

## FARMACI DELLO SCOMPENSO CARDIACO

**Definizione:** sindrome clinica caratterizzata dalla incapacità contrattile del miocardio a soddisfare quelle che sono le esigenze metaboliche tissutali. Tutto questo comporta una congestione prima del circolo polmonare e poi, talora, del sistemico.

In accordo ad alcuni fattori prognostici ed in base ai risultati di alcuni alcuni trials clinici lo scompenso cardiaco viene classificato:

- FE inferiore al 40% (detto anche scompenso sistolico)
- FE intermedia se si mantiene tra 40 e 49 %
- FE conservata superiore 50% ( scompenso diastolico)

Lo scompenso cardiaco è noto fin dai tempi di Adriano il quale descrisse per primo i sintomi specifici di questa malattia come edemi declivi e dispnea. (qui la prof. Cita una memoria di Adriano)

E' prevalente in età geriatrica o comunque in fase avanzata e diverse sono le cause: cardiopatia ischemica in primo luogo, ipertensione arteriosa al secondo posto, cardiopatie congenite, ecc.

L' insufficienza della pompa cardiaca determina iper-attivazione del sistema catecolaminergico e della cascata enzimatico -proteica **RAAS** che interviene in diversi meccanismi fisiologici, talvolta anche patologici.

Nello specifico, la cascata comincia con la renina, prodotta a livello delle cellule iuxta-glomerulari dell'arteriola afferente; la sua sintesi è promossa da vari fattori, tra cui il sistema catecolaminergico mediante i recettori beta1; la renina consente la conversione dell'angiotensinogeno in angiotensina 1; quest'ultima, tramite l'enzima ACE, sarà convertita in angiotensina 2, il mediatore finale di questa cascata. La ANG II lega vari recettori, tra cui gli AT-1, espressi a livello dei cardiomiociti e delle cellule muscolari vasali così come anche a livello ipotalamico dove regola il tono catecolaminergico; in questo modo può determinare VASOCOSTRIZIONE (effetto immediato) e poi si rende responsabile di fenomeni di iperplasia e ipertrofia a livello cardiaco attraverso

delle interazioni nucleari (effetto a lungo termine).

L'attivazione di questa cascata nelle fasi iniziali è un meccanismo di compenso, perché serve a mantenere un'adeguata gittata cardiaca; ma a lungo andare può risultare deleteria per la pompa cardiaca e in generale per l'organismo; ed è per questo che è giustificato l'utilizzo dei beta bloccanti (bloccando così il sistema catecolaminergico) nella insufficienza cardiaca che non avremmo mai pensato prima degli anni 90'.

#### EVOLUZIONE DEGLI STATI CLINICI DELLO SCOMPENSO:

Da una forma asintomatica si passa ad una forma scompensata con limitazione delle attività quotidiane fino a quello refrattario(trapianto)

STATI CLINICI DELLO SCOMPENSO possono seguire la classificazione NYHA che prevede :

CLASSIFICAZIONE NYHA per SCOMPENSO CARDIACO	
CLASSE I	nessuna limitazione: l'attività fisica abituale non provoca astenia, dispnea o palpitazioni (si tratta quindi di pazienti con scompenso divenuti asintomatici grazie alla terapia)
CLASSE II	lieve limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo, ma l'attività fisica abituale provoca affaticamento, dispnea, palpitazioni o angina
CLASSE III	grave limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo, ma attività fisiche di entità inferiore a quelle abituali provocano sintomi
CLASSE IV	incapacità a svolgere qualsiasi attività senza disturbi: i sintomi di scompenso possono essere presenti anche a riposo, con aumento dei disturbi per ogni minima attività

Una seconda classificazione a cui si fa riferimento soprattutto nei trials clinici è quella della AHA:

CLASSIFICAZIONE DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA		
	STADIO A	Paziente a rischio di evoluzione verso l'insufficienza cardiaca senza segni di cardiopatia strutturale
NYHA I	STADIO B	Paziente con cardiopatia strutturale che non ha ancora sviluppato sintomi di scompenso
NYHA I, II, III	STADIO C	Paziente con sintomi progressivi o attuali di scompenso associati a cardiopatia strutturale
NYHA IV	STADIO D	Stadio terminale che richiede strategie e centri specializzati

## TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Quali sono **gli scopi**?

- Miglioramento dei sintomi e migliorare la capacità del soggetto allo sforzo fisico
- Diminuzione della progressione dello scompenso cardiaco
- Riduzione dell'ospedalizzazione (molto frequenti)
- Riduzione mortalità (elevato tasso circa il 15% e ciò ci indica una scarsa controllabilità della malattia)
- Controllo del ritmo cardiaco
- Contrastare attivazione neuro-ormonale e il rimodellamento cardiaco.

Numerosi trials clinici sono stati condotti nella verifica di farmaci utilizzabili nello scompenso cardiaco con FE ridotta mentre molti di meno per quelli con FE preservata.

Arriviamo, dunque, alla terapia dello scompenso.

Si considera uno scompenso con frazione di eiezione preservata e uno scompenso con FE ridotta.

Questo è ciò che suggeriscono le più recenti linee guida riconosciute a livello internazionale:

farmaci che inibiscono il RAAS, i B-bloccanti e l'associazione tra inibitore della neprilesina e antagonista recettoriale di AT-1.

Questi farmaci sono spesso accompagnati dall'utilizzo di

- diuretici e la loro importanza è evidente in condizioni edemigene cospicue

- inotropi digitalici

- ivabradina che è un farmaco antianginoso.

Infatti bisogna prevenire **eventi aritmici** nel paziente con scompenso che presenta delle anomalie strutturali del miocardio e quindi è frequente la formazione di vie di conduzione anomale e aritmie fatali e importanti fenomeni ischemici fino all'infarto.

Questi sono gli step da seguire:

1) ACE- INIBITORE o un B-BLOCCANTE

Il beta-bloccante va adoperato solo quando il paziente è emodinamicamente stabile proprio perchè viene bloccato il beta 1 espresso prevalentemente a livello cardiaco con diverse azioni, in particolare inotropismo, batmodropismo, dromotropismo e cronotropismo negativo. **CONCETTO CHIAVE= iniziare con i B-bloccanti solo quando il paziente è emodinamicamente STABILE.**

Allorquando il paziente sia instabile il farmaco di prima scelta è ACE-INIBITORE.

Poi se il paziente presenta ancora sintomatologia o se la FE è ancora ridotta si procede a step :

2) ANTAGONISTI RECETTORIALI

3) ASSOCIAZIONE di inibitore della neprilesina + sartano.

Vediamo ora questi farmaci classe per classe:

### **1) Inibitori del sistema RAAS.**

Le linee guida ESC del 2016 confermano l'importanza del trattamento con ACE INIBITORI nel trattamento dello scompenso cardiaco con FE ridotta e i trial effettuati con tali farmaci hanno dimostrato riduzione mortalità e morbilità.

Dovrebbero essere utilizzati sempre alla massima dose tollerata per avere un blocco importante del sistema RAS; sono indicati anche nei pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica per ridurre il rischio di sviluppare uno scompenso conclamato.

Agiscono sul *pathway classico* inibendo enzima ACE che media la conversione ANGI → ANGII e la diminuita formazione di ANG II si accompagna a diminuzione di vasocostrizione, diminuzione di aldosterone e di ADH e quindi si riduce il precarico. Si ha anche effetto simpaticolitico per il blocco dei recettori AT1 espressi a livello ipotalamico.

Esiste anche il *pathway non classico* che è mediato da alcuni frammenti dell'angiotensina, tra cui **ANG 1-7** prodotta dall'enzima ACE2 (una carbossipeptidasi che agisce su ANG II) con un ruolo protettivo a livello renale nella fibrosi. Agisce tramite i MAS recettori.

Va ricordato che l'ACE interviene anche nel sistema delle bradichinine, che vengono normalmente degradate dall'ACE. Quindi è chiaro che usando un ACE inibitore aumenta la quantità di bradichinina, importante vasodilatatore. Tuttavia, questo mediatore può essere causa di una delle più frequenti reazioni avverse a questi farmaci cioè la tosse stizzosa, obbligando in alcuni casi la sospensione del farmaco shiftando verso il sartano.

Vengono classificati sulla base della struttura chimica:

- Gruppo sulfidrilico (captopril, zofenopril, alecepril)
- Gruppo carbossilico (enalapril, quinapril, moexipril)
- Gruppo fosfinico (Fosinopril)

Tuttavia alcuni ace inibitori non sono indicati nello scompenso, questo perché le aziende farmaceutiche possono decidere di dar vita ad un ace inibitore testandolo per l'ipertensione e non per lo scompenso. Quindi, pur condividendo lo stesso meccanismo di azione, sul foglietto illustrativo troveremo solo la voce "per ipertensione" e non per scompenso cardiaco, proprio perché non sono stati fatti dei trial per questa patologia. Quindi non è un problema di efficacia ma di trial e di autorizzazioni.

Sono tutti dei pro-farmaci (tranne captopril e lisinopril); poi sono convertiti a livello epatico in metaboliti attivi con meccanismo di primo passaggio epatico.

Hanno anche BIODISPONIBILITA' ELEVATA (Qui la prof. Fa un ripasso del concetto di biodisponibilità); essendo la via di somministrazione orale, l'inizio dell'azione terapeutica non è immediato, anche perché il metabolismo è variabile a livello epatico tra diversi soggetti.

Gli ACE INIBITORI hanno un'affinità di legame variabile alle proteine plasmatiche e devo tenere conto di ciò soprattutto se c'è utilizzo di altri farmaci (cosa molto frequente nel paziente scompensato). E' bene valutare l'affinità per evitare fenomeni di spiazzamento con altri farmaci, i quali possono causare tossicità, perché aumenta la quota di farmaco libero in circolo. Questo può essere un problema soprattutto con i farmaci che sono poco maneggevoli.

La stessa cosa vale per l'eliminazione del farmaco la cui cinetica nell'anziano può essere diversa per la riduzione della funzionalità renale o epatica.

N.B. Va attentamente valutato un loro utilizzo nell'insufficienza renale nello stadio terminale.

### EVENTI AVVERSI INERENTI AL MECCANISMO D'AZIONE:

- Ipotensione ortostatica (spesso al primo trattamento)
- Tosse stizzosa (per aumento della bradichinina a livello tracheo-bronchiale)
- Iperkaliemia (Riduzione di aldosterone), va monitorata attentamente. Spesso i pazienti con scompenso utilizzano i diuretici risparmiatori di potassio che può aggravare ulteriormente l'iperkaliemia
- Insufficienza renale

### EVENTI AVVERSI LEGATO ALLA STRUTTURA CHIMICA:

- Eruzioni cutanee
- Proteinuria
- Neutropenia
- Disturbi gastro-intestinali

## 2) **SARTANI**

Sono raccomandati in pazienti sintomatici non tolleranti agli ace inibitori. Antagonisti competitivi dei recettori AT-1 (metabotropi) presenti sulla muscolatura liscia e a livello cardiaco ed ipotalamico; quindi

- Riduzione delle resistenze periferiche (effetto a breve termine), riducendo il pre carico e il post carico.
  - Favorisce il legame di ANGIOTENSINA II agli AT-2 che mediano effetti vasodilatatori e anti-fibrotica (effetto a lungo termine).
- L'azione dei sartani quindi è legata sia al blocco dei recettori AT1 sia al fatto che l'angiotensina2 va sui recettori AT2; quest'ultimi sono recettori inibitori, con effetti praticamente opposti a quelli del recettore AT1.

Gli ARB si dividono in :

- Bifenilmimetici: candesartan, losartan, vasaltarn
- Tienilmetilacrilici come eprosartan

Anche qui alcuni sono indicati per lo scompenso, altri no. Stesso discorso fatto prima per gli ace inibitori, relativamente al discorso delle autorizzazioni e dei trial. Se ho un sartano registrato per

l'ipertensione arteriosa e non per lo scompenso e lo uso in un paziente scompensato, quello è un uso off label. Dovrei far firmare al paziente il consenso informato spiegandogli il tutto.

Affinità recettoriale □ E' diversa per i diversi farmaci e quindi l'efficacia e la tollerabilità sono diverse.

Caratteristiche farmacocinetiche: biodisponibilità orale 50% candesartan, 33% losartan.

### **EVENTI AVVERSI:**

Iperkaliemia

Riduzione della funzione renale

Cefalea, Vertigini

Disturbi gastro-intestinali

Dolori lombari

Tosse, anche se molto meno rispetto agli ace inibitori (quindi la bradichinina non è l'unico mediatore della tosse)

### **3)MRA = antagonisti dell'aldosterone**

Raccomandati in tutti i pazienti sintomatici nonostante il trattamento con ace inibitori o sartani. In particolare in pazienti sintomatici con FE<35%. Effettuare un monitoraggio attento della Kaliemia per evitare il rischio di gravi aritmie.

Sono i cosiddetti antagonisti dell'aldosterone, comprendono Spironolattone ed eplerenone. In questo modo contrastiamo lo stato di edema, la ritenzione di sodio e di acqua aldosterone mediata; in più blocchiamo anche l'effetto pro fibrotico dell'aldosterone a livello miocardico.

Caratteristiche farmacocinetiche: Rapido assorbimento intestinale. Lo spironolattone è un profarmaco che viene convertito a livello epatico in canrenone. L'emivita dello spironolattone è di 1,5h, quella del canrenone è di 9-24 ore. L'eplerenone ha un'emivita di 3-5 ore e viene eliminato in maniera immodificata con feci ed urine.



EVENTI AVVERSI:

- Iperkaliemia
- Deterioramento funzione renale
- Ginecomastia

#### 4) **ALISKIREN**

E' inibitore della RENINA. Si pensò di aver trovato la molecola chiave per blocca il sistema RAS; in realtà non è così perché la renina deriva dalle pre-pro-renina, che ha effetti pro fibrotici a livello cardiaco

#### 5) **B-bloccanti** (ricorda che sono di prima scelta insieme agli ACE INIBITORI)

Vanno usati solo nei pazienti emodinamicamente stabili per effetti INOTROPI NEGATIVI; la dose va aumentata gradualmente. Nei pazienti con scompenso acuto vanno usata con molta cautela e solo dopo che il paziente è stabilizzato emodinamicamente. Inoltre è da sottolineare che vengono utilizzati in tante altre occasioni, es ipertensione arteriosa, aritmie ipercinetiche, glaucoma, per il tremore, per alcune forme di tossicodipendenza, ecc.

Esistono varie classificazione dei beta bloccanti, l'importante è sapere il meccanismo d'azione, quali sono selettivi e quali non.

1° generazione= B-bloccanti NON selettivi(propranololo, pindololo, timololo)

2° generazione= cardioselettivi sul recettore B1 e NON su B2; quindi possono essere utilizzati nei pazienti asmatici o con BPCO. (atenololo, metoprololo, acebutololo)

Ricordiamo un concetto fondamentale: la selettività si perde con la dose, questo è un concetto che vale per tutti i farmaci.

3° generazione= beta bloccanti con attività simpaticomimetica intrinseca. Sono B1 bloccanti ma agonisti dei B2, facilitando la vasodilatazione periferica

4° generazione = B1 bloccanti + alfa1 bloccanti (c'è concomitante inibizione della vasocostrizione periferica)

5° generazione= selettivo per beta1 e determina aumento di NO a livello endoteliale. Es. nebivololo

Il CARVEDIOLLO è uno dei più utilizzati, è di quarta generazione, ed ha anche effetti antiossidanti ed antiproliferativa.

EFFETTI: Con il beta bloccante contrastiamo il sistema catecolaminergico e il suo effetto rimodellante; riduzione dell'attività della renina plasmatica tramite i recettori b1 espressi sulle cellule iuxtaglomerulari; il blocco del recettore adrenergico cardiaco determina una up regulation del recettore stesso, cioè il blocco protratto determina l'attivazione intracellulare di una serie di geni che aumentano la trascrizione e quindi la sintesi del recettore beta 1 sul cardiomiocita; quest'ultimo è un elemento essenziale per comprende come la dose del farmaco vada eventualmente ridotta gradualmente altrimenti si realizza una SINDROME DA SOSPENSIONE IMPROVVISA da fine trattamento. Quindi il beta bloccante non va sospeso improvvisamente ma in maniera graduale proprio per il fenomeno dell'up regulation. Altri effetti sono: riduzione della frequenza cardiaca, ciò aumenta il tempo di diastole che consente una migliore perfusione; miglioramento della gittata.

Questi farmaci sono limitati da una serie di eventi avversi:

- Bradycardia, BAV, blocco seno atriale
- Inotropismo negativo (c'è il rischio di porre il paziente troppo a riposo)
- Astenia
- Broncospasmo
- Depressione mentale
- Impotenza
- Psicosi, affaticamento
- Ipoglicemia (importante nel paziente diabetico)

## 5) **DIURETICI**

Sono usati nel trattamento SINTOMATICO dello scompenso. Vanno usati nel paziente con FE ridotta e/o con sintomatologia e soprattutto con congestione polmonare o edema periferico.

Le principali classi di diuretici usati dello scompenso sono:

- 1) Diuretici tiazidici (usati per lo più nel trattamento dell'ipertensione arteriosa)
- 2) Risparmiatori di potassio (più usati nello scompenso)
- 3) Diuretici dell'ansa (più potenti diuretici, bloccano l'NKCC)

In generale un diuretico è tanto più potente quanto maggiore è la quantità di Na<sup>+</sup> escreto. In questo caso sono i diuretici dell'ansa. I diuretici dell'ansa (furosemide) sono utili anche nelle condizioni d'emergenza come l'edema polmonare acuto.

I risparmiatori di potassio (spironolattone) vanno somministrati quando alla terapia dello scompenso (NYHA3 o NYHA4) si associano DIGITALICI perché la ipokaliemia migliora l'affinità del digitale. Anche se oggi i digitalici si usano sempre di meno. I digitalici sono poco maneggevoli, quindi dobbiamo evitare alterazioni del metabolismo del potassio per avere reazioni avverse da digitalici.

## **6) INOTROPI DIGITALICI -digossina e digitossina-**

Blocco di pompa ATP-asi K<sup>+</sup>\Na<sup>+</sup>

Questi farmaci causano un aumento della concentrazione di Na<sup>+</sup> nel cardiomiocita; ciò determina l'attivazione dello scambiatore sodio-calcio che consente la fuoriuscita di Na e l'ingresso di ioni calcio nel cardiomiocita. Questo calcio di per sé non è sufficiente per indurre la contrazione però ha un effetto molto importante cioè determina il Calcium induced releas dal REL e contrazione del cardiomiocita( INOTROPISMO POSITIVO)

Inoltre hanno un'azione VAGOMIMETICA diretta ed indiretta : oltrepassano la BEE stimolando il nucleo del vago (effetto diretto) e agiscono sui recettori aortici e carotidei (effetto indiretto) determinando così un effetto CRONOTROPO E DROMOTROPO NEGATIVO. Riguardo il batmotropismo: a dosi basse ha un effetto positivo, ha effetto negativo quando le dosi sono molto alte. Digitossina ha emivita più lunga (5-7 giorni), digossina più breve (33-36ore). Biodisponibilità orale sovrapponibile. Digitossina ha prevalente metabolismo epatico. Sono molecole che hanno un basso range terapeutico. La tossicità digitalica è sistemica; il paziente intossicato da digitale può presentare sia aritmie

ipercinetiche che ipocinetiche. Ci può essere anche tossicità psichiatrica, il paziente riferisce di vedere i soggetti contornati da alone giallo verde (Questo è un aspetto molto caratteristico). Altre adr: crampi, aumento peristalsi, aumento della ventilazione.

## 7) **IVABRADINA**

Ha azione sui canali F e quindi solo sulla frequenza cardiaca ma deve essere superiore a 75 bpm. Non hanno azione sulla componente contrattile. Sono indicati in pazienti con ritmo sinusale e frequenza superiore a 75bpm.

N.B. Ricorda che i canali F sono presenti anche a livello retinico e partecipano al segnale luminoso. Infatti la principale reazione avversa è la comparsa di alterazioni visive.

## 8) **Inibitori della NEPRILESINA.**

E' un enzima che è deputato al catabolismo di ANP, BNP, CNP che hanno un ruolo importante nell'omeostasi cardiovascolare, intervenendo sia nel tono vascolare, sia nel bilancio elettrolitico. Mantenendo elevato la concentrazione di questi peptidi, abbiamo benefici sia a livello del miocardio, sia a livello vasale, sia in termini di natriuresi. Quindi l'utilizzo di un inibitore della neprilesina mantiene elevati i livelli di questi peptidi.