

PRINCIPALI FARMACI DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE-1

- **FARMACI PER L'INSUFFICIENZA CARDIACA**
Condizione in cui il cuore è incapace di pompare la quantità sufficiente alle necessità dell'organismo
- **ANTIARITMICI**
Le aritmie sono anomalie nella formazione e nella conduzione dell'impulso nel miocardio. Possono causare sia bradicardia che tachicardia
- **ANTIANGINOSI**
l'angina pectoris è un caratteristico dolore al torace, causato dal fatto che il flusso coronarico è insufficiente a soddisfare il fabbisogno di ossigeno del miocardio. Questo squilibrio può derivare da uno spasmo dei vasi o da una ostruzione causata da lesioni aterosclerotiche

PRINCIPALI FARMACI DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE-2

- **ANTIIPERTENSIVI**
L'ipertensione è definita come un durevole aumento della pressione diastolica accompagnato da una elevazione della pressione sistolica. Spesso è asintomatica ed è un fattore di rischio per insufficienza cardiaca, infarto, danno renale e accidenti cerebrovascolari
- **SOSTANZE IPOLIPEMIZZANTI**
La malattia coronarica è correlata con i livelli plasmatici delle particelle lipoproteiche, che hanno un ruolo chiave nello sviluppo dell'arterosclerosi

SCOMPENSO CARDIACO

- Lo scompenso cardiaco è un'alterazione della struttura e della funzione cardiaca che porta a un'insufficiente funzione di pompa del cuore. Come conseguenza, gli organi e i tessuti ricevono quantità insufficienti di ossigeno per le loro esigenze metaboliche.
- La reazione dell'organismo all'insufficiente funzione del cuore causa un accumulo di sodio e acqua nei polmoni e nei tessuti.
- Le conseguenze di ciò sono: affanno, ridotta tolleranza allo sforzo, affaticamento, edema (cioè gonfiore).
- La condizione può aggravarsi fino a portare all'edema polmonare acuto e alla morte.

SCOMPENSO CARDIACO

- Oltre i 65 anni lo scompenso cardiaco rappresenta la prima causa di ricovero in ospedale.
- in Italia colpisce circa 600.000 persone e si stima che la sua frequenza raddoppi a ogni decade di età (dopo i 65 anni arriva al 10% circa).
- La sua prevalenza aumenta di anno in anno a causa dell'invecchiamento generale della popolazione dovuto all'aumento della sopravvivenza e al miglioramento del trattamento dell'infarto del miocardio e delle malattie croniche (diabete, ipertensione ecc.) che lo provocano.
- L'adozione di stili di vita che prevengano l'insorgenza di queste condizioni è dunque una strategia fondamentale per prevenire lo scompenso cardiaco.

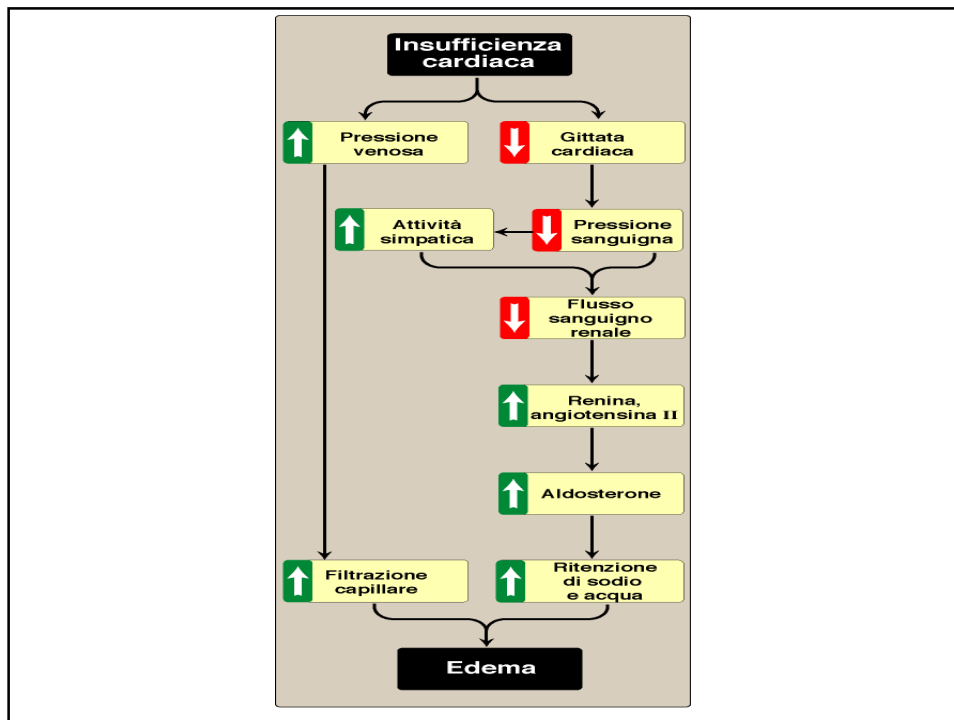
SCOMPENSO CARDIACO

- Lo scompenso cardiaco è conseguenza di altre malattie o condizioni che indeboliscono il cuore e rendono le sue camere troppo rigide per riempirsi di sangue e pomparlo in circolo in modo adeguato.
- Le cause più frequenti di scompenso cardiaco sono:
 - la cardiopatia ischemica
 - l'ipertensione arteriosa
 - il diabete

ma possono causarlo anche le malattie delle valvole cardiache, le aritmie, le malattie del pericardio e dell'endocardio.

SCOMPENSO CARDIACO

- A seconda della modalità di insorgenza:
 - acuto - può comparire all'improvviso, ad esempio in risposta a un infarto o a una crisi ipertensiva
 - cronico - è il risultato dell'accumulo di danni di varia natura a carico del cuore che avviene nell'arco di un lungo periodo di tempo.
- Lo scompenso cardiaco può distinguersi anche in:
 - destro, caratterizzato dall'incapacità del ventricolo destro di pompare sangue venoso nel circolo polmonare e dal conseguente accumulo di fluidi in particolare a livello delle gambe e del fegato
 - sinistro, caratterizzato dall'incapacità del ventricolo sinistro di pompare sangue nella circolazione sistemica e del conseguente accumulo di fluidi nel circolo polmonare, cioè nella rete di vasi sanguigni che raggiunge i polmoni e ossigena il sangue.



TERAPIA FARMACOLOGICA NELLO SCOMPENSO CARDIACO

- Scompenso acuto: alleviare la sintomatologia e garantire la sopravvivenza
- Scompenso cronico:
 - prevenire la progressione della malattia e la frequenza delle ricadute
 - alleviare i sintomi e migliorare la qualità di vita
 - aumentare la sopravvivenza

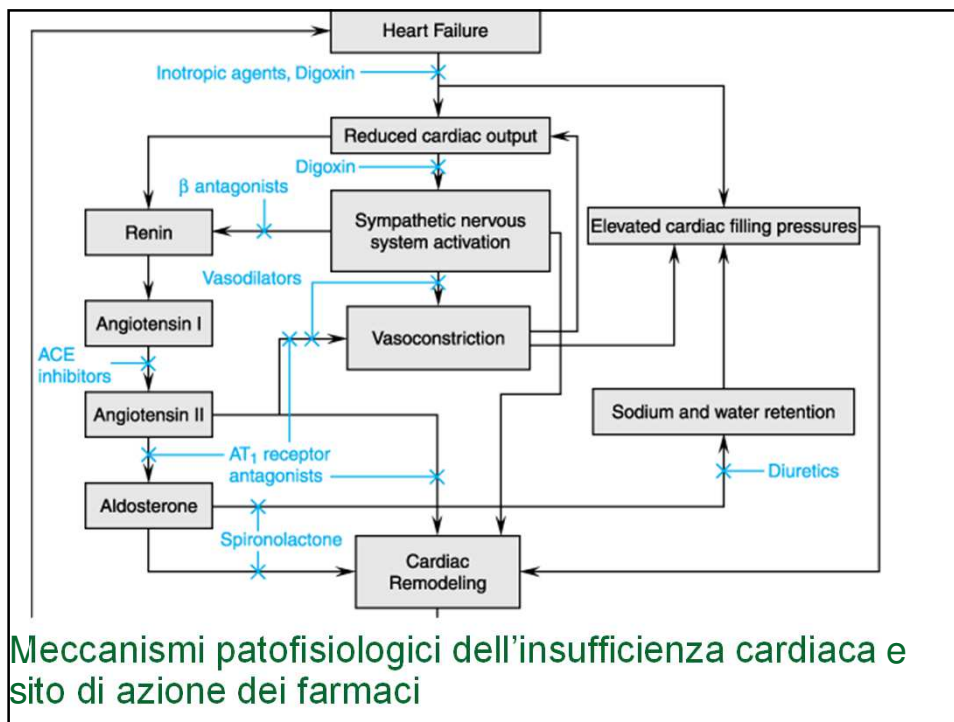


Tabella 25.1. Classificazione dello scompenso cardiaco sulla base delle alterazioni strutturali (ACC/AHA) o della sintomatologia.

Stadiazione ACC/AHA dello scompenso cardiaco		Classificazione funzionale (NYHA)	
Stadio di scompenso cardiaco basato su alterazioni strutturali e danno miocardico		Severità definita sulla base della sintomatologia e dell'attività fisica	
Stadio A	Ad alto rischio di sviluppare scompenso cardiaco in assenza di anomalie cardiache, strutturali o funzionali, né segni o sintomi manifesti	Classe I	Nessuna limitazione dell'attività fisica: l'esercizio fisico abituale non provoca affaticabilità né dispnea
Stadio B	Presenza di anomalie strutturali cardiache fortemente associate allo sviluppo di scompenso cardiaco, in assenza di segni o sintomi	Classe II	Lieve limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo, ma l'esercizio fisico abituale provoca affaticabilità, palpitazioni o dispnea
Stadio C	Scompenso cardiaco sintomatico associato a sottostante patologia cardiaca strutturale	Classe III	Grave limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo, ma il minimo esercizio fisico abituale provoca affaticabilità, palpitazioni o dispnea
Stadio D	Patologia cardiaca strutturale in stadio avanzato associata a intensa sintomatologia a riposo nonostante terapia medica massimale	Classe IV	Impossibilità di svolgere qualunque attività fisica senza dolore; sintomatologia presente anche a riposo e che peggiora con qualunque attività fisica

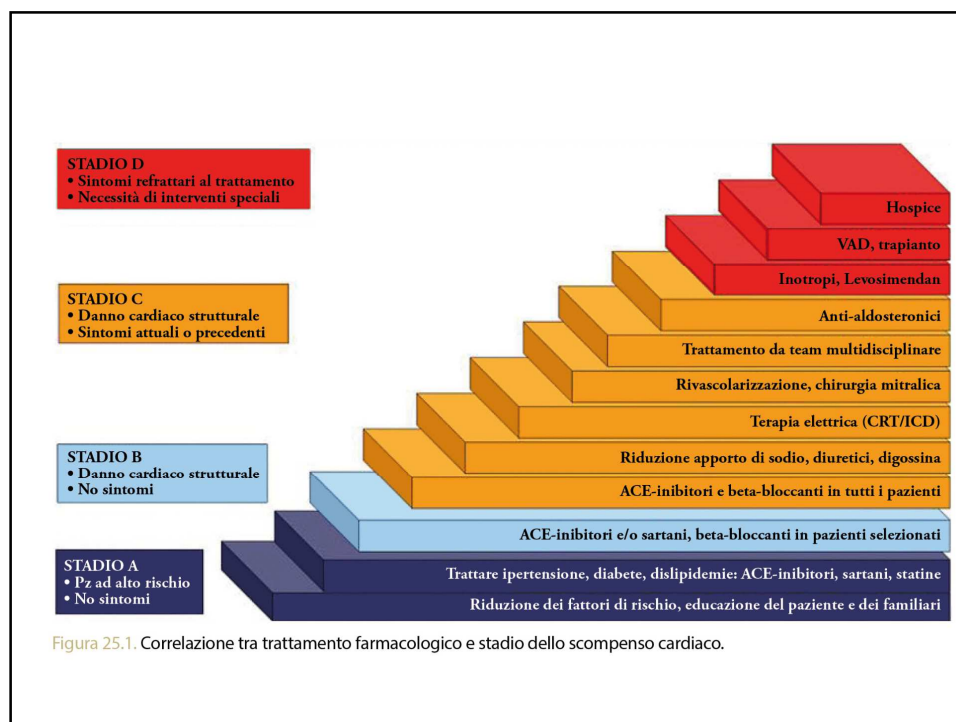


Tabella 25.2

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI UTILIZZATI NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA

1. Farmaci ad attività inotropa-positiva
 - a. Glucosidi digitalici (Digossina, Digitossina)
 - b. Agonisti dopaminergici e β -adrenergici (Dopamina, Dobutamina)
 - c. Inibitori delle fosfodiesterasi (Amrinone, Milrinone, Vesnarinone)
 - d. Farmaci calcio-sensibilizzanti (Levosimendan)
2. Farmaci in grado di ridurre il post-carico
 - a. Farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina
 1. Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, ACE-inibitori
 2. Antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, sartani
 - b. Vasodilatatori (Nitroprussiato, Nitroglicerina, Nesiritide, Idralazina)
 - c. Diuretici
 - d. Farmaci antagonisti β -adrenergici

Farmaci per l'insufficienza cardiaca

Glucosidi cardioattivi

- Sono farmaci utilizzati principalmente nella terapia della insufficienza cardiaca congestizia.
- I glucosidi cardioattivi sono farmaci estratti o derivati dalle piante di digitale: digossina (Lanoxin® Eudigox®) metildigossina (Lanitop®)

Farmaci per l'insufficienza cardiaca

Glicosidi cardioattivi

- *Digitalis lanata*
- *Digitalis purpurea*
- *Strophanthus gratus*
- *Thevetia neriifolia*
- *Convallaria majalis*



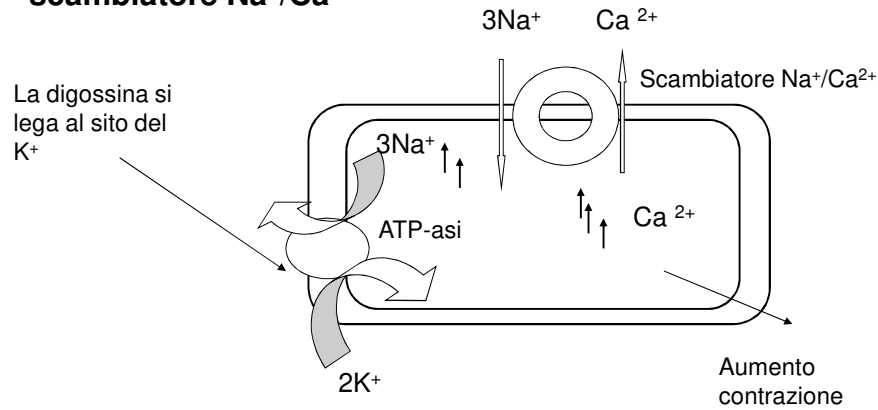
DIGOSSINA	EUDIGOX*40CPS 0,100MG
DIGOSSINA	EUDIGOX*40CPS 0,200MG
DIGOSSINA	LANOXIN*30CPR 0,250MG
DIGOSSINA	LANOXIN*30CPR 0,125MG
DIGOSSINA	LANOXIN*INIET 6F 2ML 0,5MG/2ML
DIGOSSINA	LANOXIN*30CPR 0,0625MG
DIGOSSINA	LANOXIN*SCIR 60ML0,05MG/ML C/D
DIGOSSINA	DIGOSSINA*5F 0,10MG 1ML
DIGOSSINA	DIGOSSINA*50F 0,10MG 1ML
DIGOSSINA	DIGOSSINA*5F 0,25MG 1ML
DIGOSSINA	DIGOSSINA*50F 0,25MG 1ML
METILDIGOSSINA	LANITOP*30CPR 0,1MG
METILDIGOSSINA	LANITOP*40CPR 0,05MG
METILDIGOSSINA	LANITOP*GTT 10ML

Farmaci per l'insufficienza cardiaca Glicosidi cardioattivi

- Agiscono modulando i flussi ionici nelle membrane delle fibre muscolari cardiache (blocco della ATPasi Na-K dipendente). **I glucosidi aumentano la concentrazione di calcio intracellulare** causando:
 - ✓ **effetto inotropo positivo** (aumento della forza di contrazione cardiaca)
 - ✓ **effetto cronotropo negativo** (diminuzione della frequenza cardiaca)
 - ✓ **effetto batmotropo positivo** (aumento dell'eccitabilità delle fibre miocardiche)
 - ✓ **effetto dromotropo negativo** (diminuzione della velocità di conduzione del tessuto eccitabile del miocardio)

Effetti della digossina

Blocco della $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPasi}$ e conseguente scarsa attività scambiatore $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$



Blocco $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATP-asi}$ = aumento Na^+ = scambiatore $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ inibito = aumento Ca^{2+} = aumento contrazione

Capitolo 23

FARMACOLOGIA

per le professioni sanitarie

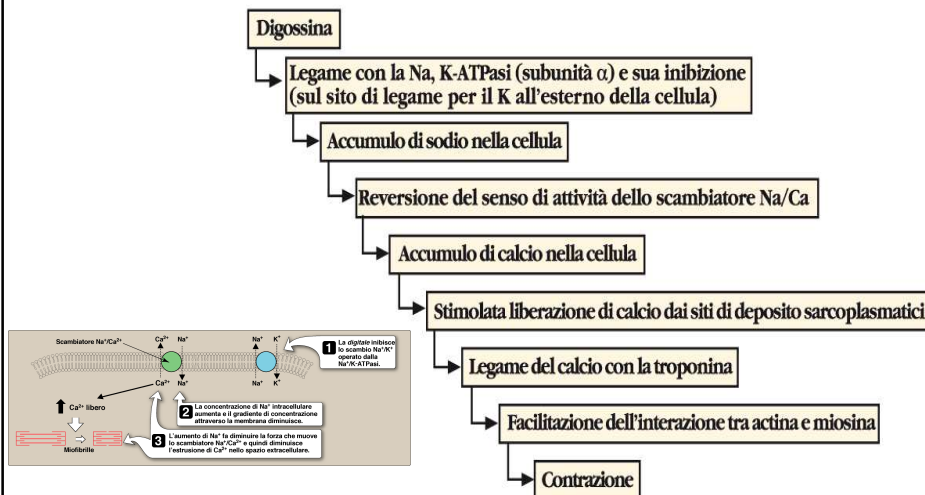


Figura 23.2. Meccanismo dell'azione inotropo-positiva della digossina.

Farmaci per l'insufficienza cardiaca

Glicosidi cardioattivi

- Indicazioni: insufficienza cardiaca, aritmie da fibrillazione striale, tachicardia sopraventricolare, edema polmonare di origine cardiaca.
- Somministrazione per os, ev o sublinguale.
- Agiscono rapidamente.
- Sono farmaci con ristretto indice terapeutico.

Tabella 13-3. Uso clinico di glicosidi cardioattivi
(questi valori sono validi per soggetti adulti con funzionalità renale ed epatica nella norma)

	Digossina	Digitossina
Emivita	40 ore	168 ore
Concentrazione plasmatica terapeutica	0,5-1,5 ng/ml	10-25 ng/ml
Concentrazione plasmatica tossica	> 2 ng/ml	> 35 ng/ml
Dose giornaliera (digitalizzazione lenta o dose di mantenimento)	0,125-0,5 mg	0,05-0,2 mg
Dose di digitalizzazione rapida	0,5-0,75 mg ogni 8 ore per 3 dosi	0,2-0,4 mg ogni 12 ore per 3 dosi

GLICOSIDI DIGITALICI

REAZIONI AVVERSE:

- **Cardiache** (eccessiva bradicardia, aritmie)
- **Non cardiache** (nausea, vomito, diarrea, astenia, sonnolenza, scialorrea, cefalea, allucinazioni, disturbi della visione – aloni gialli intorno alle cose)
- **Squilibri elettrolitici** (ipopotassiemia)

La digossina può interagire con molti farmaci

Intossicazione digitalica

- Sono farmaci a basso indice terapeutico che richiedono monitoraggio delle concentrazioni ematiche (digitalemia). La finestra terapeutica della digossina è molto stretta (0.8-2.0 ng/ml)
- La tossicità della digossina può provocare morte per aritmie legate al meccanismo d'azione (accumulo di Ca^{2+} intracellulare e rallentamento fino al blocco della conduzione atrioventricolare) ed è aumentata in caso di ipokaliemia

Intossicazione digitalica

- Ogni 100.000 pazienti in terapia con digossina si verificano 500 ricoveri per intossicazioni da digossina con una mortalità del 3% (JAMA 2003; 289:1652-8)
- Le cause più frequenti di intossicazione digitalica sono:
 - Errata posologia
 - Errata assunzione da parte del paziente
 - Disturbi elettrolitici concomitanti
 - Riduzione funzionalità degli emuntori
 - Interazioni con altri farmaci

Intossicazione digitalica

- Intossicazione acuta (da sovradosaggio) → depressione cardiaca, arresto cardiaco
- Intossicazione cronica (da accumulo di calcio intracellulare) → aritmie

TRATTAMENTO:

- correzione deficit potassio e magnesio (integrazione salina)
- terapia aritmie (ff antiaritmici)
- somministrazione chelanti calcio
- somministrazione anticorpi antidigossina (antidoto)

Antidoto sovredosaggio Digossina

- Nel caso si raggiungano livelli tossici elevati, esiste un **antidoto specifico** costituito da una parte (frammento Fab) di un anticorpo specifico per la digossina.



Antidoto sovradosaggio Digossina

- La **somministrazione per via venosa di Fab anti digossina** lega il farmaco presente nel sangue rendendolo inattivo, e lo estrae dai tessuti nei quali si è distribuito.
- In corso di trattamento disintossicante con Fab è possibile con metodi di analisi differenti misurare nel sangue la concentrazione della **digossina libera** (farmacologicamente attiva, che per l'efficacia del trattamento disintossicante deve rientrare nei livelli terapeutici) e della **digossina totale** (*libera + legata ai Fab*, che nel corso del trattamento può restare a livelli elevati fino a che tutta la digossina, circolante e rimossa dai tessuti, non venga eliminata).

Aritmie Ipercinetiche

Il paradosso

Proprio la comparsa di un'aritmia ipercinetica, dovuta a intossicazione digitalica, può venire interpretata come..... insufficiente “digitalizzazione” !

Glicosidi cardioattivi

Implicazioni infermieristiche-1

- Molti degli effetti tossici sono una esagerazione degli effetti terapeutici (es. bradicardia) o sono difficilmente distinguibili dai sintomi propri dello scompenso cardiaco (fatica, anoressia, nausea): è perciò importante informare il medico qualora si rilevi uno o più disturbi
- L'ipopotassiemia aggrava la tossicità da digitale ed il vomito aggrava l'ipopotassiemia, innescando così un pericoloso circolo vizioso; quando un paziente digitalizzato vomita avvisare il medico
- La sensibilità alla digitale può risultare aumentata nell'anziano, in caso di insufficienza cardiaca grave (ridotto range terapeutico), insufficienza renale (ridurre le dosi), ipotiroidismo (aumento emivita), pneumopatie croniche (ipossia e alterazioni elettrolitiche)

Glicosidi cardioattivi

Implicazioni infermieristiche-2

- Rilevare sempre le pulsazioni prima di somministrare un glicoside digitalico: avvisare il medico se la frequenza è inferiore a 60 pulsazioni/minuto o se si rivelano extrasistoli
- La somministrazione ai pasti può ridurre l'irritazione gastrica
- La somministrazione ev dei glucosidi deve avvenire lentamente (1 minuto o più)
- Programmare dosaggi plasmatici della digitale (digitalemia): il prelievo va fatto prima della somministrazione giornaliera o a distanza di sei ore. Le concentrazioni rilevate devono essere all'interno del range terapeutico:: 0.8-2.0 ng/mL (1.2-2 nmol/L)

Come evitare il rischio di avere fenomeni di tossicità da digossina:

- Vi è un ristretto margine fra dose terapeutica e dose tossica, per cui la terapia va monitorizzata:
I tre criteri da seguire sono:
 - 1) Criterio clinico: miglioramento dello scompenso, controllo della frequenza cardiaca specie nella fibrillazione e nel flutter atriale persistente.
 - 2) Criterio laboratoristico: dosaggio ematico del farmaco (range terapeutico della digossinemia è compreso tra 0.5-2 ng/ml) .
 - 3) Attenta ricerca dei segni di effetto digitalico (specie all'ECG) e dei segni di intossicazione digitalica.
- Si devono evitare tutte le cause e concause di intossicazione, quali l'induzione di turbe elettrolitiche e la prescrizione di farmaci che incrementano la digossinemia

VASODILATATORI

- Sono farmaci che riducono il post-carico (resistenza vascolare) e il pre-carico (ritorno venoso) diminuendo il lavoro del cuore e il fabbisogno di ossigeno al miocardio.
- Agiscono con meccanismo diretto o indiretto causando il rilasciamento delle miocellule vascolari. Trovano indicazione nelle cardiopatie ischemiche (angine, infarto) dove c'è una discrepanza tra apporto e consumo di ossigeno a livello di tessuto cardiaco come conseguenza di un'ipertensione, di un'aritmia, di un'anemia.

VASODILATATORI

- **Angina pectoris** – forte dolore toracico costrittivo che insorge quando il flusso coronario è insufficiente a fornire la necessaria quantità di ossigeno (con accumulo di metabolici nel muscolo striato cardiaco). L'angina classica è legata all'ostruzione ateromatosa di un vaso coronario principale. Altra angina classica è quella "da sforzo". L'intervento può essere fatto aumentando la disponibilità (aumento del flusso coronario) o diminuendo la domanda di ossigeno (riduzione del lavoro cardiaco)

Trattamento dell'angina pectoris (ischemia cardiaca reversibile)

- Diminuzione frequenza e forza di contrazione cardiaca (β -bloccanti);
- Diminuzione del precarico (nitrovasodilatatori)
- Diminuzione del postcarico: Ca^{2+} -antagonisti (possono anche essere usati nell'angina variante), spesso in associazione con β -bloccanti

NITRODERIVATI

- Sono stati i primi vasodilatatori ad essere usati in clinica. Capostipite è la nitroglicerina. Agiscono con meccanismo diretto rilasciando la muscolatura liscia vascolare (e non). L'effetto è molto più prominente nel distretto venoso (riduzione del precarico). A livello coronario provocano anche dilatazione del circolo collaterale con aumento del flusso ed aumentato apporto di ossigeno alla zona ischemica.
- Tutti i nitroderivati subiscono un intenso e rapido metabolismo epatico. La biodisponibilità per via orale è molto bassa (meno del 10-20%). L'emivita è molto breve e vengono eliminati per via renale.
- Somministrati per via sublinguale, ev o percutanea (cerotti)

MECCANISMO DI AZIONE DEI NITRODERIVATI: LIBERAZIONE DI MONOSSIDO DI AZOTO (NO•)

Il monossido d'azoto:

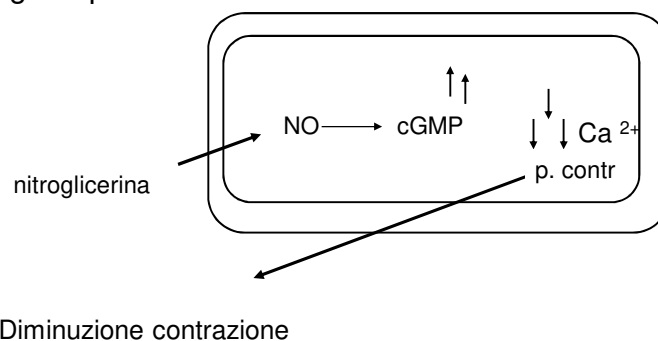
- è il più importante mediatore vasodilatante fisiologico
- è un gas, instabile con emivita di 2-3 secondi
- rilasciato in modo continuo nel torrente circolatorio in quantità picomolari in risposta alla turbolenza, regola l'omeostasi del tono e della pervietà vascolare.



Effetti dei nitrovasodilatatori

Liberazione di NO con aumento del cGMP e ↓ Ca^{2+}

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



NITRODERIVATI

- **Nitroglicerina** (Adesitrin, Nitrodur, Nitroderm Venitrin)
Isosorbide dinitrato (Carvasin, Diniket) è una delle molecole sviluppate per prolungare l'effetto della nitroglicerina. Può essere somministrata per os
Isosorbide mononitrato (Monoket, Monocinque)
- Principali reazioni avverse: Metaemoglobinemia, trombocitopenia, bradicardia, sensazione di testa vuota, vertigini, sincope, esofagite da reflusso, dermatite da contatto, tolleranza, cefalea, ipotensione posturale
- Controindicazioni e cautela d'uso: Ipersensibilità, anemia grave, aumento pressione intracranica, pericardite (per uso i.v.), danno miocardico destro, uso d'alcool, emorragie cerebrali, ipertiroidismo, gravidanza e allattamento

NITRODERIVATI

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.

NITRODERIVATI

- ❖ La somministrazione può avvenire per via endovenosa (grave attacco acuto), sublinguale (all'insorgenza del dolore), transdermica o orale (terapia di mantenimento). I nitroderivati sono in genere rapidamente inattivati nel fegato e quindi possiedono una bassa biodisponibilità per via orale: se occorre raggiungere velocemente adeguate concentrazioni ematiche, la via da preferire è quella sublinguale.
- ❖ Sulla base delle caratteristiche farmacocinetiche, si distinguono nitroderivati a breve durata d'azione (nitroglicerina, isosorbide dinitrato) e nitroderivati ad azione protratta (isosorbide mononitrato, pentaeritritile, formulazioni transdermiche di nitroglicerina).
- ❖ Vantaggiosa l'associazione con β -bloccanti e calcio-antagonisti.

