

Meccanismo d'azione e farmacocinetica degli anticoagulanti orali

Citation for published version (APA):

Marongiu, F., & Hemker, H. C. (1992). Meccanismo d'azione e farmacocinetica degli anticoagulanti orali. In S. Coccheri, & G. Palareti (Eds.), *La terapia anticoagulante orale: Teoria e pratica* (1 ed., pp. 11-18).

Document status and date:

Published: 01/01/1992

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

ii.
Meccanismo d'azione e farmacocinetica
degli anticoagulanti orali

LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE: TEORIA E PRATICA

SERGIO COCCHERI
GUALTIERO PALARETI

FERRO EDIZIONI

1976 - 1977 - 1978
© Ferro Edizioni 1976-1978

II.

Meccanismo d'azione e farmacocinetica degli anticoagulanti orali

F. Marongiu, H.C. Hemker *

Istituto di Medicina Interna, Centro di Fisiopatologia dell'Emostasi e Terapia Anticoagulante, Università di Cagliari e * Department of Biochemistry, Rijksuniversiteit Limburg, Maastricht, The Netherlands

Introduzione

Uno dei più diffusi errori concettuali in tema di terapia della trombosi è ritenere che esista una fondamentale differenza tra trombosi arteriosa e trombosi venosa. Infatti, sia nella trombosi venosa sia in quella arteriosa, come anche nell'emostasi normale, è quasi impossibile separare ruoli e funzioni della trombina da una parte e delle piastrine dall'altra. Fino agli inizi degli anni '80 la trombosi venosa era considerata dipendente dalla fase plasmatica della coagulazione e quindi da trattare con farmaci anticoagulanti, mentre la trombosi arteriosa era vista come dipendente da una iperattività piastrinica e quindi da trattare con farmaci inibitori delle piastrine. Tuttavia, il lavoro di Loeliger e del suo gruppo, e specialmente il loro ultimo studio controllato (14, 17), ha dimostrato in modo convincente che gli anticoagulanti orali possono essere efficaci anche nella profilassi secondaria della trombosi arteriosa. Inoltre, del tutto recentemente uno studio clinico controllato ha confermato l'efficacia degli anticoagulanti orali nella prevenzione del reinfarto (15). Considerando la piccola quantità di trombina necessaria ad attivare le piastrine, non è sorprendente che questi risultati siano stati ottenuti utilizzando una anticoagulazione stabile e profonda. D'altra parte è stato dimostrato che il fibrinopeptide A, sensibile indicatore dell'attività della trombina in vivo, correla positivamente con il grado di anticoagulazione (9, 10). Allo stesso tempo la ricerca di base ha recentemente mostrato il ruolo essenziale della trombina nell'attivazione delle piastrine, come pure la fondamentale importanza delle piastrine attivate nella generazione di trombina (11). È da osservare, inoltre, che la parete arteriosa produce delle proteine vitamina K dipendenti che potrebbero avere un ruolo nella fisiopatologia della trombosi arteriosa e la loro ridotta funzionalità in corso di terapia anticoagulante orale potrebbe ulteriormente spiegare i risultati precedentemente citati. Le modificazioni del tempo di sanguinamento, trovato allungato durante la terapia con anticoagulanti orali (8), potrebbero confermare questa ipotesi. Per la coagulazione del fibrinogeno sono necessarie invece quantità di trombina relativamente elevate. L'influenza dell'anticoagulazione orale sul trombo rosso sarà quindi importante più precocemente (cioè ad una meno intensa anticoagulazione) che sul trombo bianco. È

stato infatti dimostrato da Hull e coll. (6) che il livello dei fattori della coagulazione tra il 60 ed il 30% riduce il rischio di trombosi venosa. Sebbene l'insufficiente conoscenza della gestione degli anticoagulanti orali resti la principale ragione della inadeguata terapia con questi farmaci, è pur vero che, in confronto a molti altri, i derivati cumarinici sono estremamente difficili da usare. In primo luogo l'intervallo terapeutico è piuttosto stretto; sovradosaggi possono causare gravi sanguinamenti mentre sottodosaggi non proteggono da un nuovo episodio di trombosi; ogni paziente mostra inoltre una reattività individuale e anche su questa base deve essere aggiustata la posologia; infine i dosaggi variano spontaneamente sotto l'influenza della dieta, di altri farmaci, di malattie intercorrenti.

La terapia anticoagulante orale agisce anche sui meccanismi responsabili dell'autolimitazione del processo coagulativo. Le proteine C ed S sono due inibitori fisiologici della coagulazione che, attivati dalla trombina dopo il suo legame con la trombomodulina, agiscono sui fattori Va e VIIIa, inattivandoli. Un deficit di proteina C come pure di proteina S causerà una tendenza alla trombosi (7). Gli anticoagulanti orali riducono il livello di proteina C ed S, oltre quello dei fattori II, VII, IX e X. In pratica, l'effetto anticoagulante supera l'effetto protrombotico legato al calo della proteina C.

Tuttavia vi è una sola eccezione: pazienti che hanno un difetto congenito parziale di proteina C corrono il rischio di una necrosi cutanea indotta dai cumarinici, una rara complicanza di questa terapia che viene osservata solo all'inizio del trattamento ed è dovuta ad una trombosi intravascolare (1).

Meccanismo d'azione degli anticoagulanti orali

Il ruolo della vitamina K si esplica nella carbossilazione dei fattori della coagulazione II (protrombina), VII, IX (fattore antiemofilico B) e X, e delle proteine C ed S. La carbossilazione di tali fattori consiste nell'aggiunta di un carbossile su di un certo numero di residui di acido glutamico (16).

Nella protrombina, per esempio, vengono carbossilati 10 residui di acido glutamico, tutti situati vicino alla porzione amino-terminale della catena polipeptidica. Vi sono molti altri residui di acido glutamico nella molecola della protrombina, ma non partecipano al processo di carbossilazione. Oltre alla vitamina K, tale processo richiede ossigeno, ossido di carbonio ed un donatore di riduttori equivalenti. *In vitro* diverse sostanze possono servire a questo scopo, ma quella che partecipa alla reazione *in vivo* non è stata ancora identificata con certezza. La carbossilazione dei 10 residui di ac. glutamico conferisce ad un'estremità della molecola protrombinica una forte carica negativa che le permette di legare gli ioni Ca^{2+} .

Per mezzo di questi Ca-ioni, la molecola della protrombina può legarsi ad una superficie fosfolipidica se questa è carica negativamente, per la presenza ad esempio di fosfatidilserina. Questo legame ai fosfolipidi è essenziale per la normale attivazione della protrombina (13). Gli altri fattori vitamina K dipendenti vengono carbossilati come la protrombina, utilizzando 12 residui di acido glutamico invece di 10. Anche per questi fattori il legame ai fosfolipidi di superficie è essenziale per la loro funzione fisiologica. Perché la vitamina K possa partecipare alla reazione di carbossilazione è necessario che questa si trovi nella sua forma ridotta o idrochinonica. Questa forma può essere ottenuta in due modi: dalla vitamina K di origine batterica o vegetale, che è sempre sotto forma di chinoni e che verrà convertita a idrochinone da una chinone reductasi, oppure dalla vitamina K già utilizzata per la reazione di carbossilazione e che è stata trasformata in vitamina K epossido; questa forma viene convertita prima a chinone da una epossido reductasi e successivamente a idrochinone da una chinone reductasi (Figura 1). Se oltre alla vitamina K è presente un derivato della cumarina, questo inibirà la riduzione dell'eossido a forma chinonica ed in parte, della forma chinonica a quella idrochinonica, quindi impedirà che la vitamina K sia presente nella sua forma funzionale; il risultato sarà l'arresto completo della carbossilazione.

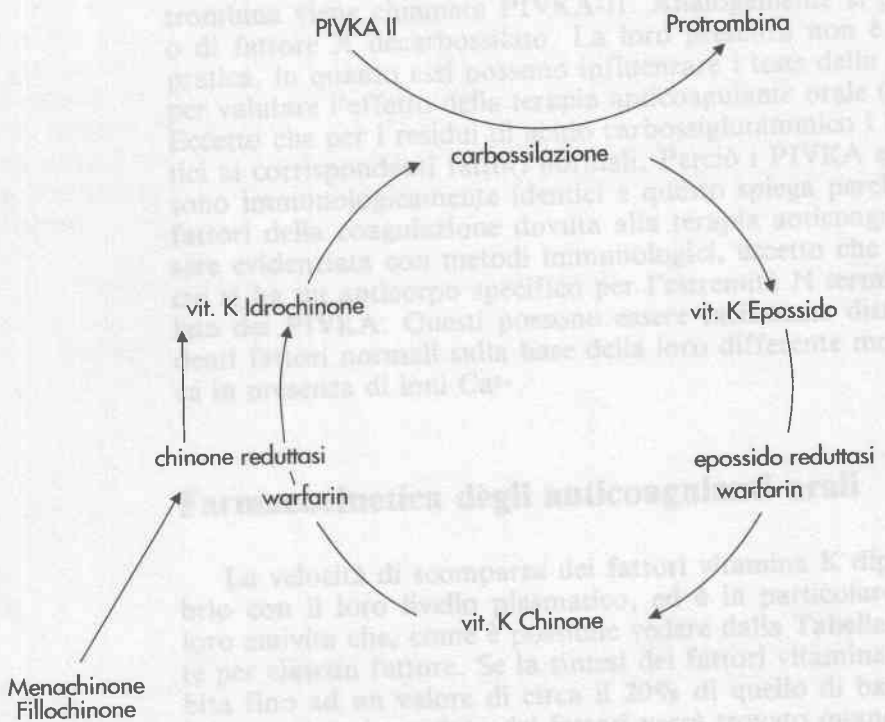


Figura 1. Ciclo della vitamina K ed inibizione della carbossilazione della protrombina da parte di un derivato cumarinico.

Fino a qual punto la reazione sarà inibita dipende dalla quantità di vitamina K e di cumarinico presente in prossimità dell'enzima, probabilmente perché le due sostanze competono per la vitamina K reductasi. In presenza di una piccola quantità di vitamina K, sarà sufficiente una piccola quantità di cumarinico per provocare un'importante inibizione della reazione. Se la concentrazione di vitamina K è alta, anche la concentrazione dell'inibitore dovrà essere elevata per ottenere lo stesso grado di inibizione.

Se non avviene la carbossilazione di un fattore della coagulazione, la concentrazione della forma carbossilata di quel fattore nel plasma si riduce. Tuttavia questo non è il solo effetto che si può osservare. In alcune specie, incluso l'uomo, le forme non carbossilate raggiungono il sangue circolante. Poiché il fattore non è carbossilato non può partecipare al normale processo di formazione della trombina. Questi fattori della coagulazione anomali sono chiamati fattori decarbossilati o PIVKA (*Protein Induced Vitamin K Absence*) (12). La presenza di una forma anomala della protrombina (PIVKA II) era già stata postulata nel 1963 quando fu giustamente supposto che il PIVKA II era un precursore della protrombina privo di attività procoagulante perché la vitamina K non aveva ancora esercitato la sua attività post-ribosomica (5). La forma anomala della protrombina viene chiamata PIVKA-II. Analogamente si parla di PIVKA-X o di fattore X decarbossilato. La loro presenza non è senza importanza pratica, in quanto essi possono influenzare i tests della coagulazione usati per valutare l'effetto della terapia anticoagulante orale (4).

Eccetto che per i residui di acido carbossilglutammico i PIVKA sono identici ai corrispondenti fattori normali. Perciò i PIVKA ed i fattori normali sono immunologicamente identici e questo spiega perché la riduzione dei fattori della coagulazione dovuta alla terapia anticoagulante non può essere evidenziata con metodi immunologici, eccetto che per il raro caso in cui si ha un anticorpo specifico per l'estremità N terminale non carbossilata dei PIVKA. Questi possono essere facilmente distinti dai corrispondenti fattori normali sulla base della loro differente mobilità elettroforetica in presenza di ioni Ca^{2+} .

Farmacocinetica degli anticoagulanti orali

La velocità di scomparsa dei fattori vitamina K dipendenti è in equilibrio con il loro livello plasmatico, ed è in particolare determinata dalla loro emivita che, come è possibile vedere dalla Tabella 1, è assai differente per ciascun fattore. Se la sintesi dei fattori vitamina K dipendenti è inibita fino ad un valore di circa il 20% di quello di base un nuovo equilibrio tra sintesi e caduta dei fattori verrà trovato quando la velocità di caduta è di nuovo uguale a quella di sintesi.

Per ottenere un nuovo stato di equilibrio tra sintesi e caduta dei fattori vitamina K dipendenti con una quantità stabile di anticoagulanti orali occorrerà

attendere un tempo pari a circa 4-5 volte l'emivita del fattore, cioè circa un giorno per il fattore VII e circa dieci giorni per il fattore II (3).
In altre parole, non è possibile ottenere una istantanea inibizione della sintesi dei fattori vitamina K dipendenti.

Occorre infine considerare che la fluttuazione dell'anticoagulante orale utilizzato può essere importante se l'emivita del farmaco è breve come quella dell'acenocumarolo (10 h).

Ne deriva infatti che il livello dell'acenocumarolo sarà ottimale subito dopo la somministrazione, ma scenderà marcatamente (75-80%) poco prima della nuova assunzione.

Poiché i fattori della coagulazione hanno una propria emivita il livello plasmatico del fattore VII, di sole 6 h, fluttuerà significativamente.

La concentrazione della protrombina invece non varierà in quanto la sua emivita è notevolmente più lunga.

Tutto questo può avere come conseguenza che il fattore VII può variare durante il giorno, se la somministrazione dell'acenocumarolo avviene solo una volta, tanto da essere al di sopra del livello che assicura una anticoagulazione ottimale o sotto il livello che garantisce una anticoagulazione non a rischio emorragico.

Un'altra conseguenza è la variabilità del test di monitoraggio che può risultare a seconda del tempo trascorso dalla somministrazione (2).

L'acenocumarolo quindi dovrebbe essere utilizzato mediante due somministrazioni giornaliere. Per evitare le fluttuazioni del fattore VII e del tempo di protrombina sarebbe opportuno utilizzare un farmaco con emivita più lunga quale è il Warfarin (30 h circa).

È tuttavia da notare che non è noto quale peso possa avere questo tipo di variazioni sull'efficacia a lungo termine della terapia anticoagulante orale nella prevenzione.

Tabella 1. Emivita dei fattori vitamina K dipendenti

Fattore	Ore
II	60
VII	6
IX	14
X	40

Bibliografia

1. Becker C.G., *Oral anticoagulant therapy and skin necrosis: speculations on pathogenesis*. In: *The new dimensions of warfarin prophylaxis* (Wessler S., Becker C.G. and Nemerson Y. ed.). Adv. Exp. Med. Biol. 1987; pp. 217-222.
2. Fiessinger J.N., Vitoux J.F., Roncato M., Dellinger A., Dzien, Aiach M., *Variations of prothrombin time, factor VII and protein C with a single dose daily dose of acenocumarol. Preliminary results*. Haemostasis 1989; 19: 138-141.

Coccheri-Palareti, *La terapia anticoagulante orale*

3. Hemker H.C., Frank H.L.L., *The mechanism of action of oral anticoagulants and its consequences for the practice of oral anticoagulation*. Haemostasis 1985; 15: 263-270.
4. Hemker H.C., Muller A.D., *Kinetic aspects of the interaction of blood-clotting enzymes*. Thromb. Diath. Haemorrh. 1968; 20: 78-87.
5. Hemker H.C., Veltkamp J.J., Hensen A., Loeliger E.A., *Nature of prothrombin biosynthesis: Preprothrombinaemia in vitamin K deficiency*. Nature 1963; 200: 589-590.
6. Hull R., Hirsch J., Jay R., Carter C., England C., Gent M., Turpie A.G.G., McMoughlin D., Dodd P., Thomas M., Raskob G., Ockelford P., *Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal vein thrombosis*. N. Engl. J. Med. 1982; 307: 1676-1681.
7. Mannucci P.M., Viganò S., *Deficiencies of protein C, an inhibitor of blood coagulation*. Lancet 1982; II: 105-113.
8. Marongiu F., Biondi G., Sorano G.G., Mameli G., Conti M., Mamusa A.M., Cadoni M.C., Balestrieri A., *Bleeding time is prolonged during oral anticoagulant therapy*. Thromb. Res. 1990; 59: 905-912.
9. Marongiu F., Sorano G.G., Mameli G., Mamusa A.M., Cambuli A.B., Conti M., Cadoni M.C., Balestrieri A., *Thrombin activity and oral anticoagulant therapy: a further evaluation*. Haemostasis 1990; 20: 63-64.
10. Marongiu F., Sorano G.G., Mameli G., Mamusa A.M., Cambuli A.B., Conti M., Sanna M.P., Farci P., Balestrieri A., *Thrombin activity and oral anticoagulant therapy: a preliminary study*. Haemostasis 1989; 19: 142-146.
11. Miletich J.P., Jackson C.M., Majeurs P.W., *Properties of the factor Xa binding site on human platelets*. J. Biol. Chem. 1978; 253: 6908-6916.
12. Reekers P.P.M., Lindhout M.J., Kop-Klasen B.H.M., Hemker H.C., *Demonstration of three anomalous proteins induced by a vitamin K antagonists*. Biochim. Biophys. Acta 1973; 317: 559-562.
13. Rosing J., Tans G., Govers-Riemslog J.W.P., Zwaal R.F.A., Hemker H.C., *The role of phospholipids and factor Va in the prothrombin complex*. J. Biol. Chem. 1980; 255: 274-283.
14. Second Report of the Sixty Plus Reinfarction Study Group, *Risk of long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction*. Lancet 1982; I, 64-68.
15. Smith P., Arnesen H., Holme I., *The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction*. N. Engl. J. Med. 1990; 323: 147-152.
16. Suttie J.W., *The biochemical basis of warfarin therapy*. In: *The new dimensions of warfarin prophylaxis* (Wessler S., Becker C.G. and Nemerson Y. ed.). Adv. Exp. Med. Biol. 1987; pp. 3-16.
17. The Sixty Plus Reinfarction Study Research Group, *A double trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction*. Lancet 1980; II, 989-994.