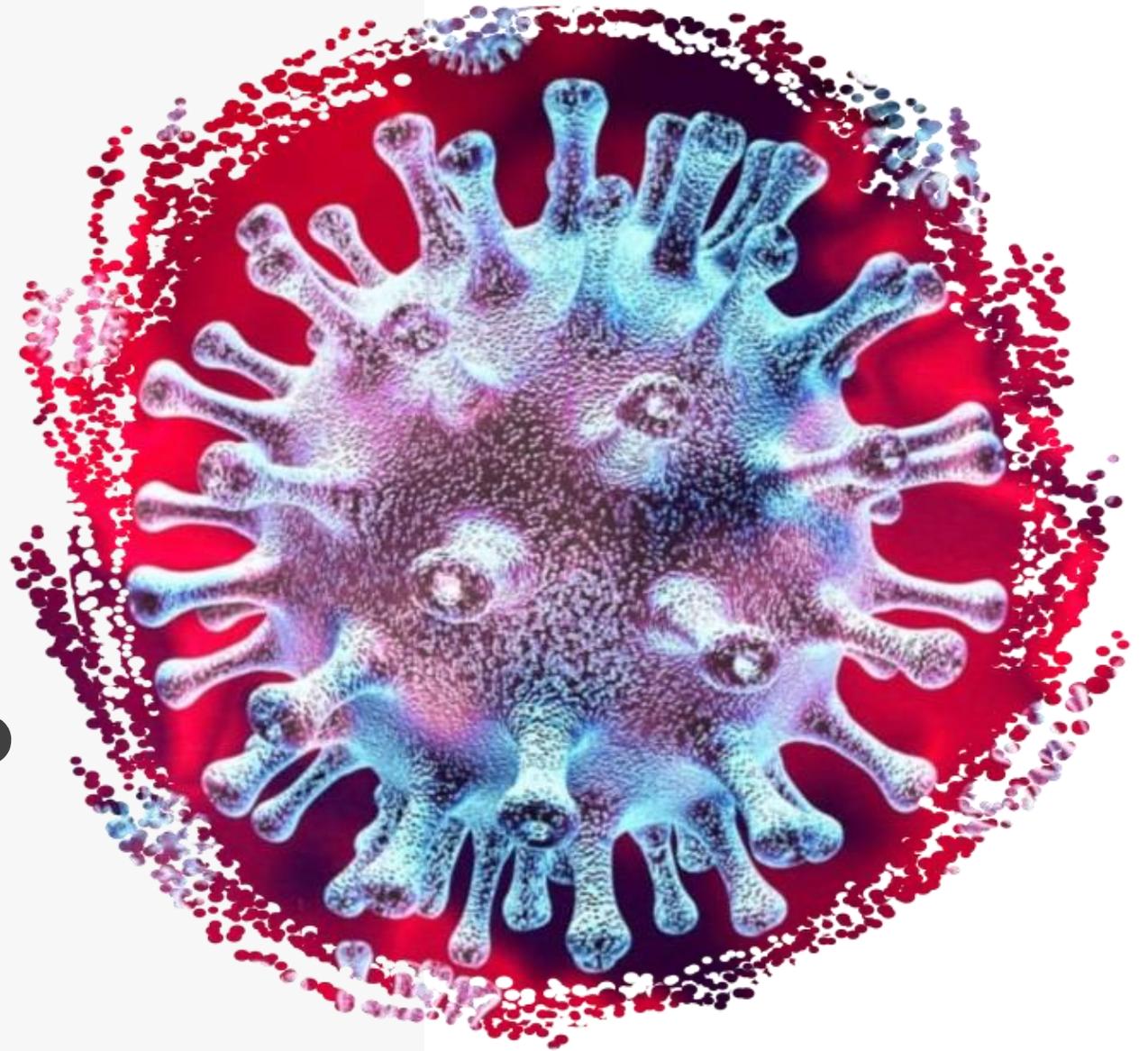


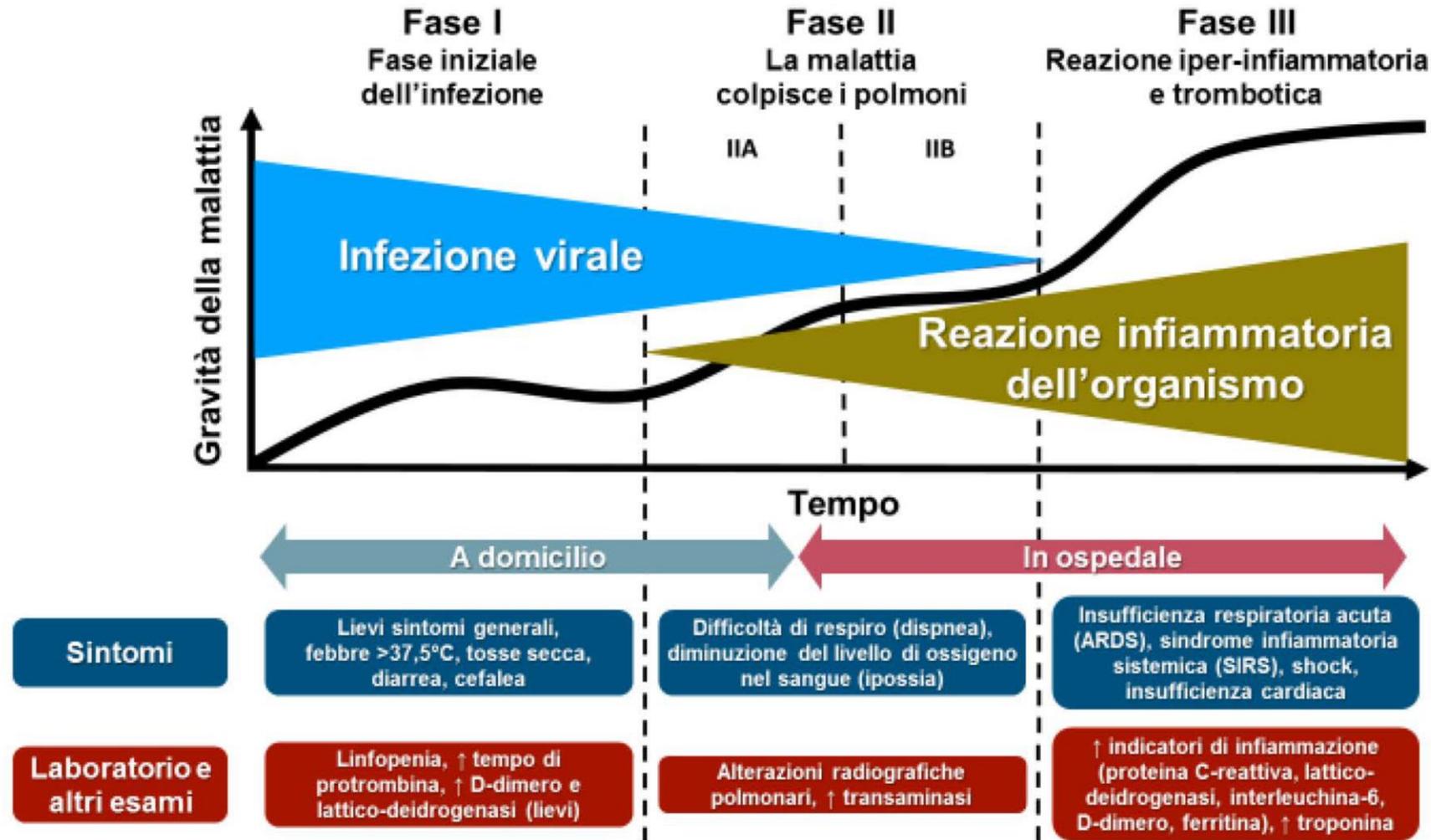
I Principi Attivi:

**Proposta per un
protocollo aggiornato**

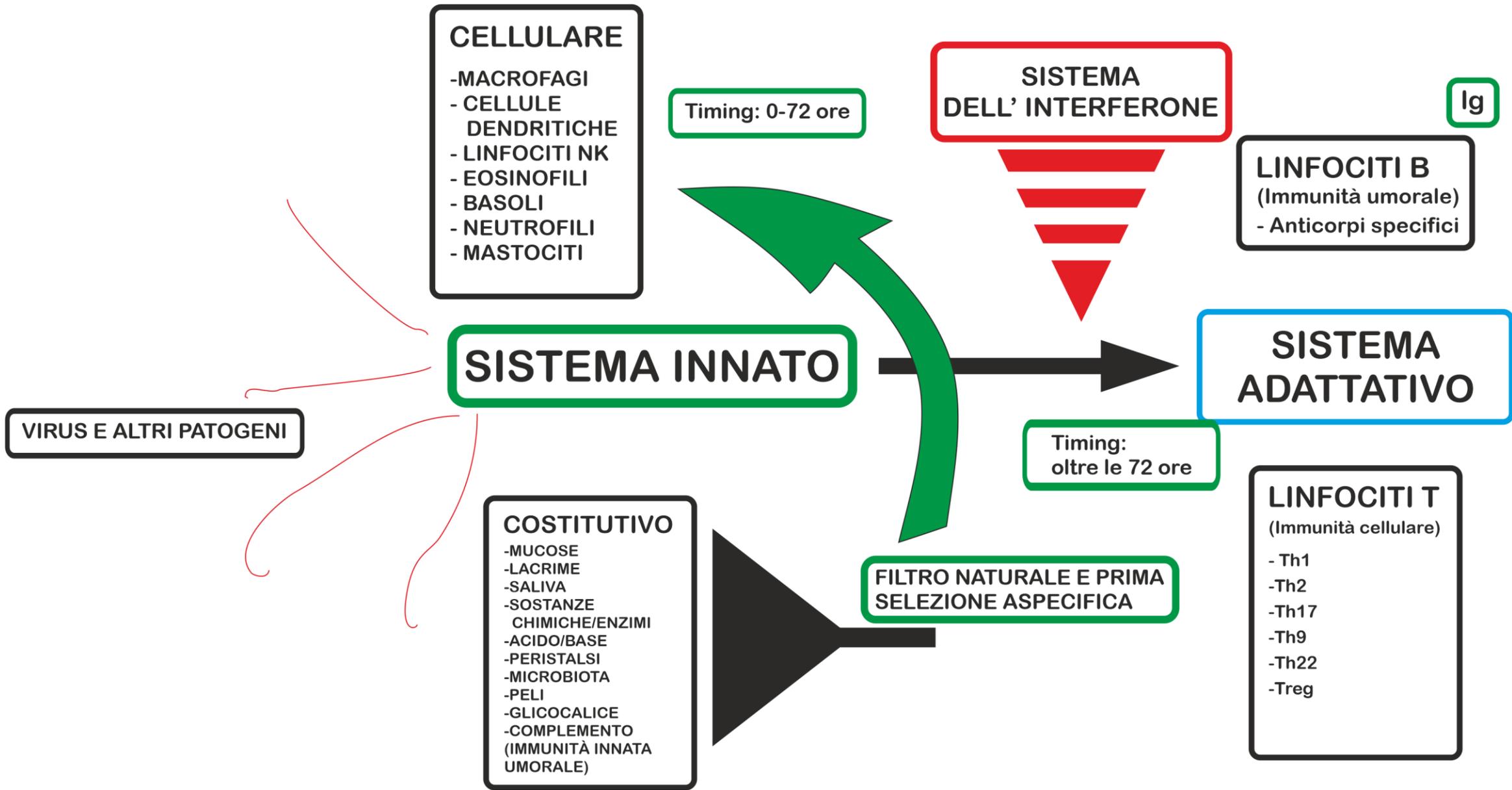
Dott.ssa Adriana Privitera - *Cardiologa*



Decorso dell'infezione Covid-19



Tratto da Hasan K. Siddiqi and Mandeep R. Mehra. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. J Heart Lung Transplant. 2020 Mar 20



Quale strategia ?

```
graph TD; A[Quale strategia ?] --> B[BLOCCO INGRESSO]; A --> C[BLOCCO REPLICAZIONE];
```

**BLOCCO
INGRESSO**

**BLOCCO
REPLICAZIONE**

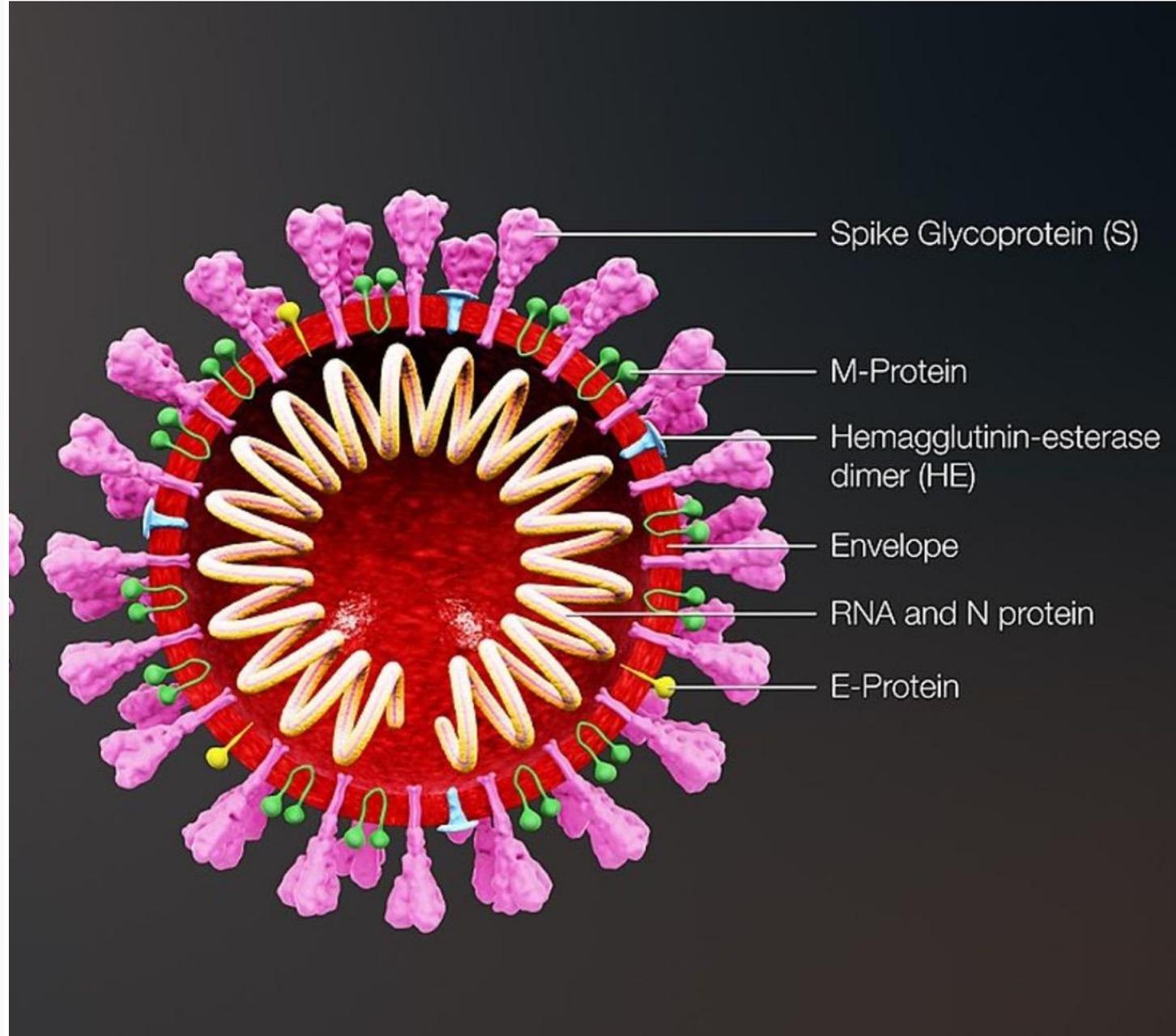
VIRIONE:

ESTERNAMENTE ha un rivestimento costituito da più strutture:

- 1) Glicoproteine Spike
- 2) Proteina M
- 3) Emoagglutinina esterasi
- 4) Capsula (Envelope)
- 5) Proteina E
- 6) Proteina M
- 7) Proteina HE

INTERNAMENTE è contenuto:

- 1) RNA
- 2) Proteina N (nucleare)



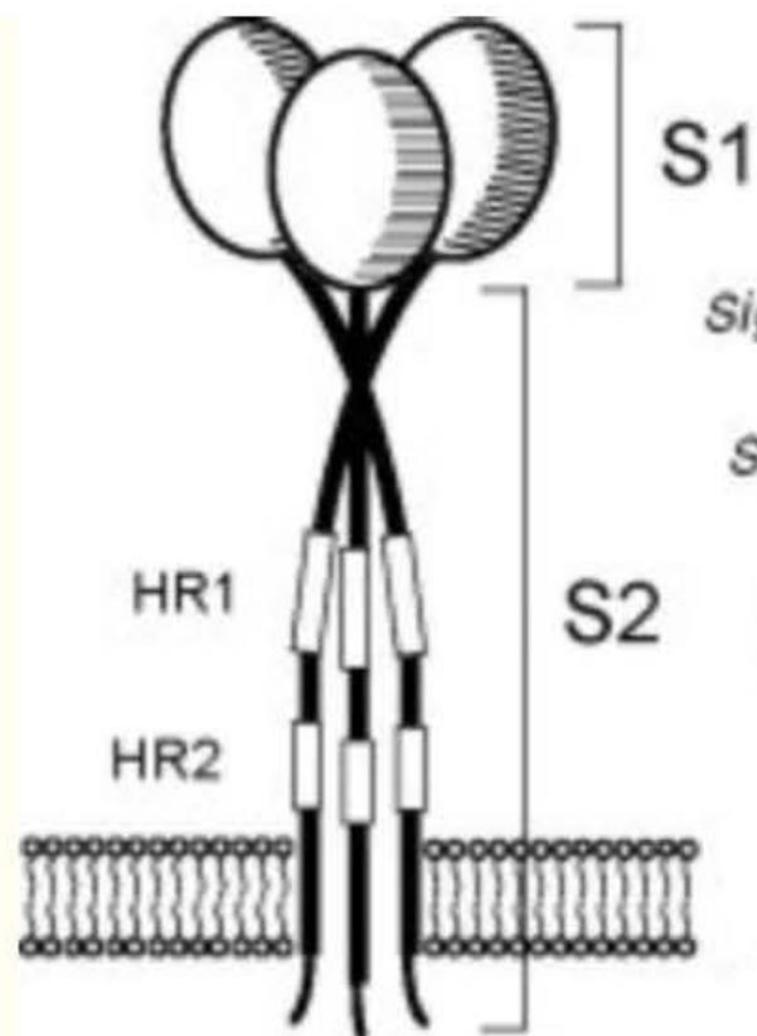
- ▶ - **GLICOPROTEINA SPIKE** Si lega ai recettori **ACE2** (*angiotensin converting enzyme 2*) che sono ubiquitari in tutte le cellule dell'organismo. Costituisce la "chiave di ingrosso" che si introduce nella "serratura" dei recettori favorendo l'ingresso del virione nella cellula che sta infettando

- » **PROTEINA M:** Proteina di Membrana che attraversa il rivestimento (envelope) interagendo all'interno del virione con il complesso RNA-proteina

- » **DIDIMERO EMOAGGLUTININA ESTERASI (HE)** Ha funzione favorente il rilascio del virus all'interno della cellula ospite

- » **PROTEINA E** Aiuta la Glicoproteina S ad attaccarsi alla membrana della cellula ospite

- » **RIVESTIMENTO** (Envelope) Costituito da una membrana che il virus ottiene dalla cellula ospite dopo averla infettata.
- » **PROTEINA N** (proteina del Nucleocapside) è l'unica in grado di legarsi Al genoma virale, è coinvolta nella trascrizione e la replicazione dell'RNA virale , è una proteina indispensabile alla replicazione del genoma virale destinato ai nuovi virioni.
- » **RNA** È il genoma dei Coronavirus è costituito da un **singolo filamento di RNA a polarità positiva** (Kakodkar, P.; Kaka, N.; Baig, M.N. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).



Sig

S1

S2

HR1

HR2

Signal peptide

S1

S2

Transmembrane domain

N

C

RBD

MHV

SARS-CoV

HCoV-229E

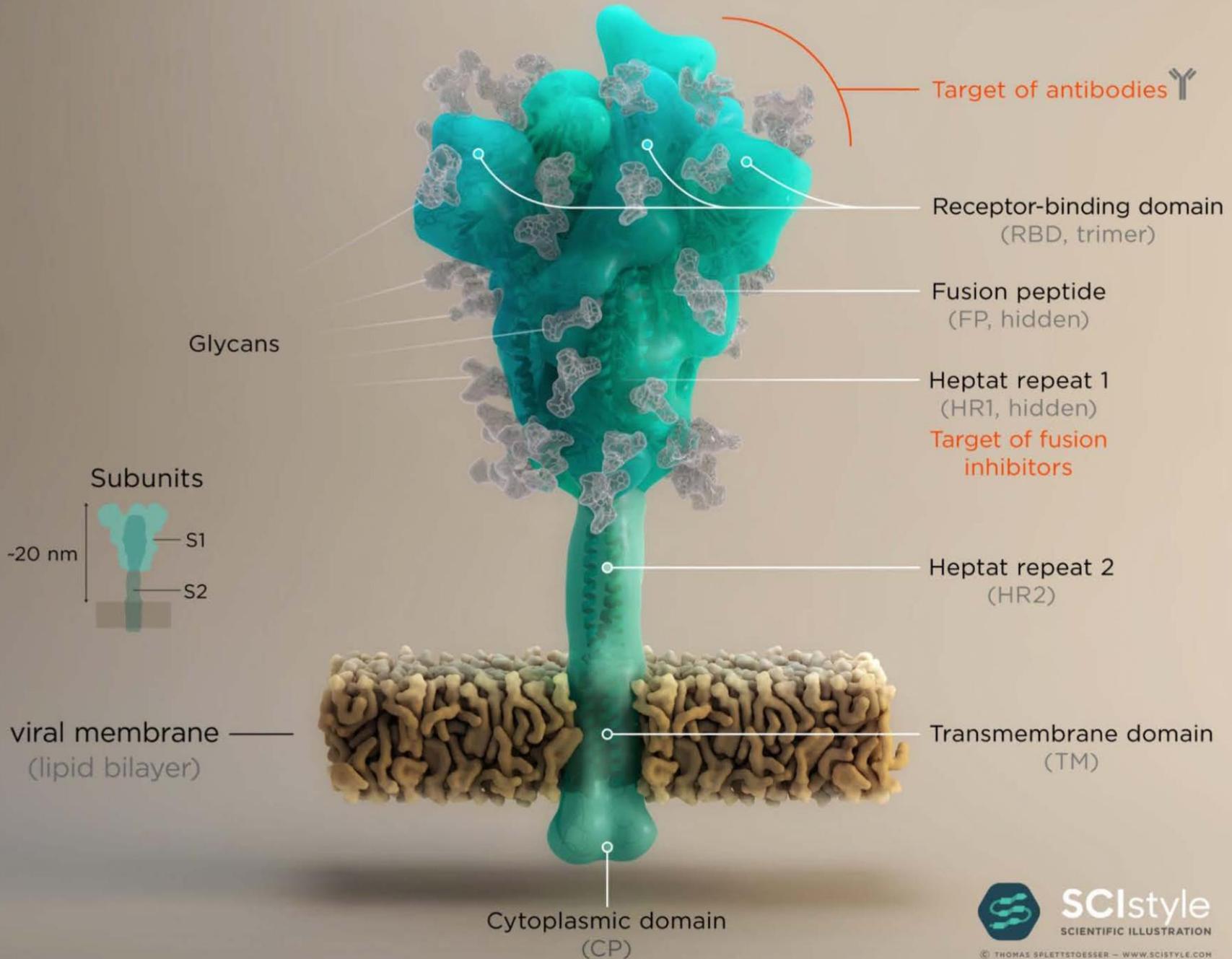
TGEV

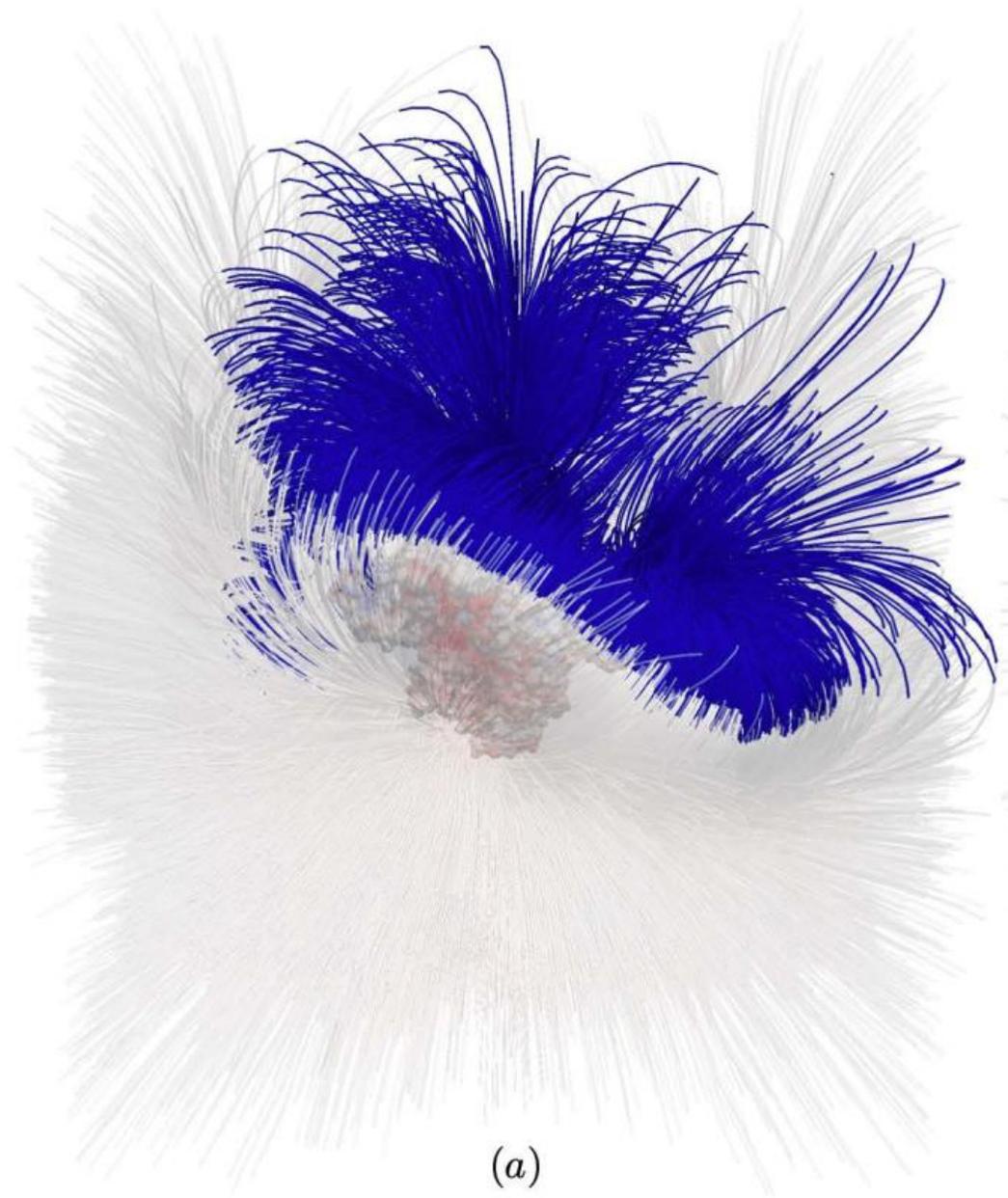
F

HR1

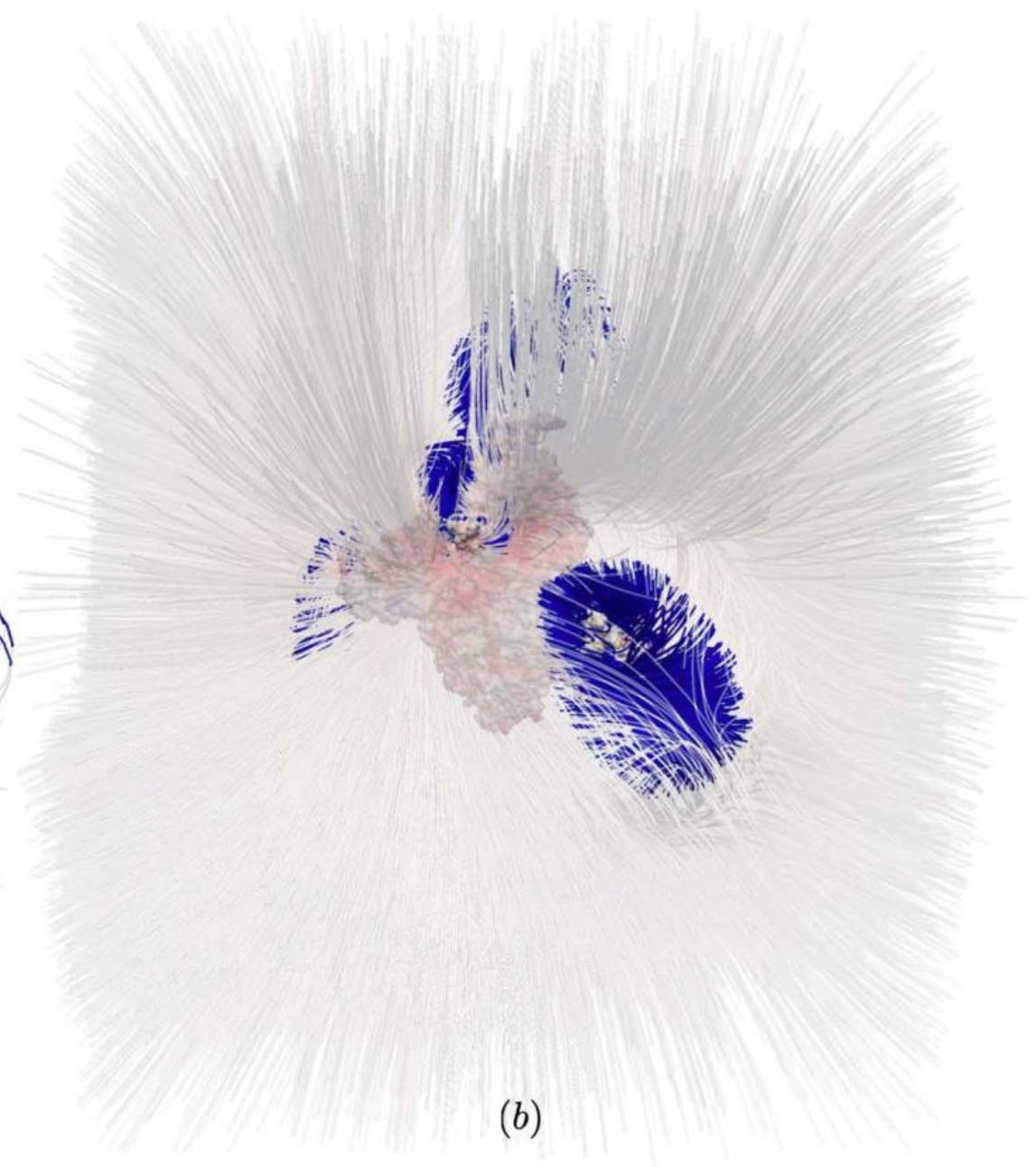
HR2

Endodomain

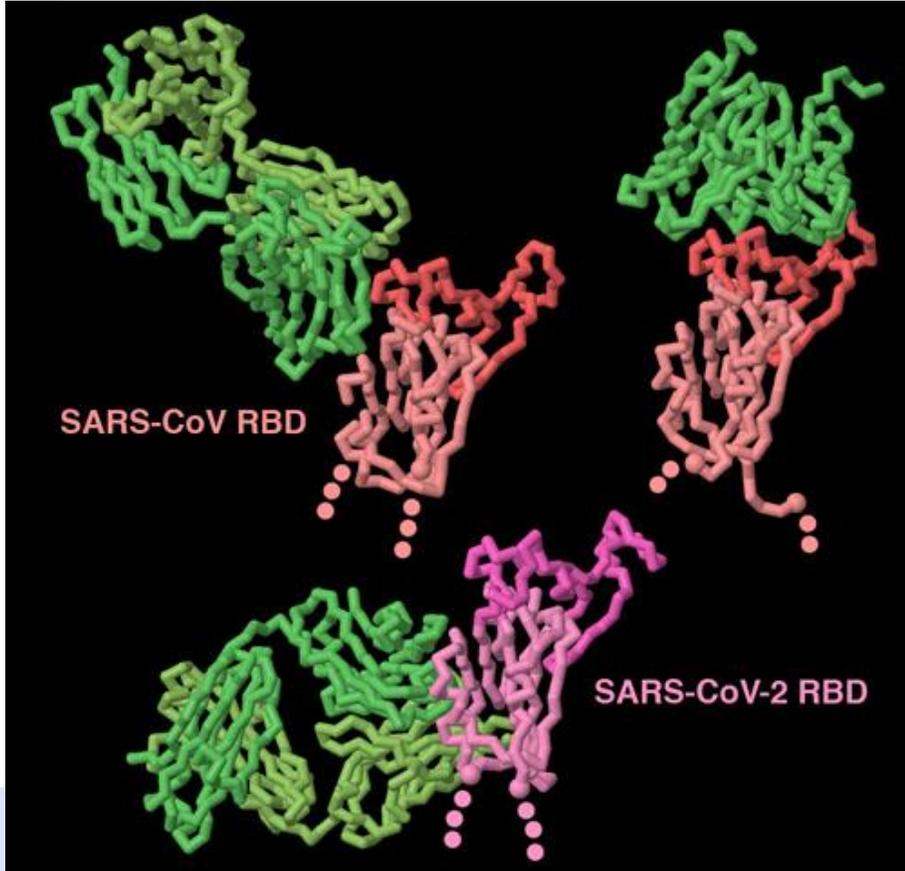
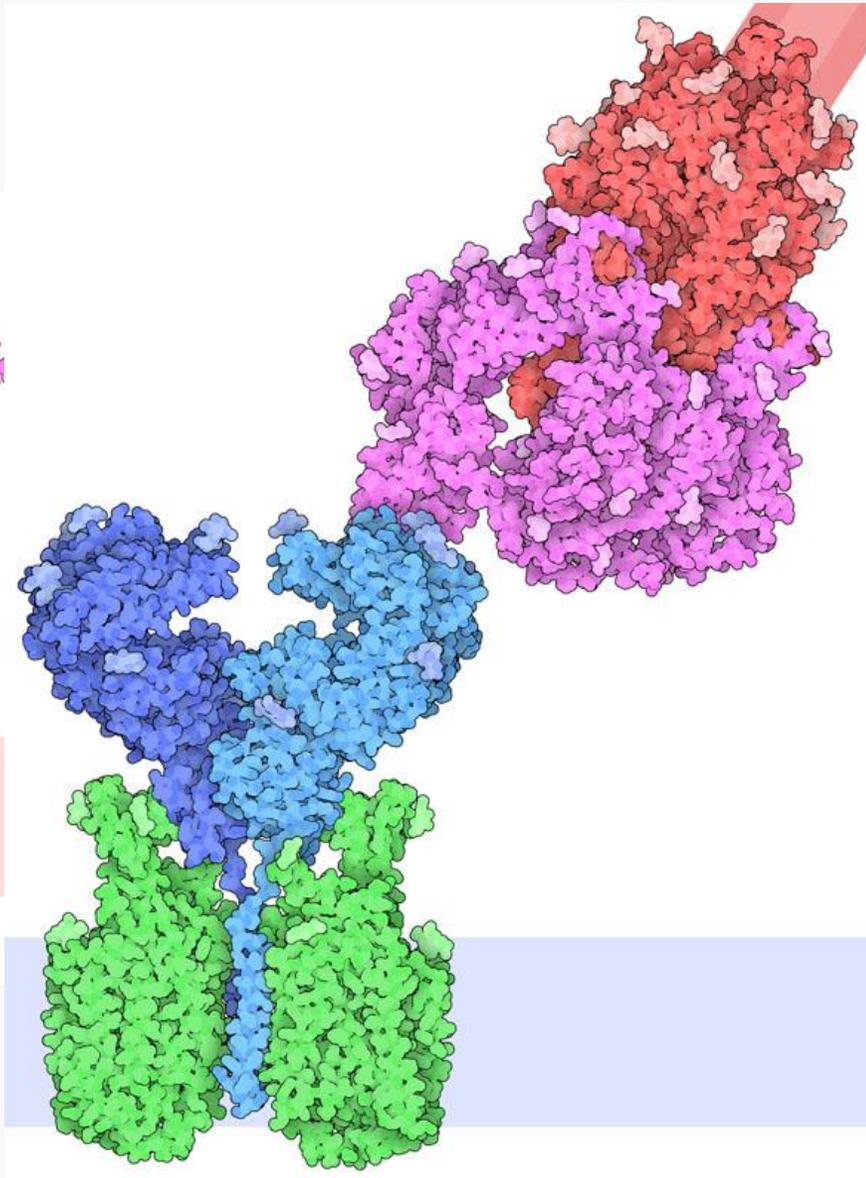
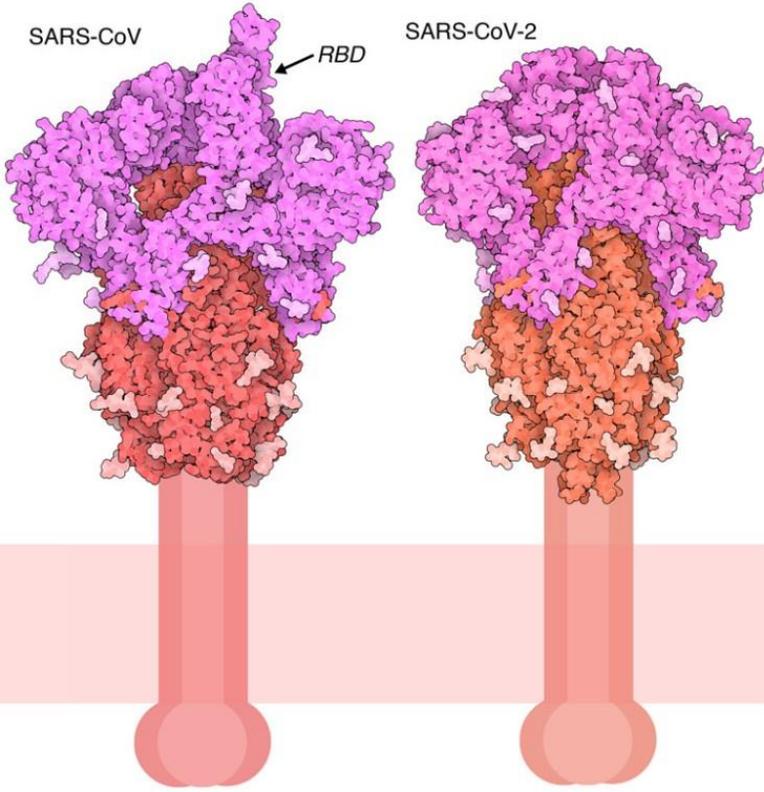


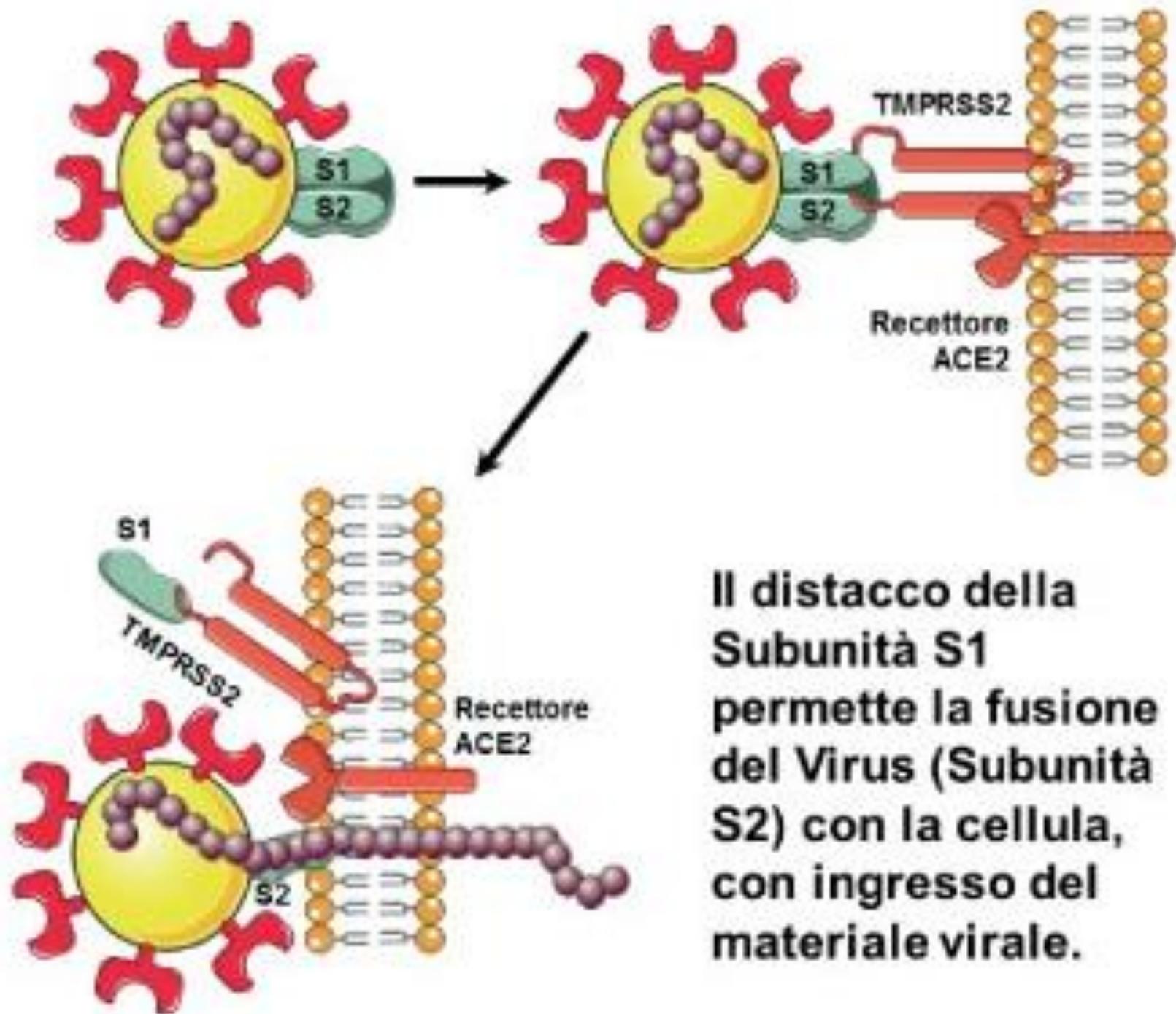


(a)



(b)





Il distacco della Subunità S1 permette la fusione del Virus (Subunità S2) con la cellula, con ingresso del materiale virale.

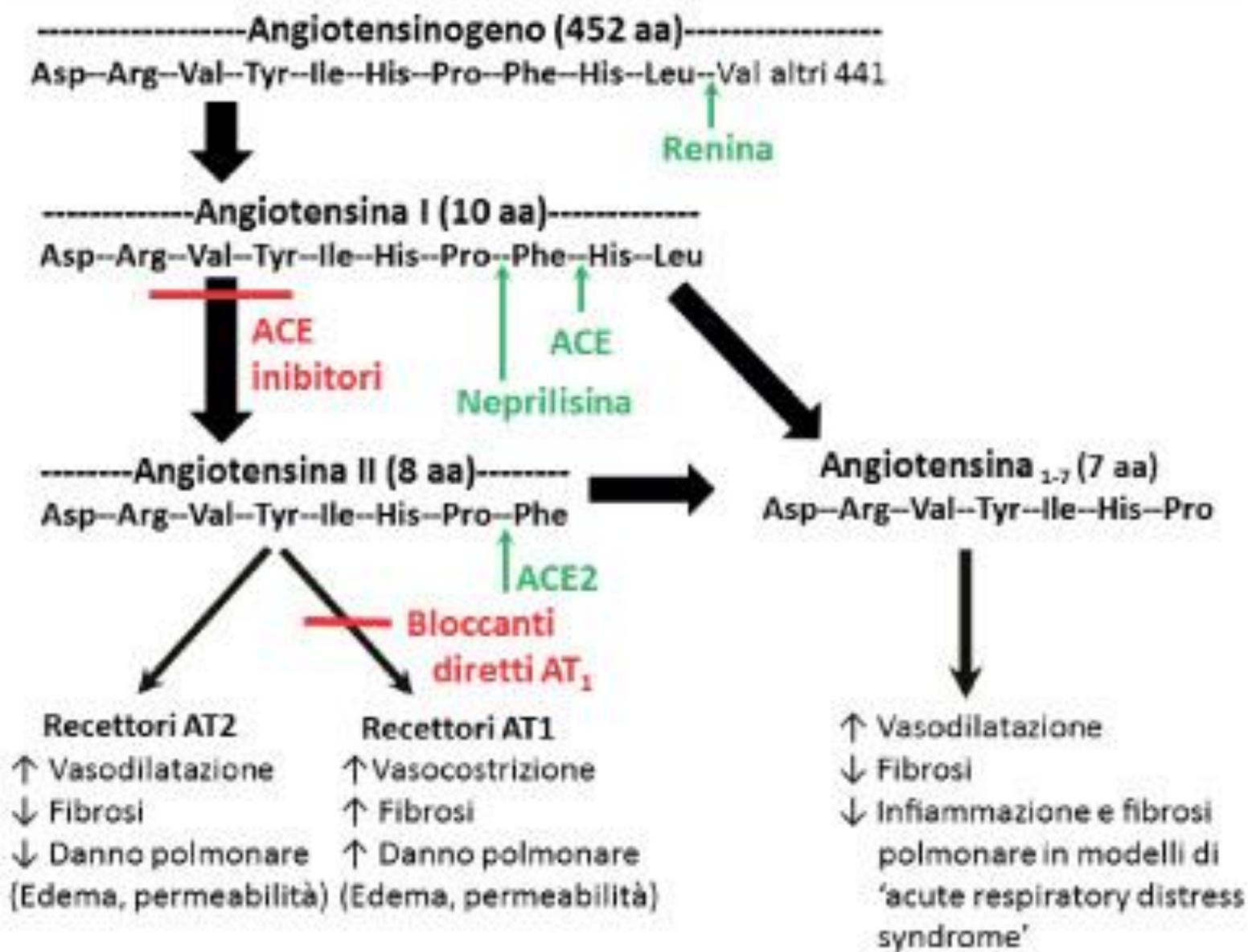


Figura 2. Diversi livelli d'azione delle varie proteasi nel sistema renina-angiotensina. ACE, enzima di conversione dell'angiotensina.

EPARINA

È una molecola miscela di mucopolisaccaridi.

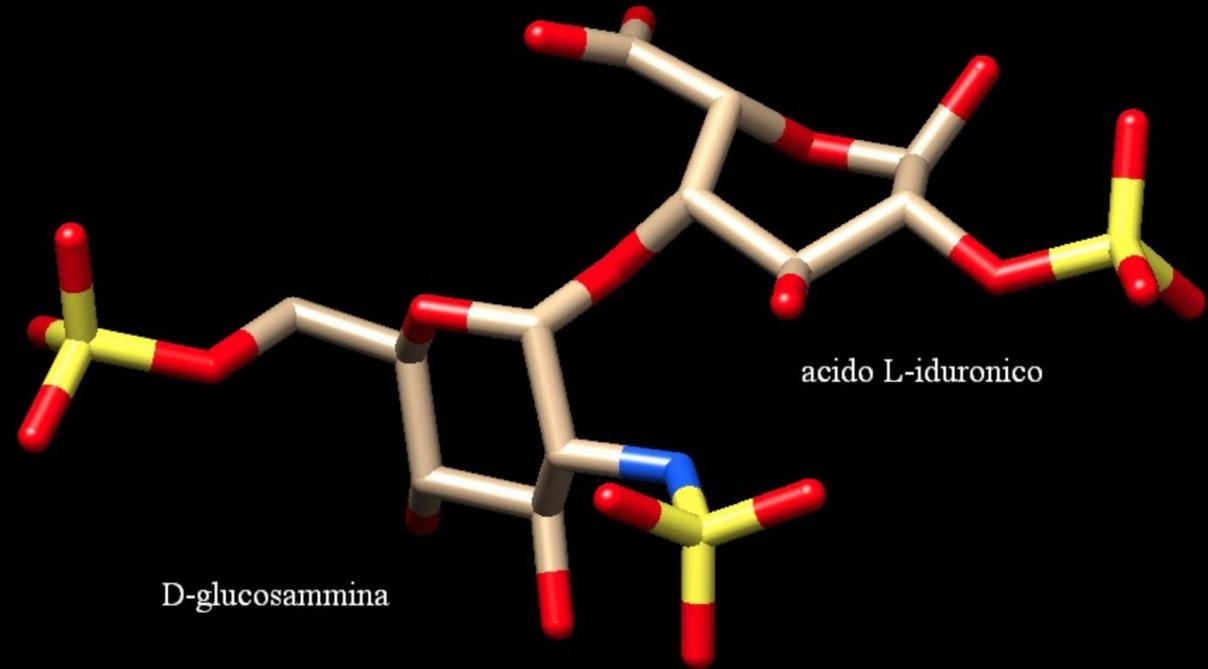
I molti gruppi N-solfati di cui è dotata le conferiscono la **carica elettrica negativa più alta di quanta ne abbiano tutte le altre biomolecole conosciute**

Azione antinfiammatoria: riduce il reclutamento dei leucociti dove si sono registrati stimoli infiammatori.

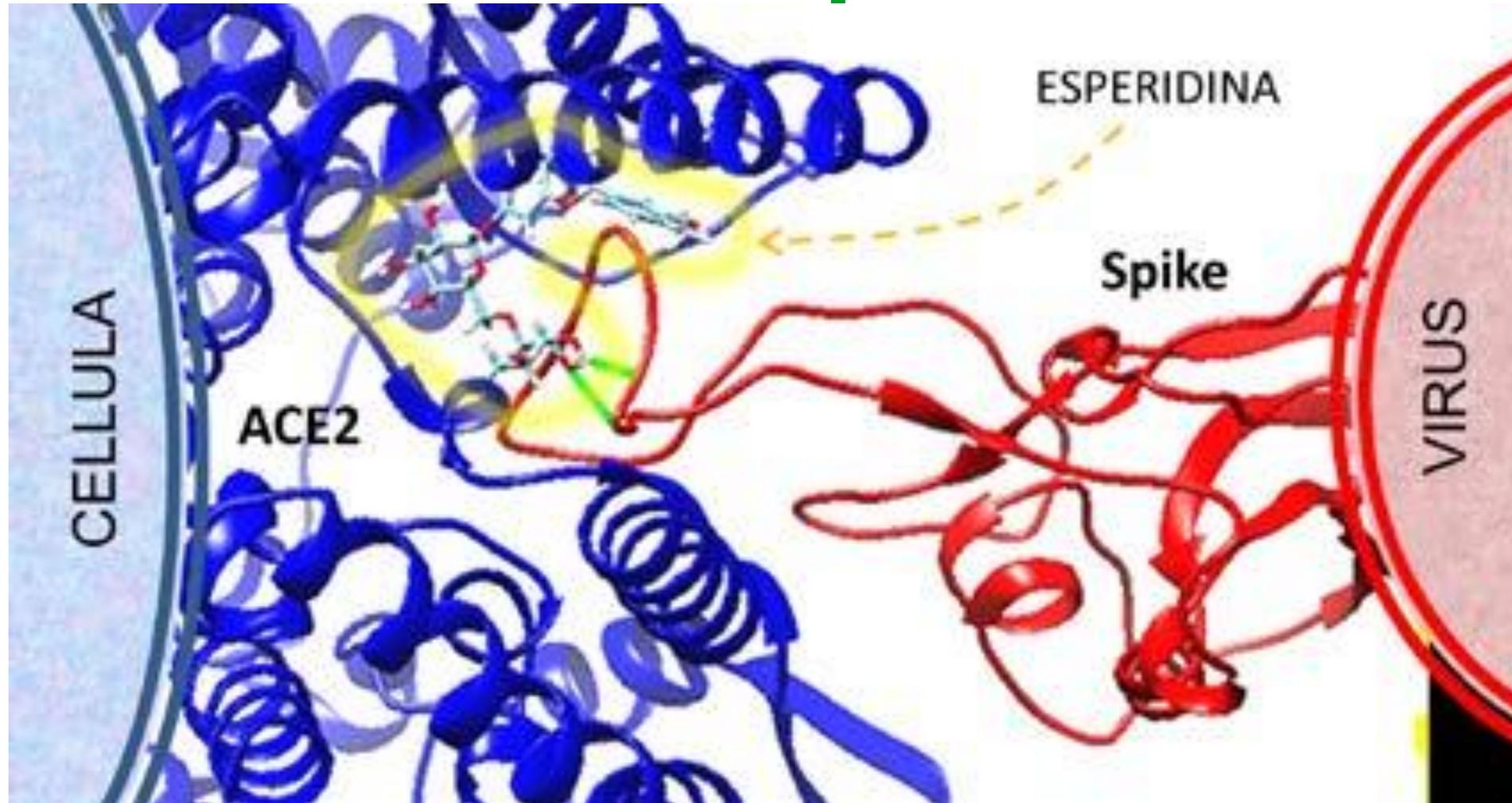
Limita la produzione di citochine, del TNF.

La proteina Spike del Sars Covid2 si lega ai recettori Ace2 ma pare non si possa legare a questi recettori se prima non si aggancia al recettore eparan Solfato, glicoproteina con carica elettrica negativa.

Ma L'eparina, soprattutto quella a basso peso molecolare, ha carica elettrica negativa più elevata per tanto si legherebbe alla proteina SPIKE impedendole di legarsi ai recettori Ace 2



ESPERIDINA



Ha affinità per il frammento RBD della proteina spike ostacolandone il legame con ACE2, ha anche affinità per la proteasi TMPRSS2

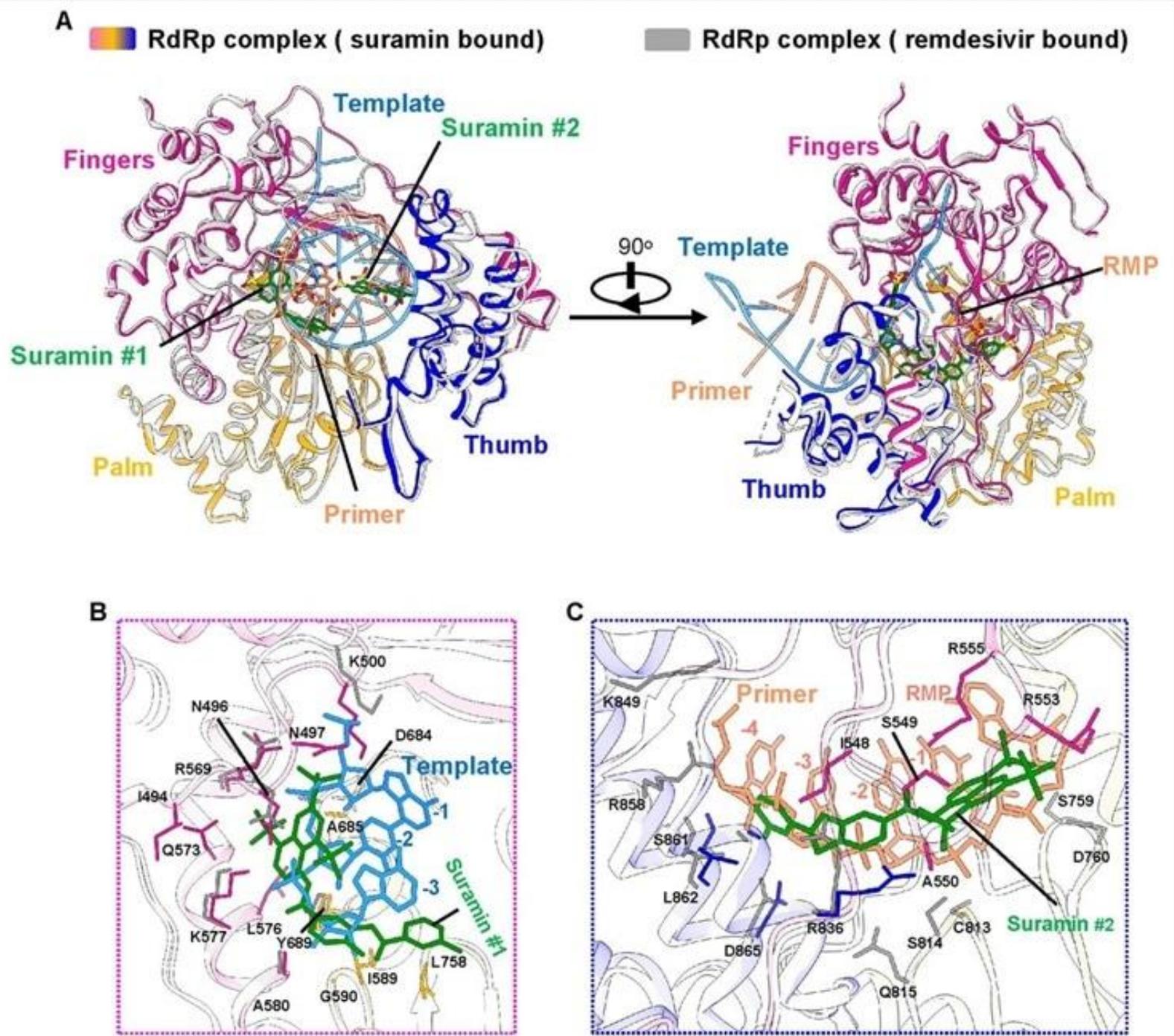
SURAMINA

- » La Suramina è ricavata dagli aghi di pino bianco, rosso e dal cedro, è ricca di vitamina C e di vitamina A conosciuta da 100 anni infatti, nel 1922 venne utilizzata per il trattamento della tripanosomia in Sud Africa. Potrebbe essere un antidoto alla Spike del Sars Covid2 e alla Spike vaccinale infatti va di inibire la replicazione del virus riducendo DNA polimerasi, la trascrittasi inversa. Ha effetto analgesico, antibatterico, antinfiammatorio, antivirale, diuretico e spettorante non va dato alle donne in gravidanza o in allattamento.

Preparazione del Thè con aghi di Pino

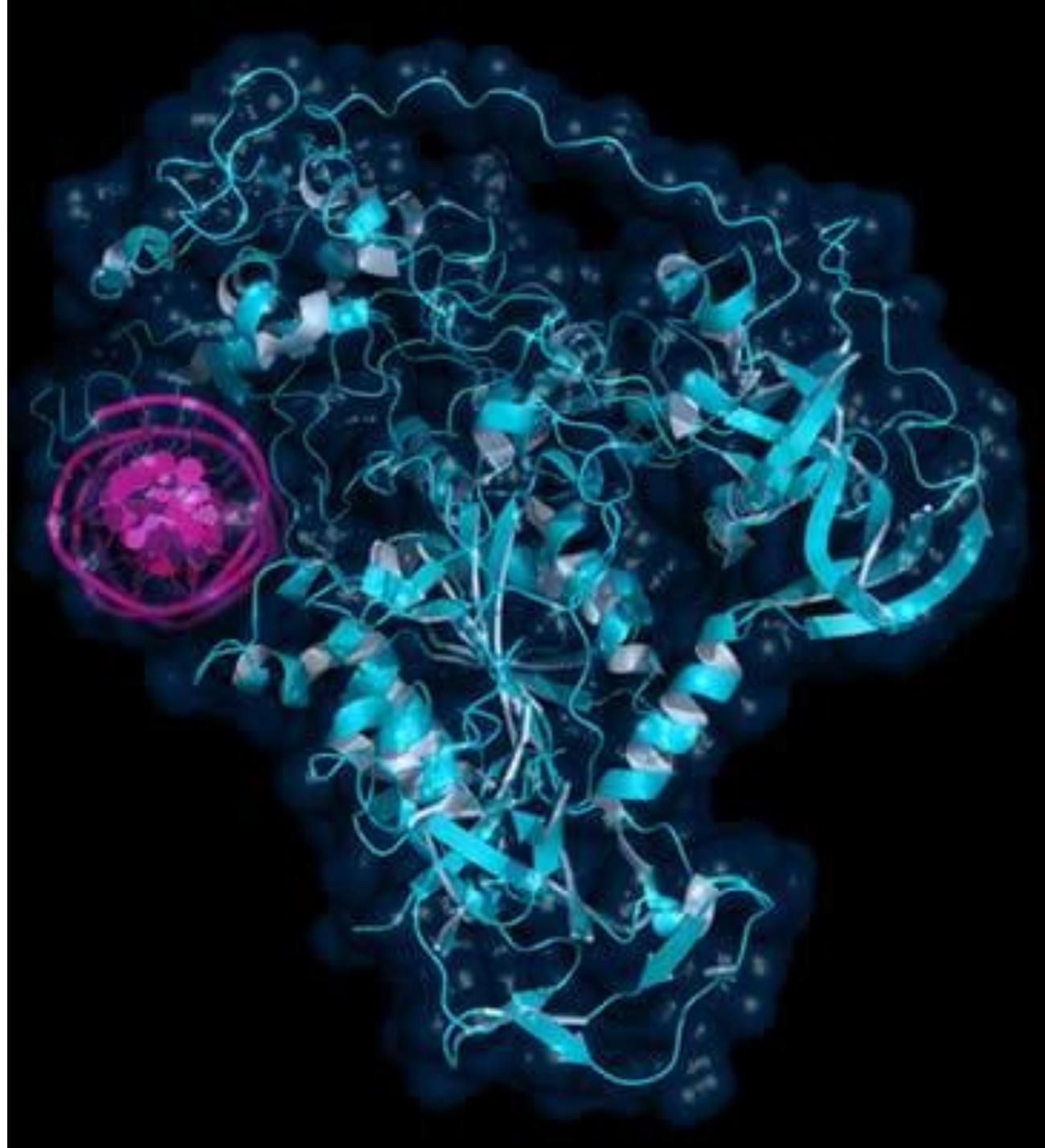
- » 3 cucchiaini aghi di pino per tazza in acqua bollente
- » si possono consumare tre tazze al giorno ma in caso di terapia se ne possono consumare anche 6 tazze al giorno
- » Gli aghi di pino contengono l'acido Shikimico che è la base del tamiflu.

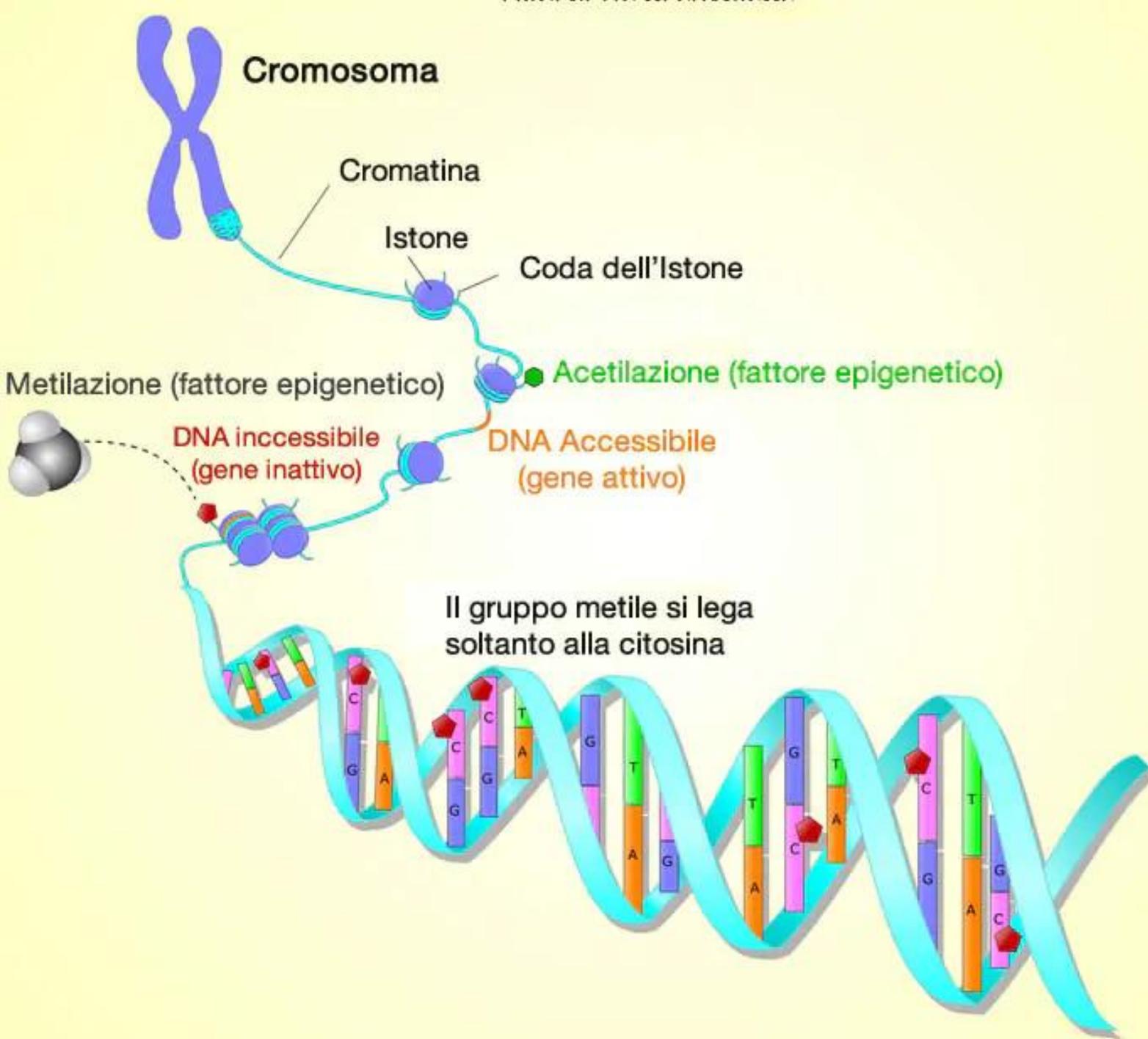
- » L'inibizione della Suramina su RBD è $0,26 \mu\text{M}$, mentre RDVTP è $6,21 \mu\text{M}$
- » Ciò indica che la Suramina è 20 volte più potente del RDVTP



EPIGENETICA

- » L'epigenetica si occupa dello studio di tutte quelle modificazioni ereditabili che portano a variazioni dell'espressione genica senza però alterare la sequenza del **DNA**, quindi senza provocare modificazioni nella sequenza dei **nucleotidi** che lo compongono.



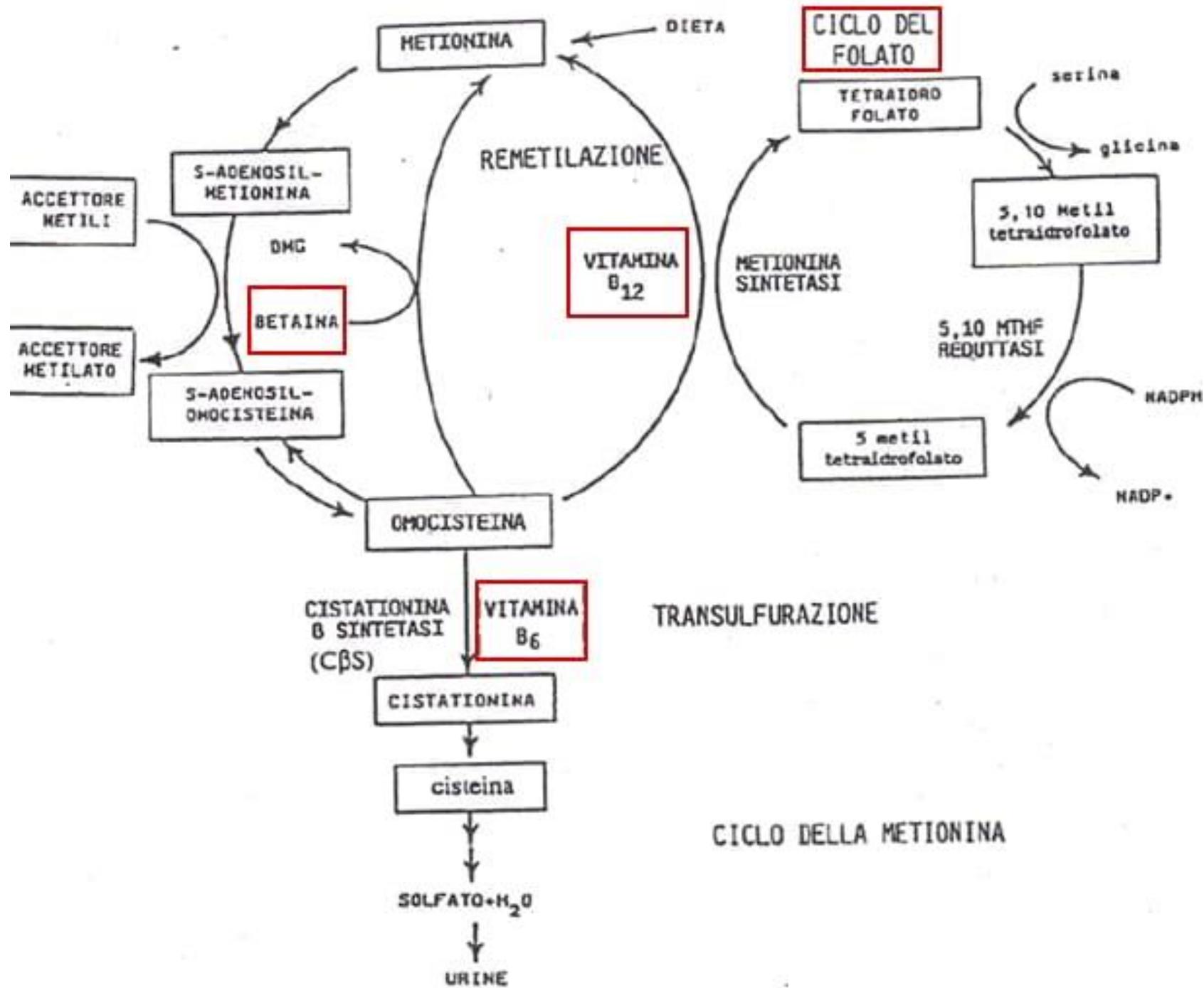


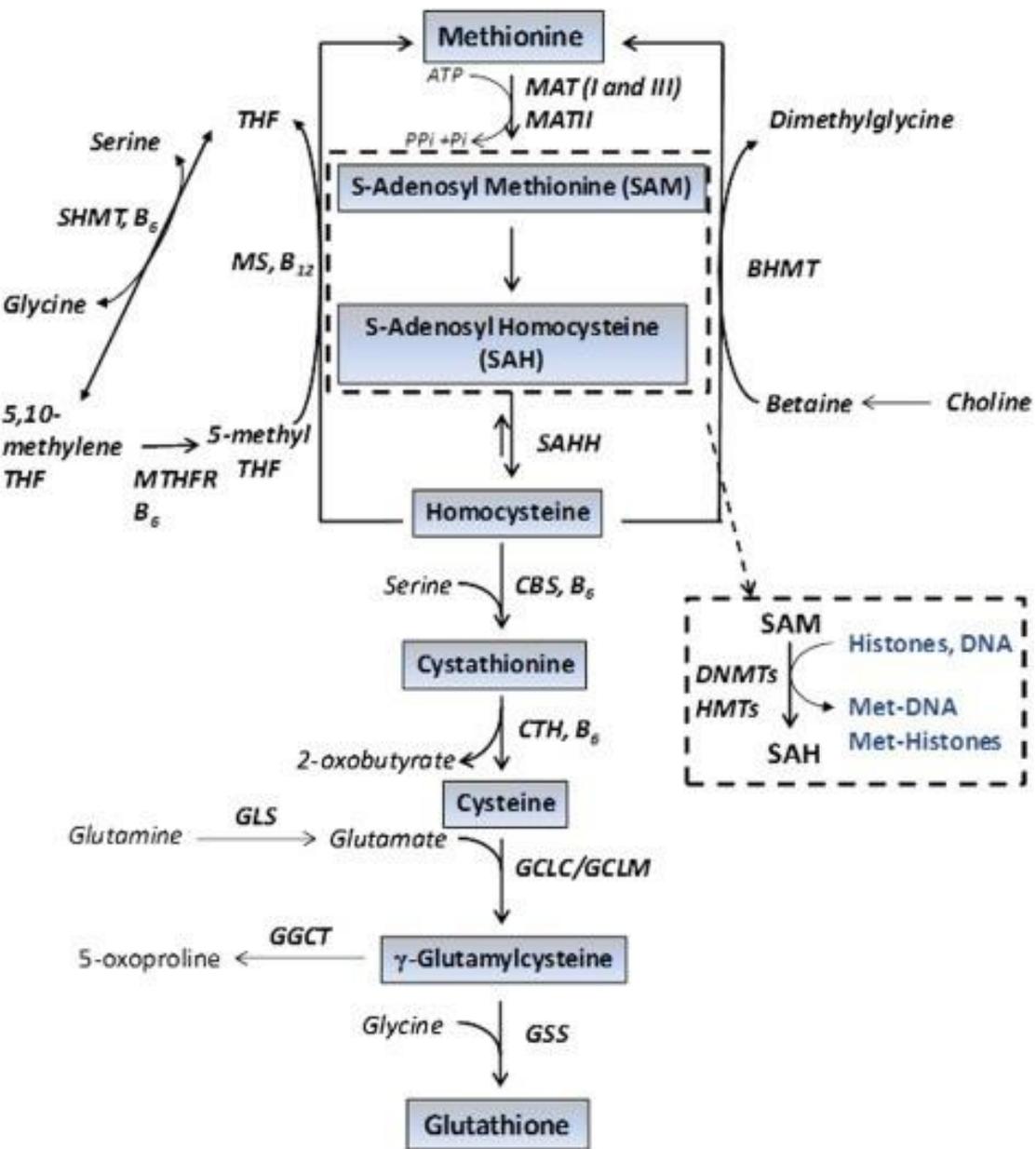
- » Il DNA contenuto nelle nostre cellule è organizzato in subunità chiamate nucleosomi.
- » I nucleosomi sono costituiti da una parte centrale, detta core, composta da proteine chiamate istoni, l'insieme del DNA e degli istoni costituisce la cromatina.

BETAINA

- » La betaina è una sostanza naturale estratta dalla barbabietola da zucchero nota come trimetilglicina. Cede dei gruppi metilici (CH_3) viene pertanto utilizzata nel trattamento della iperomocisteinemia, associata ad aumentato rischio cardiovascolare, l'omocisteina si trasforma in metionina in presenza di vitamina B12 e vitamina B6. I valori di omocisteina dovrebbero essere meno di 13 negli adulti e meno di 10 nei bambini.







- » Il Dottor Puccio Giovanni nel 2001 lavorava sul glutadione.
- » Il 22 Febbraio 2021 ha pubblicato un lavoro in cui afferma che la strategia per bloccare la replicazione virale è: riequilibrare il sistema redox, riportando le cellule al normale stato ossidativo.

» Metabolic cycle of Homocysteine and Glutathione

7

GLUTATIONE

» Il glutathione è tra i più importanti antiossidanti agendo contro i radicali liberi, il perossido di azoto, i nitriti, nitrati, viene prodotto attraverso un enzima glutathione riduttasi. NADPH che agisce cedendo un H al GSSG (glutathione ossidato,) trasformandolo in GSH glutathione ridotto. I precursori sono la cisteina, la metionina, la serina, ac alfa lipoico e vit E. Il paracetamolo OSSIDA IL GLUTATIONE. generando una deplezione del GSH. Quindi il paracetamolo ha 2 azioni tossiche, deplezione di GSH ed epatotossicità. dovuta ai suoi metaboliti.

CURA CRAPU

- » C.R.A.Pu. therapy (Complementary Reducing Anti-degenerative Therapy by Puccio)
- » 1) Ascorbate + oxidizing agent \rightarrow dehydroascorbate + H₂O₂
- » 2) Dehydroascorbate + 2 GSH \rightarrow Ascorbate + GSSG
- » 3) H₂O₂ + 2GSH \rightarrow 2 H₂O + GSSG
- » 4) GSSG + NADPH + H⁺ \rightarrow 2GSH + NADP⁺

CURA CRAPU

- » Phleboclysis - prepare an IV with the following items:
- » No. 1 0.9% Physiological solution - 500ml;
- » No. 3 vials of GSH - 600 mg;
- » No. 2 vials of N-acetylcysteine - 300 mg;
- » No. 1 vial of ascorbic acid - 1 g, which must be increased up to 4 grams depending on the neutrophils or the high LDH value, to block peroxides and avoid damage to the cardiac muscle.

CURA CRAPU

» Oral administration :

- » Vitamin D at least 10,000 units per day (15,000 for over-70s) and, after 5 hours, vitamin K2 in a 10:1 ratio;
- » Betaine anhydrous maximum daily dose of 250 mg per day (optimal dose for us amounts to 500mg);
- » B6 - 1.5 mg per day;
- » B9 (folic acid) - 400 mcg per day;
- » NAC – 600 mg per day (if not integrated into a drip) forms cysteine in the body to activate the glutathione cycle.
- » B12 - 33 mcg per day.

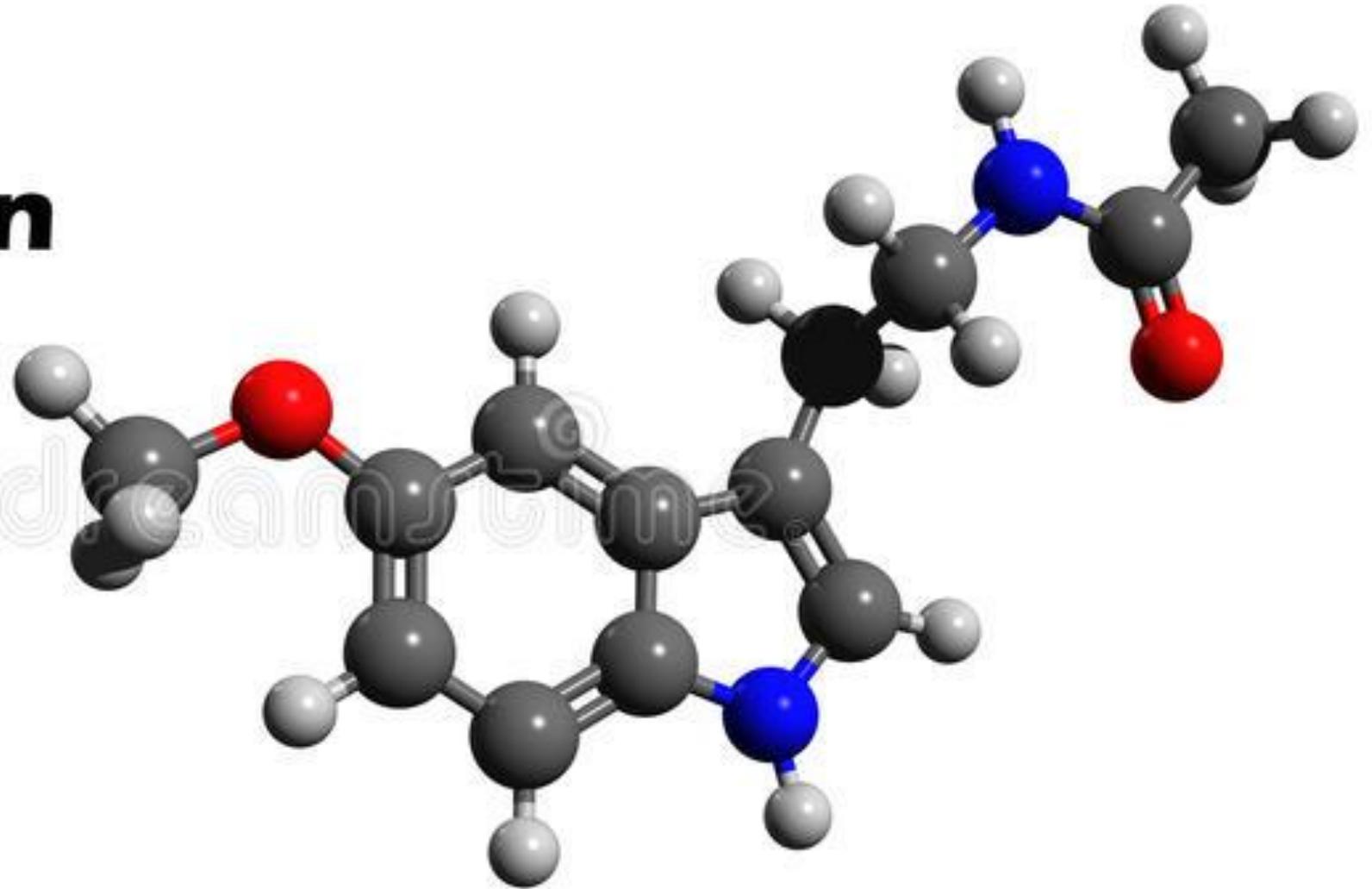
IDROSSICLOROCHINA

Meccanismo d'azione delle idrossiclorochina

- » Alterazione del trasferimento endosomiale dei virioni all'interno delle cellule. Convoglia Lo zinco a livello intracellulare bloccando le RNA polimerasi RNA dipendente del sars-covid 2 enzima deputato alla replicazione virale.
- » Inibisce l'attività degli enzimi lisosomiali inibisce l'endocitosi dipendente dal pH del virus con aumento del ph Ciò comporta inibizione della trascrizione dei geni infiammatori.
- » Azione anticoagulante della via estrinseca inibendo il rilascio del fattore tissutale del complemento.
- » Inibisce l'aumento delle citochine interleuchina 1 B TNF alfa interleuchina 6.
- » Dosi Protocollo Cavanna Idrossiclorochina 2 cpr da 200 mgr due volte al giorno x 2 giorni, poi 1 cpr da 200 mgr x 2 bei successivi 5 giorni, associata alla azitromicina 500mgr
- » Si può associare con la doxiciclina 100 mgr due volte al giorno.

Melatonin

- Hydrogen
- Carbon
- Oxygen
- Nitrogen



MELATONINA

- » Ormone lipoidrosolubile secreto dall'epifisi la cui secrezione viene regolata dalla luce lo stimolo luminoso arriva alla retina inibendone la secrezione. Regola il ritmo circadiano del sonno.
- » Meccanismo d'azione: Protegge gli endoteli vasali con riduzione delle citochine antiinfiammatorie IL6, IL 8., IL 1 Beta, TNFalfa aumenta IL 10 antiinfiammatoria
- » Ha azione antiossidante Inibisce la permeabilità endoteliale quando è patologicamente alterata.
- » Endoteliale quando è patologicamente alterata
- » Azione immunomodulante per i recettori presenti sulla membrana cellulare
- » Migliora la maturazione delle cellule Natural killer dei linfociti T e linfociti B
- » Interviene sul complesso NLRP3 responsabile di una infezione polmonare grave.
- » Prolunga la vita media delle piastrine e ne stimola la fuoriuscita delle piastrine dai megacariociti midollari.

BIODISPONIBILITÀ

- » 35% soft gel di melatonina corrisponde a 3 mgr di melatonina
- » L'assorbimento sublinguale in gocce o compresse è un rapido assorbimento, utile associarlo a compresse a rilascio prolungato
- » Le due somministrazioni convergono perché comunque a livello intestinale la melatonina ha un'azione fondamentale
- » Il rilascio prolungato Circladin 2 mgr ed Epifis gocce, cui si aggiunge alfa latte albumina che a livello della ghiandola pineale stimola la secrezione della melatonina.
- » Quindi triade: sub linguale, capsule a lento rilascio, e alfa latte albumina.
- » Cura di Di Bella: associazione con adenosina in rapporto 1 a 6 1 a 7 (1 mgr melatonina 7 o 6 di adenosina.)

BROMEXINA

- » La bromexina agisce inibendo il TMPRSS2 impedendo quindi l'ingresso del virus nelle cellule.
- » Questo studio è stato pubblicato il 20 luglio 2020
- » Un piccolo studio randomizzato effettuato in Iran con pazienti ricoverati tutti per covid19, sono stati arruolati 78 pazienti, di cui 39 trattati con terapia standard e 39 trattati con terapia standard associata a bromexina 8 mgr per tre volte al giorno.
- » End point: necessità di ricovero in terapia intensiva, necessità di ventilazione meccanica, morte. I pazienti trattati con bromexina non hanno rilevato alcun effetto collaterale. La riduzione dei ricoveri in terapia intensiva è stata (2 versus 11pz =0,0006) ventilazione meccanica (1versus 9 pazienti 0,007) la morte(0 versus 5 pazienti 0,027).
- » Il trattamento si potrebbe proporre anche a domicilio.
- » Non viene consigliata né nella gravidanza, né in allattamento.
- » Effetti collaterali segnalati: nausea, vomito.

LISOZIMA

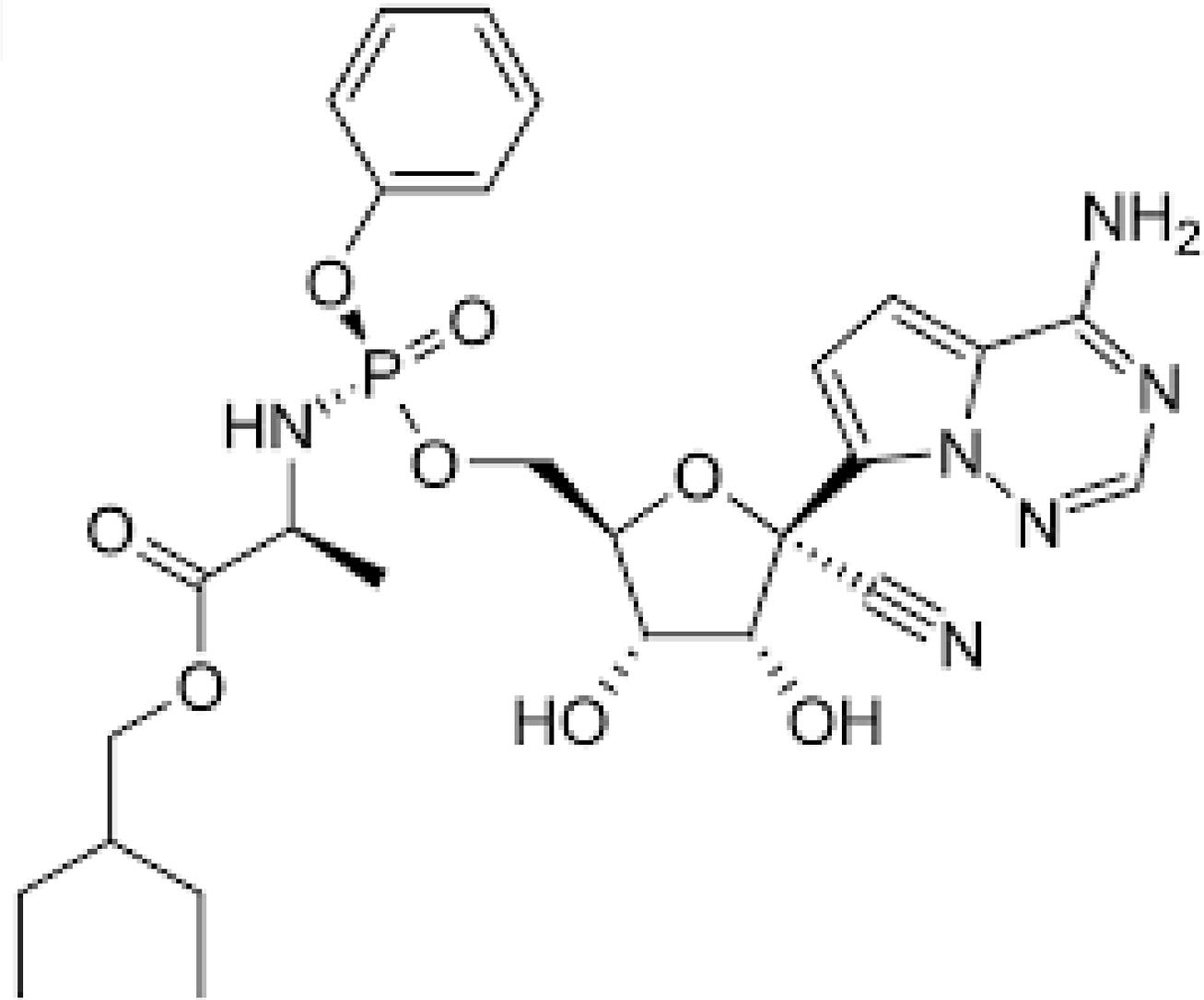
- » Lisozima proteina batteriolitica presente nella saliva, nel latte, nel muco, nelle lacrime con azione antibatterica e antivirale scoperto nel 1922 da Alexander Fleming batteriologo scopritore della penicillina premiato col Nobel della medicina nel 1928.
- » Il lisozima agisce sui gram-positivi attivando la lisi della parete cellulare con conseguente morte batterica.
- » È in grado di interferire con DNA o RNA virale.
- » Natura basica elettropositiva lo rende capace di interagire col capsido virale distruggendolo, efficace contro il citomegalovirus, gli herpes virus, l'Epstein Barr i virus influenzali.
- » Nel 2020 l'Università di Trieste ha pubblicato un lavoro in associazione con King's College di Londra in cui è stato dimostrato come nei casi avanzati di malattia Covid-19 ci siano ancora virus capaci di replicarsi e di infettare.

LISOZIMA

- » Infatti in 41 pazienti deceduti per covid-19 si ritrovava persistenza di RNA virale in cellule polmonari ed endoteliali, riscontro di agglomerati cellulari patologici chiamati sincizi in cui il virus si fondeva con le cellule che tappezzano gli alveoli continuando ad infettare senza entrare nello spazio extracellulare dove potrebbe essere neutralizzato dagli anticorpi.
- » Il lisozima agisce interagendo con i recettori cellulari di superficie inibendo la attività sinciziogena.
- » Dosi cpr da 250 o 500mgr adulti fino a 3 gr al giorno. Bambini 30/50 mgr /kgr peso corporeo in tre dosi.
- » No in gravidanza, si in corso di allattamento.
- » Non consigliato in intolleranza al latte.

REMSEDIVIR

- » Meccanismo d'azione: Pro farmaco analogo dell'adenosina compete quindi con il substrato naturale dell'ATP per l'incorporazione delle catene del RNA nascente da parte del RNA polimerasi RNA dipendente del Sars Covid2. Quando nelle RNA virale stampo è presente il nucleotide del remdesivir l'efficienza dell'incorporazione del nucleotide naturale complementare è compromessa e questo inibisce la sintesi del RNA virale.



REMSEDIVIR

Tabella delle reazioni avverse

Frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Raro	ipersensibilità
Non nota	reazione anafilattica
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune	cefalea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comune	nausea
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Molto comune	transaminasi aumentate
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Comune	eruzione cutanea
<i>Esami diagnostici</i>	
Molto comune	tempo di protrombina prolungato
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>	
Raro	reazione correlata all'infusione

REMSEDIVIR

- » 24 marzo. J Antimicrob Chemother.
- » 9 febbraio. Ann Intern Med
- » 9 febbraio. Ann Intern Med.
- » 4 febbraio. Eur J Pharmacol.
- » 26 novembre. Aggiornata la scheda AIFA: Remdesivir nella terapia dei pazienti adulti con Covid
- » AIFA stabilisce che, alla luce delle nuove evidenze disponibili, anche nell'ambito della popolazione considerata ovvero soggetti con polmonite da COVID-19 in ossigenoterapia che non richiedono ossigeno ad alti flussi o ventilazione meccanica o ECMO e con insorgenza dei sintomi da meno di 10 giorni, l'utilizzo potrà essere considerato esclusivamente in casi selezionati, dopo una accurata valutazione del rapporto benefici/rischi.

REMSEDIVIR

- » 20 novembre. Remdesivir: OMS non raccomanda l'uso nei pazienti ospedalizzati per Covid-19, da BMJ infografiche delle indicazioni
- » 5 novembre. NEJM. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report
- » WHO, Solidarity trial: remdesivir, scarso o nessun effetto sulla mortalità a 28 giorni
- » 15 ottobre. Remdesivir: benefici sulla mortalità
- » 8 ottobre. NEJM. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report
- » Pochi trial, ma remdesivir mostra effetti positivi
- » 5 OTTOBRE. Ann Intern Med
- » Remdesivir: risultati del trial su 600 pazienti
- » Il 21 agosto sono stati pubblicati su JAMA i risultati del trial clinico Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Moderate Coronavirus Disease (COVID-19) Compared to Standard of Care Treatment (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04292730).

MONOCLONALI

- » Il 18/03 /2021 l'AIFA autorizza l'utilizzo dei monoclonali in soggetti con età superiore a 12 anni positivi per Sars COV 2 non ospedalizzati per covid-19 non in ossigenoterapia con recente insorgenza non oltre 10 giorni, sintomatologia lieve moderata che comunque hanno o un solo fattore di rischio ed età superiore a 65 anni o per età inferiore a 65 anni due fattori di rischio.
- » Il 5 agosto 2021 l'AIFA da parere favorevole all'utilizzo del sotrovimab, che negli studi randomizzati ha dimostrato un favorevole rapporto rischio /beneficio anche nei confronti delle varianti beta e gamma, altri monoclonali autorizzati sono bamlavinamb, casirimivab/indecimab. Lo studio RECOVERY su mortalità e progressione della malattia in pazienti ospedalizzati per covid-19, con ossigenoterapia convenzionale (non alta portata e non in ventilazione meccanica) e sierologia negativa per anticorpi IGg anti Spike e Sarscov2., Il 30 Agosto AIFA comunica che 7961 pazienti hanno ricevuto 1 dose di monoclonali.

MONOCLONALI

- » **Questo punto dobbiamo farci delle domande.** Gli anticorpi monoclonali che efficacia hanno? Abbiamo visto che sono utilizzati soltanto in una tipologia di paziente, inoltre sono costruiti sulla base di una Spike di febbraio 2020 che non esiste più. Quindi questi anticorpi possono legarsi debolmente alle varianti e non produrre degli anticorpi neutralizzanti, questo potrebbe portare all'ADE perché noi sappiamo che l'ADE è proprio dovuto a questo fatto. Un macrofago che si trasforma diventa di per sé una cellula che produce virioni all'interno con mutazioni di questi stessi virioni e quindi trasformandosi come vettore nel corpo dello stesso virus una viro-cellula che produce varianti.
- » **Per i vaccinati potrebbe esserci un rischio peggiore,** pare inneschino tempeste citochiniche, ma sappiamo che un vaccinato che sviluppa Covid-19 lo fa con più aggressività, basta pensare al fatto che la Spike vaccinale blocca l'interferone.
- » Inoltre altra domanda, essendo anticorpi si possono legare alla Spike formando Immuno complessi e sviluppare VITT causando trombosi.

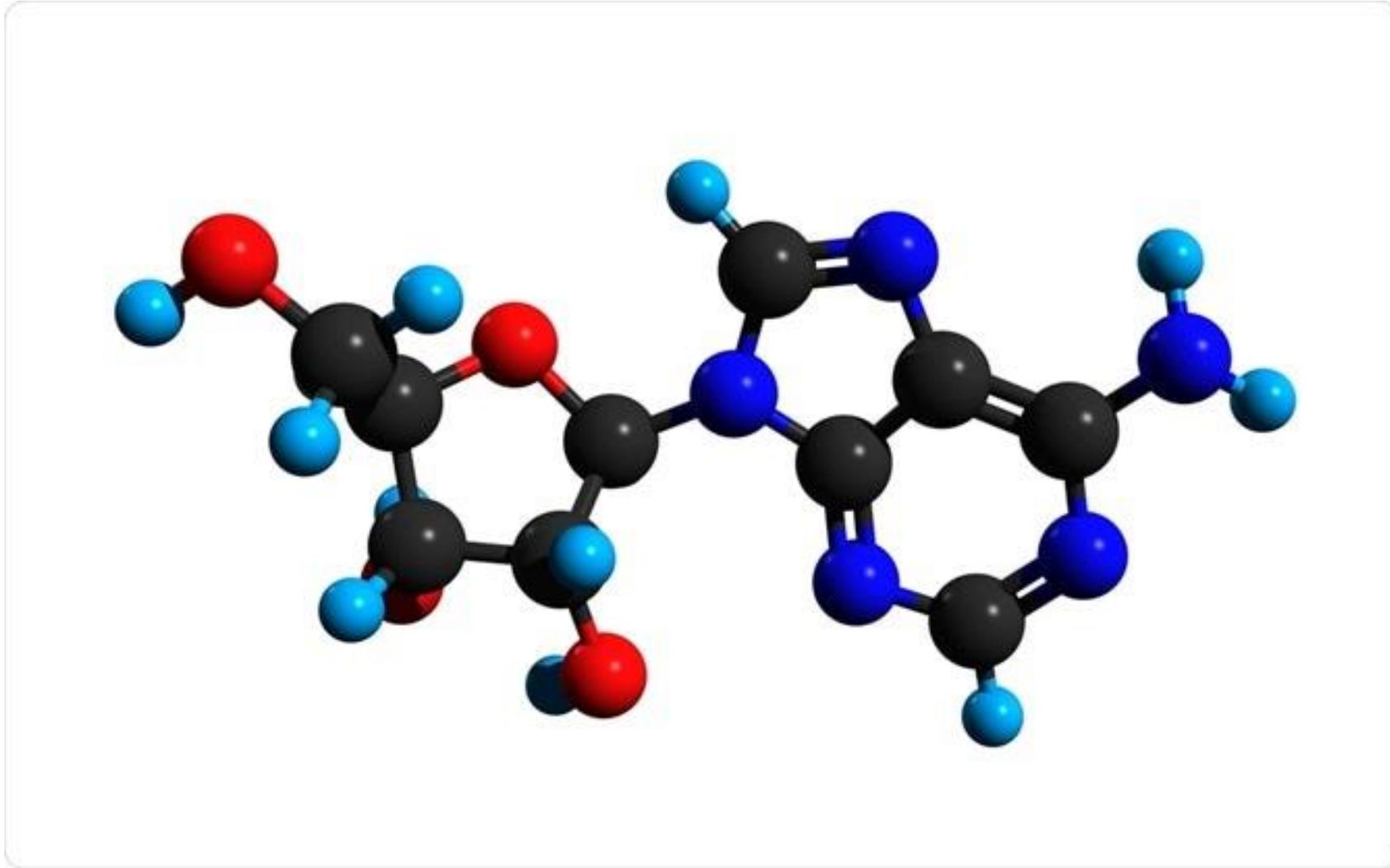
INTERFERONE BETA 1a

- » Novembre 2020 su The Lancet viene pubblicato uno studio su pazienti covid-19 ospedalizzati nel Regno Unito che hanno ricevuto il farmaco interferone Beta 1a in forma inalata, questi pazienti rispetto al placebo avevano possibilità di riprendersi più rapidamente.
- » Il 30 marzo 2021 **Life** comunica di uno studio che si va realizzando con interferone beta 1Aa per la cura a domicilio di pazienti con età superiore a 65 anni ma con sintomi lievi promosso dall'istituto di farmacologia Traslazionale del CNR è promosso anche dall'Istituto Superiore di Sanità la sperimentazione sarà svolta dall'Istituto Nazionale per Malattie Infettive " Lazzaro Spallanzani".

ADALINUMAB

- » Farmaco anti TNF (antifattore di necrosi tumorale TNF) comunicazione del 1 ottobre 2020.
- » Dell Università di Oxford saranno arruolati 750 pazienti adulti provenienti da contesti assistenziali di comunità in tutto il Regno Unito. Arruolati casualmente a ricevere standard di cure solamente o con associazione col farmaco come determinato dal medico del paziente.

ADENOSINA



ADENOSINA

- » Nel gennaio del 2021 Viene pubblicata su una rivista «Opinione delle libertà» un'intervista al professore Pierpaolo Correale direttore dell'Unità Operativa Complessa del grande Ospedale Metropolitano di Reggio Calabria con il supporto del professore Sebastiano Macheda direttore della Terapia Intensiva ed Anestesia nella loro intervista raccontano come hanno pensato all' Adenosina. Le cellule che muoiono producono ATP che attraverso processi enzimatici viene degradato ad Adenosina che spegne l'infiammazione e ripara il tessuto nel polmone.
- » In pazienti intubati ATP è degradato invece dall'ossigeno quindi non si forma adenosina con i processi di riparazione.
- » Pazienti gravi venivano trattati in off label col consenso informato. Numerosi pazienti in pochi giorni sono migliorati notevolmente.
- » È stata pertanto richiesta all'AIFA di iniziare studio randomizzato.
- » Ma l' AIFA lo ha, bloccato con la seguente motivazione. : "in considerazione di un rapporto rischio /beneficio non definibile si ritiene che a fronte dell' attuale disponibilità di alcune opzioni terapeutiche di provata efficacia lo studio proposto non possa essere autorizzato"

CORTISONICI

- » Farmaci antinfiammatori e immunosoppressori con struttura analoga ai corticosteroidi endogeni.
- » Merito dello studio Recovery che ha reclutato 11.500 pazienti da oltre 175 ospedali del Regno Unito è stato quello di aver evidenziato che il desametasone ha ridotto il tasso di mortalità a 28 giorni del 17% con il massimo beneficio tra i pazienti che richiedono ventilazione.
- » La dose utilizzata è stata di 6 mgr di desametasone per 10 giorni.
- » Attenzione IRC, anastomosi intestinali, ascessi, rettocolite ulcerosa, ulcera peptica attiva, glaucoma, diabete tipo 2 dovrebbe fare trattamento insulinico, controllo pressione arteriosa, nella gravidanza non sono controindicati, utilizzati nel terzo mese di gravidanza per indurre maturità polmonare fetale

CORTISONICI

- » Il 6 ottobre 2020 è stato pubblicato su Jama uno studio condotto da una meta analisi dal REACT Working Group che ha raccolto i dati di 7 studi clinici sull'efficacia terapeutica dei corticosteroidi in 12 paesi dal 26 febbraio 2020 a giugno 2020.
- » 1703 pazienti ospedalizzati in condizioni critiche.
- » La metanalisi prospettica ha dimostrato che la somministrazione di corticosteroidi è associata ad una più bassa mortalità a 28 giorni confrontata con la terapia standard.
- » Il 10 Luglio del 2021 sulla rivista «Lancet» viene pubblicato un lavoro sullo studio Principale su cortisonici per via inalatoria esattamente sul budesonide vengono arruolati 18.833 partecipanti alcuni con cura e 11.116 con cure standard i risultati dello studio evidenziano che l'uso dei corticosteroidi in fase iniziale della malattia per via inalatoria e all'inizio della malattia, età superiore a 50 anni con comorbilità ha ridotto il tempo di recupero di 2,94 giorni nel gruppo con Budesonide di 11,8 giorni rispetto a 14,7 giorni nel gruppo cure standard.

CORTISONICI

- » Il 27 maggio 2021 però AIFA ha messo in dubbio l'uso dei corticosteroidi per via inalatoria in pazienti con normale valore di ossigeno richiedendo evidenza di ulteriori studi. In atto le indicazioni per cortisone per via inalatoria è solo per l'asma bronchiale

FARMACO	DOSE	NOTE
- Prednisone: 0	- Prednisone: 25 mg/die 0	CORTISONICI (25) (42) (51) (54) (57)
- Metilprednisolone: 0	- Metilprednisolone: 16 mg/die 0	
- Betametasone 0	- Betametasone 3 mg/die 0	
- Desametasone (41)	- Desametasone: 6 mg/die	

CORTISONICI

Molecole	Attività antinfiammatoria relativa	Attività mineralcorticoide relativa
Cortisolo/idrocortisone	0.8/1	1
Deflazacort	4	1
Prednisolone	4	0,8
Prednisone	4	0,8
Metilprednisolone	5	0,5
Triamcinolone	5	0
Parametasone	10	0
Betametasone	25	0
Desametasone	25	0



MONTELUKAST

- » Antagonista dei recettori cisteinil leucotrieni (cyslt)
- » I leucotrieni sono mediatori dell'infiammazione prodotti dal sistema immunitario la loro azione è di broncocostrizione e secrezione di muco.
- » Riduce la cascata citochinica inibendo IL 1B,IL6,IL8,TNFa,protegge l'endotelio, ha proprietà antiossidanti, aumenta l'adenosina intracellulare.
- » Dosi 10 mgr al giorno x 4 settimane.

MONTELUKAST

- » Antagonista dei recettori cisteinil leucotrieni (cyslt)
- » I leucotrieni sono mediatori dell'infiammazione prodotti dal sistema immunitario la loro azione è di broncocostrizione e secrezione di muco.
- » Riduce la cascata citochinica inibendo IL 1B,IL6,IL8,TNFa,protegge l'endotelio, ha proprietà antiossidanti, aumenta l'adenosina intracellulare.
- » Dosi 10 mgr al giorno x 4 settimane.

AZITROMICINA (23) (31) (32) (38) (53)	1 compressa al giorno per 6 - 9 giorni	Antibiotico- Antivirale - Immunomodulatore
LEVOFLOXACINA(g)	1 c. 500 mg/dì x7 giorni	Antibiotico (°)
CEFTRIAXONE(h)	1 g x 2 i.m./dì x 7 gg	Antibiotico (°)
CEFDITOREN PIVOXIL(i)	400 mg x 2/die x 7 gg	Antibiotico (°)
DOXICICLINA (l)	100 mg x 2 x7 gg	Antibiotico (°)

AZITROMICINA

- » Azitromicina, macrolide si localizza nei macrofagi aumenta l'esposizione dell'interferone durante l'infezione virale. I macrolidi sono batteriostatici agisce sia sui gram-positivi che sui gram negativi, derivato dalla eritromicina, l'azitromicina ha 2 gruppi azotati, idrossiclorochina ha tre gruppi azotati.
- » Aumenta il pH acido il virus si diffonde meno facilmente.
- » Facilita la risposta M2 dei macrofagi
- » Potenzia l'interferone
- » Ha effetti immunomodulanti.

COLCHICINA

- » La colchicina ha un'azione antinfiammatoria utilizzata nelle pericarditi virali, ha azione inibente la polimerizzazione della tubulina riducendo l'azione dell' inflammasoma
- » Il sarscov2 attiva l'inflammasoma NLRP3 responsabile della secrezione delle interleuchine -1b, E IL 6.
- » La colchicina agisce inibendo l'inflammasoma.
- » È stato condotto in Grecia dal 3 aprile 2020 in 16 strutture ospedaliere uno studio prospettico randomizzato. I pazienti presentavano febbre, tosse, mal di gola, anosmia e/o ageusia, astenia, saturazione in aria inferiore al 95% non venivano ammessi donne gravide o in allattamento, pazienti con insufficienza renale cronica, insufficienza epatica o QT allungato. Sono stati arruolati 105 pazienti 50 gruppo di controllo e 55 con trattamento con colchicina.

COLCHICINA

- » End point dello studio morte, o supporto meccanico di ventilazione invasivo o no.
- » Il 14% del gruppo controllo ha richiesto supporto meccanico invasivo o non invasivo nel gruppo colchicina invece soltanto 1,8%. Gli eventi avversi erano simili, ma i trattati con colchicina hanno manifestato più diarrea. Miglioramento clinico statisticamente significativo per chi è stato trattato con colchicina.
- » Il 26 Luglio 2021 è stato pubblicato lo studio doppio cieco randomizzato, ambulatoriale, condotto in Brasile, Grecia, Canada, Sud Africa, Spagna, Stati Uniti, condotto da Montreal Heart Institute.
- » Sono stati arruolati 4488 pazienti da 40 anni in su, positivi alla Covid-19 con tampone PCR almeno un fattore alto rischio.
- » 53,9% donne età media 54 anni.
- » End point morte o ricovero in Ospedale

COLCHICINA

- » **Risultati:** 4,7% in pazienti trattati con colchicina, 104/2235 vs 5,8 % 131/2253 placebo TERAPIA nei trattati con colchicina 0,5 mgr due volte al giorno, per tre giorni, poi 0,25 mgr die per 27 giorni.
- » Nel trattamento con colchicina tasso più basso di morte e/o ricovero ospedaliero.
- » La colchicina sarebbe da proporre quindi in pazienti ambulatoriali a rischio di complicanze.

IVERMECTINA

- » E' una sostanza derivata dell'ivermectina, sostanza ottenuta da un microorganismo scoperto in Giappone da Satoshi Ōmura nel 1973.
- » La prima pubblicazione su questo farmaco fu nel 1979 e fu descritta come un complesso chimico di lactoni macrociclici prodotti dalla fermentazione dell'attinomicete *Streptomyces avermitilis*), più tardi riclassificato come *S. avermectinius*
- » Rappresenta una nuova classe di composti chimici denominati "Endectocidi" poiché capaci di neutralizzare sia gli organismi che causano una malattia sia all'interno ("dentro") che all'esterno dell'Uomo. –e antitumorale - Inizialmente destinata ad uso veterinario per la cura di va

IVERMECTINA

- » Ha azione antielmintica , ma pare anche attività antibatterica, antivirale e antitumorale
- » Inizialmente destinata ad uso veterinario per la cura di varie elmintiasi, fu registrata per uso umano nel 1987 col nome di Mectizan per la cura dell'oncocerciasi tropicale umana (“malattia da cecità del fiume”) da *Onchocerca volvulus*
- » Approvata poi in molti Paesi per la cura della filariosi linfatica (elefantiasi), in associazione con l'albendazolo), della scabbia, dei pidocchi e della strongiloidosi e oncocercosi (oltre 1 milione e mezzo di casi di strongiloidosi e di oncocercosi sono stati trattati nel mondo senza dimostrare effetti collaterali o tossicità).

IVERMECTINA



FRONT LINE COVID-19 CRITICAL CARE ALLIANCE
PREVENTION & TREATMENT PROTOCOLS FOR COVID-19

I-MASK+ PREVENTION & EARLY OUTPATIENT TREATMENT PROTOCOL FOR COVID-19

Page 1/2

PREVENTION PROTOCOL

Ivermectin¹	Chronic Prevention 0.2 mg/kg per dose (take with or after a meal) — twice a week for as long as disease risk is elevated in your community Post COVID-19 Exposure Prevention² 0.4 mg/kg per dose (take with or after a meal) — one dose today, repeat after 48 hours
Vitamin D3	1,000-3,000 IU/day
Vitamin C	500-1,000mg twice a day
Quercetin	250 mg/day
Zinc	30-40 mg/day (elemental zinc)
Melatonin	6 mg before bedtime (causes drowsiness)
Gargle mouthwash	2 x daily – gargle (do not swallow) antiseptic mouthwash with cetylpyridinium chloride (e.g. Scope [™] , Act [™] , Crest [™]), Listerine [™] with essential oils, or povidone/iodine 1% solution as alternative.

EARLY OUTPATIENT PROTOCOL³

Ivermectin¹	0.4-0.6 mg/kg per dose (take with or after a meal) — one dose daily, take for 5 days or until recovered Use upper dose range if: 1) in regions with aggressive variants (e.g. "Delta" variant); 2) treatment started on or after day 5 of symptoms or in pulmonary phase; or 3) multiple comorbidities/risk factors.
Fluvoxamine⁴	50mg twice daily for 10-14 days Add to ivermectin if: 1) minimal response after 2 days of ivermectin; 2) in regions with more aggressive variants; 3) treatment started on or after day 5 of symptoms or in pulmonary phase; or 4) numerous comorbidities/risk factors. Avoid if patient is already on an SSRI.
Nasal/oral rinse	3 x daily – gargle (do not swallow) antiseptic mouthwash with cetylpyridinium chloride (e.g. Scope [™] , Act [™] , Crest [™]), Listerine [™] with essential oils, or povidone/iodine 1% solution as alternative. Nasal rinse instructions below: ⁵ 4,000 IU/day
Vitamin D3	4,000 IU/day
Vitamin C	500-1,000mg twice a day
Quercetin	250 mg twice a day
Zinc	100 mg/day (elemental zinc)
Melatonin	10mg before bedtime (causes drowsiness)
Aspirin	325 mg/day (unless contraindicated)
Pulse Oximeter	Monitoring of oxygen saturation is recommended (for instructions see page 2)

¹ The dosing may be updated as further scientific studies emerge. The safety of Ivermectin in pregnancy has not been definitively established. Use in the 1st trimester should be discussed with your doctor.
² To use if a household member is COVID-19 positive, or you have prolonged exposure to a COVID-19 positive patient without wearing a mask.
³ For late phase — hospitalized patients — see the FLCCC's MATH+ Hospital Treatment Protocol for COVID-19 on www.flccc.net.
⁴ Some individuals who are prescribed fluvoxamine experience acute anxiety which needs to be carefully monitored for and treated by the prescribing clinician to prevent rare escalation to suicidal or violent behavior.
⁵ Nasal rinse — 3 x daily. Use 10% povidone/iodine wound wash. Take 1ml (1/4 tsp) mix with 9ml saline solution (2 tsp). Use nasal irrigation bottle or syringe.

Please regard our [disclaimer](#) and further information on page 2 of this document.

flccc.net

© 2020-2021 FLCCC Alliance - I-MASK+ Protocol - Version 12 - August 11, 2021

Behavioral Prevention



WEAR MASKS

Wear a cloth, surgical, or N95 mask when in confined, poorly ventilated, crowded indoor spaces with non-household members.



KEEP DISTANCE

Until the end of the COVID-19 crisis, we recommend keeping a minimum distance of approx. 2m/6 feet in public from people who are not from your own household.



WASH HANDS

We recommend, after a stay during and out of home (shopping, subway etc.), a thorough hand cleaning (20-30 sec. with soap), or also to use a hand disinfectant in between.



FRONT LINE COVID-19 CRITICAL CARE ALLIANCE
PREVENTION & TREATMENT PROTOCOLS FOR COVID-19

I-MASK+ PREVENTION & EARLY OUTPATIENT TREATMENT PROTOCOL FOR COVID-19

Page 2/2

IVERMECTIN

Summary of the Clinical Trials Evidence for Ivermectin in COVID-19

Ivermectin, an anti-parasitic medicine whose discovery won the Nobel Prize in 2015, has proven, highly potent, anti-viral and anti-inflammatory properties in laboratory studies. In the past 4 months, numerous, controlled clinical trials from multiple centers and countries worldwide are reporting consistent, large improvements in COVID-19 patient outcomes when treated with ivermectin.

Our comprehensive scientific review of these referenced trials on ivermectin can be found on www.flccc.net/flccc-ivermectin-in-the-prophylaxis-and-treatment-of-covid-19/

For a quick overview, a One-page Summary of our review on ivermectin can be found on www.flccc.net/flccc-ivermectin-summary

Body weight conversion (kg/lb) for ivermectin dose in prevention and treatment of COVID-19

Body weight Conversion (1kg = 2.2 lbs) (doses calculated per upper end of weight range)		Dose 0.2 mg/kg = 0.09 mg/lb (Each tablet = 3 mg; doses rounded to nearest half tablet above)	
70-90 lb	32-40 kg	8 mg	(3 tablets = 9 mg)
91-110 lb	41-50 kg	10 mg	(3.5 tablets)
111-130 lb	51-59 kg	12 mg	(4 tablets)
131-150 lb	60-68 kg	13.5 mg	(4.5 tablets)
151-170 lb	69-77 kg	15 mg	(5 tablets)
171-190 lb	78-86 kg	16 mg	(5.5 tablets)
191-210 lb	87-95 kg	18 mg	(6 tablets)
211-230 lb	96-104 kg	20 mg	(7 tablets = 21 mg)
231-250 lb	105-113 kg	22 mg	(7.5 tablets = 22.5 mg)
251-270 lb	114-122 kg	24 mg	(8 tablets)
271-290 lb	123-131 kg	26 mg	(9 tablets = 27 mg)
291-310 lb	132-140 kg	28 mg	(9.5 tablets = 28.5 mg)

Pulse Oximeter (usage instructions)

In symptomatic patients, monitoring with home pulse oximetry is recommended (due to asymptomatic hypoxia). The limitations of home pulse oximeters should be recognized, and validated devices are preferred. Multiple readings should be taken over the course of the day, and a downward trend should be regarded as ominous. Baseline or ambulatory desaturation < 94% should prompt hospital admission. The following guidance is suggested:

- Use the index or middle finger; avoid the toes or ear lobe.
- Only accept values associated with a strong pulse signal.
- Observe readings for 30-60 seconds to identify the most common value.
- Remove nail polish from the finger on which measurements are made.
- Warm cold extremities prior to measurement.

DISCLAIMER

The I-Mask+ Prevention & Early Outpatient Treatment Protocol for COVID-19 and the MATH+ Hospital Treatment Protocol for COVID-19 are solely for educational purposes regarding potentially beneficial therapies for COVID-19. Never disregard professional medical advice because of something you have read on our website and releases. It is not intended to be a substitute for professional medical advice, diagnosis, or treatment in regards to any patient. Treatment for an individual patient should rely on the judgement of your physician or other qualified health provider. Always seek their advice with any questions you may have regarding your health or medical condition.

For an overview of the developments in prevention and treatment of COVID-19, please visit flccc.net/covid-19-protocols

- ! Please check our homepage regularly for updates of our COVID-19 Protocols. New medications may be added and/or dose changes to existing medications may be made as further scientific studies emerge!

flccc.net

© 2020-2021 FLCCC Alliance - I-MASK+ Protocol - Version 12 - August 11, 2021

IVERMECTINA

Bibliografia

- 1) "Ivermectin: enigmatic multifaceted 'wonder' drug continues to surprise and exceed expectations": <https://www.nature.com/articles/ja201711>
- 2) "Anti-inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma": <https://link.springer.com/article/10.1007/s00011-011-0307-8>
- 3) "The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*": <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129059/>
- 4) "Pianeta Chimica: la molecola del Mese di Dicembre 2013: Elicasi": https://www.pianetachimica.it/mol_mese/mol_mese_2013/12_DNA_Elicasi/DNA_Elicasi.htm
- 5) "Pianeta chimica: Molecola del Mese di Novembre 2015": https://www.pianetachimica.it/mol_mese/mol_mese_2015/11_Canali_del%20Clonuro/Canali_del_Clonuro.htm
- 6) "Antivirus effectiveness of ivermectin on dengue virus type 2 in *Aedes albopictus*": <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6277121/>
- 7) "Strongiloidosi": <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-infettive/nematodi-ascariidi/strongiloidosi>
- 8) "Ivermectin inhibits porcine reproductive and respiratory syndrome virus in cultured porcine alveolar macrophages": <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26518309>
- 9) "Ivermectina e flavivirus: Identificazione di anti-flavivirali con attività anti-Zika virus in *Aedes aegypti*": <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31430351/>
- 10) "Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and Dengue virus": <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3327999/>
- 11) "Ivermectin - Old Drug, New Tricks?": <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5446326/>
- 12) "Ivermectin is effective for COVID-19 meta analysis of 24 studies" **Ivermectin is effective for COVID-19: meta analysis of 24 studies** <https://ci9ivermectin.com/>
- 13) <https://ci9ivermectin.com/>
- 14) "Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial": <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7683865/>
- 15) "The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*": <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129059/>
- 16) "Questions and Answers about Ivermectin and COVID-19" <https://www.isglobal.org/en/healthisglobal/-/custom-blog/portlet/questions-and-answers-about-ivermectin-and-covid-19/2872570>
- 17) "Stromectol": https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050742s026lbl.pdf
- 18) "NIH: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines" <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/ivermectin/>
- 19) "Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19": <https://osf.io/wx3zn/>
- 20) "Ivermectin is effective for COVID-19: meta analysis of 28 studies": <https://www.lewrockwell.com/irc-blog/dr-pierre-kory-testifies-to-senate-committee-about-imask-prophylaxis-and-early-outpatient-treatment-protocol-for-covid-19-using-ivermectin/>
- 21) "Dr. Pierre Kory Testifies to Senate Committee About I+Mask+ Prophylaxis and Early Outpatient Treatment Protocol for COVID-19 Using Ivermectin" <https://www.lewrockwell.com/irc-blog/dr-pierre-kory-testifies-to-senate-committee-about-imask-prophylaxis-and-early-outpatient-treatment-protocol-for-covid-19-using-ivermectin/>
- 22) "Ivermectin safety in infants and children under 15 kg treated for scabies: a multicentric observational study": <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31344258/>
- 23) "The SARS-CoV-2 Ivermectin Navarra-ISGlobal Trial (SAINT) to Evaluate the Potential of Ivermectin to Reduce COVID-19 Transmission in low risk, non-severe COVID-19 patients in the first 48 hours after symptoms onset: A": <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276958/>
- 24) "Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment": <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227533/>
- 25) "Cellular and Molecular Pathways of COVID-19 and Potential Points of Therapeutic Intervention": <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7406916/>
- 26) "Melatonin inhibits platelet aggregation and might affect the coagulation cascade, altering fibrin clot structure and/or resistance to fibrinolysis": https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1479164120920582?url_ver=Z39-88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20pubmed
- 27) "Hesperidin and SARS-CoV-2: New Light on the Healthy Function of Citrus Fruits": <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7465267/>
- 28) FLCC Alliance (Front Line COVID-19 Critical Care) - "I-MASK+ Prophylaxis & Early Outpatient Treatment Protocol for COVID-19": <https://covid19criticalcare.com/i-mask-prophylaxis-treatment-protocol/>
- 29) FLCC Alliance: One Page Summary of the Clinical Trials Evidence for Ivermectin in COVID-19: "https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/12/One-Page-Summary-of-the-Clinical-Trials-Evidence-for-Ivermectin-in-COVID-19.pdf"
- 30) "COVID-19 - Rx Meta-analysis - Let the data speak": <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/12/Meta-analysis-of-COVID-19-therapeutics-Dr-Paul-Marik-FLCC-Alliance-v7.pdf>
- 31) "FLCC - Protocollo Profilassi e Trattamento Ambulatoriale precoce per CoVID-19-": <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/12/FLCC-I-MASK-Protocol-v6-2020-12-09-ITALIANO.pdf>
- 32) "Gabesato: un farmaco che aggredisce tre volte il COV-19": <https://www.sifweb.org/sif-magazine/articolo/gabesato-un-farmaco-che-aggredisce-tre-volte-il-sas-cov-2-2020-04-20>
- 33) "Camostat mesilate therapy for COVID-19": <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188520/>
- 34) "Anti-SARS-CoV-2 Potential of Artemisinins In Vitro": <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7437450/>
- 35) "Anti-malarial drug, artemisinin and its derivatives for the treatment of respiratory diseases": <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217791/>
- 36) "Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies": <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7365923/>
- 37) "The Role of Glutathione in Protecting against the Severe Inflammatory Response Triggered by COVID-19": <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7402141/>
- 38) "Repurposing host-based therapeutics to control coronavirus and influenza virus": <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108273/>
- 39) "Nafamostat Mesylate Blocks Activation of SARS-CoV-2: New Treatment Option for COVID-19": <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32312781/>
- 40) "The Anticoagulant Nafamostat Potently Inhibits SARS-CoV-2 S Protein-Mediated Fusion in a Cell Fusion Assay System and Viral Infection In Vitro in a Cell-Type-Dependent Manner": <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32532094/>
- 41) "Is hesperidin essential for prophylaxis and treatment of COVID-19 Infection?": <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7274964/>
- 42) "Hesperidin and SARS-CoV-2: New Light on the Healthy Function of Citrus Fruits": <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7274964/>
- 43) "Ivermectin safety in infants and children under 15 kg treated for scabies: a multicentric observational study": <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31344258/>
- 44) "Safety of oral ivermectin in children": <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26697814/>
- 45) "Systematic Search for SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors for Drug Repurposing: Ethacrynic Acid as a Potential Drug": <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102583/>
- 46) "A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness": <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7709596/>

Link utili

Recentemente il Dr. Pierre Kory ha inviato una lettera al Senato USA e ha tenuto una successiva audizione per sollecitare l'introduzione della Ivermectina nelle linee guida di terapia della COVID-19:
Video 1: <https://www.lewrockwell.com/irc-blog/dr-pierre-kory-testifies-to-senate-committee-about-imask-prophylaxis-and-early-outpatient-treatment-protocol-for-covid-19-using-ivermectin/> (21)
Video 2: "Dr. Pierre Kory testifies to Senate Committee about Ivermectin, Dec. 8, 2020": https://player.vimeo.com/video/490351508?dnt=1&app_id=122963

XXXXXXXXXXXX

ENDOTELIO

PRINCIPALI MEDIATORI ANTICOAGULANTI

- » attivatore tissutale del plasminogeno (tPA): attiva la trasformazione del plasminogeno in plasmina (enzima fibrinolitico che "scioglie i grumi - trombi - di sangue").
- » glicosaminoglicani (eparino-simili): aumentano l'attività dell'antitrombina III (ATIII), proteina prodotta dal fegato e neutralizzante i fattori della coagulazione.
- » prostaciclina I₂ (PGI₂): deriva dall'acido arachidonico; causa vasodilatazione e inibisce l'adesione e l'aggregazione piastrinica; costituisce un sistema di riserva che viene attivato quando l'endotelio è danneggiato e non può produrre livelli elevati di ossido nitrico
- » trombomodulina: concorre all'attivazione della proteina C (cofattore della trombina); come tale, è un inibitore della coagulazione;
- » ossido nitrico (vedi sotto)

PRINCIPALI MEDIATORI PROCOAGULANTI

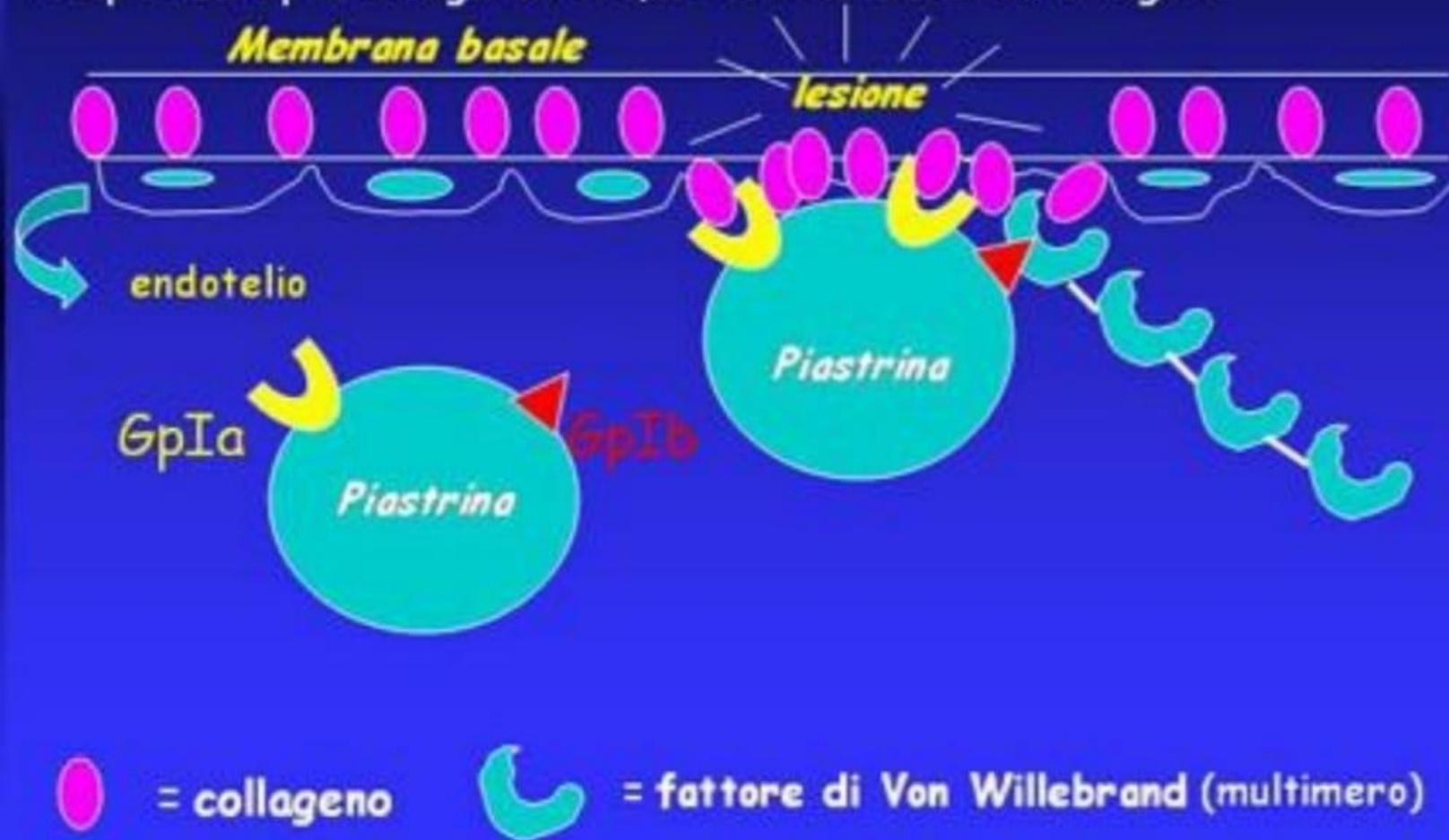
- » attivazione del fattore di von Willebrand (vWF): lega le piastrine al collagene e attiva l'aggregazione piastrinica
- » liberazione del fattore tissutale o tromboplastina tissutale (TF o FIII): attiva il fattore VII nella via estrinseca della coagulazione.
- » endoteline: inducono forte vasocostrizione e proliferazione delle cellule muscolari lisce della parete vasale (tunica media); aumentano l'attività vasocostrittrice di ormoni come angiotensina II, serotonina e norepinefrina; favoriscono l'aggregazione piastrinica e l'attivazione leucocitaria.

ENDOTELIO

- » L'ossido nitrico (NO) rappresenta il più importante mediatore della normale funzione endoteliale: esplica una potente azione vasodilatatrice ed inibitoria nei confronti dell'attivazione piastrinica, della migrazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce e dell'adesione e attivazione dei globuli bianchi. Di conseguenza la ridotta produzione di ossido nitrico è stata associata a patologie vascolari come l'aterosclerosi, il diabete o le iperlipidemie.
- » Aldilà dell'attività endocrina intrinseca, non dobbiamo dimenticare che l'endotelio è esso stesso bersaglio di una molteplicità di segnali neuro-ormonali. Possiede inoltre dei "sensori" meccanici tramite i quali monitora costantemente le forze emodinamiche a cui esso è sottoposto. In risposta a tali stimoli, le cellule endoteliali agiscono di conseguenza rilasciando sostanze vasoattive, il cui equilibrio (tra mediatori vasodilatanti e vasocostrittori) mantiene l'omeostasi vascolare.

ADESIONE PIASTRINICA

- L'endotelio integro e la superficie piastrinica si respingono in virtù delle loro cariche negative
- La perdita dell'endotelio espone il collagene sottoendoteliale, che lega la GpIa. La GpIb si lega al vWF, a sua volta adeso al collageno

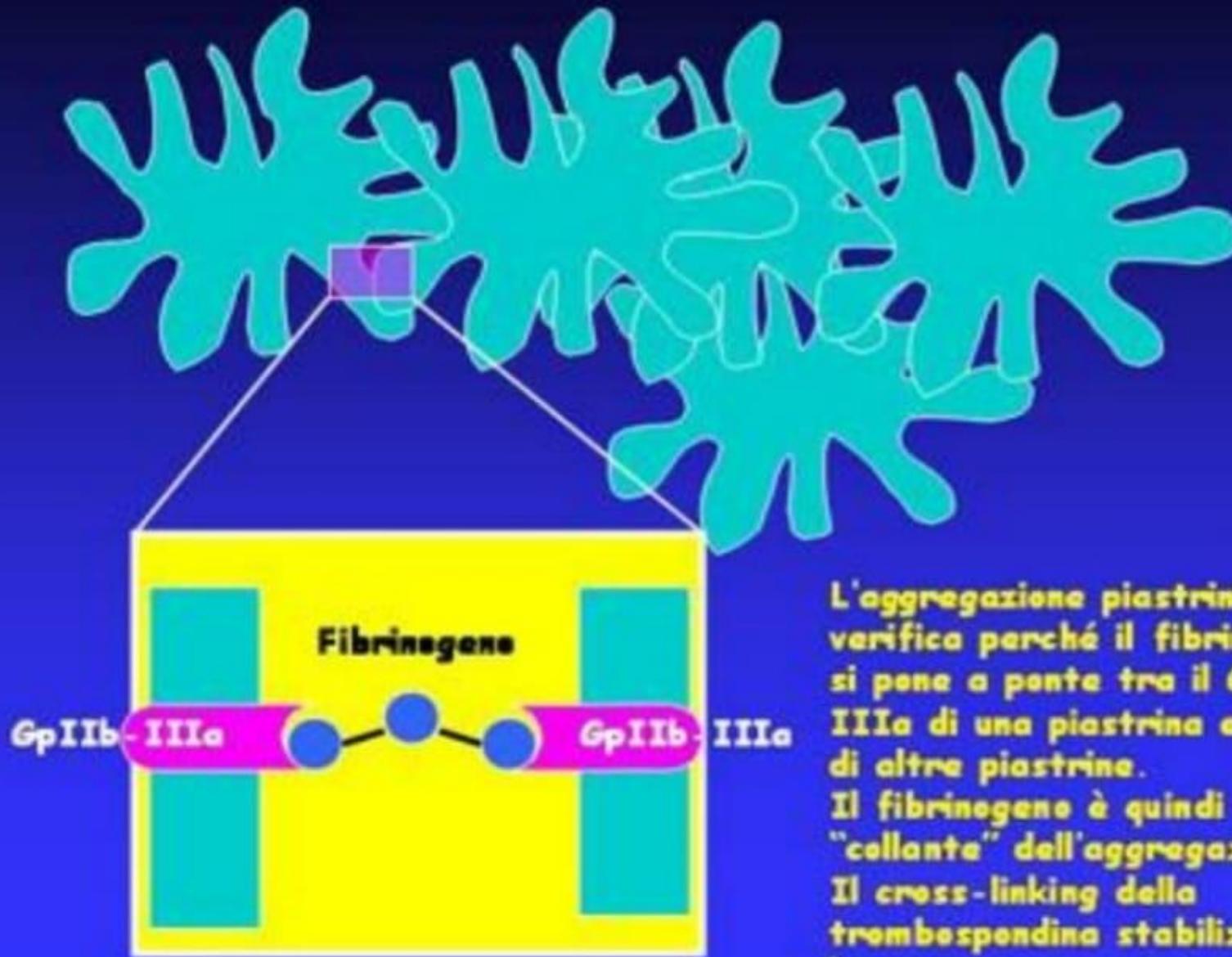


ATTIVAZIONE PIASTRINICA



In seguito all'adesione le piastrine attivano meccanismi di trasduzione che determinano il cambiamento di forma e la reazione di degranulazione

AGGREGAZIONE PIASTRINICA

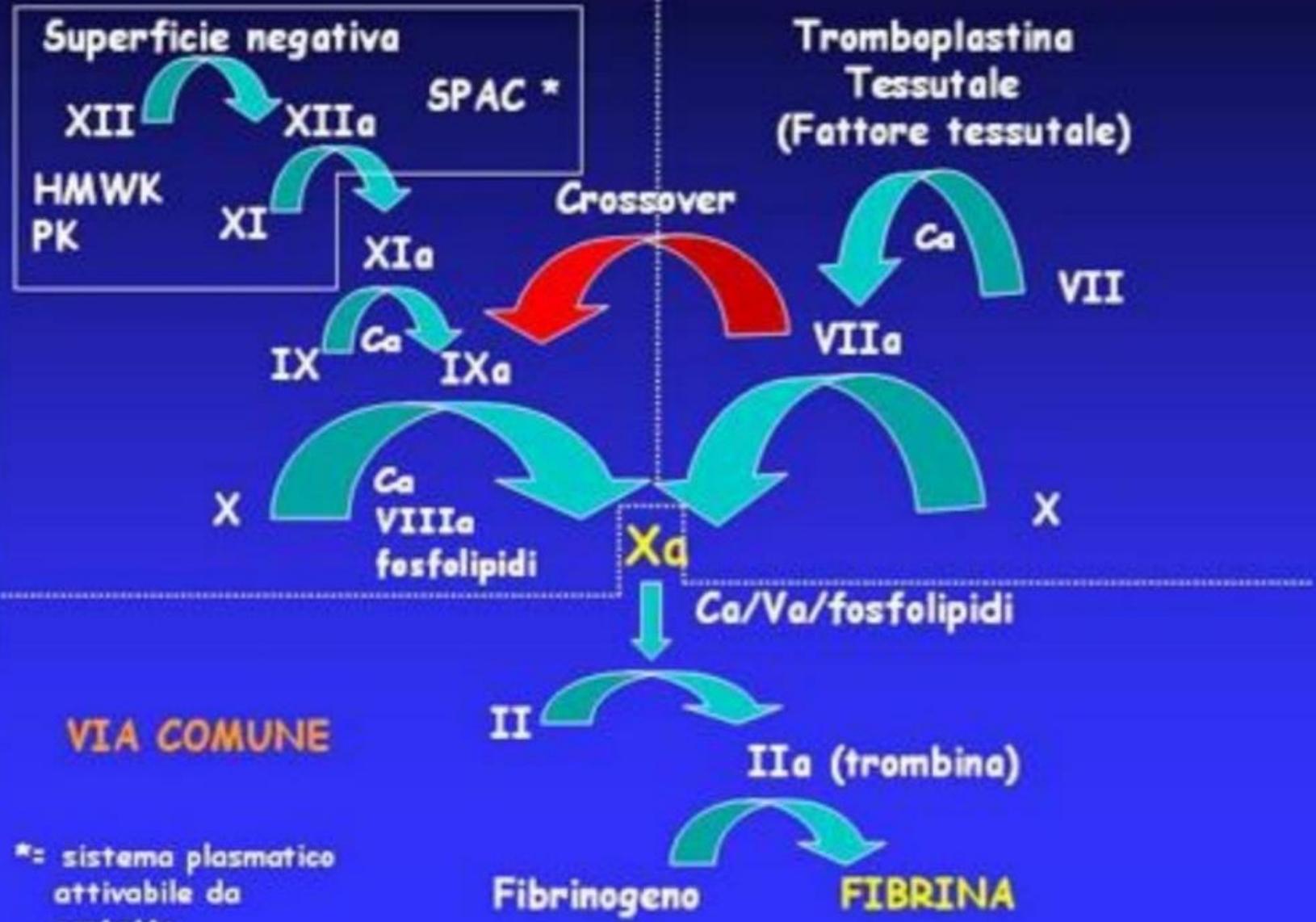


L'aggregazione piastrinica si verifica perché il fibrinogeno si pone a ponte tra il GpIIb-IIIa di una piastrina e quello di altre piastrine. Il fibrinogeno è quindi il "collante" dell'aggregazione. Il cross-linking della tromboscandina stabilizza il legame

LA CASCATA DELLA COAGULAZIONE

VIA INTRINSECA

VIA ESTRINSECA



*= sistema plasmatico attivabile da contatto

MECCANISMO DI AZIONE DELLA ANTITROMBINA III FUNZIONE DELL'EPARINA





Grazie