

Anticoagulanti

Modalità di azione

1 Introduzione

Il controllo della coagulazione del sangue è un elemento clinico di notevole importanza, per il quale sono state elaborate numerose molecole agenti a più livelli del processo.

La cascata di coagulazione porta alla formazione di un **coagulo** atto ad interrompere o limitare una perdita emorragica.

I fattori della cascata sono proteasi che vengono attivate e attivano altri fattori per tagli proteolitici.

La funzionalità di alcuni di essi dipende dalla capacità di legare Ca^{2+} , permessa da modificazioni che richiedono la vitamina **K** come cofattore.

La coagulazione prevede:

- una **via estrinseca**, mediata da un fattore tissutale rilasciato dall'endotelio lesionato, rapida ma poco amplificata
- una **via intrinseca**, che coinvolge fattori inattivi del plasma, lenta ma completa e molto amplificata

Entrambe portano all'attivazione di FX, che catalizza a sua volta la formazione della trombina e quindi della fibrina.

2 Eparina

Fa parte degli anticoagulanti ad assunzione parenterale.

È un **mucopolisaccaride**, presente in polmone, fegato ed intestino, formato da dimeri di **acido iduronico** e di **D-glucosamina**.

Interviene nell'emostasi inibendo la formazione di trombina, e abbassa i livelli di trigliceridi attivando le lipasi associate all'endotelio.

Come anticoagulante, l'eparina agisce legandosi alla serpina **AT3** su un residuo lisinico, e inducendo in essa un cambio conformazionale che espone il sito attivo. AT3 inattiva la trombina e quindi la conversione del fibrinogeno in fibrina.

Tale effetto si riscontra con eparina ottadecasaccaridica; quella **pentasaccaridica** agisce invece con AT3 bloccando **FXa**.

3 Warfarin

Commercialmente noto come Coumadin, è un anticoagulante ad assunzione orale facente parte della famiglia delle **cumarine**.

Ha un ossidrile in posizione 4 e un carbonio chirale in 3; l'enantiomero levogiro è maggiormente attivo.

Esplica la sua azione impedendo la γ -carbossilazione dei residui di glutammato dei fattori II, VII, IX e X, e precludendo loro quindi la facoltà di legarsi al calcio per interagire con i PL di membrana negativi.

La γ -glutammil-carbossilasi richiede vitamina K ridotta come cofattore, ossidandola ad epossido nel corso della reazione.

K-eossido viene poi processata da una epossido reduttasi che ne ripristina la forma funzionale. Warfarin è un antagonista di K per la reduttasi, e quindi l'eossido non può più essere ridotto.

Il risultato finale è una diminuzione della carbossilazione, e quindi della funzionalità, di alcuni fattori chiave del processo di coagulazione.