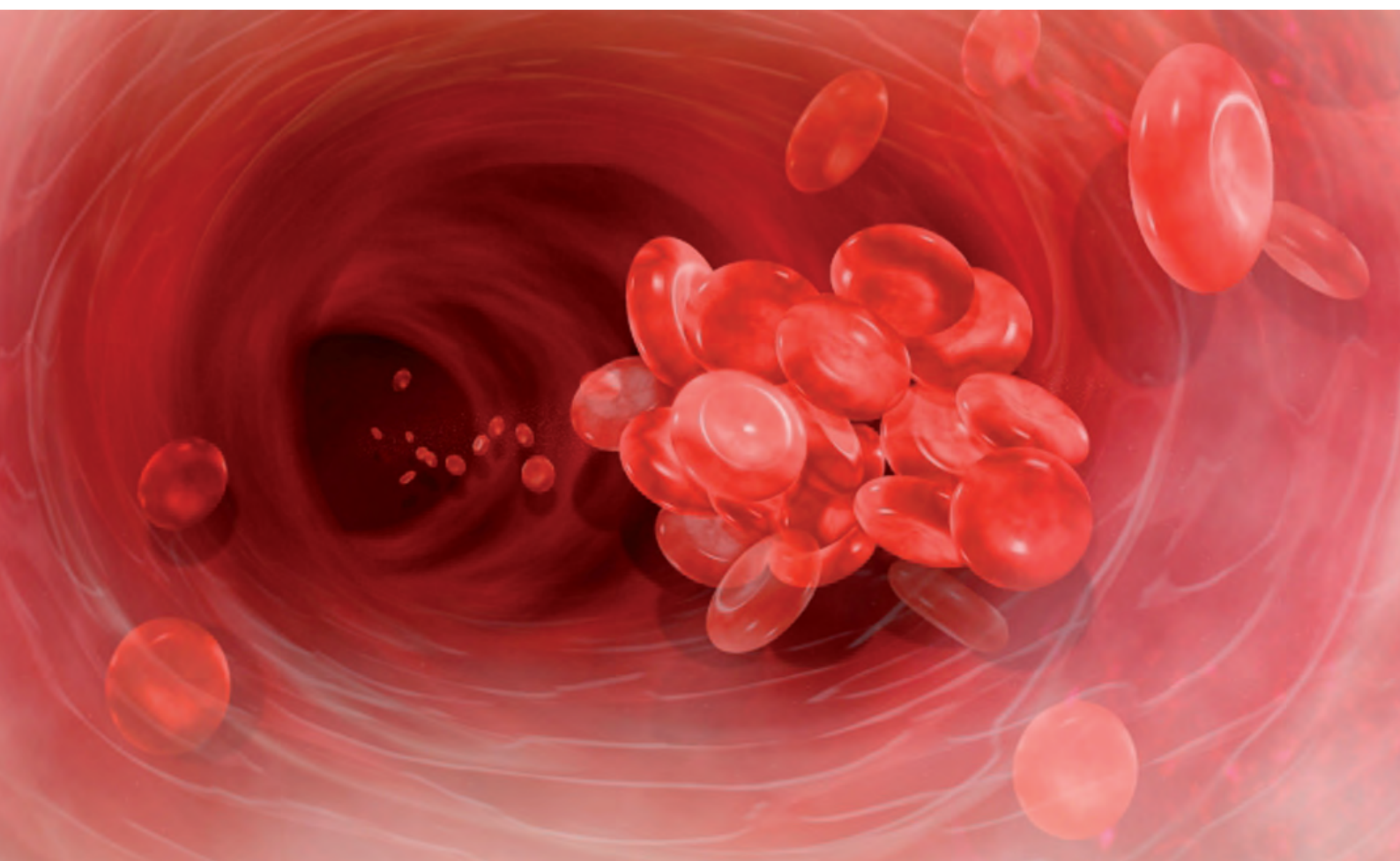


Antiaggreganti: tradizione e novità



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

**Tra le tante alternative terapeutiche,
l'acido acetilsalicilico rimane lo standard
di riferimento della classe. Ma si moltiplicano
le opzioni, dirette a nuovi bersagli recettoriali
e prodotte con nuove tecnologie.
Si apre una nuova pagina della terapia**

La terapia antiaggregante piastrinica è quella di base nella profilassi primaria e secondaria (per esempio in pazienti con pregresso infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori) di nuovi eventi aterotrombotici. La formazione del “tappo piastrinico” a livello di una lesione vasale richiede tre eventi chiave: l’adesione delle piastrine all’endotelio, la loro degranolazione e la successiva aggregazione. L’interazione delle piastrine con le fibrille di collagene del subendotelio vascolare avviene tramite uno specifico recettore piastrinico, la glicoproteina (Gp) VI. Quest’interazione viene stabilizzata dal legame del fattore di von Willebrand (vWF) alla Gp Ib piastrinica. Le piastrine adese degranulano liberando, tra gli altri, l’adenosina difosfato (Adp), la serotonina (5Ht) e il trombossano (TxA2) che, legandosi ai rispettivi recettori, forniscono un *feed-*

back positivo proaggregante. In particolare, l’Adp si lega ai recettori purinergici P2Y1 e 12 e determina una modificazione conformazionale della Gp IIb/IIIa, che permette il legame con il fibrinogeno. Il fibrinogeno, ponendosi a ponte tra due molecole di Gp IIb/IIIa su piastrine adiacenti ne provoca l’aggregazione. L’aggregazione è anche stimolata dalla trombina, prodotto della cascata della coagulazione plasmatica, attraverso il suo legame con i recettori Par (*Proteinase activated receptors*) 1 e 4 piastrinici. Nel trombo possono essere presenti monociti, i quali interagiscono con le piastrine tramite il recettore Psgl (*P-selectin glycoprotein ligand*)-1, costitutivamente espresso, che lega la P-selectina, molecola di adesione presente sulla superficie piastrinica dopo sua degranolazione (Michelson, 2010).

STRATEGIE SULLA VIA DI SEGNALE

La molteplicità delle vie di segnale che sottendono l’aggregazione piastrinica individua la possibilità di adottare diverse strategie farmacologiche. Tra i farmaci in commercio, tutti classificati B01AC - Antiaggreganti piastrinici (*tabella 1*), l’acido acetilsalicilico ha il ruolo di antiaggregante di riferimento.

La sua azione si esplica attraverso l’acetilazione irreversibile della Ser529 della ciclossigenasi (Cox) piastrinica, rendendone il sito catalitico inaccessibile all’acido arachidonico. Ne consegue l’inibizione della sintesi di TxA2 e quindi dell’aggregazione; un allungamento del tempo di sanguinamento misura *in vivo* l’effetto antiplastrinico dell’acido acetilsalicilico. Il sanguinamento è anche parametro di valutazione della sicurezza dei farmaci antiaggreganti, sia in terapia sia in sviluppo (*tabella 2*), per i quali il rischio di sanguinamento è il principale effetto collaterale.

Un recente articolo su *The Lancet* ripropone questo problema nel confronto tra il rischio di sanguinamento di una monoterapia antiaggregante e quello di una terapia di combinazione. Lo studio retrospettivo, condotto in Danimarca tra il 2000 e il 2005 su 40.812 pazienti, ha avuto lo scopo di valutare l’associazione tra rischio di sanguinamento e uso di acido acetilsalicilico, clopidogrel e antagonisti della vitamina K, da soli o in combinazione, dopo infarto miocardico. È stato dimostrato che tutte le associazioni comportano un aumentato rischio di sanguinamento in confronto alla monoterapia con acido acetilsalicilico (Sorensen et al., 2009). La conclusione è che la combinazione di due o più antiaggreganti o l’aggiunta di un anticoagulante orale possono esacerbare il rischio di sanguinamento. L’importanza dello studio deriva anche dalla scarsità di dati clinici sulla valutazione comparativa della *safety* di terapie antiaggreganti di combinazione.

SCELTA GUIDATA

Nella scelta dell’antiaggregante, la limitazione all’uso di farmaci diversi dall’acido acetilsalicilico è legata all’incidenza di effetti collaterali e al maggior costo. Tuttavia, la scelta di un’alternativa si ren-

B01AC: ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

Principio attivo	Forma farmaceutica	Regime di dispensazione
Abciximab	Fiale/flaconcini/fialoidi*	Osp1
Acido acetilsalicilico	Cpr/cps gastroresistenti	Rr
Cilostazolo	Cpr	Rr
Clopidogrel	Cpr riv	Osp1 Rr per il dosaggio più basso (75mg)
Cloricromene	Cps	Rr
Dipiridamolo	Cpr	Rr
Epoprostenolo	Fiale/flaconcini/fialoidi*	Osp1
Eptifibatide	Fiale/flaconcini/fialoidi*	Osp1
Iloprost	Fiale/flaconcini/fialoidi*	Osp1
Indobufene	Cpr	Rr
Lisina acetilsalicilato	Polv	Rr
Picotamide	Cpr	Rr
Prasugrel	Cpr riv	Rr
Sulfinpirazone	Cpr	Rr
Ticlopidina cloridrato	Cpr	Rnr
Tirofiban	Fiale/flaconcini/fialoidi*	Osp1
Treprostnil	Fiale/flaconcini/fialoidi*	Osp2
Triflusal	Cps	Rr

TABELLA 1

ESEMPI DI MOLECOLE IN SVILUPPO				
Bersaglio	Fase di sviluppo	Classe chimica	Meccanismo	Via di somministrazione
Recettore per dell'ADP				
Cangrelor	III	Nucleotide analogo dell'AtP		ev
Ticagrelor*	III	Ciclopentiltriazolopirimidina	Antagonisti diretti P2Y12	os
Elinogrel	II	Non pubblicata		os, ev
Recettore piastrinico della PGE2				
DG-041	preclinica	Sulfonilpropenamida	Antagonista selettivo EP-3	-
Molecole di adesione				
PSI-697	II	Tetraidrobenczo(H)chinolina	Antagonista selettivo P-selectina	os
RUC-1	preclinica	Non pubblicata	Inibitore della GP IIb/IIIa	
Modulazione bifunzionale COX-NO				
NCX 4016	III	Nitroaspirina	Inibitore Cox e rilascio di NO	os
Recettori PAR (Proteinase-activated receptors)				
SCH 530348	III	3-fenilpiridina	Antagonisti PAR1	os
E5555	II	2-iminopirrolidina		
Glicoproteina (GP) Ib				
ARC1779		Aptamero		
ALX-0081	II	Nanobody	Antagonisti vWF	ev
AJW200		Anticorpo monoclonale		
Recettore del collagene				
EXP3179		Derivato tetrazolico		-
JAQ1	preclinica	Anticorpo monoclonale	Inibitori della GP VI	ev
AAPP		Proteina ricombinante		-
Recettore di TXA2				
Terutroban	III	Fenilsulfonamide	Inibitore reversibile di TP	os
Recettore 5HT2 della serotonina				
APD791	I	Fenilbenzamide	Antagonista selettivo recettore 5HT2A	os
Trasduzione del segnale				
TGX-221	preclinica	Pirimidinone	Inibitore della PI3Kbeta	-

*Sottoposto all'Fda in data 19 Novembre 2009

TABELLA 2

de necessaria perché l'uso cronico di tale farmaco può talvolta comportare una perdita di efficacia. Inoltre, nonostante l'uso a basse dosi, la cronicità del trattamento comporta un aumentato rischio di tossicità gastrointestinale, di rash cutanei, di neutropenia e di porpora trombotica trombocitopenica, entrambe rare ma potenzialmente fatali. Tra le alternative disponibili (tabella 1), le tienopiridine (ticlopidina, clopidogrel e, di più recente

immissione in commercio, prasugrel) e gli antagonisti della Gp IIb/IIIa, quali l'anticorpo monoclonale abciximab e le molecole di sintesi tirofiban e eptifibatide, tutti per somministrazione endovenosa. Tra le tienopiridine, il capostipite è la ticlopidina, i cui profili farmacodinamico, farmacocinetico e di sicurezza sono stati, almeno in parte, migliorati prima dal clopidogrel e poi dal prasugrel. Infatti, il clopidogrel ha una bassa biodi-

sponibilità; la necessità di un'attivazione metabolica spiega la lenta comparsa dell'effetto antiplastrinico (tabella 3), rendendo il farmaco meno idoneo al trattamento della trombosi coronarica acuta e in caso di intervento coronarico, dove trovano prevalente applicazione gli antagonisti della Gp IIb/IIIa anche per la loro via di somministrazione (Sellers et al., 2009). Infine, un'alta variabilità interindividuale nel metabolismo epatico del

ANTAGONISTI DEL RECETTORE DELL'ADP (P2Y12): CONFRONTO

Principio attivo	Ticagrelor	Prasugrel	Clopidogrel	Ticlopidina
Classe chimica	Ciclopentiltiazolopirimidina	Tienopiridina di III generazione	Tienopiridina di II generazione	Tienopiridina di I generazione
Prodrug	No	Si	Si	Si
Meccanismo d'azione	Inibitore diretto	Inibitore indiretto	Inibitore indiretto	Inibitore indiretto
Reversibilità dell'effetto	Si	No	No	No
Biodisponibilità (%)	>80	79	≥50	99
Tempo per la max concentrazione plasmatica (h)	1-3	0,5-1	1-3	2
Tempo per la max inibizione delle piastrine (h)	2-4	2-4	2-6	120-144
Steady state (giorni)	2-3	3	5-7	7-10
T _{1/2} (h)	6-13 (dose-indipendente)	3,7	6-8	8
Attivazione per metabolismo epatico	No	Si (CYP2B6, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4/5)	Si (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 e 3A4/5)	Si (CYP1A2, 2B6 e 2C19)
Eliminazione	-	68% renale 27% fecale	40% renale 35-60% fecale	50-60% renale 50-40% fecale
Durata dell'effetto dopo sospensione (giorni)	0,5	5-9	7	7-10
Frequenza delle somministrazioni	2 volte/die	1 volta/die	1 volta/die	2 volte/die

TABELLA 3

clopidogrel stratifica i pazienti in *responder*, *poor responder* e *non responder*.

In confronto, il prasugrel ha una più alta biodisponibilità, a cui consegue una più rapida risposta antiaggregante (tabella 3); ma, come per le altre tienopiridine, l'effetto è irreversibile.

Il ticagrelor, ciclopentiltiazolopirimidina presentata all'FDA per l'approvazione, è il primo inibitore diretto e reversibile del recettore P2Y12. In tabella 3 sono riportati il suo profilo farmacodinamico e quello farmacocinetico in confronto alle tienopiridine. In particolare, ticagrelor non richiede attivazione epatica, il che determina una rapida comparsa dell'effetto, la cui altrettanto rapida scomparsa è riconducibile alla reversibilità del legame recettoriale. Le limitazioni delle attuali terapie, quali la debole inibizione della funzione piastrinica (per esempio acetoilsalicilico), il blocco di un solo sistema recettoriale dell'Adp (per esempio tienopiridine), la lenta comparsa d'azione e l'alta variabilità interindividuale di risposta (per esempio clopidogrel), l'assenza di inibitori della Gp IIa/IIIb somministrabili per via orale e la difficoltà di ridurre il rischio di sanguina-

mento, hanno portato alla ricerca di nuovi farmaci e nuove strategie antiaggreganti. Ecco che, accanto al ticagrelor diverse nuove molecole sono in via di sviluppo, molte delle quali già in fase clinica (tabella 2).

Tra le nuove strategie, c'è la possibilità di coniugare all'aspirina un gruppo NO donatore che, rilasciando NO, consente alla molecola di agire contemporaneamente su due vie di segnale con potenzialità antiaggregante. APD791, primo antiaggregante agonista inverso serotoninergico (la sua interazione con il recettore riduce la risposta cellulare con un effetto opposto a quello degli agonisti diretti), è dotato di alta selettività per il recettore 5HT2A. Più innovativi da un punto di vista meccanicistico gli approcci diretti al recettore PAR1 e alle molecole di adesione. In particolare, se la P-selectina rappresenta un nuovo bersaglio terapeutico, RUC-1 è il primo inibitore orale della Gp IIb/IIIa. Un altro *target* interessante è la Gp VI: i prototipi farmacologici sono in fase preclinica (tabella 2). Gli inibitori della Gp Ib rappresentano un esempio di innovazione, non solo farmacologica, ma anche tecnologica:

ALX0081 è un *nanobody*[®] (frammento della catena pesante dell'anticorpo, che conserva la capacità di legarsi all'antigene; rispetto all'anticorpo come tale è più stabile ed è potenzialmente somministrabile anche per vie diverse da quella endovenosa), ARC1779 è un aptamero (oligoribonucleotide complementare a una sequenza aminoacidica che lega e inattiva selettivamente la proteina bersaglio). L'aptamero e il corrispettivo antidoto rappresenterebbero il mezzo per ottenere una risposta terapeutica adeguata e, allo stesso tempo, configurerebbero la possibilità di revertire l'effetto antiaggregante quando richiesto dalla condizione clinica (Kifer & Becker, 2010).

Bibliografia

Michelson, *Nat Rev Drug Disc* 2010, 9: 154-69
 Sorensen et al., *The Lancet* 2009, 374: 1967-74
 Sellers et al., *Curr Opin Cardiol* 2009, 24: 307-12
 Kifer & Becker, *Circulation* 2010, 120: 2488-95