

LE MALATTIE TROMBOTICHE E I CRITERI DI SCELTA DEI FARMACI

a cura dell'AGIFAR Foggia

NELLA SECONDA PARTE DI QUESTA RUBRICA DEDICATA ALL'AGGIORNAMENTO PROFESSIONALE SULLE TERAPIE ANTITROMBOTICHE, TRATTA DA UN ATTENTO LAVORO DI ANALISI DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA CONDOTTO DA AGIFAR FOGGIA E DAL COLLEGA ALBERTO LEPORE, ENTREREMO NEL MERITO DELLE PATOLOGIE CORRELATE ALLA COAGULAZIONE, INIZIANDO A VALUTARE I CRITERI E LE LINEE GUIDA CHE PERMETTONO ALLO SPECIALISTA DI SCEGLIERE LA PIÙ APPROPRIATA TERAPIA A SECONDA DEL SINGOLO PAZIENTE E DEI RISCHI DI COMPLICANZE.

DAL PROSSIMO NUMERO INIZIEREMO AD APPROFONDIRE L'AZIONE DI SINGOLI FARMACI ANTICOAGULANTI ATTUALMENTE DISPONIBILI E DEL LORO UTILIZZO IN TERAPIA. AD INIZIARE DALL'EPARINA

Nel mondo occidentale, le patologie trombotiche sono la causa principale di morbilità e mortalità. I disturbi trombotici coinvolgono non solo il cuore e i vasi sanguigni, ma anche 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 invece rappresentate da: trombosi venosa

profonda, tromboembolia arteriosa e malattie vascolari periferiche. Nei polmoni, la patologia più importante è l'embolia polmonare; mentre 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. In questo articolo 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.



LE MALATTIE TROMBOTICHE

La trombosi arteriosa generalmente è una complicanza della arteriosclerosi. Essa deriva da alterazioni dismetaboliche e colpisce principalmente le arterie di medio e piccolo calibro. Le placche lipidiche, poste a livello delle stenosi o delle biforcazioni arteriose, sono costituite da monociti, cellule muscolari lisce, lipidi e detriti cellulari necrotici, rivestiti da una capsula fibrosa. Le placche sono suscettibili di fessurazione o di rottura, con conseguente esposizione del materiale trombogenico, stimolante il fattore tissutale che induce così la risposta piastrinica. Il coagulo piastrinico, favorito dalla deposizione di fibrina, detto trombo occlusivo, è la principale causa dell'ischemia coronarica e della vasculopatia cerebrale. La trombosi venosa profonda (TVP) invece, interessa principalmente il circolo profondo degli arti e spesso sfocia o in una insufficienza valvolare venosa debilitante o in edema cronico (sindrome post-trombotica) o in eventi embolici polmonari fatali. La sua eziologia è multifattoriale: età, immobilizzazione per più di tre giorni, gravidanza e puerperio, interventi chirurgici maggiori nelle precedenti 4 settimane, lunghi viaggi in macchina o in aereo, neoplasie maligne, malattie mieloproliferative, vasculiti, l'abuso di droghe.

La formazione ed estensione del trombo deriva da uno sbilanciamento nel processo di controllo dell'equilibrio emodinamico tra trombogenesi e meccanismi protettivi. Il trombo venoso è frutto dell'attivazione della coagulazione, in una in un'area ridotta del flusso ematico. Si forma con la stessa modalità del trombo arterioso, ma con la differenza che il coagulo è costituito da filamenti di fibrina molto lunghi che involuppano gli eritrociti. I segni e i sintomi della TVP sono correlati al grado di ostruzione del vaso venoso e all'infiammazione della parete dello stesso. L'edema unilaterale è il segno più specifico; il dolore è ascrivibile al 50% dei pazienti; il segno di Homan, storicamente evocativo della TVP, ovvero il dolore alla dorsiflessione forzata del piede, è presente in meno di un terzo dei pazienti; la dolorabilità al tatto è presente nel 75%, ma non è un segno specifico; l'embolia polmonare colpisce il 10% dei pazienti. Si possono inoltre riscontrare, non costantemente nella sede colpita dalla TVP, ipertermia o eritema; ectasie e infiammazione del circolo sottocutaneo sono anch'essi segni non costanti di tromboflebiti superficiali. Infine phlegmasia alba dolens, ovvero arto pallido con polsi iposfigmici da spasmo arterioso, ma edematoso con petecchie e distensione del

circolo superficiale e phlegmasia cerulea dolens ovvero arto edematoso, cianotico e dolente per ischemia conseguente all'occlusione venosa, sono condizioni estreme, legate a trombosi iliaco-femorali massive. La TVP degli arti superiori o TVAS rappresenta solo il 2-5% dei casi di trombosi; è generalmente benigna, ma può complicarsi con edema cronico. La TVAS colpisce la vena ascellare e la succlavia fino al suo ingresso nel torace, coinvolgendo le vene distali dell'arto e le vene superficiali. Le cause possono essere differenti, fra esse si annoverano la compressione costo clavicolare, dovuta ad un difetto anatomico; l'intensa attività fisica degli arti superiori il posizionamento di pacemaker; stenosi di fistole dialitiche; infiltrazioni o compressioni di natura maligna; cateteri venosi centrali. La trombosi delle vene superficiali o tromboflebite (TFS) è una patologia molto frequente la cui causa principale sono le vene varicose. L'esame diagnostico con l'eco Doppler è necessario per escludere la TVP.

L'embolia polmonare (EP) è una complicanza della TVP. È determinata dallo stazionamento del materiale trombotico nelle biforcazioni della arteria polmonare e delle branche lobari o dall'occlusione dei piccoli vasi periferici. Gli emboli polmonari generalmente sono multipli e coinvolgono principalmente i lobi inferiori. Il quadro clinico che ne deriva è di scompenso emodinamico, con dolore toracico, tosse, emottisi, febbre e dispnea. Frequentemente si osservano tachipnea e tachicardia. Patologie più rare sono la coagulazione intravascolare disseminata (CID) e la porpora trombotica o trombocitopenia (PTT). La CID è una manifestazione di patologie sottostanti quali un'infezione sistemica che dà luogo alla cascata delle citochine (sepsi, traumi maggiori, etc.); il rilascio di materiale procoagulante (tumori solidi, emopatie maligne, distacco di placenta, embolia da liquido amniotico etc.), anomalie vascolari come gli aneurismi dell'aorta o emangiomi giganti. È caratterizzata da un'attivazione sistemica della cascata della coagulazione, con conseguente formazione di trombi disseminati nel microcircolo e insufficienza multiorgano.

I segni sono la presenza di petecchie ed ecchimosi diffuse, dovute alla diminuzione dei trombociti. La PTT è una malattia rara, denominata anche sindrome di Moschcowitz, caratterizzata da una pentade di manifestazioni cliniche: anemia emolitica, microangiopatia, porpora trombocitopenica, disturbi neurologici, febbre e insufficienza renale.

La fibrillazione atriale - Una condizione patologica che richiede la terapia anticoagulante è la fibrillazione atriale, la forma più comune di aritmia. La fibrillazione atriale è un ritmo atriale rapido e irregolarmente irregolare. I sintomi comprendono palpitazioni e talvolta astenia, intolleranza allo sforzo, dispnea e presincope. Spesso si formano trombi atriali, che determinano un significativo aumento del rischio di ictus embolico. La diagnosi è basata sull'ECG. Il trattamento comprende il controllo della frequenza con i farmaci che agiscono sul nodo AV, la prevenzione del tromboembolismo con la terapia anticoagulante e talvolta il controllo del ritmo con farmaci antiaritmici o la cardioversione elettrica. Si pensa che la fibrillazione atriale rifletta la presenza di molteplici onde che derivano da piccoli rientri caotici che si sostengono all'interno degli atri. Tuttavia, in molti casi, l'attivazione di un focus ectopico all'interno di strutture venose adiacenti agli atri (solitamente le vene polmonari) è responsabile sia dell'inizio che del mantenimento della fibrillazione atriale. Nella fibrillazione atriale gli atri non si contraggono e il sistema di conduzione atrioventricolare è bombardato da molteplici stimoli elettrici, provocando un'incostante trasmissione dell'impulso dagli atri ai ventricoli e una frequenza ventricolare irregolarmente irregolare, che però solitamente ricade nel range della tachicardia. La fibrillazione atriale è l'aritmia più comune riscontrata in clinica e colpisce circa 2,3 milioni di adulti negli Stati Uniti. Gli uomini e i bianchi hanno maggiori probabilità di esserne affetti rispetto alle donne e alla popolazione di colore. La prevalenza aumenta con l'età; quasi il 10% delle persone di età > 80 anni ne è affetto. La fibrillazione atriale tende a verificarsi in pazienti con disturbi cardiaci.

LA TERAPIA ANTICOAGULANTE

I farmaci antitrombotici agiscono solo su pochi e specifici siti della cascata della coagulazione. La scelta dell'appropriato anticoagulante, per un paziente affetto da disturbi della coagulazione, è effettuata sulla storia medica del paziente, sulla localizzazione del coagulo e sulla patologia da cui è affetto. Se si riscontra la necessità di dissolvere un coagulo già esistente, la terapia farmacologica prevede l'uso di agenti trombolitici attivanti l'azione del plasminogeno. Se, invece, è opportuno inibire la cascata della coagulazione, per prevenire la formazione di trombi, è necessario interagire sugli enzimi plasmatici della coagulazione, sfruttando anticoagulanti ed eparinici che inibiscano la cascata enzimatica. Un antitrombotico, per essere ottimale, deve rispettare le seguenti caratteristiche: possedere un'ampia finestra terapeutica, una rapida insorgenza d'azione e una scarsa interazione con altri xenobiotici ed alimenti. Il dosaggio di un farmaco anticoagulante è un fine bilancio, fra riduzione della morbilità e mortalità, associate ad una condizione trombotica e una minimizzazione del rischio emorragico, dovuto ad una eccessiva dose di principio attivo. Per questo motivo, i pazienti trattati con questi xenobiotici devono essere costantemente monitorati, con specifici saggi clinici di laboratorio. Il monitoraggio della terapia anticoagulante orale è condotto, principalmente, analizzando il tempo di protrombina PT. Il saggio valuta il tempo di formazione di un coagulo, in plasma citrato. I valori sono espressi in INR (International normalized ratio). In condizioni fisiologiche, in assenza di xenobiotici anticoagulanti, la formazione del coagulo avviene in 10-13 secondi, con valori INR compresi fra 0,8- 1,2. In pazienti trattati con warfarin è consigliabile avere un range di valori compreso fra 2,0-3,0. La terapia eparinica, invece, è monitorata con il test del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) che valuta i fattori II e X disattivati dall'eparina. Nei pazienti trattati con questo xenobiotico il valore di aPTT è compreso fra i 70 e i 140 sec.

Qual è il criterio di scelta fra un anticoagulante e un antiaggregante? Basandosi sulle vecchie linee guida, la scelta è condotta prendendo

in considerazione il tempo d'azione del farmaco e la sede del danno vasale; la terapia antiaggregante è la più tempestiva e ideale per i vasi arteriosi; la terapia anticoagulante, invece, è ideale per i vasi venosi in cui è più facile riscontrare la triade di Virchow. Le nuove linee guida adottate dalla Società Europea di Cardiologia, dall'American College of Cardiology e dall'American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, prevedono l'impiego di un calcolo preventivo statistico: il CHA₂DS₂-VASc che analizza vari aspetti legati intimamente con l'alterazione della coagulazione sanguigna, dando un differente grado di punteggio (tabella 1).

Tabella 1: CHA₂DS₂-VASc

Acronimo	Patologia	Punteggio
C	Insufficienza cardiaca congestizia o di disfunzione sistolica ventricolare	1
H	Iperensione: pressione costantemente superiore a 140/90 mmHg o ipertensione già in trattamento	1
A ₂	Età ≥ 75 anni	2
D	Diabete mellito	1
S ₂	Ictus precedente o trombo embolia o TIA (attacco ischemico transiente)	2
V	Malattia vascolare (patologie delle arterie periferiche, infarto del miocardio, placca aortica)	1
UN	Età tra i 65-74 anni	1
Sc	Sesso (ovvero sesso femminile)	1

Il CHA₂DS₂-VASc consente così di dare un punteggio che permette non solo di scegliere la giusta terapia farmacologica, ma anche di valutare il rischio di stroke o di ictus cerebrale, così come riportato nella specifica tabella 2.

Tabella 2: Punteggio CHA₂DS₂-VASc e rischio di stroke

Punteggio CHA ₂ DS ₂ -VASc	% rischio di stroke
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4,0
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	12,5
9	15,2

Con un punteggio basso, pertanto, la terapia farmacologica ideale è quella dell'anticoagulante. Con un punteggio elevato, invece, è preferibile selezionare un antiaggregante (tabella 3).

TERAPIA ANTITROMBOTICA

Tabella 3: Punteggio CHA₂DS₂-VASc

Punteggio	Rischio stroke	Terapia anticoagulante	Xenobiotici
Uomini con punteggio pari a 0 o donne con punteggio pari a 1	basso	Nessuna terapia anticoagulante	
Uomini con un punteggio a 1	basso	Sarebbe necessario pensare ad una terapia anticoagulante	Antagonisti della vitamina K o NOA
Punteggio ≥ 2	moderato	È necessaria la terapia anticoagulante	Antagonisti della vitamina K o NOA

Infine per valutare l'efficacia della terapia anticoagulante ed evitare o ridurre il rischio di sanguinamenti maggiori si utilizza un ulteriore indice predittivo statistico: lo HAS-BLED score (tabella 4). I soli indici predittivi, però, non bastano per selezionare la corretta terapia antitrombotica. Dalle sperimentazioni in campo medico e dalle meta-analisi condotte sulla vastissima letteratura scientifica, è stato possibile costruire delle linee guida internazionali per la corretta scelta terapeutica, ribadendo necessariamente che la risposta allo xenobiotico non è standardizzabile ma è individuale. In cardiologia l'utilizzo degli antiaggreganti e degli anticoagulanti è previsto per la prevenzione primaria, la fibrillazione atriale, la cardiopatia ischemica, le arteriopatie cerebrali e periferiche, nell'embolia polmonare, nei porta-

tori di protesi valvolari cardiache nelle indicazioni minori (trombosi intracardiache etc.). Per la prevenzione primaria, secondo il Position paper della società americana di diabetologia (Circulation 2010; 121:2694-2701) dal titolo "Aspirin for primary prevention of cardiovascular event in people with diabetes", l'uso della cardioASA a basse dosi (75-160 mg/die) è raccomandato in pazienti diabetici con alto profilo di rischio cardiovascolare, (CV>10% in dieci anni) e con basso rischio emorragico (storia di ulcera peptica, sanguinamenti GI, terapia concomitante con FANS, anticoagulanti). Per la fibrillazione atriale, secondo le linee guida ESC del settembre 2010 la terapia prevede l'uso di anticoagulanti per ridurre il rischio tromboembolico: anticoagulanti classici (TAO), cardioASA (75-325 mg), inibitori

Tabella 4: HAS-BLED score

Acronimo	Patologia	Punteggio
H	Iperensione incontrollata > 160 mmHg	1
A	Funzione renale anormale Funzione epatica anormale	1 1
S	Stroke	1
B	Sanguinamento maggiore (già clinicamente accertato o predisposizione)	1
L	Valori instabili di INR	1
E	Eta ≥ 65	1
D	Etilismo Farmaci induttori del sanguinamento maggiore (FANS agenti antiaggreganti)	1 1

PIÙ SALUTE, PIÙ BENESSERE CON



BIOTON®

ENERGIA NATURALE



BIOTON® è una linea di integratori pensati per chi ama vivere ogni momento con vitalità e passione. Prodotti creati con ingredienti naturali ad azione adattogena, dedicati a uomini e donne che cercano il benessere attraverso l'equilibrio della propria energia fisica e mentale.

 
QUALITÀ FARMACEUTICA PRODOTTO IN ITALIA



PER UNA VITA BUONA!



COSMOFARMA®
EXHIBITION



Venite a trovarci a **COSMOFARMA BOLOGNA** dal 17 al 19 Aprile presso lo Stand C 27, nel Padiglione 26: Festeggeremo assieme i 100 ANNI dell'Azienda.

SELLA

www.bioton.it

 www.facebook.com/biotonsella
 www.instagram.com/bioton_integratori
#perunavitabuona

TERAPIA ANTITROMBOTICA

Tabella 5: terapia per la cardiopatia ischemica

	FASE ACUTA (INTRAOSPEDALIERA E PERI-PROCEDURA DI RIVASCOLARIZZAZIONE)	TERAPIA DI MANTENIMENTO
Angina stabile	EPARINA UFH oppure ENOXAPARINA oppure BIVALIRUDINA	ASA a vita CLOPIDOGREL per 1-12 mesi
SCA NSTEMI	Anti-IIb-IIIa se alto rischio e EPARINA UFH oppure ENOXAPARINA oppure BIVALIRUDINA oppure FONDAPARINUX*	ASA a vita CLOPIDOGREL/PRASUGREL per 6-12 mesi
SCA STEMI	Trombolisi oppure Anti-IIb-IIIa se alto rischio e EPARINA UFH oppure ENOXAPARINA oppure BIVALIRUDINA oppure FONDAPARINUX*	ASA a vita CLOPIDOGREL/PRASUGREL per 6 -12 mesi

*: se strategia inizialmente conservativa

della trombina e xenobiotici anti-Xa per uso orale (NAO). Il discrimen fra i TAO e i NAO deve essere calcolato sul paziente, applicando sia il CHA2DS2-VASc che lo HAS-BLED score. Per la cardiopatia ischemica, si adoperano più linee guida: ESC SCA (2007 NSTEMI, 2008 STEMI), quella della cardiopatia ischemica stabile del 2006 e infine le ESC per la rivascolarizzazione miocardica del 2010. I farmaci antitrombotici per la cardiopatia ischemica sono: i trombolitici, la calciparina e l'enoxaparina, gli anti IIb-IIIa (abiximab, tirofiban, eptifibatide), gli inibitori della trombina (bivalirudina), gli anti-Xa (fondaparinux), gli antiaggreganti piastrinici (ASA, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) (tabella 5).

Per l'attacco ischemico transitorio (TIA) e per l'ictus (stroke), si sfruttano le linee guida AHA/ASA del 2006 con aggiornamento al 2008 che prevedono l'impiego di antiaggreganti. Per le arteropatie periferiche è necessario seguire le linee guida ACC/AHA che consigliano l'impiego della ASA (75-325 mg/die), il clopidogrel (75 mg/die) e il cilostazolo (100 mg/2 volte die) per la claudicatio polpacci.

Per l'embolia polmonare la terapia farmacologica prevede, in fase acuta, l'impiego di trombolitici ed eparinici (LMWH/fondaparinux nel rischio medio- basso) e in fase cronica la terapia anticoagulante della durata di:

- 1 mese, se la causa è removibile e la TVP è distale;
- 3 mesi, seguita dalla rivalutazione del rischio/beneficio;
- a vita, in caso di neoplasie, recidive o cause non removibili.

Per i pazienti con protesi valvolari cardiache la terapia è solo quella anticoagulante e prevede una terapia cronica a vita, con protesi meccaniche o di tre mesi, per protesi biologiche. Visti i complessi e articolati criteri di scelta dei vari farmaci disponibili, dal prossimo numero inizieremo ad a interare nel merito del loro meccanismo d'azione e delle peculiarità dei singoli medicinali, ad iniziare dall'eparina, molecola storica e ancora di estrema importanza terapeutica.

L'associazione dei giovani farmacisti di Capitanata nasce con l'intento di promuovere l'unione e la connessione fra i laureandi, i neolaureati e i giovani farmacisti che si approcciano al mondo del lavoro. A.GI.FAR. è confronto, passione, formazione, amicizia. A.GI.FAR. è il cuore vivo, passionale e pulsante della categoria.

Per contatti:
agifarfoggia@gmail.com



NIAPRAZINA

LA TERAPIA GALENICA PER I DISTURBI DEL SONNO MATERIA PRIMA IN ESCLUSIVA ACEF

La niaprazina è un farmaco che **migliora la qualità del sonno**, senza influire sul risveglio fisiologico. La sua buona tollerabilità ne consente l'impiego **in ambito pediatrico e geriatrico**.

La materia prima pura può essere somministrata attraverso differenti forme farmaceutiche, personalizzabili in base alle esigenze del paziente.

ACEF SpA
Via Umbria 8/14, 29017
Fiorenzuola D'Arda (PC)
tel. +39 0523 241911 r.a.

acef@acef.it
www.acef.it

