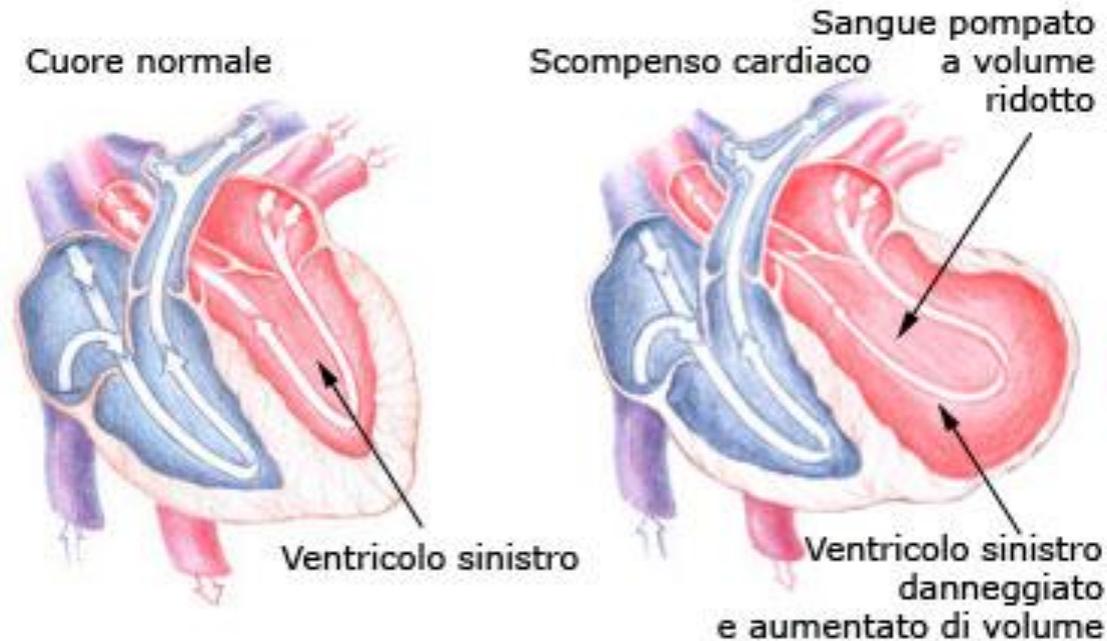


# SCOMPENSO CARDIACO

Lo scompenso cardiaco è il risultato di ogni disordine cardiaco, strutturale o funzionale, che causa un ostacolo nel riempimento o nello svuotamento ventricolare.



Le manifestazioni cliniche principali dello scompenso cardiaco sono dispnea, facile affaticabilità e ritenzione idrica che porta alla congestione polmonare e all'edema periferico.

# Insufficienza Cardiaca

Insufficiente  
contrattilità

## Sistolica

è l'incapacità della fase contrattile attiva a fornire la quantità di sangue adeguata alle necessità dell'organismo

Insufficiente  
capacità di  
rilassamento

## Diastolica

è la condizione in cui il cuore non riesce a mantenere un volume di precarico adeguato per la normale funzione sistolica

# La regolazione della funzione cardiaca

---

I tre fattori fondamentali coinvolti nella regolazione della funzione cardiaca sono:

1. il precarico
2. il postcarico
3. la contrattilità (o stato inotropo)
4. Lo stato di attivazione neuro-ormonale

# Scompenso cardiaco

- **Determinanti della gettata cardiaca**
- **Precarico (volume telediastolico e ritorno venoso)**
- **Frequenza cardiaca**
- **Contrattilità miocardica**
- **Postcarico (che riflette la resistenza allo svuotamento del ventricolo)**

## Meccanismi di feedback volti a normalizzare i neuroormoni e l'indice cardiaco in presenza di danno miocardico

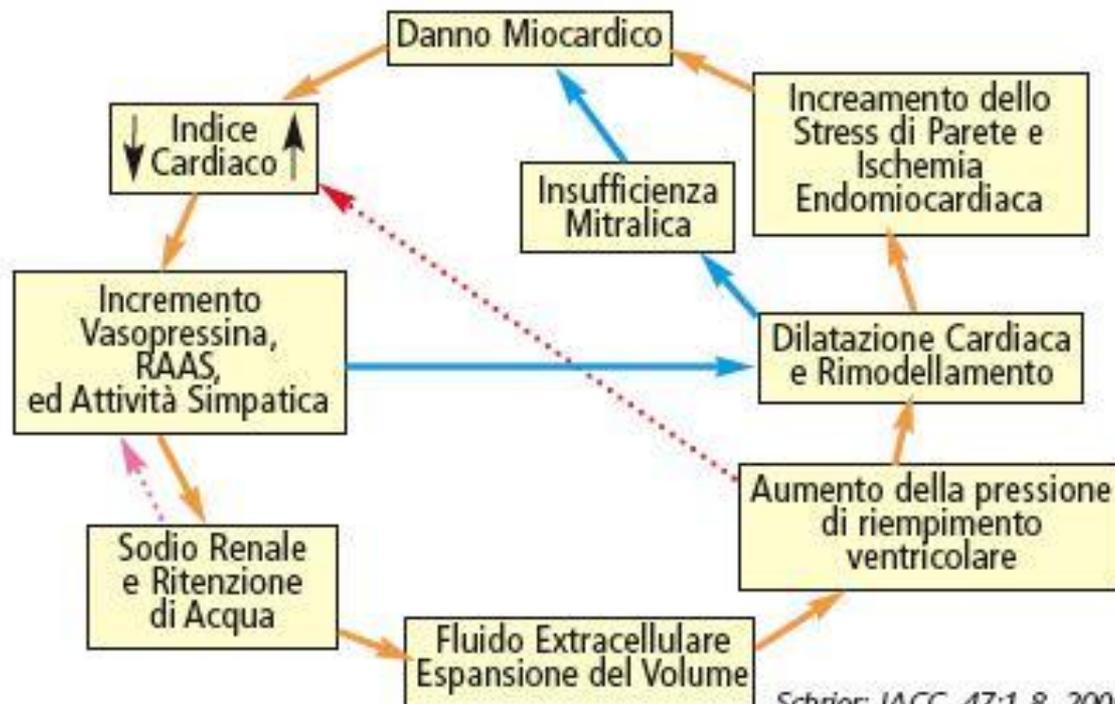
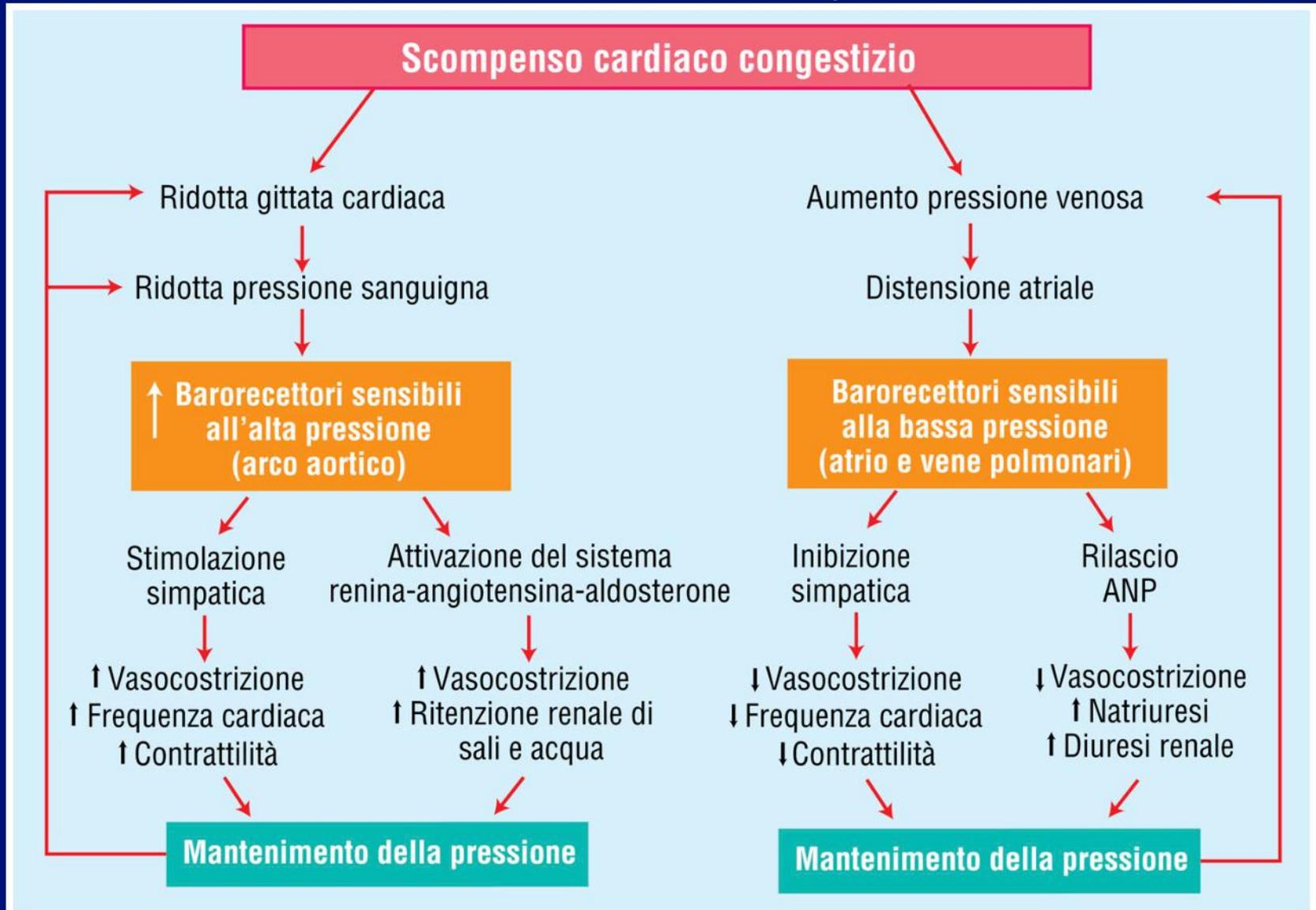
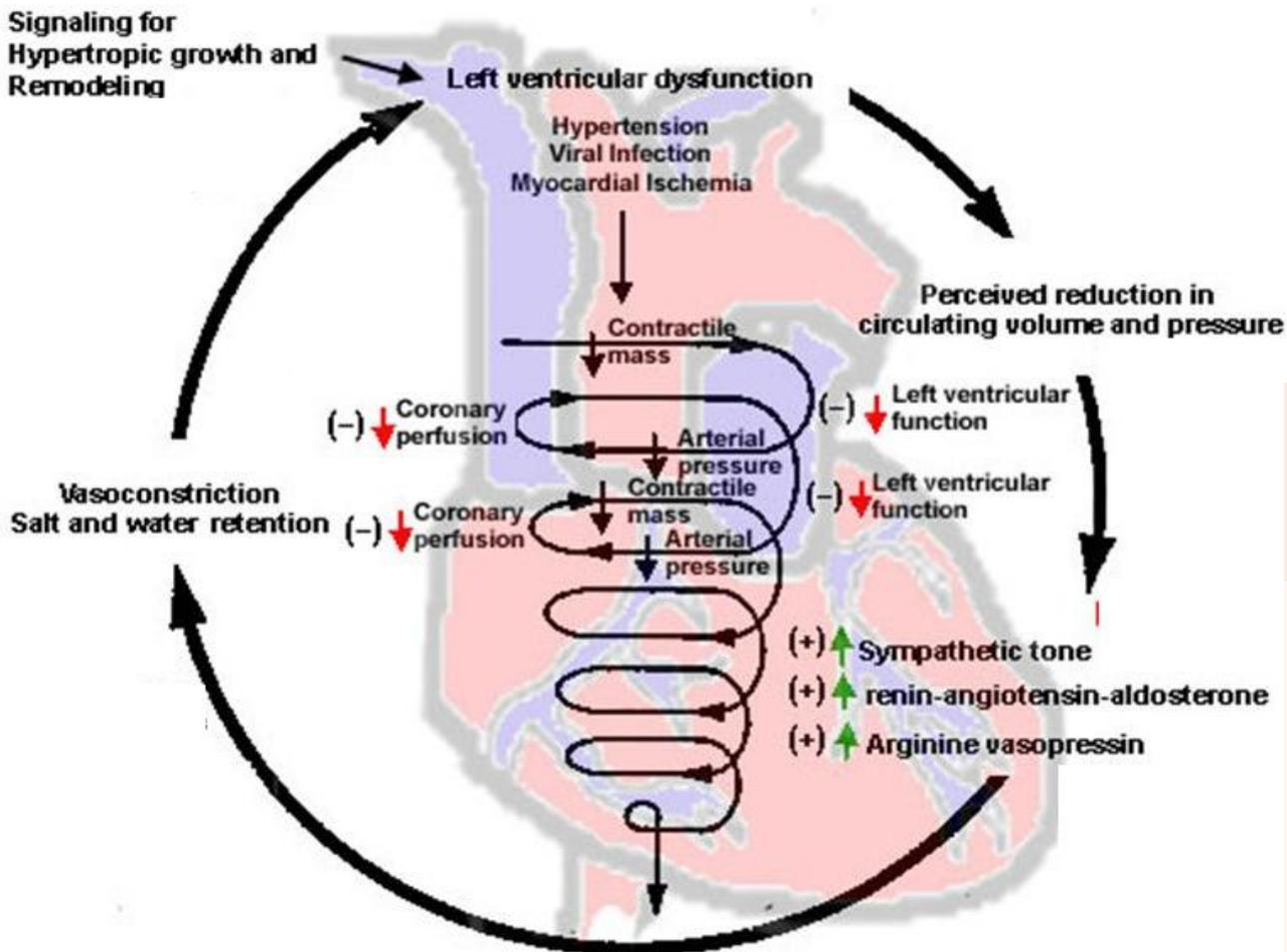


Figura 4. La figura rappresenta schematicamente la cascata di eventi che partendo dal danno miocardico progrediscono attraverso la attivazione neuro-ormonale all'attivazione dei complessi meccanismi di ritenzione. Questi ultimi determinano l'espansione del volume extra cellulare (edema). Mentre da un lato aggravano la disfunzione della pompa, dall'altro lato attivano ulteriormente il sistema neuroormonale per l'effetto di ritenzione idrosalina. Il risultato netto è l'azione di autopromozione e di costante aggravamento della sindrome da scompenso cardiaco.

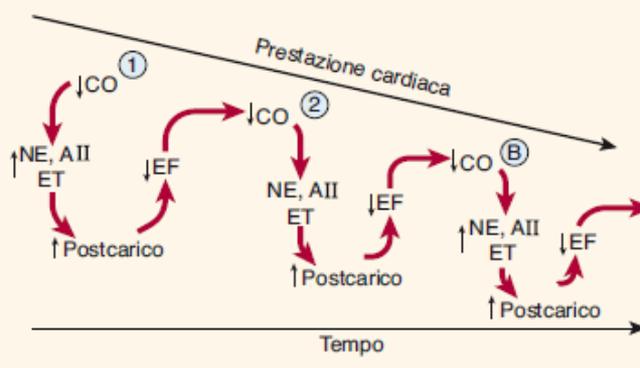
## Meccanismi neuroendocrini implicati nel mantenere l'omeostasi cardiovascolare della pressione arteriosa



# MECCANISMI NEURO-ORMONALI DI IPERTROFIA



EF= frazione di eiezione, di norma 55-60% del volume telediastolico (100-120 ml)  
Insufficienza cardiaca EF  $\leq$  50%

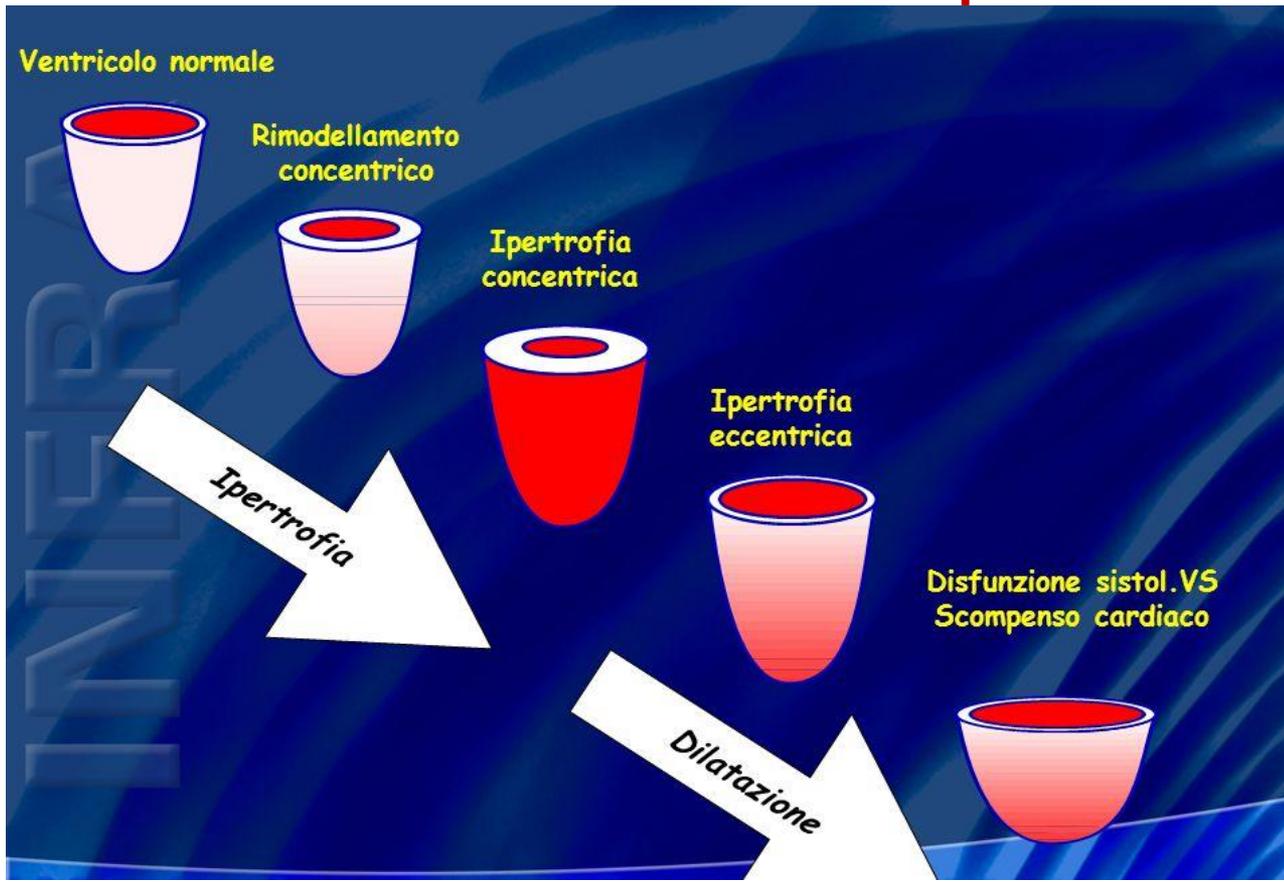


**Figura 13-3.** Spirale viziosa della progressione dell'insufficienza cardiaca. La diminuita gittata cardiaca (CO) attiva la produzione di neuroormoni (NE, noradrenalina, AII, angiotensina II; endotelina) che causano vasocostrizione ed aumentano il postcarico. Ne risulta un'ulteriore riduzione della frazione di eiezione (EF) e CO, ed il ciclo si ripete. La spirale in basso è continuata fino a che è raggiunto un nuovo stadio in cui CO è più bassa ed il postcarico più elevato di quanto è ottimale per l'attività normale. I punti in cerchio 1, 2 e B rappresentano punti sulla funzione ventricolare visibili nella fig. 13-4.

# MECCANISMI DI ADATTAMENTO

Quando si determina un eccessivo incremento del lavoro emodinamico legato ad un **sovraccarico di volume**, **pressione** o a **perdita di fibre muscolari** si innescano importanti meccanismi di adattamento che col tempo peggiorano la funzione cardiaca. I più noti sono

**rimodellamento cardiaco** e **ipertrofia miocardica**

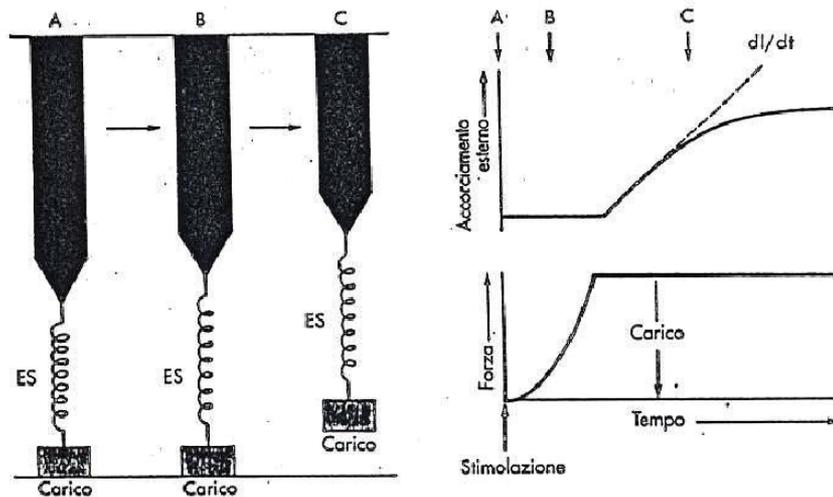


***Richiamo a concetti di fisiologia cardiaca.***

Il muscolo trasforma energia chimica in meccanica producendo lavoro esterno (spostamento), quando si accorcia (**contrazione isotonica**) e lavoro interno (tensione), quando rimane a lunghezza costante (**contrazione isometrica**)

Nella contrazione finalizzata a spostare un carico (**POSTCARICO**) si ha:

- 1) **fase isometrica**, sviluppo tensione necessaria a vincere la forza esercitata dal carico
- 2) **fase isotonica**, accorciamento, il carico è spostato



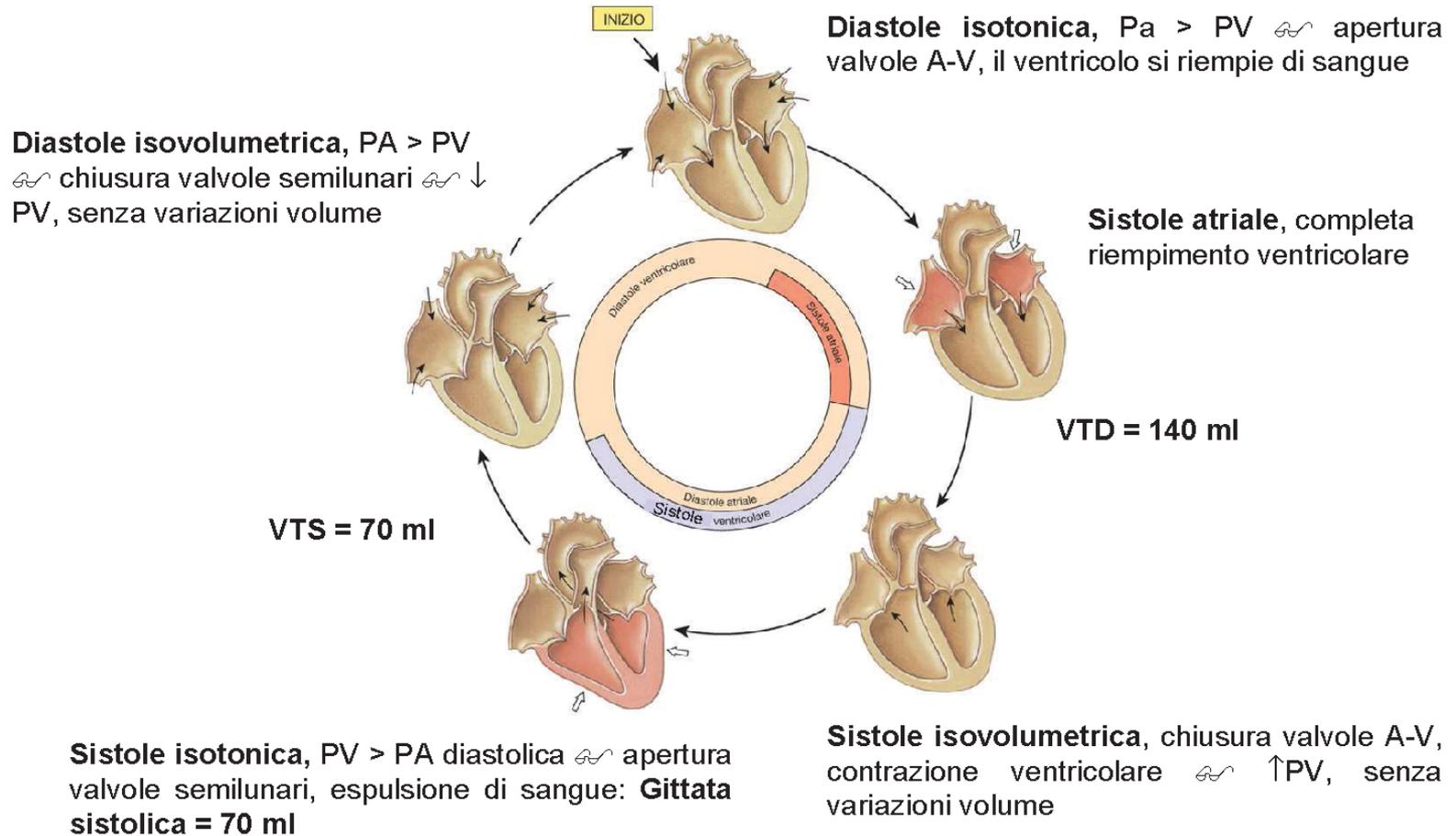
**A, Riposo**

**B, Contrazione isometrica:** la contrazione stira l'elemento elastico in serie → sviluppo tensione senza accorciamento (il carico non viene spostato).

**C, Contrazione isotonica:** la forza sviluppata dalla contrazione è sufficiente a vincere la forza esercitata dal carico → accorciamento (il carico viene sollevato).

Anche la fase di rilasciamento può presentare due componenti: **isometrica** (diminuzione tensione senza variazione lunghezza) ed **isotonica** (con variazione lunghezza).

- Nel cuore, la tensione sviluppata dalla contrazione genera **Pressione** all'interno delle cavità cardiache.
- Il  $\Delta P$  che si crea tra atri e ventricoli e tra ventricoli ed arterie (aorta e polmonare) determina passaggio di sangue atri  $\rightsquigarrow$  ventricoli e ventricoli  $\rightsquigarrow$  arterie.



## **CICLO CARDIACO (800 ms)**

### **DIASTOLE (530 ms)**

Volume telediastolico (VTD) = 120-140 ml

P telediastolica ventricolo Ds = 4 mmHg

P telediastolica ventricolo Sn = 9 mmHg

### **SISTOLE (270 ms)**

Gittata sistolica = 70-90 ml

Volume telesistolico (VTS) = 50 ml

P sistolica ventricolo Sn = 80-120 mmHg

P sistolica ventricolo Ds = 8-25 mmHg

Condizioni di riposo:

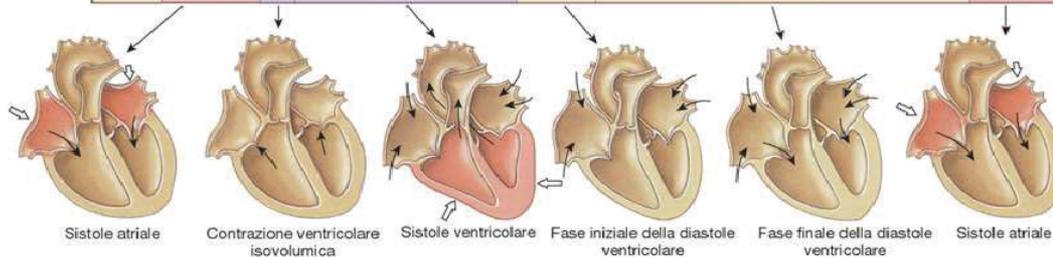
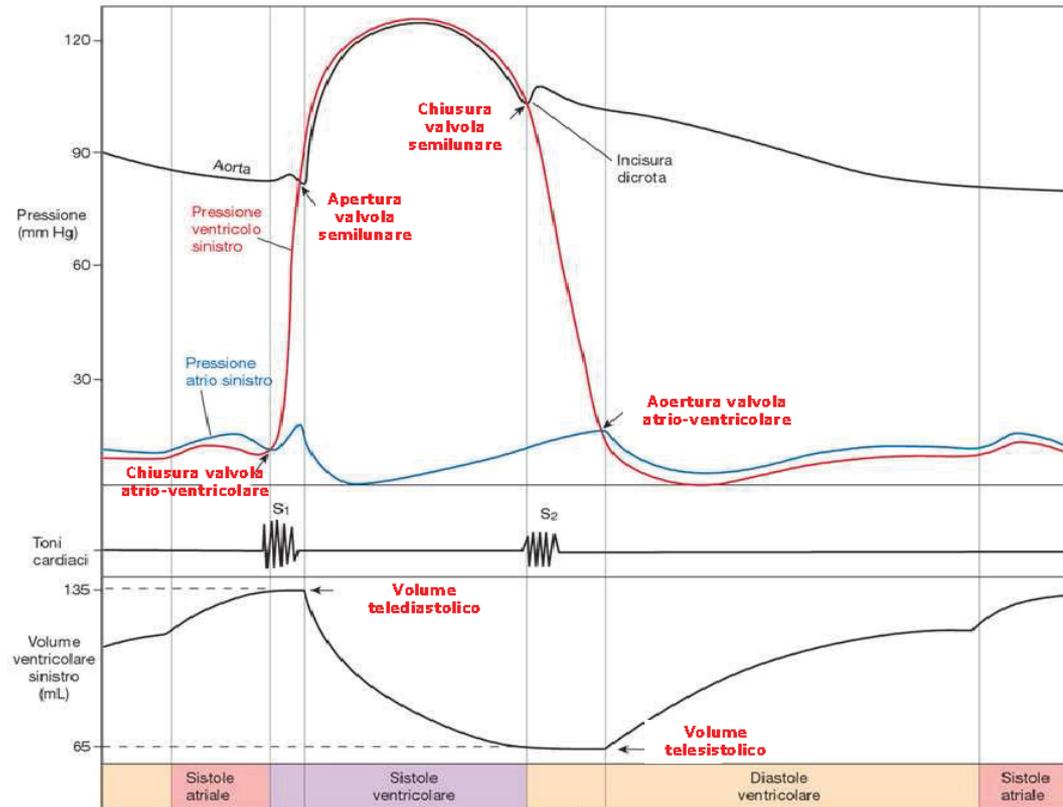
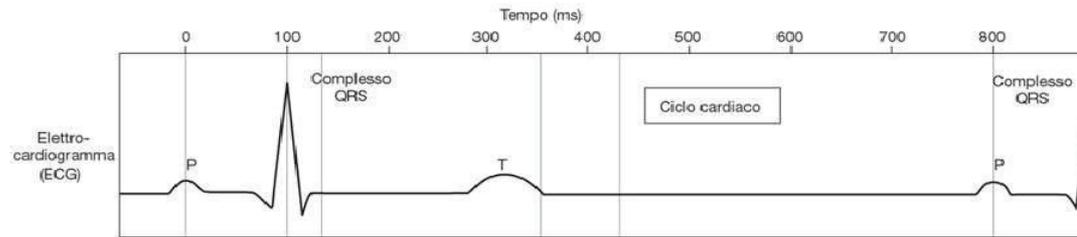
**Gittata sistolica** = ~ 70-90 ml

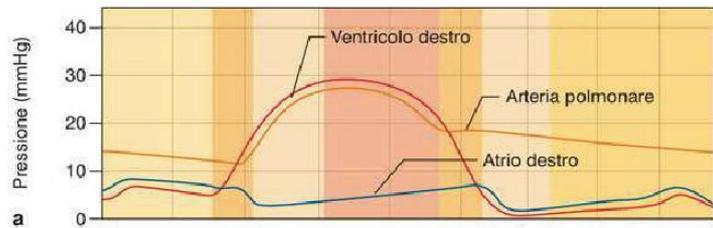
**VTS** = ~ 50 ml (riserva funzionale per il cuore)

Percentuale **VTD** espulsa come **Gittata sistolica** prende il nome di:

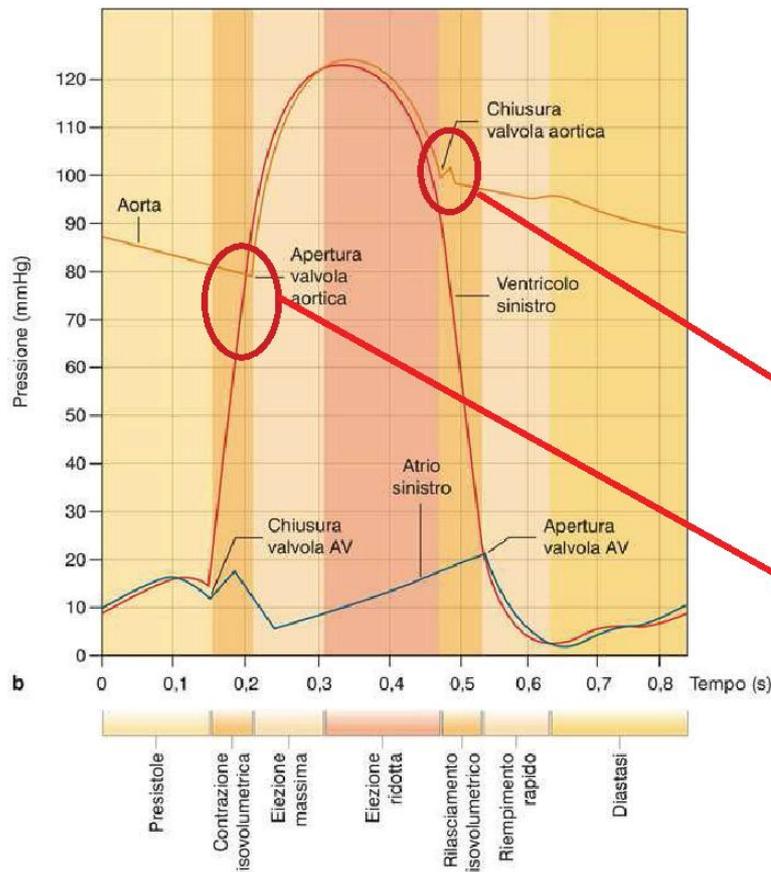
**Frazione di eiezione =  $(GS/VTD \cdot 100)$**

Condizioni normali ~ 50%-70%





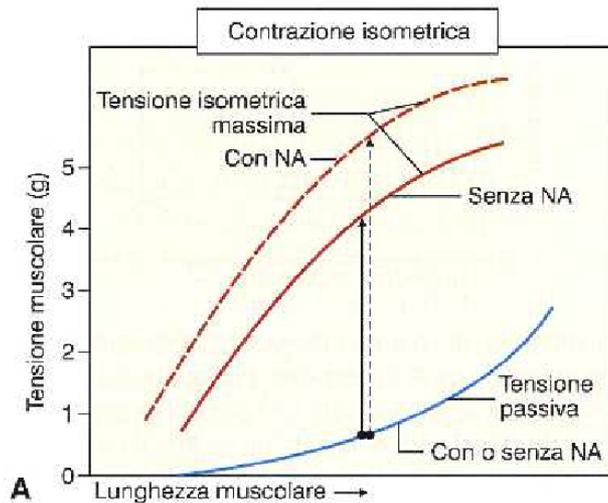
Variazioni pressorie:  
 Arteria polmonare  
 Ventricolo destro  
 Atrio destro



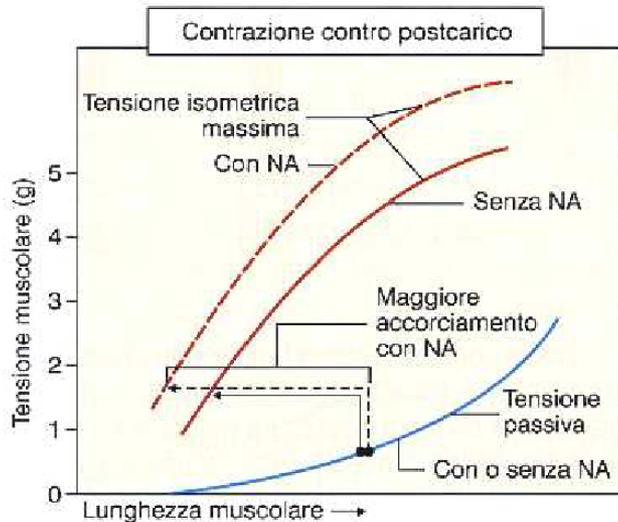
Variazioni pressorie:  
 Aorta  
 Ventricolo sinistro  
 Atrio sinistro

A causa del rilasciamento muscolare, PV diminuisce, quando è inferiore a P aorta → chiusura valvola aortica.

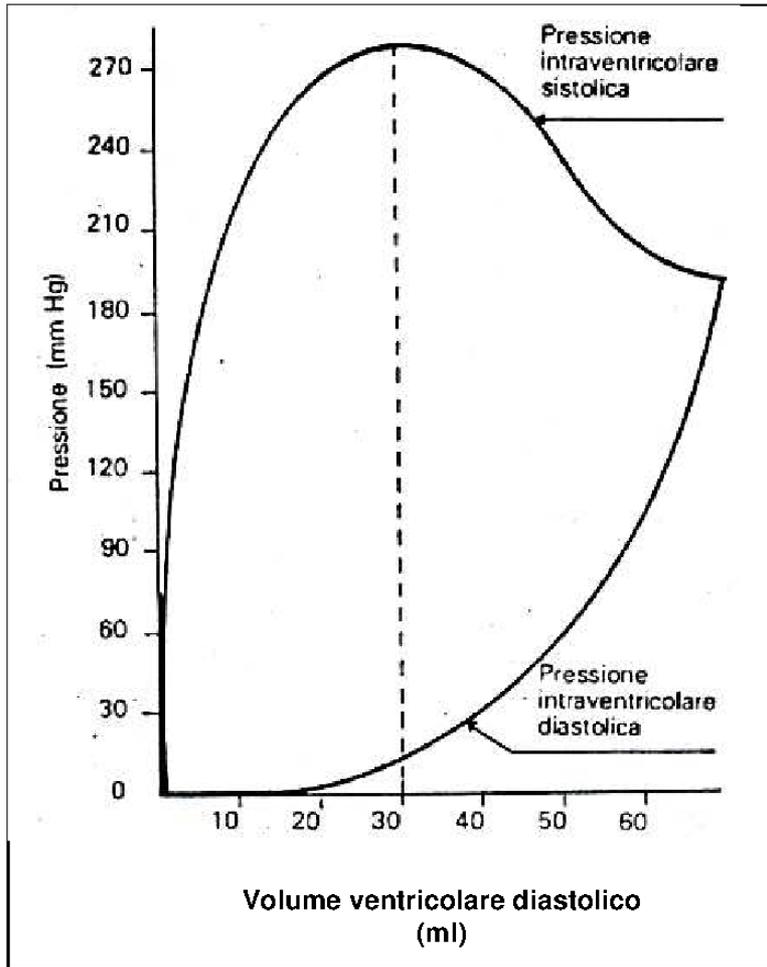
Durante sistole isovolumetrica PV aumenta, quando supera P aorta → apertura valvola aortica → eiezione sangue. PV continua a salire e con l'espulsione sale anche P aorta.



Aumento della contrattilità, provocato da sostanze come la noradrenalina. A parità di lunghezza iniziale, aumenta la T isometrica massima, che il muscolo può sviluppare.



Aumento della contrattilità, aumenta anche l'entità di accorciamento della fibra muscolare.



Nel cuore la relazione T-L diventa una relazione P-V

La lunghezza delle fibre muscolari ventricolari è determinata dal volume telediastolico, e le T passiva ed attiva, alle diverse lunghezze, determinano il valore di pressione che si sviluppa, all'interno dei ventricoli, durante la diastole e la sistole isometrica.



Il **volume telediastolico** determina la T passiva delle fibre miocardiche = **PRECARICO**. Esiste un valore ottimale di precarico, a partire dal quale il muscolo cardiaco è in grado di sviluppare il valore più elevato di forza contrattile.

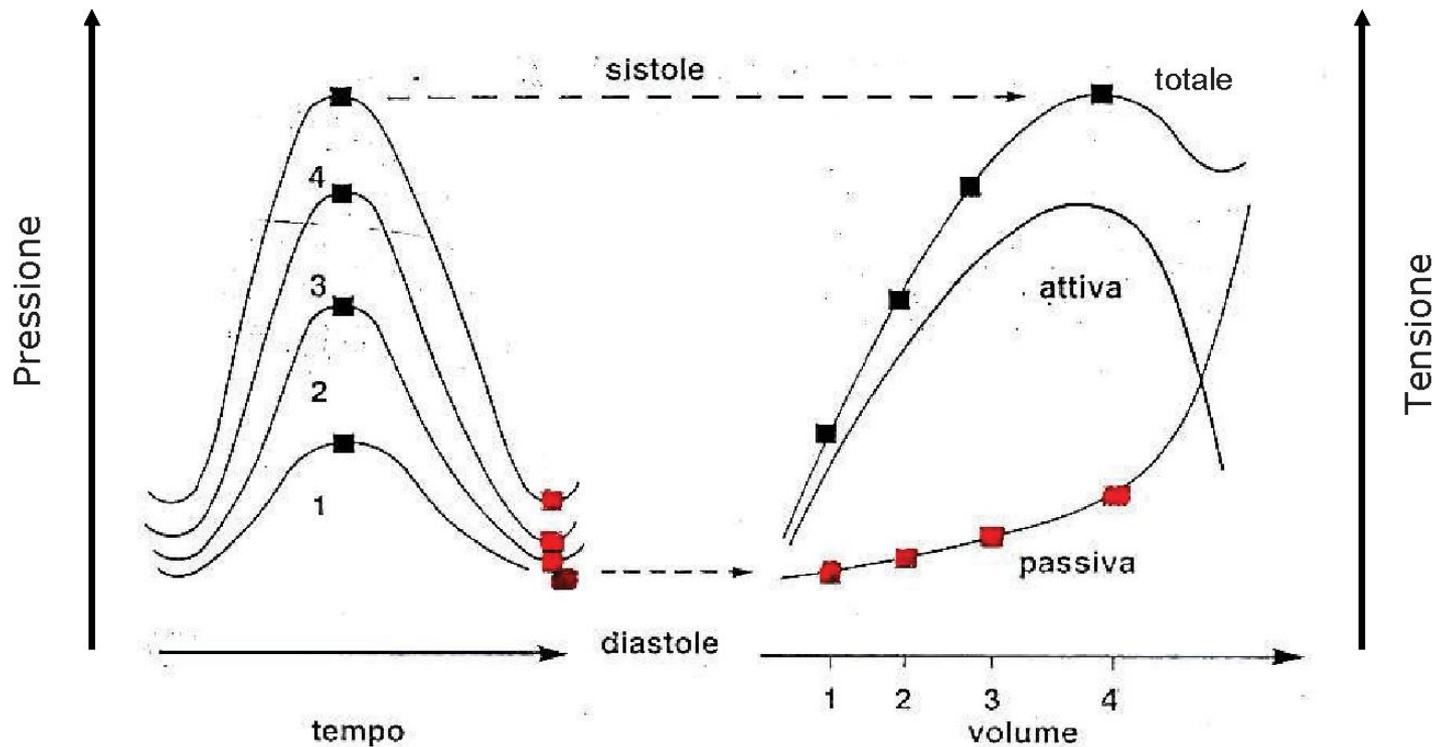
La contrazione cardiaca si sviluppa in condizioni isometriche (isovolumetriche) finché non viene raggiunta la T (Pressione) sufficiente a vincere il carico applicato al cuore = **POSTCARICO**, rappresentato dalla **pressione arteriosa diastolica**.

Una volta raggiunta questa T, la contrazione diventa isotonica ed è associata ad espulsione del sangue dal ventricolo.

Relazione P-V in condizioni di isometria nel cuore isolato, fu dimostrata da Otto Frank nel 1884 e successivamente enunciata da Starling nel 1918

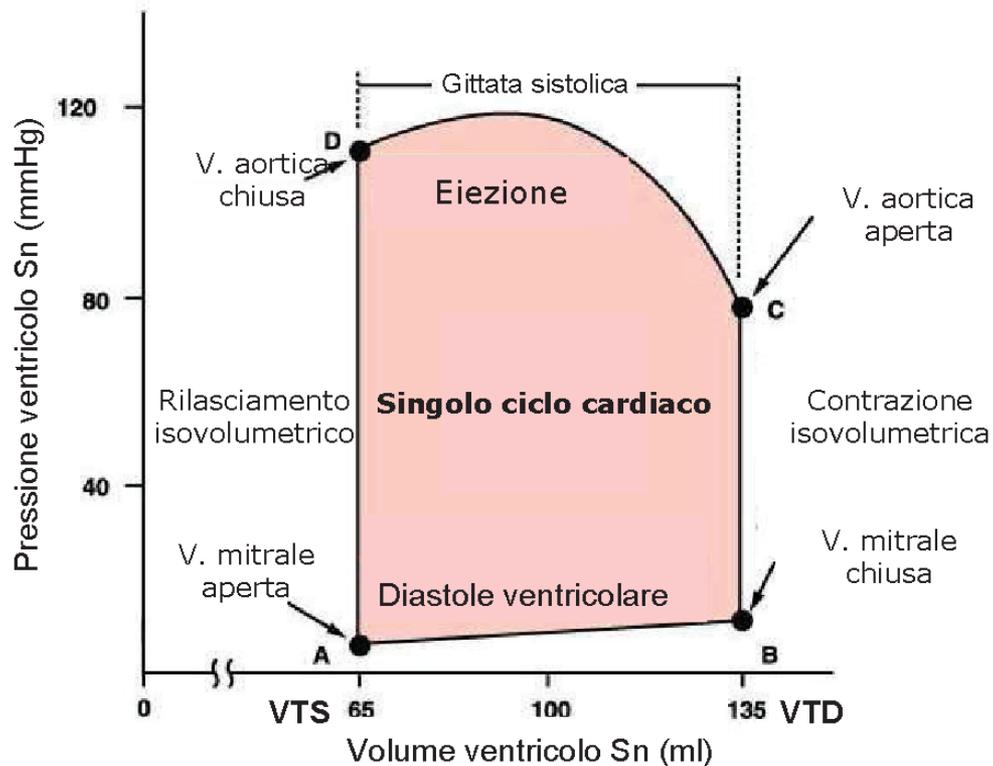
### **Legge di Frank-Starling o Legge del cuore:**

La forza di contrazione sviluppata dalle fibre cardiache durante la sistole, e quindi la quantità di sangue espulsa dal ventricolo, dipendono dalla lunghezza iniziale delle fibre, cioè dal volume telediastolico. Il volume telediastolico, che dipende dal ritorno venoso, determina così la gittata sistolica.



Il maggior riempimento del ventricolo, durante la diastole (maggiore VTD), determina maggiore sviluppo di tensione durante la sistole (maggiore Pressione sistolica)

## ANDAMENTO P-V DURANTE IL CICLO CARDIACO



A - B, Riempimento ventricolare (passivo + contrazione atriale)

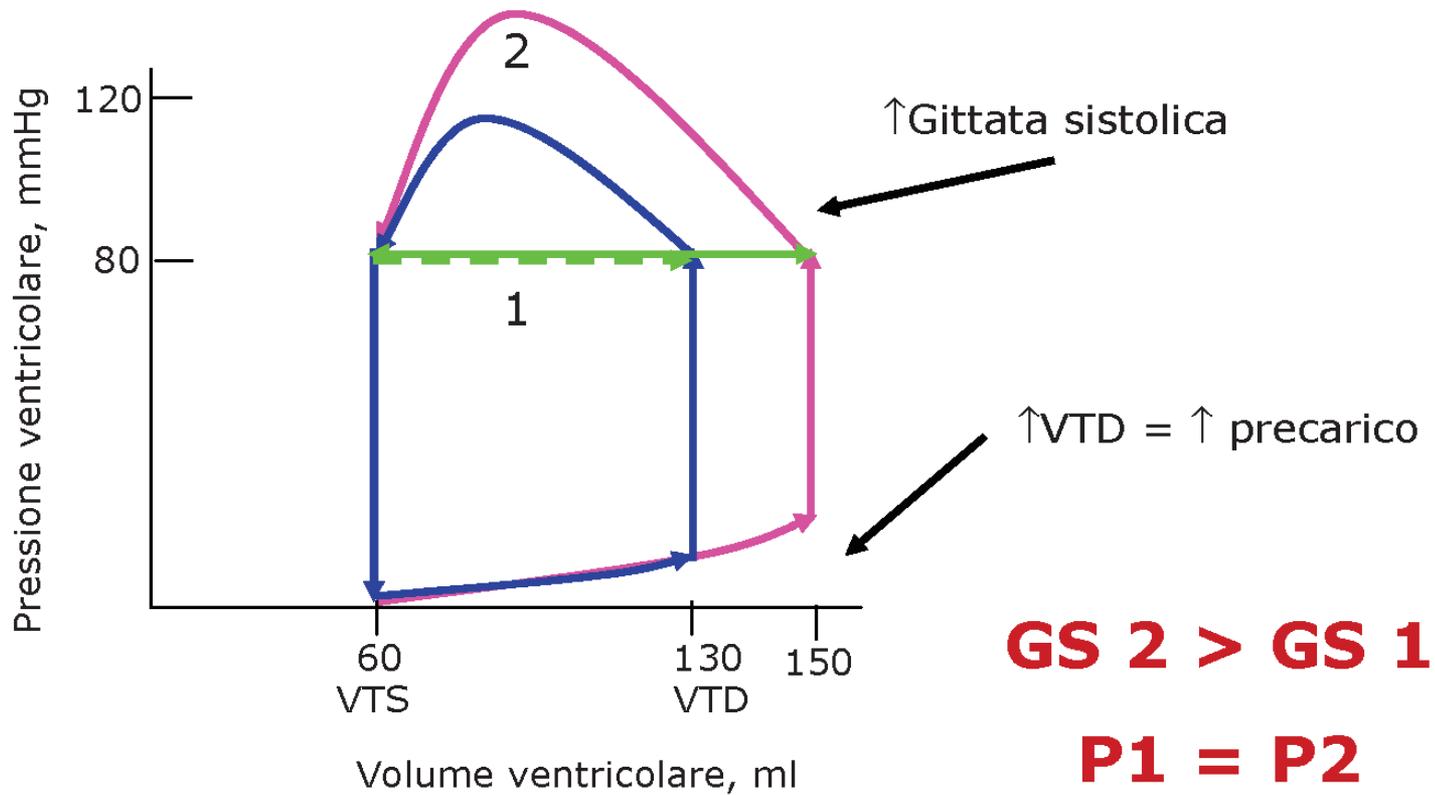
B - C, Sistole isovolumetrica

C - D, Sistole isotonica, espulsione del sangue in aorta (gittata sistolica)

D - A, Rilasciamento isovolumetrico

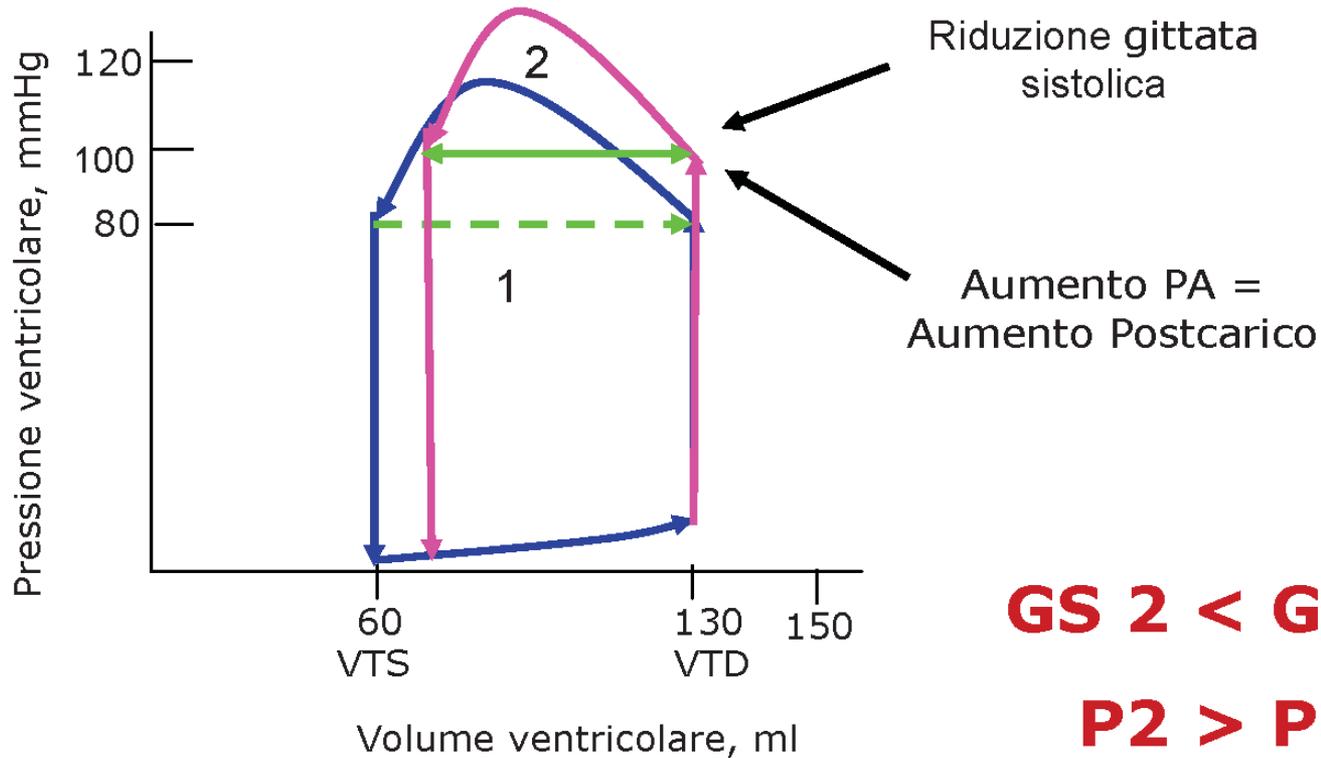
# ADATTAMENTO AD UN CARICO ACUTO DI VOLUME

## Variazione del precarico

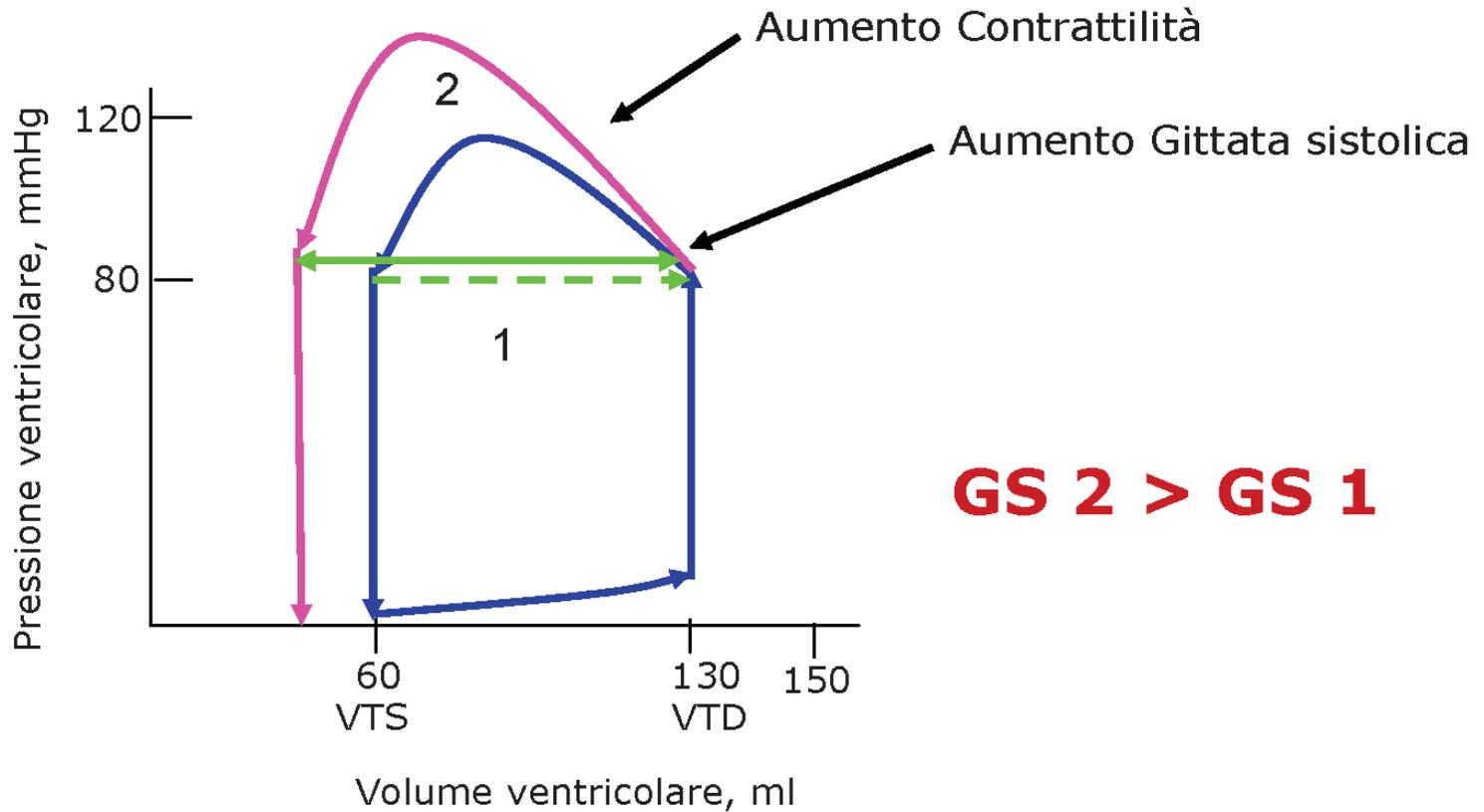


# ADATTAMENTO AD UN CARICO ACUTO DI PRESSIONE

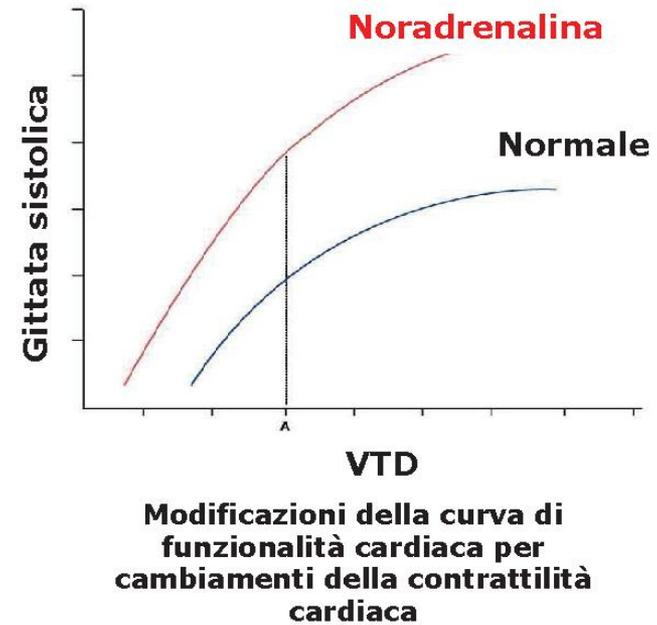
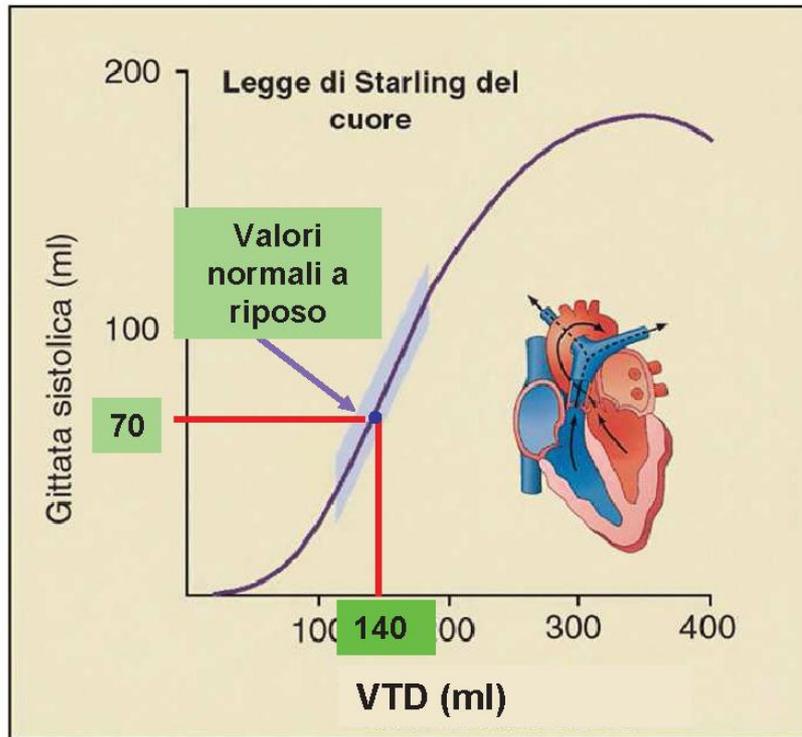
## Variazione del post-carico



## EFFETTO INOTROPO POSITIVO



## Curva di funzionalità cardiaca



La curva di funzionalità cardiaca, esprime la Legge di Starling. Mette in relazione la Gittata sistolica con il VTD, che dipende dalla pressione nell'atrio destro, a sua volta dipendente dal ritorno venoso. L'effetto inotropo positivo del simpatico  $\rightarrow$   $\uparrow$ contrattilità cardiaca A parità di VTD, la gittata sistolica aumenta

L'effetto inotropo positivo del simpatico, aumentando la contrattilità cardiaca, permette, senza variazioni del VTD, di aumentare la gittata sistolica, o di mantenerla invariata con pressione arteriosa aumentata.

Indici di contrattilità:

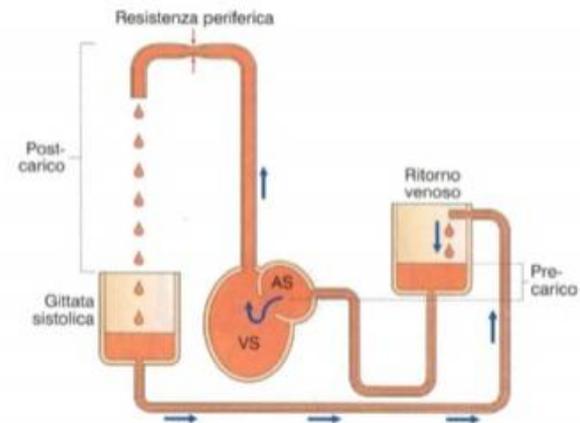
- Massima velocità di salita della P nella fase di contrazione isovolumetrica ( $dP/dt \text{ max}$ )

Valori normali 1.500-2.000 mmHg/sec

- Frazione di eiezione GS/VTD

Valori normali 0.5-0.7

## Pre-carico e postcarico



# Pre-carico

---

- **Tensione passiva esercitata dal volume sanguigno sulla parete ventricolare al termine della diastole.**
- **Un aumento del precarico permette l'espulsione di un maggior volume di sangue nella circolazione polmonare e sistemica.**

## Precarico e Postcarico

**Precarico:** tensione passiva prima della contrazione, stiramento delle fibre dovuto al volume telediastolico

**Postcarico:**- tensione attiva quando comincia a contrarsi (sistole isometrica)

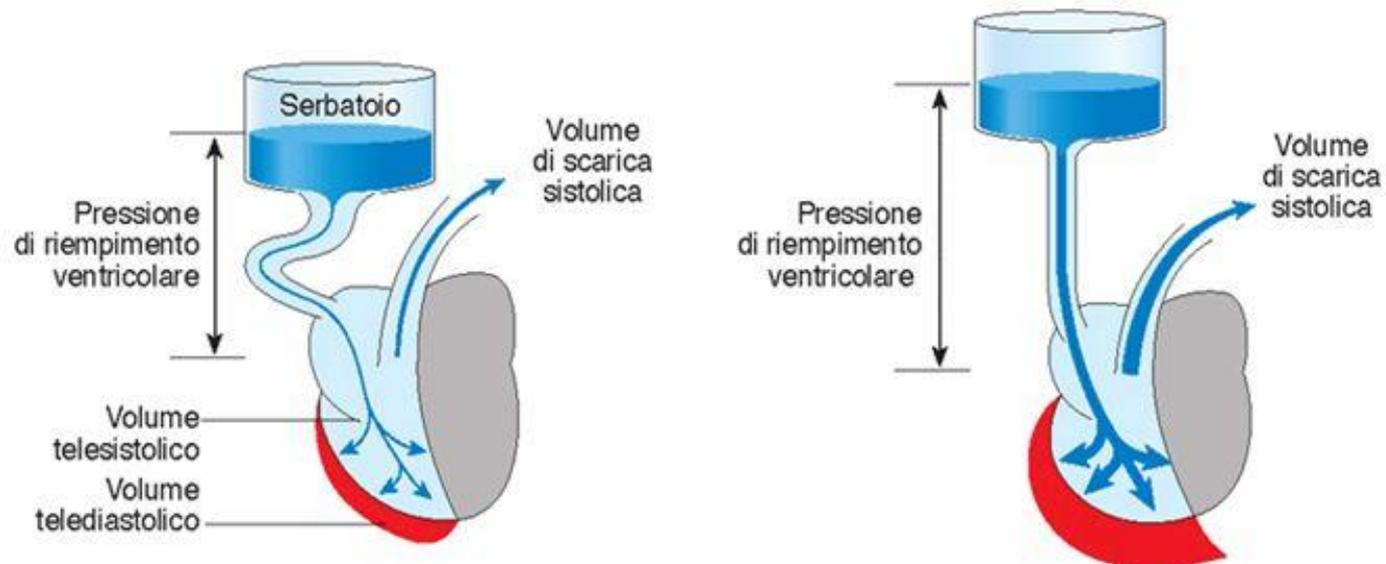
-pressione in aorta da vincere (carico da spostare, sistole isotonica)

## Regolazione intrinseca dell'attività cardiaca (legge di Frank-Starling)

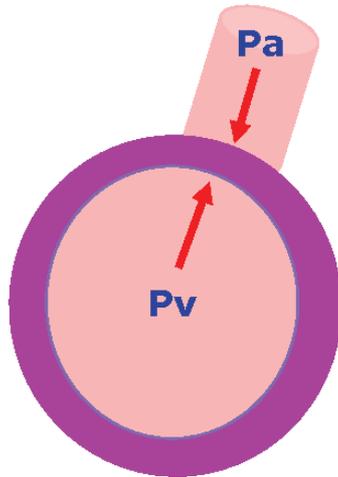
### *Osservazioni sperimentali:*

**Frank** (1895): aumentando il *precarico*, il cuore isolato risponde con contrazioni più vigorose.

**Starling** (1914): variando la pressione dell'atrio destro (*precarico*) e aortica (*postcarico*) il cuore risponde con un aumento della gettata sistolica (legge del cuore di Frank-Starling).



## Lavoro PV comprende:



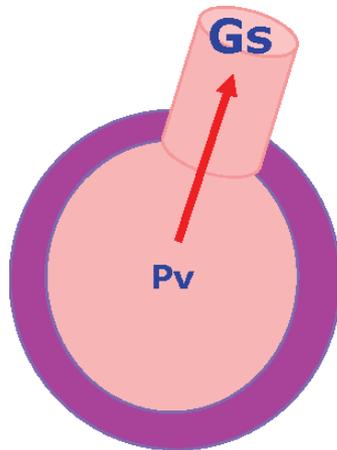
$$Pv < Pa$$

**LAVORO  
PRESSORIO**

**V. semilunare chiusa:  
SISTOLE ISOMETRICA**  
Pv sale fino a superare Pa

1) Energia necessaria per sviluppare la tensione richiesta a generare una pressione intraventricolare ( $Pv$ ) maggiore della pressione aortica ( $Pa$ ):

dipende da tensione sviluppata e durata sistole



$$Pv > Pa$$

**LAVORO  
VOLUMETRICO**

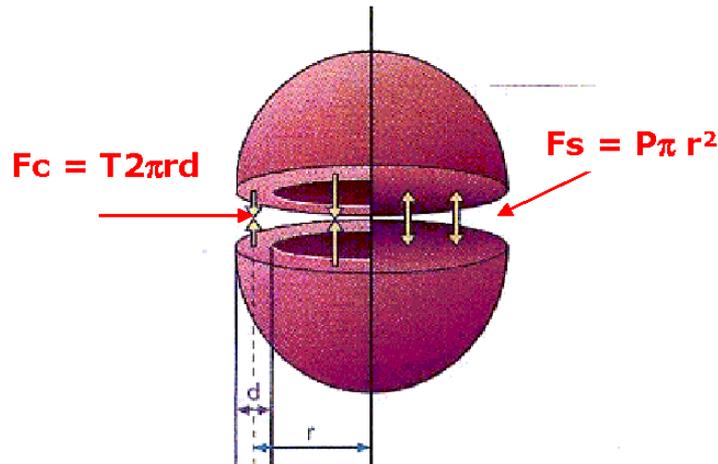
**V. semilunare aperta:  
SISTOLE ISOTONICA**  
Si genera la Gs

2) Energia necessaria per spingere il sangue nel sistema circolatorio vincendo le resistenze periferiche

## Legge di Laplace

$$P = 2Td/r$$

La P, che si genera nelle cavità cardiache, dipende dalla T sviluppata dalla parete muscolare e da raggio, r e spessore d della parete delle camere cardiache.



r = raggio  
d = spessore  
T = tensione  
P = pressione interna

$$F = P \cdot s$$

Paragonando il ventricolo ad una sfera:

la forza ( $F_s$ ), che tende a separare le due semisfere, spingendo contro la parete, è la P che si esercita sulla sezione  $\pi r^2$ . Per cui:  **$F_s = P\pi r^2$**

• la forza ( $F_c$ ), che tiene unite le due semisfere, avvicinando e restringendo la parete, è la Tensione (T) che si sviluppa nell'ambito della superficie laterale della sfera ( $2\pi rd$ ). Per cui:  **$F_c = T2\pi rd$**

All'equilibrio:  $F_s = F_c$

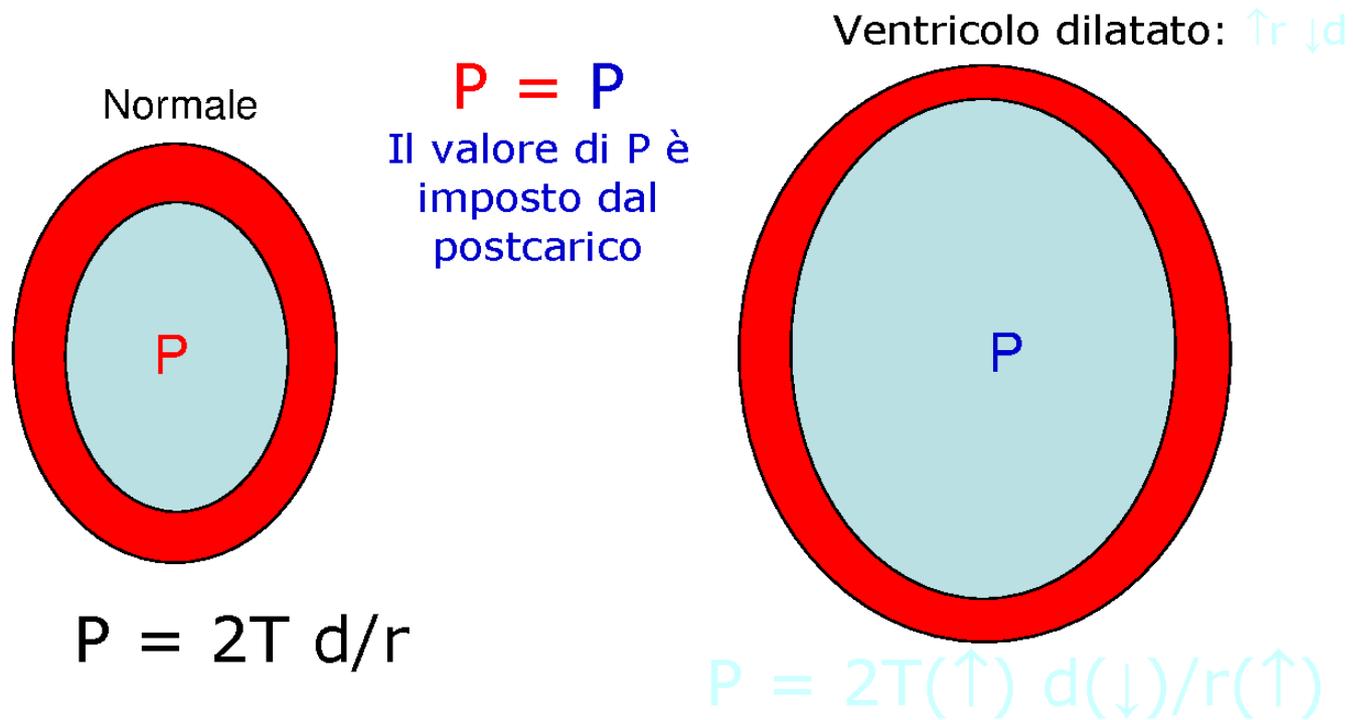
$$P\pi r^2 = T2\pi rd$$

Risolviendo per P:

$$P = 2Td / r$$

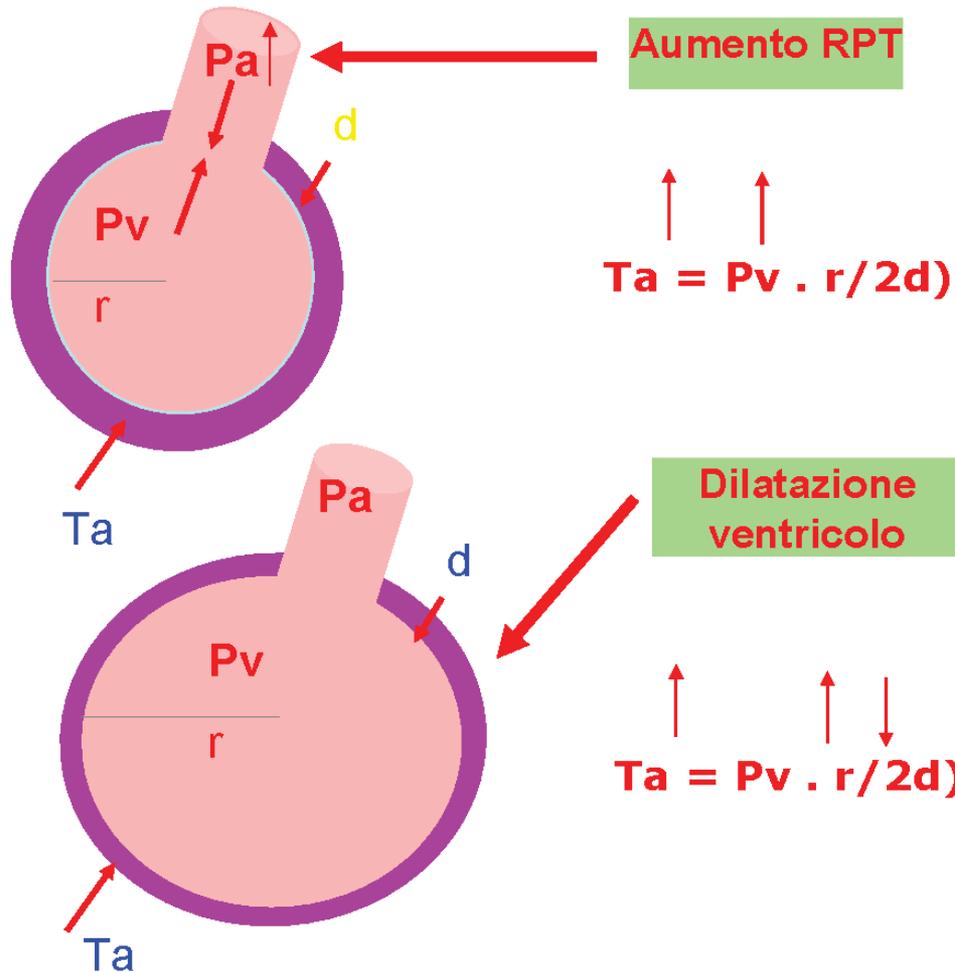
La P ventricolare dipende dalla T sviluppata nella parete, dallo spessore della parete (**d**) e dal raggio (r) della camera ventricolare.

La **legge di Laplace** spiega perché, nel caso di dilatazione ventricolare ( $\uparrow r$  e  $\downarrow d$ ), il cuore sia meccanicamente svantaggiato. Infatti, deve sviluppare una **T** maggiore per ottenere la stessa **P**.



$$Et = L_v + L_p$$

Per ridurre il carico cardiaco  
devono essere evitate le  
condizioni che incrementano  
 $L_p$  quali:



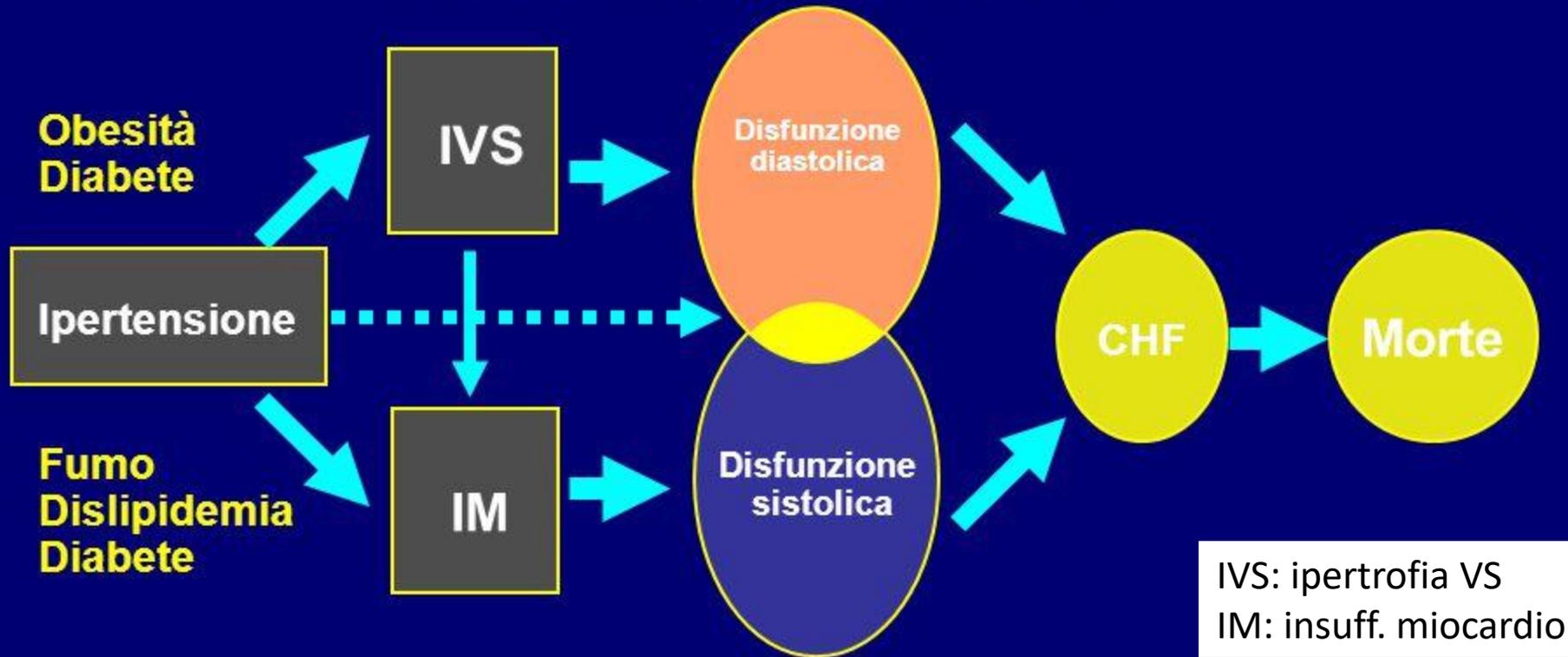
$\uparrow RPT \rightarrow \uparrow Pa.$

Per avere eiezione di sangue è necessaria una maggiore  $Pv$ .

Il muscolo cardiaco deve sviluppare una maggiore tensione ( $Ta$ ) durante la sistole isometrica

Nella dilatazione del ventricolo:  $\uparrow$ raggio ( $r$ ) e  $\downarrow$ spessore parete ( $d$ ), per la Legge di Laplace il cuore è in svantaggio meccanico. E' richiesta una maggiore tensione muscolare, ( $Ta$ ) per ottenere la  $Pv$  necessaria.

# Progressione dall'ipertensione allo scompenso cardiaco



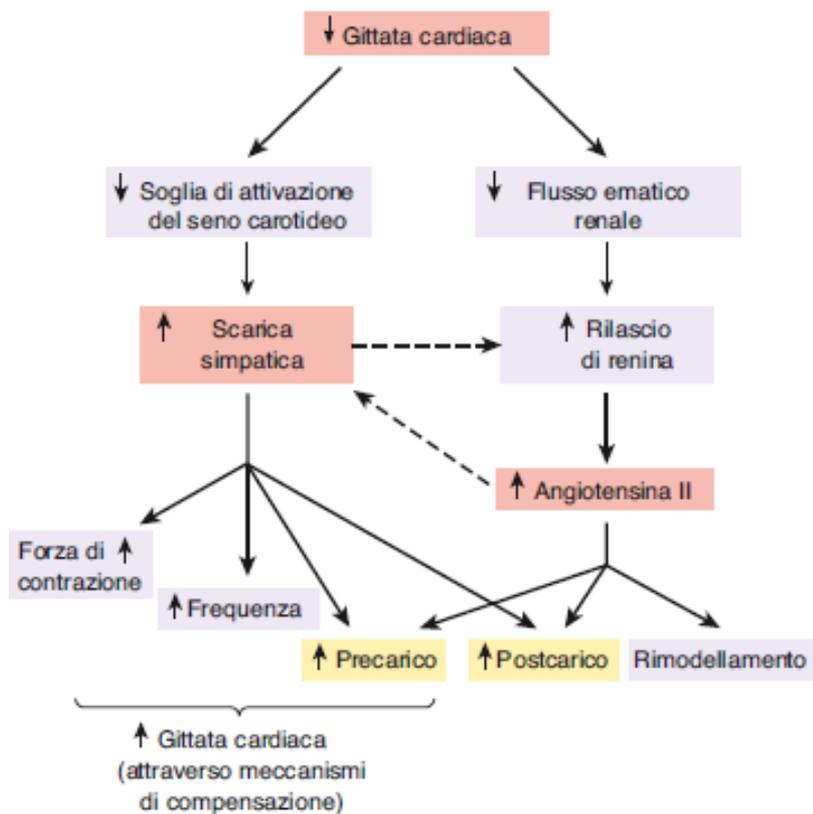
IVS: ipertrofia VS  
IM: insuff. miocardio



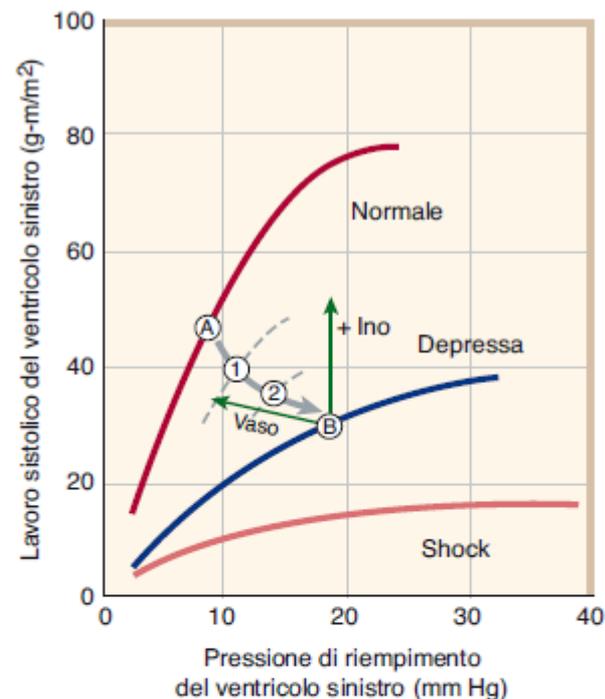
# MECCANISMI MOLECOLARI DEL RIMODELLAMENTO

---

- **Perdita di miociti** (necrosi e apoptosi) e accumulo di collagene e matrice interstiziale: ischemia, angiotensina II, catecolamine, alterazione dell'espressione delle metalloproteasi
- **Alterazioni nel rapporto eccitazione-contrazione** (modificazioni flussi intracellulari del calcio)
- Espressione di **forme alterate delle proteine contrattili** (ad es. riespressione di forme fetali della miosina)
- **Alterazioni nella produzione energetica** del miocardio (ridotta produzione di ATP)
- **Riduzione dell'espressione dei recettori beta-adrenergici** miocardici



**Figura 13-2.** Alcune risposte compensatorie che si verificano nell'insufficienza cardiaca congestizia. In aggiunta agli effetti indicati, l'angiotensina II amplifica gli effetti simpatici facilitando il rilascio di noradrenalina.



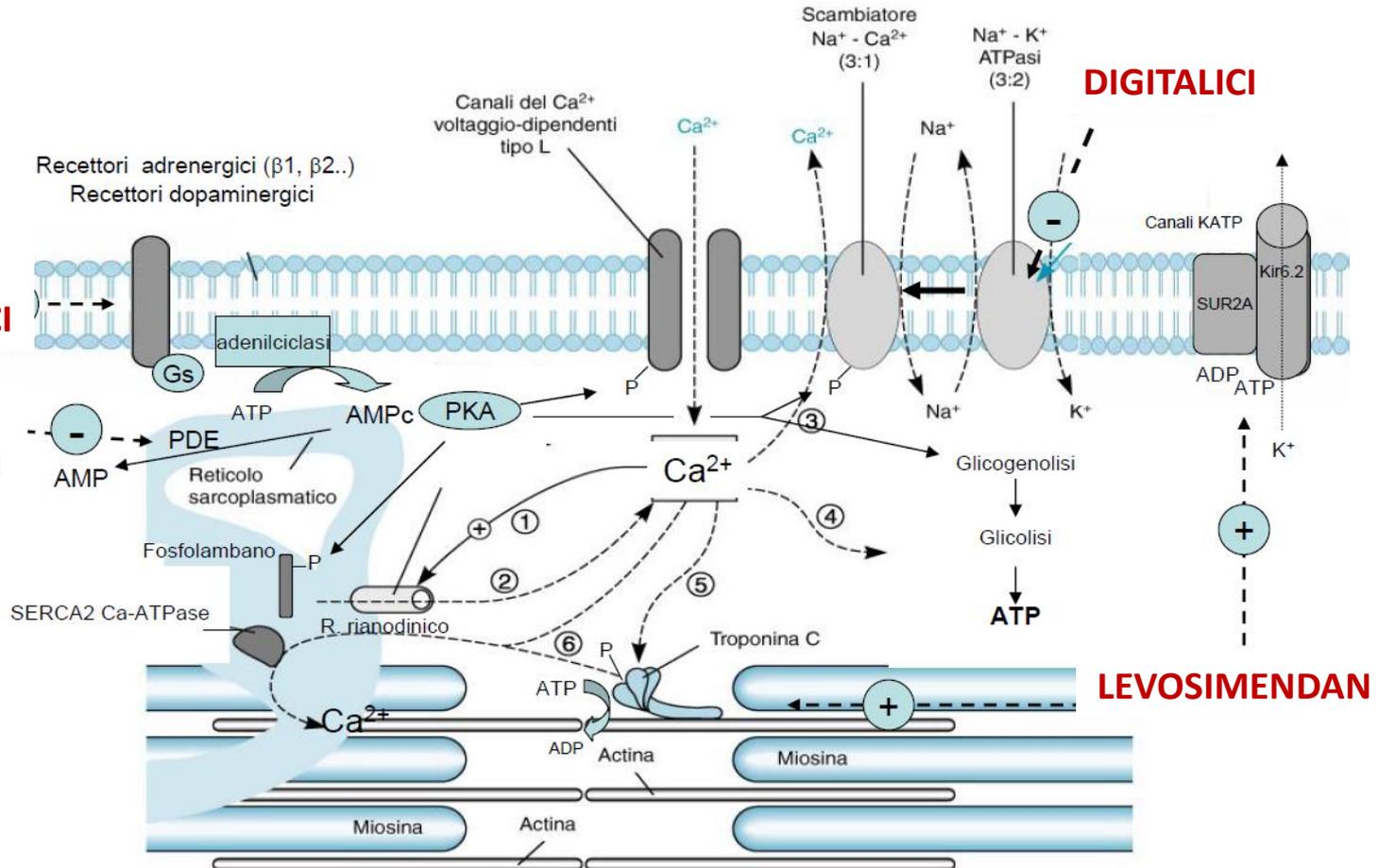
**Figura 13-4.** Relazione tra prestazione del ventricolo sinistro (LV) e pressione di riempimento in pazienti con infarto miocardico acuto, un'importante causa di insufficienza cardiaca. La linea superiore indica l'ambito per individui normali sani. Ad un dato livello di esercizio, il cuore opera ad un punto stabile, ad es. A. Nell'insufficienza cardiaca, la funzione si porta in basso ed a destra, attraverso i punti 1 e 2, raggiungendo finalmente il punto B. Un farmaco inotropo positivo "puro" (+ Ino) porterebbe il punto di operatività in alto aumentando il lavoro sistolico del cuore. Un vasodilatatore (Vaso) muoverebbe il punto a sinistra verso il basso, riducendo la pressione di riempimento. Una terapia di successo di regola comporta entrambi gli effetti. (Modificata e riprodotta, previo permesso, da Swan HJC, Parmley WW: Congestive heart failure. In: Sodeman WA Jr, Sodeman TM [editors]. Pathologic Physiology. Saunders, 1979.)



# INOTROPI POSITIVI

I farmaci ad azione inotropica positiva aumentano la disponibilità di calcio libero in prossimità delle proteine contrattili e favoriscono la contrazione ventricolare durante la sistole

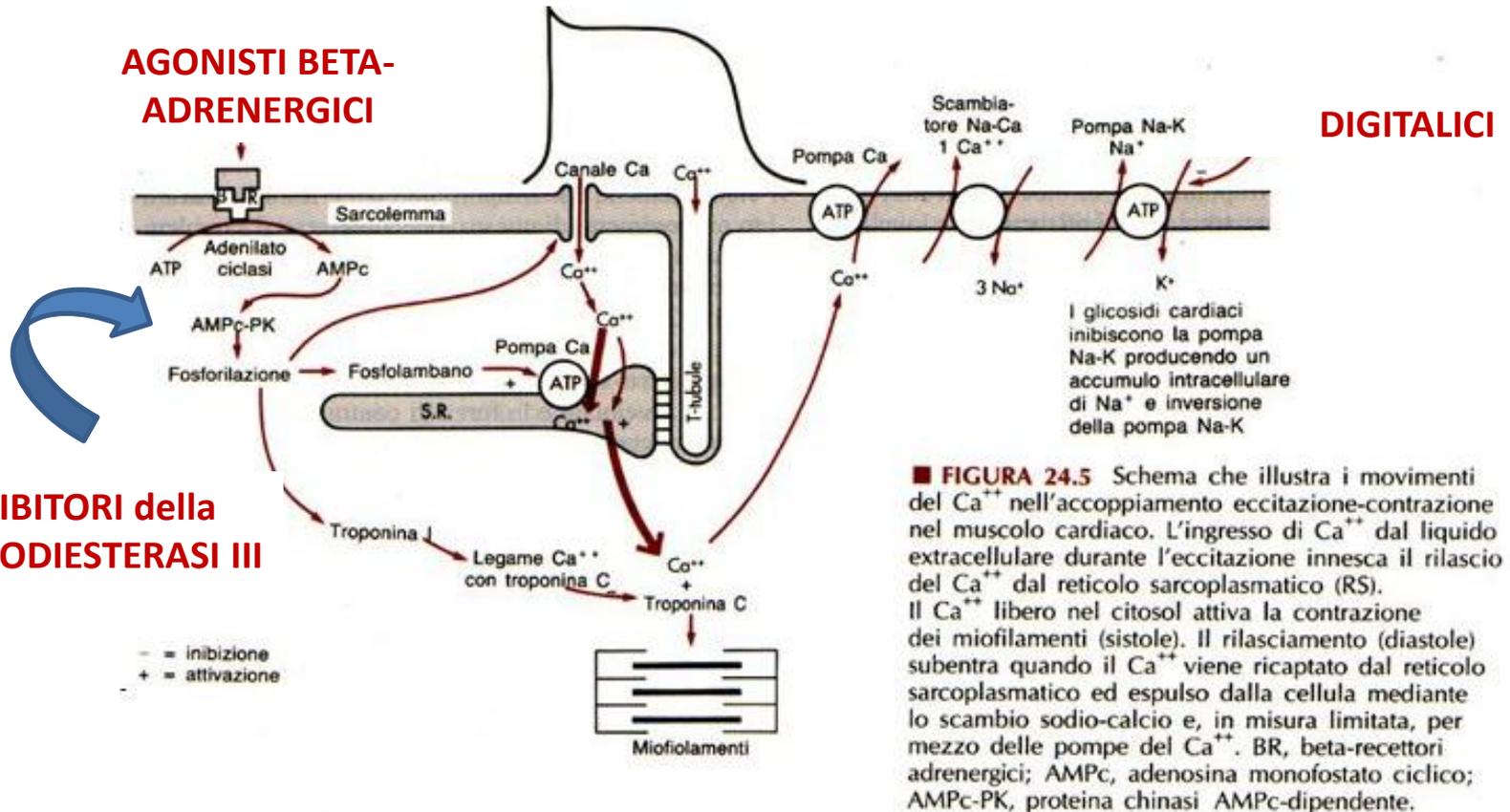
**AGONISTI  
ADRENERGICI  
E  
DOPAMINERGICI**  
**INIBITORI della  
FOSFODIESTERASI  
III**



# INOTROPI POSITIVI

A questo gruppo appartengono:

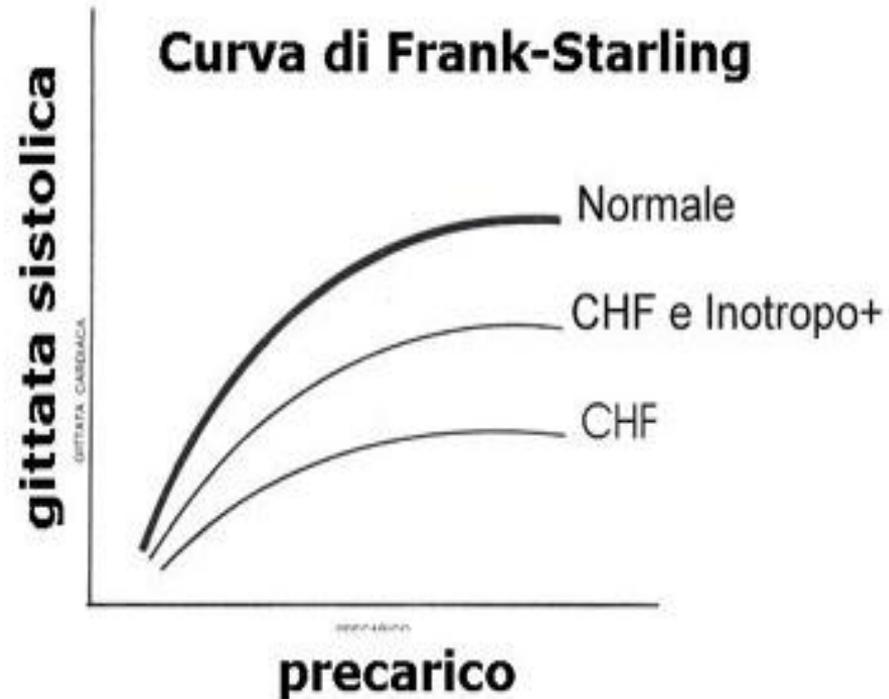
- Glicosidi cardioattivi (digossina, digitossina);
- Inibitori delle fosfodiesterasi (amrinone, milrinone);
- Agonisti beta-adrenergici (dobutamina).



## FUNZIONE DEGLI INOTROPI POSITIVI NELLO SCOMPENSO CARDIACO (CHF).

→ migliorano lo svuotamento del ventricolo → diminuiscono il volume ventricolare → aumentano la gittata cardiaca → riducono il volume del cuore

- La maggiore disponibilità di calcio intracellulare favorisce i processi di contrazione e mantiene efficace la funzione di pompa cardiaca.
- Gli inotropi positivi hanno quindi come principale indicazione il trattamento dello scompenso cardiaco congestizio

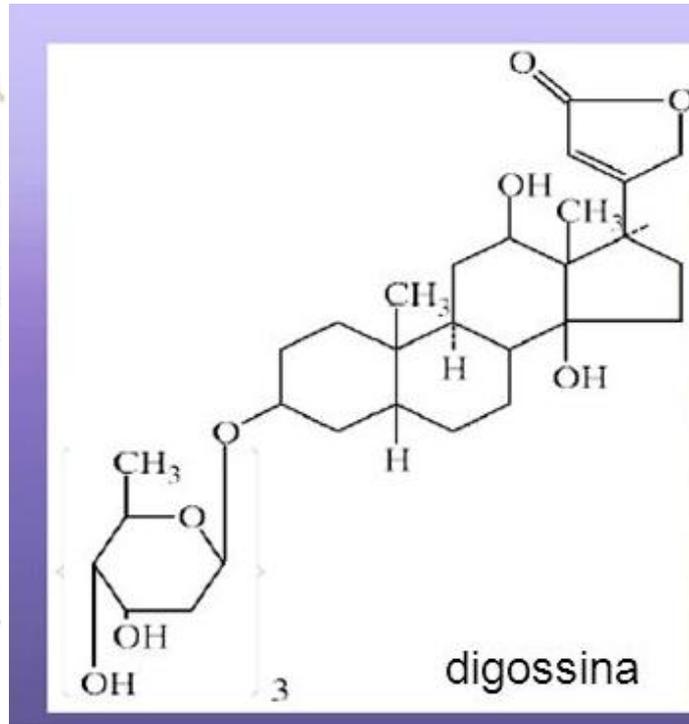


# DIGITALICI

Sono molecole complesse ricavate dalle foglie della *Digitalis Lanata* o *Digitalis Purpurea*.



*Digitalis purpurea*



digossina

Anello lattonico + nucleo  
steroidico (aglicone) +  
zuccheri



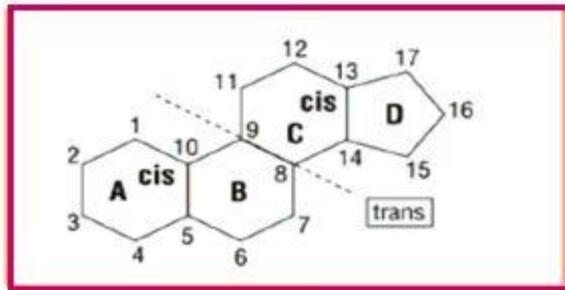
*Digitalis purpurea*

Hanno una struttura fenantrenica e steroidica (un ciclo-pentano-peridro-fenantrene), cui è legata ad una estremità un anello lattonico ed all'altra in posizione 3, una sequenza di zuccheri (digitosio). Sono pertanto definiti glicosidi cardioattivi.

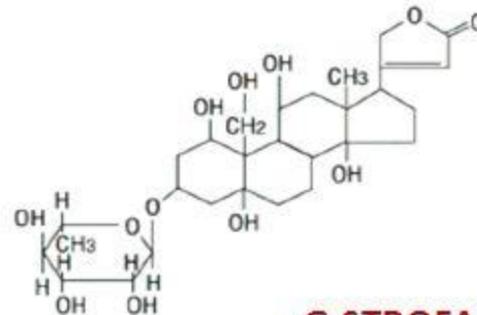
# DIGITALICI

Indipendentemente dalle peculiarità farmacocinetiche, tutti i digitalici si caratterizzano per l'effetto:

- **inotropo positivo** = aumento della forza di contrazione
- **dromotropo negativo** = rallentamento  $t$  di conduzione A-V
- **batmotropo positivo** = aumento dell'eccitabilità elettrica, dell'automatismo del tessuto contrattile e del  $t$  di conduzione V



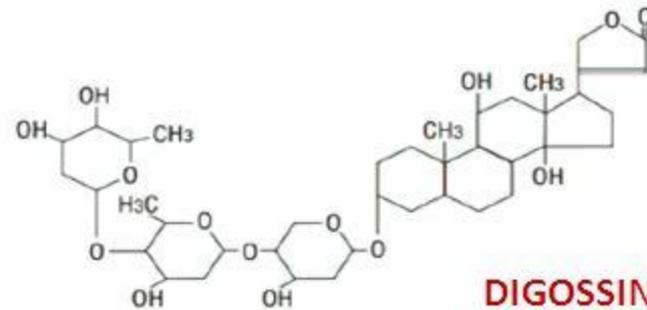
**AGLICONE**  
(struttura di base)



**G-STROFANTINA**



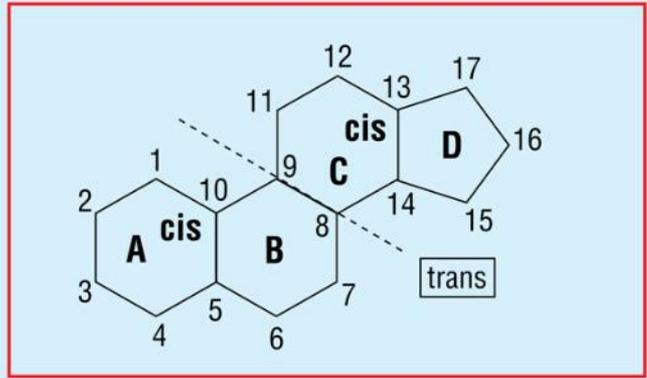
**DIGITOSSINA**



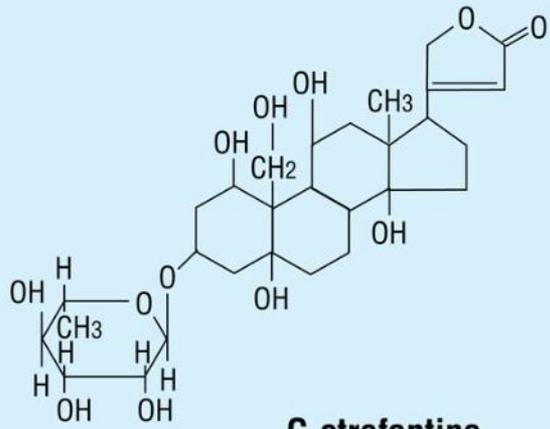
**DIGOSSINA**

# FARMACI DELLO SCOMPENSO CARDIACO

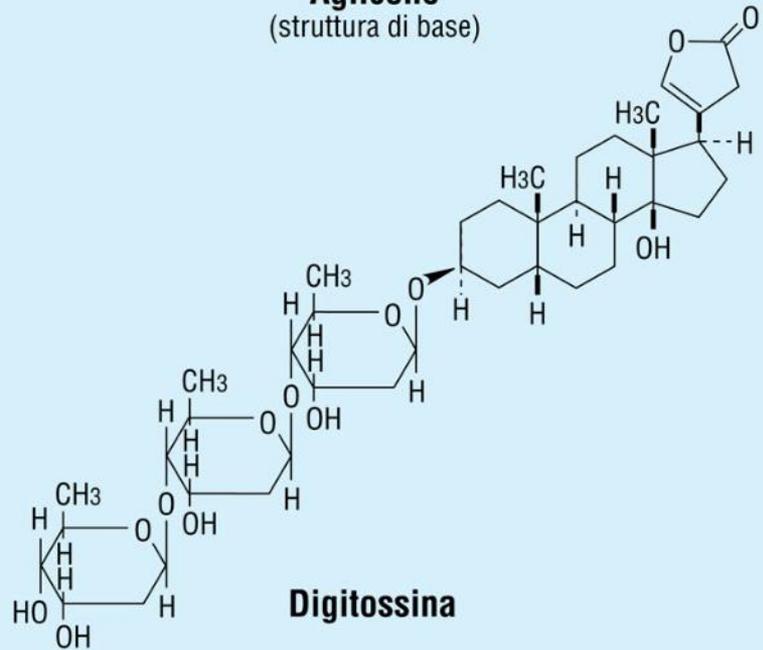
## Formule di struttura dei principali glicosidi digitali.



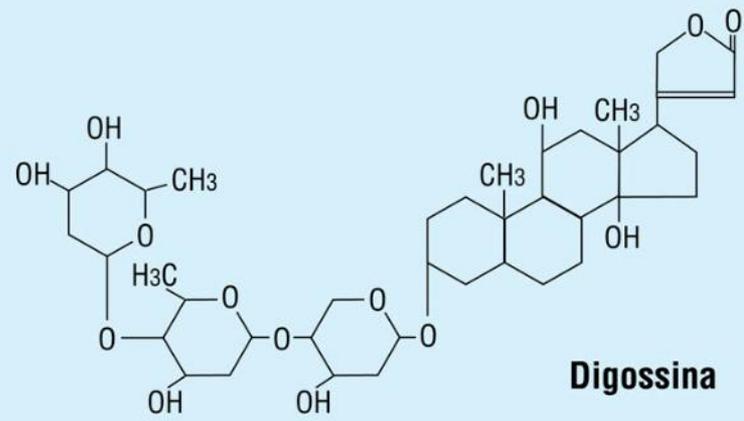
**Aglicone**  
(struttura di base)



**G-strofantina**



**Digitossina**



**Digossina**

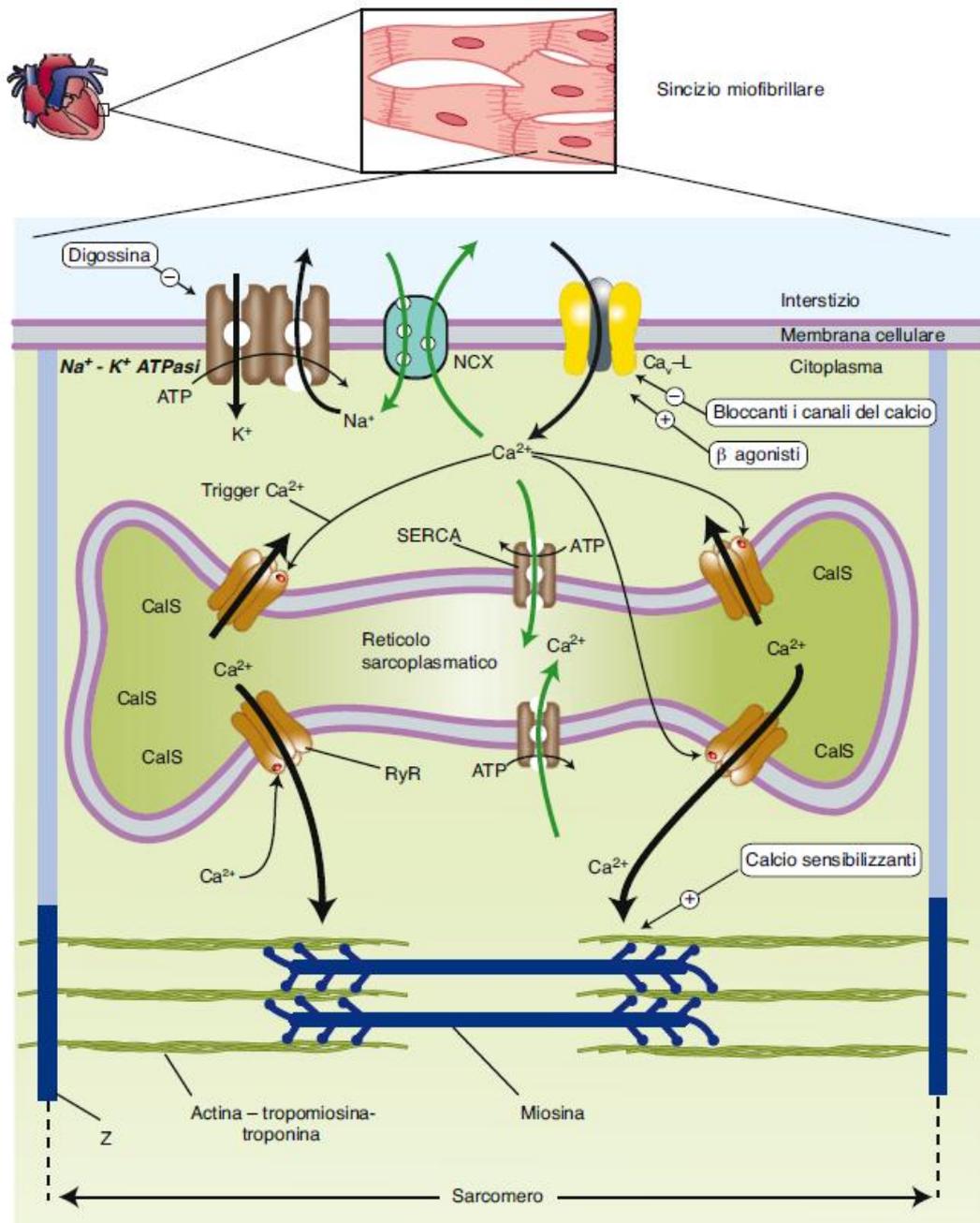
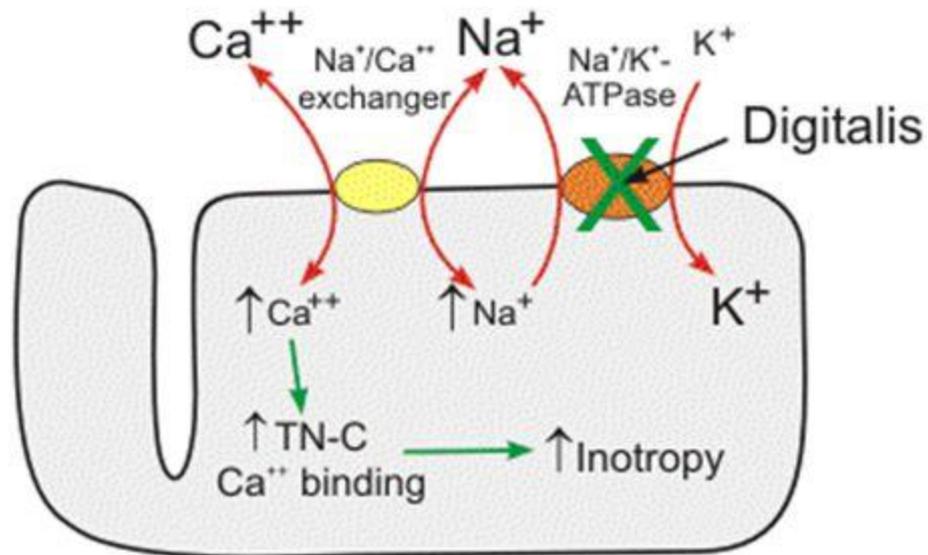


Figura 13-1. Diagramma schematico di un sarcomero del muscolo cardiaco, con i siti di azione di diversi farmaci che modificano la contrattilità.  $Na^+$ ,  $K^+$  ATPasi, la pompa del sodio, è il sito di azione dei glicosidi cardiaci. NCX è lo scambiatore sodio-calcio;  $Ca_v-L$  è il canale per il calcio di tipo L regolato da voltaggio. SERCA ( $Ca^{2+}$  ATPasi del reticolo endoplasmico sarcoplasmico) è una ATPasi che trasporta calcio che pompa il calcio nel reticolo sarcoplasmico (RS). CalS è il calcio legato alla calsequestrina, una proteina con elevata capacità di legare calcio. RyR (recettore RyR2 per la rianodina) è canale per il calcio attivato dal calcio nella membrana di RS che è scatenato a rilasciare calcio in deposito. Sensibilizzatori per il calcio agiscono a livello del complesso actina-troponina-tropomiosina, dove il calcio attivatore determina l'interazione contrattile dell'actina e della miosina. Le frecce nere indicano il processo che dà inizio alla contrazione o sostengono il tono basale. Le frecce verdi indicano il processo che promuove il rilasciamento.

## DIGITALICI – MECCANISMO D'AZIONE



### I GLUCOSIDI BLOCCANO LA POMPA Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPASI.

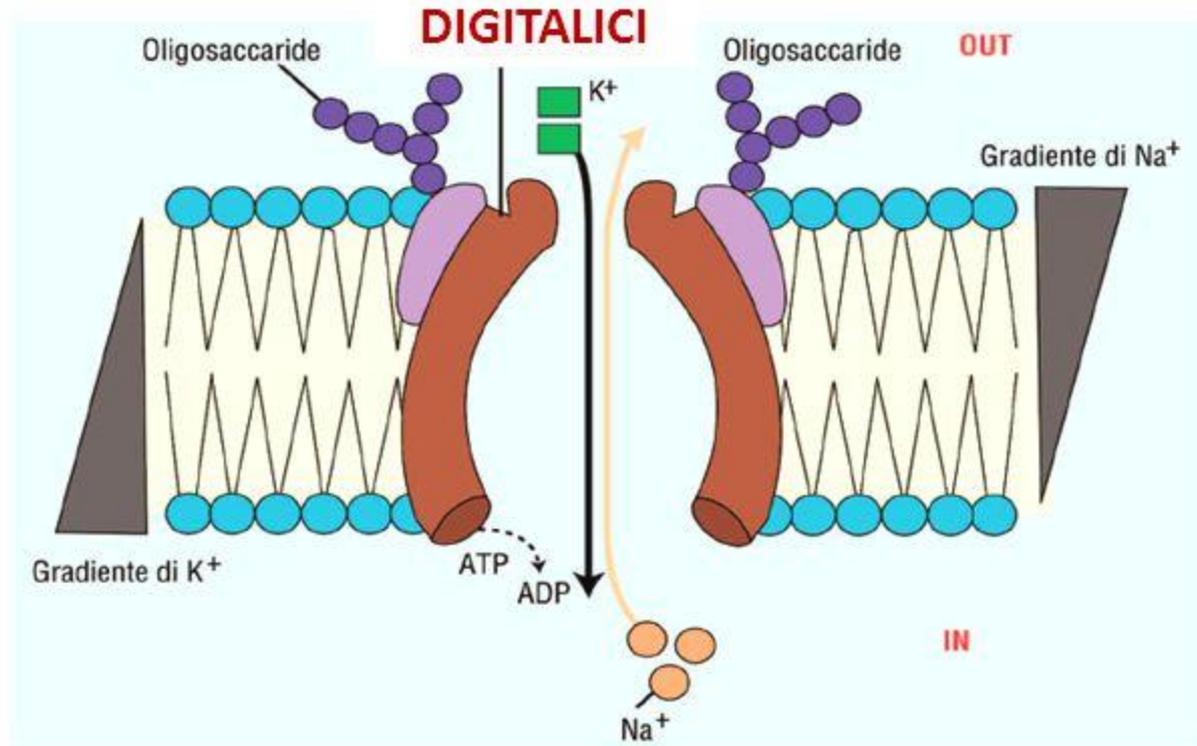
Di conseguenza si verifica:

- aumento intracellulare della [Na<sup>+</sup>];
- aumento intracellulare della [Ca<sup>++</sup>] per blocco dello scambiatore Na<sup>+</sup>/Ca<sup>++</sup>.
- il Ca<sup>++</sup> entrato aumenta la quantità rilasciata dal reticolo sarcoplasmatico ad ogni potenziale d'azione.

### L'AZIONE INOTROPA DEI DIGITALICI HA CARATTERISTICHE PECULIARI:

- interessa tutto il miocardio;
- efficacia buona a lungo termine e di entità contenuta;
- dipendenza dell'effetto inotropo dalla frequenza

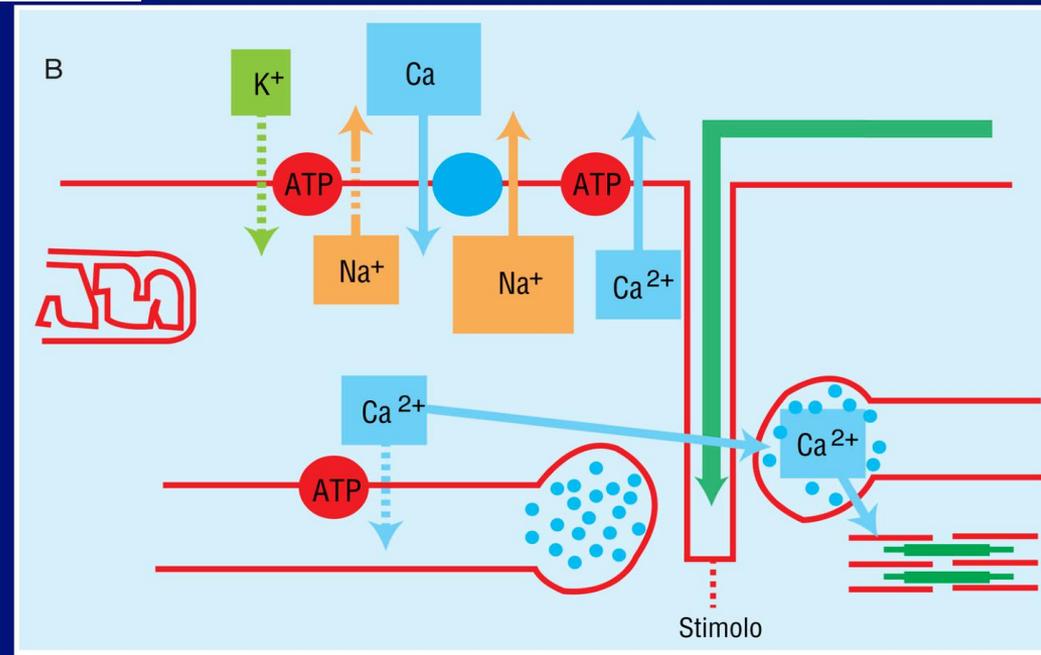
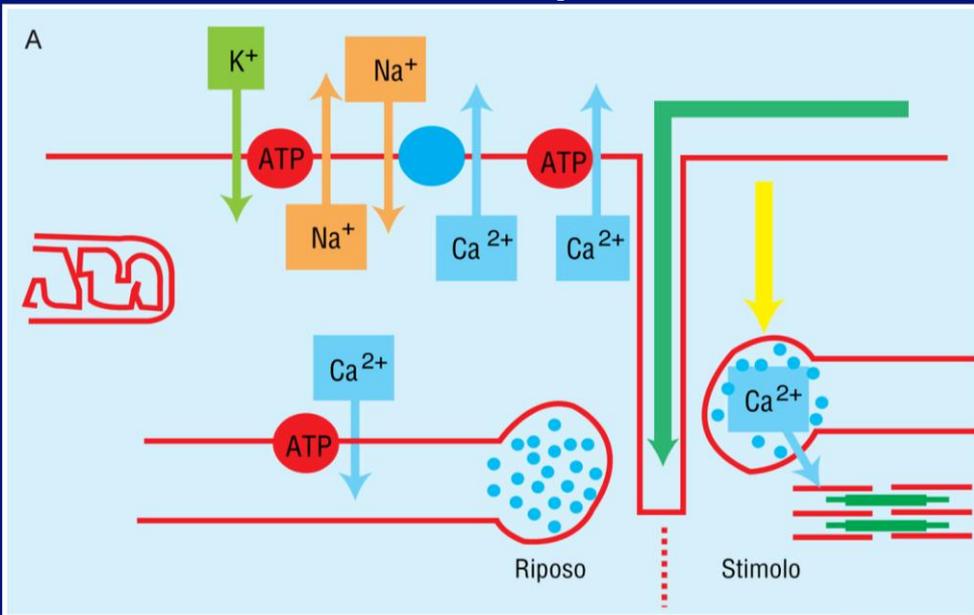
# LEGAME DEI DIGITALICI ALLA POMPA $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPasi



La pompa  $\text{Na}/\text{K}$  ATPasi è espressa ubiquitariamente a livello delle strutture neuronali e muscolo-scheletriche.

Nonostante i glicosidi digitalici più lipofili siano in grado di attraversare BEE e BFP, il loro impiego è consentito anche in gravidanza perché il legame dei glicosidi è specifico per la **ISOFORMA II**, presente a *livello cardiaco*.

# Meccanismo d'azione dei glucosidi digitalici. il blocco della $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasi}$ provoca un aumento del $\text{Na}^+$ intracellulare.



## Effetti dei digitalici

- a) Aumento della contrattilità del miocardio (effetto inotropo positivo)
- b) Modificazioni elettrofisiologiche:
  - Nel nodo A-V aumenta periodo refrattario e diminuisce conduzione
  - Nel tessuto atriale diminuisce il periodo refrattario, aumenta la velocità di conduzione
  - Nel tessuto ventricolare diminuisce il periodo refrattario ed aumenta la velocità di conduzione
- c) Produzione di aritmie e disturbi della conduzione

### Effetti extracardiaci:

- a) Aumento del tono vagale
- b) Azione sui vasi (costrizione arteriosa e venosa)
- c) Azione irritante a livello GI
- d) Effetti visivi e psichici sul SNC
- e) Effetto sui reni

# Effetti farmacologici

- a) Gittata cardiaca (aumenta). Ne consegue: diminuzione del volume cardiaco; diminuzione P riempimento ventricolare; diminuzione tono simpatico; riassorbimento edemi; diuresi.
- b) Volume cardiaco e frequenza: la riduzione del volume cardiaco è dovuta alla migliorata efficienza del cuore.

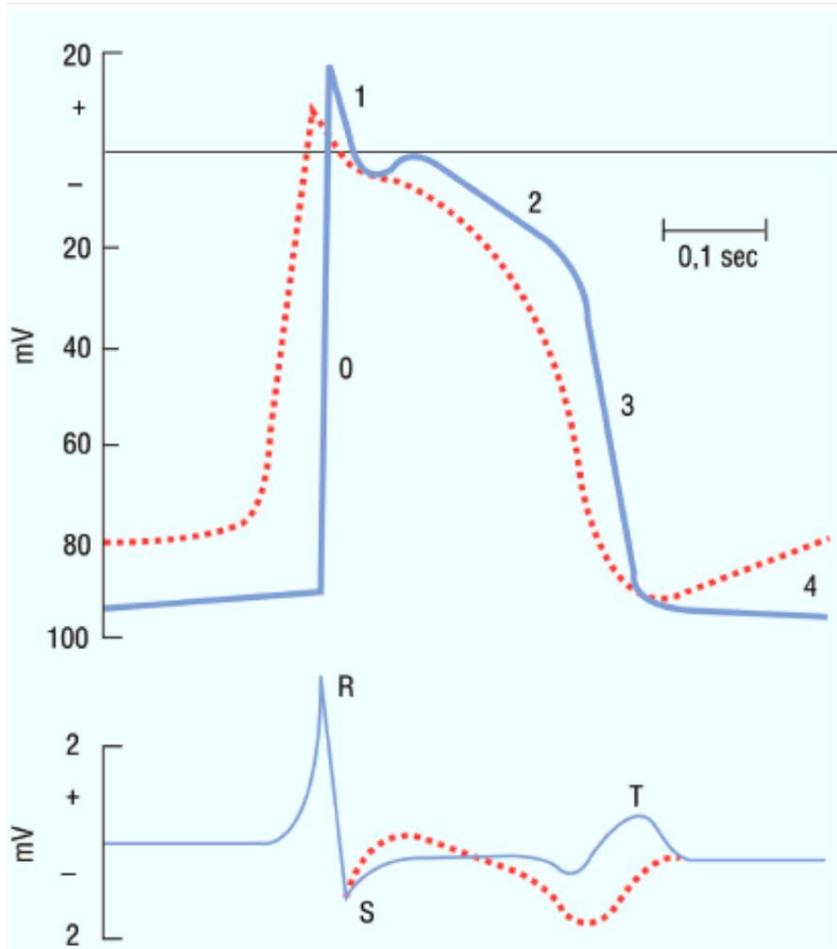
## Elettrocardiogramma

- Diminuzione sistole (Q-T)
- Diminuzione onda cupoliforme (S-T)
- Allungamento P-R

Tabella 13-2. Principali azioni della digossina sulle proprietà elettriche dei tessuti cardiaci

Tessuto o variabile	Effetti a dosi terapeutiche	Effetti a dosi tossiche
Nodo del seno	↓ Frequenza	↓ Frequenza
Muscolo atriale	↓ Periodo refrattario	↓ Periodo refrattario, aritmie
Nodo atrioventricolare	↓ Velocità di conduzione, ↑ periodo refrattario	↓ Periodo refrattario, aritmie
Sistema di Purkinje, muscolo ventricolare	Lieve ↓ periodo refrattario	Extrasistoli, tachicardia, fibrillazione
Elettrocardiogramma	↑ Intervallo PR, ↓ intervallo QT	Tachicardia, fibrillazione, arresto per dosi estremamente elevate

# MODIFICAZIONI DEL POTENZIALE D'AZIONE (IN ALTO) E DEL TRACCIATO ECG (IN BASSO) CON DIGITALICI.



Il blocco della pompa Na/K ATPasi comporta non solo una maggiore disponibilità di calcio intracellulare per i processi di accoppiamento di actina/miosina (effetto inotropo positivo) ma anche una modifica delle proprietà bioelettriche delle membrane.

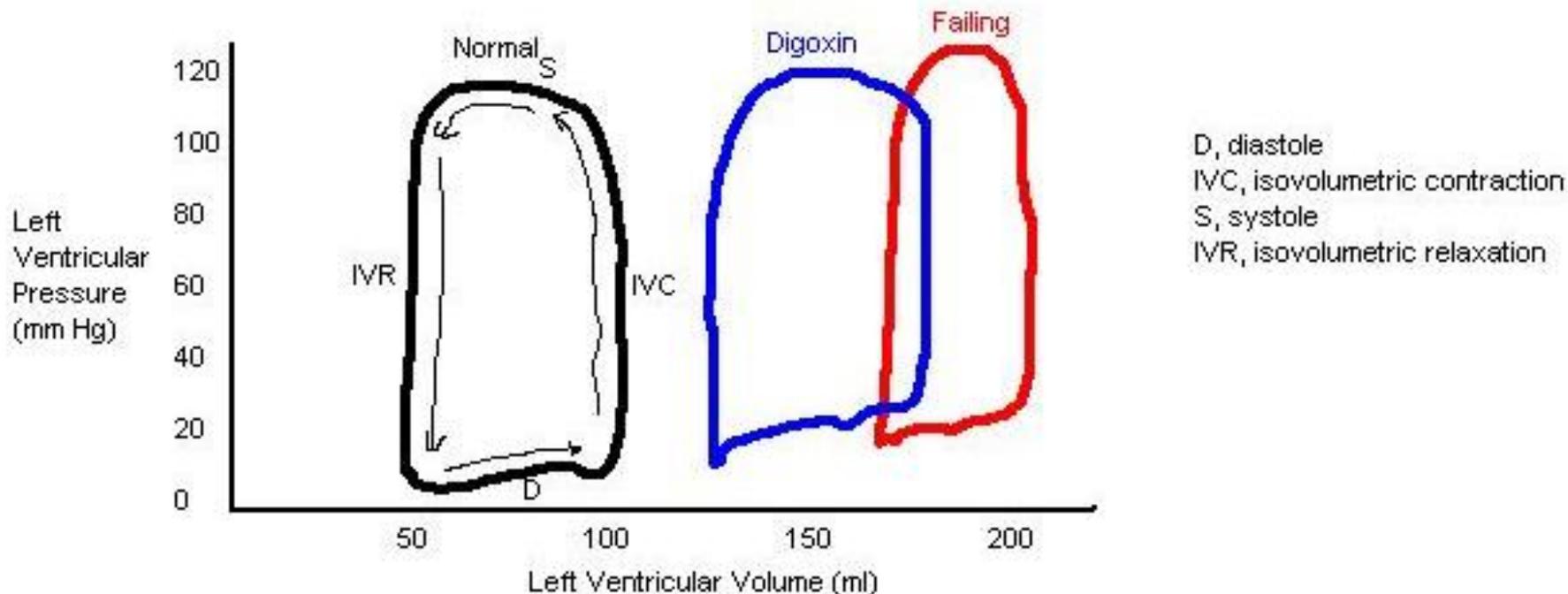
**UNA MAGGIORE DEPOLARIZZAZIONE DELLA MEMBRANA A RIPOSO CORRELA CON:**

**- UN POTENZIALE PIÙ POSITIVO, QUINDI UNA MINORE PENDENZA DELLA VELOCITA' DI ASCESA DEL POTENZIALE D'AZIONE**

**- UN AUMENTO DELLA VELOCITÀ DI RIPOLARIZZAZIONE (VIENE FAVORITA LA CONDUTTANZA AL K<sup>+</sup>)**

Questi fenomeni consentono un aumento della velocità di depolarizzazione diastolica responsabile della comparsa di potenziali oscillatori e degli effetti elettrofisiologici (refrattarietà del nodo AV e riduzione della velocità di conduzione)

# EFFETTO DEI DIGITALICI SULLA PRESSIONE E SUL VOLUME VENTRICOLARE SINISTRO NEL CUORE SCOMPENSATO



In risposta alla **azione inotropica positiva** dei digitalici si verifica un **AUMENTO DELLA GITTATA** cardiaca, cui conseguono:

- **RIDUZIONE DELLA DILATAZIONE CARDIACA E DELLA TENSIONE SUPERFICIALE** (responsabili del consumo di O<sub>2</sub>)
- **RIDUZIONE DELL'IPERATTIVITÀ ADRENERGICA RIFLESSA CON RIDUZIONE DELLE RESISTENZE PERIFERICHE**
- **AUMENTO DELLA PORTATA PLASMATICA RENALE E MIGLIORAMENTO DELLA DIURESI**

# AZIONI DEI DIGITALICI SULLE PROPRIETÀ ELETTRICHE DEL CUORE

---

TESSUTO	EFFETTI A DOSI TERAPEUTICHE	EFFETTI A DOSI TOSSICHE
Nodo seno-atriale	< frequenza	< frequenza
Muscolatura atriale	< periodo refrattario	< periodo refrattario, aritmie
Nodo atrioventricolare	< velocità conduzione > periodo refrattario	> periodo refrattario, aritmie
Fibre del Purkinje Muscolatura ventricolare	Lieve riduzione periodo refrattario	A dosi maggiori (extrasistoli, flutter e fibrillazioni)

## A DOSI TERAPEUTICHE:

- riduce la frequenza del nodo SA;
- riduce la conducibilità AV;
- aumenta il periodo refrattario del nodo AV.

## A DOSI TOSSICHE:

- altera il ritmo del nodo SA.
- il rallentamento della conducibilità AV può progredire sino al blocco.
- causa disturbi del ritmo.

# DIFFERENZE FARMACOCINETICHE DI DIGOSSINA E DIGITOSSINA

## **DIGITOSSINA molto liposolubile;**

ben assorbita per OS; molto legata alle PP; emivita lunga; ricircolo entero-epatico. Induttore enzimatico

ATTENZIONE ALLE CONDIZIONI CHE RIDUCONO LA FUNZIONE EPATICA

## **DIGOSSINA più idrosolubile;**

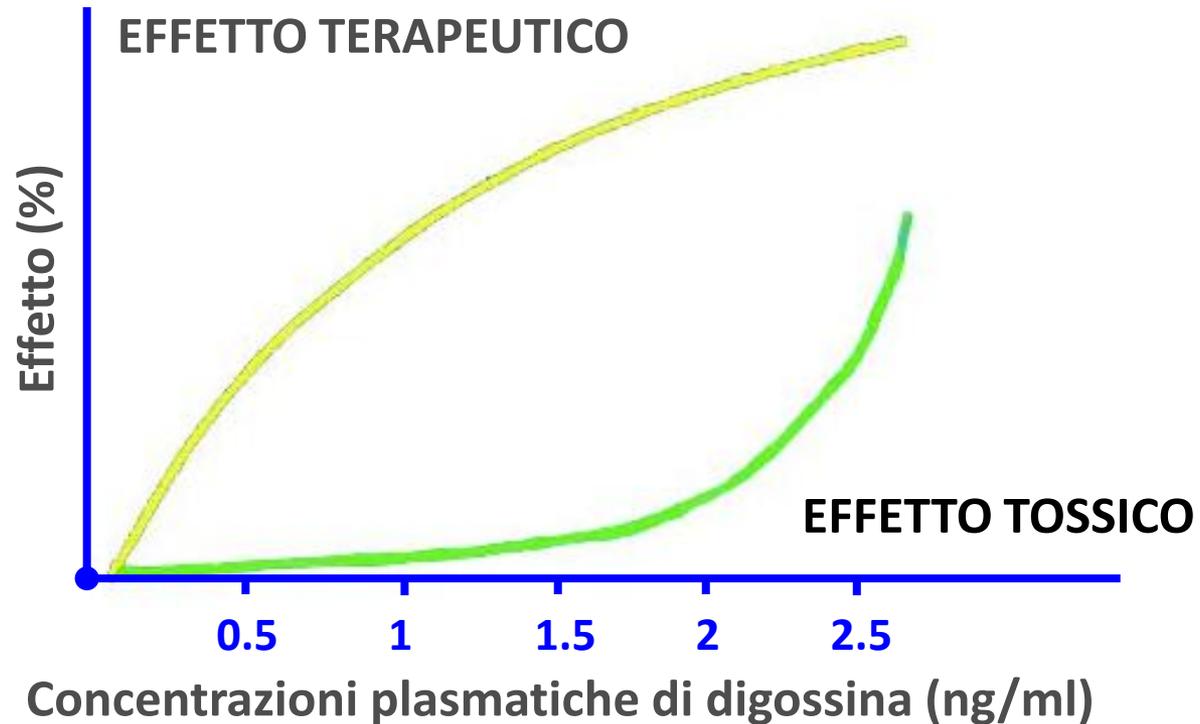
somministrabile per OS e EV; meno legata alle PP; emivita più breve; eliminata per via renale

ATTENZIONE ALLE CONDIZIONI CHE LIMITANO L'ELIMINAZIONE RENALE

	<b>DIGITOSSINA</b>	<b>DIGOSSINA</b>
Assorbimento	Intestinale 90-100%	Intestinale 70-80%
Legame proteico	<b>86-94%</b>	<b>25-30%</b>
Metabolismo	<b>epatico intenso</b>	<b>epatico scarso</b>
Eliminazione	<b>biliare</b>	<b>renale</b>
Emivita ( $t_{1/2}$ )	<b>5-7 gg</b>	<b>33-36 h</b>
Clearance (ml/min/Kg)	0.05	1.2
Range terapeutico	14-16 ng/ml	1-2 ng/ml

# I DIGITALICI HANNO UN BASSO INDICE TERAPEUTICO

L'effetto tossico da digitalici si manifesta per concentrazioni plasmatiche superiori **30 ng/ml per la digitossina** e a **2 ng/ml per la digossina**

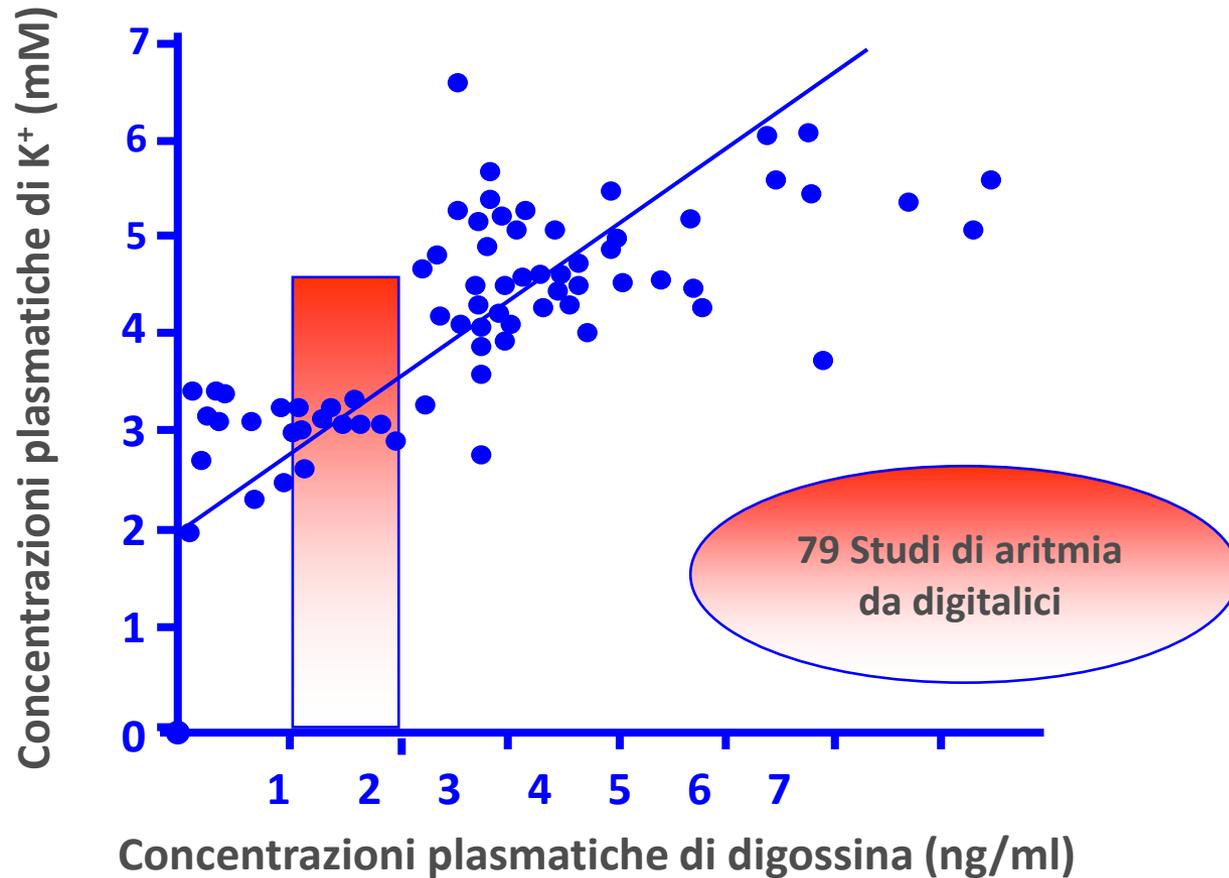


Il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche del farmaco deve essere accompagnato da:

- **Valutazione delle concentrazioni di Na e K,**
- **Monitoraggio della funzione epatica e renale,**
- **Monitoraggio della attività cardiaca (EGC)**

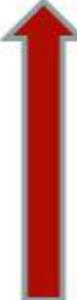
# LA TOSSICITA' DA DIGITALICI E' INFLUENZATA DALLE CONCENTRAZIONI PLASMATICHE DI POTASSIO

---



# FATTORI INFLUENZANTI I LIVELLI PLASMATICI DI DIGITALICI

---



## **FATTORI SISTEMICI**

Insufficienza renale (ridotto volume di distribuzione ed escrezione)  
Ridotta massa muscolare magra (ridotto legame al muscolo scheletrico)

---

## **DISORDINI IDRO-ELETTROLITICI**

Ipokaliemia (sensibilizza agli effetti tossici)  
Ipomagnesiemia (sensibilizza agli effetti tossici)  
Ipercalcemia (Aumenta la sensibilità ai digitalici)

---

## **MALATTIE CARDIACHE**

Infarto miocardico acuto

---

## **TERAPIA FARMACOLOGICA CONCOMITANTE**

Diuretici con perdita di  $K^+$  (aumentata sensibilità)

---



## **ASSORBIMENTO INCOMPLETO**

Ipertiroidismo; Malassorbimento, dieta ricca di fibre

---

**INTERFERENZA TRA FARMACI:** Colestiramina, sulfasalazina, neomicina, PAS, rifampicina, inibitori di pompa protonica

---

## **AUMENTATA ESCREZIONE RENALE**

Migliorata filtrazione glomerulare conseguente a terapia con vasodilatatori per aumento del flusso ematico renale

## Farmacocinetica

> n° OH > idrofilicità.

- a) Assorbimento: per os dipende dalla lipofilicità (digitossina ha circolazione enteroepatica)
- b) Distribuzione: dipendente da legame con proteine; alta in cuore, rene e fegato
- c) Metabolismo: dipende dal glicoside, metaboliti attivi.

A seconda delle caratteristiche farmacocinetiche i digitalici si distinguono in farmaci ad azione:

- rapida e breve
- Lenta e prolungata
- Intermedia

Digitalizzazione: dose di carico e dose di mantenimento

Clearance della creatinina (120 ml/min: 100%; 50-80 ml/min: 50%; 10 ml/min (25% dose)

## Tossicità della digitale

- a) Gastrointestinale (anoressia, scialorrea, nausea, vomito, diarrea)
- b) Astenia marcata
- c) Disturbi visivi (visioni annebbiate, colorate, aloni)
- d) Disturbi neurologici e/o psichici (cefalea, sonnolenza, nevralgia del trigemino)

Fattori predisponenti: insufficienza renale, insufficienza respiratoria, turbe elettrolitiche (diuretici, digiuno, ipercalcemia, malassorbimento, età)

# SEGNI E SINTOMI DI INTOSSICAZIONE DA DIGITALICI

---



## GASTROINTESTINALI

- Anoressia, nausea, vomito, diarrea



## NEUROLOGICI

- Malessere, fatica, confusione, dolore facciale, insonnia, depressione, vertigini
- Visione colorata



## CARDIACI

- Palpitazioni, aritmie, sincope
- Appiattimento e/o inversione dell'onda T e sottoslivellamento tratto ST. Prolungamento intervallo PR; accorciamento tratto QT



## EMATOLOGICI

- Ipo-iperpotassiemia, creatininemia, magnesiemia, calcemia

# INTERAZIONI FARMACOCINETICHE

FARMACO	MECCANISMO	CAMBIAMENTI NEI LIVELLI DI DIGOSSINA
Colestiramina, antiacidi, fibre	↓ assorbimento	- 25%
Macrolidi	↑ assorbimento	+ 40-100%
Chinidina, propafenone, verapamil	↓ Escrezione tubulare	+ 70-100%
Ciclosporina	↓ GFR ed escrezione tubulare	+ variabile
FANS	↓ GFR	+ variabile

# INTERAZIONI FARMACODINAMICHE

FARMACO	MECCANISMO	
β-Bloccanti, verapamil, diltiazem	↓ automatismo SA e conduzione AV	↑ rischio di blocco AV
Diuretici Kaliuretici	↓ K <sup>+</sup> sierico e tissutale	↑ effetti terapeutici e tossici

# ALTRI FARMACI INOTROPI

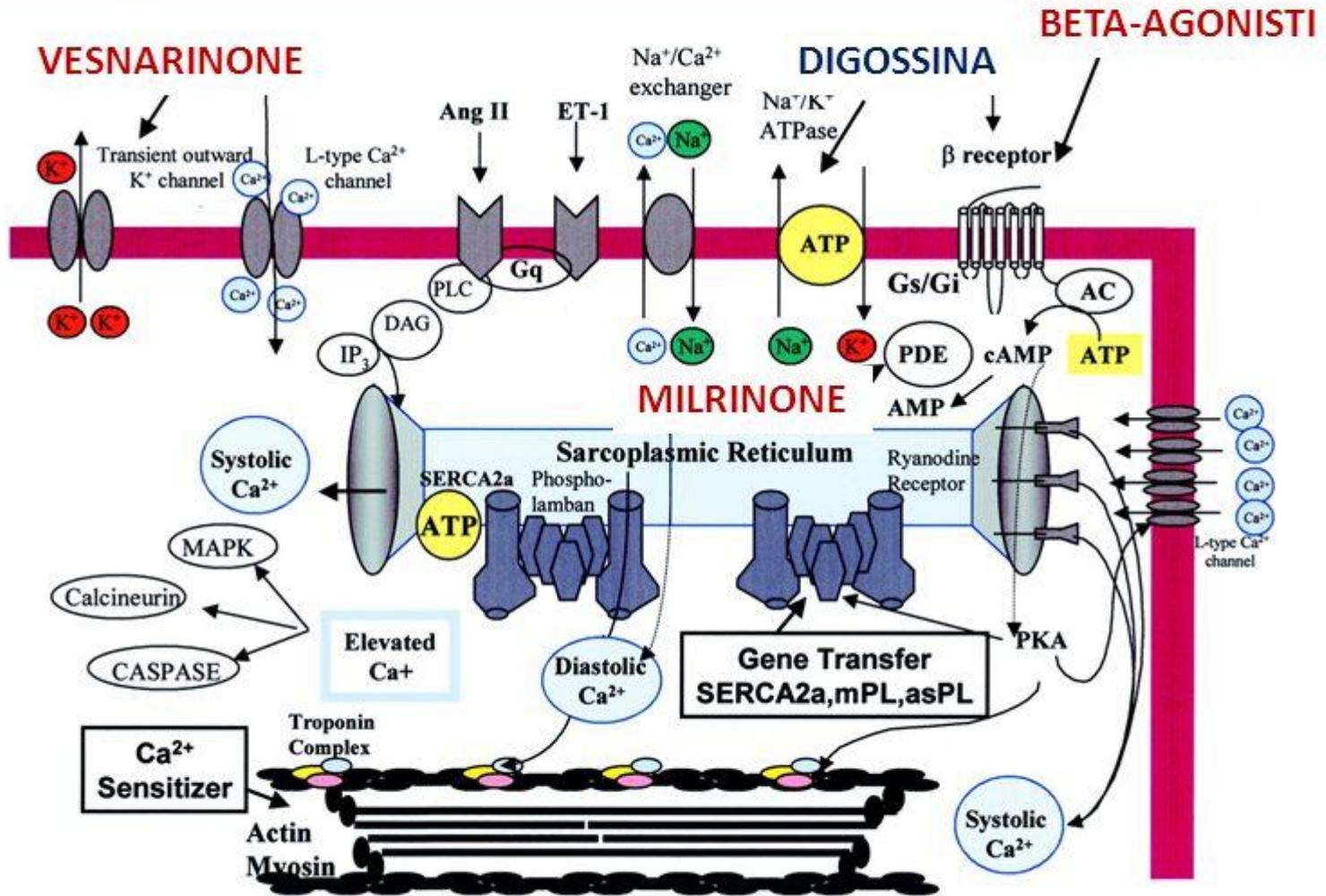


Figure 2. Effects of inotropic therapy on intracellular calcium handling in cardiac myocytes.

# ALTRI FARMACI INOTROPI

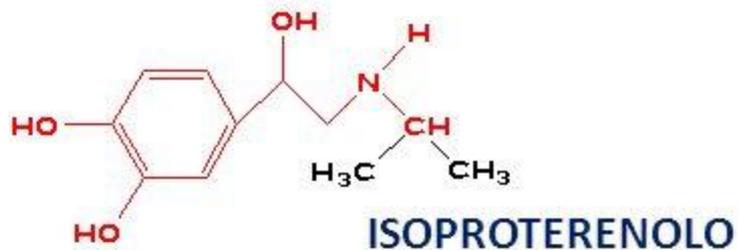
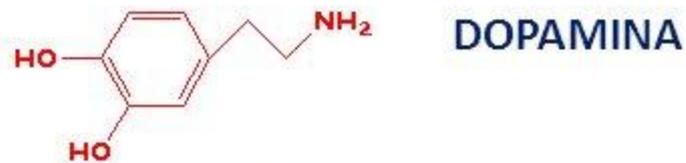
---

## CLASSIFICAZIONE DEGLI AGENTI INOTROPI POSITIVI IN BASE AL MECCANISMO D'AZIONE

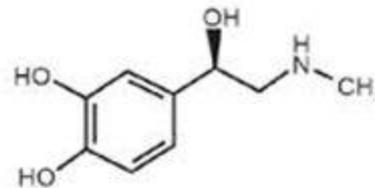
<b>MECCANISMO D'AZIONE</b>	<b>FARMACI</b>	<b>ESEMPI</b>
Attività delle pompe e dei canali ionici	Glucosidi cardioattivi	Digossina
Incremento del cAMP intracell	$\beta$ -agonisti  Inibitori delle fosfodiesterasi	Dopamina, Dobutamina  Milrinone, Enoximone
Regolazione del $\text{Ca}^{++}$ intracellulare	$\text{Ca}^{++}$ -antagonisti	Levosimendan

# CATECOLAMINE IMPIEGATE NELLO SCOMPENSO IN FASE ACUTA

Agisce su  $D_1$ ,  $\beta_1$  e  $\alpha_1$ . Il reclutamento è progressivo rispetto alle dosi (iniziale aumento perfusione renale, successivamente aumento dell'inotropismo, infine aumento delle resistenze periferiche. Somministrabile solo per EV



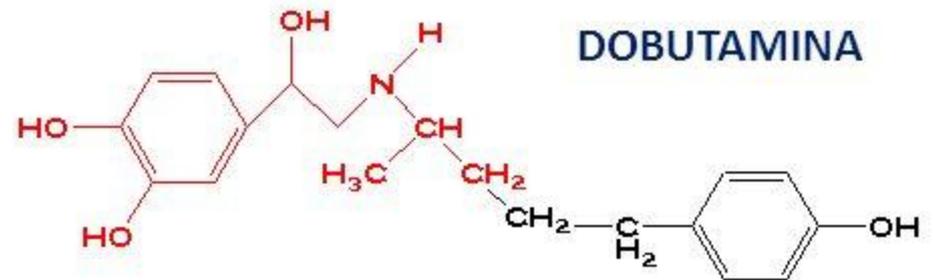
Agonista puro recettori  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ . Aumenta cronotropismo e inotropismo, il consumo di ossigeno ed il lavoro cardiaco. La vasodilatazione interessa tutti i distretti, anche i non vitali, quindi può essere svantaggiosa perché induce tachicardia riflessa. Utilizzato nello scompenso acuto refrattario ad altri farmaci con elevate resistenze periferiche.



## ADRENALINA

Agisce su tutti i recettori  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\alpha_1$ . induce cronotropismo e inotropismo positivi, può determinare aritmie, aumenta il lavoro cardiaco e il consumo di ossigeno. Induce anche ansia, irrequietezza e tremore.

Utilizzata in caso di arresto cardiaco per EV o intracardiaca. Utilizzata nello shock anafilattico per le azioni broncodilatatrici



Agisce preferenzialmente su  $\beta_1$ . Induce aumento dell'inotropismo senza effetti renali. Utilizzata per infusione EV, breve emivita (2 -3 minuti)

# ALTRI FARMACI INOTROPI

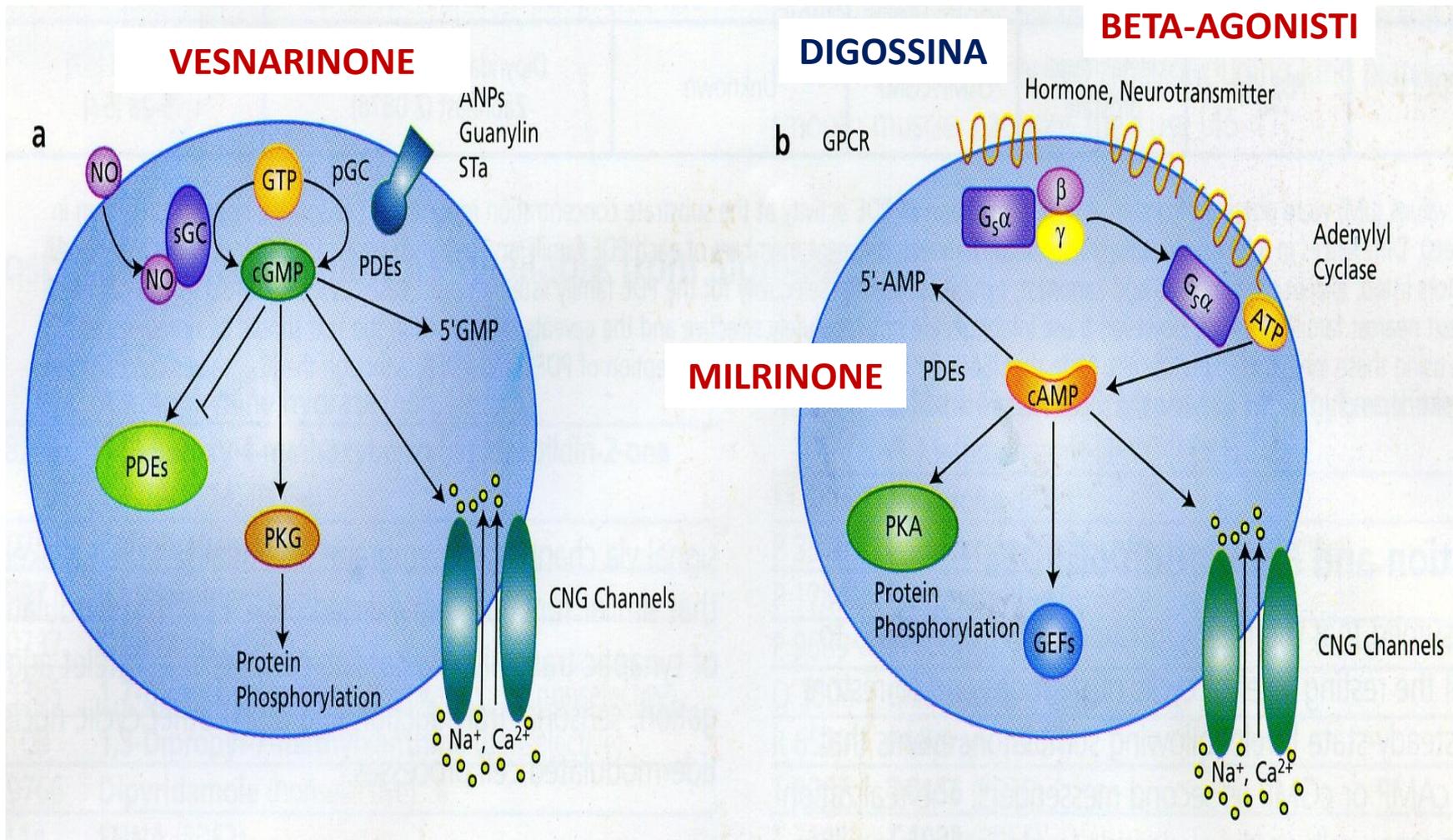
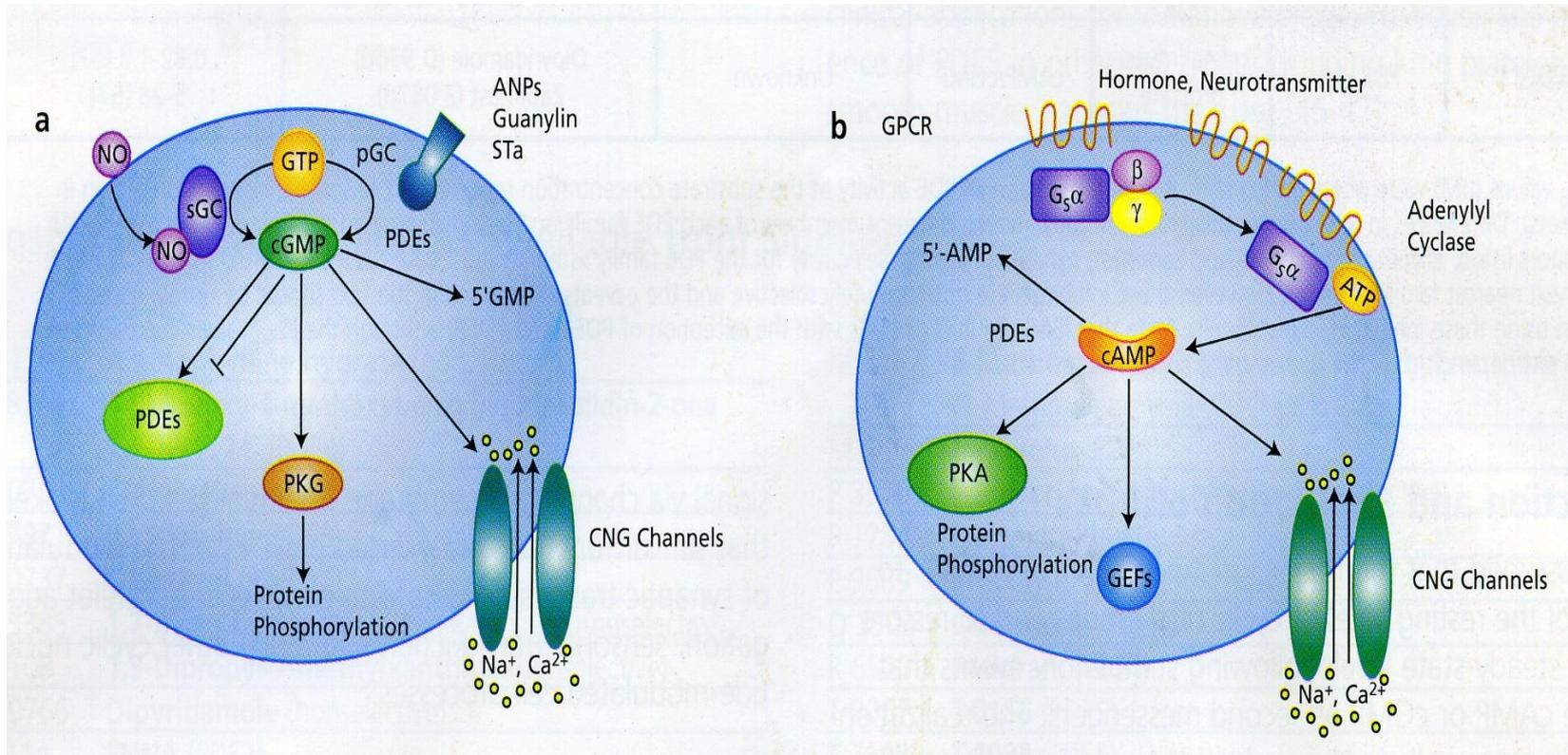


Figure 2. Effects of inotropic therapy on intracellular calcium handling in cardiac myocytes.

# INIBITORI DELLE FOSFODIESTERASI

Sono un gruppo eterogeneo di farmaci in grado di inibire in maniera parzialmente selettiva le singole isoforme degli enzimi fosfodiesterasi.

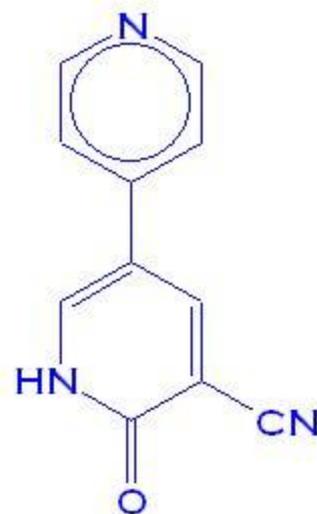
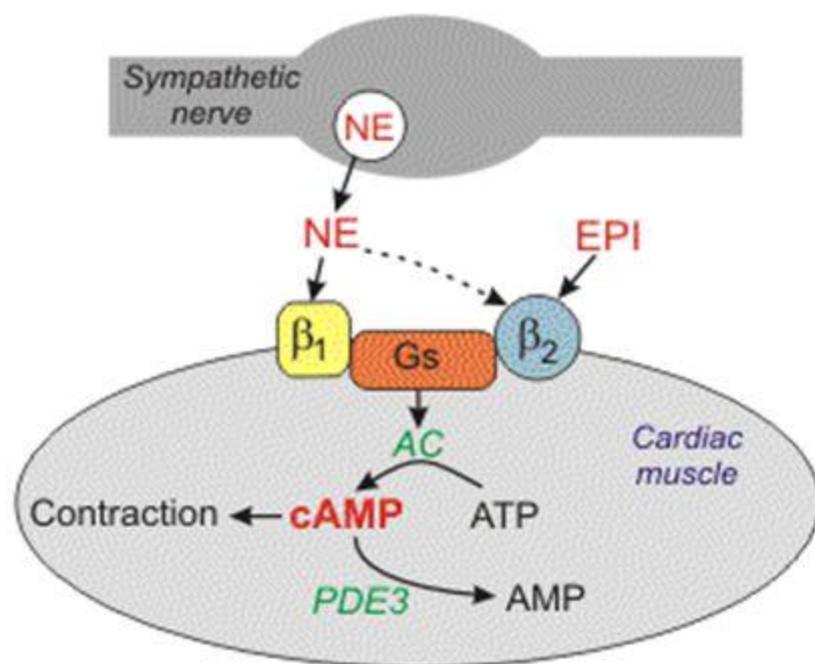


## DIVERSE ISOFORME DI FOSFODIESTERASI SONO COINVOLTE IN DISTINTI PROCESSI BIOLOGICI

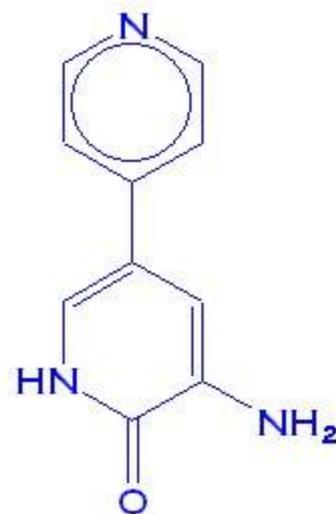
ISOENZIMA	CARATTERISTICHE	INIBITORI SELETTIVI	EFFETTI INIBITORI
<b>PDE1</b>	Ca-CaM dipendente, cAMP specifico	VINPOCETINA	Rilassamento VSMC
<b>PDE2</b>	cGMP-stimolato	MEPI	Inibizione aggregazione piastrinica
<b>PDE3</b>	cGMP-inibito	<b>MILRINONE, AMRINONE, ENOXIMONE, IMAZODAN, CILOSTATINA, SIGUAZODAN</b>	Inotropismo positivo, rilassamento SMC, aggregazione piastrinica, lipolisi
<b>PDE4</b>	cAMP-specifico	ROLIPRAM, ETAZOLATE, ZARDAVERINA	Rilassamento bronchiale, inibizione risposta infiammatoria, secrezione gastrica acida
<b>PDE5</b>	cGMP specifico	<b>ZAPRINAST, DIPIRIDAMOLO, SILDENAFIL</b>	Inibizione aggregazione piastrinica Vasodilatazione peniena
<b>PDE6</b>	cGMP specifico fotorecettori	<b>ZAPRINAST, DIPIRIDAMOLO</b>	Modulazione trasduzione visiva
<b>PDE7</b>	cAMP specifico		sconosciuta
<b>PDE8</b>	cAMP specifico		sconosciuta
<b>PDE9</b>	cGMP specifico	<b>ZAPRINAST</b>	sconosciuta
<b>PDE10</b>	cAMP e cGMP	<b>DIPIRIDAMOLO, SILDENAFIL, ZAPRINAST</b>	sconosciuta
<b>PDE11</b>		<b>DIPIRIDAMOLO, ZAPRINAST</b>	sconosciuta

# INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI-III

Gli inibitori della Fosfodiesterasi-III sono utilizzati per l'effetto cardiotonico



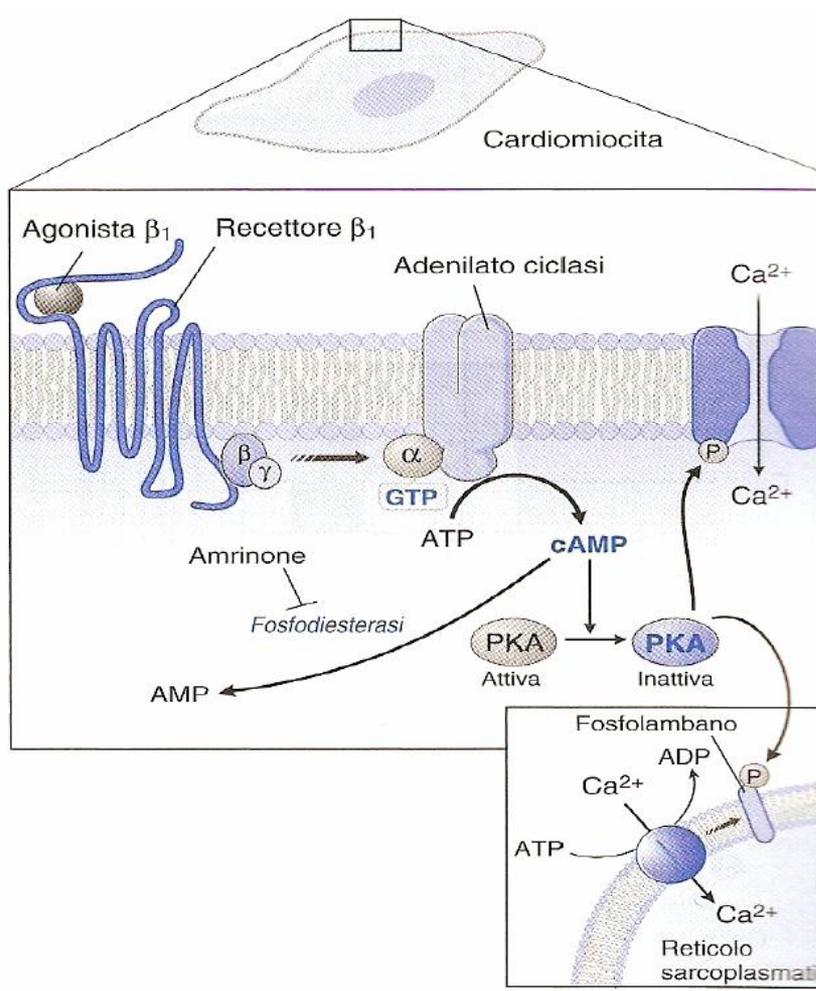
**MILRINONE**



**AMRINONE**

Abbreviations: NE, norepinephrine; EPI, epinephrine; Gs, Gs-protein; AC, adenylyl cyclase; PDE3, cGMP-dependent phosphodiesterase (type 3)

# INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI-III



Inibiscono gli enzimi responsabile dell'idrolisi di cAMP

Aumento cAMP

Aumento in modo indiretto dei livelli di calcio intracellulare

Aumento della contrattilità cardiaca

# PRINCIPALI CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE DI ALCUNI INIBITORI DELLE FOSFODIESTERASI

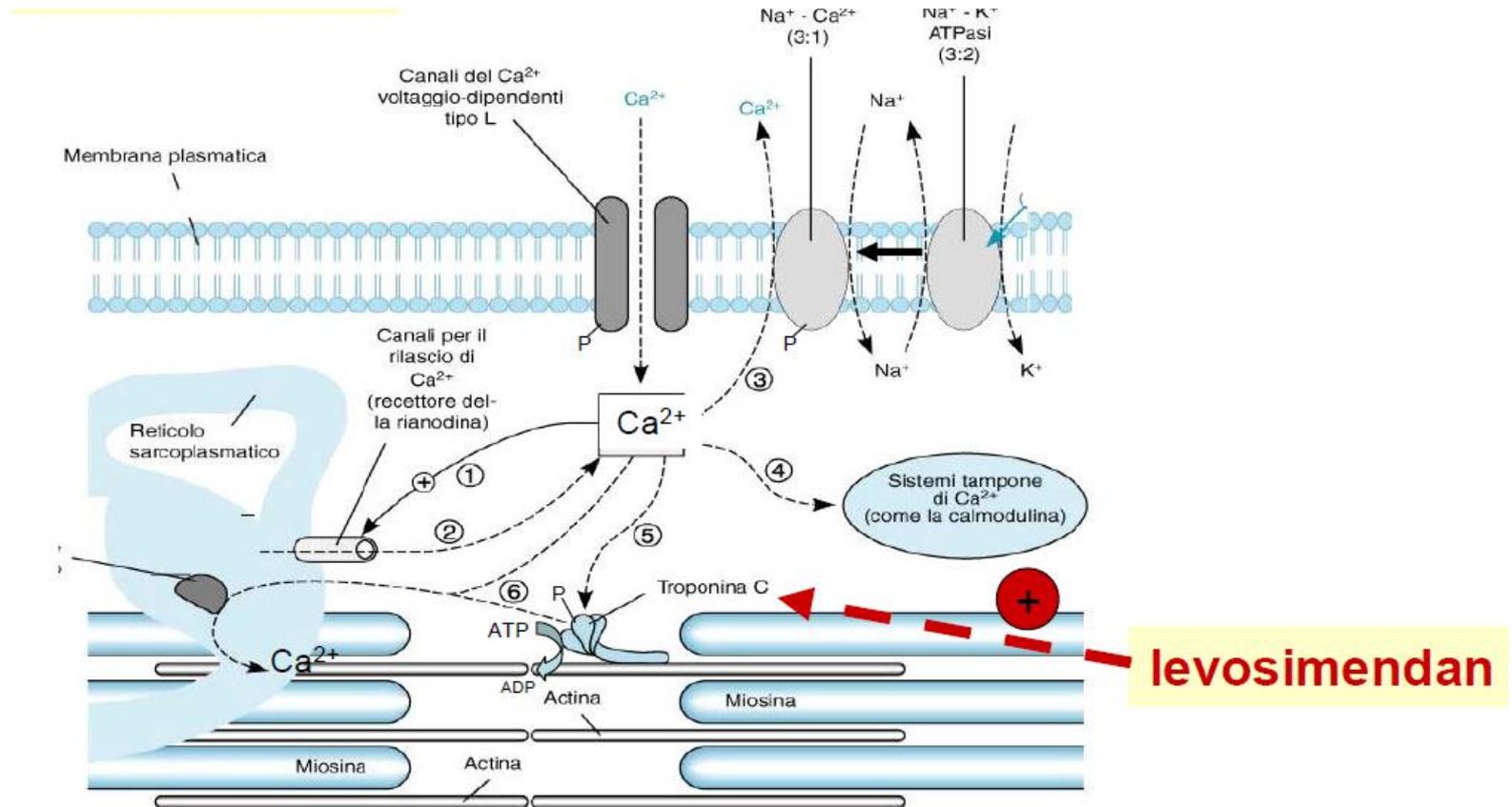
	<b>AMRINONE</b>	<b>MILRINONE</b>	<b>ENOXIMONE</b>
Biodisponibilità	93% (per OS)	80%	55%
Picco plasmatico	45 min 2.4-4 ore	0.8 ore	1 ora
Emivita ( $t_{1/2}$ )	35-49%	70%	70%
Legame prot	Epatico scarso		
Metabolismo	25%	85%	70%
Elim renale	1.3	0.32	1.8
Vol Distr (l/Kg)	3.7 microg/ml	150-250 ng/ml	18 microg/ml
Conc Plasm			
<b>EFFETTI INDESIDERATI</b>	Angina, vomito. Grave trombocitopenia dose- e tempo- dipendente.	Più tollerato, minori effetti tossici	
<b>NOTE</b>	Somministrato <b>SOLO EV</b> per brevi periodi	Somministrabile <b>per OS</b> a cicli intermittenti	

# SENSIBILIZZANTI DELLE PROTEINE CONTRATTILI AL CALCIO

• PIMOBENDAN

• SULMAZOLO

• LEVOSIMENDAN

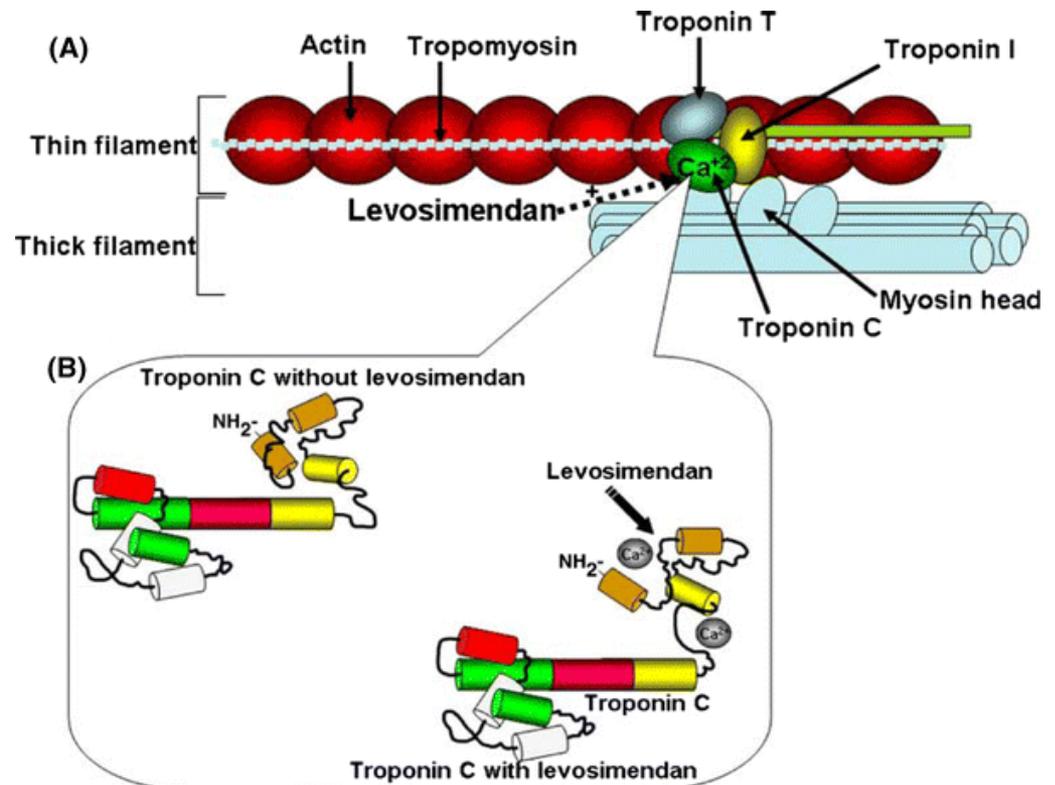


# LEVOSIMENDAN

- Il levosimendan migliora la contrattilità miocardica attraverso l'**aumento della sensibilità della troponina C al  $Ca^{2+}$**  senza indurre variazioni dei livelli citoplasmatici del  $Ca^{2+}$  stesso. Per questo motivo è pressoché privo di effetti sul consumo miocardico di ossigeno e sull'entità del rilascio ventricolare.

- Inoltre il levosimendan determina **vasodilatazione mediante l'apertura dei canali del potassio ATP-dipendenti** (K-ATP) della cellula muscolare liscia e attraverso il rilascio endoteliale di ossido nitrico.

- La somministrazione di levosimendan è infine in grado di esercitare un certo grado di preconditionamento e di contrastare l'apoptosi attraverso l'apertura dei canali K-ATP cardiaci.



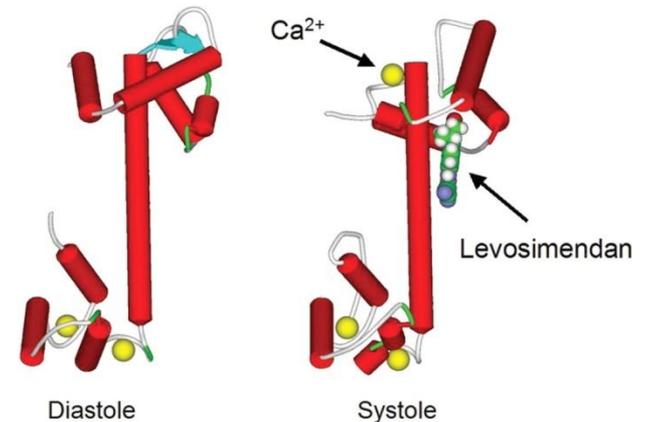
# LEVOSIMENDAN

## FARMACOCINETICA:

Somministrato **EV** (dose iniziale 6-12 µg/kg in 10 min, seguita da 0.05 - 0.2 µg/kg/min in infusione continua). Risposta emodinamica in 5 minuti, picco di efficacia entro 10-30 minuti, durata di circa 1-2 ore. Gli effetti più prolungati possono essere legati al metabolita attivo OR-1896 (emivita 80 h).

## EFFETTI TERAPEUTICI:

Gli effetti indesiderati sono legati a episodi ipotensivi, ma in genere la tossicità cardiaca è modesta, il miglioramento della performance evidente e l'aumento di sopravvivenza significativo



De Luca L et al. Eur Heart J 2006;27:1908-1920

## REVIVE II

*Trial evaluated efficacy of levosimendan on clinical status in patients with acutely decompensated HF.*

- ◆ Design: randomized, placebo-controlled
- ◆ Centers: multicenter
- ◆ Countries: 3
- ◆ Patients: 600

**Results:** During a mean follow-up of five days, patients were 33% more likely to improve and 26% less likely to deteriorate while on levosimendan (Simdax, Orion/Abbott Laboratories) compared with placebo ( $P=0.15$ ). Deterioration requiring medical rescue therapy was experienced by 15% of the levosimendan group and 26% of the placebo group. *Presented at the AHA 2005 meeting.*

today's **CARDIOLOGY**

## SURVIVE

*Trial evaluated efficacy of levosimendan on mortality in acutely decompensated heart failure.*

- ◆ Design: randomized
- ◆ Centers: 75
- ◆ Countries: 9
- ◆ Patients: 1,327

**Results:** Patients randomized to levosimendan or to dobutamine. Researchers recorded 173 deaths in the levosimendan (Simdax, Orion/Abbott Laboratories) group and 185 deaths in the dobutamine group ( $P=0.401$ ). When mortality differences were observed at day five and at day 31, most of the benefit from levosimendan was observed early with an absolute difference of 11 deaths at day five. *Presented at the AHA 2005 meeting.*

today's **CARDIOLOGY**

**Tabella 13-3. Passi nella prevenzione e nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica**

Stadio ACC/AHA	Passo <sup>1</sup>	Intervento
<b>A, B</b>	1	Controllo dell'ipertensione, dell'iperlipidemia, del metabolismo del glucosio (diabete), obesità
<b>C</b>	2	Ridurre il carico di lavoro del cuore (limitare l'attività, temporaneo riposo a letto)
	3	Restringere l'apporto di sodio, dare diuretici
	4	Restringere il consumo di acqua (richiesto raramente)
<b>C, D</b>	5	Dare inibitori dell'enzima convertente (ACE inibitori) o bloccanti i recettori dell'angiotensina (ARB)
	6	Dare digitale se è presente disfunzione sistolica con terzo tono o fibrillazione atriale
	7	Dare $\beta$ -bloccanti a pazienti con insufficienza cardiaca stabile di classe II-IV
	8	Dare antagonisti dell'aldosterone
	9	Dare vasodilatatori
<b>D</b>	10	Resincronizzazione se in un normale ritmo sinusale è presente un largo QRS
	11	Trapianto cardiaco

<sup>1</sup> Una sequenza tipica, pazienti diversi possono richiedere un diverso ordine di intervento.

Dalla linea guida aggiornata di ACC/AHA per la Diagnosi e il Trattamento dell'Insufficienza Cardiaca Cronica nell'adulto. Circulation 2005, 112:154.

**Tabella 13-4.** Classificazione terapeutica dei pazienti, suddivisi in diversi sottogruppi, dopo infarto acuto del miocardio\*

Sottogruppi	Pressione arteriosa sistolica (mm Hg)	Pressione di riempimento del ventricolo sinistro (mm Hg)	Indice cardiaco (L/min/m <sup>2</sup> )	Terapia
1. Ipovolemia	< 100	< 10	< 2,5	Reintegrazione volume circolante
2. Congestione polmonare	100-150	> 20	>2,5	Diuretici, nitrati
3. Vasodilatazione periferica	< 100	10-20	> 2,5	Nessuna o farmaci vasoattivi
4. "Scompenso di pompa"	< 100	> 20	< 2,5	Vasodilatatori, farmaci inotropo-positivi
5. Grave shock	< 90	> 20	< 2,0	Farmaci vasoattivi, farmaci inotropo-positivi, vasodilatatori, circolazione assistita
6. Infarto ventricolare destro	< 100	PRVD > 10  PRVS < 15	< 2,5	Reintegrazione volume circolante per bassi valori di PRVS Farmaci inotropo-positivi Evitare i diuretici
7. Insufficienza mitralica, difetto setto ventricolare	< 100	> 20	< 2,5	Vasodilatatori, farmaci inotropo-positivi, circolazione assistita, intervento chirurgico

\* I valori numerici devono essere considerati come valori guida generali e non come valori limite assoluti. I valori di pressione arteriosa si applicano a pazienti che erano in precedenza normotesi e dovrebbero essere spostati verso l'alto per pazienti in precedenza ipertesi (PRVD e PRVS: pressione di riempimento dei ventricoli destro e sinistro, rispettivamente).

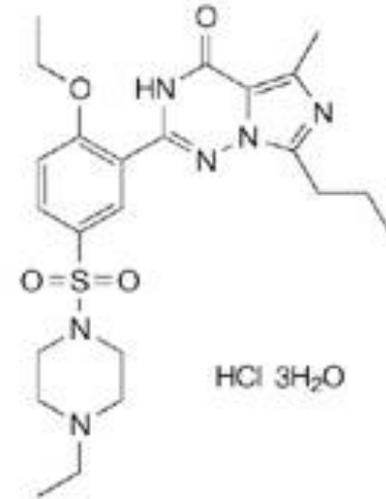
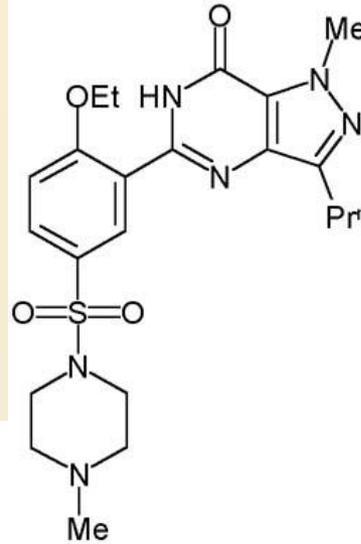
## DIVERSE ISOFORME DI FOSFODIESTERASI SONO COINVOLTE IN DISTINTI PROCESSI BIOLOGICI

ISOENZIMA	CARATTERISTICHE	INIBITORI SELETTIVI	EFFETTI INIBITORI
<b>PDE1</b>	Ca-CaM dipendente, cAMP specifico	VINPOCETINA	Rilassamento VSMC
<b>PDE2</b>	cGMP-stimolato	MEPI	Inibizione aggregazione piastrinica
<b>PDE3</b>	cGMP-inibito	<b>MILRINONE, AMRINONE, ENOXIMONE, IMAZODAN, CILOSTATINA, SIGUAZODAN</b>	Inotropismo positivo, rilassamento SMC, aggregazione piastrinica, lipolisi
<b>PDE4</b>	cAMP-specifico	ROLIPRAM, ETAZOLATE, ZARDAVERINA	Rilassamento bronchiale, inibizione risposta infiammatoria, secrezione gastrica acida
<b>PDE5</b>	cGMP specifico	<b>ZAPRINAST, DIPIRIDAMOLO, SILDENAFIL</b>	Inibizione aggregazione piastrinica Vasodilatazione peniena
<b>PDE6</b>	cGMP specifico fotorecettori	<b>ZAPRINAST, DIPIRIDAMOLO</b>	Modulazione trasduzione visiva
<b>PDE7</b>	cAMP specifico		sconosciuta
<b>PDE8</b>	cAMP specifico		sconosciuta
<b>PDE9</b>	cGMP specifico	<b>ZAPRINAST</b>	sconosciuta
<b>PDE10</b>	cAMP e cGMP	<b>DIPIRIDAMOLO, SILDENAFIL, ZAPRINAST</b>	sconosciuta
<b>PDE11</b>		<b>DIPIRIDAMOLO, ZAPRINAST</b>	sconosciuta

# INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI-V

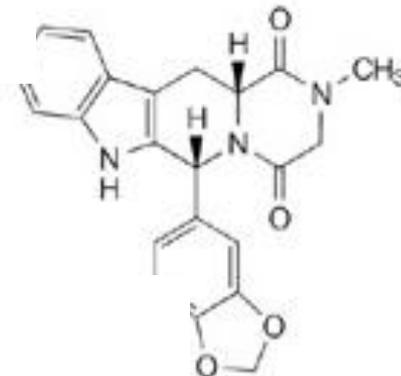
Gli inibitori preferenziali della **FOSFODIESTERASI-V** sono utilizzati per il trattamento della disfunzione erettile

## SILDENAFIL

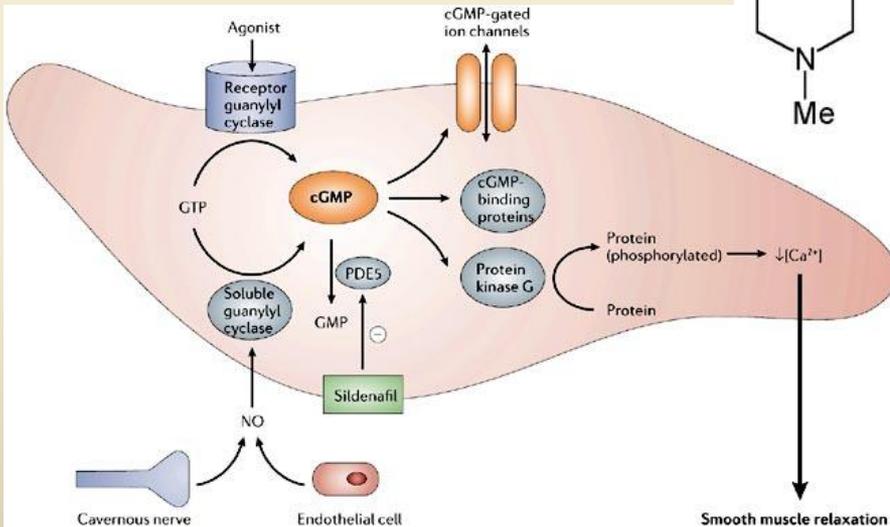


HCl 3H<sub>2</sub>O

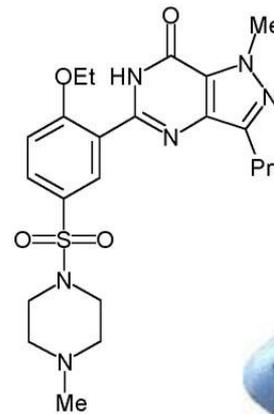
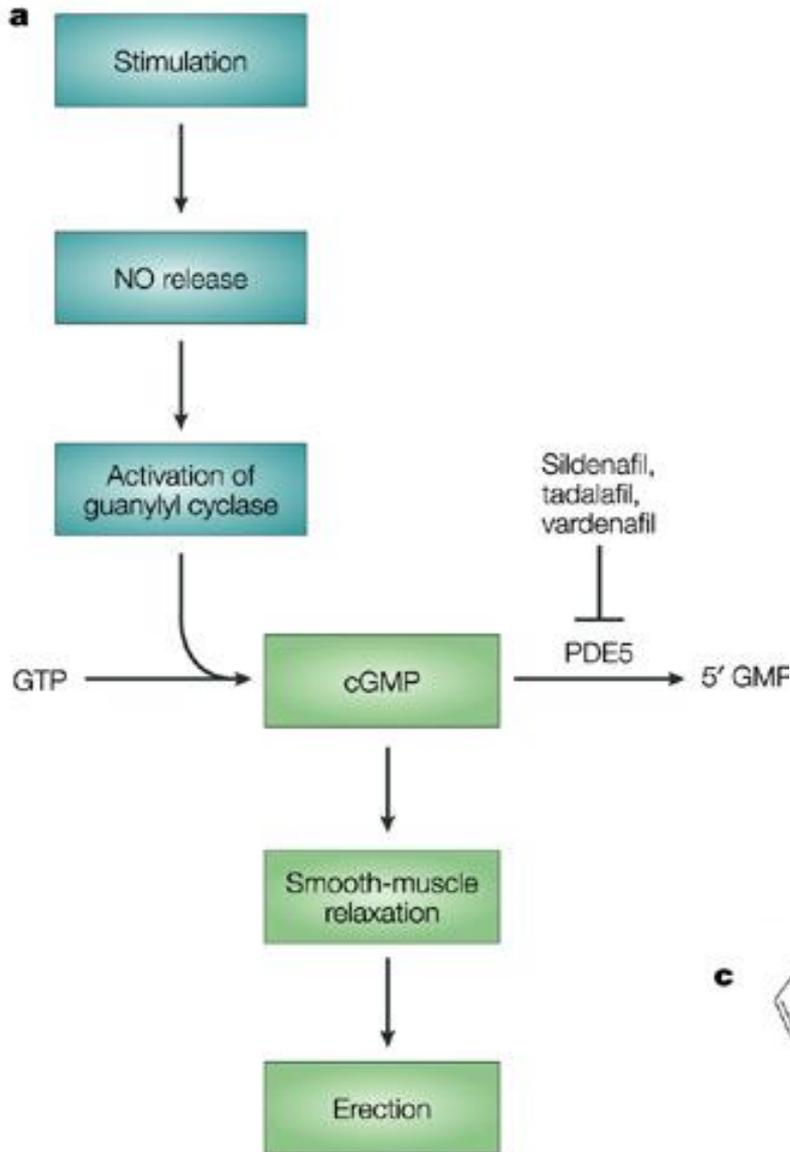
## VARDENAFIL



## TADALAFIL



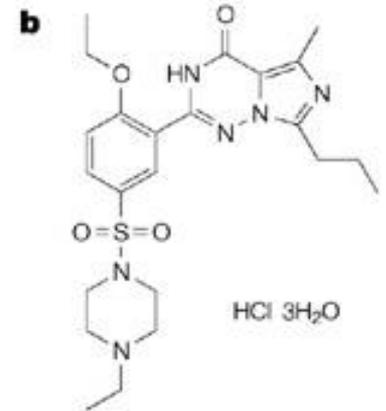
# Vasodilatatori diretti. Inibitori delle fosfodiesterasi



Sildenafil



**VIAGRA**  
Sildenafil Citrate 100mg



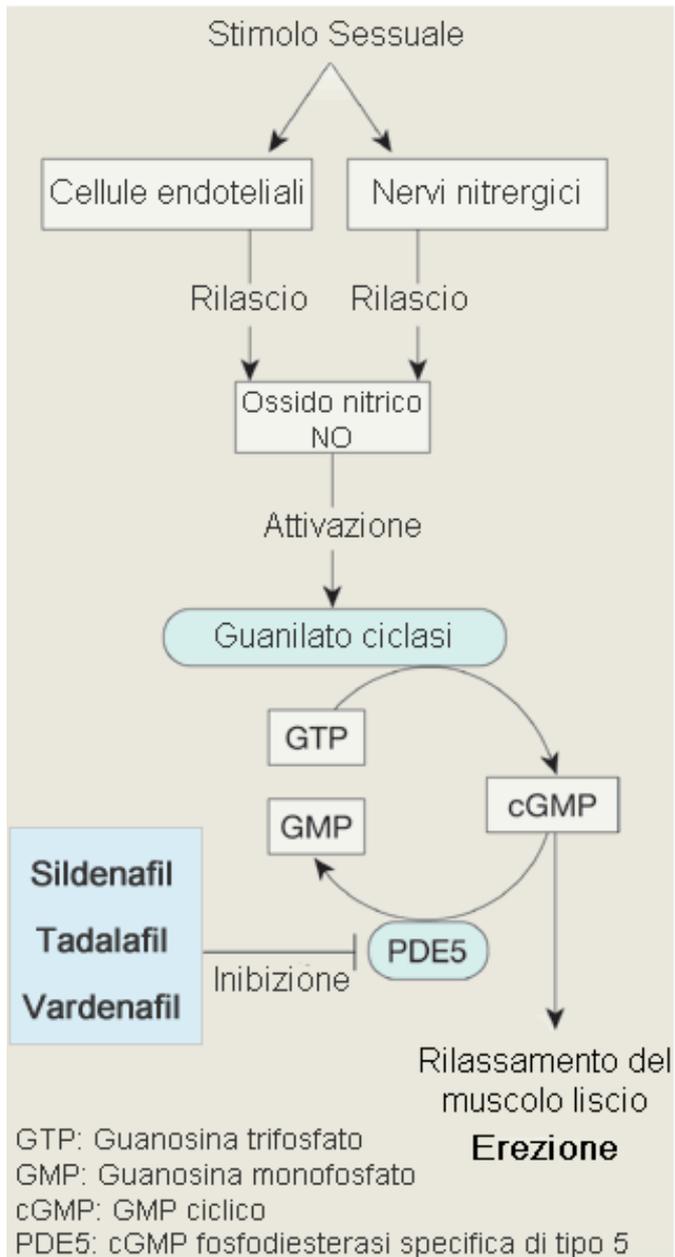
HCl 3H<sub>2</sub>O

Vardenafil hydrochloride



Tadalafil

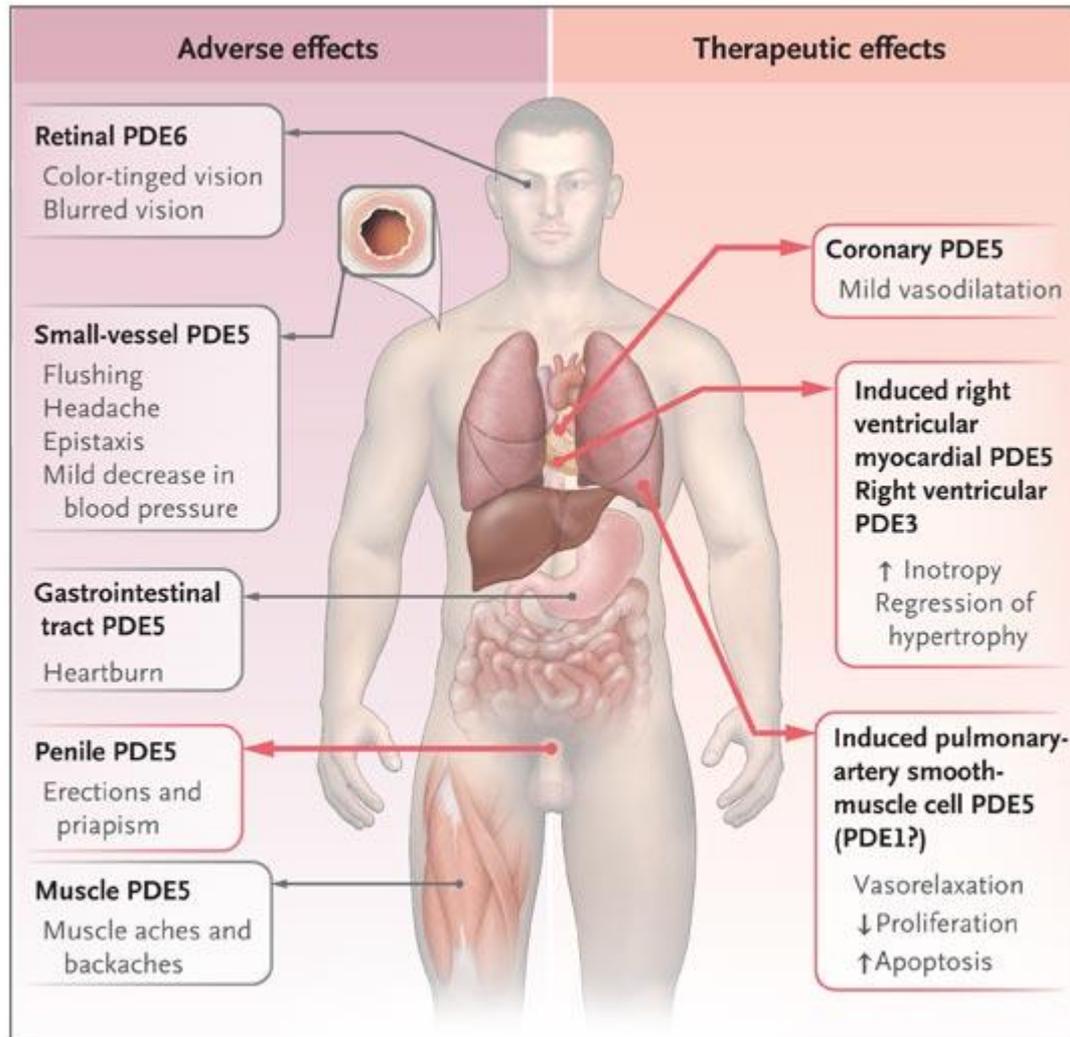




Il processo fisiologico responsabile dell'erezione del pene include il rilascio di una certa quantità di ossido di azoto (NO) nel corpo cavernoso durante un qualsiasi stimolo sessuale. L'ossido di azoto, a sua volta, attiva la guanil-ciclasi che provoca un aumento dei livelli di guanosin monofosfato ciclico (cGMP), producendo il rilassamento della muscolatura liscia del corpo cavernoso e consentendo quindi l'afflusso di sangue nel pene.

**La fosfodiesterasi di tipo 5** è localizzata principalmente nella muscolatura liscia dei vasi dei corpi cavernosi del pene ed è l'enzima responsabile della degradazione del cGMP (guanosin monofosfato ciclico); pertanto, l'inibizione di tale enzima da parte del sildenafil porta ad una maggior concentrazione del cGMP (guanosin monofosfato ciclico), che si traduce in una più intensa vasodilatazione, quindi in un'erezione più vigorosa grazie al maggior apporto di sangue al pene.

# INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI-V



Gli effetti indesiderati più severi derivano da una incompleta selettività verso le PDE-5 dei vasi penieni