

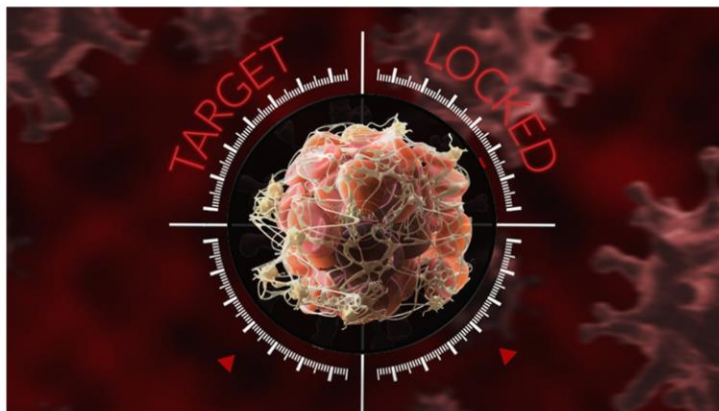


ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)

---

Νικηφορίδου Σοφία

Στοχευμένη Θρομβολυτική Θεραπεία:  
μηχανισμοί δράσης & παρενέργειες



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

Επιβλέπων Καθηγητής: Παππάς Περικλής

Ιωάννινα, 2024





Η έγκριση της Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).

« Στοχευμένη Θρομβολυτική  
Θεραπεία: μηχανισμοί δράσης &  
παρενέργειες.»

Νικηφορίδου Σοφία

23/02/2024

Επιβλέπων Καθηγητής: Παππάς Περικλής

Εξεταστική Επιτροπή: Βεζυράκη Πατρόνα - Ομότιμη Καθηγήτρια Φυσιολογίας

Νάκα Αικατερίνη - Καθηγήτρια Καρδιολογίας

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία με τίτλο «Στοχευμένη Θρομβολυτική Θεραπεία: Μηχανισμοί δράσης & παρενέργειες.», εκπονήθηκε κατά το τελευταίο Ακαδημαϊκό Έτος Σπουδών 2020 - 2023, στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών « Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες » της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων υπό την επίβλεψη του κ. Περικλή Παππά, Καθηγητή του Τομέα Φαρμακολογίας του Τμήματος Ιατρικής.

Η εργασία αυτή δημιουργήθηκε με σκοπό την ολοκληρωμένη επισκόπηση της στοχευμένης θρομβολυτικής θεραπείας, την πλήρη κατανόηση των μηχανισμών δράσης και την ανάλυση ενδεχόμενων παρενεργειών της. Συγκεκριμένα, θα πραγματοποιηθεί συνολική βιβλιογραφική ανασκόπηση της συμβατικής θρομβολυτικής θεραπείας, πλήρης ανάλυση της σημασίας της στοχευμένης θρομβολυτικής θεραπείας, με έμφαση στους μηχανισμούς δράσης, καθώς και σύγκριση των ήδη υπάρχοντων γνώσεων και εφαρμογών ανάμεσα σε αυτές τις θεραπευτικές μεθόδους. Επιπλέον, θα διερευνηθούν οι νέες εξελίξεις για τη βελτίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της στοχευμένης θρομβόλυσης.

Σε αυτό το σημείο, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν στην εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας. Οφείλω ένα μεγάλο « ευχαριστώ », στον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Περικλή Παππά, για την καθοδήγησή και την πολύτιμη βοήθεια του σε κάθε στάδιο εκπόνησης της εργασίας μου αφού χωρίς τη συμπαράστασή του, η ολοκλήρωση αυτής δεν θα ήταν δυνατή. Δε θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω επίσης όλους τους καθηγητές του ΠΜΣ που μας δίδαξαν και μας προσέφεραν πολύτιμες γνώσεις και εφόδια για την συνέχεια της σταδιοδρομίας μας αλλά και ιδιαίτερα θερμές ευχαριστίες στην κ. Βεζυράκη Πάτρα για τη συνεχή στήριξη της καθ'όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Τέλος, καθώς με αυτή την εργασία, ολοκληρώνονται και οι σπουδές μου ως μεταπτυχιακή φοιτήτρια, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους φίλους μου, για την υπομονή, την κατανόηση και τη στήριξη σε όλες μου τις αποφάσεις μέχρι τώρα με κάθε τρόπο.

Ιωάννινα, 23/02/2024

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b> .....	6
<b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</b> .....	7
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	9
<b>SUMMARY</b> .....	10
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	11
Στόχος και αντικείμενο μελέτης .....	11
Εισαγωγικά Στοιχεία.....	11
Ιστορικό.....	13
<b>ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	16
<b>Κεφάλαιο 1: Η παθολογία της θρόμβωσης</b> .....	16
1.1. Ορισμός - Γενικά στοιχεία .....	16
1.2. Κατηγοριοποίηση.....	17
1.3. Μηχανισμοί δημιουργίας θρόμβου .....	18
<b>Κεφάλαιο 2. Η συμβατική θρομβολυτική θεραπεία</b> .....	24
2.1. Γενικά στοιχεία .....	24
2.2. Θρομβολυτικοί παράγοντες 1 <sup>ης</sup> και 2 <sup>ης</sup> γενιάς .....	25
2.2.1. Θρομβολυτικά φάρμακα 1 <sup>ης</sup> γενιάς.....	25
2.2.2. Θρομβολυτικά φάρμακα 2 <sup>ης</sup> γενιάς.....	27
2.3. Περιορισμοί και επιπλοκές .....	29
<b>Κεφάλαιο 3. Η κλινική σημασία της στοχευμένης θρομβολυτικής θεραπείας</b> .....	31
3.1. Γενικά.....	31
3.2. Νεότεροι θρομβολυτικοί παράγοντες .....	32
<b>Κεφάλαιο 4. Μηχανισμοί δράσης θρομβολυτικών φαρμάκων</b> .....	37
4.1. Ινωδόλυση και ενεργοποίηση του πλασμινογόνου .....	37
4.2. Διαταραχές του ινωδολυτικού συστήματος.....	38
4.3. Κατηγοριοποίηση θρομβολυτικών φαρμάκων με βάση τον μηχανισμό δράσης.....	40
<b>Κεφάλαιο 5. Μέθοδοι στόχευσης θρομβολυτικών παραγόντων</b> .....	42
5.1. Μηχανισμοί στόχευσης.....	42
5.2. Στοχευμένοι φορείς φαρμάκων ( <i>Drug Delivery Systems, DDS</i> ).....	43
5.3. Νεότερες μέθοδοι στοχευμένης χορήγησης.....	44
5.3.1. Νανοδομάτια .....	45
5.3.2. Λιπιδώματα.....	45
5.3.3. Συστήματα ενεργοποίησης ειδικής θέσης.....	46
5.3.4. Μοριακή απεικόνιση για στόχευση .....	47
5.3.5. Συσκευές τοπικής χορήγησης .....	48

5.3.6. Γενετικές και κυτταρικές προσεγγίσεις .....	49
<b>Κεφάλαιο 6. Τρόποι χορήγησης θρομβολυτικών φαρμάκων .....</b>	<b>51</b>
6.1. Χορήγηση με καθετήρα.....	51
6.2. Θρομβόλυση με τη βοήθεια υπερήχων .....	51
6.3. Συσκευές που χορηγούν φάρμακα .....	51
6.4. Χορήγηση με βάση τη νανοτεχνολογία.....	51
<b>Κεφάλαιο 7. Κλινικές εφαρμογές.....</b>	<b>52</b>
7.1. Εγκεφαλικό επεισόδιο.....	52
7.2. Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) .....	53
7.3. Πνευμονική εμβολή .....	54
<b>Κεφάλαιο 8. Παρενέργειες, επιπλοκές και άλλες προκλήσεις.....</b>	<b>55</b>
8.1. Αιμορραγικές επιπλοκές.....	55
8.2. Αλλεργικές αντιδράσεις .....	56
8.3 Πυρετός.....	56
8.4. Υπόταση (χαμηλή αρτηριακή πίεση) .....	56
8.5. Βλάβη επαναιμάτωσης.....	56
8.6. Ενδοκρανιακή αιμορραγία .....	56
8.7. Αρρυθμίες.....	57
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>58</b>
Ανάλυση οφέλους – κινδύνου (Risk-Benefit Analysis).....	58
Αξιολόγηση της χρήσης των στοχευμένων θρομβολυτικών παραγόντων.....	59
Προτάσεις βελτίωσης.....	60
<b>ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....</b>	<b>63</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>64</b>



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι θρομβωτικές διαταραχές αποτελούν μείζονα αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Οι καταστάσεις αυτές, όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο και το έμφραγμα του μυοκαρδίου, προκαλούνται από το σχηματισμό θρόμβων αίματος που εμποδίζουν τη ροή του αίματος προς ζωτικά όργανα. Η θρομβολυτική θεραπεία είναι μια θεραπευτική προσέγγιση που περιλαμβάνει τη χρήση φαρμάκων που διαλύουν τους θρόμβους, με στόχο την αποκατάσταση της ροής του αίματος στους προσβεβλημένους ιστούς και την πρόληψη μόνιμων βλαβών στον οργανισμό.

Ωστόσο, η συμβατική θρομβολυτική θεραπεία έχει σημαντικούς περιορισμούς, συμπεριλαμβανομένου του υψηλού κινδύνου αιμορραγικών επιπλοκών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα κλασικά θρομβολυτικά φάρμακα, όπως η στρεπτοκινάση και η ουροκινάση, δεν στοχεύουν επιλεκτικά τον θρόμβο, αλλά προκαλούν διάλυση όλων των θρόμβων στον οργανισμό ακόμη και εκείνων που απαιτούνται για τη φυσιολογική λειτουργία της αιμόστασης.

Από την άλλη, η στοχευμένη θρομβολυτική θεραπεία στοχεύει να ξεπεράσει αυτούς τους περιορισμούς χρησιμοποιώντας φάρμακα που διαλύουν επιλεκτικά τους θρόμβους, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τον κίνδυνο περαιτέρω επιπλοκών. Τα φάρμακα αυτά έχουν σχεδιαστεί για να στοχεύουν συγκεκριμένα μόρια που υπάρχουν στην επιφάνεια του θρόμβου, όπως το ινώδες, το οποίο είναι το κύριο δομικό συστατικό του θρόμβου. Με τη στόχευση αυτών των μορίων, το φάρμακο μπορεί να συνδεθεί ειδικά με τον θρόμβο και να ενεργοποιήσει το σύστημα διάλυσής του, χωρίς να επηρεάσει τη φυσιολογική αιμόσταση.

Αρκετοί στοχευμένοι θρομβολυτικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων ανασυνδυασμένων παραλλαγών του ενεργοποιητή πλασμινογόνου ιστού (r-tPA), αντισωμάτων μονής αλυσίδας και νανοσωματιδίων, βρίσκονται επί του παρόντος σε έρευνα και ανάπτυξη. Αυτοί οι παράγοντες έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σε προκλινικές και πρώιμες κλινικές δοκιμές, με ορισμένους να επιδεικνύουν βελτιωμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε σύγκριση με τα θρομβολυτικά φάρμακα προηγούμενης γενιάς.

Παρόλα αυτά, η στοχευμένη θρομβολυτική θεραπεία δεν είναι χωρίς πιθανές παρενέργειες. Ο κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών, ιδίως ενδοκρανιακής αιμορραγίας, παραμένει μείζον προβληματισμός και υπάρχει ανάγκη να αναπτυχθούν μηχανισμοί για την ελαχιστοποίηση αυτού του κινδύνου. Άλλες πιθανές παρενέργειες περιλαμβάνουν αλλεργικές αντιδράσεις, ανοσολογικές αντιδράσεις και συστηματική ενεργοποίηση της πήξης.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, στόχος είναι να παράσχουμε μια ολοκληρωμένη επισκόπηση της στοχευμένης θρομβολυτικής θεραπείας αναλύοντας την τρέχουσα κατάσταση στον τομέα και τις νεότερες εξελίξεις, με απώτερο σκοπό να συμβάλουμε στην βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών και τη μείωση της επιβάρυνσης των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης από αυτές τις παθήσεις.

- **Λέξεις κλειδιά:** θρόμβος - θρομβολυτικοί παράγοντες - ινώδες - στοχευμένη θρομβολυτική θεραπεία - ενεργοποιητής πλασμινογόνου ιστού - νανοσωματίδια - κλινικές δοκιμές – αιμορραγικές επιπλοκές

## SUMMARY

Thrombotic disorders are a major cause of morbidity and mortality worldwide. These conditions, such as stroke and myocardial infarction, are caused by the formation of blood clots that block the normal flow of blood to vital organs. Thrombolytic therapy is a therapeutic approach that involves the use of clot-busting drugs to restore blood flow to affected tissues and prevent permanent damage to the body.

However, conventional thrombolytic therapy has significant limitations, including the high risk of bleeding complications. This is occurred because classical thrombolytic drugs, such as streptokinase and urokinase, do not selectively target the clot, but cause dissolution of all clots in the body even those required for normal haemostasis function.

On the other hand, targeted thrombolytic therapy aims to overcome these limitations by using drugs that selectively dissolve clots while minimising the risk of further complications. These drugs are designed to target specific molecules on the surface of the clot, such as fibrin, which is the main structural component of the clot. By targeting these molecules, the drug can bind specifically to the clot and activate its dissolution mechanism without affecting the normal haemostasis.

Several targeted thrombolytic agents, including recombinant variants of tissue plasminogen activator(r-tPA), single-chain antibodies and nanoparticles, are currently under research and development. These agents have shown promising results in preclinical and early clinical trials, with some demonstrating improved efficacy and safety compared to previous generation thrombolytic drugs.

However, targeted thrombolytic therapy is not without potential side effects. The risk of bleeding complications, in particular intracranial haemorrhage, remains a major concern and there is a need to develop mechanisms to minimise this risk. Other possible side effects include allergic reactions, immunological response, and systemic activation of the coagulation cascade.

In this thesis, we aim to provide a comprehensive overview of targeted thrombolytic therapy by analysing the current state of the field and exploring newer developments, for the purpose of contributing to improving patient outcomes and reducing the burden of these pathological situations on healthcare systems.

- **Key words:** clot - thrombolytic agents - fibrin - targeted thrombolytic therapy - tissue plasminogen activator - nanoparticles - clinical trials - bleeding complications

# ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## Στόχος και αντικείμενο μελέτης

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, στόχος είναι η ολοκληρωμένη βιβλιογραφική επισκόπηση της στοχευμένης θρομβολυτικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των μηχανισμών δράσης, των κλινικών εφαρμογών και των πιθανών παρενεργειών της. Ως βασικό αντικείμενο μελέτης είναι η εξέταση της τρέχουσας βιβλιογραφίας για τη συνολική προσέγγιση της στοχευμένης θρομβολυτικής θεραπείας συγκριτικά με τις συμβατικές μεθόδους, η διερεύνηση των νέων εξελίξεων αλλά και η ανάγκη για ανάπτυξη νέων μεθόδων που αποσκοπούν στη βελτίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας αυτής της πολλά υποσχόμενης θεραπευτικής παρέμβασης. Τέλος, ο ουσιαστικότερος σκοπός αυτής της εργασίας είναι να συμβάλουμε στην ανάπτυξη νέων και βελτιωμένων θεραπειών για τις θρομβωτικές διαταραχές, με στόχο τη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων των ασθενών και τη μείωση της επιβάρυνσης των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης από αυτές τις παθήσεις.

## Εισαγωγικά Στοιχεία

Η θρόμβωση, δηλαδή ο σχηματισμός θρόμβων αίματος (θρόμβων) εντός των αιμοφόρων αγγείων, αποτελεί σημαντική ιατρική παθολογική κατάσταση με παγκόσμιο αντίκτυπο στη δημόσια υγεία. (Ashorobi et al., 2023; Mackman, 2008) Τα θρομβωτικά επεισόδια συμβάλλουν σημαντικά στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως καρδιακές προσβολές, εγκεφαλικά επεισόδια, πνευμονικές εμβολές και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Για αυτόν τον λόγο, η παθολογία της θρόμβωσης καταλήγει να έχει καταστροφικές συνέπειες για την υγεία και την ευημερία του ανθρώπου αφού πρόκειται για μια σύνθετη και δυνητικά απειλητική για τη ζωή διαταραχή. (Ashorobi et al., 2023)

Η επιδημιολογία της θρόμβωσης χαρακτηρίζεται από μια σύνθετη αλληλεπίδραση παραγόντων κινδύνου. Με μια σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αρκετές έρευνες έχουν αποδείξει ότι η θρόμβωση πλήττει άτομα όλων των ηλικιών, των καταβολών και των φύλων, καθιστώντας την ένα διάχυτο ιατρικό πρόβλημα. (Cushman, 2007; Lowe, 2004) Ο σχηματισμός αυτών των θρόμβων αίματος μπορεί να προκληθεί από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της γενετικής, των επιλογών του τρόπου ζωής και των υποκείμενων ιατρικών συνθηκών. (Aday & Matsushita, 2021; Ambrose & McEnroe, 2022; Brækkan & Hansen, 2023; Jebari-Benslaiman et al., 2022; Lutsey & Zakai, 2023a; Thapa et al., 2018; Wendelboe & Raskob, 2016) Ο κίνδυνος αυξάνεται, επίσης, σημαντικά με την ηλικία, καθιστώντας τους ηλικιωμένους πιο ευάλωτους. Επιπλέον, τα περιστατικά θρόμβωσης είναι υψηλότερα σε ορισμένες εθνοτικές ομάδες, τονίζοντας τη σημασία της συνεκτίμησης των γενετικών παραγόντων στις επιδημιολογικές μελέτες. (Acosta et al., 2008; Bělohávek et al., 2013; Bulger et al., 2004; Cushman, 2007; Giordano et al., 2017; Lowe, 2004; Poor, 2021; Wilbur & Shian, 2017)

Μεταξύ των πιο κρίσιμων παραγόντων κινδύνου που προκαλούν θρόμβωση, συγκαταλέγονται η χειρουργική επέμβαση και η νοσηλεία, οι οποίες αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο. (Ambrose & McEnroe, 2022; Lutsey & Zakai, 2023b) Οι καρκινοπαθείς, επίσης, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο, καθώς οι κακοήθειες μπορεί να προάγουν την υπερπηκτικότητα του κυκλοφορικού συστήματος και κατά συνέπεια την δημιουργία θρόμβων αίματος. (Mahajan et al., 2022) Ακόμη, η έλευση της πανδημίας COVID-19 έστρεψε την προσοχή στη συσχέτιση μεταξύ ιογενών λοιμώξεων και θρομβωτικών επεισοδίων, τονίζοντας περαιτέρω την πολύπλευρη φύση της επιδημιολογίας της. (Burn et al., 2022; Gjonbalaj et al., 2023)

Από την άλλη, πολλά άτομα με θρόμβωση μπορεί αρχικά να μην εμφανίζουν συμπτώματα, παρόλα αυτά η δυνατότητά αυτής της ασθένειας να προκαλέσει σοβαρά και απειλητικά συμβάντα για τη ζωή, τονίζει τη σημασία της κατανόησης και της διαχείρισης αυτής της κατάστασης. (Bulger et al., 2004; Cushman, 2007) Επιπλέον, η κατανόηση της επιδημιολογίας της είναι ζωτικής σημασίας τόσο για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης όσο και για τους αρμόδιους φορείς που διαμορφώνουν την πολιτική της Υγείας ώστε να κατανέμουν αποτελεσματικά τους πόρους και να αναπτύσσουν κατάλληλες στρατηγικές πρόληψης. (Bulger et al., 2004; Cushman, 2007; Lowe, 2004; Poor, 2021)

Μεταξύ όλων αυτών, η αξιοποίηση της Ιατρικής στη διαδικασία διάλυσης θρόμβων αίματος αποτελεί κρίσιμο συνδετικό κρίκο στον ευρύτερο τομέα της επιδημιολογίας της θρόμβωσης και της αντιμετώπισής της. Συμπεριλαμβανομένων των επιπτώσεων και των παραγόντων κινδύνου, η **θρομβόλυση**, αναδεικνύεται ως μια κομβική πτυχή αυτού του προβλήματος ως τρόπος αντιμετώπισης. Η θρομβολυτική θεραπεία δεν αποτελεί απλά μια σωτήρια ιατρική παρέμβαση πρώτης γραμμής για τα οξεία θρομβωτικά επεισόδια, αλλά παράγει επίσης πολύτιμα δεδομένα και γνώσεις που επηρεάζουν την κατανόηση των επιδημιολογικών κριτηρίων που περιβάλλουν τη θρόμβωση. (Baig & Bodle, 2023; Muth, 2020; Proctor et al., 2018; Vedantham et al., 2016; Weisel & Litvinov, 2021)

Η κλασική θρομβολυτική θεραπεία, η οποία περιλαμβάνει τη χορήγηση φαρμάκων που διαλύουν τον θρόμβο (**θρομβολυτικά** ή **ινωδολυτικά** ή **θρομβολυτικοί παράγοντες**), έχει αποτελέσει πολύτιμο εργαλείο για τον μετριασμό των απειλητικών συνεπειών των θρομβώσεων, με στόχο την αποκατάσταση της ροής του αίματος. (Lyden, 2019; Ouriel, n.d.-a; Proctor et al., 2018) Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα των συμβατικών θρομβολυτικών παραγόντων συνοδεύεται από ένα σημαντικό μειονέκτημα - την έλλειψη της ειδικότητας. Ο μη επιλεκτικός χαρακτήρας αυτών των παραγόντων εγείρει ανησυχίες για αιμορραγικές επιπλοκές και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, γεγονός που καθιστά αναγκαία την επαναξιολόγηση αυτών των θεραπευτικών προσεγγίσεων. Σε απάντηση σε αυτή την επιτακτική ανάγκη, για στοχευμένη θεραπευτική προσέγγιση έχει αναδειχθεί ως ένα πολλά υποσχόμενο πεδίο, επιδιώκοντας να συμβιβάσει την αποτελεσματικότητα με την ακρίβεια στην περιθάλη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. (Ali et al., 2014; Baig & Bodle, 2023; Donovan, 1989; Kluff et al., 2017; Proctor et al., 2018; Vedantham et al., 2016; White, 2008a)

Τα τελευταία χρόνια, η Ιατρική επιστήμη έχει κάνει σημαντικά βήματα στην ανάπτυξη μιας πιο ακριβούς και αποτελεσματικής προσέγγισης της θρομβόλυσης μέσω της **στοχευμένης θρομβολυτικής θεραπείας**. Αυτή η καινοτόμος προσέγγιση επιδιώκει να ενισχύσει τα θεραπευτικά οφέλη των θρομβολυτικών παραγόντων, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τις πιθανές παρενέργειές τους. Η στοχευμένη θεραπεία περιλαμβάνει την επιλεκτική χορήγηση θρομβολυτικών παραγόντων απευθείας στο σημείο του θρόμβου, επιτρέποντας υψηλότερη συγκέντρωση του φαρμάκου στο σημείο-στόχο και μειώνοντας τον κίνδυνο συστηματικών επιπλοκών. (T. Huang et al., 2019a; Zamanlu et al., 2018; L. Zhang et al., 2021a)

Στην παρούσα διατριβή, θα διερευνηθεί πώς η επιτακτική ανάγκη των ερευνητών για νέες μεθόδους θεραπείας της θρόμβωσης οδήγησε τελικά στην ανακάλυψη καινοτόμων θρομβολυτικών φαρμάκων και κατά συνέπεια στη στοχευμένη θρομβόλυση – μια λεπτή και εξατομικευμένη θεραπευτική μέθοδο που υπόσχεται να φέρει επανάσταση στη διαχείριση των θρομβωτικών ασθενειών – αλλά, ωστόσο, εγκυμονεί και ορισμένους κινδύνους...

## Ιστορικό

Η θρομβολυτική θεραπεία έχει ένα πλούσιο ιστορικό υπόβαθρο που χρονολογείται από τα μέσα του 20ου αιώνα. Για την ακρίβεια, η ιδέα της χρήσης θρομβολυτικών φαρμάκων για τη διάλυση θρόμβων αίματος ξεκίνησε τη δεκαετία του 1940. Η πρώιμη έρευνα στον τομέα αυτό επικεντρώθηκε κυρίως στη **στρεπτοκινάση**, ένα μη ειδικό ένζυμο που προέρχεται από στρεπτοκοκκικά βακτήρια, ως πιθανό θρομβολυτικό παράγοντα. (Adivitiya & Khasa, 2017a; Mueller & Scheidt, 1994a) Η στρεπτοκινάση δρα ενεργοποιώντας το **πλασμινογόνο** (πρωτεΐνη στο πλάσμα του αίματος) προς σχηματισμό **πλασμίνης** (ένζυμο), η οποία στη συνέχεια μέσω της διαδικασίας της **ινωδόλυσης** αποδομεί τους θρόμβους. Αφού παρατηρήθηκε η ικανότητά της να διαλύει θρόμβους αίματος, η στρεπτοκινάση χορηγήθηκε πρώτη φορά με καθετήρα σε ασθενείς με στεφανιαία θρόμβωση τη δεκαετία του 1950. Τα αποτελέσματα ήταν ελπιδοφόρα, αλλά οι ανησυχίες για την ασφάλεια και οι παρενέργειες που σχετίζονταν με τη χρήση της οδήγησαν σε περαιτέρω έρευνες για εναλλακτικούς θρομβολυτικούς παράγοντες. (Lauer et al., 1995; Mueller & Scheidt, 1994a)

Στη δεκαετία του 1970, αναδείχθηκε σημαντικό ορόσημο στη θρομβολυτική θεραπεία η **ουροκινάση**, μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στα ανθρώπινα ούρα και μπορεί να προκαλέσει διάλυση των θρόμβων αίματος. Η ουροκινάση αποδείχθηκε αποτελεσματική ιδίως σε περιπτώσεις της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (*Deep Vein Thrombosis*, DVT) και της πνευμονικής εμβολής (*Pulmonary Embolism*, PE). Η εισαγωγή της ουροκινάσης ως θρομβολυτικός παράγοντας σηματοδότησε ένα σημαντικό βήμα προόδου στη θρομβολυτική θεραπεία. (Kunamneni et al., 2008; Mueller & Scheidt, 1994a)

Τη δεκαετία του 1980 σημειώθηκε άλλη μία πρωτοποριακή εξέλιξη με την εισαγωγή του **ενεργοποιητή πλασμινογόνου ιστού (tPA)**. Το tPA είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται φυσιολογικά στον οργανισμό και αναπτύχθηκε σε απλή και ανασυνδυασμένη μορφή για θεραπευτική χρήση. Το πρώτο ανασυνδυασμένο tPA, γνωστό ως **αλτεπλάση**, εγκρίθηκε από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για χρήση στη θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου το 1987 γεγονός που χαρακτηρίστηκε κομβική στιγμή στην ιστορία της θρομβολυτικής θεραπείας, καθώς αποτελεί πιο ειδικό και αποτελεσματικό φάρμακο, με λιγότερες παρενέργειες σε σύγκριση με τους προηγούμενους θρομβολυτικούς παράγοντες. (Collen & Lijnen, 2009; Gravanis & Tsirka, 2008; Jilani & Siddiqui, 2023; Mueller & Scheidt, 1994a)

Την ίδια εποχή ανακαλύφθηκαν και οι **αναστολείς του ενεργοποιητή πλασμινογόνου (Plasminogen activator inhibitors, PAIs/PAI-1 & PAI-2)** οι οποίοι στόχευαν στην ενίσχυση της δραστηριότητας του ενδογενούς tPA, βελτιώνοντας την ικανότητα του οργανισμού να διαλύει θρόμβους χωρίς την ανάγκη εξωγενών θρομβολυτικών παραγόντων (Collen & Lijnen, 2009; Gravanis & Tsirka, 2008; Mueller & Scheidt, 1994a; Zuo et al., 2021) ενώ τη δεκαετία του 2000, ανακαλύπτεται η **τενεκτεπλάση (TNK-tPA)**, μια γενετικά τροποποιημένη παραλλαγή του tPA που έχει παρατεταμένο χρόνο ημιζωής, επιτρέποντας μια πιο βολική χορήγηση με μία μόνο δόση. Αυτή η καινοτομία απλοποίησε τη θρομβολυτική θεραπεία και την έκανε πιο προσιτή ειδικά για τους ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. (Mahmood & Muir, 2022a; Warach et al., 2020)

Τη δεκαετία του 1990, εμφανίστηκε η έννοια της "χρυσής ώρας" (The Golden Hour), τονίζοντας τη σημασία της έγκαιρης παρέμβασης στη θρομβολυτική θεραπεία για τα οξέα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η έγκαιρη χορήγηση θρομβολυτικών παραγόντων, ιδίως του tPA, βελτίωσε σημαντικά τα θεραπευτικά αποτελέσματα των ασθενών με εγκεφαλικό επεισόδιο. Υπήρξαν, βέβαια, μελέτες που τόνισαν την επανεκτίμηση αυτών των αποτελεσμάτων, όπως αυτή των Boersma E. et.al. Ωστόσο το 1996, η FDA ενέκρινε το tPA για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου,

εγκαινιάζοντας μια νέα εποχή στη φροντίδα των εγκεφαλικών επεισοδίων. (Boersma et al., 1996; Vedantham et al., 2016) Όπως αποδείχτηκε στη συνέχεια, βέβαια, η επιτυχία της θεραπείας με τη χρήση του tPA εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ταχεία διάγνωση και την άμεση χορήγηση, γεγονός που την καθιστά πρόκληση σε ορισμένες περιπτώσεις. (Vedantham et al., 2016)

Από τα πρώτα πειράματα με τη στρεπτοκινάση, η θρομβολυτική θεραπεία εξελίχθηκε στην ανάπτυξη πιο εξειδικευμένων και αποτελεσματικών παραγόντων, όπως **ανασυνδυσμαμένα μόρια tPA (r-tPA)**, μεταμορφώνοντας έτσι το τοπίο της καρδιαγγειακής και εγκεφαλικής περίθαλψης. Αυτή η ιστορική προοπτική είχε βαθύτατο αντίκτυπο στον τομέα της ιατρικής και της περίθαλψης των ασθενών και απεικονίζει τον τρόπο με τον οποίο η ιατρική επιστήμη και η τεχνολογία συνεργάστηκαν για να σωθούν αμέτρητες ζωές. Καθώς η συνεχιζόμενη έρευνα και οι εξελίξεις συνεχίζουν να διαμορφώνουν τον τομέα, η θρομβολυτική θεραπεία παραμένει ακρογωνιαίος λίθος της επείγουσας ιατρικής, τονίζοντας τη σημασία της έγκαιρης παρέμβασης για τη διάσωση ανθρώπινων ζωών αλλά και την πρόληψη ενδεχόμενων μακροχρόνιων αναπηριών. (Mahmood & Muir, 2022a; Warach et al., 2020)

Οι εξελίξεις στη θρομβολυτική θεραπεία έχουν οδηγήσει σε βαθύτερη κατανόηση του σχηματισμού και της διάλυσης των θρόμβων αίματος, γεγονός που έχει ανοίξει το δρόμο για περαιτέρω έρευνα και θεραπευτικές καινοτομίες. (Sudheendra & Vedantham, 2018; White, 2008a) Από τις αρχές του 20ού αιώνα, έως τις εξελιγμένες στοχευμένες προσεγγίσεις του σήμερα, η διαδρομή της θρομβολυτικής θεραπείας σημαδεύεται από πρωτοποριακές ανακαλύψεις και συνεχείς προσπάθειες βελτίωσης των θεραπευτικών παρεμβάσεων και αυτό που πραγματικά παρατηρείται είναι η μετατροπή από μη ειδικούς παράγοντες σε πιο στοχευμένα και ειδικά για τους θρόμβους φάρμακα.

Λόγω της αυξημένης ανάγκης να ενισχυθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια με ταυτόχρονη μείωση του κινδύνου των επιπλοκών, εξακολουθεί να υπάρχει εξέλιξη στην ανάπτυξη νέων και πιο στοχευμένων θρομβολυτικών φαρμάκων. (Hassanpour et al., 2020; White, 2008a) Τα τελευταία χρόνια, με την ραγδαία εξέλιξη της τεχνολογίας και την παράλληλη αύξηση των θρομβωτικών περιστατικών, υπάρχει συνεχής έρευνα στον τομέα ανάπτυξης για πιο αποτελεσματικά και ασφαλέστερα θρομβολυτικά φάρμακα. Από το 2020 έχει μελετηθεί πλήθος νέων θρομβολυτικών παραγόντων αλλά και μηχανισμών χορήγησης αυτών, όπως για παράδειγμα η τενεκτεπλάση με **θρομβοεκτομή** σε νοσηλεύομενους ασθενείς, **βελτιστοποιημένες μορφές tPA (optimized tPA)** που στοχεύουν ειδικά συγκεκριμένους παράγοντες δημιουργίας θρόμβων και **νανοσωματίδια** ειδικά για στόχευση σε θρόμβους με σκοπό τη διάλυσή τους (π.χ. Μικρολυσίνη), καθώς πραγματοποιείται και πλήθος κλινικών μελετών για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της εξατομίκευσης κατά περιπτώσεις ασθενών των συγκεκριμένων θρομβολυτικών φαρμάκων. (de Maat et al., 2022; Fantoni et al., 2021; Imberti et al., 2017; J.-L. Lin et al., 2023)

Οι κλινικές μελέτες που πραγματοποιούνται τα τελευταία χρόνια, και ειδικά μετά την υγειονομική κρίση με τον ιό Sars-CoV-2 που πυροδότησε τα επιδημιολογικά δεδομένα των θρομβώσεων, συνεισφέρουν σημαντικά παρέχοντας πολύτιμα δεδομένα για τη σημασία και την ανάγκη περαιτέρω ανάπτυξης πιο στοχευμένων θρομβολυτικών φαρμάκων. (Hassanpour et al., 2020; Zenych et al., 2020) Με τα δεδομένα αυτά οι ερευνητές έχουν πλέον τη δυνατότητα να αξιολογήσουν τον αντίκτυπο των θρομβολυτικών θεραπειών στον πραγματικό κόσμο και με την απαρίθμηση και κατανόηση των ποσοστών επιτυχίας, αλλά και των κινδύνων που σχετίζονται με τη θρομβόλυση, δίνονται οι κατευθυντήριες γραμμές για τις μεθόδους θεραπείας, οι οποίες, με τη σειρά τους, μπορούν να επηρεάσουν την επιδημιολογία της θρόμβωσης βελτιώνοντας τα αποτελέσματα των ασθενών. (Thapa et al., 2018)(Goldhaber, 1991; Hobohm et al., 2021)

Όπως μέχρι τώρα έχουμε δει, ο τομέας της έρευνας για την αντιμετώπιση της θρόμβωσης είναι ένα δυναμικό και εξελισσόμενο σημείο όπου οι επιστήμονες της ιατρικής και οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας αναζητούν συνεχώς καινοτόμες προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση των πολύπλοκων προκλήσεων που θέτει η παθολογία της θρόμβωσης στον ανθρώπινο οργανισμό. (Adivitiya & Khasa, 2017a, 2017b; Baig & Bodle, 2023; Sandercock & Ricci, 2017; White, 2008) Ενώ, όμως, έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην ανάπτυξη πιο στοχευμένων και ασφαλέστερων θρομβολυτικών παραγόντων, παραμένουν αρκετά σημαντικά κενά στη γνώση που καθιστούν αναγκαία την περαιτέρω έρευνα στον τομέα αυτό. (Gong et al., 2019; Zenych et al., 2020; B. Zhang & Jiang, 2023)



# ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

## Κεφάλαιο 1: Η παθολογία της θρόμβωσης.

### 1.1. Ορισμός - Γενικά στοιχεία

Ως αιμόσταση, περιγράφεται ένας ζωτικής σημασίας φυσιολογικός μηχανισμός που εξασφαλίζει την ακεραιότητα του κυκλοφορικού συστήματος αποτρέποντας την υπερβολική αιμορραγία μετά από οποιαδήποτε τραυματισμό των αιμοφόρων αγγείων. Αυτή η πολύπλοκη διαδικασία αποτελείται από διάφορες αλληλένδετες φάσεις, όπως η αγγειοσύσπαση, η πρωτογενής αιμόσταση και η δευτερογενής αιμόσταση. Η αγγειοσύσπαση είναι η αρχική αντίδραση στον τραυματισμό του αγγείου, όπου το κατεστραμμένο αγγείο συστέλλεται για να μειώσει τη ροή του αίματος. Η πρωτογενής αιμόσταση περιλαμβάνει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων στο σημείο του τραύματος και το σχηματισμό αιμοπεταλιακού θρόμβου (platelet plug) με σκοπό το «σφράγισμα» της ρήξης του αγγείου, ενώ η δευτερογενής αιμόσταση εκκινεί τον καταρράκτη της πήξης για το σχηματισμό ενός σταθερού θρόμβου αίματος. Τα γεγονότα αυτά συμβαίνουν ταυτόχρονα και είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της αγγειακής ακεραιότητας. (Davidson et al., 2003; Furie & Furie, 2008; *Hemostasis and Thrombosis\_an Overview*, n.d.; Lasne et al., n.d.; Monagle & Massicotte, 2011; Stassen et al., 2004)

Ωστόσο, η περίπλοκη ισορροπία που διέπει την αιμόσταση μπορεί μερικές φορές να διαταραχθεί, οδηγώντας σε παθολογικές καταστάσεις όπως η **θρόμβωση**. Η σύνδεση μεταξύ της αιμόστασης και της θρόμβωσης έγκειται στη δυσλειτουργία του «καταρράκτη» της πήξης. Η πήξη του αίματος, ξεκινά από τον ιστικό παράγοντα (*tissue factor*, TF) και καταλήγει στη δημιουργία θρομβίνης και ινώδους. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ισορροπία μεταξύ προπηκτικών και αντιπηκτικών παραγόντων ρυθμίζει αυστηρά τον σχηματισμό θρόμβων αίματος, διασφαλίζοντας ότι αυτός συμβαίνει μόνο όταν είναι απαραίτητο, δηλαδή ως απόκριση σε αγγειακό τραυματισμό. Όταν παθολογικές συνθήκες εμποδίζουν αυτούς τους ρυθμιστικούς μηχανισμούς, η διαδικασία της πήξης γίνεται υπερδραστική και μπορεί να προάγει τον σχηματισμό ακατάλληλων θρόμβων αίματος, οι οποίοι μπορεί να εμποδίσουν τη ροή του αίματος προκαλώντας θρόμβωση. (Ashorobi et al., 2023; Chapin & Hajjar, 2015a; Furie & Furie, 2008; Monagle & Massicotte, 2011; Wahed & Dasgupta, 2015)

Καταστάσεις όπως η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και η πνευμονική εμβολή είναι παραδείγματα θρομβωτικών διαταραχών που προκύπτουν από υπερβολική πήξη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο θρόμβος μπορεί να σχηματιστεί μέσα σε βαθιές φλέβες, όπως αυτές των κάτω άκρων, και στη συνέχεια να ταξιδέψει στους πνεύμονες, προκαλώντας μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση. (Bulger et al., 2004; Goldhaber, 1991; Goldhaber & Bounameaux, 2012; Karlovitch et al., 2020; Stubbs et al., 2018; Wilbur & Shian, 2017) Αντίστοιχα παραδείγματα υπερπηκτικότητας και δημιουργίας θρόμβωσης εντοπίζονται επίσης και σε ασθενείς που νόσησαν από τον ιό Sars-CoV-2. (Levi et al., 2020; Mackman, Antoniak, et al., 2020) Όλα αυτά αναδεικνύουν την ευαίσθητη ισορροπία που διατηρεί η αιμόσταση και επισημαίνει τις συνέπειες της διατάραξης αυτής της ισορροπίας. Για το λόγο αυτό, η κατανόηση των υποκείμενων αιτιών και μηχανισμών πίσω από αυτές τις παθολογικές καταστάσεις είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη και τη διαχείριση των θρομβωτικών διαταραχών. (Favaloro et al., 2023; Furie & Furie, 2008; Kwaan, 2022)

Αντίστοιχα με την φλεβική θρόμβωση, δυσλειτουργίες στις ευαίσθητες διαδικασίες της αιμόστασης και της πήξης συχνά συνδέονται στενά και με την αρτηριακή θρόμβωση, καθώς η υγεία των αρτηριών κατέχει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του σχηματισμού θρόμβων αίματος στο κυκλοφορικό σύστημα. (Grover & Mackman, 2019; Lippi & Favaloro, 2018)



Οι αρτηρίες είναι υπεύθυνες για τη μεταφορά οξυγονωμένου αίματος από την καρδιά σε διάφορους ιστούς και όργανα σε όλο το σώμα. Όταν αυτά τα ζωτικά αγγεία νοσούν ή τραυματιστούν, μπορεί να μεταβληθεί η φυσιολογική ροή του αίματος και να προκληθεί ο σχηματισμός θρόμβων, ένα φαινόμενο γνωστό ως αρτηριακή θρόμβωση. (Grover & Mackman, 2019; Lowe, 2004; Tomaiuolo et al., 2017)

Μαζί, η οξεία φλεβική και η αρτηριακή θρόμβωση αποτελούν τις πιο συχνές αιτίες θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες. (Acosta et al., 2008; Cushman, 2007; Demel et al., 2021; Giordano et al., 2017; Lutsey & Zakai, 2023b; Lyden, 2019; Muth, 2020) Η θνησιμότητα αυτή εξαρτάται από την εντόπιση και την οξύτητα της θρόμβωσης, με το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο να αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο ποσοστό θανάτου που σχετίζεται με θρόμβωση στις Ηνωμένες Πολιτείες. (Ambrose & McEnroe, 2022; Idiculla et al., 2020; Lutsey & Zakai, 2023b; Stubbs et al., 2018; Wendelboe & Raskob, 2016) Η φλεβική θρομβοεμβολή είναι η τρίτη κύρια αιτία θανάτου που σχετίζεται με καρδιαγγειακή νόσο ενώ η οξεία αρτηριακή θρόμβωση είναι η εγγύς αίτια των περισσότερων περιπτώσεων εμφράγματος του μυοκαρδίου και του 80% των εγκεφαλικών επεισοδίων. (Ambrose & McEnroe, 2022; Demel et al., 2021; J. S. T. Liu et al., 2022; Lyden, 2019; Mosconi & Paciaroni, 2022; Nikitin et al., 2021a; Proctor et al., 2018; Röther et al., 2013a; Wong & White, 2004) Ωστόσο, οι παθογόνες αλλαγές που συμβαίνουν στο τοίχωμα των αιμοφόρων αγγείων και στο ίδιο το αίμα που καταλήγουν σε θρόμβωση δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητές. (Mackman, 2008; Mackman, Antoniak, et al., 2020)

Η κατανόηση αυτών των διαδικασιών είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη ασφαλέστερων και αποτελεσματικότερων θρομβολυτικών φαρμάκων. (Mackman, 2008) Επιπλέον, η κατανόηση της βασικής παθοφυσιολογίας της θρόμβωσης και των παραγόντων κινδύνου που την προκαλούν μπορεί να βοηθήσει τους κλινικούς ιατρούς στη διάγνωση, την επεξεργασία και τη διαχείριση αυτής της κατάστασης. Ωστόσο, το θέμα είναι απίστευτα ευρύ με πολλές διαφορές και αποφάσεις που αφορούν τη διαχείριση και εξαρτώνται από την αιτιολογία, τους παράγοντες κινδύνου, τη θέση του θρόμβου (φλεβικός ή αρτηριακός) και την επιλογή της κατάλληλης θρομβολυτικής ή αντιθρομβωτικής θεραπείας. Η κατάσταση της επιστήμης σχετικά με την αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση εξελίσσεται συνεχώς, όπως και η κατανόηση των παραγόντων κινδύνου, του ελέγχου της υπερπηκτικότητας και της ιατρικής αντιμετώπισης. (Acosta et al., 2008; Ashorobi et al., 2023; Bělohávek et al., 2013; Cushman, 2007; Jarman et al., 2021; Lowe, 2004; Mackman, 2008; Weisel & Litvinov, 2021)

## 1.2. Κατηγοριοποίηση

Η θρόμβωση συνήθως κατηγοριοποιείται με βάση τη θέση του θρόμβου μέσα στο σώμα και το συγκεκριμένο αιμοφόρο αγγείο που έχει υποστεί τραύμα. (Ashorobi et al., 2023) Έτσι, οι κύριες κατηγορίες θρόμβωσης είναι:

### ➤ Φλεβική θρόμβωση

- ❖ Θρόμβωση των εν τω βάθει φλεβών (DVT): Προκαλείται όταν ένας θρόμβος αίματος σχηματίζεται σε μια βαθιά φλέβα, συνήθως στα πόδια ή τη λεκάνη. Η εν τω βάθει θρόμβωση μπορεί να θεωρηθεί επικίνδυνη εάν ο θρόμβος αποκολληθεί και ταξιδέψει στους πνεύμονες, προκαλώντας πνευμονική εμβολή. (Goldhaber & Bounameaux, 2012; Stubbs et al., 2018)

- ❖ Θρόμβωση επιφανειακής φλέβας: Σε αυτή την περίπτωση, ο θρόμβος αίματος σχηματίζεται σε μια επιφανειακή φλέβα, συνήθως πιο κοντά στην επιφάνεια του δέρματος. Αυτό το είδος θρόμβωσης έχει μελετηθεί λιγότερο αφού δεν είναι τόσο πιθανό να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές σε σύγκριση με την DVT. (Cosmi, 2015)

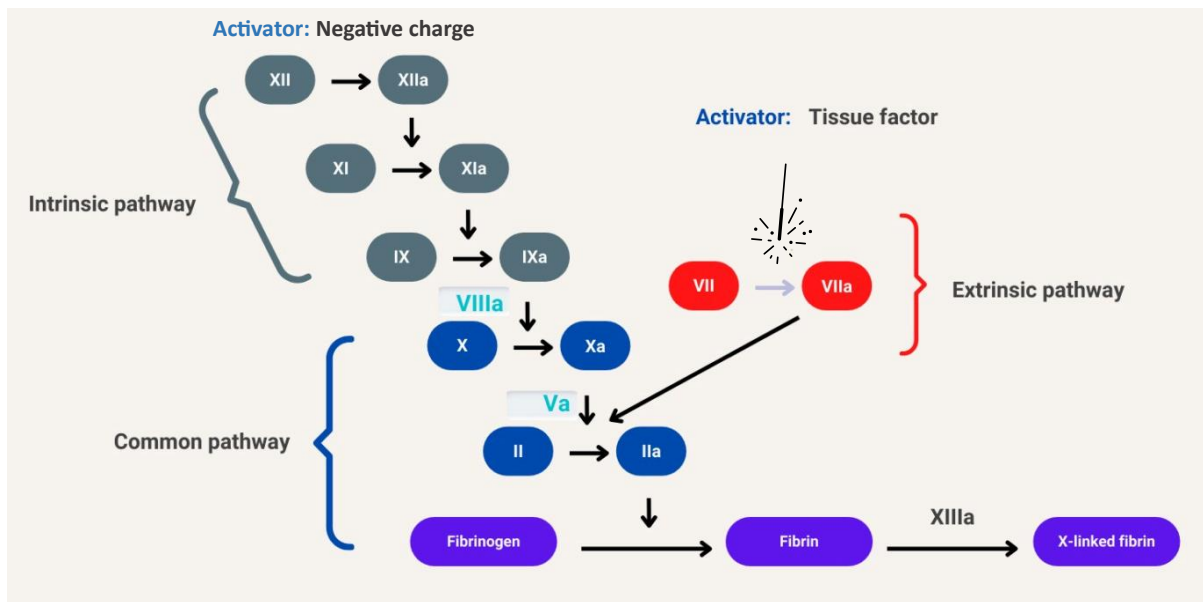
### ➤ **Αρτηριακή θρόμβωση**

- ❖ Θρόμβωση των στεφανιαίων αρτηριών: Αφορά τις αρτηρίες που τροφοδοτούν με αίμα τον καρδιακό μυ και μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακές προσβολές. (Ambrose & McEnroe, 2022)
- ❖ Θρόμβωση εγκεφαλικής αρτηρίας: Εμφανίζεται στις αρτηρίες του εγκεφάλου και μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλικό επεισόδιο. (Idiculla et al., 2020)
- ❖ Θρόμβωση περιφερικών αρτηριών (Αθηροσκλήρωση) (Atherosclerotic peripheral artery disease, PAD): Οι θρόμβοι αίματος φράζουν τις αρτηρίες στα άκρα (χέρια ή πόδια) και μπορεί να προκληθεί μειωμένη ροή αίματος και βλάβη των ιστών στις περιοχές αυτές. Η PAD αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο ως σημαντική αιτία καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας που επηρεάζει >230 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. (Aday & Matsushita, 2021)

### 1.3. Μηχανισμοί δημιουργίας θρόμβου

Οι θρόμβοι αίματος σχηματίζονται με τη διαδικασία της πήξης, η οποία είναι ο φυσικός μηχανισμός άμυνας του σώματος σε τραυματισμό των αιμοφόρων αγγείων ή αιμορραγία. Ο «καταρράκτης της πήξης» ξεκινά με την έκθεση του αίματος στον TF και περιλαμβάνει αλυσιδωτές αντιδράσεις με πολύπλοκους μηχανισμούς μεταξύ παραγόντων πήξης και αιμοπεταλίων, δηλαδή μικρά πυρηνικά κύτταρα (διαμέτρου περίπου 1 μm) που παράγονται από μεγακαρυοκύτταρα στον μυελό των οστών, σχηματίζοντας τελικά το ινώδες, η κύρια δομική πρωτεΐνη του θρόμβου. Οι θρόμβοι αίματος που δημιουργούνται μπορεί να είναι ευεργετικοί για τη φυσική διακοπή της αιμορραγίας στον οργανισμό, μπορεί όμως να είναι και επιβλαβείς εάν σχηματίζονται μέσα στα αιμοφόρα αγγεία. (Appiah et al., 2015; Franchini et al., 2021; Saes et al., 2018) Αυτή η αλληλουχία αντιδράσεων εντοπίζεται αρκετές φορές ως αιτία φλεβικής αλλά και αρτηριακής θρόμβωσης καθώς – υπό συνθήκες – οι θρόμβοι που τελικά σχηματίζονται εμποδίζουν τη φυσιολογική ροή του αίματος και επηρεάζουν την αιμόσταση. (Chapin & Hajjar, 2015a; Furie & Furie, 2008; Grover & Mackman, 2019; Wahed & Dasgupta, 2015; Weisel & Litvinov, 2017) (βλ. Εικόνα 1.)

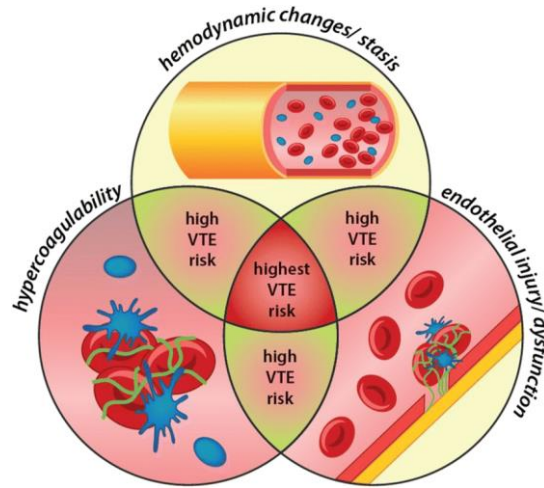
Η παθοφυσιολογία της φλεβικής θρόμβωσης διαφέρει από αυτή της αρτηριακής με αποτέλεσμα να διαφέρουν και οι υποκείμενοι μηχανισμοί σε κάποια ενδεχόμενη θεραπεία αλλά και οι παράγοντες κινδύνου μεταξύ των δύο τύπων θρόμβωσης. (Lippi & Favaloro, 2018; Lowe, 2004) Ο πρωταρχικός παράγοντας που οδηγεί σε φλεβική θρόμβωση είναι η τριάδα του Virchow (Watson et al., 2009), η οποία αποτελείται από τρεις κύριες συνιστώσες (βλ. Εικόνα 2):



Εικόνα 1. Ο καταρράκτης πήξης αποτελείται από μια σειρά ενζυμικών αντιδράσεων κατά τις οποίες μια πρωτεάση σερίνης διασπά και ενεργοποιεί μια ανενεργή πρωτεάση (που ονομάζεται ζυμογόνο) και η νεοσχηματισμένη πρωτεάση ενεργοποιεί στη συνέχεια το μεταγενέστερο υπόστρωμά της. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ενζυμική αντίδραση επιταχύνεται με την παρουσία ενός συμπαραγόντα. Υπάρχουν τρεις οδοί: η ενδογενής, η εξωγενής και η κοινή. Η ενδογενής οδός ενεργοποιείται *in vitro* από μια αρνητικά φορτισμένη επιφάνεια ή ουσία. Η εξωγενής οδός ενεργοποιείται από τον ιστικό παράγοντα (TF), που εκφράζεται στο τοίχωμα των αιμοφόρων αγγείων, και είναι υπεύθυνη για την ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης *in vivo* (υποδεικνύεται από το πυροδοτικό-εκκινητή). Τόσο η ενδογενής όσο και η εξωγενής οδός συγκλίνουν στην κοινή οδό, με τον παράγοντα IIa (θρομβίνη) να μετατρέπει τελικά το ινωδογόνο σε μονομερή, τα οποία στη συνέχεια διασυνδέονται από τον παράγοντα XIIIa. Εκτός από την ενεργοποίηση του παράγοντα X στην κοινή οδό, ο παράγοντας VIIa ενεργοποιεί επίσης τον παράγοντα IX στην ενδογενή οδό (*crosstalk*), εξηγώντας γιατί η ενδογενής οδός είναι σημαντική για την *in vivo* αιμόσταση. εκτός από τη διάσπαση του ινωδογόνου, η θρομβίνη ενεργοποιεί μια σειρά πρωτεασών, συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων XI, IX και VIII (ανατροφοδότηση), καθώς και των αιμοπεταλίων (σύνδεση της δευτερογενούς με την πρωτογενή αιμόσταση). [<https://www.thebloodproject.com/ufaq/what-is-the-clotting-cascade/>]

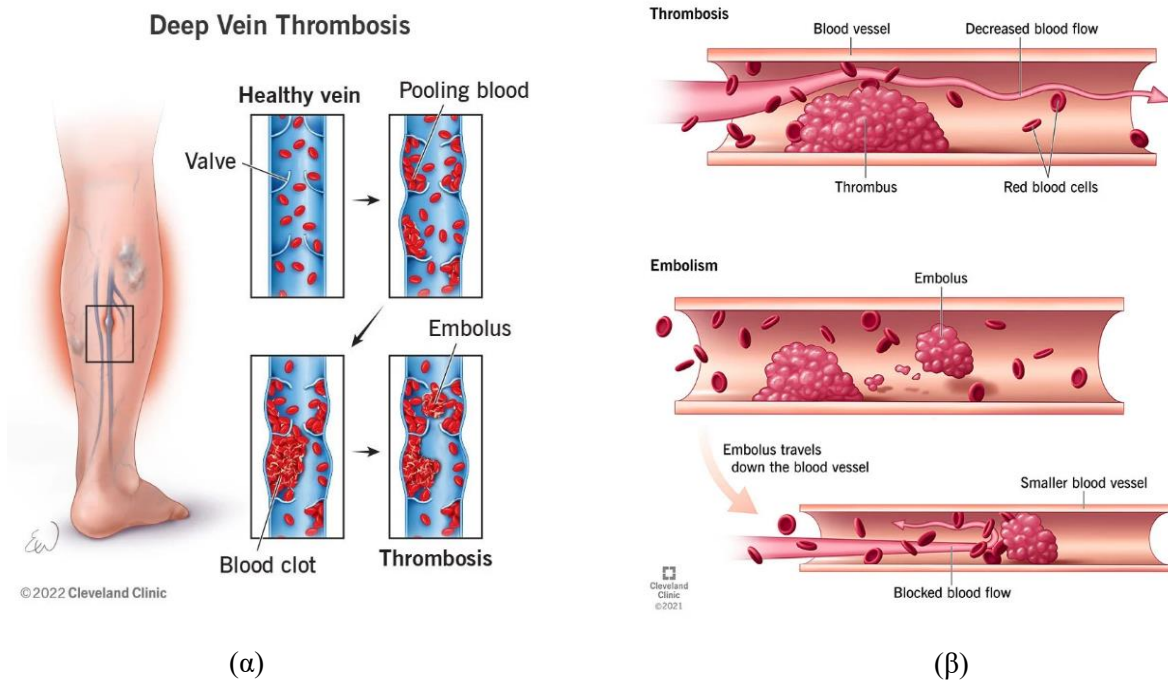
1. **Βλάβη του ενδοθηλίου:** Η βλάβη του εσωτερικού χιτώνα της φλέβας (ενδοθήλιο) μπορεί να οφείλεται σε τραύμα, φλεγμονή ή άλλους παράγοντες. Όταν το ενδοθήλιο τραυματίζεται, αφήνει εκτεθειμένους τους υποκείμενους ιστούς, προάγοντας έτσι τον σχηματισμό θρόμβων.
2. **Στασιμότητα της ροής του αίματος:** Όταν η ροή του αίματος σε μια φλέβα γίνεται αργή ή στάσιμη, αυξάνεται ο κίνδυνος σχηματισμού θρόμβων. Αυτό μπορεί να συμβεί λόγω παραγόντων όπως η παρατεταμένη ακινησία, η χειρουργική επέμβαση, τα μακρινά ταξίδια ή ορισμένες ιατρικές καταστάσεις.
3. **Υπερπηκτικότητα:** Μπορεί να οφείλεται σε κληρονομικές ή επίκτητες καταστάσεις, όπως γενετικές μεταλλάξεις (π.χ. μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden) ή υποκείμενες ιατρικές καταστάσεις (π.χ. καρκίνος, αυτοάνοσα νοσήματα).

Όταν αυτές οι συνιστώσες συγκλίνουν, δημιουργούν ένα προθρομβωτικό περιβάλλον στις φλέβες, που οδηγεί στην ενεργοποίηση του «καταρράκτη» της πήξης. (Furie & Furie, 2008) (Grover & Mackman, 2019; Tomaiuolo et al., 2017)



Καθώς η διαδικασία της πήξης εξελίσσεται, οι ίνες ινώδους εμπλέκονται με τα αιμοπετάλια για να δημιουργήσουν μια δομή που μοιάζει με πλέγμα, η οποία παγιδεύει τα ερυθρά αιμοσφαίρια και σχηματίζει τον θρόμβο. Αυτός ο θρόμβος, σε μη φυσιολογικές συνθήκες, μπορεί να φράξει μερικώς ή πλήρως τη φλέβα, ανάλογα με το μέγεθός του. (Kwaan, 2022; Longstaff & Kolev, 2015a; Swieringa et al., 2018; Tomaiuolo et al., 2017) Μόλις αρχίσει να σχηματίζεται ένας θρόμβος, μπορεί να μεγαλώσει ή να πολλαπλασιαστεί εάν οι συνθήκες που ευνοούν τον σχηματισμό θρόμβου επιμένουν. Από την άλλη πλευρά, ο οργανισμός διαθέτει φυσικούς μηχανισμούς που βοηθούν στην επίλυση των θρόμβων με την πάροδο του χρόνου, μέσω της διαδικασίας της ινωδόλυσης. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει τη διάσπαση του θρόμβου από ένζυμα όπως η πλασμίνη. (Ismail et al., 2021; Longstaff & Kolev, 2015a; Medcalf & Keragala, 2021)

Η φλεβική θρόμβωση εμφανίζεται συνηθέστερα στις εν τω βάθει φλέβες των ποδιών, αλλά μπορεί επίσης να επηρεάσει τα άνω άκρα ή άλλα σημεία. (Stubbs et al., 2018) (βλ. Εικόνα 3α) Ο κίνδυνος αποκόλλησης του θρόμβου και επακόλουθου εμβολισμού αποτελεί μείζονα ανησυχία στη φλεβική θρόμβωση, καθώς οι αποκολλημένοι θρόμβοι με τη ροή και την κυκλοφορία του αίματος μπορεί να οδηγηθούν στους πνεύμονες, προκαλώντας πνευμονική εμβολή. (βλ. Εικόνα 3β) (Goldhaber & Bounameaux, 2012)



Εικόνα 3. (α) Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT)

(<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/16911-deep-vein-thrombosis-dvt#overview>)

(β) Εμβολισμός θρόμβου (<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22242-thrombosis>)

Από την άλλη πλευρά, η αρτηριακή θρόμβωση εμφανίζεται στις αρτηρίες και συχνά συνδέεται με την αθηροσκλήρυνση, μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση λιπαρών εναποθέσεων (αθηρωματικές πλάκες) στα αρτηριακά τοιχώματα. (Aday & Matsushita, 2021; Libby, 1998; Lowe, 2004; Otsuka et al., 2016)

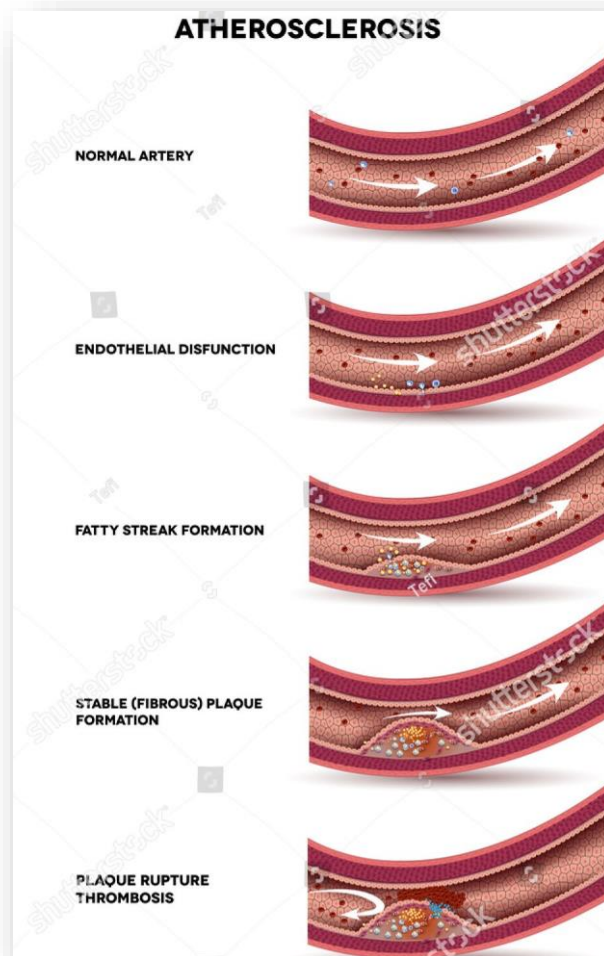
Η αρτηριακή θρόμβωση έχει διακριτούς μηχανισμούς:

1. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
2. Αθηροσκλήρυνση
3. Αιμοδυναμικοί παράγοντες

Γενικά, ο μηχανισμός σχηματισμού των αθηρωματικών θρόμβων είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που περιλαμβάνει διάφορους αλληλένδετους παράγοντες εντός του κυκλοφορικού συστήματος. Ξεκινά με την παρουσία αθηρωματικών πλακών, οι οποίες αποτελούνται από χοληστερόλη, λίπη, φλεγμονώδη κύτταρα και ινώδη ιστό εντός των αρτηριακών τοιχωμάτων. Εντός της αθηρωματικής πλάκας, υπάρχει συχνά ανισορροπία στην παραγωγή ουσιών που ρυθμίζουν την πήξη του αίματος. Οι αθηρωματικές πλάκες μπορεί να απελευθερώνουν προπηκτικά μόρια, ενώ μειώνουν τη διαθεσιμότητα των αντιπηκτικών παραγόντων, ευνοώντας περαιτέρω τον σχηματισμό θρόμβων. Επίσης, μπορούν να διαταράξουν την φυσιολογική λειτουργία του αρτηριακού ενδοθηλίου, δημιουργώντας μια επιφάνεια στην κορυφή της πλάκας που ευνοεί τον σχηματισμό θρόμβων. (βλ. Εικόνα 4) (Jebari-Benslaïman et al., 2022; Libby, 1998; Otsuka et al., 2016; Rietveld et al., 2019)



Ένας βασικός παράγοντας στο σχηματισμό των αθηρωματικών θρόμβων είναι η έκθεση του αίματος στον TF, ο οποίος ξεκινά τον καταρράκτη της πήξης όταν έρχεται σε επαφή με το αίμα. Εντός των αθηρωματικών πλακών, ο TF είναι συχνά εκτεθειμένος λόγω του κατεστραμμένου ενδοθηλίου και της παρουσίας φλεγμονωδών κυττάρων. Η έκθεση αυτή πυροδοτεί μια σειρά γεγονότων που οδηγούν στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. (Rapkiewicz et al., 2020; Rietveld et al., 2019; Tomaiuolo et al., 2017) Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια κυκλοφορούν στο αίμα ως φρουροί αγγειακής ακεραιότητας και προσκολλώνται στο κατεστραμμένο ενδοθήλιο μέσω της αλληλεπίδρασης συγκεκριμένων υποδοχέων στο κολλαγόνο των ιστών και με τη διαμεσολάβηση του παράγοντα von Willebrand. (Rietveld et al., 2019)



Εικόνα 4. Μηχανισμός δημιουργίας αθηρωματικών πλακών.  
(<https://www.shutterstock.com/el/image-vector/atherosclerosis-detailed-illustration-stages-artery-wall-267891215?src=iYzcsVAKKkpFwQ6UXuLfw-9-95>)

Όταν μια αθηρωματική πλάκα σπάει, τα αιμοπετάλια προσλαμβάνονται γρήγορα στο σημείο της αγγειακής βλάβης και σχηματίζουν ταχύτατα ένα πρωτεύον αιμοστατικό κάλυμμα. Η επανειλημμένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε αυτό το σημείο οδηγεί σε ταχεία ανάπτυξη του θρόμβου. (Huilocaman et al., 2022; Libby, 1998; Repsold & Joubert, 2021; Tomaiuolo et al., 2017) Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται και σε αυτό το στάδιο. Μόλις συσσωρευτούν, απελευθερώνουν ουσίες, όπως η θρομβοξάνη A<sub>2</sub>, οι οποίες ενισχύουν περαιτέρω την αντίδραση τους και προάγουν την αγγειοσύσπαση, στενεύοντας την προσβεβλημένη αρτηρία. Στη συνέχεια, τα ίδια ενεργοποιημένα αιμοπετάλια απελευθερώνουν τα περιεχόμενα των κοκκίων τους, τα οποία προάγουν περαιτέρω τη συγκέντρωση, την πρόσφυση, τη συσσώρευση και την ενεργοποίησή τους. (Huilocaman et al., 2022; Repsold & Joubert, 2021; Tomaiuolo et al., 2017) Το αποκορύφωμα αυτών των γεγονότων οδηγεί τελικά στο σχηματισμό αρτηριακού θρόμβου ο οποίος μπορεί να εμποδίσει τη ροή του αίματος και, σε ορισμένες περιπτώσεις, να σπάσει, οδηγώντας σε καταστροφικές παθολογικές καταστάσεις στον οργανισμό, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικά επεισόδια.

## Κεφάλαιο 2. Η συμβατική θρομβολυτική θεραπεία

### 2.1. Γενικά στοιχεία

Η θρομβολυτική θεραπεία, επίσης γνωστή ως ινωδολυτική θεραπεία, είναι μια ιατρική θεραπευτική παρέμβαση που περιλαμβάνει τη χρήση φαρμάκων για τη διάλυση των θρόμβων αίματος. (Baig & Bodle, 2023)(Wong & White, 2004)(Vedantham et al., 2016) Λειτουργεί προκαλώντας την ενεργοποίηση του ινωδολυτικού συστήματος του σώματος, το οποίο είναι το φυσικό σύστημα του οργανισμού που επέρχεται της πήξης και είναι υπεύθυνο για τη διάσπαση και ολική διάλυση των θρόμβων. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι γνωστά ως **θρομβολυτικά** ή **ινωδολυτικά** ή **θρομβολυτικοί παράγοντες** και λειτουργούν διαλύοντας το ινώδες που συγκρατεί τον θρόμβο, διασπώντας τον με αυτό τον τρόπο και αποκαθιστώντας εν τέλει τη φυσιολογική ροή του αίματος. (Baig & Bodle, 2023)

Τα διαθέσιμα θρομβολυτικά φάρμακα είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση τόσο της φλεβικής θρόμβωσης όσο και της αρτηριακής θρόμβωσης. Σε γενικές γραμμές, η φλεβική θρόμβωση αντιμετωπίζεται με φάρμακα που στοχεύουν σε πρωτεΐνες του μοριακού μονοπατιού της πήξης, ενώ η αρτηριακή θρόμβωση αντιμετωπίζεται με φάρμακα που στοχεύουν τα αιμοπετάλια. (Andrews et al., 2007; Lippi & Favaloro, 2018; Lowe, 2004; Tomaiuolo et al., 2017)

Η θρομβολυτική θεραπεία εφαρμόζεται συνήθως στη θεραπεία του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε αυτές τις καταστάσεις, ένας θρόμβος αίματος σχηματίζεται σε μια στεφανιαία αρτηρία ή μια εγκεφαλική αρτηρία, αντίστοιχα, οδηγώντας σε έλλειψη ροής αίματος προς την καρδιά ή τον εγκέφαλο. (Proctor et al., 2018) Χρησιμοποιείται επίσης στη θεραπεία της DVT και της πνευμονικής εμβολής. Σε αυτές τις καταστάσεις, η θρομβολυτική θεραπεία μπορεί να βοηθήσει στη διάλυση του θρόμβου καθώς και στην πρόληψη περαιτέρω επιπλοκών, όπως το μεταθρομβωτικό σύνδρομο και η χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση. (Wilbur & Shian, 2017)

Η κύρια παρενέργεια των θρομβολυτικών φαρμάκων είναι η αιμορραγία, η οποία περιορίζει τη χρήση τους. Συνεπώς, για να αναπτυχθεί μια νέα γενιά ασφαλών και αποτελεσματικών θρομβολυτικών φαρμάκων με μεγαλύτερα θεραπευτικά παράθυρα (δηλαδή, μεγαλύτερη διαφορά μεταξύ της δόσης που αποτρέπει τη θρόμβωση και της δόσης που προκαλεί αιμορραγία), απαιτείται η καλύτερη κατανόηση των παθογόνων διεργασιών που οδηγούν σε θρομβωτική απόφραξη της κυκλοφορίας του αίματος. (Cui et al., 2022; Lauer et al., 1995)

Η χορήγηση των θρομβολυτικών φαρμάκων γίνεται συνήθως ενδοφλεβίως (*intravenous* = “*within vein*”) (Al-Salaimeh & Goldstein, 2018) (Baig & Bodle, 2023) ενώ επιδιώκεται και η χειρουργική παρέμβαση για την πρόληψη του εμβολισμού ή για την αφαίρεση των θρόμβων και την αποκατάσταση της ροής του αίματος. (Alhadid et al., 2023; Hobohm et al., 2021; Sudheendra & Vedantham, 2018) Επιπλέον, η θεραπεία πραγματοποιείται συνήθως σε νοσοκομειακό περιβάλλον και οι ασθενείς που λαμβάνουν τη συγκεκριμένη αγωγή απαιτούν στενή ιατρική παρακολούθηση για τυχόν επιπλοκές που μπορεί να εμφανιστούν λόγω των επιδράσεων των φαρμάκων στο σύστημα πήξης του οργανισμού. (Donovan, 1989)(Vedantham et al., 2016)

Η θεραπεία για τη θρόμβωση έχει πλέον κατευθυνθεί προς την παρέμβαση στο μηχανισμό της πήξης, στην ενεργοποίηση του ινωδολυτικού συστήματος του οργανισμού, στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων ή σε συνδυασμό αυτών των μεθόδων. (Andrews et al., 2007; Huilcaman et al., 2022; Jang et al., 1989; H. Lin et al., 2020a; Mackman, 2008; Tomaiuolo et al., 2017)



Συμπερασματικά, τα τελευταία χρόνια, η θρομβολυτική θεραπεία έχει φέρει επανάσταση στη θεραπεία των θρομβωτικών διαταραχών στον ανθρώπινο οργανισμό αλλά έχει συμβάλει μάλιστα και στη διάσωση αμέτρητων ζωών. (Baig & Bodle, 2023)

## 2.2. Θρομβολυτικοί παράγοντες 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> γενιάς

Οι θρομβολυτικοί παράγοντες, είναι τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη διάλυση θρόμβων αίματος στον ανθρώπινο οργανισμό. (Baig & Bodle, 2023; Goldhaber & Grasso-Correnti, 2002; Muth, 2020; Wilbur & Shian, 2017) Τα φάρμακα αυτά ανακαλύφθηκαν μέσω επιστημονικής έρευνας και μιας σειράς πειραμάτων με στόχο την κατανόηση και τη θεραπεία των θρομβωτικών διαταραχών. (Mueller & Scheidt, 1994) Η ανάπτυξη των θρομβολυτικών φαρμάκων και κατ'επέκταση της θρομβολυτικής θεραπείας περιλαμβάνει αρκετά ευρήματα ανά τα χρόνια και βασικές ανακαλύψεις που αποτέλεσαν ορόσημα μέχρι και σήμερα. (Ali et al., 2014; Mueller & Scheidt, 1994)

Η ιστορία της ανακάλυψης και της ανάπτυξης των θρομβολυτικών φαρμάκων, όπως χαρακτηριστικά αναφέρουν οι R.L.Mueller και S.Scheidt, είναι « μια ολόκληρη Οδύσσεια» από αξιοσημείωτα ιατρικά επιτεύγματα. (Mueller & Scheidt, 1994) Πλήθος επιστημόνων από διαφορετικούς κλάδους, τόσο της ιατρικής όσο της φαρμακευτικής και της χημείας, μελέτησαν πριν από δεκαετίες συγκεκριμένες χημικές ενώσεις που προήλθαν από φυτικούς και ζωικούς οργανισμούς, όπως απλά οργανικά οξέα και πολυκυκλικές ενώσεις αλλά ακόμη και μεγάλες αλυσίδες υδατανθράκων και γλυκοπρωτεϊνών. (Circulation. 1994; 89:432-449)

Οι πιο αξιοσημείωτες διαχρονικά χημικές ενώσεις που ξεχώρισαν παγκοσμίως για τις θρομβολυτικές τους δράσεις είναι η **στρεπτοκινάση**, η **ουροκινάση** και ο **ενεργοποιητής πλασμινογόνου των ιστών (tPA)**. (Adivitiya & Khasa, 2017; Nikitin et al., 2021; Röther et al., 2013; White, 2008) Παρόλα αυτά, με την πάροδο του χρόνου, η θρομβολυτική θεραπεία έχει εξελιχθεί σημαντικά και νέοι θρομβολυτικοί παράγοντες έχουν ανακαλυφθεί. (Adivitiya & Khasa, 2017b; Nikitin et al., 2021a)

Με γνώμονα αυτά τα πρώτα σημαντικά επιτεύγματα, σημειώθηκαν νέες πρωτοποριακές ανακαλύψεις οι οποίες έφεραν στο προσκήνιο νέους θρομβολυτικούς παράγοντες όπως η **ρετεπλάση (reteplase)**, **αλτεπλάση (alteplase)** και η **τενεκτεπλάση (tenecteplase)**. (Mahmood & Muir, 2022b; Nordt, 2003a) Αυτοί οι παράγοντες παρουσίασαν βελτιωμένη αποτελεσματικότητα, διευρυμένα θεραπευτικά παράθυρα, απλοποιημένα δοσολογικά σχήματα καθώς και βελτιωμένο προφίλ ασφάλειας σε σύγκριση με τα θρομβολυτικά φάρμακα της προηγούμενης γενιάς. (Alhadid et al., 2023; Nordt, 2003a; Verstraete, 2000; Warach et al., 2020) Ο σημαντικός ρόλος και η συμβολή αυτών των θρομβολυτικών παραγόντων εδραίωσαν τη θέση τους στην ιστορία της θρομβόλυσης, θέτοντας έτσι τις βάσεις για περαιτέρω εξελίξεις στον τομέα. (Verstraete, 2000)

### 2.2.1. Θρομβολυτικά φάρμακα 1<sup>ης</sup> γενιάς

#### Στρεπτοκινάση

Στα τέλη της δεκαετίας του 1930, οι Tillett και Garner εντόπισαν στον οργανισμό ορισμένων ασθενών συγκεκριμένα στελέχη του βακτηρίου *Streptococcus pyogenes* και παρατήρησαν ότι παρήγαγαν μια ουσία ικανή να ενεργοποιεί την πλασμίνη. Η ουσία αυτή απομονώθηκε και καθαρίστηκε αργότερα, με αποτέλεσμα την ανακάλυψη της **στρεπτοκινάσης**. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι αυτό το βακτηριακό ένζυμο είχε την ικανότητα να διαλύει τους θρόμβους αίματος ενεργοποιώντας το σύστημα διάλυσης θρόμβων του ίδιου του οργανισμού. (Mueller & Scheidt, 1994a; Sherry, n.d.)

Η στρεπτοκινάση χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά ως θεραπευτικός παράγοντας στη δεκαετία του 1950 για τη θεραπεία παθήσεων που προκαλούνται από θρόμβους αίματος. Χρησιμοποιήθηκε κυρίως για το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (καρδιακή προσβολή), την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και την πνευμονική εμβολή. (Ouriel, n.d.-b; Sharma, n.d.)

Με την πάροδο των ετών, η στρεπτοκινάση έχει υποστεί βελτιώσεις και τροποποιήσεις για την ενίσχυση της αποτελεσματικότητάς της και τη μείωση των παρενεργειών. Ωστόσο, έχει ορισμένους σημαντικούς περιορισμούς στη χρήση της. Μία από τις σημαντικότερες προκλήσεις είναι η ανοσογονικότητά της, που σημαίνει ότι ο οργανισμός μπορεί να αναπτύξει ανοσολογική απόκριση στο φάρμακο, οδηγώντας σε μειωμένη αποτελεσματικότητα κατά την επόμενη χορήγηση. (Baharifar et al., 2020)

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η στρεπτοκινάση δεν είναι επιλεκτική στη δράση της και μπορεί να ενεργοποιήσει το πλασμινογόνο συστηματικά, πράγμα που σημαίνει ότι μπορεί να προκαλέσει ινωδολύση όχι μόνο στο σημείο του θρόμβου αλλά και σε άλλα μέρη του σώματος. Αυτή η έλλειψη εξειδίκευσης αποτέλεσε εν μέρει μειονέκτημα για την περαιτέρω χρήση της.

### Ουροκινάση

Τη δεκαετία του 1940, οι Macfarlane και Pilling περιέγραψαν την ινωδολυτική δράση των ανθρώπινων ούρων, οδηγώντας στην απομόνωση της **ουροκινάσης**, ενός ισχυρού ενεργοποιητή πλασμινογόνου. Η ουροκινάση είναι μια πρωτεάση σερίνης που καταλύει τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη. Αυτό το ινωδολυτικό σύστημα συμβάλλει στη διατήρηση της ρευστότητας του αίματος αποτρέποντας τον σχηματισμό υπερβολικών θρόμβων αίματος και προωθώντας τη διάλυσή τους όταν είναι απαραίτητο. (Kunamneni et al., 2008; Röther et al., 2013b)

Έκτοτε, η ουροκινάση έχει καταστεί σημαντικός θρομβολυτικός παράγοντας στη θεραπεία διαφόρων ιατρικών παθήσεων και αποτέλεσε εναλλακτική επιλογή θρομβολυτικού φαρμάκου. Κλινικές δοκιμές στις δεκαετίες του 1970 και του 1980 κατέστησαν αποτελεσματική τη χρήση της ουροκινάσης στη διάλυση θρόμβων, οδηγώντας στην έγκρισή της για χρήση στη θρομβολυτική θεραπεία. Η χορήγησή της πραγματοποιήθηκε αρχικά σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, πνευμονική εμβολή και φλεβική θρόμβωση. Ωστόσο, η εισαγωγή νεότερων θρομβολυτικών παραγόντων οδήγησε σε μείωση της χρήσης της. (White, 2008b).

Τα τελευταία χρόνια, οι ερευνητικές προσπάθειες έχουν επικεντρωθεί στη βελτίωση της αποτελεσματικότητας και του προφίλ ασφαλείας της ουροκινάσης. Οι επιστήμονες διερευνούν μεθόδους για τη βελτίωση της σταθερότητας και την παράταση του χρόνου ημιζωής της προτείνοντας την πιο βολική χορήγηση και τη μείωση της συχνότητας χορήγησης. Για το λόγο αυτό, μελετώνται νέα συστήματα χορήγησης φαρμάκων, όπως νανοσωματίδια ή λιποσώματα, για τη βελτίωση της στοχευμένης χορήγησης και της αποτελεσματικότητας της. (Hassanpour et al., 2020) Επιπλέον, οι εξελίξεις στη γενετική μηχανική και την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA επέτρεψαν την παραγωγή ανασυνδυασμένης ουροκινάσης (uPA), η οποία μπορεί να προσφέρει πλεονεκτήματα σε σχέση με την αντίστοιχη που προέρχεται από τη φύση. (Verstraete, 2000)

Είναι σημαντικό, βέβαια, να σημειωθεί ότι ενώ η ουροκινάση έχει ισχυρές θεραπευτικές δυνατότητες, η χρήση της θα πρέπει πάντα να γίνεται υπό την καθοδήγηση ιατρών, καθώς ενέχει κινδύνους αιμορραγικών επιπλοκών και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών όπως και όλα τα υπόλοιπα θρομβολυτικά φάρμακα. Παρόλα αυτά, οι συνεχιζόμενες έρευνες αποσκοπούν στην βελτιστοποίηση των κλινικών εφαρμογών της και στη διερεύνηση των περαιτέρω δυνατοτήτων της. (Kluft et al., 2017)

### 2.2.2. Θρομβολυτικά φάρμακα 2<sup>ης</sup> γενιάς

Τα θρομβολυτικά φάρμακα δεύτερης γενιάς παρουσιάζουν σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι της χρήσης των κοινών θρομβολυτικών πρώτης γενιάς (στρεπτοκινάση, ουροκινάση). Αρχικά, έχουν σχεδιαστεί για να στοχεύουν με μεγαλύτερη ακρίβεια την δομική πρωτεΐνη των θρόμβων αίματος, δηλαδή το ινώδες. Έχοντας υψηλή δεσμική συγγένεια με το ινώδες, μπορούν να συνδεθούν επιλεκτικά και με το δεσμευμένο στο ινώδες πλασμινογόνο, γεγονός που οδηγεί σε ενεργοποίησή του τοπικά και σε επακόλουθη διάλυση του θρόμβου. (Nordt, 2003b)

Επιπλέον, μπορούν να εισέλθουν καλύτερα στο εσωτερικό ενός θρόμβου αίματος λόγω της μοριακής δομής τους, διευκολύνοντας την αποτελεσματικότερη διάλυση του. Η αποτελεσματικότερη δράση τους, αποδίδεται σε συγκεκριμένες τροποποιήσεις της μοριακής δομής τους, που επιτρέπουν την πρόσβαση στα βαθύτερα στρώματα του θρόμβου και κατ'επέκταση στην προώθηση της ινωδολύσης. (Gurewich, 2013; Nordt, 2003b)

Συχνά, επίσης, τα θρομβολυτικά φάρμακα δεύτερης γενιάς έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής από τους θρομβολυτικούς παράγοντες της πρώτης γενιάς. Αυτή η διευρυμένη διάρκεια δράσης επιτρέπει μια παρατεταμένη θρομβολυτική δράση και μπορεί να μειώσει την ανάγκη για συνεχή επαναλαμβανόμενη δόσολογία. (Nordt, 2003b)

Τέλος, τα θρομβολυτικά φάρμακα αυτής της γενιάς έχουν σχεδιαστεί ώστε να έχουν μικρότερη επίδραση στο σύνολο του ινωδολυτικού συστήματος σε σύγκριση με τα θρομβολυτικά της προηγούμενης γενιάς. Στοχεύοντας αποκλειστικά το πλασμινογόνο, οι παράγοντες αυτοί αποσκοπούν στον περιορισμό της ενεργοποίησης του ελεύθερου πλασμινογόνου που μπορεί να οδηγήσει σε συστηματική ινωδολύση. Συνεπώς, αυτή η αυξημένη εξειδίκευση συμβάλλει στην ελαχιστοποίηση του κινδύνου της αιμορραγίας αλλά και στη μείωση των συστηματικών επιπλοκών. (Collen & Lijnen, 2005; Toombs, 2001)

### Ενεργοποιητής πλασμινογόνου ιστών (tPA)

Στις αρχές της δεκαετίας του 1970, οι Peter T. Astrup και Bo K. Berndtsson ανακάλυψαν μια γλυκοπρωτεΐνη, δομημένη σε μία αλυσίδα 527 αμινοξέων, η οποία ενεργοποιεί ειδικά το πλασμινογόνο στο σημείο των θρόμβων αίματος και ενισχύει τον σχηματισμό πλασμίνης. Το ένζυμο αυτό ονομάστηκε **ενεργοποιητής πλασμινογόνου των ιστών (tPA)** και η ανακάλυψή του έφερε επανάσταση στη θεραπεία των θρομβωτικών ασθενειών και συγκεκριμένα στον τρόπο αντιμετώπισης του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. (Gravanis & Tsirka, 2008) (Collen & Lijnen, 2009)

Αυτή η στοχευμένη δράση κατέστησε τον θρομβολυτικό παράγοντα tPA πιο αποτελεσματικό και ασφαλή σε σύγκριση με τα προηγούμενα θρομβολυτικά φάρμακα και αυτό γιατί πλεονεκτεί σε ορισμένες σημαντικές ιδιότητες. Πρώτον, το tPA παρουσιάζει εξαιρετικά εξειδικευμένη στόχευση. Η ικανότητά να ενεργοποιεί το πλασμινογόνο που συνδέεται ειδικά με το ινώδες, οδηγεί σε εντοπισμένη ινωδολύση στο σημείο του θρόμβου. Αυτή η στοχευμένη δράση εξασφαλίζει ακριβέστερη και αποτελεσματικότερη διάλυση του θρόμβου, ελαχιστοποιώντας έτσι τις επιπτώσεις στους γύρω υγιείς ιστούς. Επιπλέον, εμφανίζει αποδεδειγμένα τον μικρότερο χρόνο ημιζωής στην κυκλοφορία του αίματος, περιορίζοντας τη δράση του στο σημείο του θρόμβου. Έτσι, μειώνει τον κίνδυνο συστηματικών παρενεργειών και επιπλοκών που σχετίζονται με την παρατεταμένη ινωδολύση.

Η προέλευση του tPA από ανθρώπινες πηγές συμβάλλει στη χαμηλότερη αντιγονικότητά της σε σύγκριση με ορισμένα θρομβολυτικά 1<sup>ης</sup> γενιάς που προέρχονται από μη ανθρώπινη προέλευση. Ο μειωμένος κίνδυνος ανοσολογικής απόκρισης ενισχύει την ασφάλεια και μειώνει την πιθανότητα κυρίως των αλλεργικών αντιδράσεων.

Ένα άλλο βασικό πλεονέκτημα είναι η υψηλή εξειδίκευση του στο ινώδες. Η αυξημένη δομική συγγενεία του με το ινώδες επιτρέπει μια πιο στοχευμένη προσέγγιση στη διάσπαση των θρόμβων αίματος, μεγιστοποιώντας τα θρομβολυτικά αποτελέσματα και ελαχιστοποιώντας πάλι παράλληλα τις επιπτώσεις στους υγιείς περιβάλλοντες ιστούς.

Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της tPA συμβάλλουν περαιτέρω στην ενισχυμένη θρομβολυτική του αποτελεσματικότητα. Η ταχεία μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, καθιστά το tPA πιο αποτελεσματικό παράγοντα στη διάλυση θρόμβων.

Τα κλινικά στοιχεία, που προέρχονται από πολυάριθμες δοκιμές και μελέτες, υποστηρίζουν την ανώτερη αποτελεσματικότητα της tPA σε σύγκριση με τα θρομβολυτικά πρώτης γενιάς. Αυτό το ισχυρό ερευνητικό υλικό έχει οδηγήσει στην γενική αποδοχή του tPA ως προτιμώμενου θρομβολυτικού παράγοντα σε συγκεκριμένες κλινικές παθήσεις, όπως το οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και το έμφραγμα του μυοκαρδίου. (Zamanlu et al., 2018)

### **Ανασυνδυσασμένο tPA (r-tPA) και οι παραλλαγές του**

Στη νεότερη εποχή, η τεχνολογία του ανασυνδυσασμένου DNA επέτρεψε την παραγωγή συνθετικού tPA το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη άλλων θρομβολυτικών παραγόντων, όπως η *αλτεπλάση*, η *ρετεπλάση* και η *τενεκτεπλάση*. Αυτοί οι παράγοντες κατασκευάστηκαν ώστε να έχουν βελτιωμένα χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένης της ενισχυμένης εξειδίκευσης στο ινώδες αλλά και της μεγαλύτερης διάρκειας ημιζωής, επιτρέποντας πιο πρακτική χορήγηση και καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα. (Hacke et al., 2008; Nordt, 2003b; White, 2008a)

Το 1987, το *ανασυνδυσασμένο tPA (r-tPA)* παίρνει επίσημη έγκριση από τον FDA των ΗΠΑ ως κλινικά αποδεκτό θρομβολυτικό φάρμακο. Το r-tPA αποδείχθηκε πιο ευνοϊκό ως θρομβολυτικός παράγοντας, επειδή μπορεί και αναγνωρίζει ειδικά το δεσμευμένο στο ινώδες πλασμινογόνο, γεγονός που οδηγεί στην ειδική αποικοδόμηση του ινώδους, συγκριτικά με την uPA της 2<sup>ης</sup> γενιάς που δεν διαθέτει την ίδια εξειδίκευση και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λύσης του φυσιολογικού ινωδογόνου που ήδη υπάρχει στο αίμα. Το r-tPA χρησιμοποιείται για την θεραπεία σοβαρών θρομβωτικών νόσων (κυρίως για το οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο) υπό εξαιρετικά αυστηρά κριτήρια χορήγησης, καθώς ενέχει υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. (H. Lin et al., 2020a)

Έχει αποδειχθεί ότι, τα κλινικά χρησιμοποιούμενα r-tPA απαιτούν συνολική δόση έως και 90 mg ανά ασθενή για να επιτευχθεί επαρκές θρομβολυτικό αποτέλεσμα. Η δόση αυτή ισοδυναμεί με ~320 nM αρχική συγκέντρωση στο πλάσμα (υποθέτοντας συνολικό όγκο αίματος 4,5 L), η οποία είναι σημαντικά υψηλότερη από την ενδογενή συγκέντρωση του tPA. (Jang et al., 1989) Αυτή η υψηλή απαίτηση δόσης οφείλεται κυρίως στην αναστολή του από τον ενδογενή αναστολέα PAI-1, η οποία ρυθμίζεται περαιτέρω σε θρομβωτικές συνθήκες.

Στο εξής όταν αναφερόμαστε στο wild-type r-tPA, θα εννοούμε τη φυσική ή εγγενή μορφή του, η οποία είναι πανομοιότυπη με τη φυσική μορφή του tPA και χρησιμοποιείται για θεραπευτικούς σκοπούς, ιδίως για τη θεραπεία καταστάσεων που περιλαμβάνουν σχηματισμό θρόμβων αίματος.

### 2.3. Περιορισμοί και επιπλοκές

Παρόλα τα πλεονεκτήματα που η κλασική θρομβολυτική θεραπεία έχει προσδώσει στην ιατρική εξέλιξη αλλά και την έρευνα και ανάπτυξη της φαρμακολογίας, τα τελευταία χρόνια, υπάρχουν διάφορες ανησυχίες και προβληματισμοί σχετικά με τη χρήση των κλασικών θρομβολυτικών φαρμάκων. (Lauer et al., 1995) Ενώ η θεραπεία αυτή έχει αποδειχθεί αποτελεσματική ανά τα χρόνια σε πολλές περιπτώσεις, έχει και ορισμένους περιορισμούς:

- ⚠ Αιμορραγικές επιπλοκές: Ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μία από τις πιο συνηθισμένες και ανησυχητικές επιπλοκές για αυτό και προκαλεί συνήθως τις περισσότερες ανησυχίες στην επιστημονική κοινότητα. Η θρομβολυτική θεραπεία ενέχει εγγενή κίνδυνο αιμορραγίας, καθώς τα φάρμακα προάγουν τη διάσπαση των θρόμβων αίματος και ενδεχομένως την επανειλημμένη ινωδόλυση. Αυτός ο κίνδυνος περιορίζει τη χρήση αυτής της θεραπείας σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών, όπως αυτοί με πρόσφατες χειρουργικές επεμβάσεις, οξείες αιμορραγικές διαταραχές ή ορισμένες ιατρικές καταστάσεις όπως γαστρεντερικά έλκη ή ενδοκρανιακή αιμορραγία και άλλες αντενδείξεις. (Lauer et al., 1995; Lyden, 2019; Oldgren et al., 2010; Saes et al., 2018) Με λίγα λόγια, ενώ ο στόχος είναι η διάλυση του παθολογικού θρόμβου που προκαλεί απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων, υπάρχει σοβαρή πιθανότητα ανεπιθύμητης αιμορραγίας σε άλλα μέρη του σώματος.
- ⚠ Περιορισμένο χρονικό πλαίσιο: Κάτι ακόμη που έχει απασχολήσει διαχρονικά τους ερευνητές είναι η χρονικά ευαίσθητη χορήγηση των θρομβολυτικών φαρμάκων. Η συμβατική θρομβολυτική θεραπεία είναι πιο αποτελεσματική όταν χορηγείται εντός συγκεκριμένου χρονικού πλαισίου μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, συνήθως γύρω στις 3-4,5 ώρες, σε καταστάσεις όπως το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η παραμικρή καθυστέρηση στη χορήγηση του θρομβολυτικού φαρμάκου ενέχει κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών και τα οφέλη μπορεί δυνητικά να μειωθούν με αποτέλεσμα την αποτυχία της θεραπείας και την μη αντιμετώπιση της παθολογικής κατάστασης του ασθενή. (Hacke et al., 2008; Lyden, 2019; Röther et al., 2013a)
- ⚠ Ατελής διάλυση θρόμβου: Τα συμβατικά θρομβολυτικά φάρμακα ενδέχεται να μην διαλύουν πάντα πλήρως τον θρόμβο. Αυτή η ατελής διάλυση μπορεί να οδηγήσει σε επανασυστολή ή υποτροπιάζοντα σχηματισμό θρόμβου, ο οποίος μπορεί να απαιτήσει πρόσθετες επεμβάσεις ή να οδηγήσει σε περαιτέρω επιπλοκές. (Sudheendra & Vedantham, 2018; Wardlaw et al., 2014)
- ⚠ Συστηματικές επιδράσεις: Τα κλασικά θρομβολυτικά φάρμακα χορηγούνται συστηματικά, πράγμα που σημαίνει ότι κυκλοφορούν σε ολόκληρο το σώμα. Ως αποτέλεσμα, μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες επιδράσεις, όπως συστηματική ινωδόλυση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγικές επιπλοκές σε διάφορα σημεία σε ολόκληρο το σώμα αφού δεν υπάρχει στόχευση σε συγκεκριμένες περιοχές. (Chapin & Hajjar, 2015a; Oldgren et al., 2010; Saes et al., 2018)
- ⚠ Περιορισμένη εξειδίκευση: Τα συμβατικά θρομβολυτικά φάρμακα στερούνται εξειδίκευσης, δηλαδή δεν στοχεύουν αποκλειστικά τον θρόμβο αίματος. Αντιθέτως, ενεργοποιούν το φυσικό ινωδολυτικό σύστημα του οργανισμού, το οποίο μπορεί να οδηγήσει στη διάσπαση τόσο του θρόμβου όσο και του φυσιολογικού ινώδους στο σώμα. Αυτή η έλλειψη εξειδίκευσης αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών. (WALLEY, 2003; L. Zhang et al., 2021a)



Γενικά, οι προβληματισμοί επεκτείνονται και στο επίπεδο αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Οι θρομβολυτικοί παράγοντες μπορούν να διαλύσουν αποτελεσματικά τους θρόμβους αίματος, ωστόσο, υπάρχει κίνδυνος επανασυστολής ή επαναδημιουργίας του θρόμβου. Αυτό μπορεί να συμβεί λόγω υπολειπόμενων δομικών υλικών του θρόμβου ή της ενεργοποίησης παραγόντων πήξης παρουσία κατεστραμμένων αιμοφόρων αγγείων με αποτέλεσμα την επαναιμάτωση. (Kluft et al., 2017; Lauer et al., 1995; Nikitin et al., 2021a; White, 2008a)

Τέλος, είναι σημαντικός ο ξεκάθαρος διαχωρισμός σε ποιους ασθενείς απευθύνεται η θρομβολυτική θεραπεία. Η απόφαση για τη χρήση θρομβολυτικών φαρμάκων θα πρέπει πάντα φυσικά να λαμβάνεται από τους επαγγελματίες υγείας βάσει ενδεδειγμένης αξιολόγησης του ιατρικού ιστορικού και της κατάστασης του κάθε ασθενούς καθώς η ανταπόκριση στον εκάστοτε θρομβολυτικό παράγοντα διαφέρει μεταξύ των ατόμων. (Kluft et al., 2017; Snyderman, 2012) Παράγοντες όπως η ηλικία, το βάρος, το ιατρικό ιστορικό και η προηγούμενη έκθεση σε αντιπηκτικά φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας. Για το λόγο αυτό, απαιτούνται εξατομικευμένα πλάνα θεραπείας και στενή παρακολούθηση του ασθενή αφού όπως αποδεικνύεται είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων. (Cui et al., 2022; Snyderman, 2012)

## Κεφάλαιο 3. Η κλινική σημασία της στοχευμένης θρομβολυτικής θεραπείας

### 3.1. Γενικά

Η στοχευμένη θρομβόλυση αντιπροσωπεύει μια ιατρική καινοτομία στις μεθόδους διάλυσης θρόμβων. Αντί της συστηματικής χορήγησης θρομβολυτικών παραγόντων, η προσέγγιση αυτή επιδιώκει ακρίβεια και επιλεκτικότητα. Πέρα από αυτό, αντιπροσωπεύει επίσης μια τεχνική αιχμής που παρέχει θρομβολυτικούς παράγοντες απευθείας και συγκεκριμένα στο σημείο του θρόμβου, ενισχύοντας έτσι την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και ελαχιστοποιώντας παράλληλα τον κίνδυνο ανεπιθύμητης αιμορραγίας καθώς και άλλων παρενεργειών σε άλλα σημεία του σώματος. (Adivitiya & Khasa, 2017a; Baig & Bodle, 2023)

Αυτή η καινοτόμος ιατρική μέθοδος επιτρέπει την αποκατάσταση της κανονικής κυκλοφορίας του αίματος, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τον κίνδυνο συστηματικών επιπλοκών και για τον λόγο αυτό έχει πολύ σημαντική κλινική σημασία. Αρχικά, προσφέρει ένα επίπεδο ακρίβειας που δεν παρέχει η συμβατική θρομβόλυση αφού στοχεύει απευθείας στον θρόμβο. Έτσι, αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα ότι με τη συγκέντρωση του θεραπευτικού αποτελέσματος ακριβώς στο επιθυμητό σημείο, μειώνεται σημαντικά ο κίνδυνος επιπλοκών σε άλλες περιοχές του σώματος. (Adivitiya & Khasa, 2017a; T. Huang et al., 2019a; Nikitin et al., 2021a; L. Zhang et al., 2021a)

Η στοχευμένη θρομβόλυση ενδείκνυται κυρίως όταν η θέση του θρόμβου είναι κρίσιμης σημασίας. Χρησιμοποιείται συνήθως σε επείγουσες καταστάσεις και συμβάλλει στην ταχεία αποκατάσταση της ροής του αίματος, αποτρέποντας έτσι τη βλάβη των ιστών ή την ανεπάρκεια των οργάνων. Οι κλινικές εφαρμογές που απαιτούν άμεση στοχευμένη θρομβόλυση περιλαμβάνουν πλήθος θρομβωτικών διαταραχών όπως τη θεραπεία σε οξεία ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, σοβαρή πνευμονική εμβολή, έμφραγμα του μυοκαρδίου και περιφερικές αρτηριακές αποφράξεις. Η δράση αυτής της θεραπείας σε τέτοιου είδους επείγουσες καταστάσεις αποκαθιστά δυνητικά τη ροή του αίματος στο σημείο της βλάβης, ανακουφίζει από τα συμπτώματα της παθολογικής κατάστασης και αποτρέπει τις περαιτέρω επιπλοκές σε άλλα σημεία του οργανισμού που ενδέχεται να προκληθούν μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. (Hobohm et al., 2021; Kaplovitch et al., 2020; Nordt, 2003a; Wardlaw et al., 2014; Zamanlu et al., 2018)

Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιώντας προηγμένες ιατρικές τεχνολογίες, όπως καθετήρες, μικροφουσαλίδες και καθοδήγηση μέσω μαγνητικής τομογραφίας (MRI), η στοχευμένη θρομβόλυση οδηγεί τα φάρμακα απευθείας στην «καρδιά» του θρόμβου, συγκεντρώνοντας το θεραπευτικό αποτέλεσμα εντοπισμένα σε συγκεκριμένο σημείο και ελαχιστοποιώντας παράλληλα τις ανεπιθύμητες ενέργειες στο υπόλοιπο σώμα. Επιπλέον, περιλαμβάνει περίπλοκους μηχανισμούς, καινοτόμες τεχνολογίες και πολλά υποσχόμενες κλινικές εφαρμογές αποτελώντας έτσι μια πιο «εκλεπτυσμένη» ιατρική μέθοδο που έχει προσφέρει, και συνεχίζει να προσφέρει, λύσεις στη θεραπεία των θρομβωτικών διαταραχών. (T. Huang et al., 2019a)

Σε γενικά πλαίσια, η στοχευμένη θρομβόλυση είναι αυτή η ιατρική παρέμβαση που έχει πλέον αναδιαμορφώσει το τοπίο της θεραπείας των θρομβωτικών διαταραχών, παρέχοντας στους ασθενείς ασφαλέστερες, αποτελεσματικότερες και τελικά σωτήριες για τη ζωή λύσεις τόσο για τη αφαίρεση του θρόμβου από τον οργανισμό όσο και για την μετέπειτα αποκατάστασή του. (T. Huang et al., 2019a; Nikitin et al., 2021a; Proctor et al., 2018)

### 3.2. Νεότεροι θρομβολυτικοί παράγοντες

Η πλειοψηφία των θρομβολυτικών παραγόντων 3<sup>ης</sup> και 4<sup>ης</sup> γενιάς υπερτερεί έναντι των παραγόντων της 2<sup>ης</sup> γενιάς, αλλά είναι διαθέσιμοι σήμερα μόνο σε κλινικές δοκιμές (Longstaff et al., 2008). Υπάρχει πλέον η επιτακτική ανάγκη βελτίωσης της ειδικότητας, της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των φαρμάκων που είναι διαθέσιμα για κλινική χρήση έτσι ώστε να υπάρξει πρόοδος στην προώθηση αυτών των φαρμάκων και στη δημόσια υγεία. (Toombs, 2001). Νέοι και ανασυνδυασμένοι θρομβολυτικοί παράγοντες με δυνητικά καλύτερο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας βρίσκονται επί του παρόντος υπό έρευνα και ανάπτυξη.

#### tPA-SPD

Οι Bennett et al. ανέφεραν μία παραλλαγή του r-tPA, το KtPA, η οποία παρουσίασε 90 φορές αυξημένη αντίσταση στον αναστολέα PAI-1 και παρόμοια ινωδολυτική δραστηριότητα με το wild-type r-tPA. Σε πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε θρομβωτικό μοντέλο πειραματόζωων από τους H. Lin et al., το KtPA απέτρεψε την δημιουργία ινώδους σε χαμηλότερες δόσεις συγκριτικά με το απλό r-tPA. Οι ίδιοι ανακάλυψαν επίσης μια άλλη παραλλαγή της r-tPA, το tPA-SPD, με 5πλάσια αυξημένη ινωδολυτική δραστηριότητα και 30 φορές αυξημένη αντίσταση στον PAI-1 σε σύγκριση με την κλινικά χρησιμοποιούμενη r-tPA. Σε αντίθεση με την KtPA που παρουσιάζει αρκετές μεταλλάξεις στον γενετικό υλικό της, η παραλλαγή tPA-SPD έχει μόνο μία καταλυτική περιοχή με μία και μοναδική μετάλλαξη. Το πιο σημαντικό σε αυτή την ανακάλυψη, είναι ότι η παραλλαγή της tPA-SPD ενίσχυσε την ινωδολυτική δραστηριότητα, ενώ η KtPA δεν παρήγαγε αύξηση της ινωδολυτικής δραστηριότητας. Σε μια επόμενη μελέτη τους, επιβεβαιώθηκαν οι αποτελεσματικές θρομβολυτικές επιδράσεις της tPA-SPD in vivo σε μοντέλο ποντικού με πνευμονική εμβολή. (H. Lin et al., 2020a)

#### Recombinant wild-type ADAMTS13 (wtADAMTS13)

Σύμφωνα με τους Nayak et al. (Nayak et al., 2022) αποδείχθηκε ότι το ανασυνδυασμένο wtADAMTS13 αναστέλλει την αρτηριακή θρόμβωση και βελτιώνει την έκβαση του εγκεφαλικού επεισοδίου σε πειραματόζωα. Σε άλλες μελέτες που ακολούθησαν, αποδείχθηκε ότι το wtADAMTS13 διευκολύνει την αποτελεσματική λύση ενδοκρανιακών θρόμβων, ανθεκτικών στη θεραπεία με απλό tPA σε οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Φυσιολογικά, το wtADAMTS13 υιοθετεί μια αναδιπλωμένη (λανθάνουσα) διαμόρφωση και περιορίζει την πρωτεολυτική του δραστηριότητα, διατηρώντας παράλληλα την ειδικότητα υποστρώματος έναντι του παράγοντα VWF. Κατά τη σύνδεσή του με συγκεκριμένη περιοχή αυτού του παράγοντα, το ADAMTS13 υφίσταται αλλαγή διαμόρφωσης, η οποία προκαλεί περίπου 2,5 φορές αύξηση της πρωτεολυτικής του δραστηριότητας έναντι του VWF. Δεδομένης της ύπαρξης του wtADAMTS13 σε μια διαμορφωτικά ήρεμη κατάσταση που απαιτεί μια εξαρτώμενη από το υπόστρωμα ενεργοποίηση, είναι αποτελεσματικό μόνο σε υπερφυσιολογικές συγκεντρώσεις.

Αυτό θέτει έναν περιορισμό στην εφαρμογή του ως θεραπευτικού παράγοντα για το οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Σε συνέχεια αυτών των ανακαλύψεων, αναπτύχθηκε μια εναλλακτική παραλλαγή λειτουργίας του, το (GoF)-ADAMTS13 με την πρόκληση συγκεκριμένων μεταλλάξεων στα βασικά κατάλοιπα που δεσμεύουν τον VWF. Σε αντίθεση με τον wtADAMTS13, ο (GoF)-ADAMTS13 υιοθέτησε μια προενεργοποιημένη δομή που αύξησε την ικανότητά του να διαλύει συσσωματώματα αιμοπεταλίων in vitro. Παρά την έντονη



προστατευτική δράση του σε εγκεφαλικό επεισόδιο πειραματικού επιπέδου, η πρωτεολυτική του δραστηριότητα εξακολουθούσε να θεωρείται ανεπαρκής.

Πρόσφατα, οι South et al. ανέπτυξαν διάφορες παραλλαγές του ADAMTS13 εισάγοντας σημειακές μεταλλάξεις σε συγκεκριμένες περιοχές. Μία από τις παραλλαγές, αποδείχθηκε ότι είναι μια συνισταμένα ενεργή μορφή του ADAMTS13, την οποία ανέφεραν ως caADAMTS13. Σε σύγκριση με τον wtADAMTS13 ή τον (GoF)-ADAMTS13, ο caADAMTS13 σε υποφυσιολογικές συγκεντρώσεις (<5 nM) ανέστειλε πλήρως την διαμεσολαβούμενη από τον VWF προσκόλληση αιμοπεταλίων υπό συνθήκες αρτηριακής διάτμησης και ενίσχυσε την λύση του ινώδους in vitro. Η υψηλή αποτελεσματικότητα αποδόθηκε στην ανοικτή διαμόρφωση του caADAMTS13, σε αντίθεση με την ενεργοποιημένη από το υπόστρωμα wtADAMTS13 ή την προενεργοποιημένη διαμόρφωση του (GoF)-ADAMTS13. Στη συνέχεια, οι ερευνητές αξιολόγησαν τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα του caADAMTS13 σε δύο πειραματικά μοντέλα ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, το μοντέλο απόφραξης της άπω μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCAO) και το μοντέλο παροδικής MCAO με συστηματική φλεγμονή και επιπλοκή επαναιμάτωσης.

Στο μοντέλο απομακρυσμένης MCAO, αποδείχθηκε ότι η έγχυση του caADAMTS13 στα πειραματόζωα μείωσε σημαντικά την εναπόθεση VWF και ινώδους και τον σχηματισμό συσσωματωμάτων αιμοπεταλίων σε σύγκριση με την ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με wtADAMTS13 ή τον (GoF)-ADAMTS13. Από κοινού συμφωνήθηκε ότι τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι το caADAMTS13 ρυθμίζει τη θρομβοφλεγμονή.

Στο μοντέλο παροδικής MCAO απέδειξαν ότι τα πειραματόζωα που έλαβαν θεραπεία με caADAMTS13, 4 ώρες μετά την επαναιμάτωση, παρουσίασαν μειωμένο μέγεθος εμφράγματος που σχετιζόταν με λιγότερα συσσωματώματα αιμοπεταλίων. Μια σημαντική παρατήρηση ήταν επίσης η απουσία αιμορραγικού επεισοδίου στην ομάδα που έλαβε αυτή τη θεραπεία, αν και παρατηρήθηκαν μικρές αιμορραγίες εντός της περιοχής του εμφράγματος σε ορισμένα από τα πειραματόζωα.

Τα αποτελέσματα αυτά έχουν σημαντική σημασία δεδομένης της βαθιάς επίδρασης αυτού του θρομβολυτικού παράγοντα στην αποκατάσταση της της εγκεφαλικής ροής του αίματος, μαζί με την ικανότητά να διατηρεί την αποτελεσματικότητά του σε ένα εκτεταμένο θεραπευτικό χρονικό παράθυρο. Κατά την τελευταία δεκαετία, το ADAMTS13 έχει αναδειχθεί ως μια πολλά υποσχόμενη διεξόδο για την ανάπτυξη ενός πιο αποτελεσματικού θεραπευτικού παράγοντα για το οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Παρά τα πλεονεκτήματα, όμως, η μελέτη αυτή έχει ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, παρόλο που αρκετοί θεραπευτικοί παράγοντες έχουν δείξει αποτελεσματικότητα σε προκλινικές μελέτες για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων του εγκεφαλικού επεισοδίου, δεν ήταν επιτυχείς σε κλινικές μελέτες. Δεύτερον, η μείωση του μεγέθους του πυρήνα της απόφραξης αποτελεί σημαντική πτυχή της θεραπείας του εγκεφαλικού επεισοδίου, ωστόσο, βασιζόμενοι αποκλειστικά σε μετρήσεις προκλινικών μελετών σε πειραματόζωα μπορεί να μην είναι η κατάλληλη λύση για την πρόβλεψη της επιτυχίας της θεραπείας σε επίπεδο κλινικών δοκιμών σε ανθρώπους. (DeYoung et al., 2022; Nayak et al., 2022)

#### **N,N'-διακετύλο-L-κυστίνη (N,N'-Diacetyl-L-cystine, DiNAC)**

Σύμφωνα με τους Kim et. al. (Kim et al., 2021), τα θρομβολυτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως σχεδιάστηκαν για να στοχεύουν κυρίως φλεβικούς θρόμβους πλούσιους σε ερυθροκύτταρα (ερυθροί θρόμβοι), και ενδέχεται να μην είναι αποτελεσματικά σε αρτηριακούς θρόμβους πλούσιους σε αιμοπετάλια συνδεδεμένα με τον παράγοντα VWF (λευκοί θρόμβοι). Βασιζόμενοι στο δεδομένο ότι οι θρόμβοι που προκαλούν καρδιακή

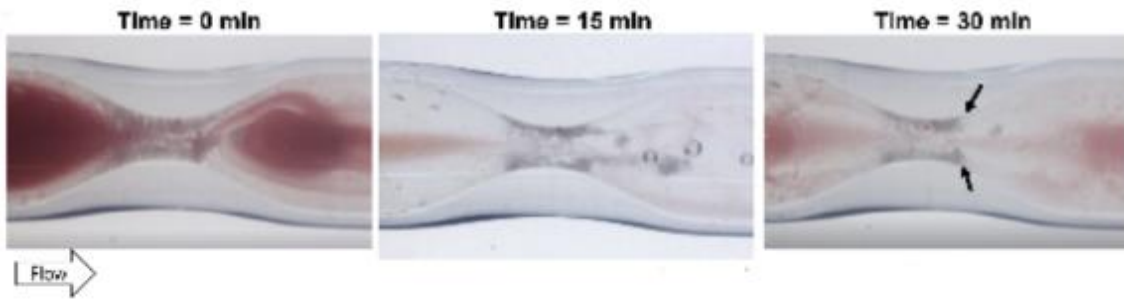
προσβολή ή εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούνται συνήθως είτε από αιμοπετάλια και τον παράγοντα von Willebrand είτε από πολυμερισμένο ινώδες, ανάλογα με τον μηχανισμό σχηματισμού του θρόμβου, ανέπτυξαν ένα σύστημα *in vitro* για τη μελέτη της αποτελεσματικότητας της N,N'-διακετύλο-L-κυστίνη (DiNAC) ως προτεινόμενο θρομβολυτικό παράγοντα για την αντιμετώπιση των οξέων αρτηριακών θρομβώσεων.

Η DiNAC είναι ένα δισουλφιδικό διμερές δύο μονομερών N-ακετυλοκυστεΐνης (NAC), η οποία έχει μελετηθεί στο παρελθόν για τις αντι-αθηροσκληρωτικές της επιδράσεις αλλά όχι για τη χρήση της στη θρομβολυτική θεραπεία. Πιο συγκεκριμένα, η NAC έχει αποδειχθεί από άλλες μελέτες ότι αναστέλλει το σχηματισμό θρόμβων αιμοπεταλίων μέσω της αποικοδόμησης των πολυμερών του παράγοντα VWF του πλάσματος. Μέχρι στιγμής είναι γνωστό ότι μειώνει τα πολυμερή των βλεννογόνων και η δομή του VWF είναι εντυπωσιακά παρόμοια με αυτή των βλεννογόνων. (Chen et al., 2011; Perez-Vilar & Hill, 1999) Οι Chen et al. κατέδειξαν την αποικοδόμηση του VWF από τη NAC, γεγονός που οδήγησε και τους Kim et.al. στην επιλογή αυτού του παράγοντα. (Chen et al., 2011) Οι De Lizarrondo et. al. απέδειξαν τη δυνητική χρήση της NAC ως θρομβολυτικού παράγοντα χρησιμοποιώντας ένα *in vivo* μοντέλο πειραματόζωων (Martinez de Lizarrondo et al., 2017), αλλά διαπίστωσαν περιορισμένη επαναϊμάτωση μόνο με τη θεραπεία με NAC (< 40%). Επί του παρόντος χρησιμοποιείται ως θεραπεία για τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και την υπερδοσολογία ακεταμινοφαΐνης.

Για τη στοχευμένη δράση της NAC στον VWF είναι υπεύθυνη η ελεύθερη θειόλη που περιέχεται στο μόριό της. Από την άλλη πλευρά, ο μηχανισμός θρομβόλυσης της DiNAC παρουσιάζει πλέον αρκετό ενδιαφέρον καθώς δεν περιέχει ελεύθερη θειόλη ή οποιοδήποτε άλλο συστατικό του αίματος που έχει σουλφιδικούς δεσμούς, οι οποίοι θα μπορούσαν να περιορίσουν την στόχευση της NAC στον VWF. Αντιθέτως, η DiNAC έχει έναν σουλφιδικό δεσμό που μπορεί να αντιστραφεί σε δύο θειόλες. Έτσι, μπορεί να στοχεύει τον θρόμβο και να μετατραπεί σε δύο NACs πριν αντιδράσει με τον VWF. Ενδεχομένως υπέθεσαν ότι θα μπορούσε να υπάρξει και μια νέα αντίδραση που προκαλεί εναλλαγή μεταξύ δύο δισουλφιδικών δεσμών, ένα θέμα το οποίο δεν μελέτησαν περαιτέρω.

Τα αποτελέσματα της πειραματικής μελέτης που πραγματοποίησε η ερευνητική ομάδα των Kim et. al. για την DiNAC σε λευκούς και ερυθρούς θρόμβους, συγκριτικά με άλλους θρομβολυτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του tPA, έδειξαν ότι ήταν εξαιρετικά αποτελεσματική στη λύση θρόμβων πλούσιων σε αιμοπετάλια συνδεδεμένα με τον VWF. Πιο συγκεκριμένα, αποδείχθηκε ότι η αιμάτωση της DiNAC διέλυσε τους θρόμβους μόλις σε 1,5 λεπτό, το οποίο κυμαινόταν έως και 30 λεπτά σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις, και οδήγησε σε μέση μείωση της επιφάνειας του θρόμβου κατά  $71 \pm 20\%$ . (βλ. Εικόνα 5) Το βάρος του θρόμβου μειώθηκε εξίσου σημαντικά σε σύγκριση τόσο με την tPA όσο και με το «τυφλό» δείγμα που χρησιμοποιήθηκε για τις ανάγκες της μελέτης. Στην ίδια πειραματική μελέτη, διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα των θρομβολυτικών παραγόντων και σε ερυθρούς θρόμβους ινώδους. Σε αυτή την περίπτωση αποδείχθηκε ότι η DiNAC δεν διέλυσε κανένα θρόμβο με τέτοια σύσταση ενώ το tPA κατάφερε το αντίθετο αποτέλεσμα σε σημαντικό βαθμό σε διάστημα 48 ωρών.

Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ουσιαστικά τη δυνατότητα της DiNAC ως έναν νέο εξαιρετικά αποτελεσματικό θρομβολυτικό παράγοντα για την αντιμετώπιση των αρτηριακών αποφράξεων, με τη δυνατότητα να μετριάσει τις απειλητικές για τη ζωή παρενέργειες της αιμορραγίας που σχετίζονται με τις τρέχουσες θρομβολυτικές θεραπείες.



Εικόνα 5. Δομή ενός θρόμβου κατά την επιμήκυνση και τη θραύση σε 0, 15 και 30 λεπτά αμάτωσης με DiNAC. Τα μαύρα βέλη υποδηλώνουν τα σημεία θραύσης του πλέγματος ινώδους. (Kim et al., 2021)

### 🌈 Microlyse

Μια παρουσίαση του Marc van Moorsel ήταν αφιερωμένη σε έναν νέο θρομβολυτικό παράγοντα, τη μικρολυσίνη, μια πρωτεΐνη σύντηξης που αποτελείται από μια απλή μεταβλητή περιοχή υψηλής συγγένειας σε ένα αντίσωμα βαριάς αλυσίδας (V<sub>H</sub>H ή nanobody), έναντι του παράγοντα VWF. Έντονο ενδιαφέρον παρουσιάζει η υπεροχή της μικρολυσίνης έναντι του r-tPA στη μείωση της ισχαιμικής βλάβης μετά από εγκεφαλική θρόμβωση που προκλήθηκε σε πειραματόζωα. (Ho-Tin-Noé et al., 2023)

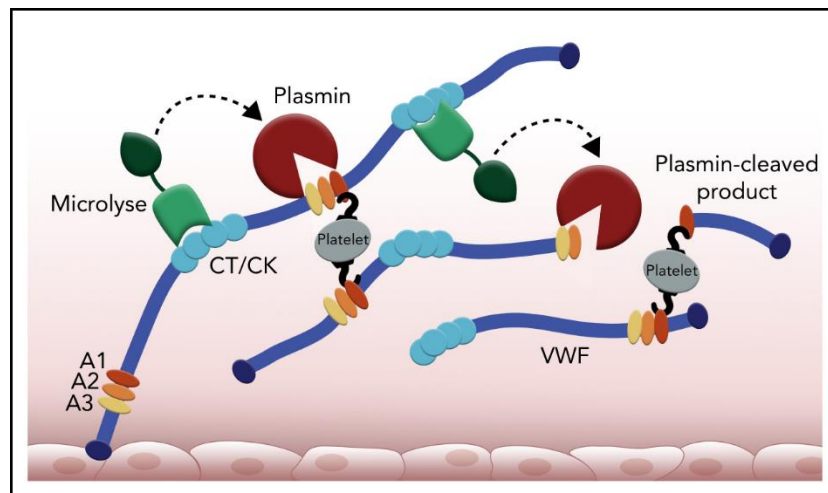
Οι De Maat et al. (de Maat et al., 2022) σε μια από τις πιο πρόσφατες πειραματικές μελέτες του, υποστήριξαν την άποψη ότι η μικρολυσίνη μπορεί να αποτελέσει έναν εν δυνάμει θρομβολυτικό παράγοντα που στοχεύει τον VWF για τη θεραπεία της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP). Γενικά, ο απώτερος στόχος οποιασδήποτε θεραπείας αυτής της πάθησης είναι η μείωση της διάρκειας της κρίσης και ο περιορισμός της ισχαιμικής ιστικής βλάβης. Η συγκεκριμένη ομάδα περιέγραψε ότι η μικρολυσίνη δρα ως ενεργοποιητής πλασμινογόνου που συνδέεται με υψηλή συγγένεια στην περιοχή CT/CK του VWF. Διαπιστώθηκε έπειτα ότι ο VWF δρα ως συνδετικός κρίκος για την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου από τη μικρολυσίνη κατά τρόπο εξαρτώμενο από τη διαμόρφωση. Πιο αναλυτικά, όταν η μικρολυσίνη συνδέεται με πολυμερή του VWF στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενεργοποιεί την αποικοδόμησή τους από την πλασμίνη. Ως αποτέλεσμα, μπορεί να διασπάσει τα επιμήκη σύμπλοκα αιμοπεταλίων-VWF με επαρκή αποτελεσματικότητα. (βλ. Εικόνα 6)

Ομοίως, διαπιστώθηκε ότι η μικρολυσίνη μετριάξει τη θρομβοπενία σε ένα προκλινικό *in vivo* πειραματικό μοντέλο TTP καθώς η χρήση της συνοδεύεται από πλήρως κανονική λειτουργικότητα των επιπέδων PAI-1 και ινωδογόνου. Αυτό υποδηλώνει ότι οι μικροαγγειακές αποφράξεις έχουν εξαφανιστεί και ότι η ισχαιμική βλάβη των ιστών έχει τερματιστεί.

Αντίθετα από αυτά τα αποτελέσματα, όταν χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη τους negative-μικρολυσίνη αποδείχθηκε η κρίσιμη σύνδεση αυτού του παράγοντα με την ικανότητα στόχευσης. Ουσιαστικά χωρίς στόχευση σε ένα τμήμα του VWF, η μικρολυσίνη δεν είναι σε θέση να διορθώσει τις απόρροιες της TTP, γεγονός που συσχετίζεται με την λειτουργικότητά της σε πειράματα *in vitro*. Αυτή η πρωτεΐνη επίσης αποδεικνύει ότι η καταστροφή με τη μεσολάβηση πλασμίνης *in vivo* δεν εξαρτάται από τη συστηματική ενεργοποίηση του πλασμινογόνου, ακόμη και στις υψηλότερες συγκεντρώσεις που δοκιμάστηκαν. Η επανειλημμένη παρατήρηση ότι η δραστηριότητα της πλασμίνης διορθώνει την TTP, ενώ εξαλείφει τα μικροθρομβωτικά εμπόδια, υποδηλώνει ότι η μέθοδός του είναι ασφαλέστερη από ό,τι μπορεί να θεωρηθεί. Υπέθεσαν επιπλέον, ότι παρόμοια με την εφαρμογή του tPA στο εγκεφαλικό επεισόδιο, η λειτουργία της μικρολυσίνης ελέγχεται από ενδογενείς αναστολές του

συστήματος ενεργοποίησης του πλασμινογόνου. Εννοείται, βέβαια, ότι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να εξετάσουν τον τρόπο αλλά και τον χρόνο εφαρμογής αυτού του παράγοντα για επιβεβαίωση της βέλτιστης αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.

Τέλος, υπέθεσαν ότι ένας θρομβολυτικός παράγοντας που στοχεύει στον VWF μπορεί να έχει αξία σε ενδείξεις πέραν της TTP. Η εφαρμογή του tPA σε καταστάσεις όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο έχει προσφέρει τεράστια βελτίωση στα κλινικά αποτελέσματα αυτών των καταστάσεων. Παρ' όλα αυτά, το tPA είναι κυρίως αποτελεσματικό στην πρώιμη φάση της εξέλιξης του εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά αργότερα, ο κίνδυνος αιμορραγίας αντισταθμίζει το κλινικό του όφελος. Παρά την αποτελεσματική αρχική επανρροή του αίματος, ένα μεγάλο υποσύνολο ασθενών εμφανίζει έλλειμμα αιμάτωσης ως αποτέλεσμα μιας βλάβης ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Σε άλλες μελέτες, έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση ανασυνδυασμένων παραγόντων για την πρωτεόλυση των πολυμερών του VWF βελτιώνει την έκβαση σε προκλινικά μοντέλα για το εγκεφαλικό επεισόδιο και τη βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου (βλ *wtADAMTS13*) (Nayak et al., 2022). Είναι επομένως εύλογο να θεωρηθεί ότι ένας θρομβολυτικός παράγοντας που παράγει πλασμίνη κατά τρόπο εξαρτώμενο από τον VWF θα είχε επίσης κλινικά οφέλη και σε αυτές τις παθήσεις.



Εικόνα 6. Μηχανισμός δράσης της μικρολυσίνης.  
(de Maat et al., 2022)

## Κεφάλαιο 4. Μηχανισμοί δράσης θρομβολυτικών φαρμάκων

### 4.1. Ινωδόλυση και ενεργοποίηση του πλασμινογόνου

Η αρχική κατανόηση του φυσικού μηχανισμού διάλυσης των θρόμβων του σώματος, γνωστού ως ινωδόλυση, έθεσε τα θεμέλια για την ανακάλυψη των θρομβολυτικών φαρμάκων. (Fedan, 2019; H. Lin et al., 2020b; Nikitin et al., 2021a) Η ινωδόλυση είναι μια ζωτικής σημασίας διαδικασία στον οργανισμό που λειτουργεί για τη διάλυση των θρόμβων αίματος αλλά και για τη διατήρηση μιας ευαίσθητης ισορροπίας μεταξύ του σχηματισμού φυσιολογικών θρόμβων και της απομάκρυνσης των ανεπιθύμητων θρόμβων. Η διαδικασία της ινωδόλυσης εξαρτάται αποκλειστικά από το ινωδολυτικό σύστημα, το οποίο αποτελείται από διάφορες πρωτεΐνες και ένζυμα που συνεργάζονται για να εξασφαλίσουν την αποτελεσματική διάλυση του θρόμβου. (Akhtar et al., 2017; Longstaff & Kolev, 2015a)

Βασικό συστατικό του ινωδολυτικού συστήματος είναι το πλασμινογόνο. (Chapin & Hajjar, 2015a; Kwaan, 2022; Longstaff & Kolev, 2015a; Weisel & Litvinov, 2017) Το πλασμινογόνο είναι μια ανενεργή πρόδρομη μορφή ενζύμου, δηλαδή μια πρωτεΐνη, που συντίθεται στο ήπαρ και υπάρχει φυσιολογικά στην κυκλοφορία του αίματος. Το ένζυμο αυτό κυκλοφορεί ελεύθερα σε όλο το σώμα και συνδέεται με το ινώδες εντός των θρόμβων αίματος. (Napolitano & Montuori, 2021b) Στο μεταξύ, εάν υπάρξει κάποιος τραυματισμός ή η περαιτέρω δημιουργία θρόμβου αίματος δεν είναι πλέον απαραίτητη, το ινωδολυτικό σύστημα ενεργοποιείται και το πλασμινογόνο μετατρέπεται στην ενεργό μορφή του, την πλασμίνη. (Ismail et al., 2021; Keragala & Medcalf, 2021a)

Η πλασμίνη, είναι ένα ισχυρό πρωτεολυτικό ένζυμο υπεύθυνο για την αποικοδόμηση του ινώδους. (Castellino, 2013; Ismail et al., 2021; H. Lin et al., 2020b) Ο βασικός ρόλος αυτού του ενζύμου είναι να διασπά το πλέγμα ινώδους σε επιμέρους θραύσματα τα οποία ονομάζονται προϊόντα αποικοδόμησης ινώδους (FDP) ή προϊόντα διάσπασης ινώδους (FSP). (Akhtar et al., 2017; Hackner & Rousseau, 2015; Weisel & Litvinov, 2017) Επιπλέον, η πλασμίνη μπορεί να διασπάσει άλλες πρωτεΐνες που εμπλέκονται στο σχηματισμό θρόμβων, συμπεριλαμβανομένου του ινωδογόνου και των πηκτικών παραγόντων V και VIII που έχουν καθοριστικό ρόλο στον καταρράκτη της πήξης του αίματος. (Appiah et al., 2015; Hackner & Rousseau, 2015; Miszta et al., 2021)

Ένα άλλο ένζυμο που έχει καθοριστικό ρόλο στην ινωδόλυση είναι ο tPA. (Fay et al., 2007) Το tPA παράγεται και απελευθερώνεται κυρίως από τα ενδοθηλιακά κύτταρα που επενδύουν τα αιμοφόρα αγγεία. (Jilani & Siddiqui, 2023; Urano et al., 2018) Κατά το σχηματισμό ενός θρόμβου, το tPA συνδέεται με το ινώδες εντός του θρόμβου, προκαλώντας αλλαγή διαμόρφωσης στο πλασμινογόνο. (Fay et al., 2007) Η αλλαγή αυτή διευκολύνει τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, η οποία στη συνέχεια ξεκινά τη διάσπαση του ινώδους. (Gonias, 2021; Jilani & Siddiqui, 2023; Seillier et al., 2022; Urano et al., 2018)

Ωστόσο, το tPA δεν είναι ο μοναδικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου. Ο ενεργοποιητής πλασμινογόνου της ουροκινάσης μονής αλυσίδας (scuPA) είναι πρόδρομη ένωση του ζυμογόνου της ενεργού ουροκινάσης διπλής αλυσίδας (uPA) και παρόλο που οι δράσεις των scuPA/uPA συνδέονται κυρίως με την κυτταρική ινωδόλυση, οι Bugge et al. μελετήσαν πειραματόζωα που είχαν υποστεί νοκ-άουτ υποδηλώνοντας έναν καθοριστικό ρόλο αυτού του ενζύμου και στην ενδοαγγειακή ινωδόλυση. (Bugge et al., 1996; Longstaff & Kolev, 2015) Η δραστηριότητα της scuPA είναι σε κάποιο βαθμό ειδική για το ινώδες, ενδεχομένως μέσω διαφόρων μηχανισμών, ενώ η uPA δεν έχει άμεση συγγένεια με αυτό. (Gurewich, 2013)



Η uPA ενεργοποιεί το πλασμινογόνο με μηχανισμό «συνύπαρξης» σε περιβάλλον διαλύματος, δηλαδή δεν προσκολλάται σε αυτό όπως το tPA, επομένως είναι πιο ευαίσθητη στην ανοικτή διαμόρφωση του πλασμινογόνου και συχνά εντοπίζεται σε συνδυασμό με τον κυτταρικό υποδοχέα της, τον υποδοχέα ενεργοποίησης της πρωτεάσης ουροκινάσης (uPAR). (Claire S Whyte & Nicola J Mutch, 2020; SILVA et al., 2012) Αυτόν τον μηχανισμό στη συγκεκριμένη διαμόρφωση επιβεβαίωσαν οι Dejouvencel et al. με μελέτες σχετικές με την «ινωδολυτική διασταύρωση» (“*fibrinolytic cross-talk*”), οι οποίοι περιέγραψαν ότι η scuPA ή η uPA συνδεδεμένες με κύτταρα ενεργοποιούν το πλασμινογόνο, σε κατάλληλη ανοικτή διαμόρφωση, σε διαφορετική επιφάνεια. (Dejouvencel et al., 2010) Μέσω της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου με τη μεσολάβηση της uPA, η λειτουργία της πλασμίνης επεκτείνεται σε περικυτταρικές πρωτεολυτικές δραστηριότητες, που περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση των μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs), την αναδιαμόρφωση των ιστών, την κυτταρική μετανάστευση, την προσκόλληση, και τη φλεγμονή. (Sillen & Declerck, 2021)

Εκτός από το tPA και την uPA, το πλασμινογόνο μπορεί εξίσου να ενεργοποιηθεί από πρωτεάσες όπως είναι η καλικρεΐνη πλάσματος (PK) ή ο παράγοντας πήξης XIIa, αλλά με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ενεργοποίησης από εκείνη των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου. (H. Lin et al., 2020b; Napolitano & Montuori, 2021a; Simão et al., 2017) Οι πρωτεάσες αυτές ενεργοποιούν το πλασμινογόνο στο σύστημα ενεργοποίησης επαφής (*Contact Activation System, CAS*), όπου τρεις πρωτεΐνες του αίματος – ο παράγοντας πήξης XII, η καλικρεΐνη (PK) και το κινινογόνο υψηλού μοριακού βάρους (HK) – δεσμεύονται σε μια επιφάνεια ενδοθηλιακών κυττάρων και προκαλούν πήξη του αίματος και φλεγμονή. (Fay et al., 2007; H. Lin et al., 2020a; Simão et al., 2017)

Για να αποφευχθεί η ανεξέλεγκτη ινωδολύση, το ινωδολυτικό σύστημα ρυθμίζεται αυστηρά. (βλ. Εικόνα 6) Η ρύθμιση της ινωδολύσης πραγματοποιείται κατά βάση από πρωτεάσες και αναστολείς πρωτεασών. (Akhtar et al., 2017) Οι αναστολείς του tPA και της uPA είναι πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τη δραστηριότητα του tPA και της πλασμίνης. Οι PAIs, όπως οι PAI-1 και PAI-2, συνδέονται με το tPA ή την uPA και την πλασμίνη, αντίστοιχα, αναστέλλοντας τη λειτουργία τους και αποτρέποντας έτσι την υπερβολική ινωδολύση. (Katz & Tadi, 2023; Sillen & Declerck, 2021; Zuo et al., 2021)

Η άλφα-2-αντιπλασμίνη είναι επίσης ένας άλλος κρίσιμος ρυθμιστής του ινωδολυτικού συστήματος, ο οποίος προσδένεται ταχέως στην πλασμίνη, εξουδετερώνοντας την πρωτεολυτική της δράση και περιορίζοντας την ινωδολύση στην περιοχή του θρόμβου. (Akhtar et al., 2017; Lijnen, 2006; Zakrzewski et al., 2016) Η δραστηριότητα της πλασμίνης ελέγχεται επίσης και από την άλφα-2-μακροσφαιρίνη η οποία αποτελεί έναν σχετικά ειδικό αναστολέα της ινωδολύσης που αδρανοποιεί όχι μόνο την πλασμίνη, αλλά και την PK, τον tPA και την uPA. (Napolitano & Montuori, 2021a)

#### 4.2. Διαταραχές του ινωδολυτικού συστήματος

Έχει γίνει ήδη φανερό, λοιπόν, ότι το ινωδολυτικό σύστημα υπόκειται σε πολλούς και πολύπλοκους ρυθμιστικούς μηχανισμούς (βλ. Εικόνα 7). Ωστόσο, παράγοντες όπως η παρουσία ινώδους, οι κυτταρικοί υποδοχείς, οι κυτταροκίνες και οι παράγοντες πήξης επηρεάζουν τη δραστηριότητά του και συμβάλλουν σε θρομβωτικές και άλλες παθολογικές διαταραχές. (Appiah et al., 2015; Gurewich, 2013; Maas & Renne, 2018; Miszta et al., 2021; Napolitano & Montuori, 2021a; Simão et al., 2017; Zuo et al., 2021) Για το λόγο αυτό, η ισορροπία μεταξύ πήξης και ινωδολύσης είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της αιμοστατικής ισορροπίας στο σώμα. (Buzza et al., 2023; Chapin & Hajjar, 2015b; Lim & Hajjar, 2021; Onishi et al., 2022)

Η παρουσία του ινώδους αποτελεί βασικό παράγοντα της ινωδόλυσης. Το ινώδες, που σχηματίζεται κατά τη διαδικασία της πήξης του αίματος, λειτουργεί ως το πρωτογενές υπόστρωμα της πλασμίνης, δηλαδή του ενζύμου που επάγει την αποικοδόμηση του και προκαλεί τη διαδικασία της ινωδόλυσης. (Thompson et al., 1996) Από την άλλη, το πλασμινογόνο δεσμεύεται με το ινώδες και ενεργοποιείται. Αυτή η αλληλεπίδραση μεταξύ ινώδους και πλασμινογόνου ενισχύει τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, προάγοντας κατά αυτόν τον τρόπο την ινωδόλυση. (Chapin & Hajjar, 2015b; Heissig et al., 2020; Katz & Tadi, 2023; Medcalf & Keragala, 2021) Ωστόσο, ο υπερβολικός ή ο ανώμαλος σχηματισμός ινώδους, όπως παρατηρείται σε υπερπηκτικές καταστάσεις, μπορεί να εμποδίσει την σύνδεση του πλασμινογόνου με το ινώδες, μειώνοντας έτσι την αποτελεσματικότητα της ινωδόλυσης. (Buzza et al., 2023; Chapin & Hajjar, 2015b; Kattula et al., 2017; Onishi et al., 2022; Yatsenko et al., 2016)

Οι κυτταρικοί υποδοχείς, κατέχουν επίσης σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ινωδόλυσης. (Keragala & Medcalf, 2021b; Miles et al., 2021) Ο υποδοχέας annexin A<sub>2</sub> του πλασμινογόνου, διευκολύνει τον εντοπισμό και την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου, ενισχύοντας έτσι την ινωδόλυση. (Lim & Hajjar, 2021) Η τροποποιημένη ή άτυπη έκφραση αυτών των υποδοχέων μπορεί να ελαττώσει τη δέσμευση του πλασμινογόνου δυσκολεύοντας τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη και οδηγώντας τελικά σε δυσλειτουργία της ινωδολυτικής διαδικασίας. (Fassel et al., 2021; Lim & Hajjar, 2021) Επιπλέον, οι υποδοχείς που εμπλέκονται στις αλληλεπιδράσεις αιμοπεταλίων-ινώδους, όπως η γλυκοπρωτεΐνη Ib (GPIb) και οι ιντεγκρίνες, μπορούν να επηρεάσουν την ινωδόλυση επηρεάζοντας τη σταθερότητα του θρόμβου και την προσβασιμότητα του πλασμινογόνου σε αυτόν. (Andrews et al., 2007; Swieringa et al., 2018)

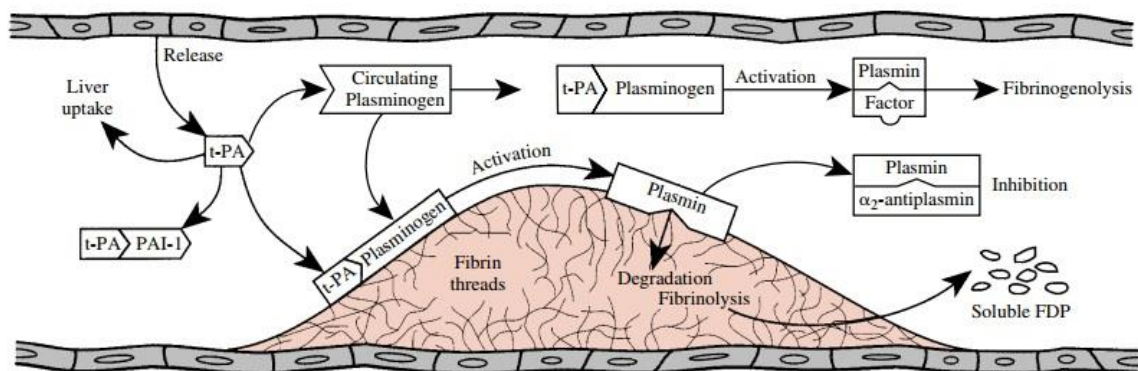
Οι κυττοκίνες, μικρά σηματοδοτικά μόρια, είναι εξίσου χρήσιμα στη ρύθμιση του ινωδολυτικού συστήματος. (Chapin & Hajjar, 2015a; MEDCALF, 2007) Παρόλα αυτά, οι Agirbasli et al., απέδειξαν ότι αυτά τα μόρια, και συγκεκριμένα ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (*Tumor Necrosis Factor*, TNF-α), μπορεί να οδηγήσει σε καρδιαγγειακά επεισόδια λόγω θρόμβωσης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. (Agirbasli et al., 2006) Αυτό που διαπιστώθηκε, και αργότερα επιβεβαιώθηκε και από άλλες πηγές, είναι ότι ο TNF-α καταστέλλει τη δραστηριότητα του αναστολέα PAI-1, ενός σημαντικού αναστολέα του ινωδολυτικού συστήματος που εμποδίζει τον επιπλέον σχηματισμό του πλασμινογόνου. (MEDCALF, 2007; Pircher et al., 2012; Saha & Smith, 2018) Με λίγα λόγια, αυτή η καταστολή του PAI-1 από τον TNF-α ενισχύει την ινωδόλυση με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών διαταραχών. (Cesari et al., 2010; MEDCALF, 2007) Από την άλλη πλευρά, κυτταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) μπορούν να διεγείρουν την παραγωγή PAI-1, οδηγώντας σε ελάττωση της ινωδόλυσης. (Kang & Kishimoto, 2021) Οι ανισορροπίες στα επίπεδα των κυτταροκινών μπορούν να διαταράξουν την συντονισμένη ρύθμιση της ινωδόλυσης, επηρεάζοντας συνεπώς και τη διαδικασία διάλυσης του θρόμβου συμβάλλοντας έτσι σε θρομβωτικές ή αιμορραγικές διαταραχές. (Chapin & Hajjar, 2015a; MEDCALF, 2007)

Οι παράγοντες πήξης, βασικά συστατικά του καταρράκτη της πήξης, μπορούν επίσης να επηρεάσουν την ινωδόλυση. (Chapin & Hajjar, 2015a; Maas & Renne, 2018; Swieringa et al., 2018) Η θρομβίνη, ένα από τα βασικότερα ένζυμα στον μηχανισμό δημιουργίας θρόμβων, μπορεί να ενεργοποιήσει άμεσα το πλασμινογόνο, προάγοντας έτσι την ινωδόλυση. (Wahed & Dasgupta, 2015) Επιπλέον, ορισμένοι παράγοντες πήξης, όπως ο παράγοντας XIII, μπορεί να συνδέσει τις δομικές ίνες του ινώδους, καθιστώντας το πιο ανθεκτικό στην αποικοδόμηση του από τα ινωδολυτικά ένζυμα (Fraser et al., 2011), ενώ η ανεξέλεγκτη λειτουργία του παράγοντα XII προάγει συστηματικά την δημιουργία θρόμβων στο αίμα και μπορεί να προκαλέσει σοβαρές θρομβωτικές διαταραχές όπως κληρονομικό αγγειοίδημα. (Maas & Renne, 2018)

Συμπερασματικά, τα διαταραγμένα επίπεδα ή η ανεξέλεγκτη δραστηριότητα των παραγόντων πήξης μπορεί να διαταράξουν τη λεπτή ισορροπία μεταξύ σχηματισμού και διάλυσης του θρόμβου, οδηγώντας σε ινωδολυτική δυσλειτουργία.

Συνοψίζοντας, ο ρόλος του ινωδολυτικού συστήματος δεν περιορίζεται στη διάλυση του ινώδους και των θρόμβων, αλλά εμπλέκεται σε ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών καταστάσεων αλλά και παθολογικών διαταραχών. (Kwaan, 2022) Η δυσλειτουργία του ινωδολυτικού συστήματος μπορεί να έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις στον ανθρώπινο οργανισμό και όχι μόνο. (Medcalf & Keragala, 2021) Οι ανισορροπίες στην ινωδολύση μπορούν να συμβάλουν στην ανάπτυξη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, πνευμονικής εμβολής ή αρτηριακής θρόμβωσης (Baig & Bodle, 2023; Nikitin et al., 2021a; Wilbur & Shian, 2017), ενώ αντίθετα, η υπερβολική ινωδολύση μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγικές διαταραχές ή να επιδεινώσει αιμορραγικές καταστάσεις. (Franchini et al., 2021; Hackner & Rousseau, 2015)

Η κατανόηση της περίπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ αυτών των παραγόντων και του ινωδολυτικού συστήματος είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπευτικών μεθόδων και τη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων των ασθενών. (Charpin & Hajjar, 2015a; H. Lin et al., 2020a; Medcalf & Keragala, 2021) Η έρευνα που διεξάγεται τα τελευταία χρόνια στην ανάλυση του ινωδολυτικού συστήματος έχει «φέρει στο φως» πολλά ευρήματα και η εντατική μελέτη αυτού ανοίγει ουσιαστικά το δρόμο για τη θεραπευτική ανάπτυξη της στοχευμένης θρομβόλυσης. Η καλύτερη κατανόηση των λειτουργιών αυτού του συστήματος είναι προφανώς απαραίτητη για τη διαχείριση θρομβωτικών διαταραχών αλλά και για την εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας. (Kwaan, 2022)



Εικόνα 7. Ρύθμιση ινωδολυτικού συστήματος. (Wiman & Hamsten, 1990)

### 4.3. Κατηγοριοποίηση θρομβολυτικών φαρμάκων με βάση τον μηχανισμό δράσης

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα θρομβολυτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται για τη διάλυση ή τη διάσπαση θρόμβων αίματος που έχουν σχηματιστεί μέσα στα αιμοφόρα αγγεία. Ο κύριος μηχανισμός δράσης των θρομβολυτικών φαρμάκων περιλαμβάνει τη διέγερση του φυσικού ινωδολυτικού συστήματος του οργανισμού, το οποίο είναι υπεύθυνο για την απομάκρυνση των θρόμβων αίματος από την κανονική κυκλοφορία του αίματος. (Gurewich, 2013; T. Huang et al., 2019a; Longstaff & Kolev, 2015a) Συγκεκριμένα, περιλαμβάνει τη μετατροπή του πλασμινογόνου (ανενεργή πρόδρομη ουσία), σε πλασμίνη (ενεργό ένζυμο που στοχεύει ειδικά το ινώδες), οδηγώντας τελικά στη διάλυσή του. (Adivitiya & Khasa, 2017a; Akhtar et al., 2017; White, 2008a)



Πιο αναλυτικά, ο μηχανισμός σε βήματα περιλαμβάνει (Adivitiya & Khasa, 2017a; Alhadid et al., 2023; T. Huang et al., 2019a; Nikitin et al., 2021a):

- 1) **Ενεργοποίηση του πλασμινογόνου**: Διέγερση του μηχανισμού του πλασμινογόνου σε πλασμίνη. Το πλασμινογόνο βρίσκεται στην επιφάνεια του θρόμβου και ενσωματώνεται σε αυτόν κατά τον σχηματισμό του.
- 2) **Σχηματισμός πλασμίνης**: Η πλασμίνη ενεργοποιείται από το πλασμινογόνο και ως πρωτεολυτικό ένζυμο, δρα στο ινώδες, διασπώντας το σε μικρότερα θραύσματα.
- 3) **Ινωδόλυση**: Η ενεργοποιημένη πλασμίνη διασπά το ινώδες σε διαλυτά θραύσματα, οδηγώντας στην τελική διάλυση ή λύση του θρόμβου. Η διαδικασία αυτή συμβάλλει στην αποκατάσταση της ροής του αίματος στα αγγεία που έχουν προσβληθεί από θρόμβωση.

Γενικότερα, τα θρομβολυτικά φάρμακα κατηγοριοποιούνται σε δύο τύπους με βάση τον μηχανισμό δράσης τους (Collen & Lijnen, 2005):

- ***Ενεργοποιητές πλασμινογόνου των ιστών (tPAs)***: Είναι οι θρομβολυτικοί παράγοντες που μετατρέπουν άμεσα το πλασμινογόνο σε πλασμίνη. Προσδένονται στο ινώδες εντός του θρόμβου, προκαλώντας αλλαγή στη διαμόρφωσή του η οποία προάγει άμεσα την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα tPA είναι η τενεκτεπλάση. Αυτοί οι θρομβολυτικοί παράγοντες έχουν υψηλή συγγένεια με το ινώδες και στοχεύουν ειδικά ακριβώς τον θρόμβο, ελαχιστοποιώντας τον κίνδυνο συστηματικής ενεργοποίησης του πλασμινογόνου.
- ***Μη ενεργοποιητές πλασμινογόνου των ιστών (non-tPAs)***: Αυτοί οι παράγοντες δεν ενεργοποιούν άμεσα το πλασμινογόνο. Αντιθέτως, ενισχύουν τη δραστηριότητα των ενδογενών ενεργοποιητών του πλασμινογόνου. Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει την ουροκινάση και την στρεπτοκινάση, οι οποίες σχηματίζουν σύμπλοκο με το πλασμινογόνο, μετατρέποντάς το σε πλασμίνη.

## Κεφάλαιο 5. Μέθοδοι στόχευσης θρομβολυτικών παραγόντων

### 5.1. Μηχανισμοί στόχευσης

Η στοχευμένη θρομβόλυση προσφέρει αποδεδειγμένα μια εξαιρετικά αποτελεσματική λύση στις κλινικές προκλήσεις που θέτει η παθολογία της θρόμβωσης. Χορηγώντας παράγοντες διάλυσης θρόμβων απευθείας στο σημείο του θρόμβου, ανταποκρίνεται στην ανάγκη για μια πιο εστιασμένη και ελεγχόμενη θεραπευτική μέθοδο. Σε αυτό το είδος θεραπείας χρησιμοποιούνται διάφορες μέθοδοι στόχευσης για την παροχή των παραγόντων διάλυσης του θρόμβου, αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και ελαχιστοποιώντας παράλληλα τις πιθανές παρενέργειες. (T. Huang et al., 2019a)

Η ραγδαία εξέλιξη της τεχνολογίας συμβάλλει εξίσου στην συνεχή βελτίωση και ανάπτυξη της στοχευμένης θρομβολυτικής θεραπείας καθώς εξελίσσονται ταυτόχρονα και τα συστήματα χορήγησης φαρμάκων. Με την πάροδο των ετών, έχουν σημειωθεί σημαντικές εξελίξεις στον τρόπο με τον οποίο τα φάρμακα χορηγούνται και στοχεύονται μέσα στον οργανισμό. (Coelho et al., 2010; Jumelle et al., 2020)

Αυτή η εξέλιξη των συστημάτων χορήγησης φαρμάκων όχι μόνο έχει ενισχύσει την αποτελεσματικότητα των θεραπειών, αλλά έχει επίσης βελτιώσει τη συμμόρφωση των ασθενών, έχει μειώσει τις παρενέργειες και έχει διευρύνει το φάσμα των παθήσεων που μπορούν να αντιμετωπιστούν. Καθώς, λοιπόν, η τεχνολογία συνεχίζει να εξελίσσεται, μπορούμε να περιμένουμε ακόμη πιο καινοτόμα και εξελιγμένα συστήματα χορήγησης φαρμάκων στο μέλλον, αλλάζοντας το τοπίο της υγειονομικής περίθαλψης και των φαρμάκων. (Coelho et al., 2010; Jumelle et al., 2020)

Ορισμένοι από τους πιο αξιοσημείωτους μηχανισμούς της στοχευμένης θρομβολυτικής θεραπείας περιλαμβάνουν:

- **Συστηματική θρομβόλυση**

Η συστηματική θρομβόλυση περιλαμβάνει τη χορήγηση θρομβολυτικών παραγόντων ενδοφλεβίως, επιτρέποντάς τους να κυκλοφορήσουν σε όλο το σώμα και να φτάσουν στο σημείο του θρόμβου. Αυτή η μέθοδος είναι αποτελεσματική στη θεραπεία μεγάλων θρόμβων σε μεγάλα αιμοφόρα αγγεία, αλλά μπορεί να ενέχει υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών λόγω της συστηματικής κυκλοφορίας του φαρμάκου. (Zeibi Shirejini et al., 2023)

- **Θρομβόλυση με καθετήρα**

Αυτή η μέθοδος περιλαμβάνει τη χρήση ενός καθετήρα για τη χορήγηση του φαρμάκου διάλυσης του θρόμβου απευθείας στο σημείο του θρόμβου. Ο καθετήρας εισάγεται στο προσβεβλημένο αιμοφόρο αγγείο και το φάρμακο εγχέεται τοπικά. Η θρομβόλυση που κατευθύνεται από τον καθετήρα επιτρέπει υψηλότερες συγκεντρώσεις φαρμάκου στο σημείο του θρόμβου, ενώ ελαχιστοποιεί τις συστηματικές επιδράσεις του φαρμάκου. (Sudheendra & Vedantham, 2018)

- **Θρομβόλυση με τη βοήθεια υπερήχων**

Η θρομβόλυση με τη βοήθεια υπερήχων περιλαμβάνει τη χρήση κυμάτων υπερήχων για την ενίσχυση της διάσπασης των θρόμβων αίματος. Τα κύματα υπερήχων μπορούν να διαταράξουν τη δομή του θρόμβου και να αυξήσουν τη διείσδυση των θρομβολυτικών παραγόντων στον θρόμβο, επιταχύνοντας έτσι τη διάλυση του θρόμβου. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται συχνά σε συνδυασμό με τη συστηματική θρομβόλυση ή τη θρομβόλυση μέσω καθετήρα. (Kline et al., 2021)

- **Φαρμακομηχανική θρομβόλυση**

Η φαρμακομηχανική θρομβόλυση συνδυάζει τη χρήση φαρμάκων που διαλύουν τον θρόμβο με μηχανικές συσκευές για τη διάσπαση των θρόμβων. Οι μηχανικές συσκευές, όπως οι περιστρεφόμενοι καθετήρες ή οι συσκευές θρομβεκτομής, χρησιμοποιούνται για τη φυσική διάσπαση του θρόμβου, ενώ χορηγούνται θρομβολυτικοί παράγοντες για την περαιτέρω διάλυση του θρόμβου. Αυτή η μέθοδος είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για τη θεραπεία μεγάλων και επίμονων θρόμβων. (Hobohm et al., 2021; Sudheendra & Vedantham, 2018)

- **Τοπική θρομβόλυση**

Η τοπική θρομβόλυση περιλαμβάνει την απευθείας έγχυση θρομβολυτικών παραγόντων στο σημείο του θρόμβου χρησιμοποιώντας μια λεπτή βελόνα ή έναν καθετήρα. Αυτή η μέθοδος επιτρέπει την ακριβή στόχευση του θρόμβου και μειώνει τον κίνδυνο συστηματικών παρενεργειών που σχετίζονται με τη συστηματική χορήγηση. Χρησιμοποιείται συνήθως σε συγκεκριμένα σενάρια, όπως αποφράξεις σε μικρά αιμοφόρα αγγεία. (Sudheendra & Vedantham, 2018)

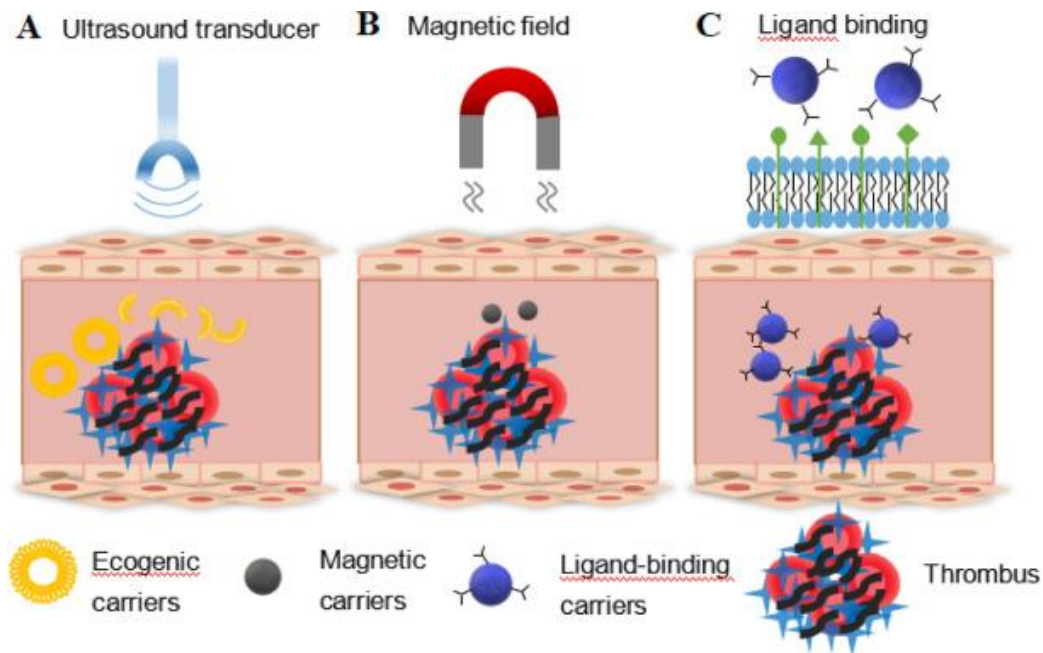
## 5.2. Στοχευμένοι φορείς φαρμάκων (*Drug Delivery Systems, DDS*)

Οι στοχευμένοι φορείς φαρμάκων μπορούν να διακριθούν ευρέως σε δύο κατηγορίες (Ding, 2006; T. Huang et al., 2019b) (βλ. Πίνακα 1):

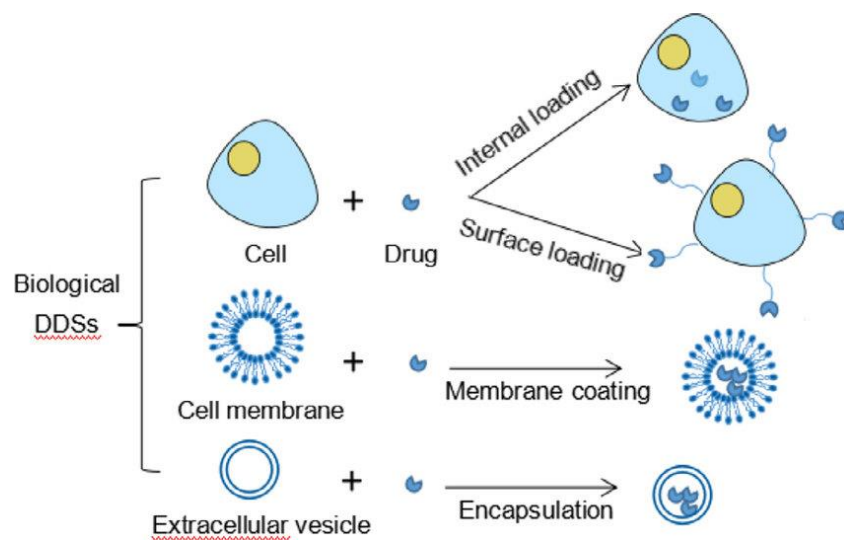
1. **Τεχνητοί φορείς:** οι φαρμακευτικοί παράγοντες δεσμεύονται σε νανο- ή μικρο- φορείς ή έχουν σχεδιαστεί ως προφάρμακα που μπορούν να επιτύχουν τη στοχευμένη χορήγηση του φαρμάκου μέσω φυσικής στόχευσης χρησιμοποιώντας υπερήχους και το μαγνητικό πεδίο ή τροποποιώντας φορείς με ειδική μονάδα δέσμευσης (βλ. Εικόνα 8).
2. **Βιολογικοί φορείς:** αποτελούνται από κύτταρα και τα τμήματά τους διαθέτουν το πλεονέκτημα της εγγενούς ανταπόκρισης σε σχετικό μικροπεριβάλλον στο σώμα, προσφέροντας εγγενή στόχευση και μεγάλη βιοσυμβατότητα (βλ. Εικόνα 9).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.**

Στοχευμένοι φορείς φαρμάκων (DDSs)	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
<b>Τεχνητοί</b>	✔ Αποτελεσματική Στόχευση	⊗ Πιθανά θέματα ασφαλείας
	✔ Ελεγχόμενη Ρύθμιση	⊗ Μη διευθετημένες βέλτιστες θεραπευτικές παράμετροι
	✔ Ποικιλόμορφος Σχεδιασμός	⊗ Περιορισμένη Ειδικότητα
	✔ Θεραπευτική Ικανότητα	⊗ Πιθανή Ανοσογονικότητα
<b>Βιολογικοί</b>	✔ Μεγάλη Βιοσυμβατότητα	⊗ Πιθανή επίδραση του φαρμάκου στα κύτταρα
	✔ Παρατεταμένη Κυκλοφορία	⊗ Απροσδιόριστη πηγή, συνθήκες επεξεργασίας και αποθήκευσης κυττάρων
	✔ Αποτελεσματική και ασφαλής προφύλαξη	⊗ Δεν είναι δυνατή η λύση του προϋπάρχοντος θρόμβου



Εικόνα 8. Μέθοδοι στόχευσης τεχνητών DDS. (Α) Θρομβόλυση με υπερήχους. (Β) Θρομβόλυση που προκαλείται από μαγνητικό πεδίο. (Γ) Θρομβόλυση κατευθυνόμενη από τη δέσμευση συμπλόκου. (T. Huang et al., 2019c)



Εικόνα 9. Μέθοδοι στόχευσης βιολογικών DDS. Το κύτταρο, η κυτταρική μεμβράνη και το εξωκυτταρικό κυστίδιο μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιολογικοί φορείς χορήγησης φαρμάκων. (T. Huang et al., 2019c)

### 5.3. Νεότερες μέθοδοι στοχευμένης χορήγησης

Οι ερευνητές με τη βοήθεια της τεχνολογίας εξακολουθούν και διερευνούν νέες μεθόδους στόχευσης για τη χορήγηση θρομβολυτικών παραγόντων απευθείας στο σημείο του θρόμβου. Αυτές περιλαμβάνουν την ανάπτυξη στοχευμένων φορέων φαρμάκων, όπως **νανοσωματίδια** ή **λιπιδώματα**, που μπορούν να παραδώσουν επιλεκτικά θρομβολυτικούς παράγοντες στο σημείο του θρόμβου. (Ding, 2006; Yetisgin et al., 2020) Αυτοί οι φορείς μπορούν να κατασκευαστούν ώστε να έχουν συγκεκριμένες επιφανειακές ιδιότητες ή να λειτουργήσουν με

συνδέσμους οι οποίοι μπορούν να συνδεθούν με υποδοχείς που υπάρχουν στην επιφάνεια του θρόμβου. Με την ενσωμάτωση θρομβολυτικών παραγόντων σε αυτούς τους φορείς, «προστατεύονται» από την αποικοδόμησή τους και εναποτίθενται με ελεγχόμενο τρόπο στο σημείο του θρόμβου αυξάνοντας τη συγκέντρωσή τους στο επιθυμητό σημείο και μειώνοντας έτσι τις συστηματικές παρενέργειες. (Coelho et al., 2010) Επιπλέον, διερευνώνται **τεχνικές στοχευμένης μοριακής απεικόνισης** για τον εντοπισμό και την καθοδήγηση της χορήγησης θρομβολυτικών παραγόντων στη συγκεκριμένη θέση του θρόμβου με σκοπό τη βελτίωση της ειδικότητας, της αποτελεσματικότητας και της ακρίβειας της θεραπείας. (Jumelle et al., 2020)

### 5.3.1. Νανοσωματίδια

Τα νανοσωματίδια είναι εξαιρετικά μικρά σωματίδια με μεγέθη που κυμαίνονται από 1 έως 100nm. Μπορούν να κατασκευαστούν έτσι ώστε να μεταφέρουν θρομβολυτικούς παράγοντες και να διαθέτουν συγκεκριμένες ιδιότητες που τους επιτρέπουν να φτάσουν στο σημείο του θρόμβου. Οι μέθοδοι μεταφοράς των ενεργοποιητών πλασμινογόνου με βάση τη νανοϊατρική αποσκοπεί στην προστασία του θρομβολυτικού παράγοντα από την ενζυμική αποικοδόμηση και την πρωτεολυτική αναστολή του, στη βελτιστοποίηση της βιοδιανομής του στον θρόμβο μέσω της στόχευσης και, ως εκ τούτου, στη μείωση της αρνητικής επίδρασής του στην αιμόσταση. (Goulay et al., 2018)

Οι μηχανισμοί στόχευσης αυτών μπορεί να περιλαμβάνουν:

#### α) Τροποποίηση της επιφάνειας

Τα νανοσωματίδια μπορούν να τροποποιηθούν επιφανειακά με ligands ή αντισώματα που έχουν συγγένεια με συγκεκριμένα μόρια ή υποδοχείς που υπάρχουν στην επιφάνεια του θρόμβου. Αυτά τα ligands μπορούν να σχεδιαστούν ώστε να αναγνωρίζουν ειδικούς δείκτες του θρόμβου, όπως ενεργοποιημένα αιμοπετάλια ή ινώδες, επιτρέποντας στα νανοσωματίδια να προσδεθούν επιλεκτικά στον θρόμβο.

#### β) Μέγεθος και σχήμα

Τα νανοσωματίδια μπορούν να σχεδιαστούν ώστε να έχουν συγκεκριμένα μεγέθη και σχήματα που διευκολύνουν την κυκλοφορία και τη συσσώρευσή τους εντός των αιμοφόρων αγγείων κατά προτίμηση σε περιοχές με μειωμένη ροή αίματος, όπως δηλαδή στις περιοχές σχηματισμού θρόμβων.

#### γ) Ενισχυμένη διαπερατότητα και αποτέλεσμα κατακράτησης

Τα νανοσωματίδια μπορούν να εκμεταλλευτούν το φαινόμενο ενισχυμένης διαπερατότητας και κατακράτησης (EPR), το οποίο αποτελεί χαρακτηριστικό του αγγειακού συστήματος των όγκων και ορισμένων περιοχών φλεγμονής. Το φαινόμενο αυτό επιτρέπει στα νανοσωματίδια να συσσωρεύονται παθητικά σε περιοχές με διαρρέοντα αιμοφόρα αγγεία, όπως δηλαδή κοντά στον θρόμβο, λόγω του μικρού μεγέθους τους και των μοναδικών αλληλεπιδράσεών τους με τα τοιχώματα των αγγείων.

### 5.3.2. Λιποσώματα

Τα λιποσώματα είναι σφαιρικά κυστίδια που αποτελούνται από λιπιδικές διπλοστιβάδες και μπορούν να ενθυλακώσουν και να εναποθέσουν θρομβολυτικούς παράγοντες. Μπορούν επίσης να τροποποιηθούν για να βελτιώσουν τη σταθερότητα του φαρμάκου, να ενισχύσουν το χρόνο κυκλοφορίας του και να στοχεύσουν ακριβώς στο σημείο του θρόμβου. (Hassanpour et al., 2020; T. Huang et al., 2019a; Zamanlu et al., 2018; Zenych et al., 2020)

Οι μηχανισμοί στόχευσης αυτών μπορεί να περιλαμβάνουν:

α) Ενεργοποίηση της επιφάνειας

Τα λιποσώματα μπορούν να λειτουργήσουν με ligands ή αντισώματα που αναγνωρίζουν ειδικά και δεσμεύονται σε υποδοχείς ή βιοδείκτες που υπάρχουν στην επιφάνεια του θρόμβου. Αυτή η ενεργός στόχευση τους επιτρέπει να αλληλεπιδρούν άμεσα με τον θρόμβο, αυξάνοντας τη συγκέντρωση του φαρμάκου αποκλειστικά στην περιοχή του θρόμβου.

β) Προκαλούμενη απελευθέρωση

Τα λιποσώματα μπορούν να κατασκευαστούν ώστε να απελευθερώνουν τους θρομβολυτικούς παράγοντες σε απόκριση σε συγκεκριμένους παράγοντες που εκλύονται από το σημείο του θρόμβου. Για παράδειγμα, μπορούν να σχεδιαστούν ώστε να ανταποκρίνονται σε αυξημένα επίπεδα ενζύμων όπως η πλασμίνη, τα οποία υπάρχουν κοντά στον θρόμβο. Όταν εκτίθενται σε αυτά τα ερεθίσματα, τα λιποσώματα υφίστανται δομικές αλλαγές, που οδηγούν στην απελευθέρωση των ενσωματωμένων θρομβολυτικών παραγόντων.

### 5.3.3. Συστήματα ενεργοποίησης ειδικής θέσης

Οι νέες προσεγγίσεις χορήγησης επικεντρώνονται στην ανάπτυξη συστημάτων ενεργοποίησης των θρομβολυτικών παραγόντων ειδικά για την περιοχή του θρόμβου. Τα συστήματα αυτά περιλαμβάνουν το σχεδιασμό προφαρμάκων που είναι ανενεργά έως ότου φθάσουν στο σημείο του θρόμβου, ενώ μόλις φθάσουν στο επιθυμητό σημείο ενεργοποιούνται από συγκεκριμένους παράγοντες που σχετίζονται με τον θρόμβο, όπως η θρομβίνη ή το ινώδες, προκαλώντας την απελευθέρωση του ενεργού θρομβολυτικού παράγοντα. (Coelho et al., 2010; Zeibi Shirejini et al., 2023) Η μέθοδος αυτή αποσκοπεί στην ελαχιστοποίηση της συστηματικής έκθεσης στο φάρμακο, ενώ μεγιστοποιεί τη δραστηριότητά του στο σημείο του θρόμβου.

Ορισμένα παραδείγματα συστημάτων ενεργοποίησης ειδικών θέσεων είναι (Absar et al., 2015; Gaule & Ajjan, 2021; Y. Huang et al., 2019; Lippi et al., 2012; Suzuki et al., 2020):

1) Ενεργοποίηση με στόχο το ινώδες

Το ινώδες μπορεί να χρησιμεύσει ως στόχος για την εξειδικευμένη ενεργοποίηση θρομβολυτικών παραγόντων. Αυτά τα συστήματα ενεργοποίησης χρησιμοποιούν ένζυμα ή πεπτίδια που αναγνωρίζουν ειδικά το ινώδες και δεσμεύονται σε αυτό. Μπορούν επίσης να σχεδιαστούν ώστε να απελευθερώνουν ή να ενεργοποιούν τον θρομβολυτικό παράγοντα μόνο όταν αυτός έρχεται σε επαφή με το ινώδες, εξασφαλίζοντας την τοπική ενεργοποίησή του. Για παράδειγμα, οι ανασυνδυασμένες μορφές του tPA έχουν τροποποιηθεί με πεπτίδια ειδικά για το ινώδες, επιτρέποντας την επιλεκτική ενεργοποίηση του tPA κατά τη σύνδεση του με αυτό.

2) Προφάρμακα ευαίσθητα στη θρομβίνη

Η θρομβίνη μπορεί επίσης να αξιοποιηθεί για την ειδική για την περιοχή ενεργοποίηση θρομβολυτικών παραγόντων. Τα ευαίσθητα στη θρομβίνη προφάρμακα έχουν σχεδιαστεί έτσι ώστε να παραμένουν ανενεργά έως ότου συναντήσουν τη θρομβίνη στο σημείο του θρόμβου. Μόλις η θρομβίνη διασπάσει συγκεκριμένους πεπτιδικούς δεσμούς ή θέσεις εντός του προφαρμάκου, απελευθερώνεται ο ενεργός θρομβολυτικός παράγοντας. Με αυτόν τον τρόπο, η μέθοδος αυτή εξασφαλίζει ότι ο θρομβολυτικός παράγοντας ενεργοποιείται μόνο όταν υπάρχει θρομβίνη, περιορίζοντας τη συστηματική έκθεση. Η λύση θρόμβων με ενεργοποίηση θρομβίνης (TACL) είναι ένα παράδειγμα ενός συστήματος προφαρμάκων ευαίσθητων στη θρομβίνη που ακόμη ωστόσο διερευνάται.



### 3) Στόχευση αιμοπεταλίων

Τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στο σχηματισμό θρόμβων και η στόχευσή τους μπορεί να παρέχει ειδική για την περιοχή ενεργοποίηση των θρομβολυτικών παραγόντων. Τα συστήματα στόχευσης αιμοπεταλίων χρησιμοποιούν ligands ή αντισώματα που αναγνωρίζουν συγκεκριμένους δείκτες επιφάνειας αιμοπεταλίων, επιτρέποντας την επιλεκτική δέσμευση και ενεργοποίηση των θρομβολυτικών παραγόντων. Στοχεύοντας ειδικά τα αιμοπετάλια εντός του θρόμβου, τα συστήματα αυτά μπορούν να προκαλέσουν την απελευθέρωση ή την ενεργοποίηση του θρομβολυτικού παράγοντα στην επιθυμητή θέση, αυξάνοντας την αποτελεσματικότητά του και ελαχιστοποιώντας τις συστηματικές επιπλοκές.

### 4) Συστήματα που ανταποκρίνονται στο pH

Τα συστήματα ενεργοποίησης που ανταποκρίνονται στο pH εκμεταλλεύονται τα διαφορετικά περιβάλλοντα pH εντός του σώματος, ιδίως στο μικροπεριβάλλον του θρόμβου. Αυτά τα συστήματα χρησιμοποιούν ligands ευαίσθητα στο pH για να διατηρούν τον θρομβολυτικό παράγοντα ανενεργό κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας, αλλά να ενεργοποιούν την ενεργοποίησή του στο όξινο περιβάλλον που υπάρχει στο σημείο του θρόμβου. Το σύστημα που ανταποκρίνεται στο pH εξασφαλίζει ότι ο θρομβολυτικός παράγοντας ενεργοποιείται μόνο στην επιθυμητή θέση, ενισχύοντας την ειδικότητα και την αποτελεσματικότητά του.

## 5.3.4. Μοριακή απεικόνιση για στόχευση

Οι τεχνικές μοριακής απεικόνισης, όπως η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) ή η μαγνητική τομογραφία (MRI), για τον εντοπισμό και την καθοδήγηση της χορήγησης θρομβολυτικών παραγόντων στη συγκεκριμένη θέση του θρόμβου βρίσκονται ακόμη υπό διερεύνηση. Με τη χρήση στοχευμένων απεικονιστικών παραγόντων, οι γιατροί μπορούν να απεικονίσουν τη θέση αλλά και την έκταση του θρόμβου, επιτρέποντας την ακριβέστερη και πιο στοχευμένη χορήγηση του θρομβολυτικού παράγοντα. (Andia et al., 2014; Cho et al., 2008; Song et al., 2021; von zur Muhlen et al., 2008; Yetisgin et al., 2020; B. Zhang & Jiang, 2023)

Ορισμένα παραδείγματα στοχευμένων απεικονιστικών παραγόντων και των απεικονιστικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό των θρόμβων είναι:

#### 1) Αντισταθμιστικοί παράγοντες για την υπολογιστική τομογραφία (CT)

Στην αξονική τομογραφία, χρησιμοποιούνται συνήθως ιωδιούχοι σκιαγραφικοί παράγοντες για την ενίσχυση της ορατότητας των αιμοφόρων αγγείων και των θρόμβων. Αυτοί οι σκιαγραφικοί παράγοντες χορηγούνται ενδοφλεβίως και συσσωρεύονται γρήγορα στα αιμοφόρα αγγεία, καθιστώντας τους θρόμβους πιο ορατούς στις αξονικές τομογραφίες. Η χρήση στοχευμένων σκιαγραφικών παραγόντων, όπως πεπτίδια ή αντισώματα που δεσμεύονται ειδικά σε συστατικά ή υποδοχείς θρόμβων, μπορεί να βελτιώσει την ειδικότητα και την ευαισθησία της ανίχνευσης θρόμβων στην αξονική τομογραφία.

#### 2) Απεικονιστικοί παράγοντες αντίθεσης μαγνητικού συντονισμού (MRI)

Η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιεί σκιαγραφικούς παράγοντες που περιέχουν ενώσεις με βάση το γαδολίνιο για την ενίσχυση της αντίθεσης μεταξύ διαφορετικών ιστών και αιμοφόρων αγγείων. Στο πλαίσιο της θρομβολυτικής θεραπείας, οι στοχευμένοι παράγοντες αντίθεσης MRI μπορούν να σχεδιαστούν ώστε να δεσμεύονται ειδικά σε συστατικά ή δείκτες θρόμβου, επιτρέποντας την ακριβή απεικόνιση του θρόμβου. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να περιλαμβάνουν πεπτίδια, αντισώματα ή νανοσωματίδια που φέρουν γαδολίνιο ή άλλα παραμαγνητικά υλικά.

### 3) Παράγοντες πυρηνικής απεικόνισης

Οι τεχνικές πυρηνικής απεικόνισης, όπως η υπολογιστική τομογραφία εκπομπής μονών φωτονίων (SPECT) ή η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), χρησιμοποιούν ραδιοφάρμακα που εκπέμπουν ακτίνες γάμμα ή ποζιτρόνια, αντίστοιχα. Αυτοί οι παράγοντες μπορούν να συνδεθούν με συνδέσμους στόχευσης ή αντισώματα για να συνδεθούν ειδικά με συστατικά ή υποδοχείς του θρόμβου. Για παράδειγμα, ραδιοσημασμένα αντισώματα ή πεπτίδια που αναγνωρίζουν ειδικούς δείκτες θρόμβων, όπως η ινική ή τα αιμοπετάλια, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση και τον εντοπισμό θρόμβων σε σαρώσεις πυρηνικής απεικόνισης.

### 4) Παράγοντες αντίθεσης υπερήχων

Η υπερηχογραφική απεικόνιση μπορεί να ενισχυθεί με τη χρήση σκιαγραφικών παραγόντων, όπως οι μικροφουσαλίδες. Οι μικροφουσαλίδες είναι μικρές φυσαλίδες γεμάτες αέριο που μπορούν να στοχευθούν σε ειδικούς δείκτες ή υποδοχείς θρόμβων με τη χρήση συνδέσμων ή αντισωμάτων. Με την ενδοφλέβια έγχυση στοχευμένων μικροφουσαλίδων, οι γιατροί μπορούν να απεικονίσουν την παρουσία και τη θέση του θρόμβου χρησιμοποιώντας υπερηχογραφική απεικόνιση, καθώς οι μικροφουσαλίδες ενισχύουν το σήμα στην εικόνα υπερήχων.

#### 5.3.5. Συσκευές τοπικής χορήγησης

Καινοτόμες συσκευές τοπικής χορήγησης που μπορούν να εμφυτευθούν ή να εισαχθούν απευθείας στα αιμοφόρα αγγεία για να διευκολύνουν τη στοχευμένη χορήγηση θρομβολυτικών παραγόντων βρίσκονται υπό έρευνα και ανάπτυξη. Οι συσκευές αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν stents με επάλειψη φαρμάκου, καθετήρες ή μικροβελόνες. Μπορούν να παρέχουν συνεχή απελευθέρωση του φαρμάκου, επιτρέποντας τη συνεχή διάλυση του θρόμβου και μειώνοντας την ανάγκη για επαναλαμβανόμενη χορήγηση του θρομβολυτικού παράγοντα που χρησιμοποιείται. (Yetisgin et al., 2020)(Cho et al., 2008)

Έχουν αναπτυχθεί διάφορες συσκευές τοπικής χορήγησης για τη διευκόλυνση της στοχευμένης χορήγησης θρομβολυτικών παραγόντων με εμφύτευση ή εισαγωγή απευθείας στα αιμοφόρα αγγεία. (Absar et al., 2015; K. Liu et al., 2023; Ma et al., 2021) Ορισμένα παραδείγματα τέτοιων συσκευών περιλαμβάνουν:

#### 1) Stents με ενσωματωμένα φάρμακα

Τα στεντς που εκλύουν φάρμακα χρησιμοποιούνται συνήθως στη θεραπεία της στεφανιαίας νόσου. Είναι μεταλλικά πλέγματα, επικαλυμμένα με πολυμερές που απελευθερώνουν θρομβολυτικούς παράγοντες με την πάροδο του χρόνου. Όταν εμφυτεύεται στο προσβεβλημένο αιμοφόρο αγγείο, παρέχει μηχανική υποστήριξη για να κρατήσει το αγγείο ανοιχτό και παραδίδει τον θρομβολυτικό παράγοντα απευθείας στο σημείο του θρόμβου. Η παρατεταμένη απελευθέρωση του φαρμάκου προάγει τη διάλυση του θρόμβου, ενώ ελαχιστοποιεί τη συστηματική έκθεση, βελτιώνοντας την αποτελεσματικότητα της στοχευμένης θρομβόλυσης.

#### 2) Καθετήρες

Οι καθετήρες είναι εύκαμπτοι σωλήνες που μπορούν να εισαχθούν στα αιμοφόρα αγγεία και να απελευθερώσουν θρομβολυτικούς παράγοντες απευθείας στο σημείο του θρόμβου. Υπάρχουν διάφορες κατηγορίες καθετήρων όπως:

- Καθετήρες έγχυσης: Διαθέτουν πολλαπλές πλευρικές οπές ή πορώδες άκρο μέσω του οποίου οι θρομβολυτικοί παράγοντες εγχέονται απευθείας στον θρόμβο και επιτρέπουν την τοπική χορήγηση με υψηλότερες συγκεντρώσεις φαρμάκων στο επιθυμητό σημείο.

- Καθετήρες θρομβεκτομής: Έχουν σχεδιαστεί για τη φυσική διάσπαση και την απομάκρυνση του θρόμβου. Μπορούν να ενσωματώσουν μηχανισμούς όπως αναρρόφηση, μηχανική περιστροφή ή υπερήχους για τη διάσπαση και τη διευκόλυνση της αφαίρεσής του. Θρομβολυτικοί παράγοντες μπορούν να εγχέονται ταυτόχρονα μέσω αυτού του είδους καθετήρα για να ενισχύσουν τη διάλυση του θρόμβου κατά τη διάρκεια της μηχανικής παρέμβασης.

### 3) Μικροβελόνες

Οι μικροβελόνες είναι μικροσκοπικές, ελάχιστα επεμβατικές συσκευές που μπορούν να εισαχθούν απευθείας στο σημείο του θρόμβου. Αυτές οι συσκευές που μοιάζουν με απλές βελόνες μπορούν να χορηγήσουν θρομβολυτικούς παράγοντες σε ακριβή θέση εντός του αιμοφόρου αγγείου, επιτρέποντας τη στοχευμένη και εντοπισμένη θεραπεία. Προσφέρουν το πλεονέκτημα της μειωμένης επεμβατικότητας συγκριτικά με τους μεγαλύτερους καθετήρες, ελαχιστοποιώντας ενδεχομένως τον τραυματισμό του αιμοφόρου αγγείου.

### 4) Μπαλόνια με επικόλληση φαρμάκου

Τα μπαλόνια που χορηγούν φάρμακα είναι διογκούμενες συσκευές επικαλυμμένες με θρομβολυτικό παράγοντα. Όταν το μπαλόνι φουσκώνει εντός του αιμοφόρου αγγείου στο σημείο του θρόμβου, το φάρμακο απελευθερώνεται, επιτρέποντας την τοπική και άμεση χορήγηση. Η επαφή μεταξύ του μπαλονιού που χορηγεί φάρμακο και του θρόμβου διευκολύνει την αποτελεσματική και στοχευμένη χορήγηση φαρμάκου, προωθώντας τη διάλυση του θρόμβου.

## 5.3.6. Γενετικές και κυτταρικές προσεγγίσεις

Οι νέες προσεγγίσεις στη θρομβολυτική θεραπεία περιλαμβάνουν γενετικές ή κυτταρικές τροποποιήσεις για τη βελτίωση της στόχευσης των θρομβολυτικών παραγόντων. Για παράδειγμα, οι ερευνητές διερευνούν τεχνικές γονιδιακής θεραπείας για την εισαγωγή γονιδίων που κωδικοποιούν μόρια στόχευσης του θρόμβου σε συγκεκριμένα κύτταρα ή ιστούς. Αυτή η γενετική τροποποίηση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή πρωτεϊνών ή υποδοχέων που προσδένονται ειδικά στον θρόμβο, διευκολύνοντας τη στοχευμένη χορήγηση θρομβολυτικών παραγόντων. (Liao et al., 2022; K. Liu et al., 2023; Mackman, Bergmeier, et al., 2020; L. Zhang et al., 2021b)

Ορισμένα παραδείγματα γενετικών και κυτταρικών τροποποιήσεων που χρησιμοποιούνται στη θρομβολυτική θεραπεία είναι:

### 1) Γονιδιακή θεραπεία

Η γονιδιακή θεραπεία περιλαμβάνει την εισαγωγή συγκεκριμένων γονιδίων σε κύτταρα για την παραγωγή θεραπευτικών πρωτεϊνών ή την τροποποίηση κυτταρικών λειτουργιών. Στο πλαίσιο της θρομβολυτικής θεραπείας, οι προσεγγίσεις γονιδιακής θεραπείας μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ενίσχυση της στόχευσης με την εισαγωγή γονιδίων που κωδικοποιούν μόρια που στοχεύουν τον θρόμβο σε συγκεκριμένα κύτταρα ή ιστούς. Για παράδειγμα, μπορούν να εισαχθούν γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες ή υποδοχείς που έχουν συγγένεια με ειδικούς δείκτες θρόμβου, όπως η ινική ή τα αιμοπετάλια. Αυτή η γενετική τροποποίηση οδηγεί στην παραγωγή μορίων που στοχεύουν τον θρόμβο από τα κύτταρα, διευκολύνοντας τη στοχευμένη χορήγηση θρομβολυτικών παραγόντων στο σημείο του θρόμβου.

## 2) Κυτταρική Θεραπεία

Οι κυτταρικές θεραπείες περιλαμβάνουν τη χρήση τροποποιημένων κυττάρων ως φορέων θεραπευτικών παραγόντων. Στην περίπτωση της θρομβολυτικής θεραπείας, οι κυτταρικές θεραπείες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη βελτίωση της ικανότητας στόχευσης του θρομβολυτικού παράγοντα:

### ▪ **Με τροποποίηση βλαστικών κυττάρων**

Τα βλαστικά κύτταρα (μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα, MSCs), μπορούν να τροποποιηθούν γενετικά ώστε να εκφράζουν μόρια που στοχεύουν τον θρόμβο. Τα τροποποιημένα βλαστικά κύτταρα μπορούν στη συνέχεια να χορηγηθούν στον ασθενή, όπου και επιστρέφουν στο σημείο του θρόμβου λόγω των φυσικών μεταναστευτικών τους ιδιοτήτων. Τα μόρια στόχευσης του θρόμβου που εκφράζονται στην επιφάνεια των βλαστικών κυττάρων επιτρέπουν την εντοπισμένη χορήγηση των θρομβολυτικών παραγόντων, ενισχύοντας τη στόχευση του θρόμβου.

### ▪ **Με τροποποίηση των αιμοπεταλίων**

Τα αιμοπετάλια μπορούν να τροποποιηθούν γενετικά ώστε να εκφράζουν θρομβολυτικούς παράγοντες ή μόρια στόχευσης θρόμβου στην επιφάνειά τους. Τα τροποποιημένα αιμοπετάλια μπορούν να χορηγηθούν στον ασθενή, όπου μπορούν να συνδεθούν ειδικά με τον θρόμβο και να εναποθέσουν τον θεραπευτικό παράγοντα απευθείας στο επιθυμητό σημείο.

## Κεφάλαιο 6. Τρόποι χορήγησης θρομβολυτικών φαρμάκων

Τα θρομβολυτικά φάρμακα μπορούν να χορηγηθούν είτε ενδοφλεβίως είτε απευθείας στο σημείο του θρόμβου, ανάλογα με το φάρμακο που θα χρησιμοποιηθεί και την κλινική κατάσταση του ασθενή. Καθώς η θρομβολυτική θεραπεία ενέχει πάντα τον κίνδυνο σημαντικών επιπλοκών, ο τρόπος χορήγησής τους αξιολογείται προσεκτικά κατά περίπτωση.

Οι επαγγελματίες υγείας οφείλουν να παρακολουθούν στενά τους ασθενείς που λαμβάνουν θρομβολυτική αγωγή και είναι εξαιρετικά επιλεκτικοί στη χορήγηση των συγκεκριμένων φαρμάκων κρίνοντας ανάλογα με τις ανάγκες και την κλινική εικόνα του ασθενή τον τρόπο χορήγησης αυτών.

### 6.1. Χορήγηση με καθετήρα

Σε αυτή τη μέθοδο, ένας καθετήρας (ένας λεπτός, εύκαμπτος σωλήνας) εισάγεται στο προσβεβλημένο αιμοφόρο αγγείο. Το θρομβολυτικό φάρμακο μπορεί να εγχυθεί μέσω του καθετήρα, επιτρέποντας την τοπική χορήγηση απευθείας στο σημείο του θρόμβου. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται συνήθως στη θεραπεία αρτηριακών θρόμβων, όπως αυτοί που προκαλούν οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή αρτηριακή απόφραξη.

### 6.2. Θρομβόλυση με τη βοήθεια υπερήχων

Ένας άλλος σύγχρονος τρόπος για την ενίσχυση των αποτελεσμάτων της θρομβολυτικής θεραπείας είναι τα κύματα υπερήχων. Με την εφαρμογή ενέργειας υπερήχων στο σημείο του θρόμβου, μπορεί να βελτιωθεί η διείσδυση του φαρμάκου και η διάλυση του θρόμβου. Αυτή η τεχνική είναι γνωστή ως ηχοθρομβόλυση και έχει δείξει ότι προάγει τη θεραπεία παθολογικών καταστάσεων όπως η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και η περιφερική αρτηριακή απόφραξη.

### 6.3. Συσκευές που χορηγούν φάρμακα

Μια άλλη προσέγγιση περιλαμβάνει τη χρήση εξειδικευμένων συσκευών που απελευθερώνουν θρομβολυτικά φάρμακα σταδιακά στο σημείο του θρόμβου. Αυτές οι συσκευές μπορούν να εμφυτευθούν ή να τοποθετηθούν εντός των αιμοφόρων αγγείων. Για παράδειγμα, τα stents που εκλύουν φάρμακα χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της στεφανιαίας νόσου, όπου ένα stent επικαλυμμένο με ένα θρομβολυτικό φάρμακο τοποθετείται στη στενωμένη αρτηρία για να διαλύσει τον θρόμβο και να αποκαταστήσει τη ροή του αίματος.

### 6.4. Χορήγηση με βάση τη νανοτεχνολογία

Τα νανοσωματίδια μπορούν να κατασκευαστούν έτσι ώστε να μεταφέρουν θρομβολυτικούς παράγοντες και να στοχεύουν συγκεκριμένες θέσεις θρόμβων. Αυτά τα νανοσωματίδια μπορούν να σχεδιαστούν έτσι ώστε να ανταποκρίνονται σε συγκεκριμένα ερεθίσματα, όπως αλλαγές στο pH ή τη θερμοκρασία, επιτρέποντας την απελευθέρωση φαρμάκου σε συγκεκριμένο σημείο. Μπορούν επίσης να τροποποιηθούν με συνδέσμους στόχευσης για να ενισχύσουν τη συγγένειά τους για τις επιφάνειες των θρόμβων. Τα συστήματα χορήγησης με βάση τη νανοτεχνολογία έχουν αποδείξει τη δυνατότητα βελτίωσης της θρομβολυτικής αποτελεσματικότητας με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση των παρενεργειών.

## Κεφάλαιο 7. Κλινικές εφαρμογές

### 7.1. Εγκεφαλικό επεισόδιο

Το οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι ένα επείγον ιατρικό περιστατικό που εκδηλώνεται με ταχύτητα και απαιτείται σοβαρότητα αντιμετώπισης. Συμβαίνει όταν ένας θρόμβος εμποδίζει τη ροή του αίματος σε ένα τμήμα του εγκεφάλου, οδηγώντας σε έλλειψη οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών. Χωρίς άμεση παρέμβαση, οι συνέπειες μπορεί να είναι καταστροφικές, οδηγώντας συχνά σε μακροχρόνια αναπηρία ή ακόμη και σε θάνατο. Τα κατάλληλα θρομβολυτικά φάρμακα έχουν σημαντικό ρόλο στην προστασία του εγκεφαλικού ιστού από τον κίνδυνο κάποιας μη αναστρέψιμης βλάβης ωστόσο εμφανίζουν και σημαντικές παρενέργειες.

Τα θρομβολυτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι 2<sup>ης</sup> γενιάς και κυρίως τα tPAs. Η αλτεπλάση είναι επί του παρόντος ο μόνος εγκεκριμένος θρομβολυτικός παράγοντας για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά το ενδιαφέρον για την ανάπτυξη νέων θρομβολυτικών παραγόντων για τη συστηματική επαναιμάτωση με βελτιωμένο προφίλ ασφάλειας, αυξημένη αποτελεσματικότητα και βολική χορήγηση σταδιακά αυξάνεται. Η τενεκτεπλάση, για παράδειγμα, έχει αναδειχθεί επίσης ως ένας πιθανός εναλλακτικός θρομβολυτικός παράγοντας που θα μπορούσε να προτιμηθεί έναντι της αλτεπλάσης λόγω της ευκολίας στη χορήγησή της και της αναφερόμενης αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με απόφραξη μεγάλων αιμοφόρων αγγείων. Οι τρέχουσες ερευνητικές προσπάθειες εξετάζουν επίσης νέες θεραπευτικές μεθόδους που στοχεύουν σε θρόμβους ανθεκτικούς στα tPAs, οι οποίοι θα μπορούσαν να ενισχύσουν τις ευεργετικές επιδράσεις της θρομβόλυσης χωρίς να εμφανίζουν σημαντικές παρενέργειες. Πέρα από την δράση των θρομβολυτικών στην ινωδόλυση, οι πιο στοχευμένες μέθοδοι θεραπείας στον παράγοντα DNA και τον παράγοντα von Willebrand έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σε πειραματικά μοντέλα ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Ένα από τα σημαντικότερα ζητήματα κατά τη χορήγηση των θρομβολυτικών για το οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι ο χρόνος χορήγησης. Το συνιστώμενο θεραπευτικό πλαίσιο για τη χορήγηση tPA συνήθως εκτείνεται έως και 4,5 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων του επεισοδίου, αν και το ακριβές χρονικό πλαίσιο μπορεί να διαφέρει ανάλογα τις συνθήκες και την περίπτωση. Παρόλα αυτά όσο νωρίτερα χορηγηθεί ο θρομβολυτικός παράγοντας, τόσο καλύτερες είναι οι πιθανότητες ευνοϊκότερων αποτελεσμάτων, καθιστώντας απαραίτητη την ταχεία διάγνωση και θεραπεία.

Η θρομβολυτική θεραπεία για το οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο εγκυμονεί και ορισμένους κινδύνους. Η κύρια ανησυχία είναι η πιθανότητα αιμορραγίας, η οποία μπορεί να εμφανιστεί τόσο στο σημείο του εγκεφαλικού επεισοδίου όσο και συστηματικά στον υπόλοιπο οργανισμό. Οι ασθενείς που λαμβάνουν tPAs για αυτόν τον λόγο, παρακολουθούνται στενά για τυχόν σημεία αιμορραγίας και οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης τηρούν αυστηρά πρωτόκολλα για τη διαχείριση των επιπλοκών. Η απόφαση για τη χρήση θρομβολυτικών περιλαμβάνει μια προσεκτική ανάλυση κινδύνου-οφέλους, λαμβάνοντας υπόψη τον επείγοντα χαρακτήρα της κατάστασης αλλά και τις πιθανές συνέπειες της μη έγκαιρης αντιμετώπισης του εγκεφαλικού επεισοδίου.

Παρά τη μεγάλη ποικιλία βιοχημικών χαρακτηριστικών των φυσικών και τεχνητών θρομβολυτικών ενζύμων, κανένα δεν έχει επιδείξει "βέλτιστα" κλινικά αποτελέσματα. Σύμφωνα με τους Nikitin et al. για την ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών θρομβολυτικών θα ήταν χρήσιμη η πληροφορία για τις πλήρεις τριτοταγείς δομές της αλτεπλάσης και της τενεκτεπλάσης. Οι δομές αυτές, όμως, δεν έχουν προσδιοριστεί μέχρι στιγμής και τα



υπολογιστικά πειραματικά μοντέλα δεν παρέχουν τις απαραίτητες μοριακές λεπτομέρειες. Ειδικότερα, θα ήταν κατατοπιστικότερο να είναι γνωτές οι δομές των συμπλόκων τους με το ινώδες και το πλασμινογόνο, γεγονός που θα προσέδιδε μεγαλύτερη εξειδίκευση και αποτελεσματικότητα.

Συμπερασματικά, τα θρομβολυτικά φάρμακα αποτελούν «σανίδα σωτηρίας» για τους ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Αυτά τα φάρμακα, και κυρίως τα tPAs, συμβάλλουν καθοριστικά στη διάλυση των θρόμβων αίματος και στην αποκατάσταση της ροής του αίματος στον εγκέφαλο, περιορίζοντας δυνητικά την έκταση της εγκεφαλικής βλάβης και βελτιώνοντας τα κλινικά αποτελέσματα. Ωστόσο, η χρήση τους είναι χρονικά ευαίσθητη και η προσεκτική επιλογή των ασθενών είναι ζωτικής σημασίας για την εξισορρόπηση των δυνητικών οφελών έναντι των κινδύνων. Η φροντίδα του εγκεφαλικού επεισοδίου είναι ένα πολύπλευρο ταξίδι που περιλαμβάνει την έγκαιρη παρέμβαση, την αποκατάσταση και τη δευτερογενή πρόληψη, και τα θρομβολυτικά αποτελούν ένα κρίσιμο εργαλείο σε αυτή την ολοκληρωμένη θεραπευτική προσέγγιση. Καθώς η ιατρική επιστήμη εξελίσσεται και τα πρωτόκολλα φροντίδας των εγκεφαλικών συνεχίζουν να εξελίσσονται, η ελπίδα παραμένει ισχυρή ότι όλο και περισσότεροι επιζώντες από εγκεφαλικά επεισόδια θα μπορέσουν να ανακτήσουν τη ζωή και το βιοπορισμό τους με τη βοήθεια αυτών των φαρμάκων. (J. S. T. Liu et al., 2022; Nikitin et al., 2021b)

## 7.2. Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT)

Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση αποτελεί υποκατηγορία της φλεβικής θρομβοεμβολής, η οποία είναι και η τρίτη κύρια αιτία θανάτου που σχετίζεται με καρδιαγγειακά νοσήματα, μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο. Η DVT εμφανίζεται συχνότερα στις μεγάλες φλέβες των κάτω άκρων. Οι θρόμβοι που σχηματίζονται στις φλέβες είναι πλούσιοι σε ινώδες και παγιδευμένα ερυθρά αιμοσφαίρια και αναφέρονται ως ερυθροί θρόμβοι (σε αντίθεση με τους πλούσιους σε αιμοπετάλια θρόμβους που σχηματίζονται στις αρτηρίες, οι οποίοι αναφέρονται ως λευκοί θρόμβοι). Αυτό το είδος θρόμβωσης εμφανίζεται κυρίως ως αποτέλεσμα αλλαγών στη σύνθεση του αίματος που προάγουν την κατάσταση αυτή, αλλαγών που μειώνουν ή καταργούν τη ροή του αίματος ή αλλαγών στα τοιχώματα του αγγείου.

Οι παράγοντες που μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο DVT είναι είτε γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί. Στην κληρονομική φλεβική θρομβωτική νόσο, μπορεί να υπάρξει αυξημένη δραστηριότητα ή αφθονία πρωτεϊνών που προάγουν την πήξη ή μειωμένη αφθονία πρωτεϊνών που αναστέλλουν την πήξη. Για παράδειγμα, μια ειδική σημειακή μετάλλαξη (παρούσα σε περίπου 5% των Καυκάσιων) στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον παράγοντα V έχει ως αποτέλεσμα μια παραλλαγή που είναι ανθεκτική στην αδρανοποίηση από την ενεργοποιημένη με αντιπηκτική πρωτεάση πρωτεΐνη C και επομένως οδηγεί σε αυξημένη πήξη. Επίκτητοι παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή περιλαμβάνουν τον καρκίνο, την παχυσαρκία και τις μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις. Αυξημένες ποσότητες κυκλοφορούντος παράγοντα ιστού, ο οποίος βρίσκεται στην κορυφή του καταρράκτη πήξης, μπορεί επίσης να προκαλέσει αυτού του είδους θρόμβωση.

Κατά τη στόχευση παραγόντων στον καταρράκτη πήξης, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι η διαδοχική ενεργοποίηση παραγόντων με πρωτεολυτική διάσπαση έχει ως αποτέλεσμα την ενίσχυση κάθε σταδίου. Ως εκ τούτου, ένα φάρμακο που στοχεύει ένα συστατικό ανάντη του καταρράκτη, όπως ο παράγοντας TF, μπορεί να είναι πιο ισχυρό από ένα φάρμακο που στοχεύει ένα συστατικό κατάντη, όπως η θρομβίνη. Ωστόσο, ο TF και το σύμπλεγμα παράγοντα VIIa, που εκκινεί τον καταρράκτη της πήξης, είναι απαραίτητοι για την αιμόσταση

και η αναστολή αυτού του συμπλέγματος μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αιμορραγία. Πράγματι, γονιδιακά πειράματα σε ποντίκια έδειξαν ότι ο παράγοντας ιστού, καθώς και ο παράγοντας VII, ο παράγοντας X και η προθρομβίνη, είναι απαραίτητοι για την αιμόσταση αλλά και για την ίδια τη ζωή.

Οι περισσότεροι φλεβικοί θρόμβοι σχηματίζονται στις εν τω βάθει φλέβες των κάτω άκρων, από όπου μπορεί να επεκταθεί στο υπόλοιπο σώμα, αυξάνοντας σημαντικά τον κίνδυνο θρομβοεμβολισμού. Έως και το ήμισυ των περιπτώσεων της απομακρυσμένης φλεβοθρόμβωσης είναι ασυμπτωματικές. Η ασυμπτωματική απομακρυσμένη φλεβική θρόμβωση δεν είναι συνήθως κλινικά σημαντική, ενώ η συμπτωματική, η ασυμπτωματική εγγύς DVT και η συμπτωματική εγγύς DVT αποτελούν μια συνέχεια της νόσου με αυξανόμενο κίνδυνο θνησιμότητας .

### 7.3. Πνευμονική εμβολή

Η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) είναι μια κρίσιμη ιατρική κατάσταση που προκύπτει όταν ένας θρόμβος αίματος «ταξιδεύει» μέσω της κυκλοφορίας του αίματος και κατακάθεται στις πνευμονικές αρτηρίες των πνευμόνων. Αυτή η επείγουσα κατάσταση αποτελεί συνήθως επιπλοκή της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης που μπορεί να συμβεί εάν ένα κομμάτι του θρόμβου διασπαστεί, ταξιδέψει στους πνεύμονες και καταλήξει σε μια πνευμονική αρτηρία, με αποτέλεσμα τη διακοπή της ροής του αίματος. Η απόφραξη των πνευμονικών αρτηριών από θρόμβο μπορεί να αποβεί μοιραία για τη ζωή με καταστροφικές συνέπειες, καθώς διαταράσσει τη φυσιολογική ροή του αίματος προς τους πνεύμονες.

Οι θρομβολυτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση αυτού του είδους θρομβώσεων περιλαμβάνουν κυρίως τα tPAs. Για παράδειγμα, η αλτεπλάση μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, με τη δόση να εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς και την κλινική του κατάσταση. Η τενεκτεπλάση, επίσης, ως ανασυνδυασμένη μορφή της αλτεπλάσης, έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής, γεγονός που επιτρέπει τη χορήγηση με μία μόνο δόση, συνεπώς και προτιμάται περισσότερο η χρήση της για την περίπτωση της ΠΕ.

Η χρήση θρομβολυτικών στη θεραπεία της ΠΕ συνήθως προορίζεται για συγκεκριμένες περιπτώσεις όπου τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων, καθώς τα φάρμακα αυτά πάντα ενέχουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Οι ενδείξεις για θρομβολυτική θεραπεία στην ΠΕ περιλαμβάνουν:

Μαζική πνευμονική εμβολή: Τα θρομβολυτικά εξετάζονται σε περιπτώσεις μαζικής ΠΕ, όπου ο θρόμβος προκαλεί σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια (π.χ. χαμηλή αρτηριακή πίεση ή σοκ). Στόχος είναι η ταχεία αποκατάσταση της ροής του αίματος στους πνεύμονες και η πρόληψη της καρδιαγγειακής κατάρρευσης.

Υπομαζική πνευμονική εμβολή με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου: Σε ορισμένες περιπτώσεις υπομαζικής ΠΕ (χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια), μπορεί να εξεταστούν θρομβολυτικά εάν υπάρχουν χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου, όπως σημαντική πίεση της δεξιάς καρδιάς στην απεικόνιση ή εάν η κλινική κατάσταση του ασθενούς επιδεινώνεται παρά τις άλλες θεραπείες.

Σχετικές αντενδείξεις στην αντιπηκτική αγωγή: Σε ορισμένες περιπτώσεις, όταν οι ασθενείς έχουν αντενδείξεις ή επιπλοκές με τη συνήθη αντιπηκτική θεραπεία (π.χ. ηπαρίνη ή άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά), τα θρομβολυτικά μπορεί να εξεταστούν ως εναλλακτική λύση.

## **Κεφάλαιο 8. Παρενέργειες, επιπλοκές και άλλες προκλήσεις**

### **8.1. Αιμορραγικές επιπλοκές**

Οι αιμορραγικές επιπλοκές είναι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη στοχευμένη θρομβολυτική θεραπεία, καθώς χρησιμοποιείται για τη διάλυση θρόμβων αίματος και τη βελτίωση της ροής του αίματος σε συγκεκριμένες περιοχές του σώματος επηρεάζοντας ωστόσο και άλλες περιοχές του οργανισμού. Οι επιπλοκές αυτές προκύπτουν από τον μηχανισμό δράσης της θεραπείας, ο οποίος περιλαμβάνει τη χορήγηση θρομβολυτικών παραγόντων όπως τα tPAs. Ενώ η στοχευμένη θρομβολυτική θεραπεία μπορεί να είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στην αποκατάσταση της ροής του αίματος, μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας, η οποία μπορεί να είναι ήπια ή, σε σοβαρές περιπτώσεις, απειλητική για τη ζωή.

Η πιο ανησυχητική μορφή αιμορραγίας εξαιτίας της στοχευμένης θρομβόλυσης είναι η ενδοκρανιακή αιμορραγία, η οποία μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θρομβολυτικά φάρμακα για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Αυτός ο τύπος αιμορραγίας μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική νευρολογική βλάβη και, σε σοβαρές περιπτώσεις, σε κώμα ή και θάνατο. Άλλες μορφές αιμορραγίας μπορεί να περιλαμβάνουν γαστρεντερική αιμορραγία, αιματουρία (αίμα στα ούρα) ή αιμορραγία στο σημείο εισαγωγής του καθετήρα όταν ο θρομβολυτικός παράγοντας χορηγείται μέσω καθετήρα.

Διάφοροι παράγοντες αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θρομβολυτική θεραπεία. Σε αυτούς περιλαμβάνονται η ηλικία (κυρίως οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο επιρρεπείς), η παρουσία προϋπαρχουσών αιμορραγικών διαταραχών, η πρόσφατη χειρουργική επέμβαση ή το τραύμα, η μη ελεγχόμενη υπέρταση και η ταυτόχρονη χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων. Η προσεκτική αξιολόγηση αυτών των παραγόντων κινδύνου είναι ζωτικής σημασίας κατά την επιλογή των θρομβολυτικών φαρμάκων αναλόγως το ιστορικό και την παθολογική κατάσταση του ασθενή.

Επίσης, είναι απαραίτητη η συνεχής παρακολούθηση του ασθενή που έχει υποβληθεί θρομβολυτική θεραπεία. Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης αξιολογούν τακτικά τα ζωτικά σημεία, τη νευρολογική κατάσταση και τις αιμορραγικές παραμέτρους για να εντοπίζουν τυχόν σημεία αιμορραγικών επιπλοκών. Εάν εμφανιστεί αιμορραγία, μπορεί να χρειαστεί να αναστρέψουν τις επιδράσεις του θρομβολυτικού παράγοντα, να χρειαστεί μετάγγιση ή να επέμβουν χειρουργικά, ανάλογα με τη σοβαρότητα του αιμορραγικού συμβάντος.

Εξαιτίας αυτών, η απόφαση για τη χρήση συγκεκριμένων θρομβολυτικών παραγόντων είναι λεπτή, καθώς πρέπει να σταθμίζονται τα πιθανά οφέλη της διάλυσης του θρόμβου έναντι του εγγενούς κινδύνου αιμορραγίας. Η θρομβολυτική θεραπεία μπορεί να είναι σωτήρια σε ορισμένες περιπτώσεις, αλλά η χορήγησή της θα πρέπει πάντα να καθοδηγείται από μια ενδελεχή ανάλυση κινδύνου-οφέλους προσαρμοσμένη στις μοναδικές κλινικές συνθήκες κάθε ασθενούς.

Συνοψίζοντας, οι αιμορραγικές επιπλοκές της στοχευμένης θρομβολυτικής θεραπείας αποτελούν πρωταρχική ανησυχία για τους γιατρούς και τους ερευνητές, ιδίως σε καταστάσεις όπου ο κίνδυνος υπερτερεί των πιθανών οφελών της διάλυσης του θρόμβου. Ο στόχος είναι να επιτευχθεί μια ισορροπία που μεγιστοποιεί την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θρομβολυτικής θεραπείας για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

## 8.2. Αλλεργικές αντιδράσεις

Η στοχευμένη θεραπεία με θρομβολυτικούς παράγοντες μπορεί να προκαλέσει ήπια ή μέτρια συμπτώματα. Οι σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις είναι σπάνιες αλλά μπορεί να αποβούν απειλητικές για τη ζωή.

- Ήπιες αντιδράσεις:
  - Δερματικό εξάνθημα
  - Κνησμός
  - Πυρετός
  - Ναυτία
  
- Μέτριες αντιδράσεις:
  - Δερματικό εξάνθημα
  - Πρήξιμο του προσώπου και των χειλιών
  - Συριγμός ή δυσκολία στην αναπνοή
  
- Σοβαρές αντιδράσεις:
  - Αναφυλαξία. (Τα συμπτώματα της αναφυλαξίας μπορεί να περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, πτώση της αρτηριακής πίεσης και απώλεια συνείδησης.)

## 8.3 Πυρετός

Ο πυρετός δεν θεωρείται συνήθως άμεση παρενέργεια της θρομβολυτικής θεραπείας. Παρόλα αυτά, τα θρομβολυτικά μπορεί μερικές φορές να προκαλέσουν πυρετό ως μέρος της αντίδρασης του οργανισμού στο φάρμακο. Είναι σημαντικό να γίνεται διάκριση μεταξύ του πυρετού που προκαλείται από την υποκείμενη πάθηση και του πυρετού που μπορεί να αποτελεί ένδειξη ανεπιθύμητης αντίδρασης στον θρομβολυτικό παράγοντα.

## 8.4. Υπόταση (χαμηλή αρτηριακή πίεση)

Τα θρομβολυτικά μπορεί να οδηγήσουν σε πτώση της αρτηριακής πίεσης αλλά δεν είναι συνηθισμένη παρενέργεια. Ωστόσο, οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης παρακολουθούν στενά τους ασθενείς για σημεία υπότασης κατά τη διάρκεια αλλά και μετά τη χορήγηση.

## 8.5. Βλάβη επαναιμάτωσης

Σε περιπτώσεις όπου η ροή του αίματος αποκαθίσταται γρήγορα σε ένα ισχαιμικό όργανο ή ιστό, μπορεί να εμφανιστεί τραυματισμός επαναιμάτωσης. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε πρόσθετη βλάβη στην πληγείσα περιοχή.

## 8.6. Ενδοκρανιακή αιμορραγία

Στο πλαίσιο της θεραπείας του εγκεφαλικού επεισοδίου, τα θρομβολυτικά μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας (αιμορραγία εντός του εγκεφάλου). Ο κίνδυνος αυτός σταθμίζεται προσεκτικά έναντι των πιθανών οφελών από την αποκατάσταση της ροής του αίματος στον εγκέφαλο.

## 8.7. Αρρυθμίες

Η θρομβολυτική θεραπεία εφόσον προκαλεί ξαφνική αποκατάσταση της ροής του αίματος (επαναιμάτωση) μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να προκαλέσει και μη φυσιολογικούς καρδιακούς ρυθμούς σε ορισμένους ασθενείς (αρρυθμίες επαναιμάτωσης).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

### Ανάλυση οφέλους – κινδύνου (Risk-Benefit Analysis)

Παρόλο που τα θρομβολυτικά φάρμακα προσφέρουν δυνητικά οφέλη, πάντα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και ο κίνδυνος επιπλοκών για την πιο ορθή αξιολόγηση του συνολικού τους αντίκτυπου.

#### Οφέλη:

- ✔ **Στοχευμένη δράση:** Σε αντίθεση με τους παραδοσιακούς θρομβολυτικούς παράγοντες, οι στοχευμένοι θρομβολυτικοί παράγοντες έχουν σχεδιαστεί για να δεσμεύονται ειδικά στο σημείο του θρόμβου, ελαχιστοποιώντας τον κίνδυνο συστηματικών επιδράσεων. Αυτή η στοχευμένη δράση αυξάνει την αποτελεσματικότητα της διάλυσης του θρόμβου, μειώνοντας παράλληλα το ενδεχόμενο αιμορραγικών επιπλοκών.
- ✔ **Βελτιωμένο προφίλ ασφάλειας:** Επικεντρώνοντας τη δράση του φαρμάκου στο σημείο του θρόμβου, οι στοχευμένοι θρομβολυτικοί παράγοντες ενδέχεται να μειώσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με τη συστηματική θρομβολυτική θεραπεία. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως εκείνοι με ιστορικό αιμορραγικών διαταραχών ή πρόσφατη χειρουργική επέμβαση.
- ✔ **Μειωμένος χρόνος θεραπείας:** Οι στοχευμένοι θρομβολυτικοί παράγοντες έχουν τη δυνατότητα να μειώσουν το χρόνο που απαιτείται για τη διάλυση του θρόμβου. Επιταχύνοντας τη διαδικασία, μπορούν να ελαχιστοποιήσουν τον κίνδυνο επιπλοκών που σχετίζονται με την παρατεταμένη απόφραξη, όπως η βλάβη των ιστών ή η δυσλειτουργία των οργάνων.
- ✔ **Διατήρηση των μη στοχευμένων περιοχών:** Η παραδοσιακή θρομβολυτική θεραπεία μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε υγιείς ιστούς λόγω των συστηματικών επιδράσεών της. Οι στοχευμένοι θρομβολυτικοί παράγοντες έχουν το πλεονέκτημα της εξοικονόμησης μη στοχευμένων περιοχών, ελαχιστοποιώντας τον κίνδυνο παράπλευρων βλαβών και βελτιώνοντας την έκβαση των ασθενών.

#### Κίνδυνοι:

- ⊗ **Περιορισμένη εφαρμογή:** Οι στοχευμένοι θρομβολυτικοί παράγοντες ενδέχεται να είναι κατάλληλοι μόνο για συγκεκριμένους τύπους θρόμβων αίματος ή για συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις. Η αποτελεσματικότητά τους μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το μέγεθος, την ηλικία και τη σύνθεση του θρόμβου. Αυτός ο περιορισμός μπορεί να περιορίσει τη χρήση τους σε ορισμένους πληθυσμούς ασθενών.
- ⊗ **Ανάπτυξη ανθεκτικότητας:** Παρόμοια με τους παραδοσιακούς θρομβολυτικούς παράγοντες, η χρήση στοχευμένων θρομβολυτικών παραγόντων μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη αντοχής. Αυτό θα μπορούσε να μειώσει τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητά τους και να απαιτήσει εναλλακτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις.



- ⊗ **Πιθανότητα επιδράσεων εκτός στόχου:** Παρόλο που οι στοχευμένοι θρομβολυτικοί παράγοντες στοχεύουν στην ελαχιστοποίηση των εκτός στόχου επιδράσεων, εξακολουθεί να υπάρχει η πιθανότητα ακούσιας πρόσδεσης σε δομές εκτός θρόμβου, προκαλώντας δυνητικά ανεπιθύμητες ενέργειες. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα και ανάπτυξη για τη βελτιστοποίηση της ειδικότητάς τους.
- ⊗ **Κόστος:** Οι στοχευμένοι θρομβολυτικοί παράγοντες ενδέχεται να είναι ακριβότεροι από την παραδοσιακή θρομβολυτική θεραπεία. Αυτός ο παράγοντας κόστους θα μπορούσε να περιορίσει την ευρεία χρήση τους, ιδίως σε περιοχές με περιορισμένους πόρους υγειονομικής περίθαλψης.

### Αξιολόγηση της χρήσης των στοχευμένων θρομβολυτικών παραγόντων

Ο τομέας της καρδιαγγειακής Ιατρικής έχει γνωρίσει αξιοσημείωτες εξελίξεις ανά τα χρόνια, με ιδιαίτερη έμφαση στην τελειοποίηση της θρομβολυτικής θεραπείας. Στα πλαίσια εξέλιξης αυτής, η έρευνα και ανάπτυξη στοχευμένων θρομβολυτικών παραγόντων αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη μέθοδο για τη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων και τον περιορισμό των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι στοχευμένοι θρομβολυτικοί παράγοντες, αποβαίνουν ζωτικής σημασίας για τη διαχείριση των παθολογικών θρομβωτικών καταστάσεων όπως το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή η πνευμονική εμβολή. Ειδικά τα τελευταία χρόνια, έχουν σημειώσει σημαντική πρόοδο αφού αποδίδουν αποτελεσματικά στη διάλυση των κακοήθων θρόμβων στον οργανισμό συγκριτικά με τα συμβατικά θρομβολυτικά προηγούμενης γενιάς. Στοχεύοντας απευθείας στο σημείο του θρόμβου με ακρίβεια και δεσμευόμενοι ειδικά στα δομικά του μόρια, ενισχύουν σημαντικά την αποτελεσματικότητα της δράσης τους ελαχιστοποιώντας παράλληλα τον κίνδυνο συστηματικών επιπλοκών. Η λυτική τους δράση κατευθύνεται συγκεκριμένα προς τον θρόμβο και με τον τρόπο αυτό περιορίζεται πέρα των υγιών ιστών με αποτέλεσμα τη διατήρηση της λεπτής ισορροπίας μεταξύ της διάλυσης του θρόμβου και της ακεραιότητας των γύρω αιμοφόρων αγγείων. Αυτή η εξειδίκευση καθίσταται ιδιαίτερα σημαντική κυρίως για ασθενείς υψηλού κινδύνου με ιστορικό αιμορραγικών διαταραχών ή πρόσφατων χειρουργικών επεμβάσεων, όπου το ενδεχόμενο ανεπιθύμητων συμβάντων πρέπει να αντιμετωπιστεί προσεκτικά και η θεραπεία να αποτελεί μια πιο ασφαλή και εξειδικευμένη θεραπευτική επιλογή.

Εκτός από τη στοχευμένη δράση τους και το βελτιωμένο προφίλ ασφαλείας, οι στοχευμένοι θρομβολυτικοί παράγοντες έχουν τη δυνατότητα να μειώσουν το χρόνο θεραπείας. Η επιτάχυνση της διαδικασίας διάλυσης του θρόμβου μπορεί να ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο επιπλοκών που σχετίζονται με την παρατεταμένη αγγειακή απόφραξη, όπως η βλάβη των ιστών ή η δυσλειτουργία των οργάνων. Η ταχεία αποκατάσταση της ροής του αίματος αποτελεί ζήτημα κρίσιμης σημασίας και έχει βαθύτατο αντίκτυπο σε ασθενείς σε επείγουσες και με ευαίσθητες στον χρόνο καταστάσεις.

Ωστόσο, παρά τα προφανή πλεονεκτήματα, είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη και οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη χρήση των στοχευμένων θρομβολυτικών παραγόντων. Η περιορισμένη εφαρμογή τους για συγκεκριμένους τύπους θρόμβων αίματος ή σε συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις μπορεί να περιορίσει τη χρήση τους σε ορισμένους πληθυσμούς ασθενών. Για τον λόγο αυτό, παράγοντες όπως η σύνθεση, η θέση του θρόμβου και τα ειδικά χαρακτηριστικά του ασθενούς πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά για τη βελτιστοποίηση των οφελών και την ελαχιστοποίηση των πιθανών κινδύνων που σχετίζονται με τη στοχευμένη θρομβολυτική θεραπεία.

Επιπλέον, η πιθανή ανοσογόνος αντίδραση και η ανάπτυξη ανοχής σε αυτούς τους παράγοντες με επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις, όπως παρατηρείται με την κλασική θρομβολυτική θεραπεία, απαιτεί συνεχή έρευνα για τη βελτιστοποίηση των μακροπρόθεσμων θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Και στις δύο περιπτώσεις, η λύση βρίσκεται στη συνεχή έρευνα και στην επαναληπτική βελτίωση των θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Για αυτό, ερευνητές και κλινικοί γιατροί οφείλουν να συνεργάζονται στενά για την αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων και τη βελτιστοποίηση της χρήσης των στοχευμένων θρομβολυτικών παραγόντων στην κλινική πράξη. Οι μακροχρόνιες μελέτες, η επιτήρηση μετά την θεραπεία και η συλλογή στοιχείων από τον πραγματικό κόσμο αποτελούν κρίσιμα στοιχεία αυτής της συνεχούς αξιολόγησης, διασφαλίζοντας ότι τα οφέλη μεγιστοποιούνται έναντι των δυνητικών κινδύνων. Απώτερος, βέβαια, σκοπός είναι να δημιουργηθεί μια ισχυρή βάση για την ασφαλή και αποτελεσματική ενσωμάτωση των στοχευμένων θρομβολυτικών παραγόντων στην πρώτη γραμμή θεραπείας των καρδιαγγειακών θεραπευτικών επιλογών.

Μια εξίσου σημαντική πρόκληση έγκειται στην ανάπτυξη αποτελεσματικών και ασφαλών συστημάτων χορήγησης των θρομβολυτικών παραγόντων. Είναι εύλογο να υπάρχουν αμφιβολίες ότι οι παράγοντες αυτοί φθάνουν στην ακριβή θέση του θρόμβου σε επαρκείς συγκεντρώσεις και αποτελεί προφανώς ζήτημα για την επιτυχία της θεραπευτικής τους δράσης. Στην ουσία, αυτό το πεδίο έρευνας περιλαμβάνει μια διεπιστημονική προσέγγιση, η οποία ενσωματώνει γνώσεις από τη φαρμακολογία, την επιστήμη των υλικών και τη βιοϊατρική μηχανική με σκοπό την ανάπτυξη συστημάτων χορήγησης τα οποία όχι μόνο περιηγούνται στις πολύπλοκες οδούς του κυκλοφορικού συστήματος αλλά και εξασφαλίζουν την ακριβή, εντοπισμένη και ελεγχόμενη απελευθέρωση του θεραπευτικού παράγοντα για τη βελτιστοποίηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Καθώς αυτός ο τομέας συνεχίζει να εξελίσσεται, οι καινοτομίες στις τεχνολογίες χορήγησης φαρμάκων συμβάλουν καθοριστικά στην υπέρβαση αυτού του σημαντικού εμποδίου στην πρακτική εφαρμογή των στοχευμένων θρομβολυτικών θεραπειών.

Εν κατακλείδι, η αξιολόγηση των στοχευμένων θρομβολυτικών παραγόντων σηματοδοτεί ένα σημαντικό βήμα προς τα εμπρός στην καρδιαγγειακή ιατρική. Αν και εξακολουθούν να υπάρχουν προκλήσεις, τα οφέλη όσον αφορά την αυξημένη ακρίβεια, την ελαχιστοποίηση των παρενεργειών και τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας υπογραμμίζουν τη σημασία της συνεχιζόμενης έρευνας και ανάπτυξης στον τομέα αυτό. Καθώς η τεχνολογία συνεχίζει να εξελίσσεται και η κατανόηση της θρόμβωσης βαθαίνει, οι στοχευμένοι θρομβολυτικοί παράγοντες μπορεί κάλλιστα να διαμορφώσουν το μελλοντικό τοπίο της θρομβολυτικής θεραπείας.

## Προτάσεις βελτίωσης

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι συγκεκριμένες μέθοδοι που προτείνονται μπορεί φυσικά να διαφέρουν ανάλογα με το γενικό πλαίσιο θεραπείας και αναλόγως της συνολικής ιατρικής κατάστασης του ασθενή.

Ωστόσο, παρατίθενται ορισμένες γενικές προτάσεις που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην ανάπτυξη πιο βελτιωμένης θεραπείας:

- ❖ **Προσαρμογή της δοσολογίας** Η τροποποίηση της δοσολογίας ενός φαρμάκου μπορεί μερικές φορές να μειώσει τις παρενέργειες. Η μείωση της δόσης μπορεί να βοηθήσει στην ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, διατηρώντας παράλληλα τα θεραπευτικά οφέλη. Η απόφαση αυτή θα πρέπει να γίνεται πάντα σε συνεννόηση με έναν επαγγελματία υγείας.

- ❖ **Χρόνος και τρόπος χορήγησης:** Η αλλαγή του χρόνου ή της μεθόδου χορήγησης μπορεί μερικές φορές να μετριάσει τις παρενέργειες. Για παράδειγμα, η λήψη φαρμάκων με φαγητό ή σε συγκεκριμένη ώρα της ημέρας μπορεί να μειώσει τα γαστρεντερικά προβλήματα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να εξεταστούν εναλλακτικές οδοί χορήγησης (π.χ. τοπική αντί για από του στόματος χορήγηση) για την ελαχιστοποίηση των συστηματικών επιδράσεων.
- ❖ **Περιορισμός ανάπτυξης ανθεκτικότητας στο φάρμακο:** Ο μετριασμός της ανάπτυξης ανθεκτικότητας απαιτεί πρωτίστως κατανόηση των μηχανισμών που την προκαλούν. Πρέπει να διερευνηθούν παράγοντες όπως οι αλλαγές στη σύνθεση του θρόμβου, οι μεταβολές στο σημείο-στόχο ή η εμφάνιση προσαρμοστικών αποκρίσεων εντός του οργανισμού. Οι μέθοδοι για την πρόληψη ή την αντιμετώπιση της αντοχής μπορεί να περιλαμβάνουν συνδυαστικές θεραπείες, προσαρμογές της δοσολογίας ή την ανάπτυξη παραγόντων με πολλαπλούς τρόπους δράσης. Η πτυχή αυτή υπογραμμίζει τη σημασία της συνεχούς παρακολούθησης και της προσαρμογής των θεραπευτικών πρωτοκόλλων με βάση το εξελισσόμενο πεδίο γνώσεων.
- ❖ **Συνδυαστική θεραπεία:** Ο συνδυασμός πολλαπλών θεραπειών μπορεί μερικές φορές να επιτρέψει χαμηλότερες δόσεις μεμονωμένων φαρμάκων, μειώνοντας έτσι τις παρενέργειες. Η προσέγγιση αυτή θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας, ο οποίος μπορεί να διασφαλίσει τη συμβατότητα και την ασφάλεια του συνδυασμού.
- ❖ **Παρακολούθηση του ασθενούς:** Η τακτική παρακολούθηση των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία μπορεί να βοηθήσει στον έγκαιρο εντοπισμό πιθανών παρενεργειών. Αυτό επιτρέπει την άμεση παρέμβαση και την προσαρμογή του σχεδίου θεραπείας για την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η παρακολούθηση μπορεί να περιλαμβάνει εργαστηριακές εξετάσεις, απεικονιστικές μελέτες ή ειδικές αξιολογήσεις ανάλογα με τη θεραπεία και τους σχετικούς κινδύνους.
- ❖ **Εξατομικευμένη θεραπεία:** Η προσαρμογή των θεραπειών σε μεμονωμένους ασθενείς με βάση τα μοναδικά χαρακτηριστικά τους, όπως η ηλικία, το βάρος, η γενετική ή το ιατρικό ιστορικό, μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της ασφάλειας. Οι προσεγγίσεις εξατομικευμένης ιατρικής αποσκοπούν στη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας με παράλληλη ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες που αφορούν τον ασθενή.
- ❖ **Εκπαίδευση και επικοινωνία των ασθενών:** Η διασφάλιση της σαφούς κατανόησης από τους ασθενείς της θεραπείας, των πιθανών παρενεργειών της και του τρόπου διαχείρισής τους είναι απαραίτητη. Η παροχή λεπτομερών πληροφοριών, η αντιμετώπιση των ανησυχιών και η προώθηση της ανοικτής επικοινωνίας με τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης μπορούν να ενδυναμώσουν τους ασθενείς να συμμετέχουν ενεργά στη φροντίδα τους και να αναφέρουν αμέσως τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες.
- ❖ **Συμμόρφωση και παρακολούθηση:** Η ενθάρρυνση των ασθενών να τηρούν το συνταγογραφούμενο θεραπευτικό σχήμα και να προσέρχονται στις προγραμματισμένες συναντήσεις παρακολούθησης μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό τυχόν αναδυόμενων παρενεργειών και στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Αυτό επιτρέπει έγκαιρες παρεμβάσεις και προσαρμογές, εάν είναι απαραίτητο.

- ❖ **Έρευνα και ανάπτυξη:** Οι συνεχείς προσπάθειες έρευνας και ανάπτυξης αποσκοπούν στη βελτίωση του προφίλ ασφάλειας των φαρμάκων και των θεραπειών. Αυτό περιλαμβάνει τον εντοπισμό νέων θεραπευτικών στόχων, την ανάπτυξη πιο στοχευμένων θεραπειών και τη διεξαγωγή αυστηρών κλινικών δοκιμών για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας.

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Καθώς οι τομείς της καρδιαγγειακής Ιατρικής συνεχίζουν να εξελίσσονται, η επιτακτική ανάγκη για ακρίβεια και ασφάλεια στις θεραπευτικές παρεμβάσεις καθίσταται όλο και πιο σημαντική. Η ανάγκη ανακάλυψης μηχανισμών και αξιολόγησης των παρενεργειών της στοχευμένης θρομβολυτικής θεραπείας δεν αποτελεί απλώς μια ακαδημαϊκή επιδίωξη, αλλά ένα κρίσιμο βήμα προς τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων των ασθενών. Μέσω αυτής της ολοκληρωμένης διατριβής, φιλοδοξούμε να παράσχουμε πολύτιμες γνώσεις που θα ενημερώσουν τη λήψη κλινικών αποφάσεων, προωθώντας μια ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη εποχή για τη στοχευμένη θρομβολυτική θεραπεία και κατ'επέκταση την καρδιαγγειακή θεραπεία.

Μελετώντας τα αποτελέσματα, τους κινδύνους και τα ποσοστά επιτυχίας που σχετίζονται με τη θρομβόλυση, ιατροί και ερευνητές αποκτούν μια βαθύτερη εκτίμηση της πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ των θρομβωτικών επεισοδίων και των τρόπων θεραπείας, στοχεύοντας πλέον στη βελτίωση των θεραπευτικών πρωτοκόλλων, στην ενίσχυση της πρόληψης, στην προώθηση της γνώσης και της ενημέρωσης για τις θρομβωτικές ασθένειες. Απώτερος, βέβαια, σκοπός είναι η βελτίωση του τρόπου θεραπείας και παράλληλα η φροντίδα των ασθενών αλλά και τελειοποίηση των στρατηγικών πρόληψης για τη βελτίωση της δημόσιας υγείας. (Adivitiya & Khasa, 2017a; Baig & Bodle, 2023; Nikitin et al., 2021a) Επιπλέον, οι πληροφορίες που συλλέγονται από την έρευνα για τη θρομβόλυση τροφοδοτούν τις συνεχιζόμενες έρευνες για την παθοφυσιολογία της θρόμβωσης, διευρύνοντας τα όρια της γνώσης και προωθώντας καινοτομίες που μπορούν ενδεχομένως να μεταμορφώσουν τον τομέα της επιδημιολογίας της. (Goldhaber, 1991; Hobohm et al., 2021)

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Absar, S., Gupta, N., Nahar, K., & Ahsan, F. (2015). Engineering of plasminogen activators for targeting to thrombus and heightening thrombolytic efficacy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *13*(9), 1545–1556. <https://doi.org/10.1111/jth.13033>
- Acosta, S., Alhadad, A., Svensson, P., & Ekberg, O. (2008). Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *British Journal of Surgery*, *95*(10), 1245–1251. <https://doi.org/10.1002/bjs.6319>
- Aday, A. W., & Matsushita, K. (2021). Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease. *Circulation Research*, *128*(12), 1818–1832. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318535>
- Adivitiya, & Khasa, Y. P. (2017a). The evolution of recombinant thrombolytics: Current status and future directions. *Bioengineered*, *8*(4), 331–358. <https://doi.org/10.1080/21655979.2016.1229718>
- Adivitiya, & Khasa, Y. P. (2017b). The evolution of recombinant thrombolytics: Current status and future directions. *Bioengineered*, *8*(4), 331–358. <https://doi.org/10.1080/21655979.2016.1229718>
- Agirbasli, M., Inanc, N., Baykan, O. A., & Direskeneli, H. (2006). The effects of TNF alpha inhibition on plasma fibrinolytic balance in patients with chronic inflammatory rheumatological disorders. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *24*(5), 580–583.
- Akhtar, T., Mozammel Hoq, M., & Abdul Mazid, M. (2017). *Bacterial Proteases as Thrombolytics and Fibrinolytics*.
- Alhadid, K., Oliveira, L., & Etherton, M. R. (2023). Intravenous Thrombolytics in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, *25*(1), 15–28. <https://doi.org/10.1007/s11936-022-00973-2>
- Ali, Md. R., Salim Hossain, M., Islam, Md. A., Saiful Islam Arman, Md., Sarwar Raju, G., Dasgupta, P., & Noshin, T. F. (2014). Aspect of Thrombolytic Therapy: A Review. *The Scientific World Journal*, *2014*, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/586510>
- Al-Salaimeh, A., & Goldstein, L. B. (2018). Revascularization for Acute Ischemic Stroke. In *Cardiovascular Thrombus* (pp. 493–504). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812615-8.00034-X>
- Ambrose, J. A., & McEnroe, D. J. (2022). In Search of Coronary Thrombosis as the Cause of Myocardial Infarction: Unraveling a 20th-Century Mystery. *The American Journal of Medicine*, *135*(5), 560–565. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.12.007>
- Andia, M. E., Saha, P., Jenkins, J., Modarai, B., Wiethoff, A. J., Phinikaridou, A., Grover, S. P., Patel, A. S., Schaeffter, T., Smith, A., & Botnar, R. M. (2014). Fibrin-Targeted Magnetic Resonance Imaging Allows In Vivo Quantification of Thrombus Fibrin Content and Identifies Thrombi Amenable for Thrombolysis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *34*(6), 1193–1198. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302931>
- Andrews, R. K., Karunakaran, D., Gardiner, E. E., & Berndt, M. C. (2007). Platelet receptor proteolysis: a mechanism for downregulating platelet reactivity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *27*(7), 1511–1520. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.141390>



- Appiah, D., Schreiner, P. J., MacLehose, R. F., & Folsom, A. R. (2015). Association of Plasma  $\gamma'$  Fibrinogen With Incident Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 35(12), 2700–2706. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.306284>
- Ashorobi, D., Ameer, M. A., & Fernandez, R. (2023). *Thrombosis*.
- Baharifar, H., Khoobi, M., Arbabi Bidgoli, S., & Amani, A. (2020). Preparation of PEG-grafted chitosan/streptokinase nanoparticles to improve biological half-life and reduce immunogenicity of the enzyme. *International Journal of Biological Macromolecules*, 143, 181–189. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.157>
- Baig, M. U., & Bodle, J. (2023). Thrombolytic Therapy. In *StatPearls*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27606554>
- Bělohávek, J., Dytrych, V., & Linhart, A. (2013). Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Experimental and Clinical Cardiology*, 18(2), 129–138.
- Boersma, E., Maas, A. C., Deckers, J. W., & Simoons, M. L. (1996). Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *The Lancet*, 348(9030), 771–775. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)02514-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)02514-7)
- Brækkan, S. K., & Hansen, J.-B. (2023). VTE epidemiology and challenges for VTE prevention at the population level. *Thrombosis Update*, 10, 100132. <https://doi.org/10.1016/j.tru.2023.100132>
- Bugge, T. H., Flick, M. J., Danton, M. J., Daugherty, C. C., Romer, J., Dano, K., Carmeliet, P., Collen, D., & Degen, J. L. (1996). Urokinase-type plasminogen activator is effective in fibrin clearance in the absence of its receptor or tissue-type plasminogen activator. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(12), 5899–5904. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.12.5899>
- Bulger, C. M., Jacobs, C., & Patel, N. H. (2004). Epidemiology of acute deep vein thrombosis. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, 7(2), 50–54. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2004.02.001>
- Burn, E., Duarte-Salles, T., Fernandez-Bertolin, S., Reyes, C., Kostka, K., Delmestri, A., Rijnbeek, P., Verhamme, K., & Prieto-Alhambra, D. (2022). Venous or arterial thrombosis and deaths among COVID-19 cases: a European network cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(8), 1142–1152. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00223-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00223-7)
- Buzza, M. S., Pawar, N. R., Strong, A. A., & Antalis, T. M. (2023). Intersection of Coagulation and Fibrinolysis by the Glycosylphosphatidylinositol (GPI)-Anchored Serine Protease Testisin. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9306. <https://doi.org/10.3390/ijms24119306>
- Castellino, F. J. (2013). Plasmin. In *Handbook of Proteolytic Enzymes* (pp. 2958–2968). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382219-2.00648-7>
- Cesari, M., Pahor, M., & Incalzi, R. A. (2010). REVIEW: Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1): A Key Factor Linking Fibrinolysis and Age-Related Subclinical and Clinical Conditions. *Cardiovascular Therapeutics*, 28(5), e72–e91. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2010.00171.x>
- Chapin, J. C., & Hajjar, K. A. (2015a). Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Reviews*, 29(1), 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.09.003>

- Chapin, J. C., & Hajjar, K. A. (2015b). Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Reviews*, 29(1), 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.09.003>
- Chen, J., Rehemian, A., Gushiken, F. C., Nolasco, L., Fu, X., Moake, J. L., Ni, H., & López, J. A. (2011). N-acetylcysteine reduces the size and activity of von Willebrand factor in human plasma and mice. *Journal of Clinical Investigation*, 121(2), 593–603. <https://doi.org/10.1172/JCI41062>
- Cho, A.-H., Sohn, S.-I., Han, M.-K., Lee, D. H., Kim, J. S., Choi, C. G., Sohn, C.-H., Kwon, S. U., Suh, D. C., Kim, S. J., Bae, H.-J., & Kang, D.-W. (2008). Safety and Efficacy of MRI-Based Thrombolysis in Unclear-Onset Stroke. *Cerebrovascular Diseases*, 25(6), 572–579. <https://doi.org/10.1159/000132204>
- Claire S Whyte, & Nicola J Mutch. (2020). uPA-mediated plasminogen activation is enhanced by polyphosphate. *Haematologica*, 106(2), 522–531. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.237966>
- Coelho, J. F., Ferreira, P. C., Alves, P., Cordeiro, R., Fonseca, A. C., Góis, J. R., & Gil, M. H. (2010). Drug delivery systems: Advanced technologies potentially applicable in personalized treatments. *EPMA Journal*, 1(1), 164–209. <https://doi.org/10.1007/s13167-010-0001-x>
- Collen, D., & Lijnen, H. R. (2009). The Tissue-Type Plasminogen Activator Story. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(8), 1151–1155. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179655>
- Collen, D., & Lijnen, R. H. (2005). Thrombolytic agents. *Thrombosis and Haemostasis*, 93(04), 627–630. <https://doi.org/10.1160/TH04-11-0724>
- Cosmi, B. (2015). Management of superficial vein thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13(7), 1175–1183. <https://doi.org/10.1111/jth.12986>
- Cui, S., Song, H., Ren, H., Wang, X., Xie, Z., Wen, H., & Li, Y. (2022). Prediction of Hemorrhagic Complication after Thrombolytic Therapy Based on Multimodal Data from Multiple Centers: An Approach to Machine Learning and System Implementation. *Journal of Personalized Medicine*, 12(12), 2052. <https://doi.org/10.3390/jpm12122052>
- Cushman, M. (2007). Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Seminars in Hematology*, 44(2), 62–69. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2007.02.004>
- Davidson, C. J., Tuddenham, E. G., & McVey, J. H. (2003). 450 million years of hemostasis. In *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (Vol. 1, Issue 7, pp. 1487–1494). <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00334.x>
- de Maat, S., Clark, C. C., Barendrecht, A. D., Smits, S., van Kleef, N. D., El Otmani, H., Waning, M., van Moorsel, M., Szardenings, M., Delaroque, N., Vercruyssen, K., Urbanus, R. T., Sebastian, S., Lenting, P. J., Hagemeyer, C., Renné, T., Vanhoorelbeke, K., Tersteeg, C., & Maas, C. (2022). Microlyse: a thrombolytic agent that targets VWF for clearance of microvascular thrombosis. *Blood*, 139(4), 597–607. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011776>
- Dejouvencel, T., Dœuvre, L., Lacroix, R., Plawinski, L., Dignat-George, F., Lijnen, H. R., & Anglés-Cano, E. (2010). Fibrinolytic cross-talk: a new mechanism for plasmin formation. *Blood*, 115(10), 2048–2056. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-228817>

- Demel, S. L., Stanton, R., Aziz, Y. N., Adeoye, O., & Khatri, P. (2021). Reflection on the Past, Present, and Future of Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Neurology*, 97(20 Supplement 2), S170–S177. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012806>
- DeYoung, V., Singh, K., & Kretz, C. A. (2022). Mechanisms of ADAMTS13 regulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 20(12), 2722–2732. <https://doi.org/10.1111/jth.15873>
- Ding, B.-S. (2006). Advanced Drug Delivery Systems That Target The Vascular Endothelium. *Molecular Interventions*, 6(2), 98–112. <https://doi.org/10.1124/mi.6.2.7>
- Donovan, B. C. (1989). How to Give Thrombolytic Therapy Safely. *Chest*, 95(5), 290S-292S. <https://doi.org/10.1378/chest.95.5.290S>
- Fantoni, C., Bertù, L., Faioni, E. M., Froiio, C., Mariani, N., & Ageno, W. (2021). Safety and effectiveness of biosimilar enoxaparin (Inhixa) for the prevention of thromboembolism in medical and surgical inpatients. *Internal and Emergency Medicine*, 16(4), 933–939. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02536-4>
- Fassel, H., Chen, H., Ruisi, M., Kumar, N., DeSancho, M., & Hajjar, K. A. (2021). Reduced expression of annexin A2 is associated with impaired cell surface fibrinolysis and venous thromboembolism. *Blood*, 137(16), 2221–2230. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008123>
- Favaloro, E. J., Gosselin, R. C., Pasalic, L., & Lippi, G. (2023). *Hemostasis and Thrombosis: An Overview Focusing on Associated Laboratory Testing to Diagnose and Help Manage Related Disorders* (pp. 3–38). [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3175-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3175-1_1)
- Fay, W. P., Garg, N., & Sunkar, M. (2007). Vascular Functions of the Plasminogen Activation System. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 27(6), 1231–1237. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.140046>
- Fedan, J. S. (2019). fibrinolytic drug. In *Encyclopedia Britannica*.
- Franchini, M., Zaffanello, M., & Mannucci, P. M. (2021). Bleeding Disorders in Primary Fibrinolysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 7027. <https://doi.org/10.3390/ijms22137027>
- Fraser, S. R., Booth, N. A., & Mutch, N. J. (2011). The antifibrinolytic function of factor XIII is exclusively expressed through  $\alpha$ 2-antiplasmin cross-linking. *Blood*, 117(23), 6371–6374. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-333203>
- Furie, B., & Furie, B. C. (2008). *Mechanisms of Disease Mechanisms of Thrombus Formation*. [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
- Gaule, T. G., & Ajjan, R. A. (2021). Fibrin(ogen) as a Therapeutic Target: Opportunities and Challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 6916. <https://doi.org/10.3390/ijms22136916>
- Giordano, N. J., Jansson, P. S., Young, M. N., Hagan, K. A., & Kabrhel, C. (2017). Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, 20(3), 135–140. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2017.07.002>
- Gjonbalaj, N., Uka, S., Olluri, E., Sulovari, A., Vishaj, M., Kamberi, L., Berisha, H., & Gjonbalaj, E. (2023). Renal artery thrombosis as a long-term complication of COVID-19. *Radiology Case Reports*, 18(1), 260–265. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2022.10.028>

- Goldhaber, S. Z. (1991). Thrombolysis for pulmonary embolism. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 34(2), 113–134. [https://doi.org/10.1016/0033-0620\(91\)90009-B](https://doi.org/10.1016/0033-0620(91)90009-B)
- Goldhaber, S. Z., & Bounameaux, H. (2012). Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *The Lancet*, 379(9828), 1835–1846. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61904-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61904-1)
- Goldhaber, S. Z., & Grasso-Correnti, N. (2002). Treatment of Blood Clots. *Circulation*, 106(20). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000038923.61628.3D>
- Gong, Q., Gao, X., Liu, W., Hong, T., & Chen, C. (2019). Drug-Loaded Microbubbles Combined with Ultrasound for Thrombolysis and Malignant Tumor Therapy. In *BioMed Research International* (Vol. 2019). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2019/6792465>
- Gonias, S. L. (2021). Plasminogen activator receptor assemblies in cell signaling, innate immunity, and inflammation. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 321(4), C721–C734. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00269.2021>
- Goulay, R., Naveau, M., Gaberel, T., Vivien, D., & Parcq, J. (2018). Optimized tPA: A non-neurotoxic fibrinolytic agent for the drainage of intracerebral hemorrhages. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 38(7), 1180–1189. <https://doi.org/10.1177/0271678X17719180>
- Gravanis, I., & Tsirka, S. E. (2008). Tissue-type plasminogen activator as a therapeutic target in stroke. In *Expert Opinion on Therapeutic Targets* (Vol. 12, Issue 2, pp. 159–170). <https://doi.org/10.1517/14728222.12.2.159>
- Grover, S. P., & Mackman, N. (2019). Intrinsic Pathway of Coagulation and Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 39(3), 331–338. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.312130>
- Gurewich, V. (2013). Fibrinolytic Mechanisms of tPA, prouPA, Mutant prouPA and Their Implications for Therapeutic Thrombolysis. *Cardiovascular Engineering and Technology*, 4(4), 328–338. <https://doi.org/10.1007/s13239-013-0137-7>
- Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E., Brozman, M., Dávalos, A., Guidetti, D., Larrue, V., Lees, K. R., Medeghri, Z., Machnig, T., Schneider, D., von Kummer, R., Wahlgren, N., & Toni, D. (2008). Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 359(13), 1317–1329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804656>
- Hackner, S. G., & Rousseau, A. (2015). Bleeding Disorders. In *Small Animal Critical Care Medicine* (pp. 554–567). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0306-7.00105-7>
- Hassanpour, S., Kim, H. J., Saadati, A., Tebon, P., Xue, C., van den Dolder, F. W., Thakor, J., Baradaran, B., Mosafer, J., Baghbanzadeh, A., de Barros, N. R., Hashemzaei, M., Lee, K. J., Lee, J., Zhang, S., Sun, W., Cho, H. J., Ahadian, S., Ashammakhi, N., ... Khademhosseini, A. (2020). Thrombolytic Agents: Nanocarriers in Controlled Release. In *Small* (Vol. 16, Issue 40). Wiley-VCH Verlag. <https://doi.org/10.1002/smll.202001647>
- Heissig, B., Salama, Y., Takahashi, S., Osada, T., & Hattori, K. (2020). The multifaceted role of plasminogen in inflammation. *Cellular Signalling*, 75, 109761. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109761>
- Hemostasis and thrombosis\_an overview.* (n.d.).
- Hobohm, L., Schmidt, F. P., Gori, T., Schmidtman, I., Barco, S., Münzel, T., Lankeit, M., Konstantinides, S. V., & Keller, K. (2021). In-hospital outcomes of catheter-directed

- thrombolysis in patients with pulmonary embolism. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, 10(3), 258–264. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuaa026>
- Ho-Tin-Noé, B., Desilles, J.-P., & Mazighi, M. (2023). Thrombus composition and thrombolysis resistance in stroke. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 7(4), 100178. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100178>
- Huang, T., Li, N., & Gao, J. (2019a). Recent strategies on targeted delivery of thrombolytics. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(3), 233–247. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.12.004>
- Huang, T., Li, N., & Gao, J. (2019b). Recent strategies on targeted delivery of thrombolytics. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(3), 233–247. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.12.004>
- Huang, T., Li, N., & Gao, J. (2019c). Recent strategies on targeted delivery of thrombolytics. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(3), 233–247. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.12.004>
- Huang, Y., Yu, L., Ren, J., Gu, B., Longstaff, C., Hughes, A. D., Thom, S. A., Xu, X. Y., & Chen, R. (2019). An activated-platelet-sensitive nanocarrier enables targeted delivery of tissue plasminogen activator for effective thrombolytic therapy. *Journal of Controlled Release*, 300, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.02.033>
- Huilcaman, R., Venturini, W., Fuenzalida, L., Cayo, A., Segovia, R., Valenzuela, C., Brown, N., & Moore-Carrasco, R. (2022). Platelets, a Key Cell in Inflammation and Atherosclerosis Progression. *Cells*, 11(6), 1014. <https://doi.org/10.3390/cells11061014>
- Idiculla, P. S., Gurala, D., Palanisamy, M., Vijayakumar, R., Dhandapani, S., & Nagarajan, E. (2020). Cerebral Venous Thrombosis: A Comprehensive Review. *European Neurology*, 83(4), 369–379. <https://doi.org/10.1159/000509802>
- Imberti, D., Marietta, M., Polo Friz, H., & Cimminiello, C. (2017). The introduction of biosimilars of low molecular weight heparins in Europe: a critical review and reappraisal endorsed by the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISSET) and the Italian Society for Angiology and Vascular Medicine (SIAPAV). *Thrombosis Journal*, 15(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s12959-017-0136-2>
- Ismail, A. A., Shaker, B. T., & Bajou, K. (2021). The Plasminogen–Activator Plasmin System in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 337. <https://doi.org/10.3390/ijms23010337>
- Jang, I. K., Gold, H. K., Ziskind, A. A., Fallon, J. T., Holt, R. E., Leinbach, R. C., May, J. W., & Collen, D. (1989). Differential sensitivity of erythrocyte-rich and platelet-rich arterial thrombi to lysis with recombinant tissue-type plasminogen activator. A possible explanation for resistance to coronary thrombolysis. *Circulation*, 79(4), 920–928. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.79.4.920>
- Jarman, A. F., Mumma, B. E., Singh, K. S., Nowadly, C. D., & Maughan, B. C. (2021). Crucial considerations: Sex differences in the epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes of acute pulmonary embolism in non-pregnant adult patients. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open*, 2(1). <https://doi.org/10.1002/emp2.12378>
- Jebari-Benslaiman, S., Galicia-García, U., Larrea-Sebal, A., Olaetxea, J. R., Alloza, I., Vandenbroeck, K., Benito-Vicente, A., & Martín, C. (2022). Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6), 3346. <https://doi.org/10.3390/ijms23063346>

- Jilani, T. N., & Siddiqui, A. H. (2023). *Tissue Plasminogen Activator*.
- Jumelle, C., Gholizadeh, S., Annabi, N., & Dana, R. (2020). Advances and limitations of drug delivery systems formulated as eye drops. *Journal of Controlled Release*, *321*, 1–22. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.01.057>
- Kang, S., & Kishimoto, T. (2021). Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms. *Experimental & Molecular Medicine*, *53*(7), 1116–1123. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00649-0>
- Kaplovitch, E., Shaw, J. R., & Douketis, J. (2020). Thrombolysis in Pulmonary Embolism. *Critical Care Clinics*, *36*(3), 465–480. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.02.004>
- Kattula, S., Byrnes, J. R., & Wolberg, A. S. (2017). Fibrinogen and Fibrin in Hemostasis and Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *37*(3). <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.308564>
- Katz, J. M., & Tadi, P. (2023). *Physiology, Plasminogen Activation*.
- Keragala, C. B., & Medcalf, R. L. (2021a). Plasminogen: an enigmatic zymogen. *Blood*, *137*(21), 2881–2889. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008951>
- Keragala, C. B., & Medcalf, R. L. (2021b). Plasminogen: an enigmatic zymogen. *Blood*, *137*(21), 2881–2889. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008951>
- Kim, D., Shea, S. M., & Ku, D. N. (2021). Lysis of arterial thrombi by perfusion of N,N'-Diacetyl-L-cystine (DiNAC). *PLOS ONE*, *16*(2), e0247496. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247496>
- Kline, T. M., Rodino, A. M., Dorszynski, A., Murray, B., Cicci, J., & Iyer, P. (2021). Ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis versus systemic anticoagulation alone for submassive pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, *52*(1), 130–137. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02278-2>
- Kluft, C., Sidelmann, J. J., & Gram, J. B. (2017). Assessing Safety of Thrombolytic Therapy. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, *43*(3), 300–310. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584130>
- Kunamneni, A., Ravuri, B. D., Saisha, V., Ellaiah, P., & Prabhakar, T. (2008). Urokinase-a Very Popular Cardiovascular Agent. In *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery* (Vol. 3).
- Kwaan, H. C. (2022). The Role of Fibrinolytic System in Health and Disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23095262>
- Lasne, D., Jude, B., & Susen, S. (n.d.). *CANADIAN JOURNAL OF ANESTHESIA From normal to pathological hemostasis [De l'hémostase normale à l'hémostase pathologique]*.
- Lauer, J. E., Heger, J. J., & Mirro, M. J. (1995). Hemorrhagic Complications of Thrombolytic Therapy. *Chest*, *108*(6), 1520–1523. <https://doi.org/10.1378/chest.108.6.1520>
- Levi, M., Thachil, J., Iba, T., & Levy, J. H. (2020). Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*, *7*(6), e438–e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
- Liao, J., Li, Y., Luo, Y., Meng, S., Zhang, C., Xiong, L., Wang, T., & Lu, Y. (2022). Recent Advances in Targeted Nanotherapies for Ischemic Stroke. *Molecular Pharmaceutics*, *19*(9), 3026–3041. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00383>



- Libby, P. (1998). The interface of atherosclerosis and thrombosis: basic mechanisms. *Vascular Medicine*, 3(3), 225–229. <https://doi.org/10.1177/1358836X9800300309>
- Lijnen, H. R. (2006). PROTEINASE INHIBITORS | Alpha-2 Antiplasmin. In *Encyclopedia of Respiratory Medicine* (pp. 503–507). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B0-12-370879-6/00325-2>
- Lim, H. I., & Hajjar, K. A. (2021). Annexin A2 in Fibrinolysis, Inflammation and Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 6836. <https://doi.org/10.3390/ijms22136836>
- Lin, H., Xu, L., Yu, S., Hong, W., Huang, M., & Xu, P. (2020a). Therapeutics targeting the fibrinolytic system. In *Experimental and Molecular Medicine* (Vol. 52, Issue 3, pp. 367–379). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0397-x>
- Lin, H., Xu, L., Yu, S., Hong, W., Huang, M., & Xu, P. (2020b). Therapeutics targeting the fibrinolytic system. *Experimental & Molecular Medicine*, 52(3), 367–379. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0397-x>
- Lin, J.-L., Chen, I.-Y., & Yang, P.-K. (2023). Comparison of the Clinical Efficacy and Safety of Standard and Ultrasound-Assisted Thrombolysis for Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Endovascular Therapy*, 152660282311810. <https://doi.org/10.1177/15266028231181031>
- Lippi, G., & Favaloro, E. (2018). Venous and Arterial Thromboses: Two Sides of the Same Coin? *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 44(03), 239–248. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1607202>
- Lippi, G., Mattiuzzi, C., & Favaloro, E. (2012). Novel and Emerging Therapies: Thrombus-Targeted Fibrinolysis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 39(01), 048–058. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1328935>
- Liu, J. S. T., Ding, Y., Schoenwaelder, S., & Liu, X. (2022). Improving treatment for acute ischemic stroke—Clot busting innovation in the pipeline. *Frontiers in Medical Technology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fmedt.2022.946367>
- Liu, K., Quiñones, E. D., Liu, M., Lin, C., Chen, Y., Chiang, C., Wu, K. C., Fan, Y., Chuang, E., & Yu, J. (2023). A Biomimicking and Multiarm Self-Indicating Nanoassembly for Site-Specific Photothermal-Potentiated Thrombolysis Assessed in Microfluidic and In Vivo Models. *Advanced Healthcare Materials*, 12(24). <https://doi.org/10.1002/adhm.202300682>
- Longstaff, C., & Kolev, K. (2015a). Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13, S98–S105. <https://doi.org/10.1111/jth.12935>
- Longstaff, C., & Kolev, K. (2015b). Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13, S98–S105. <https://doi.org/10.1111/jth.12935>
- Longstaff, C., Williams, S., & Thelwell, C. (2008). Fibrin Binding and the Regulation of Plasminogen Activators during Thrombolytic Therapy. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, 6(3), 212–223. <https://doi.org/10.2174/187152508784871945>
- Lowe, G. D. O. (2004). Venous and arterial thrombosis: epidemiology and risk factors at various ages. *Maturitas*, 47(4), 259–263. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.12.009>

- Lutsey, P. L., & Zakai, N. A. (2023a). Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology*, 20(4), 248–262. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00787-6>
- Lutsey, P. L., & Zakai, N. A. (2023b). Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology*, 20(4), 248–262. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00787-6>
- Lyden, P. D. (2019). Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 50(9), 2597–2603. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025699>
- Ma, H., Jiang, Z., Xu, J., Liu, J., & Guo, Z.-N. (2021). Targeted nano-delivery strategies for facilitating thrombolysis treatment in ischemic stroke. *Drug Delivery*, 28(1), 357–371. <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.1879315>
- Maas, C., & Renne, T. (2018). Coagulation factor XII in thrombosis and inflammation. In *Blood* (Vol. 131, Issue 17, pp. 1903–1909). American Society of Hematology. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-569111>
- Mackman, N. (2008). Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*, 451(7181), 914–918. <https://doi.org/10.1038/nature06797>
- Mackman, N., Antoniak, S., Wolberg, A. S., Kasthuri, R., & Key, N. S. (2020). Coagulation Abnormalities and Thrombosis in Patients Infected With SARS-CoV-2 and Other Pandemic Viruses. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 40(9), 2033–2044. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314514>
- Mackman, N., Bergmeier, W., Stouffer, G. A., & Weitz, J. I. (2020). Therapeutic strategies for thrombosis: new targets and approaches. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(5), 333–352. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0061-0>
- Mahajan, A., Brunson, A., Adesina, O., Keegan, T. H. M., & Wun, T. (2022). The incidence of cancer-associated thrombosis is increasing over time. *Blood Advances*, 6(1), 307–320. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005590>
- Mahmood, A., & Muir, K. W. (2022a). Tenecteplase or Alteplase: What Is the Thrombolytic Agent of the Future? *Current Treatment Options in Neurology*, 24(10), 503–513. <https://doi.org/10.1007/s11940-022-00733-4>
- Mahmood, A., & Muir, K. W. (2022b). Tenecteplase or Alteplase: What Is the Thrombolytic Agent of the Future? *Current Treatment Options in Neurology*, 24(10), 503–513. <https://doi.org/10.1007/s11940-022-00733-4>
- Martinez de Lizarrondo, S., Gakuba, C., Herbig, B. A., Repessé, Y., Ali, C., Denis, C. V., Lenting, P. J., Touzé, E., Diamond, S. L., Vivien, D., & Gauberti, M. (2017). Potent Thrombolytic Effect of N -Acetylcysteine on Arterial Thrombi. *Circulation*, 136(7), 646–660. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027290>
- MEDCALF, R. L. (2007). Fibrinolysis, inflammation, and regulation of the plasminogen activating system. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5, 132–142. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02464.x>
- Medcalf, R. L., & Keragala, C. B. (2021). The Fibrinolytic System: Mysteries and Opportunities. *HemaSphere*, 5(6), e570. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000570>
- Miles, L. A., Ny, L., Wilczynska, M., Shen, Y., Ny, T., & Parmer, R. J. (2021). Plasminogen Receptors and Fibrinolysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1712. <https://doi.org/10.3390/ijms22041712>

- Miszta, A., Huskens, D., Donkervoort, D., Roberts, M. J. M., Wolberg, A. S., & de Laat, B. (2021). Assessing Plasmin Generation in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2758. <https://doi.org/10.3390/ijms22052758>
- Monagle, P., & Massicotte, P. (2011). Developmental haemostasis: Secondary haemostasis. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 16, Issue 6, pp. 294–300). <https://doi.org/10.1016/j.siny.2011.07.007>
- Mosconi, M. G., & Paciaroni, M. (2022). Treatments in Ischemic Stroke: Current and Future. *European Neurology*, 85(5), 349–366. <https://doi.org/10.1159/000525822>
- Mueller, R. L., & Scheidt, S. (1994a). History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. *Circulation*, 89(1), 432–449. <https://doi.org/10.1161/01.cir.89.1.432>
- Mueller, R. L., & Scheidt, S. (1994b). History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. *Circulation*, 89(1), 432–449. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.1.432>
- Mueller, R. L., & Scheidt, S. (1994c). History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. *Circulation*, 89(1), 432–449. <https://doi.org/10.1161/01.cir.89.1.432>
- Muth, C. C. (2020). Long-term Outcomes After Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke. *JAMA*, 323(21), 2184. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5269>
- Napolitano, F., & Montuori, N. (2021a). The Role of the Plasminogen Activation System in Angioedema: Novel Insights on the Pathogenesis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(3), 518. <https://doi.org/10.3390/jcm10030518>
- Napolitano, F., & Montuori, N. (2021b). The Role of the Plasminogen Activation System in Angioedema: Novel Insights on the Pathogenesis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(3), 518. <https://doi.org/10.3390/jcm10030518>
- Nayak, M. K., Flora, G. D., & Chauhan, A. K. (2022). Constitutively active ADAMTS13: An emerging thrombolytic agent for acute ischemic stroke. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 20(4), 790–793. <https://doi.org/10.1111/jth.15649>
- Nikitin, D., Choi, S., Mican, J., Toul, M., Ryu, W.-S., Damborsky, J., Mikulik, R., & Kim, D.-E. (2021a). Development and Testing of Thrombolytics in Stroke. *Journal of Stroke*, 23(1), 12–36. <https://doi.org/10.5853/jos.2020.03349>
- Nikitin, D., Choi, S., Mican, J., Toul, M., Ryu, W.-S., Damborsky, J., Mikulik, R., & Kim, D.-E. (2021b). Development and Testing of Thrombolytics in Stroke. *Journal of Stroke*, 23(1), 12–36. <https://doi.org/10.5853/jos.2020.03349>
- Nordt, T. K. (2003a). Thrombolysis: newer thrombolytic agents and their role in clinical medicine. *Heart*, 89(11), 1358–1362. <https://doi.org/10.1136/heart.89.11.1358>
- Nordt, T. K. (2003b). Thrombolysis: newer thrombolytic agents and their role in clinical medicine. *Heart*, 89(11), 1358–1362. <https://doi.org/10.1136/heart.89.11.1358>
- Oldgren, J., Wernroth, L., & Stenestrand, U. (2010). Fibrinolytic therapy and bleeding complications: risk predictors from RIKS-HIA. *Heart*, 96(18), 1451–1457. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.188243>
- Onishi, T., Shimonishi, N., Takeyama, M., Furukawa, S., Ogiwara, K., Nakajima, Y., Kasahara, K., Nishio, K., Yoshimoto, K., Inoue, S., Kawaguchi, M., Fukushima, H., Saito, Y., Yoshiji, H., Muro, S., Tsuruya, K., Okada, S., Sugie, K., Kawaguchi, R., ... Nogami, K.

- (2022). The balance of comprehensive coagulation and fibrinolytic potential is disrupted in patients with moderate to severe COVID-19. *International Journal of Hematology*, 115(6), 826–837. <https://doi.org/10.1007/s12185-022-03308-w>
- Otsuka, F., Yasuda, S., Noguchi, T., & Ishibashi-Ueda, H. (2016). Pathology of coronary atherosclerosis and thrombosis. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 6(4), 396–408. <https://doi.org/10.21037/cdt.2016.06.01>
- Ouriel, K. (n.d.-a). *A History of Thrombolytic Therapy*. [www.jevt.org](http://www.jevt.org)
- Ouriel, K. (n.d.-b). *A History of Thrombolytic Therapy*. [www.jevt.org](http://www.jevt.org)
- Perez-Vilar, J., & Hill, R. L. (1999). The Structure and Assembly of Secreted Mucins. *Journal of Biological Chemistry*, 274(45), 31751–31754. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.45.31751>
- Pircher, J., Merkle, M., Wörnle, M., Ribeiro, A., Czermak, T., Stampnik, Y., Mannell, H., Niemeyer, M., Vielhauer, V., & Krötz, F. (2012). Prothrombotic effects of tumor necrosis factor alpha in vivo are amplified by the absence of TNF-alpha receptor subtype 1 and require TNF-alpha receptor subtype 2. *Arthritis Research & Therapy*, 14(5), R225. <https://doi.org/10.1186/ar4064>
- Poor, H. D. (2021). Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. *Chest*, 160(4), 1471–1480. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.016>
- Proctor, P., Leesar, M. A., & Chatterjee, A. (2018). Thrombolytic Therapy in the Current ERA: Myocardial Infarction and Beyond. *Current Pharmaceutical Design*, 24(4), 414–426. <https://doi.org/10.2174/1381612824666171227211623>
- Rapkiewicz, A. V., Mai, X., Carsons, S. E., Pittaluga, S., Kleiner, D. E., Berger, J. S., Thomas, S., Adler, N. M., Charytan, D. M., Gasmi, B., Hochman, J. S., & Reynolds, H. R. (2020). Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EClinicalMedicine*, 24, 100434. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100434>
- Repsold, L., & Joubert, A. M. (2021). Platelet Function, Role in Thrombosis, Inflammation, and Consequences in Chronic Myeloproliferative Disorders. *Cells*, 10(11), 3034. <https://doi.org/10.3390/cells10113034>
- Rietveld, I. M., Lijfering, W. M., le Cessie, S., Bos, M. H. A., Rosendaal, F. R., Reitsma, P. H., & Cannegieter, S. C. (2019). High levels of coagulation factors and venous thrombosis risk: strongest association for factor VIII and von Willebrand factor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 17(1), 99–109. <https://doi.org/10.1111/jth.14343>
- Röther, J., Ford, G. A., & Thijs, V. N. S. (2013a). Thrombolytics in acute ischaemic stroke: Historical perspective and future opportunities. In *Cerebrovascular Diseases* (Vol. 35, Issue 4, pp. 313–319). <https://doi.org/10.1159/000348705>
- Röther, J., Ford, G. A., & Thijs, V. N. S. (2013b). Thrombolytics in acute ischaemic stroke: Historical perspective and future opportunities. In *Cerebrovascular Diseases* (Vol. 35, Issue 4, pp. 313–319). <https://doi.org/10.1159/000348705>
- Saes, J. L., Schols, S. E. M., van Heerde, W. L., & Nijziel, M. R. (2018). Hemorrhagic disorders of fibrinolysis: a clinical review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16(8), 1498–1509. <https://doi.org/10.1111/jth.14160>

- Saha, P., & Smith, A. (2018). TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ). *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 38(11), 2542–2543. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311660>
- Sandercock, P. A. G., & Ricci, S. (2017). Controversies in Thrombolysis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 17(8), 60. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0767-5>
- Seillier, C., Hélie, P., Petit, G., Vivien, D., Clemente, D., Le Mauff, B., Docagne, F., & Toutirais, O. (2022). Roles of the tissue-type plasminogen activator in immune response. *Cellular Immunology*, 371, 104451. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2021.104451>
- Sharma, G. (n.d.). *Historical Overview of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*.
- Sherry, S. (n.d.). HISTORICAL MILESTONES The Origin of Thrombolytic Therapy. In *JACC* (Vol. 14, Issue 4).
- Sillen, M., & Declerck, P. J. (2021). A Narrative Review on Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Its (Patho)Physiological Role: To Target or Not to Target? *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2721. <https://doi.org/10.3390/ijms22052721>
- SILVA, M. M. C. G., THELWELL, C., WILLIAMS, S. C., & LONGSTAFF, C. (2012). Regulation of fibrinolysis by C-terminal lysines operates through plasminogen and plasmin but not tissue-type plasminogen activator. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 10(11), 2354–2360. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04925.x>
- Simão, F., Ustunkaya, T., Clermont, A. C., & Feener, E. P. (2017). Plasma kallikrein mediates brain hemorrhage and edema caused by tissue plasminogen activator therapy in mice after stroke. *Blood*, 129(16), 2280–2290. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-740670>
- Snyderman, R. (2012). Personalized health care: From theory to practice. *Biotechnology Journal*, 7(8), 973–979. <https://doi.org/10.1002/biot.201100297>
- Song, A., Chen, J., Sun, Y., Wang, X., Zhang, J., Zou, Y., & Xue, Q. (2021). Clinical Application of Intravenous Thrombolysis in Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke Guided by Multimodal MRI. *Journal of Medical Imaging and Health Informatics*, 11(2), 584–589. <https://doi.org/10.1166/jmih.2021.3323>
- Stassen, J. M., Arnout, J., & Deckmyn, H. (2004). The Hemostatic System. In *Current Medicinal Chemistry* (Vol. 11).
- Stubbs, M. J., Mouyis, M., & Thomas, M. (2018). Deep vein thrombosis. *BMJ*, k351. <https://doi.org/10.1136/bmj.k351>
- Sudheendra, D., & Vedantham, S. (2018). Catheter-Directed Therapy Options for Iliofemoral Venous Thrombosis. *Surgical Clinics of North America*, 98(2), 255–265. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.11.012>
- Suzuki, Y., Sano, H., Mochizuki, L., Honkura, N., & Urano, T. (2020). Activated platelet-based inhibition of fibrinolysis via thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor activation system. *Blood Advances*, 4(21), 5501–5511. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002923>
- Swieringa, F., Spronk, H. M. H., Heemskerk, J. W. M., & van der Meijden, P. E. J. (2018). Integrating platelet and coagulation activation in fibrin clot formation. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 2(3), 450–460. <https://doi.org/10.1002/rth2.12107>
- Thapa, A., Associate Professor, Mc., Shakya, B., Medical Officer, Mc., Kumar Yadav, D., Professor, M., Lama, K., Shrestha, R., Professor, D., & Professor, A. (2018). Changing

- epidemiology of stroke in Nepalese population. In *Original Article Nepal Journal of Neuroscience* (Vol. 15, Issue 1).
- The Use of Thrombolytic Agents*. (2007).
- Thompson, W. D., Stirk, C. M., Melvin, W. T., & Smith, E. B. (1996). Plasmin, fibrin degradation and angiogenesis. *Nature Medicine*, 2(5), 493–493. <https://doi.org/10.1038/nm0596-493>
- Tomaiuolo, M., Brass, L. F., & Stalker, T. J. (2017). Regulation of Platelet Activation and Coagulation and Its Role in Vascular Injury and Arterial Thrombosis. *Interventional Cardiology Clinics*, 6(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2016.08.001>
- Toombs, C. (2001). New directions in thrombolytic therapy. *Current Opinion in Pharmacology*, 1(2), 164–168. [https://doi.org/10.1016/S1471-4892\(01\)00030-3](https://doi.org/10.1016/S1471-4892(01)00030-3)
- Urano, T., Castellino, F. J., & Suzuki, Y. (2018). Regulation of plasminogen activation on cell surfaces and fibrin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16(8), 1487–1497. <https://doi.org/10.1111/jth.14157>
- Vedantham, S., Piazza, G., Sista, A. K., & Goldenberg, N. A. (2016). Guidance for the use of thrombolytic therapy for the treatment of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 41(1), 68–80. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1318-z>
- Verstraete, M. (2000). Third-Generation Thrombolytic Drugs. In *Am J Med* (Vol. 109).
- von zur Muhlen, C., von Elverfeldt, D., Moeller, J. A., Choudhury, R. P., Paul, D., Hagemeyer, C. E., Olschewski, M., Becker, A., Neudorfer, I., Bassler, N., Schwarz, M., Bode, C., & Peter, K. (2008). Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent Targeted Toward Activated Platelets Allows In Vivo Detection of Thrombosis and Monitoring of Thrombolysis. *Circulation*, 118(3), 258–267. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.753657>
- Wahed, A., & Dasgupta, A. (2015). Essentials of Coagulation. In *Hematology and Coagulation* (pp. 231–261). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800241-4.00015-2>
- WALLEY, T. (2003). Superiority and equivalence in thrombolytic drugs: an interpretation. *QJM*, 96(2), 155–160. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg020>
- Warach, S. J., Dula, A. N., & Milling, T. J. (2020). Tenecteplase Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 51(11), 3440–3451. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029749>
- Wardlaw, J. M., Murray, V., Berge, E., & del Zoppo, G. J. (2014). Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000213.pub3>
- Watson, T., Shantsila, E., & Lip, G. Y. (2009). Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet*, 373(9658), 155–166. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60040-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60040-4)
- Weisel, J. W., & Litvinov, R. I. (2017). *Fibrin Formation, Structure and Properties* (pp. 405–456). [https://doi.org/10.1007/978-3-319-49674-0\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-319-49674-0_13)
- Weisel, J. W., & Litvinov, R. I. (2021). Visualizing thrombosis to improve thrombus resolution. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 5(1), 38–50. <https://doi.org/10.1002/rth2.12469>
- Wendelboe, A. M., & Raskob, G. E. (2016). Global Burden of Thrombosis. *Circulation Research*, 118(9), 1340–1347. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306841>



- White, G. C. (2008a). Current status of thrombolytics-the need for better, especially safer, agents. *Thrombosis Research*, 122(SUPPL. 3). <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2008.06.008>
- White, G. C. (2008b). Current status of thrombolytics-the need for better, especially safer, agents. *Thrombosis Research*, 122(SUPPL. 3). <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2008.06.008>
- Wilbur, J., & Shian, B. (2017). Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: Current Therapy. *American Family Physician*, 95(5), 295–302.
- Wiman, B., & Hamsten, A. (1990). The Fibrinolytic Enzyme System and Its Role in the Etiology of Thromboembolic Disease. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 16(03), 207–216. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1002671>
- Wong, C.-K., & White, H. D. (2004). Acute myocardial infarction: Fibrinolytic therapy. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 6(1), 15–28. <https://doi.org/10.1007/s11936-004-0011-x>
- Yatsenko, T. A., Rybachuk, V. M., Yusova, O. I., Kharchenko, S. M., & Grinenko, T. V. (2016). Effect of fibrin degradation products on fibrinolytic process. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 88(2), 16–24. <https://doi.org/10.15407/ubj88.02.016>
- Yetisgin, A. A., Cetinel, S., Zuvun, M., Kosar, A., & Kutlu, O. (2020). Therapeutic Nanoparticles and Their Targeted Delivery Applications. *Molecules*, 25(9), 2193. <https://doi.org/10.3390/molecules25092193>
- Zakrzewski, M., Zakrzewska, E., Kiciński, P., Przybylska-Kuć, S., Dybała, A., Myśliński, W., Pastryk, J., Tomaszewski, T., & Mosiewicz, J. (2016). Evaluation of Fibrinolytic Inhibitors: Alpha-2-Antiplasmin and Plasminogen Activator Inhibitor 1 in Patients with Obstructive Sleep Apnoea. *PLOS ONE*, 11(11), e0166725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166725>
- Zamanlu, M., Farhoudi, M., Eskandani, M., Mahmoudi, J., Barar, J., Rafi, M., & Omid, Y. (2018). Recent advances in targeted delivery of tissue plasminogen activator for enhanced thrombolysis in ischaemic stroke. *Journal of Drug Targeting*, 26(2), 95–109. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2017.1365874>
- Zeibi Shirejini, S., Carberry, J., Alt, K., Gregory, S. D., & Hagemeyer, C. E. (2023). Shear-Responsive Drug Delivery Systems in Medical Devices: Focus on Thrombosis and Bleeding. *Advanced Functional Materials*. <https://doi.org/10.1002/adfm.202303717>
- Zenych, A., Fournier, L., & Chauvierre, C. (2020). Nanomedicine progress in thrombolytic therapy. *Biomaterials*, 258, 120297. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120297>
- Zhang, B., & Jiang, X. (2023). Magnetic Nanoparticles Mediated Thrombolysis—A Review. *IEEE Open Journal of Nanotechnology*, 4, 109–132. <https://doi.org/10.1109/OJNANO.2023.3273921>
- Zhang, L., Li, Z., Ye, X., Chen, Z., & Chen, Z.-S. (2021a). Mechanisms of thrombosis and research progress on targeted antithrombotic drugs. *Drug Discovery Today*, 26(10), 2282–2302. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.04.023>
- Zhang, L., Li, Z., Ye, X., Chen, Z., & Chen, Z.-S. (2021b). Mechanisms of thrombosis and research progress on targeted antithrombotic drugs. *Drug Discovery Today*, 26(10), 2282–2302. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.04.023>

Zuo, Y., Warnock, M., Harbaugh, A., Yalavarthi, S., Gockman, K., Zuo, M., Madison, J. A., Knight, J. S., Kanthi, Y., & Lawrence, D. A. (2021). Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients. *Scientific Reports*, *11*(1), 1580. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80010-z>