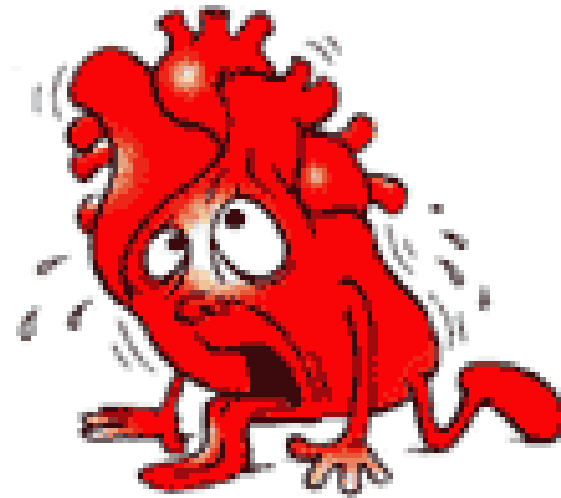
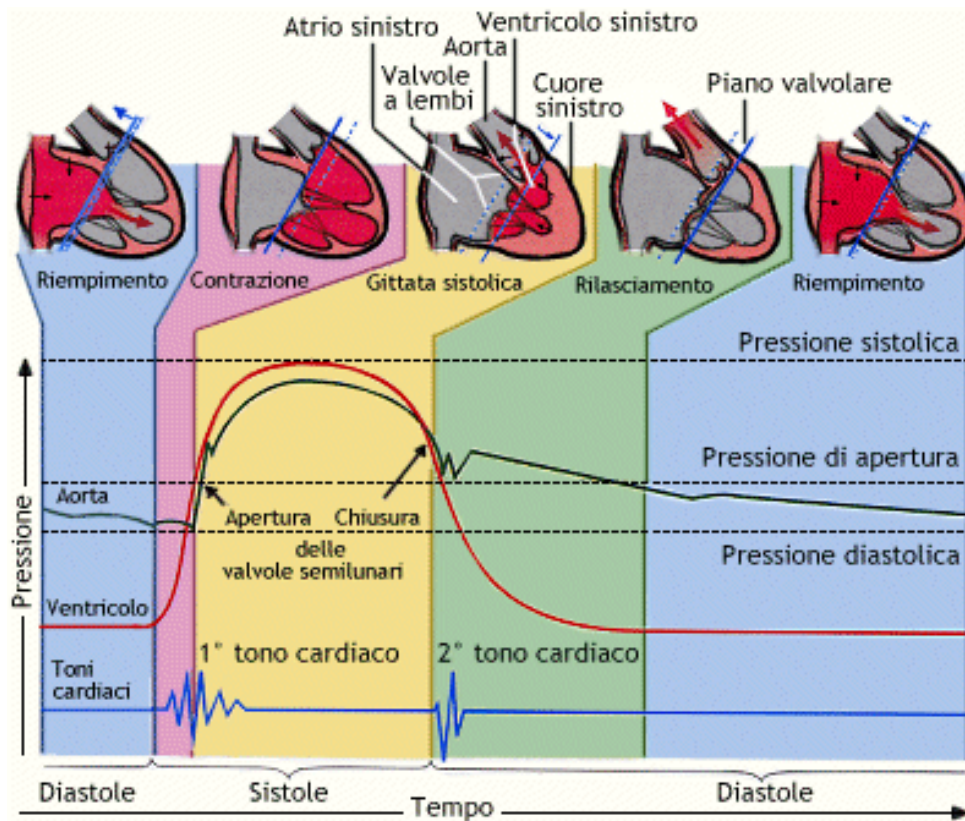


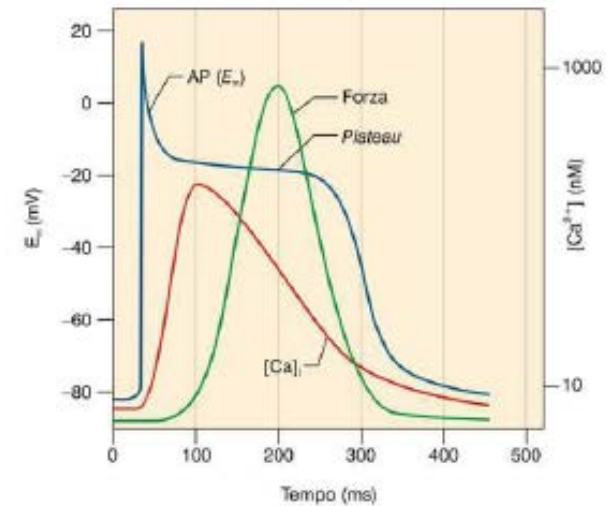


FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA



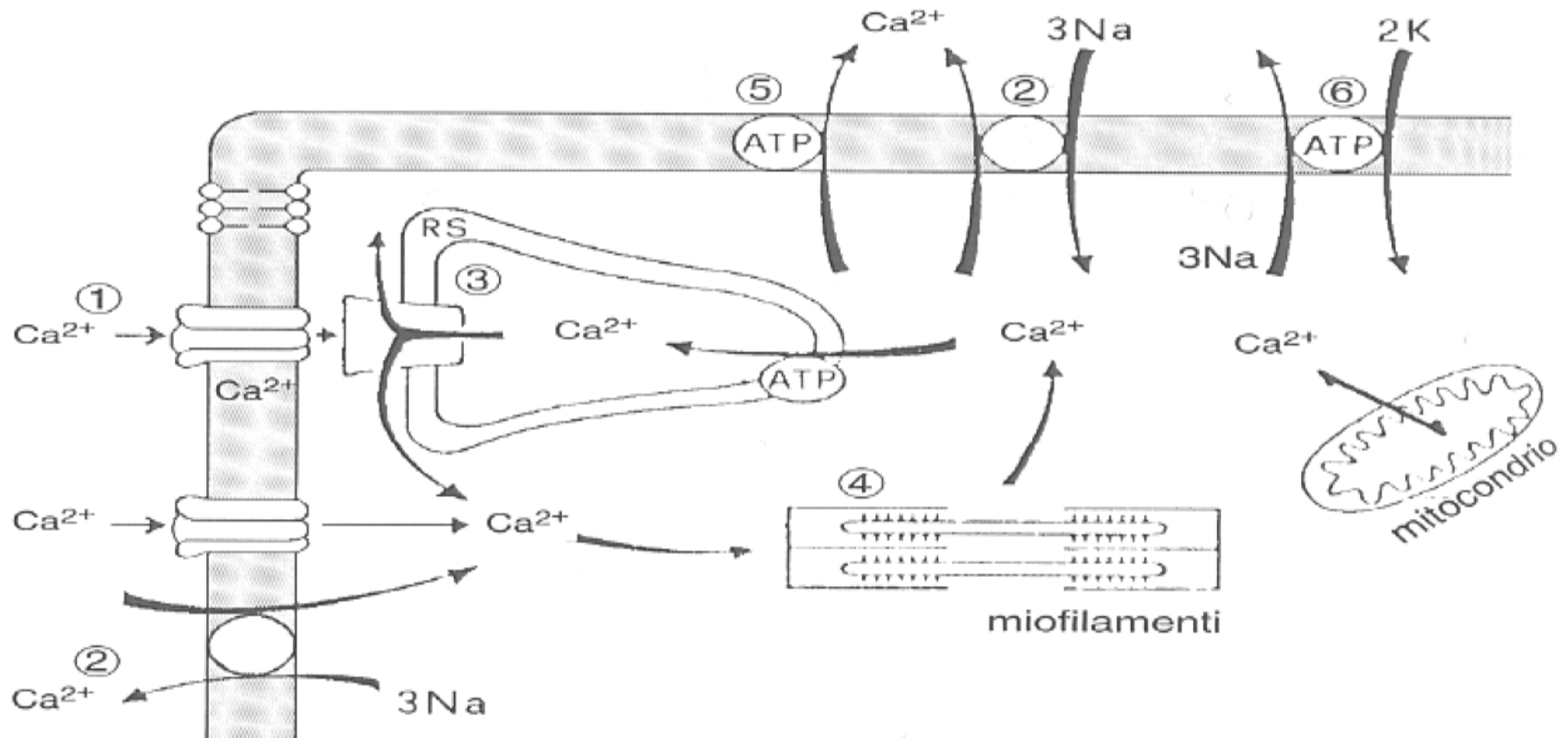


LA PRINCIPALE CARATTERISTICA DEL TESSUTO MUSCOLARE CARDIACO E' LA SUA CAPACITA' DI RISPONDERE AD UNA STIMOLAZIONE ELETTRICA CON LA CONTRAZIONE E LO SVILUPPO DI TENSIONE



La forza di contrazione del miocardio dipende dalla $[Ca^{2+}]$ intracellulare che regola la contrattilità, cioè la capacità intrinseca di sviluppare tensione in base al numero e alla velocità delle interazioni actina miosina.

CONTRAZIONE DEL MIOCARDIO

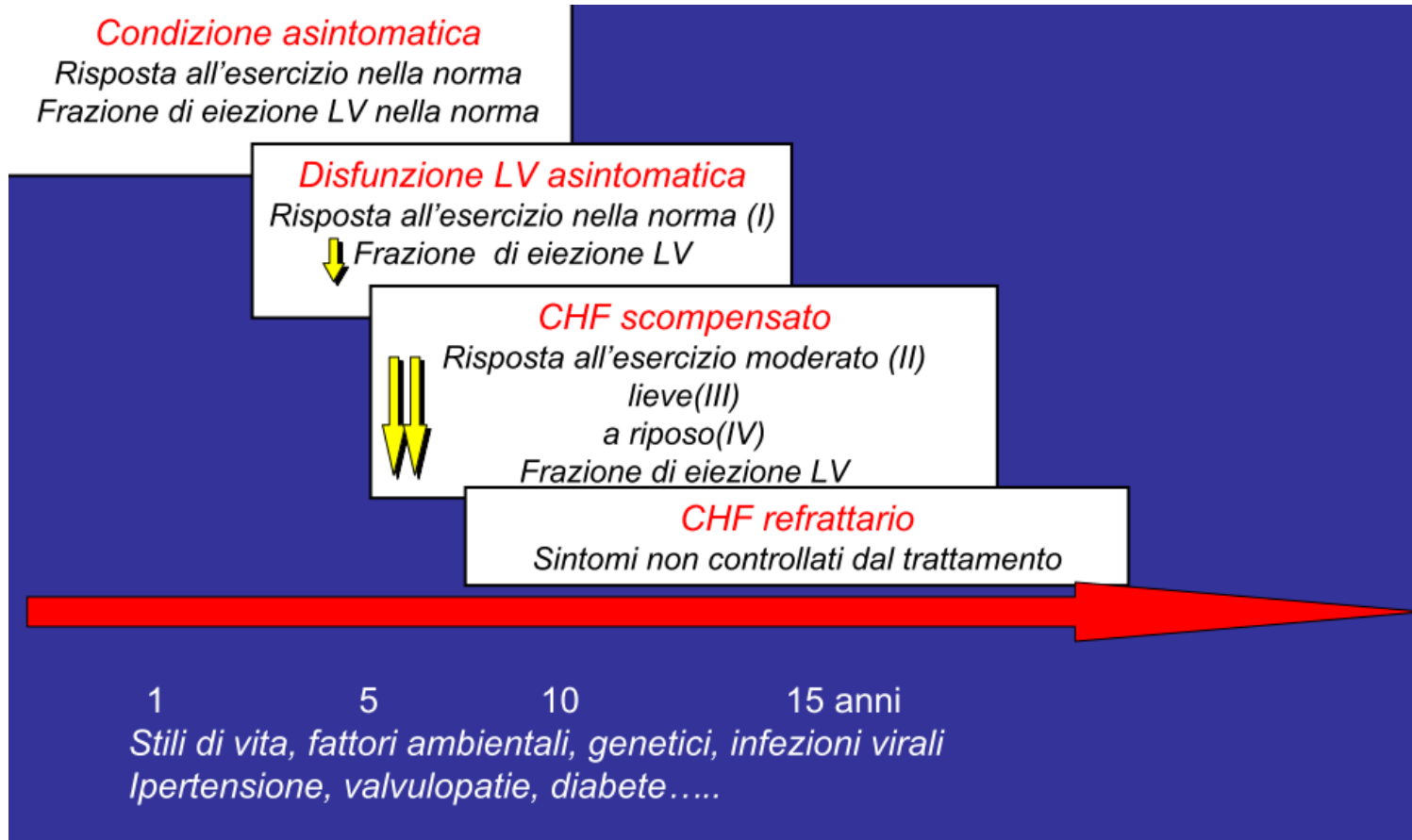


L'INSUFFICIENZA CARDIACA

L'incapacità del cuore a pompare il sangue con una gittata adeguata alle esigenze metaboliche

- è la prima causa di ricovero ospedaliero dopo i 65 anni
- Circa la metà dei pazienti con scompenso cardiaco muore entro 5 anni dalla diagnosi
- Circa il 16% dei pazienti è ricoverato nuovamente per scompenso nei 6 mesi successivi al primo ricovero
- La morte improvvisa (soprattutto dovuta ad aritmie ventricolari) è la causa più comune di morte nei soggetti con scompenso cardiaco.

EVOLUZIONE DEGLI STADI CLINICI New York Heart Association(NYHA)



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

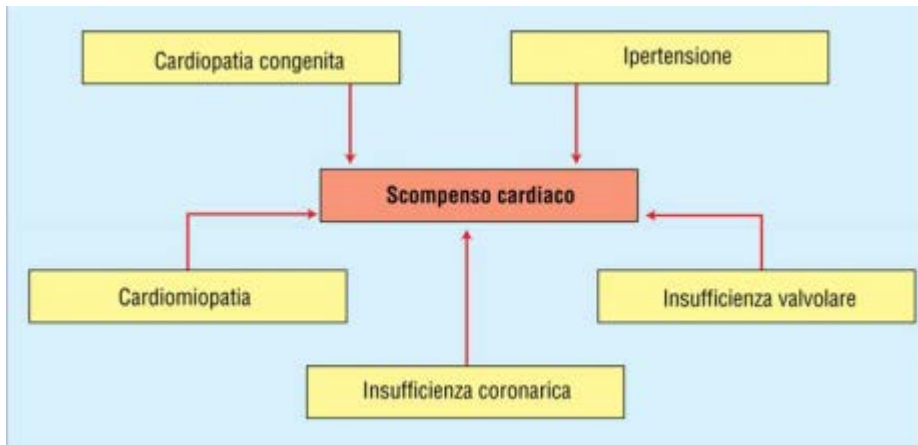


Tabella 4.XIV. – Cause precipitanti dell'insufficienza cardiaca.

– *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*

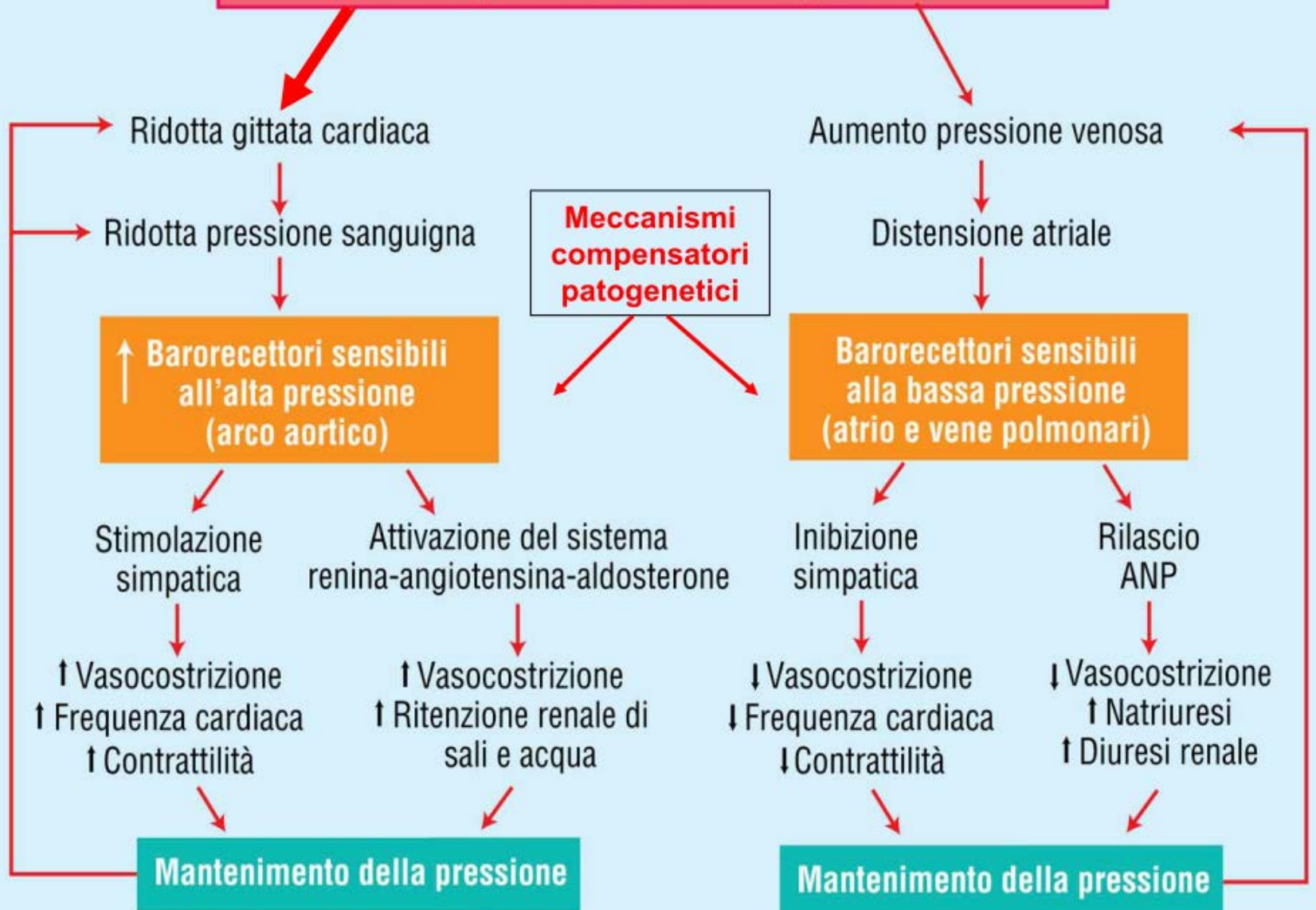
– *Aumentato consumo di alcolici*

– *Ipertensione arteriosa non controllata*

– *Scarsa adesione alla terapia*

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

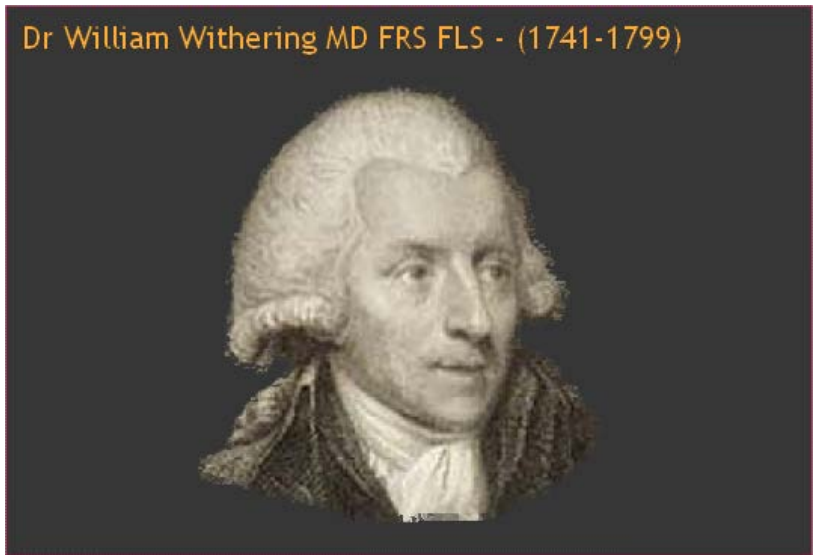
Scompenso cardiaco congestizio



FARMACI DELLO SCOMPENSO CARDIACO

Classi funzionali secondo la NYHA	I HF lieve	II	III	IV HF severo
Diuretici				
ACE-inibitori				
Antagonisti β -adrenergici	Possibile impiego			Possibile impiego
Digossina - fibrillazione atriale				
Digossina - ritmo sinusale	Possibile impiego			
Spironolattone				Possibile impiego
ARB	Intolleranza alla tosse da ACE-inibitore o edema angioneurotico			
Idralazina/nitrati	Intolleranza agli ACE-inibitori			
Warfarin - fibrillazione atriale				
Warfarin - ritmo sinusale	Possibile impiego nei pazienti ad alto rischio di tromboembolia			

GLICOSIDI CARDIOATTIVI



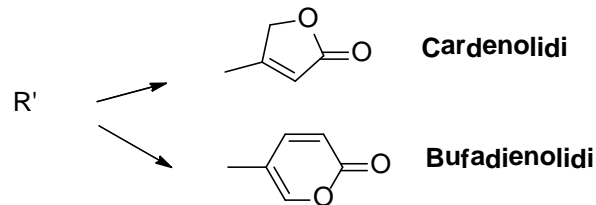
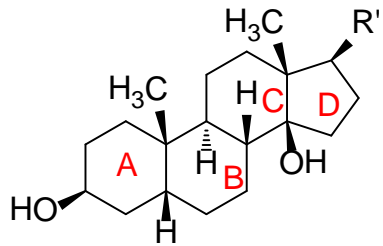
Monografia di Withering del 1785 «Un resoconto sulla digitale purpurea e su alcuni dei suoi impieghi terapeutici»

GLICOSIDI CARDIOATTIVI

Sono farmaci di origine naturale le cui attività comprendono effetti cardiaci sia favorevoli che tossici

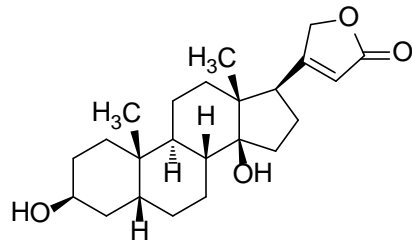
Sono costituiti da una combinazione di zuccheri ed agliconi ed ogni combinazione prende un nome generico diverso in base alla natura e al numero di molecole di zucchero

AGLICONE

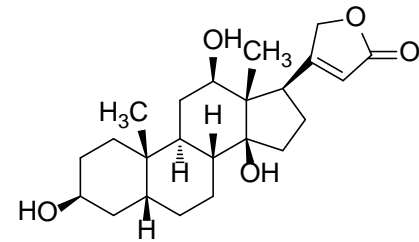


- Nucleo steroideo (ciclopentanperidrofenantrene)
- Preciso sistema di giunzione dei cicli che li rende distinguibili dagli altri steroidi
I cicli **A-B** e **C-D** sono condensati in *cis* mentre la giunzione dei cicli **B-C** ha una conformazione *trans* → FORMA AD "U"

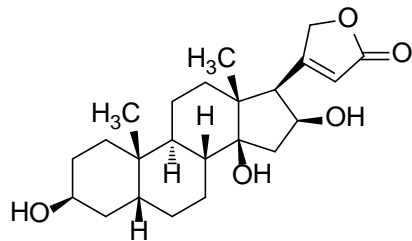
PRINCIPALI AGLICONI CARDENOLIDICI



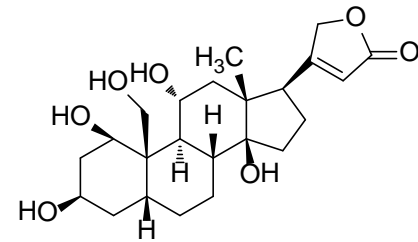
Digitossigenina



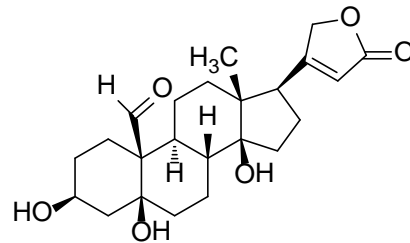
Digossigenina



Gitossigenina



Ouabagenina

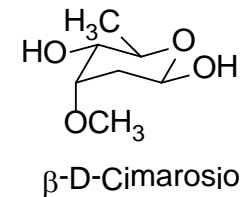
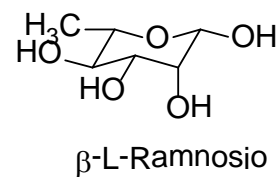
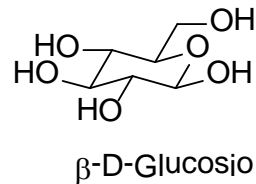
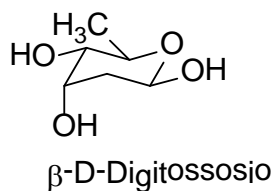


Strofantidina

GLICOSIDI CARDIOATTIVI

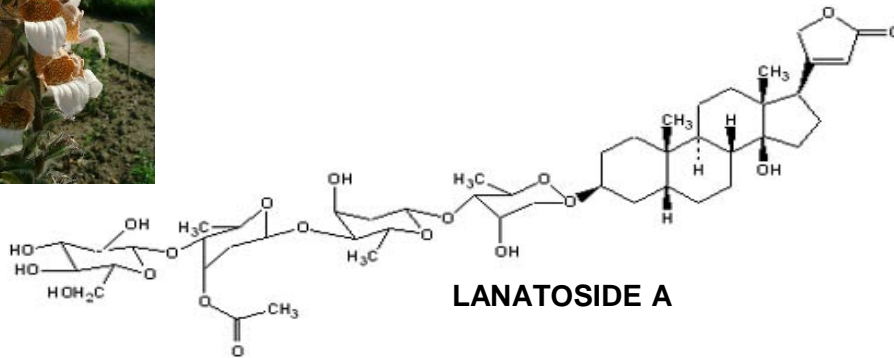
ZUCCHERI

- Il gruppo ossidrilico sul C-3 della porzione agliconica è coniugato ad un mono o ad un polisaccaride attraverso legami β -1,4-glucosidici.
- Gli zuccheri più frequenti sono D-glucosio, D-digitossosio, L-ramnosio e D-cimarosio

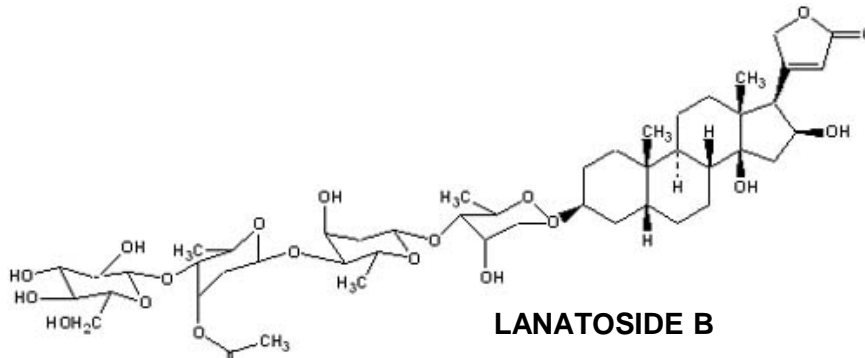


La presenza di un gruppo O-acetilico influenza il grado di lipofilia e la farmacocinetica del glucoside

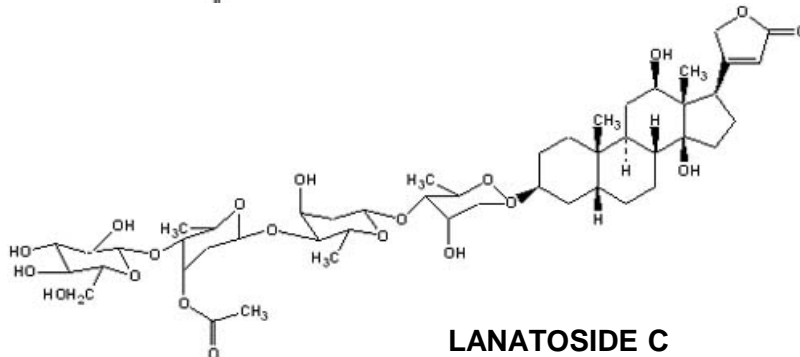
FONTI E NOMI COMUNI DEI GLUCOSIDI CARDIOATTIVI



AGLICONE= Digitossigenina
ZUCCHERI= 3 Digitossosio + Glucosio

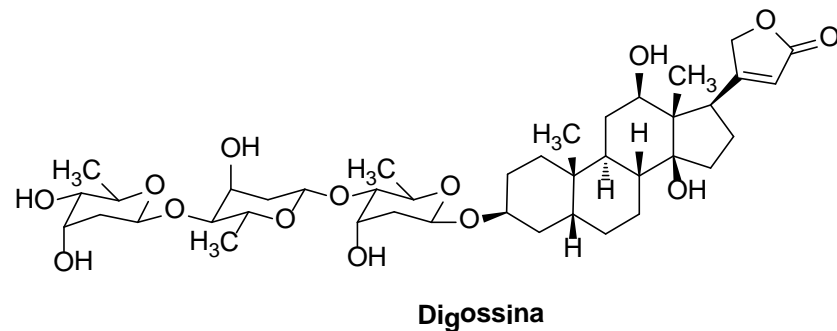
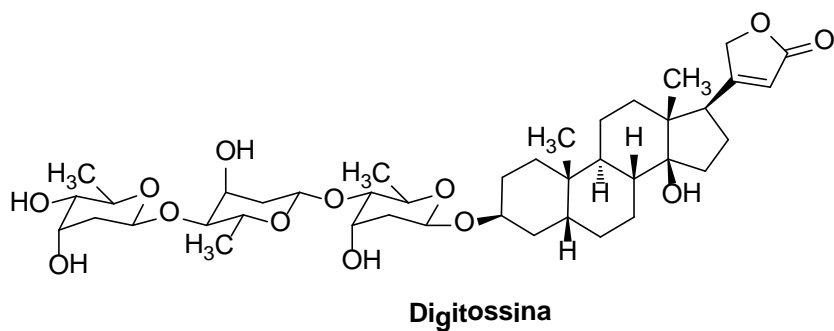


AGLICONE= Gitossigenina
ZUCCHERI= 3 Digitossosio + Glucosio



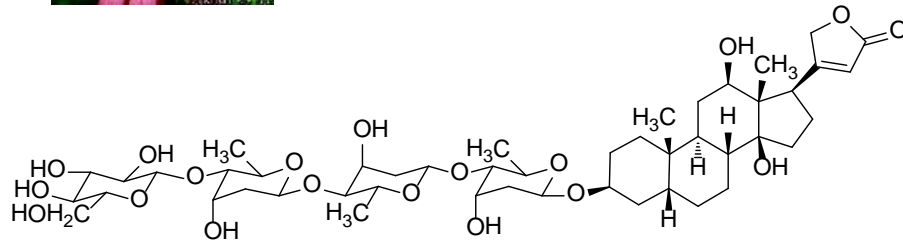
AGLICONE= Digossigenina
ZUCCHERI= 3 Digitossosio + Glucosio

L'idrolisi della molecola di glucosio e del gruppo acetilico dai lanatosidi A e C porta a due nuovi glucosidi

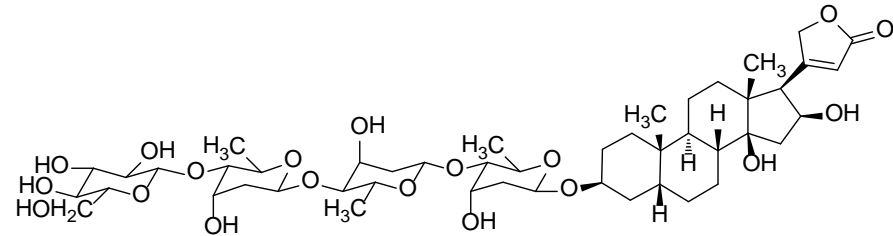




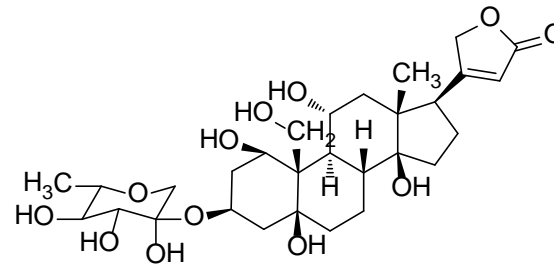
I glucosidi A e B hanno struttura identica a quella dei lanatosidi A e B ma senza l'acetile sulla terza molecola di digitossosio



Glucoside A



Glucoside B



Ouabaina

MECCANISMO D'AZIONE

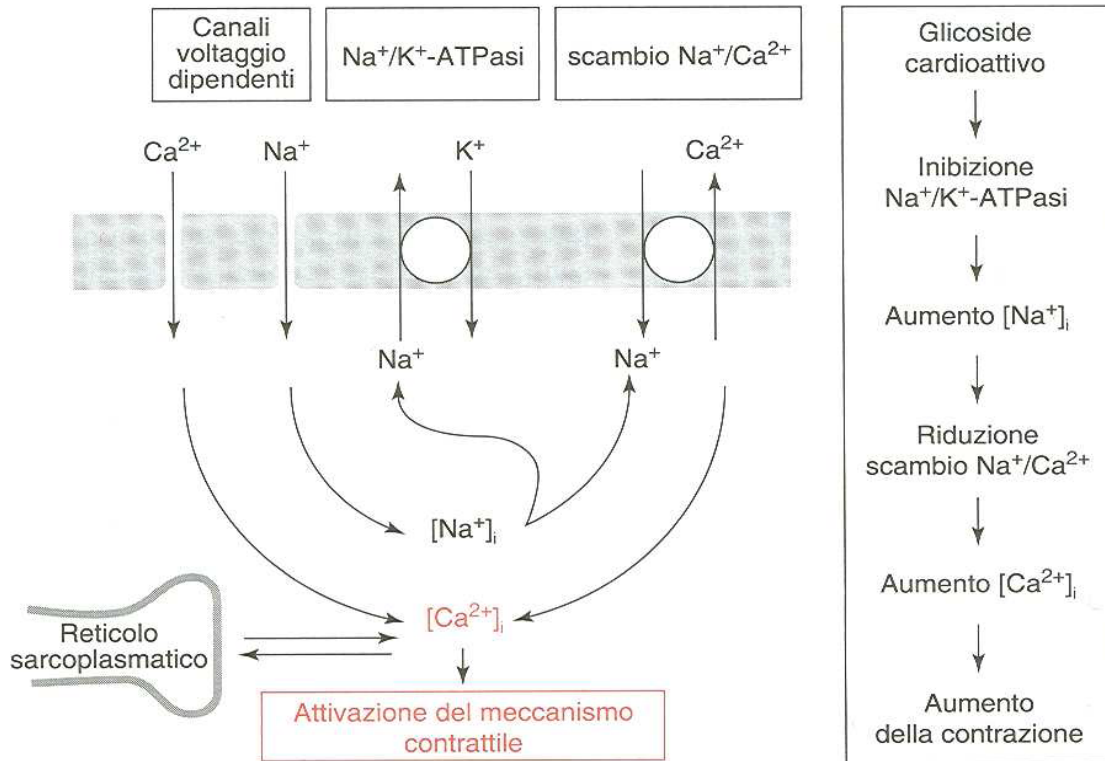
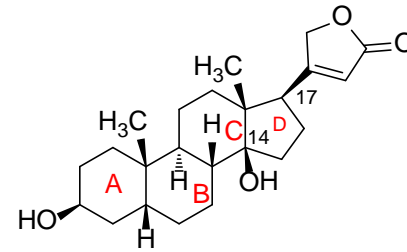


Fig. 23.5. Meccanismo d'azione dei glicosidi cardioattivi. La moderata inibizione della Na⁺/K⁺-ATPasi a concentrazioni terapeutiche aumenta la [Na⁺]_i e di conseguenza inibisce l'estrusione di Ca²⁺ attraverso la membrana plasmatica mediata di glicosidi cardioattivi dallo scambiatore Na⁺/Ca²⁺. Più Ca²⁺ viene di conseguenza accumulato nel reticolo sarcoplasmatico e rilasciato in risposta al potenziale d'azione. Concentrazioni tossiche inducono una inibizione più marcata della Na⁺/K⁺-ATPasi con aumento notevole della [Na⁺]_i (depolarizzazione parziale) e della [Ca²⁺]_i; questi squilibri elettrolitici sono responsabili degli effetti tossici diretti dei digitalici.

EFFETTO INOTROPO POSITIVO (forza di contrazione)

EFFETTO CRONOTROPO E DROMOTROPO NEGATIVO(riduzione frequenza)

SAR



- Importanza dello scheletro steroideo
- Importanza dell'ossidrilico in 14 β (mantiene l'ibridizzazione sp³ e la conformazione cis di C-D)
- Importanza del lattone insaturo in 17 → Ruolo di primaria importanza nel legame al recettore
 - Gruppi aperti β -insaturi potevano sostituirlo (es. nitrile β -insaturo)
 - Interazione dell'ossigeno del carbonile con il sito di legame della pompa Na⁺, K⁺- ATPasi

FARMACOCINETICA DEI DIGITALICI

Tabella 4.XVII. – Farmacocinetica dei digitalici.

	<i>Digitossina</i>	<i>Digossina</i>	<i>β-metildigossina</i>	<i>G-strofantina</i>
Biodisponibilità orale	90-100%	70-85%	90-95%	Scarsa
Legame farmacoproteico	86-94%	25-30%	30-32%	Debole
Emivita (T _{1/2})	5-7 gg	33-36 h	36-48 h	20-22 h
Escrezione renale	5%	90%	50%	90%
Metabolismo epatico*	90%	10%	50%	?
Concentrazioni plasmatiche (ng/ml)				
– terapeutiche	14-26	0,8-2	0,8-2	?
– tossiche	> 30	> 2,0	> 2,0	?
Latenza**	30 min-2 h	15-30 min	10-15 min	5-10 min
Effetto massimo**	4-12 h	2-5 h	30 min-1 h	30 min-1 h

* Biotrasformazione in metaboliti attivi e inattivi

** Dopo somministrazione per via e.v.

METODI DI DIGITALIZZAZIONE

Per raggiungere concentrazioni plasmatiche terapeuticamente efficaci spesso si somministra una dose iniziale alta (**digitalizzazione**) in grado di conseguire livelli ematici e tissutali terapeutici nel più breve tempo possibile; si integra poi la dose quotidianamente eliminata con una dose di **mantenimento**

Tabella 4.XIX – Metodi di digitalizzazione.				
Farmaco	Digitalizzazione			Mantenimento
	os		ev	os
Digossina	Rapida (h) fino a 2 mg in 24 h 1 ^a dose: 0,5 mg poi: 0,25 × 4 (ogni 4 h)	Lenta (gg) 0,125-0,500 mg/die/7 gg	1,0-1,5 mg frazionati in 24 h	0,125-0,250 mg/die
Digossina (capsule gelatinose)	fino a 1,6 mg in 24 h 1 ^a dose: 0,4 mg poi: 0,2 × 4 (ogni 4 h)	0,1-0,4 mg/die/7 gg		0,1-0,4 mg/die
Digitossina	fino a 1,6 mg in dosi multiple	0,15 mg/die/30 gg	1,0-1,6 mg frazionati in 24 h	0,15 mg/die
β-metildigossina	0,4-0,6 mg in 24-36 h	0,4 mg in 3-5 gg		0,1-0,2 mg/die

REAZIONI AVVERSE

Tabella 4.XXII. – Segni e sintomi degli effetti tossici dei glicosidi cardioattivi.

Psichiatrici

Delirio, affaticamento, malessere, stato confusionale, vertigini, sogni strani

Visivi

Visione gialla od offuscata, aloni

Gastrointestinali

Anoressia, nausea, vomito, dolore addominale

Respiratori

Aumento della risposta ventilatoria all'ipossia

Aritmie cardiache

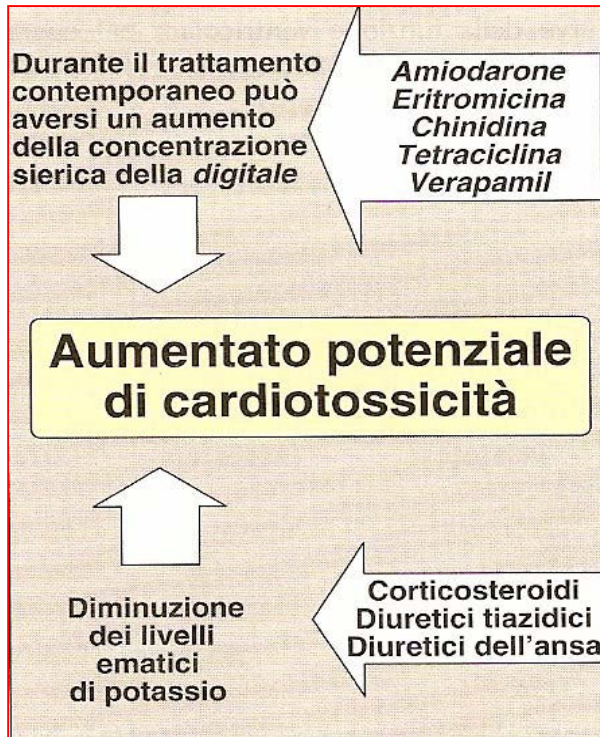
Aritmie ectopiche atriali e ventricolari

Disturbi della conduzione

Disturbi della conduzione a livello del nodo senoatriale e atrioventricolare

I principali farmaci utilizzati **nell'intossicazione digitalica** sono rappresentati da: lidocaina, atropina, sali di potassio, chelanti del calcio, **anticorpi antidigitale**

FARMACI CHE INTERAGISCONO CON I GLICOSIDI DIGITALICI



- **Chinidina** si lega competitivamente alla glicoproteina P nei tubuli renali, riducendo la secrezione di digossina
- **Verapamile** inibisce il deflusso di digossina mediato dalla glicoproteina P nel lumen intestinale
- **Rifampina** aumenta il deflusso di digossina mediato dalla glicoproteina P nel lumen intestinale
- **Corticosteroidi e diuretici tiazidici** inducono ipokaliemia

- **Colestiramina** lega e trattiene la digossina nel tratto gastrointestinale
- **Antiacidi (trisilicato di magnesio)** possono inibire l'assorbimento di digossina