

Gli antiaggreganti piastrinici possono essere suddivisi in 4 categorie:

1. inibitori della Ciclossigenasi,
2. antagonisti del recettore P2Y₁₂ per l'ADP,
3. farmaci che aumentano i livelli di adenosina monofosfato ciclico (cAMP);
4. bloccanti del recettore PAR (Proteinase Activated Receptor)-1 per la trombina.

Inibitori della Ciclossigenasi

L'Aspirina o acido acetilsalicilico (ASA), appartiene alla famiglia dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e, chimicamente, alla famiglia dei salicilati. Scoperta ormai da oltre 100 anni è stata il fondamento della terapia antiplastrinica. L'ASA esercita la sua azione bloccando in maniera irreversibile l'enzima cicloossigenasi-1 (COX-1) mediante l'acetilazione irreversibile del residuo di Ser 529 della catena amminoacidica dell'enzima. La COX-1 è un enzima indispensabile per la trasformazione dell'acido arachidonico (AA) negli endoperossidi ciclici quali prostaciclina (PGI₂), prostaglandina e trombossano A₂ (TXA₂), potente agonista piastrinico, prodotto dalle piastrine stesse in seguito ad attivazione. Dopo somministrazione, l'ASA viene assorbita rapidamente nello stomaco e nel tratto intestinale superiore, il picco di concentrazione plasmatica si raggiunge dopo circa 30 minuti e l'effetto antiplastrinico si osserva dopo un'ora dalla somministrazione. (*Figura 1*)

La concentrazione plasmatica si riduce rapidamente, ma l'effetto antiplastrinico permane per tutta la durata di vita della piastrina, tanto che l'effetto inibitorio persiste fino a 5-7 giorni dopo la sospensione del farmaco.

L'efficacia e la sicurezza dell'ASA è stata documentata dall'analisi di più di 100 studi randomizzati e controllati, che hanno incluso migliaia di pazienti che rappresentano

l'intero spettro dell'aterosclerosi e vanno da individui apparentemente sani, quindi a basso rischio, a pazienti con infarto miocardico acuto o ictus ischemico acuto. Questi studi hanno valutato l'efficacia della terapia con aspirina sia a poche settimane dalla somministrazione che dopo 10 anni. Dall'analisi di questi studi è emerso che l'ASA riduce la mortalità per cause vascolari di circa il 15% e gli eventi vascolari non fatali di circa il 30% (1, 2). Questi studi hanno inoltre dimostrato che l'aspirina è un agente antitrombotico efficace quando utilizzata a lungo termine in dosi comprese tra 50 e 100 mg/d, inoltre ci sono dati che suggeriscono sia efficace in dosi fino a 30 mg/d.

Inoltre, è stato dimostrato che alla dose di 75 mg/d l'ASA è in grado di:

- ridurre il rischio di infarto del miocardio acuto o morte in pazienti con angina instabile o angina stabile cronica;
- ridurre il rischio di ictus o morte in pazienti con ischemia cerebrale transitoria
- ridurre il rischio di ictus dopo endarterectomia carotidea.

Sebbene in questi studi l'ASA si è costantemente dimostrata efficace nella prevenzione di eventi vascolari fatali e non fatali, i benefici assoluti dipendono dal contesto clinico.

Antagonisti del recettore dell'ADP

L'ADP è un importante agonista piastrinico che viene rilasciato dai granuli densi in seguito ad attivazione piastrinica. L'ADP si lega a due distinti recettori presenti sulla membrana plasmatica delle piastrine: P2Y₁ e P2Y₁₂. P2Y₁ è un recettore a sette domini transmembrana accoppiato a proteina G (di tipo Gq). Il legame dell'ADP al recettore P2Y₁ induce una segnalazione caratterizzata dall'aumento della mobilitazione del Ca²⁺, *shape change* piastrinico e un'aggregazione piastrinica rapida e re-

versibile. Anche il P2Y₁₂ è un recettore a sette domini transmembrana accoppiato a proteine G (di tipo Gi). Il legame dell'ADP al P2Y₁₂ induce una segnalazione che porta alla riduzione dei livelli di AMP ciclico e di conseguenza all'amplificazione di un'aggregazione piastrinica stabile. Il recettore P2Y₁₂ è il bersaglio dell'azione di 4 differenti farmaci clopidogrel, prasugrel, ticagrelor e cangrelor (3) (Figura 1).

Ticlopidina

La ticlopidina (Ticlid; Roche) è un è un profarmaco tienopiridinico metabolizzato nel fegato dal citocromo P450 e antagonizza in maniera irreversibile il recettore P2Y₁₂. La ticlopidina viene somministrata per via orale due volte al giorno ed è stato il primo antagonista P2Y₁₂ ad essere approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense. È stato dimostrato che la ticlopidina è efficace quanto l'aspirina nella prevenzione secondaria degli eventi cerebrovascolari dopo un ictus cerebrale. Tuttavia, poiché l'uso della ticlopidina è associato al rischio di importanti effetti collaterali, quali una grave neutropenia e piastrinopenia, questo farmaco è stato ampiamente sostituito nella pratica clinica dal clopidogrel (Plavix; Bristol - Myers Squibb/Sanofi-Aventis), grazie al suo profilo di effetti collaterali migliorato - ad esempio, minore neutropenia (4).

Clopidogrel

Il clopidogrel come la ticlopidina è un farmaco appartenente alla classe delle tienopiridine che inibisce in modo irreversibile il legame tra ADP e il recettore di superficie P2Y₁₂. Il copidogrel è sintetizzato come profarmaco e l'85% viene inattivato a livello intestinale grazie all'azione delle esterasi mentre il restante 15% viene metabolizzato dal citocromo P450 a livello epatico nel metabolita attivo (3). È stato dimostrato che

dopo una singola dose orale, il clopidogrel induce inibizione piastrinica due ore dopo la somministrazione, anche se l'esordio dell'effetto farmacologico è piuttosto lento a stabilirsi, per cui viene solitamente impiegata una dose di carico tra 300 e 600 mg, seguita da una dose di mantenimento di 75 mg/die. Con le dosi di mantenimento giornaliere, senza una prima dose di carico, si ottiene una progressiva inibizione piastrinica che risulta pari al 25-30% al secondo giorno di trattamento, con il raggiungimento di livelli stazionari (50-60% di inibizione) entro 4-7 giorni. Il beneficio clinico della duplice antiaggregazione ASA e clopidogrel è stato dimostrato da ampi studi multicentrici, randomizzati e controllati: CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) studio condotto su 12.562 pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA), angina instabile o con infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI); PCI-CURE (Percutaneous Coronary Intervention CURE) e CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) in pazienti sottoposti a PCI; COMMIT (Clopidogrel and metoprolol in myocardial Infarction Trial) e CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy - Thrombolysis In Myocardial Infarction 28) in pazienti con infarto del miocardico con sopraslivellamento del tratto ST(STEMI). Tuttavia, in pazienti con patologie cardiovascolari stabili o pazienti asintomatici con più fattori di rischio cardiovascolari, lo studio CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, management and Avoidance) ha dimostrato che la duplice antiaggregazione Clopidogrel più ASA non era significativamente più efficace della sola aspirina nel ridurre il tasso di infarto del miocardio, ictus o morte per cause cardiovascolari, inoltre, aumentava il rischio di sanguinamento

da moderato a grave. Ciò ha portato allo sviluppo di nuovi antagonisti P2Y₁₂ e altri agenti antiplastrinici (5).

Prasugrel

Il prasugrel, (Effient; Lilly/Daiichi Sankyo) come il clopidogrel, è un farmaco appartenente alla classe delle tienopiridine ed è un antagonista specifico ed irreversibile del recettore piastrinico dell'ADP P2Y₁₂. Come il clopidogrel è un profarmaco ma necessita di un minor numero di processi epatici per essere convertito a farmaco attivo (nello specifico sono necessari 2 processi metabolici per il clopidogrel e 1 per il prasugrel). Dopo somministrazione orale, l'assorbimento e il metabolismo di prasugrel sono rapidi e più efficienti rispetto al clopidogrel e il picco di concentrazione plasmatica del metabolita attivo viene raggiunto in circa 30 minuti. Di conseguenza, una dose di carico di 60 mg di prasugrel determina un'inibizione più rapida e potente della funzione piastrinica rispetto alla dose di carico standard del clopidogrel di 300 mg. Inoltre, una dose di mantenimento di prasugrel 10 mg al giorno determina un'inibizione della funzione piastrinica più potente e costante sia rispetto alla dose di mantenimento standard di clopidogrel di 75 mg al giorno che alla dose di clopidogrel di 150 mg al giorno.

Lo studio TRITON TIMI 38 (Trial to assess Improvement in Therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel - Thrombolysis In myocardial Infarction 38) ha documentato in una popolazione di circa 13.500 pazienti STEMI e NSTEMI affetti da SCA, una maggiore e più rapida inibizione dell'aggregazione piastrinica (con dose di carico di 60 mg, seguita da dose di mantenimento di 10 mg/die) rispetto a quella ottenuta con il clopidogrel. L'endpoint primario combinato, morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico

ed ictus, si è ridotto del 20% nei soggetti randomizzati al trattamento antiaggregante con prasugrel; è stata osservata però una maggior prevalenza di emorragie maggiori e fatali nel gruppo in trattamento con prasugrel, in un sottogruppo di pazienti a maggior rischio di sanguinamento: soggetti con precedente attacco ischemico transitorio/ictus ischemico, soggetti di età >75 anni e soggetti di peso corporeo <60 kg (6).

Ticagrelor

Il ticagrelor è un farmaco appartenente alla classe delle ciclopentiltriazolopiridine, ha una struttura simile all'ADP ed è in grado di interferire in modo reversibile con il recettore P2Y₁₂. Il ticagrelor a differenza delle tienopiridine non impedisce il legame dell'ADP al recettore P2Y₁₂ ma induce una sua modifica conformazionale mantenendolo in uno stato inattivo (3). Il ticagrelor non richiede alcuna attivazione metabolica e raggiunge la concentrazione plasmatica di picco dopo 1,5-2 ore dalla somministrazione.

Lo studio PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes), studio multicentrico randomizzato in doppio cieco ha confrontato ticagrelor (dose di carico di 180 mg in unica somministrazione, seguita dalla dose di mantenimento di 90 mg x 2 volte/die) e clopidogrel (dose di carico di 300-600 mg e successiva di mantenimento di 75 mg/die) nella prevenzione di eventi cardiovascolari in 18.624 pazienti STEMI e NSTEMI con SCA. Dopo 12 mesi, l'endpoint primario (morte per cause vascolari, infarto del miocardio o ictus) si verificava nel 9,8% dei pazienti che ricevevano ticagrelor, rispetto all'11,7% in quelli che ricevevano clopidogrel. Il tasso di mortalità per tutte le cause risultava essere ridotto dopo trattamento con ticagrelor (4,5% versus 5,9% con clopidogrel; P<0.001) mentre tra i due

gruppi non si osservava nessuna differenza significativa nell'incidenza totale di sanguinamenti maggiori (11,6% and 11,2%, rispettivamente. $P=0,43$) ma con aumento dell'incidenza di emorragie maggiori non correlate a bypass aorto-coronarico nel gruppo trattato con ticagrelor (4.5% versus 3,8%; $P=0,03$) (7).

Inibitori delle fosfodiesterasi/ bloccanti del riassorbimento dell'adenosina

Il dipiridamolo è un derivato della piridopirimidina con proprietà antiaggreganti e vasodilatatrici è un farmaco sintetizzato oltre 50 anni fa e presenta attività antiplastrinica mediante un duplice meccanismo d'azione: inibizione delle fosfodiesterasi, (enzimi che degradano l'AMP ciclico intrapiastrinico) e blocco del riassorbimento dell'adenosina. Entrambi i meccanismi determinano un aumento dei livelli di AMP ciclico intrapiastrinico che inibiscono la trasduzione del segnale.

La formulazione (dipiridamolo 200 mg +ASA 25 mg) Aggrenox Boehringer Ingelheim è stato approvato dalla FDA sulla base dei risultati ottenuti dallo studio ESPS-2 (European Stroke Prevention Study 2) e ESPRIT (European Stroke Prevention Reversible Ischemia Trial) nella prevenzione dello stroke. Tuttavia, dallo studio PROFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) è emerso che l'Aggrenox non era superiore al copidrogrel nel trattamento dell'ictus ricorrente (5).

Antagonisti del recettore PAR-1

Gli antagonisti del recettore PAR-1 sono una classe di farmaci in grado di inibire l'aggregazione piastrinica indotta dalla trombina. Tra le varie molecole, il vorapaxar, ha superato le varie fasi di sperimentazione clinica ed è stata registrata nel 2014 dall'EMA per l'uso clinico come terapia

aggiuntiva a quella standard (ASA o ASA più tienopiridine) per la prevenzione degli eventi ischemici aterotrombotici in pazienti con precedente infarto del miocardio o con arteriopatia periferica. Il vorapaxar attivo per via orale è rapidamente assorbito ed è dotato di un'elevata biodisponibilità (>90%), blocca il recettore PAR-1 in maniera reversibile, ma con un tempo di dissociazione dal recettore molto prolungato, che porta ad una durata dell'effetto antiaggregante piastrinico di oltre 72 ore. (5) (*Figura 1*)

ANTICOAGULANTI

Introduzione

Gli anticoagulanti rappresentano un gruppo di farmaci capaci di rallentare o interrompere il processo della coagulazione. Sono costituiti da un gruppo eterogeneo di molecole che prevengono la formazione della fibrina e conseguentemente quella del trombo. Gli anticoagulanti possono essere suddivisi in diretti (DOAC), che bloccano direttamente i fattori della coagulazione, ed indiretti (antagonisti della vitamina K o AVK) che inducono il blocco della sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti. Appartengono a questa classe i 4-idrossi-cumarinici quali il warfarin, più largamente impiegato nella pratica clinica, l'acenocumarolo, il fenprocumone e i derivati dell'1,3-indadione (fludione e fenindione) meno utilizzati nella pratica clinica (*Figura 1*).

Anticoagulanti orali indiretti:

Antagonisti della vitamina K (AVK)

Gli Antagonisti della vitamina K (AVK) sono farmaci derivati dalla cumarina scoperti più di 80 anni fa e comprendono sostanzialmente tre molecole: il warfarin e l'acenocumarolo e il fenprocumone.

Il warfarin è il farmaco principalmente

utilizzato in Italia e nel resto del mondo, mentre il fenprocumone e l'acenocumarolo sono utilizzati principalmente nei paesi europei.

La caratteristica comune di questi farmaci è che non hanno effetto diretto sui fattori della coagulazione ma agiscono a livello epatico come antagonisti della vitamina K, inibendo in modo competitivo la subunità 1 del complesso Vitamina K epossido reductasi (*VKORC1*) e di conseguenza bloccano negli epatociti la riduzione della vitamina K-epossido a vitamina K.

Gli AVK impediscono quindi la gamma-carbossilazione dei fattori vitamina K dipendenti quali il fattore II, VII, IX, X, già sintetizzati dalle cellule epatiche. La carbossilazione è indispensabile per l'attività biologica dei fattori della coagulazione ed è proporzionale alla dose di farmaco assunta. Inoltre, la vitamina K funge da cofattore per le proteine anticoagulanti quali la proteina C, S e Z, influenzando quindi la regolazione del sistema pro-anticoagulante (8).

Farmacocinetica e farmacodinamica degli AVK

La farmacocinetica e la farmacodinamica degli AVK sono influenzate sia da fattori genetici che alimentari, alcuni dei quali possono provocare alterazioni significative dell'attività anticoagulante, che possono tradursi in un aumento del rischio trombotico ed emorragico.

I fattori genetici responsabili delle alterazioni degli AVK sono costituiti principalmente da varianti alleliche dei geni dei citocromi coinvolti nel metabolismo delle molecole e del gene del complesso *VKORC1*. La dieta costituisce il principale fattore interferente con l'azione degli AVK, infatti, l'apporto di vitamina K con la dieta, rappresenta una delle principali alterazioni degli effetti della terapia nei pazienti in trattamento cronico con AVK.

Particolare attenzione va posta agli alimenti quali verdure a foglie verdi e larghe, broccoli, carciofi, lattuga, cavoletti di Bruxelles, spinaci, pesto alla genovese e carni quali il fegato.

Dopo somministrazione orale, gli antagonisti della vitamina K vengono rapidamente assorbiti dallo stomaco e dall'intestino tenue. Warfarin, acenocumarolo e fenprocumone sono presenti in circolo quasi completamente legati a proteine plasmatiche, soprattutto all'albumina (> 98%) e solo la frazione libera è quella farmacologicamente attiva. I meccanismi di eliminazione dei tre farmaci differiscono notevolmente e sono enanti selettivi.

Il fenprocumone ha un'emivita più lunga, compresa tra 80 e 270 ore, mentre l'emivita dell'acenocumarolo e warfarin è di 8-24 ore e 35-45 ore rispettivamente (8).

Warfarin

Il warfarin è una miscela racemica 50:50 di due isomeri attivi: gli enantiometri R- ed S-warfarin.

La molecola altamente solubile in acqua viene rapidamente assorbita nel tratto gastrointestinale raggiungendo la massima concentrazione nel siero dopo circa 90 minuti e ha un'elevata biodisponibilità con una emivita media di circa 40 ore.

Poiché il warfarin circola quasi completamente legato all'albumina, la porzione libera di warfarin è molto variabile tra i pazienti, aumenta linearmente con la diminuzione delle concentrazioni sieriche di albumina ed è indipendente dalle concentrazioni sieriche di warfarin. Non sono state segnalate differenze nei tassi di assorbimento o biodisponibilità per R- e S-warfarin. Una singola dose orale di warfarin viene eliminata con una cinetica di primo ordine e i metaboliti vengono recuperati nelle urine e nelle feci (80 % e 20%, rispettivamente). I due enantiometri hanno un diverso tem-

po di emivita, quella dell'S-warfarin è più breve (24-33 ore) di quella dell'R-warfarin (35-58 ore) e la clearance plasmatica dell'enantiomero S è maggiore (0,10-1,0 L/h) rispetto a quella dell'enantiomero R, e diverso effetto anticoagulante, l'S-warfarin è da 2 a 4 volte più potente dell'R-warfarin. Infine i due enantiomeri hanno diverse vie cataboliche: il principale enzima coinvolto nel metabolismo del warfarin è il CYP2C9, che metabolizza in particolare l'S-warfarin (>90%), mentre altri CYP, quali CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19 e CYP3A4, sono più coinvolti nell'idrossilazione dell'enantiomero R (9).

Acenocumarolo

L'acenocumarolo ha una biodisponibilità assoluta dopo somministrazione orale di almeno il 60% e una concentrazione plasmatica libera molto bassa (1,3%). L'acenocumarolo viene escreto sia nelle urine (65%) che nelle feci (35%) e <1% della dose somministrata per via orale viene recuperata come composto originario nelle urine o nelle feci. La clearance plasmatica dell'S-acenocumarolo è molto più alta di quella dell'R-acenocumarolo (28,5 vs 1,9 L/h). Pertanto, l'emivita dell'S-acenocumarolo è molto più breve di quella dell'R-acenocumarolo (1,8 vs 6,6 ore). L'acenocumarolo viene trasformato in 6-, 7- e 8-idrossiacenocumarolo e due alcoli diastereomerici, amino- e acetamido acenocumarolo e il metabolita 8-idrossi è prodotto in misura minore rispetto agli altri metaboliti idrossilici (8).

Fenprocumone

Il fenprocumone non viene metabolizzato completamente infatti dopo l'assunzione di una singola dose orale, circa il 40% viene escreto come composto originario e il 60% come metabolita idrossilato. L'eliminazione segue una cinetica di primo ordine e

avviene sia attraverso le urine che le feci approssimativamente al 65% e al 35%, rispettivamente.

Nell'uomo, il fenprocumone viene metabolizzato a 4', 6-, 7- e 8-idrossifenprocumone, e 7-idrossifenprocumone è il metabolita quantitativamente più importante, seguito da 4'- e 6-idrossifenprocumone.

Il fenprocumone e i suoi metaboliti 6- e 7-idrossilati vengono eliminati principalmente come glucuronidi, mentre il 4'-idrossifenprocumone viene eliminato in proporzioni uguali come le forme glucuronidate e libere (8).

Considerazioni cliniche sugli AVK

Gli AVK sono anticoagulanti attivi per via orale autorizzati in tutto il mondo per l'utilizzo a lungo termine. I vantaggi nell'utilizzo degli AVK riguardano il loro costo di acquisto molto basso e la grande esperienza dei medici nella loro gestione; tuttavia, hanno importanti limitazioni che vanno a neutralizzare il vantaggio economico. Gli AVK hanno un meccanismo d'azione iniziale lento, una finestra terapeutica ristretta e un effetto anticoagulante imprevedibile che deriva dalle molteplici interazioni con i cibi, farmaci e fattori genetici che influenzano sia il metabolismo del farmaco (CYP2C9) che il bersaglio dell'azione (VKORC1). Gli effetti anticoagulanti imprevedibili richiedono un monitoraggio di routine della coagulazione e un aggiustamento della dose per mantenere il rapporto internazionale normalizzato (INR) entro l'intervallo *target*. Prima dell'inizio della terapia con anticoagulanti orali è necessario eseguire esami ematochimici di controllo della coagulazione attraverso i quali, con una buona anamnesi ed un corretto esame obiettivo, è possibile verificare se siano presenti difetti della coagulazione che potrebbero rendere più rischioso un trattamento con AVK, specie in presenza

di alterazione della funzionalità epatica o renale ecc. Il *range* terapeutico dei valori dell'INR è stato stabilito empiricamente, ed è costituito da quelle dosi che riducono la morbilità per malattia tromboembolica con il minimo possibile aumento di rischio emorragico, che per la maggior parte delle indicazioni è compreso tra 2 e 3, mentre in presenza di protesi valvolari cardiache meccaniche di vecchia generazione o mitraliche è compreso tra 2.5-3.5; Infine è importante la valutazione di eventuali malfunzionamenti, diete incongrue, alterazioni della funzionalità epatica, associazione con altri farmaci che possono causare interferenze di tipo farmacocinetico o farmacodinamico specie nel soggetto anziano dove, a causa di frequenti poli patologie, vengono somministrati contemporaneamente più farmaci (8).

Anticoagulanti Orali Diretti (DOAC)

Sebbene efficaci, la necessità di aggiustamento della dose e il monitoraggio frequente dei parametri emocoagulativi rendono gli AVK farmaci di difficile controllo con un livello di sicurezza più o meno accettabile. Ne consegue che una cospicua percentuale di pazienti, soprattutto avanti negli anni, con difficoltà di aderenza alla terapia e scarsa compliance, non ricevono una adeguata copertura anticoagulante e tra questi soprattutto gli anziani che presentano fibrillazione atriale permanente e malattia tromboembolica venosa.

L'intensa attività di ricerca ha permesso negli ultimi anni lo sviluppo di nuovi anticoagulanti orali con un profilo farmacocinetico più prevedibile e un ampio *range* terapeutico che consente la somministrazione di un dosaggio fisso senza la necessità del monitoraggio dei parametri emocoagulativi. Pertanto, sono state studiate nuove molecole tra quali gli inibitori diretti della trombina (dabigatran) e del fattore

Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) (10) (*Figura 1*).

Dabigatran

Il dabigatran, nome commerciale Pradaxa (Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany), è stato approvato nel 2010 dall'FDA sulla base dei risultati ottenuti dallo studio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy) che confrontava gli effetti del dabigatran rispetto al warfarin (11). Il dabigatran è una molecola di basso peso molecolare che agisce come inibitore selettivo, diretto e reversibile della trombina (FIIa) ed è indicato per ridurre il rischio di ictus ed embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV). Il dabigatran è una piccola molecola sintetica prodotta come profarmaco, il dabigatran etexilato, che viene rapidamente trasformato in dabigatran dopo somministrazione orale e trasformazione epatica. La biodisponibilità del dabigatran dopo somministrazione orale è bassa (6-7%) ed è indipendente dalla dose del profarmaco. Il farmaco è attivato da numerose esterasi plasmatiche e non necessita dell'azione del citocromo P450, pertanto presenta basse interazioni farmacologiche ed alimentari. Una volta convertito a dabigatran il profarmaco e i metaboliti intermedi persistono nel plasma per circa 2 ore dall'ingestione. La concentrazione plasmatica di picco si raggiunge dopo 1,5-2 ore e l'emivita è di circa 12-14 ore. La principale via di eliminazione del dabigatran è il rene (80%) e di conseguenza nei pazienti con insufficienza renale moderata può essere opportuna una riduzione del dosaggio. Il farmaco è controindicato in caso di danno renale severo. Numerosi studi hanno confrontato gli effetti del dabigatran rispetto a quelli del warfarin. Di questi, lo studio RE-LY ha dimostrato che il dabigatran, somministrato alla dose di 110

mg, presentava tassi di ictus ed embolia sistemica simili a quelli del warfarin, inoltre i pazienti in trattamento con dabigatran presentavano una riduzione del tasso di emorragie maggiori. Gli stessi autori hanno inoltre dimostrato che la somministrazione di dabigatran alla dose di 150 mg era associato ad una riduzione dei tassi di ictus ed embolia sistemica rispetto al warfarin, ma con tassi simili di emorragia maggiore. Questi risultati suggeriscono che la dose del dabigatran deve essere modulata in relazione al profilo di rischio del paziente.

Rivaroxaban

Il rivaroxaban, nome commerciale Xarelto (Bayer HealthCare, Leverkusen, Germania), è il secondo DOAC approvato dalla FDA nel 2008 sulla base dei risultati ottenuti dallo studio ROCKET AF che confrontava gli effetti del rivaroxaban rispetto al warfarin in pazienti con FANV (12).

Il rivaroxaban è un derivato dell'ossazolidinone ed è un inibitore diretto e selettivo del Fattore X attivato (FXa) della coagulazione. Il FXa svolge un ruolo cruciale nella cascata della coagulazione poiché collega la via intrinseca ed estrinseca.

Il rivaroxaban è un composto non basico somministrabile per via orale che viene rapidamente assorbito attraverso la mucosa del tenue prossimale ed ha un'elevata biodisponibilità (60%-80%) indipendente dai pasti per la dose da 10 mg, mentre nelle formulazioni da 15 e 20 mg va assunto con il cibo proprio per avere una biodisponibilità prossima al 100%.

È noto che la farmacocinetica del rivaroxaban è dose dipendente, con Cmax che si osserva dopo 2,5-4 ore dalla somministrazione orale. Il metabolismo di questo farmaco avviene nel fegato, principalmente tramite l'isoenzima CYP3A4 e la sua emivita è di circa 7 ore (4-7 ore). Il rivaroxaban è indicato nella prevenzione del

tromboembolismo venoso dopo chirurgia ortopedica elettiva per protesi di anca o ginocchio, per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto, per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FANV con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età >75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o TIA, vasculopatia periferica.

Il rivaroxaban insieme con ASA o clopidogrel o ticlopidina, è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo SCA con biomarcatori cardiaci elevati, può inoltre essere somministrato insieme con ASA per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti, ad alto rischio di eventi ischemici, che presentano coronaropatia o arteriopatia periferica sintomatica (studio COMPASS). Non è raccomandato l'uso di questa molecola in pazienti con clearance della creatinina <15 ml/min ed inoltre è controindicato nei pazienti con patologie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente significativo, compresi i pazienti cirrotici con Child Pugh B e C.

Apixaban

Apixaban è il terzo DOAC approvato dalla FDA, nel 2011 sulla base dei risultati di ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). (13) Il nome commerciale di apixaban è Eliquis (Bristol-Myers Squibb New York, NY, USA) ed è un altro inibitore diretto e reversibile del FXa, della coagulazione. La sua biodisponibilità è di circa il 66% e il picco plasmatico dopo assorbimento orale è raggiunto in circa 3 ore con una emivita di circa 7-12 ore; tuttavia, rispetto agli altri DOAC apixaban ha la clearance renale minore (25%).

Il farmaco è assorbito dal tratto gastroenterico a livello dell'intestino tenue distale e colon ascendente e metabolizzato per due terzi nel fegato, sia dal citocromo sia in maniera citocromo indipendente, mentre un terzo è eliminato immodificato nelle urine. I cibi non interferiscono con l'assorbimento del farmaco e altri farmaci non interagiscono con l'apixaban, per cui l'effetto anti-coagulante non è variabile.

Nello studio ARISTOTLE, studio randomizzato in doppio cieco in cui sono stati arruolati 18.201 pazienti con FANV, l'apixaban è stato confrontato con warfarin. L'*outcome* primario era il tasso di ictus (embolia ischemica o emorragica o sistemica) nei pazienti trattati con warfarin rispetto a quelli trattati con apixaban. Gli autori hanno concluso che l'apixaban era superiore al warfarin nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con FANV (1,27% all'anno rispetto all'1,60% nel gruppo warfarin).

Inoltre, gli autori hanno riscontrato un tasso di ictus emorragico dello 0,24% all'anno nel gruppo apixaban rispetto allo 0,47% all'anno nel gruppo warfarin (13).

Edoxaban

Edoxaban è stato sviluppato da Daiichi Sankyo (Daiichi Sankyo Company, Ltd., Tokyo, Giappone) e i nomi commerciali sono Savaysa e Lixiana ed è stato approvato dalla FDA nel gennaio 2015 per la prevenzione dell'ictus e delle embolie sistemiche. Molecola di piccole dimensioni, ha una biodisponibilità di circa il 45% con scarso legame con le proteine e quindi teoricamente potrebbe essere rimosso mediante trattamento dialitico. La molecola viene metabolizzata principalmente tramite il citocromo CYP3A4, l'emivita è di 9-11 ore ed il 35% viene escreto per via renale. Le specifiche indicazioni sono prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pa-

zienti adulti affetti da FANV, con uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, precedente ictus o TIA; inoltre trattamento della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare e prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti emodinamicamente stabili (10).

Conclusioni e prospettive future

Lo sviluppo di una nuova classe di anticoagulanti, paragonabili e talvolta superiori in termini di efficacia e sicurezza agli AVK, offre una valida alternativa ai farmaci tradizionali e garantisce un trattamento sanitario adeguato anche alle persone non eleggibili alla terapia con antagonisti della vitamina K.

I DOAC sono stati approvati per varie indicazioni quali la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti adulti con FANV, il trattamento della TVP e dell'EP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti.

Esistono varie controindicazioni all'uso dei DOAC, quali: sanguinamento clinicamente significativo, condizioni che possono essere associate a sanguinamento maggiore, malattia epatica e fattori di rischio aggiuntivi che possono aumentare il rischio di sanguinamento, come altri anticoagulanti, inibitori piastrinici e farmaci antinfiammatori non steroidei. Per alcune condizioni, i DOAC devono essere prescritti con cautela e in dosaggi diversi in base all'età, al peso e alla funzione renale.

I DOAC presentano diversi vantaggi rispetto agli AVK nella prevenzione e nel trattamento di pazienti con una predisposizione alla FA, TVP, EP e ictus. Questi vantaggi sono l'assenza di interazioni alimentari, poche interazioni farmacologiche forti, un rapido inizio d'azione, un breve tempo di dimezzamento e assenza della necessità

di monitoraggio frequente di laboratorio. Nonostante i suddetti vantaggi dei DOAC rispetto agli AVK, questi farmaci non sono ideali perché il loro uso è limitato o controindicato in alcune circostanze. Ad esempio, nessuno dei DOAC diretti è approvato per l'uso durante la gravidanza o nei neonati e nei bambini. Ulteriori svantaggi dei DOAC rispetto agli AVK sono legati al costo elevato. L'emivita breve dei DOAC può essere considerata sia un vantaggio che uno svantaggio. Uno dei vantaggi può essere nella chirurgia d'urgenza e nei casi di sanguinamento dovuto all'accumulo di farmaco nel sangue, mentre la breve emivita è uno svantaggio se il paziente si dimentica di assumere il farmaco.

Bibliografia

1. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2373-2383.
2. Baigent C, Sudlow C, Collins R, Peto R. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J.* 2002; 324: 71-86.
3. Michelson AD. P2Y₁₂ Antagonism promises and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28.
4. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: The clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-629.
5. Michelson AD. Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9: 154-169.
6. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723-731.
7. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1045-1057.
8. Stehle S, Kirchheiner J, Lazar A, Fuhr U. Pharmacogenetics of oral anticoagulants: A basis for dose individualization. *Clin Pharmacokinet.* 2008; 47: 565-594.
9. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 2001; 40: 587-603.
10. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: Their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 967-977.
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139-1151.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 883-891.
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ V, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 ;365: 981-992.