

INVESTIMENTO A COSTO ZERO



5
ANNI
GARANZIA

**UNICA AZIENDA
DEL MERCATO CON
5 ANNI DI GARANZIA**

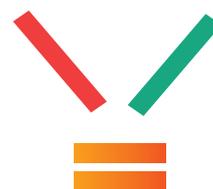
2020

Iniziano i Nuovi incentivi!
Approfittane subito!

CREDITO
D'IMPOSTA



AMMORTAMENTO
ORDINARIO



100%^{FINO}

RISPARMIO FISCALE

PERCHÉ MEDYBOX?

- GARANZIA 5 ANNI
- SERVIZIO TUTTO COMPRESO:
 - SOFTWARE GESTIONALE REMOTO
 - ASSISTENZA TELEFONICA
 - SUPPORTO SCELTA DEI PRODOTTI
 - ASSISTENZA PRATICHE BUROCRATICHE
- OLTRE 100 REFERENZE, LA MACCHINA PIÙ CAPIENTE DEL MERCATO
- CANALI RISERVATI PER CONSEGNA PRIVATA FUORI ORARIO
- DISPONIBILE IN VARIE MISURE E MODELLI
- ANCHE CON ALTEZZA RIDOTTA 169 CM



DISPONIBILE ANCHE CON

PROFONDITÀ SPECIALE 48 CM



CONTATTACI SUBITO

Tel. 02 66800554
direzione@asgbox.com





LA TERAPIA ANTITROMBOTICA TERZA PARTE: **L'EPARINA**

a cura dell'**AGIFAR Foggia**

Il coinvolgimento delle complicanze trombotiche nella fase acuta del Covid-19 è emersa, in tutta la sua evidenza, con qualche colpevole ritardo. I medici delle terapie intensive italiane si sono accorti di qualcosa che, forse, avrebbe dovuto essere loro comunicato molto in anticipo, quando ancora l'epidemia non era arrivata nel nostro Paese. Responsabilità cinesi, dell'OMS, delle istituzioni che non hanno allestito adeguati protocolli?

Non vogliamo, in questa sede, entrare nella discussione, ma soffermarci sugli aspetti scientifici e riprendere l'interessante rubrica che, ad inizio anno, Nuovo Collegamento ha proposto

ai propri lettori sulla vasta e complessa tematica della terapia anticoagulante. Nei numeri 1 e 2, abbiamo pubblicato i primi due estratti di un attento lavoro di analisi della letteratura scientifica, condotto da Agifar Foggia e dal collega Alberto Lepore. Oggi, in questo terzo articolo della rubrica, vogliamo fare il punto sull'azione dell'eparina: il farmaco antitrombotico più conosciuto. Vedremo anche la descrizione di altri farmaci xenobiotici impiegati con successo nella terapia anticoagulante. Nel prossimo numero, continueremo il nostro viaggio scientifico tra gli anticoagulanti analizzando l'azione dei derivati cumadinici.

Gli anticoagulanti eparinici sono una miscela eterogenea di xenobiotici dalle differenti formule di strutture come l'eparan solfato di origine naturale, l'eparina non frazionata, le eparine a basso peso molecolare (LMWH) e il più recente pentasaccaride Fondaparinux.

EPARINA

L'eparina, conosciuta anche come acido eparinico, è una molecola acida simile alla condroitina e all'acido ialuronico. È una miscela eterogenea di mucopolisaccaridi con peso molecolare da 5 a 30kDa. Le catene polisaccaridiche sono formate dall'alternanza di unità disaccaridiche composte da N-acetil-D- glucosammina e acido uronico (acido D-glucuronico e L-iduronico), unite da legami α -1-4 glucosidici (Figura 2).

Queste catene polimeriche sono chiamate glucosaminoglicani e sono composte da 200-300 unità. Nei mastociti queste catene si legano a formare il proteoglicano, un conglomerato composto da zucchero e proteine con peso molecolare fra i 750 a 1000 kDa che subisce una serie di reazioni enzimatiche che lo rendono farmacologicamente attivo.

Le modificazioni addotte, rendono le catene polisaccaridiche dell'eparina strutturalmente diverse le une dalle altre. A pH fisiologico, l'eparina esiste prevalentemente come anione polisolfato; è somministrata per tanto come sale o di calcio (Calciparina) o di litio; quest'ultimo viene sfruttato per la conservazione in vitro dei campioni di sangue. La salificazione consente la veicolazione dell'eparina per via endovenosa e sottocutanea. La via orale non può essere sfruttata, per via della degradazione della molecola nell'ambiente gastrico.

L'eparina agisce sulla cascata della coagulazione. Con la sua sequenza pentasaccaridica, il gruppo farmacoforico, si lega all'antitrombina III, inibitore delle proteasi a serina, potenziandone gli effetti e bloccando di fatto l'attività della trombina FIIa e del FXa. (Figura 1 pag. 26)

L'interazione tra ATIII e eparina è di tipo ionico e avviene fra gli anioni solfato e carbossilato del pentasaccaride e le arginine e le lisine protonate del suo target farmacologico.

L'eparina e le molecole affini fungono da induttori enzimatici, promuovendo un cambio conformazionale dell'enzima bersaglio, rendendo il suo sito catalitico facilmente accessibile al substrato naturale, facilitando così l'interazione.

In condizioni fisiologiche l'ATIII e i suoi substrati

enzimatici formano un complesso 1:1. La presenza dello xenobiotico velocizza la formazione di questi complessi di 1000 volte.

La calciparina è assorbita solo per il 30% dopo la somministrazione sottocutanea e, a causa della sua elevata "densità negativa", è affine a molti altri recettori presenti sulle proteine plasmatiche, sulle cellule endoteliali, sulle piastrine, sul fattore piastrinico 4 (PF4) e sui macrofagi.

La sua biodisponibilità è di fatto ridotta e la sua finestra terapeutica è conseguentemente ridotta. Il metabolismo di questo xenobiotico è legato all'attività epatica, a quella dei fagociti e del reticolo endoteliale che degradano la molecola in sottoprodotti inattivi che vengono poscia escreti con le urine. Poiché la depolimerizzazione dell'eparina avviene nel fegato e l'escrezione dei prodotti sfrutta la via renale, disfunzioni o compromissioni di queste vie prolungano l'emivita del farmaco, richiedendo un'attenta modulazione della dose terapeutica, valutata in base ai tempi della clearance della creatinina.

L'effetto collaterale maggiore della calciparina è la trombocitopenia indotta, dovuta all'interazione dell'attivo con il PF4.

L'eparina standard viene chiamata eparina ad alto peso molecolare o non frazionata.

EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE LMWH

Le LMWH hanno un peso molecolare compreso fra i 4 e 6kDa. Sono isolate da frazioni di eparina attraverso vari processi quali la precipitazione con etanolo, gel filtrazione o la precipitazione differenziale.

Posseggono profili farmacocinetici e farmacodinamici migliori, rispetto all'eparina ad alto peso molecolare. Nonostante il target farmacologico sia l'ATIII, grazie alla loro struttura semplificata, meno estesa, le LMWH modulano la struttura enzimatica del loro bersaglio, rendendola più selettiva nei confronti del FXa.

Di conseguenza se il rapporto tra degradazione del fattore X e del II è con la calciparina di 1:1, con le LMWH è pari a 2:1 o 4:1 con le molecole di ultima generazione. Le LMWH sono assorbite per il 90%.

La veloce cinetica di assorbimento e la scarsa interazione con altri target biologici, le rende maggiormente biodisponibili, con un'emivita più lunga consentendo una più ampia finestra terapeutica. Il metabolismo e l'escrezione è il medesimo dell'eparina ad alto peso molecolare.

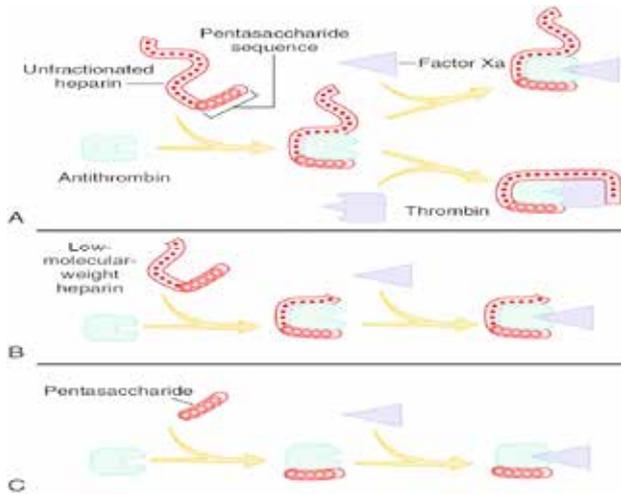


Figura 1: A, meccanismo d'azione della calciparina; B, meccanismo d'azione LMWH; C, meccanismo d'azione fondaparinux

FONDAPARINUX

Il fondaparinux è un pentasaccharide solfato di origine sintetica, progettato dal gruppo farmacoforico dell'eparina (Figura 4). Essendo una molecola di sintesi, la sua composizione non subisce variazioni, consentendo di avere un profilo farmacocinetico costante e una maggiore selettività per ATIII. Come si può osservare dalla formula di struttura, lo xenobiotico è ricco di cariche negative, localizzate strategicamente per interagire con i residui cationici della ATIII, formando con essa un complesso. Essendo privo della catena polisaccaridica tipica dell'eparina e delle LMWH, il fondaparinux aumenta le selettività del suo target farmacologico solo per FXa.

È somministrato per via sottocutanea, in dose singola ed è facilmente assorbito. Essendo una molecola sintetica, dal profilo farmacocinetico e farmacodinamico prevedibile e costante, non richiede, a differenza delle eparine, il monitoraggio della aPTT. La molecola non subisce metabolismo ed è escreta dopo 72 ore per via renale.

Per meglio spiegare l'impiego terapeutico degli anticoagulanti correlati all'eparina, di seguito è riportata una tabella riassuntiva con i nomi dei principi attivi con il relativo nome commerciale (Tabella 1).

PROTAMINA

La protamina, somministrata come sale solfato o cloridrato, è una proteina basica ad elevato contenuto di arginina ed è sintetizzata con la tecnologia del DNA ricombinante. È l'antidoto dei derivati eparinici poiché grazie alla sua elevata densità di cariche positive si lega con gli eparinici, antagonizzando gli effetti anticoagulanti. È somministrata per via endovenosa, è inattiva per via intramuscolare o sottocutanea. La somministrazione endovenosa deve essere eseguita lentamente, pertanto è preferibile la lenta infusione, goccia a goccia, onde evitare reazioni anafilattiche. La protamina deve essere diluita in 100-200 ml di soluzione fisiologica. Per la neutralizzazione dell'eparina non frazionata, la dose di protamina deve essere calcolata in base ai valori del test del tempo di coagulazione attivato e sulla dose di eparinoide inoculata e sul suo ultimo tempo di somministrazione. Per l'inattivazione dell'eparina nella circolazione extracorporea il dosaggio di protamina è calcolato in base ai valori di PT, INR e di aPTT, solitamente 1 ml di protamina corrispondente a 1000 UI/ml o a 10 mg/ml, neutralizza 1000 UI di eparina.

Per la neutralizzazione dell'eparina a basso peso molecolare (LMWH) è necessario considerare che la protamina è capace di antagonizzare principalmente l'attività anti-IIa. In base al tipo di LMWH residua, in presenza dell'antidoto, perdura un'attività anti-Xa compresa fra il 40-80%.

La dose di protamina necessaria per neutralizzare le diverse eparine a basso peso molecolare è la seguente:

- 1 mg di protamina pari a 100 UI neutralizza 160 UI anti-Xa di indaparina
- 1 mg di protamina pari a 100 UI neutralizza 100 UI di deltaparina, sul prolungamento dell'aPTT
- 1 mg di protamina pari 100 UI neutralizza 0.01 ml di enoxaparina anti-IIa
- 1 mg di protamina pari a 100 UI neutralizza 82 UI di rivaparina anti-Xa
- 1 mg di protamina pari a 100 UI neutralizza 100 UI di tinzaparina anti-Xa
- 1 mg di protamina pari a 100 UI neutralizza completamente 200 UI di certoparina sodica.

Durante l'infusione della protamina l'effetto collaterale principale è il rischio emorragico. Tale fenomeno può essere fermato mediante la somministrazione controllata di eparina fino a normalizzazione del tempo di trombina.

RICERCA SCIENTIFICA

Tabella 1: Anticoagulanti eparinici e loro impiego clinico

PRINCIPI ATTIVI E NOMI COMMERCIALI	TRATTAMENTO DELLA TVP	SINDROMI CORONARICHE ACUTE	PREVENZIONE DELLA COAGULAZIONE IN EMODIALISI	PROFILASSI DELLA TVP
BEMIPARINA Ivor®	SI		SI	Indicata in chirurgia generale ed ortopedica
DALTEPARINA Fragmin®	SI	Malattia coronaria instabile quale l'angina instabile e IMA non Q in associazione con ASA	SI	Indicata in chirurgia generale ed ortopedica
ENOXAPARINA Clexane®	SI con o senza Embolia Polmonare	Trattamento dell'angina instabile e dell'IMA non Q in associazione con ASA	SI	Indicata in chirurgia generale ed ortopedica e in pazienti non chirurgici allettati e a rischio di TVP
ENOXAPARINA Clexane T®	SI con o senza Embolia Polmonare	1. Trattamento dell'angina instabile e dell'IMA non Q in associazione con ASA 2. Trattamento dell'IMA con sovraslivellamento del segmento ST, inclusi pazienti in terapia medica o da sottoporre a successivo intervento coronario percutaneo		
NADROPARINA Fraxiparina® Seleparina®	SI	Trattamento dell'angina instabile e dell'IMA non Q	SI	Indicata in chirurgia generale ed ortopedica
NADROPARINA Fraxodi® Seledie®	SI			
PARNAPARINA Fluxum®	SI			Indicata in chirurgia generale ed ortopedica e nei pazienti a rischio maggiore di TVP
REVIPARINA Clivarina®	SI con o senza Embolia Polmonare	Prevenzione degli eventi acuti in angio-plastica coronarica transluminale percutanea (PTCA)		Indicata in chirurgia generale ed ortopedica e nei pazienti a rischio maggiore di TVP
FONDAPARINUX Arixtra®	1. TVP ed embolia Polmonare acuta eccetto che nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare 2. Trattamento della trombosi venosa superficiale sintomatica spontanea degli arti inferiori in assenza di trombosi venosa profonda concomitante (Determina AIFA del 1/08/13)	1. Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sovraslivellamento del tratto ST (UA/NSTEM) in adulti nei quali un approccio invasivo urgente (PC) (<120 minuti) non è indicato 2. Trattamento dell'IMA associato a sovraslivellamento del tratto ST (STEMI) in adulti che sono in terapia con trombolitici o che, inizialmente, non sono deputati a ricevere altre forme di terapia di riperfusione		1. Chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca 2. Chirurgia addominale ad alto rischio di complicanze tromboemboliche (quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali) 3. In pazienti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute

INIBITORI DIRETTI DELLA TROMBINA

Negli ultimi anni, grazie ad una conoscenza maggiore dei meccanismi della coagulazione sanguigna, al molecular modeling e alle tecnologie ricombinate il DNA, è stato possibile progettare nuove molecole capaci di inibire direttamente la trombina. Questi inibitori sono contrassegnati dall'acronimo DTI.

IRUDINA

L'irudina è il lead compound della classe. È una molecola composta da 65 amminoacidi ed è stata isolata per la prima volta dalle ghiandole salivari della sanguisuga medicinale, *Hirudo medicinalis*. Il suo meccanismo di azione, come quello di tutti i DTI, progettati da questo precursore, è l'interazione selettiva con il fattore II o trombina, sia nella sua forma libera che in quella complessata con la fibrina.

I DTI si legano e bloccano la trombina in tre differenti siti: quello catalitico, l'esosito 1 e 2.

L'esosito 1 della trombina è il sito di riconoscimento per il fibrinogeno che una volta legatosi, si orienta verso il sito catalitico.

L'esosito-2 è il sito di interazione con gli eparinici. I DTI come la Lepirudina (Refludan®) e la Bivalirudina (Angiomax®) sono inibitori bivalenti irreversibili legandosi sull'esosito-1 e sul sito catalitico.

I DTI come Argatroban (Novastan®) o Dabigatran (Pradaxa®) sono ligandi monovalenti che bloccano solo il sito attivo della trombina.

I DTI sono impiegati principalmente nel trattamento delle trombosi coronariche. A differenza dei derivati eparinici, non interagiscono con il fattore 4 delle piastrine (PF4) e di conseguenza non sono capaci di attivare l'anticorpo che riconosce come antigene il complesso eparina/PF4, responsabile della trombocitopenia (HIT). Per questo motivo sono una valida alternativa ai pazienti colpiti da HIT.

BIVALIRUDINA (ANGIOMAX®)

È un peptide composto da 20 amminoacidi che interagisce con la trombina, legandosi sul sito catalitico e sull'esosito-1 in maniera reversibile.

Lo xenobiotico è somministrato con la dose di 0.75 mg/Kg, come bolo endovenoso in infusione, seguito poi da una dose di 1,75 mg/Kg ad ora. Il farmaco non si lega alle proteine plasmatiche, ha una rapida insorgenza d'azione e possiede un'emivita di 25 minuti. Il farmaco è escreto principalmente attraverso i reni; il 30% della dose viene eliminata inalterata. Il dosaggio va regolato soprattutto

nei pazienti con alterazione della clearance renale. Il farmaco può essere sottoposto a emodialisi. Il monitoraggio clinico può essere effettuato con il test del PT o con l'aPTT, con un range di valori, per questo secondo test, pari a 1,5-2.5 superiori al valore fisiologico.

ARGATROBAN (NOVASTAN®)

È un peptidomimetico che si lega sul sito catalitico della trombina ed è un inibitore competitivo univalente. È disponibile come miscela di due diastereoisomeri in cui il centro chirale è in posizione 21. Il rapporto fra i due diastereoisomeri è di 64:36 con l'isomero 21-S due volte più potente dell'R.

È somministrato per via sottocutanea a causa della sua bassa lipofilia. Si lega alle proteine plasmatiche ed è metabolizzato al livello epatico dal CYP3A4, formando due metaboliti definiti M-1 e M-2.

M-1 conserva il 20-30% dell'attività antitrombotica del farmaco di origine.

È impiegato in pazienti colpiti da HIT e con funzioni epatiche nella norma, con la dose iniziale di 2mcg/Kg a minuto con infusione intravenosa costante.

Il monitoraggio clinico è effettuato con il test dell'aPTT con valori 1.5 - 3 volte superiori ai livelli fisiologici, ma non superiori ai 100 secondi.

È impiegato inoltre, nei pazienti sottoposti ad intervento percutaneo coronarico con elevato rischio di HIT, con bolo iniziale di 350 mcg/Kg nell'arco di tre/cinque minuti per poi proseguire con infusione di 25 mcg/Kg a minuto.

Nella transizione dall'argatroban al warfarin, è necessario controllare attentamente i valori di PT, soprattutto nella fase di sovrapposizione dei due farmaci, in quanto argatroban altera i valori del test, incrementandoli.

DESIRUDIN (IPRIVASK®, REVASC®)

È un inibitore ricombinato dell'irudina. È un inibitore irreversibile, bivalente della trombina.

La inibisce sia nella sua forma libera che in quella complessata con il fibrinogeno. La sua emivita è di circa 2 ore, aumenta nei pazienti con insufficienza renale. È somministrato per via sottocutanea con la dose di 15 mg ogni dodici ore. Vi è un rischio di ematoma spinale/epidurale nei pazienti trattati con questo farmaco e sottoposti ad anestesia neuroassiale.

DABIGATRAN (PRADAXA®)

È l'unico DTI somministrato per via orale (Figura 6). È un pro-farmaco; dabigatran etexilato infatti, per

NEW



**NUOVA GAMMA DI
 TERMOMETRI E
 PULSOSSIMETRI**



— 50 —
 years of italian excellence

Materiale divulgativo riservato alle categorie professionali specializzate. FLAEM NUOVA si riserva di apportare modifiche tecniche e funzionali al prodotto della presente scheda senza alcun preavviso.

essere attivato, deve essere idrolizzato dalle esterasi sieriche. Il target farmacologico è la trombina in entrambe le sue forme, sia libera che complessata con il fibrinogeno.

La molecola possiede una scarsa biodisponibilità, pertanto è necessaria l'esterificazione con l'etexilato per favorire l'assorbimento. La dissoluzione del farmaco e quindi il suo passaggio dalla forma cristallina a quella molecolare, è facilitato in ambiente acido. Di conseguenza la concomitante somministrazione di antagonisti anti-H₂ o di inibitori di pompa protonica, determinanti l'innalzamento del pH gastrico, riduce l'assorbimento della molecola rispettivamente del 12% e del 30%. In condizioni fisiologiche, l'assorbimento del farmaco avviene nell'intestino tenue.

Il farmaco non assorbito viene eliminato con le feci. L'assorbimento dello xenobiotico è influenzato dal cibo, pertanto è consigliabile l'assunzione lontano dal pasto.

Da un punto di vista farmacodinamico, dabigatran, come gli altri DTI e come i NAO, ha un effetto diretto sul suo target farmacologico che risulta massimale con il raggiungimento del picco plasmatico.

Questa particolare caratteristica lo distingue dal warfarin, di seguito trattato.

Analogamente, la reversibilità dell'effetto è più rapida, rispetto al warfarin, a causa sia della breve emivita 12-17 ore, sia della reversibilità dell'azione farmacologica.

Nei pazienti con insufficienza renale o con alti livelli di creatinina, l'emivita del farmaco è prolungata. È necessario, di conseguenza, la rimodulazione del dosaggio.

Il dabigatran è impiegato nella prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio, nella prevenzione di ictus e embolia sistemica, in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più dei seguenti fattori di rischio (precedente ictus, attacco ischemico transitorio o embolia sistemica, frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 40%, insufficienza cardiaca sintomatica, età ≥ 75 anni, età ≥ 65 anni associata con una delle seguenti condizioni: diabete mellito, coronaropatia o ipertensione).

Dabigatran è un substrato della glicoproteina-P. In presenza di induttori di questa proteina quali la rifampicina, la carbamazepina, l'iperico, la fenitoina, l'azione farmacologica è ridotta. Al contrario in presenza di inibitori della glicoproteina-P quali amiodarone, carvedilolo, ketokonazolo, verapamile, tamoxifene, tacrolimus, claritromicina, azitromicina,

ticagrelor, itraconazolo etc., l'emivita del farmaco si prolunga, con conseguente aumento del rischio emorragico.

Secondo studi recenti, la somministrazione di questo xenobiotico è sconsigliata nei soggetti obesi con un peso superiore ai 120 Kg.

Il farmaco non richiede un monitoraggio continuo e costante, a differenza degli antagonisti della vitamina K, ma a seguito di numerosi studi, l'EMA e l'AIFA hanno evidenziato anche per questo attivo la possibilità di un probabile rischio di eventi di sanguinamento maggiore.

L'inizio della terapia con dabigatran prevede non solo la valutazione del test di PT ed esame ematologico completo, ma anche la valutazione della funzione renale, calcolando la clearance della creatinina (CLCr), prima dell'inizio del trattamento farmacologico, per escludere i pazienti con compromissione renale severa (cioè CLCr < 30 ml/min). La funzione renale deve essere valutata anche quando si sospetti una sua riduzione durante il trattamento (ad esempio ipovolemia, disidratazione ed in caso di uso concomitante di alcuni medicinali).

Il metodo da utilizzare per stimare la funzione renale (CLCr in ml/min) è il metodo di Cockcroft- Gault. Il passaggio dal dabigatran al warfarin prevede una transizione con lenta riduzione del DTI ed aumento del warfarin, con una sovrapposizione di tre giorni, in pazienti con normale funzione renale; di 2 giorni, nei pazienti con clearance della creatinina con valori compresi tra 30 - 50 ml/min; di 1 giorno nei pazienti con funzionalità compromessa, con clearance della creatinina con valori compresi fra i 15-30 ml/min.

Il passaggio, invece, dal warfarin al DTI prevede la sospensione del warfarin, con monitoraggio del PT, INR, fino al riscontro di valori inferiori a 2 e di seguito somministrazione del DTI.

Nel caso di aumentato rischio di sanguinamento, il classico uso della vitamina K come antidoto, non ha alcun effetto. L'emodialisi è un possibile approccio non farmacologico. L'antidoto per questo xenobiotico è recente ed è un frammento Fab di un anticorpo monoclonale: Idarucizumab. **L'interazione tra idarucizumab e dabigatran è 3500 volte maggiore che con la trombina. La somministrazione per infusione di 5mg di antidoto consente di bloccare l'effetto anticoagulante in pochi minuti, permettendo il rapido intervento in caso di chirurgia d'urgenza.**

Sebbene questa terapia risulti estremamente valida, la brevissima emivita dell'antidoto, 45 minuti, solleva il dubbio sul possibile ripresentarsi dell'effetto anticoagulante del dabigatran, dovuto alla sua distribuzione nel compartimento extravascolare.