On Medicine
RIVISTA SCIENTIFICA INDIPENDENTE TRIMESTRALE

On Medicine
Anno IX, Numero 9 - ottobre 2015



EDITORIALE

Editoriale

De Simoni A

Gentili lettori,

siamo orgogliosi di presentarvi il primo volume della nostra testata, On Medicine, una rivista scientifica indipendente e sostenuta da un board composto da esponenti del panorama medico italiano e internazionale di elevatissimo livello.

Con cadenza quadrimestrale vi proporremo una selezione di argomenti, a firma di professionisti del settore, nell'ambito delle diverse specialità che qualificano la disciplina della medicina. La rivista sarà contraddistinta da rigore scientifico, garantito dal nostro board, ma avrà carattere divulgativo: la nostra idea è infatti che ogni medico che ci legge trovi nella nostra rivista un'occasione di aggiornamento trasversale, e non necessariamente nell'ambito della specialità che ha scelto e del quale esercita la sua professione.

La rivista sarà contraddistinta da rigore scientifico, garantito dal nostro board

Ogni uscita della rivista conterrà un'intervista a un membro del board: sebbene nessuno di loro abbia bisogno di presentazioni, sarà un'occasione per conoscere i loro progetti e le loro attività quotidiane. Saranno inoltre presenti due articoli di approfondimento e una rubrica, a nostro avviso, molto interessante, a cura di un farmacologo, dove gli argomenti verranno trattati da un punto di vista un po' particolare e diverso, con un'attenzione specifica alle molecole che ogni giorno ognuno di voi impiega nella pratica clinica. I numeri verranno sempre arricchiti da un breve commento sugli ultimi studi pubblicati che spazieranno su diverse aree terapeutiche, e da una breve rassegna sui congressi e gli eventi più significativi in programma nei mesi a venire, per facilitare la vostra esigenza di aggiornamento. I contenuti della rivista saranno disponibili on line e potranno essere facilmente consultati grazie a una struttura immediata, accattivante e semplice da utilizzare. Saranno disponibili diverse chiavi di ricerca per una consultazione ancora più mirata e veloce e gli articoli più letti rimarranno in particolare evidenza. Infine, sarà possibile scaricare l'intero numero in formato pdf.

La nostra speranza è quella di offrire a tutti voi uno strumento utile, semplice e di piacevole lettura e di diventare un gradito appuntamento fisso, affermandoci per la qualità e la varietà degli argomenti affrontati.

Saremo, infine, ben lieti di ricevere e vagliare vostri contributi spontanei per un'eventuale pubblicazione, per promuovere un contatto ancora più stretto e diretto con i nostri lettori, in una visione partecipativa e immediata dell'aggiornamento medico.

Concludo ringraziando sentitamente il nostro board scientifico, per il prezioso supporto a questo progetto così ambizioso, e voi, lettori che, speriamo, potremo definire al più presto "affezionati".

Il direttore responsabile



On Medicine
RIVISTA SCIENTIFICA INDIPENDENTE TRIMESTRALE

On Medicine
Anno IX, Numero 9 - ottobre 2015



INTERVISTA

Diabete e cancro: una relazione pericolosa?

Intervista a Marco Comaschi - Responsabile dell'U.O. di Medicina dell'Istituto Clinico Ligure di Alta Specialità (ICLAS) di Rapallo (Ge)

Le due patologie sembrano avere in comune gli stessi fattori di rischio

"L'intervista di questa edizione vede come protagonista il Professor Marco Comaschi, ricercatore, professore e primario che da anni si occupa alacremente di diabete e dei problemi ad esso correlati.
L'intervento del professore parte da un'interessante considerazione: l'esistenza di un nesso fra lo sviluppo del diabete e l'insorgenza di cancro è nota da decenni, ma solo recentemente, grazie alla disponibilità di informazioni provenienti dalle diverse banche dati istituite, si è compreso che non solo questa correlazione esiste, ma dipende anche dal tipo di neoplasia considerata. I ***pazienti con diabete*** *presentano infatti con* ***maggiore frequenza****, ad esempio,* ***alcuni tipi di tumore****, come il carcinoma mammario o quello del colon, mentre sembrano addirittura protetti nei confronti di altre patologie neoplastiche, come il cancro alla prostata.*
I meccanismi fisiopatologici alla base di questa correlazione non sono ancora stati completamente chiariti, ma ***le due patologie sembrano avere in comune gli stessi fattori di rischio****; inoltre, l'aumento dell'insulina, noto fattore di crescita cellulare, potrebbe promuovere uno sviluppo cellulare incontrollato, causando disordini proliferativi, così come lo stato di stress ossidativo costante prodotto dall'iperglicemia potrebbe giocare un ruolo importante nel processo oncogenico. A confermare l'ipotesi del meccanismo fisiopatologico comune l'evidenza di diverse pubblicazioni scientifiche internazionali: alcune terapie ipoglicemizzanti influiscono sulla mortalità per tumore.*
Vi presentiamo dunque una breve sintesi dell'interessante conversazione avvenuta tra la Redazione e il professore.

I pazienti diabetici sono a maggior rischio di sviluppare una patologia tumorale?

L'associazione tra la malattia diabetica e la possibilità di contrarre una malattia tumorale è una questione dibattuta da ormai circa cinquant' anni, a partire da Joslin in poi; più recentemente, anche grazie alla possibilità di avere a disposizione grandi banche dati, si è arrivati a una ragionevole probabilità di comprendere come il diabete e il cancro possano essere collegati in una situazione statisticamente più significativa rispetto a quella che ha la popolazione non affetta da diabete. Parlare di cancro in generale è però un po' generico: i tumori sono infatti di varia natura e interessano diversi organi e quello che si è visto dalle valutazioni epidemiologiche in questi ultimi decenni è che esiste effettivamente una correlazione tra alcuni tipi di cancro e diabete; in particolare, con il cancro della mammella, il cancro del colon, del pancreas e quello del fegato. Altrettanto interessante, sembra esistere anche una correlazione inversa, negli uomini, con il cancro della prostata, per cui il diabete sembrerebbe proteggere nei confronti dell'insorgenza di questo tipo di neoplasia.

Quali sono i meccanismi fisiopatologici sottesi?

Un'altra delle questioni sollevate recentemente è se queste correlazioni hanno una radice comune, cioè se esistono condizioni biologiche per cui le due malattie possono essere correlate: a tale proposito, nel 2010 è stato divulgato un documento di consenso della Società americana di Diabetologia e di quella di Oncologia. Il problema è ancora da approfondire, ma sembrano esistere dei meccanismi comuni sottesi. Il primo, più evidente, si riferisce al fatto che queste due malattie possano presentare gli stessi fattori di rischio: l'obesità, la dieta, la sedentarietà, fattori di rischio per il diabete e per il suo peggioramento, sono infatti annoverati anche tra fattori di rischio per il cancro, in particolare per quelli che abbiamo citato. Ci sono poi altri elementi di fisiopatologia che possono fornire ulteriori correlazioni: uno per tutti, soprattutto per il diabete di tipo 2, è l'azione dell'insulina stessa. Sappiamo infatti che i pazienti con diabete di tipo 2 hanno un'elevata insulino-resistenza e l'insulina è un fattore di crescita cellulare, quindi come tale l'asse con il fattore di crescita insulinico (Insulin Growth Factor) potrebbe determinare una condizione di tipo oncogenico. La condizione più studiata in questo momento è l'infiammazione cronica presente all'interno della malattia diabetica, un ulteriore possibile elemento di sviluppo di oncogenicità. Un terzo elemento infine, che non va trascurato, è rappresentato dall'iperglicemia stessa, una condizione che inizia e mantiene uno stress ossidativo costante, fattore in grado a sua volta di sviluppare oncogenicità cellulare e quindi lo sviluppo di tumore. Ciò che resta ancora sconosciuto e dunque meritevole di approfondimento nei prossimi studi, è l'azione dell'insulina sui diversi tessuti, quindi la possibilità che su particolari tipi di tessuto, come quello del colon o della mammella, l'insulina agisca come fattore di crescita prevalente rispetto ad altri tessuti; questo comportamento potrebbe spiegare almeno in parte la diversa associazione tra diabete e i diversi tipi di neoplasia rilevati dagli studi epidemiologici e statistici condotti a riguardo.

Le terapie ipoglicemizzanti hanno un ruolo nella prognosi del paziente oncologico diabetico?

Uno dei problemi che è stato ampiamente studiato e indagato, anche se non è ancora stato risolto, è la possibile associazione tra cancro, diabete e trattamenti per tale patologia. Un'osservazione recentemente portata all'attenzione della comunità scientifica anche durante i lavori del Congresso Europeo di Diabetologia è rappresentata dal fatto che l'insulina, di per sé, in trattamento esogeno, comporta un aumento età-correlato della mortalità globale, in cui è compresa anche quella per cancro. Il fatto che questa correlazione sia legata strettamente al crescere dell'età, da una relazione scarsamente significativa dal punto di vista clinico. Il problema più importante è stato quello di stabilire o meno una correlazione tra altri trattamenti e la possibilità di insorgenza di cancro. Alcuni studi hanno sostenuto che le sulfaniluree potevano incrementare l'incidenza della malattia cancerosa, ma questo non è mai stato dimostrato in maniera chiara: i lavori che hanno parlato di questa possibile correlazione sono tutti retrospettivi, in qualsiasi trial prospettico che è stato condotto questa relazione non è stata confermata. Quello che è apparso molto evidente è invece una correlazione inversa durante il trattamento con metformina: i pazienti trattati con questo farmaco infatti sembrano presentare una minore incidenza di malattia tumorale. I diabetici, ma anche addirittura i non diabetici, presentano una riduzione dell' incidenza, soprattutto per quei particolari tipi di tumore di cui parlavamo prima, cioè il cancro del colon e, soprattutto, il cancro della mammella.

Bibliografia



Prof. Marco Comaschi

Joslin EP et al. Diabetes and cancer. N Engl J Med 1959;260:486-8. • Calle EE et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 2003;348:1625-38. • Chari ST et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. Gastroenterology 2008;134:95-101. • Zendehdel K et al. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. J Natl Cancer Inst 2003;95:1797-800. • Vigneri P et al. Diabetes and cancer. Endocr Relat Cancer 2009;16:1103-23. • Qiu H et al. Initial metformin or sulphonylurea exposure and cancer occurrence among patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism 2013;15:349-57. • Soranna D et al. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. The Oncologist 2012; 17: 813-822. • Currie CJ et al. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes. Impact of metformin on survival. Diabetes Care 2012;35:299-304. • Quinn BJ et al. Repositioning metformin for cancer prevention and treatment.Trends Endocrinol Metab. 2013 Sep;24(9):469-80. • Alimova IN et al. Metformin inhibits breast cancer cell growth, colony formation and induces cell cycle arrest in vitro. Cell Cycle 2009;8:909-15. • Currie CJ et al. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52:1766-77. • Evans JM et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. BMJ 2005;330:1304-5.

On Medicine
RIVISTA SCIENTIFICA INDIPENDENTE TRIMESTRALE

On Medicine
Anno IX, Numero 9 - ottobre 2015



FOCUS

Fisiologia di apprendimento e memoria

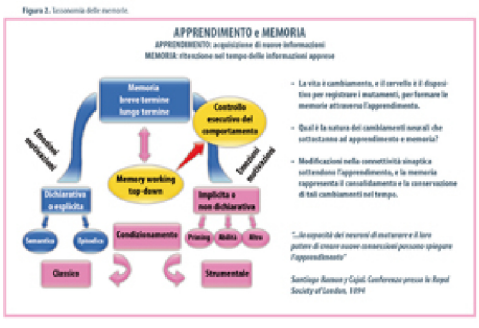
Mariano Pedetti - SerT MVT, AUSL2 dell'Umbria, Marsciano (PG)

Introduzione
L'apprendimento è la capacità del cervello di imparare dall'esperienza, cioè di registrare nella memoria, o meglio nelle memorie, tutto ciò che può essere utile in futuro per le successive interazioni dell'individuo con l'ambiente. Nonostante esistano periodi critici per particolari forme di apprendimento (per esempio, la finestra linguistica) questo dura per tutta la vita, grazie alla capacità del cervello di riaggiornare continuamente i suoi repertori mnesici (neuroplasticità).

Tipologia delle memorie



La memoria non è un fenomeno unitario; al contrario, le memorie sono molteplici e codificate, e conservate in reti neurali ampiamente distribuite in varie regioni del cervello (Fig. 1).
La distinzione fondamentale della memoria umana è fra quella **dichiarativa**, o **esplicita**, tipica degli esseri umani in quanto necessita del linguaggio simbolico, e quella **non dichiarativa** , o **implicita**, presente a vari livelli di complessità in tutte le forme viventi (Fig. 2).(1)
Il sistema mnesico del lobo temporale (formato dalla corteccia paraippocampale e dall'ippocampo) si occupa della codifica delle memorie dichiarative o esplicite (così definite perché possono essere recuperate consciamente dalla memoria di lavoro), suddivise in episodiche (eventi di cui abbiamo fatto esperienza in prima persona) e fattuali (o semantiche). L'ippocampo genera anche le memorie spaziali o di contesto, probabilmente all'interno di una più generale funzione di formazione delle memorie relazionali. I ricordi dichiarativi rimangono immagazzinati nell'ippocampo solo a breve-medio termine. In un arco temporale variabile fra uno-due anni, le memorie sono trasferite e distribuite in varie regioni corticali (memoria a lungo termine), quelle dove sono state codificate le rappresentazioni. I ricordi visivi nella corteccia visiva, gli uditivi in quella uditiva ecc.(1)



La **memoria di lavoro**, o **memoria operativa** o memory working, può essere definita un database temporaneo (memoria a brevissimo termine) per la conservazione delle informazioni per il tempo necessario a completare un'azione. Lo span è la capacità della memoria di lavoro, cioè il numero di elementi che può utilizzare a un dato istante, in genere sette. La memoria di lavoro, distribuita in subregioni della CPF, soprattutto nella CPF dorsolaterale, è il trait d'union fra la dimensione percettiva e quella cognitiva cosciente del cervello. Subsistemi separati di memory working inviano, dalle aree corticali sensoriali (visiva,

uditiva ecc.), informazioni alla CPF dorsolaterale, che le integra in modalità multimodale.(2) La dopamina modula le funzioni della memoria di lavoro influenzando l'attenzione selettiva: la stimolazione dei recettori corticali del sottotipo D1-like (D1-D5), postsinaptici, ad alta affinità di legame, si traduce in una facilitazione dei pattern di scarica dei neuroni che devono lavorare, riconosciuti in base al loro stato elettrico, mentre quelli non utili al momento vengono inibiti dalla stimolazione dei recettori presinaptici a bassa affinità, del sottotipo D2-like (D2-D3-D4).(3) In sintesi, la dopamina "dosa" il numero d'impulsi generati nelle aree prefrontali della memory working e provocati dalle informazioni provenienti dalle regioni sensoriali. Quando il compito è stato svolto, output inibitori dai neuroni dei sistemi motori, sia corticali sia subcorticali, inibiscono le cellule dopaminergiche della VTA. Avete mai studiato in un ambiente rumoroso, per esempio in treno? Certamente sì. Ebbene, ci siete riusciti grazie a questa capacità del cervello!

È poi interessante notare che la memoria di lavoro, in quanto collo di bottiglia da cui passa tutta la comunicazione simbolica interpersonale, è anche il ricevitore corticale della terapia psicologica verbale. I sistemi mnesici impliciti sono svincolati dal lobo temporale; infatti, funzionano anche in caso di lesione di questo. Tuttavia, forniscono anch'essi informazioni alla memoria di lavoro, per esempio circa gli stati del corpo tramite l'insula, o le reazioni apprese di paura codificate dall'amigdala, e ricevono connessioni dalla CPF.(4) Il priming è un tipo particolare di apprendimento implicito, che ha preso il nome da un test usato negli amnesici ippocampali. Se a uno di questi soggetti si fa vedere una lista di tre parole, per esempio pane, finestra e crotalo, e il giorno successivo si chiede loro di ripetere la lista, non solo non ricordano le parole, ma nemmeno di aver visto la lista (amnesia anterograda). Tuttavia, se si sillaba cro-, loro associano la parola crotalo e non crosta o crollo. (3)

I sistemi mnesici impliciti funzionano anche in caso di lesione del lobo temporale

Le tipologie di memorie implicite per noi più interessanti sono quelle formate tramite apprendimento incentivo. Alla base dell'apprendimento incentivo vi sono il paradigma dell'apprendimento classico, o pavloviano, e quello del comportamento operante, o strumentale, o skinneriano.(2) Nel primo, un animale può essere addestrato (condizionato) a esprimere una risposta automatica al presentarsi di uno stimolo neutro, come una luce o un suono, dopo un certo numero di associazioni con uno stimolo incondizionato appetibile o aversivo (per esempio, cibo o scossa elettrica) che segue di un breve intervallo temporale la presentazione dello stimolo neutro. Nel caso del cane di Pavlov, lo stimolo incondizionato era un cibo appetibile, la risposta incondizionata la salivazione; dopo un certo numero di presentazioni di un suono in stretta associazione temporale con il cibo, il cane salivava alla presentazione del suono senza cibo (stimolo condizionato). Non sono create nuove risposte, l'apprendimento consiste nell'associare una risposta innata a circostanze nuove. Dopo un certo numero di presentazioni dello stimolo condizionato (suono) senza stimolo incondizionato (cibo), la risposta condizionata si indebolisce, fino ad estinguersi del tutto (**estinzione del condizionamento**). L'estinzione, però, non cancella l'associazione suono-cibo dalla memoria, l'estinzione è in realtà un nuovo apprendimento che inibisce il precedente. Infatti, a distanza di tempo dall'estinzione al ripresentarsi dello stimolo condizionato la risposta condizionata può ricomparire (fenomeno chiamato **recupero spontaneo**), mentre la **generalizzazione** è l'attivazione della risposta in seguito all'esposizione a stimoli simili a quello condizionato.

Nel paradigma del comportamento operante o strumentale, o skinneriano, un animale è addestrato a compiere un lavoro o ad attuare un comportamento, anche complesso, nuovo, non compreso nel suo repertorio innato, alla presenza di stimoli discriminativi associati a una ricompensa (rinforzo positivo) o a una punizione (rinforzo negativo). Con l'instaurarsi del condizionamento gli stimoli discriminativi diventano stimoli condizionati (o rinforzi condizionati), capaci di innescare il comportamento in assenza dei rinforzi incondizionati (ricompensa o punizione). Anche nel paradigma operante si verificano i fenomeni dell'estinzione del condizionamento, del recupero spontaneo e della generalizzazione. (2)

Il PIT, Pavlovian Instrumental Transfer, è un fenomeno molto importante per l'apprendimento implicito e consiste in un trasferimento di segnale, nel senso che facendo precedere o seguire un apprendimento pavloviano a uno operante, dopo un certo numero di associazioni, lo stimolo condizionato (CS) pavloviano è in grado di avviare e intensificare il comportamento strumentale.(5) Gran parte dell'apprendimento è di tipo incentivato, anche quello più elevato, come l'interiorizzazione delle norme etiche, e implicito. La base neurale è il sistema mnesico centrato sull'amigdala e altre strutture limbiche funzionalmente correlate fra loro e deputate a elaborazioni emotivo-istintuali. L'apprendimento incentivo consente l'associazione e la memorizzazione di sensazioni piacevoli (ricercate attivamente) e spiacevoli (evitate attivamente) con eventi, fatti, luoghi, contesti ambientali. Funziona tanto meglio quanto più le sensazioni sono vivide e intense, emotivamente salienti e importanti per la sopravvivenza (Figg. 3 e 4).

Determina la codifica di schemi comportamentali che il cervello ritiene dover ripetere con massima efficienza, in quanto pro-fitness (per fitness si intendono le attività a maggior vantaggio evolutivo, cioè quelle con la massima probabilità di conservare e trasmettere il patrimonio genetico specie-specifico).(6)

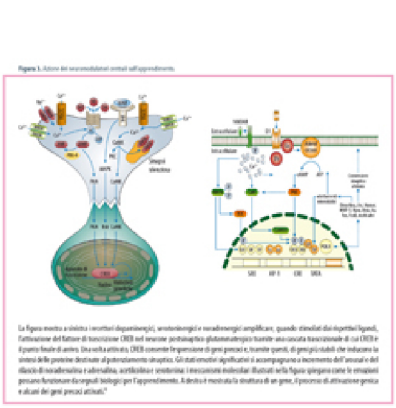
Il cervello matura le diverse funzioni mnesiche in tempi successivi: lo sviluppo ontogenetico ripercorre le tappe di quello filogenetico, per cui i sistemi mnesici impliciti, subcorticali, maturano prima di quelli espliciti, corticali.

Tutti impariamo un sacco di cose inconsapevolmente, prima di aver imparato a leggere e a scrivere e di essere capaci di formare memorie dichiarative.(1) Un esempio è la strutturazione del repertorio affettivo-emotivo in relazione alle cure parentali ricevute nei primi due-tre anni di vita, di cui non abbiamo ricordo. L'apprendimento implicito continua per tutta la vita. Sappiamo qualcosa sui meccanismi biologici alla base di tutto ciò? Come al solito molto, e ancora troppo poco.

Plasticità hebbiana, PLT e DLT

La maggior parte dei neuroscienziati ritiene che modificazioni nella connettività sinaptica siano alla base dell'apprendimento, e che la memoria sia il consolidamento e la conservazione di questi cambiamenti nel tempo.

Quali sono questi cambiamenti?





Un primo passo fu fatto da **Donald Hebb**, con la sua teoria sinaptica della memoria o della connessione tramite scarica: se due neuroni sono attivi nello stesso istante, e uno è in posizione presinaptica rispetto all'altro, allora la connessione fra loro ne sarà potenziata. In altri termini, cellule che scaricano in simultanea si connettono reciprocamente. Immaginiamo di avere tre neuroni A, B, C: A è in posizione postsinaptica rispetto a B e C, e la connessione fra A e C è forte, mentre quella fra A e B è debole. Quando C scarica, anche in A si forma un potenziale d'azione, mentre è meno probabile che si verifichi quando scarica B. B e C sono impegnati nell'elaborazione di stimoli diversi: a un dato momento scaricano insieme, e A si attiva. Secondo il principio di Hebb, la connessione A-B è stata rafforzata dalla scarica sincrona di A-B-C. L'intensità del rafforzamento correla direttamente con la frequenza delle scariche sincrone, fino a che C sarà in grado di attivare A senza l'intervento di B. (2)

Quasi 25 anni dopo, l'ipotesi di Hebb fu dimostrata sperimentalmente in uno studio sull'ippocampo del ratto.

I ricercatori impiantarono un elettrodo di registrazione nell'ippocampo e uno nella via nervosa che raggiungeva l'ippocampo, misurarono l'attività elettrica dopo uno stimolo unico, poi dopo una breve scarica ad alta frequenza, e continuarono a farlo per ore. La scoperta, che prese il nome di potenziamento a lungo termine (PLT), fu che dopo gli stimoli di potenziamento la risposta sinaptica aumentava e si manteneva nel tempo. (2)

Le modificazioni nella connettività sinaptica sono alla base dell'apprendimento

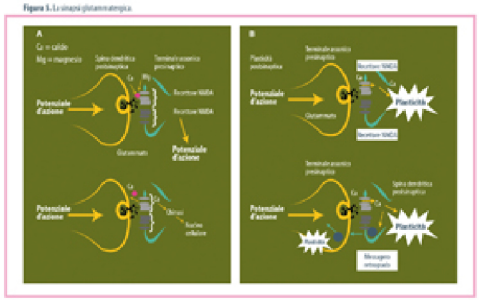
Da allora sono stati pubblicati migliaia di studi sul PLT e il suo opposto, la DLT (depressione a lungo termine). I risultati, ai nostri fini, possono essere schematicamente sintetizzati così: il PLT è specifico per le sinapsi coinvolte dal potenziamento e non per il neurone nel suo complesso (cioè si forma solo nelle sinapsi stimolate e non in tutte le sinapsi del neurone) ed è associativo, si verifica in tutte le sinapsi attive al momento del potenziamento.

La sinapsi glutammatergica

La risposta alla domanda riguardo a come il cervello realizza la plasticità hebbiana ha impegnato i neuroscienziati per molti anni, e ha rappresentato la linea di partenza per gli studi su apprendimento e memoria. A metà degli anni Ottanta furono fatte due scoperte fondamentali, che hanno rappresentato uno starter per gli studi successivi:

- il blocco del recettore NMDA del glutammato impedisce il PLT senza interferire con la normale trasmissione sinaptica;
- il blocco dell'ingresso di calcio nella cellula postsinaptica durante il potenziale di azione impedisce il PLT.

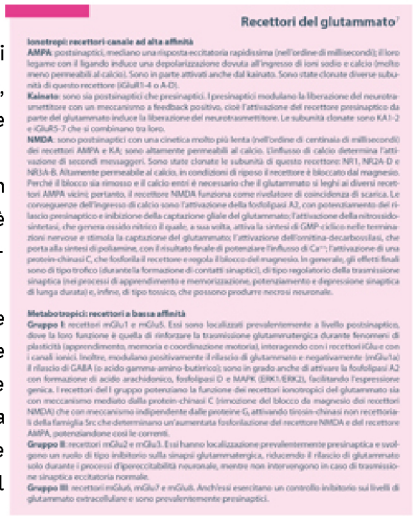
Gli studi successivi hanno definito il funzionamento della sinapsi glutammatergica, illustrato dalla Figura 5.



Il glutammato ha parecchi recettori (Box 1), tuttavia, per la nostra discussione, sono essenziali i recettori AMPA, responsabili della trasmissione sinaptica ordinaria, e i recettori NMDA, coinvolti nella plasticità sinaptica. La Figura 5A rappresenta nella parte superiore una connessione forte e in quella inferiore una connessione debole allo stesso

neurone postsinaptico. Il glutammato rilasciato nello spazio presinaptico raggiunge sia i recettori AMPA sia quelli NMDA: inizialmente sul recettore NMDA non ha effetto, in quanto questo è bloccato dal Mg, mentre il legame con quello AMPA induce un potenziale di azione nella cellula postsinaptica (connessione forte). Ora, se le due connessioni presinaptiche scaricano insieme, il potenziale d'azione indotto da quella forte rimuove il Mg dal recettore NMDA, a cui segue l'ingresso di calcio attraverso il canale NMDA, inducendo un PLT precoce. A ciò si associa l'avvio di modificazioni intracellulari che contribuiscono al potenziamento sinaptico, utilizzando le proteine già presenti nel citosol (memoria a breve o brevissimo termine). I recettori NMDA funzionano da rilevatori di coincidenza, permettendo al neurone post-sinaptico di registrare esattamente quali input presinaptici fossero attivi durante il suo potenziale d'azione.

Ora, bisogna capire in che modo le modificazioni sinaptiche indotte dall'attività NMDA si consolidino in modo da generare PLT tardivi e, tramite fenomeni stabili di plasticità neurale, le memorie a medio e lungo termine. Il primum movens è l'ingresso di ioni calcio nella cellula, dove si comportano da secondo messaggero, controllando e indirizzando reazioni chimiche che potenziano le connessioni sinaptiche sia a breve sia a lungo termine. L'ingresso di calcio attiva diverse chinasi a cascata: la proteinchinasi A cAMP-dipendente (PKA), la proteinchinasi calcio/calmodulina (CaMK), la proteinchinasi attivata da mitogeno (MAPK). Tutte le chinasi suddette convergono, a loro volta, nell'attivazione del fattore di trascrizione genica CREB (elemento di risposta al cAMP o regione di legame proteico), che agisce sui segmenti promoter dei geni, attivandone l'espressione e, quindi, la sintesi proteica. Le proteine sintetizzate sono trasportate lungo la cellula, ma solo le sinapsi marcate durante il PLT mediante messaggeri retrogradi rilasciati dal neurone postsinaptico potranno utilizzarle, e quindi potenziarsi. Le proteine servono per costruire nuovi recettori, nuovi canali ionici, ma non solo: si ha anche la formazione di nuove sinapsi.
Alcune delle proteine rilasciate antidromicamente sono neurotrofine, che sono catturate dai terminali sinaptici attivi in quel momento e sollecitano la cellula presinaptica a produrre nuove connessioni sinaptiche con i neuroni postsinaptici.
Il DLT è il fenomeno opposto del PLT: si verifica quando una via presinaptica scarica ripetutamente non in coincidenza con il neurone postsinaptico.


Recettori del glutammato

Ionotropi: recettori-canale ad alta affinità

AMPA: postsinaptici, mediano una risposta eccitatoria rapidissima (nell'ordine di millisecondi); il loro legame con il ligando induce una depolarizzazione dovuta all'ingresso di ioni sodio e calcio (molto meno permeabili al calcio). Sono in parte attivati anche dal kainato. Sono state clonate diverse subunità di questo recettore (iGluR1-4 o A-D).

Kainato: sono sia postsinaptici che presinaptici. I presinaptici modulano la liberazione del neurotrasmettitore con un meccanismo a feedback positivo, cioè l'attivazione del recettore presinaptico da parte del glutammato induce la liberazione del neurotrasmettitore. Le subunità clonate sono KA1-2 e iGluR5-7 che si combinano tra loro.

NMDA: sono postsinaptici con una cinetica molto più lenta (nell'ordine di centinaia di millisecondi) dei recettori AMPA e KA; sono altamente permeabili al calcio. L'influsso di calcio determina l'attivazione di secondi messaggeri. Sono state clonate le subunità di questo recettore: NR1, NR2A-D e NR3A-B. Altamente permeabile al calcio, in condizioni di riposo il recettore è bloccato dal magnesio. Perché il blocco sia rimosso e il calcio entri è necessario che il glutammato si leghi ai diversi recettori AMPA vicini; pertanto, il recettore NMDA funziona come rivelatore di coincidenza di scarica. Le conseguenze dell'ingresso di calcio sono l'attivazione della fosfolipasi A2, con potenziamento del rilascio presinaptico e inibizione della captazione gliale del glutammato; l'attivazione della nitrossido-sintetasi, che genera ossido nitrico (il quale, a sua volta, attiva la sintesi di GMP ciclico nelle terminazioni nervose e stimola la captazione del glutammato); l'attivazione dell'ornitina-decarbossilasi, che porta alla sintesi di poliammine, con il risultato finale di potenziare l'influsso di Ca^{++}; l'attivazione di una protein-chinasi C, che fosforilla il recettore e regola il blocco del magnesio. In generale, gli effetti finali sono di tipo trofico (durante la formazione di contatti sinaptici), di tipo regolatorio della trasmissione sinaptica (nei processi di apprendimento e memorizzazione, potenziamento e depressione sinaptica di lunga durata) e, infine, di tipo tossico, che possono produrre necrosi neuronale.

Metabotropici: recettori a bassa affinità

Gruppo I: recettori mGlu1 e mGlu5. Essi sono localizzati prevalentemente a livello postsinaptico, dove la loro funzione è quella di rinforzare la trasmissione glutammatergica durante fenomeni di plasticità (apprendimento, memoria e coordinazione motoria), interagendo con i recettori iGlu e con i canali ionici. Inoltre, modulano positivamente il rilascio di glutammato e negativamente (mGlu1a) il rilascio di GABA (o acido gamma-amino-butirrico); sono in grado anche di attivare la fosfolipasi A2 con formazione di acido arachidonico, fosfolipasi D e MAPK (ERK1/ERK2), facilitando l'espressione genica. I recettori del I gruppo potenziano la funzione dei recettori ionotropici del glutammato sia con meccanismo mediato dalla protein-chinasi C (rimozione del blocco da magnesio dei recettori NMDA) che con meccanismo indipendente dalle proteine G, attivando tirosin-chinasi non recettoriali della famiglia Src che determinano un'aumentata fosforilazione del recettore NMDA e del recettore AMPA, potenziandone così le correnti.

Gruppo II: recettori mGlu2 e mGlu3. Essi hanno localizzazione prevalentemente presinaptica e svolgono un ruolo di tipo inibitorio sulla sinapsi glutammatergica, riducendo il rilascio di glutammato solo durante i processi d'ipereccitabilità neuronale, mentre non intervengono in caso di trasmissione sinaptica eccitatoria normale.

Gruppo III: recettori mGlu4, mGlu6, mGlu7 e mGlu8. Anch'essi esercitano un controllo inibitorio sui livelli di glutammato extracellulare e sono prevalentemente presinaptici.

In questo caso, lo scarso afflusso di calcio induce l'attivazione di proteinfosfatasi che defosforilano i recettori AMPA e, in questo modo, depotenziano il collegamento sinaptico. Il calcio è il regolatore bidirezionale della plasticità.(2)
Le sinapsi si potenziano e depotenziano, nascono e muoiono in continuazione, e questa caratteristica, che come abbiamo già detto è definita nel suo complesso neuroplasticità, è la base della nostra straordinaria capacità di adattamento alle mutevoli esigenze dell'ambiente.
Tuttavia, a volte le memorie sono particolarmente durature, alcune muoiono con noi. Una possibile risposta potrebbe essere la recente scoperta, in una lumaca di mare, di CPEB (proteina che si lega al fattore citoplasmatico di poliadenilazione). Ha una struttura simile ai prioni (nella forma autosomica dominante si autoperpetua), è attivata dalla serotonina e sostiene una sintesi proteica perpetua nelle sinapsi, mantenendo il rimodellamento sinaptico alla base dell'apprendimento a lungo termine.(1)
Dato che i meccanismi fondamentali per la vita sono mantenuti dall'evoluzione in maniera simile nei vari organismi viventi, indipendentemente dalla loro complessità, questa scoperta ha aperto un nuovo filone della biologia, che potrebbe decifrare il mistero molecolare delle memorie indelebili anche nei mammiferi, uomo compreso.
È infine doveroso ricordare che esistono diversi tipi di PLT e DLT, oltre a quello sinteticamente descritto (il più comune e conosciuto), e che PLT e DLT non sono esclusiva dei neuroni ippocampali, ma sono stati individuati in tutte le regioni cerebrali. In conclusione, i ricordi sono la conservazione degli apprendimenti; non sono fotogrammi statici, ma al contrario rappresentazioni dinamiche (il passato è presente ricordato), ogni volta diverse dalle precedenti.
Sono codificati sotto forma di pattern di scarica elettrica in circuiti distribuiti e interconnessi, sottoposti a continui cambiamenti sotto le spinte di nuove esperienze, dei contesti in cui si verificano e dell'arousal emotivo che le accompagna. Ogni nuovo apprendimento espande il repertorio mentale dell'individuo e quindi, impercettibilmente ma continuamente, modifica l'influenza reciproca fra memoria e apprendimento.

Bibliografia

1. E.R. Kandel, in "Alla ricerca della memoria", Codice, Torino, 2010.
2. J. LeDoux, in " Il Se sinaptico", Raffaello Cortina, Milano, 2001.
3. D.J. Linden, in "La mente casuale", Centro Scientifico Editore, Torino, 2009.
4. L. Clark, et al., "Differential effects of insular and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision-making", Brain 2008;131(Pt 5):1311-22.
5. B.J. Everitt, T.W. Robbins, "Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion", Nat Neurosci 2005;8(11):1481-9.
6. R. Montague, in "Perche l'hai fatto?", Raffaello Cortina, Milano, 2008.
7. http://www.ferraldo.eu/didattica/M&C1/Col%2005)%20Neuromediatori%20e%20recettori.pdf
8. C.A. McClung, et al., "DeltaFosB: a molecular switch for long-term adaptation in the brain", Brain Res Mol Brain Res 2004;132(2):146-54.
9. W. Schultz, "Multiple dopamine functions at different time courses", Annu Rev Neurosci 2007;30:259-88.

On Medicine
RIVISTA SCIENTIFICA INDIPENDENTE TRIMESTRALE

On Medicine
Anno IX, Numero 9 - ottobre 2015



APPROFONDIMENTI

Sintomi del basso apparato urinario dopo chirurgia pelvica: fisiopatologia e trattamento

Enrico Finazzi Agrò - Professore Associato; Cattedra di Urologia, Università di Roma "Tor Vergata"; UOSD Servizio di Urologia Funzionale, Policlinico Tor Vergata; IRCCS Ospedale S. Lucia, Roma

I sintomi del basso apparato urinario (Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS) sono classificati in sintomi della fase di riempimento vescicale, sintomi della fase di svuotamento vescicale e sintomi post-minzionali; i primi includono aumento della frequenza minzionale, urgenza, disuria e nicturia, mentre tra quelli di svuotamento si riconoscono mitto debole, esitazione e intermittenza. Sebbene spesso associati all'iperplasia prostatica benigna, e quindi comuni nel sesso maschile, i LUTS possono osservarsi anche tra le donne. La tradizionale distinzione tra sintomi ostruttivi e sintomi irritativi è stata invece abbandonata.(1,2)
Come è noto, un sintomo è un indicatore soggettivo di una patologia o di un cambiamento di una condizione, così come percepito dal paziente (o da un'altra persona vicina al paziente) e da questi riferito al medico spontaneamente o durante la raccolta anamnestica. La componente soggettiva, intrinseca a ciascun sintomo, si ritrova anche nei LUTS, il cui impatto sulla qualità può variare significativamente da paziente a paziente, perché è spesso differente la percezione individuale della gravità della condizione, così come il suo grado di interferenza con lo stile di vita quotidiano.
Nei paragrafi seguenti sono illustrate la ***prevalenza*** *e la* ***fisiopatologia dei LUTS*** *dopo chirurgia pelvica nel maschio e nella femmina e vengono indicate le possibili opzioni di* ***trattamento****, in riferimento alle evidenze più recenti disponibili in letteratura.*

LUTS nel maschio

LUTS dopo chirurgia per iperplasia prostatica benigna

Oltre la metà degli uomini con più di 50 anni riferisce LUTS.(3) La causa più frequente di LUTS in questo gruppo di pazienti è l'ostruzione al deflusso urinario causata dalla prostata (*Benign Prostatic Obstruction*, BPO), secondario a un quadro istologico indicativo di iperplasia prostatica benigna (IPB).(3) Un paziente maschio con IPB ha una probabilità del 29% di essere sottoposto a chirurgia per tale condizione e la resezione transuretrale della prostata (TURP) rappresenta sicuramente il *gold standard* operatorio.(3,4) Non sempre, tuttavia, la TURP dà i risultati sperati: il tasso di insuccesso può infatti arrivare fino al 25-30% e in una significativa percentuale di casi l'insuccesso è correlato alla persistenza o alla comparsa *de novo* di sintomi della fase di riempimento, come pollachiuria, nicturia e urgenza minzionale.(5) Ciò che va sottolineato è che i LUTS della fase di riempimento, dopo TURP, sono spesso associati a una condizione di iperattività detrusoriale;(3) è vero che vi sono altre cause di insuccesso della TURP (ostruzione residua, ipocontrattilità detrusoriale e mancato rilasciamento uretrale), ma la loro incidenza è comunque inferiore a quella dell'iperattività detrusoriale.

Iperattività detrusoriale e chirurgia

Una percentuale di pazienti variabile dal 31 al 68% è già affetta da iperattività detrusoriale prima dell'intervento chirurgico; nel 41-69% dei casi, però, l'iperattività detrusoriale scompare entro 6 mesi dalla TURP.(6,7) Simili tassi di risoluzione si ottengono anche con tecniche disostruttive più recenti, come l'ablazione laser o l'elettrovaporizzazione. D'altra parte, un'iperattività detrusoriale *de novo* può comparire in circa il 10% dei pazienti operati, per quanto sia possibile che una tale percentuale includa anche soggetti non valutati con attenzione nel pre-operatorio e che già prima della TURP erano in realtà affetti da iperattività detrusoriale.(6) Combinando tutti questi dati, si ottiene un'incidenza di iperattività detrusoriale post TURP pari al 25-31%, un range coerente con la percentuale di pazienti (29%) che si dichiarano insoddisfatti dell'esito dopo tale intervento.(3)
L'incidenza di iperattività detrusoriale è ancora più elevata dopo adenomectomia prostatica a cielo aperto; in uno studio cinese è risultata addirittura del 51%, anche se il dato potrebbe essere stato influenzato dall'età dei pazienti, più anziani in questo che in altri studi.(3,8) È inoltre importante notare che l'iperattività detrusoriale dopo TURP scompare più frequentemente nei pazienti con dimostrata ostruzione pre-operatoria (73%) che in quelli non ostruiti (40%): ciò rafforza l'importanza dell'*assessment* pre-operatorio delle condizioni del paziente, a fini predittivi dell'esito dell'intervento.(3)
Nel medio termine, tra 1 e 5 anni dopo la chirurgia, si ha la scomparsa dell'iperattività detrusoriale nel 54% dei casi, mentre in soggetti di controllo di pari età, non trattati, la prevalenza del disturbo aumenta dal 45 al 55%.(6) Con il passare del tempo, e conseguentemente con l'avanzare dell'età dei pazienti, l'iperattività detrusoriale può tuttavia ricomparire e la sua incidenza aumentare nuovamente, arrivando fino al 40-64%, in assenza di BPO.(9) Non si dimentichi poi che dopo TURP, secondo i risultati di alcuni studi epidemiologici, la prevalenza dell'incontinenza urinaria è dell'1-2,2%, una percentuale sicuramente non trascurabile per entità e implicazioni di trattamento.(10)

Cenni di fisiopatologia dell'iperattività detrusoriale

La teoria fisiopatologica classica per l'iperattività detrusoriale la riconduce a un effetto dell'ostruzione sulla parete vescicale, effetto che può essere legato a un'ipertrofia della parete vescicale stessa o a una denervazione. L'ipertrofia è sicuramente correlata a incrementi della tensione di parete, a loro volta associati a modificazioni cellulari e molecolari della cellula muscolare liscia a livello del citoscheletro, delle proteine contrattili, della funzione mitocondriale e dell'attività enzimatica.(11-13) Accanto all'ipertrofia vi è però anche un effetto di denervazione dell'ostruzione, dimostrato tra l'altro da un'ipersensibilità all'acetilcolina.(2)
Una teoria alternativa, più recente e originale, ipotizza invece che un ruolo nella fisiopatologia dell'iperattività detrusoriale possa essere svolto da afferenze ipereccitate, ovvero iperstimolate dalla prostata e dall'uretra prostatica. A supporto di questa ipotesi vi è l'evidenza di un'inibizione del disturbo dopo iniezione intraprostatica di un anestetico locale o della tossina botulinica A che, oltre a bloccare le contrazioni muscolari, ha anche effetti sulle afferenze nervose.(14,15) Alla luce di questa teoria fisiopatologica, il ruolo della TURP potrebbe essere quello di produrre una deafferentazione delle strutture ipereccitate e ciò spiegherebbe perché, una volta eseguita la TURP, vi è una riduzione dei casi di iperattività detrusoriale.
Altri fattori che potrebbero intervenire nella fisiopatologia dell'iperattività detrusoriale sono la modificazione dell'espressione dei recettori, un incremento della produzione del fattore di crescita dei nervi e (come già accennato) l'invecchiamento, con il 50% dei maschi ultrasettantenni che presenta iperattività detrusoriale, anche in assenza di BPO, e percentuali di prevalenza simili nelle donne di pari età.(16)

LUTS dopo prostatectomia radicale

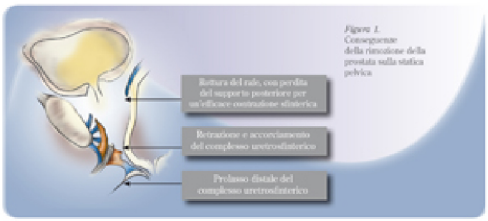
Nella prostatectomia radicale il "tema caldo" è senza dubbio quello dell'incontinenza urinaria, la cui prevalenza, varia dall'1 al 40% a seconda della letteratura analizzata; almeno in parte, questa ampia variabilità può essere spiegata da differenze legate alle casistiche studiate e al tipo di intervento praticato, ma soprattutto forse alle differenti definizioni di continenza utilizzate dai diversi autori (dal controllo totale, senza perdite e uso di pannoloni, fino all'uso di al massimo un pannolone al giorno).(17)
La comparsa di incontinenza da sforzo dopo prostatectomia viene in genere attribuita o a un danno diretto delle strutture sfinteriche, conseguente alla chirurgia, o a un danno neurogeno, legato alla lesione dei piccoli rami del nervo pudendo che innervano lo sfintere urinario. Recentemente, tuttavia, la fisiopatologia e il rapporto tra rimozione della prostata e sviluppo di incontinenza sono stati oggetto di una nuova attenzione da parte dei ricercatori. Questa nuova attenzione muove dal rilievo che nel maschio lo sfintere uretrale ha una forma a ferro di cavallo (non è cioè un cerchio perfetto) e che questo ferro di cavallo si contrae su una base fissa posta posteriormente rispetto allo sfintere stesso, assicurata alle pareti sfinteriche dal rafe fibroso; il rafe fibroso necessita a sua volta di un "piatto" posteriore di sostegno, che dalla capsula prostatica va alla fascia di Denonvillier, fino ad arrivare al centro tendineo del perineo. Dopo un intervento di prostatectomia radicale tutto questo sistema statico della pelvi viene distrutto (Figura 1), con la rottura del rafe fibroso posteriore di supporto, l'accorciamento e la retrazione caudale del complesso uretrosfinterico e il prolasso distale del complesso stesso. Proprio per correggere questo deficit post-operatorio, Rocco e collaboratori hanno proposto una tecnica che mira a ristabilire il complesso sfinterico dell'uretra nella sua normale posizione; il recupero della continenza è molto più rapido nel gruppo di pazienti che hanno eseguito questo tipo di riparazione; a lungo termine (360 gg.) i benefici di tale tecnica, rispetto alla chirurgia standard, sembrano scomparire.(18,19)

Per citare un lavoro del gruppo del prof. Porena, la prostatectomia radicale è comunque "qualcosa di più di un semplice danno dello sfintere uretrale esterno".(20) Dopo chirurgia vi può infatti essere:

• compliance vescicale ridotta (comparsa *de novo* nel 32,3% dei pazienti dopo 8 mesi di follow-up; persistenza nel 28,1% dei casi dopo 36 mesi);

• ipocontrattilità detrusoriale (51% dopo 8 mesi; 25% dopo 36 mesi), anche se raramente si arriva ad avere un residuo post-minzionale;

• iperattività detrusoriale (70,3% dopo 8 mesi; 56% dopo 36 mesi), con solo il 44% dei pazienti sintomatico a 36 mesi.(21)



Anche in questo caso l'iperattività detrusoriale gioca un ruolo molto importante. Secondo i risultati di uno studio uro dinamico in 83 pazienti consecutivi, affetti da incontinenza dopo prostatectomia radicale (età media 68±6,6 anni), è stata infatti riscontrata iperattività detrusoriale nel 33,7% dei pazienti e nel 7,2% dei casi era la causa principale dell'incontinenza.(22)

LUTS nella femmina

LUTS dopo chirurgia per incontinenza urinaria

Gli interventi chirurgici di correzione dell'incontinenza urinaria da sforzo nella donna possono causare un'ostruzione al deflusso delle urine, con comparsa di BOO (*Bladder Outlet Obstruction*). In letteratura sono stati proposti numerosi criteri per la diagnosi di BOO, il che riflette una fisiopatologia complessa a cui possono concorrere diversi fattori, da una maggiore fissità uretrale all'ipercorrezione dell'angolo uretro-vescicale, così come problemi di cicatrizzazione o un trauma diretto a livello uretrale. La BOO dopo chirurgia per incontinenza urinaria da sforzo si accompagna al riscontro di:

• ritenzione urinaria completa o parziale, con un residuo post-minzionale elevato;

• LUTS della fase di svuotamento;

• urgenza e incontinenza da urgenza (iperattività detrusoriale);

• infezioni del tratto urinario (UTI).

La prevalenza dei LUTS è molto variabile e dipende innanzitutto (e soprattutto) dal tipo di intervento effettuato più che da parametri urodinamici o problematiche intrinseche della donna. Secondo un'analisi sistematica della letteratura condotta nel 1997 da un gruppo di esperti dell'*American Urological Association*, si va dal 3-7% della colposospensione di Burch al 4-8% delle sospensioni transvaginali,(23) mentre nel caso delle sling medio-uretrali, l'intervento oggi più diffuso, la percentuale oscilla tra il 2 e il 25% (ancora una volta un range molto ampio) e le donne che necessitano di ulteriore chirurgia dopo questo intervento sono tra lo zero e il 5%. L'ultima *International Consultation on Incontinence* (ICI), tenutasi a Parigi nel 2008, ha in proposito concluso che la Burch è più frequentemente associata alla comparsa di LUTS della *Tension-free Vaginal Tape* (TVT, livello di evidenza 1) e le sling pubouretrali più della TVT (livello di evidenza 2); sulla base di due studi retrospettivi sembrerebbe invece esservi una tendenza a favore della *Trans-Obturator-Tape* (TOT) rispetto alla TVT per quanto riguarda il rischio di LUTS post-intervento (livello di evidenza 3).(17)

Chirurgia per incontinenza urinaria da sforzo in donne con incontinenza mista

L'analisi dei dati storici disponibili in letteratura rivela come le donne con iperattività detrusoriale abbiano, dopo un intervento di correzione dell'incontinenza urinaria da sforzo, un outcome meno favorevole (livello di evidenza 3). Secondo i risultati di vari lavori risalenti ormai a più di trent'anni fa, il tasso di guarigione dopo colposospensione è del 24-43%, mentre studi più recenti evidenziano una *cure rate* maggiore, soprattutto dopo sling medio-uretrali (risoluzione dell'iperattività detrusoriale nel post-operatorio nel 38% dei casi vs. 15% con Burch).(24)

In uno studio del 2008 è stata riscontrata la presenza di LUTS di riempimento solo nel 24% di 132 donne con incontinenza mista operate per incontinenza urinaria da sforzo; il dato era addirittura migliore nelle pazienti con iperattività detrusoriale dimostrata prima della chirurgia rispetto a quelle senza questo disturbo.(24)

Alla luce di queste e altre evidenze, l'ultima ICI ha concluso che l'incontinenza mista non rappresenta una controindicazione alla chirurgia per incontinenza urinaria da sforzo; in particolare, secondo l'ICI:

- il tasso di risoluzione dell'incontinenza urinaria da sforzo nelle donne con anche iperattività detrusoriale non è significativamente diverso da quello osservato nelle pazienti con la sola incontinenza urinaria da sforzo (livello di evidenza 3);

- nonostante alcune donne possano sviluppare un'iperattività detrusoriale *de novo* dopo chirurgia per incontinenza urinaria da sforzo, questo tipo di intervento non è controindicato nelle pazienti con sintomi misti di incontinenza urinaria da sforzo e sindrome da vescica iperattiva (livello di evidenza 4).(17)

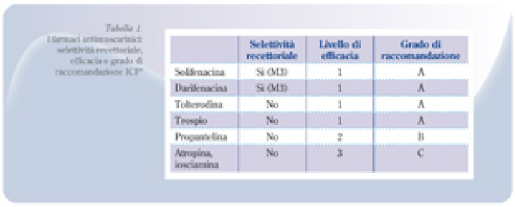
LUTS dopo chirurgia per prolasso

Il rischio di comparsa *de novo* di incontinenza da stress dopo chirurgia per prolasso degli organi pelvici (POP) è del 44% in caso di colposacropessi (ma può essere ridotta se si associa la Burch) e del 15-80% in caso di correzione vaginale. Per quanto riguarda invece la comparsa di incontinenza da urgenza, se sicuramente vi è un tale rischio, è anche vero che, secondo alcune evidenze, la chirurgia per POP - in particolare la correzione vaginale - si accompagnerebbe alla risoluzione dell'incontinenza da urgenza in una percentuale molto elevata di pazienti (fino all'82%).(26)

I risultati di un altro studio, infine, oltre a indicare un miglioramento dello svuotamento vescicale dopo correzione del POP, soprattutto se avanzato, evidenziano come l'89% delle donne con POP di stadio elevato presenti una significativa riduzione del residuo post-minzionale dopo la chirurgia.(27)

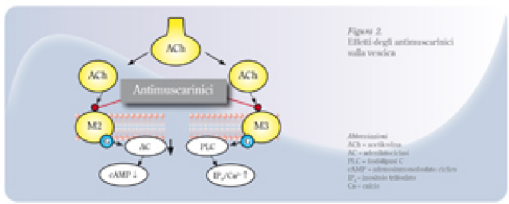
Il ruolo degli antimuscarinici nel trattamento dei più comuni LUTS dopo chirurgia

Il trattamento dei LUTS dopo chirurgia è innanzitutto di tipo farmacologico, proprio perché si tratta di una condizione post-intervento nella quale la terapia psico-comportamentale (*bladder training*, cambiamenti dietetici e modificazioni dello stile di vita) risulta spesso poco efficace. I farmaci di prima scelta, più innovativi e di dimostrata efficacia, sono gli antimuscarinici (Tabella 1).(28)



	Selettività recettoriale	Livello di efficacia	Grado di raccomandazione
Solifenacina	Sì (M3)	1	A
Darifenacina	Sì (M3)	1	A
Tolterodina	No	1	A
Trospio	No	1	A
Propantelina	No	2	B
Atropina, iosciamina	No	3	C

Noti anche come farmaci anticolinergici, gli antimuscarinici agiscono antagonizzando i recettori muscarinici dell'acetilcolina, i principali recettori coinvolti nel controllo neurologico del tratto urinario inferiore (Figura 2). Nell'organismo umano ne esistono 5 sottotipi variamente distribuiti; quelli presenti a livello vescicale sono soprattutto i recettori di tipo M2 e M3; l'attivazione dei recettori M3 stimola direttamente le contrazioni del muscolo liscio, mentre quella dei recettori M2 può invertire il segnale di rilassamento del muscolo liscio mediato dal sistema simpatico.



Studi recenti hanno dimostrato che vi sono dei recettori muscarinici M2 e M3 non solo nel muscolo detrusoriale e nell'urotelio, ma anche in altri distretti della parete vescicale, caratterizzati da un'azione prettamente sensitiva e che trasmettono l'informazione dell'"urgenza" ai centri superiori.(30) Oggi si ritiene quindi che il meccanismo d'azione di questa classe di farmaci sia dovuto, da una parte, all'inibizione della via afferente, attraverso il blocco della contrazione involontaria, e, dall'altra, a quella della via efferente, interrompendo lo stimolo di urgenza come stimolo sensitivo: è la combinazione di questi due meccanismi che può consentire un controllo efficace dei LUTS.



L'efficacia degli antimuscarinici è stata ampiamente dimostrata in studi randomizzati e controllati con placebo e queste molecole sono oggi raccomandate quali farmaci di scelta per il trattamento dell'iperattività detrusoriale e della vescica iperattiva (Figura 3); alle dosi utilizzate nella pratica clinica gli antimuscarinici hanno un effetto modesto sulle contrazioni della fase di svuotamento e agiscono soprattutto sulla fase di riempimento vescicale.(31)

Trattamento dell'incontinenza urinaria da sforzo dopo prostatectomia radicale

Dopo un periodo di trattamento conservativo, che può durare anche 6-12 mesi, l'opzione terapeutica più indicata appare lo sfintere artificiale, la cui sicurezza ed efficacia sono ormai ampiamente dimostrate. Minori evidenze vi sono invece a supporto della sling maschile, che tuttavia può rappresentare un'alternativa allo sfintere artificiale, soprattutto nei casi di incontinenza lieve-moderata. Risultati interessanti sono stati inoltre ottenuti con l'impianto del dispositivo Pro-Act, mentre i farmaci iniettabili rappresentano un'opzione di efficacia inferiore utilizzabile nei casi meno gravi di incontinenza urinaria da sforzo.(17)

Trattamento post-chirurgico nella donna

Nelle pazienti con comparsa di BOO dopo un intervento chirurgico per incontinenza urinaria da sforzo, le opzioni di trattamento includono l'aggiustamento della tensione della sling (da effettuarsi entro 3 giorni dall'operazione), la dilatazione uretrale (solo nell'immediato post-operatorio) e l'uretrolisi transvaginale o retropubica. Gli outcome a lungo termine sono piuttosto buoni per quanto riguarda la risoluzione dei sintomi, con la scomparsa dei LUTS di svuotamento in una percentuale variabile dal 65 al 94% delle pazienti e dei LUTS di riempimento nel 67-88% dei casi.(33)
Il trattamento dell'incontinenza urinaria da sforzo dopo chirurgia per prolasso degli organi pelvici è meno definito. Se l'aggiunta di una colposospensione di Burch standardizzata alla sacrocolpopessia addominale ha mostrato di diminuire il rischio di incontinenza urinaria da sforzo post-intervento,(34) lo studio statunitense OPUS, attualmente in corso, sta valutando l'efficacia profilattica della TVT, in associazione all'intervento per il POP nel prevenire la comparsa di incontinenza.(35)

Conclusioni

• I LUTS dopo chirurgia pelvica sono frequentemente associati a disordini funzionali del basso apparato urinario residui, recidivanti o di nuova comparsa dopo l'intervento.
• I LUTS della fase di riempimento sono i più frequenti e sono spesso secondari a iperattività detrusoriale.
• Gli antimuscarinici rappresentano una terapia di dimostrata efficacia per questa condizione.
• Con il miglioramento delle conoscenze fisiopatologiche si potrà ulteriormente migliorare la gestione e la risoluzione dei LUTS dopo chirurgia.

Bibliografia

1. Abrams et al. Neurourol Urodyn 2002; 21(2):167-78
2. Andersson. Urology 2003; 62(5,S2):3-10
3. Housami, Abrams. Curr Urol Rep 2008; 9(4):284-90
4. Thomas et al. J Urol 2005; 174(5):1887-91
5. Emberton et al. Br J Urol 1996; 77(2):233-47
6. de Nunzio et al. J Urol 2003; 169(2):535-9
7. Van Venrooij et al. J Urol 2002; 168(2):605-9
8. Zhao et al. Zhonghua Nan Ke Xue 2005; 11(4):275-7
9. Thomas, Abrams. BJU Int 2000; 85(S3):57-68
10. McConnell et al. AHPCR Publication No.94-0582, 1994
11. Levin et al. Prostate Suppl 1990; 3:9-26
12. Gosling et al. J Urol 2000; 163(4):1349-56
13. Malmqvist et al. Am J Physiol 1991; 260(5 Pt 1):C1085-93
14. Chalfin, Bradley. J Urol 1982; 127(5):938-42
15. Patel, Chapple. Int J Clin Pract Suppl 2006; (151):1-7
16. Andersen et al. Scand J Urol Nephrol 1978; 12(2):123-7
17. IV International Consultation on Incontinence, 2008
18. Rocco et al. Eur Urol 2007; 51(4):996-1003
19. Rocco et al. Eur Urol 2007; 52(2):376-83
20. Porena et al. Eur Urol 2007; 52(1):38-45
21. Giannantoni et al. Eur Urol 2008; 54(3):657-64
22. Groutz et al. J Urol 2000; 163(6):1767-70
23. Leach et al. J Urol 1997; 158(3 Pt 1):875-80
24. Botros et al. Am J Obstet Gynecol 2005; 193(6):2144-8
25. Choe et al. J Urol 2008; 179(1):214-9
26. Digesu et al. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2007; 18(12):1439-43
27. Fitzgerald, Brubaker. Am J Obstet Gynecol 2003; 189(5):1241-4
28. Herbison et al. BMJ 2003; 326(7394):841-4.
29. III International Consultation on Incontinence, 2005
30. Andersson. Urology 2002; 59:43-50
31. Andersson, Yoshida. Eur Urol 2003; 43(1):1-5
32. Abrams et al. BJU Int 2003; 91(4):355-9
33. McCrery, Appell. Curr Urol Rep 2006; 7(5):363-9
34. Brubaker et al. NEJM 2006; 354:1557-66
35. OPUS Trial, ClinicalTrials.gov NCT 00460434

On Medicine
RIVISTA SCIENTIFICA INDIPENDENTE TRIMESTRALE

On Medicine
Anno IX, Numero 9 - ottobre 2015



IL PARERE DELLO SPECIALISTA

Farmacologia clinica dei farmaci anticoagulanti

Marco Moia Centro Emofilia e Trombosi - Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Premessa
Per quasi mezzo secolo eparina e cumarinici hanno rappresentato le uniche scelte per iniziare e condurre una terapia anticoagulante. Sono farmaci scoperti "per caso" oltre cinquant'anni fa, complessi nel loro meccanismo d'azione, con elevate potenzialità ed altrettanto elevati rischi. Il percorso compiuto per ottimizzarne l'uso da parte dei ricercatori e dei medici a tutti i livelli (laboratoristi, epidemiologi, clinici) ha portato, nel tempo, a sfruttarli adeguatamente, con risultati ottimi in termini di efficacia e sufficienti in termini di sicurezza. Questo percorso di miglioramento non può ancora ritenersi concluso, così come la storia di questi farmaci. Infatti, nonostante l'enorme sviluppo della ricerca farmacologica del settore, avvenuto soprattutto nell'ultimo decennio, eparina e cumarinici mantengono alcune indicazioni nelle quali, per il momento, non trovano validi sostituti: ad esempio, i circuiti extracorporei per l'eparina e le protesi valvolari cardiache meccaniche per i cumarinici.
I nuovi farmaci anticoagulanti, principalmente per uso orale, hanno dimostrato elevate caratteristiche di efficacia, sicurezza e tollerabilità. Con il loro avvento si propongono nuovi scenari nella gestione delle terapie anticoagulanti, con la possibilità di espanderne l'uso a molti pazienti che, per motivi legati alla complessità dei "vecchi" farmaci, hanno di fatto fino ad oggi ricevuto trattamenti non adeguati. Vengono di seguito presentati dunque, in modo riassuntivo, i "vecchi" (ma pur sempre indispensabili) farmaci anticoagulanti, e, successivamente, le nuove molecole. Il potenziale utilizzo dei nuovi farmaci in molte migliaia di pazienti rende necessaria una loro più approfondita conoscenza che andrà a sua volta ampliandosi e completandosi negli anni futuri, di pari passo con l'esperienza clinica quotidiana.

Anticoagulanti parenterali

Eparina

L'eparina, scoperta quasi un secolo fa (1), è una miscela di mucopolisaccaridi altamente solfatati, eterogenea per i diversi pesi molecolari delle varie molecole che la costituiscono (da 3000 a 30.000 kDa) che dimostrano attività anticoagulanti e farmacocinetiche diverse (2). Non più di un terzo delle molecole di eparina possiedono la sequenza pentasaccaridica che è responsabile di larga parte del suo effetto anticoagulante (3). L'eparina agisce catalizzando l'attività inibitoria dell'antitrombina (AT), legandosi ai residui a carica positiva e producendo un cambiamento conformazionale nel sito reattivo argininico dell'AT che la rende molto più rapida e attiva nella sua azione di inibizione delle proteasi seriniche. Il sito argininico dell'eparina si lega in modo covalente alla trombina (FIIa) e ad altri enzimi della coagulazione attivati, bloccandone irreversibilmente la loro attività procoagulante. Quindi l'eparina si dissocia dall'AT e può attivarne un'altra molecola. Il complesso eparina-AT inattiva i fattori della coagulazione IIa, Xa, IXa, XIa e XIIa. Le molecole di eparina con catene più corte (<18 unità saccaridiche) non sono in grado di legare la trombina, ma solo il FXa (4). Questa caratteristica è stata sfruttata dalla ricerca farmacologica nella realizzazione delle eparine a basso peso molecolare e, successivamente, del pentasaccaride sintetico fondaparinux.

L'eparina, al pari dei suoi derivati, non è assorbita per via orale. La somministrazione è pertanto per via endovenosa (e.v.), preferibilmente per infusione continua, o sottocutanea (s.c.). Tuttavia, a causa della ridotta biodisponibilità dell'eparina quando iniettata s.c., se si utilizza tale via di somministrazione, le dosi di eparina devono essere di regola più elevate rispetto a quelle programmate per via e.v. (5). Una volta entrata in circolo, l'eparina si lega a numerose proteine plasmatiche, oltre che all'AT, e questo determina una riduzione della sua attività anticoagulante (6). L'eparina è eliminata da un meccanismo rapido saturabile (principalmente il legame con cellule e proteine) e da uno molto più lento, in larga parte renale. Alle dosi terapeutiche la maggior parte dell'eparina è eliminata dal meccanismo rapido saturabile dose-dipendente (7,8). La complessa cinetica di eliminazione rende la risposta anticoagulante non lineare a dosi terapeutiche, con intensità e durata dell'effetto che aumentano in modo non proporzionale all'aumento della dose. Ad esempio, l'apparente emivita dell'eparina aumenta approssimativamente dai circa 30 minuti per un bolo e.v. di 25 U/kg, ai circa 60 minuti per un bolo di 100 U/kg, ai circa 150 minuti per bolo di 400 U/kg (9). L'effetto anticoagulante dell'eparina per via e.v. viene generalmente monitorato con il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) (10). Il tempo di coagulazione attivato (ACT) è utilizzato quando vengono impiegate dosi più alte di eparina, tipicamente nei circuiti extracorporei, in quanto risulta scarsamente sensibile alle dosi terapeutiche. Purtroppo, nonostante l'eparina sia in uso da moltissimi anni, gli intervalli terapeutici suggeriti (prolungamento dell'aPTT da 1.5 a 2.5 volte) sono stati suggeriti in base a studi retrospettivi. Inoltre, non è mai stata attuata una vera standardizzazione dei risultati di laboratorio in base alla sensibilità dei reagenti impiegati per la determinazione dell'aPTT, che possono avere sensibilità assai diverse e quindi fornire risultati non confrontabili (11).

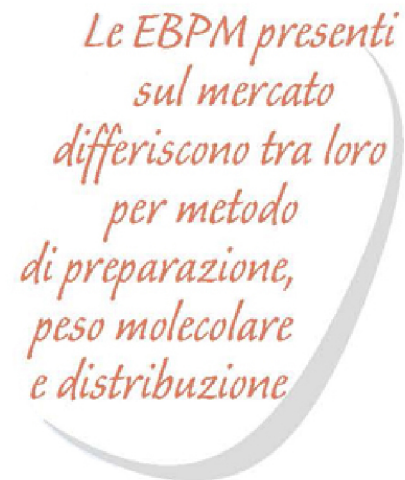


Limitazioni dell'eparina

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) sono state ricavate da depolimerizzazione chimica o enzimatica dell'eparina. Il peso molecolare medio delle EBPM attualmente in commercio è generalmente compreso tra 4000 e 5000 kDa (che corrisponde mediamente a circa 15 unità saccaridiche), con un range fra 2000 e 9000 kDa (14). Le EBPM differiscono nel meccanismo d'azione dall'ENF per un rapporto di inattivazione fra FXa e FIIa nettamente più elevato. Infatti, le molecole a più basso peso molecolare presenti nelle EBPM non permettono all'AT di legare anche il FIIa, legame per il quale sono necessarie almeno 18 unità saccaridiche e che risulta indispensabile per la sua inattivazione.
Le varie molecole di EBPM presenti sul mercato differiscono l'una dall'altra per metodo di preparazione, peso molecolare medio e distribuzione. Queste differenze condizionano anche l'emivita delle varie molecole che, di fatto, risulta diversa. Pertanto, non è possibile stabilire una equivalenza nelle dosi delle diverse molecole, che vanno scelte in base alle raccomandazioni di ogni singola molecola riportate in scheda tecnica.
Le EBPM vengono somministrate a dosi fisse: tali dosi vengono aggiustate sul peso corporeo del paziente per i regimi terapeutici. Di regola non viene attuato alcun monitoraggio né, conseguentemente, alcun aggiustamento della dose. Un dosaggio dell'attività anti-FXa è stato tuttavia proposto in alcune situazioni particolarmente impegnative (gravidanza, obesità, insufficienza renale).

Farmacocinetica

Le EBPM hanno significativi vantaggi farmacocinetici rispetto all'ENF in quanto dimostrano una più alta biodisponibilità dopo somministrazione s.c. (circa 90%) ed un effetto anticoagulante più prevedibile. Con somministrazione s.c., il picco di attività anti-FXa è tra le 3 e le 5 ore, e l'emivita tra le 3 e le 6 ore (15). L'eliminazione delle EBPM è prevalentemente renale (16), fatto che determina difficoltà d'uso nei pazienti con insufficienza renale: generalmente le EBPM a dosaggio terapeutico vengono controindicate in pazienti con CrCl ≤30 ml/min. Rispetto all'ENF, le EBPM determinano un minor rischio di HIT e di osteoporosi. Tuttavia, nei pazienti che abbiano già sviluppato HIT, esiste cross-reattività tra EBPM ed anticorpi anti-PF4 che ne controindica l'uso.



Antidoto

Empiricamente si suggerisce che 1 mg di solfato di protamina possa neutralizzare circa 100 U anti-FXa di EBPM (17).

Fondaparinux

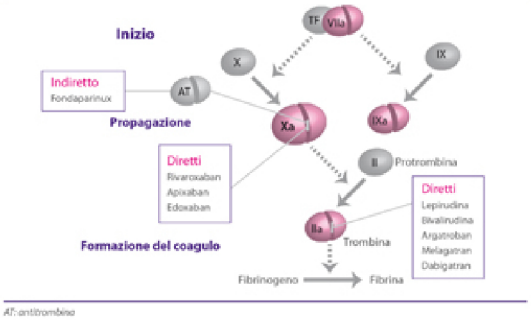
Il pentasaccaride sintetico ad alta affinità per l'antitrombina fondaparinux è stato isolato agli inizi degli anni '80 (18). Ha un peso molecolare di 1728 kDa con una attività specifica anti-FXa di circa 7 volte superiore a quella delle EBPM (circa 700 U/mg). La sua emivita, dopo somministrazione s.c., è di circa 17 ore nel soggetto giovane, e si prolunga fino a circa

21 ore nell'anziano. L'effetto anticoagulante è prevedibile con una farmacocinetica lineare per dosi comprese tra 2 mg ed 8 mg s.c., o tra 2 mg e 20 mg e.v. (19). Il legame di fondaparinux con le proteine plasmatiche è minimo ed aspecifico, fatta eccezione, ovviamente, per il forte legame con AT.
Fondaparinux agisce determinando un cambiamento conformazionale del sito attivo dell'antitrombina, che aumenta la sua reattività esclusivamente verso il FXa (Fig. 1) (20). Quindi, fondaparinux viene rilasciato dall'AT ed è disponibile per attivare altre molecole di AT. Viene escreto immodificato con le urine ed è controindicato nei pazienti con grave insufficienza renale (CrCl <30 ml/min) per accumulo con aumento del rischio emorragico.
Le dosi di fondaparinux nella terapia del tromboembolismo venoso sono stabilite in base al peso corporeo del paziente e non vengono monitorate con test di laboratorio. Non esiste un antidoto specifico per fondaparinux: il solfato di protamina risulta inefficace. Alcuni dati indicano la potenziale utilità del FVIIa ricombinante (21), con tutti i limiti determinati dal costo e dalla potenziale trombogenicità di tale farmaco. Gli effetti collaterali non emorragici di fondaparinux sono rari e, sebbene siano stati riportati isolati casi di HIT associati a fondaparinux, vi sono ampie casistiche di pazienti con HIT trattati con successo con fondaparinux (22). Vi sono scarsi dati sulla sicurezza di fondaparinux in gravidanza: tuttavia, il passaggio transplacentare sembra minimale (23).

Inibitori diretti della trombina

Sono farmaci che non richiedono un cofattore plasmatico per esercitare l'attività inibente l'enzima target, vale a dire il FIIa (trombina) (Fig. 1). Il primo di tali farmaci a rendersi disponibile per l'uso clinico è stato lepirudina, un polipeptide ricombinante di 65 aminoacidi, originariamente isolato dalla saliva della sanguisuga (Hirudo medicinalis) (24). Già approvata per l'uso nella terapia della HIT in Europa, recentemente ne è stata cessata la produzione e non è pertanto più disponibile. Sono invece disponibili in Europa per uso clinico due diverse molecole di inibitori diretti del FIIa: bivalirudina e argatroban. Non esistono attualmente antidoti specifici degli inibitori diretti parenterali della trombina che, tuttavia, per la loro breve emivita non richiedono quasi mai di essere inattivati. L'emodialisi e l'emofiltrazione rimuovono, comunque, bivalirudina e argatroban dal circolo.

Figura 1. Sito d'azione dei principali farmaci anticoagulanti orali diretti, inibitori della trombina o del FXa, e del fondaparinux, inibitore indiretto del FXa.



Bivalirudina

Peptide sintetico di 20 aminoacidi analogo dell'irudina, si lega al sito attivo della trombina formando un complesso stechiometrico 1:1 (25). Una volta legatosi, tuttavia, perde rapidamente la sua attività. L'emivita di bivalirudina è 25 minuti dopo iniezione e.v.; solo il 20% è escreto per via renale.
Bivalirudina è utilizzata, in alternativa all'eparina, nei pazienti sottoposti a coronaroplastica per angina instabile, o infarto del miocardio, o in quelli con HIT candidati ad interventi coronarici (26).

Argatroban

Piccola molecola (500 kDa) che determina inibizione competitiva della trombina tramite legame non covalente che inattiva il FIIa formando un complesso reversibile (27). L'emivita di argatroban è 45 minuti. È metabolizzato a livello epatico dal citocromo P450 3A4/5. Pertanto vi sono cautele d'uso nel paziente epatopatico.
È approvato per l'uso nella HIT e negli interventi coronarici percutanei ove sia controindicata l'eparina per recente o pregressa HIT. Viene somministrato per via e.v. continua, aggiustando la dose per mantenere un aPTT ratio tra 1.5 e 2.5 (28).

Farmaci anticoagulanti orali

Cumarinici

Meccanismo d'azione

I cumarinici sono composti a basso peso molecolare, rapidamente e facilmente assorbiti se somministrati per via orale. Si legano alle proteine plasmatiche (albumina) per il 97-99%, cosicché soltanto una piccola frazione di tutta la sostanza (quella libera, in equilibrio dinamico con quella legata) è farmacologicamente attiva. Per il loro meccanismo di azione

questi farmaci vengono denominati anti-vitamina K (AVK). La loro emivita plasmatica, e di conseguenza la loro durata di azione, variano in rapporto al tipo di farmaco e alla dose somministrata. Il metabolismo dei cumarinici avviene quasi totalmente nel fegato, mentre i loro metaboliti (in parte ancora farmacologicamente attivi) vengono escreti nelle urine e nelle feci.

Gli AVK agiscono bloccando, negli epatociti, la riduzione della vitamina K-epossido a vitamina K, mediante inibizione competitiva di specifiche epossido-reduttasi. In questo modo (poiché l'enzima gamma-glutamilcarbossilasi necessita di vitamina K ridotta come cofattore per la sua attività) viene impedita la gamma-carbossilazione dei fattori II, VII, IX, X, già sintetizzati dalle cellule epatiche, carbossilazione che è, a sua volta, indispensabile per la loro attività biologica. È grazie infatti ai residui di acido gamma-carbossiglutammico che i fattori si legano, tramite ioni calcio, alle superfici fosfolipidiche a carica negativa delle cellule su cui avvengono le reazioni coagulative. Tale effetto è proporzionale alla dose di farmaco assunta, a parità di molte altre condizioni biologiche e cliniche. Tuttavia, allo stesso modo gli AVK inibiscono anche la funzione di due importanti inibitori naturali della coagulazione, la proteina C e la proteina S, fatto che può determinare un effetto avverso raro ma molto grave, la necrosi cutanea da warfarin (29). In Italia sono attualmente registrati due farmaci AVK: warfarin ed acenocumarolo.

Fattori genetici nella variabilità della risposta agli AVK

Sono state descritte numerose mutazioni del gene codificante per il citocromo P450 CYP2C9, responsabile del metabolismo ossidativo del più potente enantiomero S del warfarin, che ne modificano la farmacocinetica (30). Sono state poi descritte mutazioni del gene codificante per l'enzima vitamina K epossido-reduttasi (VKORC1) che possono causare resistenza al warfarin in alcuni individui (31). La tipizzazione genetica del CYP2C9 e del VKORC1 consentirebbe di ottenere un buon modello predittivo per la stima del fabbisogno di AVK (32) nei pazienti che inizino una terapia con AVK (principalmente per ridurre casi iniziali di sovradosaggio).

Tuttavia, nella pratica clinica questo è difficile a realizzarsi (costo dei test e tempi richiesti per ottenere i risultati) e di scarsa rilevanza se il paziente viene seguito con attenzione da medici esperti nella gestione degli AVK. Di fatto, tali test non sono mai entrati nella pratica clinica e non vengono più raccomandati dalle società scientifiche (29).

Antidoto e neutralizzazione dell'effetto degli AVK

La somministrazione di vitamina K1 determina una regressione dell'effetto anticoagulante degli AVK più rapido della sola interruzione della loro somministrazione. La vitamina K può essere somministrata per bocca o per via parenterale, quest'ultima con un effetto più rapido e rilevante, ma che richiede comunque alcune ore per normalizzare il valore di INR (33). Pertanto, la sola somministrazione di vitamina K1 non risulta sufficiente per emorragie maggiori in urgenza ed emergenza. In tali condizioni risulta necessaria una terapia sostitutiva con concentrati del complesso protrombinico o, se non disponibili, con plasma fresco congelato che, tuttavia, potrebbe non correggere completamente il deficit di coagulazione, soprattutto per elevati valori di INR (34,35).



I nuovi farmaci anticoagulanti orali

Lo sviluppo di nuovi farmaci anticoagulanti orali diretti verso un target specifico (anticoagulanti orali diretti, DOAC) è una novità di grande rilevanza sia sul piano della ricerca farmacologica che su quello clinico. La sperimentazione sui nuovi DOAC è in continua espansione, sia con la proposta di nuove molecole sia con l'impiego in trial clinici di elevata numerosità e qualità metodologica, pubblicati sulle più importanti riviste scientifiche. Contrariamente agli anticoagulanti orali fin ora disponibili (AVK), che riducono la sintesi di numerosi fattori attivi, la caratteristica saliente dei DOAC è il legame diretto con uno specifico fattore della cascata della coagulazione, che ne determina l'inibizione.

Le molecole di DOAC oggi a disposizione (o disponibili entro breve, già ora in avanzato stadio di sperimentazione) sono rappresentate da un inibitore diretto del fattore IIa (dabigatran etexilato) e da alcuni inibitori del fattore Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban ed altri) (36). Le idee innovative che sono alla base dello sviluppo dei DOAC, l'elevata qualità nella ricerca farmacologica ed i cospicui investimenti nella sperimentazione clinica portano a promesse di efficacia, sicurezza ed ampia possibilità di impiego dei DOAC, promesse che hanno trovato riscontro nei risultati degli studi clinici ad oggi pubblicati (Tab. 1).

Tabella 1. Principali vantaggi farmacologici degli anticoagulanti orali diretti rispetto agli antagonisti della vitamina K: implicazioni sul piano clinico

Vantaggio farmacologico	Implicazioni cliniche
Rapido inizio dell'azione	Non necessario uso di eparine o fondaparinux all'inizio della terapia (= terapia con un solo farmaco)
Effetto anticoagulante prevedibile	Non necessario monitoraggio routinario di laboratorio
Azione su singolo enzima della coagulazione	Basso rischio di effetti indesiderati per azione su altre proteine
Bassa interazione con il cibo	Non necessarie precauzioni dietetiche
Bassa interazione con farmaci	Poche restrizioni d'uso di altri farmaci

Tuttavia, è necessario che i profili farmacologici, e quindi pregi, limiti e modalità d'impiego dei DOAC, vengano ben compresi prima del loro utilizzo. La dimostrata semplicità di uso dei DOAC in molti pazienti non deve tradursi in un eccesso di semplificazione nella scelta e confidenza nei risultati, con il rischio che poi l'iniziale entusiasmo si trasformi in un ingiustificato timore e scetticismo.

Le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche salienti dei DOAC già disponibili, o in più avanzata fase di studio, sono riportate nella Tabella 2.

Tabella 2. Caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche degli anticoagulanti orali diretti

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	Fattore IIa	Fattore Xa	Fattore Xa	Fattore Xa
Profarmaco	Sì	No	No	No
T_{max} (ore)	1.5-3	2-4	1-3	1-2
VD (litri)	50-70	50	Circa 21	>300
Emivita (ore)	12-17	5-13	9-14	9-11
Biodisponibilità %	6.5	80-100*	>50	45
Legame con proteine %	35	92-95	87	40-59
Metabolismo	Coniugazione	CYP3A4, CYP2J2	CYP3A4, CYP2J2	CYP3A4
Eliminazione	80% renale	66% renale (33% metabolita attivo)	25% renale	35% renale
Effetto del cibo	T_{max} ritardata; C_{max} e AUC invariate	T_{max} ritardata; C_{max} e AUC aumentate**	T_{max} ritardata; C_{max} e AUC invariate	T_{max} ritardata; C_{max} e AUC invariate
Substrato per CYP3A4	No	Sì	Sì	Sì
Substrato per P-gp	Sì, dabigatran etexilato	Sì	Sì	Sì
Interazioni con farmaci	Inibitori/induttori potenti della P-gp	Inibitori potenti CYP3A4 della P-gp e induttori della P-gp	Inibitori potenti CYP3A4 e della P-gp e induttori della P-gp	Non note, verosimilmente simili agli altri inibitori del FXa

VD: volume di distribuzione; P-gp: P-glicoproteina.
**dosi ≥15 mg necessitano di assunzione concomitante di cibo per mantenere tale biodisponibilità*
***dosi ≥15 mg*

Inibitori diretti della trombina

Come noto, la trombina (FIIa) gioca un ruolo chiave nei meccanismi della coagulazione attivando la conversione del fibrinogeno in fibrina, attivando altri substrati (fattori V, VIII, XI e XIII) ed attivando recettori piastrinici mediatori dell'aggregazione. Gli inibitori diretti della trombina si legano direttamente al sito attivo del FIIa ed hanno un effetto prevedibile sull'inibizione della formazione del coagulo/trombo (37) (Fig. 1).

La categoria degli inibitori diretti del FIIa è attualmente rappresentata da una sola molecola (dabigatran etexilato). Tuttavia, alcuni anni or sono una molecola (melagatran/ ximelagatran) con medesimo target era già stata sviluppata ed aveva dimostrato promettente efficacia in numerosi studi clinici, anche di fase III (38,39). Ximelagatran, tuttavia, era poi stato ritirato dal commercio, dopo la sua iniziale approvazione da parte di alcuni enti regolatori, a causa di una potenziale tossicità epatica dalle conseguenze difficilmente prevedibili e prevenibili.

Dabigatran etexilato

Dabigatran etexilato è il profarmaco di dabigatran, inibitore della trombina non covalente. Dabigatran è altamente specifico per la trombina; si dissocia rapidamente da questo enzima lasciandone una piccola quota attiva per i meccanismi dell'emostasi.

Dabigatran non è assorbibile per via orale ed è pertanto stato sviluppato un profarmaco lipofilo in grado di essere assorbito dopo somministrazione per bocca. Tale profarmaco, dabigatran etexilato, viene rapidamente convertito nel suo metabolita attivo per idrolisi da parte di esterasi nelle cellule intestinali, vena porta e fegato (40,41). Il picco plasmatico (Cmax) viene raggiunto dopo circa 2 ore dalla somministrazione. Quindi, nonostante la bassa biodisponibilità di dabigatran (6-7%) si ottiene una farmacocinetica lineare con Cmax e area sotto la curva (AUC) che aumenta proporzionalmente dopo la somministrazione di una singola dose (41). Per ottenere un assorbimento ottimale, dabigatran etexilato necessita di un ambiente acido. Per conseguire tale effetto, indipendentemente dal pH gastrico, la capsula elaborata è composta da uno strato di farmaco che contiene un nucleo di acido tartarico. Tale formulazione crea un microambiente acido e migliora l'assorbimento, ma è stata messa in relazione con i problemi di dispepsia che sono stati segnalati in alcuni pazienti negli studi clinici di fase II e III (42). Da quanto detto deriva l'importanza di mantenere l'integrità della capsula rigida, per evitare variazioni anche rilevanti nella biodisponibilità del farmaco. Tale integrità va anche salvaguardata da problemi di umidità che renderebbero instabile la formulazione: per tale motivo il blister originario che contiene le capsule non va manomesso e le capsule non vanno estratte prima dell'ingestione. L'influenza dell'ambiente acido nell'assorbimento del farmaco è potenzialmente condizionata dalla contemporanea assunzione di antiacidi o inibitori di pompa protonica. La somministrazione di pantoprazolo, ad esempio, riduce l'AUC di circa il 20% e la Cmax di circa il 30% (43).

Dabigatran non si assorbe per via orale, pertanto è stato sviluppato un profarmaco lipofilo

Pertanto, si raccomanda di somministrare dabigatran etexilato almeno 2 ore prima di un eventuale farmaco antiacido. Invece, l'assunzione di dabigatran durante il pasto, anche se può ritardare il raggiungimento della Cmax, non interferisce con biodisponibilità, AUC o concentrazione al picco.
Dopo il raggiungimento della Cmax, la riduzione della concentrazione plasmatica avviene in modalità bifasica caratterizzata da una rapida fase di distribuzione, con riduzione a meno del 30% dell'AUC in 4-6 ore nel giovane e in circa 12 ore nell'anziano (44). Dabigatran ha un legame di circa il 35% con le proteine ed un volume di distribuzione (VD) di 50-70 litri, indicando una moderata distribuzione tissutale (Tab. 2).

Metabolismo

Dabigatran etexilato è metabolizzato da parte di esterasi plasmatiche che, tramite coniugazione ed idrolisi, lo convertono nella forma attiva dabigatran (45). Non è metabolizzato dal sistema del citocromo (CYP) 450 e non inibisce o induce alcuna attività del CYP.

Escrezione

La via di escrezione principale è renale (circa 80%): il farmaco rimanente viene coniugato ed escreto con la bile. Una riduzione della funzione renale prolunga l'emivita di dabigatran (41). Pazienti con moderato deficit di funzione renale (clearance della creatinina [CrCl] 31-50 ml/min) dimostrano un incremento dell'AUC di 3.2 volte rispetto ai controlli sani, mentre in caso di deficit grave di funzione renale l'AUC aumenta di 6.3 volte, con incremento modesto di Cmax e tempo di picco (Tmax), ma un raddoppiamento dell'emivita (46). Questo comporta la necessità di ridurre la dose in caso di deficit di funzione renale. Si stima che l'emodialisi possa rimuovere circa il 65% del farmaco, ma l'ampio VD e la distribuzione tissutale suggeriscono che siano necessari tempi di emodialisi più lunghi per una sua completa eliminazione (47). Non vi sono, invece, significative variazioni nel metabolismo del farmaco dovute all'età, genere o moderato deficit epatico (Child-Pugh B). Tuttavia, i pazienti con grave deficit epatico sono stati esclusi dai trial e pertanto non vi sono solidi dati clinici in merito.
Un antidoto specifico per dabigatran è stato identificato ed è in sperimentazione (48), ma non è ancora disponibile per uso clinico.

Induttori o inibitori della P-gp sono spesso assunti da pazienti con fibrillazione atriale

Interazioni

Dabigatran è un substrato per il sistema di trasporto intracellulare della P-glicoproteina (P-gp), che ha un ruolo importante nell'assorbimento e distribuzione dei farmaci. La P-gp è espressa ampiamente nell'organismo, sulla superficie del tratto gastrointestinale, cervello, fegato, reni e capillari: agisce come una pompa di eliminazione che previene l'ingresso di sostanze estranee. Il controllo dell'efficienza di tale sistema è parzialmente di tipo genetico, ma cibi e farmaci ne possono influenzare l'attività. Farmaci che inibiscono la P-gp incrementano l'assorbimento di un substrato, mentre farmaci che la inducono determinano l'effetto opposto. Esistono numerosi induttori o inibitori della P-gp, tra i quali farmaci frequentemente assunti da pazienti con fibrillazione atriale. La potenziale influenza di tali interazioni farmacologiche non è trascurabile (49).
La cosomministrazione di forti induttori della P-gp come la rifampicina ha determinato una significativa riduzione sia dell'AUC che della Cmax (65-66%). Forti inibitori della P-gp, quali il ketoconazolo, determinano un notevole incremento di AUC e Cmax (circa 150%). L'interazione con un altro inibitore della P-gp, il verapamil, risulta dipendente dalla dose e dalla vicinanza della sua somministrazione, che si raccomanda pertanto non avvenga prima di 2 ore dall'assunzione di dabigatran, così come per amiodarone, claritromicina o chinidina (50) (Tab. 3).

Tabella 3. Principali farmaci potenzialmente interferenti con gli anticoagulanti orali diretti, suddivisi per meccanismo di interferenza

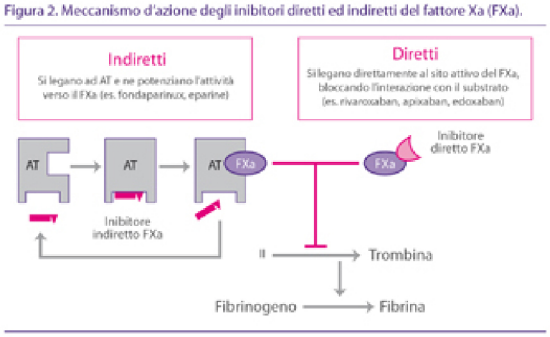
Substrati P-gp	Inibitori P-gp	Induttori P-gp
Atorvastatina	Amiodarone	Rifampicina, cotrimazolo
Ciclosporina	Ceftriaxone, claritromicina, eritromicina	Fentoina, fenobarbital
Digossina	Ciclosporina, tacrolimus	Erba di S. Giovanni
Loperamide	Diltiazem	
Indinavir, nelfinavir, ritonavir	Dipiridamolo, propranololo	
Chinidina	Idrocortisone	
Desametasone, idrocortisone	Ketoconazolo, itraconazolo	
Vinblastina, vincristina	Nicardipina, nifedipina	
Daunorubicina, doxorubicina, etoposide	Chinina, chinidina	
	Ritonavir, sequinavir, nelfinavir	
	Tamoxifene	
	Verapamil	

Ovviamente esiste un aumento del rischio emorragico in caso di concomitante somministrazione di altri farmaci anticoagulanti e/o antiaggreganti.

Inibitori del fattore Xa

Il fattore Xa (FXa) della coagulazione si lega al fattore Va sulla superficie delle piastrine attivate per formare il complesso protrombinasi, che converte la protrombina in trombina (fattore II → IIa). Il FXa si è dimostrato un buon target per farmaci anticoagulanti. Gli inibitori del FXa si legano selettivamente e reversibilmente al sito attivo del FXa e ne bloccano l'interazione con il suo substrato, inibendo pertanto l'effetto finale di generazione della trombina. Gli inibitori diretti del FXa bloccano sia il FXa libero che quello incorporato nel complesso protrombinasi (Fig. 2).

Figura 2. Meccanismo d'azione degli inibitori diretti ed indiretti del fattore Xa (FXa).



Esistono vantaggi teorici nel blocco del FXa: la generazione della trombina è inibita sia dalla via intrinseca sia da quella estrinseca, in quanto il FX è collocato all'intersezione di queste due (51). Bloccando più a monte la cascata della coagulazione si previene l'amplificazione della generazione della trombina e pertanto potrebbe essere richiesta una minor quantità di farmaco per ottenere l'inibizione, se paragonata ad una inibizione diretta della trombina. Inoltre, il mantenimento di tracce di trombina attive per l'emostasi potrebbe facilitare processi emostatici locali, riducendo gli eventi emorragici ed aumentando il profilo di sicurezza. Inoltre il FXa, contrariamente al FIIa, ha minime funzioni al di fuori dell'attività emostatica. Gli inibitori orali del FXa hanno dimostrato un effetto anticoagulante prevedibile (52).
Sono già stati individuati antidoti per neutralizzare l'effetto anticoagulante degli inibitori del FXa che, tuttavia, non sono ancora disponibili per uso clinico (53).

Rivaroxaban

È un inibitore selettivo e potente del FXa che non manifesta attività inibitoria su altre serinproteasi come trombina, plasmina, FVIIa, FIXa o proteina C attivata. Inibisce il FXa in modo rapido e competitivo, bloccando sia quello libero che la protrombinasi e quello all'interno di un coagulo. Non determina effetti diretti sull'aggregazione piastrinica (54). Vi è una buona correlazione fra la concentrazione plasmatica di rivaroxaban e l'inibizione del FXa. L'effetto di inibizione, dopo singola dose, viene mantenuto per 8-12 ore dopo dosi superiori a 5 mg, e non ritorna al valore iniziale prima di 24 ore. Tali caratteristiche cinetiche permettono di utilizzare regimi terapeutici con monosomministrazione giornaliera. La somministrazione di rivaroxaban determina un allungamento dose-dipendente di tempo di protrombina (PT) ed aPTT, con una correlazione abbastanza lineare tra la concentrazione plasmatica e questi test di coagulazione (55). È stata formulata un'interessante proposta per la definizione e la calibrazione della specifica sensibilità delle tromboplastine utilizzate per la determinazione del PT nei confronti di plasmi calibrati con quantità note di rivaroxaban. Questa procedura potrebbe portare all'elaborazione di un semplice sistema, simile a quello usato per i cumarinici, per la valutazione di quantità di rivaroxaban in circolo (56). È inoltre già disponibile un metodo quantitativo cromogenico per il dosaggio delle concentrazioni di rivaroxaban (57).

L'uso di rivaroxaban determina un allungamento dose-dipendente del tempo di PT e aPTT

Assorbimento e distribuzione

Rivaroxaban è rapidamente assorbito dopo somministrazione per via orale, raggiungendo una Cmax dopo 2-4 ore (51). Dopo dosi multiple si osserva un aumento della AUC proporzionale alla dose (58). Per dosi inferiori a 10 mg la biodisponibilità è dell'ordine di 80-100%; per dosi superiori di 15 o 20 mg in somministrazione unica si osserva una riduzione della biodisponibilità del 33%, ma tale effetto può essere revertito completamente con l'assunzione della compressa ai pasti (incremento del 30-40% dell'AUC e del 76% della Cmax). Pertanto tali dosi andrebbero assunte con il cibo (58). Nel plasma, rivaroxaban mostra un legame superiore al 90% con le proteine ed un basso VD. Come per dabigatran, anche rivaroxaban è un substrato per la P-gp, con alcune implicazioni nelle interazioni con farmaci.

Metabolismo

Rivaroxaban è parzialmente metabolizzato tramite il sistema CYP450, specificamente da CYP3A4/5 e CYP2J2. Pertanto, i pazienti con deficit di funzione epatica moderata (Child-Pugh B) dimostrano una clearance ridotta, con significativi incrementi dell'AUC (59). Rivaroxaban non andrebbe quindi utilizzato nei pazienti con disfunzione epatica moderata o grave, che sono di fatto stati esclusi dagli studi.

Escrezione

Due terzi di rivaroxaban vengono rinvenuti nelle urine: il 36% di tale quantità risulta immodificato. Un terzo viene escreto per via epatobiliare con le feci (51,58). L'emivita di 5-9 ore risulta aumentata a 11-13 ore nei pazienti anziani a causa del declino della funzione renale correlato all'età. Pertanto, nel paziente con insufficienza renale moderata è necessaria cautela: è raccomandata una riduzione della dose per pazienti con una CrCl 15-50 ml/min e vi è controindicazione all'uso nei pazienti con grave disfunzione renale (negli studi, con CrCl <30 ml/ min). La farmacocinetica di rivaroxaban non è sostanzialmente alterata dal genere o dal peso corporeo, anche se un incremento del 24% della Cmax si è osservato nei pazienti di peso ≤ 50 kg. Tuttavia, in considerazione della prevalenza del rischio trombotico rispetto a quello emorragico, le Autorità Regolatorie hanno preferito consigliare l'uso della dose piena da 20 mg nella terapia di mantenimento di questi pazienti.

Interazioni con farmaci

Come visto, rivaroxaban è un substrato per CYP3A4 e P-gp. Pertanto, viene suggerita cautela in caso di uso di induttori di CYP3A4 e P-gp (come la rifampicina), mentre è da evitare l'uso contemporaneo di forti inibitori (come antifungini azolici o antiretrovirali inibitori delle proteasi). La cosomministrazione di ketoconazolo ha determinato un incremento clinicamente rilevante, superiore alle 2 volte, dell'AUC e della Cmax di rivaroxaban; lo stesso si è verificato con ritonavir. La cosomministrazione di rifampicina ha determinato una riduzione di circa il 50% della concentrazione plasmatica (43); tali farmaci andrebbero, pertanto, rispettivamente evitati o usati con cautela in corso di terapia con rivaroxaban, o viceversa (Tab. 3). Come per tutti gli anticoagulanti, è necessaria cautela nella cosomministrazione di altri farmaci anticoagulanti e/o antiaggreganti per l'incremento del rischio emorragico.
Uno studio sulla neutralizzazione dell'effetto di rivaroxaban ha dimostrato che la somministrazione di concentrato del complesso protrombinico ne neutralizza l'effetto anticoagulante, valutato con test dell'emostasi, in volontari sani (60), fornendo un presupposto biologico al trattamento delle emorragie maggiori in attesa della disponibilità di un antidoto specifico.

Apixaban

Apixaban è una molecola di piccole dimensioni con attività selettiva di inibizione del FXa con proprietà di farmacocinetica lineare e che determina un prolungamento dose-dipendente di PT ed aPTT. Come per rivaroxaban, l'attività anti-FXa è in ottima correlazione con la concentrazione plasmatica del farmaco (61).

Assorbimento e distribuzione

Apixaban è rapidamente assorbito nello stomaco e nell'intestino, raggiungendo una Cmax dopo 1-3 ore, con una biodisponibilità di circa 50%. Lo steady state nella concentrazione plasmatica viene raggiunto in 3 giorni. Apixaban ha un basso VD ed il suo legame con le proteine è dell'87%. Non vi sono significative differenze in Cmax, AUC ed emivita in relazione alla contemporanea assunzione di cibo: pertanto non vi sono indicazioni ad accorgimenti di somministrazione in base ai pasti (62).

Metabolismo

Apixaban è metabolizzato principalmente tramite CYP3A4/5 e, in modo meno rilevante, da CYP1A2 e CYP2J2. Tuttavia, non si ritiene abbia effetto di inibizione o induzione diretta sul CYP450; pertanto, manifesta un basso potenziale di interferenza con altri farmaci (51,63).

Escrezione

Dopo il raggiungimento della Cmax, la concentrazione di apixaban mostra un declino iniziale rapido ed una successiva fase più lenta. Apixaban ha un'emivita di 8-15 ore, con eliminazione tramite un doppio meccanismo: il 25% è eliminato per via renale, la parte restante per via epatobiliare nelle feci. Un deficit di funzione renale non determina effetti sulla Cmax, tuttavia l'AUC aumenta al peggiorare della funzione renale. Una AUC del 16% in pazienti con CrCl 51-80 ml/min aumenta fino al 44% in quelli con CrCl <30 ml/min (61,64).
Sulla base di tali osservazioni e in conseguenza della limitata esperienza clinica, il farmaco viene controindicato nei pazienti in dialisi o con CrCl <30 ml/min, mentre non vi sono necessità di aggiustamento della dose nell'insufficienza renale lieve o moderata. Apixaban è controindicato nei pazienti con coagulopatia da malattia epatica ed in genere nel paziente con grave epatopatia.

Anche se non vi sono raccomandazioni ad aggiustamento della dose, viene posta cautela nell'uso in epatopatici Child-Pugh A o B (65). Non sono indicate variazioni delle dosi in base al peso corporeo, età, etnia o genere. Tuttavia, sono stati rilevati incrementi o diminuzioni di circa il 30% nell'esposizione ad apixaban nei soggetti di peso corporeo rispettivamente <50 kg o >120 kg.
Inoltre, un incremento del 32% dell'AUC si è osservato negli anziani, rispetto ad un gruppo di controllo di volontari giovani (66).

Interazioni con farmaci

In quanto metabolizzato dal sistema CYP450 e substrato per P-gp, apixaban ha potenziali interazioni con altri farmaci (61). La cosomministrazione di ketoconazolo ha causato un raddoppiamento medio dell'AUC ed un incremento di 1.6 volte nella Cmax media (67). Farmaci che abbiano un moderato effetto inibitorio su CYP3A4 o P-gp hanno un potenziale effetto di aumentare la concentrazione di apixaban, ma in modo meno rilevante. La cosomministrazione di diltiazem, moderato inibitore di CYP3A4 e debole inibitore di P-gp, ha determinato un incremento di 1.4 volte dell'AUC e 1.3 volte della Cmax. Risultati simili sono stati osservati con naprossene, inibitore della P-gp.
Si suggerisce pertanto di porre attenzione alla cosomministrazione di inibitori di CYP3A4 e P-gp. Tuttavia non si ritengono necessari aggiustamenti di dose in caso di utilizzo degli inibitori meno potenti. La cosomministrazione di potenti induttori di CYP3A4 e P-gp determina una riduzione dell'AUC e un decremento della Cmax. I dati rispettivi, relativi alla cosomministrazione di rifampicina, sono risultati -54% e -42%. Poiché tali riduzioni potrebbero determinare una diminuzione dell'efficacia clinica di apixaban, viene raccomandata cautela nella sua somministrazione, così come nell'uso concomitante di altri forti induttori di CYP3A4 e P-gp (Tab. 3). Come per tutti gli anticoagulanti, è necessaria cautela nella cosomministrazione di altri farmaci anticoagulanti e/o antiaggreganti, per l'incremento del rischio emorragico.



Edoxaban

Come rivaroxaban ed apixaban, anche edoxaban è una molecola di piccole dimensioni con attività selettiva reversibile di inibizione del FXa (68). La generazione di trombina risulta inibita in modo significativo fino a 5 ore dalla somministrazione di edoxaban.
Il suo effetto antitrombotico risulta correlato alla variazione nei test di coagulazione, con il picco di inibizione del FXa 1.5 ore dopo la somministrazione, con ritorno ai valori iniziali a 12 ore. Gli studi in vitro dimostrano che edoxaban prolunga PT ed aPTT in modo concentrazione-dipendente (51). Vi è relazione proporzionale per Cmax ed AUC, indicando un profilo farmacocinetico prevedibile, con scarse variazioni intraindividuali (69).

Assorbimento e distribuzione

La concentrazione massima plasmatica dopo somministrazione orale è ottenuta ad 1-2 ore. La biodisponibilità è del 45%, mentre il VD risulta elevato per il legame relativamente scarso con le proteine: per tale motivo edoxaban potrebbe essere rimosso dalla dialisi (70). Non vi sono significative interazioni con gli alimenti e non vi sono pertanto cautele nella sua somministrazione, nei riguardi del cibo (71).

Metabolismo ed escrezione

Edoxaban viene metabolizzato principalmente tramite CYP3A4. La sua emivita risulta di 9-11 ore ed il 35% dell'escrezione avviene per via renale.

Interazioni

Vi sono ancora scarse informazioni sulle potenziali interazioni di edoxaban con altri farmaci, anche se è ragionevole ritenerle abbastanza simili a quelle degli altri anti-FXa, in quanto anche edoxaban è un substrato per P-gp. È quindi prevedibile che i forti inibitori di P-gp ne controindichino l'uso. In alcuni trial è stata posta l'indicazione ad una riduzione del 50% della dose di edoxaban in caso di contemporanea somministrazione di verapamil o chinidina (72).

Bibliografia

1. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. Am J Physiol 1916;41:250-7.
2. Andersson LO, et al. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin and by gel filtration. Thromb Res 1976;9(6):575-83.
3. Lam LH, et al. The separation of active and inactive forms of heparin. Biochem Biophys Res Commun 1976;69(2):570-7.

4. Casu B, et al. The structure of heparin oligosaccharide fragments with high anti-(factor Xa) activity containing the minimal antithrombin III-binding sequence. Chemical and 13C nuclear-magnetic-resonance studies. Biochem J 1981;197(3):599-609.
5. Pini M, et al. Subcutaneous vs intravenous heparin in the treatment of deep venous thrombosis - a randomized clinical trial. Thromb Haemost 1990;64(2):222-6.

6. Hirsh J, et al. Heparin kinetics in venous thrombosis and pulmonary embolism. Circulation 1976;53(4):691-5.
7. Bjornsson TD, et al. Heparin kinetics determined by three assay methods. Clin Pharmacol Ther 1982;31(1):104-13.
8. de Swart CA, et al. Kinetics of intravenously administered heparin in normal humans. Blood 1982;60(6):1251-8.
9. Olsson P, et al. The elimination from plasma of intravenous heparin. An experimental study on dogs and humans. Acta Med Scand 1963;173:619-63.
10. Basu D, et al. A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. N Engl J Med 1972;287(7):324-7.
11. Kitchen S, et al. Wide variability in the sensitivity of aPTT reagents for monitoring of heparin dosage. J Clin Pathol 1996;49(1):10-4.
12. Linkins L-A, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(2) (suppl):e495S-e530S.
13. American Society of Health-system Pharmacists. Protamine Sulfate: Antiheparin Agents. Bethesda, MD: American Society of Health-system Pharmacists; 1999.
14. Harenberg J. Pharmacology of low molecular weight heparins. Semin Thromb Hemost 1990;16(suppl):12-8.
15. Bara L, et al. Pharmacokinetics of low molecular weight heparins. Acta Chir Scand Suppl 1988;543:65-72.
16. Palm M, et al. Pharmacokinetics of heparin and low molecular weight heparin fragment (Fragmin) in rabbits with impaired renal or metabolic clearance. Thromb Res 1985;40:129-33.
17. Massonnet-Castel S, et al. Partial reversal of low molecular weight heparin (PK 10169) anti-Xa activity by protamine sulfate: in vitro and in vivo study during cardiac surgery with extracorporeal circulation. Haemostasis 1986;16(2):139-46.
18. Choay J, et al. Structural studies on a biologically active hexasaccharide obtained from heparin. Ann N Y Acad Sci 1981;370:644-9.
19. Donat F, et al . The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. Clin Pharmacokinet 2002;41(suppl 2):1-9.
20. Boneu B, et al . Pharmacokinetics and tolerance of the natural pentasaccharide (SR90107/Org31540) with high affinity to antithrombin III in man. Thromb Haemost 1995;74(6):1468-73.
21. Bijsterveld NR, et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. Circulation 2002;106(20):2550-4.
22. Kuo KH, et al. Fondaparinux: a potential new therapy for HIT. Hematology 2005;10(4):271-5.
23. Dempfle CE. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. N Engl J Med 2004; 350(18):1914-5.
24. Wallis RB. Hirudins: from leeches to man. Semin Thromb Hemost 1996;22(2):185-96.
25. Maraganore JM, et al. Design and characterization of hirulogs: a novel class of bivalent peptide inhibitors of thrombin. Biochemistry 1990;29(30):7095-101.
26. White HD. Pharmacological and clinical profile of bivalirudin in the treatment of patients with acute coronary syndrome. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2009;5(5):529-38.
27. Hursting MJ, et al. Novastan (brand of argatroban): a small-molecule, direct thrombin inhibitor. Semin Thromb Hemost 1997;23(6):503-16.
28. Swan SK, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. Pharmacotherapy 2000;20(3):318-29.
29. Ansell J, et al. American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(suppl 6):160S-198S.
30. Mannucci PM. Genetic control of anticoagulation. Lancet 1999;353:688-9.
31. Harrington DJ, et al. Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit. Thromb Haemost 2005;93:23-6.
32. Sconce EA, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. Blood 2005;106:2329-33.
33. Crowther MA, et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. Lancet 2000,356:1551-3.
34. Lankiewicz MW, et al. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. J Thromb Haemost 2006;4:967-97.
35. Makris M, et al. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. Thromb Haemost 1997;77:477-80.
36. Bauer KA. New anticoagulants: Anti IIa vs. Anti Xa - is one better? J Thromb Thrombolysis 2006;21(1):67-72.
37. Di Nisio M, et al. Direct thrombin inhibitors. NEJM 2005;353(10):1028-40.
38. Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. Lancet 2003;362:1691-8.
39. Albers GW, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. JAMA 2005;293:690-8.
40. Wienen W, et al. Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate, on thrombus formation and bleeding time in rates. Thromb Haemost 2007;5(6):1237-42.

41. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Clin Pharmacokinet 2008;47(5):285-95.
42. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. NEJM 2009;361(12):1139-51.
43. Nutescu E, et al. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. J Thromb Thrombolysis 2011;31:326-43.
44. Stangier J, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran in healthy elderly subjects. Clin Pharmacokinet 2008;47(1):47-59.
45. Blech S, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. Drug Metab Dispos 2008;36:386-99.
46. Stangier J, et al. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate. An open-label, parallelgroup, single-centre study. Clin Pharmacokinet 2010;49(4):259-68.
47. Chang DN, et al. Removal of dabigatran by hemodialysis. Am J Kid Dis 2013;61(3):487-9.
48. Schiele F, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. Blood 2013;121(18):3554-62.
49. Lin JH, et al. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. Clin Pharmacokinet 2003;42(1):59-98.
50. Walenga JM, et al. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. Int J Clin Pract 2010;64(7):956-67.
51. Eriksson BI, et al. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. Clin Pharmacokinet 2009;48:1-22.
52. Alexander JH, et al. Inhibition of factor Xa: a potential target for the development of new anticoagulants. Am J Cardiovasc Drug 2005;5(5):279-90.
53. Lu G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. Nature Medicine 2013;19(4):446-53.
54. Perzborn E, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59–7939: an oral, direct factor Xa inhibitor. J Thromb Haemost 2005;3:514-21.
55. Kubitza D, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59–7939: an oral, direct factor Xa inhibitor. Clin Pharmacol Ther 2005;78:412-21.
56. Tripodi A, et al. The International Normalized Ratio calibrated for rivaroxaban has the potential to normalize prothrombin time results for rivaroxaban-treated patients: results of an in vitro study. J Thromb Haemost 2011;9:226-8.
57. Samama MM, et al. Monitoring plasma levels of factor Xa inhibitors: how, why and when? Expert Rev Hematol 2013;6(2):155-64.
58. Kubitza D, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59–7939: an oral, direct factor Xa inhibitor- after multiple dosing in healthy male subjects. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:873-80.
59. Gulseth M, et al. Rivaroxaban: an oral direct inhibitor of factor Xa. Am J Health Syst Pharm 2008;65:1520-9.
60. Eerenberg ES, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate. A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. Circulation 2011;124:1573-9.
61. Raghavan N, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. Drug Metab Dispos 2009;37(1):74-81.
62. Frost C, et al. Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor: multiple-dose safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in healthy subjects. J Thromb Haemost 2007;5(Suppl 2):PT633. Abstract
63. Wang L, et al. In vitro assessment of metabolic drug–drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition and induction studies. Drug Metab Dispos 2010;38:448-58.
64. Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. Thromb Haemost 2010;103:572-85.
65. Frost CE, et al. Single-dose safety and pharmacokinetics of apixaban in subjects with mild or moderate hepatic impairment. Clin Pharmacol Ther 2009;85(Suppl 1):S34. Abstract
66. Frost CE, et al. Effects of age and gender on the single-dose pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of apixaban. J Throm Haemost 2009;7(Suppl 2):PPMO-407. Abstract
67. Frost C, et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. J Clin Pharmacol 2007;49:1091- 130. Abstract
68. Furugohri T, et al. DU-176b, a potent and orally active factor Xa inhibitor: in vitro and in vivo pharmacological profiles. J Thromb Haemost 2008;6(9):1542-9.
69. Ogata K, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 2010;50(7):743-53.
70. Camm AJ, et al. Edoxaban: a new oral direct factor Xa inhibitor. Drugs 2011;71(12):1503-26.
71. Mendell J, et al. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 2011;51(5):687-94.
72. Ruff CT, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). Am Heart J 2010;160:635-41.