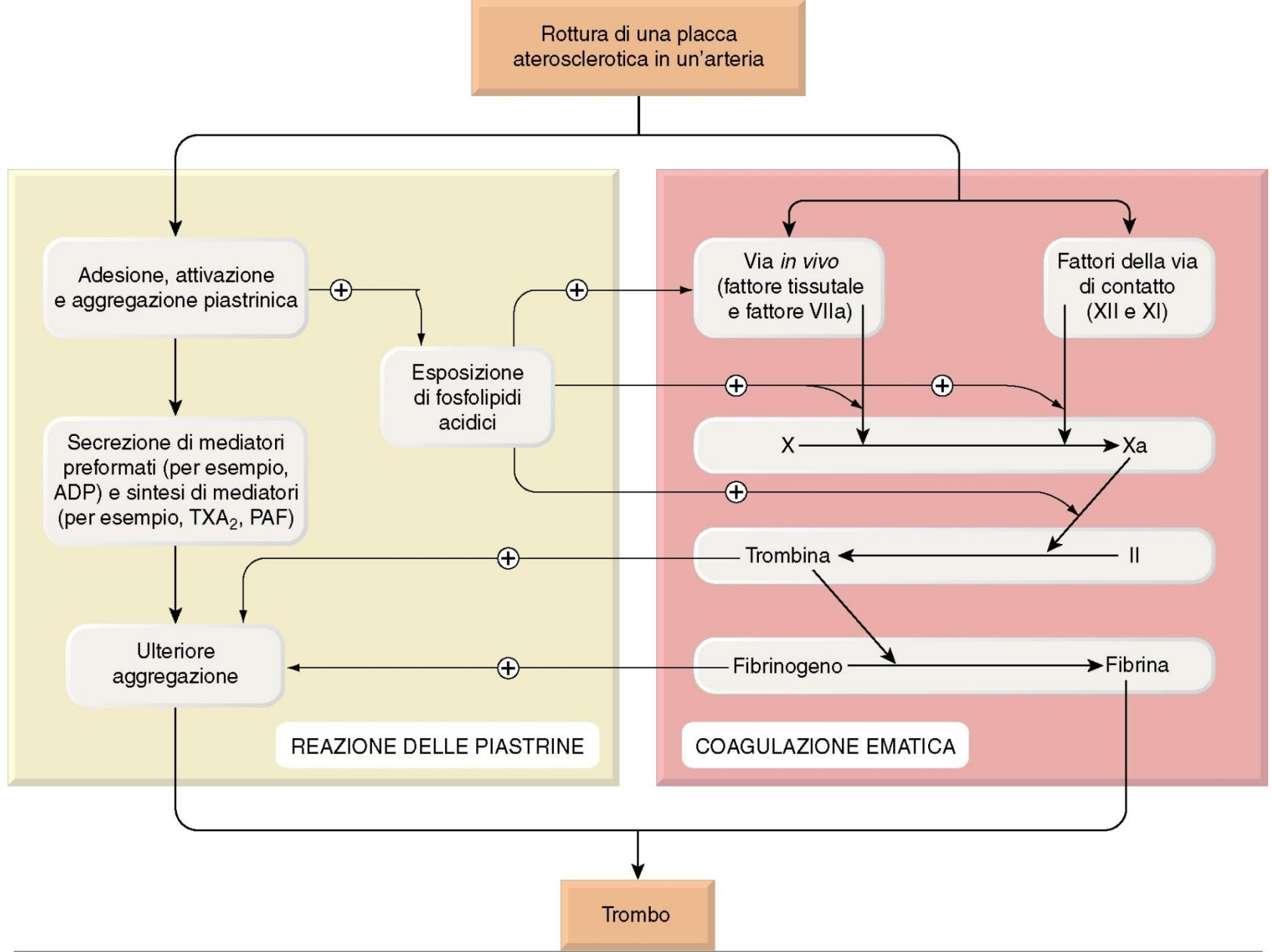


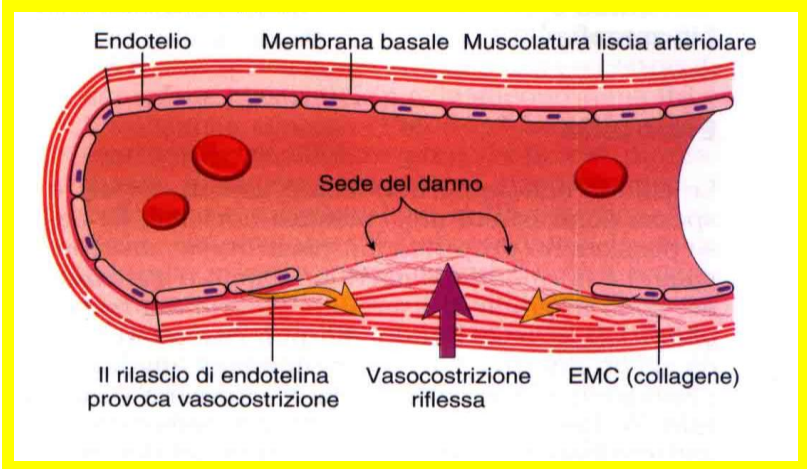
# Emostasi e fibrinolisi

- **Emostasi:** blocco della fuoriuscita di sangue da un vaso danneggiato.
- sono sue componenti:
  - vasocostrizione
  - attivazione piastrinica
  - deposito fibrina (coagulazione)
- **Trombosi:** patologica formazione di un tappo emostatico senza sanguinamento
  - Danno parete vascolare (es placca ateromatosa)
  - Alterazioni del flusso ematico
  - Anomalie coagulazione
- Il trombo può causare ischemia e morte dei tessuti a valle.
- Può staccarsi dalla parete (**embolo**) e determinare ischemia in zone lontane:
  - trombo arterioso → arterie cerebrali (ictus) o di altri organi
  - trombo venoso → embolia polmonare

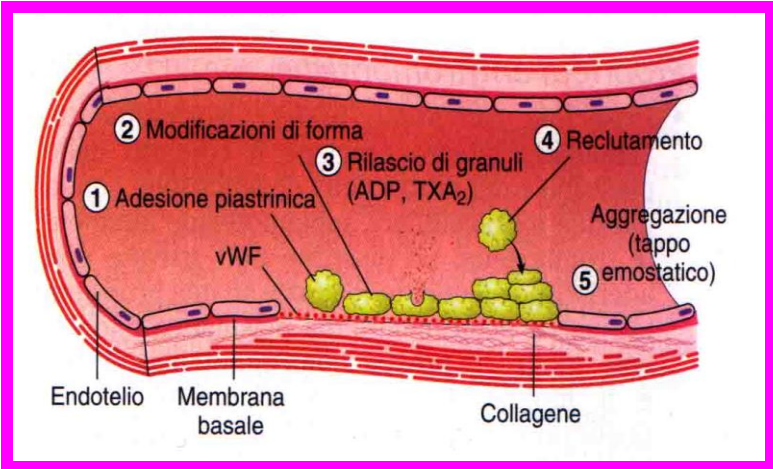


# FASI DELL'EMOSTASI

## VASOCOSTRIZIONE

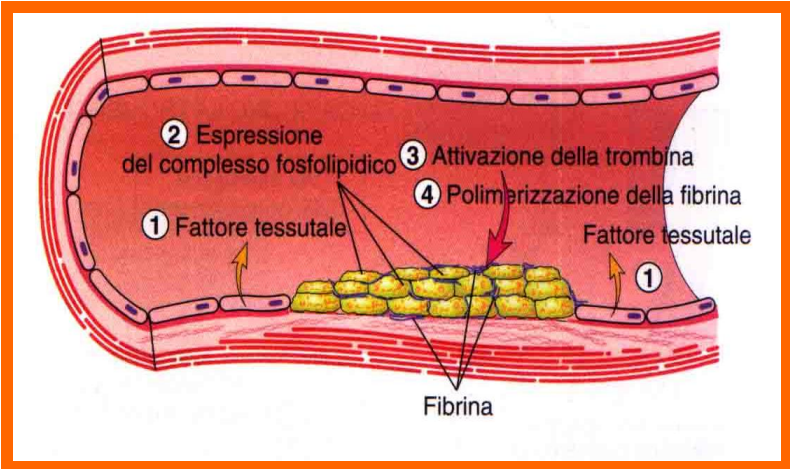


## EMOSTASI PRIMARIA



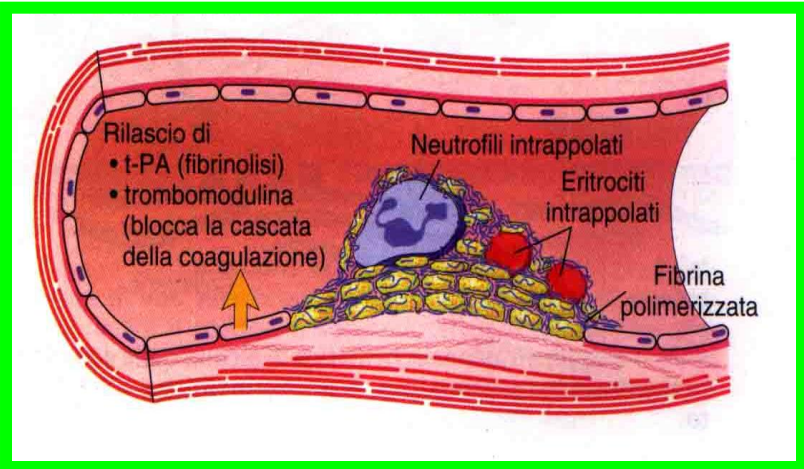
- Vasocostrizione** (immediata)
- Adesione piastrinica** (secondi)
- Aggregazione piastrinica** (minuti)

## EMOSTASI SECONDARIA



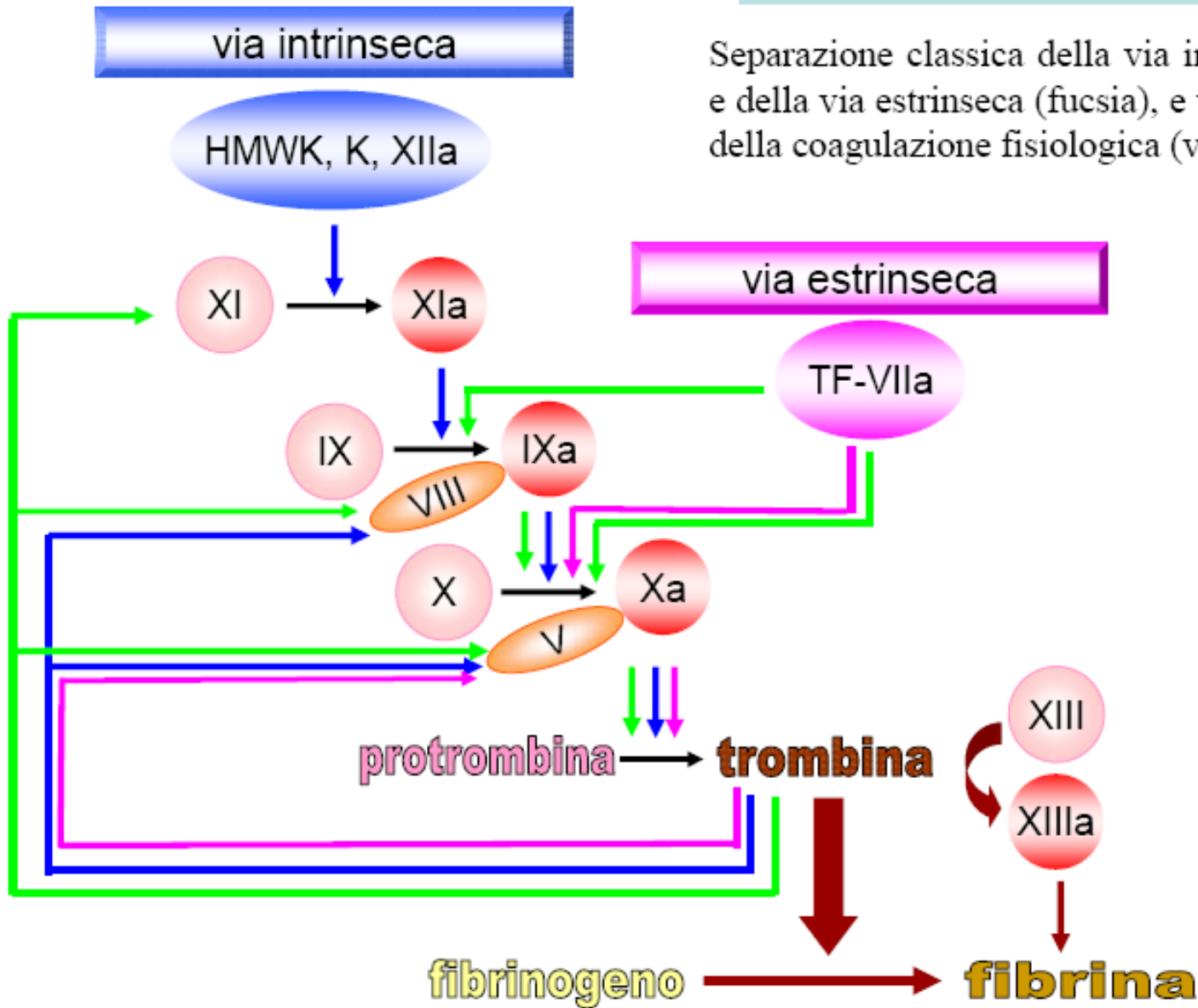
- Attivazione dei fattori di coagulazione**
- Formazione di fibrina** (minuti)

## TROMBO E FATTORI ANTITROMBOTICI

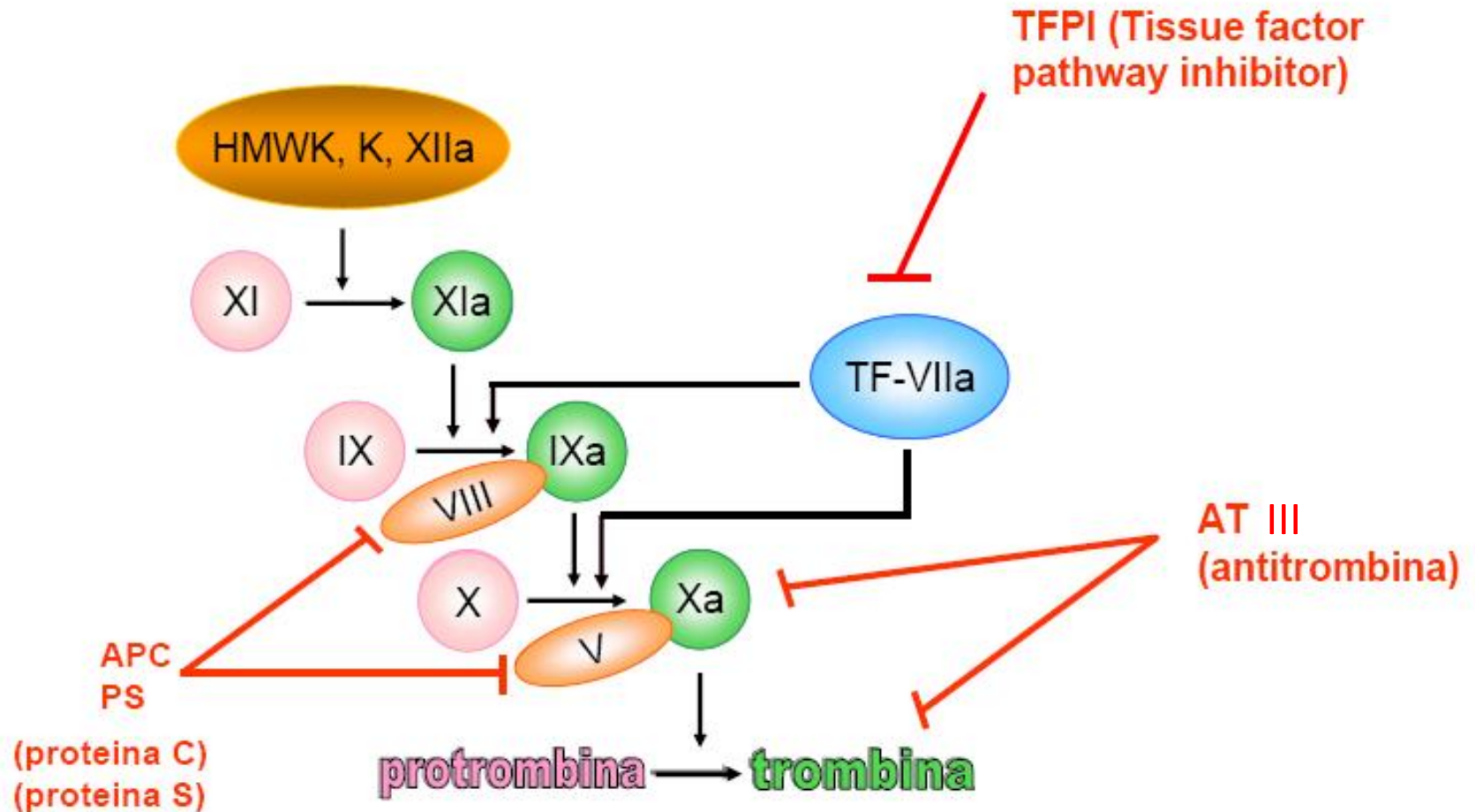


# Cascata coagulativa

Separazione classica della via intrinseca (blu) e della via estrinseca (fucsia), e visione attuale della coagulazione fisiologica (verde).



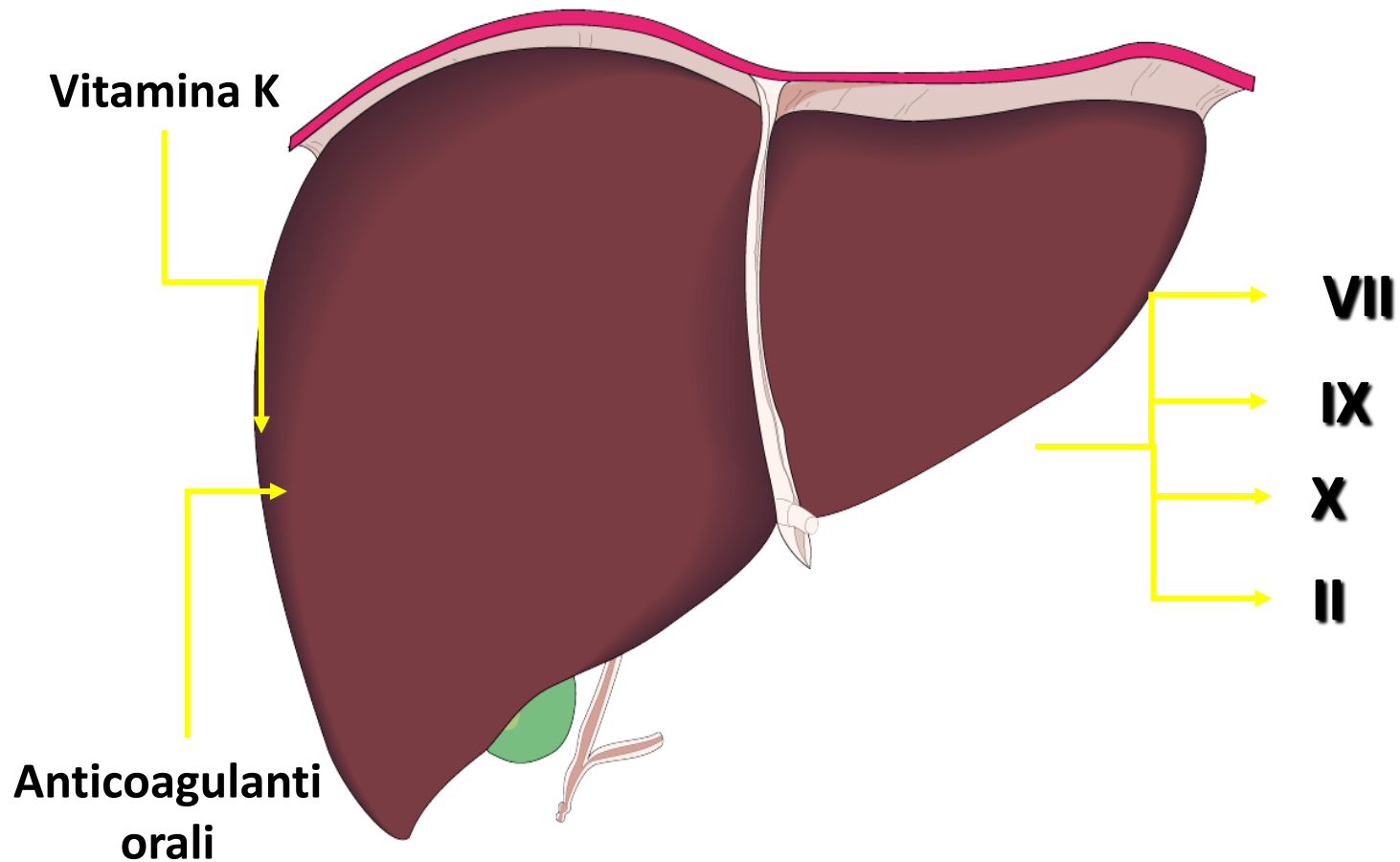
## Inibitori della coagulazione



# Inibitori fisiologici

Inibitore	tessuto di produzione	meccanismo
ATIII	fegato	inibizione IIa e Xa
Cofattore eparinico II	fegato	inibizione IIa
Proteina C	fegato	inibizione Va e VIIIa
Proteina S	fegato	cofattore proteina C
Trombomodulina	endotelio	cofattore attivazione proteina C
TFPI	fegato	inibizione complesso TF/VIIIa

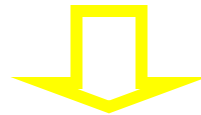
# Fattori coagulativi vitamina K-dipendenti



# Vitamina K come co-fattore della coagulazione

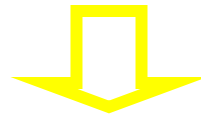
Rappresenta il cofattore della carbossilasi, enzima che catalizza la reazione di  $\gamma$ -carbossilazione dei fattori VII, IX, X, II.

In seguito a  $\gamma$ -carbossilazione la vit. K viene ossidata ad epossido



La rigenerazione della forma ridotta avviene ad opera di epossido-reduttasi

L'inibizione dell'eossido reduttasi impedisce il riciclo di vitamina K e quindi la reazione di carbossilazione.



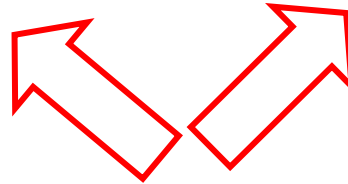
Mancata carbossilazione dei residui glutammici dei fattori della coagulazione

**Inattivazione**



**EPARINE**

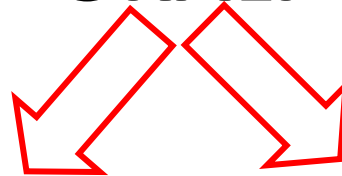
**ALTRI**



**PARENTERALI**



**ORALI**



**DERIVATI  
CUMARINICI**

**ALTRI**

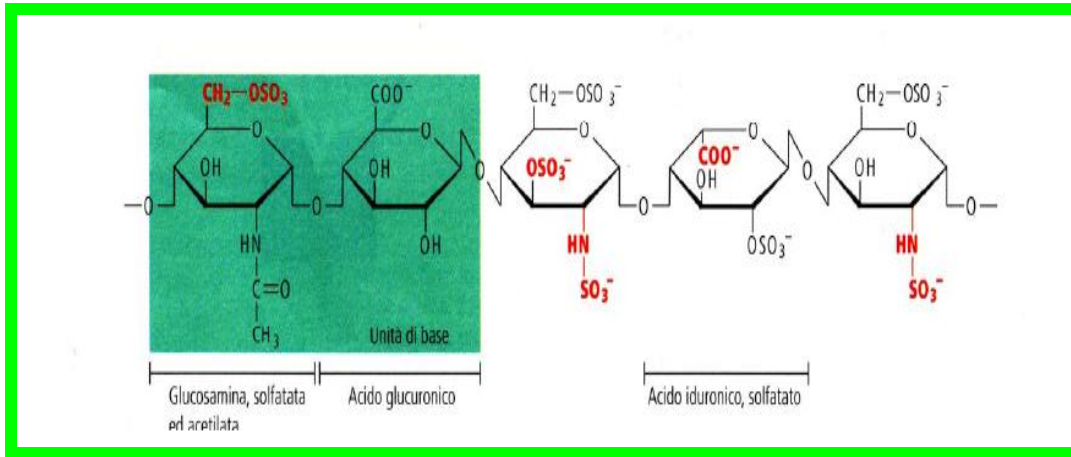
# EPARINA

L'eparina è l'anti-trombotico parenterale tuttora  
più usato

L'adozione di eparina a basso peso molecolare ha  
rappresentato un notevole miglioramento  
terapeutico per la facilità di somministrazione e  
minori effetti collaterali

# EPARINA

*biochimica*



Miscela eterogenea di mucopolisaccaridi

## EPARINE

A basso PM  
EBPM

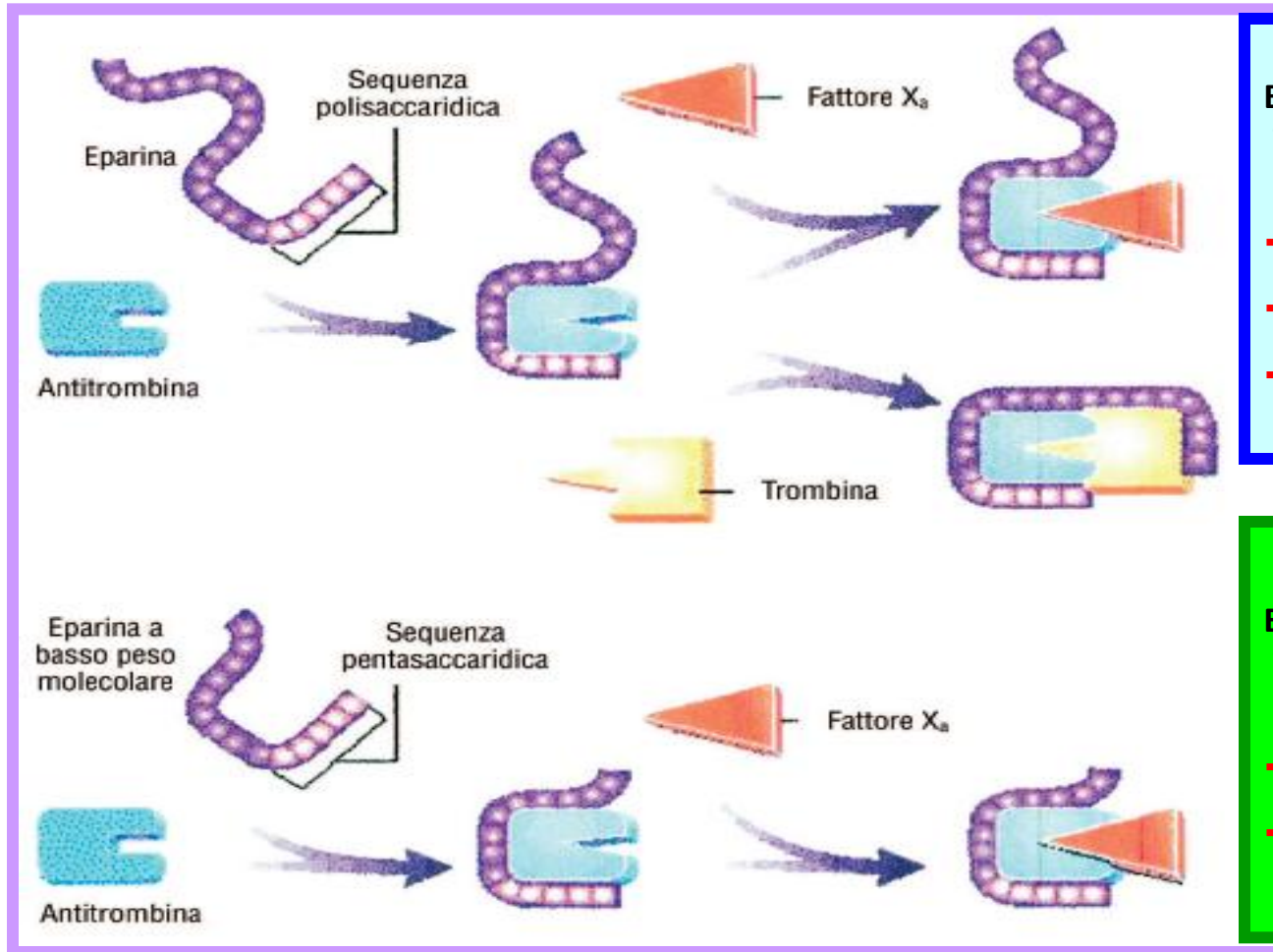
Ad alta affinità per  
l'antitrombina

Ad alto PM  
Convenzionali

Ad alta affinità per l'antitrombina e  
per la trombina

Sintetiche

# Meccanismo di azione dell'eparina a basso e ad alto peso molecolare



**EPARINA CONVENZIONALE**  
inibisce:

- Trombina
- IXa
- Xa

**EPARINE SOLUBILI (EBPM)**  
inibiscono:

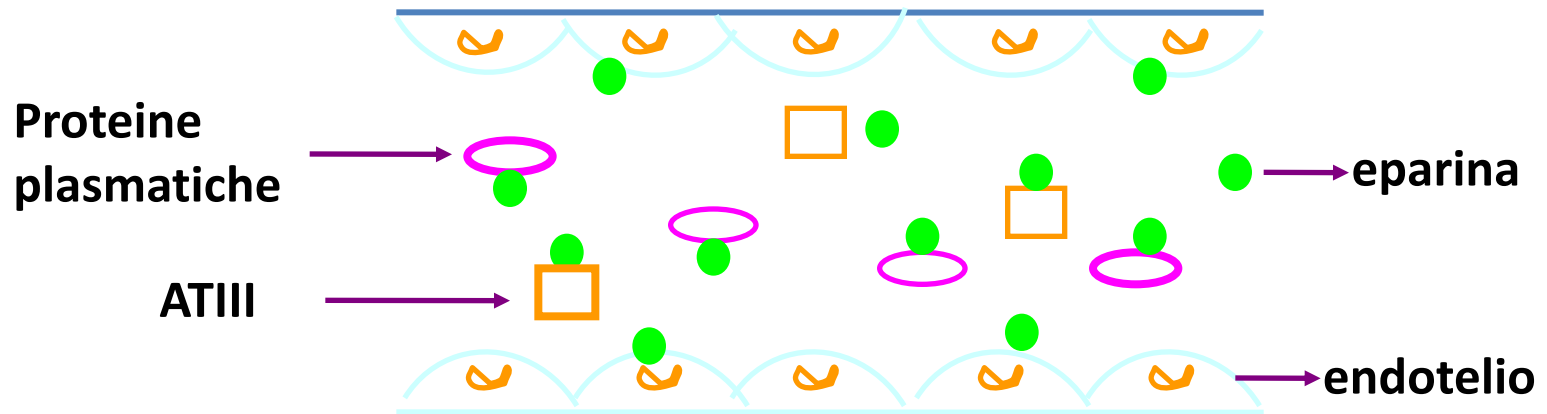
- IXa
- Xa

# EPARINA

*FARMACOCINETICA*

Composto con carica elettronegativa

legame non specifico ad altre proteine plasmatiche  
(vitronectina, lipoproteine, fibronectina, fibrinogeno, vWF, PF4), cellule  
endoteliali, macrofagi



**Variazione della biodisponibilità**

# CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE DELLE EPARINE

## EPARINA CONVENZIONALE

- ❑ Tempo di latenza dell'azione anticoagulante → ev 0-5 min;  
→ sc 15-30 min)
- ❑ Emivita plasmatica → 80 min
- ❑ Metabolizzazione → epatica
- ❑ Escrezione → urinaria
- ❑ Non attraversa la barriera placentare
- ❑ Non è eliminata con il latte materno
- ❑ Biodisponibilità → 30%

## EPARINE SOLUBILI (EBPM)

- ❑ Somministrazione → sc
- ❑ Biodisponibilità → 90%
- ❑ Emivita plasmatica → 160 min

# EBPM vs eparina convenzionale

- minore legame proteico
- maggiore attività anti Xa
- minore metabolismo epatico
- cinetica prevedibile e costante

# Eparine a basso PM

## Effetti Farmacologici e Clinici

- Effetti antitrombotici con ridotto rischio emorragico
- Effetto terapeutico costante, prevedibile e riproducibile con dosaggi prestabiliti
- Assenza di monitoraggio coagulativo
- Monosomministrazione giornaliera



## INDICAZIONI PER L'USO DELLE EPARINE

### Malattie trombo-emboliche venose

- Previene la propagazione del coagulo e il suo distacco
  - A scopi preventivi in pazienti immobilizzati

# INDICAZIONI PER L'USO DELLE EPARINE

## Malattie trombo-emboliche arteriose

- Angina instabile
- Trombosi cerebrale progressiva
- Post-infarto acuto del miocardio
  - Embolia agli arti
  - Infarto renale

Durante manovre  
chirurgiche

- Circolazione extracorporea
- Emodialisi, plasmaferesi, bypass cuore-polmoni, cateterismi)

## INDICAZIONI PER L'USO DELLE EPARINE BPM

Profilassi tromboembolismo venoso (somm. s.c.)

Trattamento trombosi venosa (somm. s.c.)

Presentano il vantaggio, rispetto alle convenzionali, di non aumentare i rischi di sanguinamento nei pazienti chirurgici.

Somministrazioni giornaliere senza monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche

# REAZIONI AVVERSE DELL'EPARINA

- Emorragie
- Trombocitopenia transitoria
- Rischio di osteoporosi nelle terapie a lungo termine
- Reazioni allergiche localizzate o generalizzate
- Prurito e bruciore alla pianta dei piedi (disestesia pedis)
- Necrosi cutanea
- Impotenza

Le eparine a basso PM presentano una minore incidenza di trombocitopenia e un minor rischio di emorragie e osteopenia

# CONTROINDICAZIONI ALL'USO DELL'EPARINA

- Ipersensibilità
- Trombocitopenia
- Iperensione grave
- Lesioni ulcerose del tratto GI
- Minaccia di aborto
- Non va utilizzata dopo interventi chirurgici del SNC e apparato visivo

# **Antidoto all'eparina**

## **SOLFATO DI PROTAMINA**

L'eparina può essere neutralizzata dal solfato di protamina, un sale derivato da sperma di pesce, alla dose di 1 mg di protamina contro 100U di eparina

Il solfato di protamina neutralizza efficacemente l'attività anti IIa normalizzando l'APTT e il TT

Per le sue caratteristiche chimiche a dosaggi elevati può avere effetti anticoagulanti

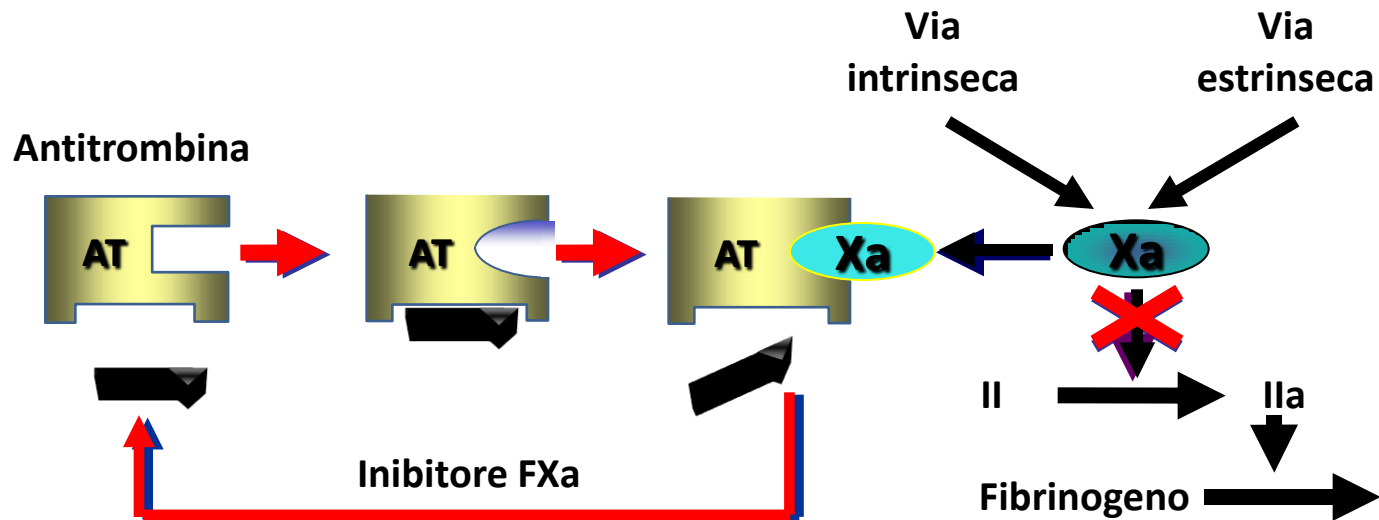
# EPARINE SINTETICHE

*Inibitori indiretti del FXa*

Azione anticoagulante dipendente dall'antitrombina

**FONDAPARINUX**  
**IDRAPARINUX**

MECCANISMO DI AZIONE:  
Inibizione selettiva del fattore Xa

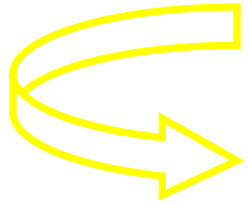


# EPARINE SINTETICHE

## FARMACOCINETICA

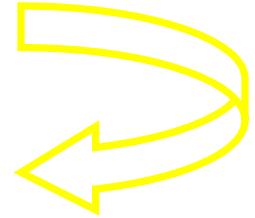
### FONDAPARINUX

Emivita ~ 15 h



### IDRAPARINUX

Emivita ~ 80 h



- Non interazione con proteine plasmatiche
- Farmacocinetica lineare, dose-dipendente
- Biodisponibilità 100%, con somministrazione s.c.
  - $C_{max}$  1-3 ore
  - Eliminazione renale
- Possibile sviluppo di anticorpi anti PF4/eparina; non osservata HIT (Heparin-induced thrombocytopenia)
  - Non disponibili antidoti



# APPLICAZIONI CLINICHE DEL FONDAPARINUX

Prevenzione e trattamento della TVP  
*(trombosi Venosa Profonda)*

Trombofilassi nei pazienti in attesa di interventi chirurgici  
all'anca o al ginocchio

Trattamento della ACS  
*(Acute Coronary Syndrome)*

## REAZIONI AVVERSE

Il fondaparinux sembra essere responsabile, in misura molto minore rispetto all'eparina convenzionale e a quelle a basso PM, della sindrome di trombocitopenia indotta da eparina

# ALTRI ANTICOAGULANTI PARENTERALI

## LEPIRUDINA

- Derivato ricombinante dell'irudina
- Inibitore diretto della trombina
- Indicato nel trattamento di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina
- Somministrato per via e.v. a una dose che mantenga l'aPTT entro valori compresi tra 1,5 e 2,5 volte il valore medio
  - Escrezione renale; emivita di circa 1-3 h
  - Possibilità di emorragia in pazienti con insufficienza renale
  - Raccomandato monitoraggio quotidiano dell'aPTT
    - Mancanza di antidoti

# ALTRI ANTICOAGULANTI PARENTERALI

## BIVALIRUDINA

- Polipeptide sintetico di 20 aa
- Inibitore diretto della trombina
  - Somministrato per via e.v.
- Utilizzato come alternativa all'eparina in pazienti che devono essere sottoposti ad angioplastica coronarica
  - Emivita in pazienti con funzionalità renale normale di 25 min.
- Raccomandati dosaggi ridotti in pazienti con moderata o grave insufficienza renale

# ALTRI ANTICOAGULANTI PARENTERALI

## ARGATROBAN

- Composto sintetico in grado di legarsi reversibilmente al sito catalitico della trombina
  - Somministrato per via e.v; rapidissima insorgenza di azione
    - Emivita compresa tra 40 e 50 min
- Metabolismo epatico ad opera degli enzimi del citocromo P450 ed escrezione attraverso la bile → necessaria riduzione del dosaggio in pazienti con insufficienza renale
- Utilizzato in alternativa al lepirudin sia per la profilassi che per il trattamento di pazienti che già presentano trombocitopenia indotta da eparina o che sono a rischio di svilupparla

# ALTRI ANTICOAGULANTI PARENTERALI

## DANAPAROID (eparinoidi)

- Miscela di glicosaminoglicani non eparinici
- Indicato nella profilassi della trombosi venosa profonda
- Efficace anticoagulante in pazienti con trombocitopenia indotta da eparina
- Bassa percentuale di cross-reattività con l'eparina nei dosaggi di attivazione piastrinica
- Somministrato per via s.c. a una dose fissa per l'uso profilattico e per via e.v. a una dose più alta per ottenere un completo effetto anticoagulante
  - Non esiste antidoto
  - Non in commercio in Italia

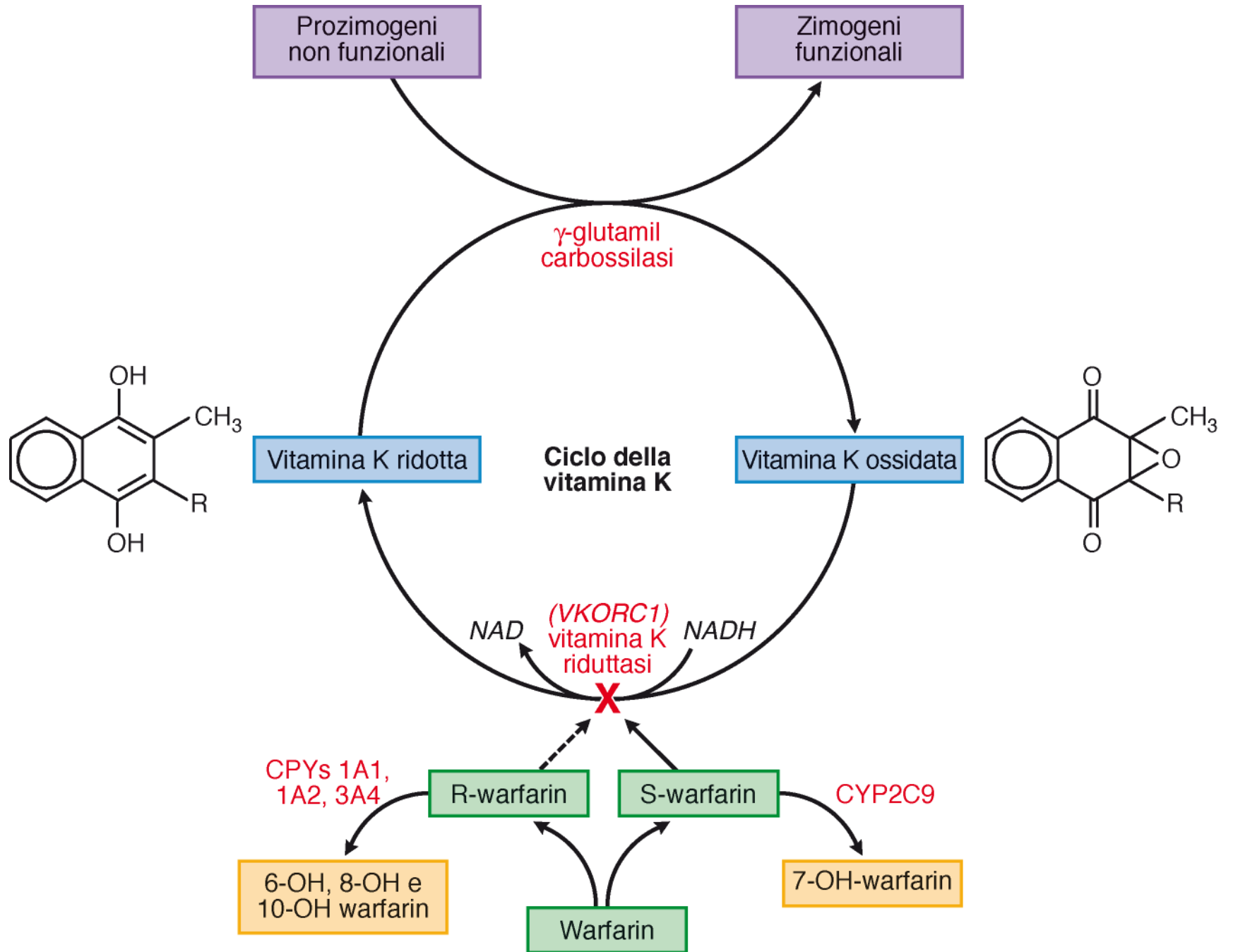
# ALTRI ANTICOAGULANTI PARENTERALI

## DROTRECOGIN ALFA

- Forma ricombinante della proteina C attivata umana
  - Inibitore dei processi della coagulazione attraverso l'inattivazione proteolitica dei fattori Va e VIIIa
    - Possiede anche effetti antinfiammatori
  - L'infusione continua per 96h riduce la mortalità nei pazienti adulti ad alto rischi di morte per sepsi generalizzata (se somministrato entro 48 h dall'esordio)
    - L'effetto collaterale di maggiore importanza è rappresentato dall'emorragia
- E' indicato in pz adulti con sepsi grave associata a più di una insufficienza d'organo

# ANTICOAGULANTI ORALI







# ANTICOAGULANTI ORALI: PK

- Rapido assorbimento intestinale
- Elevata biodisponibilità
- Legame con albumina
- Metabolismo epatico (citocromo P450)

# CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE DI ALCUNI ANTICOAGULANTI ORALI

<b>PARAMETRI</b>	<b>WARFARIN</b>	<b>ACENOCUMAROLO</b>
Assorbimento intestinale	Completo e rapido	Completo e rapido
Legame farmaco-proteico	Intenso (70-90%)	Intenso (70-90%)
Metabolizzazione	Epatica	Epatica
Escrezione	Renale	Renale
Effetto max (ore)	36-72	36-48
Emivita plasmatica (ore)	35	24
Durata dell'effetto (giorni)	4-5	2-3
Dose iniziale (mg/die)	5-10	2-10
Dose di mantenimento (mg/die)	2-10	1-8

# INDICAZIONI PER L'USO DEGLI ANTICOAGULANTI ORALI

Terapia antitrombotica a lungo termine

Prevenzione delle trombosi venose profonde

Prevenzione dell'embolia polmonare

Proseguimento della terapia anticoagulante post-eparina

Aritmie sopraventricolari

Valvulopatie

Trapianto valvolare

Cardiomiopatia dilatativa

# MONITORAGGIO DELLA TERAPIA CON ANTICOAGULANTI ORALI

Prima di dare inizio alla terapia si eseguono esami di laboratorio che, in combinazione con l'anamnesi e l'esame obiettivo, permettono di scoprire l'esistenza di difetti emostatici che potrebbero **rendere** più rischioso l'uso degli anticoagulanti orali ( deficit congeniti di fattori della coagulazione, trombocitopenia, insufficienza epatica o renale, anomalie vascolari ecc.)

Per il monitoraggio della terapia anticoagulante orale vanno presi in considerazione:

- Tempo di protrombina
- PT ratio
- INR (International Normalized Ratio)

# MONITORAGGIO DELLA TERAPIA CON ANTICOAGULANTI ORALI

$$\text{INR} = \left[ \text{PT}_{\text{pz}} / \text{Pt}_{\text{ref}} \right]^{\text{ISI}}$$

L'INR, calcolato sulla base del PT del paziente viene utilizzato per controllare l'efficacia e la compliance

**INR ottimale tra 2 e 3** (valori maggiori sono generalmente raccomandati per i pazienti con protesi valvolari cardiache di tipo meccanico)

ISI = International Sensitivity Index (indice internazionale di sensibilità; generalmente fornito dal produttore)

# Rapporto dose-effetto

Il rapporto dose-effetto degli anticoagulanti  
orali presenta notevole  
variabilità inter- ed intra-individuale  
nei soggetti sani e ancora più spiccata nei  
soggetti malati

# Fattori che influenzano il rapporto dose-effetto

- La risposta è direttamente proporzionale all'età: maggiori dosi richieste nei giovani.
- Le dosi assolute sono direttamente correlate al peso corporeo
- Scarsa compliance
- Interazione con altri farmaci (monitoraggio più frequente con introduzione di nuovi farmaci)

# Fattori che influenzano il rapporto dose-effetto

- Assunzione di vitamina K con la dieta
- Alterazioni metaboliche: ipertiroidismo o febbre aumentano catabolismo fattori vit-K dipendenti
- Malassorbimento



# INTERFERENZE DEL WARFARIN CON ALTRI FARMACI

Ridotta attività del warfarin da:

## A) STIMOLAZIONE ENZIMI EPATICI

1. Barbiturici
2. Difenilidantoina
3. Rifampicina
4. Griseofulvina
5. Vari sedativi

## B) AUMENTO DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE

1. Vitamina K e estrogeni

# INTERFERENZE DEL WARFARIN CON ALTRI FARMACI

Aumento attività del warfarin:

## A) INIBIZIONE ENZIMI EPATICI

1. Disulfiram
2. CAF
3. Alcol (cronico)
4. Fenotiazinici
5. TCA
6. Cimetidina
7. Chinidina

# INTERFERENZE DEL WARFARIN CON ALTRI FARMACI

Aumento attività del warfarin:

## B) SPIAZZAMENTO

1. Fenilbutazone
2. Clofibrato
3. Ormoni tiroidei

## C) RIDOTTO APPORTO DI VIT. K

1. Antibioticoterapia
2. Lassativi oleosi

# EFFETTI INDESIDERATI

Emorragie (cerebrali e gastrointestinali)

→ Malformazioni fetali

→ Emorragie fetali e morte intrauterina

→ Necrosi cutanea (raro)

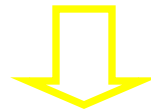
→ Nausea, vomito e diarrea (rari)

→ Dermatiti (raro)

# ALTRI ANTICOAGULANTI ORALI

## INIBITORI DELLA TROMBINA

XIMELAGATRAN



Pro-farmaco

Somministrato per via orale e rapidamente metabolizzato a melagatran (inibitore diretto della trombina)

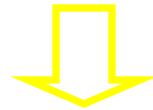
Utilizzato con successo in studi clinici per la prevenzione della tromboembolia venosa

RITIRATO NEL 2006

# ALTRI ANTICOAGULANTI ORALI

## INIBITORI DELLA TROMBINA

DABIGATRAN ETEXILATO



Pro-farmaco del dabidagran

Somministrato per via orale e  
rapidamente assorbito

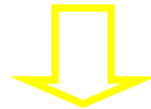
Ridotto rischio di tromboembolia  
venosa

COMMERCIALIZZATO IN ITALIA DA APRILE 2008

# ALTRI ANTICOAGULANTI ORALI

## INIBITORI DELLA TROMBINA

AZD0837



Pro-farmaco

Somministrato per via orale e rapidamente metabolizzato a  
AR-H067637(inibitore selettivo e reversibile della trombina)

Utilizzato con successo in studi clinici con pazienti con fibrillazione atriale

# NUOVI ANTICOAGULANTI

## INIBITORI DIRETTI DEL FXa

Azione indipendente dell'antitrombina

Legame al sito attivo del FXa

Somministrazione orale

FARMACO IN STUDIO	FASE DELLO STUDIO
RIVAROXABAN	In commercio
APIXABAN	II-III
RAZAXABAN	II
YM-150	IIb
DU-176b	II-III

Studio interrotto per aumento dell'incidenza di emorragie



# RIVAROXABAN STUDI RECORD

RECORD 1

RECORD 2

RECORD 3



**The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812      319(2) 26, 2008      0140-6792 (print) 26

**Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty**

Bengt I. Eriksson, M.D., Ph.D., Lars C. Borris, M.D., Richard S. Anderson, M.D., Sylvia Haas, M.D., Meno V. Vahman, M.D., Ph.D., Ajay K. Kakkar, M.D., Ph.D., Tarmo J. Bankel, M.D., Horst Beckmann, Ph.D., Eva Muehleiter, M.D., Frank Misselwitz, M.D., Ph.D., and William Geerts, M.D., for the RECORD Study Group\*

**ABSTRACT**

**BACKGROUND:** This phase 3 trial compared the efficacy and safety of rivaroxaban, an oral direct inhibitor of factor Xa, with those of enoxaparin for extended thromboprophylaxis in patients undergoing total hip arthroplasty.

**RESULTS:** In this randomized, double-blind study, we assigned 4541 patients to receive either 10 mg of rivaroxaban once daily, beginning after surgery, or 40 mg of enoxaparin subcutaneously once daily, beginning the evening before surgery, plus a placebo tablet at injection. The primary efficacy outcome was the composite of deep-vein thrombosis (either symptomatic or detected by bilateral venography if the patient was asymptomatic), distal pulmonary embolism, or death from any cause at 30 days (range, 36 to 42). The main secondary efficacy outcome was major venous thromboembolism (proximal deep-vein thrombosis, isolated pulmonary embolism, or death from venous thromboembolism). The primary safety outcome was major bleeding.

**CONCLUSIONS:** A once-daily, 10-mg oral dose of rivaroxaban was significantly more effective for extended thromboprophylaxis than a once-daily, 40-mg subcutaneous dose of enoxaparin in patients undergoing elective total hip arthroplasty. The new drugs had similar safety profiles. (ClinicalTrials.gov number, NCT00276282.)

\*Members of the Rivaroxaban Study Group: Bengt I. Eriksson, Richard S. Anderson, Meno V. Vahman, Tarmo J. Bankel, Horst Beckmann, and Frank Misselwitz, all at the University of Turku, Finland; Lars C. Borris, at the University of Jyväskylä, Finland; Ajay K. Kakkar, at the University of Cambridge, United Kingdom; Sylvia Haas, at the University of Vienna, Austria; Horst Beckmann, at the University of Bonn, Germany; Frank Misselwitz, at the University of Würzburg, Germany; Eva Muehleiter, at the University of Salzburg, Austria; and William Geerts, at the University of Leuven, Belgium.

**Articles**

**Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial**

Agneta Kruuse, Bengt Eriksson, Bent Dahl, Bengt Eriksson, Ralfaeel Husein, Jim Horne, Andrew Kaplan, Ross J. Taylor, Michaela Spruiell, for the RECORD Investigators\*

**Summary**

**Background:** The risk of venous thromboembolism is high after total hip arthroplasty and could prevent after hospital discharge. One aim was to compare the use of rivaroxaban for extended thromboprophylaxis with short-term thromboprophylaxis with enoxaparin.

**Methods:** 2598 patients, scheduled to undergo elective total hip arthroplasty, were randomly assigned, stratified according to centre, with a computer-generated randomisation code, to receive oral rivaroxaban 10 mg once daily for 35–39 days with placebo injection for 10–14 days, or 40 mg of enoxaparin 40 mg once daily subcutaneously for 10–14 days with placebo tablet for 10–14 days, or 40 mg of enoxaparin 40 mg once daily subcutaneously for 10–14 days with placebo tablet for 10–14 days, or 40 mg of enoxaparin 40 mg once daily subcutaneously for 10–14 days with placebo tablet for 10–14 days. The primary efficacy outcome was the composite of deep-vein thrombosis (symptomatic or asymptomatic), distal pulmonary embolism, isolated pulmonary embolism, or death from any cause recorded up to day 30–42. Endpoints were also the modified intention-to-treat population, which consisted of all patients who had received at least one dose of study medication, had undergone planned total hip arthroplasty, and had adequate assessment of thromboembolism. This study is registered at ClinicalTrials.gov, number NCT00276282.

**Findings:** The modified intention-to-treat population for the analysis of the primary efficacy outcome consisted of 4414 patients in the rivaroxaban group and 4414 in the enoxaparin group. The primary outcome occurred in 172 (3.9%) patients in the rivaroxaban group, compared with 183 (4.1%) in the enoxaparin group (absolute risk reduction 0.2%, 95% CI 0.2 to 0.4, p=0.008). The risk-benefit ratio (number-needed-to-treat) to avoid one case of the primary efficacy event in 1220 patients in the rivaroxaban study population or 68 (5.7%) of 1220 patients in the enoxaparin study population, p=0.25.

**Interpretation:** Extended thromboprophylaxis with rivaroxaban was significantly more effective than short-term enoxaparin plus placebo for the prevention of venous thromboembolism, including symptomatic events in patients undergoing total hip arthroplasty.

**Funding:** Bayer HealthCare AG, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development LLC.

**Introduction**

Hypercoagulable thromboprophylaxis in the perioperative period reduces the risk of venous thromboembolism. The prevention for the duration of hospital stay has been recommended, but there is uncertainty about the most highly cited patient safety interventions.<sup>1</sup> For patients undergoing elective hip arthroplasty, consensus guidelines recommend pharmacologic prophylaxis for a minimum of 30 days, starting 35 days after surgery.<sup>2</sup> Extended thromboprophylaxis after elective hip arthroplasty reduces the risk of venous thromboembolism.<sup>3</sup> In one trial of hospital inpatients, 10% of patients receiving prophylaxis for 28 days on a long-acting agent<sup>4</sup> (bivalirudin, a pharmacological antithrombotic) and which, when used as extended thromboprophylaxis in a large trial,<sup>5</sup> reduced the risk of

**The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE**

ORIGINAL ARTICLE

**Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty**

Michael B. Lassen, M.D., Walter Agenon, M.D., Lars C. Borris, M.D., Jørgen B. Lohmann, M.D., Paula Rosencher, M.D., Tarmo J. Bankel, M.D., Frank Misselwitz, M.D., Ph.D., and Alexander G.G. Tepper, M.D., for the RECORD Investigators\*

**ABSTRACT**

**BACKGROUND:** We investigated the efficacy of rivaroxaban, an orally active direct factor Xa inhibitor, in preventing venous thromboembolism after total knee arthroplasty.

**RESULTS:** In this randomized, double-blind trial, 2531 patients who were to undergo total knee arthroplasty received either oral rivaroxaban, 10 mg once daily, beginning 4 to 6 hours after surgery, or subcutaneous enoxaparin, 40 mg once daily, beginning 12 hours before surgery. The primary efficacy outcome was the composite of any deep-vein thrombosis, isolated pulmonary embolism, or death from any cause within 13 to 37 days after surgery. Secondary efficacy outcomes included major venous thromboembolism (ie, proximal deep-vein thrombosis, isolated pulmonary embolism, or death related to venous thromboembolism) and symptomatic venous thromboembolism. The primary safety outcome was major bleeding.

**CONCLUSIONS:** Rivaroxaban was superior to enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty, with similar rates of bleeding. (ClinicalTrials.gov number, NCT00276284.)

Eriksson et al., *N Engl J Med* 2008; 358:2765–2775; Kakkar et al., *Lancet* 2008;372:31–39; Lassen et al., *N Engl J Med* 2008;358:2776–2785

RECORD 1

# RIVAROXABAN

## STUDI RECORD: conclusioni

Rivaroxaban ha dimostrato:

- Un'efficacia superiore per l'endpoint primario di efficacia in tutti e tre gli studi RECORD
- Un'efficacia superiore nel TEV maggiore in tutti e tre gli studi RECORD
- Buon profilo di sicurezza
  - Bassa incidenza di sanguinamento
  - Ben tollerato
  - Nessuna evidenza di eventuali problemi di sicurezza per il fegato attribuibili a rivaroxaban

# APIXABAN

0090-9556/09/3701-74-81\$20.00

DRUG METABOLISM AND DISPOSITION

Copyright © 2009 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics

DMD 37:74-81, 2009

Vol. 37, No. 1

23143/3416207

Printed in U.S.A.

## **Apixaban Metabolism and Pharmacokinetics after Oral Administration to Humans**

Nirmala Raghavan, Charles E. Frost, Zhigang Yu, Kan He, Haiying Zhang, W. Griffith Humphreys, Donald Pinto, Shiangyuan Chen, Samuel Bonacorsi, Pancras C. Wong, and Donglu Zhang

Orale, diretto, selettivo inibitore del fattore Xa

Produce anticoagulazione dose-dipendente

Non forma intermedi reattivi

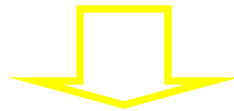
Non mostra tossicità per gli organi

Bassa probabilità di interazioni farmacologiche o di prolungamento dell'intervallo QTc

Buona biodisponibilità orale

# YM-150

Inibitore orale del fattore Xa sviluppato per la prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia e per la malattia coronarica



**YM-150, a Factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism and coronary artery disease.**

Markel Vaysman A, Nutescu EA.

*Curr Opin Investig Drugs. 2010 Mar;11(3):333-9*

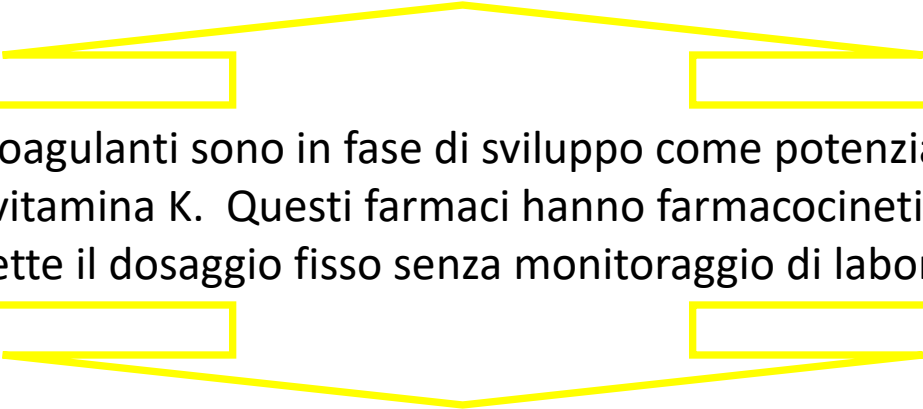
# EDOXABAN

- Inibitore potente, reversibile, diretto e selettivo del sito attivo del fattore Xa;
- Riduce in modo significativo l'incidenza di tromboembolismo venoso nei pazienti sottoposti a chirurgia;
- Non necessita dell'antitrombina III per svolgere l'attività antitrombotica;
- Determina un prolungamento del tempo di protrombina(PT), dell'International Normalized Ratio (INR) e del tempo di tromboplastina parziale attivata(aPTT).
- Ottima biodisponibilità orale
- Interazioni con gli inibitori della P-glicoproteina

## New anticoagulants: focus on venous thromboembolism.

Gómez-Outes A, Lecumberri R, Pozo C, Rocha E.

*Curr Vasc Pharmacol.* 2009 Jul;7(3):309-29



Molti nuovi anticoagulanti sono in fase di sviluppo come potenziali sostituti per gli antagonisti della vitamina K. Questi farmaci hanno farmacocinetica prevedibile che permette il dosaggio fisso senza monitoraggio di laboratorio

## New anticoagulants for atrial fibrillation.

Sobieraj-Teague M, O'Donnell M, Eikelboom J

*Thromb Hemost.* 2009 Jul;35(5):515-24. Epub 2009 Sep 8.

# NUOVI FARMACI ANTICOAGULANTI VECCHI E NUOVI PROBLEMI

Ruolo non ancora delineato

Aspetti da considerare nella valutazione rischio/benefici e  
costo/benefici:

Mancanza di antidoti specifici

Emivita: *pro* e *contro* la lunga durata d'azione

Effetti collaterali a lunga durata d'azione (ad es. epatopatia)  
Semplificazione "eccessiva" della terapia (possibile uso inappropriato)

Costo elevato

# ANTICOAGULANTE IDEALE

## Caratteristiche

## Conseguenze

---

### **Azione rapida:**

Inizio del trattamento

Sospensione del farmaco

Non necessita di embricatura  
con eparina

Trattamento più semplice in caso  
di emorragie o interventi

---

### **Farmacocinetica prevedibile**

Schemi terapeutici semplici

---

### **Effetto anticoagulante prevedibile**

No monitoraggio, no interazioni

---

### **No effetti collaterali (epatopatie)**

No esami di laboratorio

---

### **Disponibilità di antidoto**

Rapida correzione in caso di emorragie

---

### **Basso costo**

Ampia disponibilità



# Farmaci fibrinolitici

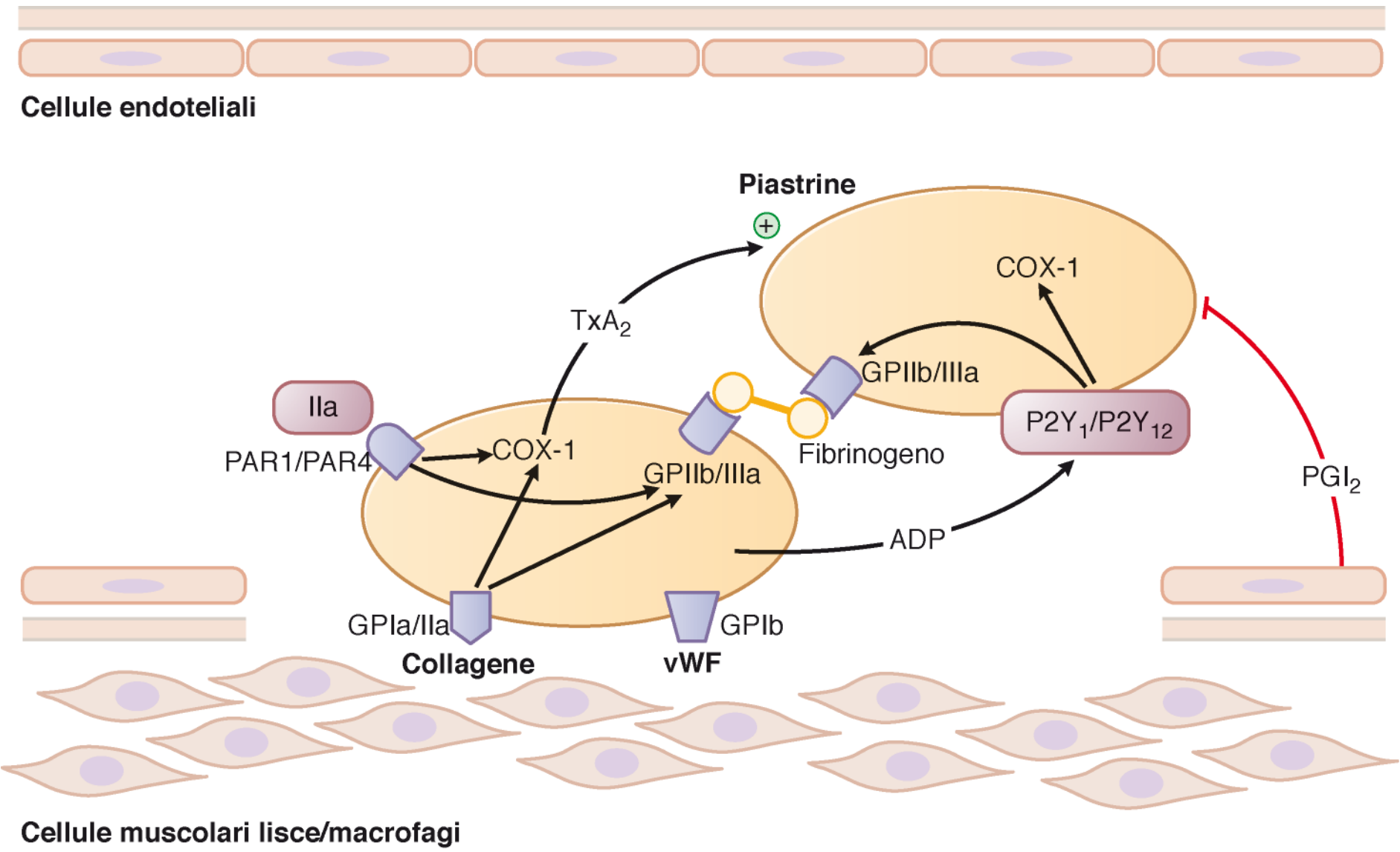
- L'emostasi è fisiologicamente antagonizzata da meccanismi di **fibrinolisi** intravasali che portano all'attivazione della **plasmina**
- L'elemento chiave è il **plasminogeno** convertito in **plasmina**:
- Le cell endoteliali sintetizzano 2 attivatori del plasminogeno:
  - Tissutale (tPA) → fibrinolisi intravascolare
  - Urochinasi (sintetizzata in seguito a stimoli infiammatori) → fibrinolisi extravascolare
- Qs sistemi prevengono la formaz di trombi di fibrina generatisi senza necessità, preservando la fibrina delle ferite.
- In condizioni normali, l'attivatore del plasminogeno è inibito da inibitori (PAI-1 e PAI-2) mentre l'eventuale plasmina che si forma, dalla  $\alpha$ 2-antiplasmina.
- Invece, la presenza di fibrina, catalizza il legame di tPA e plasminogeno, con produzione di plasmina sulla sua superficie e digestione della fibrina. Quando è legata alla fibrina, la plasmina è protetta dalla  $\alpha$ 2-antiplasmina, ma quando non c'è più fibrina può nuovamente essere inibita

- **Streptochinasi (STREPTASE)**
  - Si lega stabilmente al t-PA e lo attiva
- **Urochinasi (UROKINASI)**
- t-PA ricombinante (**alteplasi**) (ACTILYSE)
  - Somm e.v. in trombolisi in corso di infarto o ictus
  - (T/2= 5min) diverse somm.
  
- Analoghi dell'alteplasi a > durata d'azione:
- **reteplasi** (T/2 13-16 min) (RAPILYSIN), lega la fibrina come minore affinità e può quindi penetrare nei trombi
- **tenecteplasi** (METALYSE) T/2=20-24 min. 1 singola somm. Resistente all'inibitore del t-PA (PA-1)
  
- **Usi terapeutici**
- Fibrinolisi in corso di ischemia cerebrale, infarto miocardico

- **Effetti collaterali:**
- **Emorragia**, derivante da
  - Lisi della fibrina nei trombi «fisiologici»
  - Produzione sistemica di plasmina con fibrinogenolisi e idrolisi di vari fattori della coagulazione

# Farmaci procoagulanti

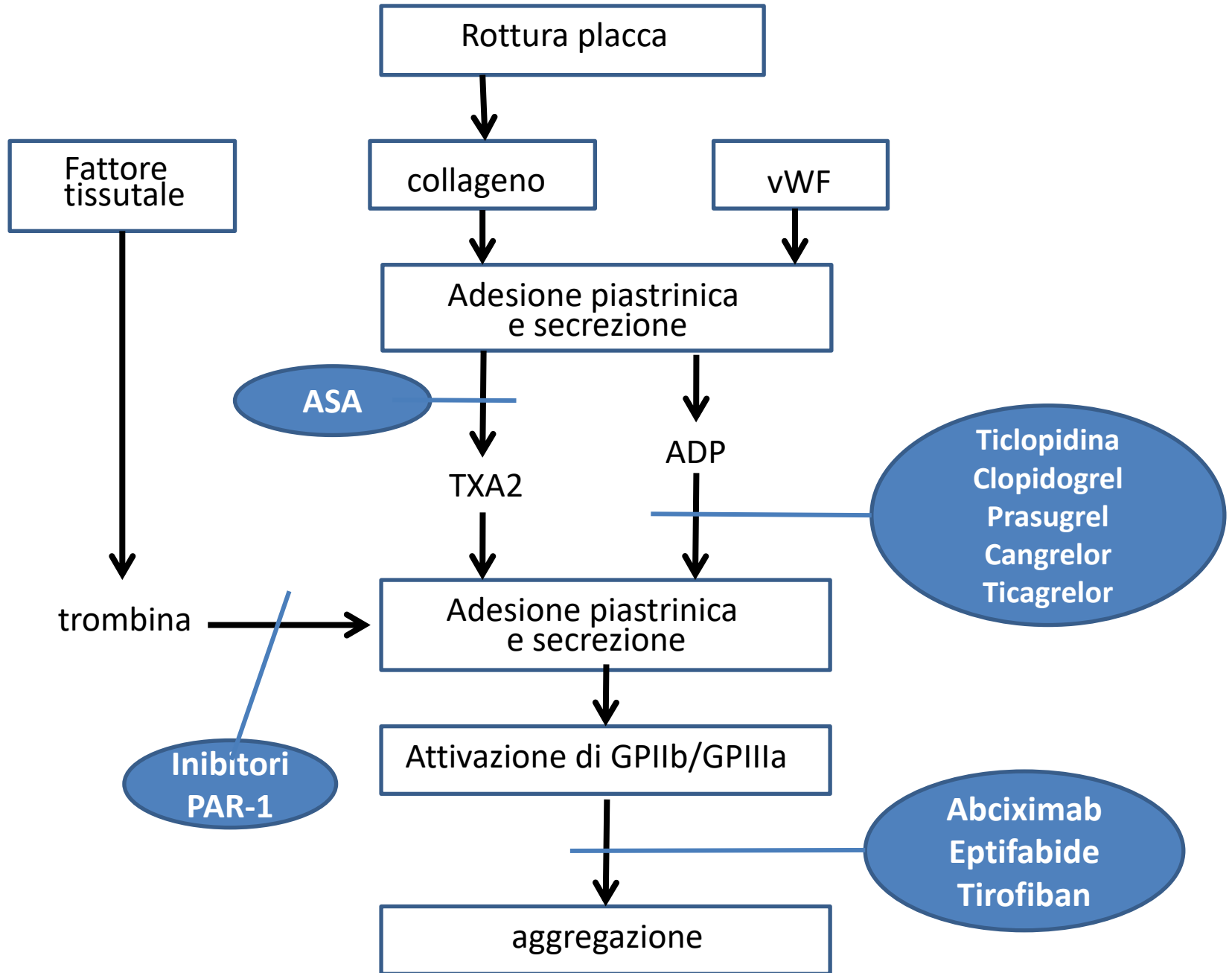
- **La fibrinolisi può essere attenuata da:**
- **Acido aminocaproico**
- **Acido tranexamico (UGUROL, TRANEX)**
  
- Sono analoghi della lisina che si legano al plasminogeno impedendo la sua conversione a in plasmina.
- USO: condizioni emorragiche (es menorragia, emorragie intestinali e urogenitali, sanguinamenti associati a trombocitopenia).
- Effetti coll: nausea, vomito, diarrea. Raramente formazione di trombi (infarto, ictus)



**Cellule endoteliali**

**Piastrine**

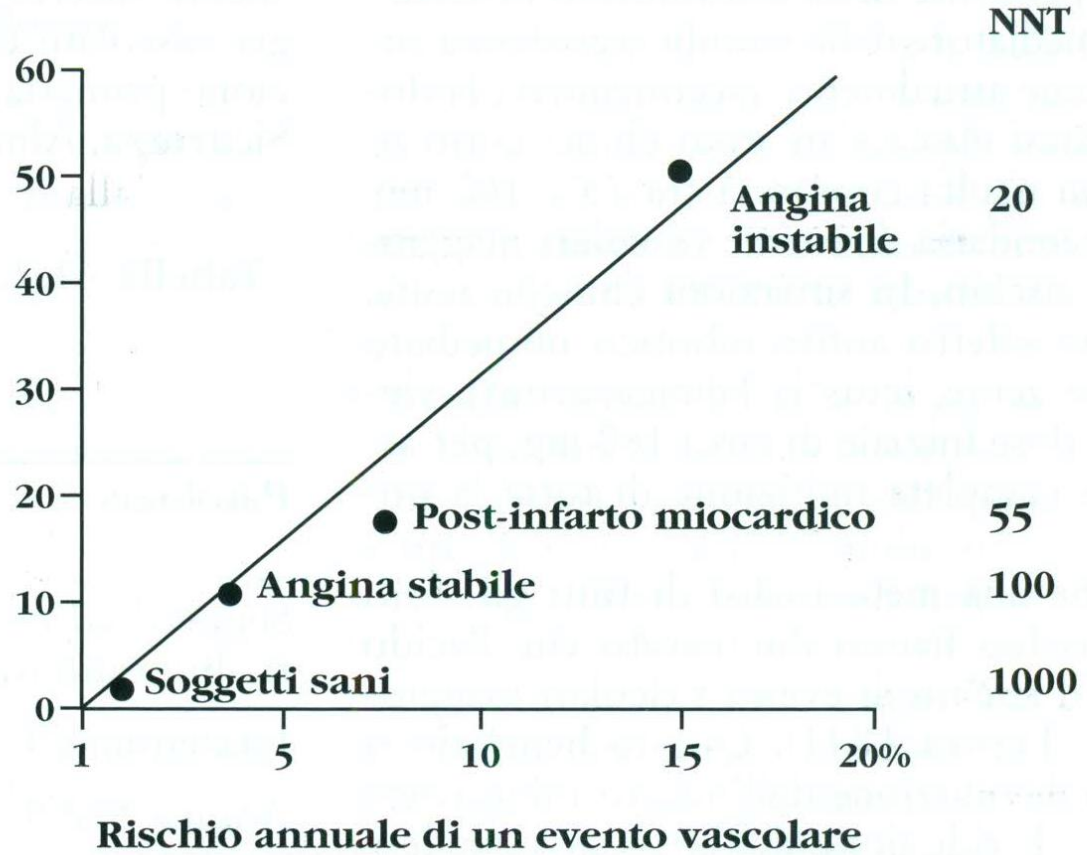
**Cellule muscolari lisce/macrofagi**



# Antiaggreganti piastrinici

- **Ac acetilsalicilico (ASA):**
  - blocca COX-1 e formazione di TXA2 (attivatore della aggregazione e potente vasocostrittore)
  - Acetilaz irreversibile (piastrina 7-10 gg)
  - Dosi basse (75-320 mg)
  - Altri FANS non efficaci

**Numero di soggetti in cui l'A. acetilsalicilico previene un evento vascolare ogni 1000 trattati per anno**





**Tabella 41.3. Rapporto beneficio/rischio del trattamento con acido acetilsalicilico a basse dosi in diverse condizioni cliniche.**

Patologia	Beneficio Numero di pazienti in cui può essere evitato un evento vascolare maggiore per 1000 trattati/anno	Rischio Numero di pazienti in cui può essere causata una emorragia GI maggiore per 1000 trattati/anno
Soggetti a Basso Rischio CV	1-2	1-2
Ipertensione Essenziale	1-2	1-2
Angina Stabile	10	1-2
Pregresso Infarto Miocardico	20	1-2
Angina Instabile	50	1-2

**NB: il rischio di emorragia GI della cardioaspirina e' sovrapponibile a quello degli altri farmaci antiaggreganti**

## **Dipiridamolo (PERSANTIN):**

inibitore PDE e/o uptake adenosina ( $\uparrow$  cAMP)

[sulle piastrine si trova il recettore  $A_{2A}$ ]

Vasodilatazione, in comb con ASA (AGGRENOLX)

Si lega alle prot plasmatiche per il 99%

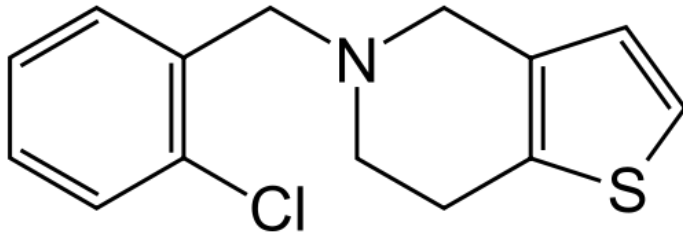
Emivita 10h, 2 somministrazioni die

USO: prevenzione secondaria ictus

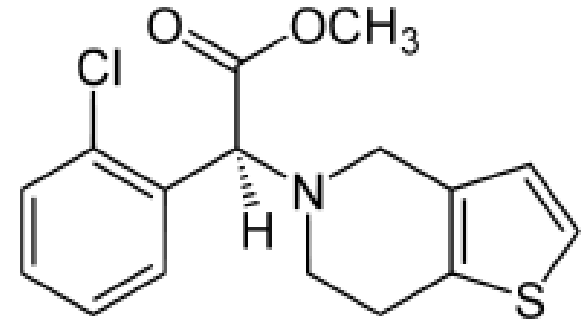
Eff collaterali: emicrania

No aumento rischio emorragia vs sola aspirina

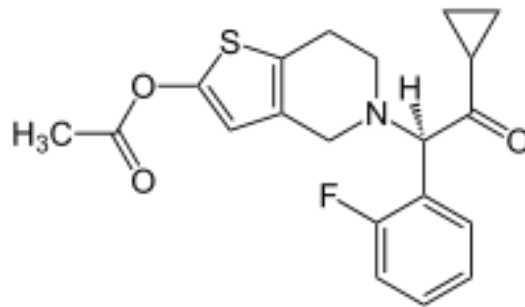
# tienopiridine



ticlopidina



clopidogrel



prasugrel

- **TIENOPIRIDINE** (Ticlopidina, Clopidogrel, Prasugrel)
- L'aggregazione piastrinica è mediata da ADP via recettori GPCR P2Y<sub>1</sub> (Gq → ↑Ca<sup>++</sup>) e P2Y<sub>12</sub> (Gi → ↓cAMP) presenti sulle piastrine.
- **Le tienopiridine sono inibitori irreversibili dei rec P2Y<sub>12</sub>**
- **Ticlopidina** (TIKLID, ANTIGREG, CLOX, CHIARO, FLUXIDIN,...)
- (profarmaco bioattivato da un CYP)
  - Breve emivita ma lunga durata d'azione (blocco irreversibile)
  - Max effetto dopo 8-10 gg
- Effetti avversi:
  - nausea vomito e diarrea
  - Neutropenia,, sindrome uremico-emolitica, a volte fatali.  
Trombocitopenia (monitoraggio crasi ematica)

- **Clopidogrel (PLAVIX)**

- Profarmaco (**CYP2C19**>CYP3A4). Maggiore potenza come inibitore di rec P2Y<sub>12</sub> e migliore tollerabilità della ticlopidina
- Utilizzato in combinazione ad ASA (eff addittivi) dopo angioplastica o stent.
- In generale, prevenzione secondaria di ictus e infarto
- Resistenza al clopidogrel (CYP2C19\*2 loss of function)

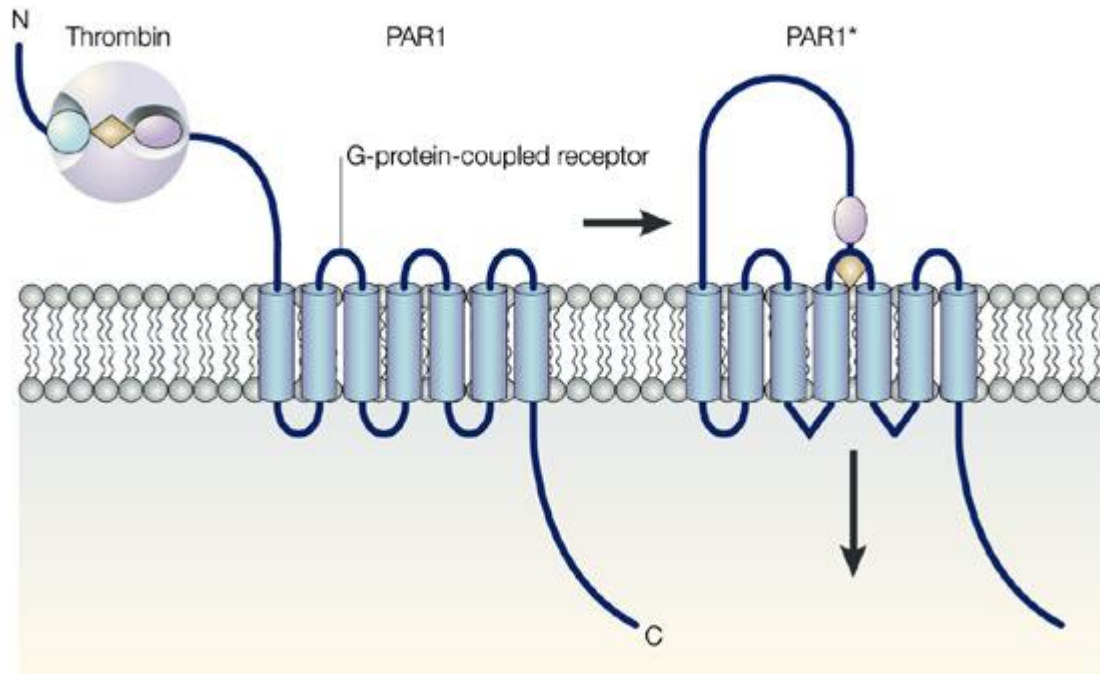
- **Prasugrel**

- Migliore efficienza di bioattivazione (100% vs 15%) rispetto a clopidogrel. Effetto più marcato (ma maggiore rischio di emorragie)
- Effetto NON influenzato dal polimorfismo CYP2C19

- **Nuovi antiaggreganti**
- Cangrelor e **Ticagrelor (BRILIXA)**
- Analoghi adenosinici che bloccano reversibilmente i rec P2Y<sub>12</sub>.
- Somm e.v. (cangrelor) o per os (ticagrelor) hanno un effetto più profondo e reversibilità più rapida d'azione vs clopidogrel.

# Inibitori recettore PAR-1 della trombina

Vorapaxar (SCH530348)



## Vorapaxar

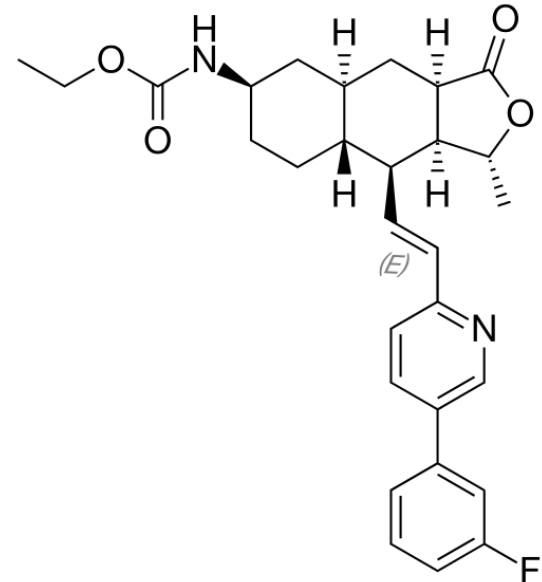
Nuova classe di antiaggreganti piastrinici (TRA, trombin receptor antagonists)

Lunga emivita (200h)

2.5 mg/die

Indicazioni: prevenzione secondaria infarto/ictus e  
Arteriopatia periferica obliterante

Approvato nel 2014





[Expert Opin Pharmacother.](#) 2015;16(16):2509-22. doi: 10.1517/14656566.2015.1099629. Epub 2015 Oct 19.

## **Review of vorapaxar for the prevention of atherothrombotic events.**

[Wang A](#)<sup>1</sup>.

### **⊕ Author information**

#### **Abstract**

**INTRODUCTION:** Atherosclerosis is frequently caused by clot blockage of the coronary or peripheral arteries, and may lead to myocardial infarction (MI) or peripheral arterial disease (PAD). Despite advancements in management of atherosclerosis, mortality and ischemic rates remain high. Vorapaxar is a protease activated receptor-1 (PAR-1) antagonist, and prevents thrombin activation of PAR-1 receptors on platelets.

**AREAS COVERED:** Vorapaxar was studied in 2 landmark trials in patients with acute coronary syndrome (ACS) and in those with history of atherosclerosis. For patients with ACS, vorapaxar did not significantly reduce rates of the primary efficacy outcome as compared to placebo. For patients with a history of atherosclerosis, vorapaxar significantly reduced rates of primacy outcome. However, in both landmark trials, vorapaxar significantly increased risks of bleeding, and significantly increases risks of intracranial hemorrhage in patients with a history of stroke. Vorapaxar was approved in 2014 in the US for patients with a history of MI or PAD, and in the European Union for patients with a history of MI.

**EXPERT OPINION:** Use of vorapaxar may be limited due to its high potential for causing bleeding. Efficacy of vorapaxar in addition to aspirin and prasugrel or ticagrelor for the management of ACS should be studied in the future.

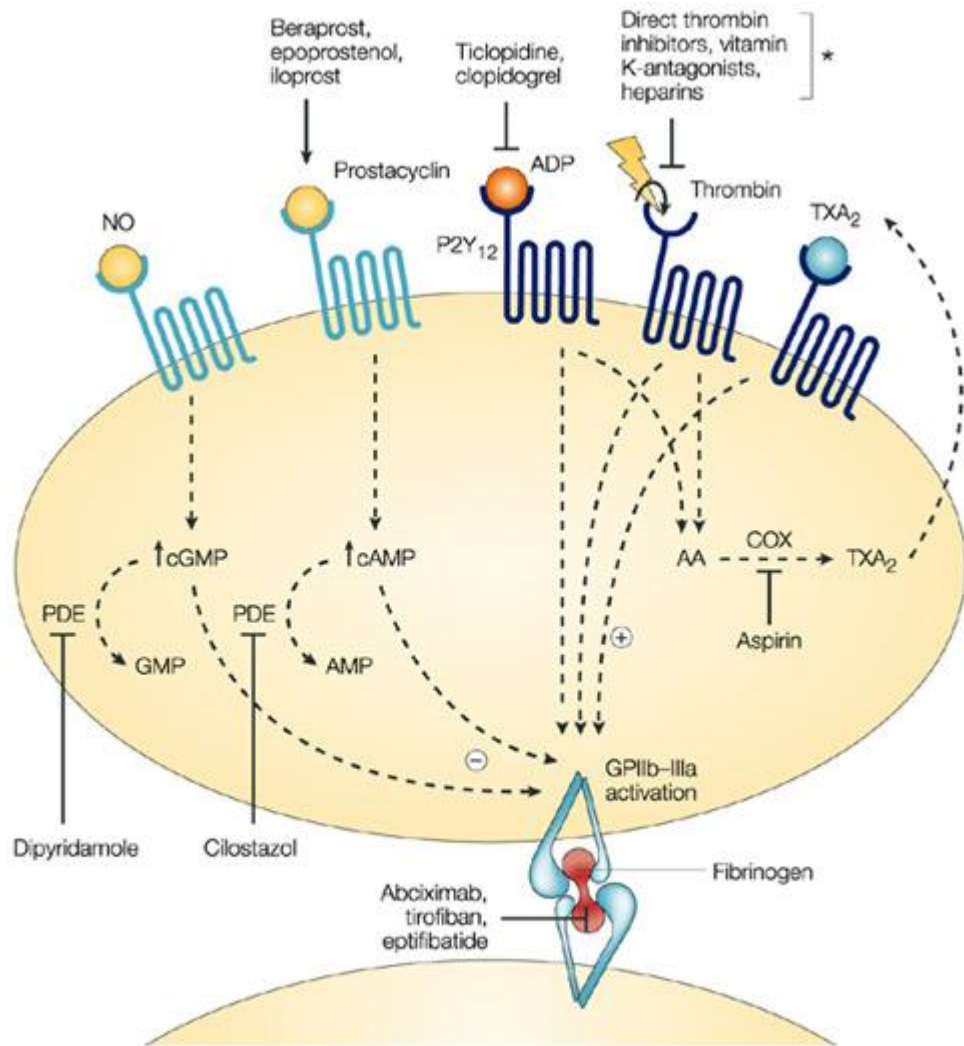
## **Antagonisti TP**

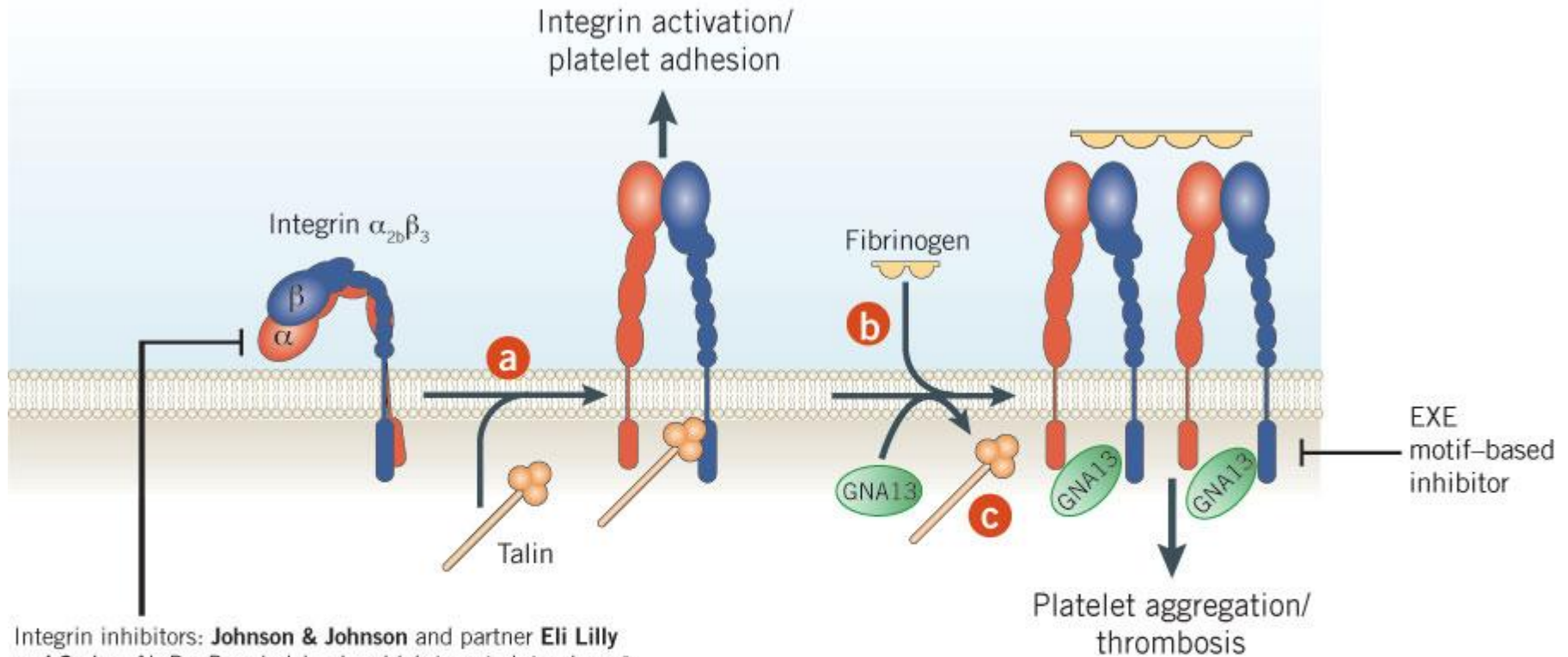
Il recettore TP può essere attivato da isoprostani (prodotti di perossidazione del AA)

Terutruban è un antagonista del recettore TP

A 30 mg/die è stato valutato in prevenzione primaria ictus vs cardioaspirina

Lo studio di fase III è stato interrotto





Integrin inhibitors: **Johnson & Johnson** and partner **Eli Lilly and Co.**'s mAb ReoPro abciximab, which targets integrin  $\alpha_5\beta_3$  (CD49e/CD61) and integrin  $\alpha_{2b}\beta_3$ , is marketed to treat angioplasty and to accompany percutaneous coronary interventions and is in Phase II to treat stroke. **Merck & Co. Inc.** markets Integrilin eptifibatid, a cyclic heptapeptide derived from a snake venom protein, and the nonpeptide antagonist Aggrastat tirofiban to treat coronary arterial indications and as a companion therapeutic for percutaneous coronary intervention. Both drugs target integrin  $\alpha_{2b}\beta_3$ .

## Inibitori GP IIb/IIIa ( $\alpha_{IIb}\beta_3$ )

- Integrina espressa sulla superficie delle piastrine. Lega il fibrinogeno e il vWF quando le piastrine sono attivate (collagene, trombina, ADP o TXA2), che ancorano le piastrine alle superfici vasali e tra di loro.
- **Abciximab** (REOPRO) Fab di anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro la GP IIb/IIIa
  - T/2 plasmatico breve (30 min), ma emivita lunga se legato alle piastrine (reversibile in 18-24 ore)
  - Effetti avversi: emorragia, trombocitopenia (autoanticorpi)
  - Costo elevato
- **Eptifibatide** (INTEGRILIN): peptide ciclico, inibitore del legame fibrinogeno – GPIIb/IIIa.
  - Specifico per GPIIb/IIIa (non interagisce con vitronectina). T/2 lungo (2.5 ore) ma legame breve alle piastrine (azione reversibile in 6-12 ore)
- **Tirofiban** (AGGRASTAT): molecola non peptidica con le stesse caratteristiche di eptifibatide

# Inibitori GP IIb/IIIa ( $\alpha_{IIb}\beta_3$ )

usi

- Sindrome coronarica acuta e angioplastica

Effetto avversi

- Emorragie (5%)

