- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:56:13

La terapia con inotropi del paziente con insufficienza cardiaca: oltre i farmaci tradizionali

Marco Metra, Carlo Lombardi, Valentina Carubelli, Luca Bettari, Silvia Bugatti, Rossella Danesi, Valentina Lazzarini, Alice Monti, Clara Villa, Livio Dei Cas

Cardiologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale ed Applicata, Università degli Studi, e Dipartimento Cardio-Toracico, Spedali Civili, Brescia

Key words:
Heart failure;
Inotropic agents.

Hospitalizations for acute heart failure are associated with high mortality and readmission rates. Ten to 20% of the patients have signs of low cardiac output and fluid overload. The administration of inotropic agents to correct these hemodynamic abnormalities may be indicated in these patients. However, the risk to benefit ratio of inotropic agents is high and an increase of untoward effects and mortality has been suggested by many retrospective analyses and meta-analyses. Limitations of inotropic therapy seem mainly related to their mechanisms of action based, in the case of the traditional agents, on an increase in intracellular cyclic AMP and calcium concentrations. Concomitant peripheral vasodilation, such as in the case of the novel agent levosimendan is another important limitation, above when patients are hypotensive and/or treated with vasodilators and high doses of diuretics. Myosin activators, histaroxime, sarcoplasmic reticulum ATPase activators and metabolic agents seem promising as active through different mechanisms than traditional agents and, in many cases, not associated with tachycardia or hypotension. Further studies are, however, needed.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10 Suppl 1): 143S-148S)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:
Prof. Marco Metra
Cardiologia
Dipartimento di Medicina Sperimentale
ed Applicata
Università degli Studi
Spedali Civili
Piazzale Spedali Civili, 1
25123 Brescia
E-mail:
metramarco@libero.it

Introduzione

L'insufficienza cardiaca (IC) è la più frequente causa di ospedalizzazione dei pazienti di età >65 anni e si associa ad una sintomatologia severa e ad una prognosi infausta con un'incidenza di morte e riospedalizzazione fino al 40-50% dei pazienti nei 6 mesi successivi al ricovero. Il numero di pazienti con IC continuerà ad aumentare nei prossimi anni a causa dell'invecchiamento della popolazione, del miglioramento della sopravvivenza dei pazienti con infarto miocardico acuto e dell'efficace prevenzione della morte cardiaca improvvisa. Una percentuale significativa (10-20%) dei pazienti con IC acuta si presenta con segni di ipoperfusione periferica e bassa portata cardiaca, associate a congestione e sovraccarico di fluidi. In questi pazienti è necessario un trattamento della bassa portata cardiaca e questo è possibile solo con i farmaci inotropi positivi. L'indicazione a questa terapia è riconosciuta anche nelle principali linee guida per il trattamento dell'IC[1-3]. Gli agenti inotropi tradizionali (amine simpaticomimetiche, inibitori delle fosfodiesterasi) hanno tuttavia migliorato i sintomi ma non la prognosi dei pazienti che è, anzi, risultata peggiorata in numerose analisi retrospettive e metanalisi[4-10].

L'impiego dei farmaci inotropi nella pratica clinica: linee guida ed applicazioni pratiche

Secondo anche le più recenti linee guida, la somministrazione di inotropi va riservata ai pazienti con segni di congestione e, quindi, non disidratati, e con segni di bassa portata cardiaca ed ipoperfusione periferica (ipotensione arteriosa, bassa pressione arteriosa differenziale, insufficienza renale e/o insufficienza epatica, obnubilamento del sensorio, cute fredda e pallida)[1-4,11]. È anche importante che si sia dimostrata, in questi pazienti, ad esempio mediante ecocardiografia, una depressione della funzione sistolica ventricolare sinistra con bassa frazione di eiezione[10]. Questi pazienti corrispondono a circa il 10-20% della totalità dei pazienti ricoverati per IC acuta[8]. I farmaci inotropi possono essere indicati anche come ponte al trapianto cardiaco o all'impianto di un supporto circolatorio meccanico, o come terapia palliativa nell'IC terminale[1,2,12,13].

Dati tratti dai registri mostrano un'ampia variabilità nella frequenza dell'uso degli inotropi. La percentuale di pazienti trattati varia dal 7-9% in registri statunitensi[14,15], a percentuali più alte, del 25% circa, nei registri europei[16,17]. La somministrazione degli inotropi spesso non rispetta i criteri indicati nelle at-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:56:13

tuali linee guida. Ad esempio, questi farmaci continuano ad essere somministrati anche a pazienti normotesi[14] e, nell'ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) 133 pazienti (31%) erano stati trattati con inotropi e.v. con una pressione arteriosa sistolica iniziale di 104 ± 16 mmHg, non significativamente diversa da quella di 106 ± 15 mmHg dei pazienti con IC acuta non trattati né con inotropi né con vasodilatatori[18].

Effetti indesiderati

Il principale limite della terapia inotropa è rappresentato dalla sua bassa tollerabilità (tachicardia, tachiaritmie, ischemia miocardica) e, soprattutto, dal suo elevato rapporto rischio-beneficio con un aumento di mortalità nei pazienti trattati documentato in analisi retrospettive[15,18,19] e metanalisi[20]. Tutti i farmaci inotropi che agiscono attraverso un aumento dell'adenosinmonofosfato ciclico (AMPc) intracellulare (amine simpaticomimetiche ed inibitori delle fosfodiesterasi) provocano tachicardia ed aumento del lavoro miocardico, fenomeni che, soprattutto se associati a vasodilatazione ed ipotensione arteriosa, favoriti anch'essi da questi farmaci, possono causare ischemia e necrosi miocardica[8,21,22]. Che gli effetti sfavorevoli dei farmaci inotropi siano mediati principalmente dall'incremento degli eventi ischemici cardiaci è indirettamente dimostrato dall'aumento di mortalità nei pazienti con IC su base ischemica trattati con milrinone nello studio OPTIME-CHF (Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure)[23]. È anche possibile che l'aumento del lavoro miocardico possa essere di per sé deleterio in un cuore con ridotta riserva contrattile, soprattutto se non accompagnato da un aumento di efficienza, cioè del rapporto tra ATP e consumo di ossigeno miocardico.

Gli effetti indesiderati dei farmaci inotropi sembrano ascrivibili al loro meccanismo d'azione e non all'incremento della contrattilità miocardica di per sé. Prenderemo, quindi, rapidamente in considerazione i vari farmaci, tradizionali e non, proposti per il trattamento dell'IC. Dato che la problematica della terapia inotropa dell'IC è generale e non delimitabile ai soli pazienti con IC acuta, verranno anche considerati inotropi somministrabili *per os* e, come la digossina, impiegati anche per la terapia cronica dei pazienti.

Inotropi tradizionali

Digossina

La digossina è l'unico inotropo approvato per il trattamento a lungo termine dei pazienti con IC. Agisce inibendo la Na-K-ATPasi del sarcolemma con conseguente aumento del sodio intracellulare che fuoriesce, a sua volta, dalla cellula in scambio con il Ca^{++} determinandone un aumento delle concentrazioni intracellulari con conseguente aumento della contrattilità miocardica. Dopo digossina non si ha nessuna modificazione, o un lieve aumento, della pressione arteriosa sistolica e, per il concomitante effetto vagomimetico, riduzione della frequenza cardiaca e depressione della conduzione atrioventricolare. La digossina si discosta, quindi, da tutti gli altri inotropi sia per il suo meccanismo d'azione, indipendente dall'AMPc intracellulare, che per l'assenza di tachicardia e di ipotensione, due effetti del tutto indesiderati con gli altri inotropi. A questo va poi aggiunto un effetto favorevole di inibizione dei principali meccanismi neurormonali attivati nell'IC (sistema renina-angiotensina-aldosterone, sistema simpatico), meccanismo probabilmente molto importante alle basse dosi del farmaco[24].

Il DIG trial (Digitalis Investigation Group), condotto su 6800 pazienti con IC cronica in ritmo sinusale, reclutati in 302 centri degli Stati Uniti e Canada seguiti per un minimo di 28 mesi, ha dimostrato nei pazienti assegnati a terapia digitalica, rispetto al gruppo placebo, una riduzione delle ospedalizzazioni totali ($p = 0.006$), cardiovascolari e per IC ($p < 0.001$ in entrambi i casi), senza differenze nella mortalità totale. Le morti per IC hanno presentato una tendenza ad una riduzione ($p = 0.06$)[25]. Anche se vi sono alcuni limiti ad applicare i risultati del DIG alla realtà odierna (i pazienti del DIG non erano in terapia betabloccante e tanto meno con resincronizzazione ventricolare), è incredibile come uno studio con simili risultati, ottenuti su un follow-up così lungo (l'analisi delle curve di sopravvivenza mostra una riduzione della mortalità con digossina fino a 18 mesi dall'inizio dello studio)[26], sia stato poi seguito da una progressiva riduzione dell'uso della digitale nella pratica clinica.

Ulteriori analisi del DIG hanno mostrato come gli effetti della digossina sulla prognosi siano dipendenti dai valori di digossinemia con una riduzione delle ospedalizzazioni, sia totali che cardiovascolari, e della mortalità nei pazienti con digossinemia <1 ng/ml e, viceversa, loro incremento, rispetto al placebo, in quelli con valori superiori[27].

Approvata dalla Food and Drug Administration per il trattamento dell'IC cronica nel 1997, la digossina è attualmente indicata per migliorare i sintomi e ridurre le ospedalizzazioni nei pazienti con IC in ritmo sinusale, sintomatici nonostante la terapia con diuretici, inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone e betabloccanti, e con frazione di eiezione ≤40% oltre che per controllare la frequenza ventricolare nei pazienti con IC e fibrillazione atriale[2,3]. Mancano, tuttavia, studi in cui l'efficacia della digossina sia valutata in pazienti trattati anche con betabloccanti e con dispositivi intracardiaci (defibrillatori impiantabili e resincronizzazione ventricolare) e/o in cui questo farmaco venga somministrato già nelle fasi acute dell'IC[28].

Dobutamina

È un'amina simpaticomimetica attiva principalmente sui recettori beta-1-adrenergici. Questi sono responsabili dell'aumento di contrattilità miocardica, ma anche di tachicardia, riduzione della soglia di comparsa di tachiaritmie ed aumento della velocità di conduzione atrioventricolare. In minor misura, la dobutamina stimola anche i recettori beta-2-adrenergici ed alfa-adrenergici. Le resistenze vascolari periferiche possono, quindi, diminuire o restare invariate per l'effetto bilanciato su questi recettori.

Il meccanismo attraverso cui si determina l'effetto inotropo è l'aumento della concentrazione di AMPc intracellulare con conseguente fosforilazione ed attivazione di vari enzimi tra cui l'ATPasi Ca^{++}-dipendente del reticolo sarcoplasmatico (RS) che, una volta attivata, porta ad una maggiore ricaptazione di Ca^{++} in fase diastolica (effetto lusitropo) e ad un suo maggiore rilascio alla sistole successiva (effetto inotropo) (Figura 1).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:56:13

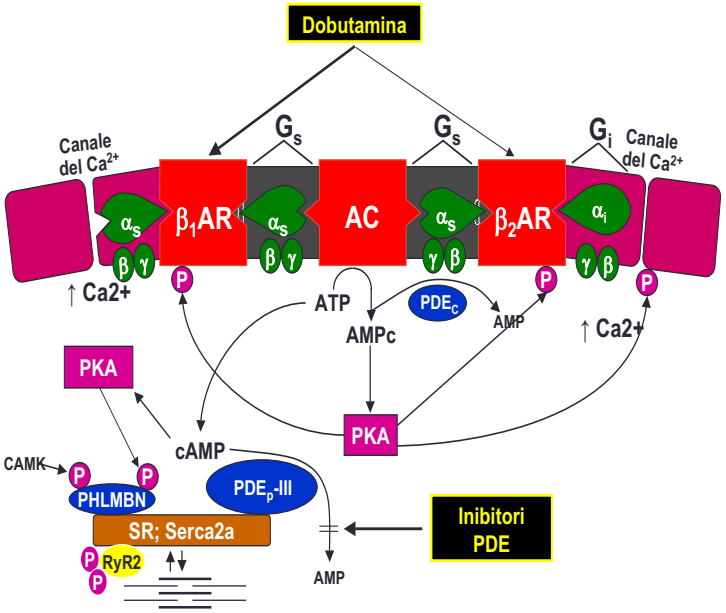

Figura 1. *Meccanismi d'azione dei farmaci inotropi.*
AC = adenilato ciclasi; AR = recettori adrenergici; AMPc = adenosinmonofosfato ciclico; CAMK = chinasi calcio-calmodulina dipendente; Gi = proteine G inibenti; Gs = proteine G stimolanti; PDE = fosfodiesterasi; PHLMBN = fosfolambano; P = fosfato; PKA = attivatore della proteinchinasi; RyR2 = recettori della rianodina; SR = reticolo sarcoplasmatico.

La dobutamina è stata uno dei primi inotropi utilizzati nell'IC, ma il suo uso è progressivamente diminuito a causa dell'aumento di mortalità osservato nei pazienti trattati. Uno dei primi studi a dimostrare questo è stata un'analisi di 471 pazienti arruolati nello studio FIRST (Flolan International Randomized Survival Trial)[19]. I pazienti trattati con infusione continua di dobutamina avevano presentato, rispetto agli altri, una maggiore incidenza dell'evento combinato morte, arresto cardiaco, IC, necessità di terapia e.v., infarto miocardico, così come della sola morte (70.5 vs 37.1%; p = 0.0001) e queste differenze sono rimaste significative anche dopo correzione per variabili correlate alla maggiore severità dell'IC nei pazienti trattati con dobutamina[19]. In una metanalisi sono stati valutati tutti i pochi studi in cui vi fosse una comparazione tra dobutamina e placebo confermando, nei pazienti trattati con dobutamina, la tendenza ad un aumento di mortalità con un concomitante miglioramento dei sintomi (classe NYHA)[20]. Il mantenimento della terapia betabloccante anche nelle fasi avanzate dell'IC limita l'indicazione alla dobutamina, data la possibilità di aumento delle resistenze vascolari periferiche e polmonari e blocco degli effetti inotropi con questa associazione[29].

Dopamina

Le linee guida suggeriscono l'uso della dopamina a basso dosaggio per migliorare la perfusione renale e la diuresi in pazienti con IC acuta, ipotensione ed oliguria[1-3]. L'effetto della dopamina è estremamente variabile perché mediato da diversi tipi di recettori con un meccanismo dose-dipendente.

A basso dosaggio (≤3 γ/kg/min) agisce sui recettori dopaminergici causando vasodilatazione delle arterie renali, splancniche e cerebrali, incrementando il flusso ematico renale e promuovendo la natriuresi grazie anche ad un effetto diretto sul tubulo distale. In una recente metanalisi di 61 trial comprendenti 3359 pazienti a rischio di sviluppare insufficienza renale acuta è stato osservato, con dopamina, un incremento del 24% della diuresi nelle prime 24h senza, tuttavia, differenze nella creatininemia, incidenza di insufficienza renale terminale e mortalità e con una tendenza ad un aumento degli eventi avversi[30]. La dopamina, somministrata a dosaggi intermedi (da 2 a 5 γ/kg/min), determina un rilascio di norepinefrina e stimola i recettori beta-1-adrenergici, con un effetto inotropo positivo. Dosaggi superiori causano vasocostrizione arteriosa sistemica e polmonare, attraverso la stimolazione dei recettori alfa-1, con effetti simili alla norepinefrina ed un rischio significativo di ischemia miocardica.

La terapia con dopamina può causare tachicardia, così come tachiaritmie atriali e ventricolari. La vasocostrizione associata alle dosi intermedie ed elevate può comportare eccessivo aumento del postcarico con peggioramento dell'IC ed ipoperfusione periferica[29,31].

Inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 3

Gli inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 3 (PDE3i) inibiscono la degradazione dell'AMPc aumentandone le concentrazioni nei cardiomiociti e nella muscolatura liscia vascolare, con conseguente effetto inotropo e vasodilatatore. L'aumento dell'AMPc ha, a sua volta, un effetto lusitropo ed inotropo già descritto per gli agonisti beta-adrenergici (Figura 1) con un'azione vasodilatatrice periferica associata[4,11,32]. I PDE3i hanno, quindi, tutti gli effetti, ed i limiti, dei beta-agonisti (dobutamina) con, rispetto ad essi, una maggiore attività vasodilatatrice periferica e polmonare. Hanno il vantaggio che, essendo il loro meccanismo d'azione a valle del recettore beta-adrenergico, conservano tutta la loro attività anche in presenza di terapia betabloccante[1,29].

Anche per questi farmaci, l'impiego è stato limitato dall'osservazione di un aumento nella mortalità nei pazienti trattati a lungo termine con formulazioni somministrabili *per os*[33-35]. Più recentemente è stata valutata l'ipotesi che

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:56:13

un PDE3i come l'enoximone potesse migliorare i sintomi e la tolleranza allo sforzo quando somministrato a basse dosi in pazienti con IC avanzata in terapia ottimizzata, inclusi i betabloccanti[36]. Nell'ESSENTIAL (Studies of Oral Enoximone Therapy in Advanced Heart Failure) 1854 pazienti con severa IC (frazione di eiezione ≤30%, classe NYHA III-IV, con almeno un'ospedalizzazione per IC nell'anno precedente), reclutati da 211 centri in 16 nazioni, sono stati randomizzati ad enoximone o placebo. Nessuna differenza è stata osservata nella mortalità e riospedalizzazioni. La distanza percorsa al test del cammino in 6 min era lievemente, ma non significativamente, migliorata con enoximone[36].

Levosimendan

Questo farmaco agisce attraverso due principali meccanismi: la sensibilizzazione al legame con il Ca^{++} delle proteine contrattili e l'apertura dei canali del K^+ ATP-dipendenti[10,37]. Ha anche una, più o meno lieve, azione di PDE3i, che può determinare un aumento dell'AMPc e del Ca^{++} intracellulare. L'effetto sui canali del K^+ è il principale responsabile dell'effetto vasodilatatore periferico.

Il levosimendan era stato paragonato alla dobutamina in uno studio iniziale, il LIDO (Levosimendan Infusion versus Dobutamine)[38], che aveva mostrato gli effetti favorevoli sull'emodinamica del levosimendan, rispetto alla dobutamina, ed aveva anche mostrato un effetto favorevole sulla prognosi[38]. Lo studio era però limitato a 203 pazienti e, data l'esiguità del campione, i dati andavano confermati in una casistica più ampia.

I due studi più ampi, condotti con levosimendan, ne hanno valutato gli effetti in confronto al placebo, studio REVIVE-II (Randomised Multicentre Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy Versus Placebo in the Short-Term Treatment of Decompensated Heart Failure) ed in confronto alla dobutamina, studio SURVIVE (Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support), rispettivamente[39]. Nello studio REVIVE-II, l'obiettivo primario era rappresentato dal miglioramento dei segni e sintomi di scompenso a 24 e 48h e a 5 giorni. Nel gruppo trattato con levosimendan l'endpoint primario è risultato a favore del levosimendan ($p = 0.015$) con anche un calo delle concentrazioni di peptide natriuretico cerebrale (BNP) ed una durata del ricovero mediamente più breve di 2 giorni. Questi effetti non si sono però associati ad una riduzione della mortalità a 90 giorni (35 morti con placebo vs 45 con levosimendan, $p = 0.210$), con una maggiore incidenza di ipotensione arteriosa e di fibrillazione atriale con levosimendan[39].

Nel trial SURVIVE sono stati randomizzati ad infusione di levosimendan oppure di dobutamina 1327 pazienti con IC acuta che necessitavano supporto inotropo[40]. La mortalità a 180 giorni (obiettivo primario) è risultata sovrapponibile tra i due trattamenti (173 pazienti, 26% nel gruppo levosimendan e 185, 28% nel gruppo dobutamina; $p = 0.40$). I pazienti trattati con levosimendan avevano presentato un maggior calo del BNP a 24h, rimasto significativo fino a 5 giorni dalla randomizzazione. L'incidenza di IC è stata maggiore nel gruppo dobutamina mentre nel gruppo assegnato a levosimendan c'è stata una maggiore incidenza di fibrillazione atriale.

La mancanza di effetti benefici sulla sopravvivenza è probabilmente da ascrivere all'effetto vasodilatatore del levosimendan con conseguente ipotensione arteriosa. Gli effetti ipotensivi sono stati probabilmente accentuati dal tipo di protocollo che prevedeva l'inclusione dei pazienti con risposta insufficiente ai diuretici e/o vasodilatatori e quindi già trattati con dosi massime di questi farmaci. Già dallo studio LIDO era emersa la maggiore efficacia del levosimendan, rispetto alla dobutamina, nei pazienti in terapia betabloccante, un effetto ipotizzabile data l'azione di questo farmaco con un meccanismo indipendente dai recettori beta-adrenergici. Lo studio SURVIVE ha confermato questi risultati con un chiaro vantaggio per il levosimendan nei pazienti in concomitante terapia betablocccante[41].

Il levosimendan è attualmente approvato per il trattamento dell'IC nella maggior parte dei paesi europei ma non negli Stati Uniti.

Nuovi farmaci inotropi

Istaroxime

Si tratta di un farmaco non chimicamente correlato con i glicosidi cardioattivi, ma in grado di inibire la Na^+-K^+ ATPasi di membrana e di attivare l'ATPasi del RS. Ha proprietà sia inotrope che lusitrope. Il primo effetto è determinato dall'inibizione della Na^+-K^+ ATPasi di membrana, con conseguente aumento del Ca^{++} intracellulare e quindi della contrattilità. L'effetto lusitropo è dato dalla stimolazione dell'isoforma 2 della Ca^{++}-ATPasi del RS (SERCA2), che determina la più rapida ricaptazione di Ca^{++} nel RS e quindi promuove il rilasciamento miocardico[42]. Nell'IC questa attività è ridotta, con conseguente scarsa disponibilità di Ca^{++} citoplasmatico durante la sistole[43].

La somministrazione di istaroxime a pazienti con IC determina una riduzione della pressione capillare polmonare con un aumento della gittata sistolica ed una riduzione della frequenza cardiaca e senza variazioni, oppure un lieve incremento della pressione arteriosa sistolica[44]. La somministrazione di istaroxime ha anche determinato un miglioramento dei parametri di funzione diastolica [velocità E', tempo di decelerazione dell'onda E, rapporto E/E' ($p = 0.047$), elastanza ventricolare][45]. Il farmaco sembra ben tollerato. Il più frequente effetto collaterale è l'intolleranza gastrointestinale.

Attivatori della miosina

Una nuova classe di farmaci è caratterizzata dalla capacità di aumentare l'attività della miosina. Studi *in vitro* hanno dimostrato che aumentano la velocità di formazione di ponti actomiosinici aumentando l'attività della miosina ATPasi, con un meccanismo inotropo Ca^{++}-indipendente. Si aumenta così la forza, l'efficienza e la durata della contrazione in assenza degli effetti sfavorevoli legati all'incremento dell'AMPc e del Ca^{++} intracellulare. La somministrazione di questi farmaci determina un allungamento della durata del tempo di eiezione e riduce la frequenza cardiaca. La risultante riduzione della durata della diastole sembra non compromettere il flusso coronarico ed è ben tollerata anche in pazienti con cardiopatia ischemica[46]. Oltre che in studi su modelli animali, risultati favorevoli sono stati ottenuti anche in studi su casistiche, relativamente limitate, di pazienti con IC[47].

Attivatori della SERCA

La SERCA2a, l'enzima responsabile della ricaptazione del

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:56:13

Ca^{++} da parte del RS (Figura 1) ha una ridotta attività nel cuore insufficiente. La sintesi di attivatori della SERCA è quindi una delle maggiori aree di ricerca di nuovi farmaci per il trattamento dell'IC. Uno di questi è il MYDICAR, un vettore virale associato ad un adenovirus somministrabile per via intracoronarica. Un piccolo studio pilota ha dato risultati incoraggianti[48]. Oltre a questa terapia con vettori virali, sono anche allo studio presidi farmacologici in grado di attivare la SERCA[9].

Terapia metabolica

Farmaci come la perexilina oppure il *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), in grado di favorire l'utilizzazione miocardica di glucosio, anziché di acidi grassi, sono, almeno teoricamente in grado di migliorare l'efficienza e la funzione cardiaca. Studi iniziali hanno confermato questa ipotesi ma molti dati devono ancora essere raccolti al riguardo.

Conclusioni

Il deficit di contrattilità è l'anomalia iniziale che porta all'IC. Una sua diretta correzione attraverso la somministrazione di farmaci inotropi ha, quindi, un forte razionale. Fondamentale è però il meccanismo attraverso cui viene raggiunto questo miglioramento. I meccanismi fino ad ora impiegati, attivazione simpatica, aumento dell'AMPc e del Ca^{++} intracellulare, hanno altri effetti sfavorevoli (tachicardia, tachiaritmie, aumento del consumo miocardico di ossigeno, eccessivo dispendio energetico). La somministrazione prolungata di farmaci inotropi si accompagna ad un'accelerazione della progressione della disfunzione cardiaca e ad una prognosi infausta. Se la ricerca ci potrà fornire farmaci in grado di migliorare la contrattilità aumentando anche l'efficienza miocardica e senza effetti indesiderati concomitanti, i risultati, almeno in una certa percentuale di pazienti, saranno molto probabilmente più favorevoli.

Riassunto

Le ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca acuta sono correlate ad un'elevata mortalità. Il 10-20% dei pazienti hanno segni di bassa portata cardiaca e sovraccarico di fluidi. La somministrazione di agenti inotropi per correggere queste alterazioni emodinamiche è considerata indicata in questa categoria di pazienti. Tuttavia, il rapporto rischio-beneficio dei farmaci inotropi sembra essere troppo elevato e molte analisi retrospettive hanno evidenziato effetti negativi in termini di mortalità. Le limitazioni della terapia inotropa sembrano essere principalmente correlate al meccanismo d'azione basato, nel caso degli inotropi tradizionali, sull'aumento dell'AMP ciclico e del calcio intracellulare. La concomitante vasodilatazione periferica, come nel caso del levosimendan, è un altro importante limite, soprattutto quando i pazienti sono ipotesi o trattati con vasodilatatori e alte dosi di diuretico. Gli attivatori della miosina, l'istaroxime, gli attivatori dell'ATPasi del reticolo sarcoplasmatico e gli agenti metabolici sembrano promettenti dal momento che agiscono tramite meccanismi diversi rispetto agli inotropi tradizionali e, in molti casi, non sono associati a tachicardia o ipotensione. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari al riguardo.

Parole chiave: Inotropi; Insufficienza cardiaca.

Bibliografia

1. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26: 384-416.
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail 2008; 10: 933-89.
3. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation 2009; 119: 1977-2016.
4. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: inotropic infusions during hospitalization. Circulation 2003; 108: 367-72.
5. Teerlink JR. Overview of randomized clinical trials in acute heart failure syndromes. Am J Cardiol 2005; 96: 59G-67G.
6. DeGoma EM, Vagelos RH, Fowler MB, Ashley EA. Emerging therapies for the management of decompensated heart failure: from bench to bedside. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 2397-409.
7. De Luca L, Mebazaa A, Filippatos G, et al. Overview of emerging pharmacologic agents for acute heart failure syndromes. Eur J Heart Fail 2008; 10: 201-13.
8. Gheorghiade M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 557-73.
9. Teerlink JR, Metra M, Zacà V, et al. Agents with inotropic properties for the management of acute heart failure syndromes. Traditional agents and beyond. Heart Fail Rev 2009; 14: 243-53.
10. Ambrosio G, Di Lenarda A, Fedele F, et al. Terapia con inotropi nello scompenso cardiaco acuto: rivisitazione critica delle evidenze scientifiche e cliniche per levosimendan nel contesto del trattamento tradizionale. G Ital Cardiol 2009; 10: 422-33.
11. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. JAMA 2002; 287: 628-40.
12. Jaarsma T, Beattie JM, Ryder M, et al; Advanced Heart Failure Study Group of the HFA of the ESC. Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2009; 11: 433-43.
13. Feldman AM, Oren RM, Abraham WT, et al; EMOTE Study Group. Low-dose oral enoximone enhances the ability to wean patients with ultra-advanced heart failure from intravenous inotropic support: results of the oral enoximone in intravenous inotrope-dependent subjects trial. Am Heart J 2007; 154: 861-9.
14. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. JAMA 2006; 296: 2217-26.
15. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al; ADHERE Study Group. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). J Am Coll Cardiol 2005; 46: 57-64.
16. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al; EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:56:13

on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J 2006; 27: 2725-36.
17. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, et al; Italian Survey on Acute Heart Failure Investigators. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. Eur Heart J 2006; 27: 1207-15.
18. Elkayam U, Tasissa G, Binanay C, et al. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. Am Heart J 2007; 153: 98-104.
19. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). Am Heart J 1999; 138 (1 Pt 1): 78-86.
20. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure – a meta-regression analysis. Eur J Heart Fail 2002; 4: 515-29.
21. Metra M, Brutsaert DJ, Dei Cas L, Gheorghiade M. Acute heart failure: epidemiology, classification and pathophysiology. European Society of Cardiology Intensive Acute Cardiac Care textbook. 2010, in press.
22. Beohar N, Erdogan AK, Lee DC, et al. Acute heart failure syndromes and coronary perfusion. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 13-6.
23. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al; OPTIME-CHF Investigators. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 997-1003.
24. Gheorghiade M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. Circulation 2006; 113: 2556-64.
25. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336: 525-33.
26. Ahmed A, Waagstein F, Pitt B, et al; Digitalis Investigation Group. Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis Investigation Group trial. Am J Cardiol 2009; 103: 82-7.
27. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. Eur Heart J 2006; 27: 178-86.
28. Gheorghiade M, Braunwald E. Reconsidering the role for digoxin in the management of acute heart failure syndromes. JAMA 2009; 302: 2146-7.
29. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1248-58.
30. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. Ann Intern Med 2005; 142: 510-24.
31. Metra M, Missale C, Spano PF, Dei Cas L. Dopaminergic drugs in congestive heart failure: hemodynamic and neuroendocrine responses to ibopamine, dopamine, and dihydroergotoxine. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 25: 732-40.
32. Dei Cas L, Metra M, Visioli O. Clinical pharmacology of inodilators. J Cardiovasc Pharmacol 1989; 14 (Suppl 8): S60-S71.
33. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. N Engl J Med 1991; 325: 1468-75.
34. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. N Engl J Med 1998; 339: 1810-6.
35. Uretsky BF, Jessup M, Konstam MA, et al. Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive heart failure. Lack of benefit compared with placebo. Enoximone Multicenter Trial Group. Circulation 1990; 82: 774-80.
36. Metra M, Eichhorn E, Abraham WT, et al; ESSENTIAL Investigators. Effects of low-dose oral enoximone administration on mortality, morbidity, and exercise capacity in patients with advanced heart failure: the randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group ESSENTIAL trials. Eur Heart J 2009; 30: 3015-26.
37. Pollesello P, Ovaska M, Kaivola J, et al. Binding of a new Ca^{2+} sensitizer, levosimendan, to recombinant human cardiac troponin C. A molecular modelling, fluorescence probe, and proton nuclear magnetic resonance study. J Biol Chem 1994; 269: 28584-90.
38. Follath F, Cleland JG, Just H, et al; Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. Lancet 2002; 360: 196-202.
39. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. Eur J Heart Fail 2006; 8: 105-10.
40. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al; SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. JAMA 2007; 297: 1883-91.
41. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. Eur J Heart Fail 2009; 11: 304-11.
42. Mattera GG, Lo Giudice P, Loi FM, et al. Istaroxime: a new luso-inotropic agent for heart failure. Am J Cardiol 2007; 99 (2A): 33A-40A.
43. Khan H, Metra M, Blair JE, et al. Istaroxime, a first in class new chemical entity exhibiting SERCA-2 activation and Na-K-ATPase inhibition: a new promising treatment for acute heart failure syndromes? Heart Fail Rev 2009; 14: 277-87.
44. Gheorghiade M, Blair JE, Filippatos GS, et al; HORIZON-HF Investigators. Hemodynamic, echocardiographic, and neurohormonal effects of istaroxime, a novel intravenous inotropic and lusitropic agent: a randomized controlled trial in patients hospitalized with heart failure. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 2276-85.
45. Shah SJ, Blair JE, Filippatos GS, et al; HORIZON-HF Investigators. Effects of istaroxime on diastolic stiffness in acute heart failure syndromes: results from the Hemodynamic, Echocardiographic, and Neurohormonal Effects of Istaroxime, a Novel Intravenous Inotropic and Lusitropic Agent: a Randomized Controlled Trial in Patients Hospitalized with Heart Failure (HORIZON-HF) trial. Am Heart J 2009; 157: 1035-41.
46. Teerlink JR. A novel approach to improve cardiac performance: cardiac myosin activators. Heart Fail Rev 2009; 14: 289-98.
47. Teerlink JR, Malik FI, Clarke CP, et al. The selective cardiac myosin activator, CK-1827452, increases left ventricular systolic function by increasing ejection time: results of a first-in-human study of a unique and novel mechanism [abstract]. J Card Fail 2006; 12: 763.
48. Jaski BE, Jessup ML, Mancini DM, et al: Calcium Up-Regulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy In Cardiac Disease (CUPID) Trial Investigators. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease (CUPID Trial), a first-in-human phase 1/2 clinical trial. J Card Fail 2009; 15: 171-81.