

MEDICAȚIA INOTROP POZITIVĂ/TONICARDIACA

Introducere

Insuficiența cardiacă se definește ca disfuncția ventriculară sistolică caracterizată de supraîncărcarea de presiune sau volum la nivelul cordului sau datorată afectării negative directe a miocitelor de la nivelul fibrelor miocardice. Se definește prin dilatarea sau hipertrofia compensatorie a ventricolului în scopul menținerii presiunii sistolice normale. În evoluție apare reducerea debitului cardiac și a fracției de ejecție a ventricolului stâng, staza venoasă retrogradă cu semnele de congestie caracteristice acesteia. Pacientul manifesta astfel clinic fatigabilitate, dispnee, semne de congestie pulmonară (raluri de stază) și semne de congestie sistemică (hepatomegalie, turgescenta jugularelor și edeme periferice).

Organismul va reacționa compensator prin activarea mecanismelor neuroendocrine de tip feedback reprezentate de sistemul simpatoadrenergic și sistemul renină-angiotensină-aldosteron, care vor determina vasoconstricție, retenție hidro-salină și stimularea cordului.

Cele patru elemente importante de insuficiență cardiacă, deficitul contractil, tahicardia, presarcina (crescută excesiv) și postsarcina (crescută excesiv) pot fi modulate medicamentos prin medicamentele inotrop pozitive care stimulează contracția miocardului, diureticele care vor elimina excesul de sare și apă și scad presarcina, vasodilatatoarele scad presarcina sau și postsarcina, reglementând astfel travaliul cardiac.

Clasificarea medicației tonicardiace

1. Tonicardiace directe- preparate care influențează direct funcția de pompa cardiacă

1.1. Cardiotonice steroidiene- digitalice

1.2. Cardiotonice nonsteroidiene

1.2.1. Simpaticomimetice beta 1 stimulante

1.2.2. Derivații biperidinici

1.2.3. Derivații xantinici

2. Tonicardiace indirecte – preparate care modulează pre și post sarcina cardiacă

2.1. Alfa 1 adrenoblocante

- 2.2. Beta 1 si beta 2 , beta 1 adrenoblocante selective
- 2.3. Vasodilatatoare directe
- 2.4. Blocante ale canalelor de calciu
- 2.5. Diuretice – cu exceptia celor osmotice
- 2.6. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
- 2.7. Blocantele receptorilor pentru angiotensina 2

In cele ce urmeaza vom prezenta profilul farmacologic al tonicardiacelor directe, celelalte clase fiind tratate la capitolele corespunzatoare actiunii lor farmacodinamice principale(vezi medicatia antihipertensiva, medicatia antiastmatica, medicatia antianginoasa)

1. TONICARDIACE DIRECTE- preparate care influenteaza direct functia de pompa cardiaca

1.1. CARDIOTONICE STEROINIENE- DIGITALICE

Introducere

Sunt substante medicamentoase care cresc forta de contractie a miocardului utilizate la bolnavii cu insuficienta cardiaca acuta si cronica. Sunt medicamente de origine vegetala sau produse semisintetice , folosite de aproximativ 200 de ani.

Digoxinul si Lanatosid C au origine in frunze de Digitalis lanata, Digitoxinul din frunze de Digitalis purpurea, iar Strofantina (Ouabaina) din seminte de Strofantus gratus. Beta-metildigoxin este un compus de semisinteza.

Au structura chimica glicozidica reprezentata de un aglicon sterolic, responsabil de actiunea farmacodinamica si o fractiune glucidica (glucoza, digitoza, cimaroză, ramnoza) responsabila de solubilitate si potentia.

Notiuni de farmacocinetica. Comportamentul farmacocinetic depinde de proprietatile lor fizico chimice, mai ales de gradul de polaritate determinant pentru solubilitate.

Digitalicele nu prezinta radicali usor ionizabili astfel in ceea ce priveste solubilitatea aceasta nu este influentata de ph.

Digitoxina: prezinta un OH in molecula- este nepolara, foarte liposolubila si deloc hidrosolubila.

Strofantina prezinta 4 OH in molecula- este foarte polara, foarte hidrosolubila si deloc liposolubila.

Digoxina: are 2 OH in molecula- este partial polara si este lipo si hidrosolubila.

Digoxinul este cardi tonicul cel mai utilizat datorită comportamentului farmacocinetic: absorbție digestivă bună, de 55 - 75% (se administrează oral sau parenteral, i.v.); $T_{1/2}$ mai scurt, de 38 – 40 ore, și risc de supradozaj mai mic; fixarea pe proteinele plasmatică modestă (25%), cu efect farmacodinamic după 90 minute; eliminare renală.

Digitoxina este cardi tonicul cu absorbție digestivă foarte bună, de 90 - 100% (administrat numai oral), cu fixare 95% pe proteinele plasmatic, cu $T_{1/2}$ lung de 6 zile, deci nu se administrează în urgențe. Se administrează la bolnavii cu insuficiență cardiacă asociată cu insuficiență renală cronică (epurat prin metabolizare hepatică 90%); necesită atenție la gravide deoarece traversează placenta

Strofantina are absorbție digestivă ne semnificativă, de 1 - 3% (se administrează numai parenteral), fixare pe proteinele plasmatic ne semnificativă, de 0,5% (efect rapid, dar prea brutal, cu dispariție rapidă și durată scurtă de acțiune, fiind utilizat numai uneori în urgențe) și $T_{1/2}$ de 21 ore. Se elimină pe cale renală.

Lanatozidul C/Dezlanozidul au absorbție intestinală de aproximativ 40-50%, legarea de proteine plasmatic în jur de 25%. Se metabolizează hepatic iar eliminarea se realizează renal 20%. Efectul se instalează rapid 15 minute și este maxim la 1-2 ore și se menține 6-7 zile după întreruperea administrării.

Digitalice sunt structuri extrem de sensibile a caror proprietati farmacocinetice și farmacodinamice pot fi ușor influențate de diversi factori.

Factorii ce pot modifica farmacocinetica digitalicelor sunt reprezentați de:

Vârsta bolnavului. Scăderea masei musculare la vârstnici duce la o fixare mai puternică a digitalei în miocard, rezultând risc de toxicitate miocardică. Consecință este reprezentată de reducerea la jumătate a dozei digitalei la persoane peste 65 ani.

Insuficiența renală. Efectul este de creștere a $T_{1/2}$ a digoxinei și digoxinemiei. Afectează slab metabolizarea hepatică a digitoxinei. În

consecință este necesară scăderea dozei de digoxin, în funcție de valoarea Clrenal sau administrarea digitoxinei.

Insuficiența hepatică. Datorită diminuării metabolizării digitoxinei este necesară scăderea dozei la jumătate sau administrarea de Digoxin.

Cele mai mari probleme apar în cazul dezechilibrelor ionice iar cel mai grav dintre acestea este nivelul potasemie; aceasta deoarece potasiul competează cu digitala la legarea de substrat de aceea atât hiperpotasemia cât și hipopotasemia pot determina reacții negative în timpul digitalizării pacientului. În principiu potasiul are acțiune antagonistă cu digitala pe efectul inotrop, tonotrop, și batmotrop cardiac și sinergic pe efectul cronotrop și dromotrop.

Hipokalemia (cel mai frecvent secundară tratamentului diuretic tiazidic și de ansă) duce la absența competiției în ceea ce privește legarea la nivelul pompei cardiace, crește fixarea miocardică a digitalei, rezultând creșterea toxicității cardiace a medicamentului. Din acest punct de vedere înainte de administrarea digitalicelor este esențială corectarea hipokalemiei prin administrare de KCl oral sau i.v și abia apoi administrarea tonicardiacului. În condițiile hiperpotasemiei cel mai frecvent secundară tratamentului diuretic economisitor de potasiu), prezenta excedentă a ionului va duce la imposibilitatea legării digitalei la nivelul pompei cardiace deci va fi soldată cu ineficiența terapeutică. Hiperpotasemia necesită de asemenea corectare în vederea administrării tonicardiacelor.

Calcemia este de asemenea deosebit de importantă. Ionul de calciu facilitează efectele toxice ale digitalicelor deoarece este sinergic cu acestea în ceea ce privește acțiunea inotrop pozitivă. De asemenea acumularea intracelulară excesivă a acestui ion creează posibilitatea generării stimulilor ectopici generând astfel o aritmie autosustenută cu ritm crescut. Deci, hipercalcemia stă la baza apariției și susținerii toxicității digitalicelor cu precipitarea fibrilației ventriculare. În sens invers, hipocalcemia este în legătură cu ineficiența terapeutică în cadrul tratamentului cu tonicardiac digitalice. De menționat însă este faptul că administrarea calciului în timpul aplicării terapiei digitalice este interzisă iar utilizarea acestora la pacientul cu hipercalcemie necesită prudență maximă.

Hipomagnezemia, frecvent asociată hipokalemiei, agravează tulburările de ritm din intoxicația digitalică.

Hipertiroidia induce rezistență la tratamentul digitalic; necesită creșterea dozei de digitalice.

Hipotiroidia diminuează toleranța la digitalice; necesită scăderea dozei de digitalice.

Alcaloza este mai aritmogenă în prezența digitalicelor

Mecanism de acțiune.

Tonicardiacele digitalice acționează prin inhibarea Na/K – ATP azei prin cuplarea pe situsul de legare al ionului de potasiu. Receptorul specific digitalic se găsește la nivelul membranei sarcolemice și este reprezentat de Na⁺-K⁺-ATPaza, care asigură cu consum energetic efluxul ionilor de Na⁺ și influxul ionilor de K⁺. Legarea moleculelor de glicozidă duce la blocarea funcției enzimatică și de transport și la creșterea concentrației intracelulare a Na⁺, cu pierderea de K⁺. În mod normal se caracterizează de un schimb pentru fiecare 3 ioni de Na excluși se introduc 2 ioni de K. Blocarea pompei de către digitala duce la creșterea Na intracelular

Creșterea concentrației de Na⁺ determină creșterea efluxului acestor ioni prin intervenția unei pompe schimbătoare a Na⁺ cu Ca⁺⁺ (2 Na⁺ la 1 Ca⁺⁺) fapt ce va determina acumularea ulterioară de calciu intracelular. Deci digitalicele stimulează pătrunderea Ca⁺⁺ în celulele miocardice secundar blocării Na⁺-K⁺-ATPazei. Acțiunea inotrop pozitivă se datorează creșterii disponibilului de Ca⁺⁺ pentru mecanismul contractil.

Observație: Acțiunea aritmogenă a dozelor mari de digitală este atribuită tot creșterii concentrației ionilor de calciu intracelular și activării unor canale cationice nespecifice sensibile la calciu.

Acțiune farmacodinamică.

1. Efectele cardiace

Digitalicele au ca principală acțiune farmacodinamică creșterea forței și vitezei de contracție a miocardului ceea ce va determina ameliorarea randamentului funcției de pompă a miocardului afectat de insuficiența cardiacă. În principiu acțiunile acestor medicamente se adresează cordului bolnav, fiind inexistente sau ne semnificative pe cord sanatos.

Efectul inotrop pozitiv este unul independent de nivelul și eliberarea catecolaminelor și constă în creșterea forței și vitezei de contracție la nivelul ventricolului stâng, ceea ce va determina scăderea duratei ejejecției ventriculare și creșterea volumului de ejejecție ventricular, timpului de

umplere diastolică, volumului telediastolic. Ca urmare, inima va pompa mai eficient, se va goli mai eficient ceea ce va duce și la reducerea în volum a cordului, a cardiomegaliei. Efectul inotrop pozitiv este semnificativ pe cordul insuficient. Eficacitatea acțiunii inotrope pozitive este direct proporțională cu doza administrată și cu titrul seric al digitalei. Administrarea prelungită a digitalicelor nu dezvoltă toleranță. Redresarea funcției de pompa cardiacă anulează intervenția compensatorie simpatică și astfel indirect digitalicele produc vasodilatație în sectorul arterial și venos cu reducerea pre și post sarcinii.

Efectul cronotrop negativ, bradicardizant, se explică prin două mecanisme:

- prin stimularea directă a centrilor vagali (hipertonie vagală știut fiind că vagul scade frecvența cardiacă) ca urmare a activării baroreceptorilor sinocarotidieni și crosa aortei. Aceștia nu sunt stimulați în insuficiența cardiacă pentru că debitul cardiac este scăzut, iar presiunea arterială este mai mică decât la indivizii normali. Stimularea baroreceptorilor are un efect depresor, și determină vasodilatație și bradicardie.
- Digitalicele pe de altă parte facilitează mediația colinergică
- Prin ameliorarea acțiunii de pompa cardiacă și diminuarea tonusului simpatic cu reducerea acțiunii simpatică la nivelul nodului sinoatrial

Efectul batmotrop pozitiv prin creșterea excitabilității cordului este de fapt la baza acțiunii proaritmice a acestor preparate. După doze terapeutice sau pe miocardul indemn acest efect este neglijabil. Pe miocardul lezat digitala în doză excesivă (sau doza terapeutică) poate avea efect proaritmice prin creșterea perioadei refractare efective a miocardului ventricular crescând excitabilitatea atrio-ventriculară și în plus datorită tulburărilor ionice induse la nivelul celulei miocardice cu creșterea calciului intracelular. Așa se explică apariția tulburărilor de ritm la persoanele digitalizate cronic.

Efectul dromotrop negativ constă în reducerea vitezei de propagare a stimulilor cu diferențieri în funcție de teritoriu miocardic analizat. Spre exemplu la nivel atrial acest parametru rămâne nemodificat dar este evident la nivelul jonctiunii atrio-ventriculare prin alungirea perioadei refractare la

nivelul nodulului atrio-ventricular și a fascicolului Hiss rezultând un efect proantiaritmic

Acțiunile cardiace ale digitalicelor se manifestă pe EKG prin: scăderea frecvenței sinusale; alungirea intervalului PR; micșorarea intervalului QT; QRS larg, subdenivelarea ST uneori cu concavitatea în sus; aplatizarea sau inversarea undei T.

2. *Efectele extracardiace se manifestă la nivelul:*

La nivelul rinichiului, efect diuretic prin creșterea filtrării glomerulare consecință a ameliorării circulației renale; se manifesta numai in conditiile edemelor de natura cardiaca , digitalicele nu influenteaza diureza la subiectii normali si nici la pacientul cu insuficienta cardiaca fara retentie salina.

La nivelul vaselor, ca o consecinta a meliorarii functiei de pompa cardiaca, a reducerii tonusului simpatic, rezistenta periferica scade, tonusul venos scade si fluxul sanguin creste. Deci se poate obtine secundar o ameliorare semnificativa a tensiunii arteriale. In ceea ce priveste circulatie coronariana, reducerea in dimensiuni a cordului, scaderea frecventei cardiace, a presarcinii si postsarcinii duc la reducerea consumului de oxigen si deci la ameliorarea randamentului cardiac.

Indicatii terapeutice.

Indicatia principala acestei clase terapeutice este insuficienta cardiaca congestiva cu cardiomegalie prezenta, zgomot III prezent, tahicardie de repaus, semne de congestie retrograda. *Insuficiența cardiacă acută* (edem pulmonar acut); *insuficiența cardiacă congestivă cronică cu fibrilație atrială rapidă*, asociat la tratamentul diuretic și vasodilatator (acțiunea digitalei este cu atât mai crescută cu cât inima este mai dilatată pentru că substanța medicamentoasă reduce la normal volumul prin creșterea inotropismului); *tulburări de ritm supraventricular* (fibrilație atrială, flutter atrial, tahicardie paroxistică supraventriculară).

Contraindicatii:

Contraindicatia absoluta este reprezentata de intoxicatia digitalică;

Contraindicatiile relative sunt reprezentate de bradicardie; bloc AV; tulburări de ritm ventriculare grave (tahicardie ventriculară, extrasistole ventriculare); insuficiență cardiacă prin disfuncție diastolică (stenoza aortei

sau HTA) pentru că este afectată complianța (elasticitatea) miocardului și pot crește rigiditatea miocardului.

Efecte adverse. Principalul efect advers al digitalicelor îl reprezintă intoxicația digitalică.

Intoxicația digitalică apare destul de frecvent în practică, întrucât digitalicele au indice terapeutic mic (2 – 3). Frecvența reacțiilor adverse la digitalizații nesupravegheați clinic este de 10 - 20%, iar la cei monitorizați de 2%. Apare la începutul digitalizării, datorită dozei mari administrate rapid sau în condiții cronice, când administrarea zilnică depășește capacitatea de epurare.

Factorii favorizanți pot fi: doze inadecvate (mari); cardiopatie veche cu alterarea marcată a fibrei miocardice când doza terapeutică devine doză toxică; vârsta înaintată (scade filtrarea glomerulară și crește riscul intoxicației cu Digoxin); hipokaliemia (apărută după diuretice hipotasemiante); hipotiroidismul, hipercalcemia, cordul pulmonar cronic, insuficiențe coronariane, stări febrile, deshidratarea, interacțiuni medicamentoase (medicamente care cresc efectele digitalicelor: Chinidina, Amiodarona, Verapamil, Propafenona).

Simptomatologia intoxicației acute este exprimată prin manifestări cardiace și extracardiace.

În fazele incipiente se poate manifesta prin tulburări neuro-psișice: somnolență, fatigabilitate, cefalee, stare confuzională, agitație paradoxală, confuzie, halucinații, apatie, afazie, psihoza tranzitorie, convulsii.

Pot apărea tulburări neurosenzoriale, diminuarea cauității vizuale, tulburări de percepția culorilor, vedere bicromă în verde și galben și absența percepției pentru roșu, albastru, maro, ambliopía, diplopía, scotoame, tulburări ale adaptării la lumina și întuneric.

Manifestările cardiace se pot însoți de apariția aritmiilor de orice tip dar cel mai frecvent extrasístole ventriculate, bigeminate, trigeminate, polimorfe și politope. Tahicardia ventriculară și fibrilația ventriculară nu sunt excluse.

Intoxicația cu digitală se poate manifesta și prin bradicardie sinusală, tulburări de conducere atrio-ventriculară, tulburări de ritm atrial

Foarte frecvent apare anorexie, greață, vomă, tulburări de tranzit, dureri abdominale, ca prime manifestări ale intoxicației medicamentoase.

Tratamentul intoxicației cu digitala presupune întreruperea administrării medicamentului urmată de corectarea aritmiilor induse. Se vor corecta factorii precipitanți și se vor practica proceduri paraclinice de tipul dializei și hemofiltrării. De asemenea se pot administra soluții de anticorpi anti-digitala (Fab-Digibind).

Interacțiuni medicamentoase.

Ca orice medicament și digitala prezintă interacțiuni cu alte preparate farmaceutice. În tabelele următoare am prezentat câteva dintre acestea, comportamentul în prezența digitalei și atitudinea de urmat.

Tabel 6. Medicamente care reduc efectele digitalicelor

Medicament	Amplitudine efect	Recomandări
Colestiramina	25%	Administrarea digitalicelor cu 8 ore înainte de Colestiramina
Antiacide	25%	Administrare separată
Fenitoin	30%	Creșterea dozei
Sulfasalazina	18%	Creșterea dozei

Tabel 7. Medicamente care amplifică efectele digitalicelor

Medicament	Amplitudine efect	Recomandări
Chinidina	100%	scăderea dozei de digoxin cu 50%
Amiodarona	70-100%	scăderea dozei de digoxin cu 50%
Verapamil	70-100%	scăderea dozei de digoxin cu 50%
Propafenona	100%	scăderea dozei de digoxin cu 50%
Eritromicina	43-116%	scăderea dozei de digoxin cu 50%

1.2. CARDIOTONICE nonSTEROIDIENE- non DIGITALICE

1.2.1. Adrenergice și dopaminergice (vezi medicația s.n.v. simpatic).

Din această clasă, ca inotrop pozitive, se folosesc mai ales: Adrenalina; Isoprenalina; Dopamina; Dobutamina; Dopexamina; Pirbuterol; Prenalterol.

1.2.2. Inhibitorii fosfodiesterazei

Au efect inotrop pozitiv slab și cresc consumul de O₂. Deși acționează prin inhibarea fosfodiesterazei, Teofilina și Aminofilina nu sunt utilizate pentru efectul lor inotrop pozitiv.

Mecanism de acțiune. Inhibă fosfodiesteraza; ca urmare scade catabolizarea AMPc, crește foarte mult concentrația AMPc în celulă, crește influxul de Ca⁺⁺ în celulă, crește concentrația Ca⁺⁺ în celulă, care reprezintă substratul mecanismului contractil, ducând în final la creșterea contractilității fibrei miocardice. Amrinona, Milrinona și Enoximona inhibă selectiv fosfodiesteraza miocardică.

◆ Amrinona

Acțiune farmacodinamică. Are acțiune inotrop pozitivă, crește fracția de ejeție, determinând creșterea debitului cardiac, scade presiunea de umplere ventriculară. Produce vasodilatație arterială, rezultând scăderea postsarcinii, crește eficacitatea inimii, deci ușurează munca inimii prin vasodilatație. Scade dimensiunile ventriculului, tensiunea peretelui ventricular și consumul de O₂ al inimii;

Indicații terapeutice. Se poate folosi în tratamentul pe termen scurt al *insuficienței cardiace congestive severe* și al *insuficienței cardiace acute*, consecutivă chirurgiei cardiace. Se administrează numai la pacienți spitalizați și monitorizați, intravenos, diluată în soluții ce nu conțin glucoză. Utilizarea Amrinonei în timpul fazei acute a infarctului de miocard trebuie întreprinsă numai sub supraveghere atentă

Contraindicații. Cardiomiopatie, valvulopatii obstructive severe (stenoza pulmonară sau aortică) pentru că agravează efectul stenozant; anevrism ventricular; hipovolemie necompensată.

Efecte adverse: hipotensiune, tahicardie sau tulburari de ritm cardiac (aritmie supraventriculara si ventriculara, flutter sau fibrilatie atriala), cefalee, tremor; reactii cutanate; anomalii ale testelor functionale hepatice; alte manifestari ca: hipokaliemie, bronhospasm, soc anafilactic si trombocitopenie.

◆ **Milrinona**

Este un derivat al Amrinonei, cu efect asemănător acesteia, de 20 de ori mai activa ca Amrinona dar mult mai bine tolerat.

Indicatii terapeutice. Este utilă în insuficiența cardiacă congestivă acută rezistentă la alte medicamente. Utilizarea Milrinonei in timpul fazei acute a infarctului de miocard trebuie intreprinsa numai sub supraveghere atenta

Contraindicații. maladiile valvulare obstructive aortice sau pulmonare grave, ori in stenoza subaortica hipertrofica.

Efecte adverse: hipotensiune, tahicardie sau tulburari de ritm cardiac (aritmie supraventriculara si ventriculara, flutter sau fibrilatie atriala), cefalee, tremor; reactii cutanate; anomalii ale testelor functionale hepatice; alte manifestari ca: hipokaliemie, bronhospasm, soc anafilactic si trombocitopenie.

Enoximona are caracteristici identice cu Milrinona