



# CARDIOPATIA ISCHEMICA





## INDICE

- 6** Fisiologia del circolo coronarico
- 11** Regolazione del circolo coronarico
- 13** Malattia coronarica (coronaropatia)
- 28** Cardiopatia ischemica
- 35** Terapia
- 40** Bibliografia



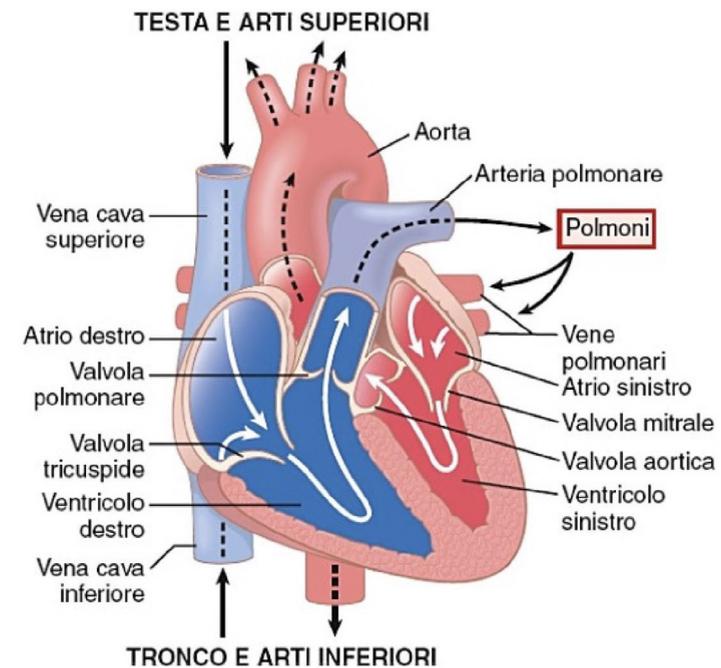
## FISIOLOGIA DEL CIRCOLO CORONARICO

Il cuore è un organo impari, cavo, di natura muscolare, localizzato nella cavità toracica in una zona centrale (mediastino), diviso in due metà, destra e sinistra, dalla presenza di un setto.

Ciascuna metà è divisa in due camere (atrio posteriormente e ventricolo anteriormente) dalla presenza di una valvola atrioventricolare; quindi, visto in sezione, il cuore presenta un totale di:

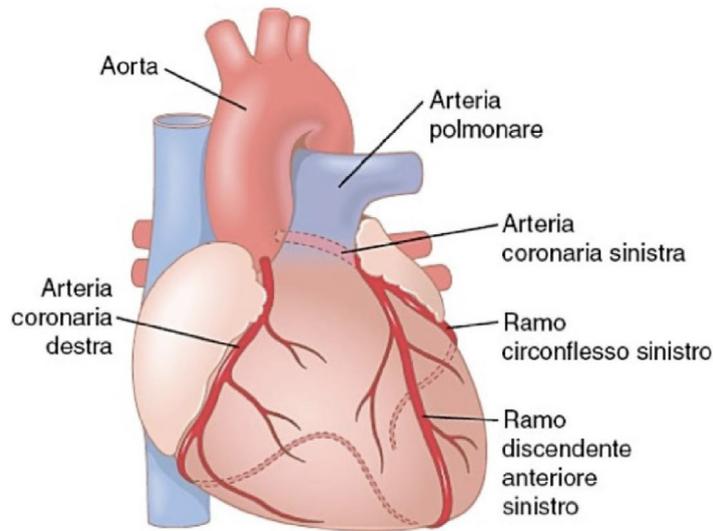
- ◆ **quattro cavità** (due atri che ricevono il sangue dalla circolazione, e due ventricoli che lo spingono nelle arterie);

• **Figura 1** Struttura del cuore e percorso del flusso sanguigno nelle camere e nelle valvole cardiache



Fonte: Guyton A, Hall JE, *Fisiologia Medica*, XIII edizione, Edra, Milano.

•Figura 2 Arterie coronarie



Fonte: Guyton A, Hall JE, *Fisiologia Medica*, XIII edizione, Edra, Milano.

- ◆ **due valvole atrioventricolari** (valvola tricuspide a destra e bicuspidale o mitrale a sinistra);
- ◆ **due valvole semilunari** alla base dell'arteria polmonare e dell'aorta.

Per vivere e per svolgere la propria funzione di pompa, il muscolo cardiaco ha bisogno del **continuo e ininterrotto apporto di sangue**, che riceve attraverso le **arterie coronarie** di destra e di sinistra, le quali prendono origine dall'aorta che si trova appena sopra la valvola aortica. Disposte superficialmente, nel solco esistente fra gli atri e i ventricoli, le arterie coronarie circondano il cuore in senso trasversale formando una corona attorno a esso. Da queste arterie dipartono numerosi vasi minori che formano una rete molto estesa in grado di fornire ossigeno e sostanze nutritive a tutto il muscolo cardiaco.

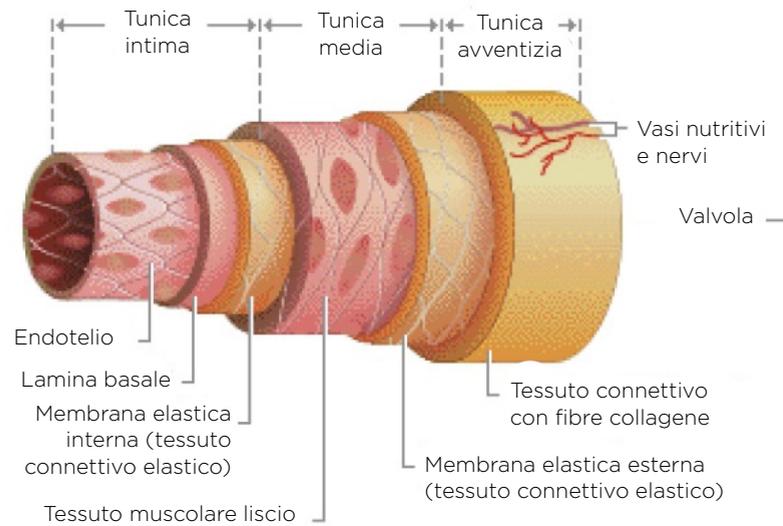
La parete delle arterie è costituita da tre tuniche relativamente ben definite:

1. La **tunica intima** rappresenta lo strato più interno dell'arteria. Il **rivestimento interno a contatto col sangue è costituito dall'endotelio**, tessuto epiteliale pavimentoso formato da un unico strato di cellule appiattite e distanziate tra loro in modo da formare una barriera imper-

meabile, che può diventare permeabile in conseguenza a diversi stimoli. Poiché il singolo strato di cellule endoteliali è l'unica barriera tra il sangue e i tessuti trombogenici sottostanti, **l'integrità dell'endotelio è di fondamentale importanza per il mantenimento delle caratteristiche strutturali e funzionali del vaso**. L'endotelio si appoggia sulla lamina basale, uno strato di tessuto connettivo lasso, costituito da collagene (che ha attività trombogenica), proteoglicani, elastina e altre glicoproteine della matrice. Oltre ad avere una funzione strutturale, l'endotelio funge da filtro per gli scambi vasi/interstizio sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Inoltre, ha un importante ruolo nel **regolare il tono vascolare, l'adesione di piastrine e leucociti, e la proliferazione delle cellule muscolari lisce**. Il rivestimento più esterno dell'intima è una struttura elastica (detta lamina elastica interna), non presente nei capillari, formata da uno strato fenestrato di fibre elastiche disperse e disposte in direzione longitudinale.

2. La **tunica media** (o strato muscolare), assente nei capillari, è **composta da un'alternanza di strati di cellule muscolari lisce e di fibre elastiche**, disposte su più strati concentrici, più o meno toniche a seconda del tipo di arteria. **Mentre le fibre elastiche prevalgono nelle grosse arterie, le fibre muscolari sono preminenti nelle arterie di medio e piccolo calibro**. La media è una tonaca poco vascularizzata, dove l'ossigeno e le sostanze nutritive necessarie al lavoro muscolare arrivano per diffusione dai vasi dell'avventizia. L'elasticità della tonaca media contribuisce alla propagazione dell'impulso sistolico del cuore, favorendo il flusso del sangue nel torrente circolatorio e smorzandone la natura pulsata. In condizioni fisiologiche, le cellule muscolari lisce contribuiscono a regolare l'attività motoria dei vasi, sono in grado di sintetizzare vari tipi di collagene, proteoamminoglicani ed elastina, e sono dotate di recettori per le LDL.
3. La **tunica avventizia** è lo **strato più esterno che avvolge i vasi arteriosi**. È formata da connettivo fibrillare e/o elastico con cellule di origine mesenchimale. Nelle arterie di notevole calibro (>7 mm), la tonaca avventizia è costituita da cellule (solitamente fibroцитi) e fibre di collagene frammiste a numerose fibre elastiche che, al limite della tonaca media, si addensano a costituire la **lamina elastica esterna**, una membrana elastica fenestrata simile alla lamina elastica interna. Nelle arterie di media

•Figura 3 Arteria



Fonte: Guyton A, Hall JE, *Fisiologia Medica*, XIII edizione, Edra, Milano.

grandezza (2,5-6 mm), la tonaca esterna è costituita da tessuto connettivo fibrillare a fasci intrecciati, misti a fibre elastiche (in queste arterie assume una parte predominante la parte elastica e muscolare della tonaca media). Nelle arterie di piccole dimensioni (<2,5 mm), la tonaca avventizia è poco rappresentata e nei vasi più fini è costituita solo da poche cellule allungate e disposte parallelamente all'asse del vaso. Capillari e precapillari non presentano una tonaca avventizia, ma solo rare cellule mesenchimali chiamate periciti dalla funzione ignota.

La **circolazione coronarica** è formata da un gruppo di vasi sanguigni che hanno l'importante compito di portare il sangue al muscolo cardiaco.

Le arterie coronarie sono due: la coronaria sinistra e la coronaria destra. La **coronaria sinistra** ha origine dall'aorta, appena sopra la valvola aortica, e si divide in due rami: l'arteria coronaria anteriore discendente sinistra, che decorre sulla parete anteriore del cuore, e l'arteria circonflessa, che si sviluppa lungo la parete laterale del ventricolo sinistro.

La **coronaria destra** nasce invece da uno spazio (detto seno destro di Valsalva) dell'aorta, decorre lungo il solco atrio-ventricolare destro e irrorava il ventricolo destro e, nella maggior parte dei casi, anche le pareti inferiore e posteriore del ventricolo sinistro.

La circolazione coronarica si completa con le **vene coronarie** che portano il sangue refluo nel seno coronarico, che a sua volta lo scarica nell'atrio destro.

Dal punto di vista funzionale i vasi del cuore sono quindi divisi in due grandi gruppi:

- ◆ **arterie coronarie**: portano sangue ricco di ossigeno dall'aorta al miocardio;
- ◆ **vene cardiache**: rimuovono il sangue deossigenato dal muscolo cardiaco.

L'**arteria coronaria sinistra**, situata circa un centimetro dopo il seno coronarico sinistro, raggiunge il solco coronarico e si divide in arteria interventricolare anteriore, detta anche arteria discendente anteriore, e arteria circonflessa.

La coronaria sinistra va a irrorare l'atrio sinistro, il ventricolo sinistro (la maggior parte e il margine ottuso), parte del ventricolo destro e la parte anteriore del setto; dopo la sua origine dal seno aortico sinistro, decorre in basso coperta dal tronco polmonare, dopo l'interventricolare.

L'**arteria coronaria destra** origina invece dal seno aortico destro e va in basso davanti al solco atrioventricolare, circonda il margine acuto e termina alla crux cordis. I suoi rami collaterali sono l'arteria infundibolare, i rami atriali, i rami ventricolari, i rami atrioventricolari, l'arteria del nodo atrioventricolare e l'arteria interventricolare posteriore.

La coronaria destra va a irrorare l'atrio destro, il ventricolo destro (maggior parte e margine acuto), la parte più posteriore del ventricolo sinistro e la parte posteriore del setto interventricolare.

Il sangue refluo dalle pareti del cuore è raccolto dalle **vene cardiache** le quali, largamente anastomizzate tra loro, confluiscono in massima parte in un grosso vaso, il seno coronario, che si apre nell'atrio destro.

Le vene cardiache (vena cardiaca magna, vena interventricolare posteriore e vena cardiaca parva) hanno quindi il compito di **drenare il sangue refluo portato al miocardio dalle arterie coronarie**. Tutte sfociano nel seno coronarico, situato sulla faccia inferiore del cuore, decorrendo nel solco coronarico, che origina a sinistra della croce del cuore per poi oltrepassarla e sfociare direttamente nell'atrio destro, tramite la valvola di Tebesio (o valvola del seno coronario).

## REGOLAZIONE DEL CIRCOLO CORONARICO

I vasi arteriosi coronarici possono essere divisi in due compartimenti principali:

- ◆ **vasi di conduttanza**, che comprendono i grossi rami epicardici e le loro diramazioni principali;
- ◆ **vasi di resistenza**, che comprendono le prearteriole e le arteriole.

I vasi di conduttanza, che hanno un diametro maggiore di 500  $\mu\text{m}$ , non offrono un'apprezzabile resistenza al flusso ematico, mentre i vasi di resistenza determinano una marcata caduta della pressione di perfusione lungo il loro decorso.

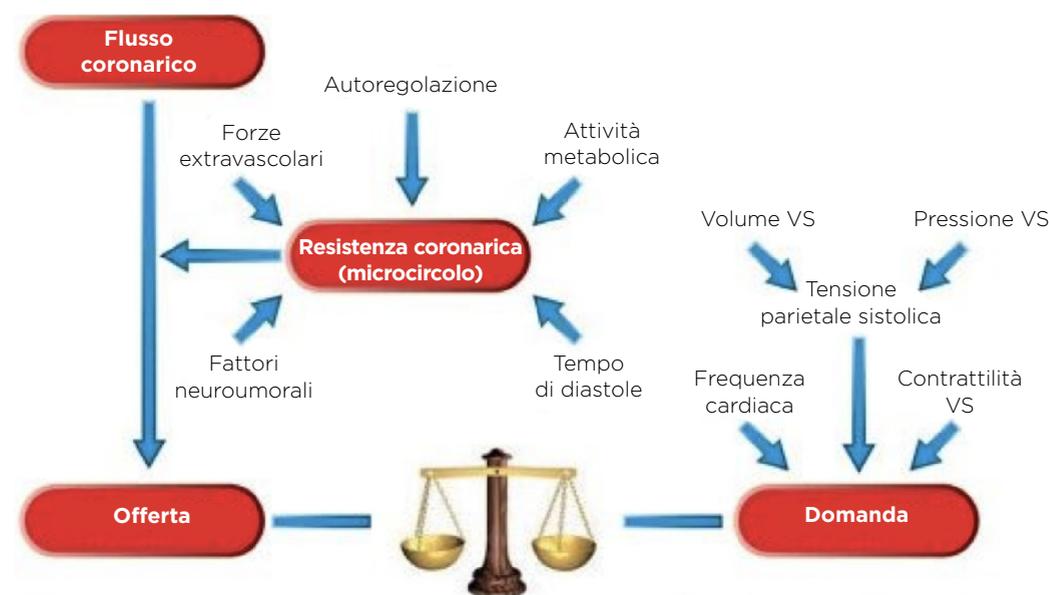
Le **prearteriole**, di diametro compreso tra 100-500  $\mu\text{m}$ , sono la **sede dell'autoregolazione del flusso coronarico**, che consente di mantenere il flusso coronarico costante al variare della pressione aortica. Infatti, le prearteriole si costringono quando la pressione aortica aumenta e si dilatano quando si riduce, così da mantenere costante il flusso. Il loro tono è inoltre influenzato da diversi meccanismi neuroumorali ed endotelio-mediati.

Le **arteriole** hanno un diametro inferiore a 100  $\mu\text{m}$  e rappresentano la **sede della regolazione metabolica del flusso coronarico**, dilatandosi quando il consumo miocardico di ossigeno aumenta e costringendosi quando si riduce. Anche il tono arteriolare è influenzato da fattori neuroumorali.

Come in ogni letto vascolare, il flusso coronarico è regolato da fattori emodinamici, anatomici, idraulici, meccanici e metabolici ma, in condizioni di riposo, rappresenta essenzialmente il risultato di due fattori opposti, la pressione di perfusione (che riflette la pressione arteriosa) e la resistenza coronarica (che deriva dall'interazione tra forze vascolari, miocardiche ed emodinamiche).

In condizioni basali, l'estrazione di ossigeno da parte dei miocardiociti è molto alta (circa 70%), ne consegue che se la domanda metabolica aumenta l'unico meccanismo per aumentare l'apporto di ossigeno è rappresentato da un proporzionale incremento del flusso coronarico, che si attua attraverso la vasodilatazione del distretto coronarico arteriolare.

•Figura 4 Flusso coronarico



Fonte: Rugarli C. *Medicina interna sistematica*, VII edizione, Edra-Masson, Milano.

La capacità di incremento massimo del flusso, rispetto al basale, in risposta a uno stimolo metabolico è definita **riserva coronarica**. I fattori che regolano il circolo coronarico sono molteplici e complessi ma il più rilevante è certamente rappresentato dalla richiesta metabolica del muscolo cardiaco.

Altri elementi che contribuiscono alla regolazione del circolo coronarico sono l'innervazione coronarica, alcune sostanze vasoattive circolanti e le sostanze vasoattive sintetizzate dall'endotelio, in particolare l'ossido nitrico.

## MALATTIA CORONARICA (CORONAROPATIA)

Quando le arterie coronariche vengono colpite o danneggiate, il risultato è la malattia coronarica, che rappresenta la principale causa di morte nei paesi ad alto tenore di vita, nonché uno dei principali problemi di salute pubblica a livello mondiale.

È una condizione in cui **si verifica una stenosi (restringimento) o un'occlusione delle arterie coronarie in grado di ridurre o interrompere completamente l'apporto di sangue al cuore**. Le conseguenze possono essere l'angina pectoris, l'infarto cardiaco o addirittura l'arresto cardiocircolatorio.

La **malattia coronarica è solitamente dovuta ad aterosclerosi coronarica**, meno di frequente allo spasmo coronarico (un aumento del tono vascolare, transitorio e focale, che restringe il lume e riduce il flusso ematico in maniera notevole; da ciò può derivare un'ischemia sintomatica detta angina variante). Fra le cause rare vi sono invece l'embolia, la dissezione o l'aneurisma delle coronarie e la vasculite.

L'aterosclerosi coronarica può manifestarsi nei diversi vasi, ma generalmente si verifica nei punti di turbolenza, come ad esempio nelle biforcazioni vasali. Man mano che la placca ateromasica (ateroma) cresce, il lume arterioso si restringe progressivamente, con conseguente ischemia. A volte, la placca ateromasica si rompe o si frammenta, esponendo collagene e altro materiale trombogeno, che attiva le piastrine e la cascata della coagulazione, causando la trombosi acuta che interrompe il flusso ematico coronarico e provoca un certo grado di ischemia miocardica.

Le conseguenze dell'ischemia acuta, indicate nel loro insieme come sindromi coronariche acute, dipendono dalla localizzazione e dal grado dell'ostruzione e vanno dall'angina instabile all'infarto transmurale, alla morte improvvisa.

### Aterosclerosi

L'aterosclerosi è una **malattia infiammatoria cronica delle arterie di grande e medio calibro caratterizzata dalla deposizione di lipidi nel contesto dell'intima, a livello di grossi e medi vasi arteriosi, con localiz-**

### •Tabella 1 Fattori di rischio cardiovascolare

Modificabili	Non modificabili
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fattori di rischio tradizionali<ul style="list-style-type: none"><li>- Elevati livelli ematici di colesterolo LDL</li><li>- Bassi livelli ematici di colesterolo HDL*</li><li>- Ipertensione arteriosa</li><li>- Fumo di sigaretta</li><li>- Diabete mellito</li><li>- Obesità</li></ul></li><li>• Fattori di rischio emergenti<ul style="list-style-type: none"><li>- Marcatori dell'infiammazione</li><li>- Omocisteina</li><li>- Lipoproteina (a)</li><li>- Fattori della coagulazione</li><li>- Fattori psicosociali</li></ul></li><li>• Fattori protettivi<ul style="list-style-type: none"><li>- Dieta ricca di frutta e verdura</li><li>- Moderata assunzione di alcol</li><li>- Attività fisica regolare</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Età</li><li>• Sesso</li><li>• Storia familiare precoce di cardiopatia ischemica in parenti di primo grado<ul style="list-style-type: none"><li>- &lt; 55 anni se di sesso maschile</li><li>- &lt; 65 anni se di sesso femminile</li></ul></li></ul>

I vari fattori di rischio interagiscono, pertanto il rischio cardiovascolare globale di un individuo non è dato dalle semplice somma dei singoli fattori di rischio.

\* Il colesterolo HDL  $\geq 60$  mg/dL conta come fattore di rischio "negativo"; la sua presenza rimuove un fattore di rischio dalla conta totale.

HDL= High-Density Lipoprotein; LDL= Low-Density Lipoprotein

Fonte: Rugarli C. *Medicina interna sistematica*, VII edizione, Edra-Masson, Milano.

**zazione prevalentemente focale**. Le sedi maggiormente colpite dalla malattia sono rappresentate dall'aorta e dai suoi rami principali, dai vasi del circolo cerebrale e degli arti inferiori, ma soprattutto dalle arterie coronarie, dove **l'affezione condiziona lo svilupparsi di cardiopatia ischemica**. La lesione anatomo-patologica fondamentale dell'aterosclerosi è rappresentata dall'**ateroma o placca aterosclerotica**, una deposizione rilevata, focale, fibroadiposa della parete arteriosa. L'ateroma è costituito da un centro, o core, composto prevalentemente da lipidi e matrice extracellulare, ma anche da una componente cellulare (cellule muscolari lisce, macrofagi, linfociti). Un cappuccio fibroso riveste il core lipidico e lo separa dal sangue circolante.

In Italia, le malattie cardiovascolari sono responsabili del 45-50% della mortalità globale e la sola cardiopatia ischemica è causa del 35% dei decessi dovuti a malattie cardiovascolari, con un numero di decessi annui pari a circa 130.000. L'incidenza d'infarto miocardico è di circa 120.000

nuovi casi per anno. La prevalenza della cardiopatia ischemica nella popolazione italiana è meno nota, ma si stima che sia intorno al 4%, quindi in Italia vivono più di 2.000.000 di soggetti affetti da cardiopatia ischemica nelle sue varie forme.

Le malattie cardiovascolari riconoscono un'**eziologia multifattoriale**, essendo causate da molteplici fattori di rischio che aumentano la probabilità di insorgenza della malattia. L'identificazione dei fattori di rischio è emersa da numerosi studi clinici ed epidemiologici, come ad esempio il *Framingham Heart Study* che è stato il primo trial a stabilire che ipercolesterolemia, fumo, ipertensione, diabete, età e sesso possono predire il rischio cardiovascolare, definendo così il concetto di fattori di rischio per le malattie cardiovascolari.

I **fattori di rischio cardiovascolare** rientrano in due categorie:

- ◆ **modificabili** (colesterolo LDL, ipertensione, stile di vita, trattamento farmacologico);
- ◆ **non modificabili** (sesso, età, familiarità per le malattie cardiovascolari).

Numerosi studi hanno inoltre determinato che il **colesterolo LDL** non è un semplice fattore di rischio ma un vero e proprio **stimolo aterogeno** che contribuisce a determinare la progressiva formazione delle placche aterosclerotiche.

### Patogenesi dell'aterosclerosi

Tutti i fattori di rischio, in particolare dislipidemia, ipertensione arteriosa, fumo e diabete, determinano, con vari meccanismi, un'alterazione della funzione endoteliale seguita da una complessa serie di eventi che portano alla formazione della placca aterosclerotica.

#### • Danno endoteliale

Le cellule endoteliali **regolano in maniera attiva il tono vasale** e agiscono in seguito a condizioni fisiologiche o patologiche, rispondendo a forze meccaniche, quali lo *shear stress*, cioè quella forza di scivolamento tangenziale generata dal flusso ematico sulla parete endoteliale, e i mediatori neuro-ormonali, con il rilascio di fattori e conseguente rilascio o contrattura della parete.

In condizioni fisiologiche, **l'endotelio ha proprietà vasodilatatrici e antitrombotiche e regola la permeabilità vascolare**. L'azione sinergica dei

fattori endoteliali consente il normale mantenimento del tono vascolare e la fluidità del sangue, limitando contemporaneamente il danno infiammatorio del vaso e la proliferazione delle cellule muscolari lisce.

Le cellule endoteliali producono infatti vasodilatatori come l'**ossido nitrico** (NO) e vasocostrittori come l'**endotelina** e l'**angiotensina**, e sostanze antitrombotiche, come lo stesso NO e la **prostaciclina**, che in aggiunta alle loro proprietà vasodilatatrici limitano l'attivazione e l'aggregazione piastrinica. Quindi, i vasodilatatori e i vasocostrittori di origine endoteliale rispettivamente inibiscono e attivano meccanismi rilevanti quali l'aggregazione piastrinica, l'adesione dei monociti, la proliferazione e migrazione delle cellule muscolari lisce vasali, l'espressione di molecole di adesione, il rimodellamento vasale, tutti implicati nella genesi e nell'evoluzione dei processi aterosclerotico e trombotico.

La prima delle funzioni endoteliali a essere scoperta è stata la **regolazione del tono vasale** che si realizza soprattutto attraverso la produzione di NO, a opera dell'enzima NO-sintetasi (NOS) di cui esistono tre diverse isoforme: la NOS endoteliale (eNOS), la NOS inducibile (iNOS), la NOS neuronale (nNOS).

La eNOS è espressa a livello endoteliale, in particolare nei vasi coronarici ed endocardici, nonché nei cardiomiociti e nelle cellule dei nodi seno-atriale e atrio-ventricolare. Il nesso biologico tra disfunzione endoteliale e aterosclerosi sembra essere costituito proprio da una diminuita biodisponibilità di NO a livello arterioso, che predispone a un'aumentata adesione di leucociti e piastrine, alla vasocostrizione e alla proliferazione delle cellule muscolari lisce.

In condizioni patologiche, l'endotelio cambia le sue caratteristiche diventando suscettibile al danno, promuovendo infiammazione e trombosi, perdendo il controllo attivo della permeabilità vascolare e la non adesività della superficie ai leucociti circolanti (*primum movens* della formazione della placca aterosclerotica) e favorendo infine la vasocostrizione. Le cellule endoteliali producono anche sostanze ad azione vasocostrittrice in presenza di patologie o di fattori di rischio cardiovascolare, quali il trombossano A2 (TxA2) e le prostaglandine, che, oltre a provocare vasocostrizione, riducono la biodisponibilità di NO distruggendolo.

**La disfunzione endoteliale, che caratterizza la malattia aterosclerotica, è causata principalmente da una ridotta biodisponibilità di NO.**

Quindi, in condizioni patologiche l'endotelio ha una ridotta disponibilità dei fattori vasodilatatori, in particolar modo di NO, e un'aumentata produzione dei fattori vasocostrittori, processi che sinergicamente portano a una vasodilatazione compromessa endotelio-dipendente.

È evidente quindi che la normale funzione endoteliale gioca un ruolo centrale nell'omeostasi vascolare; in particolare la produzione dell'ossido nitrico e delle numerose sostanze di derivazione endoteliale costituisce un complesso sistema protettivo della parete vascolare nei confronti dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare che, qualora sovvertito, conduce allo sviluppo di aterosclerosi e trombosi.

La diminuita produzione di NO altera non solo la regolazione del tono vasomotore, ma anche quei molteplici meccanismi che controllano la produzione di fattori pro- e anti-aterogeni. Un tale squilibrio determina la prevalenza di sostanze, quali l'endotelina I e l'angiotensina II, che favoriscono l'attivazione dei processi di danno endoteliale.

#### • LDL

La relazione esistente tra ipercolesterolemia e aterosclerosi è nota da tempo e sono numerose anche le evidenze sperimentali che hanno dimostrato la stretta correlazione tra profilo lipidico e disfunzione endoteliale. Negli ultimi anni, l'ipercolesterolemia è stata costantemente associata alla disfunzione endoteliale e tutt'oggi rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio per lo sviluppo dell'aterosclerosi.

Come descritto precedentemente, la disfunzione endoteliale è uno stato patologico dell'endotelio caratterizzato da una riduzione della biodisponibilità di vasodilatatori, essenzialmente di NO, che porta a una ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente, nonché a un dissesto nel metabolismo e nella funzione della parete vascolare.

**Il *primum movens* dell'aterogenesi è quindi rappresentato dal danno endoteliale.** Stress meccanici legati ad aumenti pressori, alterazioni regionali di flusso, stimoli tossici come il fumo, l'ipercolesterolemia e l'omocisteina, l'azione lesiva di virus, tossine esogene o immunocomplessi, agiscono alterando funzionalmente e strutturalmente l'endotelio vascolare. Qualunque sia lo stimolo, l'endotelio risponde producendo molecole d'adesione e segnali chemiotattici per monociti e linfociti T, **incrementando la propria permeabilità a lipidi e proteine plasmatiche e ridu-**

**cendo la propria attività antitrombotica.** L'aumentata permeabilità endoteliale comporta l'**infiltrazione delle LDL nella parete arteriosa a livello dell'intima**, dove restano intrappolate andando incontro a modificazioni chimiche ossidative. Si assiste quindi, nell'intima delle arterie, a una **modificazione** (aggregazione, ossidazione e/o glicosilazione) **delle lipoproteine a bassa densità (LDL)** che si accumulano. Questo fenomeno è favorito non solo dall'aumento di permeabilità dell'endotelio, anatomicamente o funzionalmente danneggiato, ma anche dal legame che le lipoproteine stabiliscono con la matrice extracellulare dell'intima.

I grassi del sangue e in particolare il colesterolo sono trasportati nel flusso ematico dalle LDL, che non solo cedono continuamente lipidi ai tessuti, ma sono sottoposte a un numero elevatissimo di processi ossidativi. L'ossidazione delle LDL è dovuta a enzimi e metaboliti ossidanti prodotti dalle cellule della parete arteriosa, soprattutto dai monociti-macrofagi reclutati nell'intima in conseguenza del danno endoteliale a varia eziologia. Quando le **LDL divengono ossidate**, subiscono modificazioni che le rendono citotossiche nei confronti delle cellule endoteliali poiché **favoriscono l'aumento della permeabilità dell'endotelio vascolare ad alcuni elementi corpuscolati del sangue circolante come monociti e linfociti T**, i quali migrano così all'interno della parete arteriosa. L'endotelio, inoltre, reagisce con una serie di eventi che scatenano una **risposta infiammatoria** implicata in tutte le fasi del processo aterosclerotico; in altri termini, l'infiammazione ha un ruolo di primo piano per lo sviluppo della placca, per la sua progressione e per la sua vulnerabilità.

In risposta al danno indotto dagli stimoli aterogeni come le LDL ossidate e le alterazioni del flusso sanguigno, le **cellule endoteliali si attivano esprimendo molecole di adesione** (VCAM-1, ICAM-1) sulla loro superficie e producendo mediatori chemiotattici. L'effetto chemiotattico delle LDL ossidate richiama i macrofagi che penetrano nell'intima per diapedesi tra le giunzioni endoteliali. Successivamente, iniziano ad assorbire lipidi trasformandosi così in **cellule schiumose** (foam cell) che caratterizzano le **strie lipidiche** (fatty streaks), tipiche delle lesioni iniziali. Anche le **piastrine vengono catturate dall'endotelio** in quanto le glicoproteine piastriniche Ib e IIb/IIIa si legano a molecole di superficie espresse dalle cellule endoteliali.

Le cellule schiumose si moltiplicano grazie all'azione dell'IL-3 e del fatto-

re stimolante la crescita dei macrofagi. A questo punto, per **l'evoluzione della stria lipidica a placca**, è necessario l'accumulo di matrice extracellulare da parte delle cellule muscolari lisce.

#### • Cellule muscolari lisce

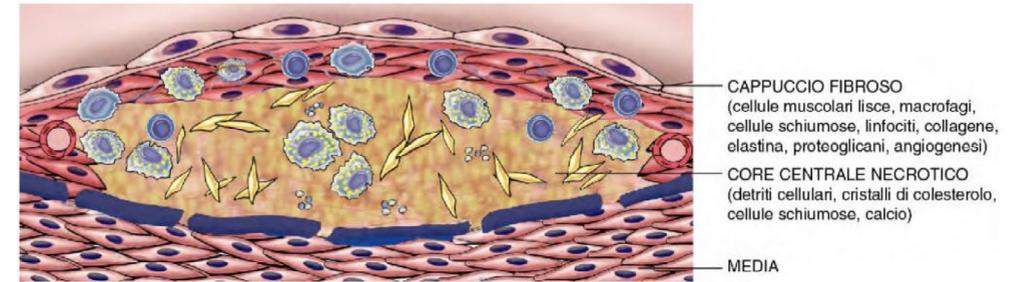
Rappresentano un altro tipo cellulare che viene **reclutato nelle placche aterosclerotiche iniziali**. I macrofagi mononucleati sono in grado di stimolare la migrazione verso l'intima e la **proliferazione delle cellule muscolari lisce** della tonaca media attraverso il **rilascio di citochine**. L'interleuchina 1 (IL-1) e il tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) costituiscono esempi di molecole in grado di indurre la produzione locale di fattori di crescita, inclusi il fattore di crescita di derivazione piastrinica (platelet-derived growth factor, PDGF) e il fattore di crescita per i fibroblasti (fibroblast growth factor, FGF). Il PDGF sintetizzato da piastrine, macrofagi e cellule endoteliali attivate può stimolare la migrazione delle cellule muscolari lisce – normalmente residenti nella tunica media – verso l'intima e indurre la proliferazione sia di queste che di quelle normalmente residenti nell'intima.

Inoltre, il transforming growth factor b (TGFb) stimola potentemente la **produzione di collagene interstiziale** da parte delle cellule muscolari lisce, mentre altre citochine – come l'interferone g rilasciato dalle cellule T attivate nelle lesioni – limitano la sua sintesi. Le cellule muscolari lisce della parete vascolare e le cellule endoteliali non solo rispondono a queste citochine, ma ne producono a loro volta (IL-1 e IL-6) amplificando così la **cascata infiammatoria** che ha luogo nella placca aterosclerotica.

Nell'insieme queste alterazioni della funzione delle cellule muscolari lisce, stimulate dai mediatori sopracitati, possono condurre alla **trasformazione della stria lipidica in una lesione fibroadiposa**, ricca di cellule muscolari lisce a matrice extracellulare. La fibrosi è un fattore stabilizzante la lesione poiché crea una **capsula (cappuccio fibroso) intorno al core lipidico** rendendo la placca più resistente alla rottura. Però, se la proliferazione delle cellule muscolari lisce continua, unitamente alla formazione di altro tessuto fibroso, può verificarsi un restringimento significativo del lume vasale (stenosi).

La **calcificazione** è un altro fenomeno che spesso caratterizza le placche di tipo avanzato che si verifica sia sui residui delle cellule morte che sui

•Figura 5 Fibrosi



Fonte: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins. Fondamenti di patologia e di fisiopatologia*, IX edizione, Masson, Milano.

lipidi extracellulari. Alcune sottopopolazioni di cellule muscolari lisce, infatti, sono in grado di promuovere la calcificazione attraverso un'aumentata secrezione di citochine, incrementando la produzione di proteine specializzate nel sequestro di calcio come le proteine morfogenetiche del tessuto osseo.

Nelle strie lipidiche avanzate e nelle lesioni fibroadipose iniziali possono verificarsi microscopiche interruzioni nell'integrità endoteliale che espongono **zone di denudazione endoteliale**, in cui si ha un'esposizione della matrice extracellulare altamente trombogena della sottostante membrana basale, dove si possono formare **microtrombi piastrinici**, la maggior parte dei quali probabilmente si dissolve senza dar luogo a manifestazioni cliniche attraverso un processo di fibrinolisi locale e riparazione dell'endotelio. Qualora però non si risolvessero contribuirebbero alla progressione della lesione stimolando le funzioni profibrotiche delle cellule muscolari lisce, facendo sì che le **dimensioni del trombo aumentino** fino a occludere il lume del vaso, riducendo il flusso del sangue e causando ipossia.

#### • Ruolo dell'immunità acquisita

Negli ultimi anni è stato approfondito il ruolo della risposta immunitaria nella genesi e soprattutto nell'evoluzione della placca aterosclerotica. Questa sembra infatti in grado, attraverso la mediazione dei fenomeni infiammatori, di influenzare la stabilità dell'ateroma.

L'aterosclerosi rappresenta infatti un esempio specifico di risposta infiam-

matoria cronica associata a dislipidemia e ad altri fattori di rischio cardiovascolare. In accordo con questa definizione, la **placca ateromasica presenta una componente cellulare immunitaria predominante**, fatta di macrofagi, cellule dell'immunità adattativa, cellule muscolari lisce e componenti della matrice, che determinano la progressione della patologia. Il sistema immunitario – immunità innata e immunità adattativa – è riconosciuto come componente essenziale per il processo patologico.

## IN SINTESI

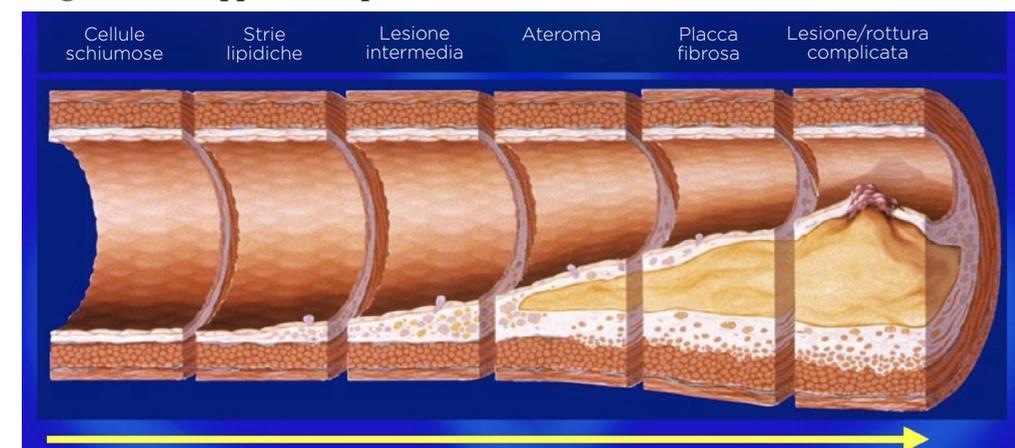
1. La **disfunzione endoteliale** è seguita dall'adesione e migrazione di monociti e linfociti T nell'intima in risposta all'espressione sulla superficie endoteliale di molecole adesive (selettine, VCAM-1, ICAM-1).
2. I **macrofagi** fagocitano le LDL infiltrate e ossidate nell'intima e si trasformano nelle **cellule schiumose**, che caratterizzano le strie lipidiche.
3. La **secrezione di citochine e di fattori della crescita** induce la migrazione delle cellule muscolari lisce dalla media nell'intima, dove proliferano e sintetizzano matrice extracellulare, determinando la **trasformazione delle strie lipidiche** nelle lesioni avanzate.
4. Si ha una **proliferazione del muscolo liscio e la conseguente deposizione di collagene e lipidi extracellulari**. Alla crescita delle lesioni può contribuire l'adesione di piastrine all'intima denudata e il formarsi di trombi conseguenti alla erosione/ulcerazione delle placche.

## Evoluzione della placca aterosclerotica

Lo sviluppo di una placca aterosclerotica e la sua evoluzione verso l'occlusione del vaso sono legati alla **persistenza dello stimolo aterogeno** e si verificano attraverso tappe che condizionano e caratterizzano le manifestazioni cliniche.

Le singole placche hanno quindi destini diversi e soltanto alcune evolvono in direzione tale da produrre eventi clinici.

•**Figura 6** Sviluppo di una placca aterosclerotica



Fonte: Stary HC, Chandler AB, Glagov S et al. *A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis*, American Heart Association. Special report. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14: 840-856.

L'American Heart Association (AHA) ha definito un sistema di stadiazione della placca aterosclerotica basato su un'analisi istologica della placca nel punto di massima estensione. Le lesioni I-III sono precursori silenti delle lesioni avanzate IV-VI:

- ◆ **Stadio I (lesione iniziale)**: nello stadio molto iniziale la placca contiene una **quantità di lipoproteine aterogene sufficiente a stimolare il progressivo accumulo di macrofagi e la sporadica comparsa di macrofagi schiumosi**. Tali cambiamenti sono più marcati in arterie che mostrano allo stesso tempo fenomeni adattativi a livello dell'intima che si ispessisce. Questi fenomeni sono praticamente presenti in tutti gli esseri umani, non riducono il lume vascolare e possono essere

interpretati come fenomeni adattativi alle forze meccaniche locali.

- ◆ **Stadio II (stria lipidica)**: questo tipo di placca consiste in **strati di macrofagi schiumosi e cellule muscolari lisce cariche di lipidi**. Questo tipo di lesione, definita **stria lipidica**, è correlata alle concentrazioni plasmatiche di colesterolo ed è facilmente regredibile.
- ◆ **Stadio III (preateroma)**: la definizione “lesione di tipo III” si applica esclusivamente a quelle lesioni che fanno da ponte tra le lesioni di tipo II e gli ateromi. È nota anche come **lesione intermedia, transizionale o pre-ateroma**, ed è tipica degli adulti in giovane età. Le sue peculiari caratteristiche istologiche, oltre alle **cellule schiumose**, sono anche delle **goccioline lipidiche extracellulari** che si accumulano tra gli strati delle cellule muscolari lisce, nell’ispessimento intimale adattativo; sono identiche alle goccioline extracellulari che si trovano disperse in piccole quantità in alcune lesioni di tipo II.
- ◆ **Stadio IV (ateroma)**: nelle lesioni di tipo IV si ha un **fitto accumulo di lipidi extracellulari** che occupa un’ampia ma ben definita regione dell’intima; questo tipo di accumulo è noto come **core lipidico**. La lesione di tipo IV è conosciuta anche come **ateroma** ed è la prima lesione di tipo avanzato a causa della grave disorganizzazione dell’intima causata dal core lipidico. Questo caratteristico core lipidico sembra svilupparsi da un incremento e dalla conseguente confluenza di piccoli gruppi isolati di lipidi extracellulari che caratterizzano la lesione di tipo III.
- ◆ **Stadio V (fibroateroma)**: è caratterizzato dalla **formazione di nuovo tessuto connettivo fibroso**. Quando questo tessuto fa parte di una lesione con un nucleo lipidico (tipo IV) questo tipo di morfologia viene indicato come **fibroateroma** o lesione di tipo Va; una lesione di tipo V in cui il core lipidico e altre parti della lesione sono **calcificati** può essere indicata come lesione di tipo Vb; se il nucleo lipidico è assente e anche la quantità lipidica in generale è minima si parla di lesione di tipo Vc.
- ◆ **Stadio VI (lesioni complicate)**: la morbilità e la mortalità per aterosclerosi sono in gran parte dovute a lesioni di tipo IV e di tipo V in cui si sono sviluppati **ematomi o emorragie e depositi trombotici**; una lesione di tipo IV o V con una o più di queste caratteristiche può essere classificata come lesione di tipo VI (o lesioni complesse). Si distinguono nei seguenti sottotipi: la lesione di tipo VIa è caratterizzata

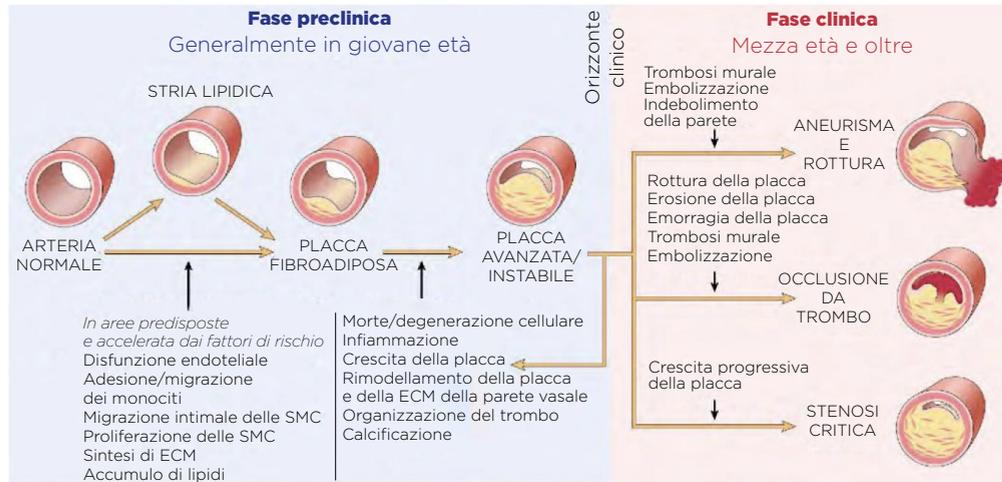
da **ulcerazioni della superficie endoteliale**; quella di tipo VIb dalla presenza di **ematoma o emorragia nei vasi interni alla lesione**; nella lesione di tipo VIc si ha **presenza di trombi**; infine, la lesione di tipo VIabc presenta tutte le caratteristiche.

• **Tabella 2** Sistema di stadiazione della placca aterosclerotica (AHA)

Nomenclatura e principali caratteristiche istologiche	Sequenza in progressione	Principale meccanismo di crescita	Inizio del processo patogenico	Correlazioni cliniche
<b>Lesioni di tipo I</b> (macchia lipidica). Macrofagi isolati, cellule schiumose		Crescita dovuta prevalentemente all'accumulo lipidico	Dal primo decennio di vita	Clinicamente silente
<b>Lesioni di tipo II</b> (stria lipidica). Come la lesione di tipo I, ma a carattere confluyente				
<b>Lesioni di tipo III</b> (intermedia). Come la lesione di tipo II, ma con una piccola quota di lipidi extracellulari				
<b>Lesioni di tipo IV</b> (ateroma). Come la lesione di tipo II, ma con la formazione di un core lipidico centrale		Dal quarto decennio di vita	Migrazione, proliferazione e trasformazione fenotipica delle fibrocellule muscolari lisce con deposizione di matrice e collagene	Clinicamente silente o manifesto
<b>Lesioni di tipo V</b> (placca fibroateromasica). Il core lipidico è più ampio ed è demarcato da un cappuccio fibroso; ai bordi dell'ateroma (spalla) c'è la componente cellulare (macrofagi schiumosi, mononucleati, rare cellule giganti, vasi neoformati, macrofagi pigmentiferi)				
<b>Lesioni di tipo VI</b> (complicata). Come la lesione di tipo V, ma con soluzione di continuo (fessurazione, frattura, rottura, ulcerazione) del cappuccio fibroso			Trombosi intraplacca	

Fonte: D'Amati G, Della Rocca C. Gallo d'Amati. Anatomia Patologica. La sistematica. II ed., Edra, Milano.

•**Figura 7** Storia naturale, quadro istologico, patogenesi e quadro clinico dell'aterosclerosi



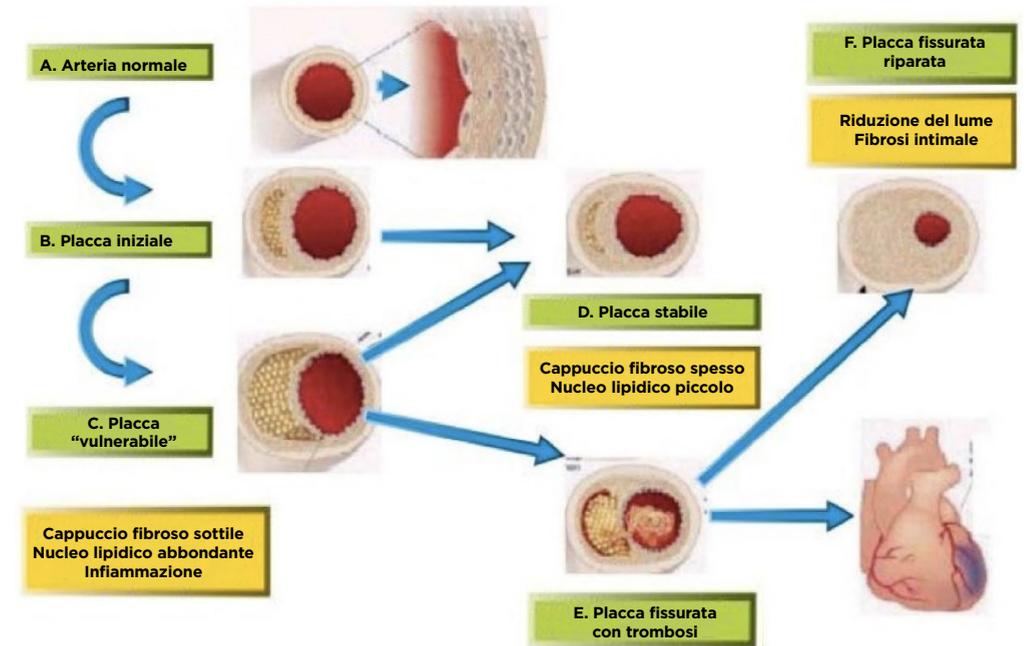
Fonte: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins. *Fondamenti di patologia e di fisiopatologia*, IX edizione, Masson, Milano.

Fino a quando la placca non copre più del 40% circa della circonferenza della lamina elastica interna non comincia a invadere il lume dell'arteria; quindi, per la maggior parte della sua evoluzione l'ateroma non determina una stenosi che possa limitare il flusso ematico. Le **stenosi occludenti** sono invece la caratteristica della fase tardiva dell'evoluzione della placca. Gli eventi clinici sono diversi a seconda che l'occlusione del vaso sia parziale, con riduzione del flusso ematico, o totale, con blocco completo del flusso. Gli effetti della riduzione dell'afflusso di sangue ai tessuti sono più o meno gravi a seconda che l'apporto di ossigeno sia assente o ridotto.

La riduzione del flusso ematico nelle arterie coronarie determina solitamente angina pectoris e, in caso di occlusione totale, causa eventi acuti come l'infarto del miocardio. Gli eventi corrispondenti, in caso di aterosclerosi delle arterie del sistema nervoso centrale, sono l'ischemia cerebrale transitoria (TIA) e l'ictus.

Il **destino di una lesione ateromasica è imprevedibile** potendo condurre, da un lato, a una placca "stabilizzata" con lume arterioso preservato che non dà manifestazioni cliniche, oppure, dall'altro lato, a una placca fissurata con trombosi occlusiva e conseguente infarto del miocardico acuto.

•**Figura 8** Storia naturale di una lesione aterosclerotica coronarica



Fonte: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins. *Fondamenti di patologia e di fisiopatologia*, IX edizione, Masson, Milano.

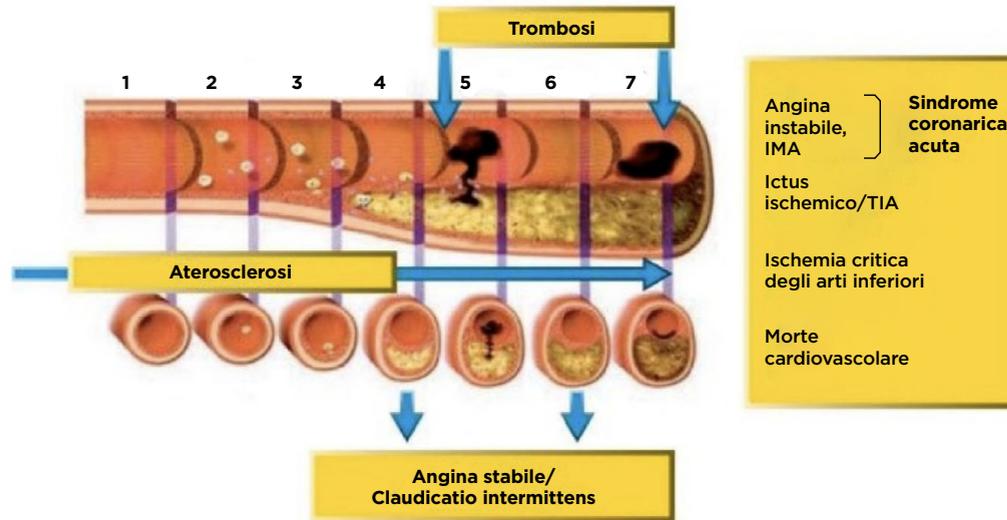
La placca fibrosa è essenzialmente una lesione stabile, mentre quella ricca in lipidi ha una elevata suscettibilità alla rottura. Da ciò il concetto di **vulnerabilità** della placca, intesa come qualità distintiva della placca destinata alla complicanza rispetto alle altre definite **stabili**. Inoltre, è importante sottolineare che anche se la stria lipidica solitamente precede lo sviluppo di una placca aterosclerotica in stadio avanzato, **non tutte le strie lipidiche progrediscono in ateroma**.

Le manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi sono dovute principalmente alla **complicazione della lesione per trombosi** in seguito a tre eventi: l'ulcerazione della superficie endoteliale, la rottura della capsula fibrosa o l'emorragia dei microvasi interni alla lesione.

Nelle placche di stadio avanzato possono verificarsi rotture sia dello strato endoteliale che della capsula fibrosa. In corrispondenza di zone di denudazione limitata dell'endotelio si possono formare microtrombi ricchi di piastrine che possono occludere il lume del vaso, riducendo il flusso del

## CARDIOPATIA ISCHEMICA

•**Figura 9** Inizio, progressione, complicanze di una placca aterosclerotica e manifestazioni cliniche



Fonte: Rugarli C. *Medicina interna sistematica*, VII edizione, Edra-Masson, Milano.

sangue e causando ipossia. La **rottura dell'involucro fibroso** della placca causa invece l'esposizione del core lipidico interno e la formazione di trombi di grandi dimensioni, e questa è la causa principale degli eventi acuti.

Gli eventi trombotici possono verificarsi anche in seguito a **emorragia intraplacca**. Infatti, man mano che la lesione avanza, si sviluppano in abbondanza plessi di microvasi per fornire nutrimento alle cellule della lesione.

La cardiopatia ischemica, patologia che racchiude tutte le condizioni in cui si verifica un **insufficiente apporto di sangue e di ossigeno al muscolo cardiaco**, è la più importante manifestazione clinica dell'aterosclerosi, sia in termini di incidenza che di mortalità.

Il termine cardiopatia ischemica raggruppa una serie di quadri clinici che hanno in comune lo **sviluppo di una ischemia miocardica**, ossia di una sofferenza o di un danno alle cellule miocardiche **conseguente ad un insufficiente apporto di ossigeno rispetto alle richieste metaboliche**. L'ischemia causa importanti alterazioni miocardiche che si presentano di solito secondo una sequenza temporale tipica, nota come cascata ischemica, che coinvolge in breve tempo dapprima l'attività metabolica, poi quella meccanica e poi quella elettrica, e infine può comparire, ma non sempre, il dolore ischemico cardiaco. Un'ischemia sufficientemente prolungata, oltre 20-30 minuti, è in grado di determinare la necrosi delle cellule miocardiche, configurando il quadro clinico dell'infarto miocardico acuto.

L'**aterosclerosi** è la **causa più frequente di cardiopatia ischemica** ed è caratterizzata dalla presenza di placche ad elevato contenuto di colesterolo (ateromi) nelle arterie coronarie, in grado di determinare **un'ostruzione o una stenosi** a livello di queste ultime, con la **conseguente riduzione del flusso sanguigno**.

La cardiopatia ischemica può manifestarsi come **cardiopatia ischemica cronica** o come **sindrome coronarica acuta** (SCA).

1. La **cardiopatia ischemica cronica** può avere quattro diverse presentazioni cliniche:
  - ◆ angina cronica stabile
  - ◆ angina microvascolare
  - ◆ angina variante di Prinzmetal
  - ◆ cardiomiopatia dilatativa post-ischemica
2. Le **sindromi coronariche acute**, a loro volta, possono avere tre diverse presentazioni cliniche:
  - ◆ angina instabile
  - ◆ infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI)
  - ◆ infarto miocardico con sopraslivellamento persistente del tratto ST (STEMI)

In circa il 60% degli uomini e il 40% delle donne la prima manifestazione della cardiopatia ischemica è una sindrome coronarica acuta e i diversi quadri clinici della cardiopatia ischemica possono succedersi nel tempo in uno stesso paziente.

Tipicamente, l'ischemia del miocardio si presenta con dolore ischemico cardiaco che può essere acuto o cronico. In generale, i pazienti con presentazione acuta esibiscono un pattern doloroso in crescendo e si considerano affetti da sindrome coronarica acuta. I pazienti con forma cronica nella maggior parte dei casi sono sintomatici, ma in una percentuale minore possono essere anche asintomatici. Se il dolore ischemico cardiaco è causato da ischemia prolungata o persistente, che porta inevitabilmente a necrosi miocardica, si parla di dolore infartuale, mentre se è scatenato da un'ischemia transitoria, non determinante necrosi, si parla di angina pectoris. Pertanto, l'angina e il dolore infartuale rappresentano manifestazioni cliniche di gravità crescente dell'ischemia miocardica.

### Cardiopatia ischemica cronica

È una sindrome clinica complessa, che comprende quadri clinici diversi per patogenesi, presentazione, decorso e prognosi, ma caratterizzati dallo **squilibrio reversibile tra domanda e apporto di energia al miocardio, che determina quadri di ischemia o ipossia**, solitamente inducibile da esercizio fisico, emozioni o altri tipi di stress, riproducibile, che può però verificarsi anche spontaneamente. Tali episodi di ischemia/ipossia sono comunemente associati a un transitorio fastidio al torace (angina pectoris). La cardiopatia ischemica cronica include anche la fase stabilizzata, spesso asintomatica, che segue una sindrome coronarica acuta. Sulla base dei dati riportati dal *Framingham Heart Study*, il rischio di sviluppare una cardiopatia ischemica sintomatica dopo i 40 anni è del 49% per gli uomini e del 32% per le donne.

#### • Angina pectoris stabile

L'angina pectoris è un dolore a livello del torace o delle zone adiacenti causato da ischemia miocardica. È solitamente **provocata dallo sforzo** ed è associata a un disturbo della funzione miocardica. Altri aggettivi usati spesso per descrivere questo dolore sono stringente, costringente, soffocante, schiacciante, pesante e opprimente. In altri pazienti, la sensazione

è più vaga e il dolore è descritto come un fastidio simile a una lieve pressione, a intorpidimento o a una sensazione urente. Il dolore è in genere retrosternale, ma si irradia spesso lungo la superficie ulnare del braccio sinistro; a volte anche al braccio destro e alla superficie esterna di entrambe le braccia. Può verificarsi fastidio epigastrico isolato o associato a oppressione toracica.

L'episodio anginoso tipico ha di solito un esordio graduale e raggiunge la massima intensità nel giro di qualche minuto, per poi regredire.

#### • Angina microvascolare

La manifestazione clinica tipica è caratterizzata da **angina esclusivamente o prevalentemente da sforzo**, sufficientemente tipica da far sospettare la presenza di stenosi coronariche critiche, sottoslivellamento del tratto ST indicativo di ischemia miocardica al test da sforzo, arterie coronarie normali all'angiografia, in assenza di evidenza di spasmo coronarico spontaneo o provocato.

#### • Angina variante o angina di Prinzmetal

Si verifica **esclusivamente o prevalentemente a riposo** e si associa a soprasslivellamento del tratto ST all'ECG, segno di ischemia miocardica transmurale. È dovuta a uno spasmo occlusivo o subocclusivo del segmento di un'arteria coronaria epicardica.

L'uso di alcune sostanze (ad esempio, cocaina) e la combinazione contraccettivi-fumo mostrano una significativa associazione con lo sviluppo di un'angina vasospastica. In circa un quarto dei casi, lo spasmo può essere indotto anche da sforzi intensi. La diagnosi di angina variante è anzitutto clinica e va sempre sospettata quando un paziente riferisce episodi anginosi a riposo, senza apparenti cause scatenanti. Gli episodi durano in genere pochi minuti e talora recidivano a breve distanza di tempo. Gli attacchi anginosi possono mostrare anche un pattern circadiano, con prevalenza più spesso di notte o nelle prime ore del mattino.

#### • Cardiomiopatia dilatativa post-ischemica

In alcuni pazienti il quadro clinico della malattia coronarica è dominato dai **sintomi e/o segni di disfunzione ventricolare sinistra**, per cui questa condizione è stata definita cardiomiopatia dilatativa post-ischemica,

che costituisce la forma più frequente di cardiomiopatia dilatativa nei paesi occidentali. Può essere causata da un unico ampio infarto miocardico o da piccoli infarti multipli. In alcuni casi, tuttavia, è la manifestazione iniziale di una malattia coronarica, la cui patogenesi spesso non è chiara. In questi casi un danno ischemico cronico, con variabili fenomeni di necrosi focale, danno infiammatorio e apoptosi, è verosimilmente alla base di una perdita progressiva di miocardiociti. I sintomi e i segni della cardiomiopatia dilatativa post-ischemica sono tipicamente quelli dell'insufficienza cardiaca.

Il trattamento completo della cardiopatia ischemica cronica stabile comprende cinque fasi:

- ◆ **identificazione e trattamento delle patologie associate** che possono scatenare o aggravare l'angina;
- ◆ **riduzione dei fattori di rischio** coronarici;
- ◆ **applicazione di misure generali** e non farmacologiche per la prevenzione secondaria, con particolare attenzione ai cambiamenti dello stile di vita;
- ◆ **trattamento farmacologico** dell'angina;
- ◆ **rivascolarizzazione** mediante intervento coronarico percutaneo (PCI) con catetere o bypass aortocoronarico (CABG), quando indicato.

Il **trattamento farmacologico** dell'angina mira a ottenere il controllo della sintomatologia con **farmaci antianginosi**, quali nitrati, b-bloccanti e calcioantagonisti e prevede anche una farmacoterapia preventiva aggiuntiva con **farmaci antiaggreganti piastrinici** nei pazienti con precedente infarto miocardico o ictus e dopo intervento di bypass (prevenzione secondaria) come l'**acido acetilsalicilico** (ASA) che esercita un effetto antitrombotico inibendo la ciclossigenasi e la sintesi piastrinica di trombosano A2. Altri antiaggreganti utilizzati sono clopidogrel e ticagrelor.

Quando con questo approccio non si ottiene una regressione della sintomatologia, o quando è presente una stenosi coronaria importante, è necessario eseguire una rivascolarizzazione, con angioplastica coronarica e impianto di stent o un bypass aortocoronarico. In sintesi, l'**angioplastica** è una procedura con cui viene eseguita la **dilatazione di un vaso sanguigno ostruito** attraverso l'utilizzo di un **palloncino** che viene posizionato dove sussiste l'occlusione e **gonfiato** così da ricreare lo spazio ottimale per lo **scorrere del sangue**. In alcuni casi, l'**angioplastica** prevede anche

l'impianto di uno **stent**, una piccola rete metallica a tubo che viene espansa e fatta aderire alla parete del vaso in modo tale che questo risulti dilatato in modo ottimale per il passaggio del sangue. Nell'intervento di **bypass aortocoronarico**, invece, l'**ostruzione coronarica** viene **superata** mediante l'utilizzo di una sezione di un vaso sanguigno integro, prelevato dalla gamba, dal torace o dal braccio, che viene collegata all'arteria coronaria appena a monte del punto interessato dall'ostruzione. Si crea così un percorso alternativo attraverso cui il sangue potrà fluire evitando il tratto ostruito dell'arteria, con conseguente **riperfusion**e del vaso a valle.

### Sindrome coronarica acuta

Le differenti manifestazioni cliniche della sindrome coronarica acuta – che comprendono l'angina instabile e l'infarto miocardico acuto con e senza sopraslivellamento del tratto ST (STEMI e NSTEMI, rispettivamente) – sono causate da un unico substrato fisiopatologico, che consiste nell'**erosione con fissurazione e rottura di una placca aterosclerotica preesistente**. La rottura del cappuccio fibroso della placca aterosclerotica determina la liberazione di collagene e trombina, con conseguente **attivazione piastrinica**. Si determina così la **formazione di un trombo** che, sovrapponendosi alla placca, causa un aggravamento dell'entità della stenosi o un'occlusione completa del vaso.

#### • Angina instabile

Nello spettro delle manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica, è catalogata come una sindrome di gravità intermedia tra l'angina stabile e l'infarto miocardico. È responsabile di circa il 50% dei ricoveri in terapia intensiva coronarica, presenta una mortalità a breve termine del 2% e può evolvere in infarto miocardico acuto in circa il 2-10% dei casi. Gli eventi ischemici maggiori complicanti l'angina instabile (morte, infarto miocardico non fatale) si concentrano soprattutto nel periodo iniziale, subito dopo l'esordio. Anche dopo che il quadro clinico si è stabilizzato, per diversi mesi l'incidenza di eventi ischemici (in particolare, infarto miocardico e ischemia ricorrente) continua a mantenersi più elevata di quanto non si riscontri nell'angina stabile.

La **sintomatologia**, che diversamente dalla forma stabile **può comparire anche a riposo, non scompare al cessare di uno sforzo e peggiora nel**

**tempo**, comprende dolore toracico tipico a crisi subentranti, con insorgenza sia a riposo che con minimo sforzo, e comunque non prevedibile. Il trattamento dell'angina instabile mira alla **stabilizzazione della lesione coronarica acuta, utilizzando terapie che inibiscono l'aggregazione piastrinica** (farmaci antianginosi come nitroderivati, calcioantagonisti,  $\beta$ -bloccanti) **e la coagulazione** (fondaparinux, enoxaparina o inibitori diretti della trombina come la bivalirudina), al fine di **evitare l'evoluzione del trombo subocclusivo a occlusione trombotica coronarica completa e prolungata**. Il trattamento viene stabilito attraverso la coronarografia, necessaria per valutare se procedere alla rivascolarizzazione, all'angioplastica coronarica e all'impianto di stent o bypass aorto-coronarico. L'approccio terapeutico dipende ovviamente dall'entità del rischio e dalla gravità della manifestazione, per cui si riconoscono pazienti a rischio basso, intermedio e alto.

#### • **Infarto miocardico acuto (NSTEMI - STEMI)**

È una sindrome clinica che **consegue a un'ischemia acuta, grave e prolungata**, a carico del tessuto miocardico, tale da determinare un **danno irreversibile** (necrosi); è dovuta all'occlusione di un vaso coronarico ed è causata nella maggior parte dei casi da una **trombosi che si sovrappone a una preesistente lesione aterosclerotica**.

Se l'interruzione del flusso è totale, in assenza di circolo collaterale, la necrosi del territorio interessato coinvolgerà il miocardio in tutto il suo spessore, e questo definisce l'**infarto miocardico transmurale o STEMI**. Se il trombo invece determina un'occlusione transitoria, inferiore alle 3 ore, o una stenosi subocclusiva, in presenza di un importante circolo collaterale, la necrosi non interessa tutto lo spessore del miocardio, ma resta confinata agli strati subendocardici e si parla di infarto miocardico **NSTEMI**.

La sintomatologia comprende dolore toracico simile a quello anginoso, ma più intenso e soprattutto prolungato (di solito diverse ore), spesso accompagnato da irrequietezza e sensazione di morte imminente, sudorazione algida profusa, astenia intensa, più raramente nausea, vomito e dispnea.

La **necrosi miocardica**, conseguente all'occlusione trombotica di una coronaria, è un evento dinamico e prima che il danno ischemico irreversibi-

le raggiunga le sue dimensioni definitive passano alcune ore. La prognosi del paziente che non muore acutamente per aritmie (complicanza elettrica) o per insufficienza di pompa (complicanza meccanica) dipende dall'estensione della necrosi. L'intervento deve essere il più precoce possibile per ottenere la ricanalizzazione del vaso (mediante terapia trombolitica, angioplastica), così da limitare l'area di necrosi, proteggere il miocardio ischemico, ridurre il dolore, prevenire e risolvere gli eventi aritmici e correggere le complicanze.

Gli **obiettivi terapeutici** nell'infarto miocardico acuto sono tesi alla **riduzione del dolore** (utilizzando farmaci come la morfina), alla **limitazione dell'area di necrosi** (attraverso la trombolisi, ossia la somministrazione per via endovenosa di farmaci che determinano il dissolvimento del trombo che ha determinato l'occlusione del vaso coronario ed eparina), alla **protezione del miocardio ischemico** (tramite nitrati,  $\beta$ -bloccanti, calcioantagonisti, ace-inibitori) e alla **prevenzione di altri fenomeni trombotici** (antiaggreganti).

## TERAPIA

### Antiaggregante orale

Come detto precedentemente, nel processo aterosclerotico le piastrine svolgono un ruolo fondamentale, sia nella formazione stessa della placca aterosclerotica, sia nell'evento trombotico acuto che segue la rottura della placca. Ne consegue che i pazienti con aterosclerosi – oltre che dalla correzione di fattori di rischio quali ipertensione, diabete mellito, dislipidemia, fumo, obesità e sedentarietà – possono trarre un notevole beneficio da un **trattamento**, anche su base preventiva, **volto all'inibizione della funzionalità piastrinica**.

I farmaci antiaggreganti piastrinici sono in grado di **contrastare la funzione di aggregazione piastrinica prevenendo così la formazione di trombi ed emboli di origine trombotica**, e i meccanismi attraverso cui interferiscono con l'attivazione e l'aggregazione piastrinica coinvolgono enzimi e recettori bersaglio che svolgono un ruolo critico per la sintesi e l'azione di importanti mediatori di queste risposte funzionali.

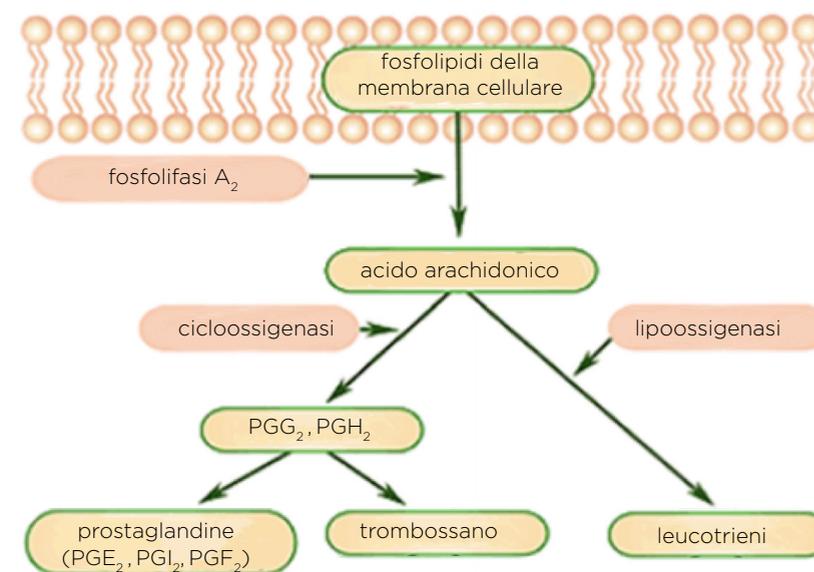
Esistono quattro classi principali di farmaci antiaggreganti piastrinici:

- 1. Antipiastrinici che interferiscono con il metabolismo dell'acido arachidonico:** inibitori delle ciclossigenasi-1 (COX-1), come l'acido acetilsalicilico (ASA).
- 2. Antipiastrinici che interagiscono con la via ADP-dipendente dell'attivazione piastrinica:** antagonisti del recettore dell'adenosina difosfato (ADP) P2Y<sub>12</sub>, come ticlopidina, clopidogrel, prasugrel e ticagrelor (inibitore diretto).
- 3. Inibitori delle fosfodiesterasi:** come dipiridamolo.
- 4. Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa:** come abciximab, eptifibatide e tirofiban.

### Inibitore delle ciclossigenasi: l'acido acetilsalicilico

L'acido acetilsalicilico (ASA), primo degli antiaggreganti reso disponibile per l'impiego clinico, appartiene alla classe degli **inibitori degli enzimi prostaglandina (PG) G/H sintasi, comunemente note come ciclo ossi-**

•Figura 10 Classificazione e nomenclatura



Fonte: Rugarli C. *Medicina interna sistematica*, VII edizione, Edra-Masson, Milano.

### genasi-1 (COX-1) e inibisce la liberazione di trombossano A2 (TxA2).

L'azione antiaggregante dell'ASA dipende dall'acetilazione irreversibile di un residuo serina dell'enzima COX-1 presente nelle piastrine. L'inattivazione di COX-1 a opera dell'ASA impedisce la trasformazione di acido arachidonico in TxA<sub>2</sub>, di cui viene così prevenuta la potente azione vasoconstrictrice e proaggregante.

Dopo l'acetilazione le piastrine, prive di nucleo, non sono in grado di rigenerare la propria dotazione enzimatica e quindi il deficit di COX-1 è irreversibile e di conseguenza l'aggregazione piastrinica mediata dal TxA<sub>2</sub> resterà inibita per tutta la durata della vita delle piastrine, ossia circa sette giorni, e potrà essere ripristinata solo con la produzione di nuove piastrine, essendo le stesse prive di nucleo.

L'ASA dunque ha un potente effetto antiaggregante piastrinico: **inibisce in modo irreversibile la ciclossigenasi-1 (COX-1) piastrinica**, impedendo l'ossidazione dell'acido arachidonico e, di conseguenza, la sintesi della prostaglandina H<sub>2</sub>, che normalmente viene convertita in trombossano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), composto in grado di indurre l'aggregazione piastrinica. La ciclossigenasi è presente almeno in due isoforme, COX-1 espressa fi-

siologicamente, anche a livello delle piastrine, e COX-2 espressa a livello delle cellule infiammatorie durante la flogosi. Questo potrebbe rendere conto delle differenze di dosaggio per ottenere l'effetto antiaggregante, quello antinfiammatorio o analgesico (>325 mg di ASA).

A basse dosi l'azione dell'ASA risulta selettiva a livello piastrinico, dove inibisce in modo irreversibile la sintesi di TxA<sub>2</sub>, potente vasocostrittore e aggregante piastrinico (effetto antitrombotico); a dosi più elevate (> 325 mg/die) l'ASA inibisce a livello endoteliale la sintesi di prostaciclina, vasodilatatore e antiaggregante piastrinico antagonista del trombossano (effetto protrombotico).

L'inibizione dell'aggregazione piastrinica è responsabile sia dei benefici terapeutici osservati a livello del sistema cardiovascolare, sia dell'aumento del rischio di emorragia, principale effetto avverso della terapia con ASA. L'inattivazione di COX-1, espressa fisiologicamente anche dalle cellule gastriche, determina inoltre una riduzione dei meccanismi di protezione della mucosa gastrica.

Dopo un uso consolidato come farmaco antalgico, antipiretico e antiinfiammatorio, l'ASA ha acquisito, in ragione delle sue evidenti proprietà antiaggreganti, un ruolo cardine nella prevenzione degli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari. Questo uso è così radicato nella pratica clinica da porre l'ASA a basso dosaggio come uno dei quattro irrinunciabili cardini della corretta prevenzione cardiovascolare insieme ai β-bloccanti, agli antagonisti del sistema renina-angiotensina-aldosterone e alle statine.

### ASA in prevenzione cardiovascolare

L'efficacia dell'ASA nella prevenzione cardiovascolare secondaria è comprovata dai risultati di numerosi studi clinici randomizzati e controllati e diverse metanalisi. Nei pazienti con infarto acuto del miocardio, storia di pregresso infarto miocardico, sintomi di angina stabile o instabile, storia di ictus o attacchi ischemici transitori, fibrillazione atriale o arteriopatia periferica, la somministrazione di ASA a lungo termine determina una riduzione significativa dell'incidenza di eventi cardiovascolari (infarto miocardico non-fatale, ictus non-fatale e morte per cause vascolari).

A conferma di questo le recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) hanno ribadito l'utilità del trattamento con ASA a basse

dosi (75-100 mg) in prevenzione cardiovascolare nei pazienti con sindrome coronarica cronica, in ritmo sinusale:

- ◆ con **precedente infarto o rivascolarizzazione** (Classe di raccomandazione I, Livello di evidenza A);
- ◆ dopo **stenting coronarico** (Classe di raccomandazione I, Livello di evidenza A).

Con una minore classe di evidenza (classe IIB), l'impiego di ASA agli stessi dosaggi potrebbe essere considerato anche nei pazienti senza storia di eventi, o rivascolarizzazione, ma con malattia cardiovascolare accertata. Questo perché in prevenzione primaria i risultati degli studi sono contraddittori e il beneficio del trattamento con ASA non emerge così chiaramente rispetto ai potenziali eventi emorragici. Va sottolineato però che il rischio di sanguinamento gastrointestinale è correlato all'età (>70 anni), al concomitante utilizzo di FANS e alla storia di disturbi gastrointestinali.

Anche nei pazienti diabetici a rischio cardiovascolare alto/ molto alto viene raccomandato l'ASA a basso dosaggio (75-100 mg/die), anche in prevenzione primaria in assenza di chiare controindicazioni (Classe di raccomandazione IIB, Livello di evidenza A), mentre non è raccomandato nei pazienti a rischio cardiovascolare moderato in prevenzione primaria.

### Eventi avversi associati all'uso di ASA in prevenzione secondaria

L'insorgenza di emorragie gravi è certamente l'effetto collaterale più frequente e temuto della terapia con ASA. La terapia a lungo termine con basse dosi di ASA raddoppia il **rischio di sanguinamenti, soprattutto gastrointestinali**, che si traduce in 1 o 2 eventi emorragici per 1.000 pazienti/anno nei soggetti di mezza età. Il rischio di emorragie è comunque basso, ossia 1-2 emorragie cerebrali per 10.000 pazienti trattati.

I meccanismi COX-1-dipendenti che contribuiscono all'aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale sono almeno due:

- ◆ **inibizione dell'aggregazione piastrinica** indotta da TxA<sub>2</sub>;
- ◆ **inibizione della sintesi delle prostaglandine PGI<sub>2</sub> e PGE<sub>2</sub>**, che hanno un effetto protettivo sulla mucosa gastrica.

Mentre il primo effetto non dipende dalle dosi di ASA (>30 mg/die), il secondo è chiaramente dose-dipendente. La tossicità gastrointestinale

indotta dall'ASA sembra essere dose-dipendente, come dimostrato dai risultati di una metanalisi che ha incluso circa 200.000 pazienti trattati con diverse dosi di ASA. Diversi studi hanno inoltre riportato un aumento del rischio emorragico nei pazienti più anziani.

Rispetto alla monoterapia con ASA a basse dosi, il **rischio di sanguinamento gastrointestinale aumenta** in maniera significativa **quando l'ASA viene co-somministrato con clopi-dogrel, anticoagulanti orali, FANS o corti-costeroidi orali ad alte dosi**, effetto non osservato invece dopo co-somministrazione con statine o corticosteroidi orali a basse dosi. Alcuni pazienti presentano una forma di **resistenza all'ASA**, che si traduce in una **inibizione subottimale della funzione piastrinica**. Potenziali meccanismi alla base della resistenza all'ASA, che possono determinare una variabilità interindividuale nella risposta clinica, possono essere polimorfismi delle COX, riduzione della biodisponibilità del farmaco, inadeguato metabolismo o inibizione del trombossano.

Inoltre, anche le interazioni farmacologiche, ad esempio con i FANS non selettivi, possono antagonizzare gli effetti dell'ASA sulla COX-1 per un fenomeno di interazione competitiva e, pertanto, ridurre l'efficacia anti-piastrinica dell'ASA. Raramente (<0.5% dei pazienti) si manifestano reazioni allergiche all'ASA: in alcuni casi può essere effettuata una terapia desensibilizzante.

## BIBLIOGRAFIA

Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman&Gilman. *Le basi farmacologiche della terapia*, XII edizione, Zanichelli, Bologna.

D'Amati G, Della Rocca C. Gallo d'Amati. *Anatomia Patologica. La sistematica*, II edizione, Edra, Milano.

Guyton A, Hall JE, *Fisiologia Medica*, XIII edizione, Edra, Milano.

Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. *ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*. Eur Heart J 2019.

Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins. Fondamenti di patologia e di fisiopatologia*, IX edizione, Masson, Milano.

Rugarli C. *Medicina interna sistematica*, VII edizione, Edra-Masson, Milano.

Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB et al. *Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials*. Am J Cardiol 2005;95:1218-1222.

Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis*, American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;15:1512-31.

Sary HC, Chandler AB, Glagov S et al. *A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis*, American Heart Association. Special report. Arterioscler Thromb. 1994; 14: 840-856.