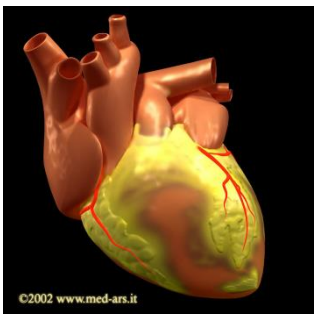
Insufficienza cardiaca

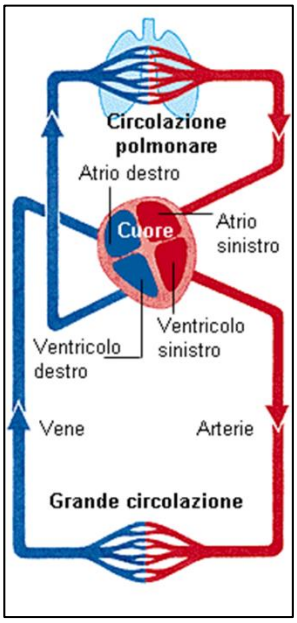


La fisiologia del cuore

Il tessuto cardiaco è costituito da fasci di cellule muscolari attivate da fenomeni di depolarizzazione elettrica con successiva ripolarizzazione. Questi fenomeni elettrici sono alla base di fenomeni ritmici coordinati di contrazione e rilassamento della muscolatura cardiaca.

Il coordinamento è assicurato dal sistema di conduzione, formato da:

- un pacemaker autonomo, il nodo senoatriale, che dà il via ed il ritmo alla contrazione;
- fibre cardiache specifiche che conducono lo stimolo contrattile;
- un trigger, il nodo atrioventricolare, che rallenta la trasmissione in modo che i ventricoli si contraggano dopo gli atri.



Prima si contraggono gli atri ed il sangue viene spinto nei ventricoli, poi i ventricoli iniziano a contrarsi partendo dalla parte inferiore con un'onda di contrazione che si muove verso l'alto in modo da spingere nell'arteria pol-monare e nell'aorta tutto il sangue presente nel ventricolo fino a svuotarlo (sistole). Grazie a queste contrazioni coordinate, il cuore svolge un'efficace azione di pompa che crea la pressione sistolica grazie alla quale:

- il sangue è spinto nel sistema vascolare;
- l'ossigeno e l'energia (glucosio) raggiungono i tessuti;
- le sostanze di scarto vengono eliminate.

Da notare che nel circolo polmonare nelle arterie polmonari viene pompato sangue venoso mentre le vene polmonari riportano il sangue atrerioso (cioè ossigenato) al cuore che lo èpompa nell'aorta e da qui in nella grande circolazione.

Il battito cardiaco è autonomo, ma la frequenza può venir modulata dal S.N.C. per via nervosa (vago) o per via ormonale (adrenalina). Questo complesso sistema contrattile è in funzione ininterrottamente da prima della nascita sino alla morte. In un adulto a riposo il cuore pompa 5 litri di sangue al minuto mentre sotto sforzo arriva a 20 litri/minuto. L'energia necessaria a queste contrazioni è fornita dal sangue portato al muscolo cardiaco dalle arterie coronarie.

Le principali disfunzioni cardiache sono:

- insufficiente forza di contrazione, per cui i ventricoli non si svuotano completamente e quindi la gittata cardiaca è ridotta: *insufficienza cardiaca*;
- insufficiente circolazione coronarica, con riduzione dell'ossigeno al tessuto contrattile che va in ipossia (carenza di ossigeno): ciò provoca dolore (*angina pectoris*) e necrosi del tessuto contrattile (*infarto*);
- irregolarità nella conduzione, per cui le contrazioni non sono ben coordinate (aritmie), il che riduce la gittata; quando le fibrille si contraggono in maniera completamente scoordinata (fibrillazione) la gittata cala a zero.

La farmacologia

Le sostanze che agiscono sul cuore hanno effetti su diversi parametri e possiamo avere quattro classi di effetti, di cui solo due riguardano le patologie che prenderemo in considerazione. Possiamo infatti parlare di un ***effetto inotropo***, che rigurda la forza con la quale il muscolo cardiaco si contrae; questo effetto può essere *positivo* per le sostanze che aumentano tale forza di contrazione oppure *negativo* per quelle che al contrario la riducono.

L'altro parametro che considereremo è la soglia di eccitabilità delle cellule del miocardio sulla quale agisce l'***effetto batmotropo***, che sarà *positivo* quando tale soglia viene ridotta ed il miocita si eccita più facilmente, il che favorisce le aritmie; avremo invece un effetto *negativo* quando la soglia

di eccitabilità si alza, il che contrasta le eventuali aritmie. In altre parole un effetto batmotropo positivo abbrevia il periodo refrattario, nel quale la cellula cardiaca non risponde allo stimolo mentre l'effetto negativo lo allunga.

Citiamo per completezza altri due effetti, anche se non sono coinvolti significativamente nel discorso dell'insufficienza cardiaca:

- *effetto cronotropo*, che se è *positivo* accelera il battito cardiaco mentre se è *negativo* lo rallenta;
- *effetto dromotropo*, che quando è *positivo* accelera la conduzione attraverso il nodo atrioventricolare e la rallenta quando è *negativo*.

L'insufficienza cardiaca

Una riduzione della forza contrattile del miocardio riduce la gittata cardiaca, e quindi riduce l'afflusso di sangue ai tessuti. Per evitare che questi vadano in ipossia, si innescano vari meccanismi di compenso per garantire il mantenimento della portata cardiaca e la perfusione di distretti organici chiave:

- aumento del ritmo: aumentando il numero delle pulsazioni al minuto si compensa la minore gittata della singola pulsazione;
- aumento della respirazione, per ossigenare maggiormente il sangue e compensare così la riduzione della quantità di sangue che arriva ai tessuti;
- aumento della pressione, per far circolare meglio il sangue.

Questi meccanismi compensano una piccola riduzione della forza di contrazione ma una ulteriore riduzione della gittata provoca un "eccesso" di tali fenomeni cioè uno *scompenso*, che si manifesta con la sintomatologia tipica dell'insufficienza cardiaca:

- tachicardia;
- respiro affannoso;
- formazione di edemi;
- stancabilità.

Tachicardia e respiro affannoso sono del resto le manifestazioni presenti anche in un cuore sano quando aumente la domanda di ossigeno dei muscoli sottoposti ad uno sfrozo prolungato.

Per calibrare il tipo di intervento terpeutico è opportuno definire in maniera relativamente precisa la gravità della patologia e ciò è possibile, in prima istanza, con l'osservazione della comparsa sintomatologia in funzione dello sforzo fisico sostenuto. La più usata scala per valutare l'entità di una insufficienza cardiaca è quella proposta dai cardiologi americani della *New York Heart Association*, secondo la quale abbiamo:

- *primo stadio*, quando la sintomatologia compare solo sotto sforzo molto intenso e non comporta alcuna limitazione ad una normale attività fisica;
- *secondo stadio*, quando la sintomatologia compare sotto uno sforzo normale e comporta una leggera limitazione ad una normale attività fisica;
- *terzo stadio*, quando la sintomatologia compare già sotto sforzo leggiero e comporta una significativa limitazione ad una normale attività fisica;
- *quarto stadio*, quando la sintomatologia è rilevabile anche a riposo e rende impossibile qualsiasi attività fisica.

Si tratta in genere di una patologia cronica destinata a peggiorare lentamente con il tempo.

Terapia dello scompenso cardiaco

La terapia è funzione dello stadio di avanzamento della patologia. In genere il primo stadio non viene neanche diagnosticato e quindi non viene trattato. Quando viene diagnosticato il secondo stadio, la terpia convenzionale interviene principalmente con misure relative allo stile di vita:

- ridurre il sodio nella dieta;
- ridurre gli sforzi, ma incoraggiare il moto;
- posizione notturna con piedi rialzati;

- curare le eventuali patologie concomitanti.

I trattamenti farmacologici convenzionali non vengono in genere intrapresi prima che la patologia giunga al terzo stadio in quanto i farmaci disponibili hanno margini terapeutici stretti o comunque non molto ampi ed un incidenza di effetti collaterali non trascurabile. I possibili punti di attacco sono tre:

1. aumentare la forza di contrazione aumentando il Ca^{++} intracellulare
   a. bloccando la pompa sodio-potassio con i digitalici;
   b. attivando la proteinkinasi, che apre in canali del calcio e lo fa entrare nella cellula miocardica; si ottiene in due modi:
      - con farmaci β adrenergici (noradrenalina, salbutamolo ecc.), che aumentano la produzione di AMPc, il quale attiva la proteinkinasi;
      - con inibitori della fosfodiesterasi (xantine ecc.), che bloccano la degradazione dell'AMPc, il che aumenta e stimola la proteinkinasi.
2. ridurre le resistenze periferiche con ACE –inibitori che vasodilatano e abbassano la pressione arteriosa.
3. ridurre il carico venoso con diuretici.

La fitoterapia dell'insufficienza cardiaca

La terapia dell'insufficienza cardiaca fu messa a punto verso la fine del settecento dal medico, botanico e geologo inglese William Withering che individuò la digitale (*Digitalis purpurea*) come rimedio per l'idropisia, malattia che determinava un "gonfiarsi" dei pazienti per accumulo di liquido; ritenuta inizialmente una disfunzione renale, oggi sappiamo essere invece una manifestazione dell'insufficienza cardiaca avanzata. Withering appurò anche che la digitale aveva un margine terapeutico ridotto (minima differenza tra dose efficace e dose tossica) e definì una tecnica per utilizzarla con relativa sicurezza (la digitalizzazione del paziente, in uso ancora oggi).

Quando si riuscì ad estrarre i glicosidi cardioattivi dalla droga, divenne più semplice utilizzare direttamente i singoli glicosidi puri e l'uso della droga – costituita dalle foglie della pianta – venne praticamente abbandonato. Non tratteremo quindi in questa sede l'uso terapeutico della digitale in quanto essa è stata sostituita dai glicosidi cardioattivi che, in quanto sostanza pure, non rientrano nell'ambito della fitoterapia.

Oggi la fitoterapia propone invece il biancospino, rimedio da lungo tempo accettato dalla medicina convenzionale dell'area tedesca che, grazie alla sua sicurezza d'uso permette di intervenire già al secondo stadio di insufficienza cardiaca.

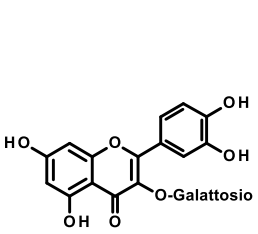
Biancospino

Il biancospino è un arbusto o alberello delle Rosaceae molto diffuso in Europa, *Crataegus monogyna*, dalla copiosa fioritura bianca che ammanta la pianta dopo la comparsa del fogliame primaverile. La droga è costituita dalle sommità fiorite ed è ottenuta anche da *Crataegus laevigata*, specie molto affine.

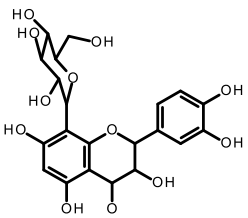
Il biancospino non va confuso con il primo arbusto che fiorisce in febbraio, prima di mettere le foglie, ed è chiamato in alcune aree anch'esso biancospino; si tratta invece in questo caso di *Prunus spinosa*, della stessa famiglia ma di composizione diversa.

Il bincospino dà luogo a due droghe, una costituita dalle sommità fiorite e l'altra dai frutti. Nella tradizione italiana è presente anche la droga costituita dai soli fiori (come blando sedativo). In commercio si trova anche la droga di sole foglie che però va considerata una sostituzione non corretta.

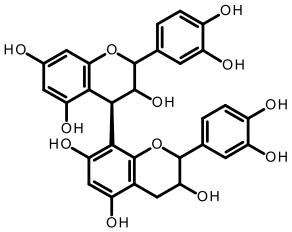
La composizione del biancospino è caratterizzata dalla presenza di polifenoli del gruppo dei flavonoidi (iperoside e vitexina) e delle procianidine (procianidina B2). è anche presente l'acido ursolico, un triterpene.



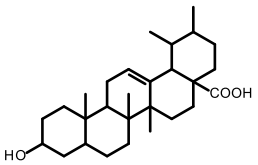
iperoside



vitexina



procianidina B2



acido ursolico

Farmacologia

Gli estratti di biancospino sul sistema cardiocircolatorio sono caratterizzati in primo luogo da un effetto inotropo positivo che deriva da tre meccanismi d'azione distinti:

- inibizione pompa Na/K (come la digitale ma più blanda); [Rodriguez, 2008]
- inibizione delle fosfodiesterasi da catechina e vitexina; [Sticher, 1988]
- inibizione ACE, da triterpeni (più forte del Captopril). [Farrugia, 2013]

Abbiamo poi una vasodilatazione coronarica e periferica per l'azione sull'NO. [Brixius, 2006]

Ed ancora un'azione antiaritmica derivata da due distinti meccanismi:

- effetto batmotropo negativo (prolungamento del periodo refrattario) [Wang et al, 2013]
- effetto beta-bloccante [Sticher & Meier, 1998]

Si aggiunge a ciò un'azione antiaggregante per riduzione del trombossano B2, analoga a quella dell'ac. acetilsalicilico. [Abdullah et al, 2012]

Poiché l'infiammazione cronica è un elemento chiave in tutte le malattie cronico degenerative, compreso lo scompenso cardiaco, divengano rilevanti anche le proprietà antiinfiammatorie di biancospino, che derivano, al solito, da vari meccanismi d'azione:

- inibizione della cicloossigenasi di tipo 2;
- blocco del Tumor Necrosis Factor;
- abbassamento delle interleukine IL1 β e IL6
- inibizione della NO sintetasi inducibile [Vijayan et al, 2012]

Infine biancospino ha anche un'azione antiossidante che previene la perossidazione lipidica.
[Jayalakshmi & Niranjali, 2004]

Per il biancospino possiamo citare ancora un'azione a livello del Sistema Nervoso Centrale cara alla tradizione popolare italiana che però da un lato trova riscontro a livello sperimentale sia in virto per azione sui recettori degli oppioidi [Can et al, 2010], sia in vivo per un'effetto ansiolitico nel topo.
[Della Loggia et al, 1983].

D'altrocanto, anche i medici tedeschi avevano osservato che biancospino dava il meglio di sé proprio in quei problemi cardiaci chiamati "nevrosi cardiaca".

Farmacocinetica

Le procianidine sono accettabilmente assorbite mentre la biodisponibilità di vitexina ed iperoside è bassissima, per cui non sembrano concorrere all'attività degli estratti.
[Hecker-Niediek, *Marburg University*, 1983]
[Liang et al, *Biomed Chromatogr*, 2007]

Confronto biancospino-digitale

Dai medici dellEuropa centrale, il biancospino viene spesso chiamato la *piccola digitale* ma la differenza tra i due farmaci non è solo quantitativa e si riflette principalmente su due parametri, l'effetto inotropo e quello batmotropo.

Entrambe le droghe hanno un effetto inotropo positivo, che è alla base del loro uso e che nel biancospino è più blando.

L'effetto batmotropo invece è positivo per i digitalici, il che facilita la comparsa di aritmie e rappresenta l'origine principale della loro tossicità e del loro ristretto margine terapeutico, mentre è negativo per il biancospino, il che riduce il rischio di aritmie (di qui l'uso anche come antiaritmico) e conferisce alla droga un margine terpeutico larghissimo.

Estratti di riferimento

Esistono ben due estratti di riferimento che si distinguono per il processo con il quale sono ottenuti; di conseguenza anche la composizione è diversa ma il rapporto tra la concentarzione dei vari principi rimane la stassa. Ne deriva però che le posologie alle quali vengono usati sono diverse.

Estratto LI132 titolato in flavonoidi: estratto secco al 2,2% di *flavonoidi totali*; è un estratto più diluito che prevde una posologia di una capsula da 300 mg, 2-3 volte al dì.

Estratto WS1442 titolato in procianidine: estratto secco al 18,75% di procianidine; è un estratto più concentrato che prevde una posologia di una capsula da 80 mg, 2-3 volte al dì.

La clinica

Da molti studi clinici emerge che nell'insufficienza di II stadio biancospino è più efficace del placebo e poco meno efficace di ACE inibitori (Captopril).

Uno di questi studi riguarda 40 pazienti con insufficienza cardiaca di II stadio NYHA, trattati per 12 settimane con biancospino (estratto WS 1442; 3 capsule da 80 mg al dì). Si tratta di uno studio randomizzato, doppio cieco, contro placebo nel corso del quale sono stati misurati la resistenza allo sforzo, che è aumentata con biancospino, ed il prodotto tra pressione arteriosa e frequenza cardiaca che invece diminuiva. Tale prodotto misura l'efficianza del muscolo cardiaco: più sono bassi pressione e frequenza, e quindi il loro prodotto, più efficace è il cuore. Gli autori concludono che:

> *The study drug proved to be very well tolerated, as adverse events did not occur under WS 1442 in this study. Crataegus extract WS fi 1442 may therefore be a safe and effective alternative for the treatment of patients suffering from mild heart failure corresponding to NYHA class II.*
>
> [Zapfe jun, *Phytomedicine* 2001]

Una metanalisi

L'esame di 10 studi clinici su 855 pazienti, dal I al III stadio ha dato i seguenti risultati:.

- Aumento del carico massimo di lavoro;
- Aumento della resistenza allo sforzo;
- Riduzione del prodotto pressione x frequenza;
- Effetti collaterali rari, modesti e transitori.

Gli autori concludono che l'uso di biancospino come terapia di supporto nell'insufficienza cardiaca dà significativi vantaggi in termini di controllo della sintomatologia e di miglioramento delle prestazioni. [Pittler et al, Cochrane Database Syst Rev. 2008]

La valutazione più recente

Dall'esame della letteratura pubblicata sui dati pre-clinici e sugli studi clinici sino al 2018, gli autori concludono che:

> *In conclusion, according to scientific evidence from randomized, controlled clinical trials and post-marketing surveillance data, Crataegus extract WS 1442 is a safe herbal medicinal product with proven, patient-relevant benefits regarding functional capacity, symptom control and health-related quality of life in heart failure with reduced or preserved ejection fraction.*

The observed clinical effects of the product can be explained by pre-clinical findings regarding its mode of action.
WS 1442 has therefore been shown to have a positive benefit-risk profile for the treatment of heart failure as add-on therapy to current clinical practices.

[Holubarsch et al, *Am J Cardiovasc Drugs*, 2018]

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali più comuni di Biancospino sono vertigini e capogiri, in genere di entità analoga a quella dei placebo e quindi trascurabili. Uno studio però trova che Biancospino dà meno effetti collaterali rispetto al placebo:

placebo	10%
estratto, 900 mg	4,3%
estratto, 1800 mg	1,4%

Il singolare andamento per cui all'aumentare della dose diminuiscono gli effetti collaterali è attribuito dall'autore ad una eventuale azione tranquillante del bimcospino, che renderebbe i pazienti meno ansiosi e quindi meno propensi a "sentire" effetti collaterali della terapia.

[Tauchert, *Amer Heart J*, 2003]

Posologia

La posologia proposta dalla Commissione E prevede la somministrazione di 4,5 g di droga al giorno, in tre somministrazioni, oppure le dosi equivalenti delle sue preparazioni, posologia seguita dalla maggior parte degli studi clinici.

Poiché sul mercato esistono due estratti (LI 132 e SW 1442) di composizione diversa ed integratori alimentari che riportano titolazioni diverse, la posologia ottimale per i vari preparati può essere espressa in modo diverso:

- per prodotti titolati in flavonoidi totali: assunzione giornaliera di 20 mg di flavonoidi;
- per prodotti titolati in in procianidine: assunzione giornaliera di 45 mg di procianidine.

La durata del trattamento non deve essere inferiore alle sei settimane, ma può essere protratta indefinitamente.

Biancospino ed ipertensione

La pratica clinica in Germania assegnava a biancospino un modesto effetto ipotensivo, pari ad un calo di 10 – 15 mmHg, per il quale esistono basi farmacologiche:

- Riduzione delle resistenze periferiche
- Inibizione di ACE
- Leggero effetto diuretico [Murray, *Textbook of Nat Med 1*, 1999]

A questi dati farmacologici fa riscontro qualche studio clinico. In uno di questi, dopo un trattamento con 1.200 mg/die estratto LI 132 si osserva una leggera riduzione della pressione diastolica (circa il 4 %) rispetto ai controlli con placebo.

[Walker et al, Br J Gen Pract, 2006]

Alcuni esempi di prodotti

Il prodotto di riferimento, con il quale è stata eseguita la molta parte della sperimentazione clinica è il CRATEGUTT, un medicinale tedesco ritirato dal commercio in Italia (per scarsità di vendite).

È indicato per l'insufficienza cardiaca leggera e ogni compressa contiene 450 mg di estratto WS 1442, per una posologia consigliata di due compresse al giorno.

In Italia abbiamo vari integratori, tra cui:

BIANCOSPINO ARKOPHARMA

Indicazioni: favorisce il rilassamento ed il benessere mentale; regola funzionalità dell'apparato cardiovascolare e la pressione arteriosa.

Composizione: droga in polvere titolata.

Posologia consigliata: 3 capsule al dì, pari a 12,6 mg di flavonoidi totali.

Alla posologia consigliata risulta un po' sottodosato: per i 20 mg di flavonoidi servono 5 compresse.

BIANCOSPINO ABOCA

Indicazioni: Coadiuvante della funzionalità cardiovascolare, proprietà rilassanti.
Composizione: Biancospino estratto fluido titolato.
Posologia consigliata: 100 gocce/die pari a 21,6 mg di flavonoidi totali.