

## ***Farmaci per l'ischemia cardiaca***

WILLIAM E. BODEN

### **Introduzione**

La gestione contemporanea dei pazienti affetti da ischemia cardiaca richiede una solida comprensione dei fattori fisiopatologici sottostanti dell'angina pectoris e dell'ischemia del miocardio alla base dei principi di farmacoterapia applicabili e mirati alle cause specifiche, da cui originano i disturbi dell'apporto e del consumo di ossigeno nel miocardio. Questo capitolo esplora in dettaglio diverse ampie classi farmacologiche di terapie volte sia al sollievo dei sintomi che all'attenuazione delle conseguenze di un apporto sanguigno coronarico ridotto e degli squilibri fra apporto e consumo del miocardio, per i quali esistono trattamenti mirati specifici che includono farmaci tradizionali ( $\beta$ -bloccanti, nitrati, calcio-antagonisti), oltre a farmaci antianginosi non tradizionali e più recenti come la ranolazina e farmaci (ivabradina, nicorandil e trimetazidina). Questi farmaci sono discussi a fondo per la sindrome coronarica acuta e cronica, con un'attenzione particolare nella scelta del farmaco, considerazioni sul dosaggio, interazioni farmacologiche ed effetti collaterali comuni che possono influenzare il trattamento.

### **$\beta$ -bloccanti**

#### **Introduzione**

Gli agenti antagonisti dei recettori  $\beta$ -adrenergici mantengono la loro posizione di prima linea nell'ambito del trattamento delle cardiopatie ischemiche, a eccezione dell'angina variante o ischemia del miocardio dovuta a vasospasmo delle coronarie. Il blocco dei recettori  $\beta$  è ancora ampiamente ritenuto la terapia

standard nelle linee guida della società professionale di cardiologia per l'angina da sforzo, per l'angina instabile e per l'angina con soglia variabile (o angina mista), in particolare dove l'aumento di frequenza cardiaca e/o di pressione sanguigna (PA) (compreso l'aumento del prodotto frequenza-pressione che insorge durante l'esercizio fisico o lo stress) porta a un incremento del consumo di ossigeno da parte del miocardio. I  $\beta$ -bloccanti hanno un ruolo importante nel ridurre la mortalità quando impiegati come prevenzione secondaria dopo un infarto acuto del miocardio (IM), sebbene un loro beneficio evidente sugli esiti nei pazienti affetti da ischemia cardiaca senza un IM pregresso non sia supportato da dati sufficienti. Nonostante i  $\beta$ -bloccanti esercitino un notevole effetto benefico sugli esiti in pazienti con scompenso cardiaco, in particolare in quelli con EF ridotta, e rivestano un ruolo importante come antiaritmici e nel controllo della frequenza ventricolare nella fibrillazione atriale cronica, oltre a costituire una terapia aggiuntiva per l'ipertensione, le applicazioni terapeutiche di tali farmaci in queste altre condizioni patologiche non sarà discussa in questo capitolo. Le indicazioni stabilite e approvate per l'impiego dei  $\beta$ -bloccanti dalla FDA sono elencate nella Tabella 1.1.

La straordinaria complessità del sistema di segnalazione  $\beta$ -adrenergica ha probabilmente subito un'evoluzione milioni di anni fa, quando nell'ambito di una società basata sulla caccia e sulla resistenza alla forza degli animali erano necessarie una celere attivazione e una rapida disattivazione in condizioni di riposo. Di seguito proponiamo un'analisi di questi meccanismi.<sup>1</sup>

**Tabella 1.1**

<b>Indicazioni per <math>\beta</math>-bloccanti e farmaci approvati dalla FDA</b>	
<b>Indicazioni per <math>\beta</math>-bloccanti</b>	<b>Farmaci approvati dalla FDA</b>
1. Ischemia cardiaca	
Angina pectoris	Atenololo, metoprololo, nadololo, propranololo
Ischemia silente	Nessuno
IMA, fase precoce	Atenololo, metoprololo
IMA, follow-up	Propranololo, timololo, metoprololo, carvedilolo
Ischemia peri-operatoria	Bisoprololo <sup>a</sup> , atenololo <sup>a</sup>
2. Ipertensione	
Ipertensione, sistemica	Acebutololo, atenololo, bisoprololo, labetalolo, metoprololo, nadololo, nebivololo, pindololo, propranololo, timololo
Ipertensione, grave, urgente	Labetalolo
Ipertensione con IVS	Preferire ARB

Indicazioni per $\beta$ -bloccanti	Farmaci approvati dalla FDA
Ipertensione, sistolica isolata	Assenza di studi sugli esiti, preferire diuretici, CCB
Feocromocitoma (già ricevente $\alpha$ -bloccanti)	Propranololo
Ipertensione, peri-operatoria grave	Esmololo
3. Aritmie	
Tachicardia sinusale eccessiva urgente	Esmololo
Tachicardie (sinusale, TSV e TV)	Propranololo
Sopraventricolare, peri-operatoria	Esmololo
Recidive di Afib, Afl	Sotalolo
Controllo della frequenza ventricolare in Afib, Afl	Propranololo
Tachiaritmie indotte dalla digitale	Propranololo
Aritmie da anestesia	Propranololo
Controllo della PVC	Acebutololo, propranololo
Tachicardia ventricolare grave	Sotalolo
4. Insufficienza cardiaca congestizia	Carvedilolo, metoprololo, bisoprololo <sup>a</sup>
5. Cardiomiopatia	
Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva	Propranololo
6. Altre indicazioni cardiovascolari	
POTS	Propranololo a basse dosi <sup>a</sup>
Dissezione aortica, sindrome di Marfan, prolasso della valvola mitrale, prolungamento congenito del tratto QT, tetralogia di Fallot, tachicardia fetale	Tutti? <sup>a</sup> Solo alcuni sono stati testati <sup>a</sup>
7. Indicazioni centrali	
Ansia	Propranololo <sup>a</sup>
Tremore essenziale	Propranololo
Profilassi dell'emicrania	Propranololo, nadololo, timololo
Astinenza da alcol	Propranololo, <sup>a</sup> atenololo <sup>a</sup>
8. Endocrino	
Tireotossicosi (aritmie)	Propranololo
9. Gastrointestinale	
Varici esofagee? (dati non buoni)	Propranololo? <sup>a</sup> Studio negativo sul timololo <sup>a</sup>
10. Glaucoma (uso locale)	Timololo, betoxalolo, carteololo, levobunololo, metipranololo

<sup>a</sup>Adeguatamente testato ma non approvato dalla FDA.

Afib, Fibrillazione atriale; Afl, flutter atriale; IMA, infarto acuto del miocardio; ARB, bloccante del recettore dell'angiotensina; CCB, calcio-antagonista; FDA, Food and Drug Administration; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; POTS, sindrome da tachicardia posturale; PVC, contrazione ventricolare prematura; TSV, tachicardia sopraventricolare; TV, tachicardia ventricolare.

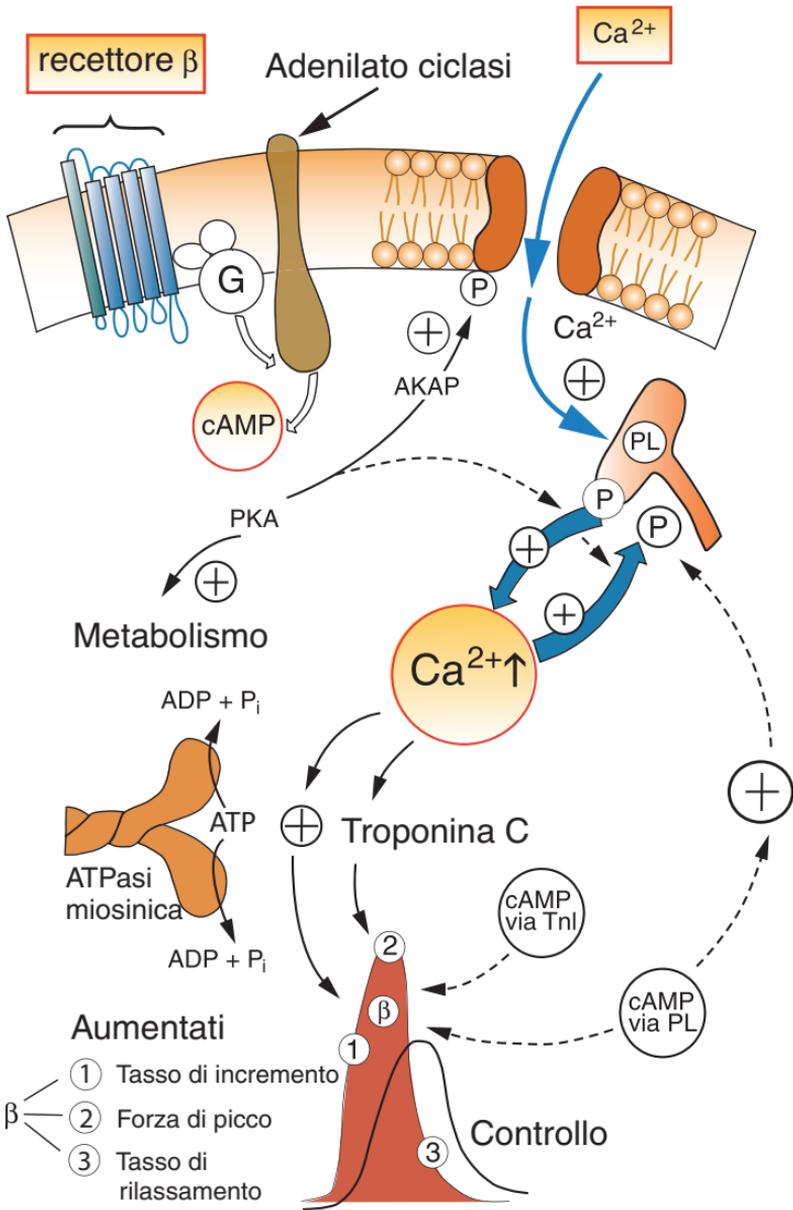
## Meccanismo di azione

**Recettore adrenergico  $\beta_1$  e trasduzione del segnale.** Il recettore  $\beta_1$  ha sede nel sarcolemma cardiaco, fa parte del sistema dell'adenilato (= adenil) ciclastasi (Fig. 1.1) e del gruppo dei recettori accoppiati alla proteina G. Il sistema della proteina G collega il recettore all'adenilato ciclastasi (AC) quando tale proteina si trova nella configurazione stimolatoria ( $G_s$  o  $G_{\alpha s}$ ). Il legame subisce un'interruzione quando la proteina assume forma inibitoria ( $G_i$  o  $G_{\alpha i}$ ), per effetto della stimolazione muscarinica a seguito di attività vagale. Quando attivata, l'adenilato ciclastasi genera adenosina monofosfato ciclico (cAMP) dall'adenosina trifosfato (ATP). Il cAMP è il secondo messaggero intracellulare coinvolto nella stimolazione del recettore  $\beta_1$ . Fra le sue azioni rientra l'"apertura" dei canali del calcio finalizzata all'incremento della frequenza e della forza di contrazione del miocardio (effetto inotropo positivo) e la ricaptazione del calcio citosolico nel reticolo sarcoplasmatico (SR; effetto rilassante o lusitropo, si veda Fig. 1.1). Nel nodo senoatriale si assiste a un incremento della corrente pacemaker (effetto cronotropo positivo) e a un'accelerazione della velocità di conduzione (effetto dromotropo positivo). L'effetto di un dato agente  $\beta$ -bloccante dipende dalla modalità di assorbimento, dal legame alle proteine plasmatiche, dalla generazione di metaboliti e dal grado di inibizione del recettore  $\beta$  (incastro tipo chiave e serratura).

**Recettori  $\beta_2$ .** I recettori  $\beta$  sono tipicamente suddivisi in recettori  $\beta_1$ , presenti nel muscolo cardiaco, e in recettori  $\beta_2$ , aventi sede nella muscolatura liscia vascolare e bronchiale. Se il farmaco che blocca i recettori  $\beta$  mostra una migliore interazione selettiva con i recettori  $\beta_1$  rispetto ai recettori  $\beta_2$ , le probabilità che esso interagisca con i recettori  $\beta_2$  all'interno dell'albero bronchiale saranno inferiori, conferendo in tal modo un certo grado di protezione dalle complicanze polmonari cui tendono i  $\beta$ -bloccanti non selettivi.

**Recettori  $\beta_3$ .** I recettori  $\beta_3$  endoteliali mediano la vasodilatazione indotta dal monossido di azoto in risposta all'effetto vasodilatatorio del  $\beta$ -bloccante neivololo (Fig. 1.2).<sup>2,3</sup>

**Effetti secondari del blocco dei recettori  $\beta$ .** Durante la stimolazione fisiologica del recettore  $\beta$ -adrenergico, l'aumentata attività contrattile risultante da un maggiore e più rapido incremento di calcio nel citosol (Fig. 1.3) è associata a una maggiore decomposizione dell'ATP da parte dell'adenosina trifosfatasi (ATPasi) sulla miosina. L'aumentata velocità di rilassamento è correlata a un incremento dell'attività della pompa di captazione del calcio all'interno del reticolo sarcoplasmatico/endoplasmatico. La captazione del calcio è pertanto potenziata da un'accelerazione della velocità di deplezione del calcio citosolico, con conseguente incremento della velocità di rilassamen-



## CONTRAZIONE-RILASSAMENTO

**Figura 1.1** Sistemi di segnalazione  $\beta$ -adrenergica coinvolti negli effetti inotropi e lusitropi (rilassamento potenziato) positivi. Questi effetti possono essere spiegati in termini di variazioni nel ciclo cardiaco del calcio. Quando l'agonista  $\beta$ -adrenergico interagisce con il recettore  $\beta$ , una serie di variazioni mediate dalla proteina G porta all'attivazione dell'adenilato ciclasi e alla formazione del secondo messaggero adrenergico, l'adenosina monofosfato ciclico (cAMP). Quest'ultimo agisce attraverso la protein-chinasi A (PKA) per stimolare il metabolismo e attivare la fosforilazione (P) della proteina del canale del calcio, incrementando in questo modo le probabilità di apertura del canale stesso. Una quantità maggiore di ioni  $\text{Ca}^{2+}$  attraversa il canale del sarcolemma per liberare più ioni  $\text{Ca}^{2+}$  dal reticolo sarcoplasmatico (RS). Gli ioni  $\text{Ca}^{2+}$  del citosol aumentano in questo modo anche la velocità di degradazione dell'adenosina trifosfato (ATP) in adenosina difosfato (ADP) e fosfato inorganico (P<sub>i</sub>) (*continua*).

to. L'incremento di cAMP aumenta anche la fosforilazione della troponina I, così che l'interazione fra le teste della miosina e l'actina termini più rapidamente. Pertanto il cuore sottoposto a un blocco dei recettori  $\beta$  non solo batte più lentamente per inibizione delle correnti depolarizzanti nel nodo senoatriale (SA) ma mostra anche una ridotta forza contrattile e velocità di rilassamento. A livello metabolico, il blocco dei recettori  $\beta$  induce il cuore a usare il glucosio caratterizzato da proprietà di preservazione dell'ossigeno anziché gli acidi grassi che consumano ossigeno.<sup>4</sup> Queste *proprietà di conservazione dell'ossigeno* sono di particolare importanza nell'ambito della terapia per il trattamento delle cardiopatie ischemiche. L'inibizione della lipolisi nel tessuto adiposo spiega perché l'aumento di massa corporea potrebbe essere uno degli effetti collaterali prodotti da una terapia  $\beta$ -bloccante cronica.

### Effetti cardiovascolari prodotti dal blocco dei recettori $\beta$

I  $\beta$ -bloccanti sono stati scoperti dal premio Nobel Sir James Black per contrastare gli effetti avversi prodotti dalla stimolazione adrenergica sulla funzione cardiaca. Black giunse alla conclusione che tale attività stimolatoria aumenta la richiesta di ossigeno a livello del miocardio e aggrava l'angina. Il suo lavoro portò allo sviluppo del  $\beta$ -bloccante prototipo *propranololo*. Mediante il blocco dei recettori  $\beta$  cardiaci, Sir James Black dimostrò che tali agenti erano in grado di indurre i noti effetti inibitori sul nodo senoatriale, sul nodo atrioventricolare (AV) e sulla contrazione del miocardio, noti rispettivamente come effetto cronotropo, dromotropo e inotropo negativi (Fig. 1.4). Di questi, di particolare rilevanza ai fini dell'effetto terapeutico nell'angina pectoris, sono la bradicardia e gli effetti inotropi negativi, poiché tali variazioni inducono una riduzione della richiesta di ossigeno da parte del miocardio (Fig. 1.5). L'effetto inibitorio del nodo AV è particolarmente importante nella terapia delle tachicardie sopraventricolari (TSV; si veda Capitolo 9) oppure quando il blocco dei recettori  $\beta$  è finalizzato al controllo della velocità di risposta ventricolare nella fibrillazione atriale.

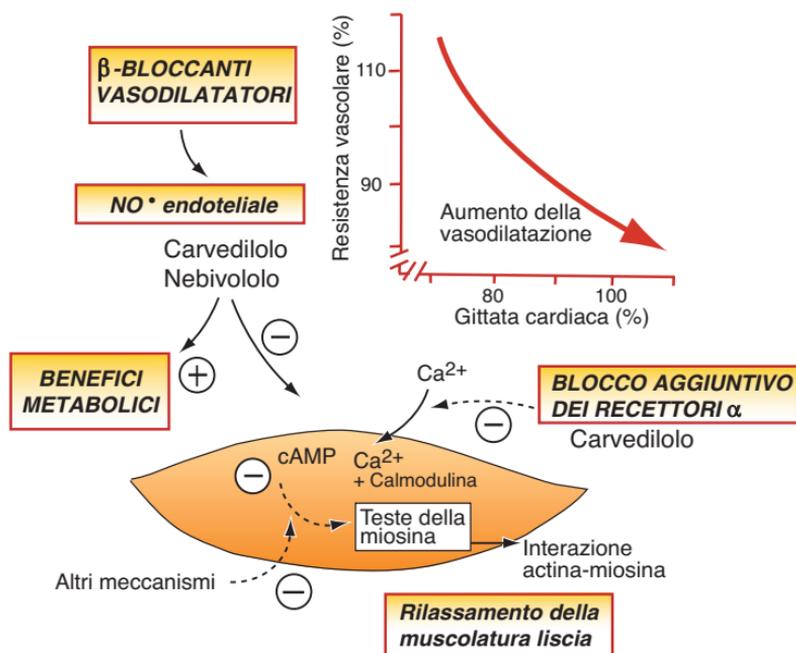
### Effetti sul flusso coronarico e sulla perfusione del miocardio.

Una maggiore stimolazione del recettore  $\beta$ -adrenergico, come in condizioni da sforzo, induce la vasodilatazione coronarica media-

**Figura 1.1 (continua)** La maggiore attività dell'adenosina trifosfatasi (ATPasi) miosinica spiega l'aumento della velocità di contrazione e l'incremento di attivazione della troponina C determina lo sviluppo di una forza di picco più elevata. Un aumento del tasso di rilassamento (effetto lusitropo) è determinato dalla fosforilazione della proteina fosfolambano (PL), situata sulla membrana del RS e regolante il tasso di captazione del calcio nel RS. AKAP, proteina di ancoraggio della chinasi A. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

ta dal recettore  $\beta$ . Il sistema di segnalazione della muscolatura liscia vascolare comporta anche in questo caso la formazione di cAMP ma, laddove quest'ultimo aumenta i livelli citosolici di calcio nel cuore, li riduce paradossalmente nelle cellule muscolari vascolari (Fig. 1.6). Ne consegue che sotto sforzo il cuore pompa più rapidamente e con maggiore forza, mentre il flusso coronarico aumenta per soddisfare la crescente domanda imposta dal maggior carico di lavoro esterno. Viceversa, il blocco dei recettori  $\beta$  dovrebbe avere un effetto vasocostrittore sulle coronarie e aumentarne la resistenza vascolare. Tuttavia, il tempo di riempimento diastolico prolungato, derivante da un calo della frequenza cardiaca in condizioni di sforzo, determina un apporto sanguigno coronarico più nutritivo e migliora la perfusione diastolica del miocardio.

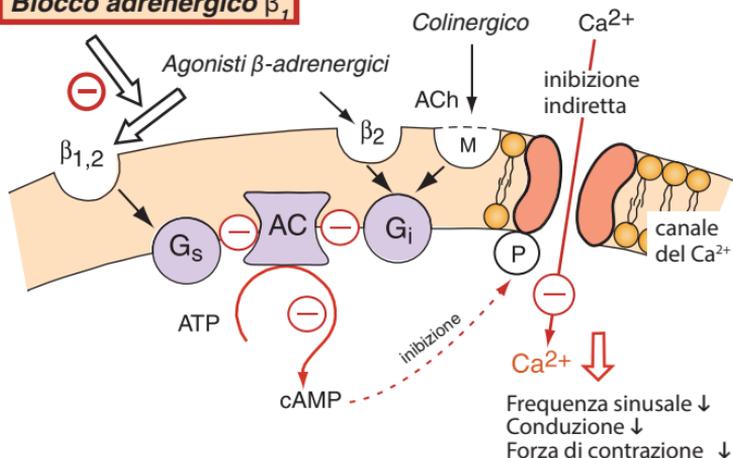
### $\beta$ -BLOCCANTI VASODILATATORI



**Figura 1.2 Meccanismi ed effetti vasodilatatori.** I vasodilatatori  $\beta$ -bloccanti tendono a ridurre la gittata cardiaca sempre meno via via che la resistenza vascolare sistemica si abbassa. I meccanismi vasodilatatori includono gli  $\alpha$ -bloccanti (carvedilolo), la formazione di ossido nitrico (nebivololo e carvedilolo) e l'attività simpaticomimetica intrinseca (ISA). La ISA, come nel caso del pindololo, ha un effetto specifico di aumento del tono simpatico quando è basso, come durante la notte, e di aumento della frequenza cardiaca notturna, che può essere uno svantaggio nell'angina notturna o instabile. cAMP, adenosina monofosfato ciclico; NO, ossido nitrico. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

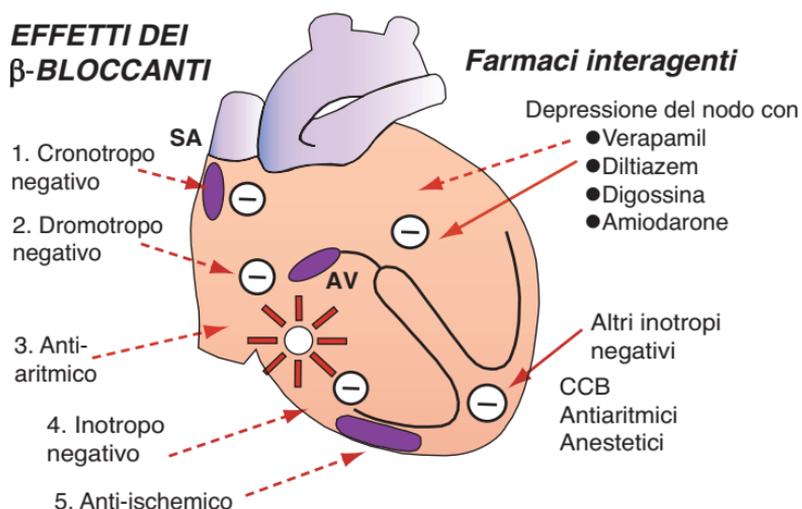
## BLOCCO DEL RECETTORE BETA

### Blocco adrenergico $\beta_1$



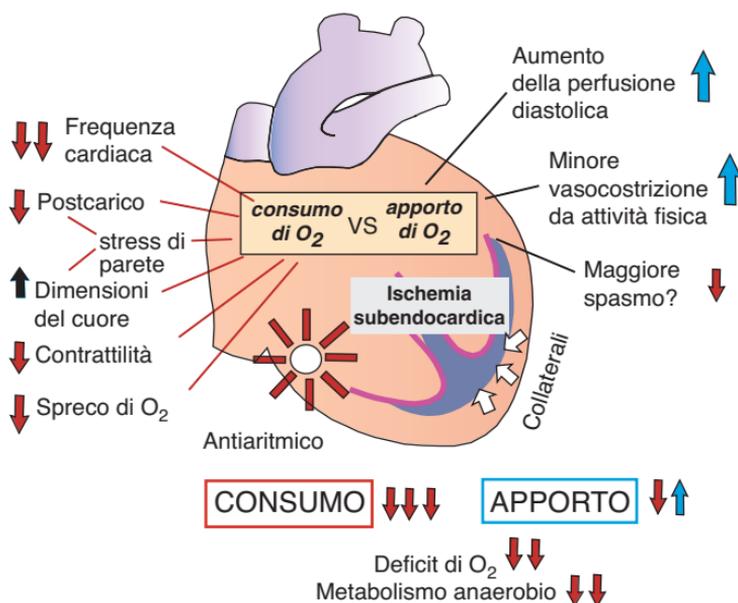
**Figura 1.3** Il recettore  $\beta$ -adrenergico si accoppia all'adenilato ciclici (AC) grazie alla proteina G stimolatoria attivata o  $G_s$ . Ciò determina la formazione del secondo messaggero, l'adenosina monofosfato ciclico (cAMP), che attiva la protein-chinasi A (PKA) per fosforilare (P) il canale del calcio e aumentare il passaggio degli ioni calcio ( $Ca^{2+}$ ). L'attività della AC può essere ridotta dalle subunità inibitorie della proteina G inibitoria, o  $G_i$ , associata all'acetilcolina (ACh). Il cAMP è degradato dalla fosfodiesterasi (PDE) e quindi i farmaci inibitori della PDE hanno un effetto simpaticomimetico. La PDE è del tipo 3, diversamente dalla PDE di tipo 5 meglio conosciuta e inibita dal sildenafil (si veda Fig. 2.6). L'ipotesi attuale è che la stimolazione del recettore  $\beta_2$  invii ulteriori segnali attraverso la proteina G inibitoria, o  $G_i$ , modulando in questo modo i danni derivanti da un'attività adrenergica eccessiva. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

### EFFETTI DEI $\beta$ -BLOCCANTI



**Figura 1.4** Effetti cardiaci dei farmaci  $\beta$ -bloccanti adrenergici a livello di nodo senoatriale (SA), nodo atrioventricolare (AV), sistema di conduzione e miocardio. Sul lato destro sono illustrate le principali interazioni farmacologiche. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

## EQUILIBRIO DELL'OSSIGENO NELL'ISCHEMIA



**Figura 1.5 Effetti del blocco  $\beta$  sul cuore ischemico.** Il blocco dei recettori  $\beta$  ha un effetto benefico sul miocardio ischemico, a meno che non sia presente un'angina vasospastica che in alcuni pazienti potrebbe provocare spasmi. Da notare la teoria inattesa che il blocco dei recettori  $\beta$  riduca la vasocostrizione indotta dall'esercizio fisico. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

### Proprietà farmacocinetiche dei $\beta$ -bloccanti

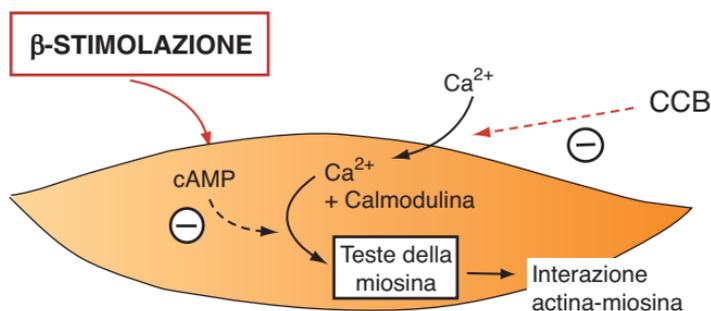
**Emivita plasmatica.** L'esmololo somministrato per via endovenosa presenta l'emivita più breve in assoluto con soli 9 minuti. Questo farmaco risulta quindi preferibile nell'angina instabile e nella minaccia di infarto, quando le alterazioni emodinamiche possono richiedere la sospensione della terapia  $\beta$ -bloccante.

L'emivita del propranololo (Tab. 1.2) è di sole 3 ore, ma la somministrazione continua satura il processo epatico che rimuove il composto dalla circolazione. Si forma quindi il metabolita attivo 4-idrossiproprianololo e l'emivita effettiva si allunga. L'emivita biologica del propranololo (e di tutti gli altri  $\beta$ -bloccanti) eccede notevolmente l'emivita plasmatica, a tal punto che dosaggi bigiornalieri standard di propranololo sono efficaci anche nell'angina pectoris. Chiaramente, più alta è la dose di un qualsiasi  $\beta$ -bloccante, più prolungati risultano gli effetti biologici. I composti ad azione più prolungata come nadololo, sotalolo, atenololo e propranololo a lento rilascio o metoprololo a rilascio prolungato dovrebbero essere più indicati per l'ipertensione e l'angina da sforzo.

**Legame alle proteine plasmatiche.** Il propranololo è altamente legato alle proteine plasmatiche, come il pindololo, il labeta-

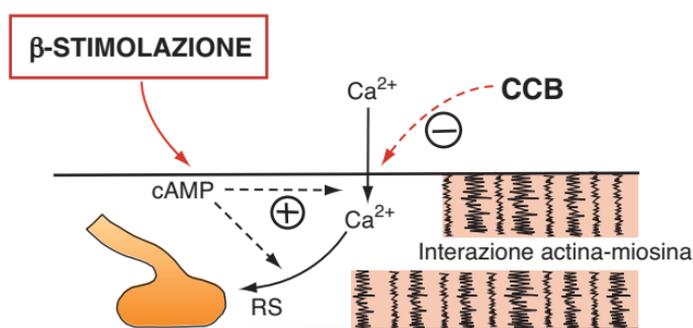
lolo e il bisoprololo. L'ipoproteinemia richiede dosi inferiori di questi composti.

**Metabolismo epatico di primo passaggio.** Il metabolismo epatico di primo passaggio riguarda soprattutto le sostanze altamente liposolubili quali propranololo, labetalolo e oxprenololo. Anche acebutololo, nebivololo, metoprololo e timololo sono associati a una importante clearance epatica. Il metabolismo di primo passaggio varia notevolmente da un paziente all'altro e comporta la necessità di un adattamento della dose richiesta. Nell'epatopatia o condizioni di bassa gittata la dose deve essere ridotta. Il metabolismo di primo passaggio produce metaboliti attivi che nel caso del propranololo presentano proprietà diverse da quelle del precursore. Il metabolismo del metoprololo avviene prevalentemente attraverso l'idrossilazione mediata dal citocromo (CY) P450 2D6 ed è soggetto a



### MUSCOLO LISCIO

il blocco dei recettori  $\beta$  promuove la contrazione



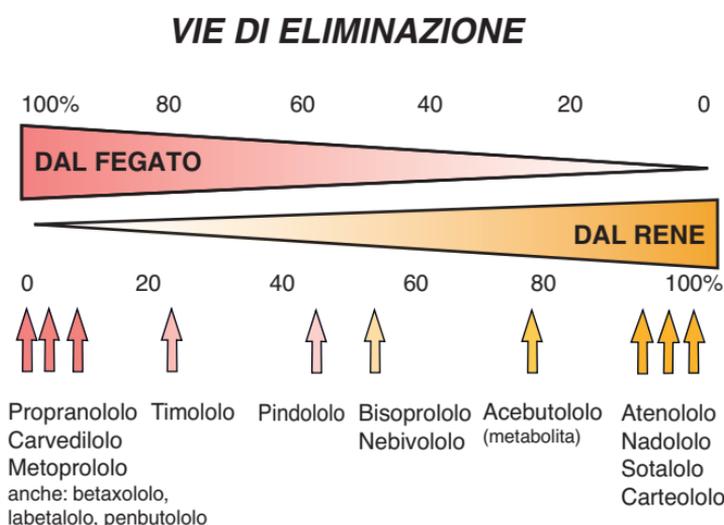
### MUSCOLO CARDIACO

il blocco dei recettori  $\beta$  inibisce la contrazione

**Figura 1.6** Effetti comparativi proposti dei  $\beta$ -bloccanti e dei calcio-antagonisti (CCB) sulla muscolatura liscia e sul miocardio. Gli effetti opposti sulla muscolatura liscia vascolare sono di importanza terapeutica fondamentale. cAMP, adenosina monofosfato ciclico; RS, reticolo sarcoplasmatico. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

una notevole variabilità genetica.<sup>5</sup> L'acebutololo genera quantità abbondanti di diacetololo ed è inoltre cardioselettivo con attività simpaticomimetica intrinseca (ISA), ma ha un'emivita più lunga ed è eliminato prevalentemente dai reni (Fig. 1.7). I composti idrofili non liposolubili (atenololo, sotalolo, nadololo) sono escreti soltanto dai reni (si veda Fig. 1.7) e sono caratterizzati da una scarsa penetrazione cerebrale. In pazienti con nefropatia o epatopatia la farmacocinetica più semplice dei farmaci non lipofili ne facilita il dosaggio. Nel complesso, questi agenti presentano un basso grado di legame alle proteine plasmatiche (si veda Tab. 1.2).

**Interazioni farmacocinetiche.** I farmaci metabolizzati dal fegato, e quindi predisposti a interazioni epatiche, sono metoprololo, carvedilolo, labetalolo e propranololo, di cui, metoprololo e carvedilolo sono quelli più spesso utilizzati. Entrambi sono convertiti nel fegato dal sistema del CYP2D6 che è inibito dalla paroxetina, diffuso antidepressivo inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina. Per evitare tali interazioni epatiche è opportuno impiegare  $\beta$ -bloccanti non metabolizzati dal fegato (si veda Fig. 1.7). I  $\beta$ -bloccanti a loro volta deprimono il flusso sanguigno epatico dando luogo a un rialzo dei livelli di lidocaina nel sangue, con un aumentato rischio di tossicità da lidocaina.



**Figura 1.7** Vie di eliminazione dei  $\beta$ -bloccanti a confronto. I farmaci più idrofili e meno liposolubili sono eliminati inalterati dai reni. Quelli più lipofili e meno idrosolubili sono per lo più metabolizzati dal fegato. Da notare come il metabolita dell'acebutololo, il diacetololo, sia eliminato quasi completamente dal rene, al contrario del composto correlato. (Per la derivazione dei dati nell'immagine vedere la terza edizione. Sono stati aggiunti punti indicanti i dati stimati per l'acebutololo e agenti più recenti). (Immagine © L. H. Opie, 2012).

Tabella 1.2

**Caratteristiche di vari antagonisti dei recettori  $\beta$  adrenergici - Confronto tra farmaci non selettivi e farmaci cardioselettivi e vasodilatatori**

Nome generico	Meccanismo extra	Emivita plasmatica (ore)	Liposolubilità	Effetto di primo passaggio	Eliminazione da fegato o reni	Legame con le proteine plasmatiche (%)	Dose consueta per l'angina (altre indicazioni)	Dose consueta come monoterapia per l'ipertensione lieve o moderata	Dose endovenosa
<b>Non cardioselettivi</b>									
Propranololo <sup>a,b</sup>	-	1-6	+++	++	Fegato	90	80 mg 2 volte al dì sono di solito sufficienti (si può arrivare a 160 mg 2 volte al dì)	Iniziare con 10-40 mg 2 volte al dì. Media 160-320 mg/24 ore, 1-2 dosi	1-6 mg
LA	-	8-11	+++	++	Fegato	90	80-320 mg 1 volta al dì	80-320 mg 1 volta al dì	-
Carteololo <sup>a</sup>	ISA+	5-6	0/+	0	Reni	20-30	(Non analizzata)	2,5-10 mg in dose singola	-
Nadololo <sup>a,b</sup>	-	20-24	0	0	Reni	30	40-80 mg 1 volta al dì; fino a 240 mg	40-80 mg/24 ore; fino a 320 mg	-
Penbutololo	ISA +	20-25	+++	++	Fegato	98	(Non analizzata)	10-20 mg/24 ore	-

Sotalolo <sup>c</sup>	-	7-18 (media 12)	0	0	Reni	5	(80-240 mg 2 volte al di in due dosi nell'aritmia ventricolare grave; fino a 160 mg 2 volte al di per fibrillazione e flutter atriale)	80-320 mg/24 ore; media 190 mg	-
Timololo <sup>a</sup>	-	4-5	+	+	F, R	60	(post IMA 10 mg 2 volte al di)	10-20 mg 2 volte al di	-
<b>Cardioselettivi</b>									
Acebutololo <sup>a</sup>	ISA +++	8-13	0	0	F, R	15	(400-1200 mg/24 ore in 2 dosi per PVC)	400-1200 mg/24 ore; può essere somministrato in dose singola	-
Atenololo <sup>a,b</sup>	-	6-7	0	0	Reni	10	50-200 mg 1 volta al di	50-100 mg/24 ore 1 volta al di	5 mg nell'arco di 5 minuti; ripetere 5 minuti più tardi
Betaxololo <sup>a</sup>	-	14-22	++	++	F, poi R	50	-	10-20 mg 1 volta al di	-

(segue)

**Tabella 1.2 (continua)**

<b>Caratteristiche di vari antagonisti dei recettori <math>\beta</math> adrenergici – Confronto tra farmaci non selettivi e farmaci cardioselettivi e vasodilatatori</b>										
Nome generico	Meccanismo extra	Emivita plasmatica (ore)	Liposolubilità	Effetto di primo passaggio	Eliminazione da fegato o reni	Legame con le proteine plasmatiche (%)	Dose consueta per l'angina (altre indicazioni)	Dose consueta come monoterapia per l'ipertensione lieve o moderata	Dose endovenosa	
Bisoprololo <sup>a</sup>	-	9-12	+	0	F, R	30	10 mg 1 volta al dì (HF, si veda Tab. 1.2)	2,5-10 mg 1 volta al dì		
Metoprololo <sup>a,b</sup>	-	3-7	+	++	Fegato	12	50-200 mg 2 volte al dì (HF, si veda Tab. 1.2)	50-400 mg/24 ore in 1 o 2 dosi	5 mg ripetuti per 3 volte a intervalli di 2 minuti	
<b><math>\beta</math>-bloccanti vasodilatatori non selettivi</b>										
Labetalolo <sup>a</sup>	-	6-8	+++	++	F, in parte R	90	Come per l'ipertensione	300-600 mg/24 ore in 3 dosi; dose massima 2400 mg/24 ore	Fino a 2 mg/minuto, fino a 300 mg nell'ipertensione grave	
Pindololo <sup>a</sup>	ISA +++	4	+	+	F, R	55	2,5-7,5 mg 3 volte al dì	5-30 mg/24 ore 2 volte al dì	-	

Carvedilolo <sup>a</sup>	Bloccante $\beta_1, \beta_2$ e $\alpha$ ; metabolico	6	+	++	Fegato	95	(USA, UK per scompenso cardiaco) Per l'angina: fino a 25 mg 2 volte al dì	12,5-25 mg 2 volte al dì	-
<b><math>\beta</math>-bloccanti vasodilatatori selettivi</b>									
Nebivololo	Vasodilatazione da NO; metabolico	10 (24 ore, metaboli)	+++	+++ (variazione genetica)	F, R	98	In UK, aggiunto nello scompenso cardiaco nei pazienti più anziani	5 mg una volta al dì; 2,5 mg con patologie renali o nei pazienti più anziani	-

<sup>a</sup>Approvato dalla FDA per l'ipertensione.

<sup>b</sup>Approvato per l'angina pectoris.

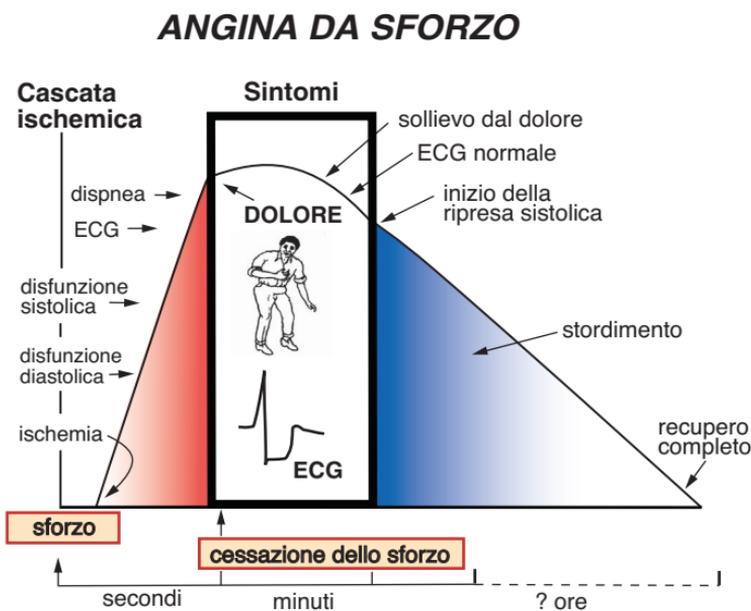
<sup>c</sup>Approvato per tachiaritmie ventricolari potenzialmente fatali.

Coefficiente di ripartizione ottanolo-acqua (pH 7,4, a 37° C) dove 0 = < 0,5; + = 0,5-2; ++ = 2-10; +++ = > 10 (metabolico, aumento della sensibilità insulinica). /MA, infarto acuto del miocardio; F, fegato; FDA, Food and Drug Administration; /SA, attività simpaticomimetica intrinseca; NO, ossido nitrico; PVC, contrazioni ventricolari premature; R, reni; HF, scompenso cardiaco.

**Informazioni per l'uso: indicazioni cliniche per i  $\beta$ -bloccanti****Angina pectoris**

L'ischemia miocardica sintomatica reversibile spesso si manifesta come la classica angina da sforzo. In questo caso il problema fondamentale è una inadeguata vasodilatazione coronarica a fronte di un incremento della richiesta di ossigeno da parte del miocardio, generalmente risultante da una tachicardia da sforzo (Fig. 1.8). Tuttavia, molti pazienti presentano anche una variabile associazione con una vasocostrizione coronarica (e possibilmente sistemica), che potrebbe spiegare la precipitazione dei sintomi causata da esposizione a freddo combinata ad attività fisica in pazienti con forme miste di angina. La scelta di agenti antianginosi profilattici deve riflettere i presupposti meccanismi di precipitazione dell'ischemia.

Il blocco dei recettori  $\beta$  diminuisce la richiesta di ossigeno da parte del cuore (si veda Fig. 1.5) riducendo il doppio prodotto (frequenza cardiaca  $\times$  PA) e contenendo l'aumento di contrattilità indotto dallo sforzo. Di questi, il più importante e facile da misurare è la riduzione della frequenza cardiaca. Inoltre, un aspetto spesso trascurato è l'incremento della domanda di ossigeno derivante dalla dilatazione del ventricolo sinistro (VS), che comporta la necessità di una terapia attiva per il trattamento di ogni eventuale insufficienza ventricolare associata.



**Figura 1.8** Cascata ischemica sfociante nel dolore toracico dell'angina da sforzo seguita da un periodo di stordimento meccanico con una lenta ripresa della piena funzionalità. ECG, elettrocardiogramma. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

Tutti i  $\beta$ -bloccanti hanno potenzialmente uguale efficacia nel trattamento dell'angina pectoris (si veda Tab. 1.1), pertanto la scelta del farmaco ha poca importanza nei pazienti che non presentano patologie concomitanti. Esiste però *una minoranza di pazienti che non risponde ad alcun  $\beta$ -bloccante* a causa di (1) sottostante coronaropatia ostruttiva grave, responsabile dell'angina anche con sforzi minimi e a frequenze cardiache pari o inferiori a 100 bpm; oppure di (2) un anomalo incremento della pressione telediastolica nel VS derivante da un effetto inotropo negativo eccessivo e dal conseguente calo del flusso sanguigno in regione subendocardica. Sebbene l'approccio convenzionale si basi sul calcolo di una dose di  $\beta$ -bloccante sufficiente a garantire una frequenza cardiaca a riposo compresa fra 55 e 60 bpm, in alcuni pazienti un valore pari a 50 bpm potrebbe essere accettabile a patto che si assicuri la protezione da un eventuale blocco cardiaco e non siano presenti altri sintomi. La ridotta frequenza cardiaca a riposo rispecchia l'aumento relativo del tono vagale che accompagna la minore stimolazione adrenergica. Uno dei benefici principali è la limitazione dell'aumento di *frequenza cardiaca sotto sforzo*, che nei pazienti con angina idealmente non dovrebbe superare i 100 bpm. L'efficacia della terapia farmacologica per l'angina pectoris stabile, in cui l'impiego di  $\beta$ -bloccanti rappresenta un elemento centrale, è simile a quella ottenuta mediante angioplastica coronarica con impianto di stent.<sup>6</sup>

**Terapia anti-ischemica combinata per l'angina pectoris.** Nel trattamento dell'angina i  $\beta$ -bloccanti sono spesso associati a nitrati vasodilatatori e bloccanti del canale del calcio (CCB) (Tab. 1.3). Tuttavia, in genere va evitato l'uso combinato di  $\beta$ -blocc-

**Tabella 1.3**

Fattori limitanti la risposta ai nitrati organici		
Anomalia	Meccanismi principali	Effetti
Resistenza a NO	“Evacuazione” di NO Disfunzione della guanilato ciclastasi solubile	Iporesponsività ex novo
Tolleranza “reale” ai nitrati	(1) Bioattivazione compromessa dei nitrati (2) Aumento della clearance di NO da parte di O <sub>2</sub>	Attenuazione progressiva dell'effetto dei nitrati Peggioramento della disfunzione endoteliale
Pseudotolleranza ai nitrati	Maggiore rilascio di vaso-costrittori (angiotensina II, catecolamine, endotelina)	“Rebound” nei periodi senza assunzione di nitrati

NO, ossido nitrico; O<sub>2</sub>, ossigeno.

anti e antagonisti del calcio non diidropiridinici (per esempio verapamil, diltiazem), a causa dei rischi di eccessiva bradicardia e precipitazione dell'insufficienza cardiaca, mentre l'associazione con diidropiridine (DHP) ad azione prolungata è ben documentata.<sup>7</sup>

**Co-terapia nel trattamento dell'angina.** L'angina è sostanzialmente una malattia vascolare che richiede una terapia specifica mirata a garantire una protezione vascolare a lungo termine. Per qualsiasi paziente con angina è opportuno valutare la somministrazione dei seguenti agenti: (1) aspirina e/o clopidogrel per la protezione antiplastrinica, (2) statine e una dieta ipolipemizzante finalizzata a ridurre il danno vascolare indotto dall'accumulo dei lipidi e (3) un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) con comprovata azione protettiva da IM e dosi testate. In alcuni pazienti è necessario prescrivere un trattamento combinato di agenti antianginosi profilattici al fine di sopprimere i sintomi, benché tali farmaci abbiano implicazioni prognostiche meno definite.

**Angina vasospastica.** Il blocco dei recettori  $\beta$  è comunemente ritenuto inadeguato e addirittura dannoso a causa della mancata efficacia. Esistono invece evidenze eccellenti relative al beneficio legato alla terapia a base di CCB, che per questa patologia rappresentano il trattamento standard. In caso di *attacchi anginosi da sforzo con angina variante*, uno studio randomizzato prospettico condotto su 20 pazienti ha mostrato che la nifedipina è considerevolmente più efficace del propranololo.<sup>8</sup>

**Intolleranza al freddo e angina.** L'esposizione a temperature molto basse può aumentare il rischio di angina da sforzo (fenomeno dell'angina di tipo misto). La terapia standard  $\beta$ -bloccante non mostra la stessa efficacia della terapia vasodilatatoria con un CCB<sup>9</sup> e può spiegare l'insufficiente protezione dalla vasocostrizione coronarica locale in questi pazienti.<sup>10</sup>

**Ischemia silente del miocardio.** Episodi di ischemia del miocardio, rilevati per esempio con registrazioni elettrocardiografiche continue, possono essere scatenati anche da piccoli incrementi di frequenza cardiaca. Questo spiega probabilmente perché i  $\beta$ -bloccanti siano così efficaci nel ridurre la frequenza e il numero di episodi di attacchi ischemici silenti. In pazienti con ischemia silente e angina lieve o assente, la somministrazione di atenololo per 1 anno ha ridotto l'insorgenza di nuovi eventi (aggravamento dell'angina, rivascolarizzazione) e diminuito gli endpoint combinati.<sup>11</sup>

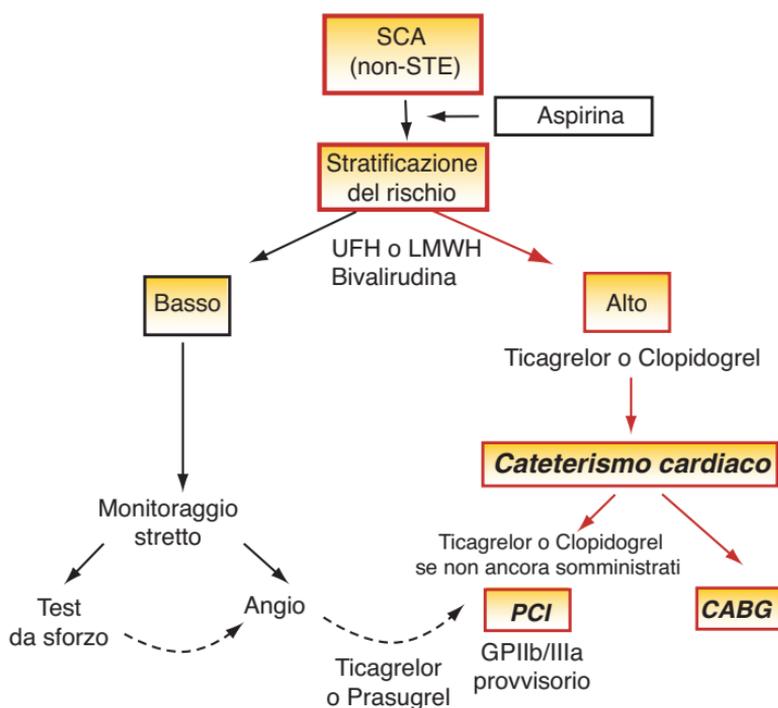
### **Sindrome coronarica acuta**

Con l'espressione generale *sindrome coronarica acuta* (SCA) si indicano manifestazioni di angina instabile e infarto acuto del miocardio (IMA), la cui gestione si basa pertanto sulla stratifi-

cazione del rischio (Fig. 1.9). La condizione patologica di base consiste nella fissurazione delle placche nella parete dell'arteria coronaria, con trombosi coronarica parziale o aggregazione piastrinica in un'area di disgregazione endoteliale. Il trattamento di base è una terapia antitrombotica urgente con eparina (non frazionata o a basso peso molecolare) o altri farmaci antitrombotici associati all'aspirina (si veda Capitolo 8). Attualmente, in pazienti ad alto rischio, la terapia standard è rappresentata dal blocco precoce di recettori piastrinici multipli.

Il *blocco dei recettori  $\beta$*  è parte della terapia quadrupla convenzionale in ambiente ospedaliero comprendente anche stati-

## SINDROMI CORONARICHE ACUTE: TRIAGE



**Figura 1.9** Fondamenti di triage per le sindromi coronarie acute (SCA) senza elevazione del tratto ST (non-STE). Tutti assumono aspirina. I pazienti sono stratificati in base al rischio e ricevono eparina non frazionata (UFH) o eparina a basso peso molecolare (LMWH) e bivalirudina (non glicoproteina (GP) IIb/IIIa, come indicato di seguito). Ai pazienti ad *alto rischio* viene somministrato ticagrelor o clopidogrel, quindi vengono inviati al cateterismo cardiaco, dove sono sottoposti a innesto di bypass coronarico (CABG) o intervento coronarico percutaneo (PCI). I pazienti sottoposti a PCI ricevono ticagrelor (o prasugrel), se non ancora somministrato, e alcuni di loro sono selezionati per la somministrazione di inibitori di GPIIb/IIIa. Quelli a *basso rischio* sono attentamente monitorati e, in caso debbano essere sottoposti ad angiografia (angio), ricevono ticagrelor o prasugrel a cui fa seguito un PCI. Quelli con rischio inferiore e stabili sono sottoposti a test da sforzo. (Immagine © B.J. Gersh, 2012).

ne, agenti antiplastrinici e ACE-inibitori, una combinazione in grado di ridurre la mortalità a 6 mesi del 90% rispetto a trattamenti che non prevedono questi farmaci.<sup>12</sup> Il blocco dei recettori  $\beta$  generalmente viene istituito in fase precoce, soprattutto in pazienti con PA e frequenza cardiaca elevate, per ridurre la richiesta di ossigeno da parte del miocardio e attenuare l'ischemia (si veda Fig. 1.5). Il principale argomento che giustifica la somministrazione di una terapia  $\beta$ -bloccante precoce è legato alla potenzialità di questi agenti di evitare che la minaccia di infarto, nella quale si fonde l'angina instabile, si renda manifesta.<sup>13</sup> Ovviamente, minore è la frequenza cardiaca, minore è il rischio di ischemia ricorrente. Tuttavia, l'evidenza obiettiva a favore dell'impiego di  $\beta$ -bloccanti nell'angina instabile come tale è limitata da risultati borderline ottenuti nell'ambito di una sperimentazione controllata con placebo,<sup>14</sup> oltre a un'evidenza esclusivamente indiretta relativa a due studi osservazionali.<sup>12,15</sup>

### **Infarto acuto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST**

**Infarto del miocardio con precoce sopraslivellamento del tratto ST.** Non esistono dati sperimentali validi sull'uso precoce dei  $\beta$ -bloccanti nell'era della riperfusione. Secondo logica, la terapia  $\beta$ -bloccante dovrebbe trovare il massimo impiego in presenza di dolore costante,<sup>16</sup> tachicardia anomala, ipertensione o aritmie ventricolari.<sup>17</sup> Nello studio COMMIT, il metoprololo somministrato precocemente per via endovenosa a oltre 45000 pazienti asiatici, la metà circa dei quali trattata con agenti fibrinolitici senza angioplastica coronarica primaria, con successiva somministrazione orale, ha consentito una riduzione di 5 nuovi infarti e di 5 fibrillazioni ventricolari ogni 1000 pazienti trattati.<sup>18</sup> Tutto ciò a fronte di un incremento dei casi di shock cardiogeno, scompenso cardiaco, ipotensione persistente e bradicardia (88 eventi avversi gravi in totale). In Italia, metoprololo e atenololo sono i soli  $\beta$ -bloccanti autorizzati per l'uso endovenoso nell'IMA. Mancano tuttavia nel complesso dati consistenti a favore di un blocco precoce di routine dei recettori  $\beta$  per via endovenosa.<sup>19</sup> Con eccezioni selezionate e attentamente monitorate, è più semplice introdurre la terapia  $\beta$ -bloccante per via orale in una fase successiva, una volta stabilizzatosi il quadro emodinamico. Le linee guida attuali dell'American College of Cardiology (ACC) - American Heart Association (AHA) raccomandano di iniziare la terapia  $\beta$ -bloccante con metà dose orale al giorno 2 (a patto che vi sia stabilità emodinamica), incrementando successivamente la dose fino a quella totale o a quella massima tollerata, proseguendo la terapia con  $\beta$ -bloccanti post infarto a lungo termine.<sup>20</sup>

**Prevenzione secondaria post infarto.** (1) Somministrare  $\beta$ -bloccanti a tutti i pazienti post infarto con frazione di eiezione (EF) pari o inferiore al 40%, salvo laddove controindicati,

scegliendo fra carvedilolo, metoprololo succinato o bisoprololo che riducono la mortalità (*Classe I, livello di evidenza A*); (2) somministrare  $\beta$ -bloccanti per 3 anni in pazienti con funzione VS normale dopo IMA o SCA; (*Classe I, livello B*). È inoltre ragionevole continuare i  $\beta$ -bloccanti anche oltre i 3 anni (*Classe IIa, livello B*).<sup>21</sup>

**Benefici della terapia  $\beta$ -bloccante post infarto.** Nella fase post infarto, il blocco dei recettori  $\beta$  riduce la mortalità del 23% secondo dati sperimentali<sup>22</sup> e del 35-40% secondo uno studio osservazionale condotto su un insieme di pazienti comprendente anche diabetici.<sup>23</sup> Timololo, propranololo, metoprololo e atenololo sono tutti efficaci e autorizzati a questo scopo. Per il metoprololo vi sono ottimi dati a lungo termine.<sup>24</sup> Il carvedilolo è l'unico  $\beta$ -bloccante studiato nell'era della riperfusione e in una popolazione che assume anche ACE-inibitori.<sup>25</sup> Poiché la disfunzione VS costituiva un punto di partenza, la dose di carvedilolo è stata gradualmente titolata verso l'alto con una riduzione della mortalità per tutte le cause. I meccanismi coinvolti sono molteplici e includono un calo di aritmie ventricolari<sup>26</sup> e dell'insorgenza di nuovi infarti.<sup>27</sup> I  $\beta$ -bloccanti con attività agonista parziale sono relativamente inefficaci, forse a causa delle frequenze cardiache più elevate.

Le uniche domande rilevanti sono: (1) se i pazienti a basso rischio traggano realmente beneficio dal blocco dei recettori  $\beta$  (c'è una tendenza crescente a evitare i  $\beta$ -bloccanti, in particolare in pazienti con valori iperglicemici borderline); (2) quando iniziare la terapia (per quanto riguarda i tempi, esiste una certa flessibilità e, poiché i dati relativi alla terapia  $\beta$ -bloccante precoce non sono consolidati,<sup>22</sup> i  $\beta$ -bloccanti orali possono essere iniziati quando le condizioni del paziente lo consentono, per esempio dopo 3 giorni<sup>25</sup> o anche più tardi, dopo 1-3 settimane); e (3) per quanto tempo sia opportuno proseguire la terapia  $\beta$ -bloccante. Tenendo presente il rischio legato alla sospensione dei  $\beta$ -bloccanti nei pazienti con angina, molti medici continuano la somministrazione a lungo termine di questi farmaci una volta ottenuto un risultato apparentemente positivo. Il beneficio in gruppi ad alto rischio come gli anziani o i pazienti con EF bassa aumenta progressivamente nell'arco di 24 mesi.<sup>23</sup>

I *pazienti ad alto rischio* che dovrebbero trarre il massimo beneficio sono spesso quelli ritenuti avere delle controindicazioni per la terapia  $\beta$ -bloccante.<sup>23</sup> Sebbene la CHF fosse in passato considerata una controindicazione al blocco dei recettori  $\beta$ , i pazienti post infarto con scompenso cardiaco hanno tratto maggior beneficio di altri da questo tipo di terapia.<sup>23</sup> Oggi, questa categoria di pazienti sarebbe sottoposta a somministrazione di  $\beta$ -bloccanti dopo il trattamento della ritenzione idrica con un cauto e graduale incremento delle dosi di carvedilolo, metoprololo o bisoprololo. Lo studio SAVE<sup>27</sup> ha dimostrato che ACE-i-

nibitori e  $\beta$ -bloccanti agiscono insieme riducendo la mortalità post infarto, quantomeno nei pazienti con EF bassa. Il beneficio legato alla terapia  $\beta$ -bloccante, quando aggiunta in co-terapia agli ACE-inibitori, è una percentuale di riduzione della mortalità compresa fra il 23% e il 40%.<sup>23,25</sup> La terapia di associazione con CCB o acido acetilsalicilico non diminuisce i benefici del  $\beta$ -blocco post infarto.

Malgrado tutte queste solide argomentazioni e le numerose raccomandazioni, i  $\beta$ -bloccanti sono *ancora sottoimpiegati nei pazienti post infarto*, a costo di molte vite. Sul lungo termine, 42 pazienti devono essere sottoposti a 2 anni di trattamento per evitare la morte di uno. Rispetto ad altre terapie, si tratta di un dato favorevole.<sup>22</sup>

### Assenza di studi sugli esiti nell'angina

L'evidenza certa di un calo della mortalità osservato nel follow-up post infarto e ottenuto con i  $\beta$ -bloccanti ha portato a ipotizzare che questo tipo di trattamento possa anche migliorare gli esiti dell'angina da sforzo o di quella instabile. Purtroppo non sono disponibili studi validi sugli esiti a supporto di questa teoria. Nell'angina instabile i benefici a breve termine del metoprololo sono risultati borderline.<sup>14</sup> Nell'angina da sforzo, una meta-analisi su 90 studi ha evidenziato che  $\beta$ -bloccanti e CCB presentavano pari efficacia e sicurezza, pur avendo i  $\beta$ -bloccanti un miglior profilo di tolleranza,<sup>28</sup> probabilmente a causa delle capsule di nifedipina ad azione breve che spesso venivano utilizzate. Nell'angina associata a ipertensione il confronto diretto è risultato a favore del CCB verapamil (si veda la sezione successiva).

### Altre indicazioni cardiache per i $\beta$ -bloccanti

Sebbene questo capitolo approfondisca il ruolo specifico dei  $\beta$ -bloccanti nei pazienti con sola ischemia cardiaca, questo tipo di terapia è utilizzata da tempo anche per altre indicazioni, fra cui: la *cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva*; il trattamento della *tachicardia ventricolare (TV) catecolaminergica polimorfa* con  $\beta$ -bloccanti ad alte dosi per prevenire la TV da sforzo; la *stenosi della mitrale in ritmo sinusale*, dove il blocco dei recettori  $\beta$  aiuta i pazienti riducendo la frequenza cardiaca a riposo e sotto sforzo; il *prolasso della valvola mitralica*, in cui i  $\beta$ -bloccanti costituiscono il protocollo standard per il controllo delle aritmie associate; e gli *aneurismi disseccanti dell'aorta* nonché la *sindrome di Marfan* con coinvolgimento della radice aortica, in cui il blocco dei recettori  $\beta$  riveste un ruolo importante nel limitare la velocità di aumento della pressione all'interno del ventricolo sinistro (dp/dt) e lo shear stress sulla parete prossimale dell'aorta.

Queste patologie sono discusse in altre sezioni di questo testo.

## Indicazioni non cardiache per il blocco dei recettori $\beta$

**Ictus.** Nell'ambito di una prima sperimentazione il bloccante non selettivo propranololo ha consentito di ottenere solo un beneficio modesto nella riduzione dell'ictus (anche se inefficace nella riduzione di coronaropatia [CAD]).<sup>29</sup> Gli agenti  $\beta_1$ -selettivi sono più efficaci nella prevenzione dell'ictus.<sup>30</sup>

**Chirurgia vascolare e non cardiaca.** Il blocco dei recettori  $\beta$  esercita un'importante azione protettiva in alcuni pazienti selezionati. La morte perioperatoria per eventi cardiaci e IM in pazienti ad alto rischio sottoposti a chirurgia vascolare è risultata ridotta dal bisoprololo.<sup>31</sup> Un approccio a interventi chirurgici non cardiaci basato sul rischio è stato oggetto di indagine nell'ambito di uno studio osservazionale molto ampio condotto su 782969 pazienti. Nei soggetti con rischio cardiaco assente o molto basso, i  $\beta$ -bloccanti sono risultati inefficaci e di fatto associati a un numero superiore di eventi avversi, mortalità inclusa. Nei pazienti con rischio cardiaco molto elevato la mortalità si è ridotta del 42%, con un numero di pazienti da trattare limitato a 33.<sup>32</sup> Pertanto la valutazione del fattore di rischio è vitale (si veda l'articolo originale per il Revised Cardiac Risk Index). In pazienti sottoposti a chirurgia vascolare, senza altri parametri a rischio molto elevato, il metoprololo perioperatorio non ha apportato benefici bensì ha aumentato bradicardia e ipotensione intraoperatorie.<sup>33</sup>

**Impatto dello studio POISE.** Nell'ambito del grande studio prospettico POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) condotto su un totale di 8351 pazienti, il metoprololo perioperatorio a lento rilascio ha ridotto l'incidenza di IM non fatale dal 5,1% al 3,6% ( $P < 0,001$ ), ma ha incrementato la mortalità perioperatoria totale dal 2,3% al 3,1% ( $P < 0,05$ ), con una incidenza significativamente maggiore di ictus, ipotensione e bradicardia. *Pertanto l'avvio perioperatorio di una terapia con metoprololo non è giustificato.* Poiché questo farmaco esercita effetti marcatamente eterogenei a livello cardiovascolare in base al genotipo metabolico, coinvolgendo sottotipi del citocromo P450 2D6,<sup>5</sup> è possibile che le differenze genetiche siano responsabili in parte dei risultati cardiovascolari avversi riscontrati nel POISE e in un altro studio.<sup>33</sup> Un importante aggiornamento specifico a cura della ACC-AHA<sup>34</sup> raccomanda in particolare quanto segue: (1) indicazione di classe I per l'impiego perioperatorio di  $\beta$ -bloccanti in pazienti che già assumono il farmaco; (2) raccomandazione di classe IIa per pazienti con ischemia inducibile, coronaropatia o fattori di rischio clinici multipli sottoposti a chirurgia vascolare (ovvero ad alto rischio) e nei pazienti con CAD o molteplici fattori di rischio clinici sottoposti a chirurgia con rischio intermedio; (3) l'inizio della terapia, in particolare nei gruppi a basso rischio, richiede un'attenta considerazione del rapporto rischio-beneficio; (4) se l'avvio è selezionato, la terapia deve essere somministrata ben

prima della procedura pianificata con una scrupolosa titolazione perioperatoria in modo da ottenere un controllo adeguato della frequenza cardiaca evitando al contempo bradicardia o ipotensione evidenti. Alla luce dei risultati dello studio POISE, la somministrazione perioperatoria di routine di  $\beta$ -bloccanti, in particolare nel caso di regimi a più alto dosaggio fisso avviati nel giorno dell'intervento, non può essere sostenuta.

**Tireotossicosi.** In concomitanza alla somministrazione di farmaci antitiroidei o iodio radioattivo, oppure in monoterapia prima dell'intervento, il blocco dei recettori  $\beta$  è comunemente impiegato nella tireotossicosi per il controllo dei sintomi, sebbene non abbia alcuna influenza sullo stato ipermetabolico. I  $\beta$ -bloccanti controllano tachicardia, palpitazioni, tremori e nervosismo e riducono la vascolarizzazione della ghiandola tiroide agevolando in questo modo l'intervento chirurgico. Nella tempesta tiroidea il propranololo ev con boli lenti di 1-2 mg può essere ripetuto ogni 10-15 minuti fino a ottenere l'effetto desiderato. In alternativa, si può somministrare esmololo con boli ev di 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  seguiti da 50-200  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  come mantenimento. Fra i rischi figura il collasso circolatorio, per cui il blocco dei recettori  $\beta$  dovrebbe essere utilizzato nella tempesta tiroidea soltanto se la funzione del VS è nella norma in base agli esiti ottenuti nell'ambito di normali esami non invasivi.

**Stati ansiosi.** Sebbene il propranololo sia il  $\beta$ -bloccante più utilizzato nell'ansia (e sia autorizzato a questo scopo in diversi paesi, Italia inclusa), probabilmente tutti i farmaci di questo gruppo sono efficaci, agendo non centralmente bensì con una riduzione delle manifestazioni periferiche dell'ansia quali tremori e tachicardia.

**Glaucoma.** L'impiego di soluzioni oculari locali a base di  $\beta$ -bloccanti è oggi confermato per il trattamento del glaucoma ad angolo aperto. Si raccomanda particolare cautela a fronte di occasionali effetti collaterali sistemici quali disfunzioni sessuali, broncospasmo e depressione cardiaca. I principi attivi approvati per il trattamento del glaucoma in Italia includono gli agenti non selettivi timololo, carteololo, levobunololo e metipranololo. Il farmaco cardioselettivo betaxololo può avere il vantaggio di evitare effetti collaterali nei pazienti affetti da broncospasmo.

**Emicrania.** Il propranololo (da 80 a 240 mg al giorno, autorizzato in Italia) agisce profilatticamente per ridurre l'incidenza degli attacchi di emicrania nel 60% dei pazienti. Il meccanismo che consente tale effetto è presumibilmente una vasocostrizione benefica. L'effetto anti-emicranico è soltanto profilattico e non post-attacco. In assenza di beneficio apprezzabile nell'arco di 4-6 settimane, la somministrazione del farmaco dovrà essere sospesa.

**Varici esofagee.** Il  $\beta$ -blocco era ritenuto in grado di prevenire il sanguinamento mediante riduzione della pressione portale. Nell'ambito di uno studio randomizzato tale beneficio non ha trovato conferme.<sup>35</sup>

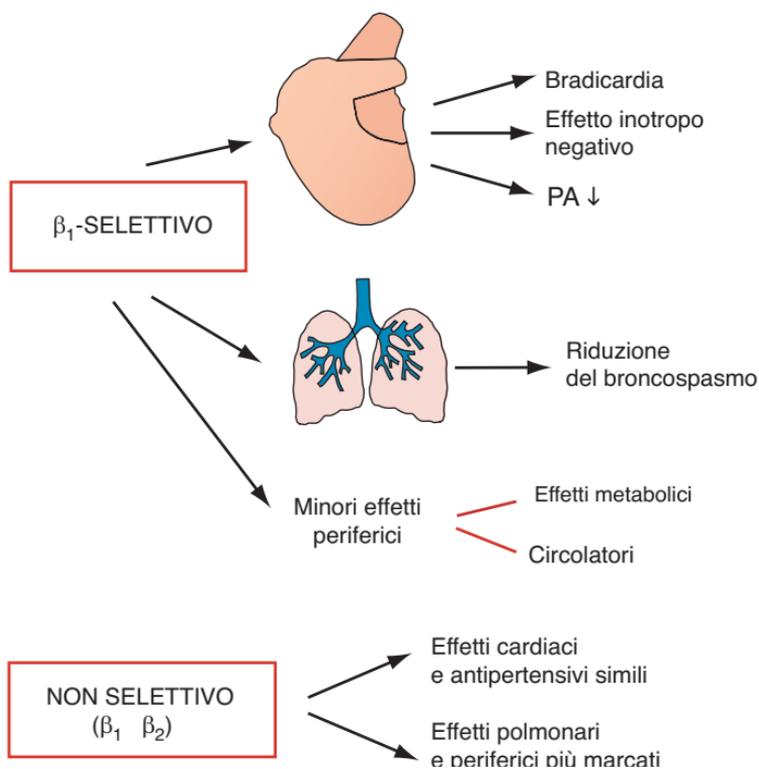
## Proprietà farmacologiche di vari $\beta$ -bloccanti

**“Generazioni” di  $\beta$ -bloccanti.** Gli *agenti non selettivi di prima generazione*, come il propranololo, bloccano tutti i recettori  $\beta$  (sia  $\beta_1$  sia  $\beta_2$ ). Gli *agenti cardioselettivi di seconda generazione*, quali atenololo, metoprololo, acebutololo, bisoprololo e altri presentano una selettività relativa per i recettori  $\beta_1$  (in gran parte cardiaci) quando somministrati a basse dosi (Fig. 1.10). Gli *agenti vasodilatatori di terza generazione* hanno proprietà additive (si veda Fig. 1.2), agendo principalmente attraverso due meccanismi: il primo, per vasodilatazione diretta, probabilmente mediata dal rilascio di monossido di azoto come nel caso del carvedilolo (si veda Fig. 1.2) e del nebivololo<sup>3</sup>; il secondo, con blocco  $\alpha$ -adrenergico aggiuntivo come nel caso di labetalolo e carvedilolo. Un terzo meccanismo vasodilatatorio, come per il pindololo e l'acebutololo, agisce tramite l'ISA- $\beta_2$ , che stimola il rilassamento delle arteriole. L'acebutololo è un agente cardioselettivo con ISA inferiore a quella del pindololo che è risultato molto ben tollerato nell'ambito di uno studio antipertensivo della durata di 4 anni.<sup>36</sup>

**Agenti non selettivi (bloccanti dei recettori  $\beta_1$ - $\beta_2$  misti).** Il prototipo dei  $\beta$ -bloccanti è il propranololo, ancora molto utilizzato in tutto il mondo e ritenuto farmaco essenziale dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. L'azione di blocco dei recettori  $\beta_1$  condiziona la frequenza cardiaca, la conduzione e la contrattilità, ma l'azione sui recettori  $\beta_2$  tende a causare la contrazione della muscolatura liscia con rischio di broncospasmo negli individui predisposti. Questa stessa qualità potrebbe tuttavia spiegare i benefici nel trattamento dell'emicrania, quando la vasocostrizione potrebbe inibire l'attacco. Fra i bloccanti non selettivi, nadololo e sotalolo hanno un'azione molto più prolungata e non sono liposolubili.

**Bloccanti  $\beta_1$ - $\beta_2$ - $\alpha$  misto.** Il carvedilolo riscuote ampio consenso per l'uso preferenziale nello scompenso cardiaco in cui, teoricamente, questa combinazione di blocco recettoriale dovrebbe essere ideale, come dimostrato dai risultati migliori rispetto a quelli ottenuti con il metoprololo nello studio COMET.<sup>37</sup>

**Agenti cardioselettivi (selettività  $\beta_1$ ).** Gli agenti cardioselettivi (acebutololo, atenololo, betaxololo, bisoprololo, celiprololo e metoprololo) esercitano effetti antipertensivi pari a quelli dei non selettivi (si veda Fig. 1.10). Gli agenti selettivi sono da preferire in pazienti con patologie polmonari croniche o nei fumatori cronici, nel diabete mellito insulino-dipendente e nella

**SELETTIVITÀ  $\beta_1$  E  $\beta_2$  A CONFRONTO**

**Figura 1.10 Cardioselettività:  $\beta_1$  rispetto a  $\beta_2$ .** Da notare i diversi vantaggi in linea generale dei  $\beta$ -bloccanti cardioselettivi (fa eccezione lo scompenso cardiaco). La cardioselettività è maggiore a dosi basse del farmaco. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

prevenzione dell'ictus.<sup>30</sup> La cardioselettività varia fra i diversi farmaci ma è sempre maggiore alle dosi più basse. Il bisoprololo è fra i più selettivi. A dosi elevate la cardioselettività si attenua o scompare. Nessun  $\beta$ -bloccante presenta un profilo di sicurezza completo in presenza di asma; agenti cardioselettivi a basse dosi possono essere utilizzati con cautela nei pazienti affetti da broncospasmo o malattia polmonare cronica o nei fumatori cronici. Nell'angina e nell'ipertensione i farmaci cardioselettivi presentano la stessa efficacia di quelli non cardioselettivi. Nell'IM acuto complicato da ipokaliemia indotta da stress, i bloccanti non selettivi in teoria dovrebbero avere un effetto antiaritmico superiore rispetto ai bloccanti  $\beta_1$ -selettivi.

**$\beta$ -bloccanti con azione vasodilatante.** I prototipi di questa classe di farmaci sono il carvedilolo e il nebivololo (si veda Fig. 1.2). Tali agenti potrebbero offrire un valore aggiunto nella terapia dell'ipertensione grazie alla loro capacità vasodilatante e, nel caso del nebivololo, a una supposta migliore riduzione dell'IVS.<sup>38</sup>

**$\beta$ -bloccanti antiaritmici.** Tutti i  $\beta$ -bloccanti sono potenzialmente antiaritmici grazie all'attività di Classe II (Fig. 1.11). Il sotalolo è un  $\beta$ -bloccante dalle proprietà uniche con una prominente attività antiaritmica di Classe III aggiuntiva (si veda Fig. 1.11, Capitolo 9) ed è discusso nel dettaglio in altre parti di questo testo.

### **$\beta$ -bloccanti specifici utilizzati nella pratica clinica**

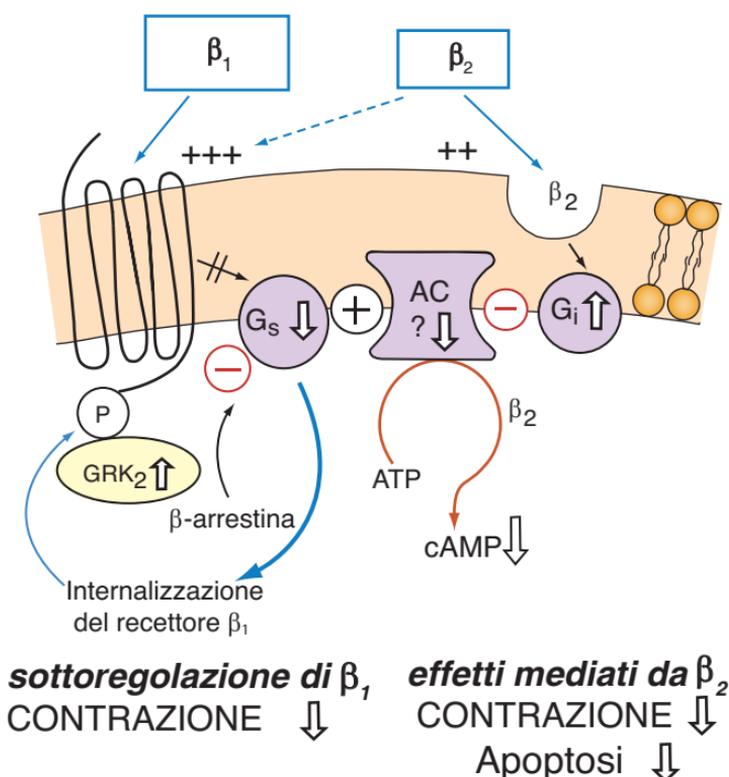
Fra i numerosi  $\beta$ -bloccanti, l'agente ideale per il trattamento dell'ipertensione o dell'angina deve essere caratterizzato da: (1) proprietà farmacocinetiche vantaggiose (profilo semplice, metabolismo non epatico); (2) un grado elevato di cardioselettività (bisoprololo); (3) azione prolungata (diversi); e (4) un profilo metabolico favorevole, in particolare se associato a proprietà vasodilatatorie (carvedilolo e nebivololo).

**Propranololo.** Rappresenta il gold standard storico in quanto autorizzato per svariate indicazioni fra cui angina, IM acuto, prevenzione post infarto secondaria, ipertensione, aritmie, profilassi dell'emigrania, stati ansiosi e tremore essenziale. Questo farmaco non è tuttavia  $\beta_1$ -selettivo. Essendo liposolubile, presenta un elevato grado di penetrazione cerebrale ed è sottoposto a un intenso metabolismo epatico di primo passaggio. Gli effetti collaterali a livello centrale potrebbero spiegarne la scarsa efficacia emersa nell'ambito degli studi sulla qualità di vita. Il propranololo possiede anche un'emivita breve e deve essere somministrato due volte al giorno, a meno che non si utilizzino preparazioni ad azione prolungata. Gli altri  $\beta$ -bloccanti sono descritti di seguito in ordine alfabetico.

**Acebutololo.** È l'agente cardioselettivo con ISA che ha reso possibile una buona qualità di vita nell'ambito dello studio TOMH della durata di 4 anni condotto su pazienti affetti da ipertensione lieve. In particolare, non è stato osservato un incremento dell'incidenza di impotenza.<sup>39</sup>

**Atenololo.** È stato uno dei primi agenti cardioselettivi e attualmente in forma generica è uno dei farmaci più utilizzati nell'angina, nella prevenzione secondaria post infarto e nell'ipertensione. Il suo impiego come farmaco di prima linea nell'ipertensione è però in declino<sup>40</sup> a fronte di esiti poco convincenti, fra cui un incremento della mortalità per tutte le cause rispetto al CCB amlodipina nell'ambito dello studio ASCOT.<sup>41</sup> Sono pochissimi gli studi che mettono a disposizione dati sugli esiti relativi all'utilizzo di atenololo in altre condizioni, con due eccezioni: lo studio ASIST nell'ischemia silente<sup>11</sup> e lo studio INVEST in pazienti ipertesi con malattia coronarica. In questi casi l'atenololo ha mostrato esiti clinici principali simili a quelli del verapamil ma con un numero superiore di episodi di angina, nuovo

## ECCESSO DI SEGNALI $\beta$ -ADRENERGICI NELLO SCOMPENSO CARDIACO



**Figura 1.11** Recettori  $\beta$ -adrenergici nello scompenso cardiaco avanzato. La sottoregolazione e la scissione dei sistemi di segnalazione del recettore  $\beta$ -adrenergico sfociano in livelli più bassi di adenosina monofosfato ciclico (cAMP) e in una minore contrattilità, che può essere considerata come una forma di autoprotezione dagli effetti avversi del cAMP. Da notare: (1) la sottoregolazione del recettore  $\beta$  inizia grazie alla sua fosforilazione inibente mediata dalla chinasi del recettore accoppiato alla proteina G (GRK<sub>2</sub>; in passato conosciuta come chinasi del recettore adrenergico  $\beta_1$  [ $\beta_1$ ARK]), GRK<sub>2</sub> aumenta in risposta alla stimolazione  $\beta$ -adrenergica eccessiva del recettore, (2) con la scissione del recettore  $\beta$  dalla proteina G, G<sub>s</sub> deriva dall'attività della  $\beta$ -arrestina, (3) la sottoregolazione del recettore  $\beta$  è il risultato dell'internalizzazione, (4) l'aumento di proteina G inibitoria (G<sub>i</sub>) è il risultato dell'incremento di attività dell'acido ribonucleico messaggero, (5) i recettori  $\beta_2$  sono relativamente sopraregolati e sembrano esercitare un effetto inibente sulla contrattilità tramite il potenziamento di G<sub>i</sub>. AC, adenilato ciclasi; ATP, adenosina trifosfato. (Immagine © L. H. Opie, 2012. Per dettagli si veda Opie LH, *Heart Physiology from Cell to Circulation*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004:508).

diabete e depressione psicologica.<sup>42,43</sup> Da notare che l'atenololo è stato spesso associato a un diuretico, mentre verapamil a un ACE-inibitore. Nello studio condotto dal British Medical Research Council su pazienti anziani ipertesi, l'atenololo non ha ridotto gli eventi coronarici.<sup>29</sup> Più recentemente, nello studio LIFE, l'atenololo è risultato inferiore all'ARB losartan nella terapia dell'ipertensione con IVS.<sup>44</sup>

**Bisoprololo.** È un agente altamente  $\beta_1$ -selettivo, molto più dell'atenolo, autorizzato per il trattamento di ipertensione e scompenso cardiaco da angina in Italia. Questo farmaco è stato utilizzato con successo nell'ampio studio CIBIS-2 sullo scompenso cardiaco in cui si è evidenziata una notevole riduzione non soltanto della mortalità complessiva ma anche della morte improvvisa.<sup>45</sup> Nell'ambito di CIBIS-3 il bisoprololo ha mostrato buoni risultati a confronto con l'enalapril come farmaco di prima linea nel trattamento dell'insufficienza cardiaca.<sup>46</sup> L'associazione di bisoprololo a basso dosaggio e idroclorotiazide a basso dosaggio è disponibile in Italia (si veda "Terapia combinata").

**Carvedilolo.** È un  $\alpha$ - $\beta$ -bloccante vasodilatatore non selettivo con proprietà vasodilatanti a meccanismi multipli mediate da attività antiossidante, produzione di monossido di azoto, stimolazione della  $\beta$ -arrestina-MAP-chinasi<sup>47</sup> e recettori  $\alpha$ , che è stato oggetto di estese indagini in pazienti con CHF<sup>48</sup> e con disfunzione VS post infarto.<sup>25</sup> A livello metabolico, il carvedilolo può aumentare la sensibilità all'insulina.<sup>49</sup> In Italia il farmaco è registrato per l'ipertensione, per la CHF (da lieve a grave), per la disfunzione VS post IM (EF  $\leq$ 40%) e per l'angina.

**Labetalolo.** È un farmaco antipertensivo misto  $\alpha$ - e  $\beta$ -bloccante, a oggi ampiamente sostituito dal carvedilolo, a eccezione dell'uso endovenoso acuto nelle crisi ipertensive (Tab. 1.4).

**Metoprololo.** È un farmaco cardioselettivo, particolarmente ben studiato nell'IMA e nella protezione post infarto. La versione a rilascio prolungato è approvata in Italia per il trattamento di ipertensione e angina. La versione non a rilascio prolungato, a durata d'azione più breve, è autorizzata per il trattamento dell'ipertensione arteriosa sistemica, l'angina pectoris, l'infarto miocardico acuto, l'ipertiroidismo e le aritmie cardiache (escluse le bradiaritmie).

**Nadololo.** È un agente ad azione molto prolungata e idrosolubile, seppur non selettivo. È particolarmente utile quando è richiesta un'attività antianginosa prolungata.

**Nebivololo.** È un agente altamente cardioselettivo con proprietà vasodilatanti periferiche mediate da monossido di azoto.<sup>38</sup> La vasodilatazione<sup>51</sup> e la lunga emivita biologica<sup>52</sup> sono pro-

tabilmente indotte dai metaboliti epatici. Il nebivololo inverte la disfunzione endoteliale nell'ipertensione, il che potrebbe spiegarne l'uso per la disfunzione erettile negli ipertesi.<sup>53</sup> Questo farmaco ha inoltre effetti metabolici positivi. Nell'ambito di uno studio della durata di 6 mesi il nebivololo, a differenza dell'atenololo e a parità di valori di PA, ha aumentato la sensibilità all'insulina e i livelli di adiponectina in pazienti ipertesi.<sup>54</sup> Il nebivololo, somministrato nello studio SENIORS a pazienti anziani con anamnesi di insufficienza cardiaca o EF pari o inferiore al 35%, ha ridotto l'endpoint composito primario di mortalità per tutte le cause e ricoveri per eventi cardiovascolari, incrementando inoltre il valore di EF nonché riducendo la dimensione del cuore.<sup>55</sup>

**Penbutololo.** Possiede una ISA di modesta entità, simile all'acebutololo, ma non è selettivo. È altamente liposolubile ed è metabolizzato nel fegato.

**Sotalolo.** È un  $\beta$ -bloccante non selettivo dalle proprietà uniche, con attività antiaritmica di classe 3. È autorizzato come sotalolo per le aritmie ventricolari potenzialmente fatali e oggi anche come sotalolo AF per il mantenimento del ritmo sinusale in pazienti con fibrillazione atriale sintomatica o flutter atriale. Il sotalolo è un farmaco idrosolubile, escreto solo dai reni. Sotalolo AF è pertanto controindicato in pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 40 mL/min.

**Timololo.** È stato il primo  $\beta$ -bloccante con dimostrata azione protettiva post infarto. Altri usi approvati sono relativi all'ipertensione e alla profilassi dell'emigrania. In Italia risulta più frequente il suo utilizzo come collirio per il trattamento del glaucoma.

### Blocco endovenoso dei $\beta$ -recettori a brevissima durata d'azione

**Esmololo.** È un  $\beta_1$ -bloccante a brevissima durata d'azione con un'emivita di 9 minuti, convertito velocemente in metaboliti inattivi dalle esterasi del sangue. In pazienti con un normale apparato cardiovascolare la ripresa completa dal blocco dei recettori  $\beta$  avviene entro 30 minuti. È *indicato* nelle situazioni in cui si desidera un controllo alternato del blocco dei recettori  $\beta$ , come nella TSV nel periodo perioperatorio o nella tachicardia sinusale (non compensatoria) oppure nell'emergenza ipertensiva nel perioperatorio (tutti usi autorizzati in Italia). Altre indicazioni razionali sono ipertensione in emergenza (escluso feocromocitoma) o angina instabile.<sup>56</sup> Le *dosi* sono le seguenti: per la TSV, dose di carico di 500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  nell'arco di 1 minuto, seguita da un'infusione di 4 minuti a 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (bugiardino della confezione in Italia). In caso di mancata efficacia, ripetere la dose di carico e aumentare l'infusione a 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (nell'arco di 4 minuti). In caso di persistente mancata efficacia, ripetere la dose di carico e quindi infondere fino a un massimo di 300  $\mu\text{g}/$

Tabella 1.4

Farmaci impiegati nelle urgenze ed emergenze ipertensive			
Necessità clinica	Meccanismo dell'effetto anti-ipertensivo	Scelta del farmaco	Dose
Riduzione urgente dell'ipertensione acuta grave	Donatore di NO	Infusione di nitroprussiato di sodio (attenzione: tossicità da cianuro)	0,3-2 µg/kg/min (monitorare scrupolosamente)
Ipertensione più ischemia (± VS scadente)	Donatore di NO	Infusione di nitroglicerina 20-200 µg/min o isosorbide dinitrato 1-10 mg/ora	Titolare in base alla PA
Ipertensione più ischemia più tachicardia	β-bloccante (soprattutto con VS buono)	Esmololo in bolo o infusione	50-250 µg/kg/min
Ipertensione più ischemia più tachicardia	α-β-bloccante	Labetalolo in bolo o infusione	2-10 mg 2,5-3,0 µg/kg/min
Ipertensione più scompenso cardiaco	ACE-inibitore (evitare farmaci inotropi negativi)	Enalapril (ev) Captopril (subling.)	0,5-5 mg in bolo 12,5-25 mg subling.
Ipertensione senza complicanze cardiache	Vasodilatatori, compresi quelli che innalzano la frequenza cardiaca	Iдрalazina Nifedipina (si veda testo) <sup>a</sup> Nicardipina: bolo: infusione	5-10 mg in boli 1-4 mg in boli 5-10 mg subling. (cautela) 5-10 µg/kg/min 1-3 µg/kg/min
Ipertensione grave o maligna, anche con scarsa funzionalità renale	Agonista della dopamina (D <sub>1</sub> ); evitare con i β-bloccanti	Fenoldopam <sup>b</sup>	0,2-0,5 µg/kg/min
Ipertensione più feocromocitoma	α-β-bloccante o α-β-bloccante associato (evitare β-bloccante puro)	Fentolamina Labetalolo: bolo: infusione	1-4 mg in boli 2-10 mg 2,5-3,0 µg/kg/min

<sup>a</sup>Nifedipina in capsule per uso orale controindicata.

<sup>b</sup>Utilizzato nell'ipertensione grave o maligna; per dettagli su velocità di infusione vedere le istruzioni nella confezione. Da notare che la tachicardia come effetto collaterale non deve essere trattata con β-bloccanti (istruzioni nella confezione). ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; PA, pressione sanguigna; ev, endovena; VS, ventricolo sinistro; NO, ossido nitrico; subling., sottolinguale. Modificata per gentile concessione da Foex, et al. Cardiovascular Drugs in the Perioperative Period. New York: Authors' Publishing House; 1999. Dosi dei nitrati tratti da Table 6, Niemenen MS, et al. Eur Heart J. 2005;266:384.

kg/min. Quindi, ai fini del mantenimento del controllo, praticare un'infusione a velocità regolata per un lasso di tempo fino a 24 ore. In caso di *ipertensione perioperatoria urgente*, somministrare 80 mg (circa 1 mg/kg) in 30 secondi e se necessario infondere a 150-300 µg/kg/min. Per un controllo più graduale della PA seguire il protocollo di routine previsto per la TSV. Il controllo della PA richiede solitamente dosi più elevate di quelle necessarie per le aritmie. Una volta superata la fase emergenziale sostituire con antiaritmici o antipertensivi convenzionali. Nel caso di *pazienti anziani che presentino IM con elevazione del segmento non ST* necessitanti di β-blocco in fase acuta nonostante sintomi di scompenso cardiaco, si può tentare una cauta infusione di 50-200 µg/kg/min.<sup>57</sup> Fare attenzione all'extravasazione della soluzione acida con rischio di necrosi cutanea.

### Malattie concomitanti e scelta del β-bloccante

**Malattie dell'apparato respiratorio.** Nei pazienti con broncospasmo reversibile sono preferibili bloccanti β<sub>1</sub> cardioselettivi a basse dosi. Nei pazienti con anamnesi di asma nessun β-bloccante può essere considerato sicuro.

**Cardiovascolulopatia associata.** Per l'*ipertensione associata ad angina da sforzo* si veda il paragrafo "β-bloccanti per l'ipertensione" descritto in precedenza in questo capitolo. Nei pazienti con *sindrome del seno malato*, il blocco puro dei recettori β può essere pericoloso ed è preferibile impiegare β-bloccanti con ISA. Nei pazienti con *fenomeno di Raynaud* è meglio evitare il propranololo che ha effetti vasocostrittori periferici. Nella *vasculopatia periferica* attiva, i β-bloccanti sono generalmente controindicati, anche se l'evidenza non è consolidata.

**Nefropatia.** La scelta logica dovrebbe ricadere su un β-bloccante eliminato dal fegato anziché dai reni (si veda Fig. 1.7). Fra questi, il β-bloccante vasodilatatore nebivololo ha conservato meglio, rispetto al metoprololo, il tasso di filtrazione glomerulare stimato in pazienti con insufficienza cardiaca.<sup>58</sup>

**Diabete mellito.** Nel diabete mellito, il rischio legato alla somministrazione di terapia β-bloccante in pazienti necessitanti di terapia insulinica è l'eventualità che i sintomi di ipoglicemia possano essere mascherati. Gli agenti cardioselettivi danno in tal senso un rischio minore. Nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 ipertesi, la terapia β-bloccante iniziale con atenololo ha mostrato la stessa efficacia dell'ACE-inibitore captopril nel ridurre gli endpoint macrovascolari, comportando tuttavia un aumento di peso e un utilizzo maggiore di farmaci antidiabetici.<sup>59</sup> Non è chiaro se la *nefropatia diabetica* tragga lo stesso beneficio dal trattamento con un β-bloccante. ARB e ACE-inibitori si sono affermati come agenti di prima scelta nel trattamento della ne-

fropatia diabetica. Il carvedilolo associato alla terapia bloccante il sistema renina-angiotensina (RAS) nei pazienti diabetici e ipertesi determina un migliore controllo della glicemia e una minore resistenza insulinica rispetto a una polifarmacoterapia includente il metoprololo.<sup>60</sup> Per quanto un migliore controllo della glicemia dovrebbe teoricamente tradursi in una riduzione degli eventi cardiovascolari e degli altri esiti avversi, la breve durata di questo studio non consente di trarre conclusioni sui risultati.

**Soggetti a rischio di nuovo diabete.** L'impiego di  $\beta$ -bloccanti e diuretici aumenta il rischio di nuovi casi di diabete,<sup>61</sup> che andrà ridotto con una dose realmente bassa di diuretico o ricorrendo a un'altra associazione. Sono auspicabili controlli regolari della glicemia.

### Effetti collaterali dei $\beta$ -bloccanti

I quattro meccanismi principali responsabili degli effetti collaterali prodotti dai  $\beta$ -bloccanti sono: (1) spasmo della muscolatura liscia (broncospasmo ed estremità fredde), (2) esacerbazione delle azioni terapeutiche sul cuore (bradicardia, arresto cardiaco, eccesso di effetto inotropo negativo), (3) penetrazione nel sistema nervoso centrale (insonnia, depressione) ed (4) effetti collaterali metabolici avversi. Il meccanismo che porta all'affaticamento non è chiaro. Rispetto al propranololo, tuttavia, esso può essere ridotto utilizzando un  $\beta$ -bloccante cardioselettivo o un agente vasodilatante, e potrebbero quindi essere coinvolti eventi emodinamici tanto centrali quanto periferici. In pazienti accuratamente selezionati, gli studi in doppio cieco non mostrano alcuna differenza fra gli agenti cardioselettivi come l'atenololo e il placebo. Tale equivalenza potrebbe essere ascritta alla natura non liposolubile dell'atenololo e dovrebbe influire meno del propranololo sulla muscolatura liscia bronchiale e vascolare. Quando il *propranololo* è utilizzato per l'ipertensione, l'incidenza di effetti collaterali gravi (broncospasmo, estremità fredde, aggravamento della claudicazione) che portano alla sospensione della terapia è pari a circa il 10%.<sup>62</sup> Il tasso di sospensione con l'atenololo è significativamente più basso (2% circa), ma quando si tratta di effetti collaterali dose-limitanti, entrambi gli agenti possono causare estremità fredde, affaticamento, incubi, aggravamento della claudicazione e broncospasmo. Il peggioramento dell'insufficienza cardiaca rimane un potenziale pericolo quando la terapia con  $\beta$ -bloccanti viene iniziata immediatamente alle dosi normali in pazienti suscettibili senza che siano valutate le esigenze specifiche del soggetto.

**Effetti collaterali centrali.** Un'ipotesi suggestiva è legata alla maggiore probabilità che i  $\beta$ -bloccanti liposolubili (il propranololo è l'esempio più emblematico) con il loro elevato tasso di penetrazione a livello cerebrale provochino effetti collaterali

centrali. Un confronto estremamente dettagliato fra il propranololo e l'atenololo ha dimostrato che il secondo, insolubile nei lipidi, causa molti meno effetti collaterali centrali rispetto al primo.<sup>63</sup> La depressione resta tuttavia un rischio con l'atenololo.<sup>64</sup> L'ipotesi della liposolubilità non spiega, oltretutto, perché il metoprololo, che è moderatamente liposolubile, apparentemente interferisca meno dell'atenololo con alcune funzioni psicologiche complesse e possa addirittura potenziare alcuni aspetti di performance psicologica.<sup>65</sup>

**Qualità di vita e libido.** Nel primo studio sulla qualità di vita effettuato in pazienti ipertesi, il propranololo ha indotto molti più effetti centrali rispetto all'ACE-inibitore captopril.<sup>66</sup> I  $\beta$ -bloccanti di più recente generazione, che presentano proprietà fondamentali diverse, consentono ai pazienti ipertesi di mantenere ampiamente intatta la propria qualità di vita. Non mancano tuttavia alcuni effetti indesiderati. Anzitutto *l'aumento di peso*, non auspicabile e contrario allo stile di vita richiesto per limitare le malattie cardiovascolari, fra cui sindrome metabolica e ipertensione. In secondo luogo, il blocco dei recettori  $\beta$  può favorire il *diabete*,<sup>67</sup> una malattia che influisce notevolmente sulla qualità di vita. In terzo luogo, in condizioni di *sforzo*, il blocco dei recettori  $\beta$  riduce il lavoro totale possibile di circa il 15% e incrementa il senso di affaticamento. Un'eccezione può essere costituita dai  $\beta$ -bloccanti vasodilatatori ma non vi sono studi sugli esiti nell'ipertensione. La *disfunzione erettile* è una complicanza dei  $\beta$ -bloccanti legata all'età. In un vasto gruppo di pazienti con età media pari a 48 anni, si sono verificati problemi di erezione nell'11% dei soggetti trattati con un  $\beta$ -bloccante rispetto al 26% dei soggetti in terapia con un diuretico e al 3% dei pazienti assegnati a placebo.<sup>68</sup> I  $\beta$ -bloccanti hanno mostrato consistentemente una tendenza a una maggiore compromissione dell'amplesso sessuale rispetto a un ACE-inibitore o un ARB, quest'ultimo risultato capace di migliorare la resa sessuale.<sup>69</sup> Il passaggio al neбивололо può migliorare l'erezione.<sup>53</sup> Dovrebbero sortire il medesimo effetto anche sildenafil o agenti simili, ma questi sono relativamente controindicati se il  $\beta$ -bloccante è impiegato per il trattamento dell'angina (a causa dell'interazione avversa con i nitrati, quasi sempre somministrati nei pazienti con angina).

### **Effetti collaterali metabolici avversi e nuovi casi di diabete.**

La capacità dei  $\beta$ -bloccanti di aumentare i nuovi casi di diabete, a prescindere dall'indicazione per cui sono stati prescritti, ipertensione o post infarto,<sup>61</sup> giunge in un'epoca in cui il diabete si afferma sempre più come principale rischio cardiovascolare (si veda Capitolo 4). In via precauzionale, è opportuno valutare la glicemia a digiuno e, ove indicato, effettuare una curva di tolleranza al glucosio, sia prima di instaurare una terapia  $\beta$ -bloccante cronica sia a intervalli annuali nel corso del trattamento. Da notare che i  $\beta$ -bloccanti vasodilatatori carvedilolo e neбивололо favoriscono entrambi la formazione di monossido di azoto

e presentano un migliore profilo metabolico rispetto agli agenti cardioselettivi comparabili, in assenza, tuttavia, di dati sugli esiti a lungo termine in pazienti ipertesi (si veda di seguito in questo capitolo il paragrafo “ $\beta$ -bloccanti specifici”; si veda inoltre Fig. 1.2).

**Sospensione dei  $\beta$ -bloccanti.** Il blocco cronico dei recettori  $\beta$  ne aumenta la densità. Quando i  $\beta$ -bloccanti vengono interrotti bruscamente può verificarsi un peggioramento dell'angina che talvolta sfocia in IM. Il trattamento della sindrome da astinenza consiste nella reintroduzione del  $\beta$ -bloccante, ma la terapia ideale consiste nell'evitare questa situazione procedendo a una sospensione graduale.

### Controindicazioni al blocco dei recettori $\beta$

Le controindicazioni assolute al blocco dei recettori  $\beta$  possono essere dedotte dal profilo degli effetti farmacologici e di quelli collaterali (Tab. 1.5). Le controindicazioni cardiache assolute includono bradicardia marcata, blocco atrio-ventricolare di grado elevato preesistente, sindrome del nodo del seno e scompenso VS conclamato, salvo laddove il paziente sia già in terapia standard e stabile emodinamicamente (Fig. 1.12). Le controindicazioni a livello polmonare sono asma manifesta o broncospasmo grave. In base alla gravità della patologia e alla cardioselettività del  $\beta$ -bloccante utilizzato queste potrebbero essere controindicazioni assolute o relative. Per quanto riguarda il sistema nervoso centrale, la depressione grave costituisce una controindicazione (in particolare per il propranololo). Analogamente, l'uso di questi farmaci è da evitare anche in presenza di vasculopatia periferica attiva con ischemia a riposo, mentre in caso di sindrome metabolica si consiglia cautela.

### Sovradosaggio di $\beta$ -bloccanti

La bradicardia può essere contrastata con boli di atropina endovena 1-2 mg; se grave, potrebbe essere necessario un pacing transvenoso temporaneo. Laddove si richieda un'infusione continua, il glucagone (2,5-7,5 mg/ora) è la prima scelta perché stimola la formazione di cAMP bypassando il recettore  $\beta$  occupato, anche se le evidenze sono soltanto aneddotiche.<sup>70</sup> Secondo la logica, l'infusione di un inibitore della fosfodiesterasi, come amrinone o milrinone, dovrebbe favorire l'accumulo di cAMP. Alternativamente, si somministra dobutamina in dosi sufficientemente elevate per superare il blocco competitivo dei recettori  $\beta$  (15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). Nei pazienti non affetti da ischemia cardiaca si può procedere con un'infusione di isoproterenolo (fino a 0,10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ).

**Tabella 1.5**

<b>Blocco dei recettori <math>\beta</math>: controindicazioni e cautele</b>
(Nota: la cautela può essere superata dalla necessità di procedere al trattamento, come nel caso dei pazienti post infarto)
<b>Cardiache</b>
<p><b>Absolute:</b> bradicardia severa, arresto cardiaco di grado elevato, shock cardiogeno, scompenso ventricolare sinistro conclamato non trattato (rispetto all'uso principale nello scompenso cardiaco precoce o stabilizzato).</p> <p><b>Relative:</b> angina di Prinzmetal (spasmo <math>\alpha</math> incontrastato), dosi elevate di altri agenti deprimenti i nodi SA o AV (verapamil, diltiazem, digossina, farmaci antiaritmici); nell'angina, <b>evitare la sospensione improvvisa.</b></p>
<b>Polmonari</b>
<p><b>Absolute:</b> asma o broncospasmo severi. È necessario interrogare il paziente in merito ad asma presente o pregressa. Rischio di esiti fatali.</p> <p><b>Relative:</b> forme lievi di asma, broncospasmo o malattia cronica delle vie aeree. Utilizzare farmaci cardioselettivi associati a stimolanti <math>\beta_2</math> (per via inalatoria).</p>
<b>Sistema nervoso centrale</b>
<p><b>Absolute:</b> depressione severa (evitare in particolare il propranololo).</p> <p><b>Relative:</b> sogni vividi: evitare gli agenti altamente liposolubili (si veda Fig. 1.7) e il pindololo; evitare la dose serale. Allucinazioni visive: sostituire il propranololo. Affaticamento (tutti i principi attivi). Se l'affaticamento è causato da una bassa gittata cardiaca provare con <math>\beta</math>-bloccanti vasodilatatori. È possibile che si verifichi una disfunzione erettile (verificare l'uso di diuretici; considerare la sostituzione con nebilololo e/o ACE-inibitori/ARB). I farmaci psicotropi (con potenziamento adrenergico) possono interagire in modo avverso.</p>
<b>Sistema vascolare periferico, fenomeno di Raynaud</b>
<p><b>Absolute:</b> malattia attiva: gangrena, necrosi cutanea, zoppia grave o in peggioramento, dolore a riposo.</p> <p><b>Relative:</b> estremità fredde, assenza di polso, fenomeno di Raynaud. Evitare i farmaci non selettivi (propranololo, sotalolo, nadololo) e preferire i vasodilatatori.</p>
<b>Diabete mellito</b>
<p><b>Relative:</b> diabete insulino-dipendente: gli agenti non selettivi riducono la reazione all'ipoglicemia; impiegare farmaci selettivi. Da notare l'uso proficuo dell'atenololo nel diabete di tipo 2 in uno studio prolungato condotto in UK, nonostante l'aumento di peso e il maggiore impiego di farmaci antidiabetici.</p>
<b>Sindrome metabolica o prediabete</b>
<p>I <math>\beta</math>-bloccanti possono aumentare la glicemia di 1-1,5 mMol/L e alterare la sensibilità all'insulina, in particolare con una co-terapia diuretica; considerare l'uso di carvedilolo o nebilololo.</p>
<b>Insufficienza renale</b>
<p><b>Relative:</b> poiché il flusso renale diminuisce, ridurre le dosi dei farmaci eliminati per questa via (si veda Fig. 1.7).</p>

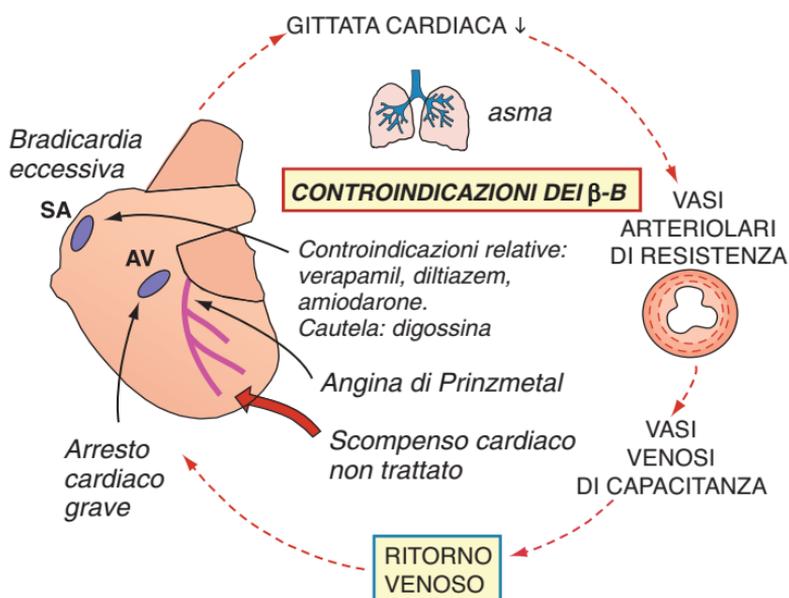
<p><b>Epatopatia</b></p> <p><b>Relative:</b> evitare i principi attivi eliminati principalmente dal fegato (propranololo, carvedilolo, timololo, acebutololo, metoprololo). Utilizzare agenti con clearance ridotta (atenololo, nadololo, sotalolo). Si veda in Figura 1.7. Se il livello di proteine plasmatiche è basso, ridurre la dose degli agenti con legame elevato (propranololo, pindololo, bisoprololo).</p>
<p><b>Ipertensione da gravidanza</b></p> <p>I <math>\beta</math>-bloccanti sono sempre più utilizzati ma possono deprimere i segni vitali nel neonato e causare vasocostrizione uterina. Quelli più sperimentati sono labetalolo e atenololo. Farmaco di elezione: metildopa.</p>
<p><b>Interventi chirurgici</b></p> <p>Il blocco dei recettori <math>\beta</math> può essere mantenuto durante tutto l'intervento, a patto che l'indicazione non sia superflua; altrimenti deve essere interrotto da 24 a 48 ore prima. Può proteggere nei confronti di aritmie da anestesia e ischemia perioperatoria. Farmaco di elezione per via endovenosa: esmololo. Usare l'atropina per la bradicardia e un <math>\beta</math>-agonista per l'ipertensione grave.</p>
<p><b>Età</b></p> <p>Il blocco dei recettori <math>\beta</math> spesso contribuisce a ridurre la PA ma non ci sono dati positivi sugli esiti. In tutti i pazienti adulti più anziani fare attenzione alla farmacocinetica e agli effetti collaterali.</p>
<p><b>Fumo</b></p> <p>Nell'ipertensione, il blocco dei recettori <math>\beta</math> è meno efficace per la riduzione degli eventi coronarici nei fumatori.</p>
<p><b>Iperlipidemia</b></p> <p>I <math>\beta</math>-bloccanti possono avere effetti indesiderati sul profilo lipidico del sangue, in particolare quelli non selettivi. Si verifica un aumento dei trigliceridi e una riduzione del colesterolo HDL. Non se ne conosce il significato clinico ma è possibile che questo aggravi la sindrome metabolica. Gli agenti vasodilatatori, dotati di attività simpaticomimetica intrinseca o <math>\alpha</math>-bloccante, possono avere effetti moderatamente favorevoli.</p>

*ACE*, enzima di conversione dell'angiotensina; *AV*, nodo atrioventricolare; *ARB*, antagonista del recettore dell'angiotensina; *HDL*, lipoproteina ad alta densità; *PA*, pressione sanguigna; *SA*, nodo senoatriale. Modificata da Kjeldssen, LIFE elderly substudy. *JAMA*. 2002;288:1491.

## Riepilogo

- Condizioni cliniche nelle quali i  $\beta$ -bloccanti hanno effetti benefici.** I  $\beta$ -bloccanti rimangono più di ogni altro agente quelli maggiormente in linea per fornire una terapia cardiovascolare per tutte le finalità con cospicua assenza di beneficio per disturbi sul metabolismo lipidico. Le indicazioni approvate includono angina, ipertensione, IMA, follow-up post infarto, aritmie e ora anche scompenso cardiaco. I dati sulla protezione post infarto e sulla riduzione di mortalità nella

## CONTROINDICAZIONI DEI $\beta$ -BLOCCANTI



**Figura 1.12** Controindicazioni al blocco dei recettori  $\beta$ . La sindrome metabolica (non illustrata) costituisce una controindicazione relativa al blocco dei recettori  $\beta$  nell'ipertensione. AV, nodo atrioventricolare; SA, nodo senoatriale. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

CHF sono particolarmente interessanti, a differenza di altri meno consistenti (Tab. 1.6).

2. **Nello scompenso cardiaco** vi sono dati significativi a sostegno dell'impiego precoce dei  $\beta$ -bloccanti nello scompenso a frazione d'eiezione ridotta emodinamicamente stabile per contrastare l'eccesso di stimolo adrenergico. Sono stati studiati in dettaglio solo tre agenti, e più precisamente carvedilolo, metoprololo e bisoprololo. Nella popolazione anziana, il nebivololo ha migliorato la EF nello scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta ma non in quello a frazione d'eiezione conservata. È essenziale seguire il protocollo raccomandato, incrementando lentamente le dosi del farmaco prescelto.
3. **Nella coronaropatia**, il blocco dei recettori  $\beta$  rappresenta un trattamento sintomatico molto efficace, in monoterapia o in associazione ad altri farmaci, nel 70-80% dei pazienti con angina da sforzo classica. Tuttavia, la terapia a base di atenololo non ha mostrato risultati migliori nella riduzione degli esiti principali rispetto alla terapia basata su verapamil e si è rivelata addirittura peggiore per alcuni di quelli minori. I  $\beta$ -bloccanti sono parte dell'armamentario protettivo essen-

**Tabella 1.6**

Riepilogo dell'uso dei $\beta$ -bloccanti nella patologia cardiovascolare			
Condizioni	Necessario (Livello A)	Facoltativo (Livello B)	Sconsigliato (dati insufficienti)
Scompenso cardiaco	✓✓		
Post IM	✓✓		
Aritmie (ventricolare, post IM)	✓✓		
Aritmie (di altro tipo)		✓	
SCA, angina instabile (NSTE)		✓	
SCA, IM in fase acuta		✓	
Angina stabile senza IM		✓	
Iperensione (scelta iniziale)			Selettivo
Iperensione (casi selezionati)		✓	
Sindrome metabolica			Attenzione

<sup>a</sup>In assenza di controindicazioni.

Da notare: "Necessario" può scavalcare "Sconsigliato". ✓✓ = fortemente indicato; ✓ = indicato.

SCA, sindrome coronarica acuta; IM, infarto del miocardio, NSTE, non-elevazione del tratto ST.

Per i concetti si veda il riferimento bibliografico 40.

ziale nel post infarto. Nel caso della SCA, evidenze indirette sono a favore di un regime di follow-up quadruplo a base di aspirina, statina, ACE-inibitore e  $\beta$ -bloccante, ma mancano studi consistenti sugli esiti. Nel complesso, non vi è alcuna evidenza clinica che i  $\beta$ -bloccanti rallentino lo sviluppo di coronaropatia.

4. **Nell'ipertensione** i  $\beta$ -bloccanti hanno perso la loro posizione privilegiata, sebbene effettivamente riducano la PA nel 50-70% dei pazienti con ipertensione lieve o moderata. Lo studio determinante ha dimostrato che, a parità di pressioni brachiali, la pressione aortica diminuisce meno con l'atenololo che con il CCB amlodipina, il che potrebbe spiegare la minore influenza sull'ictus dei  $\beta$ -bloccanti rispetto a diversi altri farmaci. I pazienti anziani ipertesi, in particolare se appartenenti a gruppo etnico di colore, mostrano una risposta inferiore al

$\beta$ -blocco in monoterapia. L'associazione raccomandata in passato di  $\beta$ -bloccanti e diuretici può favorire il diabete, anche se il rischio è minore con dosi realmente basse di diuretico.

5. **Nelle aritmie** i  $\beta$ -bloccanti sono fra i più efficaci nelle aritmie ventricolari.
6. **Potrebbe essere importante monitorare gli effetti collaterali metabolici**, compresi nuovi casi di diabete. I  $\beta$ -bloccanti possono essere diabetogeni anche in assenza di diuretici. Risultano un'eccezione i  $\beta$ -bloccanti vasodilatatori carvedilolo e nebivololo, in relazione ai quali abbiamo a disposizione soltanto studi sugli esiti per l'indicazione relativa all'insufficienza cardiaca.
7. **Esiste ancora un ruolo per il propranololo?** Non esiste alcun vantaggio particolare per questo farmaco, originariamente considerato il gold standard, dati i risultati scadenti sulla qualità di vita, salvo nei casi in cui il paziente presenti ipertensione o angina in concomitanza ad altre condizioni in relazione alle quali l'esperienza con propranololo è più ampia rispetto a quella legata ad altri  $\beta$ -bloccanti (per esempio POTS, cardiomiopia ipertrofica, profilassi dell'emigrania, ansia o tremore essenziale).
8. **Altri  $\beta$ -bloccanti** trovano un impiego sempre più diffuso grazie a interessanti proprietà specifiche: cardioselettività (acebutololo, atenololo, bisoprololo, metoprololo), capacità vasodilatatoria e possibile superiorità metabolica (carvedilolo e nebivololo), dati positivi nello scompenso cardiaco (carvedilolo, metoprololo, bisoprololo, nebivololo) o protezione post infarto (metoprololo, carvedilolo, timololo), insolubilità nei lipidi e assenza di metabolismo epatico (atenololo, nadololo, sotalolo), azione prolungata (nadololo) o formulazioni ad azione prolungata, ISA in pazienti selezionati per contribuire a evitare la bradicardia (pindololo, acebutololo) e proprietà antiaritmiche studiate a fondo (sotalolo). L'esmololo è il miglior farmaco per l'impiego endovenoso nel periodo perioperatorio grazie alla sua emivita estremamente breve.
9. **L'uso basato sull'evidenza** sostiene l'impiego di agenti utilizzati in studi randomizzati di ampia portata a fronte di dosi note e benefici clinici chiaramente prevedibili. Per esempio, per la protezione post infarto, propranololo, metoprololo, carvedilolo e timololo sono gli agenti che sono stati sottoposti a indagini più complete, di cui soltanto il carvedilolo è stato studiato nell'era della riperfusione. In caso di insufficienza cardiaca stabilizzata, carvedilolo, metoprololo e bisoprololo sono associati a dati estremamente validi nell'ambito di studi estesi. Merita nello specifico particolare attenzione il carvedilolo, vista l'autorizzazione per un vasto range clinico, dall'ipertensione alla disfunzione VS fino all'insufficienza cardiaca grave, con dati sperimentali migliori per il trattamento dell'insufficienza cardiaca. Nel caso delle aritmie, spicca il sotalolo con le sue proprietà di classe 3.

## Nitrati e farmaci antianginosi più recenti (o non tradizionali)

### Introduzione

Questa sezione è incentrata sugli effetti antianginosi dei nitrati, una delle *tre classi principali di farmaci antianginosi tradizionali*, assieme a  $\beta$ -bloccanti e CCB (Fig. 1.13), oltre a una quarta classe in via di espansione di nuove sostanze antianginose che agiscono principalmente riducendo la corrente tardiva del sodio verso l'interno della cellula (ranolazina), oppure mediante una modulazione metabolica priva di effetti emodinamici importanti (trimetazidina) o tramite l'inibizione dell'attività del nodo del seno (ivabradina). Da un punto di vista meccanicistico nitrati e CCB sono vasodilatatori coronarici, con i nitrati che, inoltre, riducono il precarico e i CCB il postcarico, mentre i  $\beta$ -bloccanti riducono il consumo di ossigeno rallentando la frequenza cardiaca e conferendo un effetto inotropo negativo.

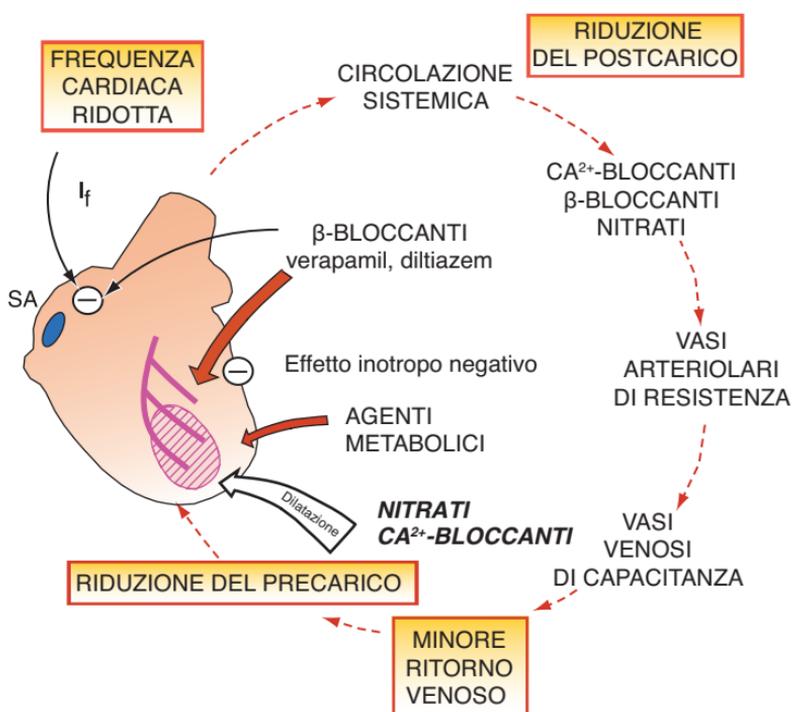
Questa sezione riesamina (1) i nitrati organici, con i loro effetti antianginosi e altri effetti emodinamici, e (2) farmaci più recenti con proprietà antianginose differenti, che includono ranolazina, ivabradina e trimetazidina. È importante sottolineare che il trattamento e la profilassi dell'angina volti a migliorare i sintomi rappresentano soltanto una componente di una strategia gestionale complessiva più ampia che include terapie per le quali è stato dimostrato un effetto "modificante la storia di malattia" quali aspirina, inibitori di P2Y<sub>12</sub>, statine, inibitori del sistema renina-angiotensina (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina [ACE] e ARB) e altri agenti per le dislipidemie (ezetimibe, icosapent etile), in aggiunta al trattamento dell'ischemia del miocardio sintomatica.

**Meccanismi di azione dei nitrati nell'angina e nello scompenso cardiaco.** I nitrati forniscono una fonte esogena di ossido di azoto (NO<sup>\*</sup>, solitamente somministrato come NO), un radicale libero con vita estremamente breve e che espleta un'azione vasodilatante, inducendo così la vasodilatazione coronarica anche quando la produzione endogena di NO<sup>\*</sup> è compromessa dalla CAD. I nitrati agiscono quindi in modo diverso da altre classi di farmaci antianginosi (si veda Fig. 1.13). L'uso cronico di nitrati provoca tolleranza, il che può rappresentare un problema clinico notevole. La principale strategia del trattamento consiste nel ridurre al minimo la tolleranza o prevenirne lo sviluppo, prestando particolare attenzione al ruolo avverso dell'eccesso di NO<sup>\*</sup> che genera perossinitrito, metabolita dannoso.<sup>71</sup> La spinta della ricerca si è spostata verso l'NO<sup>\*</sup> di produzione endogena come messaggero fisiologico ubiquitario, come descritto da Ignarro, Furchgott e Murad,<sup>72</sup> vincitori del premio Nobel per la Medicina nel 1998. Sebbene l'NO<sup>\*</sup> di produzione endogena abbia molte funzioni (tra le quali un ruolo nella

neurotrasmissione vagale) alquanto diverse da quelle dell'NO<sup>•</sup> derivato dai nitrati esogeni, i due composti condividono effetti vasodilatatori importanti.

**Effetti vasodilatatori coronarici e periferici.** È necessario fare una distinzione fra proprietà antianginose e proprietà vasodilatanti a livello coronarico. I nitrati dilatano preferenzialmente le grandi arterie coronarie e le arteriole con un diametro superiore a  $100\ \mu\text{m}^{73}$  per (1) redistribuire il flusso sanguigno lungo vie collaterali e dalle regioni epicardiche a quelle endocardiche e (2) alleviare lo spasmo vascolare coronarico e la stenosi epicardica dinamica, compresa la costrizione delle arterie coronarie indotta dall'esercizio fisico. In tal modo viene attenuata l'ischemia del miocardio indotta dall'attività fisica. I nitrati sono quindi efficaci per dilatare le arterie coronarie epicardiche e ridurre la resistenza vascolare coronarica che, a sua volta, promuove un aumento del flusso coronarico verso il miocardio ischemico, diversamente dai dilatatori arteriosi più potenti quali il dipiridamolo e altri vasodilatatori (come la nifedipina), che agiscono sull'albero arterioso a livello più distale e comportano

## AZIONI DEI FARMACI ANTIANGINOSI



**Figura 1.13** Meccanismi antianginosi proposti per le quattro classi principali di farmaci antianginosi: nitrati,  $\beta$ -bloccanti, calcio-antagonisti e agenti metabolici (per i dettagli sugli agenti metabolici si veda Fig. 2.7). SA, nodo senoatriale. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

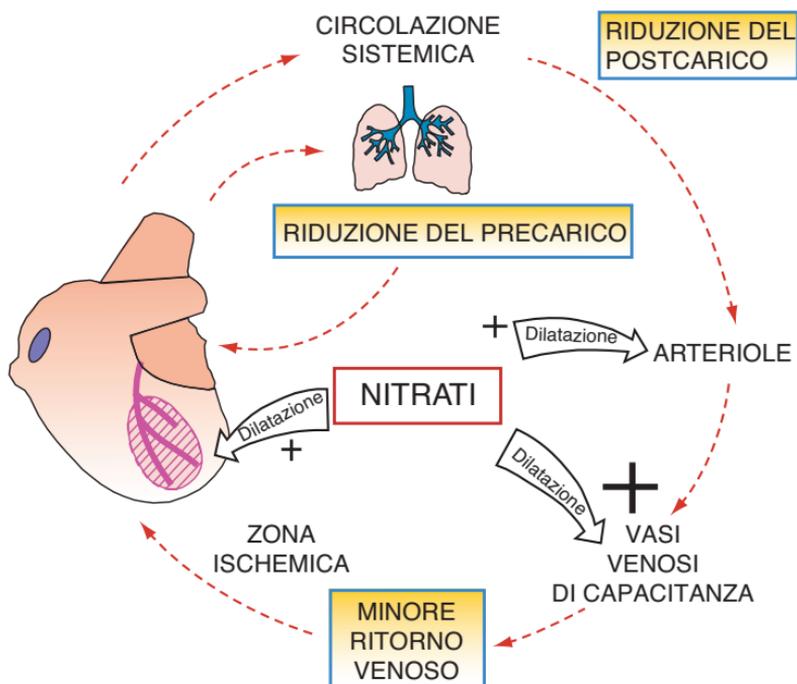
il rischio di deviare il sangue nutritizio delle coronarie dal miocardio ischemico verso il miocardio non ischemico, inducendo potenzialmente un fenomeno di "furto coronarico".

Non vanno ignorati nemmeno gli effetti emodinamici periferici aggiuntivi dei nitrati, originariamente osservati da Lauder Brunton.<sup>74</sup> I nitrati riducono il postcarico, oltre al precarico del cuore (Fig. 1.14).

**Riduzione del consumo di ossigeno del miocardio.** I nitrati aumentano la capacitanza venosa, causando l'accumulo di sangue nelle vene periferiche e riducendo così il ritorno venoso e il volume ventricolare. Lo stress meccanico esercitato sulla parete miocardica diminuisce e la minore tensione sulla parete VS che ne risulta riduce il fabbisogno miocardico di ossigeno. Inoltre, una modesta caduta di pressione sistolica nell'aorta contribuisce ulteriormente a ridurre la domanda di ossigeno.

**Endotelio e meccanismi vascolari.** Il meccanismo di base dell'effetto biologico dei nitrati consiste nella liberazione enzimatica di NO\* altamente instabile dalla molecola di nitrato (Fig.

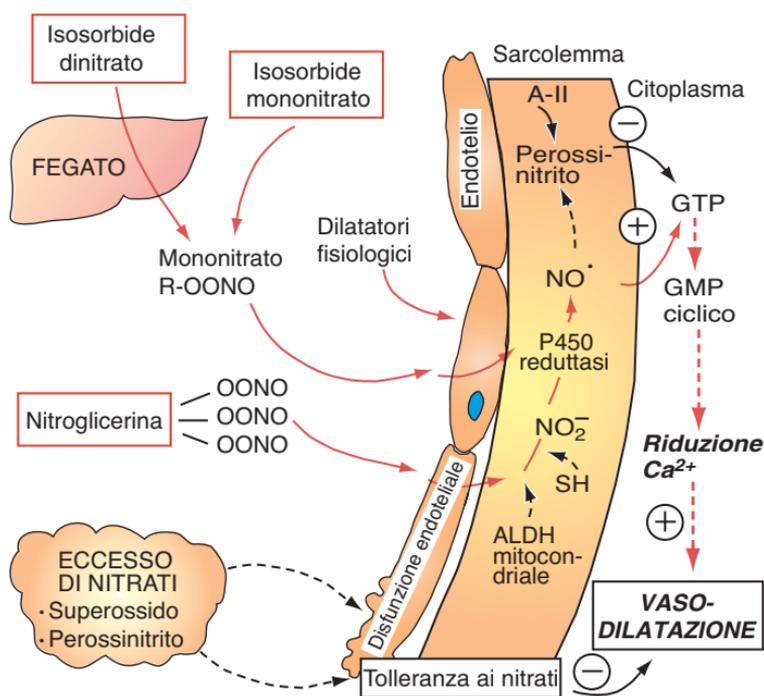
### AZIONE DEI NITRATI SULLA CIRCOLAZIONE



**Figura 1.14** Schema riassuntivo degli effetti dei nitrati sulla circolazione. L'effetto principale è a carico dei vasi venosi di capacitanza, con ulteriori benefici vasodilatatori su coronarie e arterie periferiche. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

1.15).<sup>75</sup> Affinché alcune sostanze vasoattive abbiano un effetto vasodilatatore è necessario che l'endotelio vascolare sia intatto (l'acetilcolina, per esempio, è un vasodilatatore fisiologico, ma ha un effetto costrittore quando l'endotelio è danneggiato). I nitrati invece hanno un'azione vasodilatante, a prescindere dall'integrità fisica o funzionale dell'endotelio. La terapia prolungata con i nitrati e la formazione di perossinitriti può tuttavia inibire la sintasi endoteliale dell'ossido di azoto (NOS), che è uno dei vari meccanismi ritenuti responsabili della tolleranza ai nitrati. Analogamente, l'impiego a lungo termine di nitrati ad azione prolungata può causare una disfunzione endoteliale mediata da radicali liberi (si veda più avanti, Fig. 1.16).<sup>71,76</sup> Non è chiaro se questo problema determini un aggravamento della disfunzione endoteliale preesistente. La tolleranza ai nitrati e la disfunzione endoteliale condividono quindi alcuni meccanismi patogenetici.

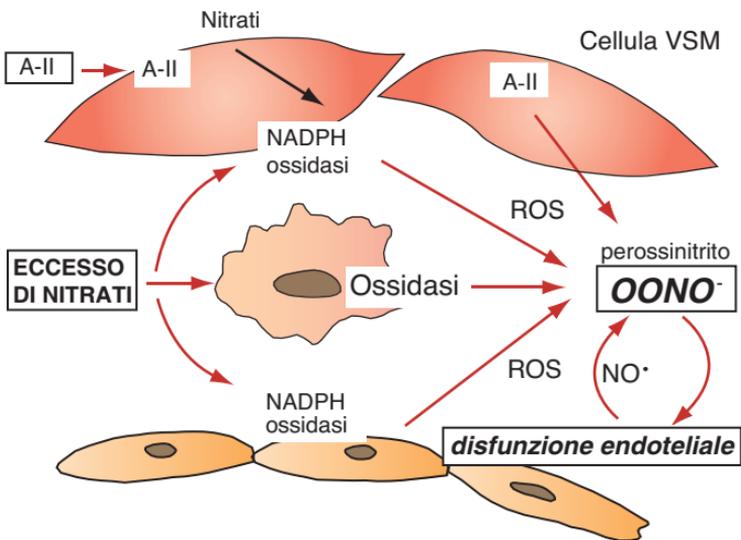
## MECCANISMI DEI NITRATI



**Figura 1.15** Effetti dei nitrati nella genesi di ossido nitrico ( $\text{NO}^*$ ) e nella stimolazione della guanilato ciclasasi per indurre vasodilatazione. La tolleranza ai nitrati ha un'origine multifattoriale che include gli effetti endoteliali del perossinitrito e del superossido, che finiscono per inibire la conversione di guanosina trifosfato (GTP) a guanosina monofosfato (GMP) ciclico. Da notare che i mononitrati bypassano il metabolismo epatico e la fase dell'aldeide deidrogenasi 2 mitocondriale (ALDH mitocondriale) necessaria per l'attivazione della nitroglicerina. Di conseguenza, anche una minore presenza o l'assenza genetica di ALDH-2 può essere causa di tolleranza ai nitrati.<sup>8</sup> *Endo*, endoteliale; *OONO*, perossinitrito; *SH*, sulfidrilico. (Immagine © L. H. Opie, 2008).

Una volta penetrati nella parete del vaso, i nitrati vanno incontro a una biotrasformazione che libera  $\text{NO}^*$ , il quale stimola la guanilato ciclastasi a produrre guanosina monofosfato (GMP; si veda Fig. 1.15) ciclico. Inoltre l' $\text{NO}^*$  agisce potenzialmente attraverso la S-nitrosilazione diretta di numerose proteine, alterandone le proprietà fisiologiche mediante una fase di modifica post-traslazionale. È anche possibile che l' $\text{NO}^*$  venga "sequestrato" dal radicale superossido ( $\text{O}_2^-$ ), generando perossinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ) che, a concentrazioni elevate, contribuisce alla tossicità da nitrati (si veda Fig. 1.16) e all'induzione della tolleranza. Viceversa, basse concentrazioni potenziano gli effetti vasodilatatori dell' $\text{NO}^*$ .

Nel complesso, il meccanismo più noto che abbia una certa rilevanza clinica è il calo del calcio nel miocita vascolare che provoca la vasodilatazione (si veda Fig. 1.15). Per la formazione dell' $\text{NO}^*$  e la stimolazione della guanilato ciclastasi sono necessari gruppi sulfidrilici (SH). La nitroglicerina è un potente dilatatore quando iniettata in un'arteria, un effetto probabilmente limitato nell'uomo da una vasocostrizione riflessa adrenergico-mediata. Di conseguenza, (1) i nitrati sono migliori dilatatori venosi che arteriosi, e (2) causano una tachicardia adrenergica riflessa associata<sup>77</sup> che può essere attenuata con la somministrazione concomitante di  $\beta$ -bloccanti.



**Figura 1.16** Formazione di perossinitrito e ruolo delle perossidasi in questo processo. La somministrazione eccessiva di nitrati porta alla stimolazione del sistema dell'ossidasi il cui risultato finale è un aumento di disfunzione endoteliale. L'angiotensina II stimola le cellule della muscolatura liscia vascolare (VSM) a generare perossinitrito. Alcune delle procedure in grado di diminuire questi processi, sfocianti in disfunzione endoteliale, includono la somministrazione di carvedilolo (dati consistenti), di dosi elevate di atorvastatina (dati ottenuti da volontari umani) e dell'antagonista del recettore dell'angiotensina telmisartan (dati sperimentali). *NADPH*, nicotinamide adenina dinucleotide fosfato; *NO\**, ossido nitrico; *OONO<sup>-</sup>*, perossinitrito; *ROS*, specie reattive dell'ossigeno. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

**Effetti dell'NO<sup>•</sup> sul rilassamento del miocardio e sulle proteine contrattili.** L'NO<sup>•</sup> ha un ruolo fondamentale come modulatore del rilassamento miocardico, mediato almeno in parte dal GMP ciclico (si veda Fig. 1.15).<sup>78</sup> Si tratta di un effetto indipendente dal ripristino del flusso sanguigno coronarico, che a sua volta può invertire la disfunzione diastolica da ischemia. Inoltre l'NO<sup>•</sup> migliora la funzionalità diastolica del muscolo cardiaco umano, dove agisce sulle proteine contrattili, aumentando la fosforilazione da parte della troponina I della titina, una proteina citoscheletrica che ha una forma simile a una molla.<sup>79</sup> Nella terapia a lungo termine, i donatori di NO<sup>•</sup> possono limitare o far regredire l'ipertrofia VS (IVS).<sup>80</sup> Questi studi avanzano l'ipotesi che i nitrati organici possano avere un ruolo nella gestione dell'ipertensione sistemica, di cui la IVS rappresenta un marcatore e modulatore del rischio cardiovascolare a lungo termine.

### **Farmacocinetica dei nitrati**

**Biodisponibilità ed emivite.** I vari preparati sono tanto diversi che ciascuno va considerato distintamente. Come gruppo, i nitrati sono assorbiti da mucose, cute e tratto gastrointestinale (GI). Il prototipo di questi composti, la nitroglicerina, possiede una farmacocinetica poco chiara. Essa scompare rapidamente dal sangue con un'emivita di soli pochi minuti, grazie fundamentalmente a meccanismi extraepatici che convertono la molecola di partenza in dinitrati attivi e ad azione prolungata.<sup>81</sup> D'altra parte, l'isosorbide dinitrato deve essere prima convertito nel fegato a mononitrati attivi (si veda Fig. 1.15) che possiedono emivite di circa 4-6 ore e che infine vengono eliminati per via renale. I mononitrati sono completamente biodisponibili senza alcun metabolismo epatico e hanno emivite di 4-6 ore. Fra le molte formulazioni a base di nitrati (Tab. 1.7), la nitroglicerina sublinguale resta il gold standard per gli attacchi acuti di angina.<sup>82</sup> Nella pratica, ai pazienti si somministrano spesso anche nitrati ad azione prolungata. A prescindere dal preparato ad azione prolungata che viene usato, i medici dovrebbero prescrivere il farmaco in modo da far diminuire l'eventualità che insorga tolleranza ai nitrati. Ciò implica una strategia di tipo on-off con un intervallo libero da nitrati di almeno 6-10 ore ogni giorno. Tuttavia, questa politica comporta il rischio di precipitare l'angina durante l'intervallo libero da nitrati, che spesso coincide con le ore notturne.<sup>82</sup>

### **Informazioni per l'uso: indicazioni cliniche per le formulazioni di nitroglicerina**

#### **Nitrati a breve durata d'azione per l'angina acuta da sforzo**

L'uso della *nitroglicerina per via sublinguale* come terapia iniziale dell'angina da sforzo è ben consolidato ma talvolta può essere insufficiente, spesso perché il paziente non ha ricevuto istruzio-

ni adeguate o a causa della comparsa di forti cefalee. All'insorgere dell'attacco di angina, il paziente deve riposare in posizione seduta (la posizione eretta può favorire la sincope, mentre quella in clinostatismo potenzia il ritorno venoso e l'attività cardiaca) e assumere la nitroglicerina sublinguale (da 0,3 a 0,6 mg) ogni 5 minuti fino all'attenuazione del disturbo. In linea generale, si sconsiglia di prendere più di 3 compresse sublinguali di nitroglicerina nell'arco di 15 minuti; l'angina persistente a riposo che non risponde a compresse ripetute di nitroglicerina può presagire una SCA o un IM e deve essere considerata un'emergenza medica. Una somministrazione orale alternativa consiste nello *spray a base di nitroglicerina*, più accettabile per alcuni pazienti. Lo spray provoca una vasodilatazione più rapida rispetto alle compresse, particolarmente importante per i pazienti con secchezza del cavo orale.<sup>83</sup>

*Lisosorbide dinitrato* può essere somministrato per via *sublinguale* (5 mg) per interrompere sul nascere un attacco di angina, dopodiché esercita effetti antianginosi per approssimativamente un'ora. Poiché il dinitrato richiede la conversione epatica a mononitrato, l'insorgenza dell'effetto antianginoso (tempo medio: 3,4 minuti) è più lenta rispetto alla nitroglicerina (tempo medio: 1,9 minuti), tanto che i produttori di dinitrato raccomandano la somministrazione sublinguale di questo farmaco solo se il paziente non risponde o è intollerante alla nitroglicerina sublinguale. Dopo l'ingestione orale, gli effetti emodinamici e antianginosi persistono per diverse ore. Dosi singole di isosorbide dinitrato conferiscono una protezione più durevole contro l'angina rispetto a dosi singole di nitroglicerina sublinguale (si veda Tab. 1.7).

### **Nitrati a breve durata d'azione per la profilassi dell'angina**

Sebbene molti medici e pazienti considerino la nitroglicerina sublinguale come un intervento terapeutico acuto per arrestare un attacco di angina, è importante sottolineare che la nitroglicerina sottolinguale o in spray può essere utilizzata anche per la profilassi degli attacchi di angina quando esiste un modello regolare prevedibile di angina da sforzo scatenata da fattori precipitanti particolari quali una camminata rapida in salita o su una collina, esposizione al freddo, consumo di pasti abbondanti ecc. I pazienti possono essere incoraggiati ad assumere una preparazione a base di nitrati ad azione breve qualche minuto prima dell'inizio previsto dell'attività scatenante, in modo da ottenere un effetto vasodilatatore coronarico potenzialmente terapeutico.

### **Nitrati ad azione prolungata per la profilassi dell'angina**

Come osservato in precedenza, i nitrati a lunga durata d'azione non hanno un'efficacia continua se assunti regolarmente per un periodo prolungato, a meno che non sia istituito un intervallo

Tabella 1.7

## Nitriti: dosi, formulazioni e durata degli effetti

Composto	Via di somministrazione	Formulazione e dose	Durata degli effetti e commenti
Nitrito di amile	Inalatoria	2-5 mg	10 sec-10 min; per la diagnosi di ostruzione al deflusso VS nella cardiomiopatia ipertrofica.
Nitroglicerina (trinitrina, GTN)	(a) Compresse sublinguali	0,3-0,6 mg fino a 1,5 mg	Picco ematico in 2 minuti; $t_{1/2}$ approssimativamente 7 minuti; per la terapia acuta dell'angina da sforzo e a riposo. Mantenere la confezione ben chiusa.
	(b) Spray	0,4 mg/dose programmata	Simile alle compresse a parità di dosaggio.
	(c) Unguento	2%; 15 x 15 cm o 7,5-40 mg	Applicare 2 volte al giorno; intervalli di 6 ore; effetto fino a 7 ore dalla prima dose. Nessun dato sull'efficacia nell'uso cronico.
	(d) Cerotti transdermici	0,2-0,8 mg/ora cerotto in situ per 12 ore alternato a periodi senza cerotto di 12 ore	Gli effetti iniziano entro pochi minuti e durano 3-5 ore. Nessun dato sull'efficacia della seconda o terza dose nella terapia cronica.
	(e) Orale; a rilascio modificato	2,5-13 mg 1-2 compresse 3 volte al giorno	4-8 ore dopo la prima dose; nessun dato sull'efficacia nella terapia cronica.
	(f) Buccale	Compresse da 1-3 mg 3 volte al giorno	Gli effetti iniziano entro pochi minuti e durano 3-5 ore. Nessun dato sull'efficacia della seconda o terza dose nella terapia cronica.
	(g) Infusione endovenosa	5-200 µg/min (attenzione al PVC)	Nell'angina instabile per superare la tolleranza è spesso necessario utilizzare dosi crescenti. Le soluzioni ad alta concentrazione contengono glicole propilenico; reattività crociata con l'eparina.

Isosorbide dinitrato (sorbide nitrate)	(a) Sublinguale	2,5-15 mg		Inizio degli effetti: in 5-10 minuti, durata fino a 60 minuti o più.
	(b) Compresse orali	5-80 mg 2-3 volte al giorno		Fino a 8 ore (prima dose; dopodiché insorge tolleranza) con dosi ripetute 3 o 4 volte al giorno; 2 volte al giorno a distanza di 7 ore può essere efficace ma non ci sono dati sufficienti.
	(c) Spray	1,25 mg sulla lingua		Azione rapida in 2-3 minuti.
	(d) Masticabile	5 mg in dose singola		Tempo di esercizio fisico aumentato per 2 min-2,5 ore.
	(e) Orale; a lento rilascio	40 mg 1 o 2 volte al giorno		Fino a 8 ore (prima dose; 2 volte al giorno non superiore al placebo).
	(f) Infusione endovenosa	1,25-5 mg/ora (attenzione al PVC)		Nell'angina instabile a riposo possono essere necessarie dosi crescenti.
Isosorbide 5-mo-nitrate	(g) Unguento	100 mg/24 ore		Non efficace nella terapia continuativa.
	Compresse per uso orale	20 mg 2 volte al giorno (a distanza di 7 ore); 120-240 mg 1 volta al giorno (a lento rilascio)		12-14 ore dopo il dosaggio cronico per 2 settimane. Dopo 6 settimane efficace fino a 12 ore.
Pentaeritritolo tetranitrate	Sottolinguale	10 mg al bisogno		Nessun dato sull'efficacia.

GTN, gliceril trinitrate; ev, endovena; VS, ventricolare sinistra; PVC, tubo in polivinilcloruro; t<sub>1/2</sub>, emivita.

in cui il paziente non assuma tali farmaci o li assuma a “dosaggi ridotti” (Tab. 1.8).<sup>84-87</sup> L'aggravamento della disfunzione endoteliale è una potenziale complicanza di questi farmaci che deve essere evitata.<sup>88</sup> È quindi possibile che si debba rivalutare la pratica comune che prevede l'uso di intrati ad azione prolungata per pazienti con angina da sforzo.<sup>7</sup>

Per la profilassi dell'angina si somministra spesso *isosorbide dinitrato* (formulazione orale). Una domanda importante riguarda l'eventualità che la terapia regolare con isosorbide dinitrato conferisca una protezione di lunga durata (3-5 ore) contro l'angina. In uno studio fondamentale placebo-controllato, la tolleranza all'esercizio fisico è migliorata significativamente dalle 6 alle 8 ore dopo singole dosi orali di 15-120 mg di isosorbide dinitrato, ma soltanto per 2 ore quando le stesse dosi sono state somministrate ripetutamente quattro volte al giorno.<sup>89</sup> Durante la terapia protratta insorge una notevole tolleranza, nonostante le concentrazioni plasmatiche di isosorbide dinitrato siano molto più elevate durante la terapia prolungata che durante quella acuta.<sup>89</sup> Con la formulazione a rilascio prolungato di isosorbide dinitrato, il trattamento non convenzionale due volte al giorno con una dose di 40 mg somministrata al mattino e l'altra 7 ore più tardi non è risultato superiore al placebo in un ampio studio

**Tabella 1.8**

**Terapia a intervalli nell'angina da sforzo effettuata utilizzando i nitrati a dosi distanziate nel tempo allo scopo di evitare la tolleranza**

Formulazione	Dose	Riferimento bibliografico
Isosorbide dinitrato	30 mg alle 7:00 e alle 13:00 <sup>a</sup>	Thadani e Lipicky, 1994 <sup>84</sup>
Isosorbide mononitrato	20 mg alle 8:00 e alle 15:00	Parker, 1993 <sup>85</sup>
Isosorbide mononitrato, rilascio prolungato	120-240 mg al giorno	Chrysant, 1993 <sup>86</sup>
Cerotti transdermici a base di nitrato	7,5-10 mg per 12 ore; rimuovere i cerotti dopo 12 ore	DeMots, 1987 <sup>87</sup>
Cerotti a rilascio intermittente di nitroglicerina	15 mg, rilasciati perlopiù nelle prime 12 ore <sup>b</sup>	Parker, 1989 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Efficacia della seconda dose non stabilita; nessun dato per altre dosi.

<sup>b</sup>Nessun dato per altre dosi.

<sup>c</sup>Eur Heart J. 1989;10(Suppl. A):43-49.

multicentrico.<sup>84</sup> Malgrado ciò, spesso si ricorre ancora a schemi posologici atipici per l'isosorbide dinitrato nel tentativo di evitare l'insorgenza della tolleranza.

I *mononitrati* hanno dosi ed effetti simili a quelli dell'isosorbide dinitrato. La tolleranza ai nitrati, anche qui un potenziale problema, può essere prevenuta o ridotta con formulazioni a rapido rilascio somministrate due volte al giorno secondo uno schema non convenzionale a intervalli di 7 ore.<sup>85</sup> È stata testata l'attività antianginosa di un preparato a lento rilascio con un range di dosaggio di 30-240 mg una volta al giorno. Soltanto le dosi giornaliere più elevate di 120 e 240 mg hanno migliorato i tempi di attività fisica a 4 e 12 ore dalla somministrazione, anche dopo 42 giorni di assunzione quotidiana.<sup>86</sup> Queste dosi elevate sono state raggiunte con la titolazione in 7 giorni. La dose giornaliera di 60 mg, spesso ancora utilizzata, si è dimostrata inefficace.

I *cerotti transdermici a base di nitroglicerina* sono ideati per consentire il rilascio di nitroglicerina a intervalli di tempo pre-stabiliti in un periodo di 24 ore. Nonostante l'efficacia di 24 ore inizialmente rivendicata, gli studi più importanti non sono riusciti a dimostrare alcun miglioramento prolungato e il dosaggio continuo predispone al problema della tolleranza.

### **Nitrati per le sindromi coronariche acute**

Studi su grandi numeri di pazienti non sono riusciti a dimostrare una riduzione consistente della mortalità sia nell'angina instabile sia nell'IM con o senza soprasslivellamento del tratto ST. Pertanto l'obiettivo della terapia con nitrati è alleviare il dolore o gestire l'insufficienza cardiaca acuta<sup>90</sup> o l'ipertensione grave associate.

La *nitroglicerina per via endovenosa* è ampiamente considerata efficace nella gestione del dolore in pazienti con SCA, nonostante l'assenza di studi adeguatamente controllati. La nitroglicerina dovrebbe essere infusa a una dose iniziale di 5 µg/min (o anche 2,5 µg/min in pazienti con ipotensione borderline) mediante sistemi di infusione non assorbenti. Benché i primi studi utilizzassero una titolazione progressiva incrementale della velocità di infusione per il sollievo dal dolore (con velocità finali >1000 µg/min in alcuni pazienti), in linea generale si tratta di una strategia che dovrebbe essere limitata a causa del rischio di induzione di tolleranza e conseguente effetto "rebound". Considerato che persino 10 µg/min di nitroglicerina inducono un qualche grado di tolleranza nel giro di 24 ore,<sup>91</sup> in gran parte dei casi si raccomanda una velocità di infusione di 10-50 µg/min.<sup>92</sup> I cerotti a base di nitrati e la pomata di nitroglicerina non dovrebbero essere utilizzati. La terapia endovenosa, che può essere titolata in maniera incrementale in base alle necessità, è notevolmente superiore nel controllo del dolore e, grazie all'emivita breve della nitroglicerina per via endovenosa, la titola-

zione rapida in senso decrementale in caso di caduta della PA è solitamente efficace.

**Intervento coronarico percutaneo.** La nitroglicerina intracoronarica è spesso utilizzata per minimizzare l'ischemia causata per esempio da spasmo delle coronarie, associata o meno a CCB per via orale.

### ***Scompenso cardiaco acuto ed edema polmonare acuto***

Non esistono linee guida chiare sulla gestione dell'*insufficienza cardiaca acuta scompensata*. In uno studio osservazionale condotto su oltre 65000 pazienti, la nitroglicerina endovenosa ha fornito esiti simili a quelli ottenuti precedentemente con nesiritide endovena e risultati migliori rispetto alla dobutamina, sebbene manchino dati sperimentali randomizzati.<sup>93</sup>

Nell'*edema polmonare acuto* da varie cause, fra cui IM acuto, la nitroglicerina può essere straordinariamente efficace, con qualche rischio di cali improvvisi della PA e di tachicardia o bradicardia. La nitroglicerina sublinguale a dosi ripetute da 0,8 a 2,4 mg ogni 5-10 minuti può alleviare la dispnea entro 15-20 minuti, con una caduta della pressione di riempimento VS e aumento della gittata cardiaca.<sup>94</sup> La via migliore di somministrazione di questo farmaco è tuttavia quella endovenosa, che consente di aggiustare rapidamente la dose in senso incrementale o decrementale a seconda della risposta clinica ed emodinamica. La velocità di infusione necessaria può superare quella massima prevista per l'IM acuto (ovvero sopra 200 µg/min) ma ciò si basa sul concetto di infusione breve nei casi in cui è presente edema polmonare senza ipotensione sistemica. Un approccio simile è stato validato per l'infusione endovenosa di isosorbide dinitrato.<sup>95</sup>

### ***Scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta***

I nitrati a durata d'azione breve e prolungata sono utilizzati come agenti di riduzione del precarico per il sollievo dei sintomi nello scompenso cardiaco acuto e cronico. I loro effetti dilatanti sono più marcati sulle vene che sulle arteriole e pertanto sono più adatti a pazienti con aumento della pressione di incuneamento polmonare e caratteristiche cliniche di congestione polmonare. Esiste un'interazione sinergica benefica fra nitrati e idralazina, in virtù della quale quest'ultima contribuisce a ridurre la tolleranza ai nitrati,<sup>96</sup> probabilmente tramite l'inibizione della formazione di radicali liberi. Ciò potrebbe spiegare l'efficacia dell'associazione di questi due farmaci nell'insufficienza cardiaca.<sup>97</sup> La combinazione di isosorbide dinitrato ad alte dosi (60 mg 4 volte al giorno) con idralazina ha ridotto la mortalità più del placebo, ma è rimasta comunque inferiore rispetto a un ACE-inibitore nello scompenso cardiaco grave.<sup>98</sup> I pazienti con

scompenso cardiaco trattati con l'associazione idralazina-isosorbide dinitrato hanno mostrato però più miglioramenti significativi sia nella EF sia nella classe funzionale NYHA rispetto all'enalapril. L'impiego di una terapia vasodilatatoria aggiuntiva o combinata in questo gruppo di pazienti è pertanto supportato da fondamenti razionali solidi.<sup>98</sup>

Analogamente a quanto avviene nella terapia dell'angina da sforzo, anche qui esiste il problema della *tolleranza ai nitrati*. Un approccio consiste nell'adottare un dosaggio intermittente che mira a contrastare i periodi di dispnea prevedibili (durante la notte o durante un'attività fisica programmata).<sup>99</sup> L'aumento della dose dei nitrati rappresenta soltanto una soluzione a breve termine e, in linea generale, è da evitare.

### ***Combinazioni benefiche di isosorbide dinitrato e idralazina in pazienti afroamericani con scompenso cardiaco***

La combinazione di idralazina e isosorbide dinitrato è autorizzata per l'uso negli Stati Uniti, ma non in Italia, per pazienti con scompenso cardiaco che si autoidentificano di colore. L'approvazione si è basata in parte sui risultati dello studio African American Heart Failure Trial (A-HeFT) in cui l'impiego della combinazione con idralazina e isosorbide dinitrato è stato associato a una riduzione delle morti del 43% e a un calo del 39% dei ricoveri ospedalieri.<sup>100</sup> La combinazione utilizzata era costituita da isosorbide dinitrato 20 mg e idralazina 37,5 mg somministrati entrambi tre volte al giorno.

Nonostante l'efficacia dimostrata di quest'associazione vasodilatatoria aggiuntiva negli afroamericani, non è ancora chiaro se essa possa avere un ruolo importante anche in altri gruppi etnici di pazienti con scompenso cardiaco grave o in cui altre forme di farmacoterapia sono relativamente controindicate, per esempio in caso di disfunzioni renali.

## **Effetti collaterali, controindicazioni e interazioni farmacologiche**

### ***Effetti collaterali***

L'ipotensione è l'effetto collaterale più grave, mentre la cefalea è quello più comune (Tab. 1.9). La cefalea tipicamente insorge con la nitroglicerina sottolinguale e all'inizio della terapia con nitrati ad azione prolungata.<sup>82</sup> Spesso gli episodi di cefalea scompaiono mentre l'efficacia antianginosa viene mantenuta; tuttavia questo effetto collaterale può determinare un calo della compliance. L'insorgenza della cefalea può essere ridotta con l'assunzione concomitante di aspirina. Nella malattia polmonare cronica la vasodilatazione e la maggiore commistione venosa possono sfociare in ipossiemia arteriosa.

**Controindicazioni per i nitrati**

Con il coinvolgimento del ventricolo destro nell'IMA, il calo della pressione di riempimento del VS indotto dai nitrati può aggravare l'ipotensione. Una PA sistolica inferiore a 90 mmHg rappresenta una controindicazione. In caso di ingestione recente di sildenafil o di un suo equivalente la terapia con nitrati deve essere posticipata o evitata (si veda "Interazioni dei nitrati con altri farmaci").

**Tabella 1.9**

<b>Precauzioni ed effetti collaterali con i nitrati</b>
<b>Precauzioni</b>
Necessitano di contenitori sigillati. Gli spray a base di nitrati sono infiammabili.
<b>Effetti collaterali comuni</b>
Le <b>cefalee</b> spesso limitano la dose <b>all'inizio</b> ; generalmente rispondono all'aspirina. Sono possibili vampate di calore al volto. I nitrati sottolinguali possono causare alitosi.
<b>Effetti collaterali gravi</b>
Possono verificarsi sincope e ipotensione. L'ipotensione pone a rischio di ischemia cerebrale. Alcol o altri vasodilatatori possono aggravare l'ipotensione. Tachicardia frequente. Metaemoglobinemia: con dosi elevate protrate. Somministrare blu di metilene ev (1-2 mg/kg).
<b>Controindicazioni</b>
Nella <b>cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva</b> i nitrati possono esacerbare l'ostruzione al deflusso. <b>Sildenafil</b> (o principi attivi simili): rischio di ipotensione o anche di IM acuto.
<b>Controindicazioni relative</b>
Cuore polmonare: $pO_2$ arteriosa ridotta. Il minore ritorno venoso è rischioso in caso di pericardite costrittiva e stenosi rigida della mitrale.
<b>Tolleranza</b>
Dosi elevate continue portano a una tolleranza che può essere evitata con un dosaggio sfalsato. Tolleranza crociata fra le varie formulazioni.
<b>Sintomi da astinenza</b>
Interrompere i nitrati a lungo termine in modo graduale.

ev, endovenosa; IM, infarto del miocardio.

### **Interazioni dei nitrati con altri farmaci**

Molte delle interazioni proposte per i nitrati sono di tipo farmacodinamico e comportano il potenziamento degli effetti vasodilatatori, come con i CCB. Tuttavia, l'esempio più rappresentativo di interazione vasodilatatoria è quello con gli inibitori selettivi della fosfodiesterasi 5 (PDE-5) come il sildenafil o simili utilizzati per la disfunzione erettile. Gli inibitori della PDE-5 sono inoltre sempre più utilizzati per la terapia dell'ipertensione polmonare (si veda Capitolo 11) e i loro potenziali benefici nello scompenso cardiaco sono attualmente oggetto di studio. Come gruppo, questi farmaci possono provocare reazioni ipotensive gravi se associati ai nitrati (si veda Fig. 1.16). Di conseguenza, il foglietto illustrativo di ogni agente vieta la co-somministrazione a pazienti che assumono nitrati in qualsiasi forma sia regolarmente sia in modo discontinuo. Il sildenafil per esempio riduce la PA di circa 8,4/5,5 mmHg, e molto di più nei pazienti che assumono nitrati. Il rapporto sessuale rappresenta inoltre un'ulteriore sollecitazione per l'apparato cardiovascolare. Come gruppo, questi farmaci non vanno somministrati con bloccanti  $\alpha$ -adrenergici. Nell'eventualità di combinazioni *PDE-5-nitrati* accidentali può essere necessario somministrare un agonista  $\alpha$ -adrenergico o anche noradrenalina. Inoltre, ogniqualvolta un paziente maschio si presenta con un attacco di angina o SCA, scatenato o meno da rapporti sessuali, una domanda fondamentale da prendere in considerazione o da sondare è se il paziente abbia recentemente assunto sildenafil, vardenafil o tadalafil. (Fig. 1.17). Se la risposta è sì, entro quanto si può somministrare un nitrato in sicurezza? Nella pratica clinica è possibile iniziare la terapia con nitrato 24 ore dopo l'assunzione di sildenafil<sup>82</sup> e vardenafil, mentre per il tadalafil, che ha un'azione più prolungata, l'intervallo corrispondente è di 48 ore.<sup>101</sup>

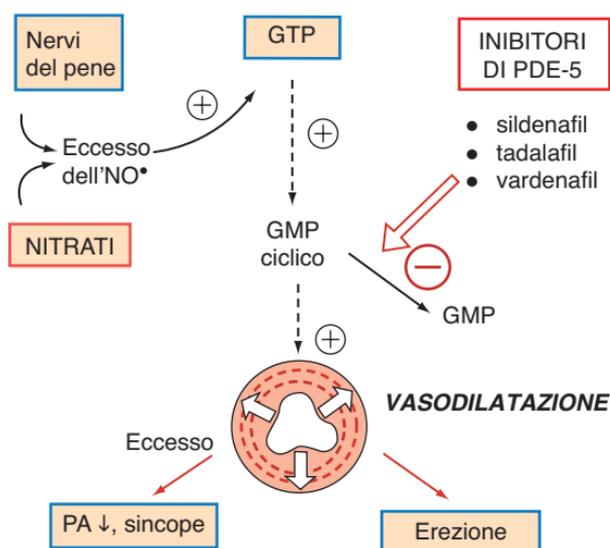
## **Tolleranza ai nitrati e resistenza all'ossido di azoto**

### **Tolleranza ai nitrati**

La tolleranza ai nitrati spesso ne limita l'efficacia. Quindi i nitrati ad azione prolungata, nonostante favoriscano concentrazioni ematiche di nitrato più alte e sostenute, spesso sembrano paradossalmente perdere efficacia col tempo. Questo fenomeno è conosciuto come tolleranza ai nitrati (si veda Fig. 1.15).

### **Strategie per prevenire o minimizzare la tolleranza ai nitrati**

Nell'angina da sforzo molti studi recenti mostrano che la tolleranza sintomatica può essere attenuata con intervalli fra le dosi. L'assunzione due volte al giorno di isosorbide mononitrato in modo eccentrico o il trattamento una volta al giorno con 120 o

**INTERAZIONE GRAVE CON I NITRATI**

**Figura 1.17** Interazione nitrato-farmaco grave. Il meccanismo della normale erezione comporta la vasodilatazione del pene mediata da guanosina trifosfato (GTP) e guanosina monofosfato (GMP) ciclico. Gli inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE-5) come il sildenafil agiscono inibendo la degradazione enzimatica di GMP ciclico a GMP nel pene con aumento della vasodilatazione. Questo fenomeno non è limitato al pene e la vasodilatazione periferica in aggiunta a quella causata dai nitrati provoca un calo eccessivo della pressione sanguigna (PA) con possibile sincopa. L'impiego di inibitori della PDE-5, pertanto, è controindicato in qualunque paziente assuma nitrati. NO\*, ossido nitrico. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

240 mg della formulazione di mononitrato a rilascio prolungato mantengono l'attività clinica ma possono nondimeno determinare disfunzione endoteliale.<sup>76</sup> Esistono evidenze consistenti che gli effetti dei nitrati sui vasi sanguigni e sulle piastrine sono SH-dipendenti.<sup>102,104</sup> La terapia concomitante con donatori di SH, quali N-acetilcisteina (NAC), potenzia gli effetti della nitroglicerina sia da un punto di vista emodinamico<sup>105</sup> sia sull'aggregazione piastrinica.<sup>106</sup> La terapia concomitante nitroglicerina-NAC può inoltre limitare l'induzione della tolleranza clinica<sup>107</sup> e migliorare al tempo stesso gli esiti nell'angina pectoris instabile.<sup>108</sup> Altri semplici accorgimenti che potrebbero essere utili sono l'integrazione di acido folico, L-arginina<sup>109</sup> e vitamina C.<sup>76</sup>

**Rebound e pseudotolleranza dei nitrati**

Per effetto *rebound* si intende l'incremento improvviso della frequenza degli episodi di angina durante un'astensione accidentale dalla terapia con nitrati (per esempio interruzione di un'infusione ev) o durante i periodi liberi da nitrati.<sup>110,111</sup> È

probabile che la pseudotolleranza ai nitrati sia responsabile del “fenomeno dell'ora zero”, a causa del quale i pazienti che ricevono una terapia con nitrati ad azione prolungata hanno un peggioramento dell'angina subito prima della somministrazione di routine del farmaco.<sup>87</sup> I meccanismi causali ipotizzati sono una vasocostrizione incontrastata (angiotensina II, catecolamine ed endotelina) durante la sospensione dei nitrati con attenuazione dell'effetto vasodilatante netto dell'NO•.<sup>112</sup>

### Resistenza all'ossido di azoto

La *resistenza all'NO•* può essere definita come una iporesponsività *ex novo* agli effetti dell'NO•, sia di tipo vascolare sia antiaggregante. Essa si manifesta anche con altri donatori “diretti” dell'NO• come il nitroprussiato di sodio. L'insorgenza di resistenza all'NO• spiega anche perché alcuni pazienti con scompenso cardiaco rispondano in modo insoddisfacente all'infusione di donatori dell'NO•, a prescindere da un'esposizione precedente ai nitrati.<sup>113</sup> I meccanismi di resistenza all'NO• nelle piastrine sono essenzialmente legati allo stress ossidoriduttivo incrementale mediato dal rilascio di anioni superossido.<sup>114</sup> Resistenza all'NO• e disfunzione endoteliale sono strettamente correlate, come nel caso della SCA.<sup>115</sup> La resistenza piastrinica all'NO• è un marcatore prognostico avverso.<sup>116</sup>

### Terapia combinata per l'angina

I dati esistenti sono insufficienti per valutare l'efficacia complessiva di combinazioni di nitrati con  $\beta$ -bloccanti e CCB quando confrontati con la terapia ottimale con uno qualunque dei principi attivi assunti singolarmente o con una combinazione di due di essi. Lo studio passato di riferimento COURAGE continua a rispecchiare la pratica attuale e i suoi riscontri sono stati ampiamente validati e rafforzati dal recente studio internazionale di ampia portata ISCHEMIA, pubblicato nell'aprile 2020.<sup>117a-c</sup> Quasi tutti i pazienti hanno ricevuto una statina e aspirina, l'86-89% un  $\beta$ -bloccante e il 65-78% un ACE-inibitore o un ARB. L'uso dei nitrati è diminuito dal 72% iniziale al 57% dopo 5 anni. Tuttavia, soltanto il 43-49% dei pazienti ha ricevuto un CCB.<sup>117d</sup>

*$\beta$ -bloccanti e nitrati ad azione prolungata* sono spesso associati nella terapia dell'angina (Tab. 1.10). Entrambe queste sostanze riducono la richiesta di ossigeno e i nitrati ne aumentano l'apporto; i  $\beta$ -bloccanti arrestano la tachicardia causata dai nitrati. I  $\beta$ -bloccanti tendono ad aumentare le dimensioni del cuore mentre i nitrati le riducono.

*CCB e nitroglicerina ad azione rapida* sono spesso usati insieme. In uno studio in doppio cieco su 47 pazienti con angina da sforzo, il verapamil 80 mg tre volte al giorno ha ridotto del 25% il ricorso a compresse di nitroglicerina e ha aumentato il tempo di attività fisica del 20%.<sup>118</sup> Non sono stati riportati dati

sugli esiti. Anche *CCB* e *nitrati ad azione prolungata* sono spesso prescritti insieme, tuttavia neppure questa pratica si basa sui risultati di una sperimentazione.

*Nitrati*, *β-bloccanti* e *CCB* possono essere associati anche come triplice terapia. Lo studio ACTION è stato uno studio di ampia portata sugli esiti cardiovascolari in cui il sistema terapeutico gastrointestinale contenente nifedipina ad azione pro-

**Tabella 1.10**

### Cura graduale proposta per l'angina da sforzo

- 1. Generale.** Anamnesi ed esame obiettivo per escludere valvulopatia, anemia, ipertensione, malattia tromboembolica, tireotossicosi, scompenso cardiaco. Verificare fattori di rischio per patologia a carico dell'arteria coronaria (fumo, ipertensione, lipidemia, diabete, obesità). Il paziente deve smettere di fumare. Controllare l'alimentazione.
- 2. Farmaci profilattici.** Prescrivere aspirina, statine e ACE-inibitori. Controllare la PA.
- 3. Inizio. Terapia di prima linea.** I nitrati a breve durata d'azione sono considerati la base della terapia, alla quale viene aggiunto un β-bloccante oppure un CCB (riducente la frequenza cardiaca o DHP). β-bloccante in caso di infarto pregresso o scompenso cardiaco. Per il resto il livello di evidenza è soltanto C.<sup>a</sup> Si possono usare i CCB (preferibilmente verapamil come nello studio INVEST<sup>42</sup> o diltiazem o una diidropiridina a lunga durata d'azione).
- 4. La terapia di seconda linea** consiste nell'associazione di un nitrato a breve durata d'azione con un β-bloccante più un CCB (DHP).
- 5. Terapia di terza linea.** La scelta del farmaco aggiuntivo ricade fra i nitrati a lunga durata d'azione ivabradina, nicorandil, ranolazina, perexilina (Australia e Nuova Zelanda) o trimetazidina (Europa).
- 6. Un PCI con inserimento di uno stent** può essere tentato in qualunque momento in pazienti selezionati, in particolare in caso di malattia di un singolo vaso con sintomatologia imponente.
- 7. Prendere in considerazione l'intervento di bypass** in caso di insuccesso della terapia medica oppure in caso di lesioni della branca principale sinistra o di malattia triplice dei vasi, soprattutto in caso di ridotta funzionalità VS. Anche quando il paziente risponde alla terapia medica ciò non esclude la necessità di indagini diagnostiche.
- 8. In ciascuna di queste fasi è possibile che i nitrati falliscano.** Valutare la tolleranza ai nitrati o un aggravamento della malattia oppure una scarsa compliance.

<sup>a</sup>Gibbons RJ, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:159–168.

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; CCB, calcio-antagonisti; DHP, diidropiridina; VS, ventricolo sinistro; PCI, intervento coronarico percutaneo; PA, pressione sanguigna.

lungata (nifedipina GITS) è stata aggiunto alla terapia antianginosa preesistente, perlopiù a base di  $\beta$ -bloccanti (80%) e nitrati (57% di nitrati assunti al bisogno e 38% di nitrati assunti quotidianamente).<sup>7</sup> Il CCB ha ridotto il ricorso all'angiografia coronarica o a interventi di bypass nonché il numero di nuovi scompensi cardiaci. In pazienti ipertesi l'aggiunta della nifedipina ha apportato benefici simili ma più pronunciati oltre a una riduzione dell'ictus.<sup>119</sup> Da ciò si possono trarre due conclusioni: anzitutto che la duplice terapia medica con  $\beta$ -bloccanti e nitrati è inferiore a quella triplice (con aggiunta di CCB DHP); e, in secondo luogo, che l'ipertensione nell'angina stabile richiede una terapia potente come quella triplice. Potremmo tuttavia argomentare che una "terapia medica ottimale" dovrebbe prendere in considerazione un agente metabolicamente attivo.

## Calcio-antagonisti

### Introduzione

I CCB (calcio-antagonisti) agiscono primariamente mediante la vasodilatazione e riducendo le resistenze vascolari periferiche. Essi sono tutt'ora fra i farmaci più utilizzati per l'ipertensione e l'angina. Il loro ruolo principale in queste situazioni è ormai ben acclarato grazie ai risultati ottenuti con una serie di studi di ampia portata. I CCB costituiscono un gruppo eterogeneo di farmaci che dal punto di vista chimico sono classificabili in DHP e non-DHP (Tab. 1.11). La proprietà farmacologica comune di queste due categorie è l'inibizione selettiva dell'apertura del canale di tipo L nella muscolatura liscia vascolare e del miocardio (Fig. 1.18). Le differenze fra DHP e non-DHP risiedono nei diversi siti di legame sui pori del canale del calcio e nella maggiore selettività vascolare dei DHP.<sup>120</sup> Inoltre i non-DHP, grazie all'inibizione nodale, riducono la frequenza cardiaca (agenti riducenti la frequenza cardiaca [heart-rate lowering, HRL]). Di conseguenza, verapamil e diltiazem hanno uno spettro terapeutico simile a quello dei  $\beta$ -bloccanti, ma con una differenza fondamentale: i CCB devono essere utilizzati con cautela nello scompenso cardiaco, particolarmente in presenza di un recente IM con onda Q (transmurale) o infarto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI).<sup>121</sup>

### Meccanismi d'azione e proprietà farmacologiche

#### Canali del calcio: tipi L e T

La proprietà essenziale di tutti i CCB è l'inibizione selettiva dell'afflusso di ioni calcio caricati elettricamente quando il canale del calcio diviene permeabile o "aperto". In passato si parlava di *canale lento* ma oggi sappiamo che la corrente

Tabella 1.11

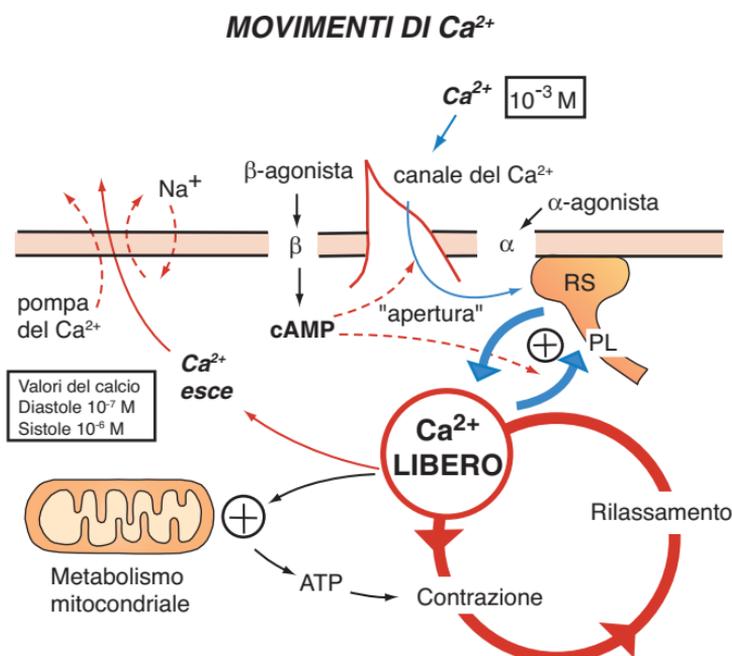
## Siti di legame per i CCB, specificità tissutale, usi clinici e aspetti di sicurezza

Sito	Specificità tissutale	Usi clinici	Controindicazioni	Aspetti di sicurezza
<b>Legame con DHP</b>				
Prototipo: nifedipina	Vasi > miocardio > nodi Selettività vascolare	Angina da sforzo (N, A) Ipertensione (N, <sup>a</sup> A, Nic, I, F, Nis) Angina vasospastica (N, A) Fenomeno di Raynaud	Angina instabile, IMA in fase precoce, scompenso cardiaco sistolico (possibile ec- cezione: amlodipina)	Nifedipina in capsule: calo eccessivo della PA soprattutto negli adulti più anziani; attivazione adrenergica nella SCA Forme ad azione più prolungata: sicuri nell'ip- ertensione, assenza di studi nella SCA
<b>Assenza di legame con DHP</b>				
"Abbassamen- to della frequenza cardiaca" Sito 1B, D Sito 1C, V	Nodi SA e AV > mio- cardio = vasi	Angina: da sforzo (V, D), instabile (V), vasospastica (V, D) Ipertensione (D, <sup>a</sup> V) Aritmie, sopraventricolare (D, <sup>b</sup> V) Verapamil: pazienti post infarto (solamente nei pazienti che non tollerano beta bloccanti e senza segni di scompenso cardiaco)	Scompenso cardiaco sistolico; bradicar- dia sinusale o SSS; blocco del nodo AV; sindrome WPW; IMA (fase precoce)	Scompenso cardiaco sistolico, in particolare diltiazem. Il profilo di sicurezza del verapamil può egualiare quello del blocco dei recettori β nei pazienti adulti più anziani affetti da ipertensione

<sup>a</sup>Soltanto formulazioni a lunga durata d'azione.

<sup>b</sup>Soltanto formulazioni per uso endovenoso.

Fra parentesi i farmaci autorizzati dalla FDA per le indicazioni elencate. A, amlodipina; SCA, sindrome coronarica acuta; IMA, infarto acuto del miocardio; AV, nodo atrioventricolare; CCB, calcio-antagonisti; D, diltiazem; DHP, diidropiridina; F, felodipina; FDA, Food and Drug Administration; I, isradipina; N, nifedipina; Nic, nicardipina; PA, pressione sanguigna; SA, nodo senoatriale; SSS, sindrome del nodo del seno; V, verapamil; WPW, sindrome di Wolff-Parkinson-White.



**Figura 1.18** Ruolo del canale del calcio nel regolare i movimenti degli ioni calcio nel citosol del miocardio.  $\alpha$ , recettore  $\alpha$ -adrenergico;  $\beta$ , recettore  $\beta$ -adrenergico; cAMP, adenosina monofosfato ciclico; PL, fosfolambano; RS, reticolo sarcoplasmatico. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

del calcio viaggia molto più velocemente di quanto si ritenesse un tempo, e che esistono almeno due tipi di canali del calcio, il tipo L e il tipo T. Il canale del calcio convenzionale ad apertura duratura è detto *canale di tipo L*, che viene bloccato dai CCB e la cui attività è aumentata dalle catecolamine. La funzione del canale di tipo L è di consentire l'ingresso della quantità di ioni calcio necessaria a iniziare la contrazione attraverso la liberazione degli ioni calcio immagazzinati nel RS (si veda Fig. 1.18). Il canale di tipo T (*T* sta per transitorio) si apre a potenziali più negativi rispetto al canale L. Esso ha un ruolo importante nella depolarizzazione iniziale del nodo del seno e del nodo AV ed è relativamente sovraespresso nel miocardio scompensato. Attualmente non esistono bloccanti T-specifici disponibili per l'uso clinico.

Nella muscolatura liscia (si veda Fig. 1.6) gli ioni calcio regolano il meccanismo di contrazione indipendentemente dalla troponina C. L'interazione del calcio con la calmodulina genera il complesso calcio-calmodulina, che a sua volta stimola la chinasi della catena leggera della miosina (MLCK) a fosforilare le catene leggere della miosina e consentire l'interazione actina-miosina e, di conseguenza, la contrazione. La MLCK è inibita dal cAMP. Il blocco dei recettori  $\beta$ , invece, diminuendo la formazione di cAMP, elimina l'inibizione dell'attività della MLCK e quindi promuove la contrazione della muscolatura liscia. Ciò spiega il ri-



i  $\beta$ -bloccanti inibiscono il sistema renina-angiotensina diminuendo la liberazione di renina e opponendosi allo stato iperadrenergico nello scompenso cardiaco, la categoria dei CCB non produce tali effetti inibitori.<sup>122</sup> Ciò potrebbe spiegare perché i  $\beta$ -bloccanti, ma non i CCB, rappresentino una componente importante della terapia adottata nell'ambito del trattamento dell'insufficienza cardiaca.

## Classificazione dei CCB e differenze fra i vari farmaci di un gruppo

### Diidropiridine (DHP)

Le DHP si legano tutte allo stesso sito sulla subunità  $\alpha_1$  (siti N), stabilendo in questo modo la loro capacità comune di antagonisti del canale del calcio (Fig. 1.20). In misura diversa, esse esercitano un maggiore effetto inibitorio sulla muscolatura liscia vascolare rispetto al miocardio, dimostrando una più marcata selettività vascolare (si veda Tab. 1.11, Fig. 1.21). Ciò nondimeno permane il rischio di depressione del miocardio, in particolare con agenti meno selettivi e in presenza di una malattia preesistente del miocardio (in particolare di IM esteso)<sup>123</sup> o terapia  $\beta$ -bloccante. Ai fini pratici, gli effetti prodotti dalle DHP sui nodi SA e AV possono essere ignorati.

### CCB non-diidropiridinici (non-DHP) o riducenti la frequenza cardiaca (HRL)

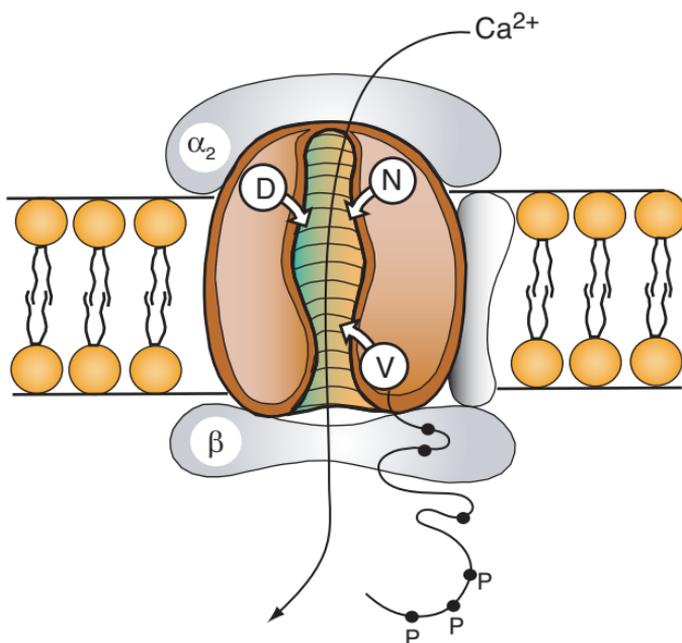
Verapamil e diltiazem si legano a due siti diversi sulla subunità  $\alpha_1$  del canale del calcio (si veda Fig. 1.20) e tuttavia hanno molte caratteristiche in comune. La prima e più ovvia distinzione con le DHP è che verapamil e diltiazem agiscono entrambi sul tessuto nodale, producendo un effetto terapeutico nell'ambito del trattamento delle TSV. Entrambi tendono a ridurre la formazione di impulsi dal nodo del seno e a rallentare la frequenza cardiaca. Entrambi inibiscono la contrazione del miocardio più delle DHP o, in altre parole, sono meno vasoselettivi (si veda Fig. 1.21). Queste proprietà, in aggiunta alla vasodilatazione periferica, portano a una sostanziale riduzione della domanda di ossigeno da parte del miocardio. Tale proprietà di "conservazione dell'ossigeno" rende i farmaci HRL molto più simili delle DHP ai  $\beta$ -bloccanti con i quali condividono alcune similarità di attività terapeutica.

### Agenti CCB specifici

#### Verapamil

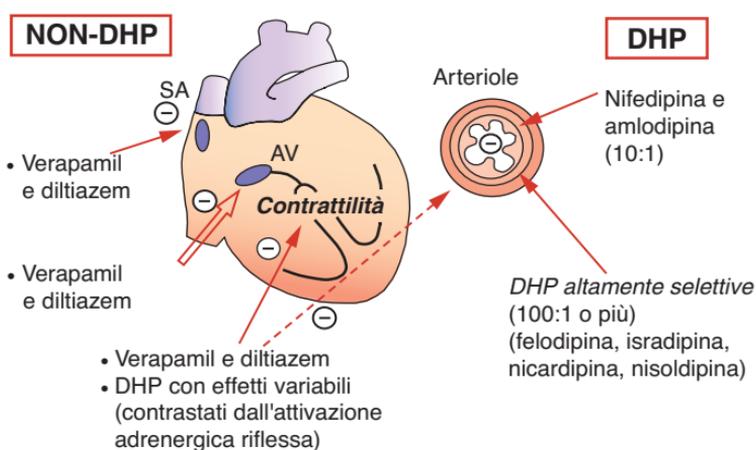
Il verapamil, prototipo degli agenti non-DHP, rimane il CCB con più autorizzazioni. Verapamil e diltiazem presentano entrambi molteplici effetti cardiovascolari (Fig. 1.22).

### MODELLO DI CANALE DEL CALCIO



**Figura 1.20** Modello molecolare proposto della subunità  $\alpha_1$  del canale del calcio con siti di legame per nifedipina (*N*), diltiazem (*D*) e verapamil (*V*). Si ritiene che tutte le diidropiridine si leghino allo stesso sito della nifedipina. L'amlodipina possiede un ulteriore legame sussidiario per i siti di *V* e *D*. *P* indica i siti di fosforilazione in risposta all'adenosina monofosfato ciclico (si veda Fig. 1.18), che agisce per incrementare le possibilità di apertura del canale del calcio. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

### SELETTIVITÀ CARDIACA E VASCOLARE A CONFRONTO

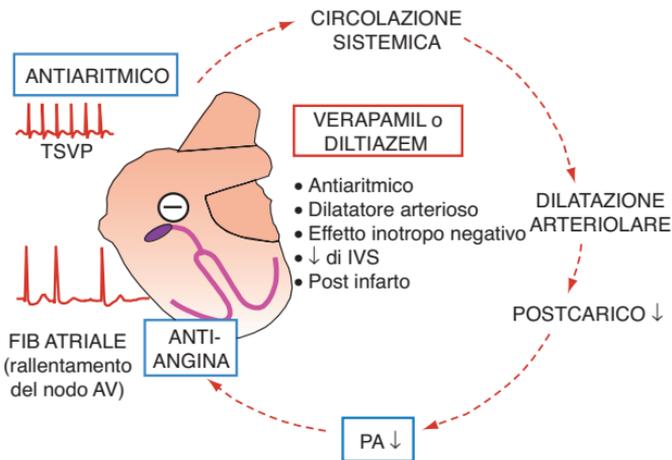


**Figura 1.21** Le diidropiridine nel complesso hanno una maggiore selettività vascolare, mentre gli agenti non-DHP come verapamil e diltiazem agiscono egualmente su cuore e arterie. AV, nodo atrioventricolare; SA, nodo senoatriale. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

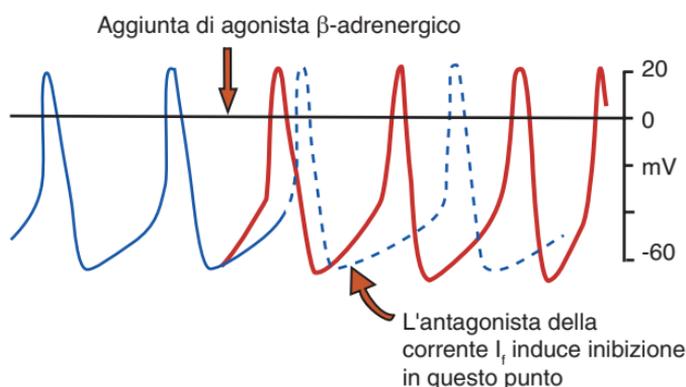
**Elettrofisiologia.** Il verapamil inibisce il potenziale d'azione delle aree superiori e centrali del nodo AV dove la depolarizzazione è mediata dal calcio. Il verapamil inibisce così un'estremità del circuito di rientro, ritenuto alla base di gran parte delle TSV parossistiche (Fig. 1.23). L'aumento del blocco a livello del nodo AV e l'incremento del suo periodo refrattario effettivo spiegano il calo di frequenza ventricolare nel flutter e nella fibrillazione atriale. Dal punto di vista emodinamico, il verapamil associa la dilatazione arteriolare a un effetto inotropo negativo diretto (Tab. 1.12).

**Farmacocinetica.** L'esordio dell'azione del verapamil orale avviene 2 ore dopo la somministrazione e raggiunge il picco dopo 3 ore. I livelli terapeutici nel sangue (da 80 a 400 ng/mL) sono raramente misurati. L'emivita di eliminazione solitamente va da 3 a 7 ore ma aumenta significativamente con la somministrazione cronica e nei pazienti con insufficienza epatica o renale avanzata. Nonostante un assorbimento quasi completo delle dosi orali, la biodisponibilità è soltanto del 10-20%. Il farmaco è sottoposto a un elevato metabolismo epatico di primo passaggio da parte di molteplici componenti del sistema P450, compreso CYP3A4, motivo per cui il verapamil aumenta i livelli ematici di diverse statine quali atorvastatina, simvastatina e lovastatina, oltre a quelli del ketoconazolo. A causa dell'interazione epatica con il CYP3A4, la US Food and Drug Administration (FDA) raccomanda di non superare i 10 mg di simvastatina in pazienti che assumono verapamil. L'escrezione finale della sostanza madre,

**VERAPAMIL O DILTIAZEM, EFFETTI MULTIPLI**



**Figura 1.22** Verapamil e diltiazem possiedono un ampio spettro di effetti terapeutici. *Fib. atriale*, fibrillazione atriale; *AV*, nodo atrioventricolare; *IVS*, ipertrofia ventricolare sinistra; *PA*, pressione sanguigna; *TSVP*, tachicardia sopraventricolare parossistica. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

**EFFETTI BETA E  $I_f$  SUL NODO SA**

**Figura 1.23** Potenziale d'azione del nodo senoatriale (SA), con effetto di stimolazione  $\beta$ -adrenergica e inibizione della corrente  $I_f$ , rilevante per il recente sviluppo di un bloccante specifico di  $I_f$ . (Immagine © L. H. Opie, 2012).

così come quella del metabolita epatico attivo norverapamil, avviene per il 75% attraverso i reni e per il 25% attraverso il tratto GI. L'87-93% di verapamil è legato alle proteine ma non è stata riportata alcuna interazione con il warfarin. Quando verapamil e digossina vengono somministrati assieme la loro interazione causa un aumento dei livelli di digossina, probabilmente dovuto a un calo della clearance renale di questo farmaco.

**Dosi di verapamil.** La dose orale totale abituale è di 180-360 mg al giorno ma non si dovrebbero superare i 480 mg somministrati una o due volte al giorno (formulazioni a lunga durata d'azione) o tre volte al giorno per le formulazioni standard a breve durata d'azione (si veda Tab. 1.12). Le notevoli differenze farmacocinetiche individuali richiedono un'accurata titolazione della dose e 120 mg al giorno possono già essere sufficienti per i pazienti con compromissione epatica o anziani. Con il dosaggio orale cronico, la formazione di metaboliti di norverapamil e le diverse velocità del metabolismo epatico suggeriscono l'opportunità di ricorrere a dosi giornaliere meno frequenti o ridotte di verapamil ad azione breve.<sup>124</sup> Per esempio, se il verapamil è stato somministrato alla dose di 80 mg tre volte al giorno, la dose di 120 mg due volte al giorno dovrebbe essere equipotente e ben tollerata. Dosi inferiori sono necessarie nei pazienti anziani o in quelli affetti da malattia renale o epatica in stadio avanzato o laddove vi sia un concomitante blocco dei recettori  $\beta$ . Dall'avvento dell'adenosina e del  $\beta$ -bloccante a durata d'azione ultrarapida esmololo, il verapamil endovenoso è molto meno utilizzato per le aritmie sopraventricolari.

**Formulazioni a lento rilascio.** Sono in commercio formulazioni a lento rilascio che liberano progressivamente il farmaco da

una matrice e sono influenzate dall'assunzione di cibo, mentre altre rilasciano il farmaco da un polimero a frequenza controllata a prescindere dall'assunzione di cibo. Le dosi abituali sono di 240-480 mg al giorno. Le formulazioni SR si somministrano una o due volte al giorno. Anche la compressa a rilascio prolungato e a inizio controllato si assume una volta al giorno prima di coricarsi (compresse da 180 o 240 mg).

### **Informazioni per l'uso clinico: indicazioni per verapamil**

**Angina e ischemia del miocardio.** Nell'angina cronica stabile da sforzo il verapamil agisce associando la riduzione del postcarico a un lieve effetto inotropo negativo e contrastando la tachicardia e la vasocostrizione coronarica indotte dall'esercizio fisico. La frequenza cardiaca rimane generalmente invariata o subisce un calo di modesta entità. L'importante studio INVEST sugli esiti in pazienti con CAD e ipertesi ha messo a confronto la terapia a base di verapamil e quella a base di atenololo, associando il primo all'ACE-inibitore trandolapril e il secondo a un tiazidico, ove richiesto, per raggiungere una PA ottimale.<sup>42</sup> Gli esiti principali sono stati molto simili ma la terapia con verapamil ha portato a meno casi di angina e di diabete di nuova insorgenza. Dosi giornaliere di 240-360 mg di verapamil sono risultate più o meno equivalenti a 50-100 mg giornalieri di atenololo. Nei pazienti con angina variante di Prinzmetal la terapia si basa sui CCB, verapamil incluso, e può richiedere dosi elevate.<sup>125</sup> La sospensione improvvisa del verapamil può scatenare un'angina rebound.

**Ipertensione.** In Italia il verapamil è autorizzato per l'ipertensione lieve o moderata. Oltre allo studio sugli esiti nella CAD con ipertensione (sezione precedente), in uno studio comparativo in doppio cieco a lungo termine, l'ipertensione lieve o moderata è risultata adeguatamente controllata nel 45% dei pazienti trattati con verapamil alla dose di 240 mg al giorno,<sup>126</sup> rispetto al 25% dei controlli trattati con idroclorotiazide 25 mg al giorno e al 60% con la terapia combinata. Il verapamil può essere associato a diuretici,  $\beta$ -bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB) o agenti ad azione centrale. Se associato ad  $\alpha$ -bloccanti, l'interazione epatica può portare a un'ipotensione eccessiva.

**Aritmie sopraventricolari.** Il verapamil è autorizzato per la profilassi di TSV ripetute e per il controllo della frequenza nella fibrillazione atriale cronica. Negli attacchi acuti di TSV, in assenza di depressione del miocardio, un bolo di 5-10 mg (0,1-0,5 mg/kg) somministrato nell'arco di 2 minuti ripristina il ritmo sinusale entro 10 minuti nel 60% dei casi (foglietto illustrativo). A oggi questo approccio è stato tuttavia ampiamente sostituito dall'adenosina per via endovenosa (Fig. 1.24). Nella fibrillazio-

Tabella 1.12

## CCB riducenti la frequenza cardiaca per uso orale: caratteristiche salienti per l'uso cardiovascolare

Farmaco	Dose	Farmacocinetica e metabolismo	Effetti collaterali e controindicazioni	Interazioni cinetiche e dinamiche
<b>Verapamil</b>				
Comprese (per l'uso ev si veda la relativa sezione)	180-480 mg al giorno in due o tre dosi (titolate)	Picco plasmatico in 1-2 ore. Biodisponibilità bassa (10-20%), metabolismo elevato di primo passaggio per norverapamil a lunga durata d'azione Escrezione: 75% renale; 25% GI; $t_{1/2}$ 3-7 ore	Costipazione; depressione dei nodi SA, AV, e VS; IC sindrome del nodo del seno, tossicità da digossina, blocco eccessivo dei recettori $\beta$ , insufficienza VS; cardiomiopatia ostruttiva	I livelli $\uparrow$ con malattia epatica o renale Interazioni epatiche; inibisce CYP3A4 riducendo pertanto la degradazione di atorvastatina, simvastatina, lovastatina/l'erba di San Giovanni riduce il verapamil plasmatico Aumento dei livelli di digossina
A lento rilascio (SR)	Come sopra, due dosi (SR)	Effetti di picco: SR 1-2 ore, $t_{1/2}$ 5-12 ore	Come sopra	Come sopra

**Diltiazem**

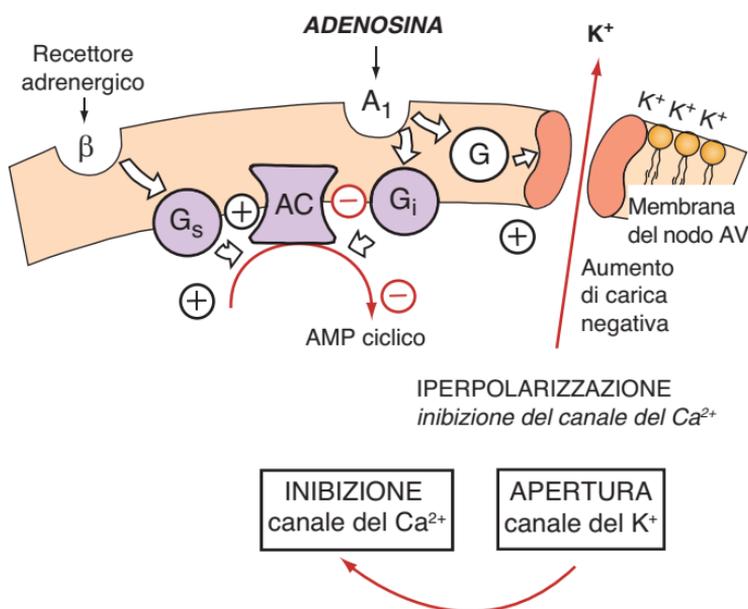
Comprese (per l'uso ev si veda la relativa sezione)	120-360 mg al giorno in tre o quattro dosi	Insorgenza d'azione: 15-30 minuti. Picco: 1-2 ore; $t_{1/2}$ : 5 ore. Biodisponibilità 45% (epatica). Metaboliti attivi. 65% di perdita GI.	Come per verapamil ma senza costipazione	Come per verapamil assenti sui livelli di digossina, interazioni epatiche meno prominenti Cimetidina ed epatopatia aumentano i livelli nel sangue Aumento dei livelli di propranololo
A effetto prolungato SR	Come sopra, 1 o 2 dosi	Insorgenza d'azione più lenta, $t_{1/2}$ più lungo, ma per il resto simile	Come sopra	Come sopra

AV, nodo atrioventricolare; CCB, calcio-antagonista; ev, endovena; GI, gastrointestinale; IC, intervallo di confidenza; VS, ventricolo sinistro; SA, nodo senoatriale; SR, a lento rilascio;  $t_{1/2}$ , emivita plasmatica.

ne atriale incontrollata (ma con cautela in presenza di scompenso VS), il verapamil può essere somministrato in sicurezza (0,005 mg/kg/min con dosi crescenti) o come bolo endovenoso di 5 mg (0,075 mg/kg) seguito se necessario da una dose doppia. Se somministrato con boli ripetuti la dose massima totale di verapamil endovena è di 20-30 mg. Nel flutter atriale si assiste a un aumento del blocco AV. In tutte le TSV, compresi flutter e fibrillazione atriale, la presenza di una via di conduzione accessoria (sindrome di Wolff-Parkinson-White) rappresenta una controindicazione all'impiego di verapamil.

**Cardiomiopatia ipertrofica.** Il verapamil è il CCB più studiato nella cardiomiopatia ipertrofica. Quando somministrato in situazioni acute attenua i sintomi, riduce il gradiente del tratto di deflusso, migliora la funzione diastolica e potenzia la performance dell'attività fisica del 20-25%. Il verapamil non deve essere somministrato a pazienti con ostruzione del tratto di deflusso a riposo. Non sono disponibili studi placebo-controllati a lungo termine per questo farmaco. In confronti retrospettivi con il propranololo, il verapamil è sembrato ridurre la morte improvvisa e migliorare

### INIBIZIONE DELL'ADENOSINA NEL NODO AV



**Figura 1.24** L'adenosina inibisce il nodo atrioventricolare (AV) mediante effetti sui canali ionici. L'adenosina agendo sul recettore di superficie dell'adenosina di tipo 1 ( $A_1$ ) apre il canale del potassio adenosina-sensibile per iperpolarizzare per inibire il nodo AV e indirettamente anche per inibire l'apertura del canale del calcio. AC, adenilato ciclasi; AMP, adenosina monofosfato;  $\beta$ , adrenorecettore  $\beta$ ; G, proteina G, non specifica;  $G_i$ , proteina G inibitoria;  $G_s$ , proteina G stimolatoria. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

la sopravvivenza a 10 anni.<sup>127</sup> I risultati migliori sono stati ottenuti associando miectomia settale e verapamil. Un numero significativo di pazienti trattati con verapamil a lungo termine sviluppa effetti collaterali gravi, compresi la disfunzione del nodo SA e AV e, occasionalmente, scompenso cardiaco conclamato.

**Prevenzione secondaria post infarto.** Il verapamil è autorizzato in Italia per la prevenzione post infarto laddove la terapia con  $\beta$ -bloccanti è controindicata. Il verapamil 120 mg tre volte al giorno, iniziato 7-15 giorni dopo la fase acuta in pazienti senza un'anamnesi di scompenso cardiaco né segni di CHF (anche se riceventi una terapia con digossina e diuretici), ha mostrato un effetto protettore e ridotto i nuovi episodi di infarto e la mortalità del 25% circa a 18 mesi.<sup>128</sup> Come già osservato, verapamil e diltiazem possono entrambi essere clinicamente utili per ridurre eventi cardiaci ricorrenti in pazienti selezionati (principalmente con IM non-onda Q o NSTEMI) quando non ci sono segni di disfunzione sistolica VS, generalmente definita da una EF <40%.<sup>129-131</sup>

**Effetti collaterali.** Il verapamil è meno attivo sulla muscolatura liscia vascolare e pertanto presenta minori effetti collaterali da vasodilatazione rispetto alle DHP, con meno vampate di calore o cefalee o edemi degli arti inferiori (Tab. 1.13). La tachicardia riflessa è poco comune grazie agli effetti inibitori sul nodo AV. La depressione VS resta il principale effetto collaterale potenziale, in particolare nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (CHF) preesistente dovuta a IM esteso. Non è chiaro perché la costipazione insorga soltanto con il verapamil tra tutti i CCB.

**Controindicazioni per il verapamil.** (Fig. 1.25, Tab. 1.14). Le controindicazioni, in particolare associate al trattamento per via endovenosa delle TSV, sono rappresentate da sindrome del nodo del seno, malattie preesistenti del nodo AV e terapia eccessiva con  $\beta$ -bloccanti, digitale, chinidina o disopiramide. Nella sindrome di WPW complicata da fibrillazione atriale il verapamil endovena è controindicato per il rischio di conduzione anterograda attraverso la via di conduzione accessoria (Fig. 1.26). Questo farmaco è controindicato anche nella TV (complesso QRS ampio) a causa dell'eccessiva depressione del miocardio che potrebbe risultare fatale. La depressione del miocardio, quando secondaria a TSV, non costituisce una controindicazione mentre l'insufficienza VS preesistente richiede cautela nell'uso.

### *Interazioni farmacologiche con il verapamil*

**$\beta$ -bloccanti.** In base alla dose e allo stato del nodo del seno e del miocardio, l'associazione fra verapamil orale e  $\beta$ -bloccante può essere ben tollerata o meno. Nella pratica, è spesso possibile per il medico associare in sicurezza verapamil e blocco dei

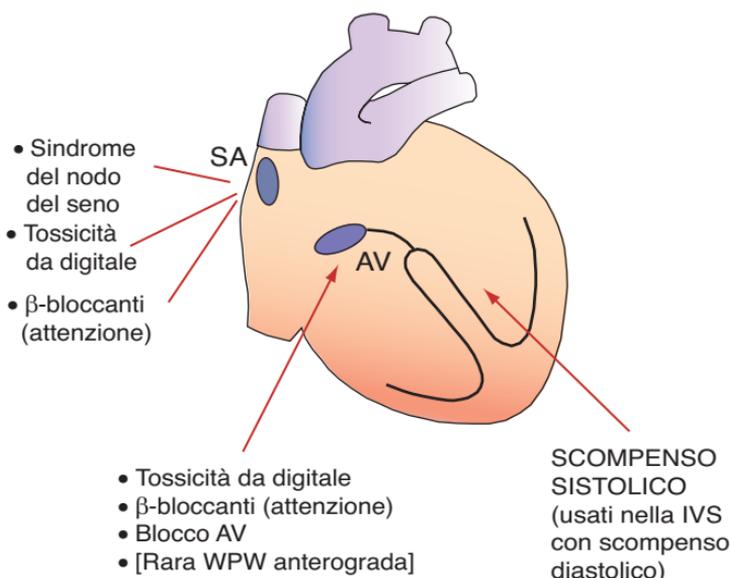
Tabella 1.13

## Effetti collaterali riportati dei tre prototipi di CCB e delle diidropiridine a lunga durata d'azione

	Verapamil (%)	Diltiazem a breve durata d'azione (%)	Diltiazem XR o CD	Nifedipina in capsule <sup>a</sup> (%)	Nifedipina XL, CC, GITS (%)	Amlodipina 10 mg (%)	Felodipina ER 10 mg (%)
Vampate di calore al volto	<1	0-3	0-1	6-25	0-4	3	5
Cefalee	<placebo	4-9	<placebo	3-34	6	<placebo	4
Palpitazioni	0	0	0	Bassa-25	0	4	1
Leggero stordimento, capogiri	5	6-7	0	12	2-4	2	4
Costipazione	12	4	1-2	0	1	0	0
Edema o gonfiore della cavaglia	0	6-10	2-3	6	10-30	10	14
Scatenamento dell'angina	0	0	0	Bassa-14	0	0	0

Gli effetti collaterali sono dose-dipendenti; nessun confronto diretto fra i CCB. Le percentuali sono corrette per il placebo. CCB, calcio-antagonisti. Tratto da Opie LH. *Clinical Use of Calcium Antagonist Drugs*. Boston: Kluwer; 1990, p. 197, e dai bugiardini delle confezioni.

**CONTROINDICAZIONI PER I NON-DHP**



**Figura 1.25** Controindicazioni per verapamil o diltiazem. Per l'impiego di verapamil e diltiazem in pazienti già assunti  $\beta$ -bloccanti vedere il testo. AV, atrioventricolare; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; SA, senoatriale; WPW, sindrome pre-eccitatoria di Wolff-Parkinson-White. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

recettori  $\beta$  nella terapia dell'angina pectoris o nell'ipertensione, a condizione che siano adottate tutte le necessarie precauzioni (monitoraggio della frequenza cardiaca e del blocco cardiaco). Nei pazienti anziani, è necessario escludere malattie pregresse del nodo SA e AV. In caso di ipertensione, la terapia di associazione a base di  $\beta$ -bloccante e verapamil è efficace, anche se a volte può avere conseguenze avverse sulla frequenza cardiaca, sulla conduzione AV e sulla funzione del ventricolo sinistro. Per evitare eventuali interazioni farmacocinetiche di natura epatica, l'opzione migliore è combinare il verapamil con un  $\beta$ -bloccante idrofilo come l'atenololo anziché con un agente metabolizzato nel fegato come metoprololo, propranololo o carvedilolo.

**Digossina.** Il verapamil inibisce il trasportatore della digossina, la P-glicoproteina, causando un aumento dei livelli di digossina nel sangue. Questo fatto assume particolare rilevanza quando entrambi gli agenti trovano impiego cronico ai fini dell'inibizione della conduzione nel nodo AV. Nella tossicità da digitale, il verapamil per via endovenosa rapida è assolutamente controindicato perché può esacerbare il blocco AV in modo fatale. In assenza di tossicità da digitale o di blocco AV, verapamil e digossina per via orale devono essere impiegati con estrema cautela ed è necessario monitorare i livelli di digossina. Mentre quest'ul-

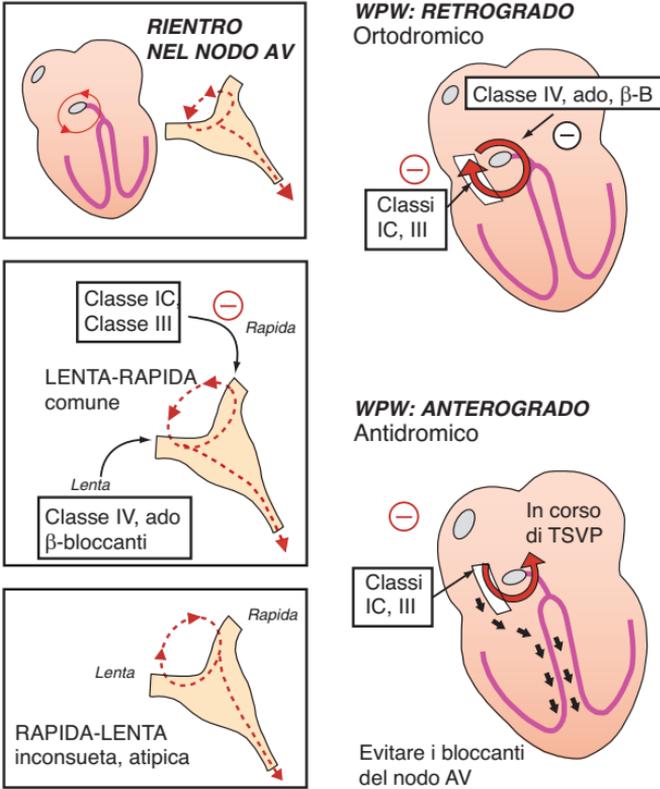
**Tabella 1.14**

<b>Controindicazioni a confronto di verapamil, diltiazem, diidropiridina e altri β-bloccanti</b>				
<b>Controindicazioni</b>	<b>Vera- pamil</b>	<b>Diltia- zem</b>	<b>DHP</b>	<b>Blocco dei recet- tori β</b>
<b>Assolute</b>				
Bradycardia sinusale grave	0/+	0/+	0	++
Sindrome del nodo del seno	++	++	0	++
Difetti di conduzione AV	++	++	0	++
Sindrome di WPW	++	++	0	++
Tossicità da digossina, blocco AV <sup>a</sup>	0	0	0	++
Asma	0	0	0	+++
Broncospasmo	0	0	0	0/++
Scompenso cardiaco	+++	+++	++	Indicato
Ipotensione	+	+	++	+
Spasmo dell'arteria coronaria	0	0	0	+
Raynaud e malattia vascolare periferica attiva	0	0	0	+
Depressione mentale grave	0	0	0	+
Stenosi aortica grave	+	+	++	+
Cardiomiopatia ostruttiva	0/+	0/+	++	Indicato
<b>Relative</b>				
Resistenza insulinica	0	0	0	Cautela
Profilo lipidico del sangue sfavorevole	0	0	0	Cautela
Effetti nodali della digossina	Cautela	Cautela	0	Cautela
Blocco dei recettori β	Cautela	Cautela	0	0
Terapia con disopiramide	Cautela	Cautela	0	Cautela
Angina instabile	Cautela	Cautela	++	0
Protezione post infarto	Può proteggere	0 (+ in assenza di VSF)	++	Indicato

<sup>a</sup>Controindicato per la somministrazione endovenosa rapida.

+++ = assolutamente controindicato; ++ = fortemente controindicato; + = relativamente controindicato; 0 = non controindicato. "Indicato" significa che è stato giudicato adatto all'uso dall'Autore (L.H. Opie), non necessariamente che è autorizzato dalla FDA. AV, nodo atrioventricolare; DHP, diidropiridina; FDA, Food and Drug Administration; VSF, insufficienza ventricolare sinistra; WPW, sindrome di Wolff-Parkinson-White.

**RIENTRO NODALE AV E WPW A CONFRONTO**



**Figura 1.26** Rientro nel nodo atrio-ventricolare (AV) e sindrome di Wolff Parkinson White (WPW) o da pre-eccitazione. Il riquadro in alto a sinistra mostra il rientro nel nodo AV senza WPW. La normale conduzione è di tipo lento-rapido (riquadro al centro), mentre quella rapida-lenta (riquadro in basso a sinistra) è poco comune. Le fibre lente e rapide del nodo AV sono separate artificialmente ai fini dello schema. Il pannello a destra mostra la WPW con il tratto bypassato rappresentato dalla banda bianca. Durante la tachicardia sopraventricolare parossistica (TSVP), in cui la conduzione anterograda si verifica sul nodo atrioventricolare e quella retrograda quasi sempre attraverso la via accessoria, il tratto QRS dovrebbe essere normale (tachicardia sopraventricolare [TSV] ortodromica, *pannello in alto a destra*). Più raramente, la via accessoria è utilizzata come braccio anterogrado e il nodo AV (o una seconda via accessoria) come braccio retrogrado (TSV antidromica, *pannello in basso a destra*). Il tratto QRS mostra un aspetto di pre-eccitazione completa. In queste tachicardie atriali da pre-eccitazione, gli agenti che bloccano il nodo atrioventricolare possono potenziare la conduzione nelle vie accessorie ai ventricoli (*frecche rosse dirette verso il basso*), sfociando in frequenze ventricolari rapide che predispongono alla fibrillazione ventricolare. Sono indicati i siti di azione di varie classi di farmaci antiaritmici. Ado, adenosina; β-B, β-bloccante. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

tima può essere somministrata nello scompenso cardiaco con fibrillazione atriale, il verapamil ha un effetto inotropo negativo e deve essere evitato.

**Antiarritmici.** Il potenziale inotropo negativo combinato che deriva da verapamil e disopiramide è considerevole. Anche la co-terapia con flecainide può produrre effetti inotropi e dromotropi negativi aggiuntivi.

**Statine e altri agenti.** Il verapamil inibisce l'isoenzima epatico CYP3A e di conseguenza aumenta potenzialmente i valori nel sangue di atorvastatina, simvastatina e lovastatina, tutte sostanze metabolizzate dal suddetto enzima.<sup>132</sup> Esso aumenta inoltre le concentrazioni ematiche di ciclosporina, carbamazepina e teofillina e, prevedibilmente con l'inibizione di CYP3A, anche quelle di ketoconazolo e sildenafil. Viceversa, fenobarbital, fenitoina e rifampicina sono induttori del CYP3A4 che metabolizza il verapamil, i cui livelli ematici nel sangue pertanto diminuiscono.

**Terapia della tossicità da verapamil.** La gestione della tossicità da verapamil può contare su un numero esiguo di rapporti clinici. Gluconato di calcio (1-2 g) o cloruro di calcio (metà dose) per via endovenosa somministrati nell'arco di 5 minuti sono utili in presenza di scompenso cardiaco o ipotensione eccessiva. In assenza di risposta adeguata, si procede alla somministrazione di catecolamine con azione inotropica positiva o vasocostrittiva oppure, in alternativa, glucagone o una terapia iperinsulinemica-euglicemica.<sup>133</sup> Atropina (0,5-1 mg) o isoproterenolo endovenoso sono utilizzati per facilitare la conduzione AV. In alcuni casi può essere necessario il posizionamento di un pacemaker.

### **Diltiazem**

Sebbene studi molecolari mostrino siti di legame ai canali del calcio diversi per diltiazem e verapamil (si veda Fig. 1.20), nella pratica clinica i due farmaci hanno spettro terapeutico e controindicazioni pressoché simili e sono spesso classificati come agenti non-DHP o HRL (si veda Fig. 1.21). Dal punto di vista clinico, il diltiazem è utilizzato per lo stesso spettro di malattie del verapamil: angina pectoris, ipertensione, aritmie sopraventricolari e controllo della frequenza nella fibrillazione o nel flutter atriale (si veda Fig. 1.22). Il diltiazem ha un basso profilo di effetti collaterali, simile o possibilmente migliore del verapamil; in particolare, l'incidenza di costipazione è molto più bassa (si veda Tab. 1.13). Il verapamil è però autorizzato per più indicazioni.

**Farmacocinetica.** Nonostante con la somministrazione orale il diltiazem venga assorbito per oltre il 90%, la sua biodisponibilità è soltanto del 45% circa (metabolismo epatico di primo passaggio). L'attività del diltiazem ad azione breve insorge entro 15-30 minuti (orale) con un picco a 1-2 ore. L'emivita di elimi-

nazione è di 4-7 ore; per ottenere un effetto terapeutico continuativo con la formulazione a breve durata di azione è quindi necessario ripetere le dosi ogni 6-8 ore. L'intervallo terapeutico plasmatico è di 50-300 ng/mL e il legame con le proteine plasmatiche è dell'80-86%. Il diltiazem è acetilato nel fegato a deacidiltiazem (caratterizzato da un'attività pari al 40% di quella del composto originale) che si accumula in caso di terapia cronica. A differenza del verapamil e della nifedipina, soltanto il 35% del diltiazem è escreto per via renale (65% attraverso il tratto GI). A causa dell'interazione con il CYP3A4 epatico, la FDA raccomanda di non superare i 10 mg di simvastatina quando somministrata assieme al diltiazem.

**Dosi di diltiazem.** La dose di diltiazem è 120-360 mg suddivisa in quattro dosi giornaliere nel caso della formulazione ad azione breve oppure una o due dosi giornaliere nel caso delle formulazioni a lento rilascio. Con la formulazione SR sono sufficienti una o due dosi al giorno. Per l'impiego una volta al giorno la formulazione da 300 mg è autorizzata in Italia.

### *Informazioni per l'uso: indicazioni cliniche per il diltiazem*

**Angina da sforzo e ischemia del miocardio.** L'efficacia del diltiazem nell'angina cronica stabile è quantomeno pari a quella del propranololo o di altri  $\beta$ -bloccanti, con una titolazione della dose a partire da 120-360 mg al giorno (si veda Tab. 1.12). Nell'angina vasospastica il diltiazem 240-360 mg/giorno riduce il numero di episodi di dolore toracico ischemico.

**Diltiazem nell'aritmia sopraventricolare.** Il diltiazem endovena è approvato per il trattamento delle aritmie, ma non dell'ipertensione acuta. L'effetto elettrofisiologico principale è un effetto cronotropo e dromotropo negativo sul nodo AV; i periodi funzionale e refrattario effettivo sono prolungati da questo farmaco, che pertanto è approvato per arrestare gli attacchi di tachiaritmia sopraventricolare e ai fini di una rapida diminuzione della velocità di risposta ventricolare nel flutter o nella fibrillazione atriale. Per la conversione acuta della TSV parossistica, dopo aver escluso la sindrome di WPW (si veda Fig. 1.26), o per rallentare la velocità di risposta ventricolare nella fibrillazione o nel flutter atriale, il farmaco viene somministrato con dosi da 0,25 mg/kg nell'arco di 2 minuti con monitoraggio elettrocardiografico e della PA. Se la risposta è insufficiente si ripete la dose a 0,35 mg/kg nell'arco di 2 minuti. Alla terapia acuta generalmente segue l'infusione a 5-15 mg/ora fino a un massimo di 24 ore. Il sovradosaggio di diltiazem è trattato con le stesse modalità applicate al sovradosaggio di verapamil. Il diltiazem orale può essere impiegato per il controllo elettivo nonché per la profilassi (90 mg tre volte al giorno) di molte tachiaritmie sopraventricolari.

**Diltiazem nell'ipertensione.** Nello studio determinante sugli esiti a lungo termine Nordic Diltiazem (NORDIL) trial, includente oltre 10000 pazienti, il diltiazem, seguito da un ACE-inibitore se necessario per raggiungere il target di PA, ha dimostrato un'efficacia pari a quella di un trattamento a base di diuretico,  $\beta$ -bloccante o entrambi nel prevenire l'endpoint cardiovascolare combinato primario.<sup>134</sup> Nello studio multicentrico VA sulla monoterapia antipertensiva il diltiazem è risultato l'agente più efficace su cinque (atenololo, tiazide, doxazosina e captopril) per ridurre la PA, in particolare nei pazienti anziani bianchi e nei pazienti di colore.<sup>135</sup> Tuttavia, la riduzione dell'ipertrofia VS al follow-up a 1 anno è risultata limitata/inconcludente, probabilmente a causa dell'uso di una formulazione di diltiazem ad azione breve.<sup>136</sup>

**Prevenzione secondaria post infarto.** Sebbene i  $\beta$ -bloccanti siano stati ampiamente utilizzati per decenni in prevenzione secondaria nei pazienti post IM, i dati a sostegno dei loro benefici in pazienti con IM pregresso sono scarsi. I CCB HRL sono stati tradizionalmente considerati controindicati per la prevenzione secondaria post IM. La preoccupazione per i presunti "effetti inotropi negativi" dei CCB HRL fu alimentata principalmente dai risultati negativi del Multicenter Diltiazem Post-Infaction Trial (MDPIT), oltre trent'anni fa. Per quanto fosse evidente una maggiore incidenza di morte o IM nel 20% dei pazienti con congestione polmonare radiografica o clinica e fra gli individui con EF <40%, questi dati deleteri si sono osservati principalmente nel ~30% dei partecipanti con una presentazione clinica di IM esteso associato a onda Q anteriore e disfunzione sistolica del VS. Nei pazienti con IM senza congestione polmonare o disfunzione sistolica del VS non si è riscontrata alcuna evidenza di aumento di morte e/o frequenza di IM.

Di contro, e in maniera significativa, fra il 27% dei soggetti inseriti nel MDPIT con IM non-onda Q (NSTEMI), la frequenza della prima recidiva di evento cardiaco (morte o IM) è risultata ridotta del 40% circa durante un periodo di follow-up medio di 2 anni, passando dal 15% nel gruppo placebo al 9% nel gruppo del diltiazem (HR 0,66, IC 96% 0,44-0,98). È importante, tuttavia, far presente che questi riscontri sono stati osservati soltanto in un sottogruppo della popolazione complessiva dello studio, benché si trattasse di analisi prespecificate. Nonostante tale dimostrazione degli effetti benefici del diltiazem sulla salute in questo gruppo di pazienti, questo agente terapeutico è stato pressoché dimenticato nella prevenzione secondaria post infarto.

**Effetti collaterali.** Di norma gli effetti collaterali della formulazione standard sono pochi e limitati a cefalee, capogiri ed edema della caviglia nel 6-10% circa dei pazienti (si veda Tab. 1.13). A dosi elevate (360 mg al giorno), diltiazem può causare anche stipsi. Tutte le preparazioni di diltiazem sono associate al

rischio di bradicardia e blocco AV di primo grado. Con il diltiazem endovena gli effetti collaterali somigliano a quelli del verapamil somministrato per la stessa via e includono ipotensione e possibile rischio di asistolia e blocco AV di grado elevato in presenza di malattia nodale preesistente. Nei pazienti post infarto con scarsa funzionalità pregressa del VS, principalmente nel sottogruppo dei pazienti con IM esteso a onda-Q anteriore o post-STEMI, la mortalità con il diltiazem è risultata aumentata anziché diminuita. Occasionalmente si osservano eruzioni cutanee gravi come la dermatite esfoliativa.

**Controindicazioni.** Il profilo delle controindicazioni è simile a quello del verapamil (si veda Fig. 1.25, Tab. 1.14): depressione marcata pregressa del nodo del seno o AV, ipotensione, insufficienza miocardica e sindrome di WPW. L'insufficienza ventricolare sinistra post infarto, come sopra descritta, con una EF inferiore al 40% è una controindicazione alla somministrazione di diltiazem (in base ai risultati del vecchio studio MDPIT).<sup>137</sup>

**Interazioni e associazioni farmacologiche.** A differenza del verapamil, gli effetti del diltiazem sui livelli di digossina nel sangue sono spesso lievi o trascurabili.<sup>138</sup> Uno studio molto accurato non ha dimostrato effettivamente alcun aumento dei livelli di digossina nel siero nonostante l'incremento graduale di diltiazem orale in soggetti volontari normali.<sup>138</sup> Come per il verapamil, esistono prevedibili interazioni emodinamiche con i  $\beta$ -bloccanti. Tuttavia, il diltiazem associato a un  $\beta$ -bloccante può essere usato con cautela per il trattamento dell'angina pectoris, facendo attenzione a evitare eccessi di bradicardia, blocco AV o ipotensione. Occasionalmente il diltiazem viene utilizzato assieme a un CCB DHP per lo spasmo arterioso coronarico refrattario, basandosi sul presupposto che sono coinvolti due diversi siti di legame sul canale del calcio (si veda Fig. 1.20). Il diltiazem associato ai nitrati a lunga durata d'azione può sfociare in ipotensione eccessiva. Come nel caso del verapamil, anche se probabilmente in misura minore, il diltiazem può inibire il citocromo CYP3A, aumentando prevedibilmente i livelli nel sangue di ciclosporina, ketoconazolo, carbamazepina e sildenafil.<sup>132</sup> Di contro, la cimetidina inibisce il sistema del citocromo epatico che degrada il diltiazem, incrementandone i livelli circolanti.

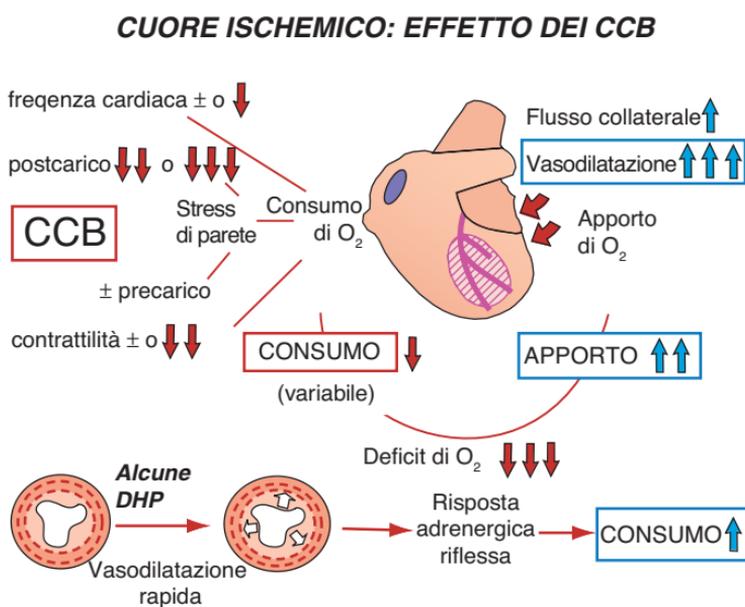
### Nifedipina: prototipo e primo CCB DHP

Le azioni principali delle DHP possono essere semplificate in un solo meccanismo: la dilatazione arteriolare (si veda Fig. 1.21). L'effetto inotropo negativo diretto è generalmente superato dagli effetti di scarico arteriolare e dalla stimolazione adrenergica riflessa (Fig. 1.27), tranne nei pazienti con scompenso cardiaco. La nifedipina è stata la prima DHP. Nella formulazione originale

in capsule ad azione breve, provoca una vasodilatazione rapida che allevia l'ipertensione grave e arresta gli attacchi di spasmo dei vasi coronarici. La vasodilatazione periferica e il brusco calo della PA portano all'attivazione riflessa adrenergica rapida con tachicardia (si veda Fig. 1.27). Questi effetti pro-ischemici probabilmente spiegano perché le DHP ad azione breve a dosi elevate abbiano scatenato effetti avversi gravi nell'angina instabile.<sup>123,139</sup> L'uso inappropriato della nifedipina a breve durata d'azione è probabilmente responsabile della pubblicità negativa che in passato ha interessato i CCB nel loro complesso.<sup>140</sup> Oggi-giorno l'attenzione è incentrata sulle DHP ad azione prolungata che non presentano tali rischi.<sup>141</sup> L'immissione successiva sul mercato di composti realmente a lunga durata, come l'amlodipina, o di formulazioni a rilascio prolungato di nifedipina, nonché di altri agenti quali felodipina e isradipina hanno incrementato di molto l'impiego di questa classe di farmaci.

### Formulazioni di nifedipina ad azione prolungata

Le formulazioni di nifedipina a lunga durata di azione sono oggi-giorno ampiamente utilizzate per il trattamento di ipertensione, angina da sforzo e angina vasospastica.



**Figura 1.27** Meccanismi degli effetti anti-ischemici dei calcio-antagonisti. Da notare come la vasodilatazione arteriolare rapida causata dall'azione di alcune diidropiridine (DHP) a breve durata d'azione possa incrementare la domanda di ossigeno da parte del miocardio mediante una stimolazione adrenergica di riflesso. CCB, calcio-antagonisti; O<sub>2</sub>, ossigeno. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

**Farmacocinetica.** Quasi tutta la nifedipina circolante è convertita per metabolismo epatico dal sistema del citocromo P450 a metaboliti inattivi (metabolismo elevato di primo passaggio), ampiamente escreti con le urine. La compressa ad azione prolungata osmoticamente sensibile libera nifedipina dal nucleo interno quando l'acqua penetra nella compressa durante il passaggio nel tratto GI (si veda Tab. 1.12). Questo processo stabilizza i livelli terapeutici nel sangue a circa 20-30 ng/mL nell'arco di 24 ore. Con un sistema di rivestimento esterno e un nucleo interno, i valori nel sangue nelle 24 ore sono più variabili, con rapporti minimo/massimo compresi fra il 41% e il 91%.

**Dosi di nifedipina.** Nell'angina da sforzo, l'abituale dose giornaliera è compresa fra 30 e 90 mg. La titolazione della dose è importante al fine di evitare, in alcuni pazienti, la precipitazione del dolore ischemico. Ai fini del trattamento dell'angina da esposizione al freddo o dello spasmo coronarico, le dosi sono simili e le capsule (a dosi giornaliere totali simili) consentono un esordio più rapido dell'azione. Per quanto riguarda l'ipertensione, le dosi standard sono di 30-90 mg di nifedipina a lunga durata d'azione una volta al giorno. Le dosi devono essere ridotte nei pazienti anziani o con epatopatia grave.

### *Informazioni per l'uso: indicazioni cliniche per la nifedipina*

**Angina da sforzo.** Mentre la nifedipina in capsule provoca un aumento modesto della frequenza cardiaca (che può aggravare l'angina), le formulazioni a rilascio prolungato lasciano la frequenza cardiaca invariata.<sup>142</sup> La loro attività antianginosa e il profilo di sicurezza si avvicinano a quelli dei  $\beta$ -bloccanti, sebbene al costo di più sintomi soggettivi.<sup>143</sup> Nello studio ACTION condotto su pazienti con coronaropatia stabile, uno degli studi principali sull'angina da sforzo (n ~7800) in cui l'80% dei pazienti già assumeva  $\beta$ -bloccanti, i maggiori benefici ottenuti con l'aggiunta di nifedipina ad azione prolungata sono stati una percentuale inferiore di nuovi scompensi cardiaci, coronarografie e interventi chirurgici con posizionamento di bypass.<sup>144</sup> Nel sottostudio retrospettivo condotto su pazienti ipertesi (PA iniziale media 151/85 mmHg ridotta a 136/78 mmHg), il tasso di insufficienza cardiaca di nuova insorgenza ha subito un calo del 38%, mentre quello relativo a ictus maggiore ha raggiunto una riduzione del 32%, senza variazioni sul numero di morti cardiovascolari.<sup>145</sup>

**Angina vasospastica.** La nifedipina ad azione prolungata è ampiamente utilizzata come vasodilatatore arterioso potente con pochi effetti collaterali gravi ed è oggi parte della terapia riconosciuta per l'angina vasospastica, sebbene come CCB DHP sia stata ampiamente sostituita dall'amlodipina. La nifedipina, in qualunque forma, non deve però essere utilizzata come mo-

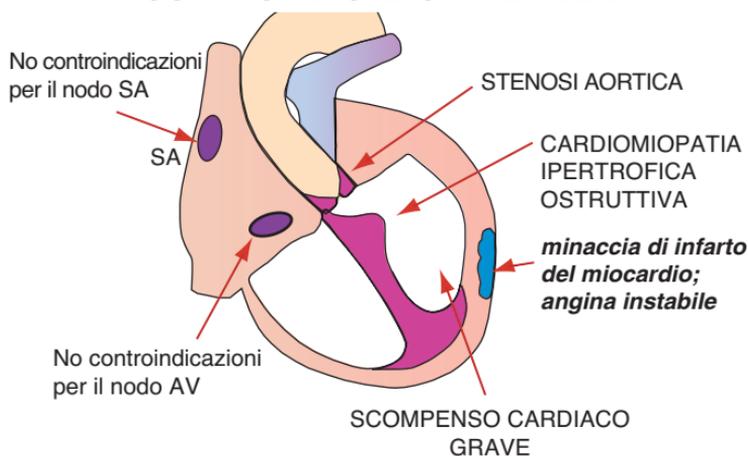
noterapia nell'angina instabile a riposo e nelle SCA non ritenute di origine vasospastica, perché può essere associata a ipotensione, tachicardia riflessa, fenomeno di furto coronarico e aggravamento dell'ischemia del miocardio.<sup>123,139</sup>

**Ipertensione sistemica.** La nifedipina a lunga durata d'azione e le altre DHP sono sempre più utilizzate, con efficacia e tollerabilità eccellenti. Lo studio INSIGHT, uno dei più importanti studi sugli esiti con nifedipina GITS, ha evidenziato risultati equivalenti a quelli ottenuti con un diuretico su mortalità e altri esiti principali, a fronte di una percentuale inferiore di diabete di nuova insorgenza, gotta o vasculopatia periferica e un numero maggiore di scompensi cardiaci.<sup>146</sup> Le formulazioni non a rilascio modificato in capsule non sono attualmente autorizzate in Italia. Sono invece approvate nifedipina 20 mg, nifedipina 30 mg e nifedipina 60 mg, tutte a rilascio modificato, da assumere fino a un massimo di 120 mg al giorno in caso di angina o 60 mg al giorno in caso di ipertensione arteriosa.

**Controindicazioni e cautele.** (Fig. 1.28, Tab. 1.15). Esse includono stenosi valvolare aortica grave o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva emodinamicamente significative (rischio di gradiente pressorio esagerato), scompenso cardiaco clinicamente evidente o disfunzione VS (effetto inotropo negativo aggiuntivo), angina instabile con minaccia di infarto (in assenza di blocco concomitante dei recettori  $\beta$ ) e ipotensione preesistente.

**Effetti collaterali minori.** Due degli effetti collaterali residui degni di nota sono le cefalee, come per tutti i dilatatori arterioli, e l'edema della caviglia causato dalla dilatazione precapillare. L'edema bilaterale alle caviglie causato dalla nifedipina arreca disturbo al paziente, ma non è dovuto a insufficienza cardiaca: se necessario può essere trattato riducendo la dose, con diuretici convenzionali o con un ACE-inibitore. La nifedipina stessa possiede un lieve effetto diuretico. La bassa incidenza di effetti collaterali vasodilatatori acuti quali le vampate di calore e la tachicardia è dovuta al lento incremento del livello delle DHP nel sangue.

**Interazioni farmacologiche.** Cimetidina e succo di pompelmo (in grandi quantità, per es. >1-2 quarti) inibiscono l'enzima epatico CYP3A4 P450 che degrada la nifedipina, aumentandone sostanzialmente i livelli nel sangue. Fenobarbital, fenitoina e rifampicina inducono il suddetto sistema di metabolizzazione e pertanto dovrebbero portare a una caduta della concentrazione di nifedipina nel sangue (di cui non si fa cenno nel foglietto illustrativo). In alcuni rapporti si cita un aumento dei livelli di digossina nel sangue. Gli anestetici volatili interferiscono con la regolazione del calcio nel miocardio e hanno effetti inibitori aggiuntivi a quelli della nifedipina.

**CONTROINDICAZIONI PER LE DHP**

**Figura 1.28** Le controindicazioni per le diidropiridine (DHP) sono rappresentate fondamentalmente da lesioni ostruttive quali la stenosi aortica o la cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, e da scompenso cardiaco. L'angina instabile (minaccia di infarto) è una controindicazione a meno che non si utilizzi una terapia combinata con nifedipina associata a un  $\beta$ -bloccante o se (raramente) si sospetta uno spasmo coronarico. AV, nodo atrioventricolare; SA, nodo senoatriale. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

**Angina/ischemia rebound dopo la sospensione della terapia con nifedipina.** Nei pazienti affetti da angina vasospastica i produttori raccomandano di ridurre gradualmente la dose fino alla sospensione della terapia e di evitare interruzioni brusche.

**Associazione con  $\beta$ -bloccanti e altri farmaci.** Nei pazienti in cui la funzionalità VS è fondamentalmente preservata ( $EF \geq 40\%$ ) la nifedipina può essere liberamente associata a un  $\beta$ -bloccante (Fig. 1.29), a patto che si eviti un'ipotensione eccessiva. Con una disfunzione sistolica VS significativa ( $EF < 40\%$ ), gli effetti inotropi negativi aggiuntivi possono far precipitare uno scompenso cardiaco conclamato. Nella terapia dell'angina da sforzo o vasospastica, la nifedipina è spesso associata a nitrati, mentre in quella dell'ipertensione questo farmaco può essere associato a diuretici,  $\beta$ -bloccanti, metildopa, ACE-inibitori o ARB. L'associazione con prazosina o (per estrapolazione) altri  $\alpha$ -bloccanti può portare a interazioni ipotensive avverse.

**Amlodipina: la prima DHP di seconda generazione**

I principali vantaggi specifici dell'amlodipina sono (1) la lenta insorgenza d'azione e l'attività protratta (si veda Tab. 1.15) e (2) la vasta esperienza con questo farmaco nell'ambito del trattamento dell'ipertensione. L'amlodipina è il primo CCB ad azione

Tabella 1.15

## Difidropiridine a lunga durata d'azione per uso orale

Farmaco	Dose e studi principali	Farmacocinetica e metabolismo	Effetti collaterali e controindicazioni	Interazioni e precauzioni
Amlodipina	5-10 mg una volta al giorno (AL-LHAT, VALUE, ASCOT)	$t_{max}$ 6-12 ore. Metabolismo epatico intenso ma lento, 90% metaboliti inattivi; 60% renale; $t_{1/2}$ 35-50 ore. Condizioni stabili in 7-8 giorni.	Edema, capogiri, vampate di calore, palpitazioni. IC: stenosi aortica grave, cardiomiopatia ostruttiva, VSF, IMA con angina instabile. L'amlodipina può essere impiegata nella CHF di classe 2 o 3 ma è sconsigliata.	$t_{1/2}$ prolungato fino a 56 ore nell'insufficienza epatica. Ridurre la dose, anche negli adulti più anziani e nei pazienti con scompenso cardiaco. Il metabolismo epatico utilizza la via del CYP3A4, interazioni con simvastatina (la FDA raccomanda di non eccedere i 20 mg di simvastatina), atorvastatina e lovastatina. Succo di pompelmo: cautela, interazione non stabilita.
Nifedipina a rilascio prolungato XL, LA, GITS	30-90 mg una volta al giorno (INSIGHT, ACTION)	Livelli ematici stabili nelle 24 ore. Insorgenza d'azione lenta, circa 6 ore.	S/E: cefalea, edema della caviglia. IC: stenosi aortica grave, cardiomiopatia ostruttiva, VSF. Angina instabile in assenza di $\beta$ -bloccanti.	Ulteriore depressione VS con il blocco dei recettori $\beta$ . Evitare nell'angina instabile senza $\beta$ -bloccanti. La nifedipina interagisce attraverso CYP3A4 con la simvastatina (limitare questo farmaco a 20 mg) e probabilmente con atorvastatina e lovastatina. Cimetidina ed epatopatie ne aumentano i livelli nel sangue.

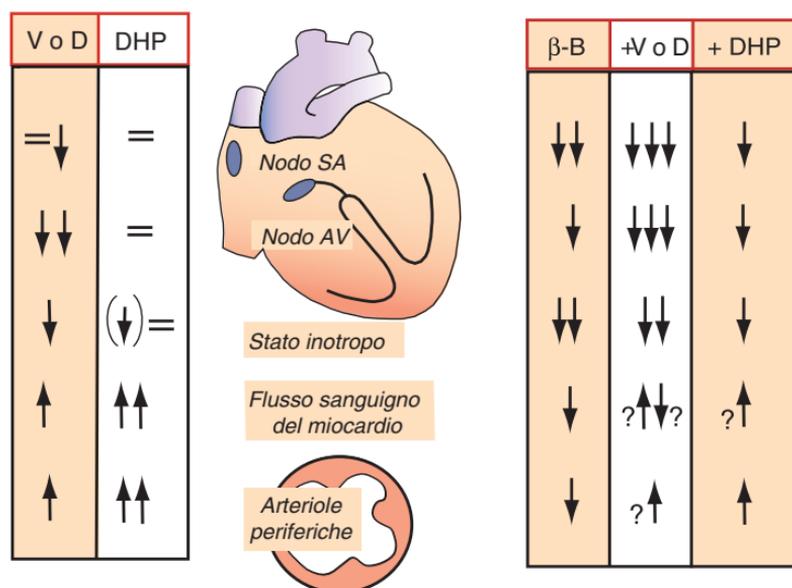
Felodipina ER	5-10 mg una volta al giorno (HOT)	$t_{max}$ 3-5 ore. Metabolismo epatico completo (P450) fino a metaboliti inattivi 75% perdita renale, $t_{1/2}$ 22-27 ore.	Edema, cefalea, vampate di calore. IC come sopra tranne per CHF di classe 2 e 3 (neutrale sulla mortalità).	Ridurre la dose con cimetidina, età, epatopatia. Gli anticonvulsivanti potenziano il metabolismo epatico; il succo di pompelmo riduce il CYP3A4 e incrementa notevolmente la concentrazione di felodipina nel sangue.
---------------	-----------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*I/MA*, infarto acuto del miocardio; *CHF*, insufficienza cardiaca congestizia; *FDA*, Food and Drug Administration; *IC*, intervallo di confidenza; *VS*, ventricolo sinistro; *VSF*, scompenso ventricolare sinistro; *S/E*, effetti collaterali;  $t_{1/2}$ , emivita plasmatica;  $t_{max}$ , tempo necessario per raggiungere il picco ematico.

prolungata di “seconda generazione” e si lega agli stessi siti delle altre DHP (indicati con *N* in Fig. 1.20). La carica elettrica della molecola comporta un legame in parte atipico, con un processo molto lento di associazione e dissociazione che di conseguenza attiva e disattiva il blocco del canale in tempi più lunghi. Questo agente si lega inoltre agli stessi siti del verapamil e del diltiazem, sebbene in grado minore, il che giustamente gli conferisce proprietà di legame considerate uniche.<sup>147</sup>

**Farmacocinetica.** Il picco ematico è raggiunto dopo 6-12 ore, seguito da un ampio metabolismo epatico a metaboliti inattivi. I valori nel plasma aumentano con il dosaggio cronico, probabilmente a causa dell'emivita molto prolungata. L'emivita di eliminazione è di 35-48 ore con un lieve incremento durante la somministrazione cronica. Nei pazienti anziani la clearance è ridotta e può essere necessario ridurre la dose. Per quanto riguarda le interazioni farmacologiche, non è stato riscontrato alcun effetto sui livelli di digossina né interazioni con la cimetidina (diversamente da verapamil e nifedipina). A causa dell'interazione epatica con il CYP3A4, la FDA raccomanda di non superare i 20 mg di simvastatina nei pazienti che assumono amlodipina. Non vi sono effetti avversi accertati con l'ingestione di succo di pompelmo.

### CCB E $\beta$ -BLOCCANTI A CONFRONTO, EFFETTI CV



**Figura 1.29** Effetti emodinamici proposti dei calcio-antagonisti (CCB), singolarmente o in associazione a  $\beta$ -bloccanti ( $\beta$ -B). Da notare che alcuni di questi effetti sono basati su dati animali e che l'estrapolazione per l'uomo richiede una certa cautela. AV, nodo atrioventricolare; D, diltiazem; DHP, diidropiridina; SA, nodo senoatriale; V, verapamil. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

### Informazioni per l'uso: indicazioni cliniche per l'amlodipina

**Ipertensione.** L'amlodipina ha ottenuto un primato sorprendente nei principali studi sulla PA (Tab. 1.16).<sup>148</sup> Come monoterapia iniziale, la dose di attacco abituale è di 5 mg al giorno, fino a salire a 10 mg. Nell'ambito di un esteso studio sull'ipertensione lieve condotto su un gruppo di pazienti di mezza età nell'arco di 4 anni, amlodipina 5 mg al giorno è risultata il farmaco con il miglior profilo di tolleranza rispetto ad  $\alpha$ -bloccante,  $\beta$ -bloccante, diuretico e ACE-inibitore.<sup>149</sup> Nel principale studio sugli esiti, lo studio ALLHAT, l'amlodipina ha dimostrato lo stesso esito primario (cardiopatía coronarica fatale e non fatale) dei gruppi con diuretico e ACE-inibitore, seppur con un modesto aumento di scompenso cardiaco e al contempo una riduzione dei nuovi casi di diabete.<sup>150</sup> In un altro ampio studio, l'ASCOT-BP Lowering Arm, l'amlodipina, solitamente associata all'ACE-inibitore perindopril, ha dato esiti notevolmente migliori rispetto al  $\beta$ -bloccante abitualmente associato a un diuretico.<sup>151</sup> In particolare ha determinato un calo di tutti gli eventi cardiovascolari, scompenso cardiaco compreso, e dei nuovi casi di diabete; la minore mortalità ha portato inoltre all'interruzione anticipata dello studio.

L'importante studio ACCOMPLISH, che ha messo a confronto il trattamento ipertensivo iniziale con benazepril più amlodipina e quello con benazepril più idroclorotiazide, è stato interrotto prima del previsto in quanto l'associazione CCB-ACE-inibitore è risultata chiaramente superiore rispetto a quella ACE-inibitore-diuretico.<sup>152</sup> Gli endpoint primari e secondari sono stati entrambi ridotti del 20% circa. L'indice di rischio per morte cardiovascolare, IM non fatale e ictus non fatale è risultato 0,79 (IC 95% 0,67-0,92,  $P = 0,002$ ).<sup>152</sup> A parità di riduzione della PA, i benefici sono risultati equivalenti.<sup>153</sup> Questa combinazione ha dimostrato di rallentare maggiormente la progressione della nefropatia.<sup>154</sup>

Nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 e ipertesi, lo studio ALLHAT ha evidenziato un'efficacia dell'amlodipina pari a quella del diuretico sul rischio relativo di malattia cardiovascolare.<sup>155</sup> Nella nefropatia diabetica avanzata, confrontando amlodipina e irbesartan, la prima ha dimostrato di proteggere dall'IM mentre il secondo di ridurre lo scompenso cardiaco e la progressione a nefropatia.<sup>156</sup>

**Angina da sforzo e coronaropatia.** L'amlodipina è supportata da validi studi nel trattamento dell'angina da sforzo, con un effetto antianginoso della durata di 24 ore e una tolleranza spesso superiore a quella dei  $\beta$ -bloccanti. Nello studio CAMELOT l'amlodipina è stata somministrata per 2 anni a 663 pazienti con riscontro angiografico di CAD; l'amlodipina ha ridotto gli eventi cardiovascolari del 31% rispetto all'enalapril, pur determinando riduzioni simili della PA.<sup>157,158</sup> Sebbene in questo

Tabella 1.16

## Amlodipina: studi principali sugli esiti nell'ipertensione

Acronimo	Numeri e durata	Confronto	Endpoint
ALLHAT <sup>150</sup>	9048 nel gruppo dell'amlodipina	Amlodipina contro altri (diuretico, ACE-inibitore, $\alpha$ -bloccante)	Stessi esiti per CHD, ictus, mortalità per tutte le cause a parità di target di PA; aumento di HF, meno casi di diabete di nuova insorgenza
ASCOT <sup>151</sup>	18000 pazienti, 5 anni, PA >160/100 o 140/90 se ricevono farmaci; età 40-80; 3+ fattori di rischio per CHD	Amlodipina contro atenololo 2°: A + perindopril contro atenololo + tiazide	Mortalità ridotta, notevole calo di tutti gli eventi CV
VALUE, Amlodipina <sup>148</sup>	15245 pazienti, età 50+, PA iniziale 155/87 mmHg	Amlodipina contro valsartan $\pm$ tiazide	Stessi risultati cardiaci e sulla mortalità
ACCOMPLISH <sup>152,153</sup>	11506 pazienti, ad alto rischio di eventi	Benazepril + amlodipina contro benazepril + idroclorotiazide	Indice di rischio 0,79 per morte CV, IM non fatale e ictus non fatale (IC, 0,67-0,92; P = 0,002)

ACCOMPLISH, Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (evitare gli eventi cardiovascolari con la terapia associativa in pazienti con ipertensione sistolica); ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ALLHAT, Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (studio sulla terapia antipertensiva e sulla riduzione dei lipidi nella prevenzione dell'attacco cardiaco); ASCOT, Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (studio anglo-scandinavo sugli esiti cardiaci); CHD, malattia cardiaca coronarica; CV, cardiovascolare; IC, intervallo di confidenza; IM, infarto del miocardio; PA, pressione sanguigna; VALUE, Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial (studio sull'impiego del valsartan come antipertensivo a lungo termine).

studio sia stata osservata una diminuzione del volume dell'ateroma, le dimensioni del lume arterioso sono rimaste invariate. Nello studio PREVENT, l'amlodipina somministrata a pazienti con riscontro angiografico di coronaropatia ha portato a una riduzione degli esiti a distanza di 3 anni.<sup>159</sup> L'ischemia da sforzo è stata ridotta in misura più efficace dall'amlodipina rispetto al  $\beta$ -bloccante atenololo, mentre quest'ultimo ha dato esiti migliori nell'ischemia deambulatoria, e per entrambi gli approcci la terapia di associazione è risultata la migliore.<sup>160</sup> Nonostante ciò, la combinazione CCB- $\beta$ -bloccante è spesso sottoutilizzata, sebbene questo rispecchi fundamentalmente le preoccupazioni dei medici nell'impiegare contemporaneamente due agenti farmacologici che possiedono entrambi effetti cronotropi e inotropi negativi. Mentre lo studio precedente COURAGE su pazienti con cardiopatia ischemica stabile ha identificato un'incidenza elevata dell'uso di aspirina, statine e inibitori del sistema renina-angiotensina come parte di ciò che gli Autori hanno definito "terapia medica ottimale", l'incidenza complessiva dell'impiego di agenti antianginosi è risultata inferiore, in particolare per quanto riguarda nitrati e CCB.<sup>161</sup> L'ischemia indotta dall'esercizio fisico è all'origine dell'angina da sforzo. Una volta che il dolore dell'angina è alleviato dai nitrati, il ripristino della EF richiede circa 30 minuti, una manifestazione dello stordimento post ischemico. Tale effetto è notevolmente attenuato dall'amlodipina,<sup>162</sup> teoricamente perché all'origine dello stordimento c'è un sovraccarico di calcio cellulare. Nell'angina vasospastica di Prinzmetal, altra indicazione per la quale questo farmaco è approvato, amlodipina 5 mg al giorno attenua i sintomi e le variazioni del tratto ST. Per quanto riguarda la protezione cardiovascolare nell'ipertensione, l'amlodipina è risultata il farmaco più efficace nell'ambito del ragguardevole studio ASCOT in termini di riduzione di ictus, eventi maggiori complessivi e mortalità.<sup>151</sup>

**Controindicazioni, cautele ed effetti collaterali.** L'amlodipina presenta le stesse controindicazioni delle altre DHP (si veda Fig. 1.28). Questo farmaco non è stato testato nell'angina instabile, nell'IMA e nel follow-up a lungo termine dei pazienti con ischemia cardiaca. I primi principi indicano chiaramente che non dovrebbe essere utilizzato in assenza di un concomitante blocco dei recettori  $\beta$ . Nello scompenso cardiaco, la categoria dei CCB nel suo complesso va evitata, ma l'amlodipina può essere somministrata in terapia di associazione, per esempio ai fini di un migliore controllo dell'angina. La dose deve essere ridotta in caso di epatopatia. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, l'edema periferico è quello più fastidioso e colpisce il 10% circa dei pazienti alla dose di 10 mg al giorno (si veda Tab. 1.13). La comparsa di edema si manifesta maggiormente nei soggetti di sesso femminile (15%) rispetto ai soggetti di sesso maschile (6%). Seguono per importanza i capogiri (3-4%) e le vampate

di calore (2-3%). Rispetto al verapamil, l'edema è più frequente, mentre cefalea e costipazione lo sono di meno. Rispetto al placebo, il tasso di cefalea non è superiore (foglietto illustrativo). Nello studio TOMH l'amlodipina ha dimostrato di favorire un'eccellente qualità di vita rispetto ad altri farmaci.<sup>149</sup>

## Felodipina

La felodipina condivide molte delle proprietà standard delle altre DHP a lunga durata d'azione. In Italia è approvata per il trattamento dell'ipertensione e dell'angina pectoris con una dose iniziale di 5 mg una volta al giorno e una titolazione crescente a 10 mg o decrescente a 2,5 mg in funzione delle esigenze di ogni singolo paziente. In monoterapia ha un'efficacia simile a quella della nifedipina. La monoterapia iniziale con felodipina è stata oggetto di un ampio studio sugli esiti (Height of Hypertension [HOT]) condotto in Scandinavia, il cui scopo era confrontare il calo della PA a diversi livelli diastolici di 90, 85 o 80 mmHg.<sup>173</sup> Per raggiungere gli obiettivi terapeutici di PA è stato spesso necessario ricorrere all'associazione con altre sostanze quali ACE-inibitori e  $\beta$ -bloccanti. I migliori risultati sono stati ottenuti nel gruppo di pazienti diabetici con PA più bassa, in cui è stata osservata una riduzione degli endpoint complessi come mortalità cardiovascolare. La felodipina, analogamente alle altre DHP, si combina positivamente con i  $\beta$ -bloccanti.<sup>164</sup> Esistono due interazioni farmacologiche degne di nota: con la cimetidina, che aumenta i livelli ematici di felodipina, e con gli anticonvulsivanti che ne riducono significativamente la concentrazione. Entrambi questi effetti sono verosimilmente correlati all'azione svolta a livello degli enzimi epatici. Il succo di pompelmo ne inibisce notevolmente il metabolismo. La selettività vascolare elevata della felodipina ha ispirato una sua ampia sperimentazione nello scompenso cardiaco, senza però mostrare benefici clinici consistenti nel grande studio Ve-HeFT-III, in cui questo farmaco è stato aggiunto alla terapia vasodilatante convenzionale.<sup>165</sup>

## Diidropiridine di terza generazione

I CCB DHP di terza generazione inibiscono i canali del calcio di tipo T sulle cellule muscolari dei vasi come quelli localizzati sulle arteriole postglomerulari. Il primo di questi principi attivi, il mibefradil, è stato ritirato dal mercato a causa di effetti collaterali sul fegato dopo una serie di studi iniziali di successo. Attualmente c'è interesse verso un nuovo agente, la *manidipina*.<sup>166</sup> Nell'ambito dello studio DEMAND, condotto su 380 individui per una media di 3,8 anni, la terapia con manidipina associata a un ACE-inibitore ha ridotto sia gli eventi macrovascolari sia l'albuminuria in pazienti ipertesi affetti da diabete mellito di tipo 2, laddove il solo ACE-inibitore aveva

fallito. Il meccanismo ipotizzato è un calo della resistenza postglomerulare e della pressione intraglomerulare. Gli effetti cardioprotettivi si sono spinti oltre il miglioramento della PA e il controllo metabolico. L'aggravamento della resistenza insulinica è risultato quasi completamente prevenuto nei pazienti in terapia di associazione, il che ha suggerito effetti aggiuntivi possibilmente dovuti a un'attivazione manidipina-mediata del recettore  $\gamma$  attivato dai proliferatori dei perossisomi negli adipociti. Gli Autori hanno stimato che fosse necessario trattare circa 16 individui con la terapia combinata per prevenire un singolo evento cardiovascolare maggiore. Affinché i CCB di terza generazione possano essere collocati nell'armamentario terapeutico sono comunque necessari studi su numeri molto più ampi.

## Riepilogo

1. **Spettro di impiego.** I CCB sono ampiamente diffusi nella terapia dell'ipertensione e dell'angina vasospastica ma sono spesso sottoutilizzati nell'angina da sforzo, in particolare in associazione ai  $\beta$ -bloccanti. Il meccanismo d'azione principale consiste nel blocco dei canali del calcio nelle arteriole, con una vasodilatazione periferica o coronarica. Questa proprietà spiega gli effetti importanti nel trattamento dell'ipertensione e dell'angina da sforzo. I CCB HRL hanno un effetto inotropo negativo prominente e inibiscono i nodi del seno e AV, il che conferisce loro anche un effetto cronotropo negativo. Queste attività inibitorie a livello cardiaco sono assenti o silenti nelle DHP, delle quali la nifedipina è il prototipo, a cui oggi si sono aggiunti amlodipina, felodipina e altri. Di questi, l'amlodipina è estremamente diffusa per la terapia dell'ipertensione, con benefici dimostrati sugli esiti. Nel complesso, le DHP sono più vasoselettive e vengono utilizzate più spesso nell'ipertensione rispetto agli agenti HRL o non-DHP. Soltanto i non-DHP, verapamil e diltiazem, possiedono proprietà antiaritmiche grazie all'azione inibitoria sul nodo AV. Sia le DHP sia le non-DHP sono prescritte per il trattamento dell'angina da sforzo e dell'ischemia del miocardio, sebbene agiscano con meccanismi diversi e siano spesso usate sotto la soglia auspicata.
2. **Sicurezza ed efficacia.** I seri dubbi che aleggiavano in passato attorno alla sicurezza a lungo termine dei CCB nel loro complesso sono stati sciolti da sette ampi studi sugli esiti nell'ipertensione, di cui uno sull'angina pectoris. Nonostante questo, come con tutti i farmaci, è necessario prestare attenzione alle cautele e controindicazioni già indicate nelle sezioni precedenti.
3. **Cardiopatía ischemica.** Tutti i CCB sono efficaci nell'alleviare l'angina da sforzo e a riposo, in particolare se di origine

vasospastica. Questi agenti inoltre attenuano l'ischemia del miocardio con un'efficacia e un profilo di sicurezza alquanto simili a quelli dei  $\beta$ -bloccanti. Il più vasto studio sugli esiti dell'angina, lo studio ACTION, ha evidenziato i benefici legati all'aggiunta di una DHP ad azione prolungata a una pregressa terapia  $\beta$ -bloccante. Nell'angina instabile le DHP sono specificatamente controindicate in assenza di terapia  $\beta$ -bloccante a causa della loro tendenza ad attivare una risposta adrenergica riflessa indotta dalla vasodilatazione. Benché l'impiego delle non-DHP HRL nell'angina instabile sia relativamente ben supportato dai dati, nella pratica esse sono state sostituite dai  $\beta$ -bloccanti - anche se, come già visto, l'eziologia vasospastica deporrebbe fortemente a favore di CCB HRL come diltiazem o verapamil. Nei pazienti post infarto, verapamil o diltiazem possono essere utilizzati quando il blocco dei recettori  $\beta$  non è ben tollerato o è controindicato, a patto che non vi sia scompenso cardiaco. Il diltiazem ha dimostrato di ridurre le prime recidive cardiache in pazienti post infarto selezionati, in particolare quelli con IM non-onda-Q o NSTEMI. I dati sperimentali a sostegno dell'impiego dei CCB DHP nei pazienti post infarto non sono sufficienti.

4. **Ipertensione.** Una solida evidenza complessiva derivante da una serie di ampi studi sugli esiti sostiene la sicurezza e l'efficacia delle DHP a lunga durata d'azione sugli endpoint complessi, inclusa la cardiopatia coronarica. Un vasto studio sugli esiti in pazienti affetti da cardiopatia coronarica mostra che il non-DHP verapamil offre risultati nel complesso equivalenti ad atenololo, a fronte di una percentuale inferiore di diabete di nuova insorgenza.
5. **Ipertensione diabetica.** Lo studio ALLHAT ha evidenziato un'efficacia dell'amlodipina pari a quella di diuretici o ACE-inibitori sul rischio relativo di malattia cardiovascolare. Altri dati suggeriscono che la terapia antipertensiva iniziale nei diabetici dovrebbe basarsi sulla somministrazione di un ACE-inibitore o un ARB, in particolare nei pazienti con nefropatia. Per ottenere i target di PA attuali nei diabetici è quasi sempre necessario ricorrere a una terapia combinata che solitamente include un ACE-inibitore o un ARB e un CCB, oltre a un diuretico o a un  $\beta$ -bloccante.
6. **Scompenso cardiaco.** Lo scompenso cardiaco resta una controindicazione generale all'uso di tutti i CCB, con due eccezioni: disfunzione diastolica basata sull'ipertrofia del VS e scompenso cardiaco sistolico altrimenti sotto controllo, in cui l'amlodipina può essere aggiunta con cautela, ove essenziale, per esempio ai fini di un ulteriore controllo sintomatico dell'angina. Diltiazem e verapamil sono da evitare nei pazienti con disfunzione sistolica VS significativa (generalmente con una EF <40% in condizioni di IM a onda Q o STEMI esteso e recente) o in presenza di congestione polmonare clinica o radiografica.

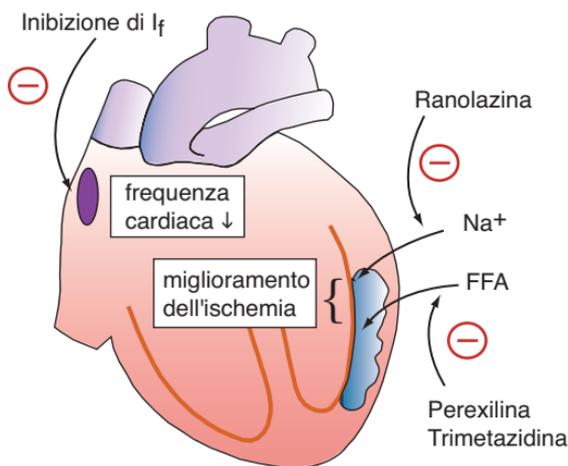
## Nuovi (non tradizionali) agenti antianginosi (o agenti metabolici e altri agenti antianginosi non tradizionali)

In aggiunta alle classi farmacoterapeutiche standard, che includono  $\beta$ -bloccanti, calcio-antagonisti e nitrati, sono a oggi disponibili diverse nuove terapie antianginose per il trattamento sintomatico dell'angina e dell'ischemia del miocardio. Questi farmaci includono ranolazina, trimetazidina, ivabradina e nicorandil, descritti in dettaglio nella sezione seguente.

### Ranolazina

La ranolazina è un inibitore della corrente tardiva del canale del sodio ( $I_{Na}$  tardiva) durante la ripolarizzazione (Fig. 1.30). Ciò riduce il sodio intracellulare, che a sua volta abbassa il calcio intracellulare, con conseguente diminuzione della tensione diastolica sulla parete ventricolare, un calo del consumo di ossigeno e un miglioramento dei sintomi dell'angina. Inoltre, si ritiene che la ranolazina inibisca parzialmente l'ossidazione degli acidi grassi attenuando in tal modo lo stress ossidativo.<sup>108</sup> La ranolazina riduce l'angina senza alcuna diminuzione significativa della frequenza cardiaca, della PA o del prodotto frequenza-pressione durante l'attività fisica ed è emodinamicamente neutrale, il che

## NUOVI FARMACI ANTIANGINA



**Figura 1.30** I nuovi farmaci antiangina agiscono in modi diversi. L'inibizione di  $I_f$  da parte dell'ivabradina aumenta il consumo di ossigeno del miocardio abbassando la frequenza cardiaca. La ranolazina riduce l'ingresso del sodio tramite la corrente lenta del sodio durante l'ischemia e pertanto diminuisce il sodio intracellulare e il carico di calcio. La perexilina inibisce l'ossidazione degli acidi grassi liberi (FFA) a livello dell'enzima CPT-1. La trimetazidina inibisce l'ossidazione degli acidi grassi a livello dell'ossidazione mitocondriale della catena lunga e migliora inoltre la sensibilità insulinica nel suo complesso. (Immagine © L. H. Opie, 2012).

la rende un'opzione terapeutica utile nei pazienti a rischio di ipotensione o bradicardia con i farmaci antianginosi tradizionali o che richiedano un aumento di dose. La ranolazina prolunga anche il potenziale d'azione ventricolare e l'intervallo QTc tramite l'inibizione della corrente rettificante ritardata rapida del potassio ( $I_{kr}$ ) con un meccanismo dose-dipendente. La ranolazina, in monoterapia o associata a  $\beta$ -bloccanti o CCB, riduce significativamente la frequenza di angina e il ricorso a NTG, migliora la durata dell'esercizio fisico e ritarda l'insorgenza di depressione del tratto ST durante l'attività (MARISA, CARISA ed ERICA).

In uno studio randomizzato in doppio cieco su 6566 pazienti con IM senza soprasslivellamento del tratto ST trattati con ranolazina o con placebo in aggiunta alla terapia di base,<sup>167</sup> la ranolazina non è risultata associata a un decremento significativo dell'endpoint composito primario di morte cardiovascolare e IM fra i due gruppi (21,8% per la ranolazina contro il 23,5% con il placebo,  $P = 0,11$ ).<sup>168</sup> L'ischemia ricorrente è stata tuttavia notevolmente ridotta nel gruppo trattato con la ranolazina (13,9% contro il 16,1% con il placebo,  $P = 0,03$ ).<sup>168</sup> Inoltre, nonostante un piccolo incremento nel QTc, non si è osservato alcun aumento significativo di aritmia documentata (3% contro il 3,1%,  $P = 0,84$ ), a sostegno della sicurezza di questo farmaco.<sup>168</sup> In un'analisi prespecificata gli Autori dello studio MERLIN-TIMI 36 hanno indagato l'efficacia antianginosa della ranolazina in un ampio sottogruppo di oltre 5500 pazienti con angina cronica che si presentavano con SCA, e hanno evidenziato che la ranolazina ha portato a una riduzione significativa dell'endpoint composito primario di morte cardiovascolare, IM o ischemia ricorrente rispetto al placebo.<sup>169</sup> Questi risultati dello studio MERLIN-TIMI 36 dimostrano che la ranolazina è un agente antianginoso efficace ma che non riduce la mortalità.<sup>169</sup> In pazienti affetti da diabete mellito, la ranolazina ha dimostrato riduzioni significative di HbA1c, che la rendono un'opzione valida per la gestione dell'angina in questi individui.<sup>110,111</sup> In un'analisi *post hoc* dello studio CARISA, si è osservata una riduzione di HbA1c dello  $0,48\% \pm 0,18\%$  ( $P = 0,008$ ) con la dose di 750 mg due volte al giorno e una riduzione di HbA1c dello  $0,70\% \pm 0,18\%$  ( $P = 0,0002$ ) con la dose di 1000 mg due volte al giorno rispetto al placebo dopo 12 settimane di terapia.<sup>110</sup> Inoltre, sempre nello studio MERLIN-TIMI 36, i pazienti diabetici trattati con ranolazina hanno mostrato una riduzione significativa di HbA1c, una maggiore probabilità di avere una HbA1c  $<7\%$  a 4 mesi e una minore probabilità di avere un aumento  $\geq 1\%$  di HbA1c a 1 anno.<sup>111</sup> Un recente studio randomizzato controllato, Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects with Chronic Stable Angina (TERISA), ha arruolato 949 pazienti con diabete, CAD e angina stabile già in terapia con uno o due farmaci antianginosi a livello basale per sottoporli a trattamento con ranolazina o placebo.<sup>170</sup> La ranolazina ha mostrato di ridurre significativamente la frequenza settimanale di angina e il ricorso settimanale alla nitroglicerina sottolinguale.<sup>170</sup>

**Trimetazidina.** Ampiamente utilizzato come antianginoso in Europa ma non negli Stati Uniti o nel Regno Unito, questo farmaco è un inibitore parziale dell'ossidazione degli acidi grassi privo di effetti emodinamici. Studi clinici a breve termine hanno dimostrato benefici significativi, che includono una riduzione degli episodi settimanali di angina e un migliore tempo di esercizio fisico, ma sono necessari studi a lungo termine su grandi numeri.<sup>171</sup> In pazienti diabetici con CAD, la trimetazidina ha ridotto la glicemia, aumentato la captazione di glucosio dall'avambraccio e migliorato la funzionalità endoteliale.<sup>172</sup> L'azione, indipendente da qualsiasi calo della PA, potrebbe farne un'opzione allettante come farmaco antianginoso al posto dei nitrati nei pazienti con disfunzione erettile, in modo da poter utilizzare liberamente il sildenafil o agenti simili.

Ci sono sempre più evidenze che la trimetazidina possa essere utile anche per il trattamento dello scompenso cardiaco sistolico cronico<sup>173</sup> grazie a miglioramenti dell'energetica del miocardio. Nello scompenso cardiaco l'aggiunta di trimetazidina apporta benefici alla terapia convenzionale a base di  $\beta$ -bloccanti e inibizione del RAS.<sup>174</sup> In un numero ristretto di pazienti neurologici, il trattamento con trimetazidina ha aggravato la malattia di Parkinson precedentemente diagnosticata,<sup>175</sup> che dovrebbe divenire una controindicazione all'uso di questo farmaco.

**Ivabradina.** È un bloccante della corrente  $I_f$  del pacemaker e pertanto non agisce direttamente sul metabolismo bensì indirettamente, riducendo la frequenza cardiaca e, di conseguenza, il fabbisogno metabolico del cuore. Ha una potenza antianginosa simile a quella dei  $\beta$ -bloccanti<sup>176</sup> e dell'amlodipina.<sup>177</sup> Non ha alcun effetto inotropo negativo o di riduzione della PA come i  $\beta$ -bloccanti né provoca alcun effetto rebound in caso di sospensione della terapia.<sup>178</sup> L'ivabradina è autorizzata nel Regno Unito e in altri paesi europei per l'impiego nell'angina quando i  $\beta$ -bloccanti non sono tollerati o sono controindicati. Nella pratica questo farmaco può essere associato al blocco dei recettori  $\beta$  apportando benefici clinici,<sup>179</sup> ma nello studio in questione il  $\beta$ -bloccante non è stato titolato verso l'alto per ottenere la massima riduzione della frequenza cardiaca. In teoria, il rischio di depressione grave del nodo del seno è inferiore che con il blocco dei recettori  $\beta$ , perché soltanto una delle diverse correnti del pacemaker viene bloccata, mentre i  $\beta$ -bloccanti agiscono su tutte. Il lato negativo è che la corrente  $I_f$  è presente anche nella retina, con il rischio di disturbi della visione notturna con luci lampeggianti (fosfeni)<sup>180</sup> che potrebbero ostacolare la guida notturna e che spesso sono transitori. In merito ai pazienti con scompenso cardiaco, lo studio SHIFT ha stabilito i benefici clinici dell'ivabradina in un gruppo di pazienti con insufficienza cardiaca sistolica moderata le cui frequenze cardiache restavano elevate nonostante i  $\beta$ -bloccanti,<sup>181</sup> sebbene esistano controversie sull'adeguatezza delle dosi di  $\beta$ -bloccanti utilizzate durante la

conduzione dello studio.<sup>182</sup> Soltanto il 23% dei pazienti ha ricevuto le dosi target stabilite dallo studio e soltanto la metà ha ricevuto il 50% o più della dose target di  $\beta$ -bloccante.

**Nicorandil.** (non autorizzato per l'uso in Italia) Questo farmaco possiede un duplice meccanismo d'azione cellulare, agendo sia come attivatore del canale del calcio sia con un effetto simile ai nitrati, il che può spiegare perché sperimentalmente causi meno tolleranza dei nitrati. Si tratta di un nitrato della nicotinamide che agisce principalmente dilatando le grandi arterie coronarie, nonché riducendo pre- e postcarico. Questo farmaco è ampiamente utilizzato come antianginoso in Giappone. Nello studio IONA, 5126 pazienti con angina stabile sono stati seguiti per una media di 1,6 anni, evidenziando un calo dei principali eventi coronarici, SCA inclusa.<sup>183</sup>

## Riepilogo

### A. Nitrati:

1. **Meccanismi d'azione.** I nitrati agiscono mediante la dilatazione venosa e il sollievo della vasocostrizione coronarica (inclusa quella indotta dallo sforzo) per migliorare gli attacchi di angina. Sono inoltre dilatatori arteriosi e riducono la pressione sistolica aortica. I loro effetti di riduzione del pre-carico danno beneficio anche ai pazienti affetti da scompenso cardiaco con pressioni elevate di riempimento del VS.
2. **Nitrati intermittenti per l'angina da sforzo.** La nitroglicerina sublinguale resta la terapia di base, solitamente associata a un  $\beta$ -bloccante, a un CCB o a entrambi, assieme a una valutazione scrupolosa dello stile di vita, della PA e del profilo lipidico nel sangue. Poiché l'azione è limitata ad alcuni minuti, è insolito che insorga una tolleranza ai nitrati perché gli intervalli fra un periodo senza farmaco e l'altro sono relativamente lunghi. L'isosorbide dinitrato intermittente ha un'insorgenza d'azione ritardata, causata dalla necessità della trasformazione epatica in metaboliti attivi, mentre la sua durata d'azione supera quella della nitroglicerina.
3. **Per la profilassi dell'angina.** Entrambi i nitrati a breve e a lunga durata d'azione possono essere usati efficacemente per anticipare fattori precipitanti nell'angina da sforzo e possono avere un ruolo importante nella profilassi dell'angina. La nitroglicerina sublinguale o la nitroglicerina spray ad azione breve assunti qualche minuto prima dell'insorgenza di un fattore scatenante noto dell'angina possono prevenire gli attacchi da sforzo.
4. **Per l'angina a riposo instabile o per un IM acuto in fase iniziale.** Un intervallo libero da nitrati non è possibile e il trattamento a breve termine per 24-48 ore con nitroglicerina endovena è generalmente efficace; tuttavia, per superare la tolle-

ranza è spesso necessario aumentare le dosi. La nitroglicerina per via endovenosa nell'IM acuto può contribuire a potenziare il flusso collaterale coronarico, e in situazioni di scompenso cardiaco o aumento della pressione di riempimento del VS (o pressione di incuneamento capillare polmonare) può incrementare la capacità venosa e ridurre il precarico.

5. **Trattamento dello scompenso cardiaco.** I nitrati possono efficacemente abbassare il precarico e ridurre la congestione polmonare, sebbene il loro uso cronico possa portare allo sviluppo di tolleranza. L'isosorbide dinitrato associato a idralazina può essere di aiuto nello scompenso cardiaco con o senza una terapia con ACE-inibitori. Una combinazione brevettata è approvata per lo scompenso cardiaco in pazienti che si autoidentificano come afroamericani.
6. **Tolleranza ai nitrati.** L'ipotesi attuale del meccanismo di tolleranza è incentrata sulla formazione di radicali liberi (superossido e perossinitrito) con una biotrasformazione alterata dei nitrati a NO<sup>\*</sup> attivo. Durante il trattamento dell'angina da sforzo con isosorbide dinitrato o mononitrato, evidenze solide suggeriscono che dosi separate con un intervallo libero da nitrati evitino molto spesso la tolleranza clinica, ma la disfunzione endoteliale resta un rischio a lungo termine. Oltre all'aggiunta di idralazina (si veda discussione precedente), altre misure sottoposte a test meno approfonditi includono la somministrazione di antiossidanti, statine, ACE-inibitori e acido folico. Sempre più dati indicano che la disfunzione endoteliale, alla quale partecipa la formazione di aldeide, è responsabile della tolleranza ai nitrati. La co-somministrazione con carvedilolo o possibilmente nebivololo come  $\beta$ -bloccanti di elezione dovrebbe contribuire a prevenire o a ritardare la tolleranza, ma mancano studi clinici prospettici.
7. **Interazione con gli inibitori della PDE-5.** I nitrati possono interagire in modo estremamente negativo con tali agenti, che sono oggi spesso utilizzati per la disfunzione erettile. Quest'ultima rappresenta un disturbo comune nei pazienti con malattia cardiovascolare, essendo una manifestazione di disfunzione endoteliale, pertanto la co-somministrazione di inibitori di PDE-5 e nitrati è controindicata. Se è stato impiegato uno di questi farmaci, è necessario rispettare un intervallo di 24-48 ore (quello più lungo per il tadalafil) prima di poter somministrare a scopo terapeutico dei nitrati con un profilo di sicurezza ragionevole, il che richiede tuttavia una grande attenzione.