

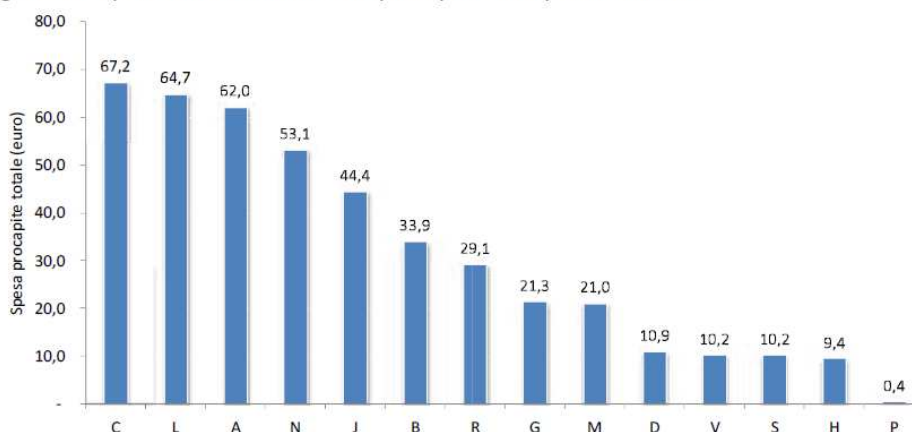
## **PRINCIPALI FARMACI DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE-1**

- **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

Figura 6.1. Spesa farmaceutica totale procapite 2014 per I livello ATC



AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto OsMed 2014

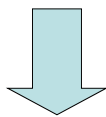
Farmaci apparato Cardiovascolare	DDD/1000 ab/die
ACE-inibitori	88.6
ACE-inibitori + diuretici	25.8
Inibitori HMG CoA reduttasi	67.0
Altri ipocolesterolemizzanti e antitrigliceridi	7.8
Antagonisti angiotensina II	55.6
Antagonisti angiotensina II + diuretici	40.1
Ca-antagonisti derivati diidropiridinici	53.9
Altri Ca-antagonisti	3.8
Betabloccanti selettivi	34.9
Beta-bloccanti e diuretici	5.7
Diuretici	32.6
Nitrati organici	15.5
Bloccanti recettori alfa-adrenergici	7.6
Bloccanti recettori alfa- e beta-adrenergici	4.2
Antiarritmici (Classe IC e classe III)	7.6
Digitalici	2.8

Dati ricavati da: AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto OsMed 2014

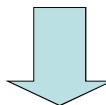
## SCOMPENSO CARDIACO

- Condizione cronica che si instaura quando il cuore non è in grado di pompare una quantità di sangue adeguata alle richieste dell'organismo
- Presenza di sintomi (dispnea, astenia, nicturia, oliguria, disturbi addominali, etc...) e segni (stasi polmonare, edemi declivi, turgore giugolare, fegato da stasi, versamento pleurico, etc...) di disfunzione cardiaca
- La causa principale è la incapacità del ventricolo sinistro di riempirsi (scompenso diastolico) o di svuotarsi (scompenso sistolico) adeguatamente

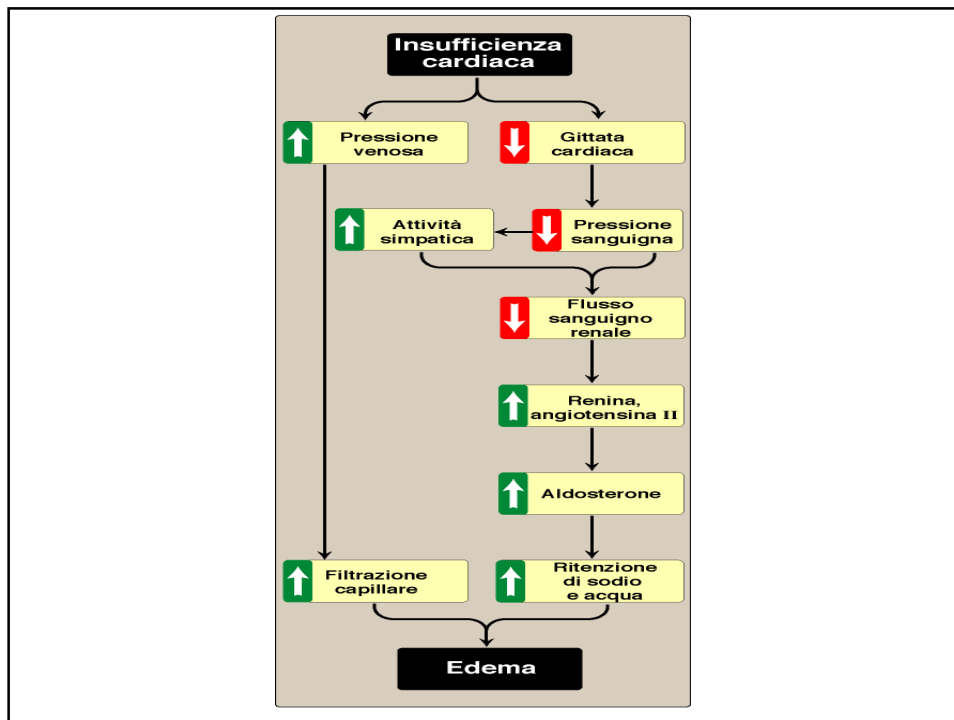
## INSUFFICIENZA CARDIACA



*Contrattilità cardiaca ridotta*

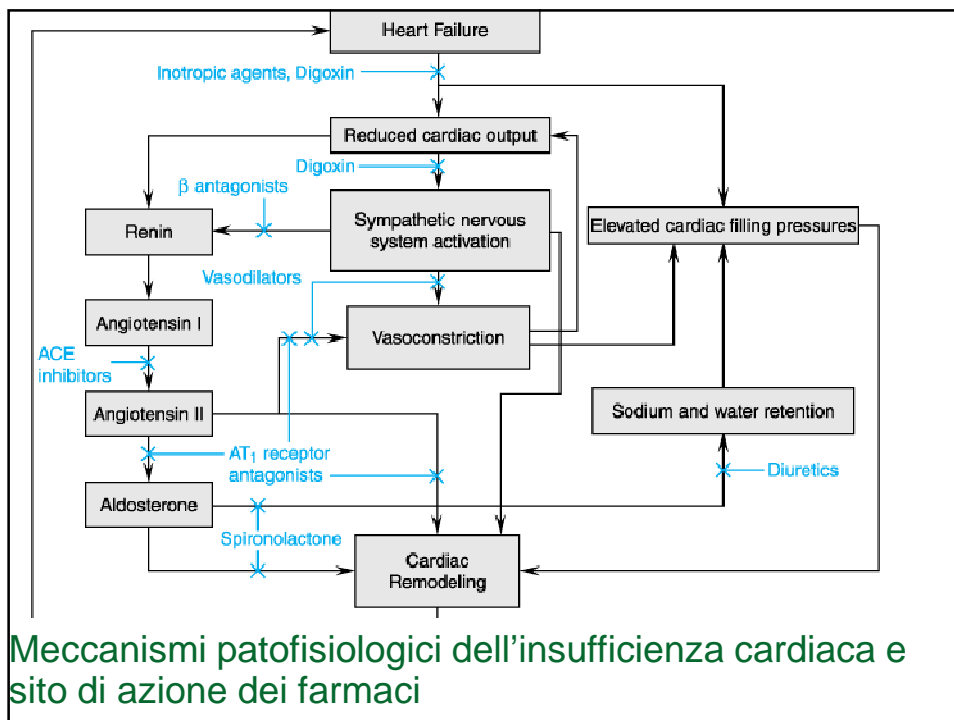


*Inadeguata perfusione tissutale*

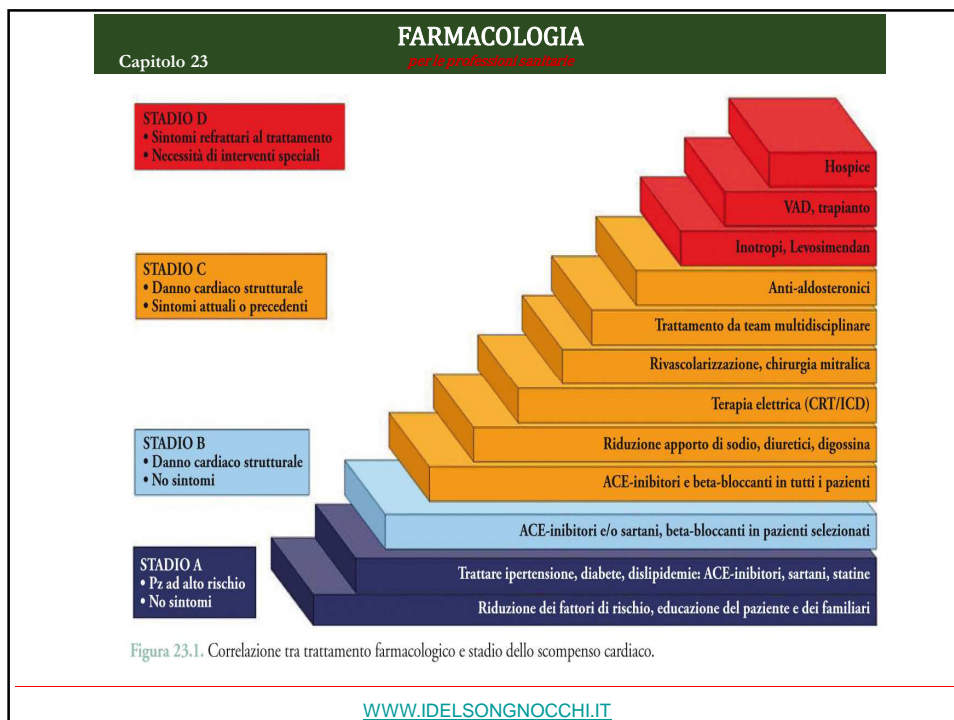


## TERAPIA FARMACOLOGICA NELLO SCOMPENSO CARDIACO

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



FARMACOLOGIA	
Capitolo 23 <small>per la professione sanitaria</small>	
Tabella 23.1. 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
<b>Stadio A</b> Ad alto rischio di sviluppare scompenso cardiaco in assenza di anomalie cardiache, strutturali o funzionali, né segni o sintomi manifesti	<b>Classe I</b> Nessuna limitazione dell'attività fisica: l'esercizio fisico abituale non provoca affaticabilità né dispnea
<b>Stadio B</b> Presenza di anomalie strutturali cardiache fortemente associate allo sviluppo di scompenso cardiaco, in assenza di segni o sintomi	<b>Classe II</b> Lieve limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo, ma l'esercizio fisico abituale provoca affaticabilità, palpitazioni o dispnea
<b>Stadio C</b> Scompenso cardiaco sintomatico associato a sottostante patologia cardiaca strutturale	<b>Classe III</b> Grave limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo, ma il minimo esercizio fisico abituale provoca affaticabilità, palpitazioni o dispnea
<b>Stadio D</b> Patologia cardiaca strutturale in stadio avanzato associata a intensa sintomatologia a riposo nonostante terapia medica massimale	<b>Classe IV</b> Impossibilità di svolgere qualunque attività fisica senza dolore; sintomatologia presente anche a riposo e che peggiora con qualunque attività fisica
ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association    NYHA: New York Heart Association	
<a href="http://WWW.IDELSONGNOCCI.IT">WWW.IDELSONGNOCCI.IT</a>	

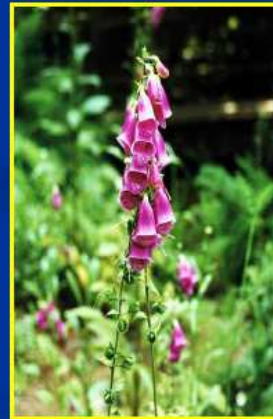


## Farmaci per l'insufficienza cardiaca Glucosidi cardioattivi

- 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 nerrifolia*
- *Convallaria majalis*



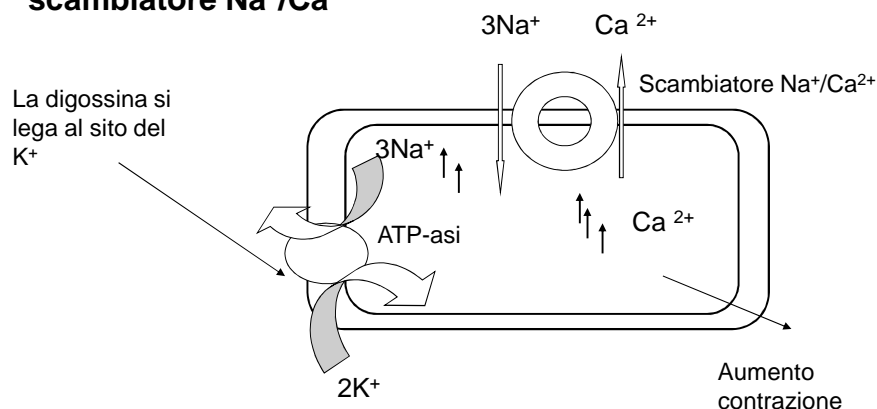
DIGOSSINA	EUDIGOX*40CPS 0,100MG
DIGOSSINA	EUDIGOX*40CPS 0,200MG
DIGOSSINA	LANOXIN*30CPR 0,250MG
DIGOSSINA	LANOXIN*30CPR 0,125MG
DIGOSSINA	LANOXIN*INIET 6F 2ML 0,5MG/2ML
DIGOSSINA	LANOXIN*30CPR 0,0625MG
DIGOSSINA	LANOXIN*SCIR 60ML0,05MG/ML C/D
DIGOSSINA	DIGOSSINA*5F 0,10MG 1ML
DIGOSSINA	DIGOSSINA*50F 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 glicosidi 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  $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPasi}$  = aumento  $\text{Na}^+$  = scambiatore  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  - inibito = aumento  $\text{Ca}^{2+}$  = aumento contrazione



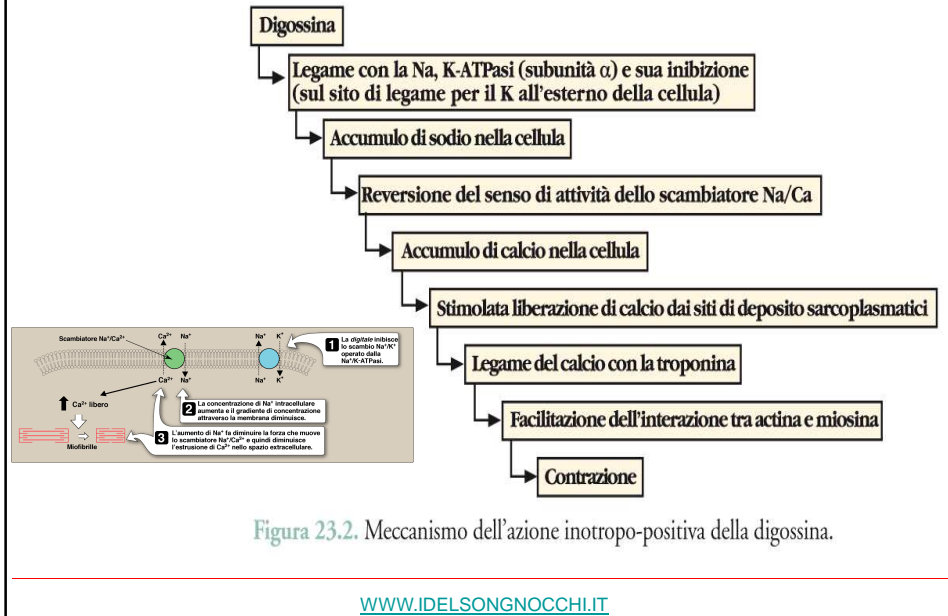


Figura 23.2. Meccanismo dell'azione inotropo-positiva della digossina.

[WWW.IDELSONGNOCCI.IT](http://WWW.IDELSONGNOCCI.IT)

## 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  $\text{Ca}^{2+}$  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)

## **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

J Am Coll Cardiol. 2014 May 13;63(18):1823-32. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.051. Epub 2014 Mar 5.

**The use of digoxin in patients with worsening chronic heart failure: reconsidering an old drug to reduce hospital admissions.**

Ambrosy AP<sup>1</sup>, Butler J<sup>2</sup>, Ahmed A<sup>3</sup>, Vaduganathan M<sup>4</sup>, van Veldhuisen DJ<sup>5</sup>, Colucci WS<sup>6</sup>, Gheorghiade M<sup>7</sup>.

Ⓞ **Author information**

### **Abstract**

Digoxin is the oldest cardiac drug still in contemporary use, yet its role in the management of patients with heart failure (HF) remains controversial. A purified cardiac glycoside derived from the foxglove plant, digoxin increases ejection fraction, augments cardiac output, and reduces pulmonary capillary wedge pressure without causing deleterious increases in heart rate or decreases in blood pressure. Moreover, it is also a neurohormonal modulator at low doses. In the pivotal DIG (Digitalis Investigation Group) trial, digoxin therapy was shown to reduce all-cause and HF-specific hospitalizations but had no effect on survival. With the discovery of neurohormonal blockers capable of reducing mortality in HF with reduced ejection fraction, the results of the DIG trial were viewed as neutral, and the use of digoxin declined precipitously. Although modern drug and device-based therapies have dramatically improved the survival of ambulatory patients with HF, outcomes for patients with worsening chronic HF, defined as deteriorating signs and symptoms on standard therapy often leading to unscheduled clinic or emergency department visits or hospitalization, have largely remained unchanged over the past 2 decades. The available data suggest that a therapeutic trial of digoxin may be appropriate in patients with worsening chronic heart failure who remain symptomatic.

Copyright © 2014 American College of Cardiology Foundation. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

## 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 ( $\beta$ -bloccanti);
- Diminuzione del precarico (nitrovasodilatatori)
- Diminuzione del postcarico:  $\text{Ca}^{2+}$ -antagonisti (possono anche essere usati nell'angina variante), spesso in associazione con  $\beta$ -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.
- Problema principale in terapia la comparsa di tolleranza
- Somministrati per via sublinguale, ev o percutanea (cerotti)



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

### Il monossido d'azoto:

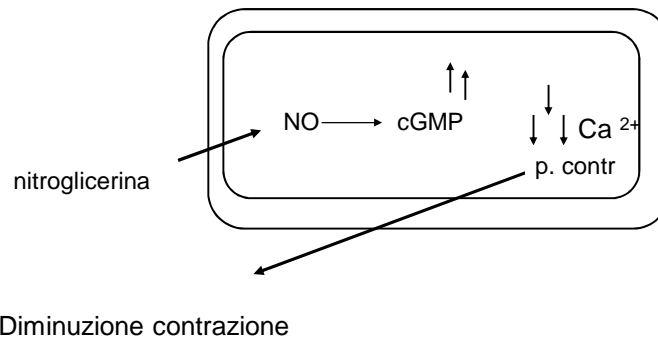
- è il più importante mediatore vasodilatante fisiologico
- è un gas, instabile con emivita di 2-3 secondi
- rilasciato in modo continuo nel torrente circolatorio in quantità picomolari in risposta alla turbolenza, regola l'omeostasi del tono e della pervietà vascolare.



## 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.), infarto del miocardio acuto, uso d'alcool, emorragie cerebrali, ipertiroidismo, gravidanza e allattamento

## 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  $\beta$ -bloccanti e calcio-antagonisti.

**Legenda:**

 Inizio dell'azione  
 Durata d'azione



***Nitroglicerina***

Compresa sublinguale o spray  2 min  
 25 min

Orale, rilascio prolungato  35 min  
 4-8 ore

Trans-dermica  30 min  
 8-14 ore

***Isosorbide dinitrato***

Sublinguale  5 min  
 1 ora

Orale, rilascio lento  30 min  
 8 ore

***Isosorbide mononitrato***

Orale, rilascio protratto  30 min  
 12 ore