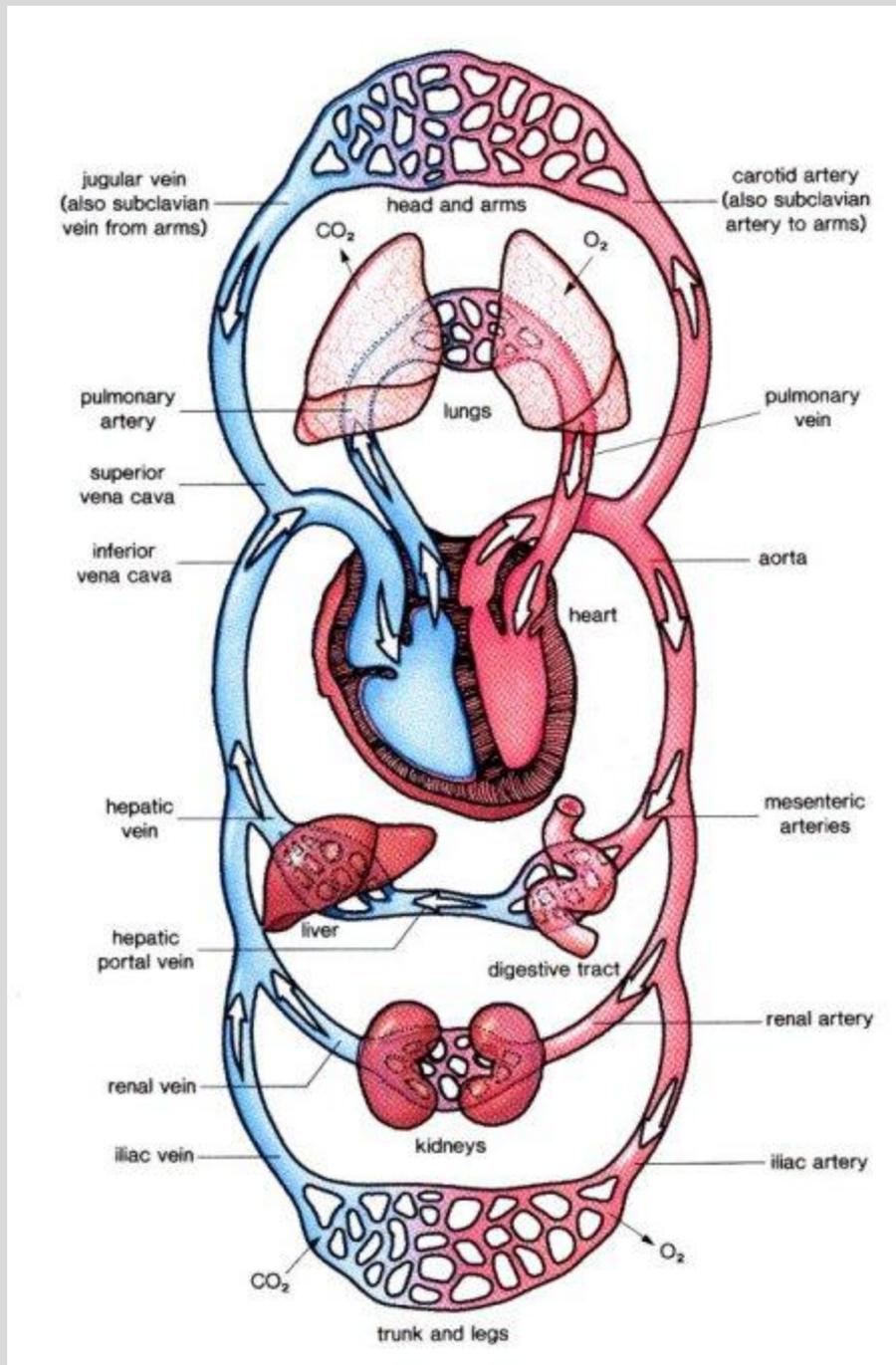
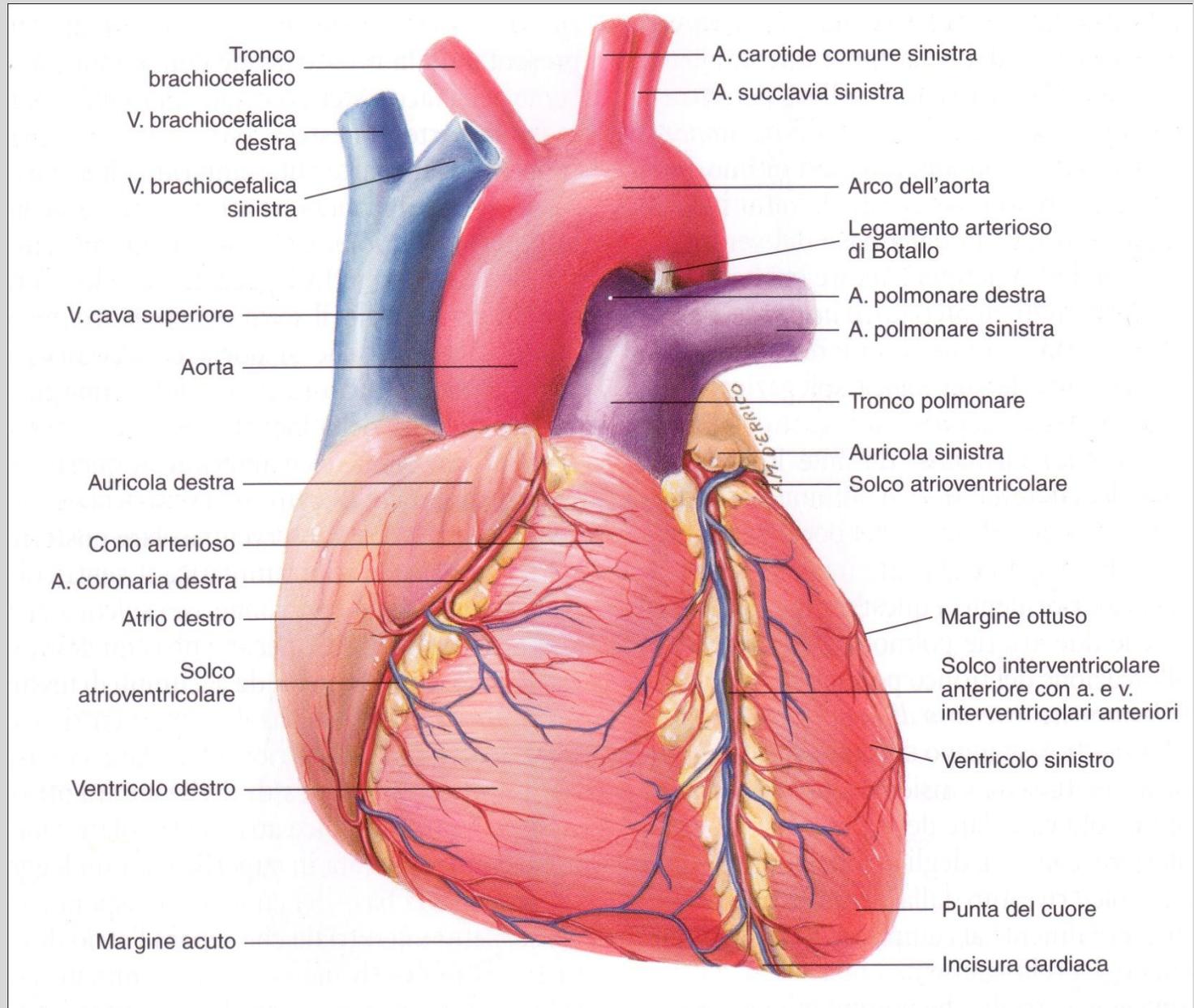


# C A R D I O



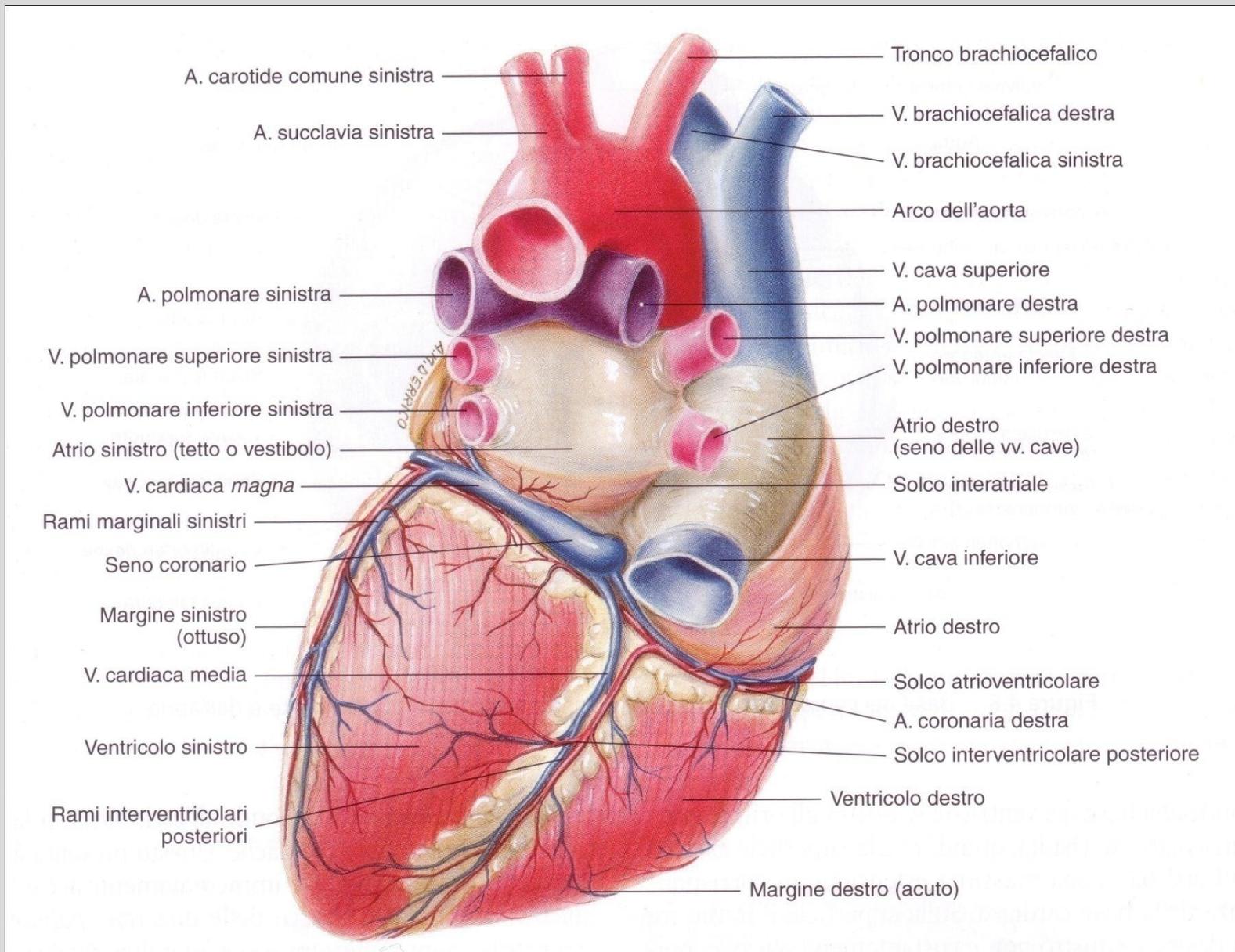
# C I R C O L A T O R I O

# • Cuore



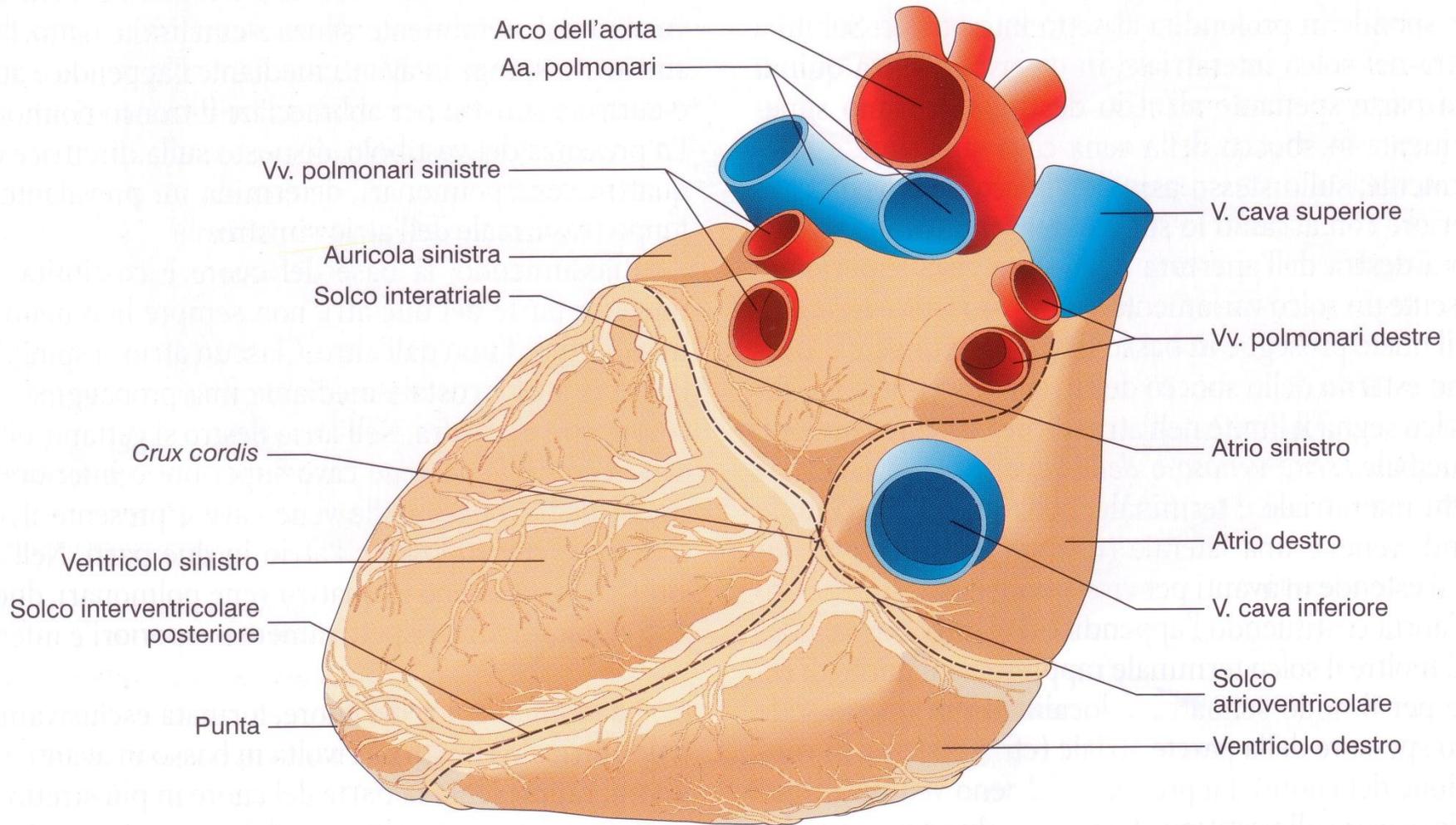
*Faccia sternocostale*

# • Cuore



*Faccia diaframmatica*

# • Cuore



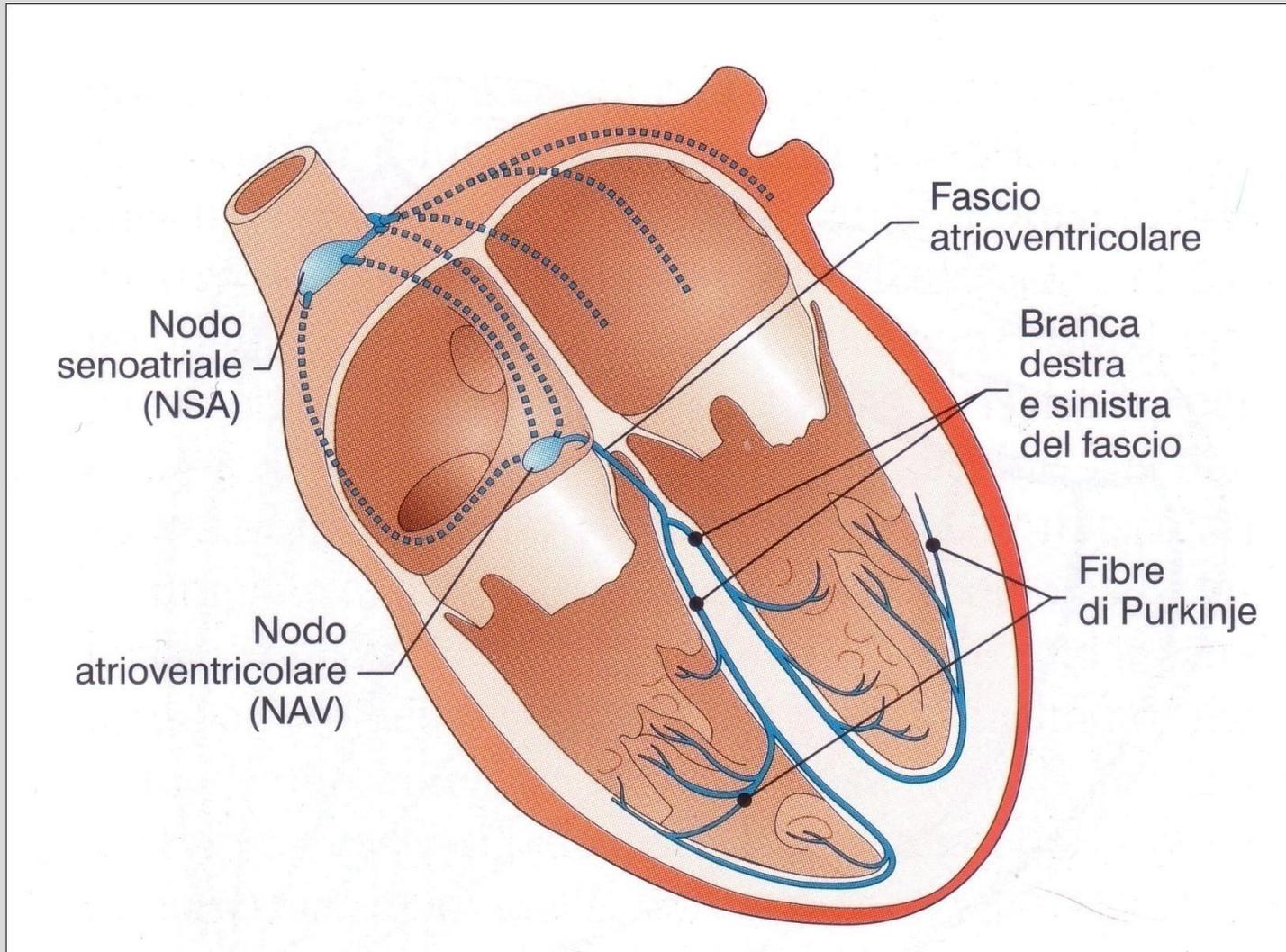
*Faccia diaframmatica*

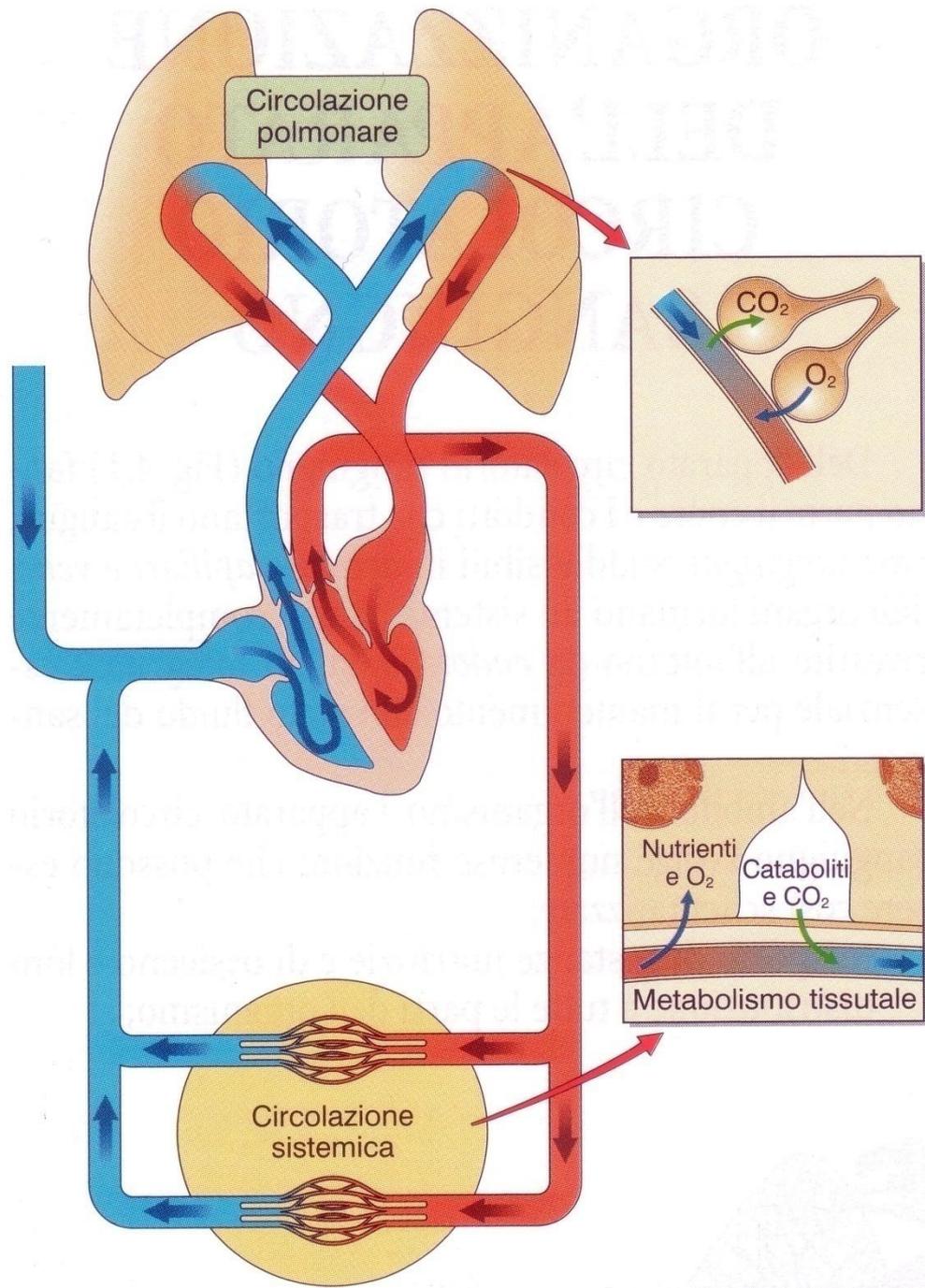
- **Proprietà del miocardio:**

- automatismo (effetto cronotropo)
- eccitabilità (batmotropo)
- conduttività (dromotropo)
- contrattilità (inotropo)

*miocardio specifico e miocardio di lavoro*

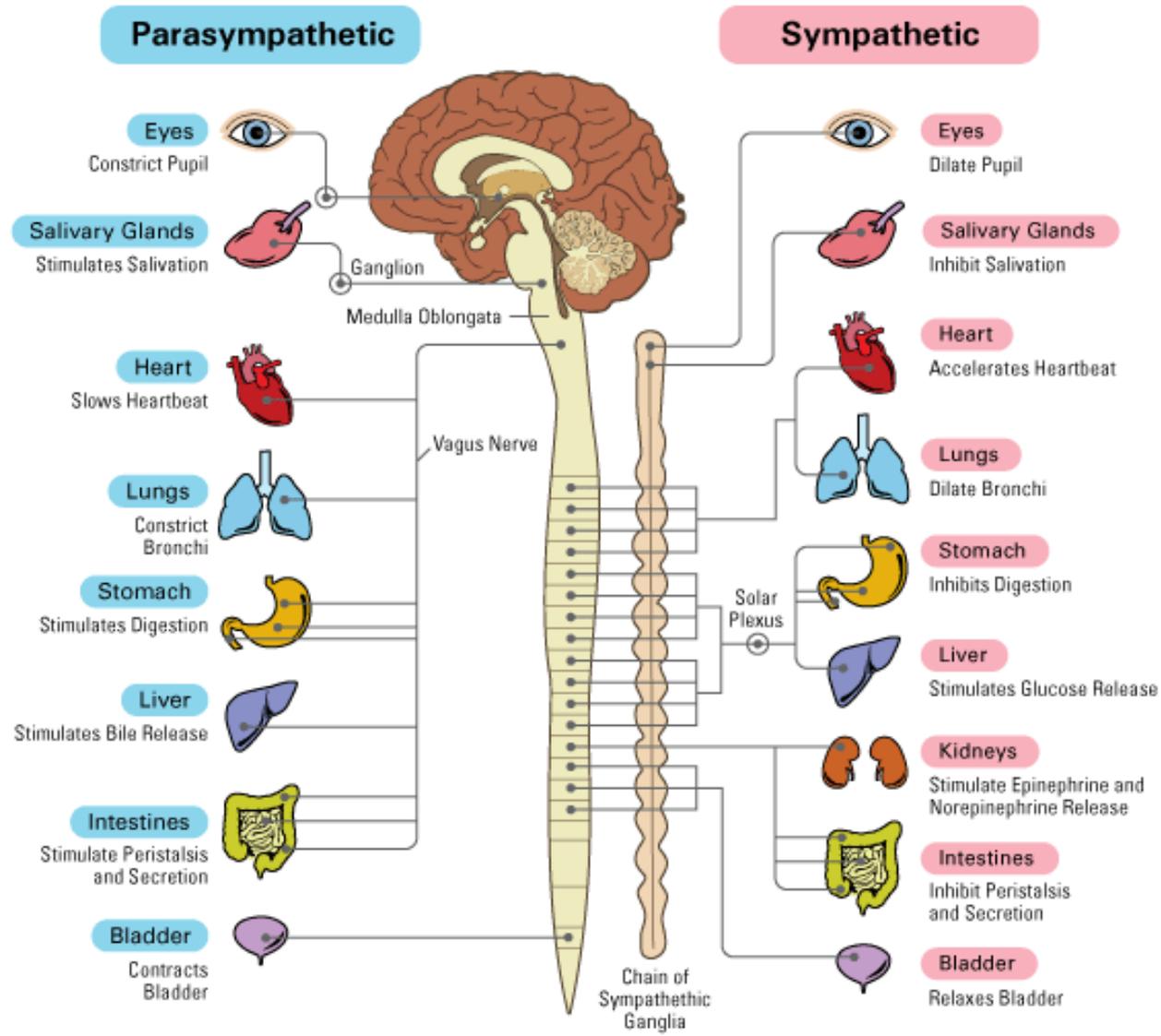
# SISTEMA DI CONDUZIONE CARDIACO





# SISTEMA NERVO SO AUTONOMO

## Schema Explaining How Parasympathetic and Sympathetic Nervous Systems Regulate Functioning Organs





CARDIOTONICI

# HEART FAILURE

## Definition

*“The situation when the heart is incapable of maintaining a cardiac output adequate to accommodate metabolic requirements and the venous return.”*

*E. Braunwald*

# INSUFFICIENZA CARDIACA

- *Compensata*
- *Congestizia o scompensata con aumento:*
  - *volume telesistolico*
  - *pressione telediastolica*
  - *dilatazione ventricolare*

# Cause

- ① Ischemia cardiaca
- ① Infarto del miocardio
- ① Ipertensione: “superlavoro” cardiaco
- ① Diabete
- ① Malattie respiratorie

# 🌀 Cardiomiopatie: danni al muscolo cardiaco:

- 🌀 dilatato
- 🌀 ipertrofico
- 🌀 per cause genetiche, infettive, etc

# 🌀 Alterazioni congenite

🌀 Anemia severa

🌀 Ipertiroidismo

🌀 Aritmie cardiache

# **I. Background Terminology**

**A. Cardiac Output (CO) = Stroke Volume (SV) x Heart Rate (HR)**

**B. Blood Pressure (BP) = Cardiac Output (CO) x Systemic Vascular Resistance (SVR)**

**C. Cardiac Work = Blood Pressure x Cardiac Output**

**D. Cardiac Efficiency = Cardiac Work / Myocardial Oxygen Consumption (MV<sub>O2</sub>)**

# INSUFFICIENZA CARDIACA

- *Compensata*
- *Congestizia o scompensata con aumento:*
  - *volume telesistolico*
  - *pressione telediastolica*
  - *dilatazione ventricolare*

## **I V Compensatory Mechanisms in Heart Failure**

**A. Frank-Starling Mechanism**

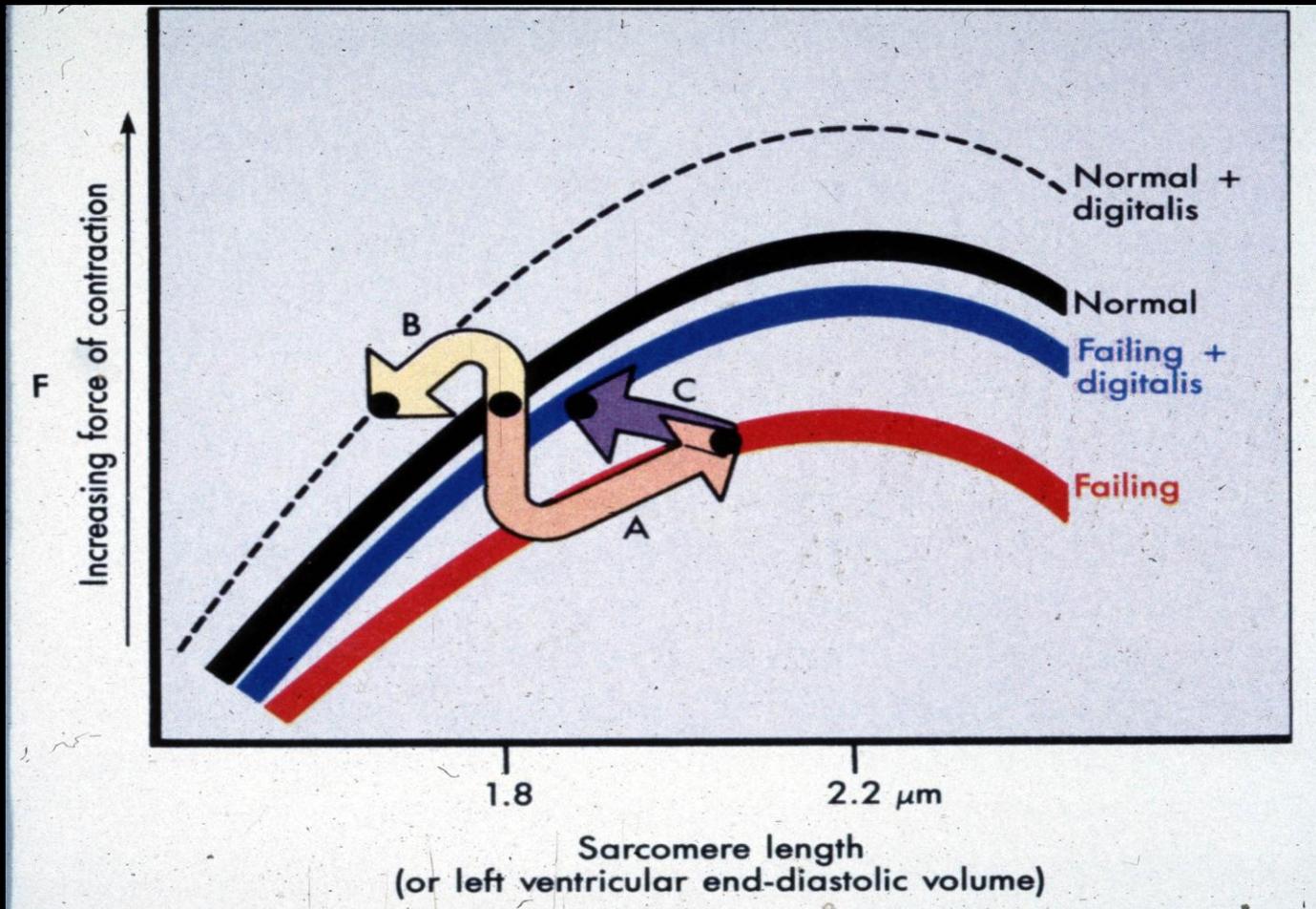
**B. Neuroendocrine Abnormalities**

**(1) Increased Activity of SNS**

**(2) Increased Activity of Renin-Angiotensin System**

**(3) Increased Arginine Vasopressin**

**C. Myocardial Hypertrophy**



Curva della funzione ventricolare di Frank-Starling

# I. Background Terminology (cont.)

## E. La Place's Law

Wall Tension (T) = Pressure (P) x Radius (R) / Wall Thickness (h)

## F. Automaticity -- Ability of tissue to become a pacemaker

## G. Effective Refractory Period -- Time during which a new stimulus is not capable of initiating a propagated impulse.

*L'eiezione di sangue nell'aorta dipende dalla pressione intraventricolare e non dalla tensione parietale*

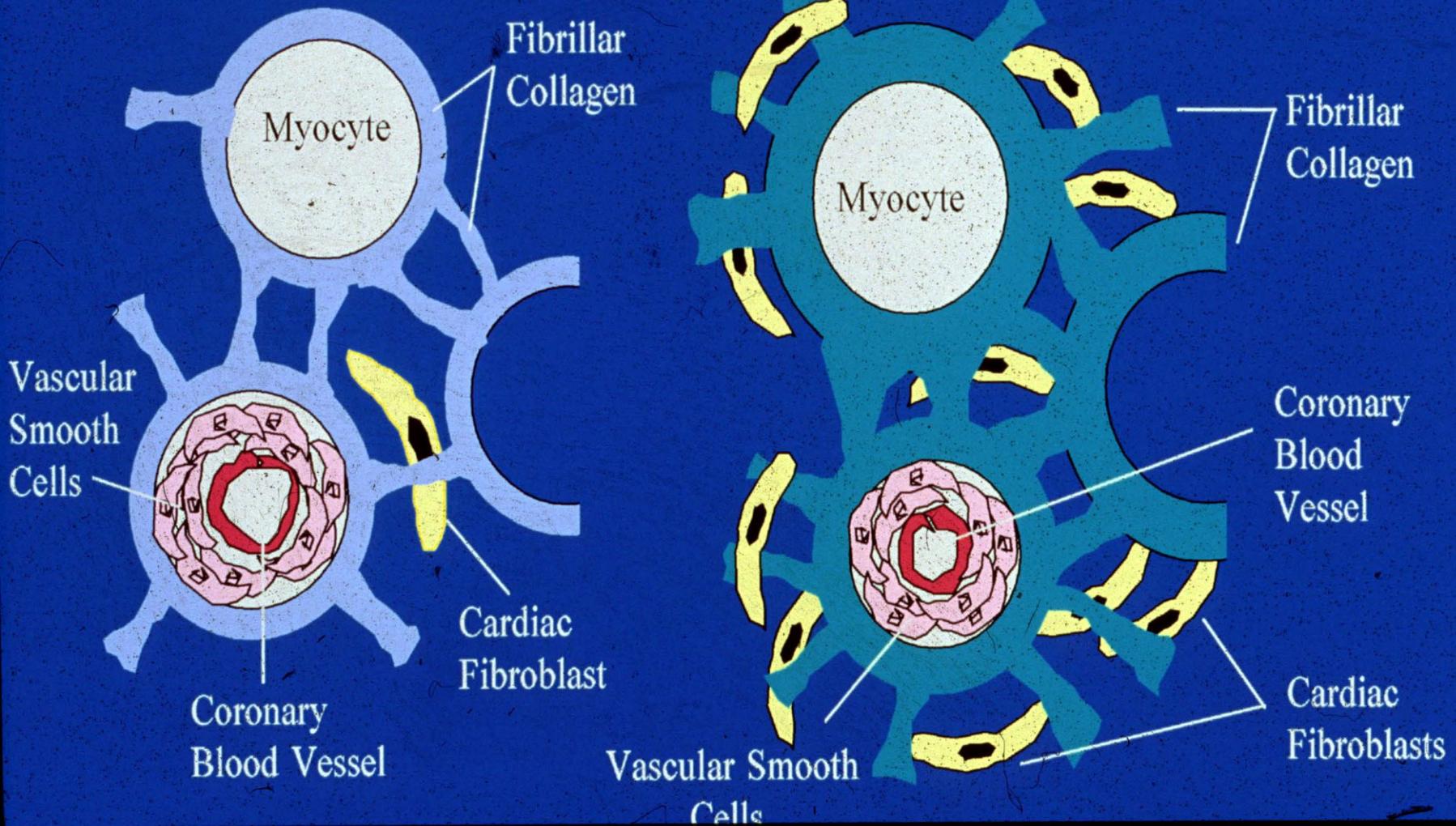
$$\text{Pressione} = \frac{\text{Tensione} \times \text{spessore della parete}}{\text{raggio}}$$

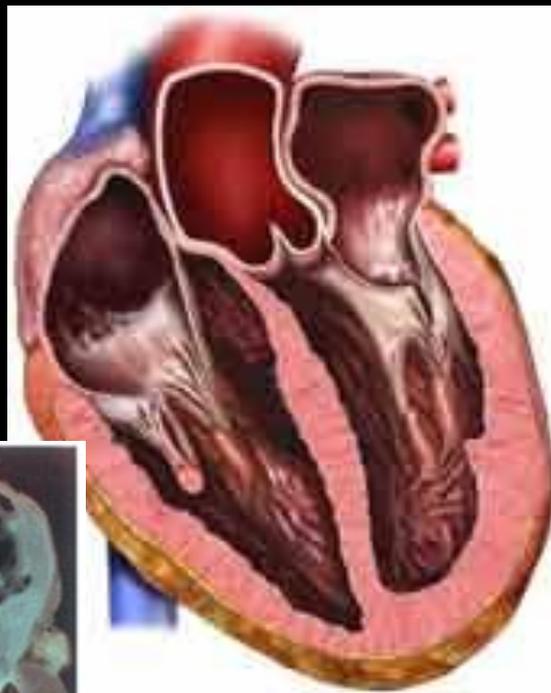
# L'efficienza energetica è ridotta perché:

- È necessaria una più alta tensione parietale
- Le resistenze periferiche sono aumentate
- Il rilasciamento muscolare è diminuito nel cuore ipertrofico
- La frequenza cardiaca è aumentata per attivazione del simpatico, con minore volume di eiezione

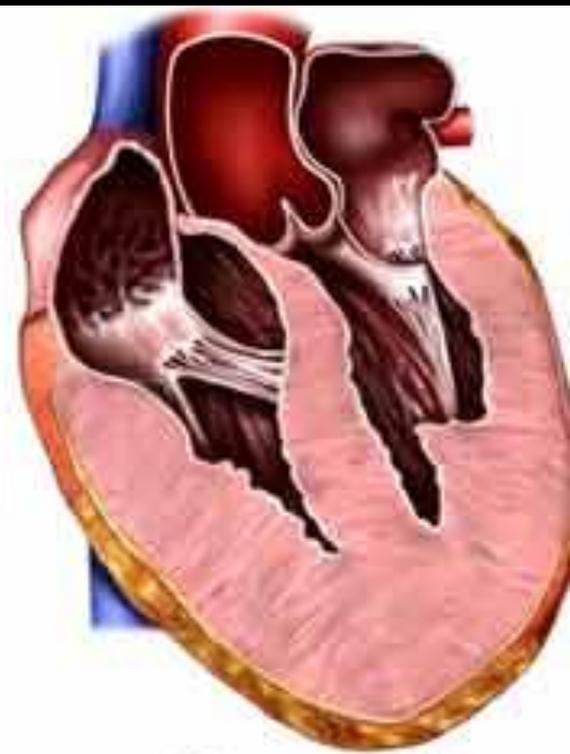
$$\text{Pressione} = \frac{\text{Tensione} \times \text{spessore della parete}}{\text{raggio}}$$

# Structure of the Myocardium in the Normal and Hypertrophied Heart





Normal heart  
(cut section)

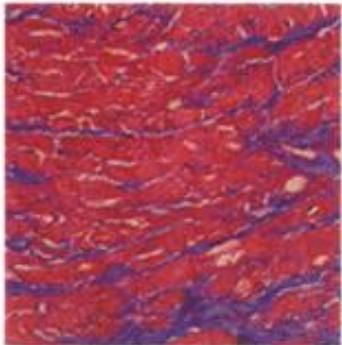


Hypertrophic  
cardiomyopathy

A



B

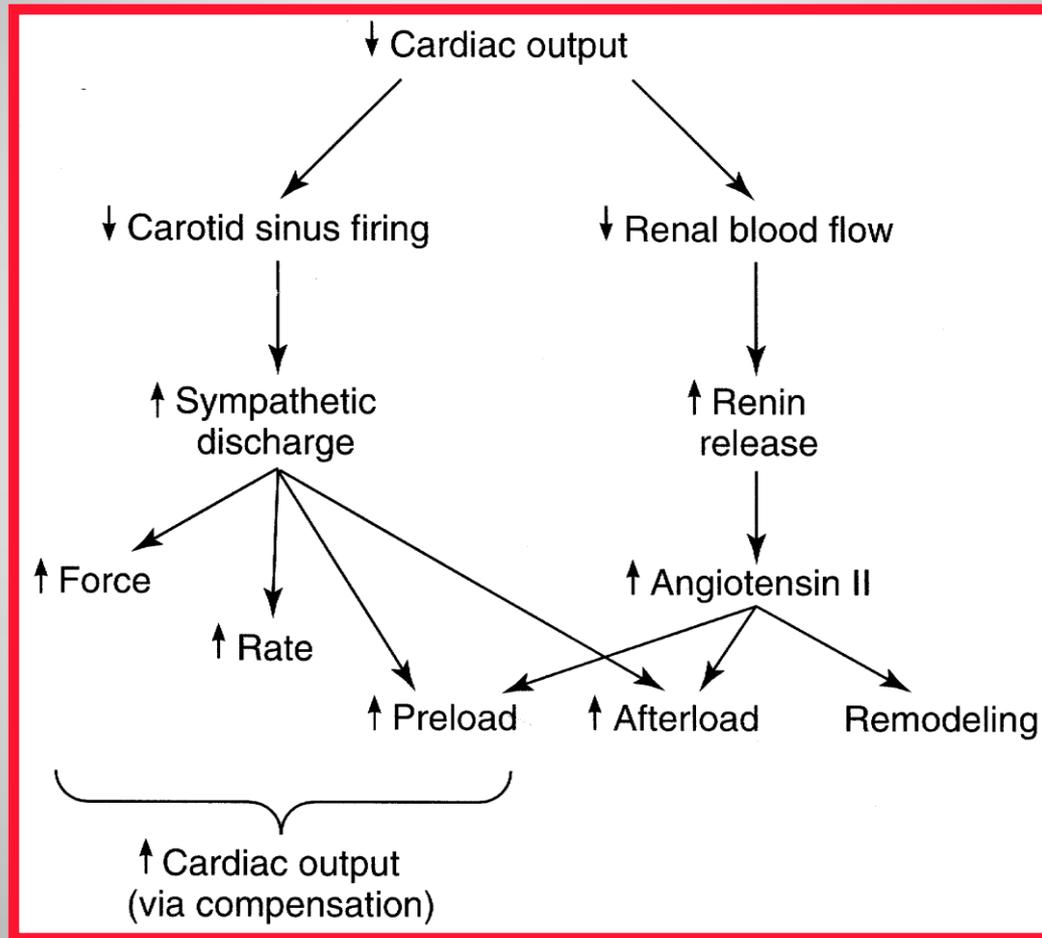


HCM



Normal

# Meccanismi compensatori



# Symptoms of CHF

- shortness of breath
  - blood pooling in pulmonary veins
  - fluid in lungs
  - occurs during activity, rest, or sleeping
- persistent coughing/wheezing
  - produces white/blood mucus
- edema (or excess fluid buildup in body tissues)
  - venous pooling
  - swelling in extremities
  - necrosis



Edema (swelling) of the ankles and feet



# Symptoms of CHF

- ① tiredness/fatigue
  - ① decreased O<sub>2</sub> supply
  - ① diversion of blood supply from limbs
- ① lack of appetite/nausea
  - ① decreased blood supply to digestive tract
- ① confusion/impaired thinking
- ① increased heart rate
  - ① baroreceptor reflex
  - ① SNS output



# EVOLUTION OF CLINICAL STAGES

**NORMAL**

No symptoms  
Normal exercise  
Normal LV fxn

**Asymptomatic  
LV Dysfunction**

No symptoms  
Normal exercise  
Abnormal LV fxn

**Compensated  
CHF**

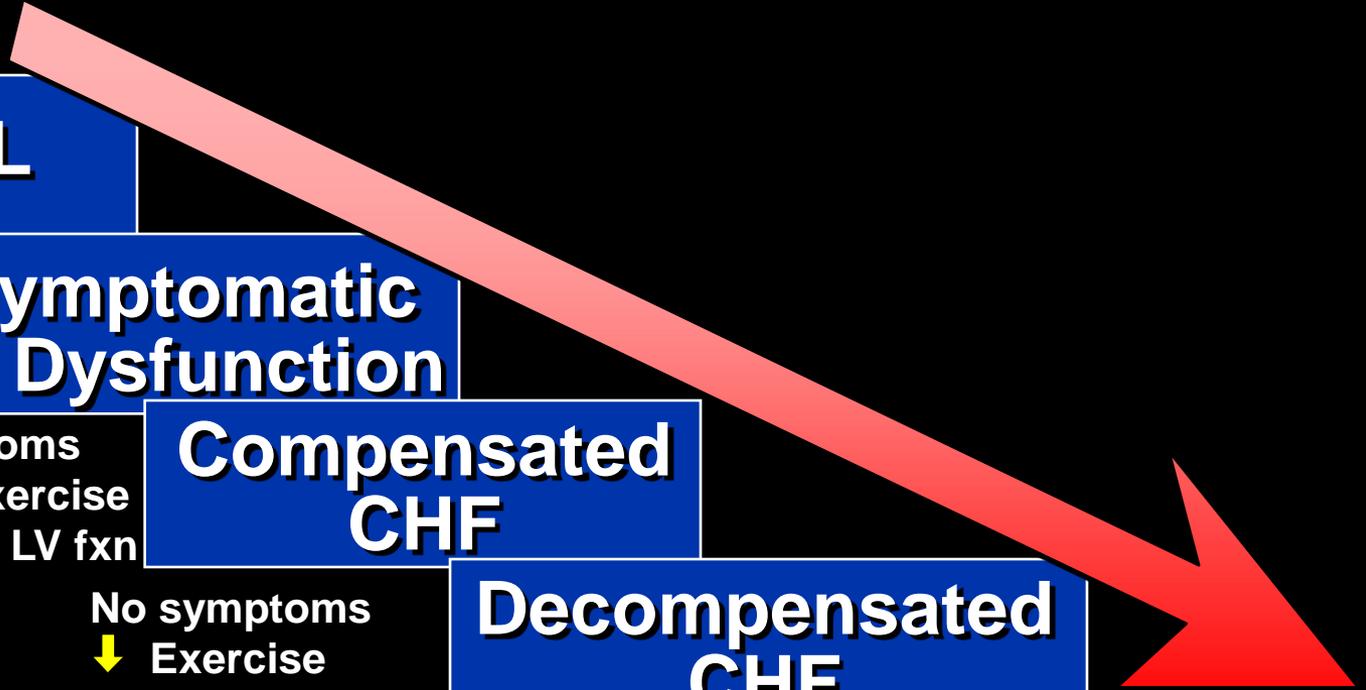
No symptoms  
↓ Exercise  
Abnormal LV fxn

**Decompensated  
CHF**

Symptoms  
↓↓ Exercise  
Abnormal LV fxn

**Refractory  
CHF**

Symptoms not controlled  
with treatment



# Considerazioni terapeutiche

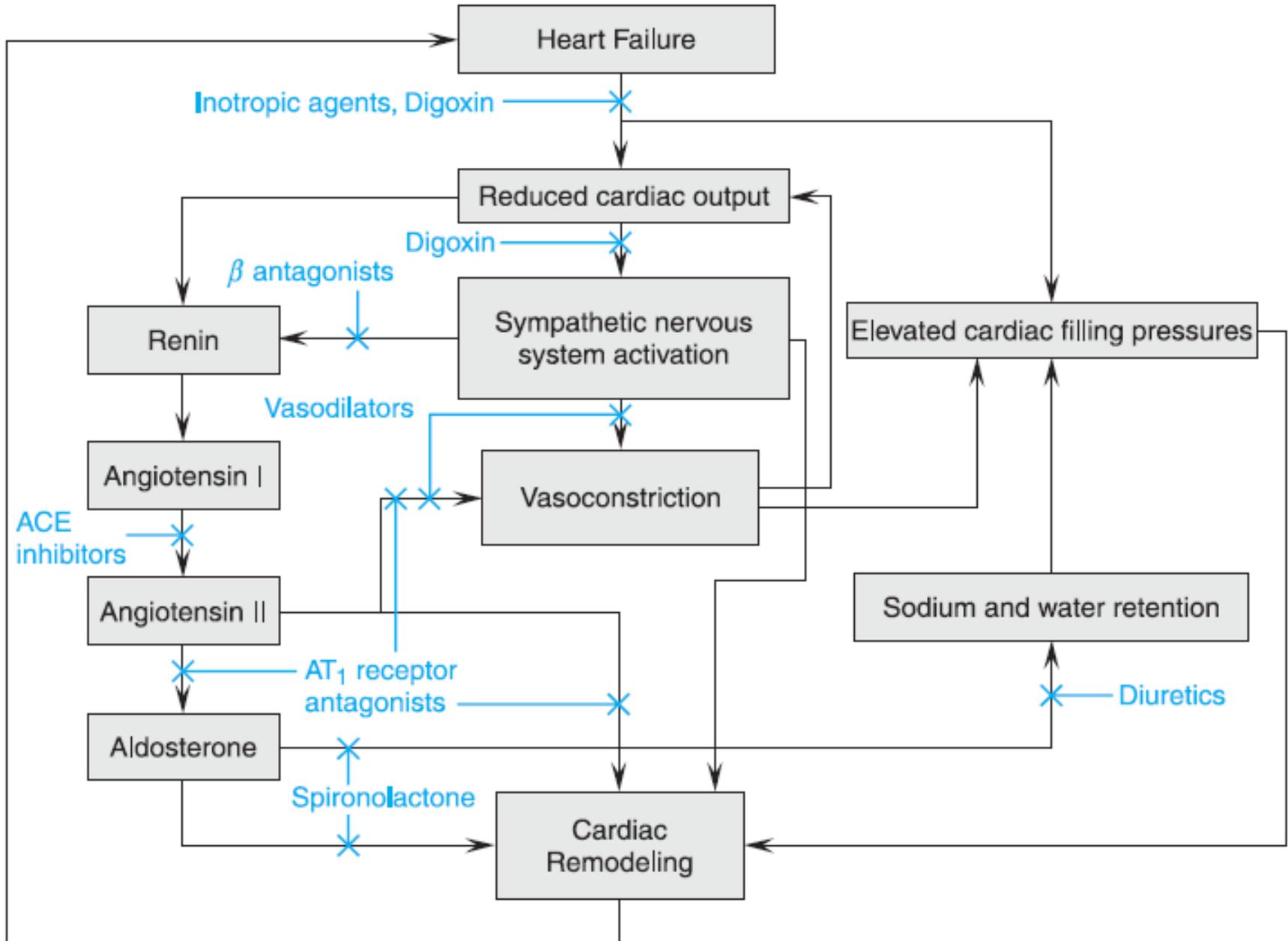
## Problemi

- Ridotta forza di contrazione
- Ridotto output
- Aumentate resistenze
- Inadeguata perfusione
- Sviluppo di edemi
- Ridotta tolleranza all'esercizio
- Ischemia cardiaca
- Morte improvvisa

## Obiettivi

- Alleviare i sintomi
- Migliorare la qualità della vita
- Arrestare il rimodellamento cardiaco
- Prevenire la morte improvvisa

# Approccio terapeutico



# Approccio terapeutico

## Farmacologico

- Insufficienza cronica
  - ACE inibitori
  - Beta bloccanti
  - Antagonisti AT1
  - Antagonisti aldosterone
  - digitalici
  - diuretici
- Insufficienza acuta
  - diuretici
  - Inibitori fosfodiesterasi
  - vasodilatori

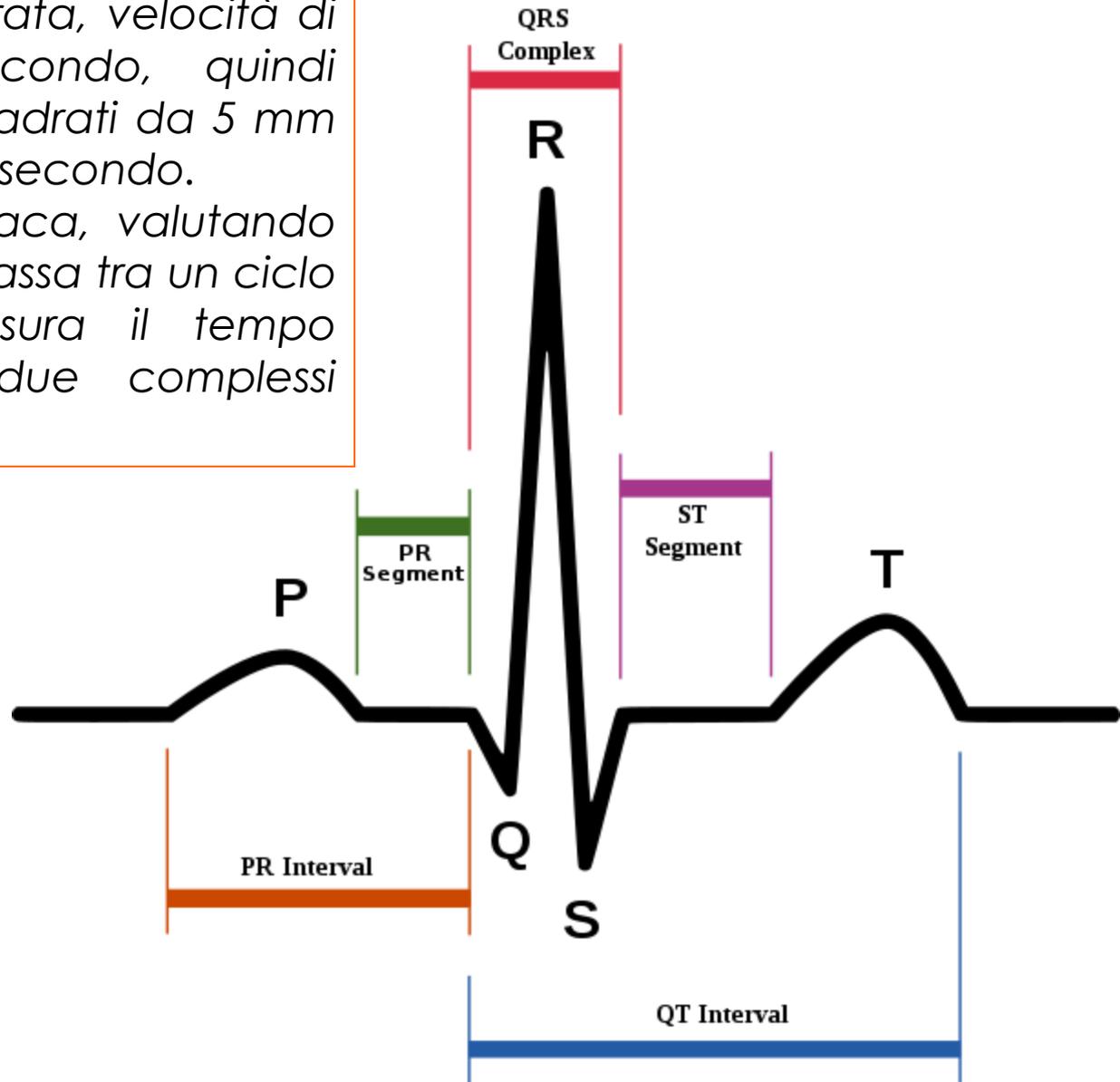
## Non-farmacologico

- Ridurre il lavoro cardiaco
- Riposo
- Perdita di peso
- Dieta con scarso apporto di Na<sup>+</sup>

## Tracciato ECG:

su carta millimetrata, velocità di 25 mm al secondo, quindi cinque lati di quadrati da 5 mm rappresentano 1 secondo.

Frequenza cardiaca, valutando quanto tempo passa tra un ciclo e l'altro (si misura il tempo intercorso tra due complessi QRS).





Nel muscolo scheletrico durante la contrazione la maggiore  $[Ca]$  deriva dal reticolo sarcoplasmatico

Nella muscolatura liscia vascolare il ruolo predominante è svolto dall'afflusso di Ca attraverso la membrana

Nel muscolo cardiaco il Ca che entra dalla membrana è il *trigger* per la liberazione del Ca sarcoplasmatico dal quale dipende l'ampiezza della contrazione

***Sia i farmaci che influenzano i canali del Ca sia quelli che influenzano la quantità di Ca depositata nel reticolo sono in grado di influenzare la forza di contrazione***



DIGITALICI

I **GLICOSIDI** sono sostanze derivate dall'unione di:

- una molecola di natura organica (alcol, fenoli, acidi ecc.) detta **AGLICONE** o **GENINA**
- un'unità saccaridica detta **GLICONE** o **ZUCCHERO**

nel caso in cui l'unità sia il **Glucosio** questi prodotti sono denominati **Glucosidi**.

Gli zuccheri presenti nei glucosidi possono essere:

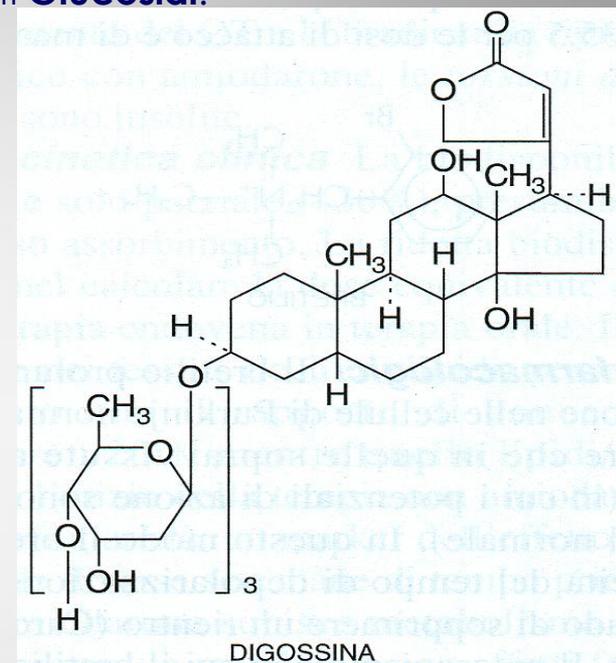
- **monosaccaridi** (glucosio, ramnosio, fucosio)
- più raramente **deossizuccheri** (cimarosio che si trova nei glucosidi cardioattivi)

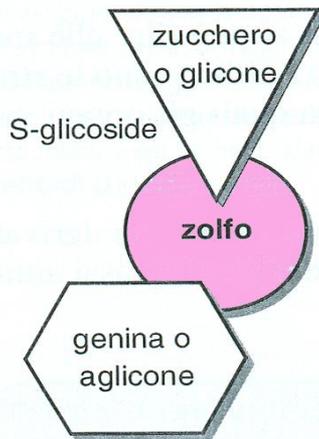
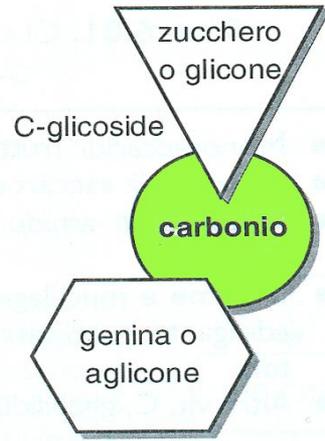
All'aglicone può essere legata più di una molecola di zucchero generalmente come **di-, tri-, o tetra saccaridi**

I glucosidi risultano quindi dalla **combinazione anidridica** di uno **zucchero** con una **sostanza organica** contenente gruppi ossidrilici.

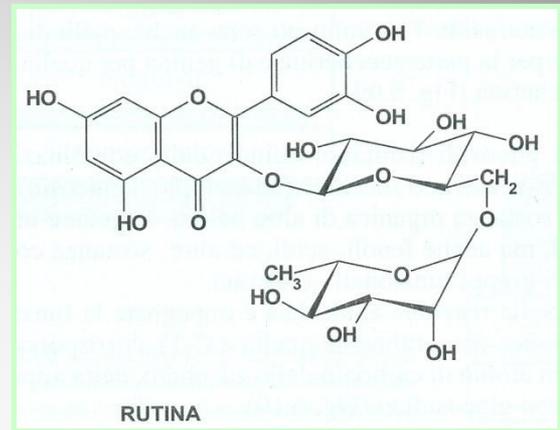
Possono essere distinti:

1. in base della **NATURA CHIMICA DELL'AGLICONE** presente (glucosidi fenolici, antrachinonici, sterolici ecc.)
2. in base al **TIPO DI ZUCCHERO** (glucosidi, ramnosidi ecc.)
3. in base del **TIPO DI LEGAME TRA LE 2 UNITÀ**: avremo quindi O-glicosidi, C-glicosidi, S-glicosidi, N-glicosidi
4. in base all' **ATTIVITÀ FARMACOLOGICA** (glucosidi cardioattivi)

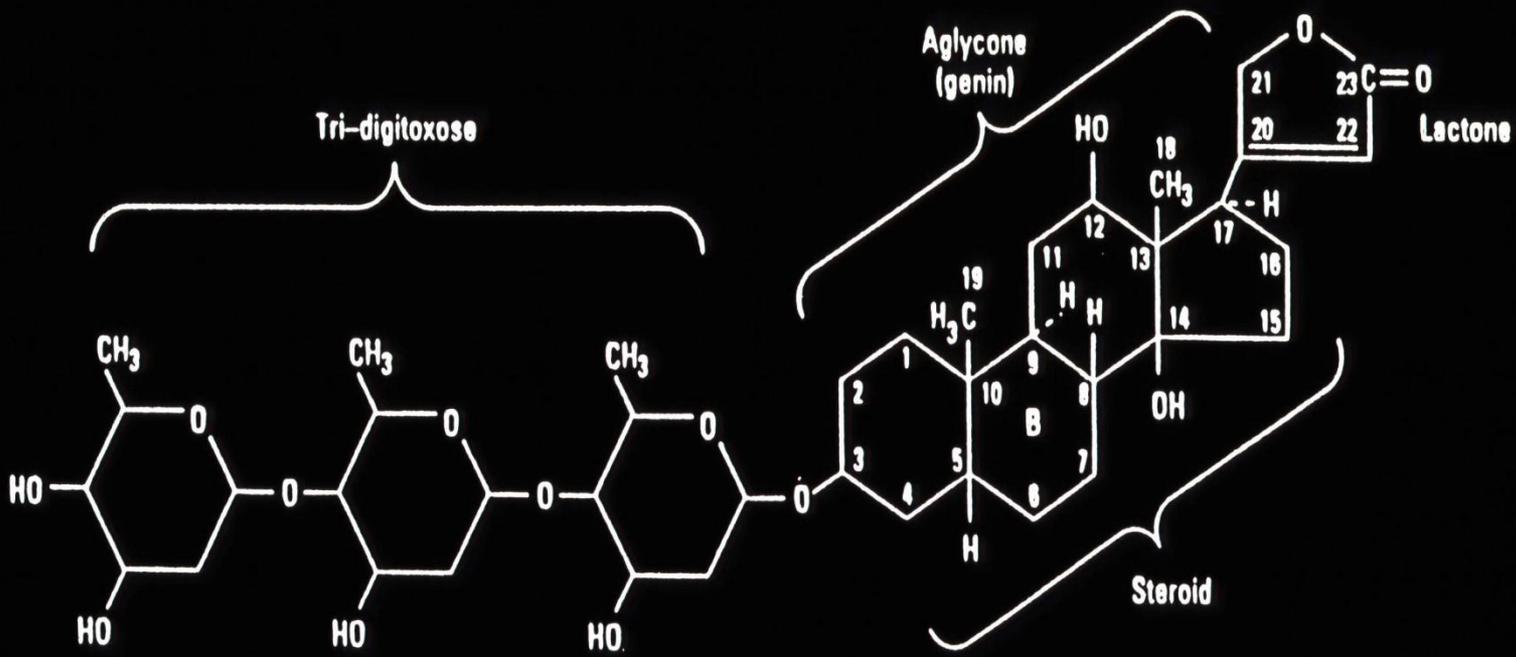




I glicosidi possono essere distinti in base del tipo di legame tra l'unità gluconica e quella agliconica venendo definiti come **O-glicosidi**, se il legame è costituito da un ossigeno, **C-glicosidi**, se il legame è costituito da un carbonio, **S-glicosidi**, se il legame è costituito da zolfo e **N-glicosidi**, se il legame è costituito da un azoto.



Rutina (3-rannoglicoside):  
es. di glicoside tipico



**DIGOSSINA**

I **glicosidi**, ma soprattutto i **glucosidi**, sono assai numerosi, specialmente nel regno vegetale.

La formazione di glicosidi determina, per molte sostanze di tipo lipofilo:

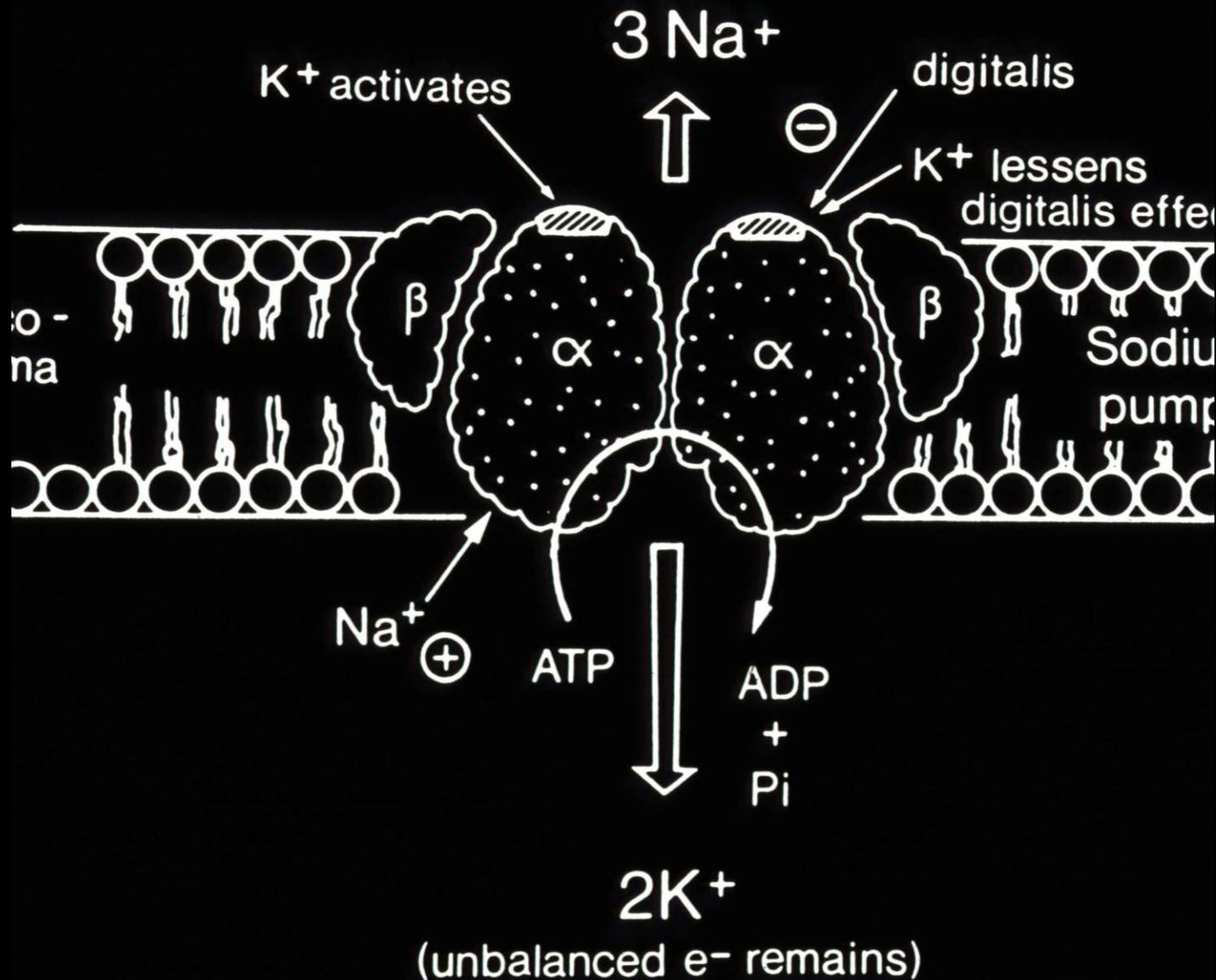
- maggiore **biodisponibilità**
- maggiore **idrofilicità**
- maggiore **stabilità**

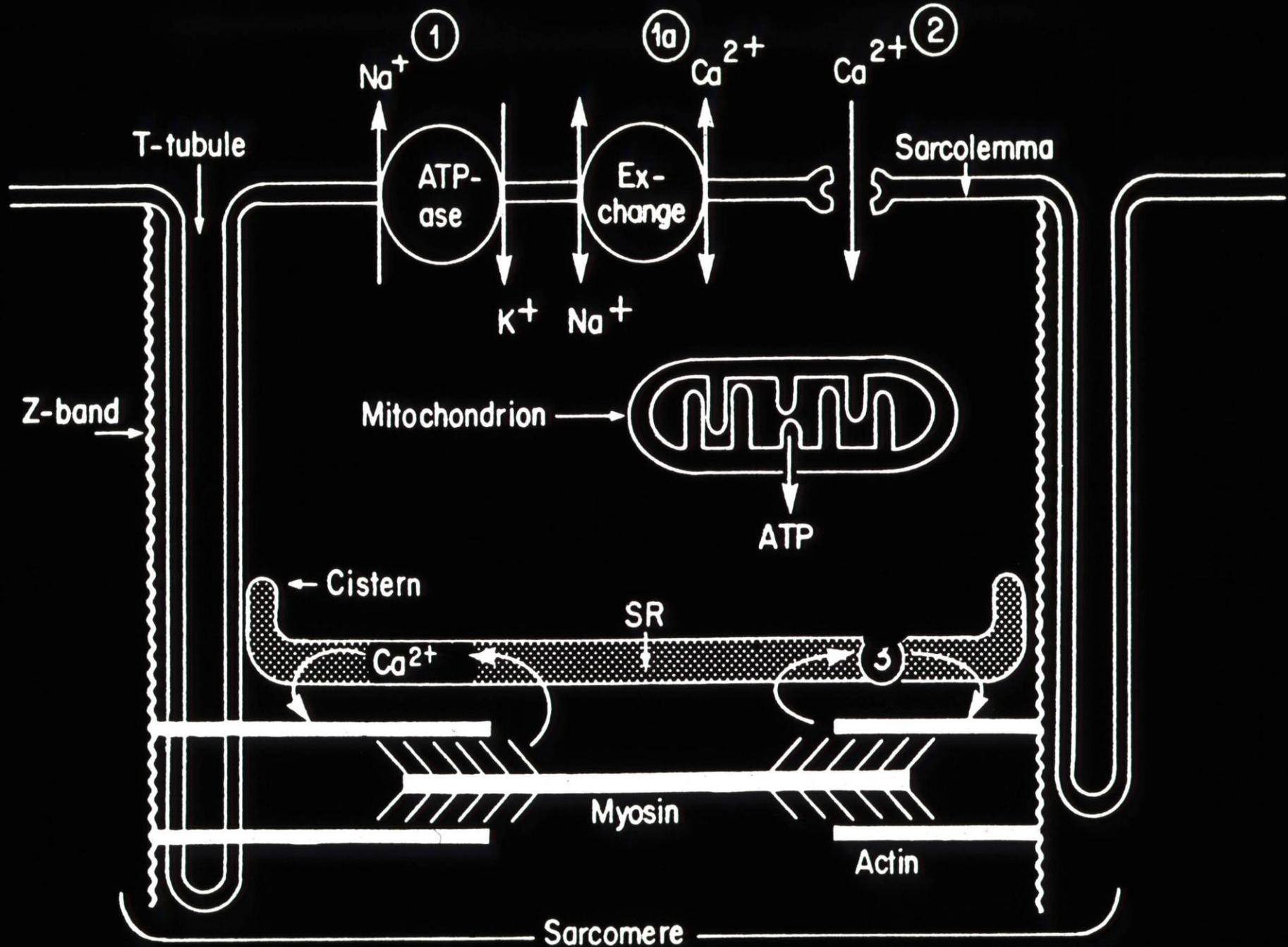
Quindi, anche sostanze altamente lipofile, come i componenti degli oli essenziali, possono essere compartimentate nel vacuolo e traslocate nel citoplasma.

**AGLICONE:** generalmente è responsabile dell'**attività farmacologica**

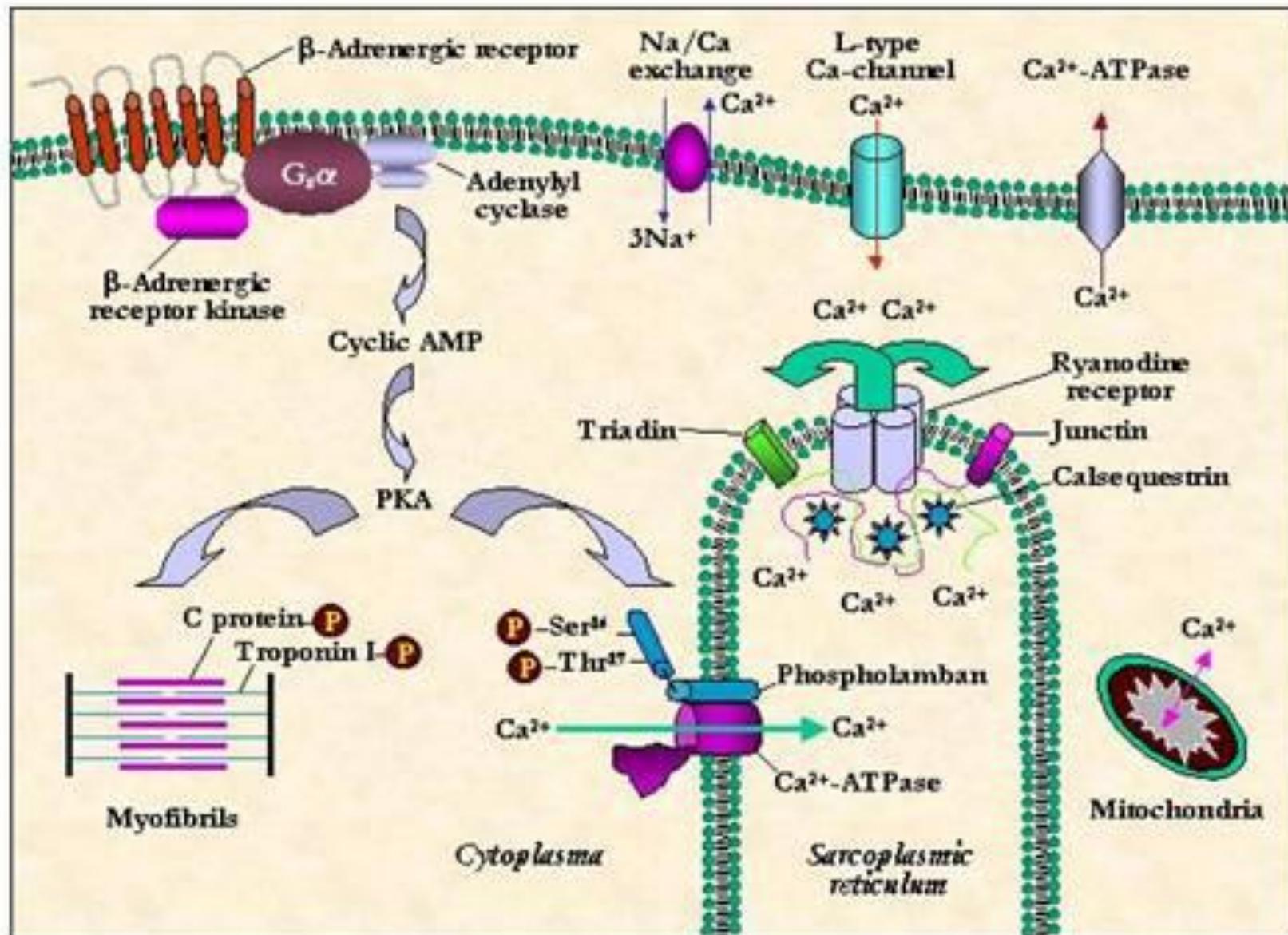
**PARTE ZUCCHERINA:** modula l'**intensità** dell'effetto, la **solubilità** e la **tossicità** dell'intera molecola

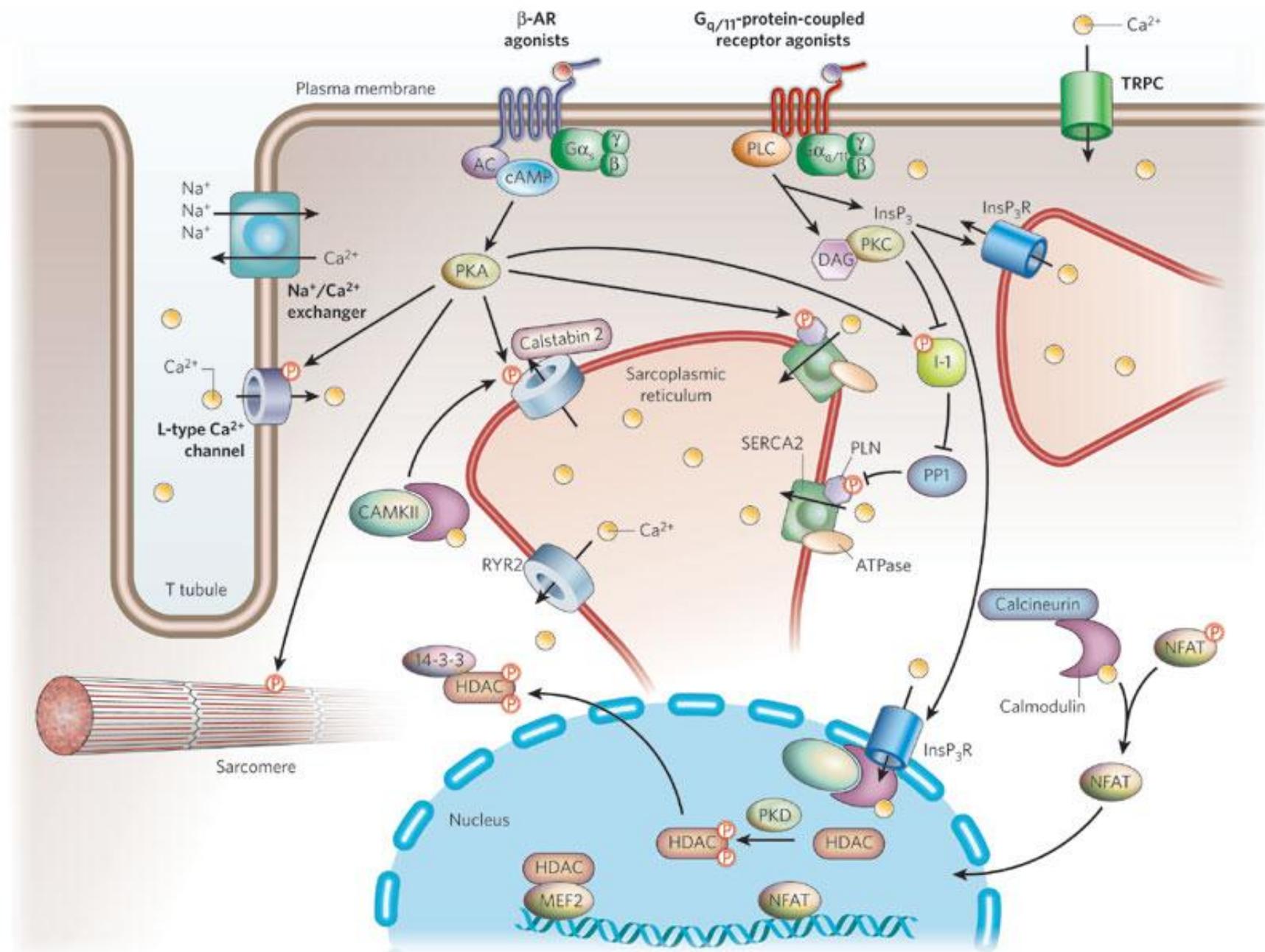
# Effetti diretti: inibizione della $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPasi





## Ca<sup>2+</sup> Handling in Cardiomyocytes

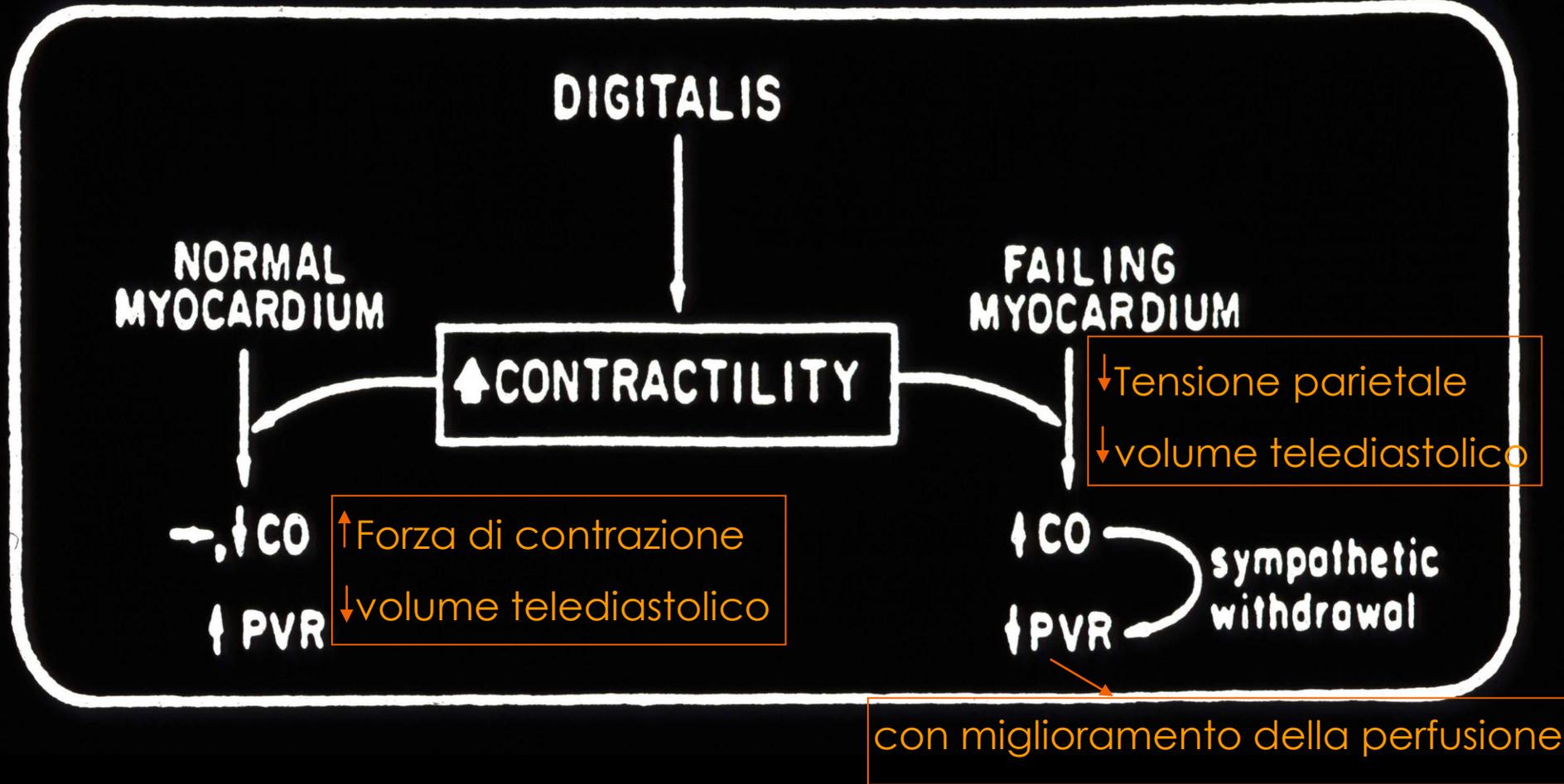




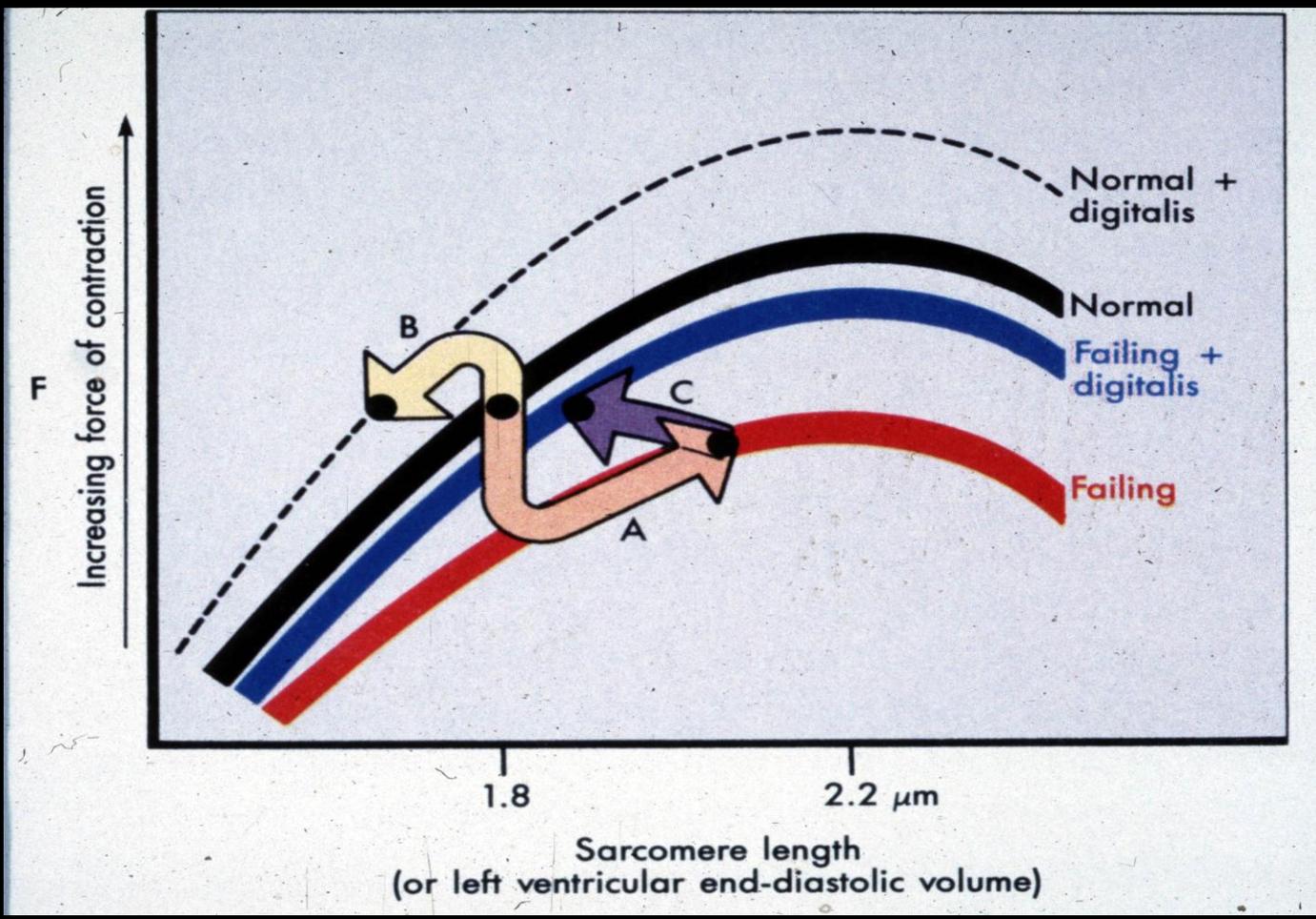
**$[\text{Na}]_i = 8 \text{ mM}$**

**$[\text{Ca}]_i < 100 \text{ nM}$**

Un piccolo aumento di Na induce  
un grande aumento del Ca



**Migliore efficienza energetica: non aumenta il consumo di O<sub>2</sub>**



## Effetto diretto:

- Inotropo positivo
- Depressione della conduzione a livello del nodo AV

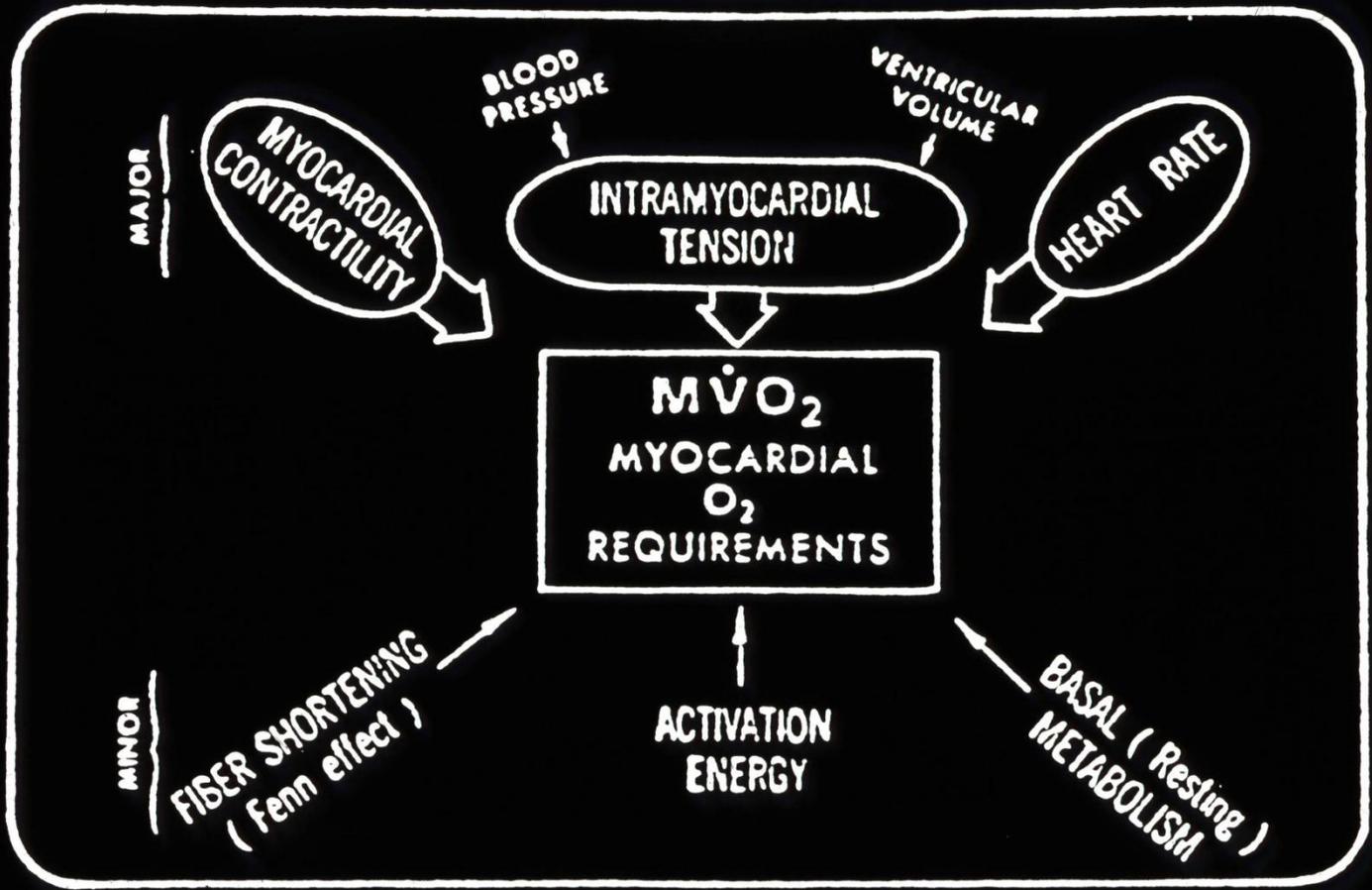
## Effetti indiretti:

- Attivazione vagale e inibizione simpatico
- Effetto cronotropo negativo
- Prolungamento periodo refrattario (allungamento P-Q o P-R)  
azioni su nodo A/V li rendono idonei per il trattamento delle tachicardie sopraventricolari
- Effetto dromotropo negativo
- Effetto diuretico

## Summary - Beneficial Effects of Digitalis in Heart Failure

### A. Heart Function - Partial Return to Normal

- (1) ↑ Force of Contraction
- (2) ↑ Cardiac Output, ↑ Stroke Volume
- (3) ↓ Heart Rate
- (4) ↓ Blood Volume
- (5) ↓ Heart Size and Wall Tension - ↓  $M\dot{V}O_2$
- (6) ↓ Venous Pressure and Edema
- (7) ↑ Cardiac Efficiency



# **Effects in Nonfailing Myocardium**

## **(1) Primarily Direct Effects**

**a.) Positive Inotropic**

**b.) Arterial and Venous Constriction**

**c.) Vagal Stimulation**

## **(2) Resulting Hemodynamic Effects**

**a.) Cardiac Output-Little Change**

**b.) Increased Arterial Blood Pressure**

**c.) Decreased Heart Rate**

## **D. Effects in Failing Myocardium**

### **(1) Primarily Indirect Effects**

**a.) Positive Inotropic**

**b.) Decreased SNS Activity**

**c.) Arteriolar and Venous Dilation**

### **(2) Resulting Hemodynamic Effects**

**a.) Increased Cardiac Output**

**b.) Decreased Heart Rate**

**c.) Decreased Blood Volume**

**d.) Decreased Venous Pressure**

**e.) Little Change in Arterial Pressure**

## **Azioni bioelettriche**

### **A dosi terapeutiche:**

riducono la frequenza del nodo SA;

riducono la conducibilità AV;

aumentano il periodo refrattario del nodo AV.

Tali effetti sono mediati dall'aumento dell'attività vagale.

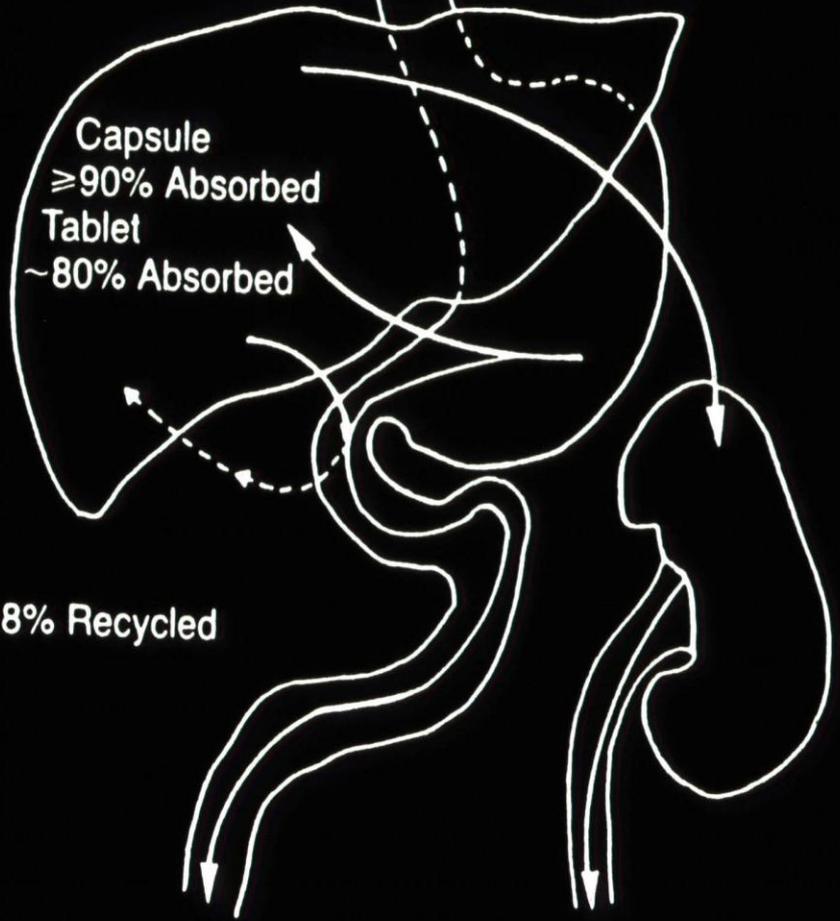
### **A dosi tossiche:**

alterano il ritmo del nodo SA.

il rallentamento della conducibilità AV può progredire sino al blocco.  
causano disturbi del ritmo.

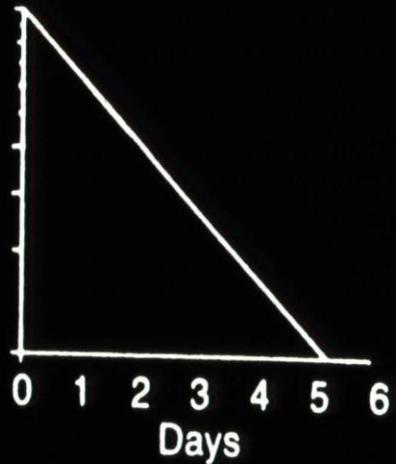
Fig 7-3

Digoxin (polar)  
(12-hydroxydigoxin)



Capsule  
≥90% Absorbed  
Tablet  
~80% Absorbed

Serum  $t_{1/2}$  = 1.5-1.7 Days



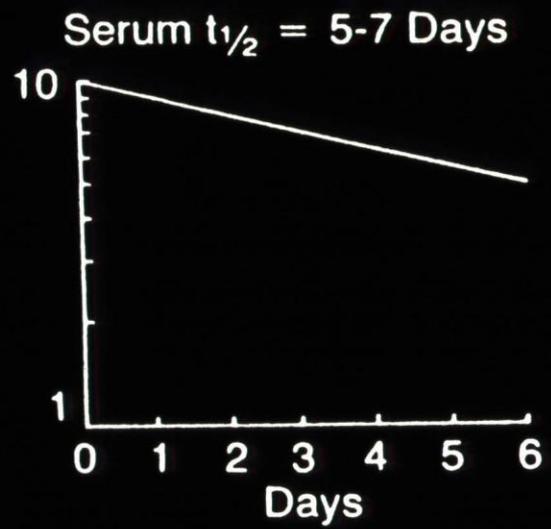
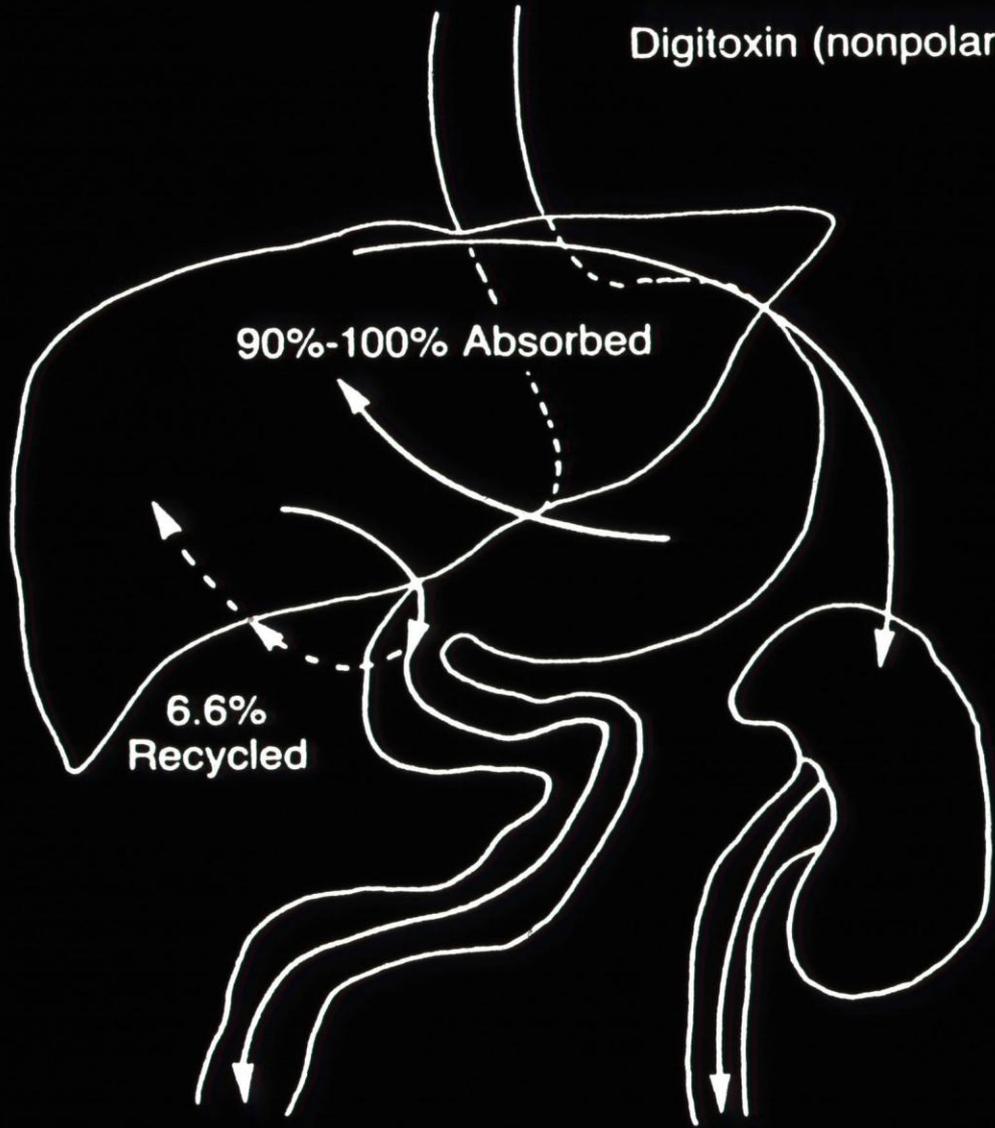
6.8% Recycled

3%  
Stool  
Daily

30%  
Urine  
Daily

= 33% of Total Body Stores  
Excreted Per Day  
30% as Digoxin  
3% as Metabolites

Digitoxin (nonpolar)



2% Digitoxin    8% Metabolites    4% Digitoxin = 14% of Total Body Stores Excreted Per Day

# **DIGOXIN**

## **NEUROHORMONAL EFFECTS**

- **↓ Plasma Noradrenaline**
- **↓ Peripheral nervous system activity**
- **↓ RAAS activity**
- **↑ Vagal tone**
- **Normalizes arterial baroreceptors**

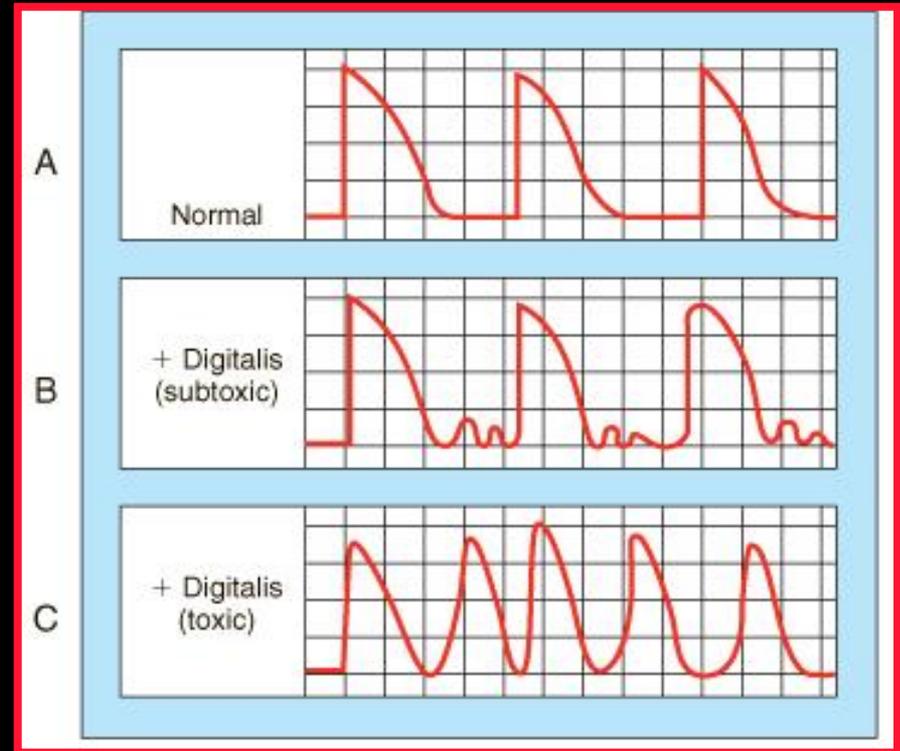
TESSUTO	EFFETTI A DOSI TERAPEUTICHE	EFFETTI A DOSI TOSSICHE
Nodo seno-atriale	< frequenza	< frequenza
Muscolatura atriale	< periodo refrattario	< periodo refrattario, aritmie
Nodo atrioventricolare	< velocità conduzione > periodo refrattario	> periodo refrattario, aritmie
Fibre del Purkinje Muscolatura ventricolare	Lieve riduzione periodo refrattario	A dosi maggiori (extrasistoli, flutter e fibrillazioni)

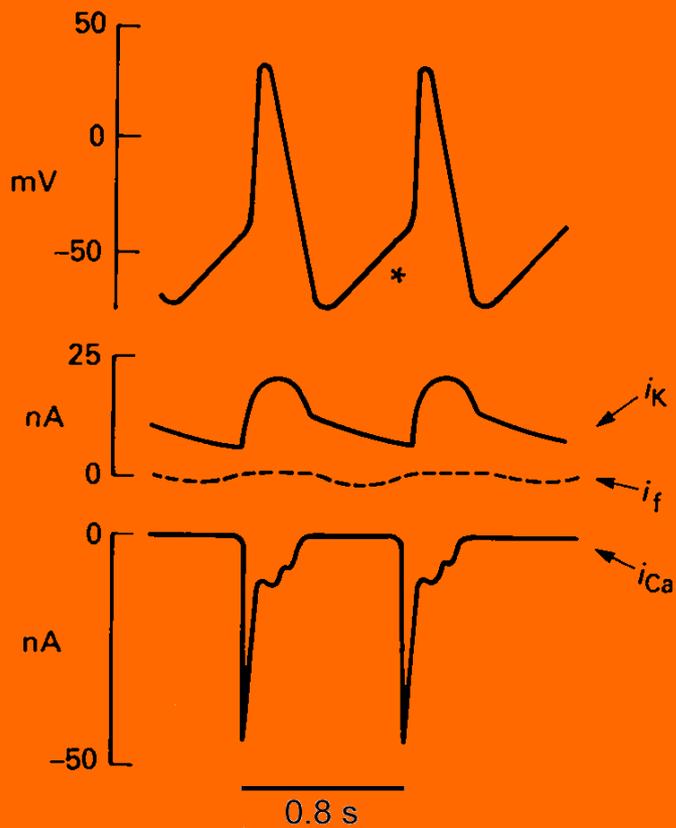
# Example of cardiac side effects

• **action potential recordings from purkinje fiber cells**

• **toxic doses produce oscillatory after depolarizations**

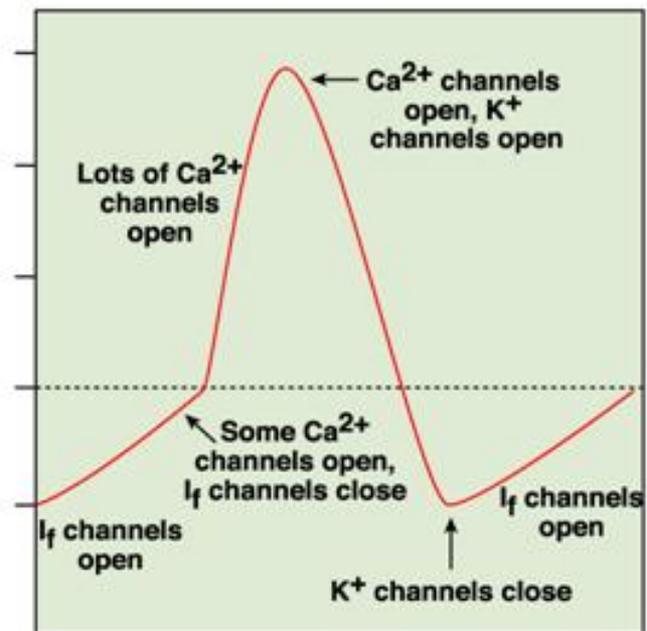
• **leads to ventricular tachycardia (C)**





I canali ionici nel PAnelle cellule pace maker cardiache

State of various ion channels



# Side Effects

- extremely low therapeutic index (~2)
- most effects caused by inhibition of  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase in extracardiac tissues
- CNS: malaise, confusion, depression, vertigo, vision
- GI: anorexia, nausea, intestinal cramping, diarrhea
- Cardiac: bradycardia, arrhythmias
- anti-digoxin antibody in toxic emergencies

# Serum Electrolytes affect Toxicity

- **Ca<sup>2+</sup>**

- **hypercalcemia: increases toxicity**

- **K<sup>+</sup>**

- **digitalis competes for K<sup>+</sup> binding site on Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase**

- **contraindicated with K<sup>+</sup> depleting diuretics or patients with hypo/hyperkalemia**

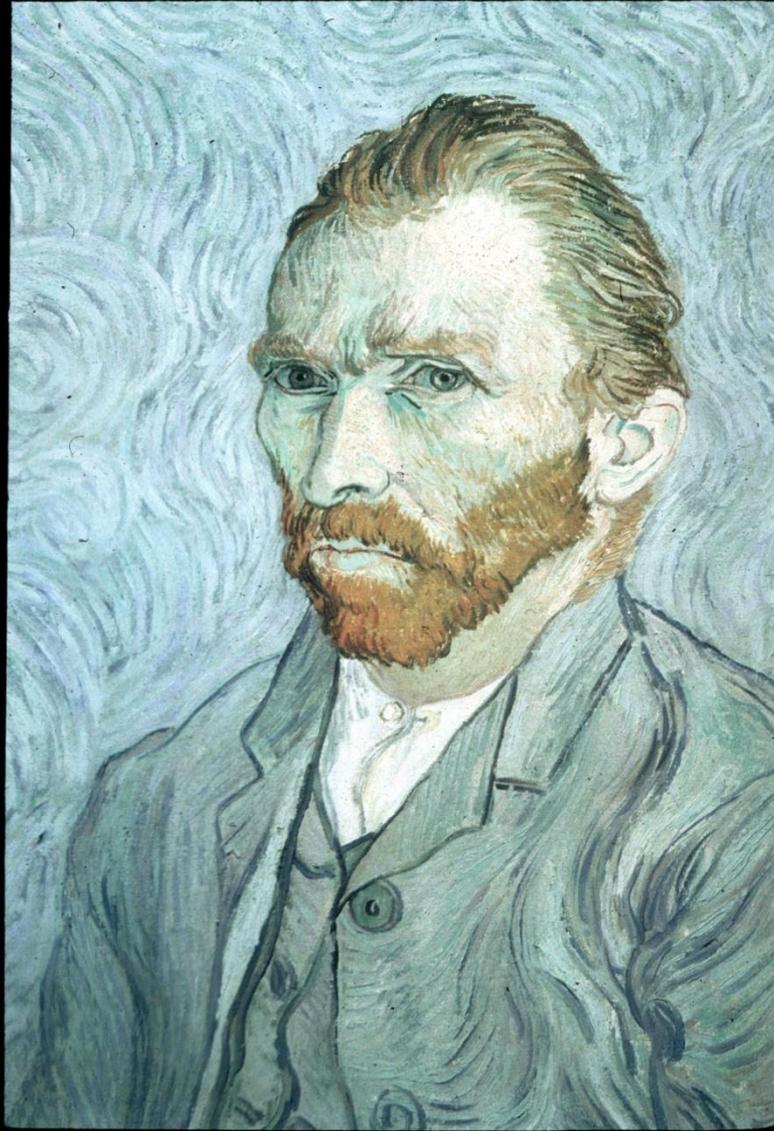
- **hypokalemia: increased toxicity**

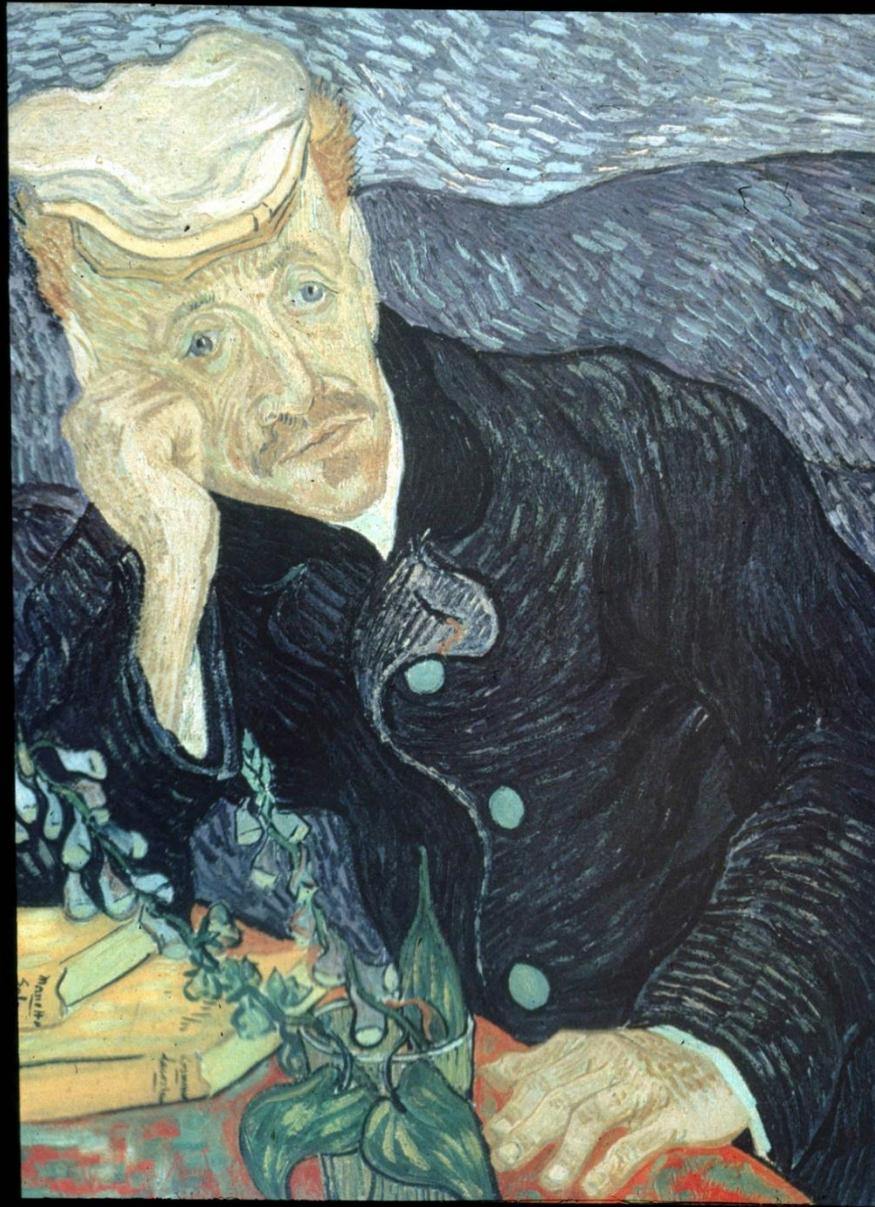
- **hyperkalemia: decrease toxicity**

# Vision Effects

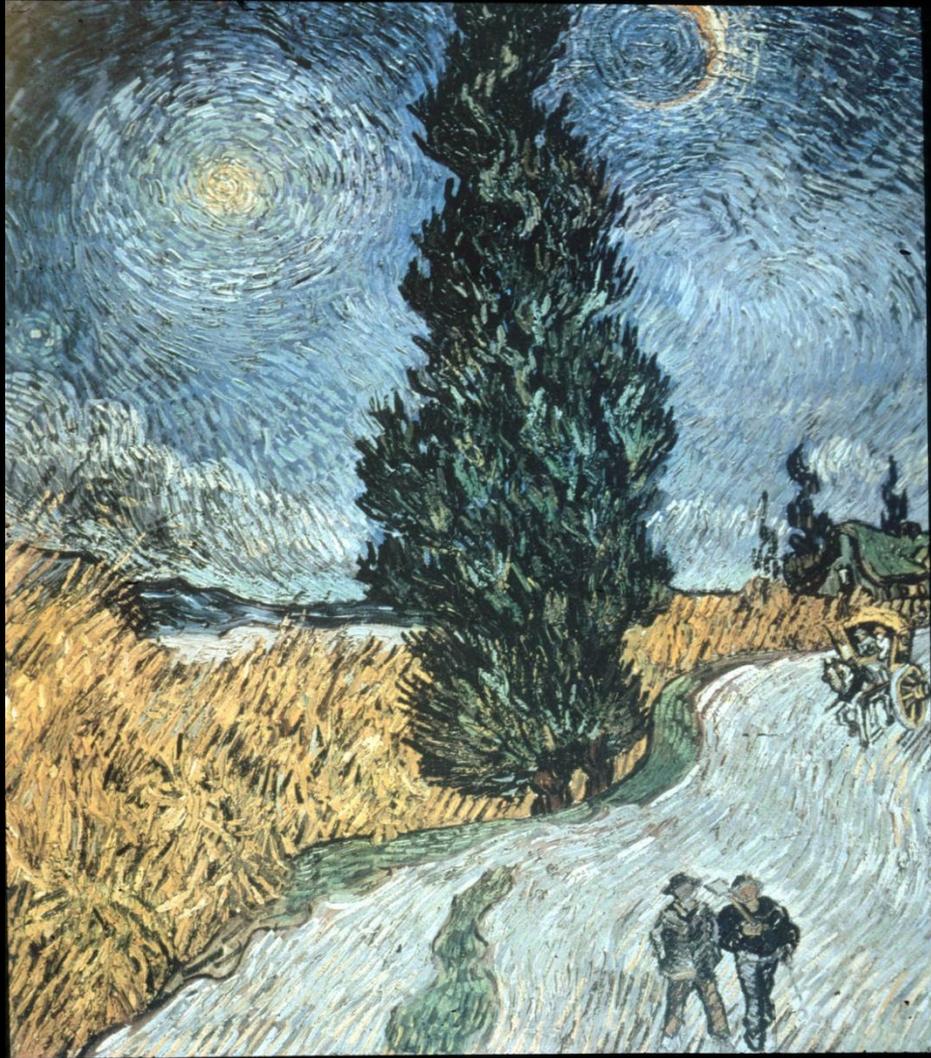
- yellow-tinted vision or yellow corona-like spots: **xanthopsia**













# I. Side Effects of Digitalis

- A. GI (75-100%)
- B. Visual Effects (15-90%)
- C. Neurologic, Neuromuscular (30-90%)
- D. Cardiac Arrhythmias (30-40%)

# **DIGOXIN TOXICITY**

## **CARDIAC MANIFESTATIONS**

- **ARRHYTHMIAS :**
  - Ventricular (PVCs, VT, VF)
  - Supraventricular (PACs, SVT)
- **BLOCKS:**
  - S-A and A-V blocks
- **CHF EXACERBATION**

## II. Situations Which Enhance Digitalis Toxicity

- A. Catecholamines
- B. Diuretics -  $K^+$  Loss
- C. Hypothyroidism
- D. Ischemia
- E. Quinidine

### III. Treatment of Digitalis Toxicity

A. Use Lower Dose or Withdraw

B. Potassium Salts

C. Lidocaine and Phenytoin

D. Propranolol

E. Steroid-Binding Resins (Cholestyramine)

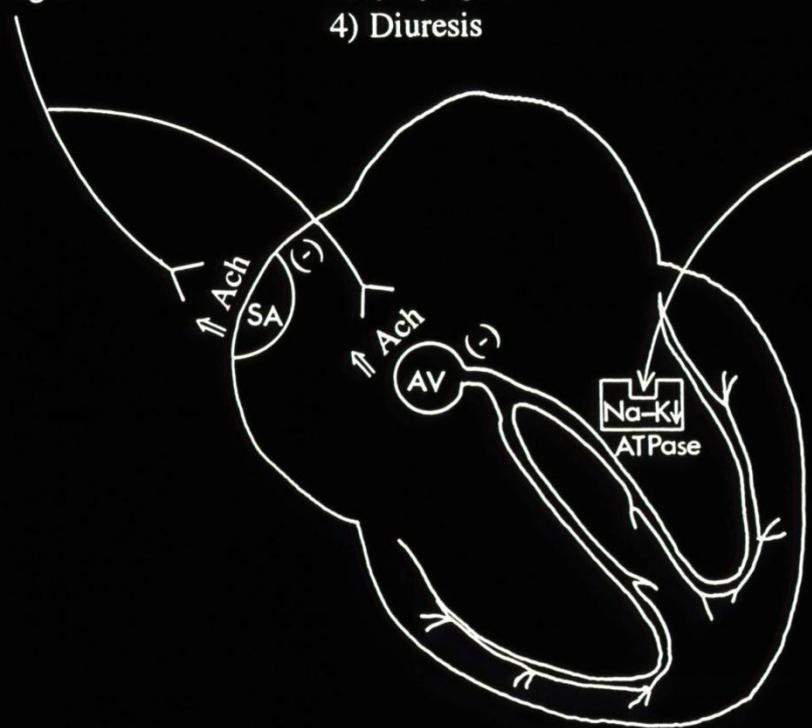
F. Specific Antibodies

G. D.C. Countershock

### Digitalis - Hemodynamic Benefits

- 1)  $\uparrow$  Vagal Tone -  $\downarrow$  HR
  - a)  $\uparrow$  baroreceptor sensitivity
  - b)  $\uparrow$  Ach release - PS nerves
  - c)  $\uparrow$  M receptor sensitivity
- 2)  $\downarrow$  Na-K ATPase -  $\uparrow$  Contractility
- 3)  $\downarrow$  Sympathetic Tone - V dilation
- 4) Diuresis

Digitalis  
 $\downarrow$   
(+) Vagus



Digitalis -  $\uparrow$  (therapeutic)  
1) (+) Inotropic

## C. Electrophysiological Effects of Digitalis

1. Automaticity - ↑
2. Effective Refractory Period

	<u>Vagal Stimulation</u>	<u>Direct</u>	<u>Combined</u>
(A) Atrial Muscle	↓	↑	↓
(B) A-V Node	↑	↑	↑ ↑
(C) Purkinje Fiber	—	↓	↓
3. Conduction Velocity			
(A) A-V Node	↓	↓	↓ ↓

## Digitalis - Electrophysiologic Effects

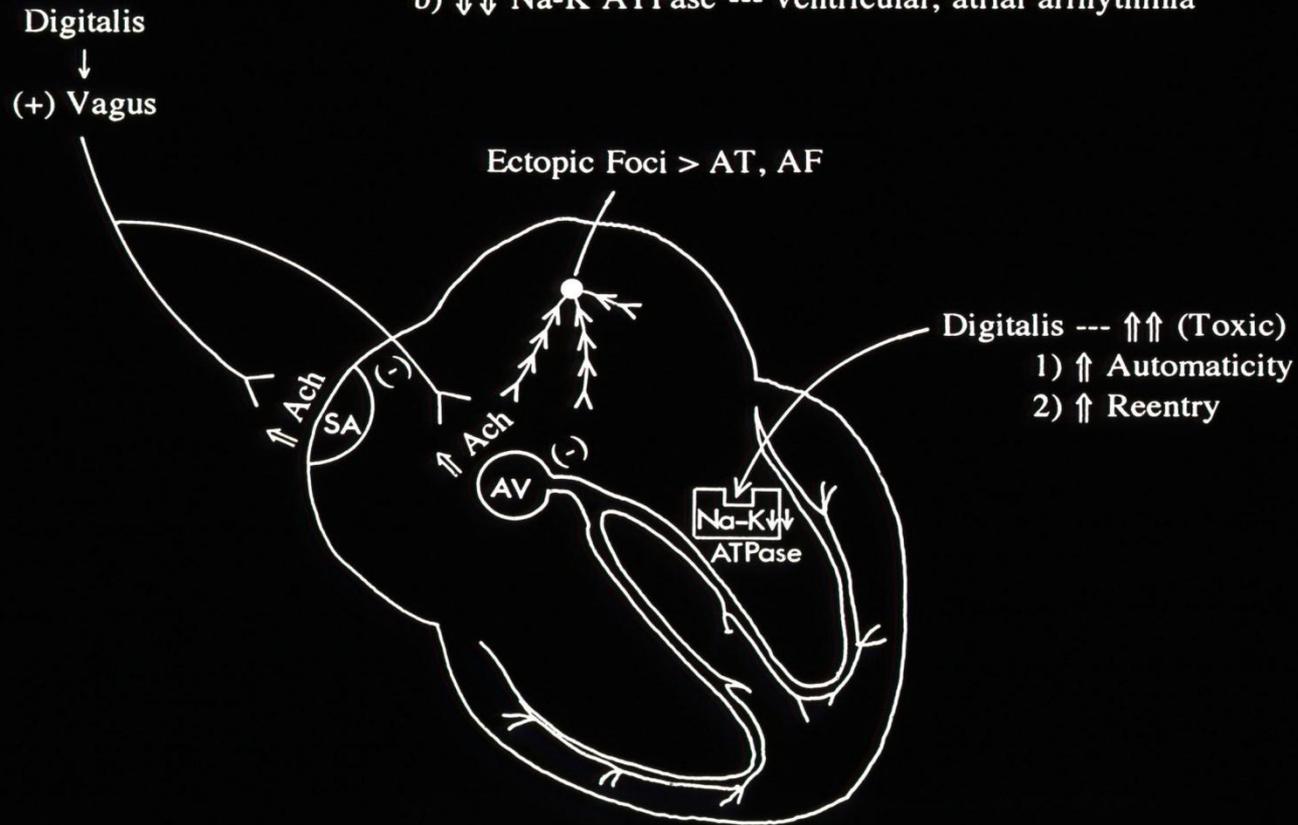
### 1) Therapeutic doses

a)  $\uparrow$  Vagal Tone ---  $\downarrow$  A-V conduction

### 2) Toxic doses

a)  $\uparrow\uparrow$  Vagal Tone --- A-V block

b)  $\downarrow\downarrow$  Na-K ATPase --- ventricular, atrial arrhythmia



# DIGOXIN EFFECT ON CHF PROGRESSION

## % WORSENING OF CHF

DIGOXIN: 0.125 - 0.5 mg /d

(0.7 - 2.0 ng/ml)

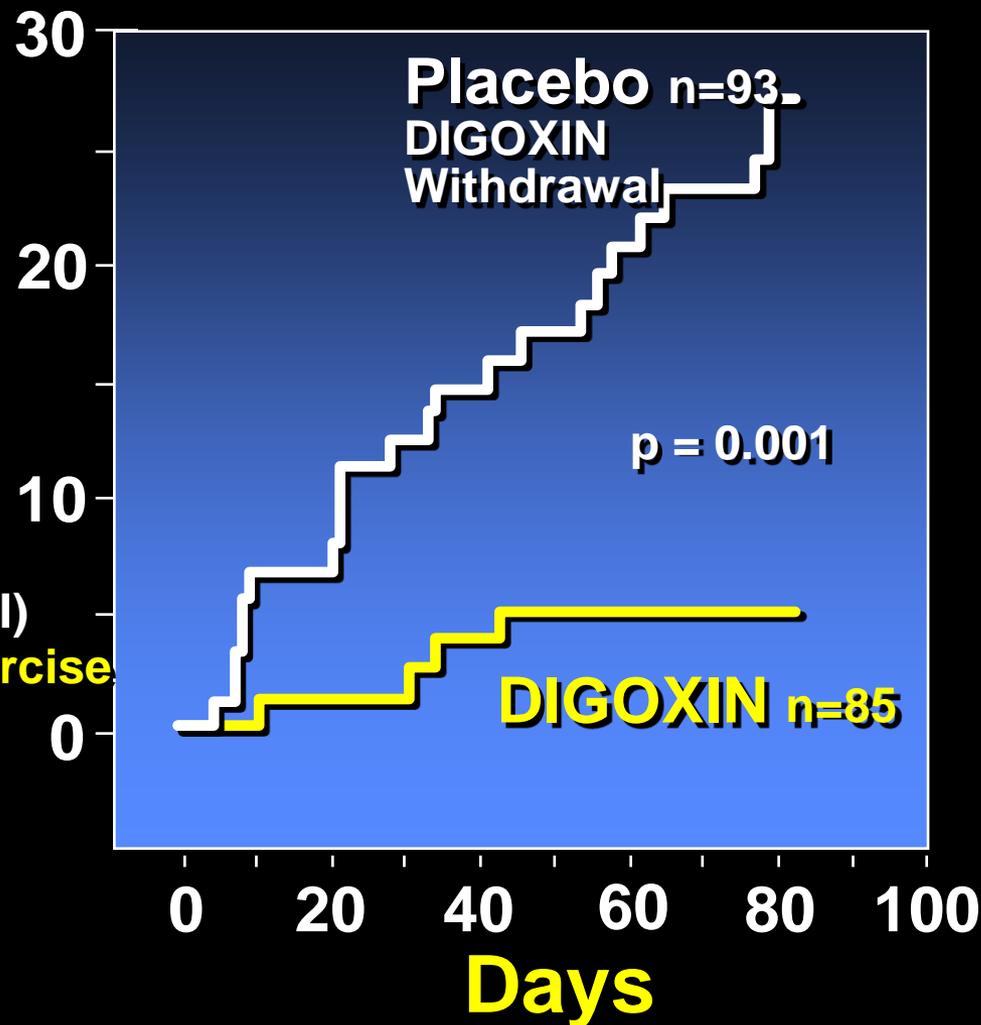
EF < 35%

Class I-III (digoxin+diuretic+ACEI)

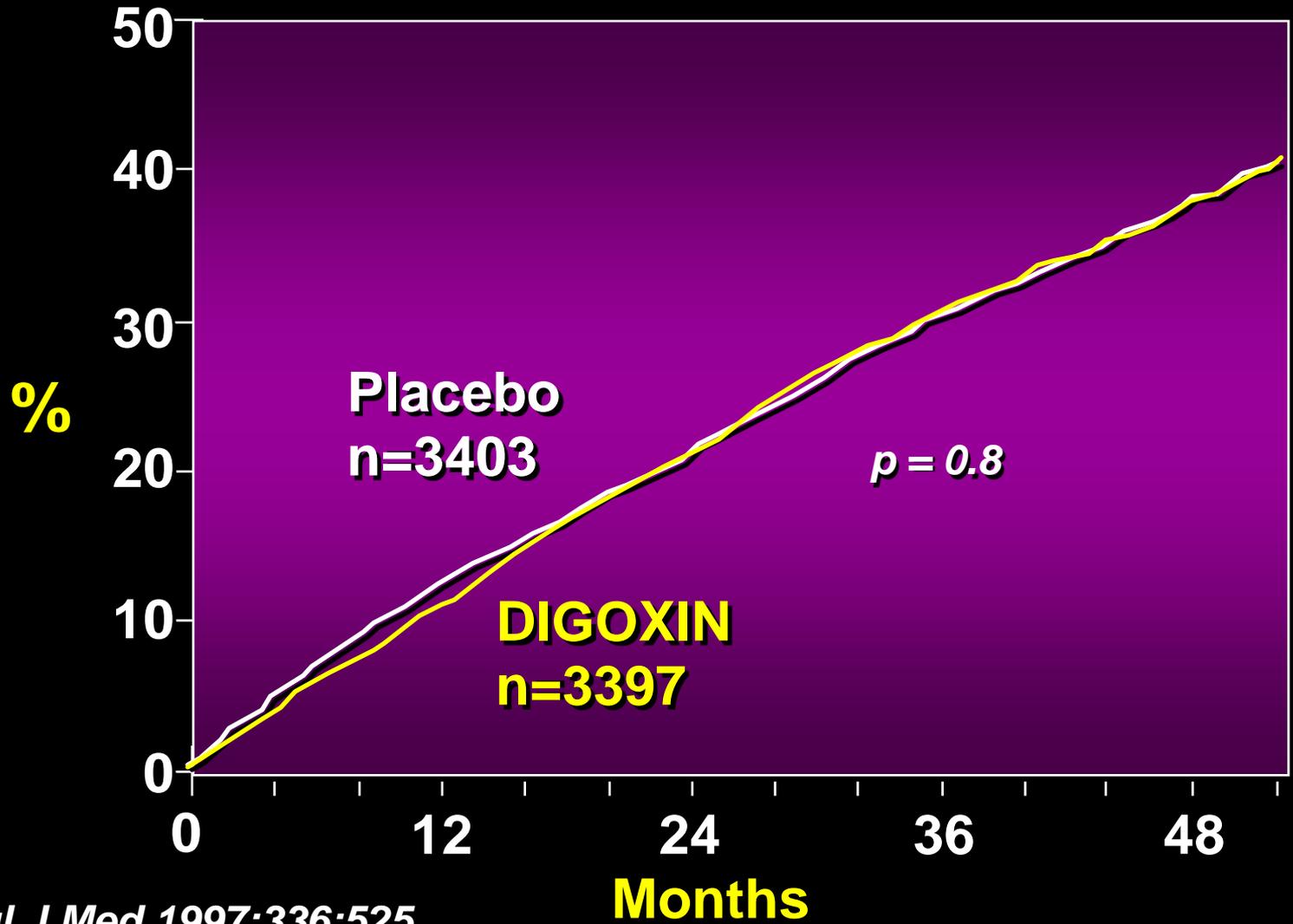
Also significantly decreased exercise  
time and LVEF.

**RADIANCE**

*N Engl J Med 1993;329:1*



# OVERALL MORTALITY

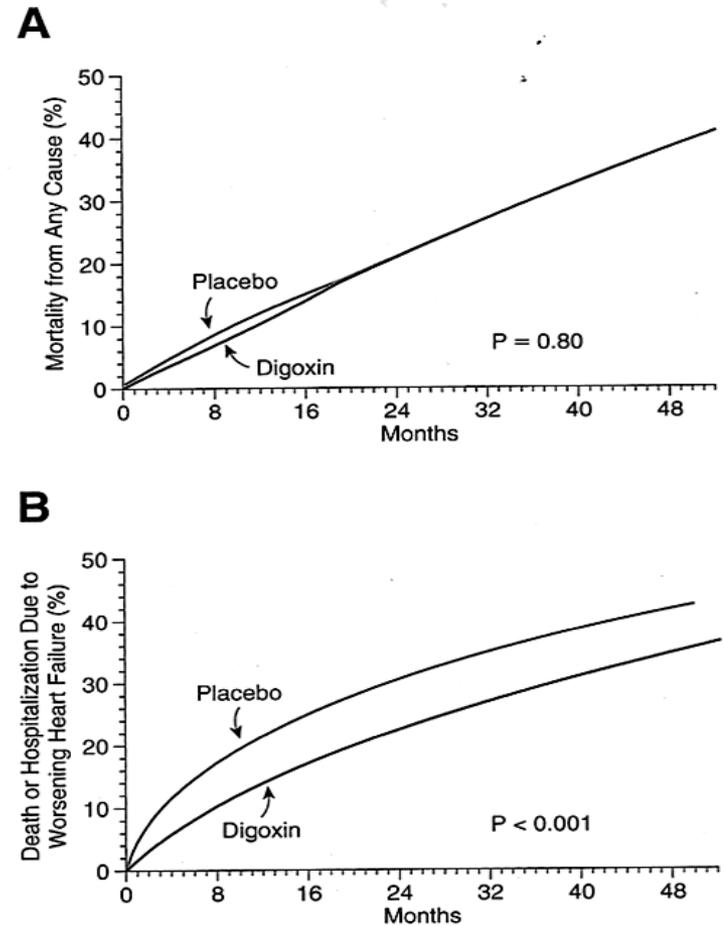


**DIG**

*N Engl J Med 1997;336:525*

**Months**

# OVERALL MORTALITY AND RISK OF HOSPITALIZATION FOR HEART FAILURE



**Figure 34-9.** Effect of digoxin on survival and hospitalization for heart failure in the Digoxin Investigators Group (DIG) trial.

In the DIG trial, 6800 patients with New York Heart Association class II to III symptoms of heart failure and a left ventricular ejection fraction  $<0.45$  were randomized to digoxin or placebo in addition to standard therapy including ACE inhibitors. There was no difference in mortality between the treatment groups (*Panel A*). However, fewer patients in the digoxin group were hospitalized due to worsening heart failure (*Panel B*). (Adapted from the Digoxin Investigation Group, 1997, with permission.)

# Approccio terapeutico

## Farmacologico

- Insufficienza cronica
  - ACE inibitori
  - Beta bloccanti
  - Antagonisti AT1
  - Antagonisti aldosterone
  - digitalici
  - diuretici
- Insufficienza acuta
  - diuretici
  - Inibitori fosfodiesterasi
  - vasodilatori

## Non-farmacologico

- Ridurre il lavoro cardiaco
- Riposo
- Perdita di peso
- Dieta con scarso apporto di Na<sup>+</sup>

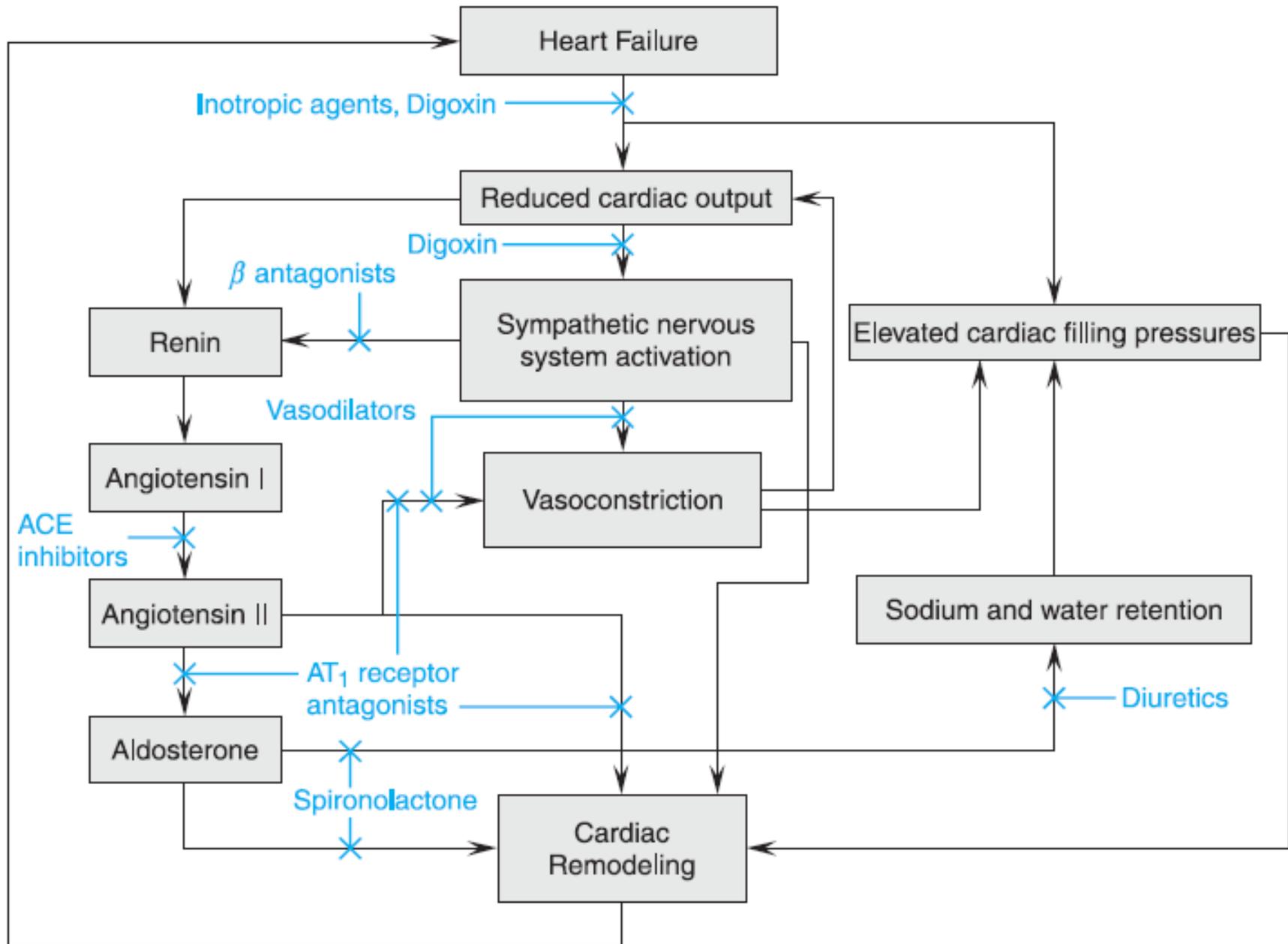
Nel muscolo scheletrico durante la contrazione la maggiore  $[Ca]$  deriva dal reticolo sarcoplasmatico

Nella muscolatura liscia vascolare il ruolo predominante è svolto dall'afflusso di Ca attraverso la membrana

Nel muscolo cardiaco il Ca che entra dalla membrana è il *trigger* per la liberazione del Ca sarcoplasmatico dal quale dipende l'ampiezza della contrazione

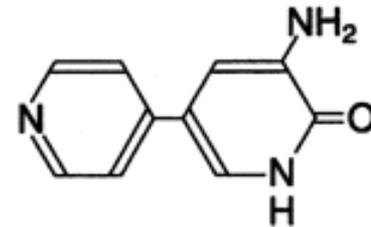
***Sia i farmaci che influenzano i canali del Ca sia quelli che influenzano la quantità di Ca depositata nel reticolo sono in grado di influenzare la forza di contrazione***

# Approccio terapeutico

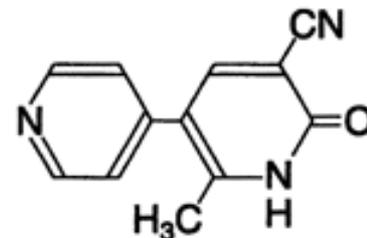


# Inibitori delle fosfodiesterasi (PDE III)

- Nello scompenso acuto
- Effetti inotropi positivi
- Aumentano la velocità di rilassamento della muscolatura cardiaca
- Vasodilatazione, diminuzione delle resistenze periferiche e precarico



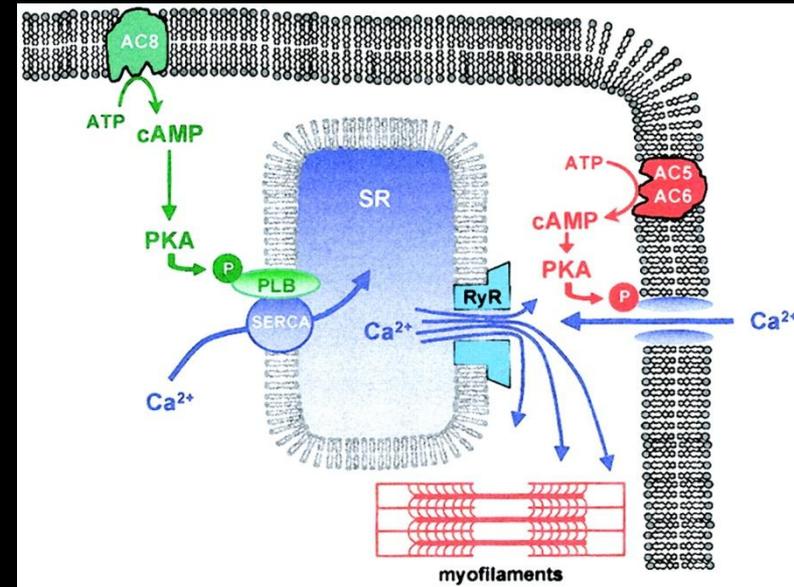
amrinone



milrinone

# Meccanismo d'azione

- Inibitori della fosfodiesterasi tipo III
- aumento [cAMP]
- Aumento fosforilazione PKA dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$  nel muscolo cardiaco
- Aumenta contrazione del muscolo cardiaco
- Rilassamento muscolatura liscia vascolare



# Uso terapeutico

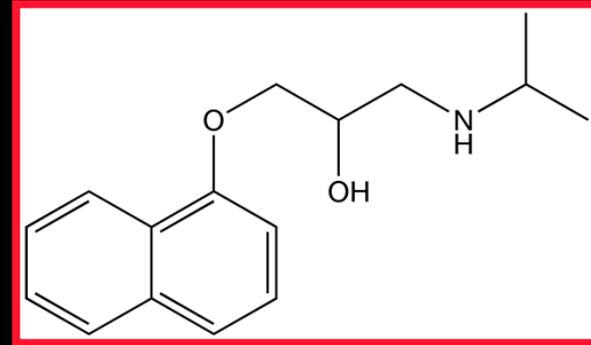
- **IV**
- **milrinone è ~10 volte più potente di amrinone**
- **T 1/2 = 2.5 h per amrinone e 30-60 min per milrinone**
- **efficaci in pazienti in terapia con Beta-bloccanti**
- **Non ferma la progressione della malattia e non aumenta la durata di vita**
- **Prescritto in caso di mancata risposta alle altre terapie**

# Effetti collaterali

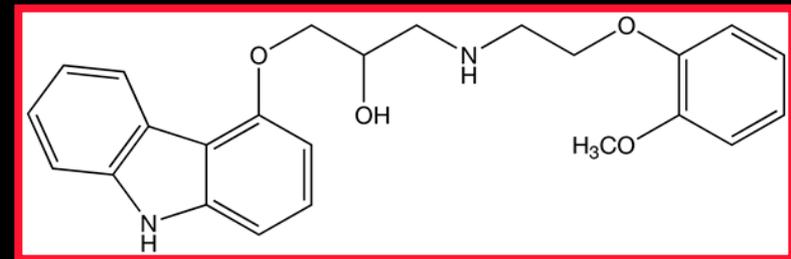
- **morte improvvisa secondaria ad aritmia ventricolare**
- **ipotensione**
- **trombocitopenia**
- **Trattamenti a lungo termine sono stati associati a aumento degli effetti collaterali e casi di morte**
- **Attualmente prescritti solo per il trattamento dello scompenso acuto nei pazienti non responsivi a diuretici o digossina**

# ANTAGONISTI DEI RECETTORI $\beta$ -ADRENERGICI

- Terapia standard per il trattamento di CHF
- Riducono la morte improvvisa causata dagli altri farmaci
- Economici
- Propranololo: prototipo
- Carvedilolo: effetti combinati (alfa1 antagonista)
- metoprololo e bisoprololo



Propranolol



Carvedilol

# Meccanismo d'azione

- **Antagonismo recettori  $\beta$  sui miociti cardiaci**
- **Contrastano l'attivazione simpatica indotta da CHF**
- **Prevengono lo sviluppo di aritmie**
- **Riducono il rimodellamento cardiaco**
- **Prevengono il rilascio di renina**

# Uso

- 👁 **somministrazione orale**
- 👁 **Spesso usati in terapia multipla con**
  - 👁 **ACE inibitori**
  - 👁 **Digossina**

# Effetti collaterali

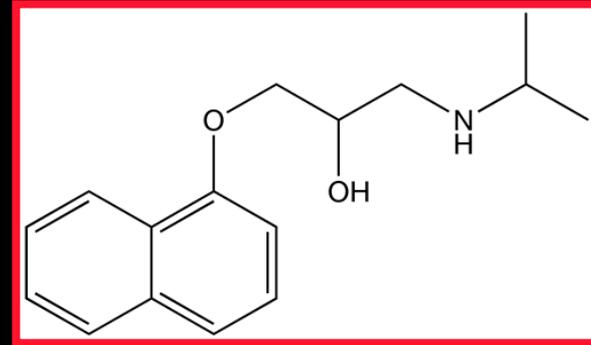
- 👁 **Scompenso cardiaco**
- 👁 **bradicardia**
- 👁 **ipoglicemia**
- 👁 **Estremità fredde**
- 👁 **Ritenzione di liquidi**
- 👁 **fatica**

# SIMPATICOMIMETICI DIRETTI

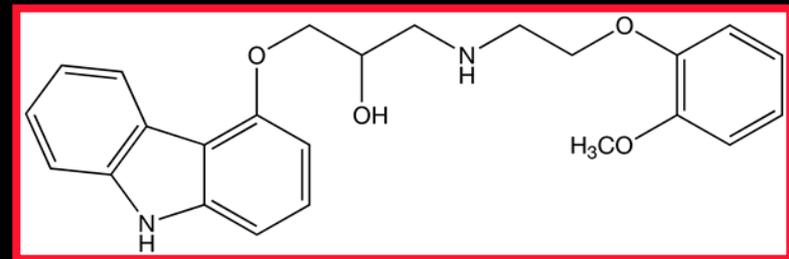
- **Effetto inotropo positivo immediato**

- **obiettivo: aumentare l'output cardiaco senza interferire con le resistenze periferiche**

- **Usate nel trattamento dell'insufficienza acuta grave**



**Dopamina**



**Dobutamina**

# Meccanismo d'azione

- 👁 **Norepinefrina/epinefrina: aumentano CO, aumentano TPR**
- 👁 **Dopamina:**
  - 👁 **Attiva i recettori D2 presinaptici, inibendo il release di NE dai nervi simpatici, azione vasodilatante**
  - 👁 **Attiva i recettori  $\beta$ 1-adrenergici cardiaci incrementando l'output cardiaco**
  - 👁 **Effetto diretto natriuretico**
- 👁 **Dobutamina:**
  - 👁 **Racemo, stimola i recettori  $\beta$ 1 e  $\beta$ 2, il (-) è agonista  $\alpha$ 1**
  - 👁 **Vasodilatazione periferica**

# Uso terapeutico

- Somministrata ev, t1/2 molto breve

## *Dopamina*

- Usata nello shock cardiogeno traumatico o ipovolemico (disidratazione o intossicazioni da vasodilatatori)
- Con la furosemide in pazienti diuretico-resistenti

## *Dobutamina*

- In pazienti con output basso e alta pressione ventricolare telediastolica
- Non si usa nei pazienti ipotesesi

# Effetti collaterali

- ① **irrequietezza**
- ① **tremore**
- ① **cefalea**
- ① **tachicardia (ischemia, > con dopamina)**
- ① **aritmie**
- ① **terapia pregressa con  $\beta$ -bloccanti può ritardare risposta**
- ① **possono indurre abitudine**

# ACE INIBITORI ANTAGONISTI DEL RECETTORE AT1

- **Obiettivo: ridurre pre e post carico, ridurre lavoro cardiaco**
- **Usati nel trattamento dell' insufficienza cardiaca cronica**

# ACE INIBITORI ANTAGONISTI DEL RECETTORE AT1

● Attivi per os

*ACE inibitori*

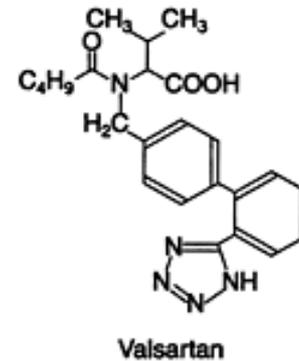
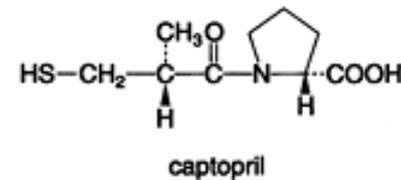
● Captopril

● Enalapril

*AT1 antagonisti*

● Losartan

● Valsartan



# Meccanismo d'azione

## ACE inibitori

- inibiscono angiotensin converting enzyme (ACE)
- prevengono la conversione di AT1 a AT2

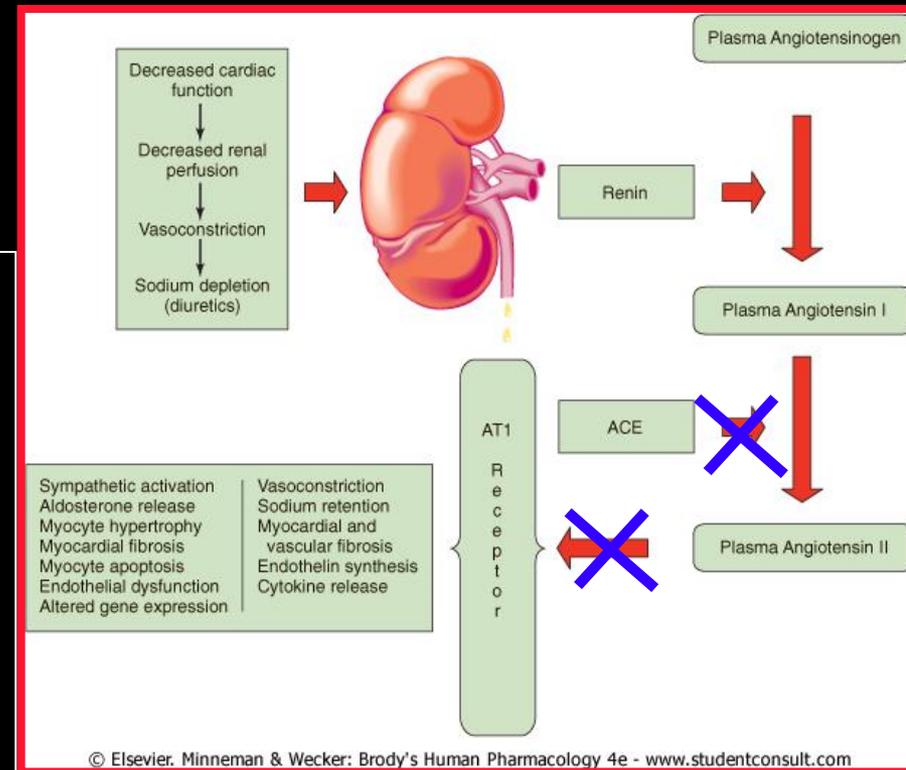
## AT1 receptor antagonists

- Inibiscono selettivamente il recettore AT1

- diminuiscono pre- e post-carico

- rallentano il rimodellamento cardiaco

- diminuiscono gli effetti del sistema nervoso simpatico



# Uso terapeutico

- **Farmaci di scelta nell'insufficienza**
- **Aumentano la sopravvivenza nel trattamento cronico**

## **ACEi**

- **Rallentano la progressione della disfunzione del ventricolo sinistro**

## **Antagonisti AT1**

- **Più efficaci di ACEi**
- **I recettori T2 funzionali permettono di mantenere gli effetti vasodilanti e antiproliferativi**
- **Le due categorie possono essere usate insieme con effetti sinergici**

# Effetti collaterali

- 👁 **ACE inibitori**

- 👁 **tosse**

- 👁 **angioedema**

- 👁 **ipotensione**

- 👁 **iperkalemia**

- 👁 **ACEi and ATI antagonisti sono teratogeni**

# VASODILATATORI

## Obiettivi:

- Ridurre le resistenze senza alterare la pressione sanguigna
- Ridurre precarico
- Ridurre postcarico
- Migliorare sintomi
- Aumentare la tolleranza all'esercizio

# Farmaci usati

## 👁 NO Donors

### 👁 Nitroglicerina

👁 ischemia o insufficienza acuta

👁 attiva per os

👁 ev per indurre vasodilatazione periferica

👁 rapidità d'effetto

### 👁 Isosorbide dinitrato/idralazina

👁 somministrazione cronica

👁 ev

# Farmaci usati

## 👁 Nesiritide

- 👁 brain-natriuretic peptide (BNP) recombinant
- 👁 BNP è secreto dai miociti ventricolari in risposta allo stiramento
- 👁 vasodilatatore: incrementa cGMP in SMCs
  - 👁 diminuisce afterload/preload
- 👁 Inibisce il rimodellamento
- 👁 Inibisce la secrezione di aldosterone
- 👁 somministrata EV nello scompenso acuto ( )
- 👁 **effetti negativi: ipotensione e insufficienza renale**

# Farmaci usati

- I peptidi natriuretici vengono degradati da endopeptidasi neutre (NEP)

Un nuovo approccio è l'uso di:

## INIBITORI DELLE VASOPEPTIDASI

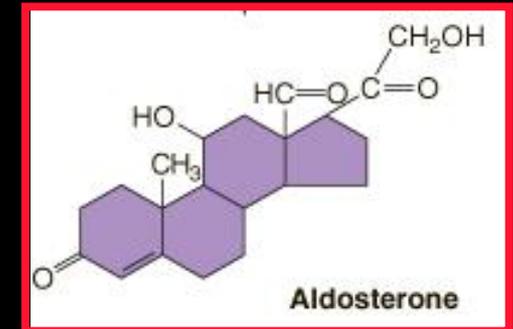
- Inibiscono ACE
- Inibiscono NEP
- "Omapatrilat" sembra confrontabile con ACEi

# Diuretici

- Usati nella CHF, riducono il volume dei liquidi extracellulari
- In pazienti con insufficienza acuta e eccesso di liquidi
- Infusione ev induce diuresi immediata e miglioramento generale
- Sovradosaggio può indurre eccessiva riduzione del precarico
- Tiazidici e diuretici dell'ansa, usati in politerapia

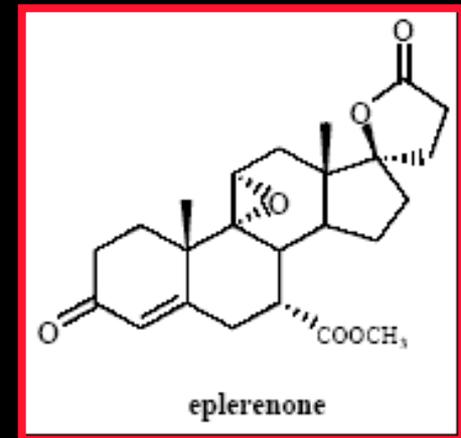
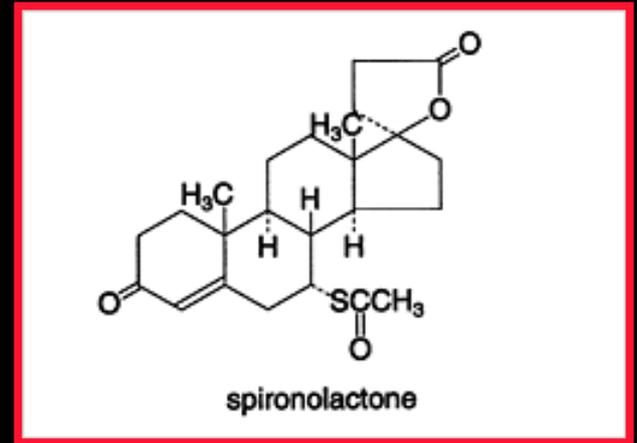
# ANTAGONISTI DELL' ALDOSTERONE

- Elevati livelli di AngII inducono la produzione di aldosterone nella corteccia surrenalica (~20X)
- aldosterone stimola i recettori per i mineralcorticoidi nelle cellule epiteliali renali
- aldosterone promuove
  - Ritensione di  $\text{Na}^+$  e perdita di  $\text{Mg}^{2+}$  and  $\text{K}^+$  loss
  - Attivazione simpatica
  - Inibizione parasimpatico
  - Fibrosi miocardica e vascolare



# Uso terapeutico

- *Obiettivo: inibire gli effetti negativi dell'aldosterone nella CHF*
- **antagonisti**
  - **spironolactone**
  - **eplerenone**
- *Riducono la mortalità in pazienti con insufficienza da moderata a grave*
- *Usati solo in pazienti con normali livelli di K<sup>+</sup> e funzionalità renale non compromessa*
- *Usati con diuretici risparmiatori di potassio*

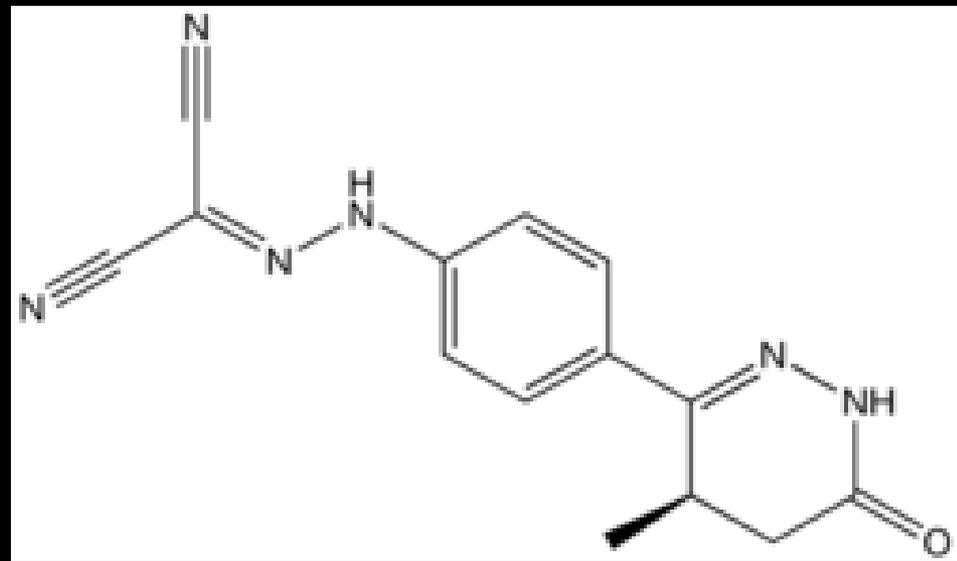


# Effetti collaterali

- iperkalemia
- agranulocitosi
- epatotossicità
- Insufficienza renale
- Spironolactone: ginecomastia, disfunzioni sessuali
- Eplerenone: aritmia, ischemia/infarto



# Levosimendan



## Two main mechanisms of action:

- $\text{Ca}^{++}$  sensitization of the contractile proteins responsible for a positive inotropic action
- smooth muscle  $\text{K}^+$  channel opening responsible for peripheral vasodilation.

*Some data suggest levosimendan may also have a phosphodiesterase inhibition*

# Levosimendan

Levosimendan has a potent acetylated metabolite that is also a  $\text{Ca}^{++}$ -concentration dependent  $\text{Ca}^{++}$  sensitizer.

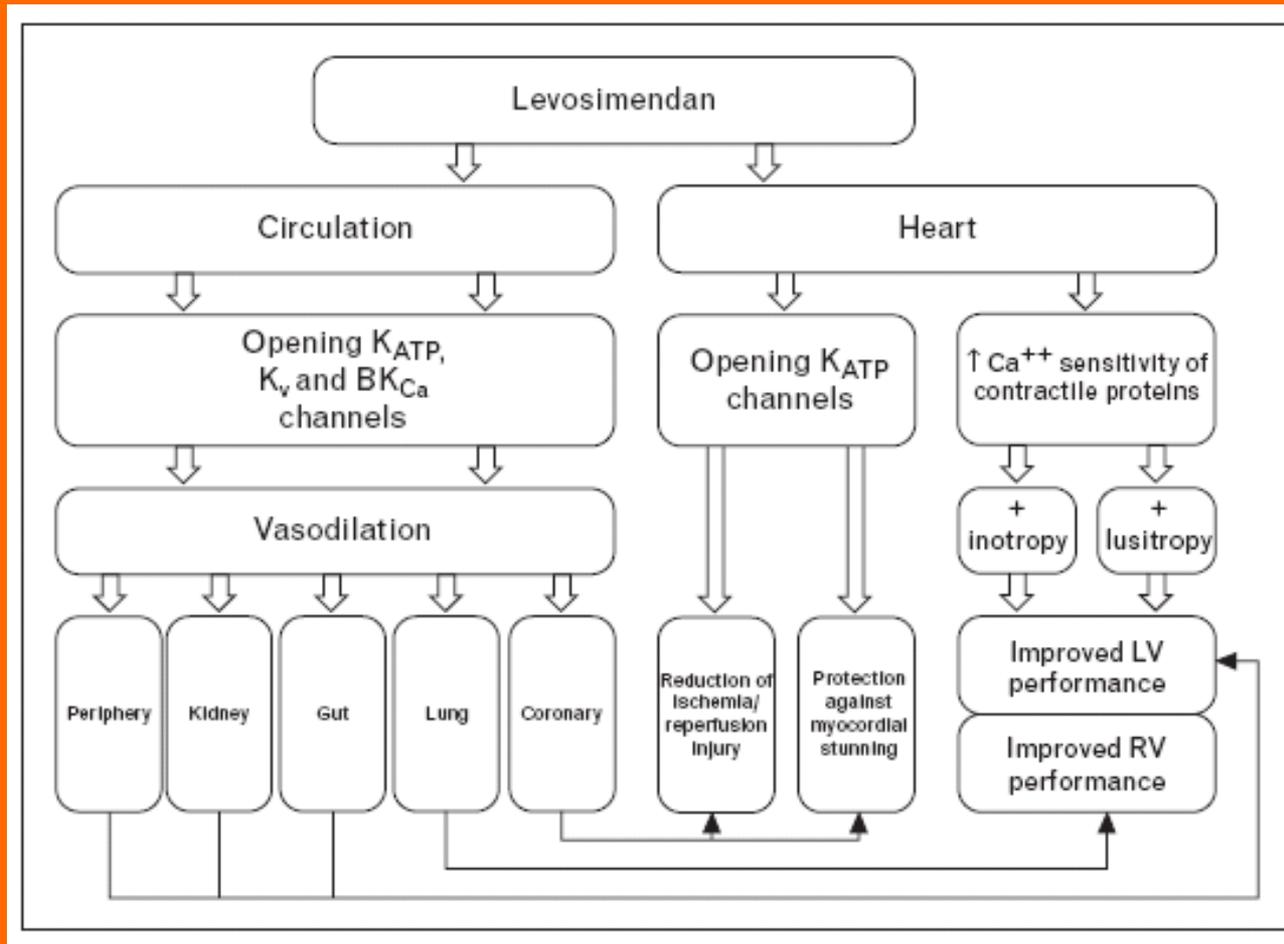
Its half-life is 80 h, which probably explains the prolonged haemodynamic effects of a 24 h levosimendan infusion.

- Levosimendan is indicated in patients with symptomatic low cardiac output heart failure secondary to cardiac systolic dysfunction without severe hypotension

# Levosimendan

- infusion in patients with acutely decompensated heart failure:
- increase in the cardiac output and stroke volume
- decline in the pulmonary wedge pressure, systemic vascular resistance, and pulmonary vascular resistance
- slight increase in the heart rate
- decrease in the blood pressure.
- An improvement in symptoms of dyspnoea and fatigue and a favourable outcome has been shown in randomized trials comparing levosimendan with dobutamine. Differently from dobutamine, the haemodynamic response to levosimendan is maintained, or even of greater magnitude, in the patients on concomitant  $\beta$ -blocker therapy.

# Mechanism of action of levosimendan on cardiovascular functions

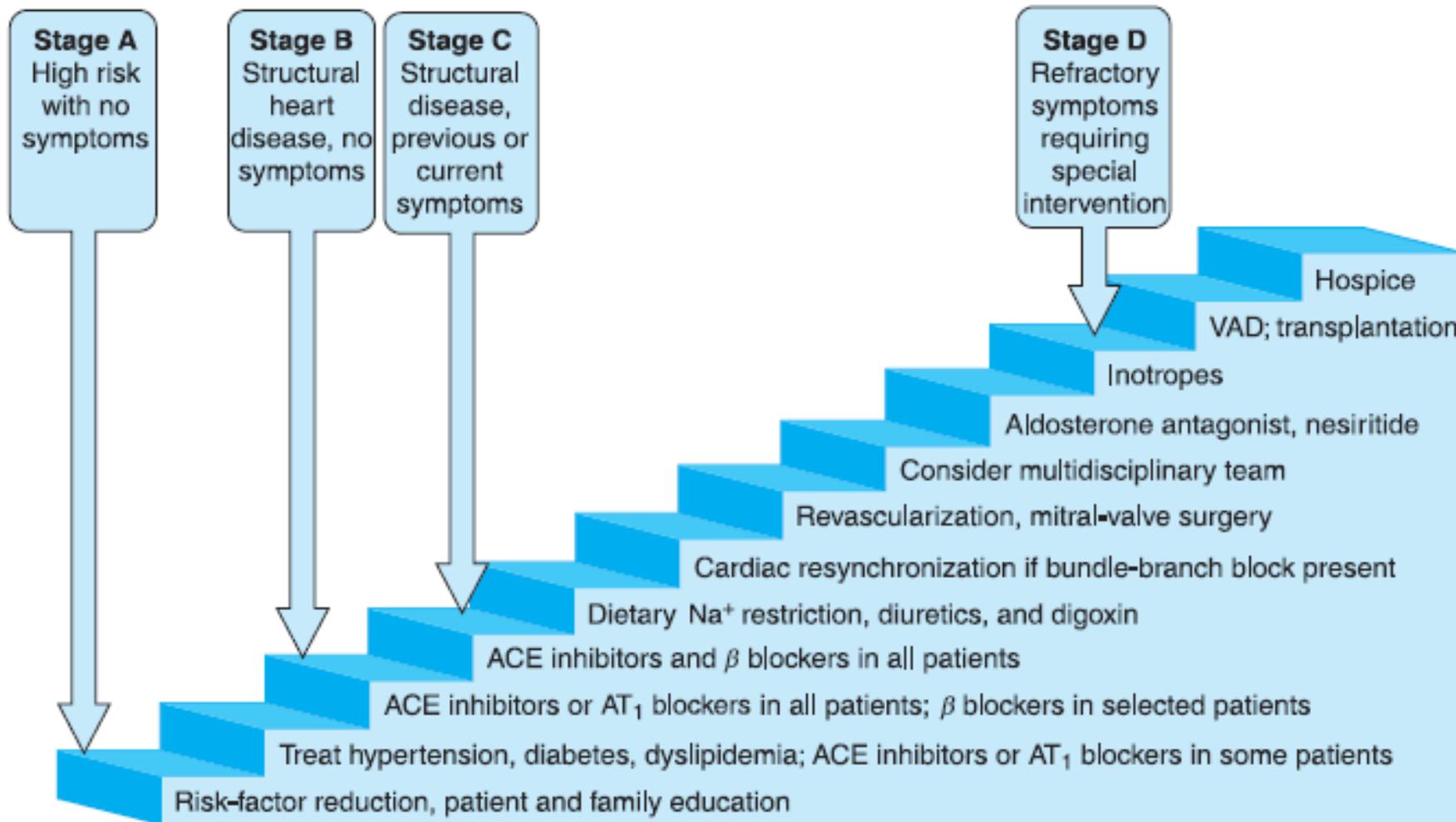


# Levosimendan

- Tachycardia and hypotension are described with high-dose levosimendan infusion and it is not currently recommended in patients with a systolic blood pressure <85 mmHg.<sup>1</sup> Levosimendan has not been associated with an increased frequency of malignant arrhythmias in comparative trials with either placebo, or dobutamine. Reductions in the haematocrit, haemoglobin, and plasma potassium, likely secondary to vasodilation and secondary neurohumoral activation, have been described and seem to be dose-dependent.

# Mechanism of action of levosimendan on cardiovascular functions

- BKCa channels, large conductance calciumactivated potassium channels; KATP channels, adenosine trisphosphate-sensitive potassium channels; KV channels, voltagegated potassium channels; LV, left ventricle; RV, right ventricle.



# Approccio terapeutico

## Farmacologico

- Insufficienza cronica
  - ACE inibitori
  - Beta bloccanti
  - Antagonisti AT1
  - Antagonisti aldosterone
  - digitalici
  - diuretici
- Insufficienza acuta
  - diuretici
  - Inibitori fosfodiesterasi
  - vasodilatori

## Non-farmacologico

- Ridurre il lavoro cardiaco
- Riposo
- Perdita di peso
- Dieta con scarso apporto di Na<sup>+</sup>



# Prototype drugs to know for treatment of heart failure

- Inotropes – digoxin, inamrinone, dobutamine, dopamine
- Diuretics - hydrochlorothiazide, furosemide, amiloride, spironolactone
- ACE inhibitors – captopril, enalapril, lisinopril
- All receptor blockers - valsartan, losartan
- Sympatholytics – propranolol, carvedilol
- Vasodilators – glyceryl trinitrate, hydralazine, sodium nitroprusside

# *Medical Treatment of Heart Failure*

- Diuretics(Thiazides,Loop Diuretics)
- Digitalis(EF<30%,Left Heart Failure with Congestion,AF)
- ACE Inhibition or AT<sub>1</sub> Receptor Antagonists
- Beta Blockers(Carvedilol, Metoprolol, Bisoprolol)
- Spironolactone

$$\downarrow \text{CE} = \frac{\text{CW} \cdot \uparrow \rightarrow}{\text{MVO}_2 \uparrow}$$

$$\uparrow \text{CE} = \frac{\text{CW} \uparrow}{\text{MVO}_2 \downarrow}$$