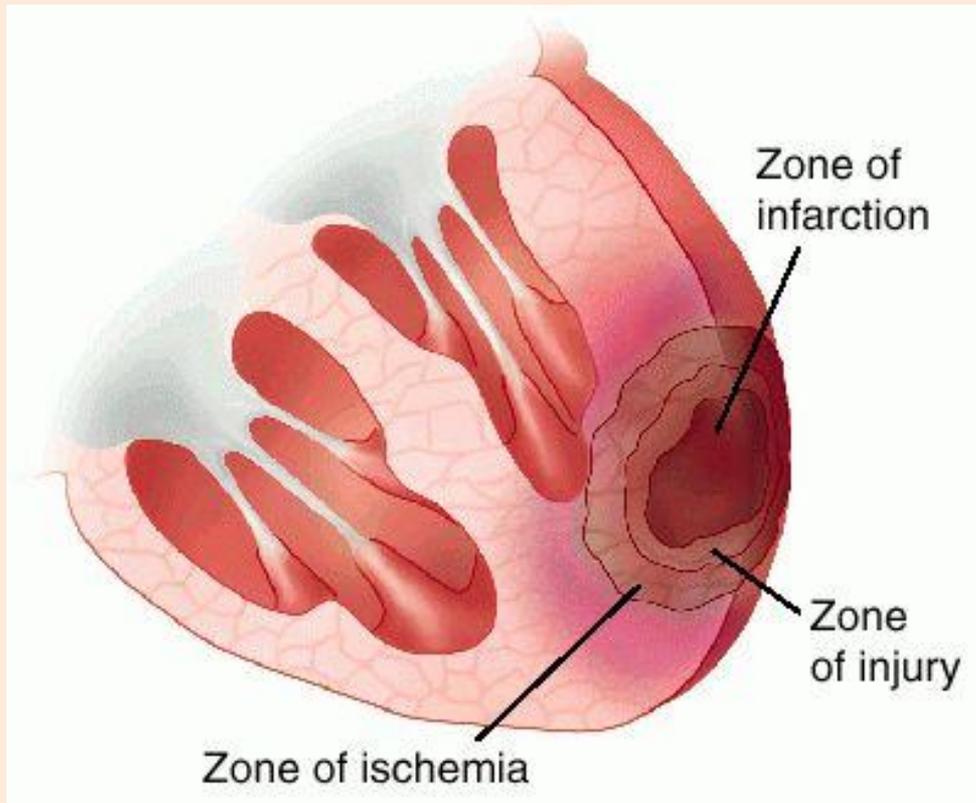


Cardiopatía Ischemica

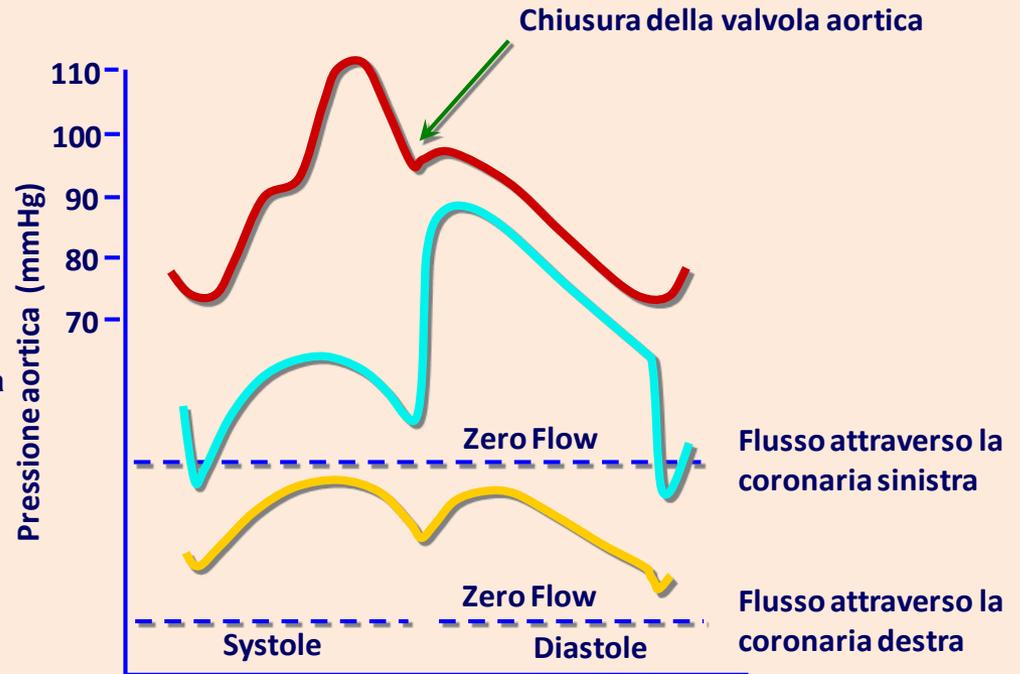
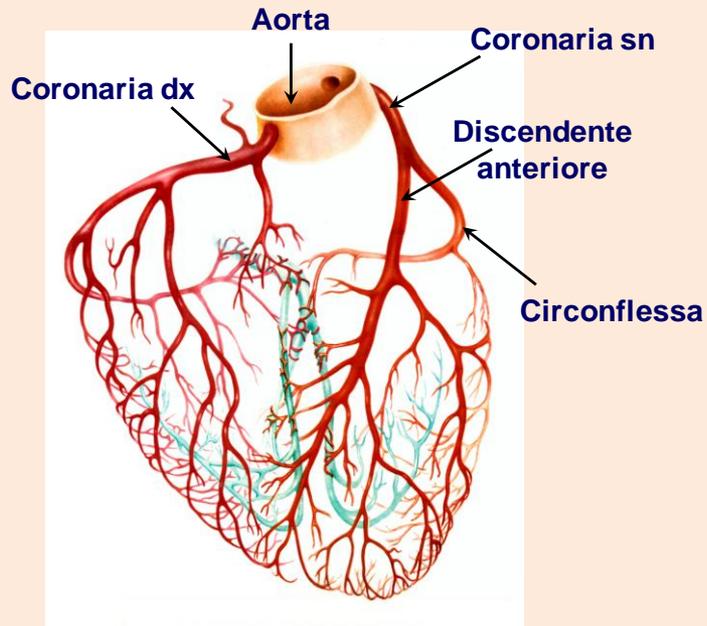
Sindrome comune a malattie a diversa eziologia, in cui il fattore fisiopatologico unificante è rappresentato da una discrepanza, reversibile o non, acuta o cronica, tra la **richiesta metabolica del miocardio** e **l'apporto di ossigeno** da parte del circolo coronarico.



Questo squilibrio causa una alterazione **dell'attività elettrica** e della **capacità contrattile** delle zone interessate.

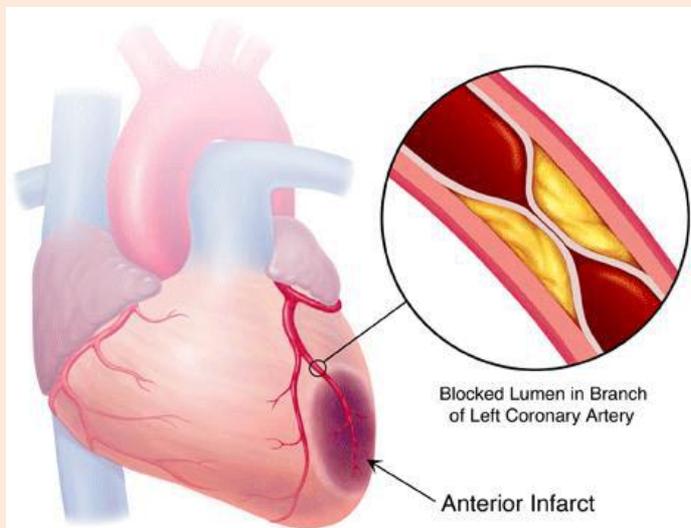
I due fattori che intervengono nella genesi dell'ischemia miocardica sono:

- La riduzione del flusso coronarico
- L'aumento del consumo miocardico di ossigeno (MVO_2)



Ciclo cardiaco e flusso coronarico

A causa della elevata estrazione di O_2 (circa il 70%) del miocardio, l'unico meccanismo di compenso in caso di aumentato fabbisogno di O_2 è rappresentato da un **proporzionale aumento del flusso coronarico**, determinato da una vasodilatazione del distretto coronarico arteriolare.



L'aterosclerosi coronarica è di gran lunga la causa più frequente di cardiopatia ischemica.

Numerosi studi epidemiologici, condotti negli ultimi venticinque anni, hanno consentito di individuare alcune variabili individuali che si associano a un maggior rischio di malattia; queste variabili sono state definite **fattori di rischio coronarico**.

FATTORI DI RISCHIO NON MODIFICABILI	FATTORI DI RISCHIO PARZIALMENTE MODIFICABILI	FATTORI DI RISCHIO MODIFICABILI
Età	Ipertensione arteriosa	Fumo
Sesso	Diabete Mellito	Abuso di alcool
Fattori genetici e familiarità per C.I.	Ipercolesterolemia Basso colesterolo HDL	
Storia personale di malattie cardiovascolari	Obesità	

Manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica

- **Arresto cardiaco primario**
- **Angina pectoris**

- **Sindromi coronariche stabili:**

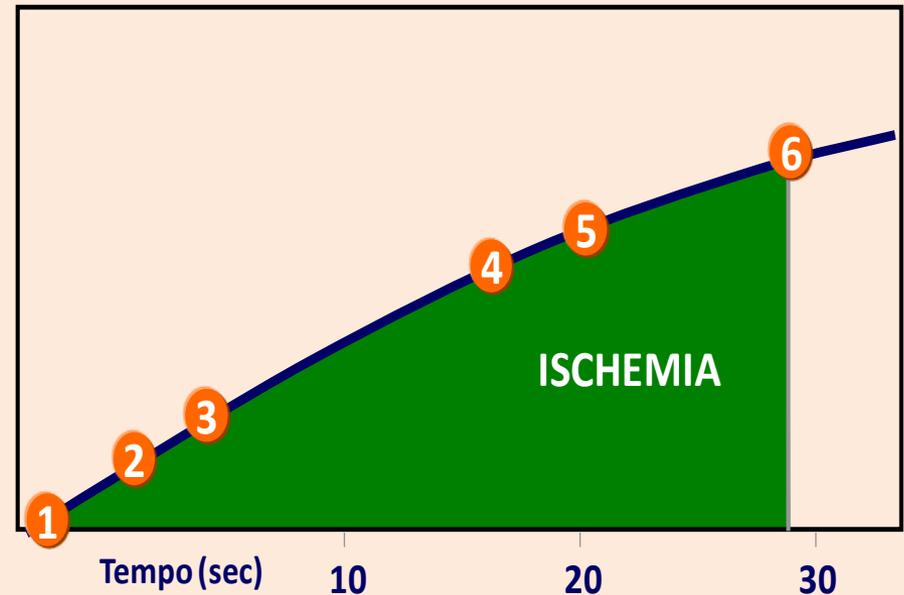
- *Angina da sforzo*

- **Sindromi coronariche acute (instabili):**

- *Angina instabile*
- *Angina di nuova insorgenza*
- *Angina postinfartuale*
- *Angina in crescendo*
- *Angina variante di Prinzmetal*

- **Infarto miocardico**
- **Scompenso cardiaco**
- **Aritmie**

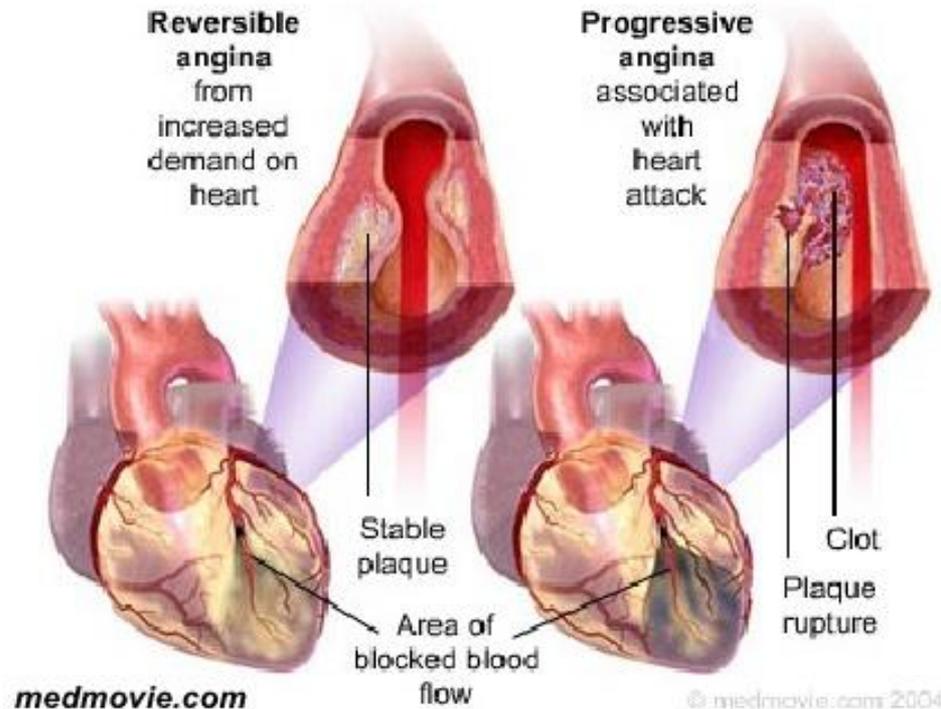
- | | |
|-----------------------------|--------------------------------|
| 1 - Occlusione coronarica | 4 - Modificazioni emodinamiche |
| 2 - Alterazioni diastoliche | 5 - Alterazioni ECG |
| 3 - Alterazioni sistoliche | 6 - Angina |



Cascata Ischemica

Types of Angina

- Angina is classified broadly as **stable** or **unstable**, depending on its pattern of occurrence and severity.



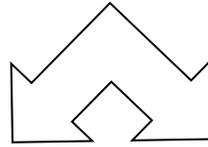
CARDIOPATIA ISCHEMICA

Angina pectoris stabile. Il dolore anginoso (stenocardico) compare solo durante lo sforzo e alla stessa soglia. E' espressione di placche "fisse" nelle coronarie.

Angina pectoris instabile. Il dolore compare a riposo oppure sotto sforzo ad una soglia più bassa. E' espressione di placche ulcerate, fissurizzate, trombizzate o vasospasmo coronarico. Rappresenta una situazione instabile che può evolvere verso l'infarto miocardico o la morte improvvisa

Infarto del miocardio. L'infarto classico è caratterizzato da ECG caratterizzato da un sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni che esplorano il territorio irrorato dalla coronaria occlusa.

ANGINA PECTORIS



TIPICA (Stabile-Instabile)

Risultato di uno stato avanzato di aterosclerosi

VARIANTE o di Prinzmetal

Spasmo improvviso dell'arteria coronarica

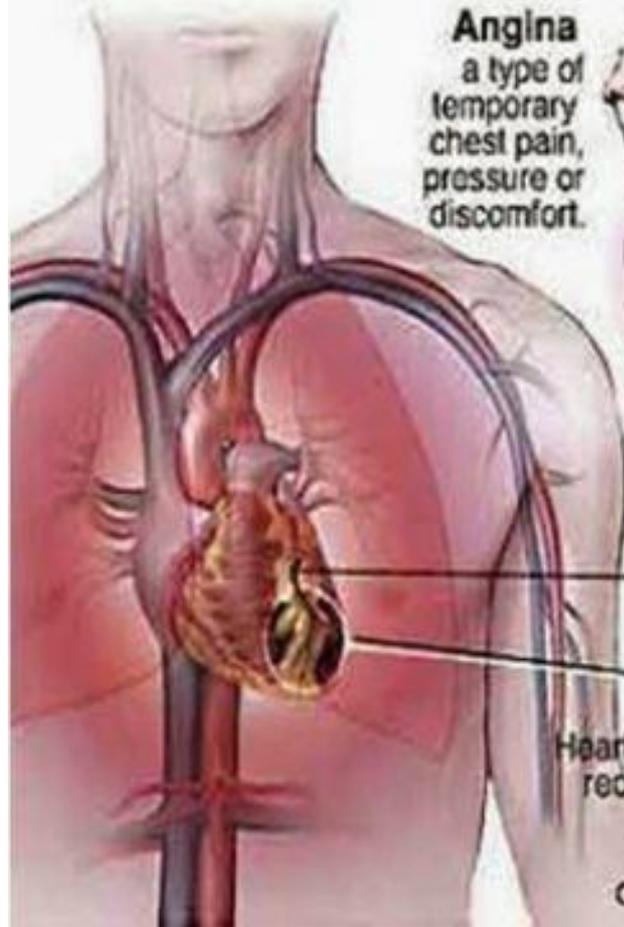
L'angina pectoris è una malattia delle arterie coronariche caratterizzata da **dolore intenso ed improvviso** (non sempre nell'angina atipica) dovuto all'insufficiente apporto di ossigeno in determinati settori miocardici. Il dolore si origina nel torace e si irradia alla spalla e lungo il braccio sinistro

CUORE ISCHEMICO

L'arteria coronarica risulta meno efficiente nel rifornire il cuore di sangue ed ossigeno

Angina Pectoris Treatment

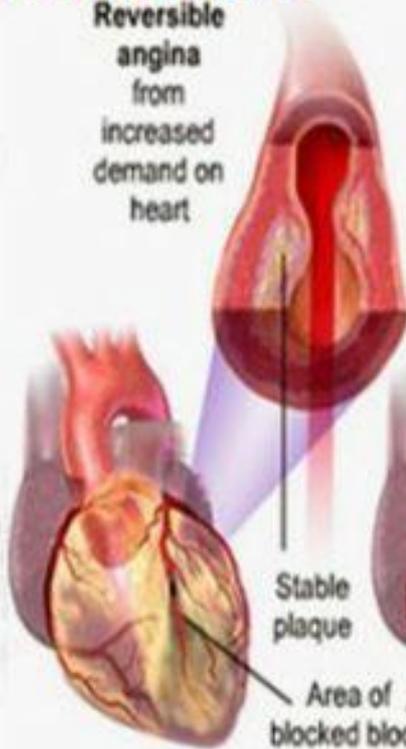
Angina
a type of temporary chest pain, pressure or discomfort.



Narrowed artery
Ischemia

Heart muscle is not receiving enough oxygen due to a narrowed coronary artery.

Reversible angina
from increased demand on heart



Stable plaque
Area of blocked blood flow

Progressive angina
associated with heart attack



Clot
Plaque rupture



ANTIANGINOSI E VASODILATATORI

Flusso sanguigno nel miocardio (0.5% peso corporeo) = 5% gittata cardiaca (elevata estrazione di O_2)

Relazione tra richiesta O_2 e apporto (offerta) O_2 :

- Aumento bisogno O_2  ipossia miocardica transitoria 
alterazioni biochimiche locali (pH, pCO_2 , liberazione di metaboliti)  vasodilatazione  aumento apporto O_2 
fine ipossia

Aumento di: $V_{ventricolare}$, $P_{ventricolare}$, Frequenza cardiaca, Stato contrattile del miocardio = aumento lavoro cardiaco = aumentata richiesta di O_2)

Ischemia = apporto di O_2 insufficiente per le richieste metaboliche del tessuto

Intervento farmacologico:

- a) Diminuire lo squilibrio **aumentando l'offerta** di O_2
- b) Diminuire lo squilibrio **diminuendo la richiesta** di O_2

OBIETTIVI DELLA TERAPIA:

- bloccare sul nascere la crisi di angina o interromperla se già in atto
- la profilassi di ulteriori attacchi di angina pectoris
- Antianginosi con azione prevalente sui vasi di capacitanza: **nitrati organici**
- Antianginosi con azione prevalente sui vasi di resistenza: **bloccanti dei canali del calcio**
- **Beta-bloccanti** (riducono l'attività del cuore)

FARMACI ANTIANGINOSI

Gli obiettivi della terapia farmacologica dell'angina pectoris servono a bloccare la crisi o interromperla se già in atto ed a prevenire nuovi attacchi anginosi.

L'obiettivo della farmacoterapia nelle forme di **angina vasospastica** è di provocare il rilasciamento della muscolatura liscia dei vasi nei quali c'è uno spasmo e nel prevenire la formazione di ulteriori spasmi.

NITRATI

Antianginosi ad azione prevalente sui vasi a capacitanza

Ca-ANTAGONISTI

Antianginosi ad azione prevalente sulle resistenze periferiche

β -BLOCCANTI

Antianginosi ad azione su frequenza cardiaca, contrattilità, pressione arteriosa

INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER DIVERSE FORME DI ANGINA

Angina da sforzo   **richiesta miocardica di O₂**

Angina variante  **rilasciamento arterie coronariche epicardiche**

Angina instabile   **richiesta miocardica di O₂**
rilasciamento arterie coronariche epicardiche
azione anti-aggregante

Farmaci antianginosi: nitriti e nitrati organici

- Vasodilatazione venosa ed arteriosa
- Enzimi di conversione più attivi nelle vene
- Diminuiscono il carico volêmico
- Promuovono la coronarodilatazione
- Riducono pre- e post-carico
- Riducono il consumo di ossigeno
- Diminuiscono il cGMP piastrinico

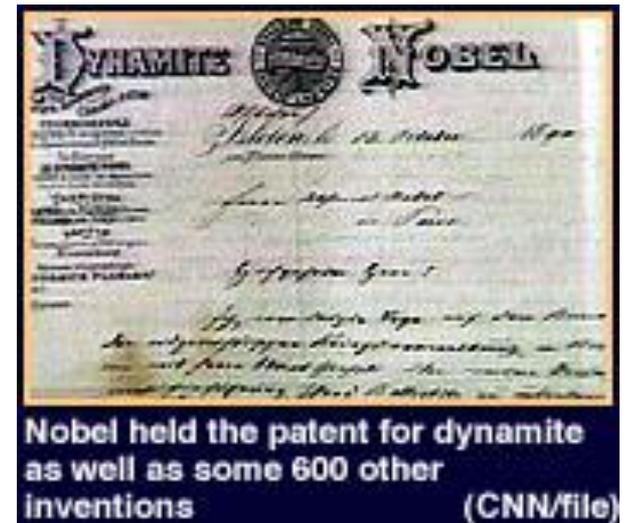
NITRODERIVATI

UNA SCOPERTA “ESPLOSIVA”

Ascanio Sobrero
(1812-1888)



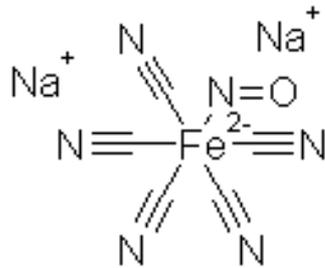
Alfred Nobel
(1833-1896)



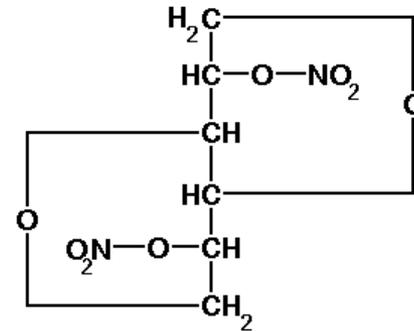
Murrel W: nitroglicerina come rimedio per l'angina
Lancet, 1879

NITRODERIVATI

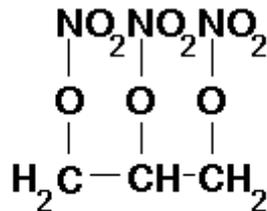
Sono vasodilatatori **arteriosi e venosi** e potenti farmaci anti-ischemici. Sono accomunati dalla presenza di un gruppo nitrato nella loro struttura chimica e dalla capacità di rilasciare monossido di azoto (NO), cui consegue il loro effetto terapeutico.



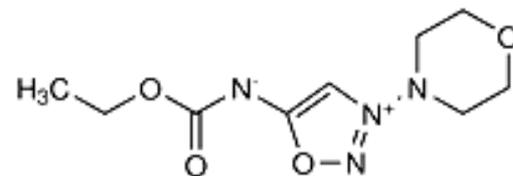
NITROPRUSSIATO



ISOSORBIDE DINITRATO



**NITROGLICERINA
(GLICERINA TRINITRATO)**



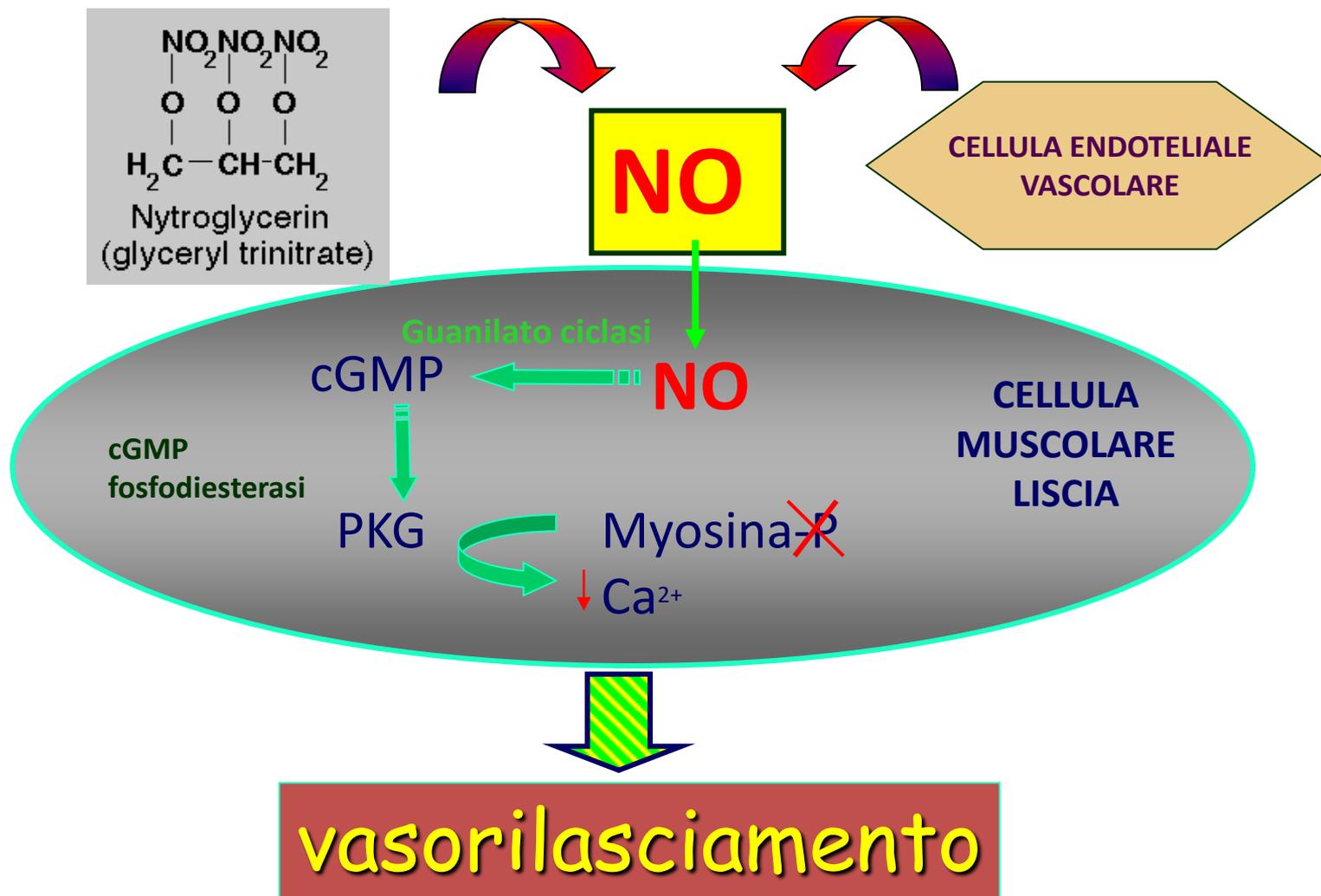
MOLSIDOMINA

MECCANISMO DI AZIONE DEI NIRODERIVATI: LIBERAZIONE DI MONOSSIDO DI AZOTO (NO)

- ← Il monossido di azoto (NO) il più importante mediatore della vasodilatazione fisiologica
- ← L' NO rilasciato in modo continuo nel torrente circolatorio in risposta alla turbolenza è necessaria per l'omeostasi del tono e della pervietà vascolare.
- ← E' un GAS instabile con emivita di 2-3 secondi
- ← Il NO diffonde molto facilmente attraverso le membrane cellulari e attiva la forma citosolica solubile della guanilato ciclasi aumentando il cGMP cui segue un rilasciamento della cellula muscolare liscia.

MECCANISMO DI AZIONE DEI NIRODERIVATI: LIBERAZIONE DI MONOSSIDO DI AZOTO (NO)

I nitrovasodilatatori mimano gli effetti del NO endogeno prodotto dalle cellule endoteliali



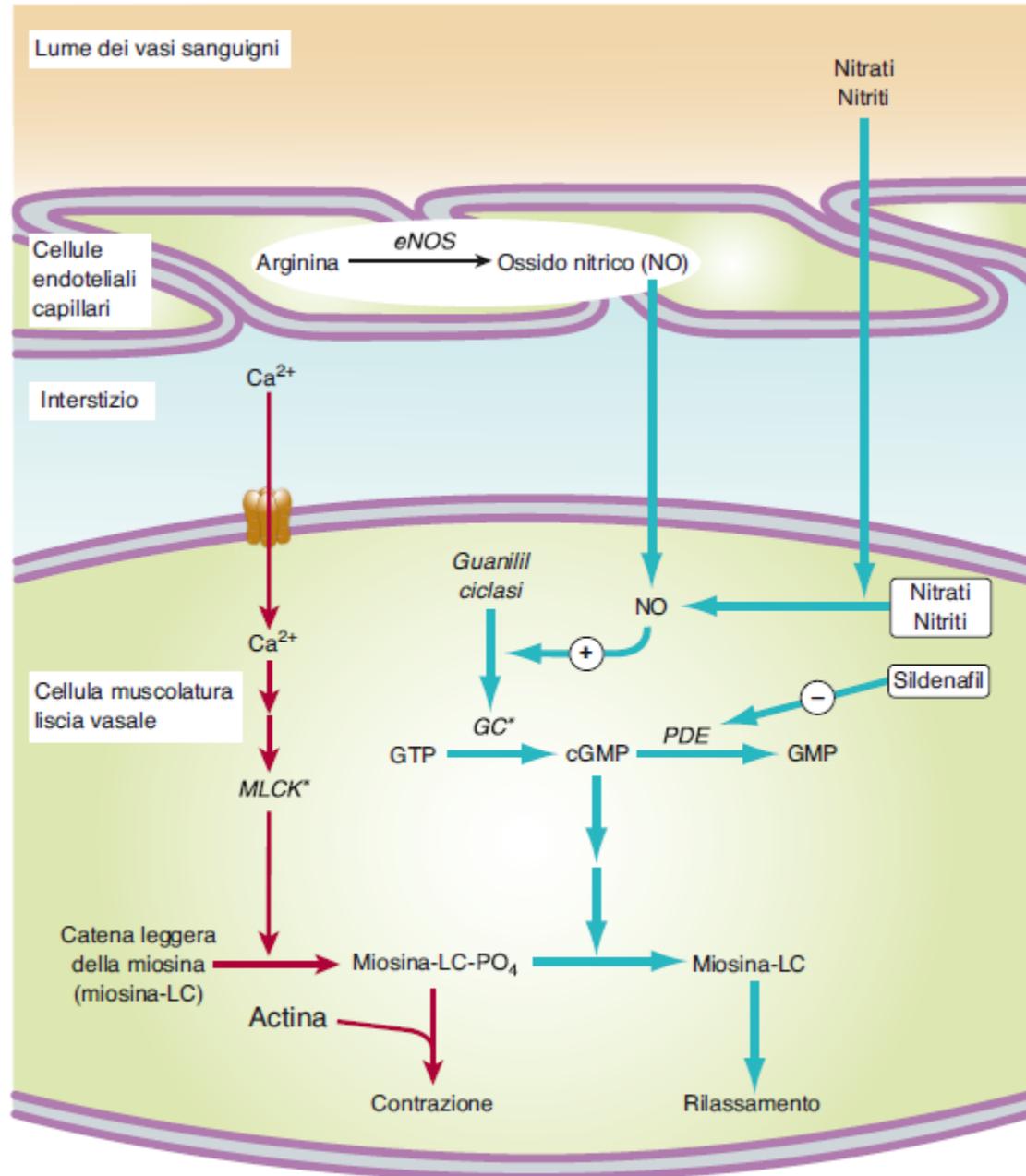
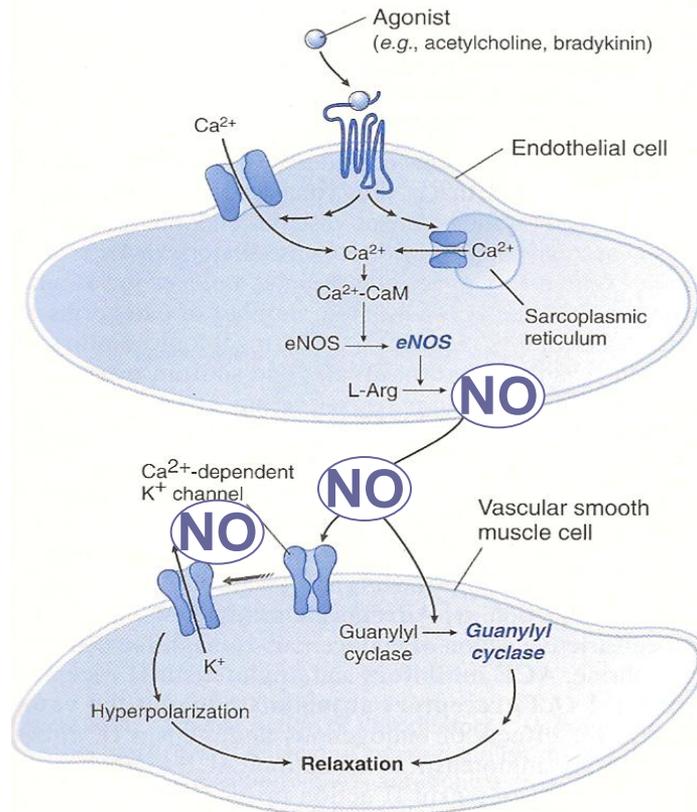


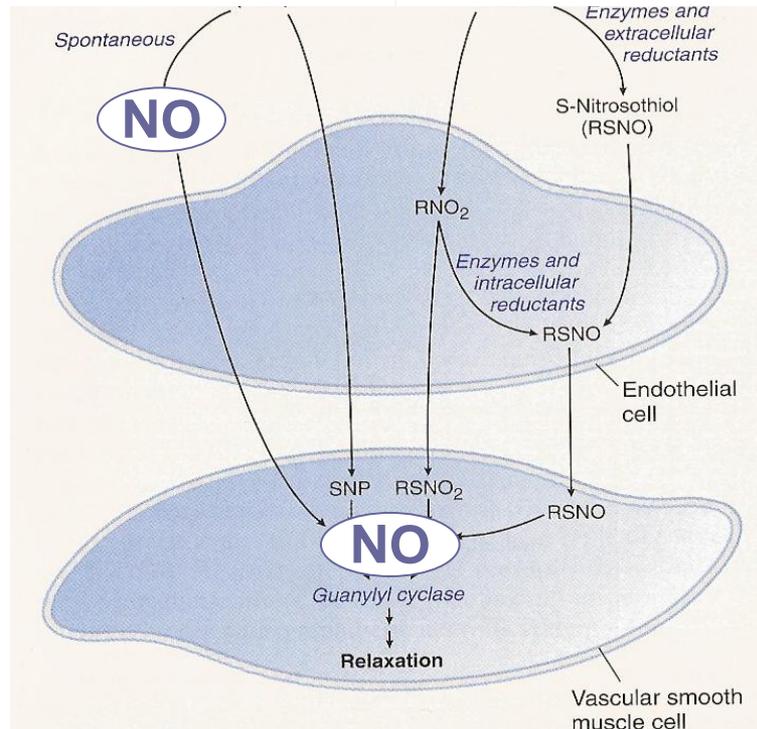
Figura 12-2. Meccanismo di azione dei nitrati, dei nitriti e di altre sostanze che aumentano la concentrazione di ossido nitrico (NO) nella cellula muscolare liscia. I passaggi che portano al rilassamento sono indicati dalle frecce marcate (MLCK* = chinasi attivata della catena leggera della miosina [vedasi fig. 12-1]; GC* = guanilil ciclasasi attivata). Le tappe che portano al rilassamento sono evidenziate mediante frecce spesse. PDE: fosfodiesterasi; eNOS: nitrossidosintasi endoteliale.

NITRODERIVATI

I NITRODERIVATI SONO GENERATORI O DONATORI DI NO



NITROPRUSSIATO NITRATI ORGANICI



I principali targets molecolari di NO sono rappresentati da:

- ✓ il gruppo eme della guanilato ciclastasi
- ✓ il gruppo eme di altre proteine (citocromo c ossidasi)
- ✓ l'anione superossido
- ✓ nitrosilazione di proteine, lipidi e acidi nucleici

PRINCIPALI FUNZIONI DI NO ENDOGENO

SISTEMA CARDIOVASCOLARE

endotelio/m. liscia vascolare



Controllo della pressione sanguigna e del flusso ematico regionale
Inibizione della proliferazione cellule lisce

piastrine



Limitazione dell'adesione/aggregazione

MECCANISMI DI DIFESA

macrofagi, neutrofili, leucociti



Difesa nei cfr. di virus, batteri, funghi, protozoi e parassiti

SISTEMA NERVOSO

centrale



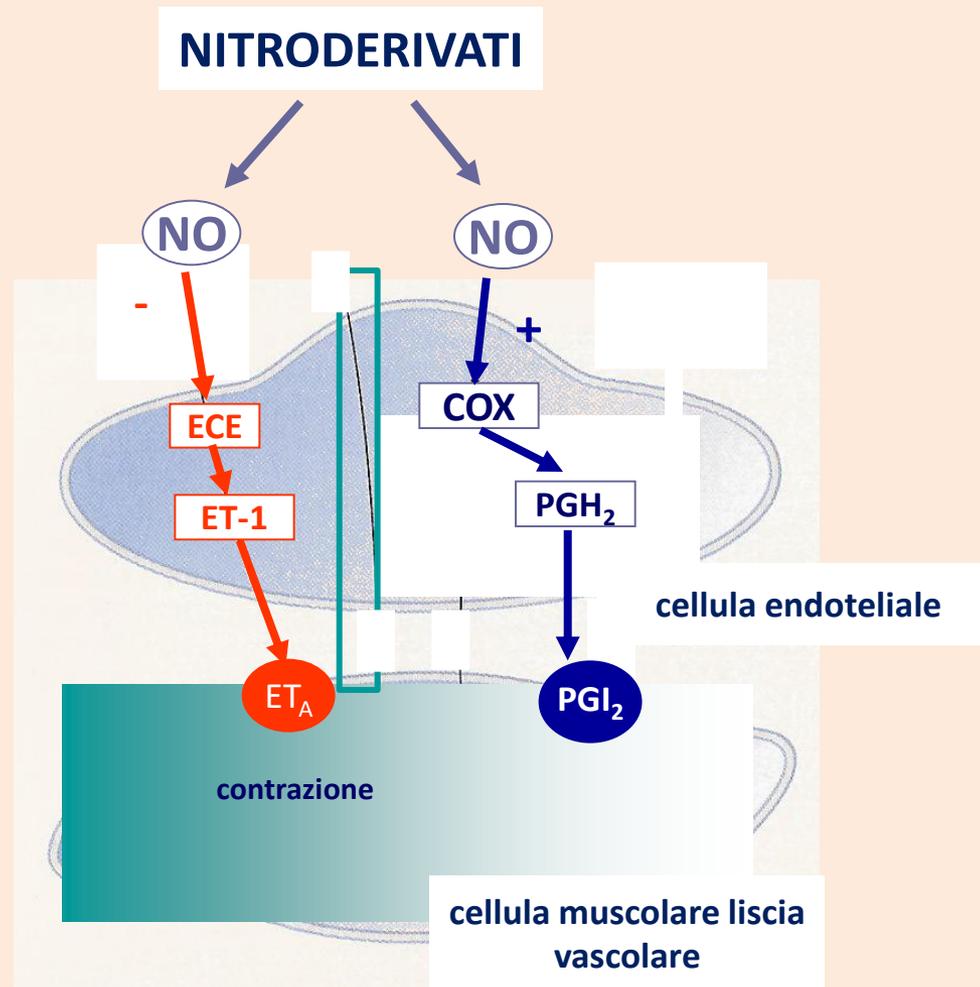
Neurotrasmissione, potenziamento a lungo termine; plasticità (memoria appetito, nocicezione)

periferico



Neurotrasmissione (es., svuotamento gastrico; erezione del pene)

I NITRODERIVATI MODULANO LA FUNZIONE ENDOTELIALE

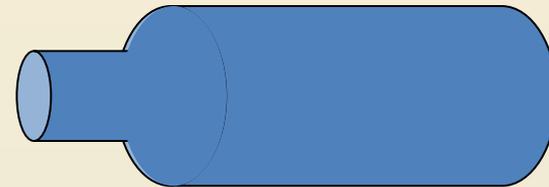


In aggiunta agli effetti diretti, i nitroderivati possono determinare effetti indiretti NO-mediati sulla produzione del vasocostrittore endotelina-1 e sulla produzione di prostacicline rilassanti COX-derivate

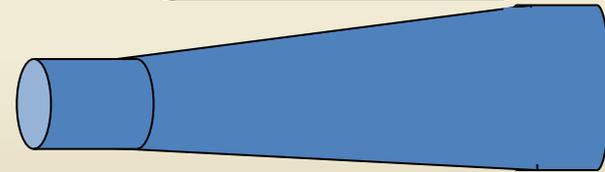
Effetti dei nitrovasodilatatori (Nitrati)

- I **vasi a capacitanza** sono più sensibili all'effetto rilasciante dei nitrovasodilatatori. Questo riduce il **precarico**, la tensione della parete ventricolare e quindi la compressione dei vasi perforanti
- Dosi maggiori dilatano **coronarie e vasi a resistenza** (riduzione del **postcarico**)

VERNE



ARTERIE



ARTERIOLE



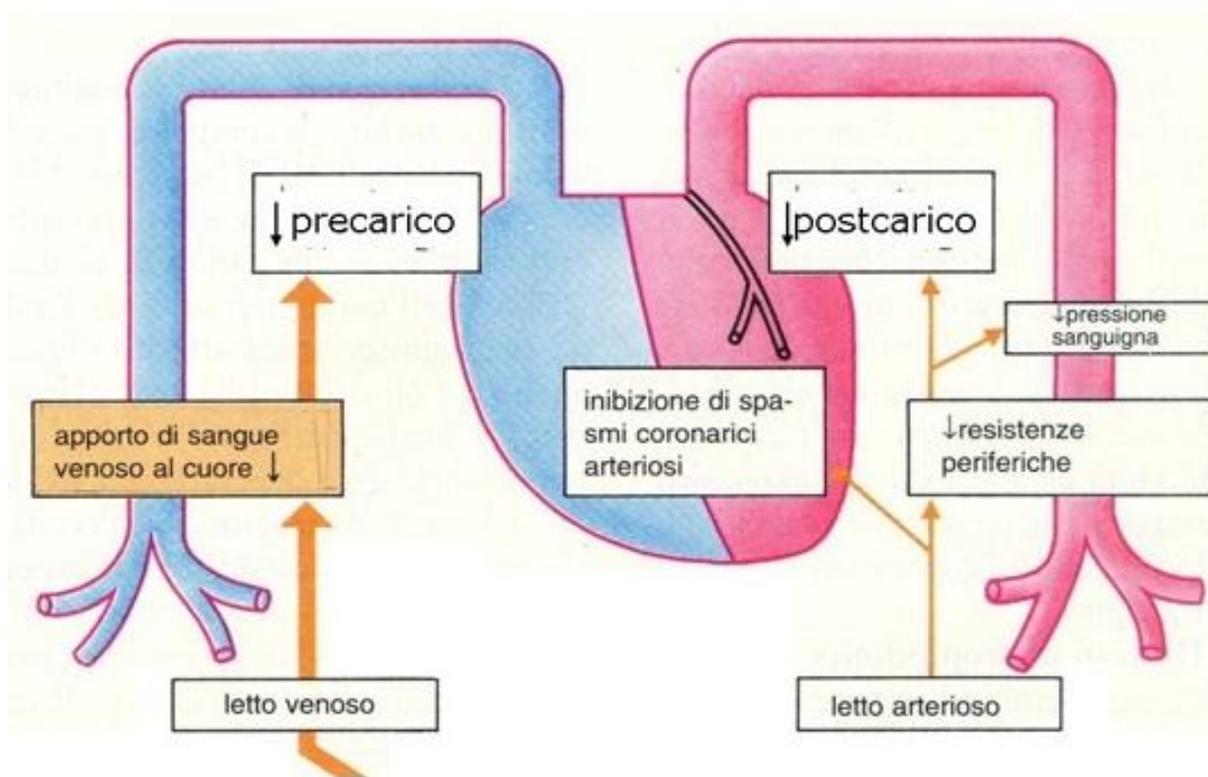
La vasodilatazione periferica prodotta dai nitroderivati riduce il riempimento ventricolare, la tensione ed il volume endoventricolare.

DOSAGGIO NITRATI



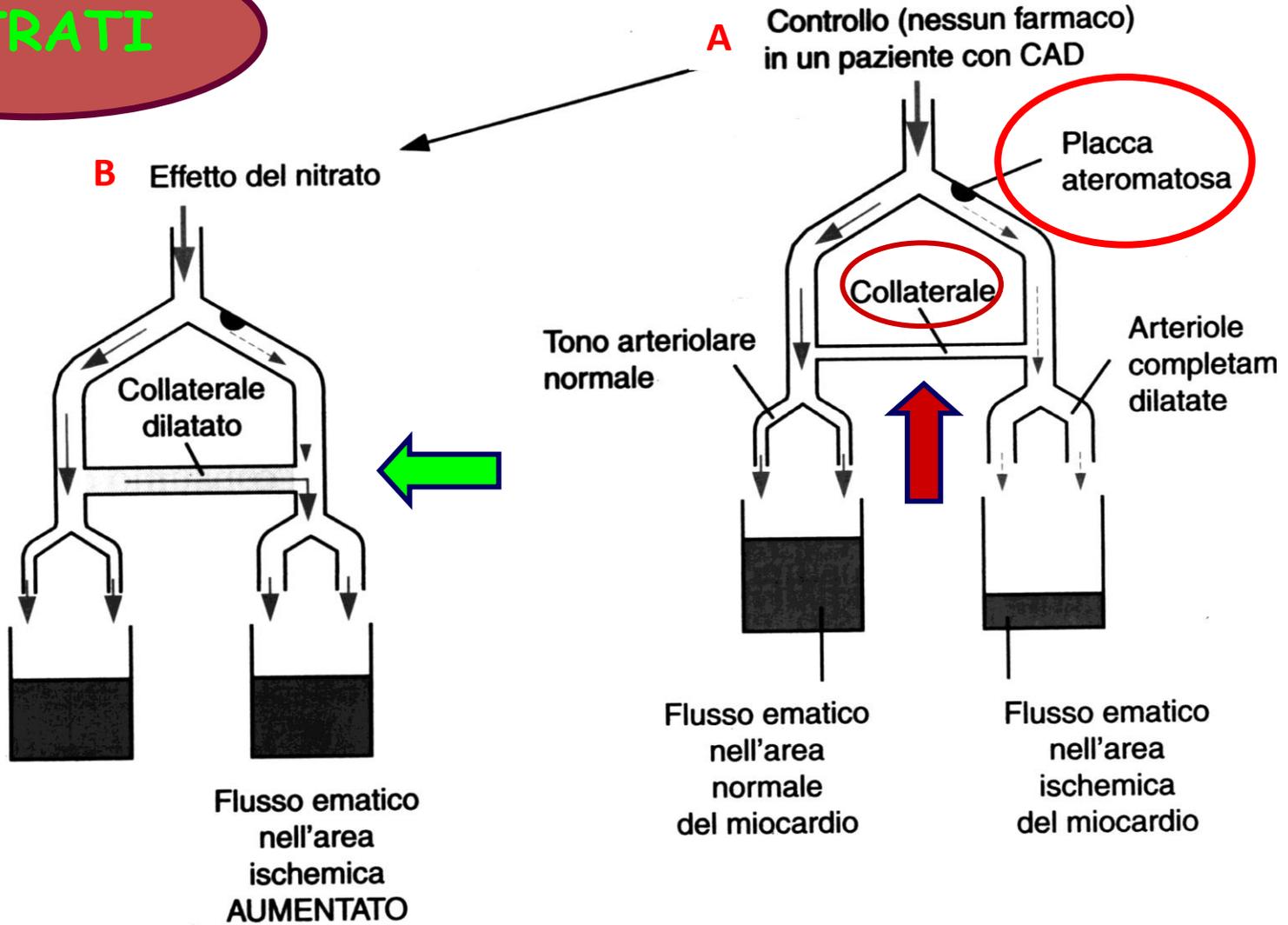
I NITRODERIVATI RIDUCONO IL LAVORO CARDIACO ED IL CONSUMO DI OSSIGENO

Riducono pre- e post-carico e gittata cardiaca.
Inducono vasodilatazione coronarica diretta
Favoriscono la perfusione subendocardica



Ciò porta ad una riduzione del lavoro cardiaco e del consumo miocardico di ossigeno, che si accompagna ad un miglioramento della perfusione durante la diastole e alla redistribuzione del flusso coronarico

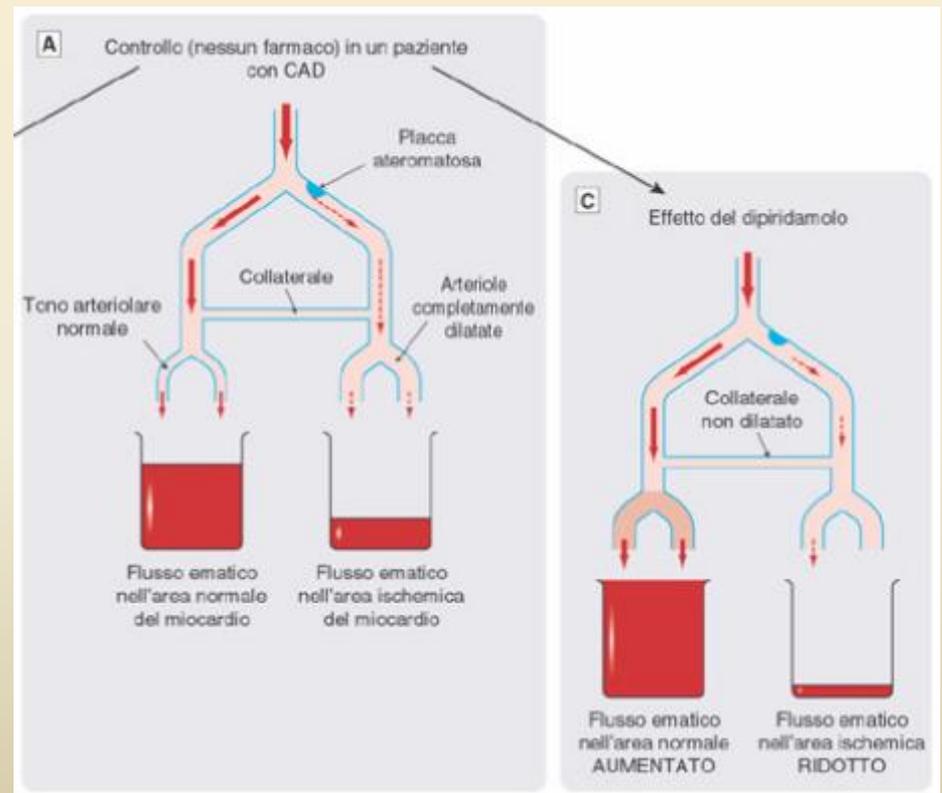
NITRATI



Effetto di nitrati organici sulla circolazione coronarica. **A)** Situazione di ischemia NON trattata. **B)** i nitrati dilatano ***vasi collaterali***, quindi permettono un maggior flusso ematico nelle aree ischemiche sottoperfuse

Nelle forme di **angina coronariosclerotica** la vasodilatazione coronarica causata dai potenti farmaci vasodilatatori coronarici (idralazina, dipiridamolo) provoca il cosiddetto "effetto furto": la dilatazione dei vasi sani porta alla deviazione di sangue verso distretti già irrorati e peggiora la situazione nell'area ischemica

Il dipiridamolo dilata le arteriole ma non i rami collaterali, quindi nei pazienti anginosi peggiora la sintomatologia



NITRATI

Inibizione
Aggregazione
Piastrinica

Inibizione
Proliferazione
Cellule Muscolari
Parete Vascolare
E miociti

NO[•]

NO[•]

**DILATAZIONE vasi polmonari e
Vasi venosi a capacitanza**

**VASODILATAZIONE
ARTERIE**

**DIMINUZIONE
PRE-CARICO**

**AUMENTO PERFUSIONE
CORONARICA**

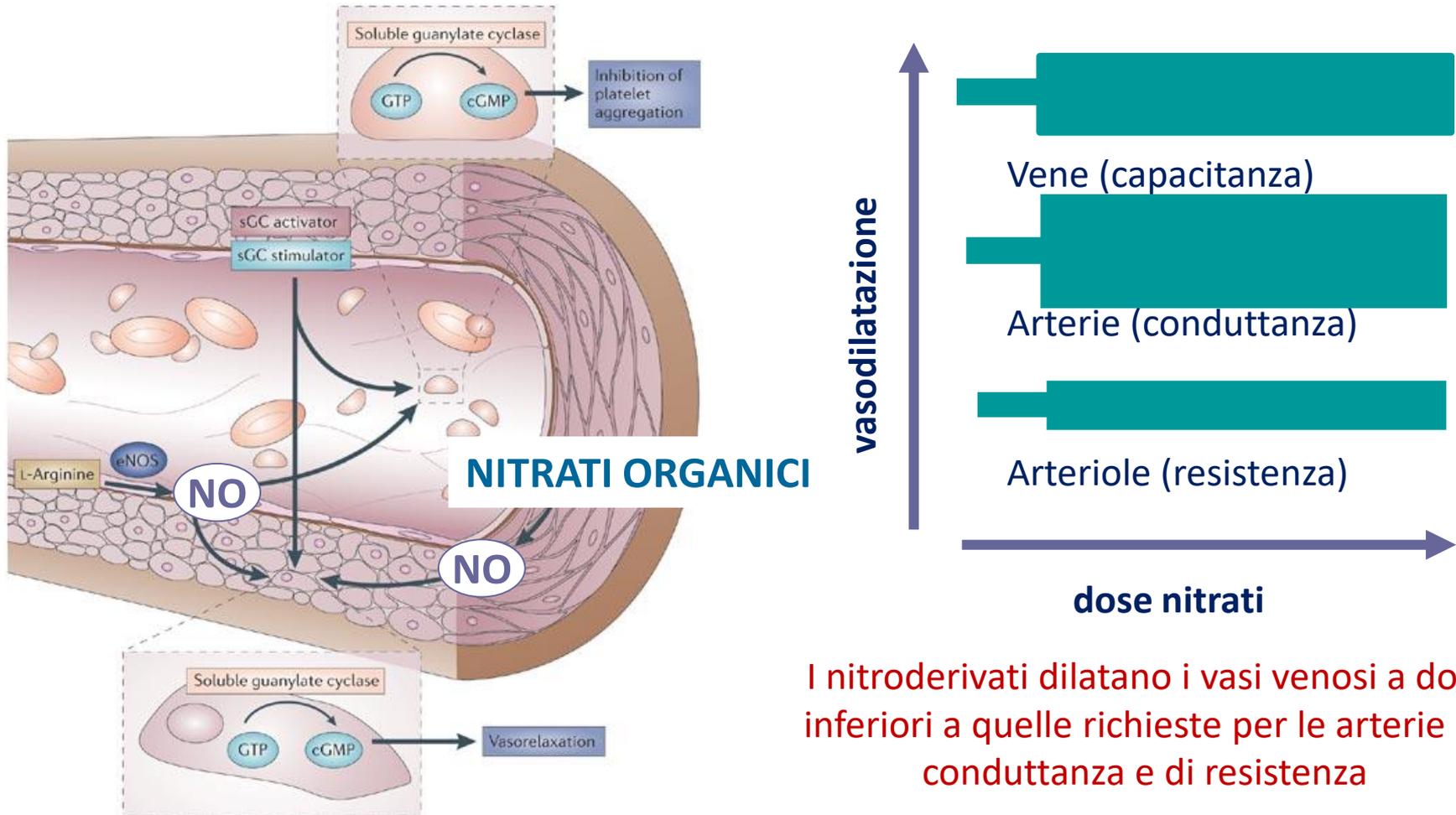
**DIMINUZIONE
PRESSIONE
ARTERIOSA**

**DIMINUZIONE
POST-CARICO**

**LAVORO MIOCARDIO
RICHIESTA OSSIGENO**

I NITRODERIVATI SONO VASODILATATORI MISTI

I nitroderivati sono ottimi vasodilatatori; nonostante non siano particolarmente efficienti svolgono inoltre **azioni anti-aggreganti**.

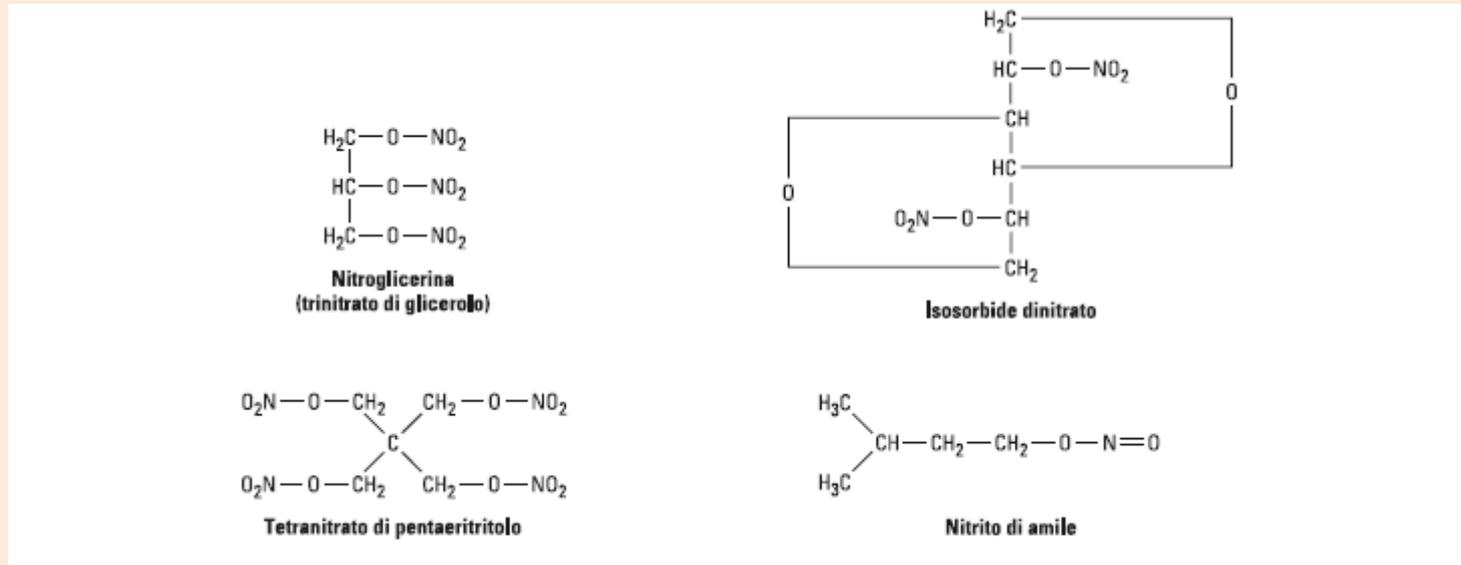


I nitroderivati dilatano i vasi venosi a dosi inferiori a quelle richieste per le arterie di conduttanza e di resistenza

La vasodilatazione periferica prodotta dai nitroderivati riduce il riempimento ventricolare, la tensione ed il volume endoventricolare.

Sono esteri di alcoli semplici o polialcoli con acido nitrico

Subiscono rapido ed esteso metabolismo di 1° passaggio



Per il trattamento degli attacchi di angina pectoris e la profilassi dell'attacco: sono indicati quei nitrati ad assorbimento immediato e ad azione rapida

- **Gliceriltrinitrato (Nitroglicerina)**

- **Isosorbide dinitrato**

Sono apolari: molto efficaci nelle emergenze per il rapido assorbimento

-Per la profilassi dell'attacco sono indicati quei nitrati a durata d'azione più prolungata

- **Isosorbide mononitrato**

NITRATI: FORMULAZIONI

Sono somministrati per COMPRESSE SUB-LINGUALI, INALAZIONE, CEROTTI TRANSDERMICI O COMPRESSE A LENTO RILASCIO

Nitroglicerina: compresse sub-linguali che devono essere rotte con i denti e lasciate assorbire. Effetto in **1-2 min** e dura **20-30 min**: trattamento di elezione nell'attacco acuto di angina. Può causare ipotensione con tachicardia riflessa, quindi meglio assumerla in posizione seduta. Utilizzata anche la somministrazione tramite spray. Per la profilassi degli attacchi deve essere somministrata in forma retard, anche per os.

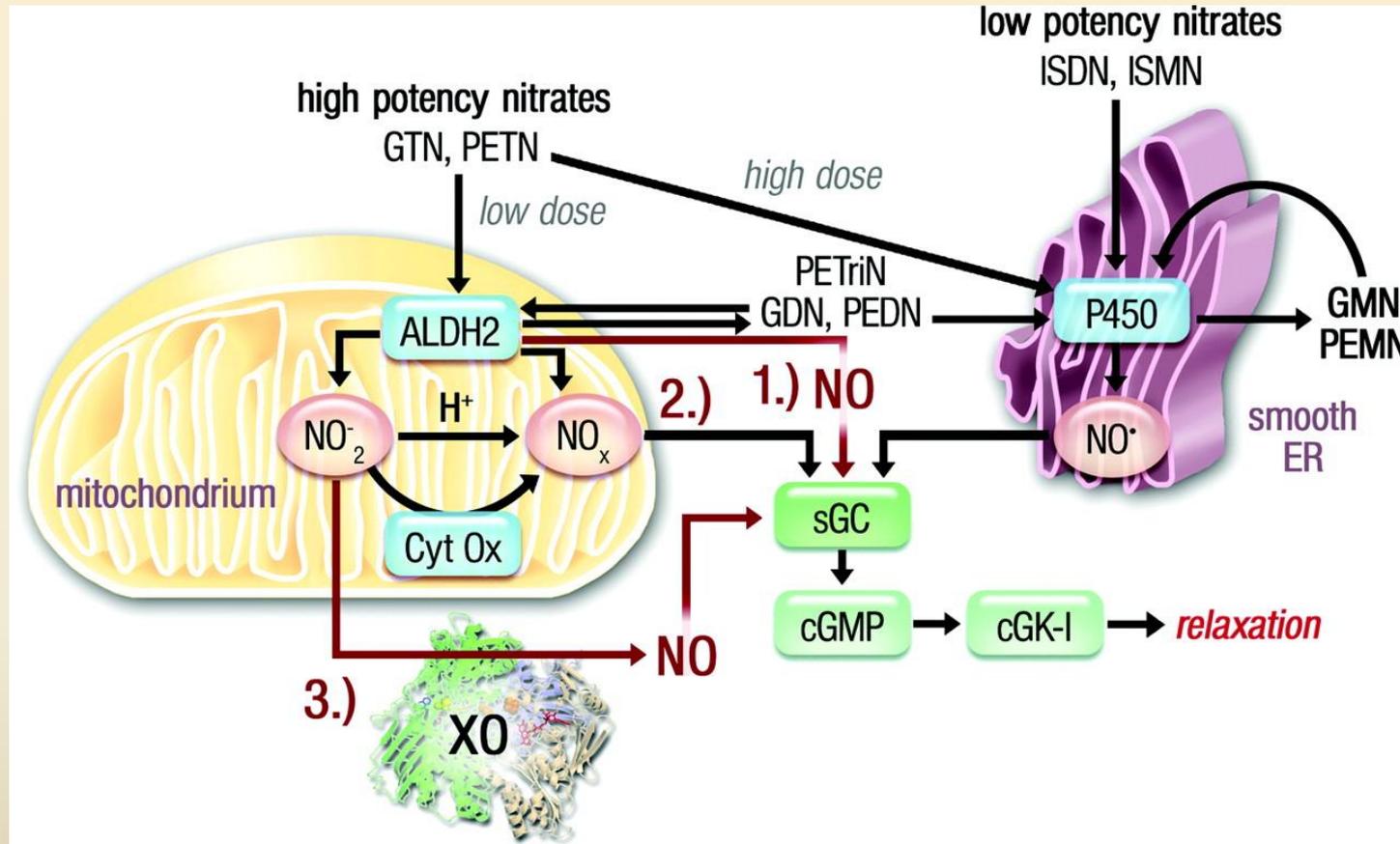
Isosorbide dinitrato. Somministrato in forma di preparazione sublinguale che non deve essere frantumata con i denti e ha effetto in **5-10 min** e dura **1-2 ore**. Può essere somministrato per os, ma a dosi più alte.

5-isosorbide mononitrato. E' presente in varie formulazioni retard da assumere per os.

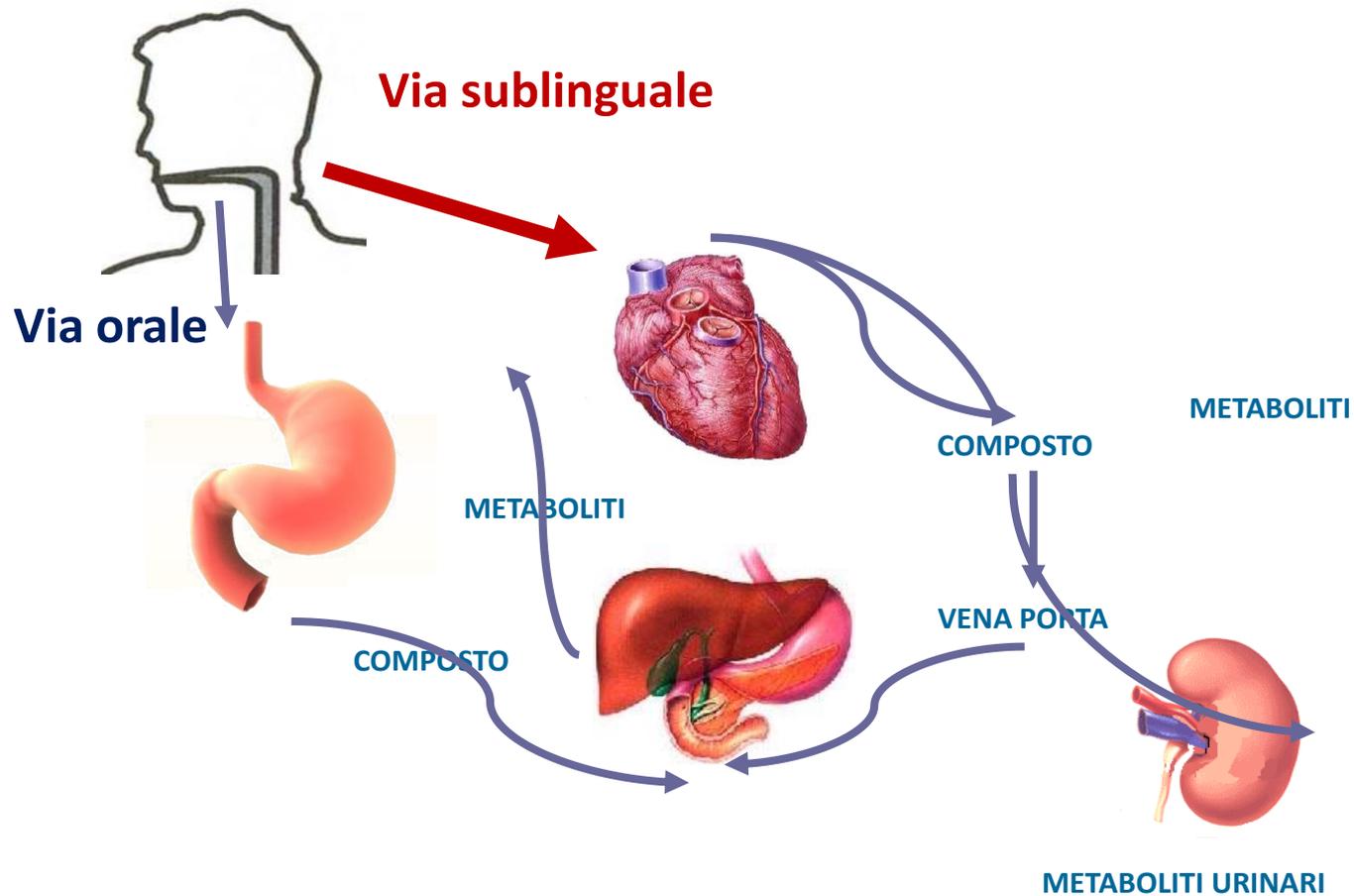
Sono disponibili preparazioni per la somministrazione per via transcutanea, sotto forma di cerotti (da mettere al mattino e togliere la sera). Il farmaco penetra bene attraverso la cute intatta e arriva direttamente nella circolazione sistemica evitando il fegato. Induce rapida **tolleranza**.

La durata d'azione è influenzata dal metabolismo

BIOTRASFORMAZIONE - FORMAZIONE DI METABOLITI ATTIVI E INATTIVI



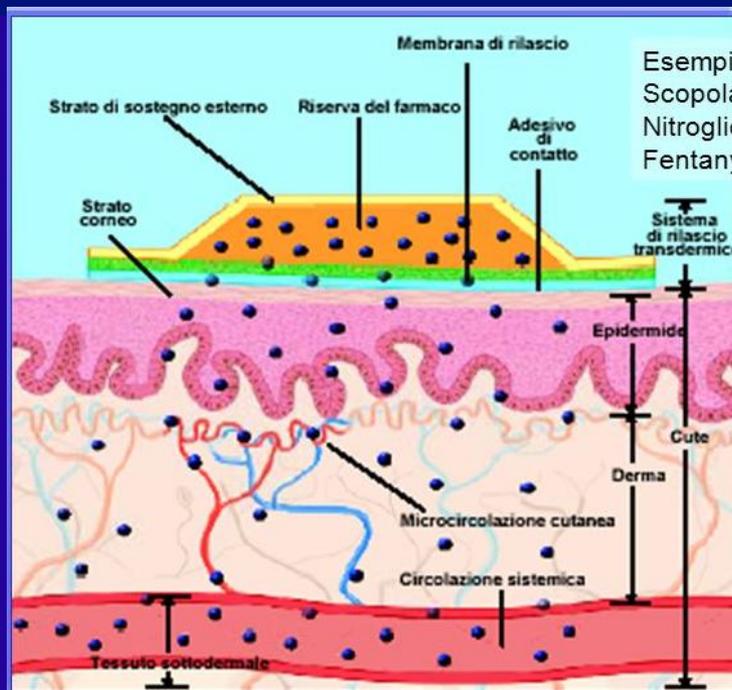
DISTRIBUZIONE DEI NITRODERIVATI SOMMINISTRATI PER VIA ORALE O SUBLINGUALE



L'intensa biotrasformazione dei nitroderivati a livello epatico spiega la ridotta biodisponibilità di questi farmaci dopo somministrazione orale.

La via sublinguale consente le azioni del nitroderivato sulla muscolatura liscia coronarica e vasale periferica prima dell'inattivazione epatica

La **nitroglicerina sublinguale** è uno dei farmaci più efficaci nell'alleviare i sintomi dell'angina, ma il suo effetto dura solo 20-30 minuti; la compressa da 300 µg è spesso indicata quando la nitroglicerina è somministrata per la prima volta. L'aerosol spray costituisce un metodo alternativo per alleviare rapidamente i sintomi nei pazienti che hanno difficoltà ad assumere la preparazione sublinguale. La durata d'azione può essere prolungata con preparazioni a rilascio controllato e transdermico.



Esempi:

Scopolamina come anticinetosico

Nitroglicerina per trattamento angina pectoris

Fentanyl per il dolore grave oncologico

L'**isosorbide isosorbide dinitrato** è attiva nella forma sublinguale ed è una preparazione più stabile per chi ha necessità di assumere nitrati solo saltuariamente. E' anche efficace per bocca come profilassi; sebbene il suo effetto si manifesti più lentamente, può persistere per alcune ore. Le preparazioni a rilascio controllato hanno una durata d'azione fino a 12 ore. L'attività dell'isosorbide dinitrato può dipendere dalla produzione di metaboliti attivi, il più importante dei quali è l'isosorbide mononitrato. Anche l'**isosorbide mononitrato** è autorizzata per la profilassi dell'angina; sono disponibili preparazioni a rilascio controllato (per una sola somministrazione al giorno). La nitroglicerina o l'isosorbide dinitrato possono essere provate anche per iniezione endovenosa, quando la forma sublinguale è inefficace, nei pazienti in cui il dolore toracico è dovuto a infarto miocardico o a ischemia grave. Le iniezioni endovenose sono utili anche nel trattamento dell'insufficienza ventricolare sinistra acuta.

CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE DI ALCUNI NITRODERIVATI

VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DOSE	INIZIO AZIONE	DURATA D'AZIONE
<i>Sublinguale</i> Nitroglicerina Isosorbide dinitrato	0.3-0.6 mg 5 mg	2-5 min 5-15 min	10-30 min 1-2 ore
<i>Spray</i> di nitroglicerina	0.4 mg	2-5 min	10-30 min
<i>Orale</i> Isosorbide dinitrato Isosorbide 5-mononitrato Isosorbide 5-mononitrato (SR)	20-40 mg 20-40 mg 50-80 mg	30 min 30 min 30 min	2-6 ore 2-6 ore 6-12 ore
<i>Transdermica (cerotto)</i> Nitroglicerina Isosorbide dinitrato	5-40 mg	30 min	4-(24) ore

TOLLERANZA

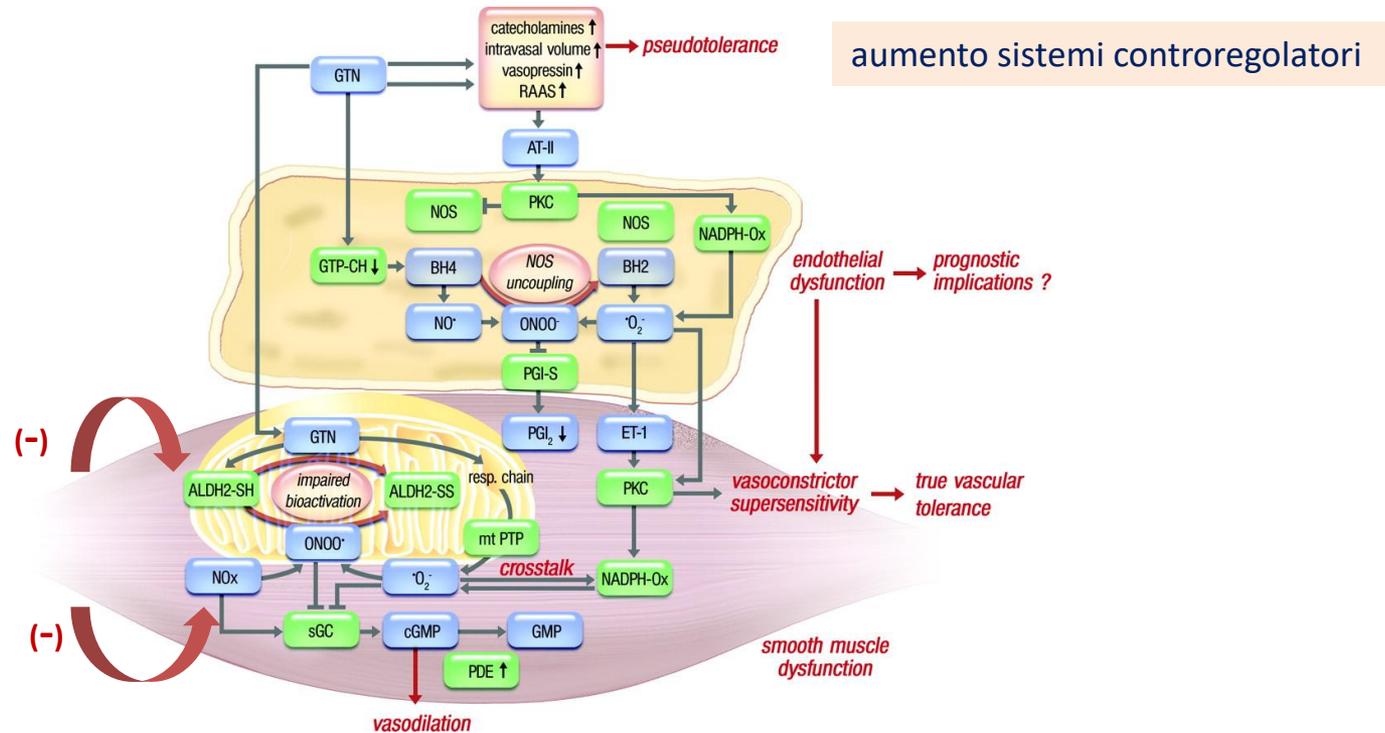
- ✓ Quando vengono impiegati i nitrati a lunga durata d'azione, e ad elevato dosaggio e il tasso plasmatico rimane costante, i nitroderivati perdono di efficacia.
- ✓ Si verifica con tutti i nitroderivati ed è dose-dipendente; regredisce dopo sospensione del trattamento per almeno 24h.
- ✓ Si può ridurre significativamente adottando un schema terapeutico intermittente (intervallo di 8-12 ore senza nitrati) e riducendo i dosaggi a quelli minimi efficaci.

Effetti collaterali:

- ✓ Ipotensione posturale con tachicardia riflessa
- ✓ Mal di testa (cefalea pulsante da nitrati), confusione mentale
- ✓ Nausea
- ✓ Irrequietezza

TOLLERANZA AI NITRODERIVATI

- Perdita dell'effetto emodinamico ed antianginoso durante terapia prolungata
- Tolleranza vera (farmacocinetica) e pseudo-tolleranza (aumento sistemi controregolatori)
- Di origine multi-fattoriale (deplezione di gruppi -SH, ormonale, desensibilizzazione della sGC, della ALDH2, ..)



- Presente con tutti i nitroderivati e dose-dipendente; non con sodio nitroprussiato
- Peggiora alla sospensione (“zero hour effect”) ma regredisce dopo sospensione da almeno 24h.

NITROPRUSSIATO

Metabolismo a NO (*isoenzimi diversi rispetto a nitroglicerina*)

- dilatazione sia arteriolare che venosa
- riduzione precarico
- riduzione resistenze periferiche
- in soggetto normale: riduzione gittata
- in soggetto scompensato: aumento gittata
- riduzione consumo O_2
- modesto aumento frequenza cardiaca

ANTIANGINOSI E VASODILATATORI

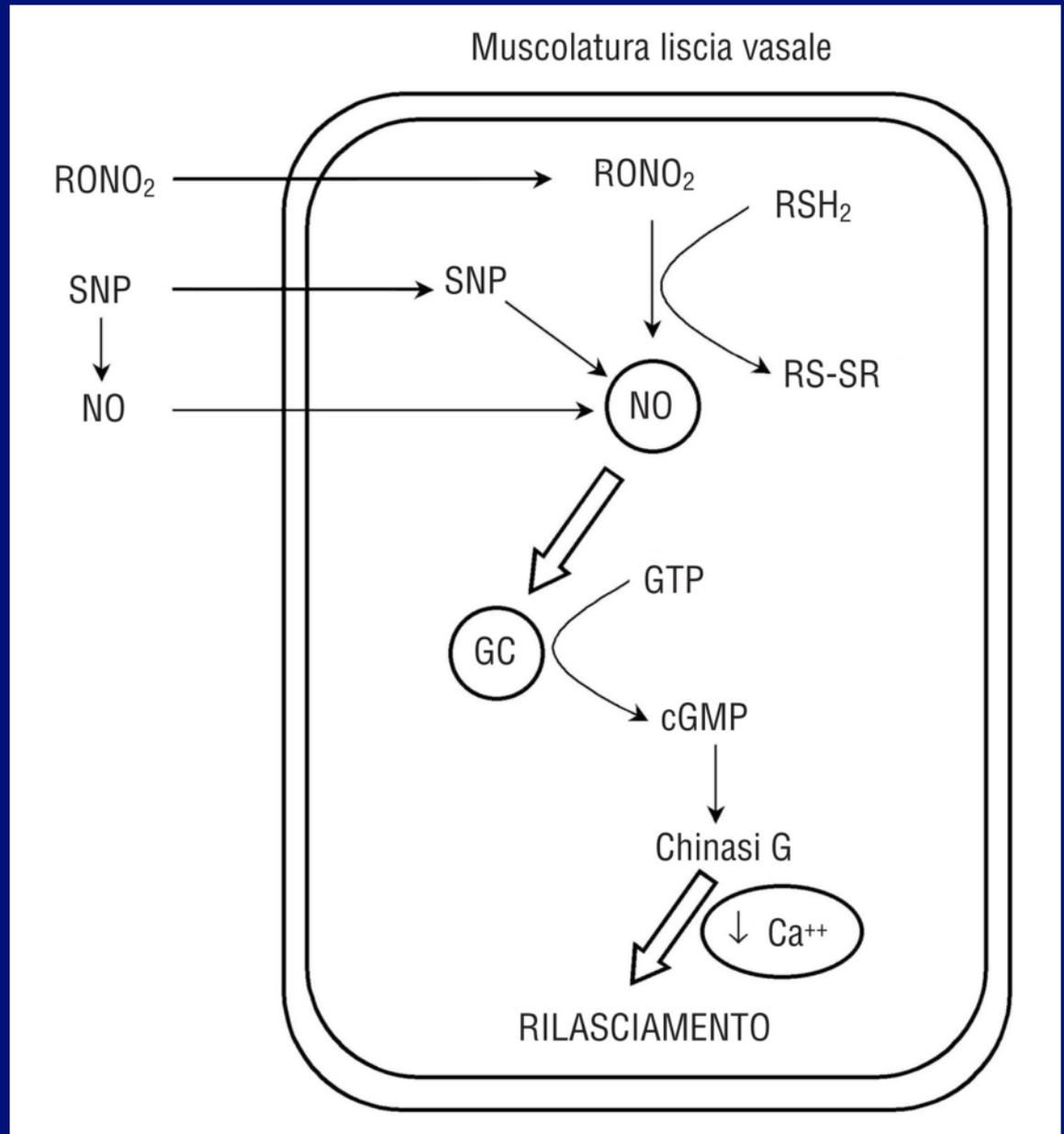
Il **Nitroprussiato di Sodio** ha effetti solo a livello vascolare e l'azione è svolta dall'ossido di azoto NO, potente vasodilatatore che si libera per degradazione della molecola di partenza: questo agisce attivando la guanilato ciclastasi solubile che a sua volta induce vasodilatazione.



- Dilata sia le arteriole di resistenza che le vene, ottenendo sia la diminuzione della resistenza venosa periferica, che della pressione venosa di riempimento ( ipotensione ortostatica).
- Stabilizza la gittata (aumenta per diminuzione della pressione sistemica, ma diminuisce per diminuzione della resistenza venosa secondaria alla dilatazione venosa).
- Lieve diminuzione del consumo di ossigeno
- E' molto instabile (preparazione al momento e protezione dalla luce) producendo cianuro per idrolisi. L'emivita è di pochi minuti (latenza di circa 30 secondi, effetto massimo di 2 minuti).
- Accumulo di ioni CN (debolezza, nausea, anoressia, disorientamento e sintomi psicotici, inibizione della funzione tiroidea): il fattore limitante del metabolismo degli ioni cianuro è la scarsità di solfato che serve a metabolizzarlo a Tiocianato (necessità di dare anche solfato di sodio).

Meccanismo di azione

Il sodio nitroprussiato (SNP), a differenza dei nitroderivati organici (RONO_2), non richiede attivazione da donatori di gruppi $\text{SH}(\text{RSH}_2)$ per liberare NO .



VASODILATATORI ATTIVI PER VIA PARENTERALE

(nelle emergenze ipertensive e nei casi di scompenso cardiaco grave)

NITROPRUSSIATO DI SODIO

E' un vasodilatatore arterioso e venoso

L'effetto terapeutico è dovuto all'azione di NO

aumento di cGMP

attivazione di una kinasi cGMP-dipendente

chiusura di canali al Ca⁺⁺

**rilassamento della muscolatura
liscia**



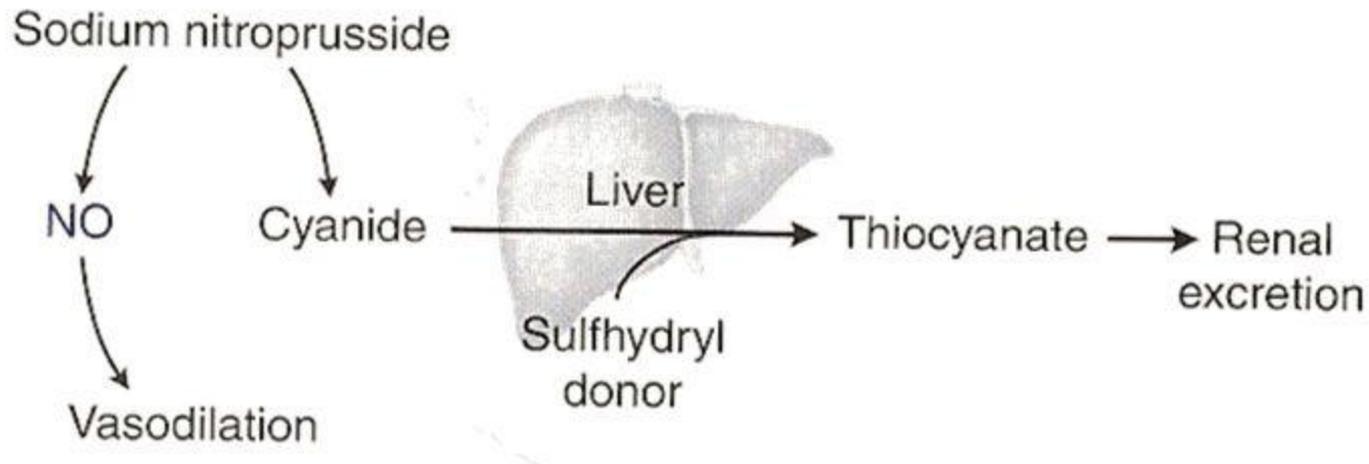
SODIO NITROPRUSSIATO

Il NITROPRUSSIATO DI SODIO è un vasodilatatore MISTO (arterioso e venoso) impiegato preminentemente nelle emergenze ipertensive, nell'ipotensione controllata in chirurgia, in caso di aneurisma dissecante dell'aorta in associazione con beta-bloccanti. E' dotato di elevata efficacia e rapidità d'azione, e gli effetti possono essere velocemente modulati.

Importanti possono essere gli effetti collaterali derivanti da una modificata cinetica di biotrasformazione.

- **RAPIDAMENTE METABOLIZZATO IN CIANURO E NO.**
- **TOSSICITA' DA CIANURO RARA PER RAPIDO METABOLISMO EPATICO IN TIOCIANATO.**

- In caso di accumulo, il **cianuro** determina acidosi lattica che deve essere trattata con somministrazione di idrossicobalamina (chela il cianuro con formazione di cianocobalamina)
- In caso di accumulo di **tiocianato** si manifestano anoressia, nausea, affaticabilità, disorientamento, psicosi, ipotiroidismo



INDICAZIONI ALLA TERAPIA CON NITRODERIVATI

- **ANGINA PECTORIS**

 - Angina da sforzo stabile

 - Angina mista

 - Angina instabile

 - Angina variante (vasospastica)

- **INFARTO MIOCARDICO**

 - Controllo del dolore toracico ischemico

 - Riduzione di valori pressori elevati

 - Tattamento dell'edema polmonare o dello scompenso cardiaco congestizio

 - Precoce somministrazione dopo infarto anteriore)

- **TRATTAMENTO ACUTO DI IPERTENSIONE SEVERA (e.v.)**

- **CONTROLLO PRESSORIO IN ANESTESIA GENERALE**

- **SPASMO ESOFAGEO**

- *IPERTENSIONE POLMONARE*

- *IPERTENSIONE PORTALE NEI CIRROTICI*

EFFETTI INDESIDERATI DEI NITRODERIVATI

- **CEFALEA** *per vasodilatazione delle arterie meningeae*
- **ARROSSAMENTO (flushing)** *soprattutto a carico dei vasi del collo e del viso*
- **IIPOTENSIONE**
 - *talvolta con reazione vaso- vagale*
 - *severa, prolungata (> 24 ore) e potenzialmente pericolosa in associazione con il sildenafil (controindicazione assoluta)*
- **IPOSSIEMIA** *(dopo dosi elevate)*
 - *Mancata vasocostrizione in aree con ipossia alveolare*
- **METAEMOGLOBINEMIA** *(molto rara)*

EFFETTI BENEFICI E DANNOSI DEI NITRATI NEL TRATTAMENTO DELL'ANGINA

EFFETTI BENEFICI	RISULTATO
↓ Pressione arteriosa	↓ Richiesta ossigeno
Vasodilatazione coronarie epicardiche	Scomparsa spasma arterioso coronarico
↑ flusso collaterale	Migliorata perfusione del miocardio ischemico
EFFETTI DANNOSI	RISULTATO
Tachicardia riflessa	↑ Richiesta ossigeno
↑ Contrattilità riflessa	
↓ Tempo di perfusione diastolica indotto dalla tachicardia	↓ Perfusione miocardica

Tabella 12-2. Effetti benefici ed effetti dannosi dei nitrati nel trattamento dell'angina

Effetto	Risultato
Potenziali effetti benefici	
Riduzione volume ventricolare	Diminuzione delle richieste miocardiche di ossigeno
Riduzione pressione arteriosa	
Riduzione tempo di eiezione	
Vasodilatazione delle arterie coronariche epicardiche	Scomparsa dello spasmo arterioso coronarico
Aumento flusso collaterale	Migliorata perfusione del miocardio ischemico
Diminuzione pressione diastolica del ventricolo sinistro	Migliorata perfusione subendocardica
Potenziali effetti dannosi	
Tachicardia riflessa	Aumento delle richieste miocardiche di ossigeno
Aumento riflesso della contrattilità	
Riduzione del tempo di perfusione diastolica indotta dalla tachicardia	Diminuzione della perfusione miocardica

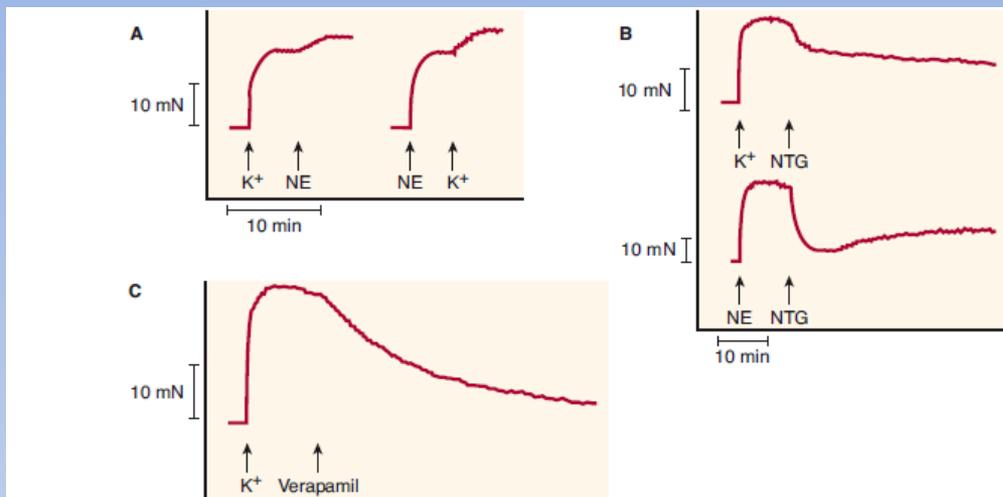


Figura 12-4. Effetti di farmaci vasodilatatori sulle contrazioni di segmenti venosi umani studiati *in vitro*. In A sono raffigurate le contrazioni indotte da 2 agenti vasocostrittori, noradrenalina (NE) e potassio (K⁺). In B è raffigurato il rilassamento indotto da 4 μmol/L di nitroglicerina (NTG). Il rilassamento è immediato. In C il rilassamento è indotto da verapamil, 2,2 μmol/L. Il rilassamento è più lento, ma più duraturo. (Modificata e riprodotta, previo consenso, da Mikkelsen E., Andersson KE, Bengtsson B.: Effects of verapamil and nitroglycerin on contractile responses to potassium and noradrenaline in isolated human peripheral veins. *Acta Pharmacol Toxicol* 1978; 42:14)

Tabella 12-3. Nitrati e nitriti nel trattamento dell'angina

Farmaco	Dose	Durata di azione
“A breve durata di azione”		
Nitroglicerina, per via sublinguale	0,15-1,2 mg	10-30 minuti
Isosorbide dinitrato per via sublinguale	2,5-5 mg	10-60 minuti
Nitrito di amile per via inalatoria	0,18-0,3 mL	3-5 minuti
“A lunga durata di azione”		
Nitroglicerina per via orale, a lento rilascio	6,5-13 mg ogni 6-8 ore	6-8 ore
Nitroglicerina, unguento al 2%, transdermico	4-5 cm ogni 4 ore	3-6 ore
Nitroglicerina, a lento rilascio, per assorbimento attraverso la mucosa della bocca	1-2 mg ogni 4 ore	3-6 ore
Nitroglicerina, a lento rilascio per via transdermica	10-25 mg ogni 24 ore (1 cerotto/die)	8-10 ore
Isosorbide dinitrato sublinguale	2,5-10 mg ogni 2 ore	1,5-2 ore
Isosorbide dinitrato, per via orale	10-60 mg ogni 4-6 ore	4-6 ore
Isosorbide dinitrato, masticabile	5-10 mg ogni 2-4 ore	2-3 ore
Isosorbide mononitrato per via orale	20 mg ogni 12 ore	6-10 ore

CALCIO-ANTAGONISTI

Farmaci utilizzati clinicamente per il trattamento di patologie cardiovascolari

- **Ipertensione essenziale**
- Aritmie cardiache
- Angina pectoris

Efficaci inoltre per:

- Disturbi vascolari periferici
- Emicrania
- Deficit neurologici da ischemia
- Epilessie



I bloccanti del canale del calcio o **calcioantagonisti** hanno come bersaglio il canale del calcio tipo L (voltage-dipendente) e precisamente la subunità α -1c, che rappresenta la porzione che forma il poro attraverso cui gli ioni Ca^{++} entrano dall'esterno all'interno della cellula durante il potenziale d'azione.

I canali del calcio tipo L sono funzionalmente espressi in molti tessuti e tipi cellulari, in particolare nelle cellule muscolari cardiache e tipi cellulari.

Il blocco del canale ha come conseguenza un ridotto ingresso di calcio nella cellula e quindi minor rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmico e ridotta attivazione del complesso acto-miosinico, quindi si hanno rilasciamento della muscolatura liscia vasale ed effetto inotropo negativo a livello cardiaco.

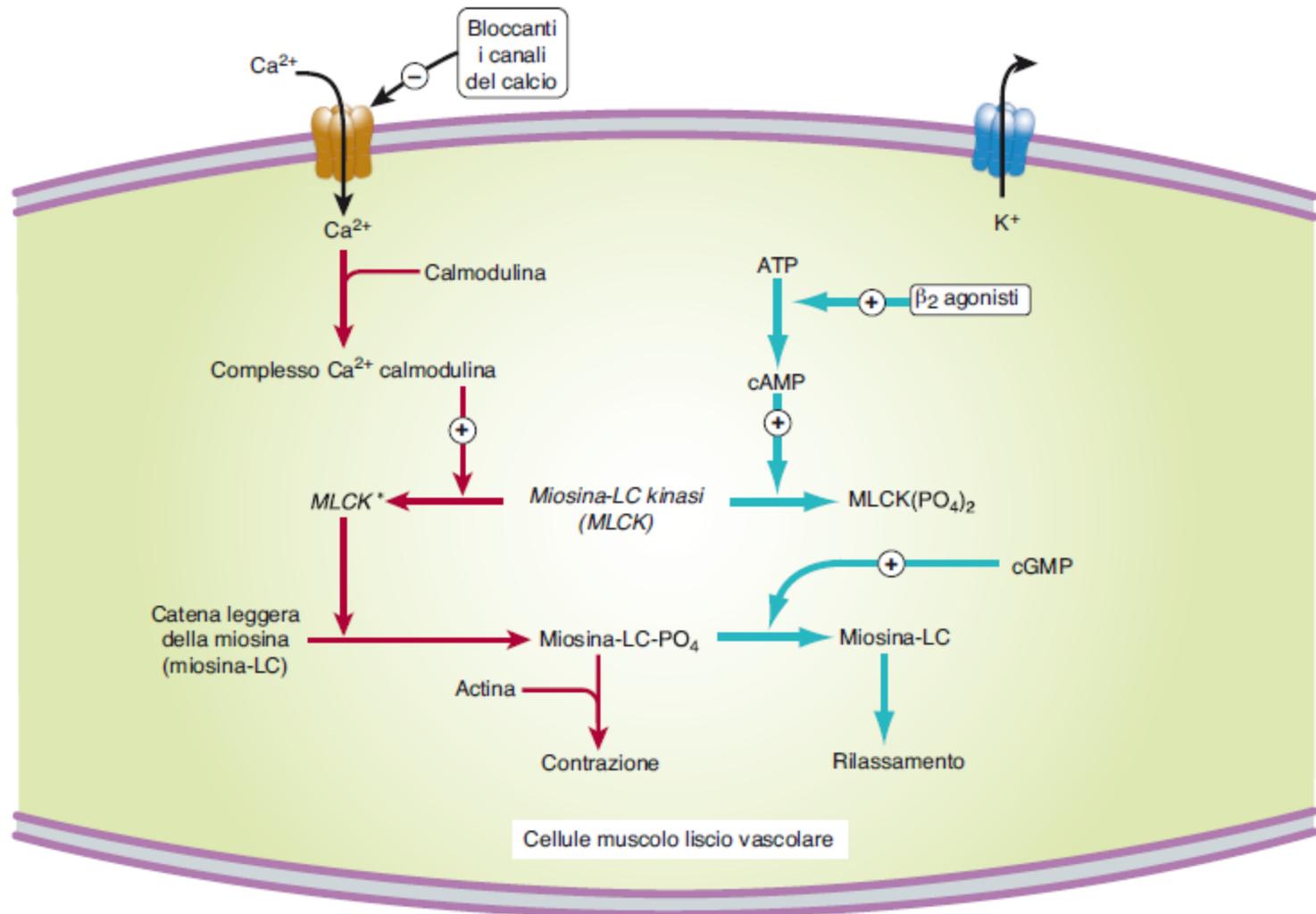
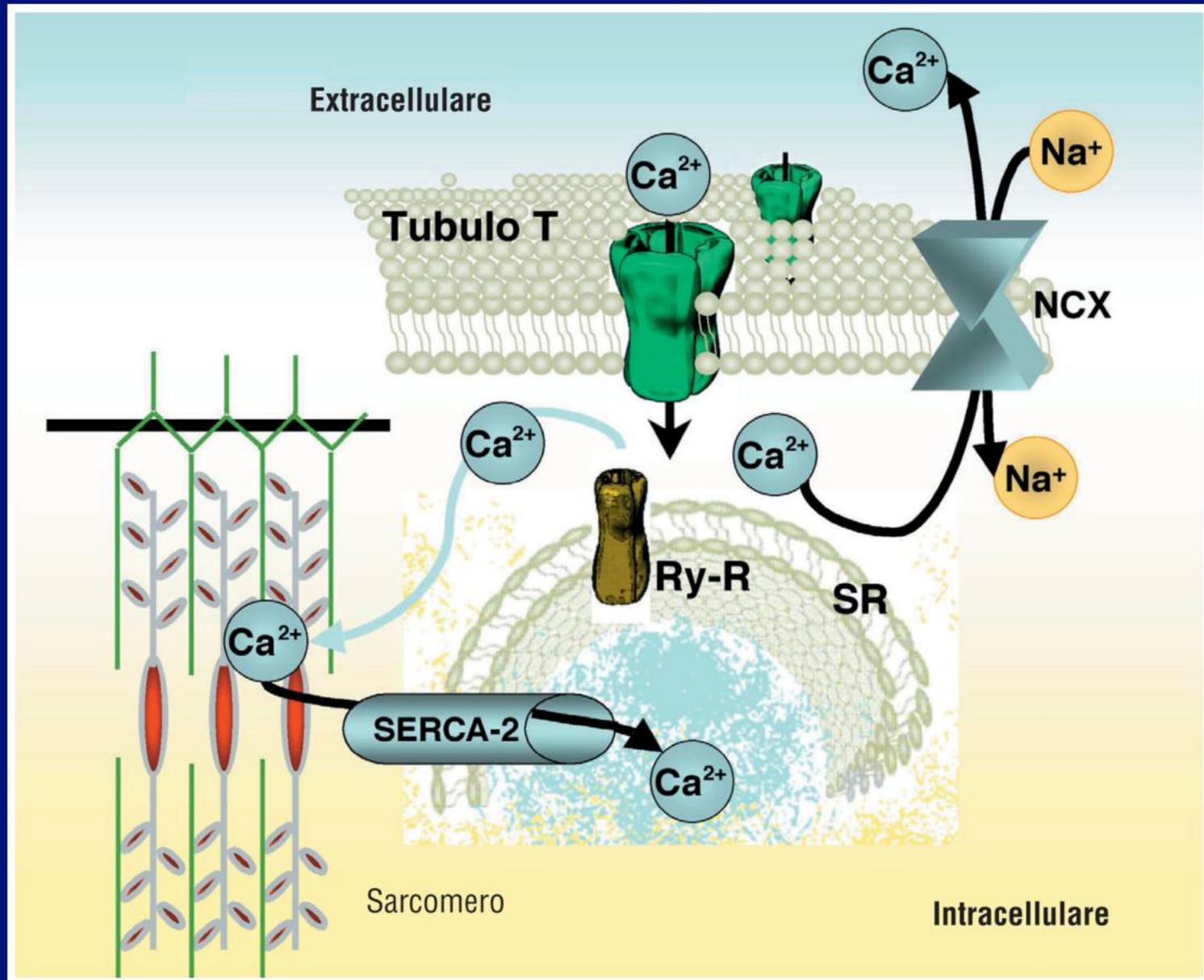
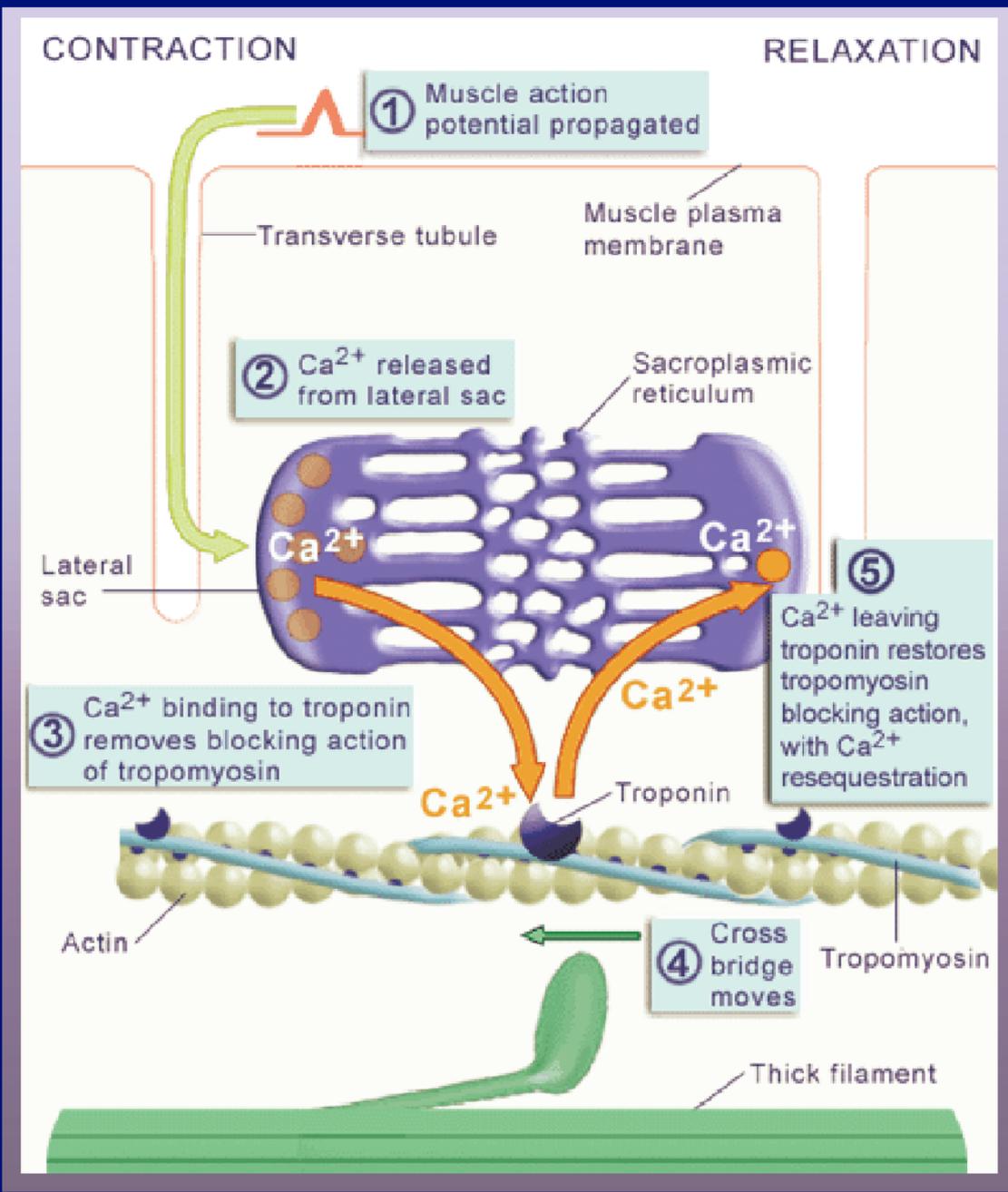


Figura 12-1. Controllo della contrazione della muscolatura liscia e sito di azione dei farmaci bloccanti i canali del calcio. La contrazione è innescata dall'afflusso di calcio attraverso i canali transmembrana del calcio (che può essere bloccato dai bloccanti tali canali). Il calcio si lega con la calmodulina per formare un complesso che converte la chinasi della miosina a catena leggera nella sua forma attiva (MLCK^*). Quest'ultima provoca la fosforilazione delle catene leggere della miosina e di conseguenza l'attivazione dell'interazione actino-miosinica. Altre proteine, calponina e caldesmon (non indicate), inibiscono l'attività ATPasica della miosina durante il rilassamento della muscolatura liscia. L'interazione con il complesso Ca^{2+} -calmodulina riduce l'interazione della miosina durante il ciclo di contrazione. I β_2 -agonisti (e altre sostanze che aumentano il cAMP) possono causare rilassamento della muscolatura liscia accelerando l'inattivazione della MLCK (*frecche spesse*) e facilitando l'espulsione di calcio dalla cellula (non riportata in figura).

Meccanismi di controllo della concentrazione dello ione calcio nel citoplasma.



ANTIANGINOSI E VASODILATATORI

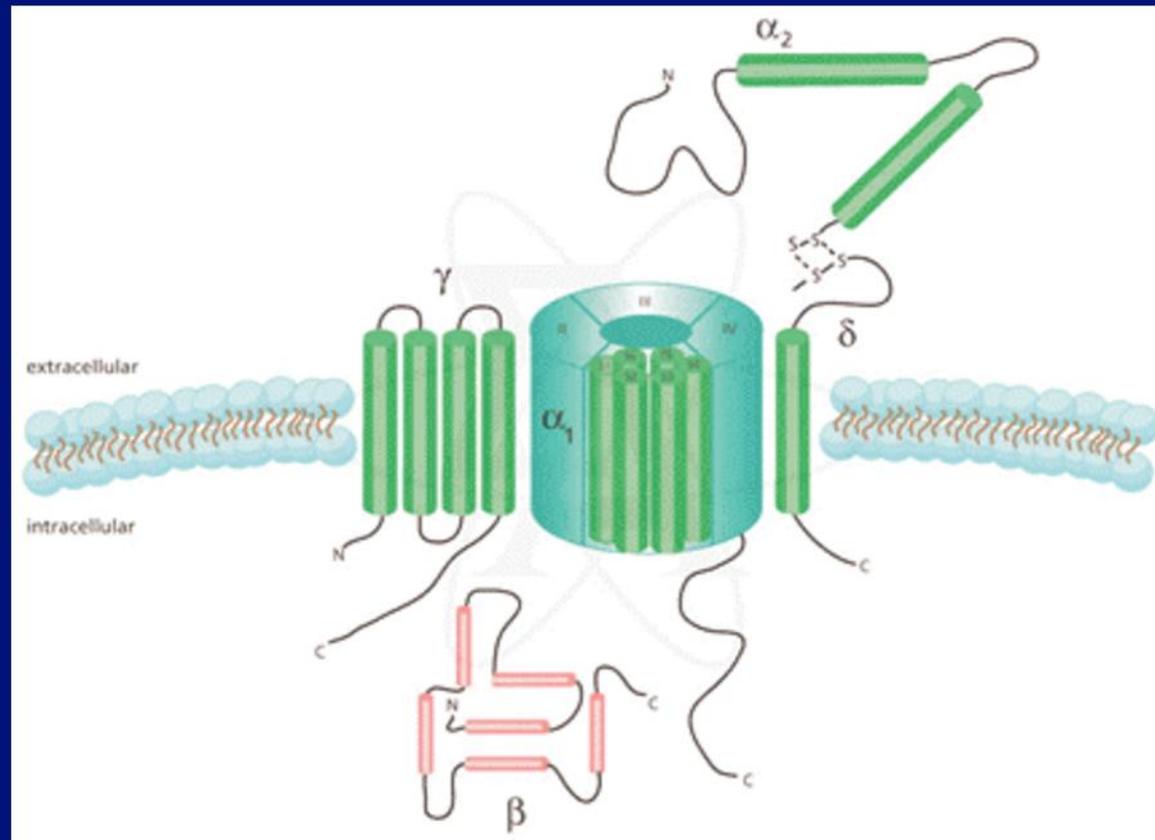


ANTIANGINOSI E VASODILATATORI

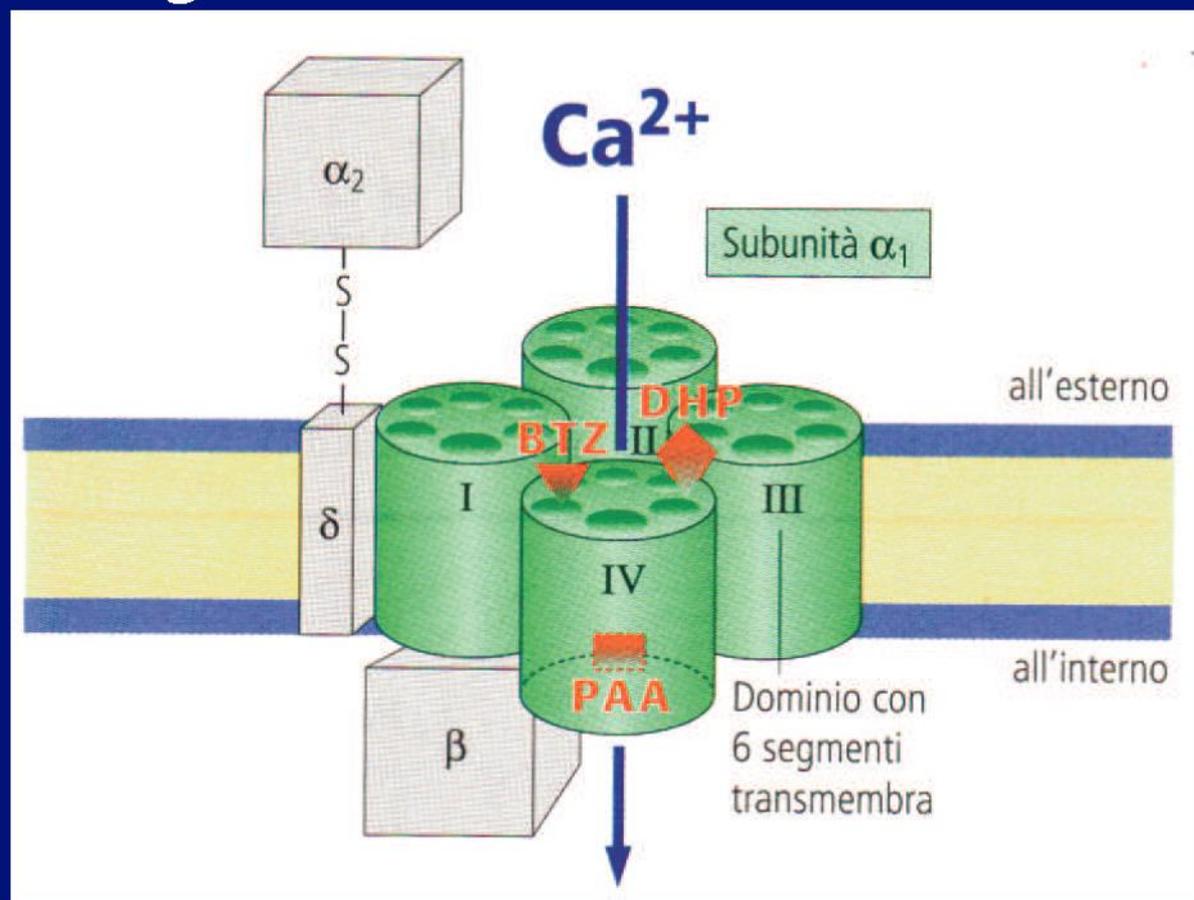
Ca^{2+}  Contrazione miociti cardiaci e vasali



Legame alla subunità α_1 (poro), canale L



Canale del Calcio di tipo L e siti di legame per i calcio-antagonisti



DHP: sito di legame delle diidropiridine

BTZ: sito di legame delle benzotiazepine (diltiazem)

PAA: sito di legame delle fenilalchilamine (verapamil)

ANTIANGINOSI E VASODILATATORI

Diidropiridine (nifedipina, amlodipina, felodipina):
sono più attive a livello della muscolatura liscia
vascolare

Sostanze cationico-amfifiliche:

Benzotiazepine (diltiazem): hanno selettività
intermedia, cardiaca e vascolare

Fenilalchilamine (verapamil, gallopamil): sono più
attive a livello cardiaco

Tabella 12-5. Farmacocinetica di alcuni farmaci bloccanti i canali del calcio

Farmaco	Biodisponibilità orale %	Emivita plasmatica (ore)	Indicazioni	Dosi*
Diidropiridine				
Amlodipina	65-90	30-50	Angina, ipertensione	5-10 mg <i>per os</i> una volta al dì
Felodipina	15-20	11-16	Ipertensione, fenomeno di Raynaud	5-10 mg <i>per os</i> una volta al dì
Isradipina	15-25	8	Ipertensione	2,5-10 mg <i>per os</i> due volte al dì
Nicardipina	35	2-4	Angina, ipertensione	20-40 mg <i>per os</i> ogni 8 ore
Nifedipina	45-70	4	Angina, ipertensione, fenomeno di Raynaud	3-10 µg/kg IV; 20-40 mg <i>per os</i> ogni 8 ore
Nimodipina	13	1-2	Emorragia subaracnoidea	40 mg <i>per os</i> ogni 4 ore
Nisoldipina	<10	6-12	Ipertensione	20-40 mg <i>per os</i> una volta al dì
Nitrendipina	10-30	5-12	Sperimentazione in corso	20 mg <i>per os</i> una o due volte al dì
Altri				
Diltiazem	40-65	3-4	Angina, ipertensione, fenomeno di Raynaud	75-150 µg/kg IV; 30-80 mg <i>per os</i> ogni 6 ore
Verapamil	20-35	6	Angina, ipertensione, aritmia, cefalea	75-150 µg/kg IV; 80-160 mg <i>per os</i> ogni 8 ore

[* Per diversi calcio-antagonisti, e particolarmente quelli con breve emivita e somministrazioni plurime quotidiane, esistono anche preparati ritardo a monosomministrazione quotidiana. Esistono inoltre altri calcio-antagonisti, registrati in Europa, come barnidipina, lacidipina, lercanidipina etc. (N.d.T.).]

Ca²⁺-antagonisti

Si dividono in tre classi:

Difenilalchilamine

Verapamil

Ha prevalenti
effetti sul cuore

Benzotiazepine

Diltiazem

Non sono selettivi:
hanno effetti sul
cuore (ma minori
del *verapamil*) e
sui vasi

Diidropiridine

**Nifedipina (1° generazione)
Felodipina (2° generazione)
Nicardipina (2° generazione)
Amlodipina (3° generazione)**

Selettivi per i vasi

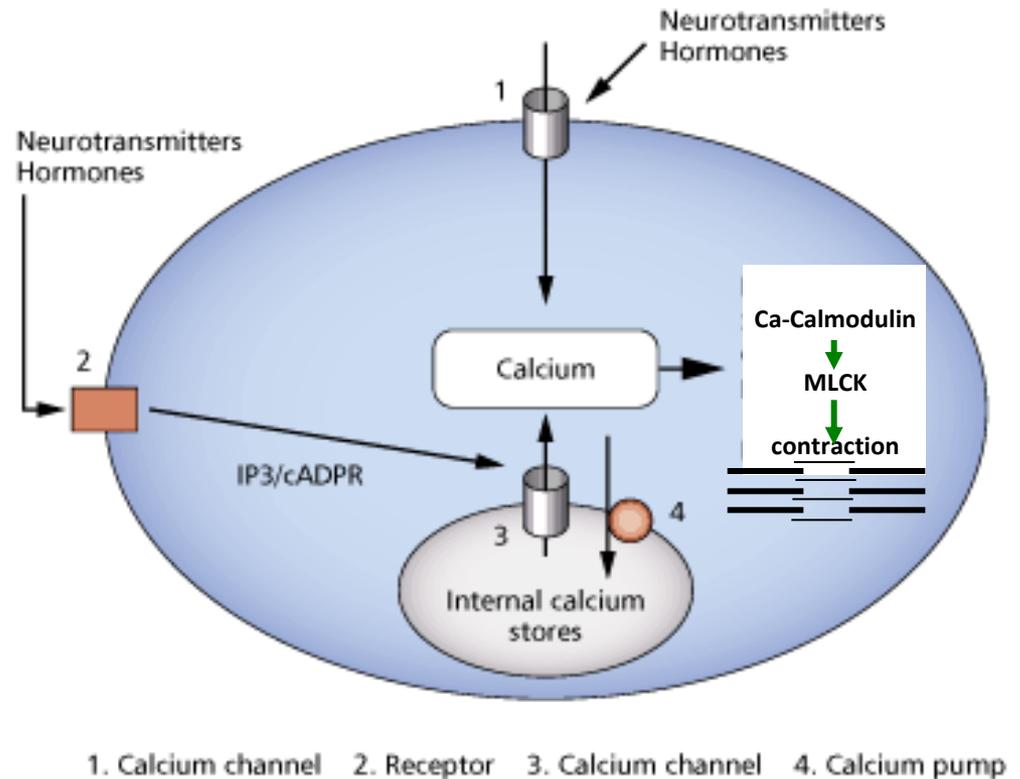
Diminuzione pressione arteriosa

Diminuzione postcarico

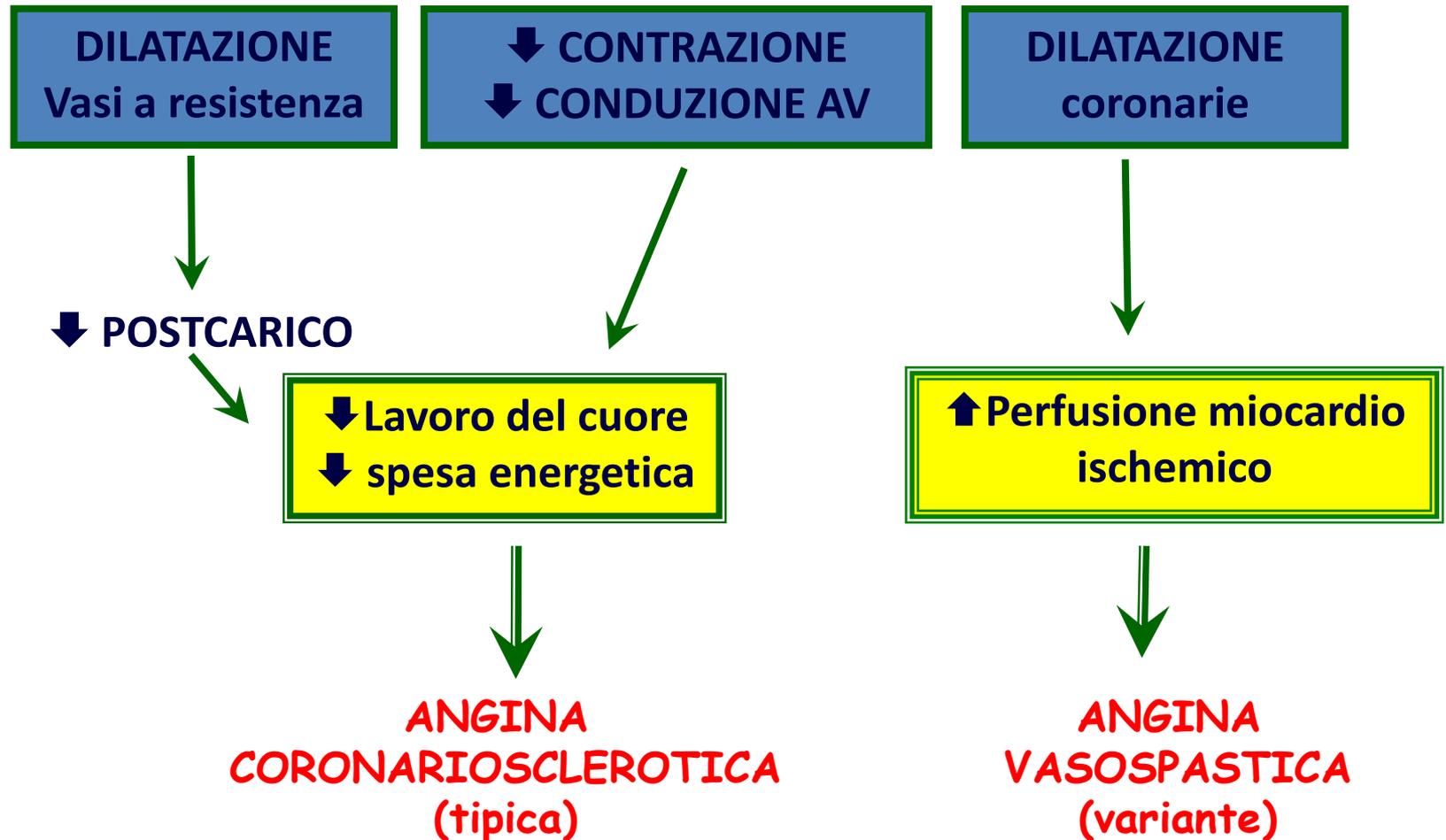
Diminuzione consumo di ossigeno

MECCANISMO DI AZIONE DEI CALCIO-ANTAGONISTI

- La concentrazione intracellulare di Ca^{2+} gioca un ruolo fondamentale per la contrazione del miocardio e per il tono del muscolo liscio dei vasi
- Il Ca^{2+} entra nelle cellule muscolari grazie a canali sensibili alla differenza di potenziale (canali del Ca^{2+} voltaggio dipendenti)
- Nel CUORE questo ingresso innesca la liberazione di Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmatico e dai mitocondri
- I calcio-antagonisti bloccano l'entrata di Ca^{2+} legandosi ai canali di tipo L del muscolo cardiaco e della muscolatura liscia dei vasi coronarici e periferici.

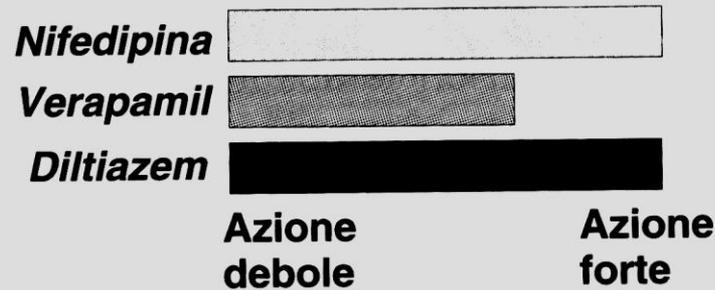


MECCANISMO D'AZIONE NELL'ANGINA

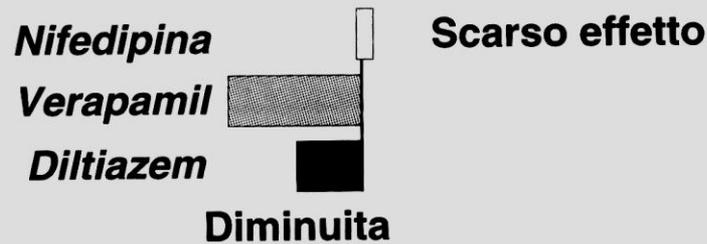


EFFETTO DEI Ca²⁺-ANTAGONISTI SUL CUORE E SUI VASI

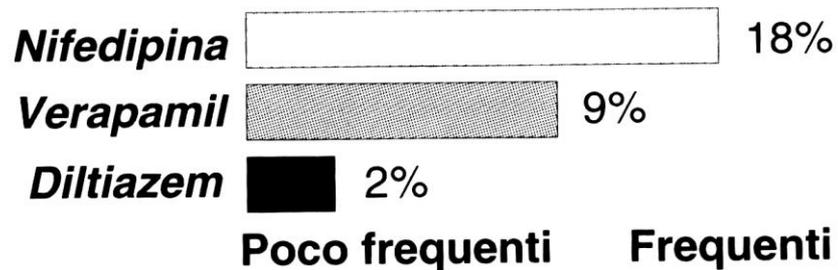
A Dilatazione dei vasi coronarici



B Conduzione AV

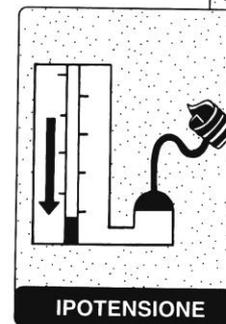
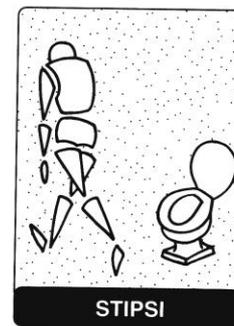


C Frequenza degli effetti avversi



VERAPAMIL: effetto cronotropo e inotropo — ○

NIFEDIPINA: tachicardia riflessa



INDICAZIONI TERAPEUTICHE

BLOCCANTI DEI CANALI DEL CALCIO DISPONIBILI IN COMMERCIO

IPERTENSIONE

Verapamil

Diltiazem

Nifedipina

Felodipina

Isradipina

Amlodipina

Nicardipina

ANGINA

Verapamil

Diltiazem

Nifedipina

Amlodipina

Nicardipina

TACHIARITMIA
SOPRAVENTRICOLARE

Verapamil

Diltiazem

SICURI NELL'ICC
LIEVE-MEDIA

Felodipina

Isradipina

Amlodipina

SICURI CON I
 β -BLOCCANTI

Diltiazem

Nifedipina

Felodipina

Isradipina

Amlodipina

Nicardipina

LEGENDA:

Farmaco

Indicazione approvata

Farmaco

Da usare con cautela

Tabella 12-7. Effetti dei nitrati e della loro associazione con beta bloccanti o calcio-antagonisti nell'*angina pectoris*
 Gli effetti indesiderati sono scritti in corsivo

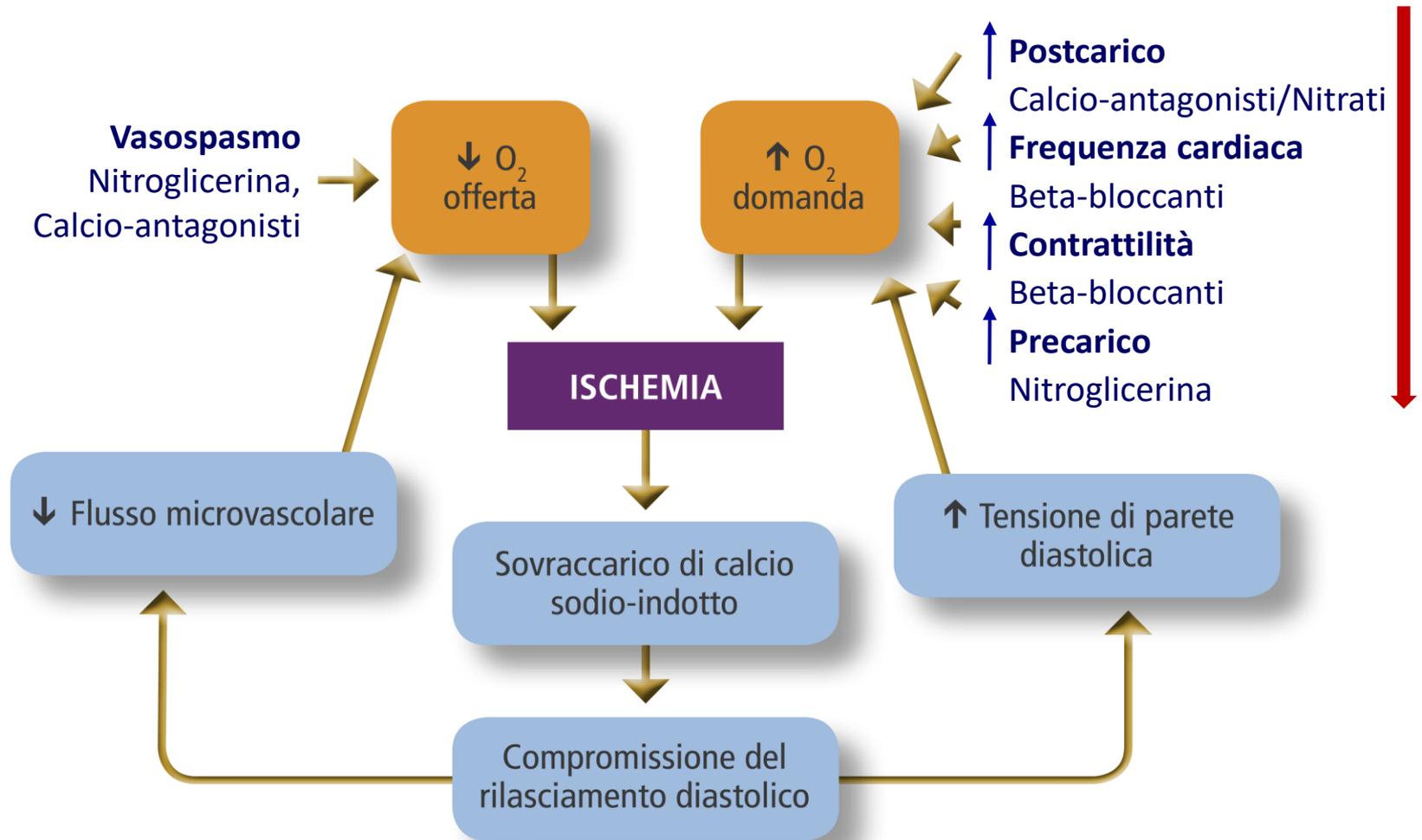
	Nitrati	Beta-bloccanti o calcio antagonisti	Nitrati in associazione con beta-bloccanti o con calcio antagonisti
Frequenza cardiaca	<i>Aumento riflesso¹</i>	Diminuzione	Diminuzione
Pressione arteriosa	Diminuzione	Diminuzione	Diminuzione
Volume telediastolico	Diminuzione	<i>Aumento</i>	Invariato o diminuzione
Contrattilità	<i>Aumento riflesso¹</i>	Diminuzione	Invariato
Tempo di eiezione	Diminuzione ¹	<i>Aumento</i>	Invariato

¹ Riflesso barorecettoriale.

Tabella 12-6. Farmaci o gruppi di farmaci in esame
per l'impiego nell'angina

Modulatore metabolici (ad es. trimetadizina, ranolazina)
 Agenti bradicardizzanti diretti, ad es. ivabradina
 Attivatori dei canali del potassio, ad es. nicorandil
 Inibitori della Rho-chinasi, ad es. fasudil
 Facilitatori della proteinchinasi G, ad es. detanonato
 Sulfoniluree, ad es. glibenclamide
 Tiazolidinedioni
 Inibitori vasopeptidasi
 Donatori di ossido nitrico, ad es. arginina
 Capsaicina
 Amiloride
 (Allopurinolo, N.d.T.)

TERAPIE ANTI-ANGINOSE CONVENZIONALI



Trattamento dell'angina stabile

Trattamento sintomatico e prognostico

- β -bloccanti e Ca^{2+} -antagonisti se gli attacchi sono frequenti, eventualmente associando un β -bloccante con una diidropiridina
- I nitrovasodilatatori (nitroglicerina sublinguale) *ad libitum* nell'attacco acuto
- Basse dosi di ASA riducono il rischio di infarto del 35%.
- Controllo delle dislipidemie
- Eventuale bypass

Trattamento dell'angina instabile

- Necessita interventi d'urgenza per diminuire il rischio di infarto
- Basse dosi di ASA e trattamento anticoagulante con eparina a basso peso molecolare riducono il rischio di infarto del 60% nei 14 giorni successivi all'inizio della terapia.
- β -bloccanti e Ca^{2+} -antagonisti (verapamil, diltiazem)
- Nitrovasodilatatori (nitroglicerina sublinguale o endovenosa)
- Controllo delle dislipidemie

PRINCIPALI CLASSI DI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA

Farmaci anti-anginosi

- Nitroderivati
- Beta-bloccanti
- Calcio-antagonisti

+

Farmaci per il trattamento delle sindromi coronariche acute

- Anti-aggreganti piastrinici
- Fibrinolitici
- Anticoagulanti

Linee guida AHA-ACC per la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica

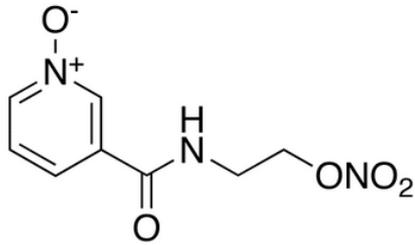
Fumo	Cessazione completa
Pressione arteriosa	<140/90 <130/85 se FR o complicanze d'organo
Controllo lipidico	Colesterolo-LDL<100 mg/dl
Attività fisica	Minimo 30 m' al giorno, 3-4 volte a settimana
Controllo peso	BMI tra 18,5 e 24,9 kg/m ²
Controllo glicidico	HbA1c < 7%
Antiaggreganti	ASA 75-325 mg/die (clopidogrel o warfarin)
ACE-inibitori	Tutti i pazienti post-IMA
Beta-bloccanti	Tutti i pazienti post-IMA

Smith et al., JACC 2001;38:1581

➔ **Farmaci ipolipemizzanti**

➔ **Farmaci ipo/euglicemizzanti**

NICORANDIL



È composto da nicotinamide, che *apre i canali del potassio ATP-dipendenti* e dilata i vasi di resistenza, e da un gruppo NO₂ con *azioni simili* a quelle prodotte dai *nitrati*, in grado di vasodilatare vene e grandi vasi coronarici.

KCO (K Channel Opener)

NITRATE-LIKE

Vasodilatazione piccoli vasi

Arteriole

Vasi coronarici di resistenza

RIDUZIONE POST-CARICO
AUMENTO FLUSSO CORONARICO

Vasodilatazione grandi vasi

Vene e venule

Vasi coronarici epicardici

RIDUZIONE PRE-CARICO
AUMENTO FLUSSO CORONARICO

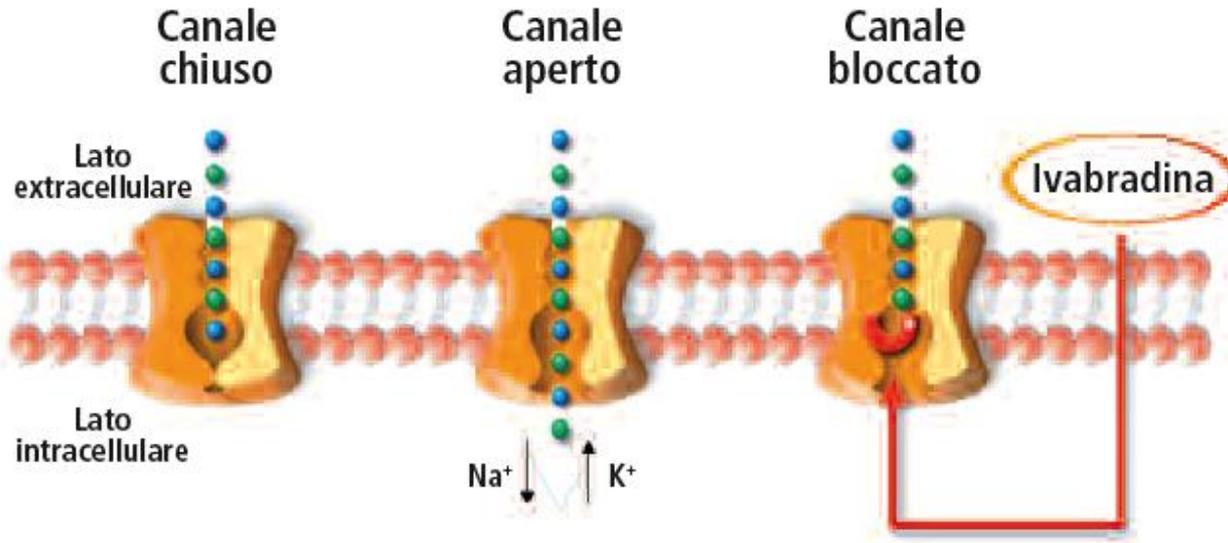
FARMACOCINETICA: Somministrabile per via EV o OS; metabolismo epatico; emivita di 8h.

INDICAZIONI: Viene utilizzato in pazienti sintomatici nonostante l'impiego di altri farmaci, solitamente in attesa di intervento di angioplastica.

EFFETTI INDESIDERATI: Più frequenti la cefalea, le vampate e gli arrossamenti, le vertigini; può aggravare le ulcere gastro-intestinali.

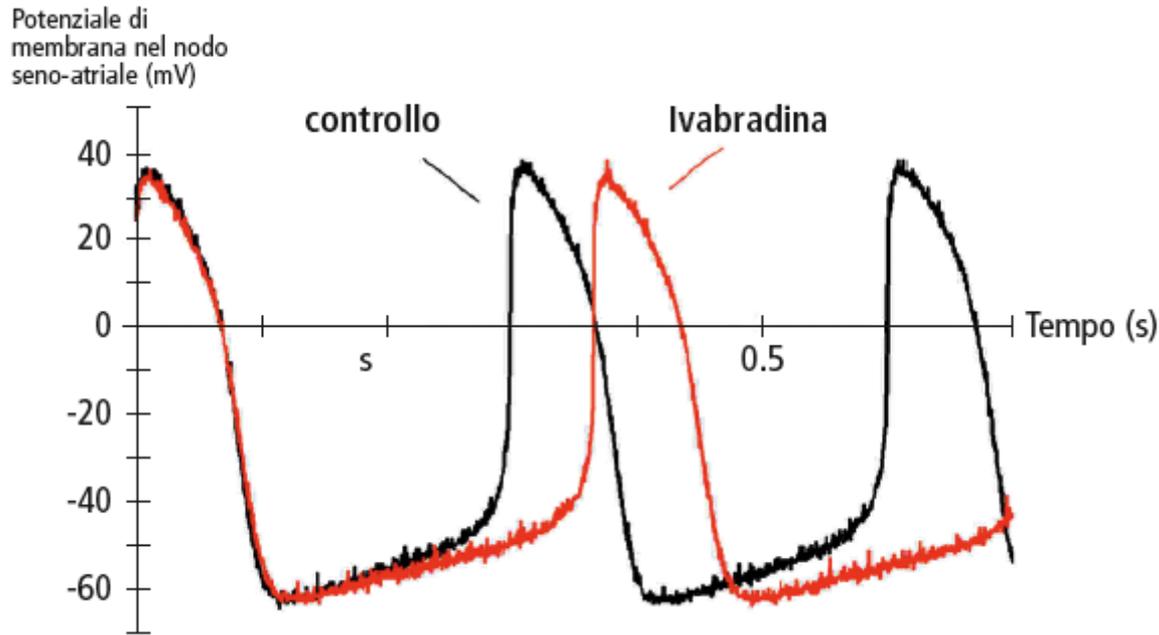
IVABRADINA

Ivabradina è un inibitore specifico e selettivo della “corrente pace-maker” (I_f)



La corrente I_f è stata battezzata **f** per **funny** (buffa) perché è l'unica corrente ionica nel nodo SA che si attiva in fase di iperpolarizzazione, ha la proprietà di generare un ritmo spontaneo di depolarizzazione e controllare la frequenza cardiaca, costituendo quindi il “pacemaker” naturale del cuore.

IVABRADINA



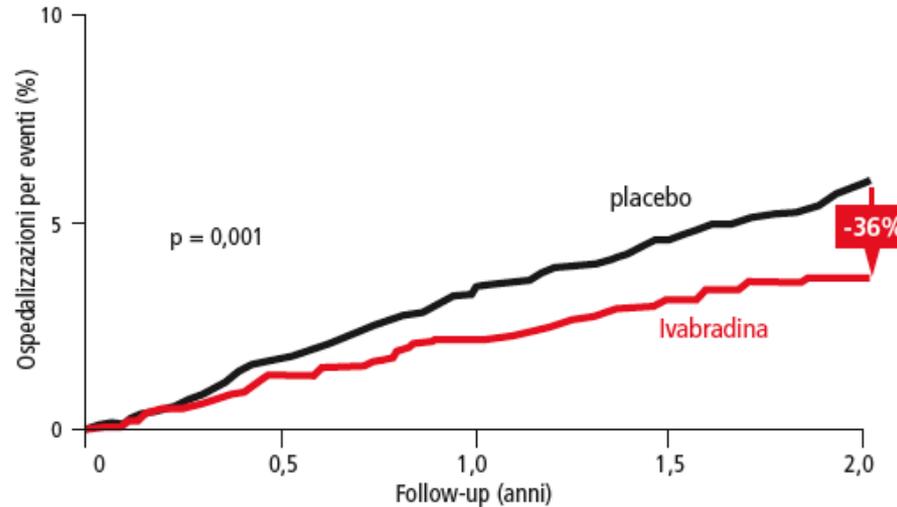
Ivabradina penetra direttamente all'interno del canale I_f , blocca esclusivamente questa corrente e allunga l'intervallo di tempo tra due potenziali d'azione.

Poiché l'apertura dei canali I_f è "frequenza dipendente", il farmaco è efficace solo a frequenze cardiache elevate, evitando così il rischio di bradicardizzazioni eccessive.

L'azione di ivabradina permette di ridurre la frequenza cardiaca ed il consumo di ossigeno senza agire a livello periferico sulla muscolatura liscia vascolare (come i calcio-antagonisti) e senza alterare la contrattilità miocardica né la circolazione coronarica (come i beta-bloccanti)

IVABRADINA

INFARTO DEL MIOCARDIO FATALE E NON FATALE



Numero a rischio					
Gruppo placebo	2693	2548	2347	1493	617
Gruppo ivabradina	2699	2573	2364	1503	632

FARMACOCINETICA: Viene metabolizzata a livello epatico ed eliminata per via renale.

INDICAZIONI: Sembra in grado di ridurre l'incidenza di IMA e la necessità di rivascularizzazione in pazienti con cardiopatia ischemica stabile e funzione ventricolare sinistra ridotta

EFFETTI INDESIDERATI: In genere ben tollerata, può determinare cefalea, bradicardia sinusale e disturbi visivi

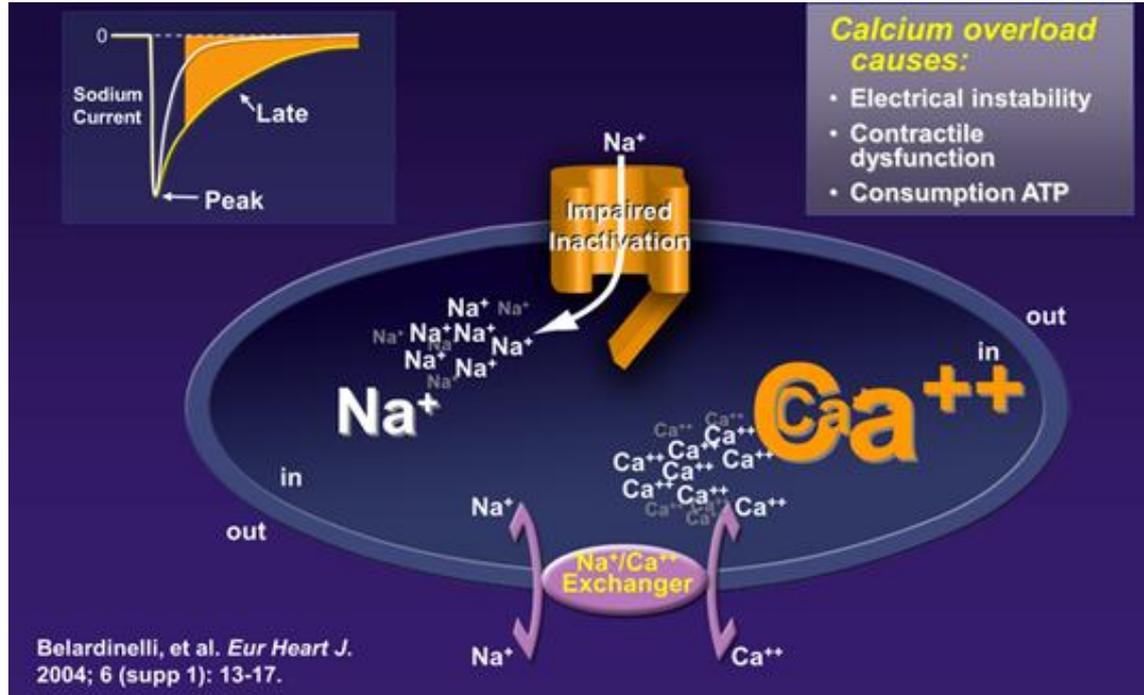
AIFA: Nota Informativa Importante su Procoralan/Corlantor (ivabradina cloridrato) (10/12/2014)

Si ricorda ai medici che:

- Nel trattamento sintomatico dei pazienti con angina cronica stabile, ivabradina è indicata negli adulti che sono intolleranti o che hanno una controindicazione all'uso dei beta-bloccanti, o in associazione ai beta-bloccanti nei pazienti non adeguatamente controllati con una dose ottimale di beta-bloccante.
- La dose iniziale di ivabradina non deve superare 5 mg due volte al giorno.
- Se il paziente è ancora sintomatico dopo tre o quattro settimane di trattamento, la dose può essere aumentata a 7,5 mg due volte al giorno se la dose iniziale è ben tollerata e se la frequenza cardiaca a riposo rimane superiore a 60 bpm. **L'effetto dell'aumento della dose sulla frequenza cardiaca deve essere attentamente monitorato.**
- La dose di mantenimento di ivabradina non deve superare 7,5 mg due volte al giorno.
- Se, durante il trattamento, la frequenza cardiaca a riposo si riduce al di sotto di 50 battiti al minuto (bpm), oppure se il paziente riferisce sintomi collegati a bradicardia, la dose deve essere ridotta, considerando anche la dose più bassa di 2,5 mg due volte al giorno. Dopo la riduzione della dose, la frequenza cardiaca deve essere monitorata. **Il trattamento deve essere interrotto se la frequenza cardiaca si mantiene sotto i 50 bpm, oppure se persistono i sintomi di bradicardia nonostante la riduzione della dose.**

RANOLAZINA

Ranolazina è un derivato della piperazina che inibisce la corrente tardiva del Na^+ (INaL)

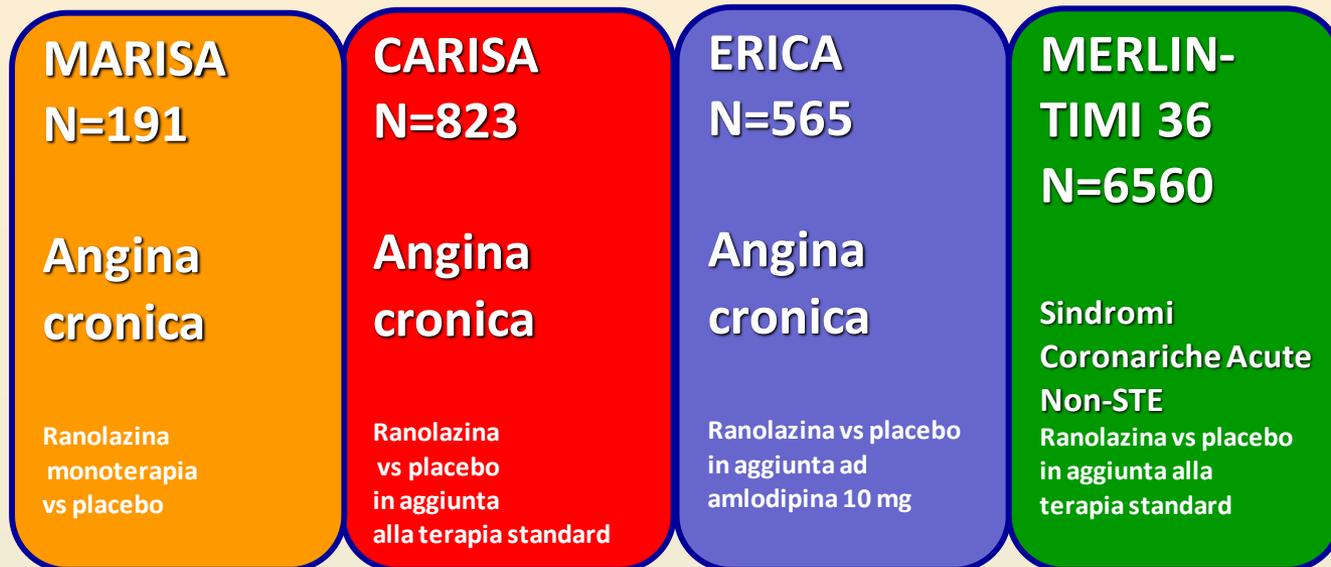


La corrente tardiva del Na^+ (INaL) contribuisce all'aumento del Na^+ intracellulare e alla attivazione dello scambiatore $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$.

Il blocco selettivo della INaL inibisce il sovraccarico di Na^+ e di Ca^{++} nelle cellule miocardiche, riduce la disfunzione cardiaca e conferisce alla molecola proprietà anti-anginose e (potenzialmente) anti-aritmiche

RANOLAZINA

STUDI CLINICI PRINCIPALI



FARMACOCINETICA: Ampia metabolizzazione epatica; attenzione alla associazione con inibitori enzimatici; eliminata per via renale.

INDICAZIONI: Trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile non adeguatamente controllati con le terapie anti-anginose di prima linea o che non le tollerano

EFFETTI INDESIDERATI: stipsi, vertigini, nausea, astenia

ITALIA 27/11/2015: RANEXA trova indicazione come terapia aggiuntiva nel trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile non adeguatamente controllati con le terapie antianginose di prima linea (betabloccanti e/o calcio-antagonisti) o come terapia di prima linea, in caso di controindicazioni o intolleranza ai trattamenti standard (ricetta standard).

LE INDICAZIONI DEI β BLOCCANTI

INDICAZIONI CARDIOVASCOLARI

- ✓ Angina pectoris
- ✓ Prevenzione secondaria dell'infarto
- ✓ Insufficienza cardiaca
- ✓ Ipertensione
- ✓ Aritmie cardiache
- ✓ Cardiomiopatia ipertrofica

Indicazioni terapeutiche degli antiaggreganti piastrinici

Acido acetilsalicilico (ASA):

- a. Prevenzione primaria della cardiopatia ischemica
- b. Prevenzione secondaria in pazienti che hanno avuto infarto o angina
- c. Terapia dell'infarto miocardico acuto: la somministrazione nelle 24 ore successive riduce del 23% la mortalità dell'infarto con sopraslivellamento ST
- d. Angina pectoris: riduce del 36% gli eventi cardiovascolari in corso di angina instabile
- e. Uso routinario prima e dopo angioplastica coronarica

Ticlopidina e Clopidogrel (inibiscono la formazione della rete di legami del fibrinogeno con le piastrine)

- a. Trattamento dell'angina
- b. B. in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica con applicazione di "stent"

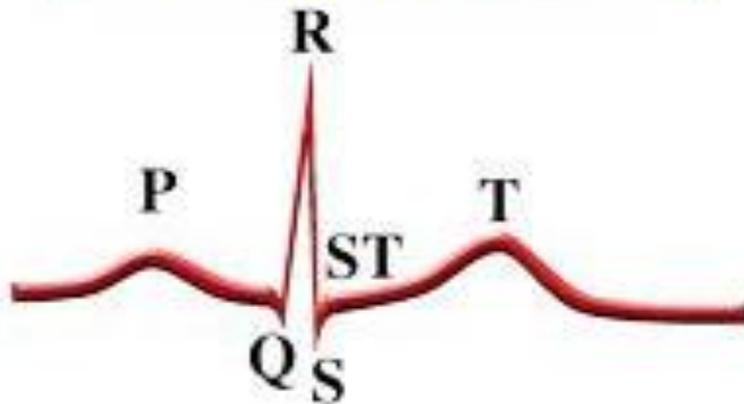
Tirofiban (blocca la glicoproteina IIb-IIIa che lega il fibrinogeno)

- a. Utilizzati per via e.v. in caso di angina e infarto miocardico

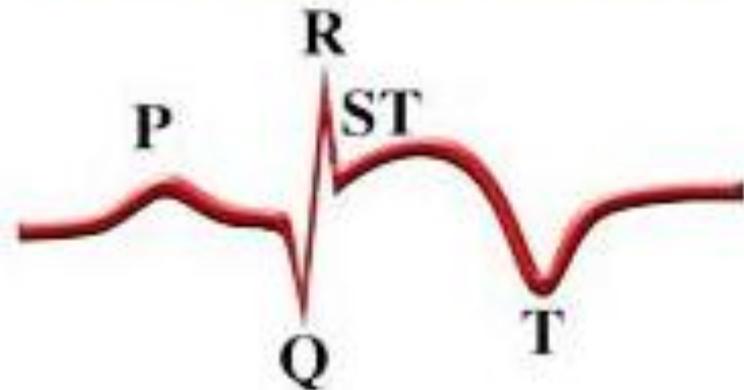
Infarto acuto del miocardio

- Spesso dovuto alla rottura di una placca che occlude completamente un vaso (trombo)

Normal ECG



ECG After an AMI



Caratteristiche tipiche sono la elevazione del segmento ST, inversione dell'onda T e un allargamento dell'onda Q.

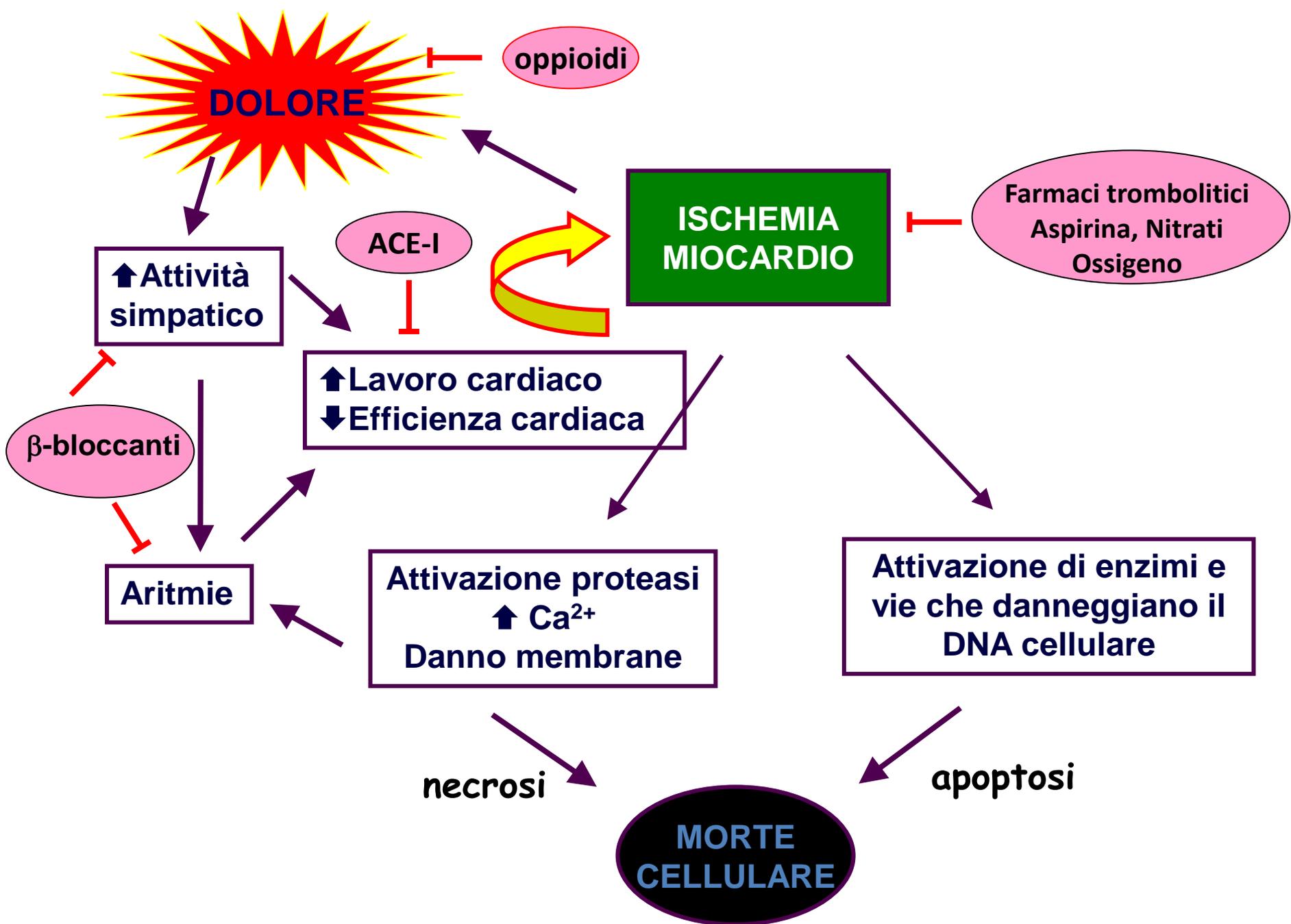
Trattamento di emergenza

- **Somministrare immediatamente una dose di aspirina.**
- **All'ingresso somministrare un forte antidolorifico.**
- **Controllo (ECG) e test ematici per confermare l'infarto ed escludere le altre cause di dolore toracico.**

- **Farmaci trombolitici (più precocemente possibile).** La parte del cuore interessata **non necrotizza immediatamente**: se il circolo sanguigno viene ripristinato in poche ore, gran parte del muscolo danneggiato riprende la sua funzione
- **Eparina nei primi giorni** per la prevenzione di ulteriori coaguli
- **Monitoraggio cardiaco per la valutazione del ritmo.**
- **Test di laboratorio per il monitoraggio delle complicazioni**

Altri farmaci nel trattamento dell'infarto acuto

- Morfina ed altri oppioidi
- β -bloccanti (non indicati nello shock cardiogeno)
- Nitroglicerina per infusione
- Alcuni tipi di antiaritmici (es. lidocaina, mexiletina)



Profilassi secondaria dell'infarto

- **Aspirina –in alternativa altri farmaci anti aggreganti piastrinici (clopidogrel)**
- **Un beta bloccante per rallentare il ritmo ed evitare il rischio di anomalie del ritmo**
- **Un ACE inibitore –se vi è insufficienza cardiaca**
- **Un farmaco per il controllo del colesterolo (statine)**