

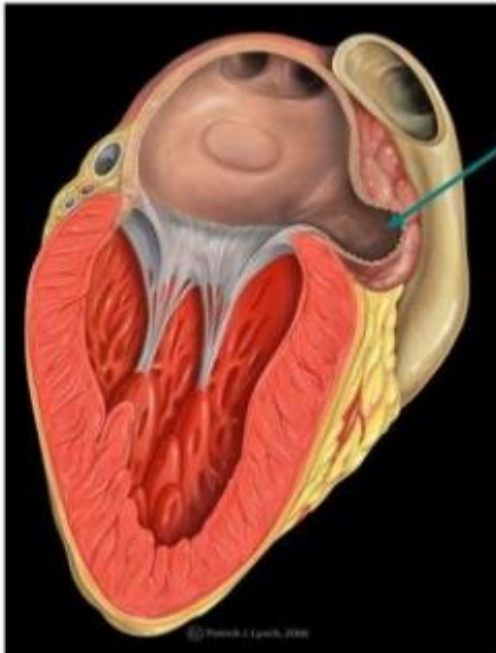


ANTICOAGULANTI ORALI

FIBRILLAZIONE ATRIALE

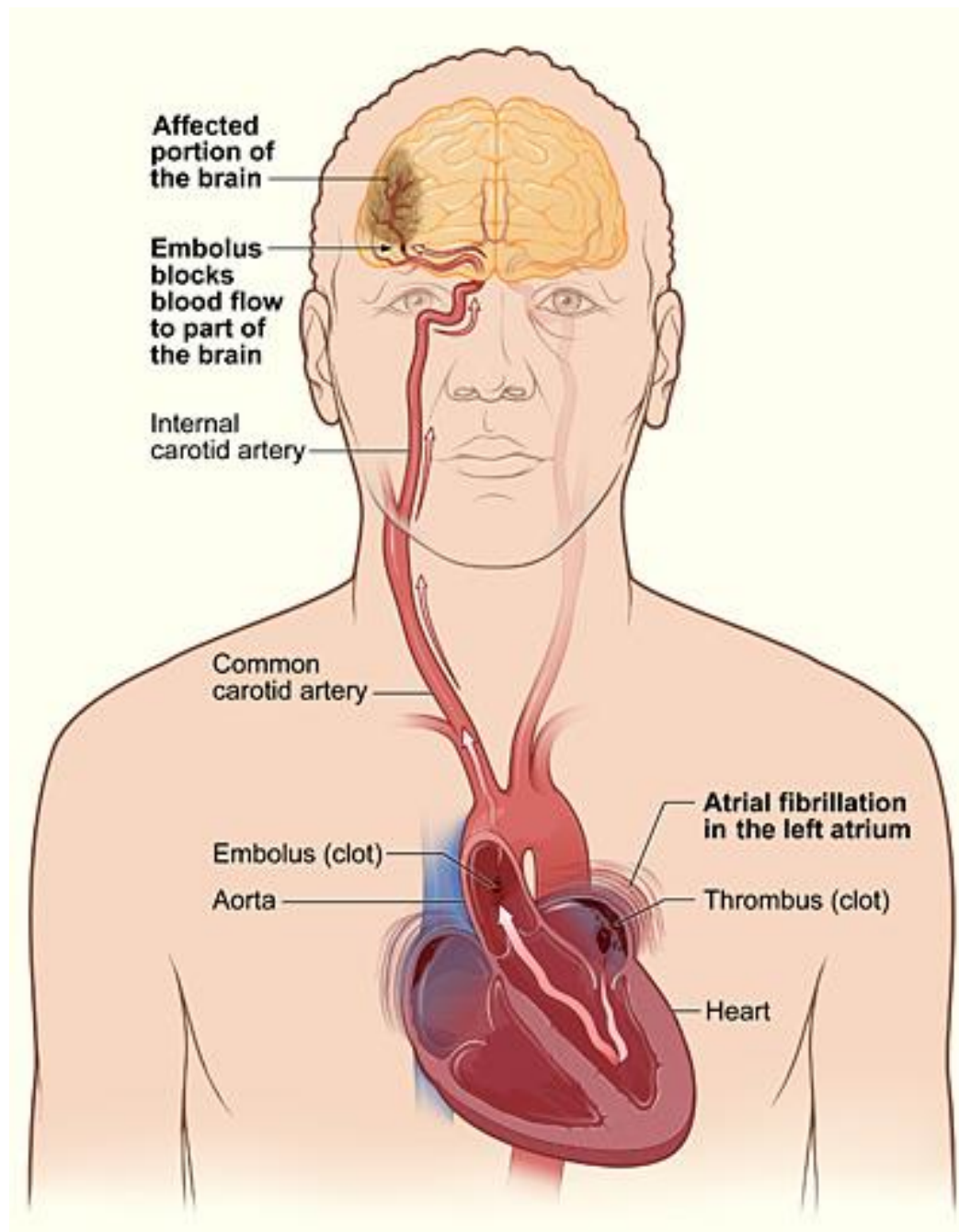


Auricola sinistra



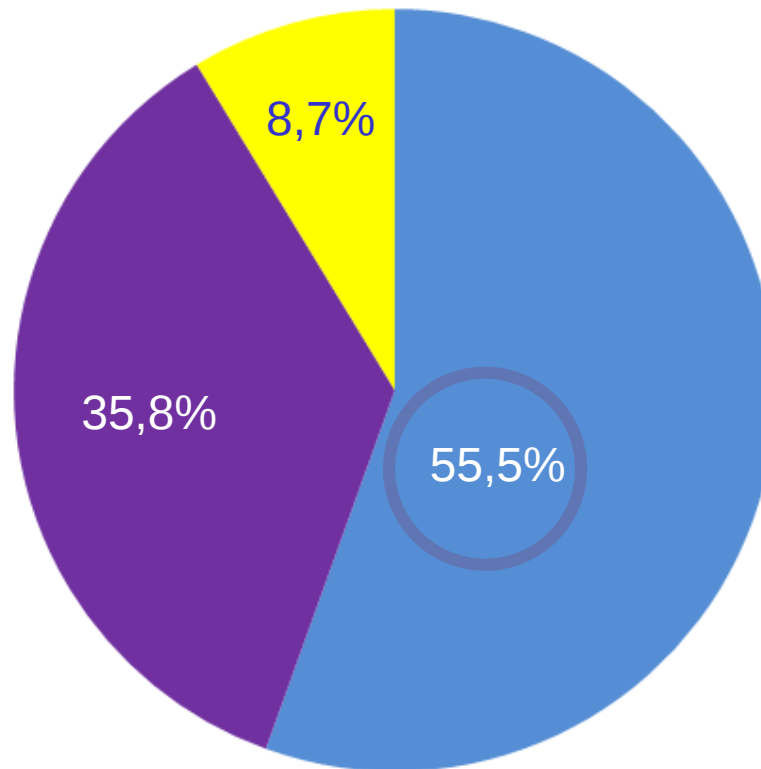
Left atrial appendage (LAA)

- A remnant of the original embryonic LA which develops during the 4th week of gestation
- May be involved with the third mechanism
- Modulates relationships between pressure and volume



Trattamenti antitrombotici in pazienti con Fibrillazione

Atriale non valvolare (4.845 paz.)



■ Anticoagulante orale ■ Altra terapia antitrombotica ■ Nessun trattamento

ANTICOAGULANTI

Vari [fattori della coagulazione](#) (la protrombina ed i [fattori VII](#), [IX](#) e [X](#)) per poter divenire attivi devono subire delle modificazioni che consistono nella [carbossilazione](#)

La vitamina K , durante la reazione di carbossilazione , fissa e poi cede la molecola di [CO₂](#), viene trasformata in [vitamina K epossido](#) che viene poi riconvertita dall'enzima [vitamina K epossido reduttasi](#) nella forma precedente . Questo enzima è il bersaglio dell'azione del [warfarin](#), il quale ne determina l'inibizione.

Affinché compaiano gli effetti anticoagulanti del farmaco, è necessario che [il pool della vitamina K](#) venga in buona parte trasformato in epossido.

E' per tali ragioni che gli effetti del farmaco iniziano a comparire dopo 8-12 ore dall'assunzione e raggiungono il [massimo effetto dopo 48-72 ore](#).

Il warfarin viene assunto per [bocca](#) e viene assorbito in maniera completa e rapida. E' metabolizzato dai citocromi epatici [CYP2C9](#) e [CYP3A4](#) i metaboliti inattivi vengono eliminati con le feci e con le urine

Limiti della terapia con VKA

Risposta Imprevedibile

**Ristretta finestra
terapeutica
(INR range 2-3)**

**Monitoraggio
periodico della
coagulazione**

**La terapia con
VKA presenta
numerosa
limitazioni che
ne rendono
difficile l'utilizzo**

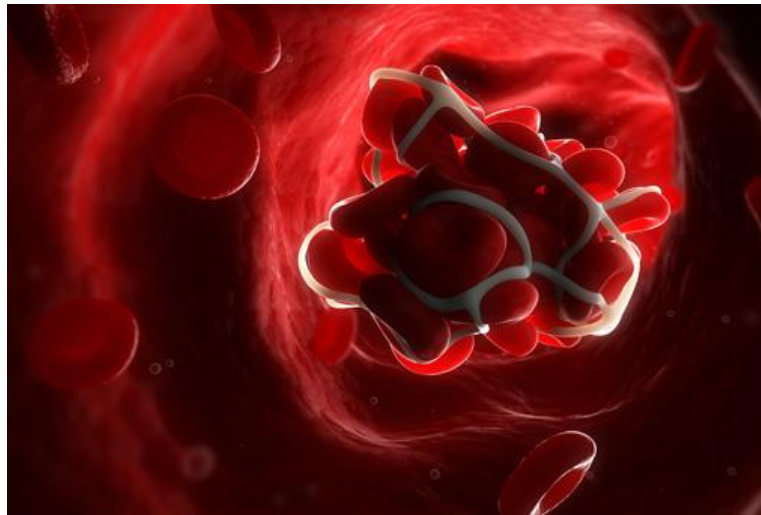
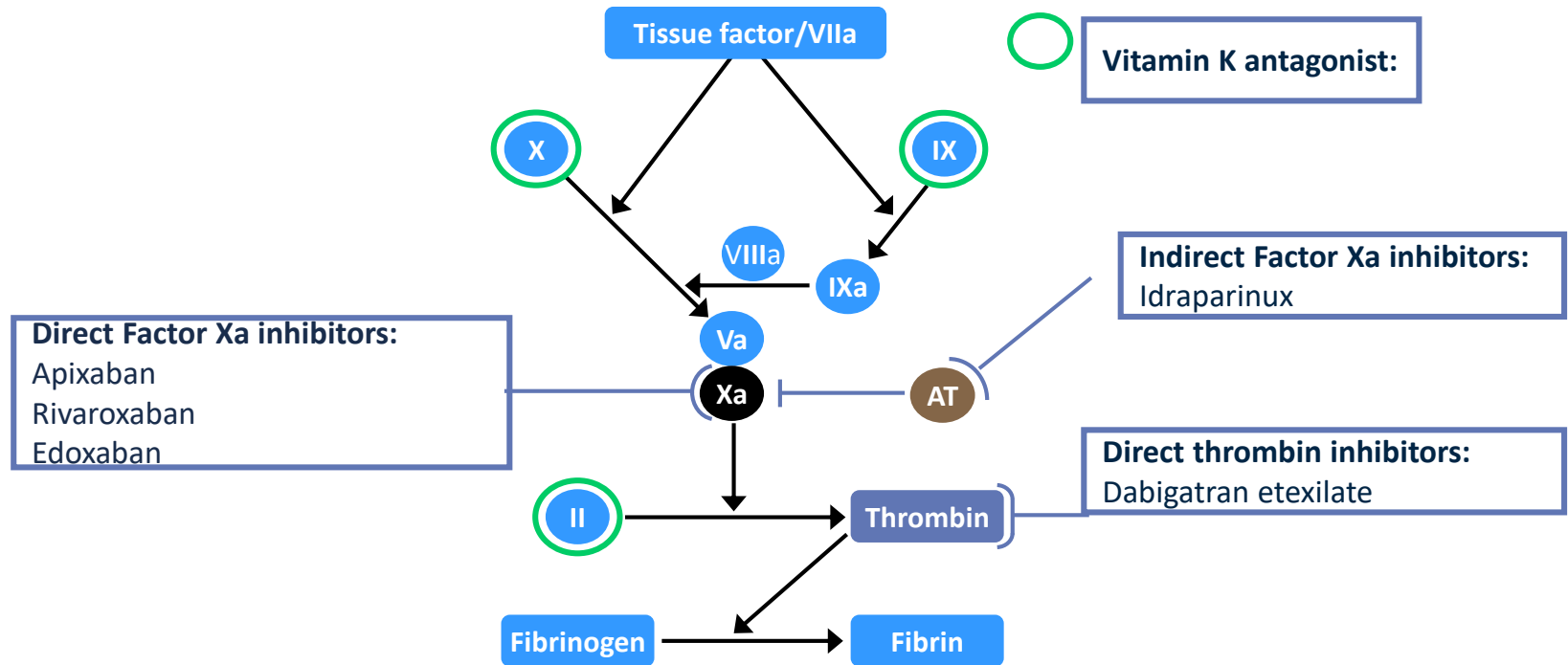
**Frequenti aggiustamenti
di dose**

**Numerose interazioni
con il cibo**

**Numerose interazioni
farmacologiche**

Solo 50% di pazienti eleggibili ricevono il warfarin

Targets per i nuovi agenti antitrombotici nella cascata coagulativa



Caratteristiche farmacologiche

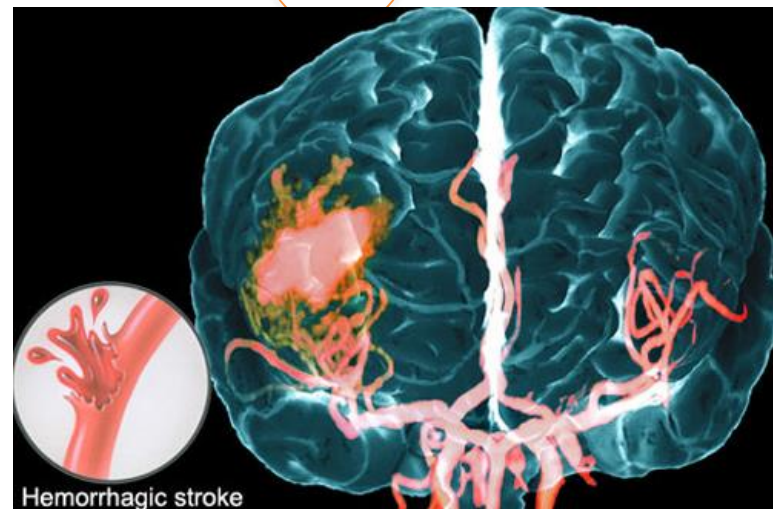
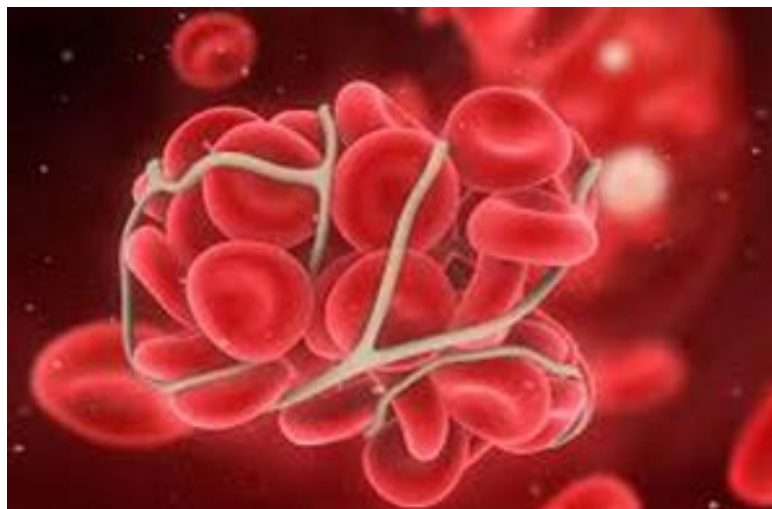
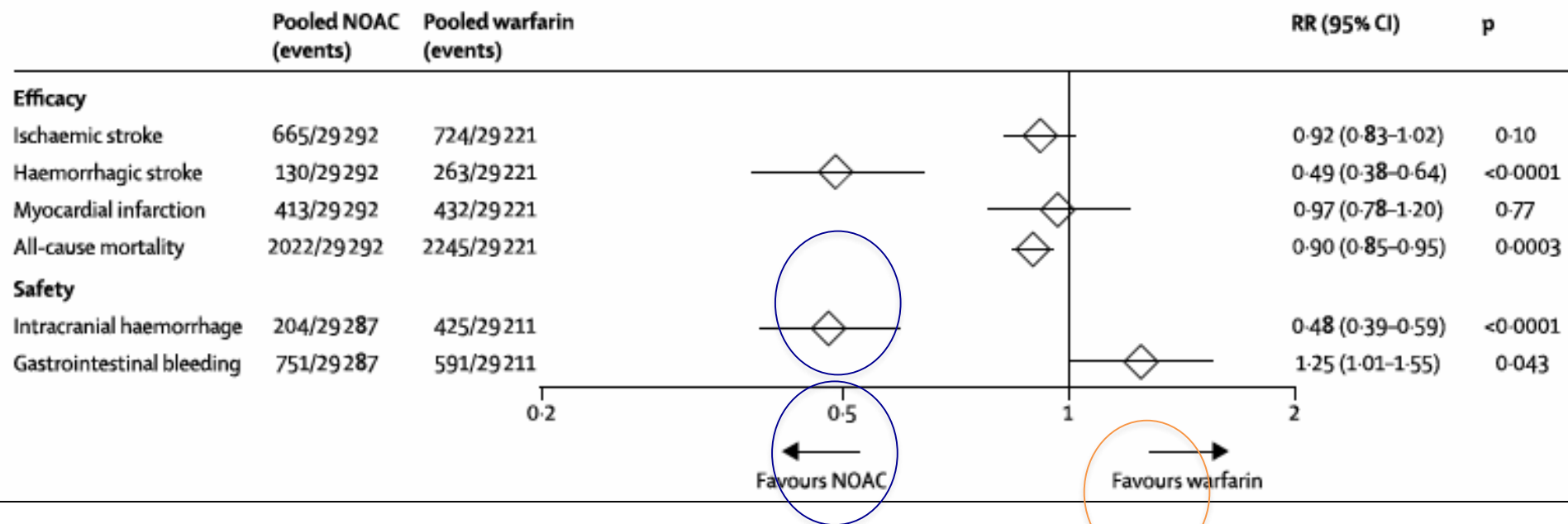
Table 1. Comparison of Pharmacological Characteristics of Warfarin and the New Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation

	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Administration	Once a day	Twice a day	Once a day	Twice a day	Once a day
Target	Vitamin K-dependent factors	Factor II	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Time to peak effect	3–5 d	1 h	2.5–4 h	3 h	1–2 h
Dose	Variable	150 mg twice a day and 110 mg twice a day	20 mg every day (15 mg every day for renal impairment)	5 mg twice a day (2.5 mg twice a day for high risk)	30 mg every day and 60 mg every day (with adjustment for high exposure)
Half-life	40 h	12–14 h	7–11 h	12 h	9–11 h
Interactions	Multiple	Inhibitors of P-glycoprotein transporter*	Inhibitors of CYP 3A4 and P-glycoprotein transporter†	Inhibitors of CYP 3A4 and P-glycoprotein transporter†	Inhibitors of CYP 3A4 and prostaglandin transporter†
Renal clearance, %	0	80	35	25	40
Anticoagulation monitoring	Required	Not required	Not required	Not required	Not required
Antidote	Vitamin K	None	None	None	None

*Inhibitors of P-glycoprotein transporter include amiodarone (cautions with interaction) and verapamil.

†Inhibitors of CYP 3A4 and P-glycoprotein transporter include antifungals and protease inhibitors.

EFFICACY AD SAFETY ENDPOINTS



NOACs Drug Interaction according to Type of Metabolism

	Dabigatran	Rivaroxaban, edoxaban, apixaban
P-glycoprotein inhibitors (amiodarone, phenotiazin, carboxylic acid, azole antifungals, verapamil, antimalarial, cyclosporine, thioxanthenes)	Yes	Yes
P-glycoprotein inducers (dexamethasone, rifampicin, St. John's Wort)	Yes	Yes
CYP3A4 inhibitors (phenotiazin, carboxylic acid, azole antifungals, verapamil, erythromycin, telithromycin, nefazodone, antimalarial, cyclosporine, thioxanthenes)	No	Yes
CYP3A4 inducers (carbamazepine, efavirenz, nevirapine, phenytoin, phenobarbitone, rifabutin, rifapentine, rifampicin, St. John's Wort, alcohol, eucalyptol)	No	Yes
NSAIDS (aspirin, naproxen, diclofenac)	Yes	Yes
Antiplatelet agents (clopidogrel)	Yes	Yes

Standard assays can be used to determine anticoagulation status in patients treated with dabigatran

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban ^s
aPTT	✓	✗	✗	✗
TT, dTT	✓	✗	✗	✗
ECT	✓	✗	✗	✗
Anti-FXa assays	✗	✓	✓	✓
PT	✗	✓	✗	✗
INR	✗	✗	✗	✗

Time of last NOAC dose should always be considered when interpreting test results.

Green = quantitative; orange = qualitative only; red = not applicable

Adapted from: Heidbuchel et al. Europace 2013; Pradaxa[®]: EU SPC, 2015; Xarelto SPC; Eliquis SPC; Savaysa US PI

Dabigatran 150 mg BID is the recommended dose for patients aged <80 years

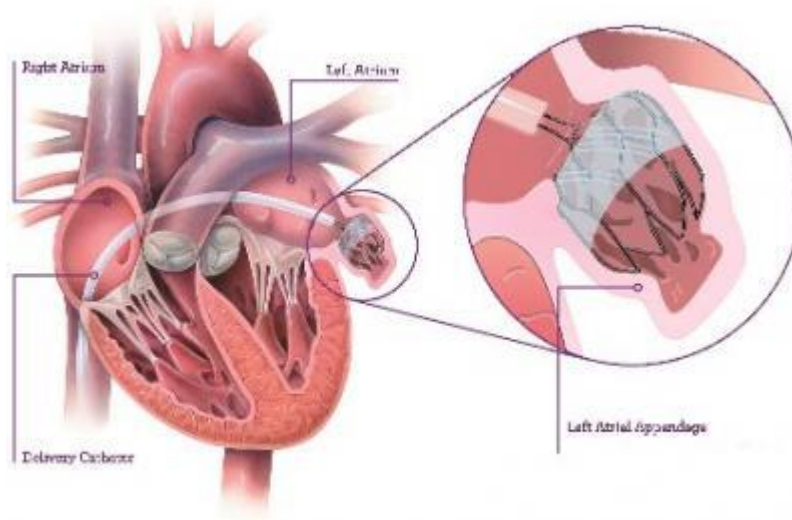
- Dabigatran 110 mg BID[†] is recommended in patients aged ≥80 years Concomitant verapamil

In patients aged 75–80 years, a dose of 110 mg BID can be considered at the discretion of the physician, when thromboembolic risk is low and bleeding risk is high

Rivaroxaban ¹	20 mg OD	Recommended dose
	15 mg OD	Patients with CrCl 15–49 mL/min
Apixaban ²	5 mg BID	Recommended dose
	2.5 mg BID	Patients with ≥2 of the following: age ≥80 years, weight ≤60 kg, serum creatinine ≥1.5 mg/dL
Edoxaban ³	60 mg OD	Recommended dose
	30 mg OD	Patients with CrCl 15–50 mL/min, weight ≤60 kg, and/or concomitant use of strong P-gp inhibitors*

Sanguinamenti minori

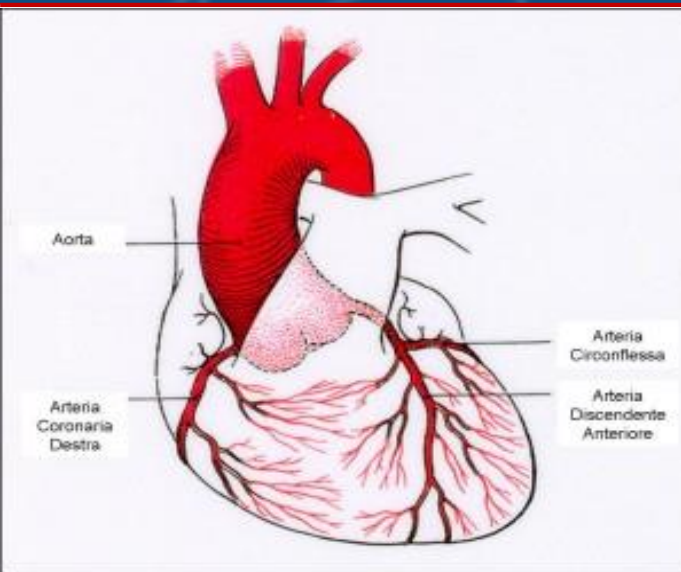
- GE e vescicale : sospensione e sempre accertamenti mirati e valutazione GFR
- Se iperemia ecc il paz comunque non può assumere anticoagulante
- Devono andare a chiusura auricola





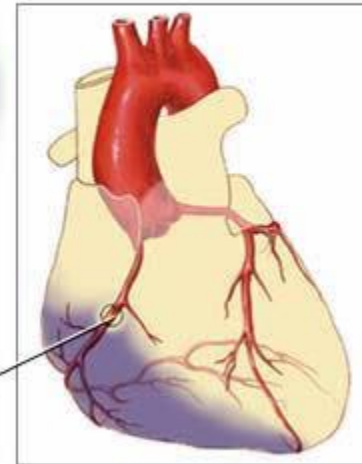
ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI NELLA SINDROME CORONARICA



Il tessuto morto (infarto) è rappresentato in porpora

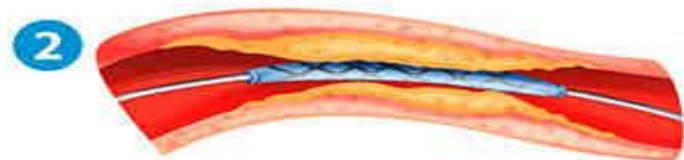
Ostruzione completa del lume dell'arteria coronaria che interrompe l'apporto di sangue e ossigeno



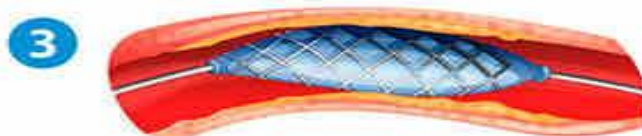
Angioplastica con Stent e palloncino



Accumulo di colesterolo che blocca parzialmente il flusso di sangue attraverso l'arteria



Stent con palloncino inserito in un'arteria parzialmente bloccata



Palloncino gonfiato per espandere stent

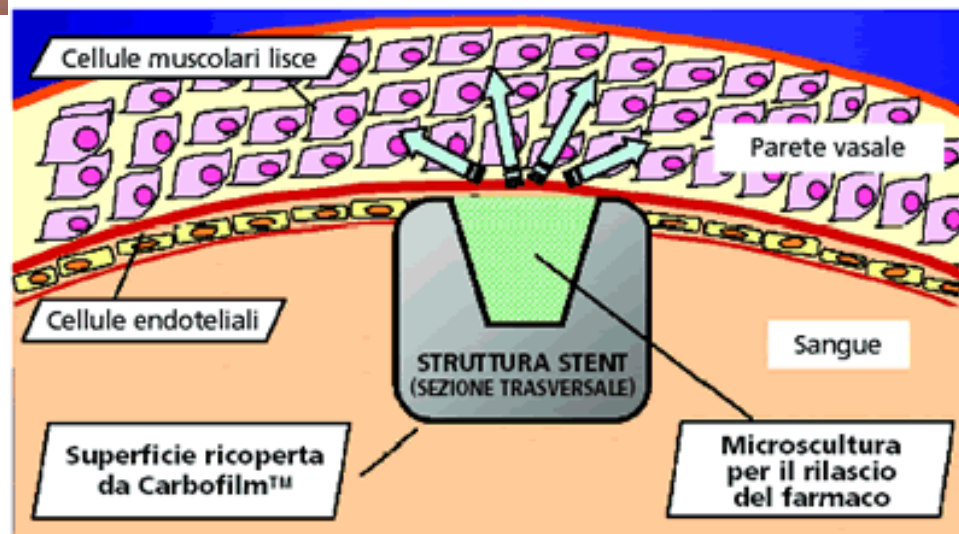


Pallone rimosso dallo stent espanso



Lo stent coronarico a rilascio di farmaco (in [inglese](#) drug-eluting stent o DES)

Gli stent attuali sono normalmente costruiti con una montatura in cobalto e cromo e prevedono il rilascio di [Everolimus](#), un immunosoppressore che blocca di fatto il ciclo cellulare e l'iperplasia neo intimale





Il farmaco immunosoppressore
inibisce il tentativo di
ricrescita cellulare della tonaca media ma di fatto,
fino a
completamento della endotelizzazione del vaso
mantiene uno stato infiammatorio e quindi
pro trombotico che
deve essere antagonizzato da una
potente terapia antiaggregante

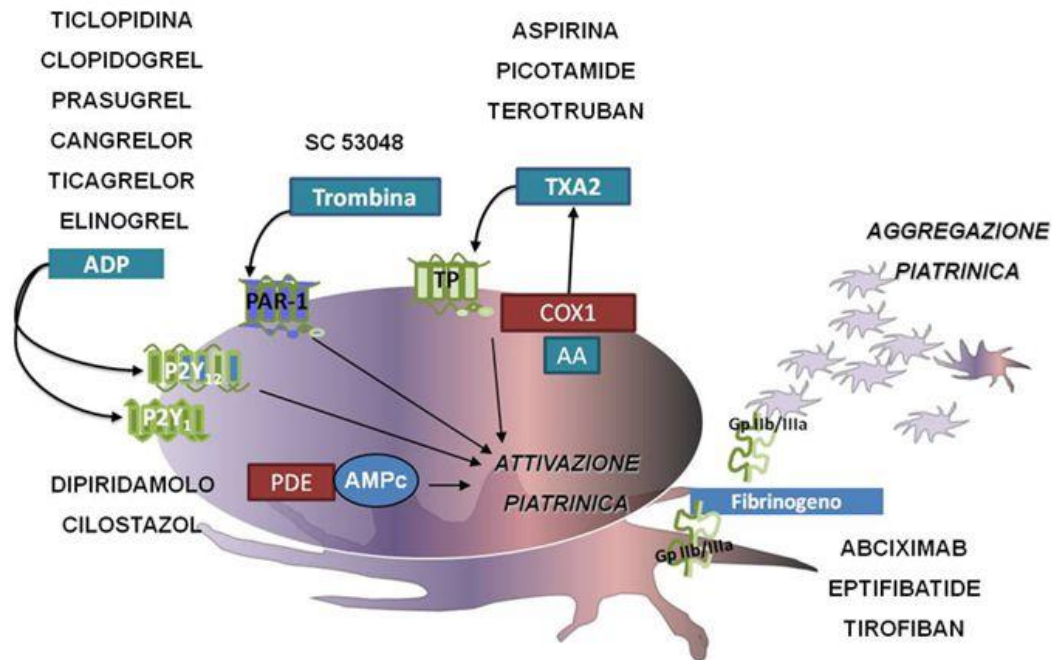
Quali sono i Pazienti a rischio di trombosi?

1. < 1 mese dopo posizionamento di stent non medicato
2. < 6 mesi dopo posizionamento di stent medicato
3. < 12 mesi dopo posizionamento di stent medicato e “alto rischio”
 - sindrome coronarica acuta
 - diabetici
 - insufficienza renale
 - severa disfunzione ventricolare sinistra
 - complessità coronaropatia
 - TC/IVA prossimale

FARMACI ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

L'azione di questi farmaci si realizza attraverso due meccanismi principali:

- (1) **INIBIZIONE DELL'ATTIVAZIONE PIASTRINICA** [farmaci che interferiscono con il metabolismo dell'acido arachidonico; farmaci che interferiscono con la via ADP-dipendente dell'attivazione piastrinica; inibitori delle fosfodiesterasi (PDE); inibitori del recettore per la trombina];
- (2) **INIBIZIONE DELL'AGGREGAZIONE PIASTRINICA** (inibitori della GP IIb/IIIa).



STENT CORONARICI

I pazienti possono ricevere **stent coronarici medicati** (Drug Eluting System, DES) o non medicati (Bare Metal Stent, BMS).

I farmaci più utilizzati per i medicati sono derivati della rapamicina (farmaco immunosoppressivo ad azione citostatica), come il Sirolimus, Everolimus, Zotarolimus, in grado di ridurre l'infiammazione ed ostacolare l'iperplasia neo-intimale, o di farmaci antineoplastici con proprietà antimitotiche (paclitaxel)

ASA	100 mg
Clopidogrel	75 mg
Prasugrel	60 mg dose di carico poi 10 mg una volta al giorno
Ticagrelor	180 mg dose di carico poi 90 mg due volte al giorno

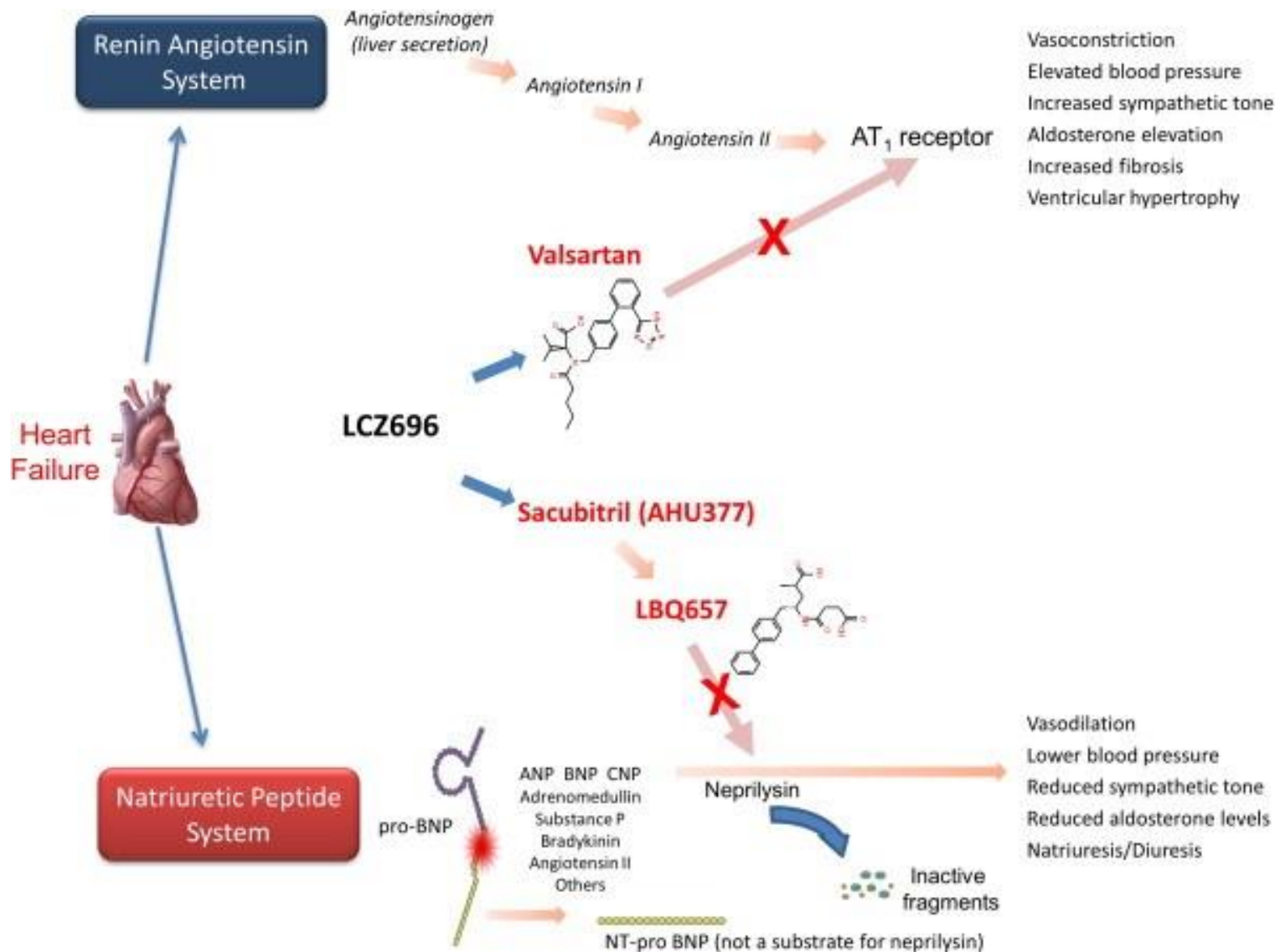
Doppia terapia antiaggregante

- 1 mese dopo BMS (Bare Metal Stent)
- 6 -12 mesi dopo DES (Drug Eluting Stent)

Dopo tale periodo proseguire con monoterapia, solitamente Cardioaspirin

Terapia dello Scompenso Cardiaco

- Diuretici
- Beta Bloccanti
- Antagonisti RAAS (Ace I. - Sartani)
- Antialdosteronici
- Ivabradina

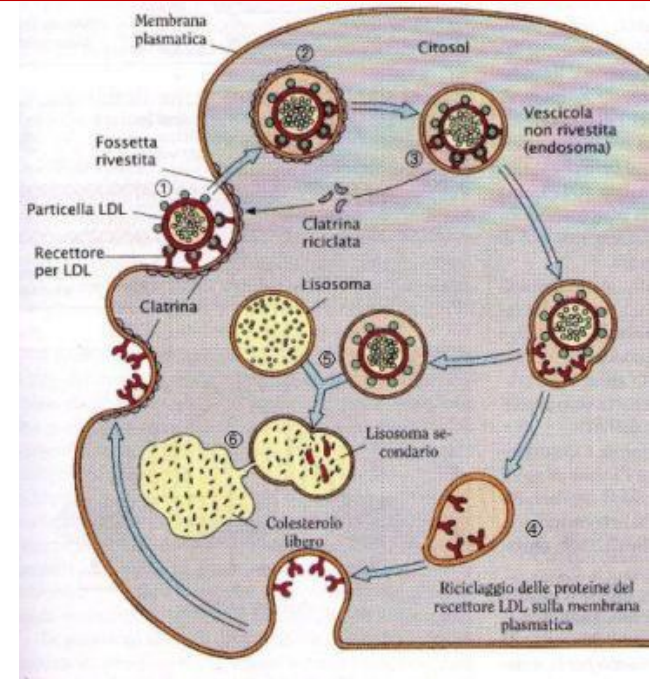
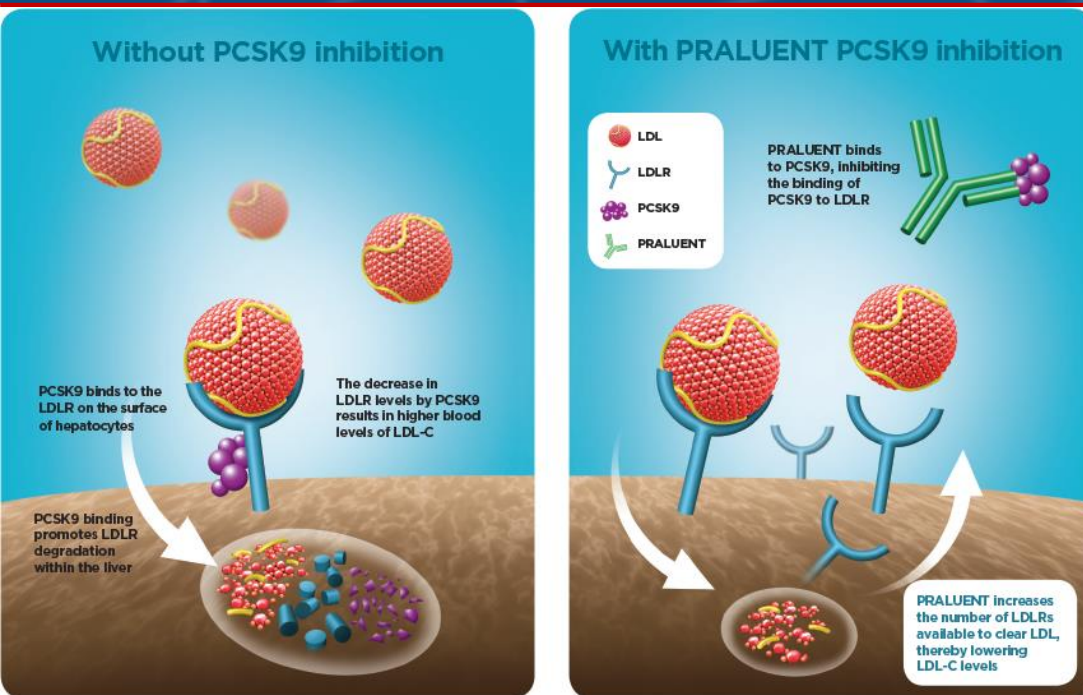


ENTRESTO

Forma Farmaceutica

- Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film
- Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film
- Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film

REPATHA E PRALUENT



Evolocumab (REPATHA di AMGEN)
Alirocumab (PRALUENT di SANOFI-AVENTIS)

[Anticorpo monoclonale](#)

Blocca la proteina **PCSK9** delle cellule epatiche.

E' stato progettato per legarsi a PCSK9 e inibire PCSK9 dal legarsi ai recettori LDL sulla superficie del fegato.

In assenza di PCSK9, ci sono più recettori LDL sulla superficie delle cellule epatiche per rimuovere le LDL dal sangue.



140 mg/15 gg



75 mg/150 gg

150 mg/300 gg

Criteri per la diagnosi di ipercolesterolemia familiare eterozigote

secondo il Dutch Lipid Clinic Network Score

9 semplici domande per fare diagnosi, anche non genetica, e quindi nei nostri ambulatori, di ipercolesterolemia familiare eterozigote. Solo la decima domanda riguarda la genetica (va ad analizzare le mutazioni dei geni LDL-receptor, apo-B e PCSK-9). Comunque, il punteggio >8, che permette la diagnosi certa di ipercolesterolemia familiare, si può già raggiungere con le precedenti domande.

Storia familiare

a) Parenti di primo grado con coronaropatia (CHD) prematura (<55 anni negli uomini, <60 anni nelle donne)	Punti 1
b) Parenti di primo grado con LDL-C >325 mg/dL (o LDL-C >95° percentile)	Punti 1
c) Parenti di primo grado con xantomi tendinei e/o arco corneale	Punti 2
d) Bambini <18 anni con colesterolo LDL-C >230 mg/dL (o LDL-C >95° percentile)	Punti 2

Storia clinica

a) Paziente con coronaropatia prematura (<55 anni negli uomini, <60 anni nelle donne)	Punti 2
b) Paziente con malattia vascolare cerebrale o periferica precoce (<55 anni negli uomini, <60 anni nelle donne)	Punti 1

Esame fisico

a) Xantomi tendinei	Punti 4
b) Arco corneale ad età inferiore a 45 anni	Punti 4

Valori di colesterolo LDL

LDL-C >325 mg/dL	Punti 8
LDL-C 251-325 mg/dL	Punti 5
LDL-C 191-250 mg/dL	Punti 3
LDL-C 155-190 mg/dL	Punti 1

Analisi genetica

Mutazione causativa nota nei geni LDL-R, APO-B, PCSK-9	Punti 8
--	---------

Punteggio Totale _____

Diagnosi di FH: Certa > 8 Probabile 4-8 Possibile 3-5 Improbabile 0-2