosi profonda e nella trombocitopenia da eparina
- Tra gli effetti avversi allergie per soggetti allergici alla carne suina e fenomeni emorragici

Inibitori della trombina



- La **trombina è un fattore** che interviene in molti passaggi **chiave del processo coagulativo**, fin dalla attivazione delle piastrine.
- L'utilizzo di inibitori della trombina appare quindi molto efficace per una terapia anticoagulante.
- Dalla saliva della sanguisuga (*Hirudo medicinalis*) è stato isolato un peptide di 65 aa con attività antitrombinica: l'**Iridina**.
- Questo peptide ha una **affinità molto alta con la trombina**, coprendone il sito catalitico

Irudina



- L'irudina è **molto specifica per la trombina**, senza interagire con altre serin-proteasi strutturalmente simili.
- Si ottiene oggi da tecniche ricombinanti (**r-Irudina, Lepirudina**).
- Blocca gli effetti della trombina a tutti i livelli.
- Uso ospedaliero

Anticoagulanti diretti

Lepirudina, bivalirudina

- Polipeptide **correlato all'irudina** (inibitore della trombina estratto dalle sanguisughe)
- E' **antagonista diretto della trombina** bloccando la sua attività trombogena
- Non interferisce con l'aggregazione piastrinica
- Viene somministrato **per via endovenosa**
- E' efficace nel trattamento della trombocitopenia da eparina oltre a prevenire complicanze tromboemboliche
- Principale effetto avverso sono le emorragie

Nuovi farmaci anticoagulanti.....

- Caratteristica fondamentale è la **selettività del meccanismo d'azione**.
- Questa capacità di bloccare uno specifico "target" della cascata emocoagulativa differenzia tali farmaci sia dalle eparine che dagli anticoagulanti orali che al contrario interagiscono in modo non selettivo a più livelli della trombogenesi.

Nuovi farmaci anticoagulanti.....

Di questi nuovi trattamenti ancora in fase studio solo alcuni sono giunti alla fase clinica e tre sono già in uso in Italia;

- l'inibitore indiretto del fattore Xa fondaparinux, somministrato per via parenterale;

- gli inibitori diretti della trombina dabigatran, ximelagatran, argatroban;

- gli inibitori diretti del fattore Xa apixabam e rivaroxaban, questi ultimi somministrati per via orale.

Nuovi farmaci anticoagulanti....

- **Rivaroxaban, Apixaban:** piccole molecole non peptidiche, biodisponibili per via orale, **inibiscono direttamente il fattore Xa.**

Tali farmaci si caratterizzano per la ottima biodisponibilità dopo somministrazione orale e per il rapido inizio e l'altrettanto rapida scomparsa dell'effetto, da cui il vantaggio di una risposta farmacocinetica (emivita di 5-9 ore) e farmacodinamica prevedibile, inoltre non necessita di monitoraggio di laboratorio. (fattore di Quick per i cumarinici).

Nuovi farmaci anticoagulanti.....

Questi ultimi (**apixabam e rivaroxaban**) sono al momento approvati unicamente per la **prevenzione del tromboembolismo venoso** in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, ma si sta prospettando il loro pieno utilizzo come anticoagulanti orali.

Nuovi farmaci anticoagulanti.....

- Dabigatran è invece un **inibitore selettivo diretto della trombina**; il suo profarmaco, dabigatran etexilato, è caratterizzato da un ottimo assorbimento per via orale e viene rapidamente biotrasformato nella forma attiva.

L'emivita plasmatica di dabigatran è di 14-17 ore e l'eliminazione è prevalentemente renale.

Anticoagulanti orali

Anticoagulanti orali



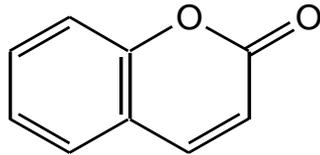
Antagonisti della vitamina K “WARFARIN”

Chiamati anche anticoagulanti **cumarinici**

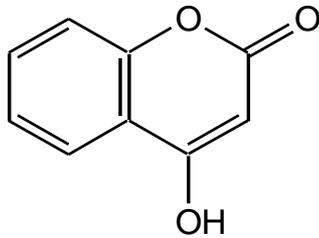
Antagonizzano la vitamina K la quale agisce come **co-enzima** nelle reazioni di carbossilazione di numerosi fattori della coagulazione a livello epatico.

[Blocca l'enzima **reduttasi** che utilizza come substrato la vitamina k in forma ossidata per portarla a forma ridotta]

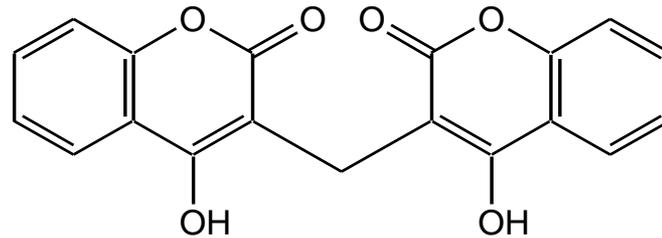
Cumarine



Cumarina



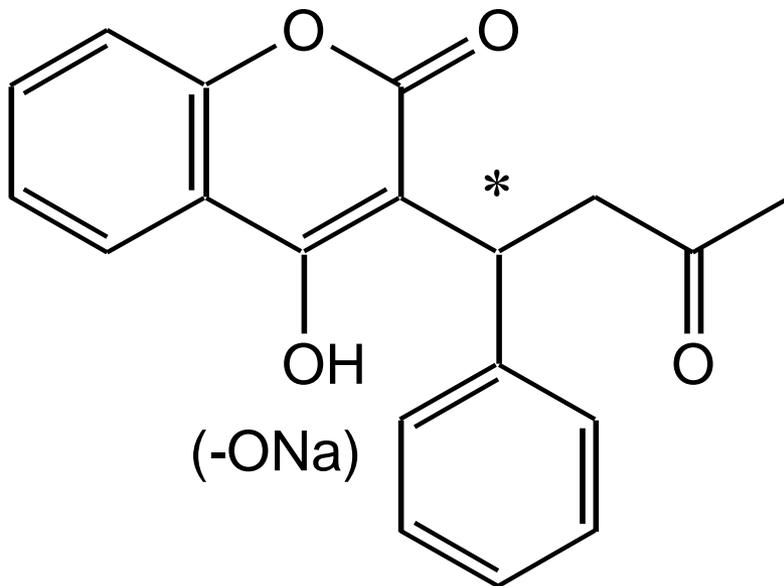
4-Idrossicumarina



Dicumarolo

- Dall'osservazione che il trifoglio ingerito dal bestiame causava morte per emorragia, si è isolato il principio attivo presente nel vegetale, il **dicumarolo**.

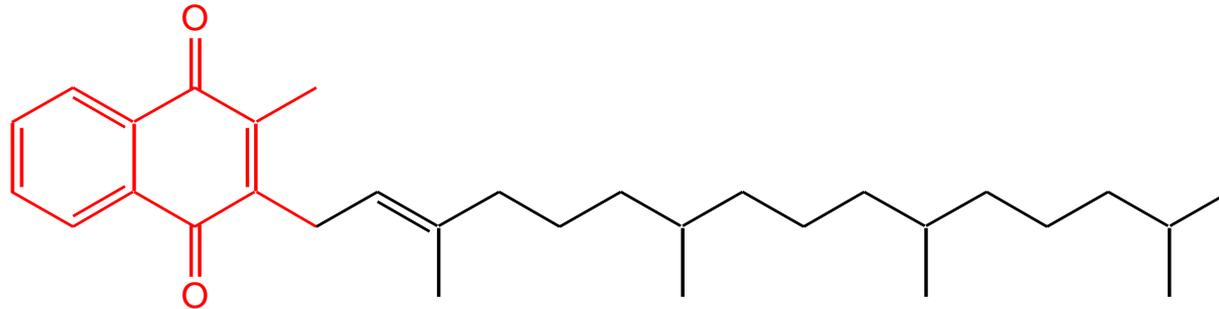
Cumarine



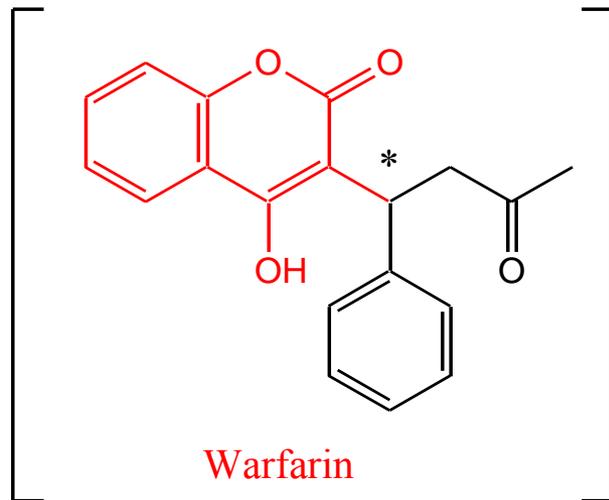
Warfarin

- Il farmaco più utilizzato di questa classe è il **Warfarin**.
- L'OH presenta una acidità sufficiente per ottenere il sale sodico, molto solubile in acqua.
- Il farmaco è somministrato come racemo, anche se l'enantiomero S(-) è 5 volte più attivo del R(+).
- Usato anche come veleno topicida

Meccanismo di azione delle cumarine



Vitamina K

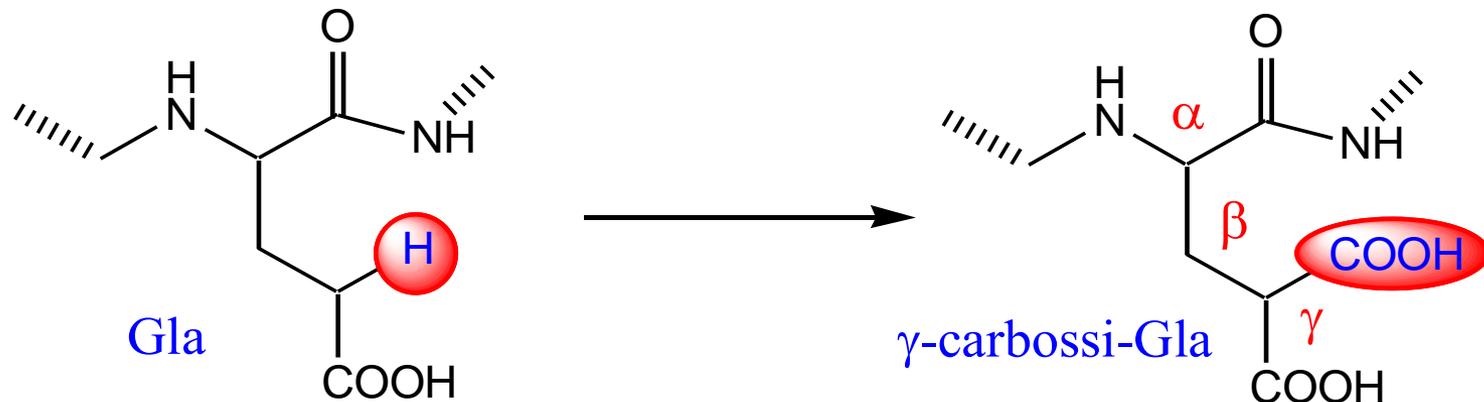


Warfarin

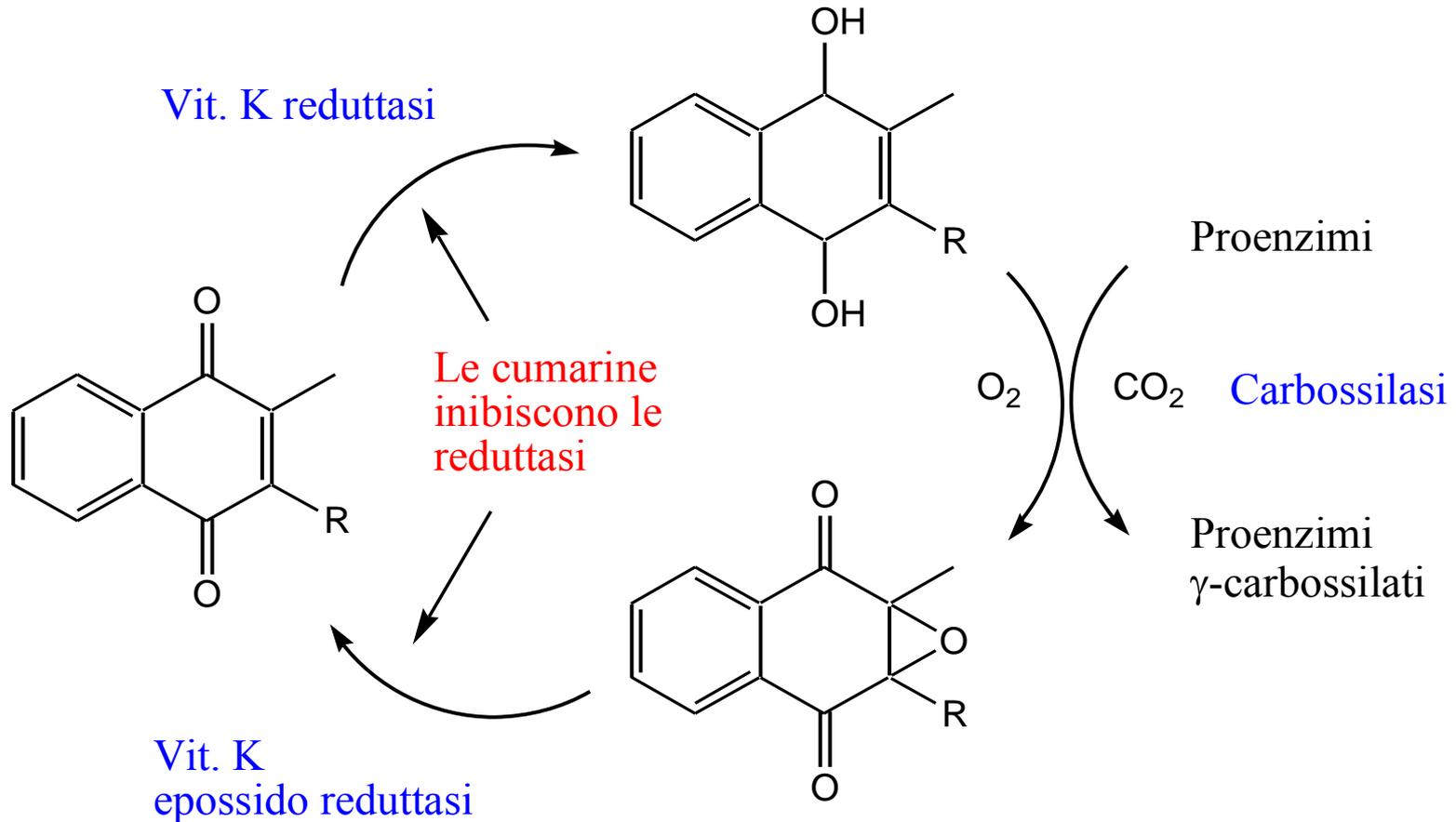
- E' evidente una analogia strutturale tra le cumarine e la parte naftochinonica della vitamina K

Meccanismo di azione delle cumarine

- Molti fattori della coagulazione (FII o **protrombina**, VII, IX e X) necessitano della presenza di Ca^{2+} per la loro attività.
- La **capacità di legare il Ca^{2+}** è dovuta alla presenza di particolari strutture alla estremità ammino-terminale di questi fattori.
- In particolare, una sequenza di 9-12 residui di acido glutammico **devono subire un processo di γ -carbossilazione**, catalizzato dalla vitamina K.



Meccanismo di azione delle cumarine

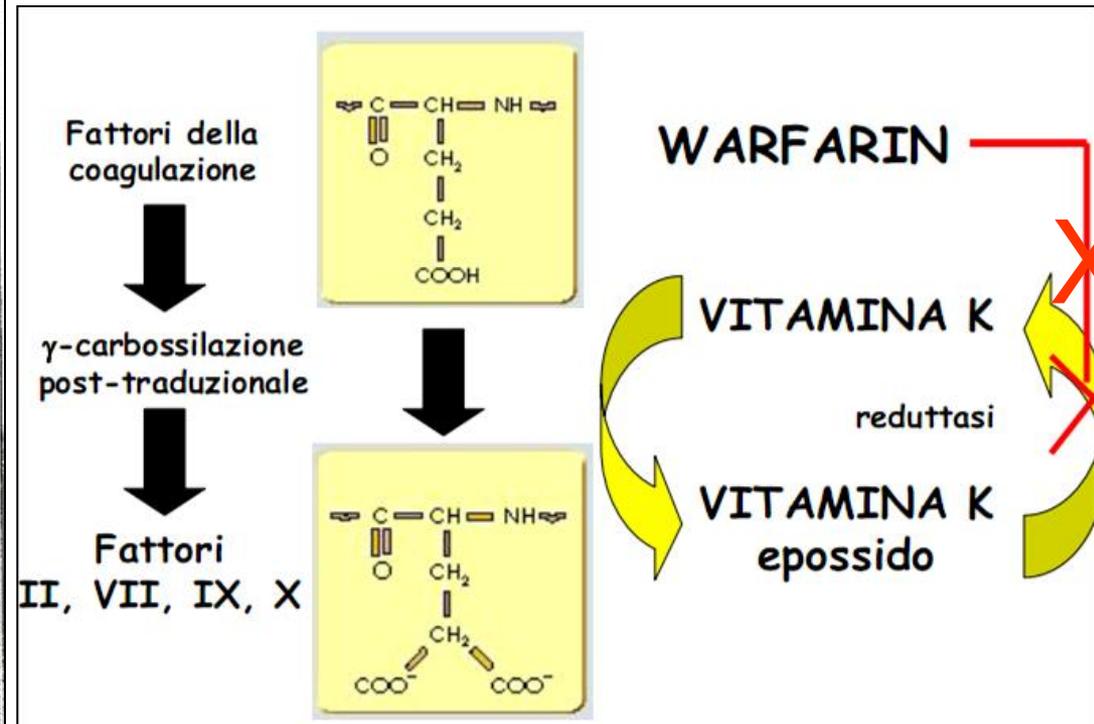
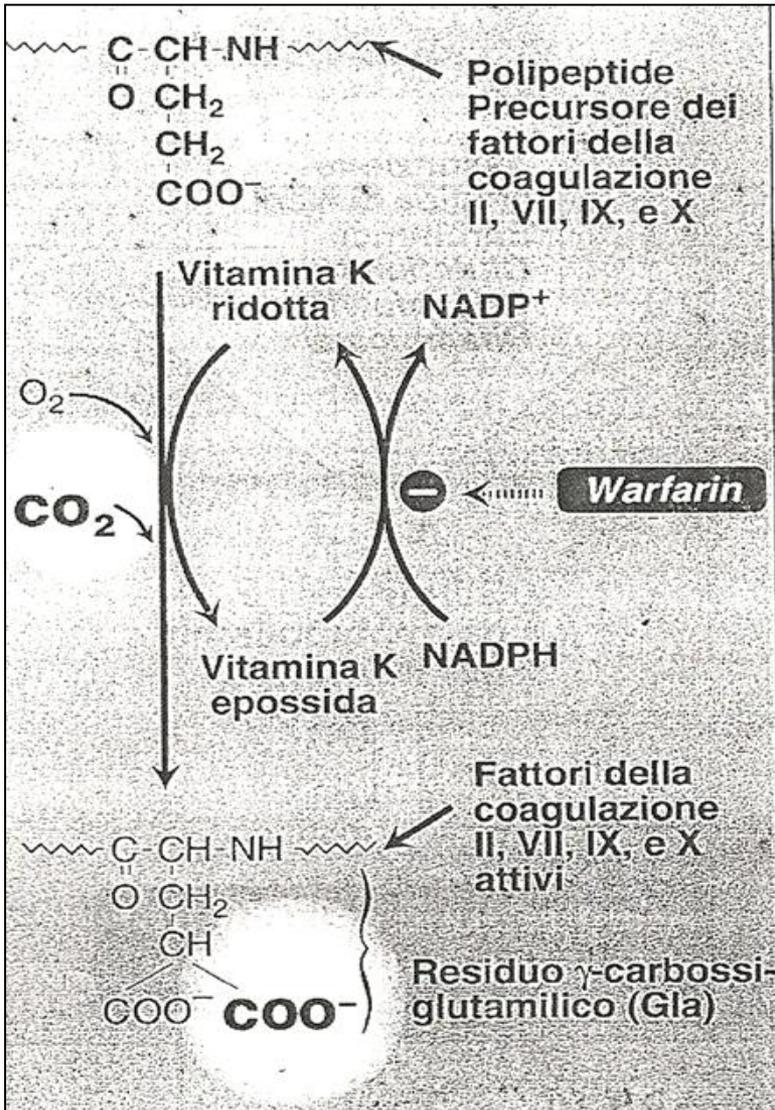
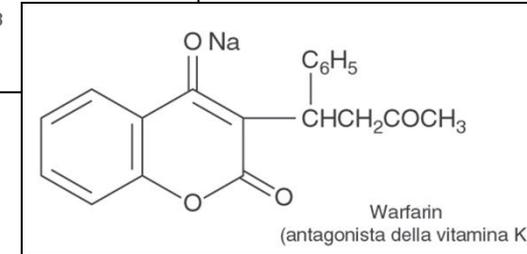
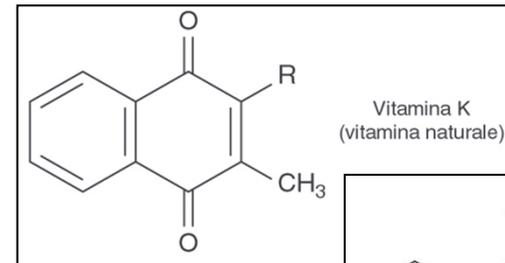


- Le cumarine bloccano il ciclo di γ -carbossilazione dei residui glutammici dei fattori della coagulazione.
- I fattori non carbossilati, anche se attivati, non sono più funzionali, perché non riescono a legare il calcio.

Anticoagulanti orali

WARFARIN

Antagonisti della vitamina K



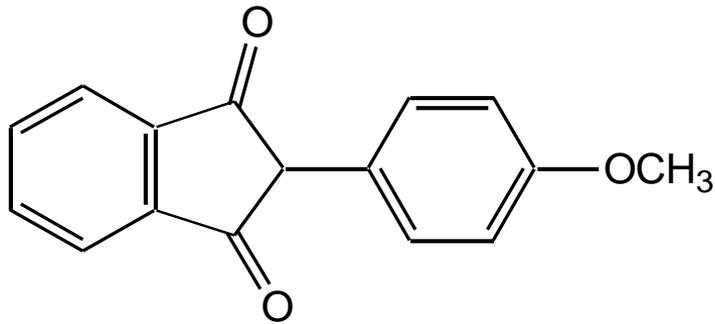
Meccanismo di azione delle cumarine

- Le cumarine agiscono **bloccando la sintesi di NUOVE proteine funzionali**, ma quelle già formate permangono attive fino alla normale degradazione.
- Ciò comporta che l'inizio della attività anticoagulante necessita **un tempo di latenza**, dovuto al graduale ricambio dei fattori nel sangue.
- Così pure l'effetto persiste dopo l'interruzione del trattamento fino alla **risintesi graduale di nuovi fattori funzionali**.

Precauzioni nell'uso delle cumarine

- Attenzione **particolare all'aggiustamento del dosaggio**, per evitare effetti eccessivi con conseguenti gravi emorragie. Molto importante il monitoraggio della capacità di coagulazione del sangue.
- Molti farmaci influenzano l'assorbimento, con possibili sovra o sottodosaggi molto pericolosi.
- **Antidoti per il sovradosaggio: Vitamina K** e, nei casi gravi e urgenti, trasfusioni di plasma (contenente fattori correttamente funzionanti)

Analoghi delle cumarine



Anisindione

- Altri derivati ad attività simile alle cumarine sono stati prodotti, come gli **INDANDIONI**, senza però notevoli vantaggi.

Indicazioni terapeutiche Warfarin

- Profilassi trombotica venosa profonda ed embolismo polmonare
- Tromboprofilassi in chirurgia ortopedica (femore, bacino)
- Profilassi trombotica nei pazienti con valvole cardiache

Somministrazione orale ed utilizzo per trattamenti a lungo termine rispetto all'eparina

La cura con warfarin richiede almeno 4-5 giorni per essere efficace.



Test di efficacia: PT

- dove PT pt rappresenta il PT del paziente, PTctrl il valore plasmatico di controllo e ISI l'indice di sensibilità del reagente, confrontato con uno standard internazionale, il cui valore viene fornito dal produttore per ogni lotto di tromboplastina.
- I pazienti trattati con warfarin devono avere un valore di INR tra 2,0 e 3,0. Per pazienti con protesi valvolari cardiache, si raccomanda che l'INR sia tra 2,5 e 3,5.



Controindicazioni Warfarin

Emorragie,

Ipertensione grave,

Ulcere

Prechirurgia occhio o al SNC,

Aneurismi,

Gravidanza,

Carenze di vitamina K

Effetti indesiderati del Warfarin

- Effetto collaterale grave: **sanguinamento, emorragie** (5%). Antidoto: **vit.K**, ma poiché occorrono circa 24h per la sintesi "de novo" dei fattori vit.K dipendenti, si procede a **trasfusioni**.
- L'effetto è potenziato da antiaggreganti e da tutti i farmaci (**MOLTI!!**) che spiazzano il warfarin dalle proteine plasmatiche alle quali il warfarin si lega per il 95-98%.
- E' soggetto a molte interazioni farmacinetiche da parte di alimenti

Farmaci fibrinolitici

- **Il coagulo sanguigno**, dopo aver svolto la sua funzione di fermare l'emorragia e aver permesso il ripristino del tessuto lesionato, **deve essere rimosso**.
- Fisiologicamente, vi è un meccanismo che porta alla attivazione di una **enzima che degrada la fibrina**.
- Molti fattori, circolanti, tissutali od esogeni possono attivare od inibire il processo fibrinolitico.
- **Farmaci fibrinolitici sono salva-vita** quando la formazione di trombi causa la mancata irrorazione sanguigna di organi vitali.

Fibrinolisi

9

Fibrinolisi

Attivatore tessutale
del plasminogeno

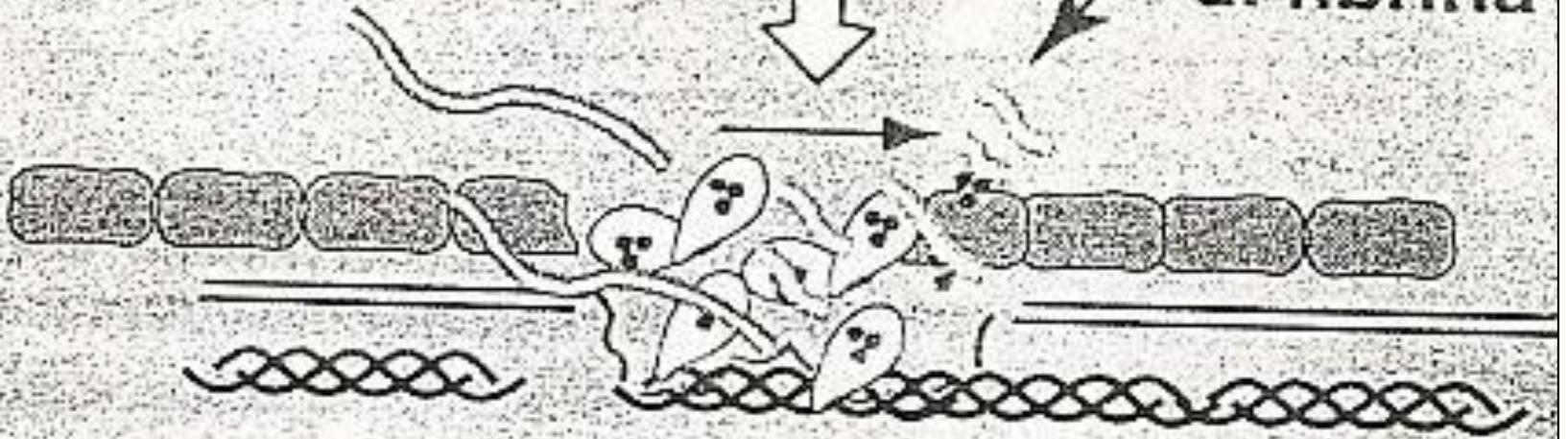
Plasminogeno



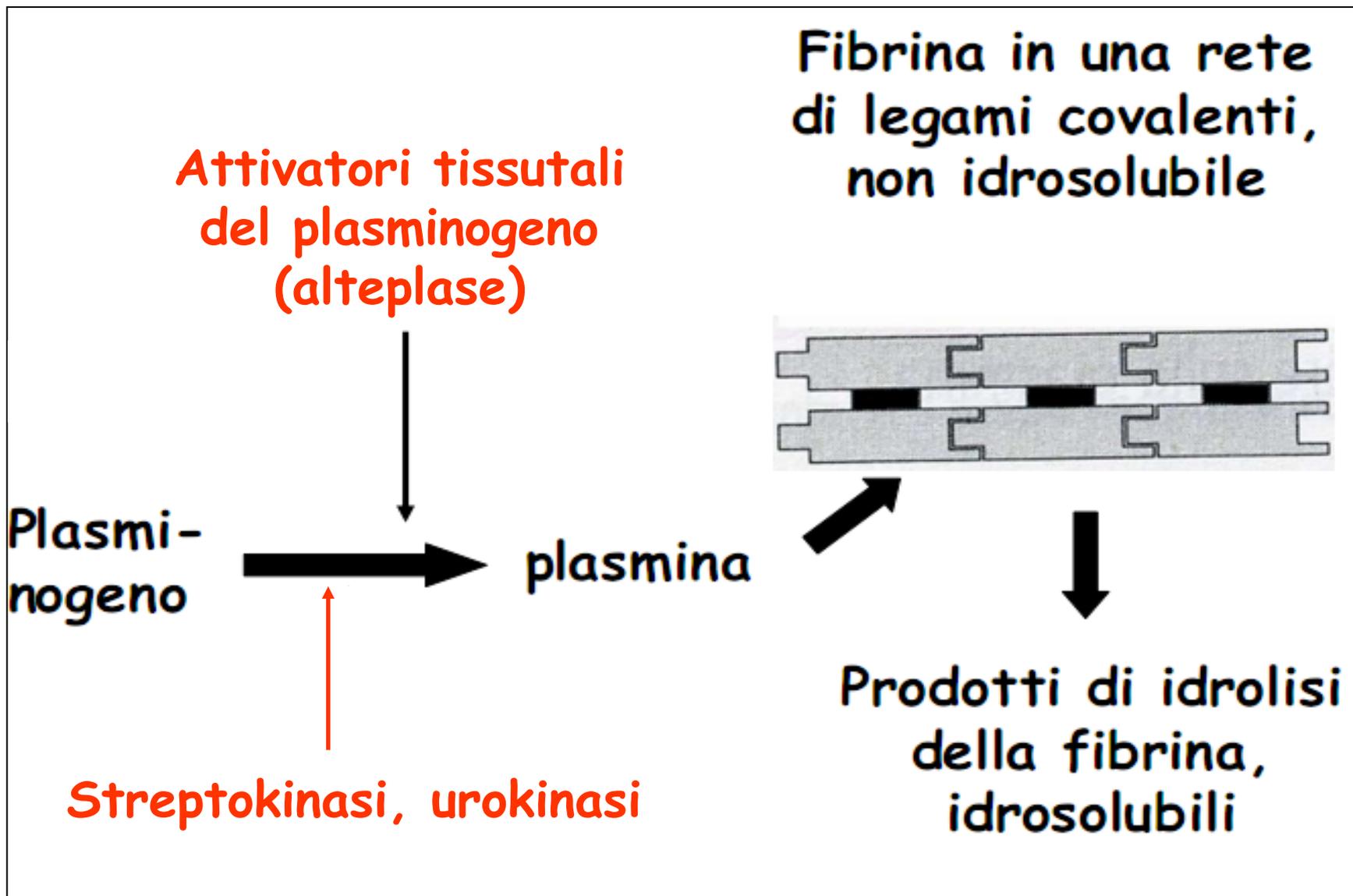
Plasmina



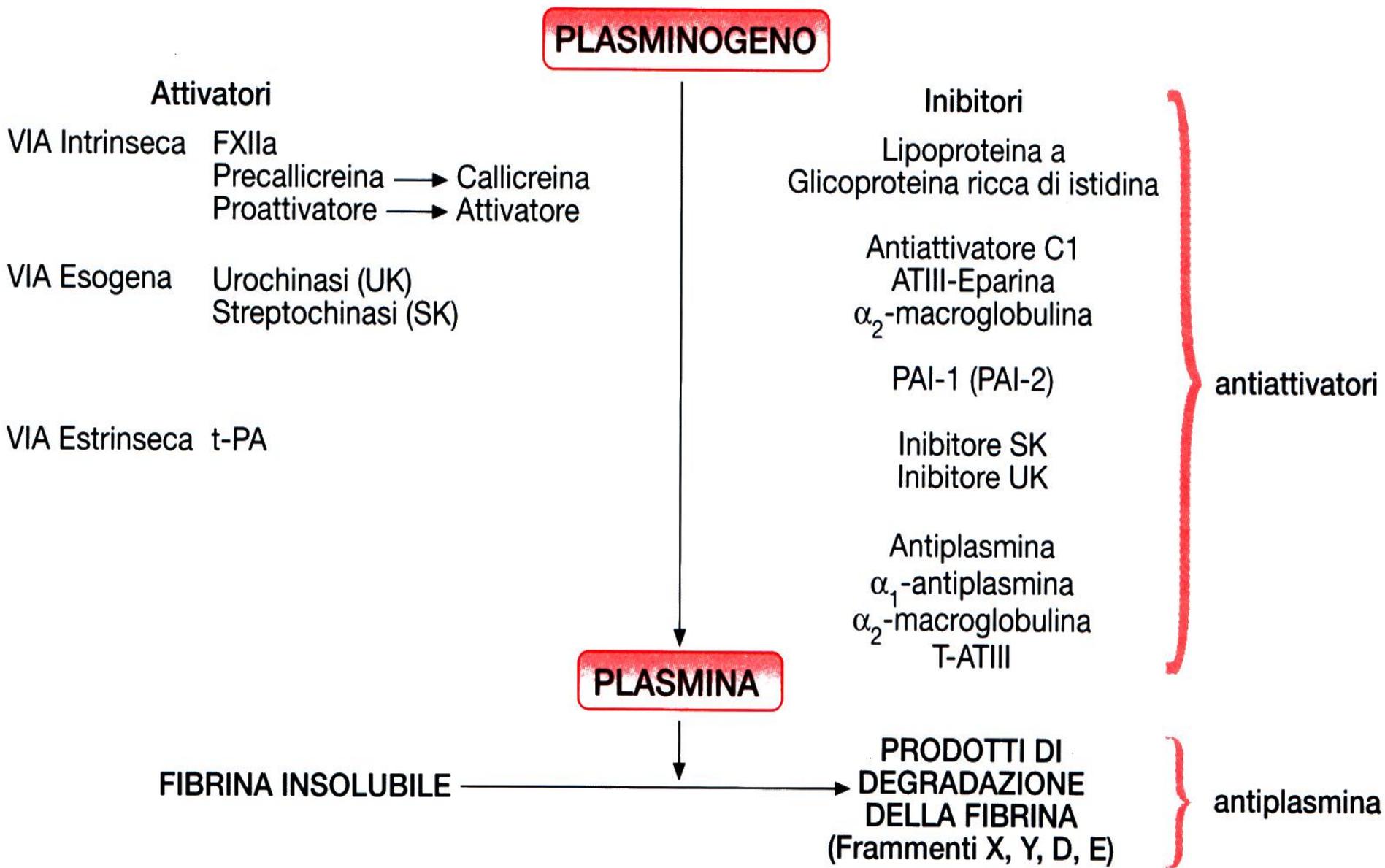
Peptidi
di fibrina



TROMBOLITICI (o fibrinolitici)



Processo fibrinolitico



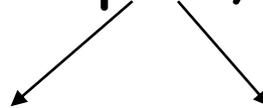
Classificazione dei trombolitici

I generazione: **streptochinasi**, urochinasi , pro-urochinasi



II generazione:

anistreplase, **alteplase**



III generazione:

reteplase, **tenecteplase**

Indicazioni Terapeutiche

- Occlusione acuta coronarie
- 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

Farmaci fibrinolitici

- La terapia fibrinolitica, **esclusivamente ospedaliera**, utilizza attivatori del plasminogeno.
- L'attivatore fisiologico, il *Tissue Plasminogen Activator* (t-PA), è stato prodotto da tecniche ricombinanti (rt-PA o **Alteplase**). E' attualmente utilizzato nelle emergenze.
- Altri attivatori sono ottenuti da fonti fisiologiche umane, come l'**Urochinasi**, o batteriche, quale la **Streptochinasi**.
- La streptochinasi è più attiva e molto meno costosa della urochinasi, ma può sviluppare risposte immunitarie.

Farmaci fibrinolitici

- **L'urochinasi e la streptochinasi** legano direttamente il plasminogeno circolante attivandolo a livello sistemico, con degradazione sia del fibrinogeno che della fibrina.
- **L'alteplase**, invece, forma prima un complesso con la fibrina (presente solo nel coagulo) e tale complesso attiva il plasminogeno presente *in situ*. **Effetto localizzato** selettivamente dove è necessario, a livello di trombi o tappi emostatici quindi scinde solo la fibrina.

Antiemorragici o antifibrinolitici

Emorragie:

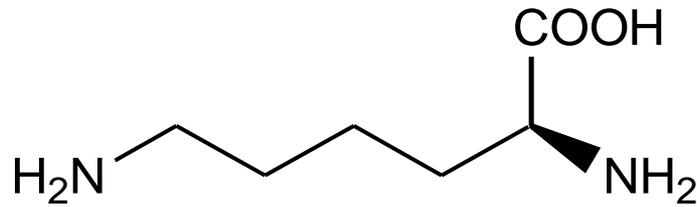
per condizioni patologiche come emofilie,
da interventi chirurgici,
o da uso di anticoagulanti

Agenti terapeutici:

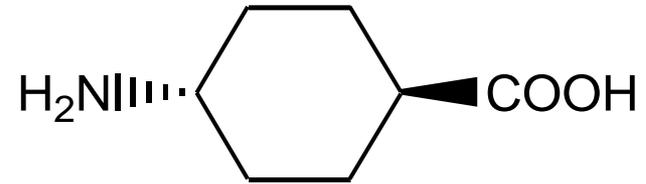
- Acido aminocaproico,
- **acido tranexamico**: blocca la formazione di plasmina, attraverso l'inibizione dell'attività proteolitica degli attivatori del plasminogeno, risultandone alla fine un'inibizione della lisi del coagulo di sangue
- Protamina solfato
- Vitamina K
- **Aprotinina**

Trasfusioni

Farmaci antifibrinolitici



(L)-Lys



Ac. Tranexamico

- Il legame del plasminogeno con la fibrina, essenziale per la sua attivazione fisiologica, avviene con siti contenenti residui di lisina.
- L'acido tranexamico occupa questi siti, paradossalmente favorendo l'attivazione della plasmina, ma in seguito inibendone l'attività fibrinolitica.

Farmaci coagulanti

- Essenzialmente servono a sopperire a mancanze genetiche, come l'emofilia.
- Si somministra plasma contenente i fattori della coagulazione, oppure a volte dei concentrati del particolare fattore di cui c'è carenza.
- Si può considerare anche la somministrazione di vitamina K, anche se fenomeni di carenze sono in genere limitati a difficoltà di assorbimento molto rare, o a causa di trattamenti farmacologici.

Antianemici

Anemie:

Perdita cronica di sangue, alterata ematopoiesi, aberrante emolisi, infezioni, tumori, carenze endocrine

Agenti terapeutici:

- Apporto di ferro
- Acido folico
- Cianocobalamina
- **Eritropoietina**

Trasfusioni