

Istituto Oncologico della Svizzera Italiana – EOC

Bellinzona, 17 Ottobre 2019

Terapia antitrombotica – Come misurarla ?

**Eparina, Eparina a basso peso molecolare, antagonisti della
vitamina K
Come misurarli ?**

PD Dr. med. Giuseppe Colucci

Clinica Luganese Moncucco

Medizinische Fakultät der Universität Basel

PROGRAMMA

Eparina non frazionata:

- Meccanismo d'azione
- Test di laboratorio per il monitoraggio

Eparina a basso peso molecolare:

- Meccanismo d'azione
- Test di laboratorio per il monitoraggio

Antagonisti della vitamina K:

- Meccanismo d'azione
- Test di laboratorio per il monitoraggio

EPARINA - NON FRAZIONATA -

Medicamento anticoagulante: Liquemin®

- Complesse proprietà di farmacocinetica e farmacodinamica
- Finestra terapeutica stretta

Quindi necessità di:

- Monitoraggio stretto di laboratorio
- Aggiustamenti (frequenti) del dosaggio

EPARINA - NON FRAZIONATA -

Negli ultimi 30 anni, altri medicinali anticoagulanti:

- Eparine a basso peso molecolare, fondaparinux, inibitori parenterali diretti della trombina, antagonisti vitamina K, anticoagulanti orali diretti

Perché utilizzare Eparina non frazionata?

EPARINA - NON FRAZIONATA -

Vantaggi:

- Emivita plasmatica corta
- Possibilità di neutralizzare l'effetto anticoagulante
- Non controindicata nell'insufficienza renale severa
- Costo basso

EPARINA - NON FRAZIONATA -

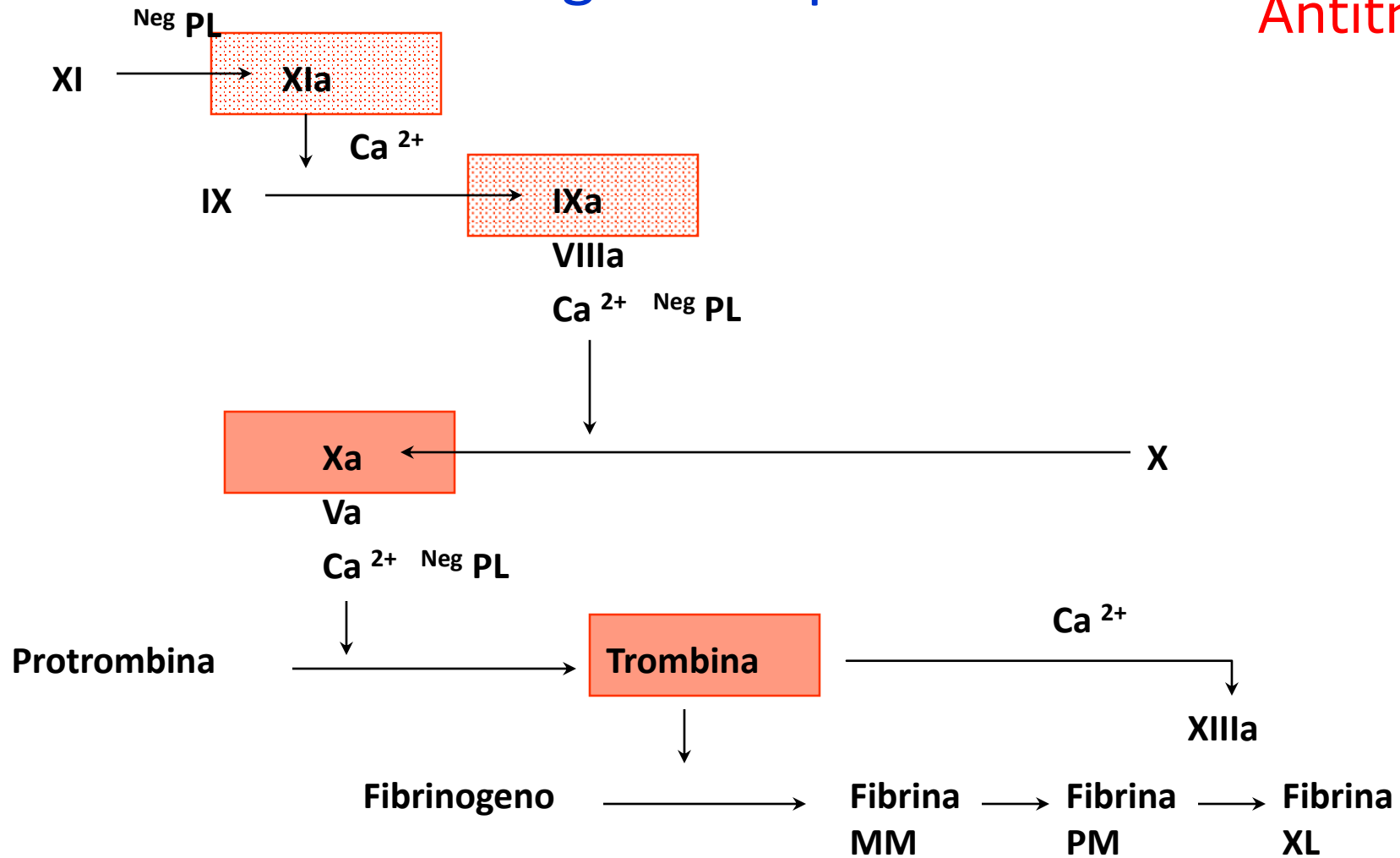
Liquemin®:

- Catena di mucopolisaccaridi a carica negativa
- Effetto anticoagulante: legame con l' Antitrombina, modifica conformazione dell'antitrombina, che diventa un'inibitore piu' rapido dei fattori IIa e Xa (ratio 1:1)
- Effetto molto variabile e imprevedibile:
 - Legame non specifico con proteine del plasma a carica positiva
Per es.: proteine di fase acuta, fattore VIII

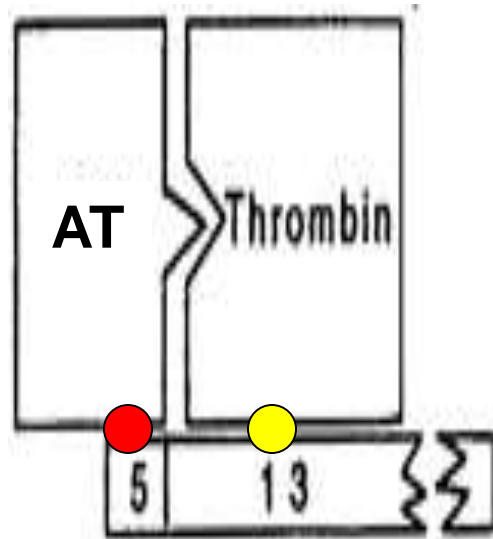
Meccanismo d'azione = come agisce l' Eparina ?

Eparina

Antitrombina

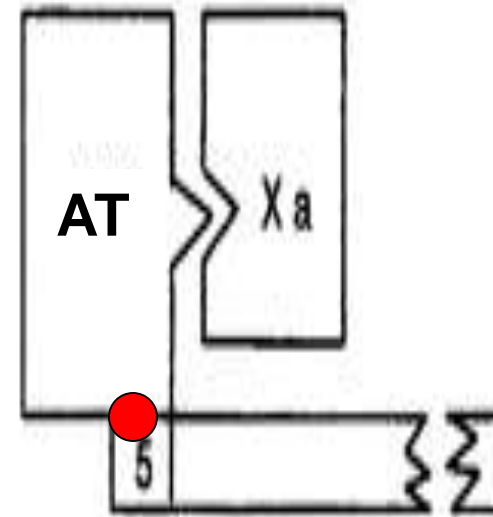


Eparina: Labor monitoring



UFH

aPTT, TT



anti-Xa

Test aPTT



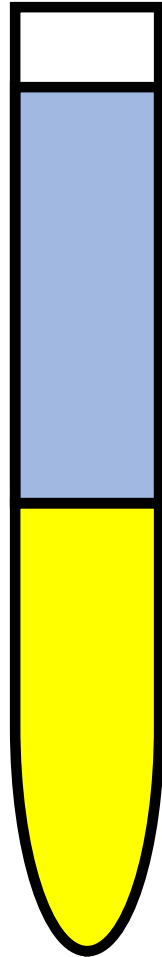
100 μ l 0.025 M CaCl_2
(37°C)

100 μ l Reagente aPTT

100 μ l Plasma

2 Min @
37°C

Tempo di Trombina

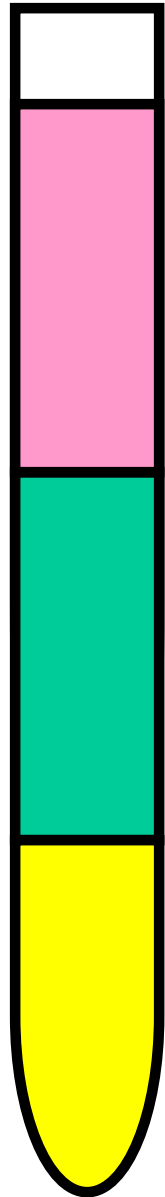


150 μ l Trombina **3** U/ml
(37°C)

150 μ l Plasma

30 Sec @ 37°C

Attività anti-Xa



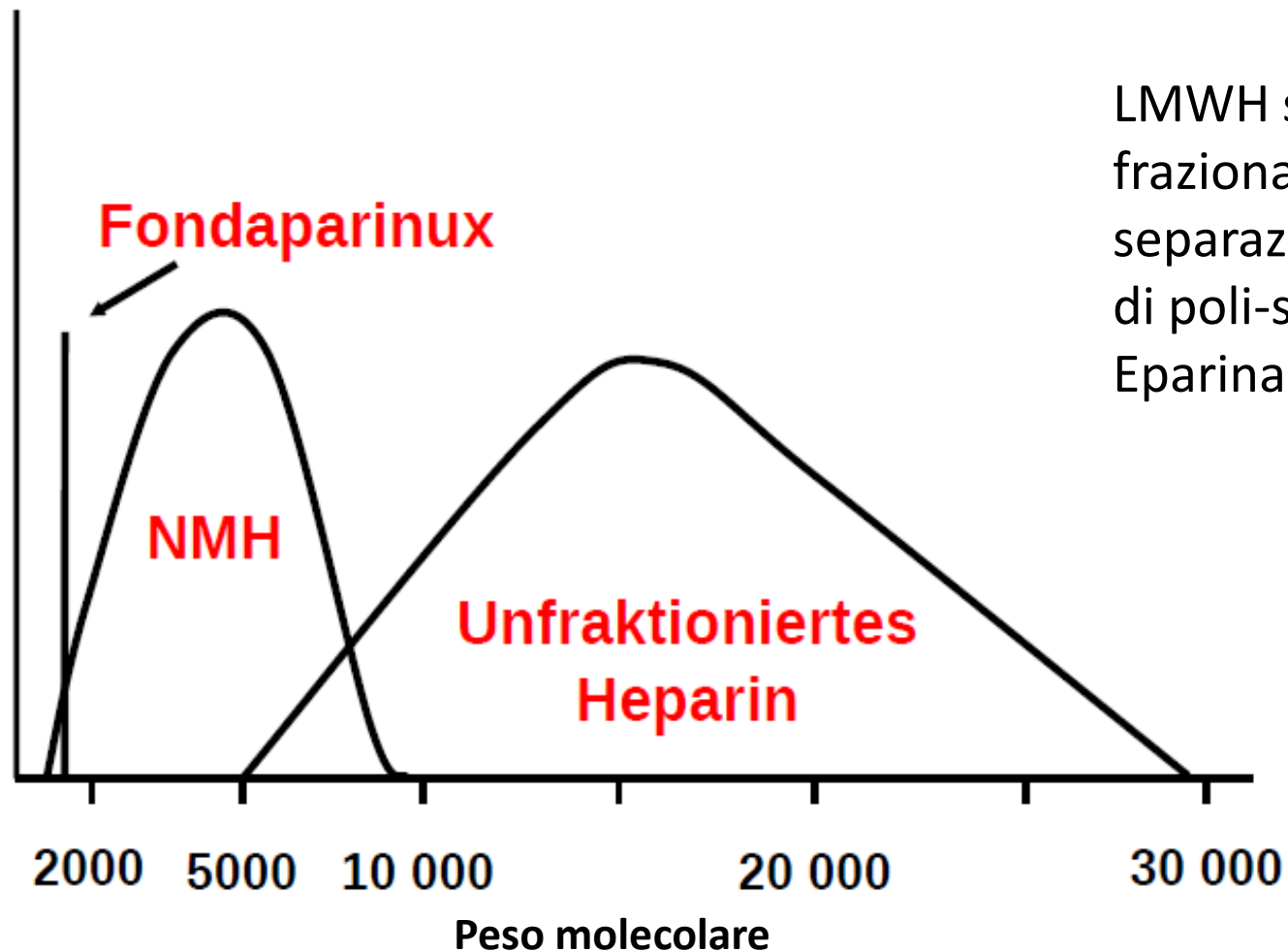
100 μ l FXa

100 μ l FXa-Substrato

60 μ l Pl. (1:4 H₂O)

3 Min @
37°C

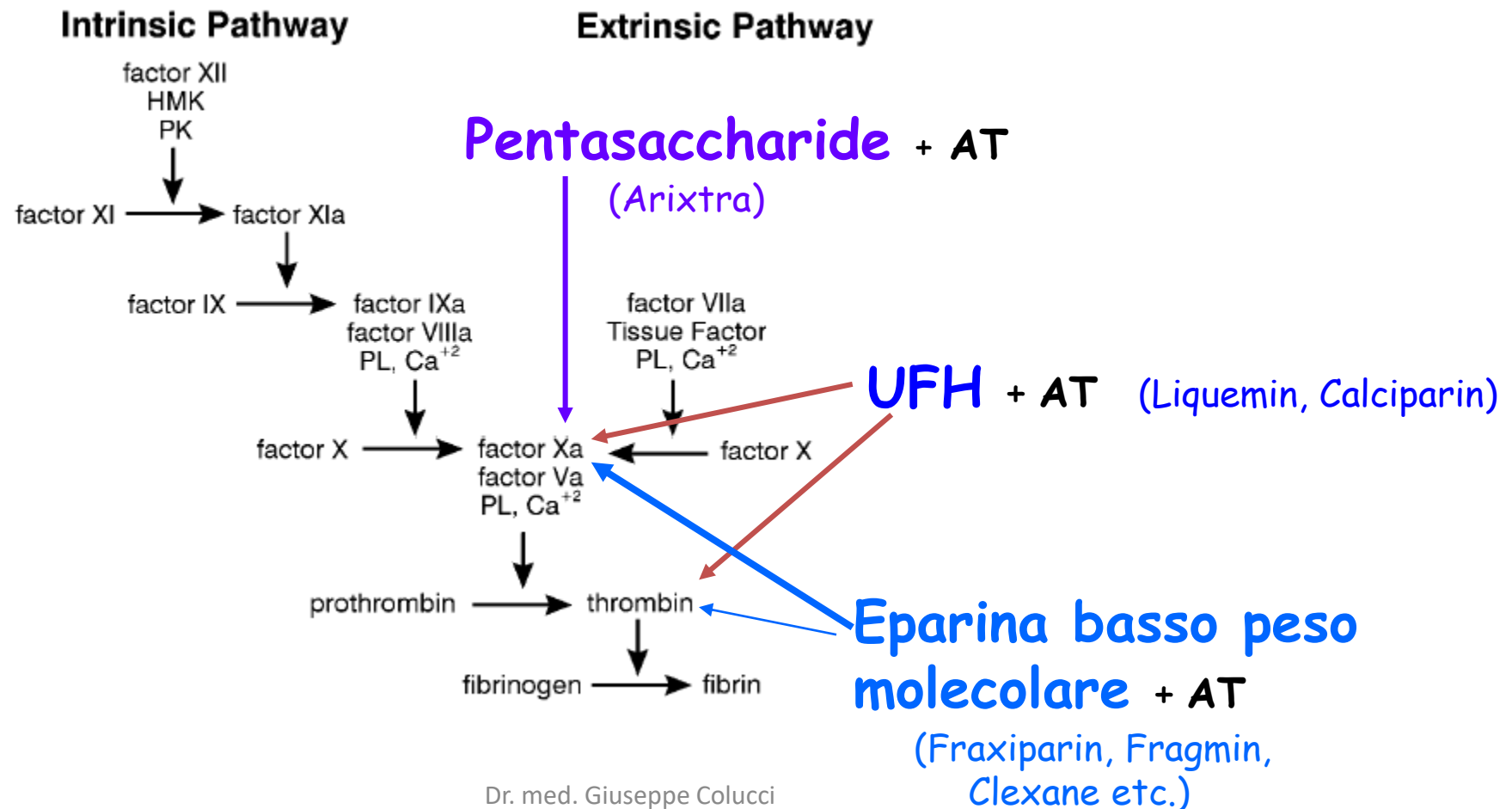
EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE



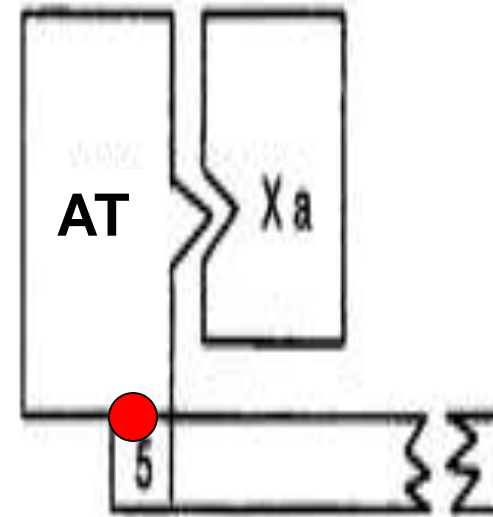
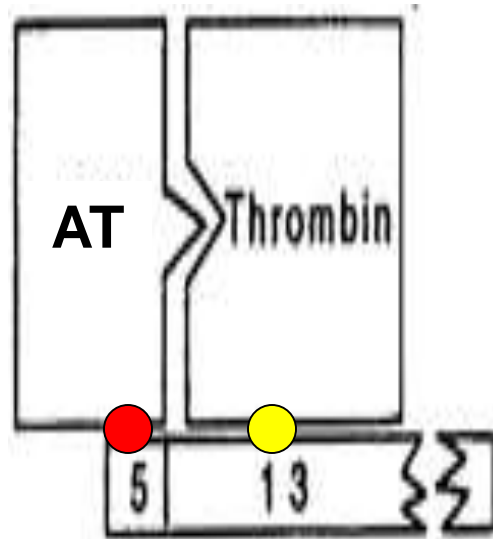
LMWH si produce dal frazionamento e dalla separazione delle catene di poli-saccaridi di Eparina

EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE

Inibitori IIa/Xa indiretti



Eparine: Labor monitoring



UFH

TT, aPTT

LMWH

anti-Xa

anti-Xa

Antagonisti della vitamina K

Farmacocinetica

<u>Wirkstoff</u>	Halbwertszeit (Stunden)	Wirkungseintritt (Stunden)	Abklingdauer (Tage)
Acenocoumarol	3 – 11	< 24	2
Warfarin	30 – 50	36 – 72	3 – 5
Phenprocoumon	90 – 140	48 - 72	7 - 14

Marcumar^R Falithrom^R Coumadin^R Sintrom^R

Vitamina K

Funzione

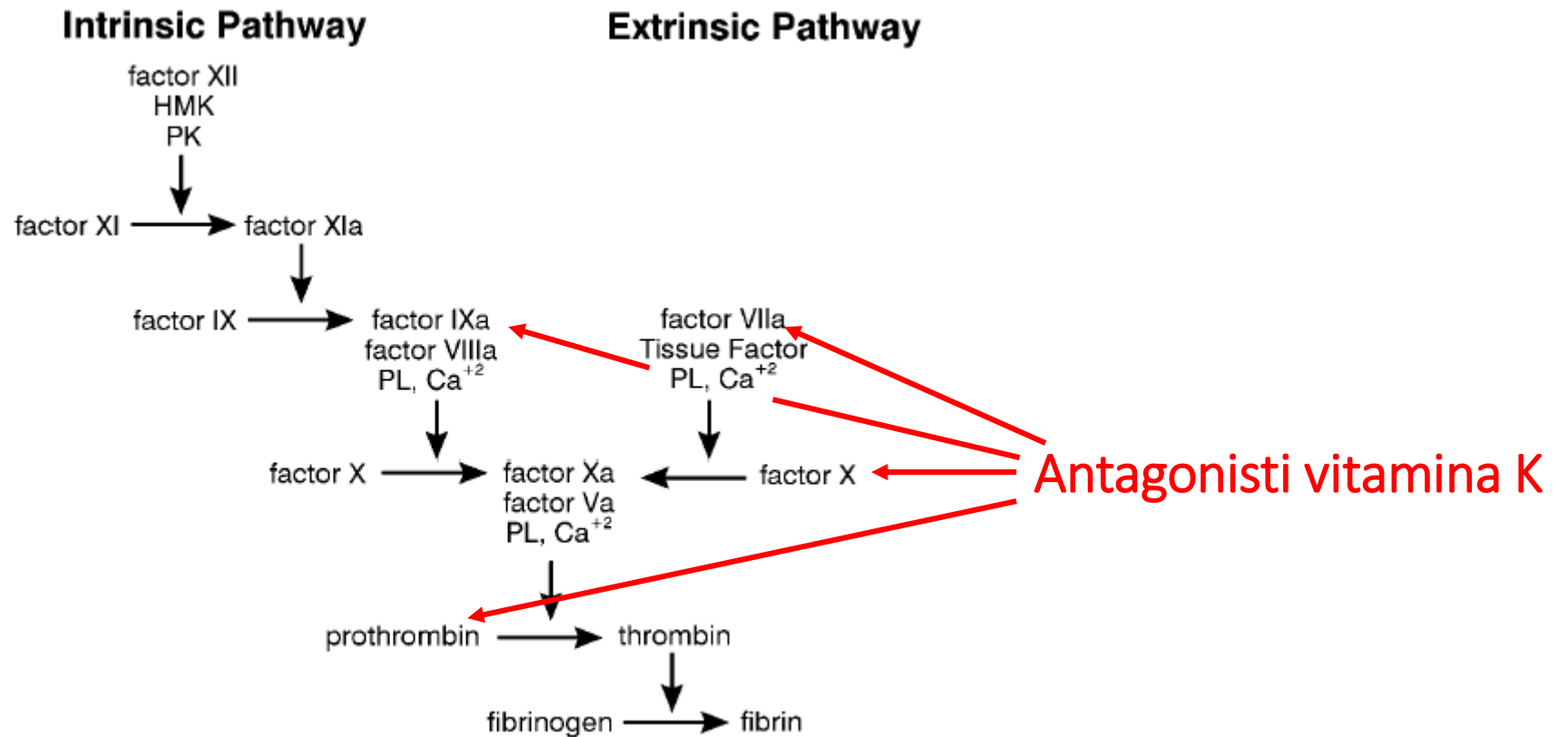
Cofattore nella **Carbossilazione** dei domeni Gla (resti acidi glutaminici) dei

Fattori della coagulazione FII, FVII, FIX, FX e degli

Inibitori **Proteina C, Proteina S**

Quale premessa per il legame - mediato dal **Ca²⁺** - alle parti di membrana cellulare rispettivamente ai fosfolipidi a carica negativa (→ **Attività ↑** > 1000 volte)

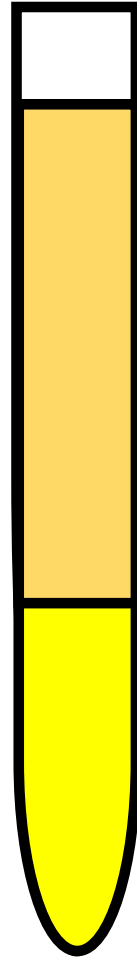
Meccanismo d'azione



Quick

Quick
Reagente

Plasma



200 μ l Innovin (37°C)

100 μ l Plasma

Incubazione 1 Min @ 37°C

Interpretazione

Tempo (Secondi) \longrightarrow

INR

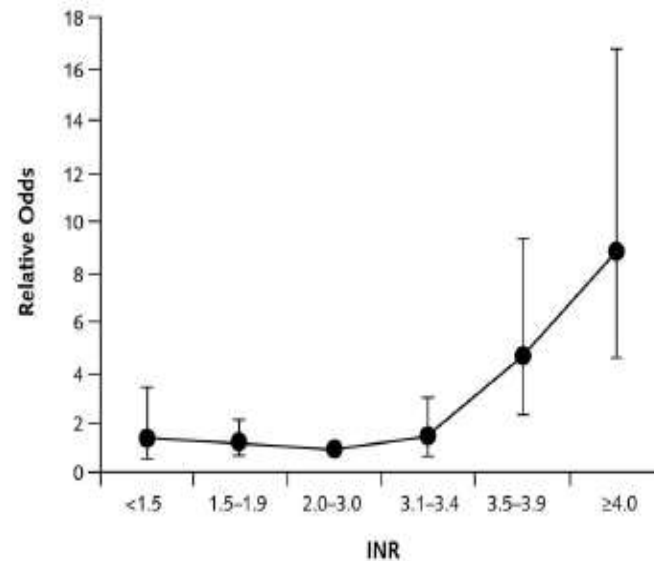
International
Normalized
Ratio

$$\text{Prothrombin Ratio} = \left[\frac{\text{Prothrombin-Zeit PATIENT}}{\text{Prothrombin-Zeit NORMAL PLASMA}} \right]^{\text{ISI}}$$

ISI
International
Sensitivity
Index

INR and risk of intracranial bleeding under VKA

Figure 2. Adjusted relative odds of intracranial hemorrhage by international normalized ratio (INR) in 145 case-patients and 870 controls,



145 cases with bleeding

870 matched controls without bleeding

CONCLUSIONE

Eparina non frazionata:

- Meccanismo d'azione
- Test di laboratorio per il monitoraggio

Potenziamento AT

aPTT, TT, (attività anti-Xa)

Eparina a basso peso molecolare:

- Meccanismo d'azione
- Test di laboratorio per il monitoraggio

Potenziamento AT

Attività anti-Xa

Antagonisti della vitamina K:

- Meccanismo d'azione
- Test di laboratorio per il monitoraggio

Inibizione Fattori dip. vit. K

Quick / INR