

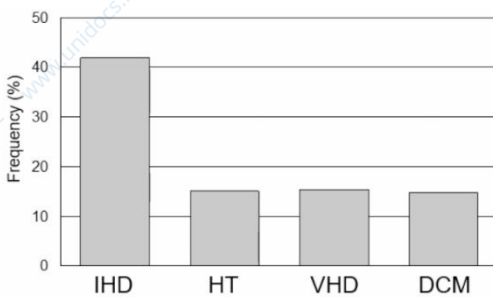
INSUFFICIENZA CARDIACA

L'insufficienza cardiaca è una condizione in cui il cuore non è in grado di pompare adeguatamente il suo contenuto e quindi di soddisfare le richieste metaboliche dell'organismo.

Definizioni:

- L'insufficienza cardiaca è una condizione in cui il cuore non è in grado di rilasciare il suo contenuto.
- L'insufficienza cardiaca è una malattia cardiaca in cui nonostante un corretto riempimento ventricolare non è in grado di pompare il sangue ad una adeguata frequenza per soddisfare le richieste dei tessuti.
- L'insufficienza cardiaca è una anomalia funzionale del cuore che porta ad una limitazione della capacità di esercizio. (Definizione più pragmatica)

Cause:



IHD: Ischemic Heart Disease; HT: Hypertension; VHD: Valvular Heart Disease; DCM: Dilated cardiomyopathy

Le cause dell'insufficienza cardiaca sono molteplici, tra queste la principale (40% delle IC) è una precedente malattia ischemica, poi abbiamo altre condizioni come l'ipertensione arteriosa, le malattie valvolari e la cardiomiopatia dilatativa.

L'IC è una malattia progressiva:

HEART FAILURE: the NYHA CLASSIFICATION

	Definition	Disability	Prognosis
Class I	No limitation of physical exercise	No symptoms on ordinary activity	Poor
Class II	Slight limitation of physical activity	Symptoms on ordinary activity	Bad
Class III	Marked limitation of physical activity	Symptoms on less than ordinary activity	Awful
Class IV	Inability to carry out any physical activity without discomfort	Symptoms at rest	Terminal

- Inizialmente non sintomatica, perciò in un primo momento il paziente è in grado di svolgere tutta l'attività fisica normalmente

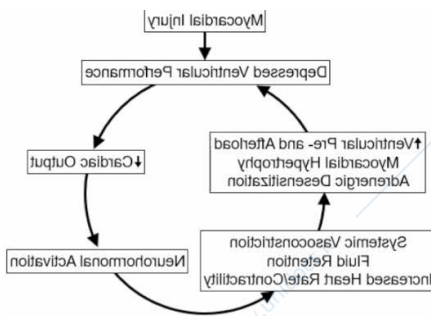
- Si raggiunge poi una fase ancora asintomatica, ma in cui già c'è una disfunzione dell'organo e quindi una ridotta frazione di eiezione

- L'insufficienza cardiaca vera e propria che è sintomatica, tra

i sintomi abbiamo: dispnea, tosse, astenia ed edema. In questa fase il paziente non riesce a svolgere la sua normale attività quotidiana perché ha delle difficoltà nel compiere ogni attività fisica anche a causa di una frazione di eiezione ridotta.

Da una condizione asintomatica senza limitazioni all'esercizio si arriva ad una condizione terminale in cui il paziente ha i sintomi già a riposo.

I sintomi peggiorano nel corso del tempo.



Il ciclo vizioso dell'insufficienza cardiaca:

Il danno miocardico e quindi la ridotta gittata cardiaca attiva il sistema simpatico, per meccanismo compensatorio, con conseguente:

- Vasocostrizione sistemica
- Ritenzione di fluidi
- Aumento di frequenza e contrattilità cardiaca

Tuttavia, tutto questo porta ad un aumento di pre e postcarico, ad un aumento dell'ipertrofia del miocardio e a desensibilizzazione adrenergica peggiorando la condizione dell'organo.

Trattamento:

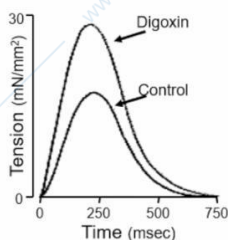
- Il primo trattamento dell'IC vede l'impiego di un farmaco in particolare: la **Digossina** che agisce proprio sulla performance dell'organo.

È un farmaco antico di origine naturale che si ottiene dalla Digitalis purpurea (più ricca) e digitalis lanata.

Ha un nucleo steroideo ed una catena zuccherina, infatti è definito un glicoside cardioattivo.

Meccanismo → è un inibitore potente e selettivo dell'ATPasi Na⁺/K⁺, questa inibizione porta ad un blocco dello scambiatore Na⁺/Ca²⁺ e quindi ad un accumulo di calcio intracellulare con aumento della contrazione.

L'inibizione dell'ATPasi deve essere però moderata, 20-40%, perché se aumenta l'inibizione si verifica cardiotossicità soprattutto per riduzione del K intracellulare.



	Baseline	Digoxin
FS (%)	9.1	12.5
LVEF (%)	27	32
LVESD (cm)	5.1	4.7

Qui vediamo l'effetto della Digossina: a sx in un modello sperimentale sulla tensione della fibra muscolare e vediamo come la tensione aumenta significativamente in risposta al farmaco, mentre a dx gli effetti in vivo nel paziente, soprattutto l'aumento della frazione di eiezione che è $V_{s1s} - V_{dias} / V_{dias}$.

I glicosidi cardioattivo aumentano la contrattilità cardiaca e questo migliora la funzione del ventricolo sx e riduce il tono simpatico.

Effetti collaterali:

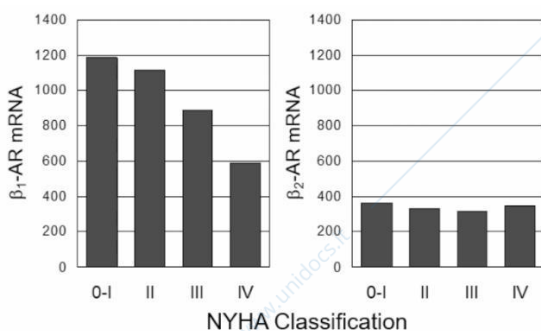
Tuttavia, i glicosidi cardioattivi sono cardiotossici: danno sia aritmie che disturbi della conduzione, ma possono dare anche effetti collaterali GI (nausea e vomito) e psichiatrici (delirio, stanchezza, confusione, vertigini, sogni anomali).

Nel paziente con insufficienza cardiaca riduce le ospadalizzazioni, perciò migliora la condizione di IC, ma non modifica la mortalità nei pazienti per tutte le cause.

- Il secondo trattamento impiega una classe di farmaci: i **beta-boocanti**.

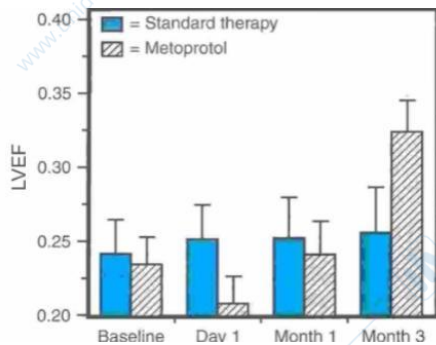
Sono farmaci bloccanti del recettore beta-adrenergico (già visti nell'ipertensione arteriosa), quindi riducono

- Attivazione simpatica
- Frequenza cardiaca
- Contrattilità



Nel paziente con IC c'è una desensibilizzazione adrenergica: se si va a misurare l'mRNA del recettore beta-1 (80% dei recettori beta-adrenergici cardiaci), questo diminuisce notevolmente all'aumentare del peggioramento della condizione clinica. Questa riduzione dell'espressione del recettore è selettiva per il beta-1, mentre non c'è differenza per il beta-2.

I beta-bloccanti nei pazienti con IC riducono il sì il tono simpatico, ma hanno anche la capacità di up-regolare i beta-recettori.



Se andiamo a misurare il beta-recettore in risposta a metoprololo (beta-bloccante) vediamo che c'è un aumento del recettore misurato come proteina e non solo si ha anche un aumento della frazione di eiezione.

Inoltre il beta-bloccante down-regola il sistema renina-angiotensina-aldosterone, responsabile della ritenzione idrica e della vasocostrizione; migliorano la funzione del ventricolo sx e riducono le aritmie.

Se utilizziamo il beta-bloccante in un paziente con IC, in fase iniziale (primi giorni) abbiamo un peggioramento della frazione di eiezione, questo perché il beta-bloccante è inotropo, cronotropo e dromotropo negativo, perciò all'inizio del trattamento deve essere associato con la digossina che è un inotropo positivo.

Il beta-bloccante però migliora nel tempo e da risultati che sono migliori rispetto alla digossina.

Un beta-bloccante di seconda generazione come il carvedilolo in pazienti con IC si è dimostrato in grado di ridurre anche la mortalità totale, con la digossina non raggiungiamo questo target.

- Un terzo trattamento dell'IC vede coinvolti i **farmaci del sistema RAAS**

Questi agiscono sia sull'attivazione simpatica, sia sulla ritenzione di fluidi, sia sul pre e post carico.

Infatti, i farmaci del sistema RAAS che sono:

- ACE inibitori
- Antagonisti del recettore dell'angiotensina
- Antagonisti dell'aldosterone

Si occupano tutti di down-regolare il sistema stesso, riducono la ritenzione idrica e l'edema, favoriscono il remodeling cardiaco e migliorano la funzionalità dell'atrio sx.

Il trattamento con enalapril (ACE inibitore) per diversi mesi si è mostrato in grado di ridurre la mortalità totale per tutte le cause nel paziente, perciò anche questo è migliore della digossina per cui non è stato dimostrato.

Per gli inibitori del recettore dell'angiotensina non è stata dimostrata una diminuzione della mortalità per tutte le cause.