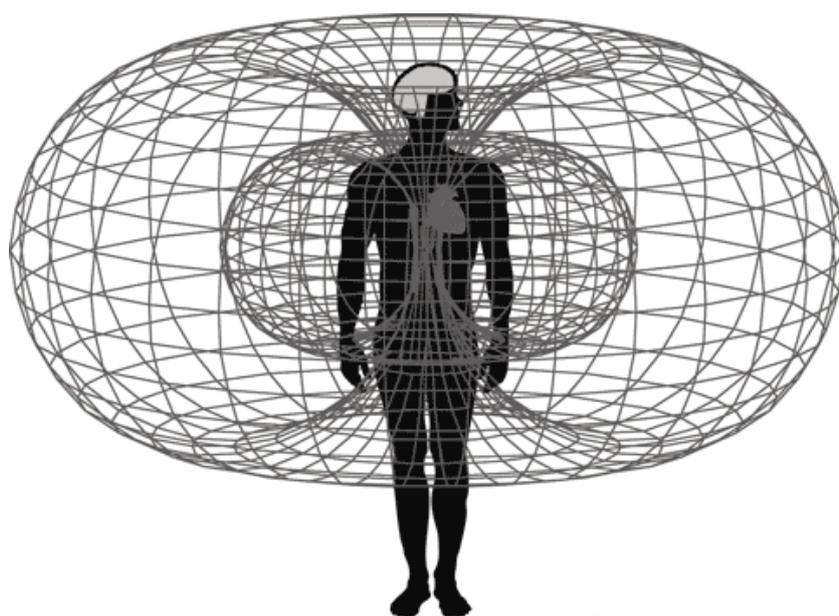


FRANCESCO DARIO LABATE



TRATTATO

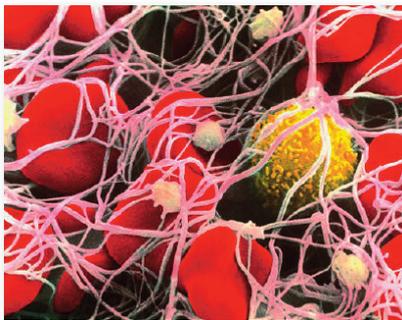
TERAPIA DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA
CON NITRODERIVATI TRANSDERMICI
I BETA-BLOCCANTI INUTILI NONCHÉ DANNOSI

Edizioni LabMed



48 anni fa, precisamente nel 1962, il Prof. James Black propose il pronetalolo come farmaco per il trattamento dell'angina pectoris. A questa data si può far risalire l'uso terapeutico del B-bloccante nella terapia della Cardiopatia Ischemica.

Da allora, ed in special modo negli ultimi trent'anni i B-bloccanti sempre più specifici per il muscolo cardiaco, hanno svolto un ruolo centrale nella strategia terapeutica della cardiopatia ischemica, usati in monoterapia o in associazione al calcio-antagonisti oppure ai nitro-derivati. Scopo di questo studio è quello di dimostrare, partendo dalle modificazioni fisio-patologiche del cuore ischemico, la relativa efficacia di questa classe di farmaci, i

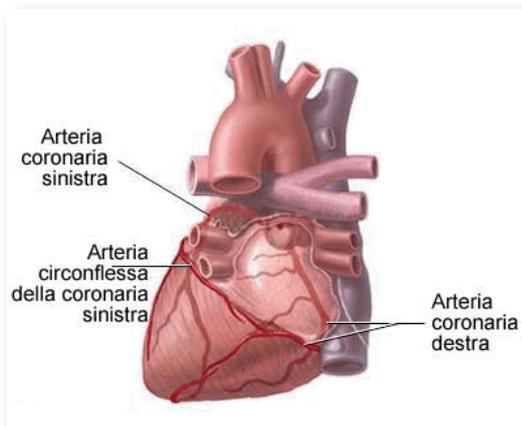


B-bloccanti, se opportunamente confrontati con l'associazione terapeutica di calcio-antagonisti e nitro-derivati.

Se viene interrotto il flusso arterioso coronarico ad una porzione di cuore, le regioni divenute ischemiche perdono rapidamente la loro capacità di contrazione. Nell'ordine, avviene prima un accorciamento della stole cardiaca e poi una perdita di



contrattilità, infine, la porzione ischemica del ventricolo, protrude all'esterno durante la sistole perché la tensione generata non è in grado di superare la pressione intraventricolare generata dal miocardio normalmente perfuso.



Il fenomeno sopra descritto è attribuibile a meccanismi di auto protezione del miocardio: le regioni ischemiche del cuore si proteggono riducendo il loro contributo all'azione di pompa del cuore stesso. La rapida dimi-

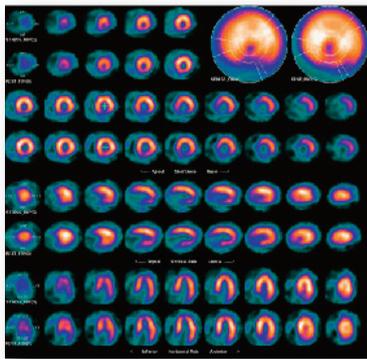
nuzione della contrattilità miocardica che si instaura dopo l'occlusione arteriosa coronarica, è dovuta alla mancanza di substrati normalmente forniti dalla circolazione coronarica ed all'accumulo di metaboliti prodotti dalla glicolisi anaerobica. Il substrato la cui mancanza viene più rapidamente avvertita del miocardio ischemico è certamente l'ossigeno. Entro un minuto dopo, l'interruzione dell'apporto di sangue al cuore, la tensione intramiocardica di ossigeno scende a livelli estremamente bassi.

Questo stato di anossia miocardica si manifesta perché il cuore non ha virtualmente alcun deposito di ossigeno.



La riprova che l'ossigeno è il substrato critico la cui mancanza può determinare lo scompenso iniziale del cuore ischemico ci è fornita dalla osservazione che l'anossia, come l'ischemia, produce una rapida diminuzione della funzione contrattile cardiaca.

L'ipossia determina la cessazione della produzione aereo-



bica di ATP, le cui concentrazioni tessutali si riducono, ciò provoca una transitoria accelerazione della glicolisi anaerobica, che comporta l'accumulo di sc. lattico e ioni idrogeno nel miocardio ischemico.

Sia l'acidosi cellulare che le modificazioni nei processi regolatori ATP-dipendenti possono partecipare alla sequenza di tappe che in ultima analisi portano alla perdita della contrattilità.

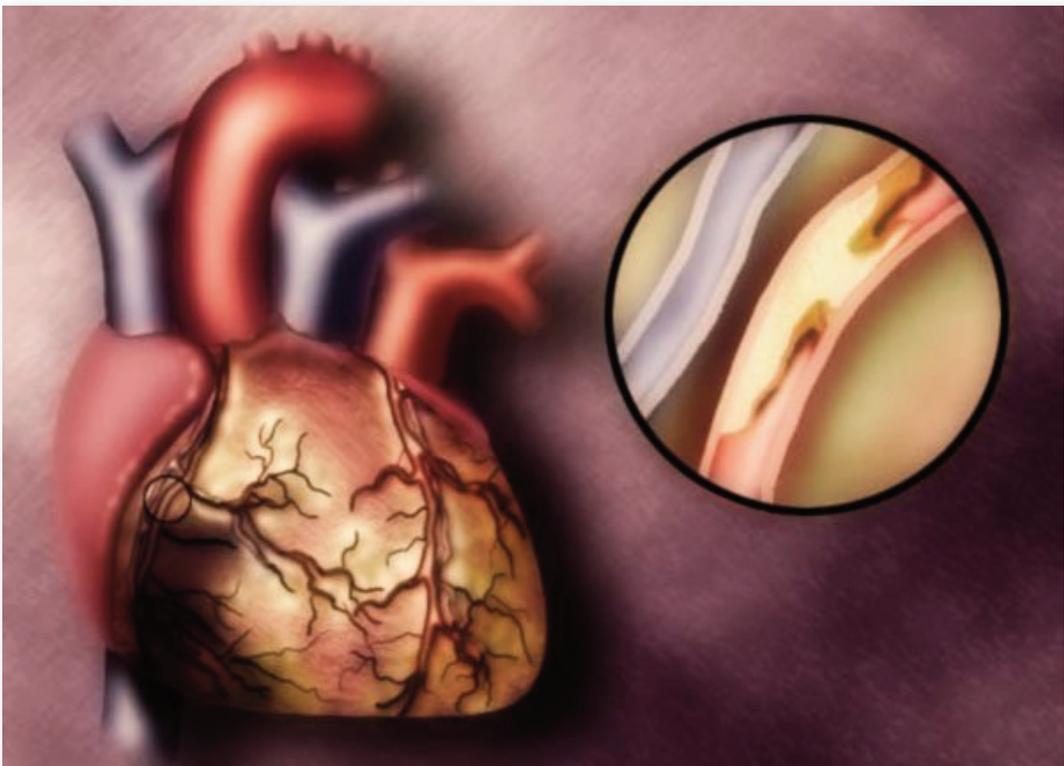
Il controllo fisico della contrattilità miocardica è effettuato principalmente dalla modificazione nella quantità di calcio resa disponibile e legata alle proteine contrattili del cuore. La causa dell'ipocinesia miocardica nel cuore ischemico possono perciò coinvolgere ogni meccanismo che riduca la quantità di calcio rilasciata durante l'accoppiamento



eccitazione-contrazione o impedisca al calcio il legame alla troponina, il recettore per il calcio delle proteine contrattili. La prolungata ischemia miocardica induce in ultima analisi l'impossibilità del potenziale d'azione di propagarsi; la precoce e rapida riduzione della contrattilità nel cuore ischemico è associata ad un abbreviazione del potenziale d'azione provocata dall'accorciamento del plateau. (Fase 2). L'accorciamento del plateau del potenziale d'azione indica che l'ischemia modifica significativamente i processi ionici responsabili della .lenta corrente di ingresso che è in gran parte responsabile di questa fase del potenziale d'azione. Poiché questa lenta corrente di ingresso è portata in gran parte dal calcio, minime modificazioni del plateau possono avere effetti importanti sulla contrattilità. Probabilmente ciò avviene perché in condizioni di anossia vi è rapido accumulo di lattato (glicolisi-anaerobica) che influenza i canali lenti; allo stesso modo agiscono le variazioni nella concentrazione di ATP e ADP. Nei pazienti con scompenso cardiaco (qualunque sia la noxa etiologica) si può dimostrare un'accresciuta stimolazione simpatica per mezzo dell'aumento dei livelli delle catecolamine nel sangue e nelle urine.



È stato possibile, dimostrare altresì la deflezione di nora-drenalina nei tessuti cardiaci in particolare nelle appendici atriali mediante asportazione chirurgica sperimentale. Sarnoff (1954) e Braunwald (1970), oltre ad altri ricercatori, hanno dimostrato l'importanza del sistema nervoso simpatico nel migliorare la contrattilità nello scompenso cardiaco ed hanno notato il suo affaticamento nello stesso. In definitiva, uno dei più importanti meccanismi di adattamento all'insufficienza cardiaca è l'aumento riflesso della stimolazione simpatica del cuore e della maggior parte delle arterie e delle vene.





In linea generale, l'aumento dell'attività simpatica associata all'incremento della concentrazione plasmatica di noradrenalina e di angiotensina II induce una vasocostrizione arteriosa generalizzata e un aumento del tono venoso. L'aumento dalla stimolazione simpatica adrenergica del cuore si associa ad una inibizione dell'attività cardiaca parasimpatica. Un aumento improvviso dalla stimolazione cardiaca adrenergica solitamente induce localmente la liberazione di noradrenalina, producendo così una stimolazione beta con conseguente aumento della frequenza cardiaca della contrattilità miocardica.

La noradrenalina aumenta inoltre la rapidità del rilascio ventricolare, che apporta un ulteriore contributo al riempimento ventricolare.

In aggiunta, l'aumento generalizzato dell'attività simpatica e il rilascio di noradrenalina da parte della midollare del surrene e del sistema vascolare periferico contribuisce a un favorevole incremento della contrattilità miocardica.

I pazienti con scompenso cardiaco cronico hanno una riduzione significativa della concentrazione miocardica di noradrenalina. Questa si associa a una ridotta attività della tirosinidrossilasi miocardica, che è l'enzima deputato a



regolare la velocità di sintesi della noradrenalina. Si determina però un aumento della sintesi nel sistema vascolare periferico e nella midollare del Surrene. Benché la sintesi miocardica di noradrenalina sia insufficiente nello scompenso cardiaco, si è ritenuto che il miocardio sia normalmente responsivo alla noradrenalina esogena e possa anche essere eccessivamente sensibile ad essa. In linea generale, nei pazienti con scompenso cardiaco, le complesse azioni riflesse del S.N. autonomo e i meccanismi locali di autoregolazione tendono a salvaguardare la circolazione cerebrale e cardiaca mediante una riduzione del flusso ematico alla cute, ai muscoli scheletrici, agli organi splan- cuici e ai reni.

L'aumento della stimolazione simpatica adrenergica sulle arterie periferiche e l'aumento della concentrazione di noradrenalina e di angiotensina II circolanti contribuiscono alla vasocostrizione arteriolare e al mantenimento della pressione arteriosa, mentre la stimolazione simpatica sulle vene contribuisce sia ad aumentare il ritorno venoso e quindi il riempimento ventricolare, sia a sostenere la performance cardiaca in base alla legge di Frank - Starling applicata ai cuore.



Nel paziente con scompenso cardiaco cronico, l'aumento compensatorio delle resistenze arteriolari può di fatto rendere più difficoltosa l'eiezione del sangue da parte del cuore scompensato.

Uno dei cardini della moderna .terapia dello scompenso cardiaco si basa sulla riduzione delle resistenze vascolari periferiche mediante farmaci vasodilatatori.

Come si è potuto dimostrare, la stimolazione simpatica deve essere considerata il principale meccanismo di compenso in risposta al deficit cinetico tuttavia le amine simpatico - mimetiche dismesse in tali condizioni, determinano l'incremento del batmotropismo responsabile da una parte dell'aumento del consumo di ossigeno miocardico, dall'altra delle gravi aritmie che precedono, accompagnano o seguono le crisi ischemiche. In questo quadro, si inseriscono i B-bloccanti i quali hanno in comune, come classe di farmaci l'inibizione dell'effetto delle catecolamine sui recettori cardiaci B.

I B-bloccanti contrastano l'aumento del consumo miocardico di O₂ dovuto alla stimolazione simpatica provocata dallo sforzo, dal freddo, dalle emozioni. La riduzione del consumo miocardico di O₂ è dovuta essenzialmente alla



diminuzione della frequenza cardiaca a riposo e dopo sforzo, della P. arteriosa e della contrattilità.

L'effetto inotropo negativo, di tale classe di farmaci, è talmente noto che ne viene sconsigliato l'uso in quei pazienti che versano in condizioni di labile compenso cardiaca: a questo punto, appare ovvio che il paziente ischemico, per le ragioni di cui si è detto sopra, debba essere considerato quantomeno con labile compenso cardiaco se non addirittura scompensato.

Ridurre la frequenza cardiaca, mediante l'uso di B-bloccanti, in un paziente ischemico, significa neutralizzare un meccanismo fisiologico di compenso cardiaco.

La stessa riduzione della f.c. dopo sforzo e la presunta migliore tolleranza del paziente ischemico allo sforzo, in termini pratici significa peggioramento della ipocinesia miocardica: ossia se è vero che la soglia dell'angor si alza, altrettanto vero è che si abbassa la soglia della dispnea.

D'altra parte, la riduzione percentuale statisticamente dimostrata in numerosissimi studi condotti, della mortalità aritmica mediante l'uso di questa classe di farmaci, è senz'altro dovuta alla inibizione simpatica.

Fermo restando, l'utilità dei B-bloccanti nella terapia della



cardiopatía ischemica, rispetto al placebo, la domanda che ci siamo posti è se fosse possibile intervenire efficacemente a monte della successione di processi che vengono scatenati dalla insufficienza coronarica.

Se l'intervento terapeutico venisse condotto direttamente contro l'insufficienza coronarica, non vi sarebbe ipocinesia miocardica e quindi stimolazione simpatica.

Sulla scorta delle premesse sopra esposte, abbiamo preferito trattare i nostri pazienti, indipendentemente dal tipo di angina di cui erano affetti, con l'associazione nitro-derivato transdermico, calcioantagonista (nifedipina). Abbiamo usato dosaggi utili alle personali esigenze dei nostri pazienti, al fine di ottenere la totale scomparsa della sintomatologia

soggettiva, il ripristino della cinetica miocardica (regionalmente considerata), la normalizzazione dei tracciati ecografici non utilizzati, i preparati farmacologici ad assorbimento sub-linguale; specificatamente abbiamo usato 30-40 mg/ die di nifedipina e da 1 a 3 cerotti di nitro-derivato.

Nel corso di cinque anni, sono stati trattati 744 pazienti di cui 429 donne e 315 uomini (età media donne: anni 52,



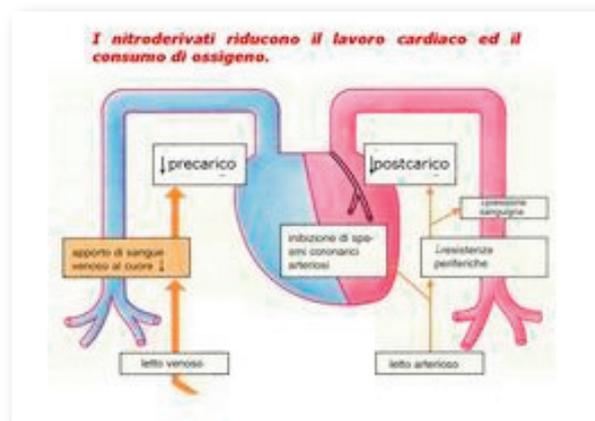
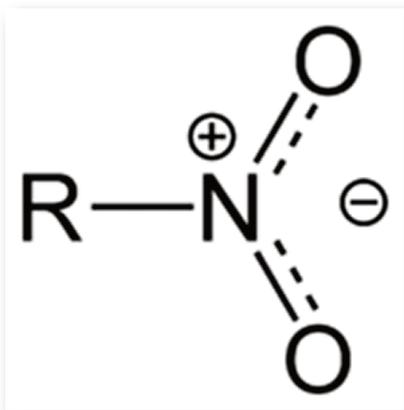
età media uomini anni 51,8). È stato possibile stabilire una familiarità certa in 435 casi (58,46%), dubbia in 126 casi (16,93%), eschederla in 163 casi (24,53%). Il tipo di angina è stata: da sforzo in 297 pz. (39,5*1%), mista in 402 pz. (54,03%) spontanea in 45 pz. (6,04%). L'esame ecografico ha dimostrato: iscliemia postera-inferiore in 180 pz., antero-settale in 45 pz., laterale in 151 pz., diffusa in 75 pz., apicale in 24 pz., antero-laterale in 33 pz., anteriore in 55 pz., necrosi pregresse 192 pz. (di cui 46 postero-inferiore, 9 apicali, 15 antero-settaili, 3 postero-inferiori ed antero-settali, 8 anteriori, 29 posteriori-alti, 82 laterali).

Trecentosettantasei pazienti sono stati studiati con esame ecocardiografico mono e bi-dimensionale con reperto suggestivo di ischemia in 321 casi. Nel corso dei cinque anni di studio, nessuno dei nostri pazienti

ischemici ha subito IMA, nessuno dei pazienti infartuati ha subito recidiva, escludendo 4-5 casi di pz. i quali hanno subito IMA dopo aver sospeso bruscamente la terapia, per probabile effetto remba d. Alla luce delle osservazioni da noi effettuata e sopra riportati, a conclusione di questo lavoro, possiamo senz'altro affermare che l'associazione terapeutica di calcio-antagonisti (nifedipina) e nitro-derivati



transdermici nel trattamento della cardiopatia ischemica offre indubbi vantaggi rispetto all'uso dei B-bloccanti, in primo luogo perché interviene a monte del fenomeni patologici che si verificano in questa grave patologia, ed in secondo luogo perché i risultati a breve ed a lungo termine sono di gran lunga migliori.





BIBLIOGRAFIA

- 1) Helmnt Ljdtin, Gerg Lohmoller: I beta-bloccanti -1981.
- 2) J. Willis Hurst: The Heart -1986
- 3) Arnold M. Katz: Fisiologia del cuore -1981
- 4) Maurice Sokolow, Malcomb B. McIlroy: Clinical Cardiology 1981
- 5) E. Braunwald: Heart Disease -1984
- 6) Frank H. Netter: Atlante di anatomia fisiopatologia e clinica -1981
- 7) Enciclopédie Médico-Chirurgicale
- 8) Alessandro Beretta Anguissola: Trattato delle Malattie
Cardiovascolro – 1987
- 9) James T. Willerson e Charles A. Sanders: Clinlcal Cardiology -1977
- 10) M. Ferreri: Farmacoogia Clinica Cardiovascolare -1983.
- 11) L. S. Dreyfus, A. H. Brest: Clinical applications of
Cardiovascular Drugs -1930.
- 12) Fausto Rovelli: Cardiologia -1989 (Atti del 23° Corso)



Pubblicazione fuori commercio

Studio e Trattato a cura del
PROF. DOTT. FRANCESCO DARIO LABATE

Grafica e Impaginazione
NETPRESS STUDIO ROMA

Diritti
TUTTI I DIRITTI RISERVATI - © COPYRIGHT 2010
VIETATA LA RIPRODUZIONE

