

TERAPIA DELLA SINDROME CORONARICA ACUTA

La rottura della placca aterosclerotica determina il fenomeno di trombosi che avviene in secondi; è un fenomeno improvviso e imprevedibile.

In funzione di dove avviene la rottura della placca, se nelle coronarie, arteria cerebrale o periferica avremo un certo evento.

Il trombo si forma in seguito alla rottura della placca per fuoriuscita del materiale trombogeno; il trombo è composto da fibrina e aggregati piastrinici; è la forma patologica del coagulo, ha gli stessi componenti. Può contenere anche altre cellule del sangue, globuli bianchi o rossi.

Il trombo può essere anche ostruttivo, va a ostruire una arteria.

Con il termine sindrome coronarica acuta di intendono due manifestazioni cliniche

1. Infarto del miocardio
2. Angina instabile

Alla base di questa patologia si ha ischemia dovuta all'occlusione di un'arteria, scompenso tra la necessità e l'offerta di ossigeno all'organo, che nel caso del cuore è la quantità di ossigeno portata dal flusso coronarico.

L'angina stabile è causata anch'essa dall'ischemia ma non fa parte della sindrome coronarica acuta; la differenza principale sta nel fatto che il sintomo dell'ischemia, dolore retrosternale che può radiare anche al braccio sinistro della durata di almeno 20 min (dolore toracico), nella sindrome coronarica acuta si manifesta a riposo, mentre nell'angina stabile si presenta solo sotto sforzo.

TERAPIA DELLA SINDROME CORONARICA ACUTA

I pazienti vengono trattati in strutture specializzate dette **unità coronariche**; il paziente viene trattato con morfina per alleviare il dolore e se necessario con ossigeno.

Il primo intervento da attuare è **rivascolarizzare**—> PRIMO OBIETTIVO E' RIVASCOLARIZZARE ORGANO PER EVITARE UN DANNO.

Le procedure di rivascolarizzare vedono il possibile trattamento farmacologico o un intervento detto *angioplastica coronarica*.

TERAPIA FARMACOLOGICA

Vede l'impiego di **farmaci trombolitici** o **fibrinolitici**; questi farmaci sono in grado di portare alla lisi del trombo e alla riapertura del vaso con conseguente rivascolarizzazione dell'organo—> primo obiettivo, deve essere il più rapido possibile.

I farmaci trombolitici mimano un sistema proprio dei mammiferi, il sistema fibrinolitico. Questo sistema coinvolge diverse proteine e ha come obiettivo di eliminare i coaguli tramite la lisi della fibrina, componente essenziale del coagulo così come del trombo.

Le proteine coinvolte in questo sistema sono

1. **Plasmina**, proteasi che è in grado di degradare la fibrina con formazione di prodotti di degradazione.
È una proteasi molto potente, motivo per cui deve essere *formata solo laddove è necessaria* e deve rimanere in circolo il minor tempo possibile.
La proteina **α_2 antiplasmina** lega molto velocemente la plasmina e la inattiva—> plasmina ha emivita molto breve.

La plasmina si forma a partire dal *plasminogeno*, precursore inattivo che viene convertito in plasmina dalla TPA, *attivatore tissutale del plasminogeno*, che ha origine endoteliale e viene inibito da PAI-1, anch'esso di produzione endoteliale—> endotelio attiva il sistema fibrinolitico quando è necessario tramite la formazione di TPA.

Il t-PA porta al taglio del plasminogeno in un sito specifico, tra Arg⁵⁶⁰ e Val⁵⁶¹ con produzione di plasmina. Questa poi va a degradare la plasmina.

I farmaci trombolitici mimano il sistema fibrinolitico, ovvero **attuano il taglio del plasminogeno a plasmina**.

I farmaci trombolitici sono proteine ricombinanti ed entrano in commercio negli anni 80.

1. STREPTOCHINASI

È il primo farmaco ad entrare in commercio come farmaco trombolitico.

- È una proteina di origine batterica, prodotto dallo streptococco β-emolitico.
- È una proteina a singola catena, non glicosilata
- *Non è una proteasi*, di per sé non ha attività proteolica
- Ha un'emivita di 30 min, viene degradata dalla plasmina
- Possiede immunogenicità e pirogenicità; sono caratteristiche attese, in quanto l'immunogenicità è attesa perché la proteina non è fisiologica mentre la pirogenicità è attesa in quanto è una proteina di origine batterica—> batteri producono tossine che sono pirogeni

Meccanismo d'azione

La streptochinasi non è in grado di produrre il taglio proteolitico per attivare la plasmina perché non è una proteasi; va a legare una molecola di plasminogeno e questa cambia conformazione ed espone il sito catalitico che normalmente non è esposto.

In questo modo il **plasminogeno diventa una proteasi**, in grado di *tagliare una seconda molecola di plasminogeno* e di portare alla produzione di plasmina.

La streptochinasi ha un utilizzo limitato in Italia e nei paesi sviluppati; viene ancora utilizzata in alcune aree del mondo per questioni di costo.

Si somministra per *via endovenosa* mediante infusione di almeno 90 min.

L'efficacia dei farmaci fibrinolitici si misura *come mortalità a BT, MT, LT*—> obiettivo è ridurre la mortalità del paziente.

Con il trattamento con streptochinasi a 35 giorni dall'infarto si ha una riduzione del 18 % nelle morti totali—> c'è beneficio.

Il rischio principale nella terapia fibrinolitica è lo stroke emorragico; il rapporto rischio-beneficio è a favore del beneficio.

CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE alla TERAPIA FIBRINOLITICA

- Storia di ictus emorragico o di origine sconosciuta
- Ictus ischemico negli ultimi 6 mesi
- Chirurgia maggiore o trauma nelle ultime 3 settimane
- Emorragia gastrointestinale nell'ultimo mese
- Patologie emorragiche note
- Lesioni del sistema nervoso centrale o neoplasie

2. TPA RICOMBINANTE, ALTEPLASE

Questo farmaco viene messo in commercio alla fine degli anni 80, è stato prodotto dalla Genentech in cellule CHO ed è un analogo del tPA.

Viene somministrato per infusione di almeno 90 min, richiede pompa di infusione

È una proteina glicosilata di 527aa, è una serin-proteasi, vede nella triade catalitica la presenza di una Ser
Ha un'emivita di 2-6 min

Si possono riconoscere nella proteina diversi domini funzionali; la proteina è caratterizzata dalla presenza di strutture dei *cringol*.

Partendo dall'estremità N-terminale riconosciamo

1. Sito di legame alla fibrina, sito di legame ad alta affinità
2. Porzione responsabile della clearance epatica
3. Secondo sito di legame alla fibrina a bassa affinità
4. Porzione responsabile del legame con PAI
5. Triade catalitica, dominio proteasi o

TPA è una proteasi, è in grado di attivare il plasminogeno a plasmina con un taglio proteolitico; l'azione del TPA viene svolta in presenza di fibrina.

La differenza importante tra la streptochinasi (SK) e TPA è la *fibrinospecificità*; il tPA porta all'attivazione di plasmina *solo dove c'è fibrina* → non è irrilevante, perché la plasmina è una proteasi aspecifica, è meglio che si formi solo dove c'è fibrina da degradare.

Nel caso della SK la plasmina può agire anche dove non è necessaria perché non si ha specificità con la fibrina.

Confronto SK e TPA

Per quanto riguarda l'efficacia (mortalità dopo infarto del miocardio) i due farmaci sono equivalenti, per quello che riguarda gli effetti collaterali (ictus emorragico) si ha una bassa frequenza per entrambi e non c'è differenza tra i due → fibrinoselettività in clinica non è così rilevante come possa sembrare

Per i farmaci si può valutare attività, efficacia e sicurezza.

Per valutare l'attività dei fibrinolitici si utilizza un parametro detto TIMI (trombolisi in miocardial infarction), parametro che dà una valutazione della *riperfusion*.

Il valore ottimale è 3, ed è l'obiettivo; un valore inferiore a 3 è indice di una riperfusion parziale.

Il grado di riperfusion correla con l'efficacia → mortalità diminuisce all'aumentare del grado di riperfusion → obiettivo della terapia è aumentare la riperfusion per ridurre la mortalità e dare miglior beneficio ai pazienti.

La mortalità dopo infarto correla anche con un altro parametro, *tempo che intercorre tra il sintomo (dolore) e l'intervento farmacologico*; più il tempo aumenta più aumenta la mortalità.

L'intervento entro l'ora dal dolore o a 3-4 ore ha diverso impatto sulla mortalità; *"un'ora più veloce porta a 10 vite salvate per 1000 pazienti salvati"* → l'obiettivo non solo è avere un farmaco con ottima riperfusion ma anche che intervento sia rapido.

Per ridurre tempo d'intervento è possibile agire a diversi livelli;

1. Il paziente deve riconoscere di avere l'infarto; questo può essere migliorato con campagne di informazione del paziente
2. Necessario pronto intervento e trasporto in strutture ospedaliere tempestivo
3. Diagnosi sia rapida all'interno dell'unità coronarica

PROBLEMS with CURRENT THROMBOLYTICS

- Infusion protocols are complex and require an infusion pump and 2 separate intravenous lines
- Optimal reperfusion (TIMI-3 flow) takes a relatively long time (often > 90 minutes)
- Optimal reperfusion is not achieved by 90 minutes in approximately 50% of patients
- Risk of intracranial hemorrhage

DESIRABLE FEATURES of NEW THROMBOLYTICS

- More rapid restoration of TIMI-3 flow
- Restoration of TIMI grade 3 flow in the majority of patients
- Longer half-life, permitting bolus administration—>emivita più lunga del farmaco permette infusione per bolo
- Less risk of intracranial hemorrhage
- Reasonable cost

Si è quindi modificato TPA cercando di ottenere le caratteristiche ideali; sono stati prodotti e messi in commercio 2 TPA di seconda generazione, **reteplase e tenecteplase**.

RETEPLASE

È una forma tronca di alteplase, manca della porzione N-terminale perché cringle 1 che viene rimosso rappresenta la porzione del metabolismo epatico.

Reteplase è una proteina a singola catena di 355 aa manca di aa da 3 a 175.

Viene espressa in E.coli, ha una ridotta fibrinoselettività perché manca del dominio N-terminale, dominio di legame ad alta selettività per la fibrina.

Ha un'emivita di 14-18 min—> consente somministrazione per IV in doppio bolo a distanza di 30 min

TENECTEPLASE

È stata mantenuta l'intera sequenza aa ma sono stati variati un sito di glicosilazione e i 4 aa responsabili dell'interazione con PAI 1, gli aa da 296 a 299 che sono stati sostituiti con 4 Ala.

Tenecteplase è una proteina a singola catena glicosilata, espressa in cellula CHO.

È fibrinoselettiva tanto quanto TPA perché mantiene la porzione N-terminale, sito di legame alla fibrina ma ha una ridotta interazione con PAI, riduzione dell'80%.

Ha un'emivita di 17 min che permette la somministrazione in singolo bolo.

La curva di concentrazione di tenecteplase si sovrappone a quella di alteplase

LANOTEPLASE

È stata prodotta una terza variante di TPA, lanoteplase, che non è mai arrivata al commercio.

È una proteina tronca che manca dei primi 92 aa, glicosilata, espressa in CHO con emivita di 47 min. Somministrata in singolo bolo.

Durante la sperimentazione clinica ha mostrato efficacia paragonabile ad alteplase a fronte di un aumento significativo di ictus emorragici, probabilmente legato all'emivita molto aumentata —> mai arrivato in commercio.

CHARACTERISTICS of 2nd GENERATION tPAs

	Alteplase	Reteplase	Tenecteplase	Lanoteplase
Molecular weight, kDa	70	39	~75	54
Plasma half-life, min	3.5	14	17	47
Excretion	hepatic	renal/hepatic	hepatic	renal/hepatic
Fibrin selectivity	+++	+	+++	+
Inhibition by PAI	yes	yes	no	yes
Administration	infusion	double bolus	single bolus	single bolus
Cost (\$)*	2379	2200	2266	-

*Streptokinase: 540\$

Affinità con fibrina minore con reteplase perché ho ridotto dominio ad alta affinità

Confrontando tenecteplase e reteplase con alteplase sia in termini di efficacia che sicurezza vediamo che i tre farmaci sono tra loro confrontabili, con il vantaggio per i primi due di non necessitare dell'infusione per 90 min.

Questo vantaggio consente a reteplase e tenecteplase di poter essere somministrati in ambulanza—> mortalità cumulativi con pazienti affetti da trombolisi prima di arrivare in ospedale permette di ridurre tempo dell'intervento farmacologico salva più vite.

ANGIOPLASTICA CORONARIA

Oltre alla terapia fibrinolitica si ha intervento di rimozione meccanica dell'ostruzione del trono, **angioplastica coronaria.**

È un trattamento invasivo che vede l'inserimento di un catetere dall'arteria femorale che poi S con guida dell'ecografo giunge alla coronaria e alla sede dell'ostruzione.

Su questo catetere viene posizionato un palloncino che viene gonfiato dove si ha la placca; si ottiene una rimozione meccanica della placca e la riapertura del vaso.

Confrontando l'efficacia e la sicurezza tra la trombolisi e la angioplastica coronaria notiamo che per entrambe l'intervento di angioplastica coronaria dà un risultato migliore, anche un minor rischio di emorragia intracranica—>atteso, non si ha produzione di plasmina.

➔ Migliore sia per mortalità, infarto, ictus, sanguinamenti intracranici

Il limite dell'angioplastica consiste nel fatto di essere un intervento invasivo che va condotto in strutture ospedaliere specializzate di emodinamica con personale qualificato.

Fibrinolisi in ospedale utilizzata solo in casi rari.

Angioplastica coronaria è migliore anche della fibrinolisi che è condotta prima di arrivare in ospedale in termini di salvare vita.

Il maggior rischio associato alla angioplastica coronaria è quello di **restenosi**, riuclusione per iperplasia delle cellule muscolari lisce.

Per ovviare questo fenomeno di restenosi si utilizza lo stent, reticella di materiale inerte che viene posizionato dove c'era l'occlusione per mantenere pervio il vaso.

Si possono però formare stenosi all'esterno dalle aree dello stent, per cui oggi si utilizzano gli stent medicati per prevenire la formazione di stenosi, detti drug-eluting stent in quanto sono legati a farmaci anti proliferativi come Sirolimus e everolimus.

Confrontando angioplastica coronaria e angioplastica con posizionamento di stent vediamo che per quello che riguarda out come della mortalità e reinfarto sono paragonabili ma aggiunta dello stent previene la restenosi.

Prevenzione restenosi più efficace con lo stent medicato; mortalità non varia tra gruppi con stent o senza.

Ci sono poi altri farmaci come nitrati, ACE inibitori, β -bloccanti e bloccanti dei canali del calcio non diidropiridinici che vengono utilizzati come protettori d'organo.

Sono tutti efficaci nel ridurre la mortalità a BT con infarto del miocardio, il più efficace è cardedilod

Farmaci per il paziente alla dimissione

1. Terapia con statina, terapia cronica
2. Antiaggreganti
3. β -bloccanti
4. RAS bloccanti
5. Nitrato, solo se angina persiste