

# CARDIOTONICI

# **Scompenso cardiaco congestizio cronico: Congestive Heart Failure (CHF)**

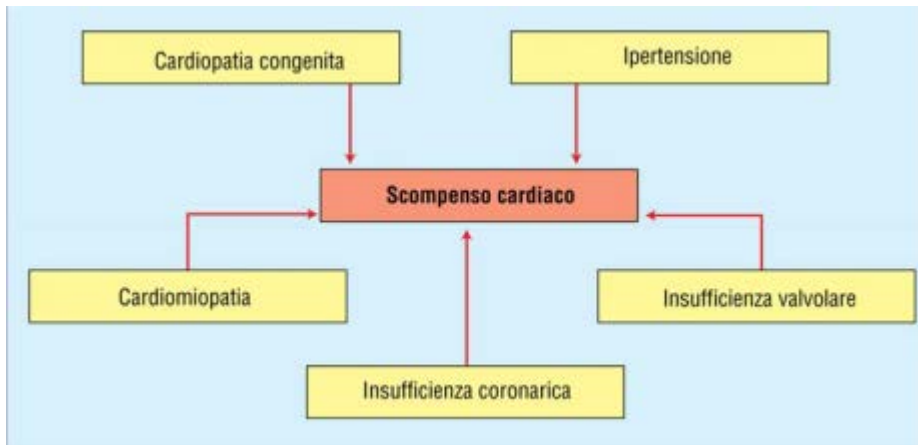
**Stress emodinamico per incapacità del cuore a pompare  
sangue in quantità compatibile con le richieste metaboliche  
dei tessuti**

*Epidemiologia 6% -10% popolazione > 65 anni  
5.000.000 pazienti affetti negli USA*

*Dato che in questa sindrome la funzione contrattile è compromessa  
irreversibilmente, l'insufficienza cardiaca congestizia si presenta come una  
patologia cronica, periodicamente esacerbata da episodi di scompenso acuto.*

# CAUSE EZIOPATOLOGICHE DEL CHF

- Riduzione della contrattilità dei cardiomiociti con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (LV) (più frequente)
- Riduzione della contrattilità dei cardiomiociti con disfunzione diastolica del riempimento del ventricolo sinistro



**Tabella 4.XIV. – Cause precipitanti dell'insufficienza cardiaca.**

– *Aumento della domanda* (Anemia, Febbre, Infezioni, Sovraccarico di liquidi, Aumento dell'apporto dietetico di NaCl, Aumento della temperatura ambientale, Insufficienza renale, Insufficienza epatica, Tireotossicosi, Shunt artero-venosi, Insufficienza respiratoria, Stress emotivi, Gravidanza, Obesità)

– *Aritmie*

– *Embolia polmonare*

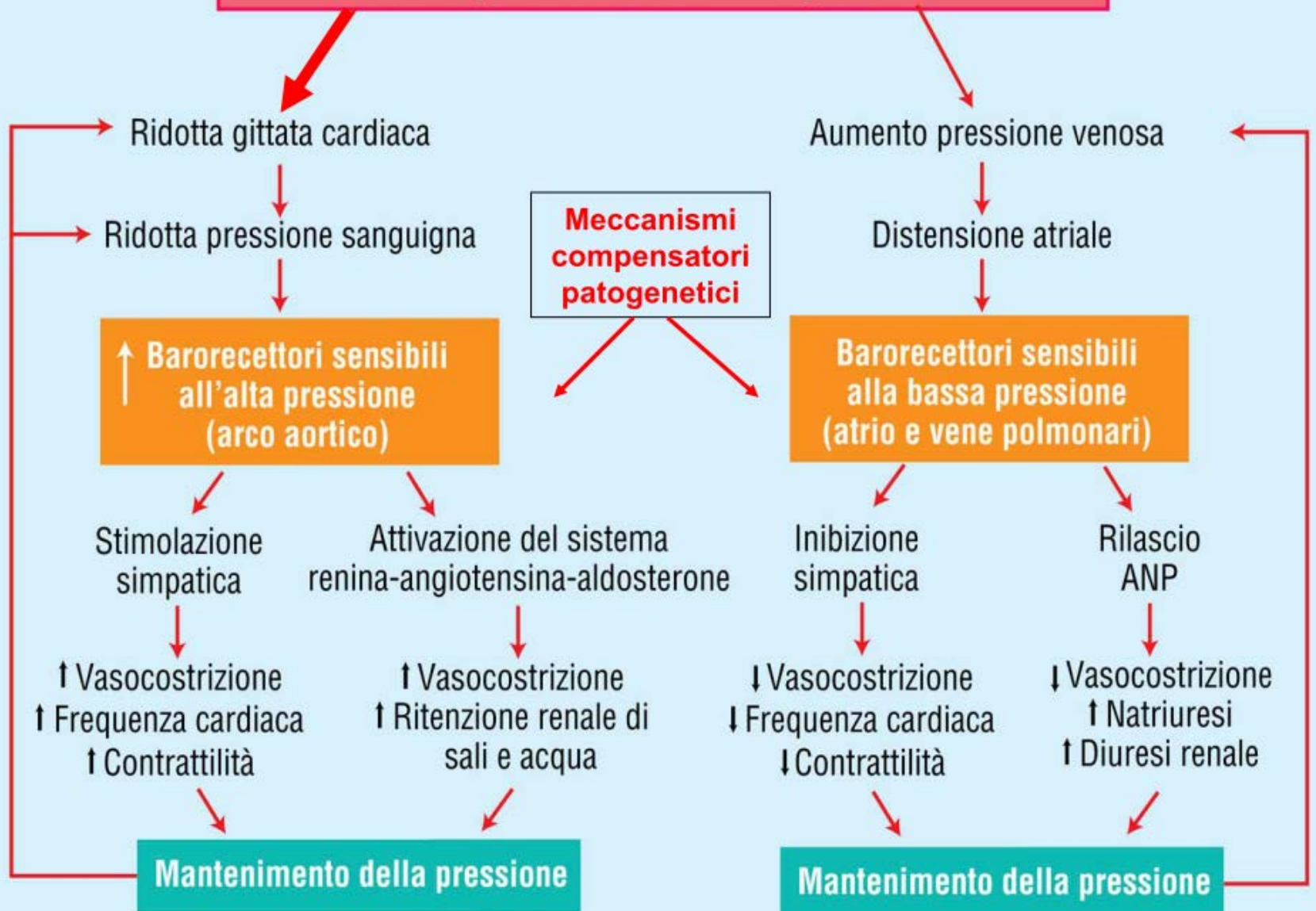
– *Aumentato consumo di alcolici*

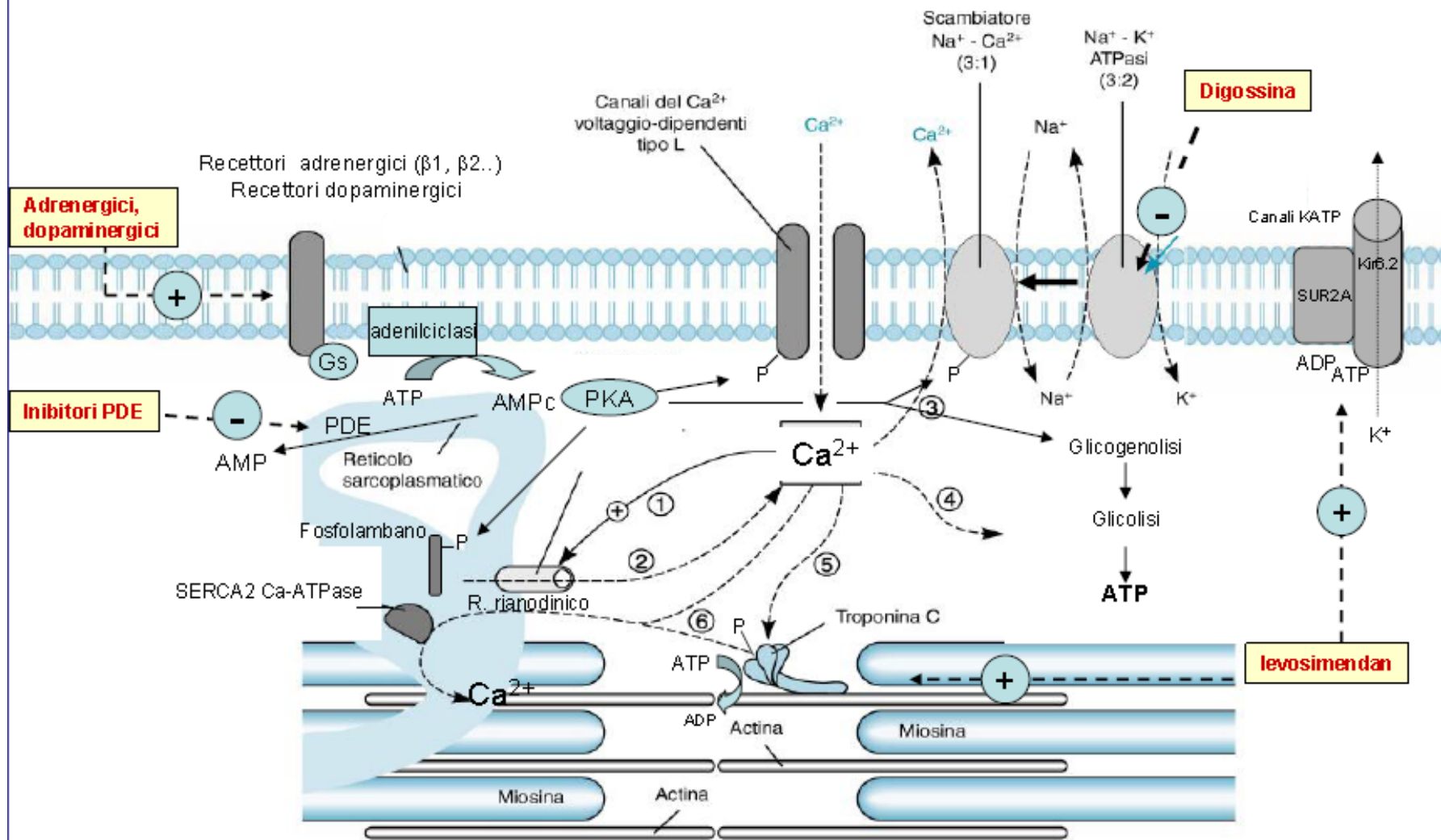
– *Ipertensione arteriosa non controllata*

– *Scarsa adesione alla terapia*

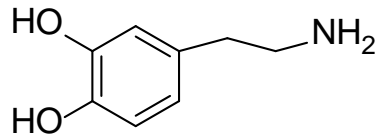
– *Assunzione di farmaci con proprietà sodio-ritentive (steroidi, FANS)*

# Scompenso cardiaco congestizio

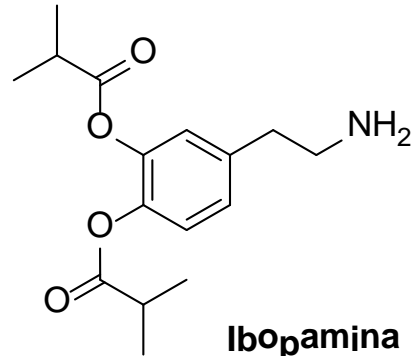




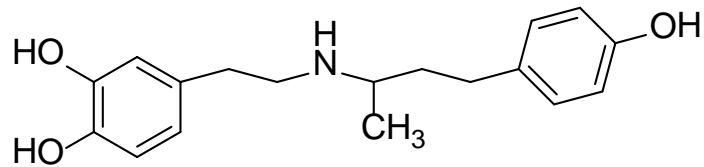
# AGONISTI DEI RECETTORI $\beta$ ADRENERGICI



**Dopamina**



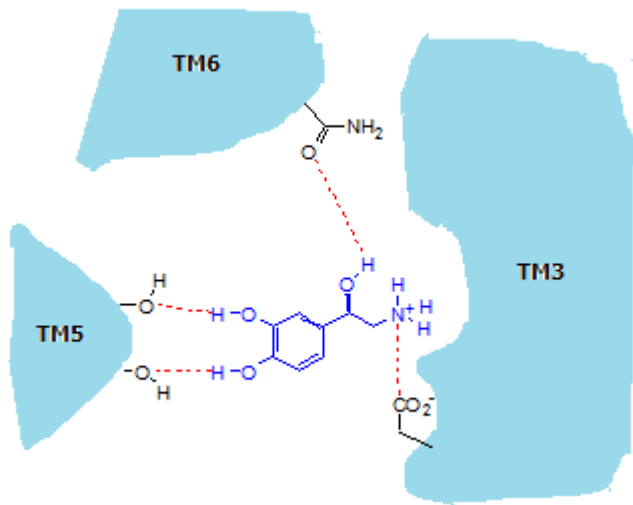
**Iboamina**



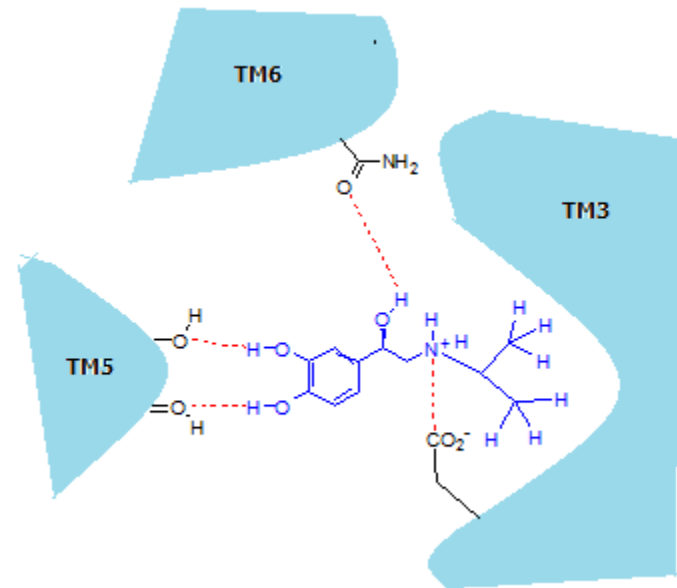
**Dobutamina**

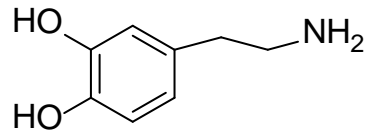
# Confronto tra i siti di legame $\alpha$ e $\beta$

$\alpha$



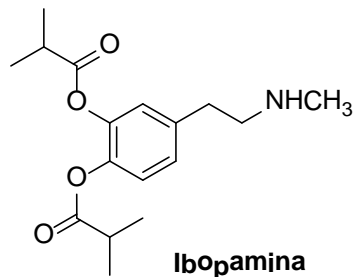
$\beta$





**Dopamina**

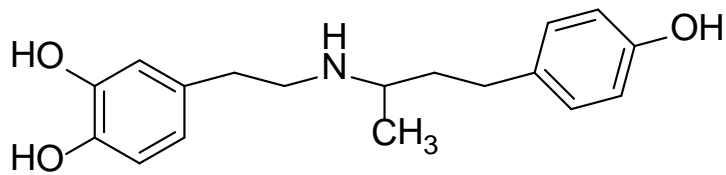
- Stimola i recettori  $\alpha$  e  $\beta$ , dilatando i vasi renali, aumentando il flusso sanguigno renale.
- Utilizzata per correggere squilibri emodinamici indotti da shock, infarto miocardico, traumi
- Breve durata d'azione (metabolizzata da MAO e COMT)
- Somministrata per via parenterale



**Ibopamina**

Profarmaco corrispondente alla N-metildopamina. E' stato elaborato per avere un farmaco orale con gli stessi effetti cardiaci e renali della dopamina





**Dobutamina**

ENANTIOMERI	RECETTORI	EFFETTI CARDIACI		TONO VASALE
		Forza	Frequenza	
(R)-(+)-Dobutamina	$\beta_{10}$ agon. $\alpha_1$ antag.	+	+	-
(S)-(-)-Dobutamina	$\beta_1$ agon. $\alpha_1$ agon.	+	0	+
(±)-Dobutamina	$\alpha_1 + \beta$	++	+	0

- Analogo della dopamina con un gruppo arilalchilico ingombrante sull'azoto ed un centro di simmetria
- L'isomero S ha attività  $\beta_1$ -agonista ed è anche un potente vasopressore  $\alpha_1$ -agonista; L'isomero R è un potente  $\alpha_1$ -antagonista
- Gli effetti  $\alpha$  dei due enantiomeri si annullano a vicenda e permangono gli effetti  $\beta$
- La stereochimica influenza l'attività intrinseca ma non l'affinità su  $\alpha_1$
- E' usata come stimolante cardiaco dopo operazioni chirurgiche o nella insufficienza cardiaca congestizia
- Breve durata d'azione(metabolizzata da COMT)
- Somministrata per via parenterale

# Adrenergici e dopaminergici

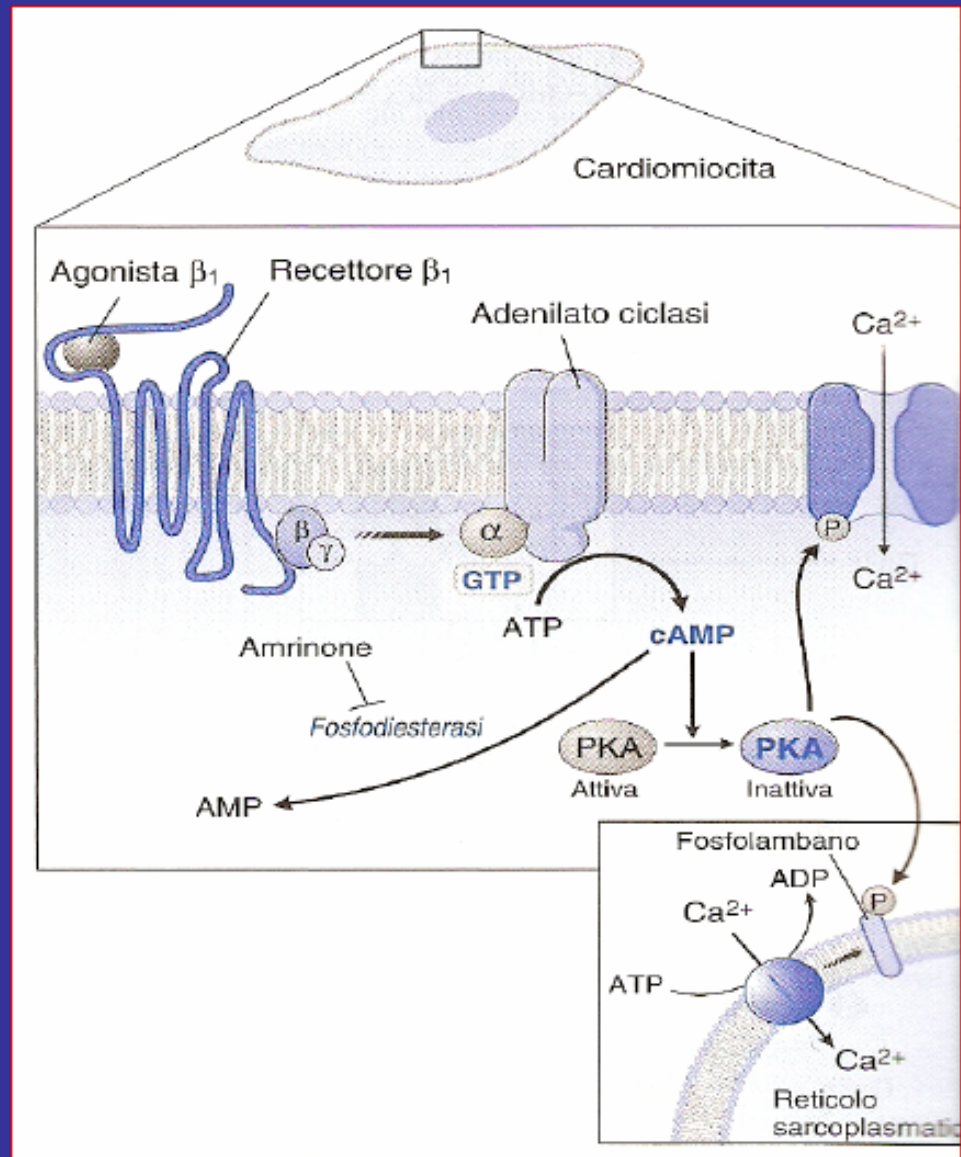
## Meccanismo d'azione

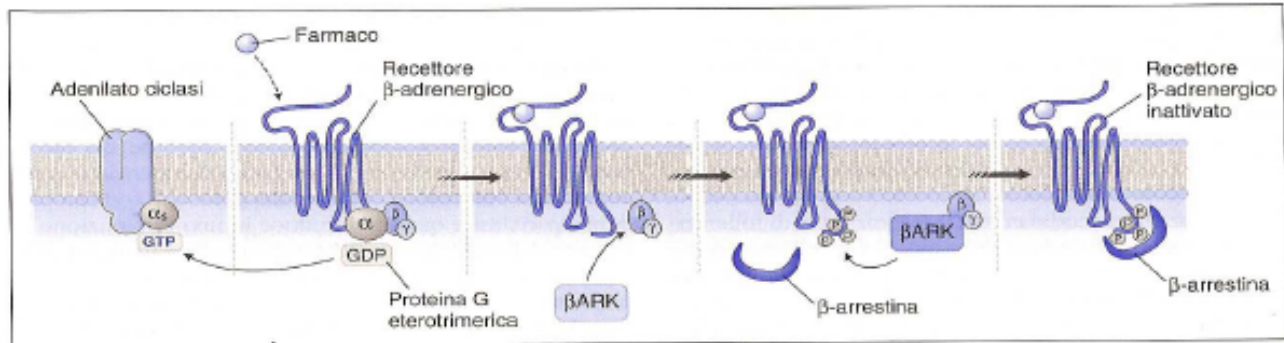
Aumentano il  $\text{Ca}^{2+}$  citosolico



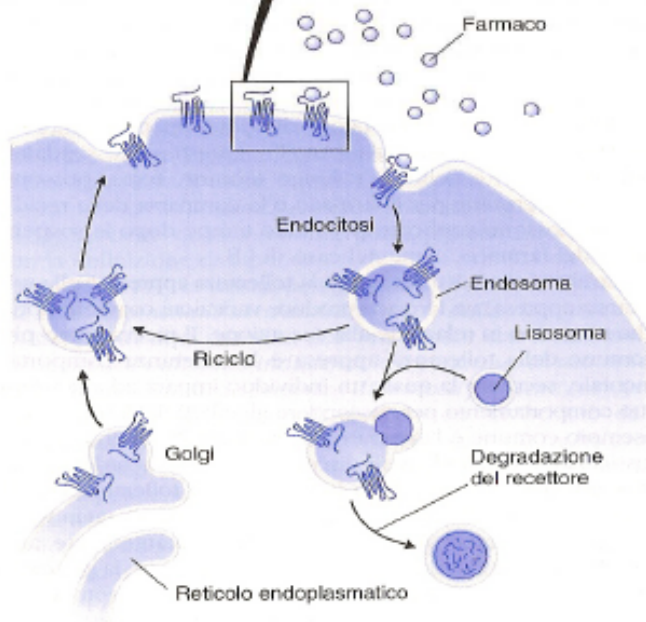
Aumento della forza di contrazione

*Rapida insorgenza  
di tolleranza al trattamento  
per desensibilizzazione recettoriale*





1



2

1. Inattivazione del recettore

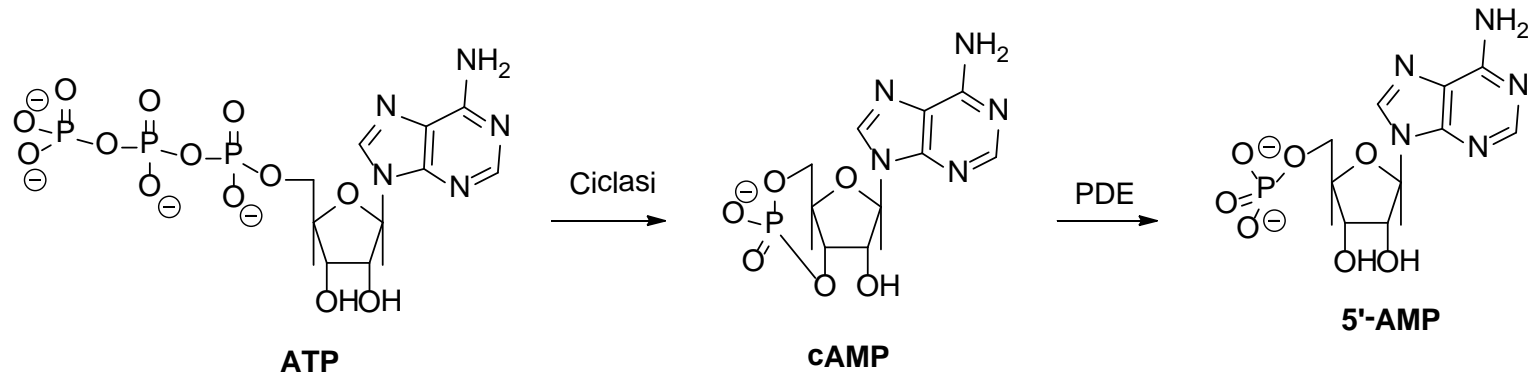
2. Aumentata degradazione del recettore

# FOSFODIESTERASI

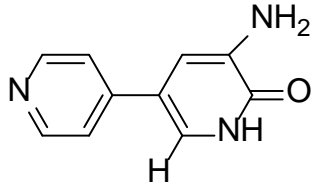
- Costituiscono una famiglia di 21 geni, dalla cui espressione derivano 11 diverse con 60 isoforme
- Vengono indicate con un numero arabo, indicante la famiglia, seguito da una lettera maiuscola, indicante il gene, e un secondo numero arabo indicante la variante di splicing (es.PDE4D2)
- Gli inibitori delle PDE rappresentano una classe interessante per il loro elevato potenziale terapeutico
- Sono enzimi ampiamente distribuiti nell'organismo, con concentrazioni tissutali specifiche per le diverse isoforme

# INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI III

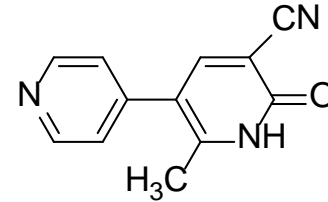
L'AMPc intracellulare determina aumento di calcio e contrazione del muscolo cardiaco. Il rilassamento avviene quando l'AMPc prodotto viene idrolizzato da PDE3;bisogna perciò inibire la PDE3 con conseguente aumento della contrazione cardiaca e vasodilatazione



# INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI III

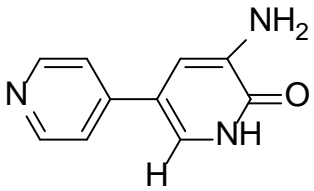


**Amrinone**



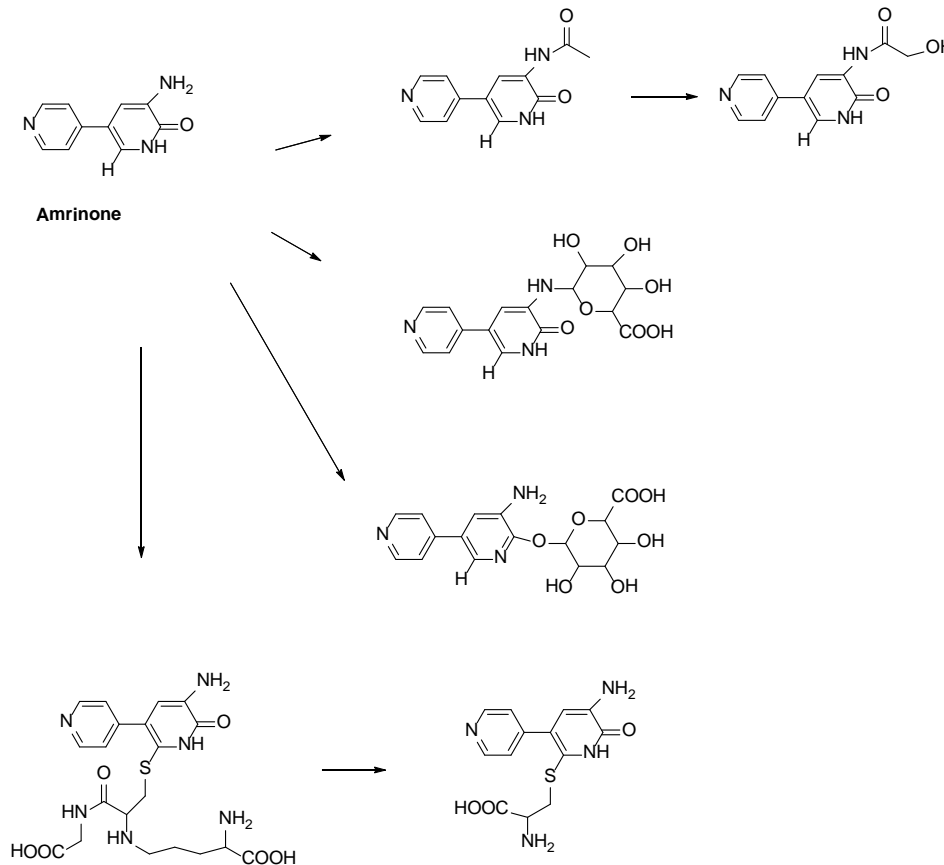
**Milrinone**

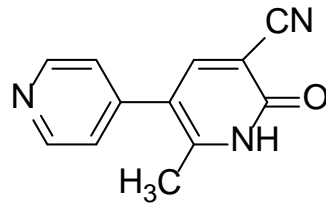
Un uso prolungato produce un aumento della mortalità in pazienti con insufficienza cardiaca; non sono utilizzati per terapie a lungo termine ma in casi di compenso cardiaco acuto o per contenere momentaneamente i sintomi da scompenso cardiaco



**Amrinone o Inamrinone**

- Uso per via parenterale (inamrinone lattato stabilizzato con sodio metabisolfito)
- Somministrato per via orale ha durata di 6 ore
- Eliminato invariato per via urinaria (63%) mentre il 18% attraverso le feci
- Effetti collaterali quali nausea, ipotensione, anoressia trombocitopenia(10% casi) e disturbi gastrointestinali



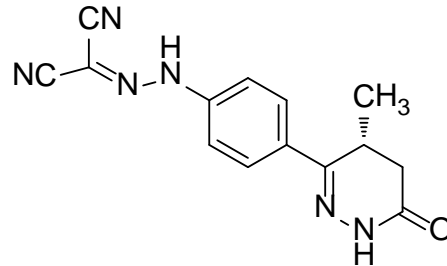


**Milrinone**

- E' il farmaco di prima scelta tra i vari inibitori di PDE3, a causa della elevata selettività, la breve emivita (30-60 min) e effetti collaterali contenuti (non presenta disturbi gastrointestinali o trombocitopenia)
- Escreto come tale attraverso le urine (83% come tale e 12% O-glucuronide)



# FARMACI CHE AUMENTANO LA SENSIBILITA' DELLE PROTEINE CONTRATTILI VERSO LO IONE CALCIO



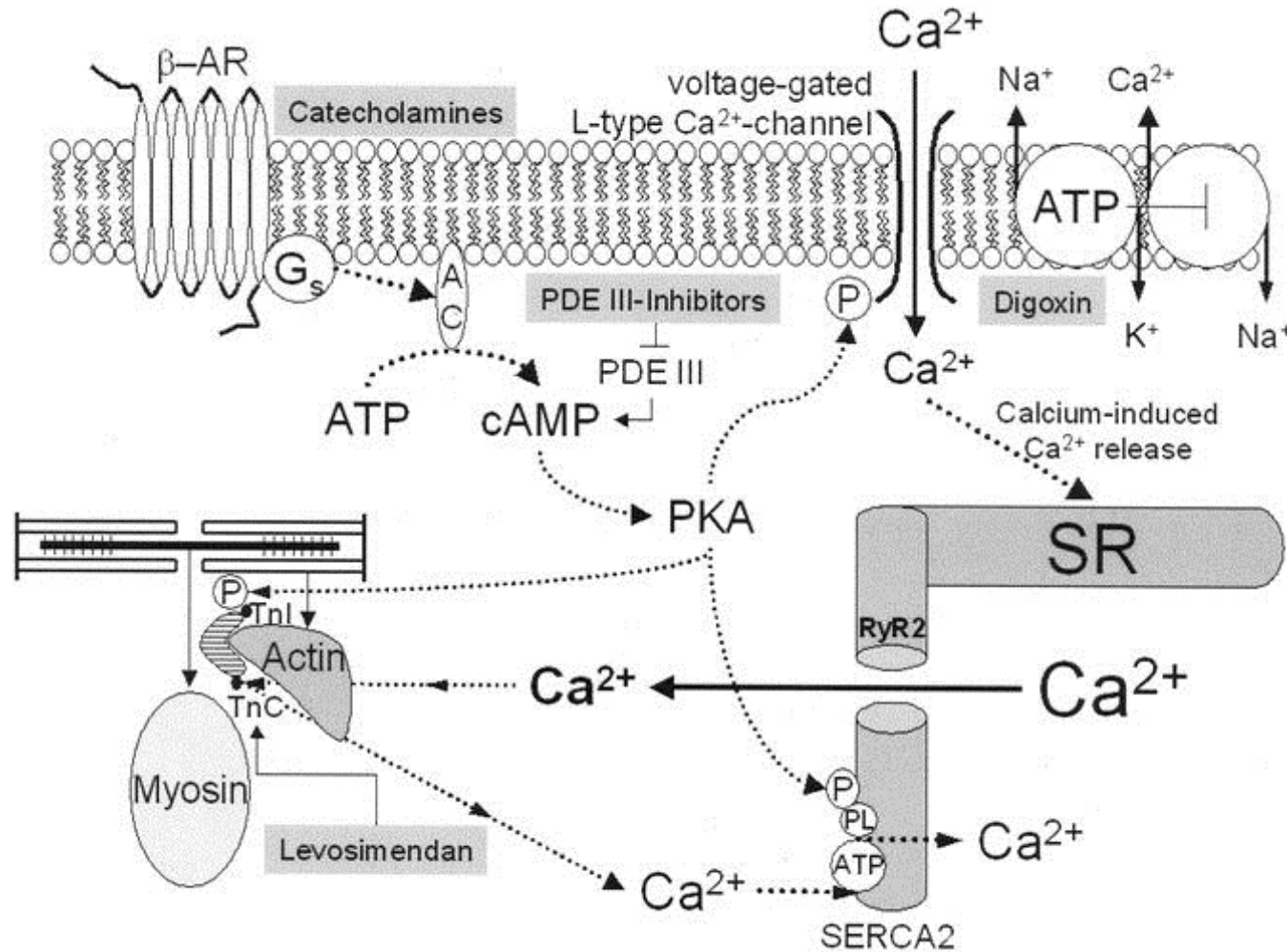
Levosimendan

Levosimendan, un pyridazinone-dinitrile derivato, appartiene ad una nuova classe di farmaci chiamati calcio-sensibilizzanti con proprietà inotrope positive peculiari.

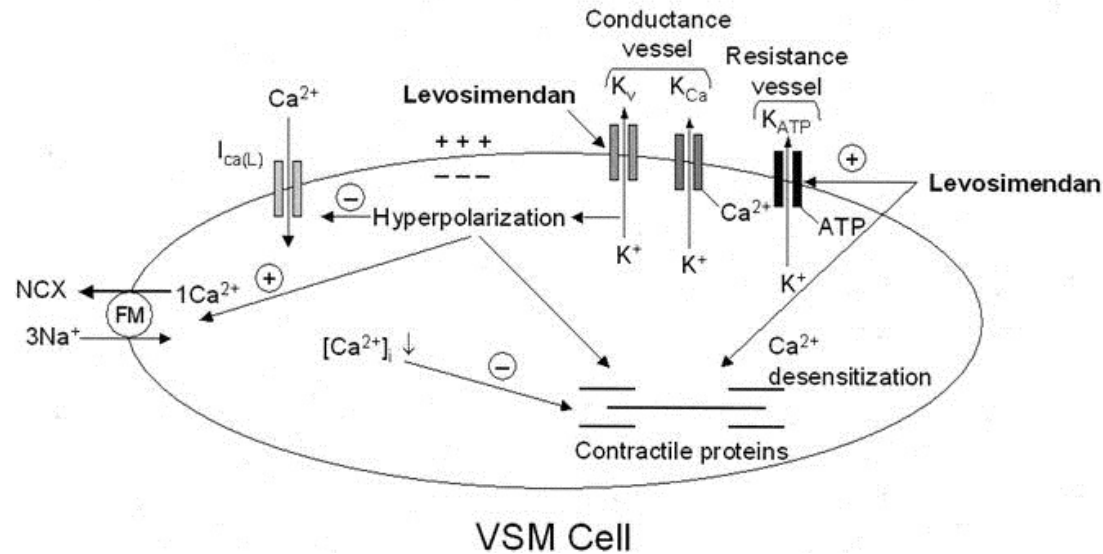
Sensibilizzando la troponina C al calcio aumentano l'inotropismo senza aumentare il consumo cardiaco di ossigeno (al contrario della dobutamina, enoximone e adrenalina, i quali, attraverso l'AMPc determinano un aumento del calcio intracellulare e quindi un aumento del consumo di ossigeno e dell'aritmogenicità).

Attraverso il legame con i canali ATPasi, **levosimendan induce vasodilatazione coronaria e polmonare.**

# MECCANISMO D'AZIONE A LIVELLO CARDIACO



## Proposed Vasodilating Mechanisms of Levosimendan



**Levosimendan stimola il canale del potassio ATP dipendente (KATP) nei vasi di piccola resistenza e i canali del potassio attivati dal calcio (KCa) e voltaggio dipendenti (KV) nei vasi di grande conduttanza. Si ha una IPERPOLARIZZAZIONE della membrana, attraverso l'inibizione della corrente del calcio L. Si ha una diminuzione del calcio ( $[Ca^{2+}]_i$ ) e una vasodilatazione**