

Anticoagulanti innovativi

DI **ARIANNA CAROLINA ROSA**, RICERCATORE
IN FARMACOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO

LORENZA RATTAZZI, DOTTORANDA IN FARMACOLOGIA
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO

ROBERTO FANTOZZI, PROFESSORE ORDINARIO
DI FARMACOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO;
SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Un panorama variegato quello dei farmaci che limitano la coagulazione del sangue. Non più solo eparine e dicumarolici: negli ultimi decenni il prontuario si è arricchito di nuovi principi attivi, che costituiscono, a volte, una vera e propria novità terapeutica

Per controbattere la tendenza a definire innovativo qualunque nuovo medicinale proposto per l'immissione in commercio è necessario adottare un'accezione più rigorosa del termine. Dopo una prima definizione di inno-

vazione terapeutica proposta nel 2001 dall'*International society of drug bulletins*, l'Aifa, nel documento *Criteri per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci* del luglio 2007, definisce innovativo un nuovo trattamento quan-

do offre al paziente benefici terapeutici aggiuntivi rispetto alle opzioni già disponibili.

Pertanto, si possono distinguere innovazioni farmacologiche (nuovo meccanismo d'azione) o tecnologiche (nuove entità chimiche o pro-



CLASSIFICAZIONE - AGGIORNATA A FEBBRAIO 2010

In uso clinico	In sperimentazione	Fase di sviluppo
Classe ATC		
Eparinici B01AB	Inibitori diretti del Fattore Xa	
Antitrombina III umana	Apixaban	III*
Bemiparina sodica	Betrixaban	II
Dalteparina sodica	YM150	II
Enoxaparina sodica	Edoxaban	III
Eparan solfato	TAK-442	II
Eparina calcica	Otamixaban	II
Eparina sodica		
Mesoglicano		III
Nadroparina calcica		III
Parnaparina sodica		
Pentosano polisolfato sodico		
Reviparina sodica		
Sulfomucopolisaccaride		
Sulodexide		
Enzimi B01AD	Inibitori indiretti del Fattore Xa	
Drotrecogin alfa [§]	Idraparinux	
Proteina C del plasma umano	Idrabioparinux	
Inibitori diretti della trombina B01AE	Inibitori diretti della trombina	
Argatroban	AZD0837	II
Bivalirudina	MCC977	II
Dabigatran etexilato		
Lepirudina		
Antagonisti della vitamina K B01AA	Antagonisti della vitamina K	
Acenocumarolo	Tecarfarin	IIb
Warfarin		
Altri antitrombotici B01AX		
Dermatan solfato		
Fondaparinux		
Rivaroxaban		

§ indicato per la terapia di associazione in adulti con sepsi grave con due o più insufficienze d'organo
* in fase di valutazione Emea

dotti ottenuti per via biotecnologica); entrambe sono definite innovazioni terapeutiche potenziali fino alla dimostrazione di una loro superiorità in termini di efficacia, sicurezza e/o compliance da parte del paziente rispetto ai trattamenti preesistenti.

Queste definizioni si riflettono sulla valutazione dell'attuale panorama degli anticoagulanti (vedi *tabella 1*), un settore in cui, negli ultimi anni, si è assistito a una notevole espansione. Infatti, se per più di cinquant'anni la terapia anticoagulante a breve e a lungo termine si è basata su eparina e dicumarolici, durante gli ultimi vent'anni il prontuario terapeutico si è arricchito con l'inserimento di eparine a basso peso molecolare, fondaparinux e inibitori diretti della trombina (argatroban, bivalirudina, lepirudina e desirudina), fino all'approvazione Emea, nel 2008, di rivaroxaban e dabigatran etexilato. In parallelo, prosegue la sperimentazione clinica di numerosi altri principi attivi.

Nel confronto tra i meccanismi d'azione (vedi *figura 2*), mentre dabigatran etexilato è il primo inibitore diretto della trombina (enzima che determina la formazione di fibrina e, quindi, del coagulo) attivo per via orale, rivaroxaban costituisce un esempio di innovazione farmacologica, identificando una nuova classe di anticoagulanti: gli inibitori diretti del Fattore Xa (a = attivato; enzima responsabile della formazione della trombina dalla protrombina e su cui convergono le vie intrinseca ed estrinseca della coagulazione). I farmaci di questa nuova classe non hanno, a oggi, una classificazione Atc specifica: rivaroxaban è inserito tra gli Altri antitrombotici-B01AX.

In generale, le strategie anticoagulanti mirano a inibire la generazione della trombina, o quella della fibrina, attraverso l'inibizione dell'attività della trombina. Per realizzare ciò, una prima strategia è rappresentata dagli antagonisti della vitamina K, cofattore che promuove la biosintesi di acido gamma carbossiglutamminico essenziale per l'attività di diverse proteine della coagulazione, incluse

TABELLA 1

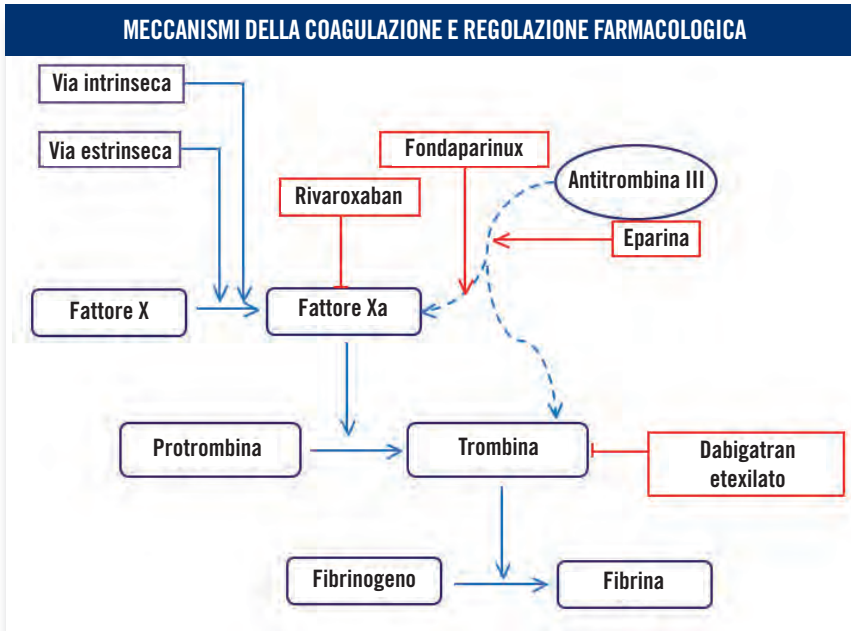


FIGURA 2

protrombina e Fattore X. L'eparina agisce indirettamente sia sul Fattore Xa sia sulla trombina (effetto multi target): la sua catena polisaccaridica si lega all'antitrombina III e accelera l'inattivazione del Fattore Xa;

inoltre, forma un complesso ternario antitrombina III-trombina-eparina, che accelera l'inattivazione della trombina da parte dell'antitrombina III (vedi figura 2). L'approccio cambia, diventando mono target, con il

fondaparinux, la cui corta catena polisaccaridica (cinque monomeri) si lega all'antitrombina III ma non forma il complesso con l'antitrombina III e la trombina, determinando così l'inibizione selettiva del Fattore Xa (Weitz & Bates, 2005).

NUOVE MOLECOLE

I farmaci immessi in commercio che rappresentano una potenziale innovazione terapeutica sono due: dabigatran etexilato e rivaroxaban, entrambi inibitori reversibili. Un primo elemento importante che li caratterizza e li accomuna è la via di somministrazione orale.

Inoltre, in confronto ai dicumarolici, rivaroxaban e dabigatran etexilato hanno profili farmacodinamico e farmacocinetico riproducibili e possono essere somministrati a dosaggi fissi, senza necessità di monitoraggio con appositi test funzionali (vedi tabelle 3 e 4).

Entrambi i farmaci sono risultati sicuri nell'uso a breve termine, ma solo la sorveglianza post marketing potrà definire il loro profilo di sicurezza nella popolazione reale. Le loro caratteristiche permettono di prospettare la somministrazione cronica,



ANTICOAGULANTI ORALI IN COMMERCIO				
Farmaco	Warfarin	Acenocumarolo	Rivaroxaban	Dabigatran etexilato
Forma farmaceutica	Cpr	Cpr	Cpr riv	Cps rigide
Regime di dispensazione	RR	RR	OSP2	OSP2
Indicazioni terapeutiche	Profilassi e terapia dell'embolia polmonare, della trombosi venosa profonda, della tromboembolia arteriosa associata a fibrillazione atriale cronica, a protesi valvolari cardiache meccaniche o biologiche, a trombosi murale intracardiaca, a infarto miocardico acuto	Trattamento e prevenzione di affezioni tromboemboliche	Prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio	
Monitoraggio del paziente	Profilassi del reinfarto PT/INR	PT/INR	-	-

TABELLA 3

PROFILO FARMACODINAMICO E FARMACOCINETICO

Farmaco	Warfarin	Acenocumarolo	Rivaroxaban	Dabigatran etexilato
Target	Vitamina K epossido reductasi		Fattore Xa	Trombina
Stereoisomeria	Racemo (attività anticoagulante: enantiomero S>R)		NO	
Prodrug	NO		SI	
Posologia	2,5-5 mg/die in base all'INR	1-8 mg/die in base all'INR	Adulti 10mg/die	Adulti 2 cpr 110mg/die Anziani 2 cpr 75mg/die
Biodisponibilità (%)	>90	60	60-80	6,5-7,2
Tmax (h)	1-9 h	1-3h	3	2
Metabolismo epatico	CYP3A4 e CYP1A2	CYP2C9, CYP1A2 e CYP2C19	CYP3A4, CYP2J2 e meccanismi CYP-indipendenti	non enzimatico 14-17
T _{1/2} (h)	40	8-11	4-9	80-100
Clearance renale (%)	0	60	65	

TABELLA 4

così come per il warfarin. Tuttavia, le indicazioni terapeutiche (vedi *tabella 3*) ne confinano l'uso a una terapia a breve termine nella prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica elettiva. Indicazione che nasce da una sperimentazione clinica volta a valutare l'efficacia a breve termine di questi farmaci, in confronto all'eparina. La loro sostituibilità a warfarin in terapie croniche, per esempio nella fibrillazione atriale, deve ancora essere indagata.

Un limite all'uso di rivaroxaban e dabigatran etexilato può essere rappresentato dalla mancanza di uno specifico antidoto alla loro azione anticoagulante nel caso di sanguinamento, l'effetto avverso più grave per questi farmaci.

Questi ultimi si differenziano tra loro, non solo per *target* molecolare, ma anche per biodisponibilità: 60-80 per cento per il primo, 6,5 per cento per il secondo.

La bassa biodisponibilità di dabigatran etexilato insieme all'alta *clearance* renale giustificano la necessità di un alto dosaggio per mantenere adeguate concentrazioni plasmatiche (vedi *tabella 4*).

Il rischio di teratogenicità degli anticoagulanti orali, così come riportato dal documento *Terapia anticoagulante e gravidanza raccomandazioni*

della Fcsa (Federazione centri per la diagnosi della trombosi e la sorveglianza delle terapie antitrombotiche; giugno 2005), è il principale limite al loro uso in gravidanza: i dicumarolici attraversano la placenta e la loro assunzione tra la 6^a e la 12^a settimana di gestazione è correlata all'insorgenza di embriopatia da warfarin, che si manifesta con ipoplasia nasale, atrofia ottica, ritardo mentale di vario grado, microcefalia, macroftalmia. Rivaroxaban e dabigatran etexilato sono controindicati, anche se il reale potenziale teratogeno deve essere ancora stabilito.

ALTERNATIVA A DOSE FISSA

In conclusione, i nuovi anticoagulanti orali, grazie al loro profilo farmacodinamico e farmacocinetico, possono costituire una valida alter-

nativa agli anticoagulanti parenterali nella prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica elettiva. La rapida insorgenza dell'effetto ne consente un uso esclusivamente postoperatorio, a differenza delle eparine, per le quali è previsto un uso perioperatorio. Tuttavia, il regime di dispensazione confina l'uso di rivaroxaban e dabigatran etexilato in ambito ospedaliero. Nel confronto con warfarin presentano proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche riproducibili, possono essere somministrati a dosi fisse, hanno poche interazioni con cibo e altri farmaci (soprattutto per dabigatran etexilato, il cui metabolismo non è enzimatico; tuttavia, il suo assorbimento può essere diminuito dall'uso concomitante di inibitori della pompa protonica) e non necessitano di un monitoraggio costante (Khoo & Shantsila, 2009).

Prima di poter identificare questi nuovi farmaci come reali innovazioni terapeutiche bisognerà passare da studi di non inferiorità a studi di superiorità, tenendo in considerazione non solo l'efficacia comparativa, ma anche il profilo rischio/beneficio, la *compliance* del paziente e il costo; saranno inoltre necessari studi testa a testa tra questi nuovi farmaci (Garcia et al., 2010).

Bibliografia

Garcia et al., *Blood* 2010, 115: 15-20
 Khoo & Shantsila, *Int J Clin Pract* 2009, 65: 630-41
 Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005, 3: 1843-53