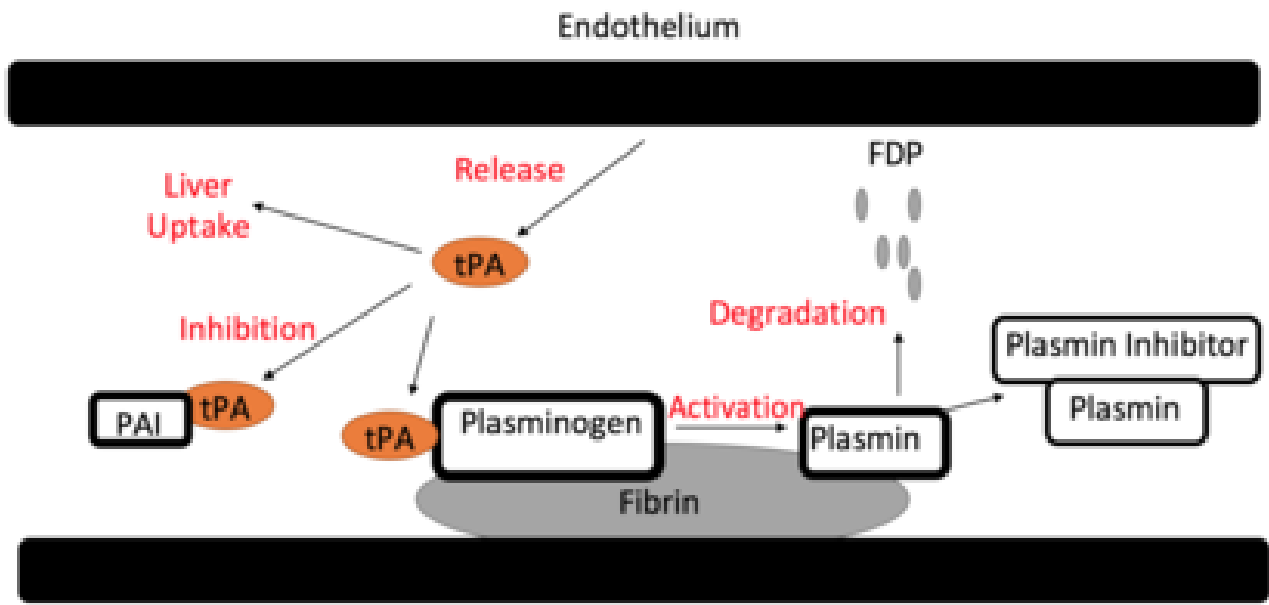


Farmaci fibrinolitici

- 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** da una serina proteasi: **l'attivatore del plasminogeno (tPA)**
- 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. Infatti tPA è scarsamente attivo in assenza di fibrina. Alle concentrazioni fisiologiche, non induce formazione sistemica di plasmina



- La fibrina funziona da stampo legando sia t-PA che plasminogeno, catalizzando così la loro interazione. Ciò permette la produzione di plasmina sulla superficie della fibrina e la sua digestione.
- tPA si lega a fibrina mediante il dominio finger e il secondo dominio kringle, mentre il plasminogeno si lega mediante i domini kringle.
- I domini kringle legano residui di Lys esposti sulla superficie della fibrina.
- Quando è legata alla fibrina, la plasmina è protetta dall'azione inibitoria dell' α_2 -antiplasmina, ma quando non c'è più fibrina può essere inibita, evitando la comparsa di uno stato litico sistemico
- In condizioni normali, l'attivatore del plasminogeno è inibito da inibitori (**PAI-1** > PAI-2).

- **Streptochinasi (STREPTASE) (trombolitici I generazione)**
 - Sintetizzata dallo streptococco β -emolitico
 - Si lega stabilmente al plasminogeno e favorisce l'esposizione del sito attivo. Effetto fibrina-indipendente.
 - T/2= 30 min
 - Eff collaterali:
 - emorragia per attivazione sistemica della plasmina, che induce fibrinogenolisi, e distruzione di fattori coagulazione (V e VIII)
 - Anche distruzione dei «trombi fisiologici» in sede vascolare
 - immunogenico
 - economico
- **Urochinasi (UROKINASI).** Prodotta dal rene
 - Eff fibrina-indipendente

- t-PA ricombinante (**trombolitici II generazione**)
- alteplase (ACTILYSE): 527 aa
- a basse dosi attivo **solo** in presenza di fibrina
 - T/2= 5min: bolo di carico + infusione continua per 90 min
 - Metabolismo epatico

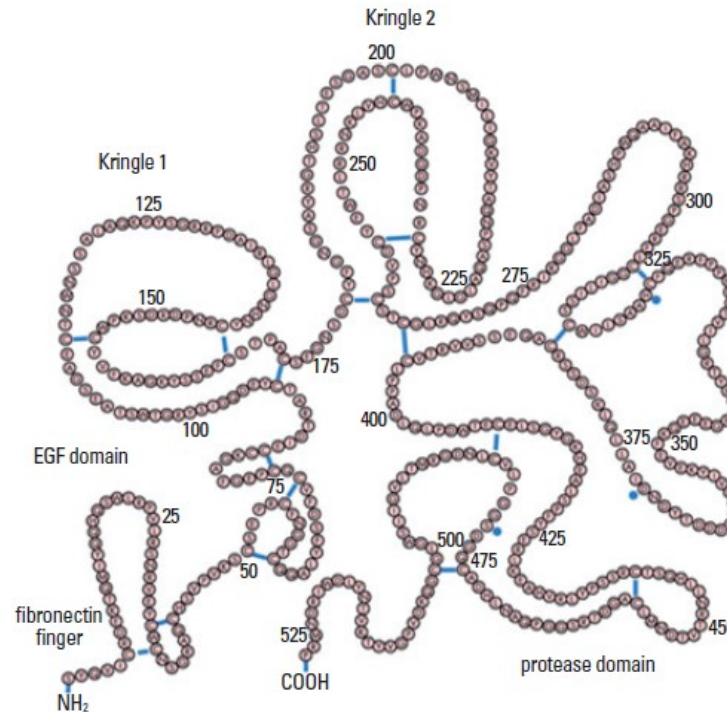


Figure 3. The molecular structure of alteplase.⁵⁶

- **Analoghi dell'alteplase (trombolitici III generazione)**
 - Analoghi t-PA a maggiore durata d'azione
 - Diverse mutazioni della catena
- **Retepase (RAPILYSIN)** mutante di delezione del tPA contenente 355 dei 527 aa del tPA endogeno (1-3 and 176-527).
- Manca dei domini finger, EGF, e kringle 1 e della catena laterale glicosilata.
 - T/2 13-16 min
 - Eliminaz epatica ridotta: 2 boli
 - Lega fibrina con minore affinità di tPA, penetrando meglio nel coagulo, ed inducendo una più rapida dissoluzione
- **tenecteplase (TNK-tPA) (METALYSE)**
 - T/2 pi lungo=20-24 min (1 singola somm in bolo)
 - Effetto fibrina-dipendente (il più alto tra i fibrinolitici, >10 volte di alteplase)
 - Resistente all'inibitore del t-PA (PA-1) (80 volte > alteplase)
 - Maggiori effetti anti-piastrinici vs alteplase

Asn¹¹⁷ → Gln
Conferisce riduzione
della clearance e
aumento di 800
volte resistenza PA-1

Lys²⁹⁶ – His-Arg-Arg → Ala-Ala-Ala-Ala
Conferisce aumento T/2 e resistenza al PA-1

Thr¹⁰³ → Asn¹⁰³
Conferisce aumento T/2
e resistenza al PA-1

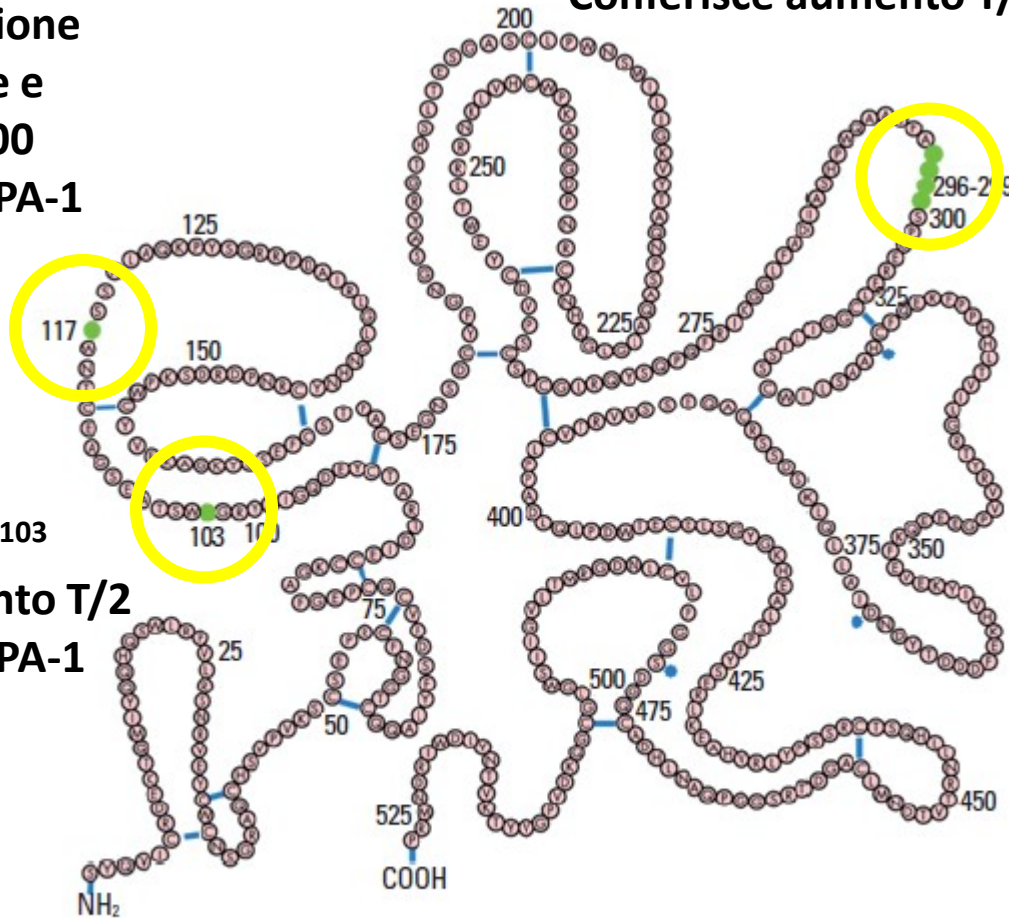
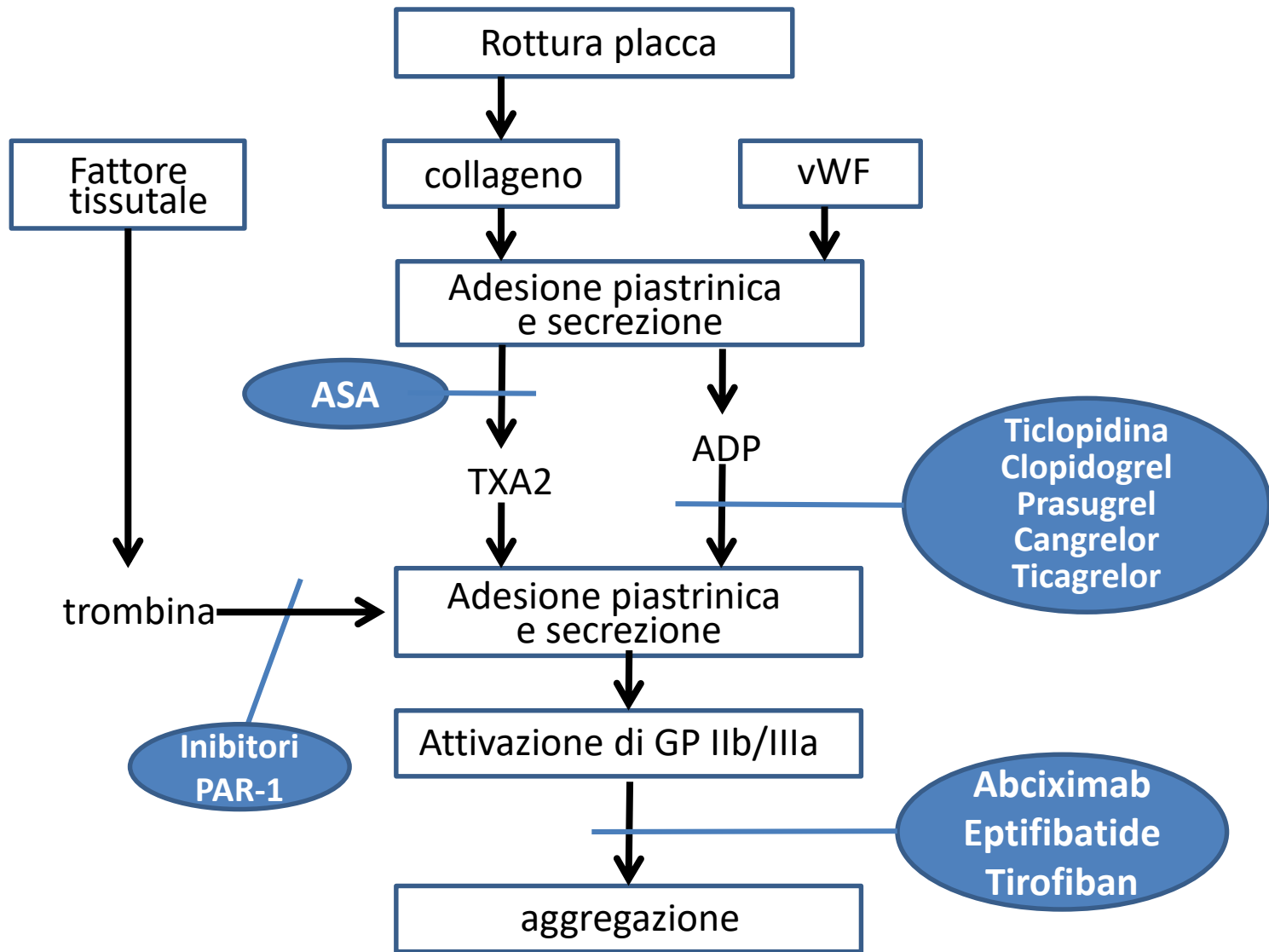


Figure 4. Molecular structure of tenecteplase.

- **Usi terapeutici dei fibrinolitici**
- Somm e.v. per 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
- **La fibrinolisi può essere attenuata da:**
- **Acido aminocaproico**
- **Acido tranexamico (UGUROL, TRANEX)**
- Sono analoghi della lisina che si legano al plasminogeno e alla plasmina.
- USO: condizioni emorragiche (es menorragia)

Antiaggreganti piastrinici



Le piastrine forniscono il tappo emostatico iniziale nelle lesioni vascolari

Partecipano alle trombosi patologiche

Farmaci antiaggreganti:

- Ac acetilsalicilico (ASA)
- Dipyridamolo
- Inibitori recettore P2Y₁₂ (Tienopiridine)
 - ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor
- Inibitori glicoproteina GP IIb/IIIa
 - Abiciximab, eptifibatide, tirofiban
- Inibitori del recettore della trombina (PAR-1)
 - voraxapar

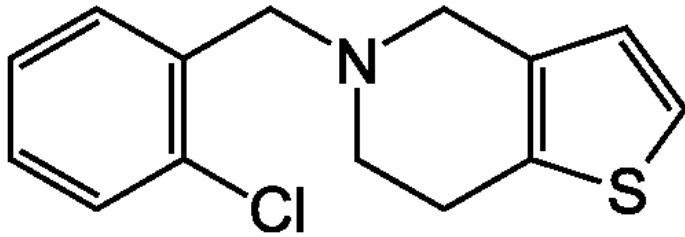
Usi clinici

- profilassi dei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica
- terapia della sindrome coronarica acuta
- prevenzione a lungo termine degli eventi trombotici cardiovascolari e cerebrovascolari

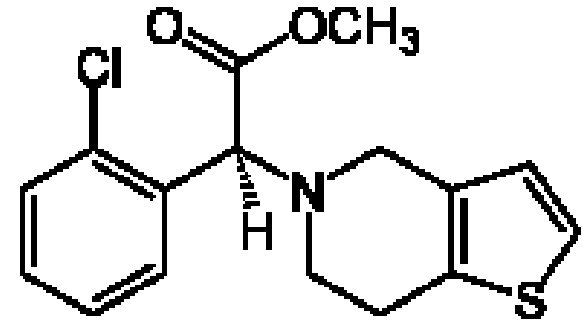
Antiaggreganti piastrinici

- **Ac acetilsalicilico (ASA):**
 - blocca COX-1 e formazione di TXA2 (blando attivatore della aggregazione e potente vasocostrittore)
 - Acetilazione irreversibile (piastrina 7-10 gg)
 - Dosi basse (75-320 mg)
 - Altri FANS non efficaci (inibizione transitoria), ma possono interferire con l'effetto dell'ASA se co-somministrati
- **Dipiridamolo (PERSANTIN):**
- Aumenta i livelli di cAMP intracellulare per:
 - inibizione PDE e/o blocco uptake adenosina con prolungata azione sui rec A_{2A} (Gs, \uparrow cAMP)
- Vasodilatazione, in comb con ASA (AGGRENOX) o warfarin

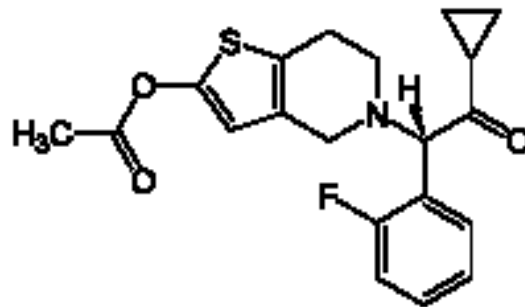
tienopiridine



ticlopidina



clopidogrel



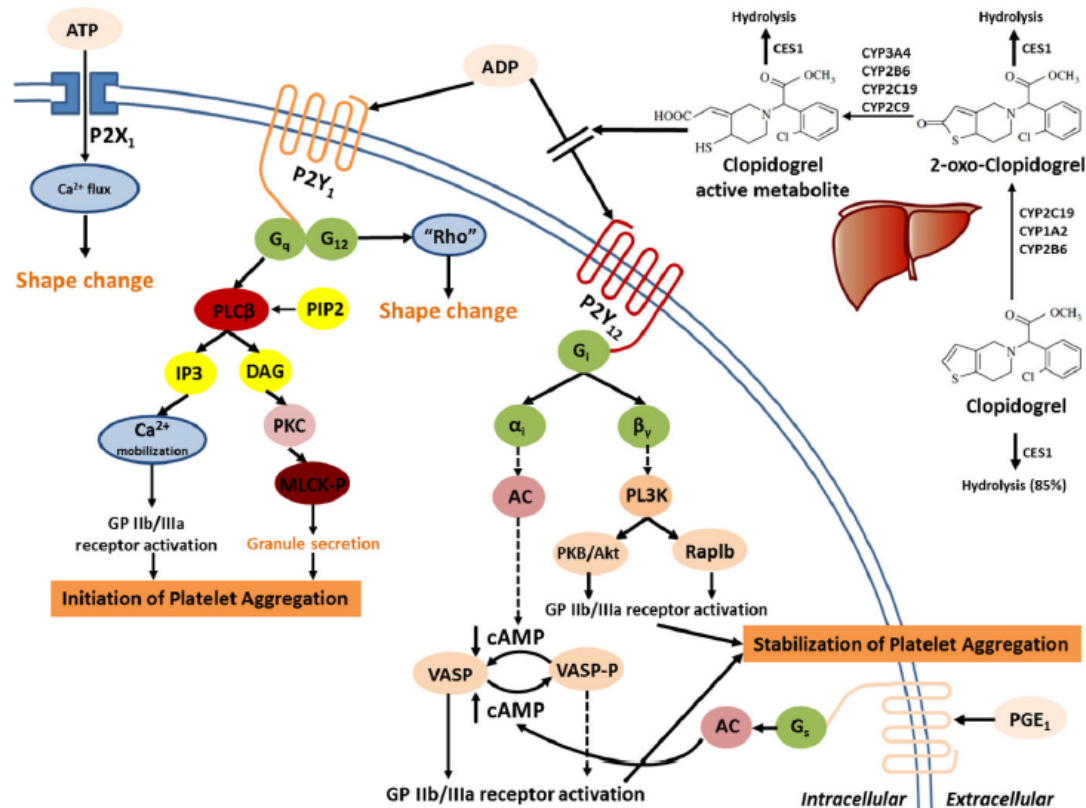
prasugrel

- **TIENOPIRIDINE** (Ticlopidina, Clopidogrel, Prasugrel)
- L'aggregazione piastrinica è mediata da ADP via recettori GPCR P2Y₁ (Gq → ↑Ca⁺⁺) e P2Y₁₂ (Gi → ↓cAMP) presenti sulle piastrine.
- **Le tienopiridine sono inibitori irreversibili dei rec P2Y₁₂**
- **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

AVERELIX, CLOPINOVO, PLAVIX, generico,...

- Meccanismo d'azione: inibitore irreversibile del recettore P2Y₁₂
- Maggiore potenza come inibitore di rec P2Y₁₂ e migliore tollerabilità vs ticlopidina



Farmacocinetica

- **Somministrazione orale**
- **Assorbimento indipendente dal cibo ma ritardato da farmaci che rallentano lo svuotamento gastrico (evitare in fase acuta)**
- Assorbimento intestinale 50%. Ma solo il 15% di una dose è bioattivato
- $T_{1/2}$ composto parentale 6 h. $T_{1/2}$ metaboliti 30 min.
- Inizio azione 6-8 h. Offset 5-8 gg
- Metabolismo:
- Elevato first pass epatico (carbossil esterasi 1): metaboliti inattivi

- **Profarmaco.**
- **Bioattivazione (CYP2C19>CYP3A4) in 2 passaggi:**
- 1. Formazione di **2-oxo-clopidogrel** ad opera di CYP1A2 (35.8%), CYP2B6 (19.4%) e **CYP2C19 (44.9%)**.
- 2. Formazione del metabolita attivo R13094 (**clop-AM**) ad opera di CYP2B6 (32.9%), CYP2C9 (6.79%), CYP2C19 (20.6%) and CYP3A4 (39.8%).

Interazioni

- **Inibitori CYP2C19 (mancata/ridotta bioattivazione)**
 - fluvoxamina, fluoxetina, moclobemide, voriconazolo, fluconazolo, ticlopidina, carbamazepina e efavirenz
 - PPI: interazioni marcate con omeprazolo e esomeprazolo, meno importanti con lansoprazolo e pantoprazolo
- **Farmaci che possono aumentare il rischio di sanguinamento**
 - Anticoagulanti orali
 - FANS (es naprossene, COX2i)
 - SSRI
- **Il metabolita del clopidogrel inibisce CYP2C8: fare attenzione alla contemporanea assunzione di repaglinide e altri farmaci metabolizzati da CYP2C8 (es paclitaxel)**
- **Nessuna evidente interazione con antiacidi e antiH2**

Eventi avversi

- **Comuni:**
 - emorragie GI, epistassi, ematomi, ecchimosi
 - Diarrea, disturbi GI, dispepsia
- **Non comuni:**
 - Ulcera gastrica/duodenale, gastrite, vomito, nausea, stipsi, flatulenza
 - Sanguinamenti oculari, intracranici
 - Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia
 - Ematuria
 - Rash cutanei, prurito, porpora
- **Resistenza al clopidogrel** in circa il 25 % dei pz
 - **CYP2C19*2 loss of function**
 - **Drug interaction (e.g. PPI)**

USI TERAPEUTICI

Prevenzione di eventi di origine aterotrombotica e tromboembolica in:

1. Infarto del miocardio (terapia intrapresa entro pochi giorni fin < 35 giorni), **Ictus ischemico** (da 7 giorni a meno di 6 mesi), **Arteriopatia periferica**

2. Sindrome coronarica acuta (SCA)

- angina instabile o infarto miocardico senza sovraslivellamento del tratto ST (NSTEMI), anche durante intervento coronarico percutaneo (posizionamento di stent), **in associazione con ASA.**

- infarto del miocardio acuto con sovraslivellamento del tratto ST (STEMI) **in associazione con ASA** nei pazienti in terapia farmacologica candidati alla terapia trombolitica.

3. Fibrillazione atriale

in associazione con ASA in pazienti con almeno un fattore di rischio per eventi vascolari, **non idonei** ad un trattamento a base di antagonisti della vitamina K (AVK) e che possiedono un basso rischio di sanguinamento.

Prasugrel

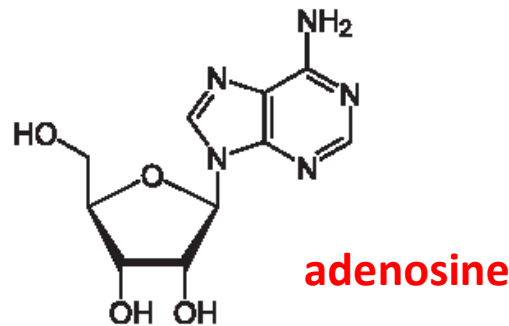
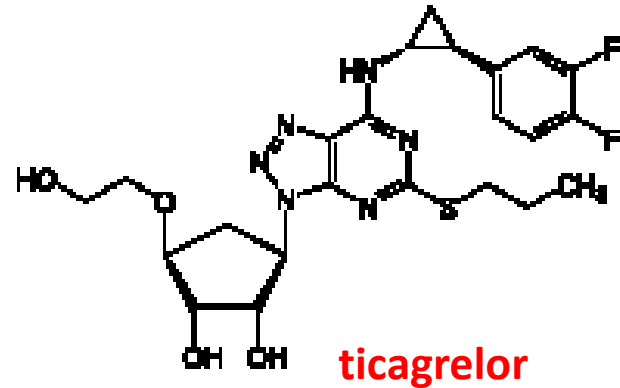
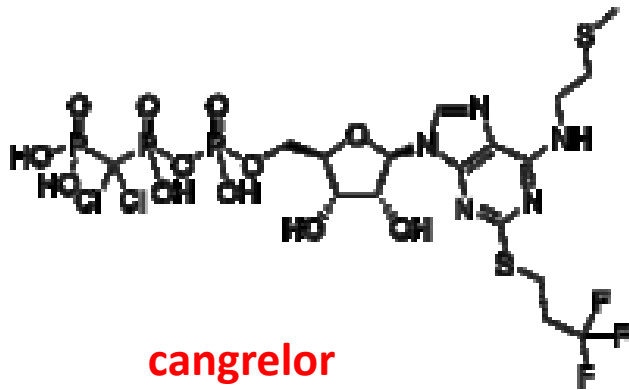
EFIENT®

- **Tienopiridina di III generazione**
- Migliore efficienza di bioattivazione (100% vs 15%) rispetto a clopidogrel.
- Bioattivato da CYP3A5 e CYP2B6, meno da CYP2C9 e CYP2C19.
- La bioattivazione non è influenzata dal polimorfismo CYP2C19
- Effetto più rapido e marcato (ma maggiore rischio di emorragie)

Indicazioni terapeutiche

- **in associazione con ASA** in pz con malattia coronarica acuta (angina instabile, infarto miocardico senza sovrallivellamento del tratto ST (NSTEMI), infarto del miocardio acuto con sovrallivellamento del tratto ST (STEMI), in pz sottoposti a intervento coronarico percutaneo (posizionamento di stent) primario o ritardato

- **Cangrelor** (KENGREXAL) e **Ticagrelor** (BRILIQUE)
- Analoghi adenosinici che bloccano reversibilmente i rec P2Y₁₂.
- Somm e.v. (cangrelor) o per os (ticagrelor) hanno un effetto più profondo e reversibilità più rapida d'azione vs clopidogrel.



Farmacocinetica

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
Blocco P2Y12	irreversibile	irreversibile	reversibile	reversibile
Sito di legame	ADP-binding	ADP-binding	allosterico	?
profarmaco	si	si	no	no
T_{1/2} farmaco par	6 h	<5 min	6-12 h	3-6 min
T_{1/2} metab attivi	30 min	T _{1/2} Distr 30-60 min T _{1/2} Elim 5-12 h	8-12 h	NA
Via somm.ne	orale	orale	orale	e.v.
Frequenza	sid	sid	bid	Bolo+infusione
Inizio azione	2-8 h	30min-4 h	30min-4 h	2 min
Fine azione	5-10 gg	7-10 gg	3-5 gg	30 min
Interazione CYP	CYP2C19	no	CYP3A	no

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

- **Integrina** espressa sulla superficie delle piastrine. Diventa capace di legare il fibrinogeno e il vWF quando le piastrine sono attivate (trombina, collagene o TXA2), ciò favorisce l'ancoraggio delle piastrine alle superfici vasali e tra di loro.
- **Abciximab (Ab-ci-xi-m-ab)** (REOPRO) Fab di anticorpo monoclonale chimerico diretto contro la GP IIb/IIIa (non specifico perché lega anche altre integrine)
 - Somm e.v. 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

Nuovi antiaggreganti

Vorapaxar (ZONTIVITY)

- Inibitore recettore PAR-1 della trombina.
 - Efficace sull'aggregazione indotta da trombina ma non da ADP o altri triggers
- Somministrato in combinazione con ASA e, se necessario, con clopidogrel nella prevenzione di eventi CV in pazienti con infarto del miocardio
- Effetti collaterali: sanguinamento

