



TEARHEMP®

Star bene in Natura



TEARHEMP CARE FOR PET

CBD dall'1,5 al 20% in olio di semi di Canapa Biologico



Ecohemp è un'azienda italiana certificata Biologica, impegnata da anni nella produzione e trasformazione diretta della Canapa Sativa L. industriale per i settori alimentare, nutraceutico, ed estrazioni di cannabidiolo (estratti CBD) e terpeni, realizzando prodotti biologici e ad elevato standard qualitativo.





LA TERAPIA ANTITROMBOTICA PRIMA PARTE: **L'OMEOSTASI**

a cura dell'**AGIFAR Foggia**

"È ciò che pensiamo di sapere che ci impedisce di imparare ciò che è nuovo"

CON QUESTA PROVOCAZIONE, IL COLLEGA ALBERTO LEPORE, PRESIDENTE DELL'AGIFAR FOGGIA E CURATORE DELL'OPERA, AFFIDA ALLA NOSTRA ATTENTA LETTURA, IL PRIMO LAVORO DELLA SUA ASSOCIAZIONE, PATROCINATO DALL'ORDINE DEI FARMACISTI DI CAPITANATA, FRUTTO DI UNA APPROFONDITA ANALISI DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA, SULLA VASTA E COMPLESSA TEMATICA DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE.

NUOVO COLLEGAMENTO PROPORRÀ QUESTO APPROFONDIMENTO SOTTO FORMA DI RUBRICA A PARTIRE DA QUESTO NUMERO, PER OFFRIRE AI PROPRI LETTORI UN UTILE STRUMENTO PER UN AGGIORNAMENTO PROFESSIONALE DI QUALITÀ. INOLTRE, COME CI SUGGERISCE LO STESSO AUTORE, QUESTA TIPOLOGIA DI APPROFONDIMENTO RISULTA NECESSARIA ANCHE ALLA LUCE DEI NUOVI SCENARI CHE SI APRONO PER LA NOSTRA PROFESSIONE, PRIMO FRA TUTTI LA "FARMACIA DEI SERVIZI".

IN QUESTO NUMERO, INTRODURREMO L'OMEOSTASI E I PRINCIPI CHE REGOLANO LA COAGULAZIONE.

DAL PROSSIMO NUMERO, ENTREREMO NEL MERITO DELLE PATOLOGIE CORRELATE ALLA COAGULAZIONE E DALL'AZIONE DEI SINGOLI FARMACI ANTICOAGULANTI ATTUALMENTE DISPONIBILI E DEL LORO UTILIZZO IN TERAPIA.

I sistemi fisiologici che regolano la fluidità del sangue sono, al tempo stesso, complessi ed eleganti. Vi è infatti un delicato equilibrio tra coagulazione e fibrinolisi che previene sia la trombosi sia l'emorragia.

Il processo di reazione biochimiche, cellulari, sequenziali e sinergiche, finalizzate a impedire la perdita di sangue dai vasi, è definito emostasi ed è sottoposto a un processo di autoregolazione che stabilizza la fluidità del sangue.



I sistemi che partecipano al processo emostatico sono quattro: i vasi e i costituenti della parete vascolare, le piastrine, la cascata enzimatica della coagulazione e il sistema fibrinolitico.

Il processo emostatico quindi, può essere suddiviso in quattro fasi: vascolare, piastrinica, coagulativa e fibrinolitica.

Ognuna di esse è intimamente attivata e influenzata dall'altra. Sono tutte accumulate dalla rapidità di attivazione e dalla loro azione sito specifica che evita il propagarsi delle reazioni a catena. Il confinamento di queste fasi nelle zone di danno tissutale è regolato da una sovraespressione dei fattori di controllo a livello plasmatico.

Nel costante equilibrio omeostatico, non esiste un'assoluta integrità vascolare; condizioni microtraumatiche che determinano microlesioni endoteliali, attivano la conversione del fibrinogeno in fibrina.

Tale processo è detto emostasi fisiologica e prevede che la fibrina sia continuamente sintetizzata e rimossa, evidenziando, di fatto, il perenne equilibrio fra i processi favorenti l'emostasi e quelli inibenti.

L'alterazione di tale equilibrio, indotto da numerose cause patologiche determina due fenomeni antitetici:

- le manifestazioni trombotiche, dovute ad una incontrollata inattivazione intravasale dell'emostasi;
- le emorragie dovute ad un deficit del sistema emostatico.

FASE VASCOLARE

La risposta vascolare è il primo evento del processo emostatico e consta di una costrizione vascolare in prossimità della zona lesa. Tale processo è maggiormente efficiente nei grossi vasi, dotati di una tunica vascolare più spessa e cellule muscolari lisce, ma avviene anche nei capillari, ad opera di proteine contrattili endoteliali. La fase vascolare è indotta dalla risposta diretta delle fibrocellule al trauma; dal riflesso neurovegetativo vasomotore: nerva vasorum; dalla liberazione di sostanze vasocostrittrici come l'endotelina (inibita dal fisiologico flusso turbolento del sangue) e dall'istamina, rilasciata dalla degranolazione dei granuli δ delle piastrine.

Questo processo è estremamente efficace nei traumi dei grossi vasi, poiché riduce l'entità dell'emorragia, facilita i fenomeni di aggregazione piastrinica (fase piastrinica) e favorisce l'accumulo locale dei fattori della coagulazione.

FASE PIASTRINICA

A coadiuvare la vasocostrizione e a ridurre il processo emorragico, vi è l'azione delle piastrine.

La fase piastrinica, però, deve essere necessariamente letta alla luce delle recenti scoperte. Tale fase infatti è supportata dalla azione dell'endotelio vascolare il quale non funge da mera barriera cellulare, ma interviene con meccanismi fluidificanti o pro-emostatici, a seconda della variazione omeostatiche.

Il danno vasale induce l'esposizione dell'sottoendotelio, ricco di collagene, proteoglicani, fibronectina e altre glicoproteine al riconoscimento piastrinico. In condizioni fisiologiche infatti l'endotelio e le piastrine si respingono in virtù della repulsione fra cariche delle membrane esterne. L'interazione con il sottoendotelio induce, nei trombociti, cambiamenti biochimici, strutturali e morfologici che possono riassumersi con le seguenti fasi che avvengono quasi all'unisono: adesione, cambiamento di forma, secrezione dei granuli, attivazione e aggregazione.

Il processo di adesione è favorito dalla fase vascolare che induce una riduzione del flusso del torrente ematico, consentendo la marginazione piastrinica, ovvero il passaggio dei trombociti dal centro alla periferia del vaso. L'adesione dei trombociti all'endotelio è indotta da una serie di proteine presenti sulla superficie cellulare delle piastrine dette integrine (GpIa/Iia, GpIc/Iia, GpIIb/IIIa) che si legano con le proteine sottoendoteliali quali il collagene, la fibronectina e la laminina. Questa prima interazione, però, non è sufficiente. È necessario, infatti, l'intervento di un'ulteriore glicoproteina, ricca di leucina, denominata GpIb che si lega con il fattore solubile detto di Von Willebrand, proteina solubile presente nel torrente ematico, veicolante il fattore della coagulazione VIII.

Con l'adesione piastrinica al sottoendotelio inizia una serie di meccanismi a cascata, primo fra tutti il mutamento morfologico. Esso è indotto da una destrutturazione del fascio del citoscheletro del trombocita, determinando il

passaggio dalla classica forma sferica, ad una forma irregolare con lunghi podociti, necessari per l'iterazione fra i vari trombociti. Il mutamento morfologico inoltre è necessario, per l'esposizione sulla membrana piastrinica di molecole di fosfatidilserina, essenziali per l'attivazione della fase coagulativa. Bisogna ricordare che il passaggio conformazionale deve essere indotto da una forte stimolazione esogena; blandi segnali possono determinare il ripristino della forma sferica della piastrina e il passaggio a una fase di refrattarietà a ulteriori stimoli.

L'adesione favorisce la fase di degranulazione dovuta ad un aumento del Ca^{2+} intracellulare, consentendo così, l'amplificazione del segnale fra i trombociti.

La fase di secrezione induce contemporaneamente l'attivazione piastrinica con accensione della fosfolipasi C e A2; quest'ultimo enzima è responsabile della liberazione dell'acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana, substrato della COX1 e della trombossano-sintetasi per la produzione di TXA2. Il trombossano (TXA2) così prodotto, è il più potente agonista dell'aggregazione piastrinica, favorendo non solo vasocostrizione nel sito della lesione, ma anche un potente circuito autocrino/paracrino per la fase di aggregazione.

L'ultima fase, quella aggregativa, prevede la formazione di legami fra piastrine e fibrinogeno per mezzo delle integrine GpIIb/IIIa. L'aggregato piastrinico prende il nome di tappo emostatico primario o temporaneo, quando è reversibile. Su questo primo agglomerato si ha la formazione di un aggregato impermeabile e irreversibile, detto tappo emostatico secondario.

FASE COAGULATIVA

Il sistema della coagulazione è il terzo componente del processo emostatico ed è preposto alla sintesi della fibrina, derivante dal suo precursore solubile: il fibrinogeno.

I fattori plasmatici, ad esclusione della precal-

licreina (PK) e del chininogeno ad alto peso molecolare (HMWK), sono numerati, secondo convenzione internazionale, da I a XIII. Eccetto il fattore III (FIII) o fattore tissutale (TF), i fattori plasmatici sono zimogeni, ovvero enzimi presenti nel plasma in forma inattiva. La trasformazione dalla fase quiescente a quella attiva è indicata per convezione con la lettera in pedice "a". La sintesi di questi fattori è vitamina K dipendente. Il processo della coagulazione è descritto come un meccanismo a cascata enzimatica che prevede l'accensione consequenziale dei vari fattori, attraverso due vie: l'intrinseca e l'extrinseca, che convergono entrambe in un'unica via, contraddistinta dall'attivazione del fattore X (FX) in FXa, enzima necessario per l'attivazione della trombina, responsabile della sintesi della fibrina. Il primo step di questa via è il complesso enzimatico detto sistema plasmatico attivabile da contatto o SPAC. Lo SPAC è composto dal fattore XII (FXII), dalla precalicreina (PK), dal chininogeno ad alto peso molecolare (HMWK) e dal fattore XI (FXI). L'interazione dello SPAC con le cariche ioniche dell'endotelio induce l'attivazione spontanea di FXII in FXIIa che a sua volta attiva enzimaticamente la PK in callicreina, una serino proteasi che amplifica l'attività di FXIIa: il fattore XII attivato, ha come substrato FXI, che per taglio proteolitico, viene attivato in FXIa grazie alla modulazione di HMWK. Con l'accensione di FXIa, la cascata enzimatica prosegue, catalizzata dagli ioni Ca^{2+} , con l'accensione di FIX in FIXa. Quest'ultimo ha il compito di attivare FX in FXa la cui sintesi è catalizzata dal complesso enzimatico detto tromboplastina plastica o complesso tenasico, da FIXa, ioni calcio e FVIIIa (fattore antiemofilico attivato da una certa quota di trombina sempre circolante) che funge da cofattore non enzimatico, necessario per l'assemblaggio sulle superfici del complesso proteico di tutti i cofattori. La via estrinseca, invece, si accende quando il

tessuto connettivo sanguigno entra in contatto con il tessuto danneggiato, mostrante la proteina integrale di membrana TF (fattore tissutale). TF è espressa dai fibroblasti, dalle matrici endoteliali ed è ubiquitaria in tutti i tessuti. In condizioni fisiologiche, ovvero di integrità di membrana, tale proteina non è espressa. Solo in presenza di danno tissutale, indotto o da TNF α , o dalla IL-1 o dal danno meccanico è possibile responsabile dell'attivazione di FXa. FXa a sua volta modula positivamente l'attività del complesso TF/FVIIa/Ca. Attualmente si ritiene che le due vie della coagulazione non siano separate, ma interconnesse. Fattori presenti nella via estrinseca, infatti, attivano fattori e complessi della via intrinseca. Si ritiene, inoltre, che lo step iniziale per l'attivazione della fase coagulativa non sia l'attivazione dello SPAC, ma l'espressione della proteina di membrana TF. Il complesso TF/FVIIa svolge, in vivo un ruolo essenziale nel processo della coagulazione, fungendo da punto di interconnessione o cross-over fra le due vie. Con l'attivazione del FX, parte la via comune della coagulazione che comprende solo due fasi: la formazione della trombina e la formazione della fibrina. La sintesi della trombina è indotta dal FXa, dai fosfolipidi della membrana cellulare delle piastrine attivate, dagli ioni Ca^{2+} ed è modulata dal FVa. Il complesso detto protrombinasico processa proteoliticamente il substrato protrombina (FII), proteina vitamina K-dipendente, e lo converte in trombina (FIIa). FIIa è un enzima non solo capace di attivare il fibrinogeno in fibrina, ma anche di attivare FV, FVIII e FXIII. È inoltre un potente agonista della aggregazione piastrinica. La formazione della fibrina, ultima tappa della coagulazione, avviene in tre step: la scissione proteolitica delle molecole di fibrinogeno in

monomeri di fibrina e fibrino-peptidi ad opera della trombina; la polimerizzazione spontanea dei monomeri di fibrina in un gel fibrina; la sua stabilizzazione dalla forma solubile a quella insolubile, per mezzo del FXIIIa, enzima attivato dalla trombina, responsabile della formazione dei legami peptidici interni fra le catene monomeriche.

Il processo della cascata enzimatica è finemente controllato e circoscritto nel punto di lesione affinché non si abbia l'estensione del coagulo nel sistema vascolare; 1 ml di sangue, infatti, è potenzialmente capace di indurre la coagulazione di tutto il tessuto sanguigno in 15 secondi. I meccanismi forniti dall'evoluzione sono differenti e comprendono:

- il flusso sanguigno: responsabile della diluizione dei fattori di coagulazione e della loro rimozione e degradazione per mezzo del fegato (principale organo coinvolto) e del sistema dei fagociti mononucleati;
- l'inattivazione delle proteasi attive, mediante l'uso di inibitori fisiologici quali: antitrombina III (ATIII), proteina C/proteina S, inibitore della via del TF (TFPI), il cofattore eparinico II (HCII), il C1-inattivatore, l' α 2-macroglobulina, l' α 1-antitripsina;
- l'attivazione del sistema fibrinolitico.

FASE FIBRINOLITICA

L'ultima fase del processo emostatico è caratterizzata dalla fase fibrinolitica. Riparato il vaso danneggiato, l'organismo procede con la rimozione del coagulo, attivando una serie di meccanismi a cascata enzimatici, simili per complessità, a quelli della coagulazione. La reazione centrale della fibrinolisi è l'attivazione di uno zimogeno: plasminogeno, nella sua isoforma attiva, detta plasmina. Le reazioni enzimatiche che attivano questo processo sono:

- la via dell'attivatore del plasminogeno tissutale (tPA). Il tpa nel torrente ematico ha bassa affinità con il plasminogeno, ma con la fibrina forma un complesso dimerico che permette l'attivazione, sulla superficie del coagulo del plasminogeno in plasmina;

- la via intrinseca: questo processo è indotto da una serie di proteasi quali il FXIIa, il FXIa e la callicreina, derivanti dall'attivazione dello SPAC;
- la via dell'azione delle urochinasi: deriva dall'attivazione della prourochinasi (pro-uPA) in urochinasi, per mezzo della callicreina.

L'urochinasi, a sua volta, favorisce la produzione di plasmina che modula positivamente la conversione delle prouro a urochinasi, favorendo la rimozione del coagulo.

L'azione della plasmina, è quella di degradare la fibrina in monomeri solubili, scindendo i legami covalenti interproteici, prodotti dalla azione del FXIIIa.

PATOLOGIE CHE RICHIEDONO LA TERAPIA ANTICOAGULANTE

Nel mondo occidentale le patologie trombotiche sono la causa principale di morbilità e mortalità.

I disordini trombotici coinvolgono il cuore, i vasi sanguigni, il cervello e i polmoni.

Nel cuore, condizioni trombotiche si possono verificare in situazioni di rischio quali l'infarto del miocardio, le patologie delle valvole cardiache, l'angina instabile, la fibrillazione atriale, gli interventi chirurgici di angioplastica.

A livello vascolare, le patologie trombotiche sono: la trombosi venosa profonda, la tromboembolia arteriosa e le malattie vascolari periferiche.

Nei polmoni, la patologia più importante è l'embolia polmonare; nel cervello gli accidenti cerebrovascolari.

La diagnosi di queste patologie esula dai compiti del farmacista, ma per ben comprendere la natura e la motivazione della terapia farmacologica, è necessario fare un brevissimo accenno di fisiopatologia.

Nel prossimo numero parleremo nel dettaglio di questi disturbi, prima di iniziare ad introdurre l'azione dei singoli farmaci anticoagulanti attualmente disponibili e del loro utilizzo in terapia.