

APPROCCIO TERAPEUTICO ALLE PIÙ COMUNI CARDIOPATIE DEL CANE E DEL GATTO: RUOLO CARDINE DEI FARMACI DIURETICI

CLAUDIO BUSSADORI *Med.Vet., Med. Chir. Dipl. ECVIM (Cardiology) **

DANITZA PRADELLI, *Med. Vet ***

ORIOLO DOMENECH, *Med. Vet **

** Clinica Veterinaria Gran Sasso, via Donatello 26, 20131 Milano*

*** Sezione di Clinica Medica Veterinaria - Dipartimento di Salute Animale - Università degli Studi di Parma*

Riassunto

In questo articolo, gli autori descrivono brevemente le caratteristiche farmacologiche delle diverse classi di farmaci diuretici più comunemente utilizzati nella terapia dell'insufficienza cardiaca congestizia nel cane e nel gatto e le possibili alterazioni fisiopatologiche, indotte dalle cardiopatie di più frequente riscontro nel cane e nel gatto, che giustificano la scelta dell'approccio terapeutico: terapia medica e/o interventistica o chirurgica.

Summary

In this review the authors describe the characteristics of most common used diuretics drugs in medical therapy of congestive heart failure in dogs and cats, and the physiopathological changes induced by most common heart diseases in dogs and cats which could justify the choice of treatment: medical therapy and/or interventional or surgical treatment.

Gli Autori, dopo una breve introduzione, esamineranno le diverse categorie di farmaci diuretici utilizzati nella terapia dell'insufficienza cardiaca congestizia indotta dalle più comuni cardiopatie del cane e del gatto. In seguito verranno discussi gli aspetti fisiopatologici che giustificano la scelta dell'approccio terapeutico che dovrebbe essere, per quanto possibile, diretto alla rimozione della causa scatenante l'insufficienza cardiaca ma, nella maggior parte dei casi, è unicamente finalizzato alla risoluzione del quadro clinico e/o al miglioramento dei parametri ecocardiografici.

INTRODUZIONE

I diuretici rappresentano la categoria di farmaci di importanza fondamentale nella risoluzione e nella prevenzione dei sintomi dell'insufficienza cardiaca congestizia, cioè di quella condizione fisiopatologica che rappresenta l'espressione clinica di molte cardiopatie congenite ed acquisite.

Tali cardiopatie determinano una condizione di disfunzione cardiaca sistolica, diastolica o di entrambe che induce un quadro clinico riferibile ad insufficienza cardiaca re-

trograda (congestione ed edema polmonare), ad insufficienza cardiaca anterograda (ipoperfusione periferica) o ad una loro combinazione in condizioni di riposo o durante l'esercizio fisico.

CLASSIFICAZIONE DEI DIURETICI

Un criterio classificativo dei farmaci diuretici è basato sulla loro prevalente sede di azione:

- 1) diuretici osmotici (mannitolo e altri zuccheri impiegati in soluzioni ipertoniche)
- 2) tubulo prossimale: inibitori dell'anidrasi carbonica (acetazolamide, diclorfenamide, ecc.)
- 3) branca ascendente dell'ansa di Henle: diuretici "dell'ansa" (furosemide, acido etacrinico, bumetanide, piretanide)
- 4) sito di diluizione corticale: benzotiazidici (clorotiazide, idroclorotiazide, flumetiazide, ecc.)
- 5) tubulo distale: diuretici risparmiatori di potassio (antialdosteronici, triamterene, amiloride).¹

L'attività diuretica può essere legata all'incremento della portata plasmatica renale, come nel caso dei farmaci diuretici osmotici, all'alterazione della funzionalità del nefrone quando interferiscono con i normali meccanismi di tra-

¹ "Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 18/1/2002 ed accettato per pubblicazione dopo revisione il 25/03/2002".

sporto ionico che regolano la formazione ed il mantenimento del gradiente elettrochimico responsabile del normale flusso ionico tra spazio interstiziale e versante tubulare delle membrane cellulari oppure all'interferenza con l'attività svolta dall'aldosterone o dall'ADH sul nefrone.

I diuretici osmotici sono controindicati nella terapia dell'insufficienza cardiaca perché l'aumento della portata plasmatica renale e l'incremento della pressione venosa e capillare potrebbe favorire l'instaurarsi di un quadro di edema polmonare.

I diuretici inibitori dell'anidrasi carbonica non sono comunemente utilizzati nella terapia dello scompenso cardiaco. L'acetazolamide è impiegata nella terapia del glaucoma in quanto rallenta la velocità di formazione dell'umor acqueo da parte dei corpi ciliari riducendo così la pressione endoculare.²

I diuretici dell'ansa, in particolare la furosemide, rappresentano la classe di farmaci di prima scelta nel trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia: in tali soggetti l'edema è una diretta conseguenza dell'aumento del volume ematico (può aumentare anche del 30% in soggetti con insufficienza cardiaca grave). L'edema polmonare si presenta quando la pressione idrostatica nel letto capillare polmonare (normalmente di circa 5 mmHg), arriva rapidamente a circa 23 mmHg (edema polmonare acuto) oppure lentamente ad un valore di circa 40 mmHg.

I diuretici riducendo il volume ematico circolante abbassano la pressione diastolica ventricolare e quella del letto capillare, contrastando così i meccanismi fisiopatologici responsabili della formazione di edemi.³

Diuretici dell'ansa

I diuretici che agiscono alterando il riassorbimento di elettroliti a livello della branca ascendente dell'ansa di Henle più comunemente utilizzati sono: furosemide, acido etacrinico e bumetanide.

La furosemide è il farmaco diuretico di prima scelta nella terapia dell'insufficienza cardiaca congestizia. È un composto ortoclorosulfonamidico che si differenzia dai composti tiazidici per la presenza di un gruppo carbossilico. Il meccanismo di azione della furosemide è legato all'inibizione della sintesi aerobia dell'ATP che determina il blocco dell'attività della pompa che regola il meccanismo del riassorbimento del sodio-potassio-2cloro nella branca ascendente (porzione spessa) dell'ansa di Henle. Il mancato riassorbimento di tali ioni determina l'aumento della loro escrezione.⁴

La furosemide incrementa l'escrezione del calcio e del magnesio poiché modifica la differenza di potenziale transmembranario responsabile del flusso ionico dal versante cellulare endoluminale a quello interstiziale. È da segnalare anche una debole attività della furosemide (non presente nella bumetanide) nell'inibire l'attività dell'anidrasi carbonica responsabile dell'incremento dell'escrezione urinaria di HCO_3^- e fosfati.

La furosemide ha una buona biodisponibilità orale, circa il 90% si lega alle sieroproteine ed è metabolizzata in minima percentuale. Dopo somministrazione endovenosa, circa i due terzi della dose somministrata sono eliminati dal rene con un meccanismo di escrezione attiva, a livello del tubulo contorto prossimale. Il terzo rimanente è escre-

to per via biliare. La velocità di eliminazione è particolarmente elevata, caratteristica di importanza rilevante in caso di somministrazioni frequenti e a dosi elevate in quanto impedisce fenomeni di accumulo. È importante sottolineare l'efficacia di tale farmaco anche in condizioni di funzionalità renale parzialmente compromessa.⁵

In caso di somministrazione per via endovenosa l'effetto si manifesta dopo 5-10 minuti con picco massimo dopo 30 minuti e ritorno ai valori basali dopo 2-3 ore; per via orale compare dopo 30-60 minuti con picco massimo dopo 1-2 ore. La posologia non è influenzata dalla via di somministrazione (la biodisponibilità del farmaco somministrato per via orale corrisponde a quella per via endovenosa).

La furosemide riduce le resistenze vascolari renali incrementando così la portata renale. Ha inoltre una efficace azione venodilatatrice che si manifesta con la riduzione della pressione venosa che si instaura prima dell'effetto diuretico (soprattutto in caso di somministrazione per via endovenosa). Tale effetto risulta particolarmente importante nella terapia dell'edema polmonare acuto perché l'aumento della capacitance venosa riduce la pressione telediastolica ventricolare sinistra.

Le indicazioni terapeutiche della furosemide e degli altri diuretici dell'ansa sono volte al trattamento di tutte quelle condizioni cliniche, sia acute che croniche, caratterizzate da accumulo di trasudati in particolar modo nell'edema polmonare, idrotorace e ascite. Nella terapia di mantenimento volta al controllo della formazione dell'edema cardiogeno, la furosemide è di solito somministrata in associazione con altri farmaci (ACE-inibitori, farmaci inotropi positivi, beta-bloccanti).⁶

Diuretici benzotiazidici

I più comuni diuretici benzotiazidici (tiazidici) sono rappresentati da composti dell'idroclorotiazide e della clorotiazide. Il loro principale sito di azione è il tubulo prossimale dove prevengono il riassorbimento del sodio, agendo sul sito di scambio sodio-potassio stimolato dall'aldosterone. I diuretici tiazidici non dovrebbero essere impiegati nella terapia dell'insufficienza cardiaca congestizia (ICC) perché la loro efficacia diminuisce sensibilmente in caso di riduzione della perfusione plasmatica renale ed inoltre l'ICC è generalmente associata ad elevata aldosteronemia che, in caso di somministrazione di farmaci appartenenti a questa classe di diuretici, determinerebbe una cospicua perdita di potassio. Tuttavia, potrebbero essere utilizzati in associazione con i diuretici dell'ansa in caso di insufficienza cardiaca congestizia refrattaria alla monoterapia con diuretici dell'ansa.

Sono indicati nel trattamento della ritenzione di liquidi associata ad epatopatie e/o nefropatie croniche e nella terapia del diabete insipido di origine nefrogena o ipofisaria (riducono lo stato di grave poliuria).^{5,7}

Diuretici risparmiatori di potassio

Distinguiamo farmaci antagonisti dell'aldosterone (spironolattone) e farmaci non antagonisti dell'aldosterone (triamtreno, amiloride cloridrato).

Lo spironolattone è un antagonista competitivo che si lega ai recettori dell'aldosterone presenti in diversi segmenti del nefrone, nelle ghiandole salivari e nel colon. L'attività diuretica è legata all'azione dello spironolattone sui recettori localizzati nell'ultimo tratto del tubulo distale e nel dotto collettore attraverso la riduzione del riassorbimento del sodio cui consegue l'aumento dell'escrezione del sodio, dei cloruri e dell'acqua e la riduzione dell'escrezione di potassio, ammonio e fosfati. L'effetto diuretico si instaura molto lentamente e non è dose-dipendente. La dose orale è di 1-2 mg/kg sia come monoterapia che in associazione con altri diuretici (ad es. tiazidici)⁵.

L'aumento della kaliemia stimola la liberazione di aldosterone che, a sua volta aumenta, l'escrezione di potassio: questo sembra essere il meccanismo che previene fenomeni di iperkaliemia in caso di trattamenti protratti. Questo farmaco deve essere utilizzato con cautela nei soggetti con riduzione della funzionalità renale. In caso di iperkaliemia, occorre ricordare che l'effetto del farmaco persiste per tre giorni dopo la sospensione della somministrazione ed è quindi consigliabile proseguire la terapia con l'impiego di altri diuretici per favorire l'eliminazione del potassio in eccesso.^{2,5}

I diuretici non antagonisti dell'aldosterone (triamtrene, amiloride cloridrato) non sono comunemente impiegati in medicina veterinaria.

L'iter diagnostico dell'insufficienza cardiaca non può limitarsi all'identificazione della noxa patogena, ma deve condurre alla comprensione dei meccanismi fisiopatologici in atto per la corretta valutazione dello stadio della malattia.

I riscontri clinici e strumentali sono essenziali nell'individuazione del momento idoneo ad iniziare la terapia in un paziente cardiopatico e nella scelta dell'associazione farmacologica che deve necessariamente adattarsi al tipo ed al grado di disfunzione in atto. Ad esempio, in caso di disfunzione sistolica la furosemide (impiegata per ridurre la pressione telediastolica e il postcarico) deve essere somministrata in associazione a farmaci inotropi positivi, quali digossina o pimobendan, mentre nella disfunzione diastolica la furosemide è utilizzata a dosi inferiori ed in associazione a farmaci quali i calcio-antagonisti che migliorano il rilasciamento ventricolare.

VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON INSUFFICIENZA CARDIACA CONGESTIZIA

L'iter terapeutico deve essere impostato dopo attenta valutazione del quadro clinico del paziente, in particolare è necessario valutare se l'ICC sia un fenomeno acuto o cronico. La causa più frequente di insufficienza cardiaca acuta, da sovraccarico acuto di volume, è la rottura di corde tendinee della valvola mitrale in corso di endocardiosi mitralica (Fig. 1).

Un'altra causa di ICC acuta, riscontrata molto più raramente, è il rigurgito aortico acuto nell'endocardite batterica. Il quadro clinico è caratterizzato generalmente dall'edema polmonare e dai sintomi dell'insufficienza cardiaca grave e necessita di una terapia d'urgenza con somministrazione di furosemide per via endovenosa, farmaci vasodilatatori, ossigenoterapia ed eventualmente broncodilatatori.

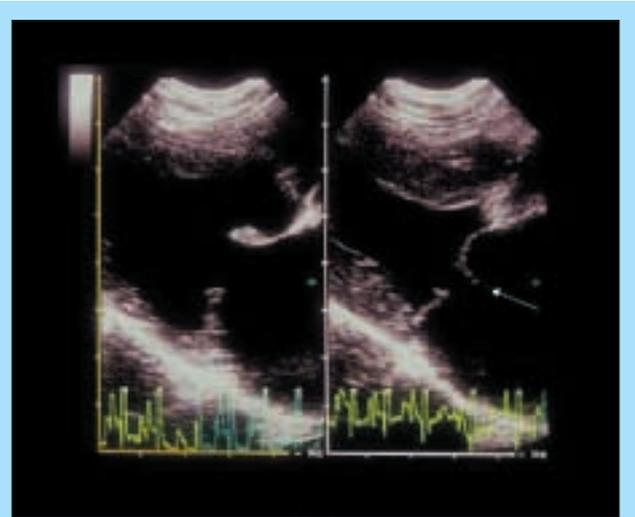


FIGURA 1 - Scansione parasternale destra in asse lungo di un cane Barbone maschio, 12 anni con grave endocardiosi mitralica, lembi mitralici marcatamente ispessiti e dilatazione delle camere cardiache sinistre. In sistole si vede la corda tendinea rotta prolassante nell'atrio sinistro (freccia).

La scompenso cardiaco acuto può inoltre essere determinato dal sovradosaggio di farmaci inotropi negativi, dall'assunzione di sostanze cardiotosiche o come effetto collaterale dell'impiego di chemioterapici (doxorubicina) che possono determinare la riduzione improvvisa della contrattilità miocardica. In tal caso il quadro clinico è quello tipico delle patologie a bassa portata cardiaca piuttosto che quello dell'edema polmonare perché l'organismo non riesce ad attivare, in un tempo così breve, i meccanismi di compenso che reagiscono alla riduzione della portata cardiaca mediante la ritenzione di sodio e liquidi. In questi casi prima ancora della terapia diuretica e vasodilatante è necessario ristabilire una portata minima utile a consentire un'adeguata perfusione renale, ad esempio mediante infusione endovenosa di dopamina.⁸

L'insufficienza cardiaca cronica è la conseguenza di numerose patologie cardiache congenite che non siano state corrette da un intervento, come ad esempio il dotto arterioso persistente, il difetto interventricolare, la stenosi aortica e la stenosi polmonare oppure rappresenta l'esito di altre patologie acquisite a decorso progressivo come l'insufficienza aortica, mitralica, tricuspide e la cardiomiopatia dilatativa. Generalmente predomina il quadro clinico tipico dell'insufficienza cardiaca retrograda sinistra caratterizzato dall'edema polmonare, in quanto l'incremento della pressione atriale sinistra determina l'aumento della pressione nelle vene polmonari con aumento della pressione capillare polmonare ed edema polmonare.

In caso di insufficienza cardiaca retrograda dei settori destri si verifica l'aumento della pressione nelle vene cave che si manifesta clinicamente con ascite, edema periferico e versamento pleurico.

Possono inoltre manifestarsi, a riposo o in condizioni di esercizio fisico, i sintomi di insufficienza cardiaca anterograda da scarsa perfusione tissutale come debolezza, mucose pallide, estremità fredde, scarsa resistenza all'esercizio fisico ed aumento del tempo di riempimento capillare.⁹

Tabella 1
Schema (da ISACHC semplificato) dei criteri classificativi dell'insufficienza cardiaca del cane

ISACHC	Soffio	Sintomi	Tosse	Dispnea	Ascite	Sincopi	Diametri cardiaci
Classe Ia	Sì	No	No	No	No	No	Normali
Classe Ib	Sì	No	No	No	No	No	Aumentati
Classe II	Sì	Sì, durante l'esercizio fisico	Sì	Sì	No	No	Aumentati
*Classe IIIa Classe IIIb	Sì	Sì, anche a riposo	Sì	Sì	Si/No	Si/No	Aumentati

* In tale classe distinguiamo soggetti in classe IIIa che sono gestibili con terapia a domicilio e soggetti in classe IIIb che necessitano di ricovero in clinica con terapia intensiva.

L'International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC) ha fissato i criteri classificativi dei pazienti con insufficienza cardiaca in funzione della gravità del quadro clinico (Tabella 1):

- Classe Ia, comprende soggetti nei quali si riscontra la presenza di soffio cardiaco, assenza di sintomatologia clinica e all'esame ecocardiografico, diametri cardiaci nella norma
- Classe Ib, soggetti con soffio cardiaco, assenza di sintomatologia clinica e diametri cardiaci aumentati
- Classe II, presenza di soffio cardiaco, sintomatologia clinica (tosse, dispnea) durante l'esercizio fisico e diametri cardiaci aumentati
- Classe III, presenza di soffio cardiaco, sintomatologia clinica (possono presentare: tosse, dispnea, sincopi ed ascite) anche in condizioni di riposo e diametri cardiaci aumentati: i pazienti in classe IIIa sono gestibili a domicilio, quelli in classe III b necessitano di ricovero in clinica e terapia intensiva.¹⁰

Cause di disfunzione diastolica

La disfunzione diastolica si manifesta in quelle patologie che determinano una alterazione della distensibilità cardiaca in diastole. Distinguiamo cause che non coinvolgono direttamente il tessuto miocardico come la presenza di versamento pericardico e la pericardite costrittiva dalle patologie intrinseche del tessuto cardiaco. Tra queste ricordiamo le patologie che determinano ipertrofia della muscolatura ventricolare, come la cardiomiopatia ipertrofica (Fig. 2) e patologie che sono responsabili di alterazioni della compliance ventricolare come la cardiomiopatia restrittiva.

Sono considerate cause di disfunzione diastolica la presenza di ostacoli al ritorno venoso come trombi o neoformazioni atriali ed i disturbi del ritmo cardiaco (BAV, fibrillazione atriale, tachicardia atriale e ventricolare) poiché sono anch'essi responsabili dell'anomalo riempimento delle camere cardiache in fase diastolica.¹¹

Cause di disfunzione sistolica

La disfunzione sistolica ventricolare può essere primaria come nella cardiomiopatia dilatativa oppure secondaria. Tra le cause di disfunzione sistolica secondaria ricordiamo

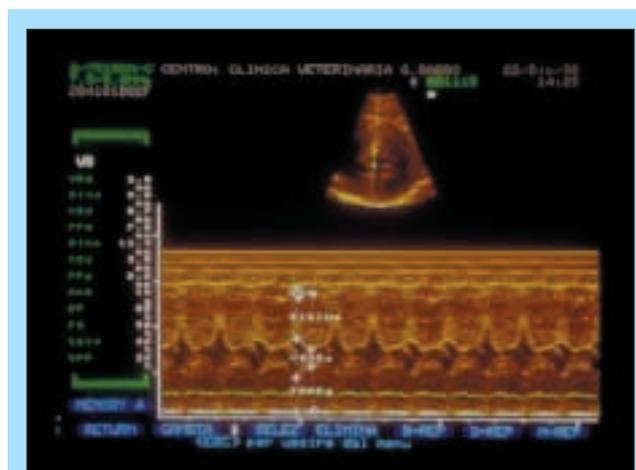


FIGURA 2 - Scansione M-mode del ventricolo sinistro di un gatto Main Coon femmina di 9 anni con cardiomiopatia ipertrofica nella quale si evidenzia la marcata ipertrofia ventricolare concentrica.

il sovradosaggio di farmaci inotropi negativi o cardiotossici, gli squilibri metabolici (ad esempio l'ipotiroidismo), fattori nutrizionali (ad esempio la carenza di carnitina e/o di taurina nella dieta)¹², cardiopatie con sovraccarico cronico di volume o di pressione e rarissimi casi di ischemia miocardica diffusa.¹³

OBIETTIVI DELLA TERAPIA NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA CONGESTIVA

Gli scopi della terapia dell'insufficienza cardiaca congestiva sono: la risoluzione dell'edema polmonare, il controllo della ritenzione dei liquidi e la redistribuzione dei flussi ematici nonché la riduzione del carico diastolico che si ottengono mediante la somministrazione di diuretici dell'ansa, diuretici risparmiatori di potassio, vasodilatatori ed ACE-inibitori associati ad una dieta specifica.¹⁴ In secondo luogo, la terapia è volta al miglioramento della funzione di pompa del cuore mediante ottimizzazione del riempimento cardiaco in diastole (controllo della frequenza cardiaca, controllo delle aritmie, miglioramento della distensibilità ventricolare) ed il miglioramento della contrattilità (glicosidi digitalici, biperidina e pimobendan).

È inoltre molto importante la riduzione dell'attività fisica e la diminuzione del peso corporeo nei soggetti obesi.

Tabella 2
Terapia nelle diverse classi di insufficienza cardiaca congestizia secondaria ad insufficienza mitralica nel cane

Farmaco	Classe Ib	Classe II	Classe IIIa/IIIb
Furosemide	1-2 mg/kg q12-24h PO	1-3 mg/kg q8-12h PO	4 mg/kg q8h OS 2-8 mg/kg q1-4h EV (edema polmonare acuto)
ACE-inibitori: - Benazepril - Enalapril - Ramipril	0,5 mg/kg q12h PO 0,25 mg/kg q24h PO 0,125 mg/kg q24h PO	0,5 mg/kg q12h PO 0,25 mg/kg q24h PO 0,125 mg/kg q24h PO	0,5 mg/kg q12h PO 0,25 mg/kg q24h PO 0,125 mg/kg q24h PO
Digossina (in presenza di aritmie sopraventricolari)	NO	peso <15kg: 0,006-0,01 mg/kg q12h peso >15 kg: 0,22 mg/m ² q12h	<15kg: 0,006-0,01 mg/kg q12 h >15 kg: 0,22 mg/m ² q12h
Nitroglicerina (cerotti)	NO	Gatto: 2,5 mg Cane media taglia: 7,5 mg Cane grande taglia: 7,5 mg	Gatto: 2,5 mg Cane media taglia: 7,5 mg Cane grande taglia: 7,5 mg
Pimobendan	NO	0,3 mg/kg q12h PO	0,6 mg/kg q12h PO
Spironolattone	NO	NO	1-2 mg/kg q12h PO
Dieta specifica	SI	SI	SI



FIGURA 3 - Radiografia del torace in proiezione latero-laterale destra di un gatto comune europeo con cardiomiopatia ipertrofica, nella quale si evidenziano aree di edema polmonare alveolare caratterizzate da gruppi di acini ripieni di un liquido trasudatizio frammentati ad altri acini a contenuto aereo, tali aree sono particolarmente evidenti nel lobo basale destro, come avviene frequentemente nel gatto.

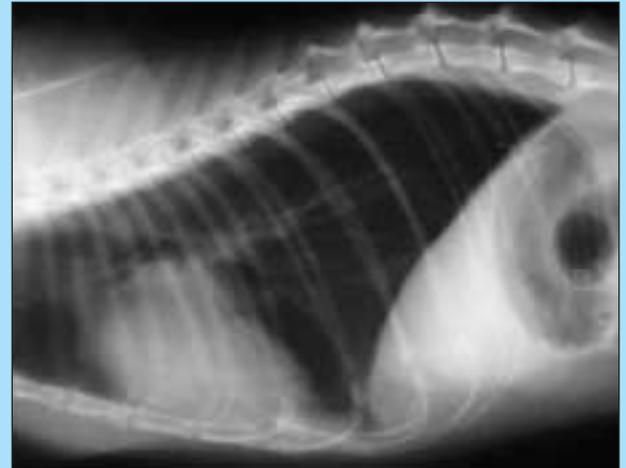


FIGURA 4 - Radiografia dello stesso gatto della Figura 3 eseguita 24 ore dopo la terapia con furosemide.

Approccio terapeutico alla disfunzione diastolica

La terapia dovrebbe essere diretta alla rimozione delle cause che determinano lo stato di disfunzione diastolica.

È necessario eseguire la pericardiocentesi in caso di versamento pericardico. Nelle pericarditi croniche con versamento ricorrente, è suggerita la pericardiectomia subfrenica.

In caso di tamponamento cardiaco è assolutamente controindicata la terapia diuretica e vasodilatante, infatti questi farmaci riducendo la pressione intracavitaria cardiaca aumentano il gradiente di pressione transmurale (differenza tra la pressione intrapericardica e intracavitaria cardiaca) aggravando il tamponamento. Quando è possibile, si consiglia la rimozione delle masse che ostacolano il ritorno venoso. Se non è possibile risolvere la causa della disfunzione diastolica, la terapia deve essere volta alla ottimizza-

zione del precarico, al controllo della frequenza e al mantenimento del ritmo sinusale.

Nel gatto con quadro clinico di edema polmonare acuto da cardiomiopatia ipertrofica (vedi Figg. 3, 4), la furosemide (1-2 mg/kg ogni 1-2 h EV) può essere associata ad un farmaco venodilatatore come la nitroglicerina pomata 2%, applicata sulla cute precedentemente rasata (0,2-1 cm, ogni 4/6 h) oppure in soluzione oleosa al 2% alla dose approssimativa di una goccia nel condotto auricolare per ogni kg.pv, fino alla risoluzione dell'edema polmonare. È importante riservare l'utilizzo della nitroglicerina esclusivamente alla terapia delle fasi acute dell'edema polmonare perché applicazioni continuative possono dare origine a fenomeni di tachifilassi.¹⁵

Nelle forme con ostruzione dinamica non somministrare in alcun caso farmaci dilatatori arteriosi che aumentando la capacità inducono uno stato di ipotensione arteriosa con peggioramento dell'ostruzione. L'impiego di farmaci β-

bloccanti nella terapia della cardiomiopatia ipertrofica del gatto è giustificato dalla loro capacità di abbassare la frequenza cardiaca consentendo un migliore riempimento ventricolare. Inoltre riducono l'ostruzione dinamica nel tratto di efflusso ventricolare. Sono utilizzati soprattutto l'atenololo alla dose di 6,25 mg SID e il propranololo alla dose di 0,5 mg/kg una volta al giorno. In alternativa al farmaco β -bloccante è possibile ricorrere all'impiego di calcio antagonisti come il diltiazem (1 mg/kg BID) e il verapamil.

Non vanno somministrati farmaci inotropi positivi che potrebbero determinare il peggioramento dell'ostruzione dinamica.

La terapia della cardiomiopatia restrittiva prevede l'impiego dei diuretici (furosemide: 1-2 mg/kg PO ogni 8-24h), diltiazem ed ACE-inibitori associati ad una dieta specifica. I farmaci inotropi positivi potrebbero essere utilizzati quando è contemporaneamente presente un quadro di disfunzione sistolica.⁸

Approccio terapeutico alla disfunzione sistolica

Il sovraccarico cronico di volume, riscontrato nelle patologie valvolari croniche e nelle patologie cardiache con shunt, determina la maggiore distensione telediastolica delle pareti ventricolari con incremento dello stress parietale.

Le fibrocellule miocardiche reagiscono all'incremento volumetrico telediastolico replicandosi in serie. Si instaura così uno stato di ipertrofia eccentrica che, riducendo il postcarico (tensione parietale), consente nelle forme lievi/moderate il mantenimento di una buona gittata anche in presenza di una ridotta contrattilità miocardica. In caso di insufficienza miocardica grave tale meccanismo compensatorio di ipertrofia eccentrica diventa inadeguato ed il volume sistolico si riduce con conseguente riduzione della gittata cardiaca (gittata cardiaca = volume sistolico x frequenza cardiaca) ed ulteriore aumento del volume e della pressione telediastolica.

Nelle patologie che inducono un sovraccarico cronico di pressione (ostruzioni del tratto di efflusso, ipertensione arteriosa), l'aumento del postcarico determina l'aumento del volume telesistolico e la riduzione della gittata.

Le camere ventricolari reagiscono al sovraccarico pressorio con un'ipertrofia concentrica che non essendo associata ad una idonea irrorazione ematica, a causa dell'insufficiente numero di capillari presenti in rapporto alla muscolatura miocardica (condizione indotta dall'ipertrofia concentrica), determina uno stato di ipossia miocardica cronica con danno tissutale.

La condizione di grave ipertrofia concentrica e di danno miocardico, riducendo la distensibilità ventricolare determina di fatto un quadro di disfunzione diastolica che si associa allo stato di disfunzione sistolica.¹⁶

L'approccio terapeutico ideale alla disfunzione miocardica sistolica dovrebbe essere diretto al ripristino della contrattilità delle fibrocellule cardiache. In realtà, è possibile ottenere questo risultato terapeutico in rarissimi casi, come ad esempio somministrando taurina ai cani e gatti con forme di cardiomiopatia dilatativa causate dalla sua carenza dietetica.¹²

In tutte le altre situazioni, è possibile seguire diverse strategie terapeutiche in funzione della patologia che determina lo stato di disfunzione sistolica.

La valvuloplastica percutanea con catetere a pallone è la metodica consolidata per la terapia della stenosi polmonare (l'esito di questo intervento è particolarmente influenzato dalla conformazione dell'apparato valvolare).

Nelle patologie cardiache congenite con shunt sinistro-destro (come ad es. nel dotto arterioso persistente), il passaggio di una quota significativa di sangue dall'aorta discendente all'arteria polmonare ad ogni evento sistolico, determina l'incremento del ritorno venoso al cuore attraverso le vene polmonari e quindi il sovraccarico volumetrico dell'atrio e del ventricolo sinistro. Nel difetto interventricolare si verifica il sovraccarico volumetrico del solo ventricolo sinistro.

La terapia risolutiva è la chiusura del difetto o del dotto che, nel caso del dotto arterioso persistente non presenta particolari difficoltà tecniche. La chiusura del difetto interventricolare presenta delle difficoltà variabili in funzione del tipo di difetto (membranoso o muscolare).

Quando non è possibile effettuare la chiusura del dotto o del difetto ventricolare, la terapia medica è volta a rallentare l'insorgenza e l'evoluzione dell'insufficienza cardiaca e a controllare i sintomi ad essa associati.

In generale la terapia medica delle patologie cardiache con sovraccarico di volume cronico (insufficienza valvolare cronica, patologie cardiache con shunt), deve ridurre il postcarico¹⁷, diminuire il ritorno venoso e controllare le risposte neuroormonali sistemiche indotte dalla disfunzione miocardica.

Nei cani con edema polmonare acuto da insufficienza mitralica, il farmaco di prima scelta è la furosemide (2-8 mg/kg ogni 1-6h) somministrata per via endovenosa, associata a farmaci dilatatori venosi (nitroglicerina pomata 2%, 1-5 cm ogni 4-6h).¹⁸

Utilizzare con estrema cautela farmaci dilatatori arteriosi, che sebbene riducano efficacemente il postcarico, potrebbero indurre una pericolosa tachicardia riflessa.

Nella terapia di mantenimento l'associazione di furosemide (1-4 mg/kg ogni 8-24 h PO) e ACE-inibitori (i più comunemente utilizzati sono: benazepril 0,25 mg/kg SID, enalapril 0,5 mg/kg una o due volte al dì e ramipril 0,125 mg/kg PO ogni 24h) si è rivelata particolarmente efficace nel controllo della congestione polmonare (Figg. 5, 6) e nella riduzione della quota di rigurgito atriale. I farmaci ACE-inibitori antagonizzano gli effetti sistemici indotti dall'attivazione del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (SRAA) in corso di insufficienza cardiaca e di terapia diuretica prolungata.¹⁹

Nella terapia dell'insufficienza mitralica moderata o grave (Figg. 7 e 8) è consigliabile integrare la terapia suggerita precedentemente con la somministrazione di pimobendan (0,2-0,5 mg/kg PO BID 1 ora prima dei pasti). Tale farmaco riduce il postcarico, aumenta la contrattilità miocardica e quindi in associazione ai farmaci diuretici ed ACE-inibitori, sembrerebbe ridurre efficacemente la quota di volume rigurgitante migliorando sensibilmente il quadro clinico.

Nei cani con cardiomiopatia dilatativa, è importante associare la digossina alla terapia con furosemide ed ACE-inibitori perchè migliora la contrattilità miocardica e controlla le tachicardie sopraventricolari. Anche in questo caso è consigliabile integrare la terapia tradizionale con la somministrazione di pimobendan per il suo effetto inotropo positivo e vasodilatante.

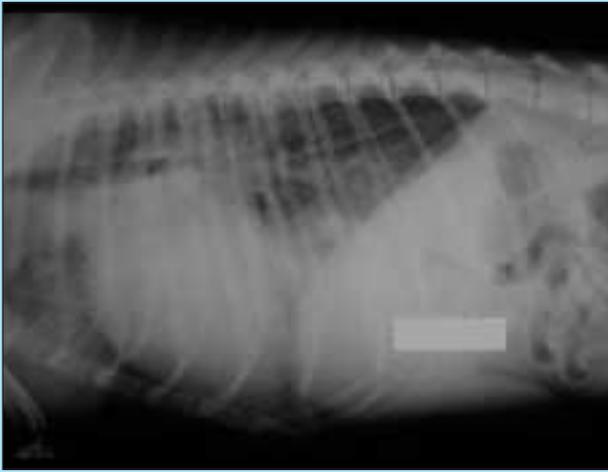


FIGURA 5 - Proiezione laterolaterale destra del torace di un cane Yorkshire Terrier maschio, 8 anni con un quadro di edema polmonare da insufficienza mitralica cronica.

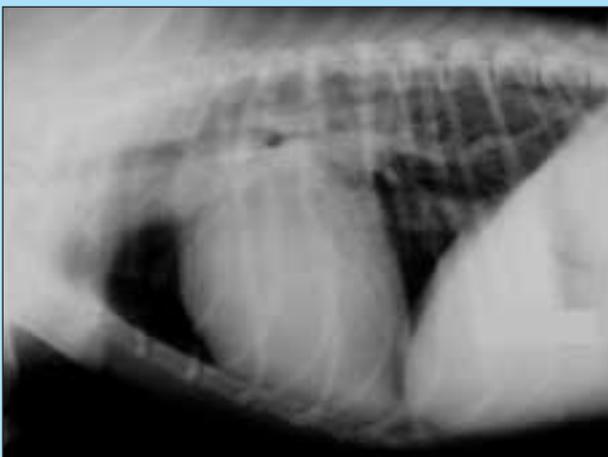


FIGURA 6 - Proiezione laterolaterale destra del torace di un cane Yorkshire Terrier (stesso cane della Fig. 5) maschio, 8 anni dopo terapia con furosemide e nitroglicerina.

EFFETTI COLLATERALI DEI DIURETICI ED INTERAZIONE CON ALTRI FARMACI

Nell'uomo sono stati segnalati rari casi di reazione di tipo allergico in seguito alla somministrazione di furosemide, tali reazioni non sono mai state segnalate nel cane e nel gatto.

È necessario considerare i possibili effetti collaterali secondari all'effetto diuretico, causati dalla somministrazione del farmaco a dosaggi elevati:

- Disidratazione, ipovolemia, riduzione della gittata cardiaca e della perfusione tissutale determinano l'attivazione del SRAA. Si instaura un meccanismo di "reazione a cascata" con iperazotemia prerenale, ipokaliemia ed alcalosi metabolica. Per interrompere questa serie di reazioni metaboliche è sufficiente associare la somministrazione di ACE-inibitori.²⁰
- Aumento della concentrazione plasmatica e della tossicità di alcuni farmaci utilizzati in associazione alla terapia diuretica: in particolare in corso di terapia digitalica^{21,22} possono manifestarsi vomito, diarrea ed inappetenza. Tali effetti tossici sembrano essere in-

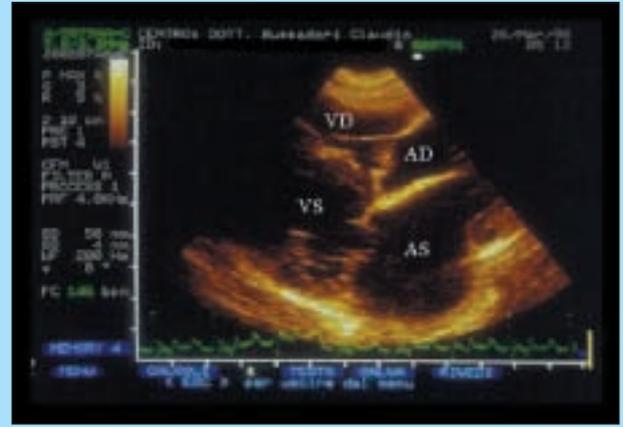


FIGURA 7 - Scansione parasternale destra asse lungo di un cane Shi tzu maschio di 15 anni con grave endocardiosi mitralica, nella quale si evidenzia la grave dilatazione tetracamerele con ispessimento e prolapsio dei lembi mitralici e tricuspoidali (AS: Atrio Sinistro, AD: Atrio Destro, VS: Ventricolo Sinistro, VD: Ventricolo Destro).



FIGURA 8 - Scansione parasternale destra asse corto di un cane Shi tzu maschio di 15 anni con grave endocardiosi mitralica (lo stesso cane della Fig. 7) con grave dilatazione atriale sinistra (Ratio Atrio sinistro/Aorta >> 1,8). AS: Atrio Sinistro, Ao: Aorta.

dotti dall'ipopotassiemia piuttosto che dall'azione diretta del diuretico stesso. I diuretici dell'ansa potenziano la nefrotossicità e la ototossicità delle cefalosporine e degli antibiotici aminoglicosidici.²³

- Deplezione delle vitamine idrosolubili, soprattutto quelle del gruppo B.
- Ipotassiemia: è lo squilibrio elettrolitico di più frequente riscontro in soggetti sottoposti a terapia diuretica ad elevato dosaggio e per tempi prolungati. Oltre all'aumentata escrezione urinaria indotta dalla somministrazione prolungata e a dosi elevate di diuretici non risparmiatori di potassio, altri fattori possono concorrere alla genesi di tale squilibrio come il ridotto apporto dietetico conseguente a disoressia e/o anoressia, la perdita di elettroliti in seguito ad episodi frequenti di vomito (come accade ad esempio nell'intossicazione digitalica) o la presenza di un quadro di insufficienza renale.
- Nel gatto l'impiego della furosemide a dosi eccessive potrebbe determinare effetti collaterali indesiderati come la disidratazione e la ipokaliemia a causa della

maggior sensibilità di questa specie animale al farmaco, ad eccezione dei gatti affetti da cardiomiopatia dilatativa nei quali l'insufficienza cardiaca causata da tale cardiopatia è caratterizzata, soprattutto nella fase acuta, da iperkaliemia.

- Iponatremia: può verificarsi in corso di terapia dell'insufficienza cardiaca grave, per la somministrazione protratta e ad alte dosi di diuretici che determinano l'aumento della escrezione di sodio conseguente al suo mancato o ridotto riassorbimento tubulare.

CONCLUSIONI

Il successo della terapia medica dell'insufficienza cardiaca dipende da svariati fattori: la gravità della patologia cardiaca, la disponibilità del proprietario dell'animale a seguire tutte le indicazioni terapeutiche e a ripresentare l'animale ai controlli richiesti. Oltre a questi fattori scarsamente influenzabili dal medico veterinario, ve ne sono altri strettamente subordinati al livello di conoscenza e di aggiornamento sugli effetti dei singoli farmaci e sulle loro interazioni.

In questo articolo abbiamo cercato di chiarire alcuni degli elementi fondamentali della terapia nell'insufficienza cardiaca in particolar modo il ruolo cardine della terapia diuretica e l'integrazione di questa con altri farmaci cardiovascolari, i quali possono consentire la riduzione del dosaggio dei diuretici ma non possono in alcun modo sostituirli.

È opinione diffusa che la terapia dell'insufficienza cardiaca con sola furosemide, pur dando ottimi risultati a breve termine, a lungo termine determini una intensa attivazione del SRAA, tanto da richiedere l'associazione di farmaci ACE-inibitori che se venissero utilizzati in monoterapia non sarebbero in grado di contrastare i meccanismi fisiopatologici responsabili del quadro di scompenso cardiaco. In corso d'insufficienza cardiaca, la ritenzione idrico-salina e i meccanismi neuro-umorali mantengono costante la frazione di filtrato glomerulare nonostante la riduzione della gittata cardiaca e del flusso plasmatico renale. Il perdurare dei meccanismi che consentono il mantenimento della filtrazione glomerulare può rendersi responsabile di danno renale secondario ad ipertensione glomerulare. In questa condizione l'utilizzo di farmaci vasodilatatori (ACE-inibitori inclusi), pur proteggendo il glomerulo dal danno ipertensivo cronico, può provocare in alcuni soggetti la riduzione della filtrazione glomerulare nonostante il miglioramento della portata cardiaca. I segni di insufficienza renale che si riscontrano in molti cani con cardiopatie croniche sono pertanto riferibili al danno glomerulare provocato dall'attivazione del SRAA e non ad un effetto indesiderato della terapia diuretica e vasodilatatrice. Anche nei casi di insufficienza renale acuta prerenale che si verifica raramente nei cardiopatici, l'aumento dell'urea e della creatinina plasmatica è dovuto alla riduzione eccessiva della filtrazione glomerulare. Tale fenomeno, facilmente reversibile, può verificarsi per disidratazione o ridotta funzione ventricolare sistolica del paziente associata all'inappropriata gestione della terapia farmacologica e non alla presunta ma assolutamente non dimostrata tossicità renale di questi farmaci.

In corso di insufficienza renale associata ad insufficienza cardiaca, infatti, è importante tenere presente la ridotta efficacia di questi farmaci e l'aumento di durata del loro ef-

fetto, indotti dall'alterato metabolismo renale dei diuretici. In questi pazienti, contrariamente a quanto si crede, è opportuno ridurre la posologia, aumentando le dosi di furosemide, al fine di mantenere un adeguato effetto diuretico, avendo cura di non disidratare l'animale e di ridurre eccessivamente la pressione sistemica per preservare la filtrazione glomerulare. Attuando tali precauzioni, è possibile sfruttare l'effetto diuretico della furosemide, che rappresenta il diuretico di prima scelta nel trattamento farmacologico dell'insufficienza cardiaca congestizia anche in presenza di un quadro di insufficienza renale, senza temere alcun danno renale da parte di questa.

Bibliografia

1. Booth N.H., McDonald L.E.: "Farmacologia e terapeutica veterinaria", EMSI, Roma, 1991.
2. Messerli F.H.: "Cardiovascular Drug Therapy", 2nd edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996.
3. Nelson R.W., Couto C.G.: "Small Animal Internal Medicine", 2th edition Mosby, St. Louis, 1992.
4. A.Tejedor, J.Noel, P.Vinay: "Characterization and metabolism of canine proximal tubules, thick ascending limbs, and collecting ducts in suspension", *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 66 (8) 997-1009, 1988.
5. Jakson E.K: "Diuretics", in Hardmann J.G., Limbird L.E., Goodman Gilman A.(editors): "Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics", 10th edition, McGraw-Hill 2001.
6. Bonagura J.D.: "Kirk's Current Veterinary Therapy" XIII Small Animal Practice, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000.
7. Puschett J.B.: "Pharmacological classification and renal actions of diuretics"; *Cardiology*, 84 (Suppl. 2):4, 1994.
8. Fox P.R., Sisson D.: "Canine and Feline Cardiology"; W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1999.
9. Kittleson M.D., Kienle R.D.: "Small Animal Cardiovascular Medicine"; Mosby, St. Louis, 1998.
10. The International Small Animal Cardiac Health Council: "Raccomandazioni per la diagnosi di heart diseases and the treatment of heart failure in small animals"; 1994.
11. Brutsaert D.L., Sys S.U., Gillebert T.C.: "Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications"; *J. Am. Coll. Cardiol.* 22:318, 1993.
12. M.D. Kittleson, B. Keene, P.D. Pion: "Results of the multicenter Spaniel trial (MUST): taurine- and carnitine-responsive dilated cardiomyopathy in American Cocker Spaniels with decreased plasma taurine concentration", *J. Vet. Intern. Med.*, 11:4, 204-211, 1997.
13. Saxon L.A., Stevenson W.G. et al: "Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy"; *Am. J. Cardiol.* 72:62, 1993.
14. P. Roudebush, T.A. Allen, N.F. Kuehn: "The effect of the combined therapy with captopril, furosemide, and a sodium-restricted diet on serum electrolyte concentrations and renal function in normal dogs and dogs with congestive heart failure"; *J. Vet. Intern. Med.*, 8 (5), 337-342, 1994.
15. Gaasch W.H.: "Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction", *JAVMA*, 271:1278, 1994.
16. Ettinger S.J., Feldman E.C.: "Textbook of veterinary internal medicine", 5th edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000.
17. Hamlin R.L.: "Efficacy for or against clinical efficacy of preload reducers", *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, (21) 5, 931-943, 1991.
18. Kirk R.W., Bistner S.I.: "Diagnostica e terapia d'urgenza veterinaria", 2th edition, Edi-Ermes, Milano, 1989.
19. Haggstrom J., Hansson K. et al.: "Effects and long-term treatment with enalapril or hydralazine on the renin-angiotensin-aldosterone system and fluid balance in dogs with naturally acquired mitral valve degeneration", *Am. J. Vet. Res.*, 57 (11), 1645-52, 1996.
20. O'Keefe D., Sisson D.D.: "Serum electrolyte in dogs with congestive heart failure"; *J. Vet. Intern. Med.* 7:118, 1993.
21. Pedersoli W.M. Nachreiner R.F.: "Serum digoxin concentration in dogs before, during and after concomitant treatment with furosemide, hydrochlorothiazide and phenytoin"; *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1983,19 (6) 1031-1036.
22. Pedersoli W.M., Nachreiner R.F.: "Serum digoxin concentrations in dogs before and during concomitant administration of furosemide"; *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 3:1, 1-7, 1980.
23. Nakatama H., Fukuhara Y. et al.: "Furosemide accelerates gentamicin accumulation in cultured renal cells (LLC-PK1 cells)"; *Nephron* 53-138, 1989.