

FARMACI ATTIVI SUL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Prevalenza percentuale delle patologie internistiche indagate nell'anziano in Italia, per classe d'età (Studio ILSA)

	<i>65-69</i>	<i>70-74</i>	<i>75-79</i>	<i>80-84</i>	<i>Totale</i>
Angina Pectoris	6,1	8,3	8,0	7,6	7,3
Infarto del Miocardio	5,9	8,7	8,2	7,4	7,3
Aritmia	18,4	22,1	26,5	26,7	22,4
Ipertensione Arteriosa	60,0	67,4	66,6	64,7	64,0
Scompenso Cardiaco	3,7	6,5	7,7	11,8	6,5
Diabete	11,7	15,5	14,1	11,9	13,2
- Tipo I	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3
- Tipo II	10,9	15,1	13,4	11,4	12,6
Ridotta Tolleranza ai Carboidrati	5,9	6,9	4,1	5,1	5,6
Osteoartrosi	61,7	59,8	61,1	60,2	60,9
Broncopneumopatia Cronica	19,1	19,9	24,0	22,5	20,9
Arteriopatia Periferica	4,8	7,0	7,9	8,7	6,5

Malattie cardiovascolari: come prevenirle

OMS

- **Almeno 30 minuti di attività fisica al giorno**
- **Ridurre i grassi saturi (animali) con i mono e polinsaturi (oli vegetali)**
- **Aumentare il consumo di pesce (acidi grassi omega-3)**
- **Aumentare il consumo di frutta e verdura (5 porzioni)**
- **Evitare l'eccesso di sale e di zucchero**
- **Non fumare**
- **Attenzione all'eccesso di peso**

STOREOGRAFIA DOPING

- ❖ 1886 Primo decesso nel mondo dello sport attribuito ad assunzione di sostanze dopanti” (nitroglicerina, cocaina, eroina, stricnina in zollette di zucchero imbevute di etere)
- ❖ 1955 Effettuazione dei primi test in Francia
- ❖ 1960 Indagini conoscitive nel calcio in Italia
- ❖ 1967 Prima lista CIO (stimolanti e narcotici)
- ❖ 1968 Primi test ai Giochi Olimpici invernali di Grenoble e Olimpiadi in Messico
- ❖ 1976 Primi test ufficiali per anabolizzanti ai Giochi Olimpici di Montreal
- ❖ 1984 Metodi Proibiti
- ❖ **1985 Diuretici e Beta-bloccanti**
- ❖ 1989 Ormoni (hCG, ACTH, hGH)
- ❖ 1990 Eritropoietina
- ❖ 1999 IGF-1, Insulina e gonadotropina ipofisaria LH
- ❖ 2000 Trasportatori artificiali dell'ossigeno o Plasma expanders
- ❖ 2003 Doping genetico

FUNZIONE PRINCIPALE:

Permettere scambi di liquido, soluti e gas respiratori tra le cellule e il sangue contenuto nel letto vascolare.

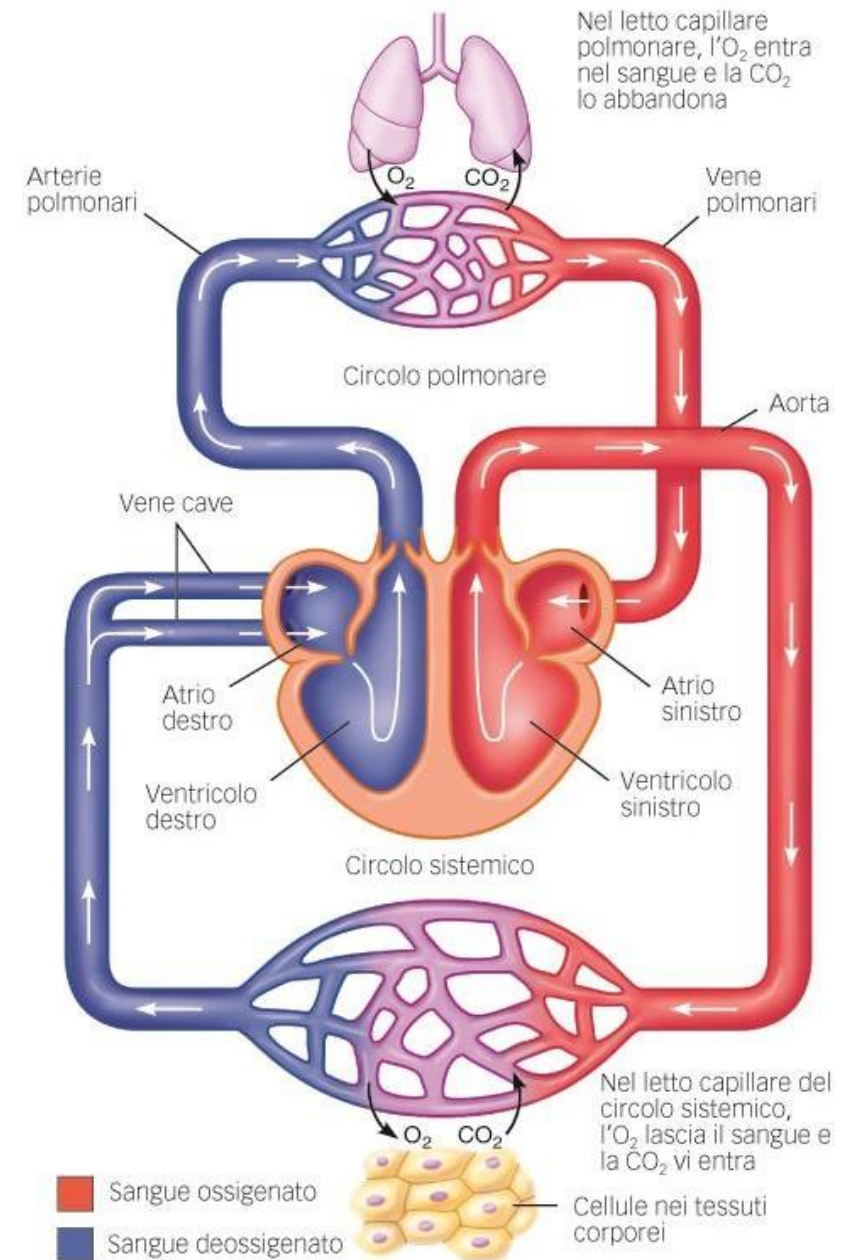


Figura 14.2 La circolazione sanguigna attraverso il sistema cardiovascolare. Sono riportati il circolo polmonare, il circolo

PREMESSE DA RICORDARE

- **I farmaci attivi sui recettori adrenergici sono importanti modulatori delle funzioni cardio-circolatorie e respiratorie**
- **E' importante ricordare che in quasi tutte le condizioni mediche è utile deprimere le funzioni cardio-circolatorie: importanza dei farmaci antagonisti**
- **La funzione sotto controllo adrenergico che è utile potenziare è quella broncodilatatoria: importanza dei farmaci beta-agonisti**
- **Dati i ruoli contrapposti che sono richiesti ai farmaci attivi sui recettori adrenergici, la specificità recettoriale è un requisito importante**

Diversi sistemi agiscono variando la frequenza cardiaca e/o la forza di contrazione delle cellule del miocardio consentendo di adeguare l'apporto di sangue ai tessuti al variare delle esigenze dell'organismo

SISTEMI DI REGOLAZIONE	MEDIATORI	SITI D'AZIONE	EFFETTI
Sistema Nervoso Parasimpatico	Acetilcolina	Nodo SA Atri Nodo AV	Riduzione frequenza cardiaca e della forza di contrazione atriale.
Sistema Nervoso Simpatico	Noradrenalina	Nodo SA Atri Nodo AV Ventricoli	Aumento della frequenza e della forza di contrazione cardiaca.
Midollare del surrene	Adrenalina	Nodo SA Atri Nodo AV Ventricoli	Aumento della frequenza e della forza di contrazione cardiaca.
Rene	Angiotensina II	Atri Ventricoli	Aumento della forza di contrazione cardiaca.

Recettori

- **Recettori colinergici:**

- **Nicotinici:** su corpi cellulari cellule gangliari postsinaptiche; muscolo scheletrico
- **Muscarinici:** su organi bersaglio

- **Recettori adrenergici:**

- **Recettori alfa (a):**

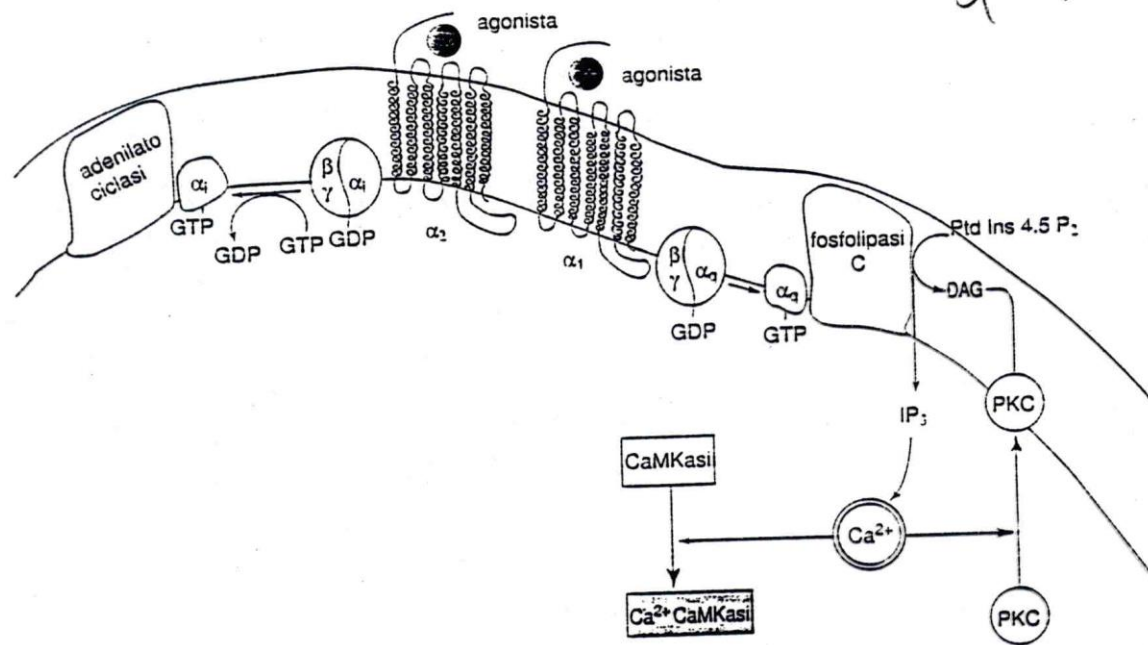
- **a₁:** la noradrelina mostra maggiore affinità dell'adrenalina (*azione vasocostrittrice*)
- **a₂:** la noradrelina mostra maggiore affinità dell'adrenalina

- **Recettori alfa (b):**

- **b₁:** noradrelina e adrenalina hanno la stessa affinità
- **b₂:** adrenalina ha maggiore affinità (*azione vasodilatatrice*)

I recettori adrenergici alfa

- Recettori **alfa1**: attivano PLC e quindi fanno aumentare la concentrazione intracellulare di Ca (contrazione)
- Recettori **alfa2**: inibiscono produzione cAMP



Recettori **adrenergici beta**

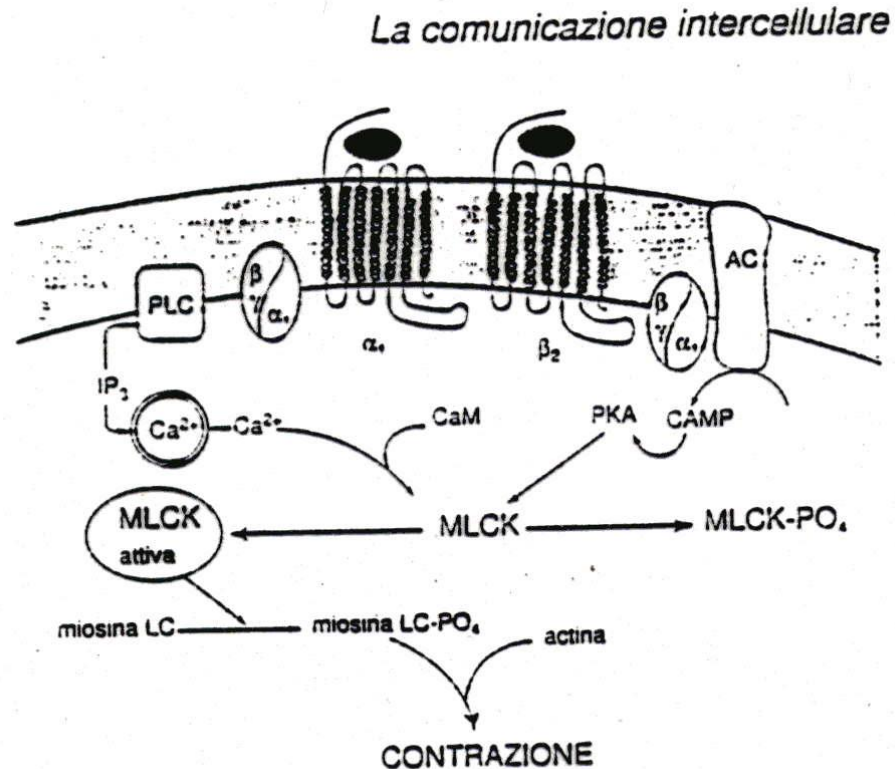
Recettori beta 1, beta 2 e beta 3

Tutti stimolano la produzione di cAMP

Distribuzione

- I recettori beta del cuore sono solo beta 1
- I recettori beta dei bronchi sono beta2
- I recettori beta degli adipociti sono beta3

Effetti opposti dei recettori alfa e beta sulla contrazione delle cellule muscolari lisce



I recettori alfa fanno aumentare la concentrazione intracellulare di Ca^{++} :

CONTRAZIONE

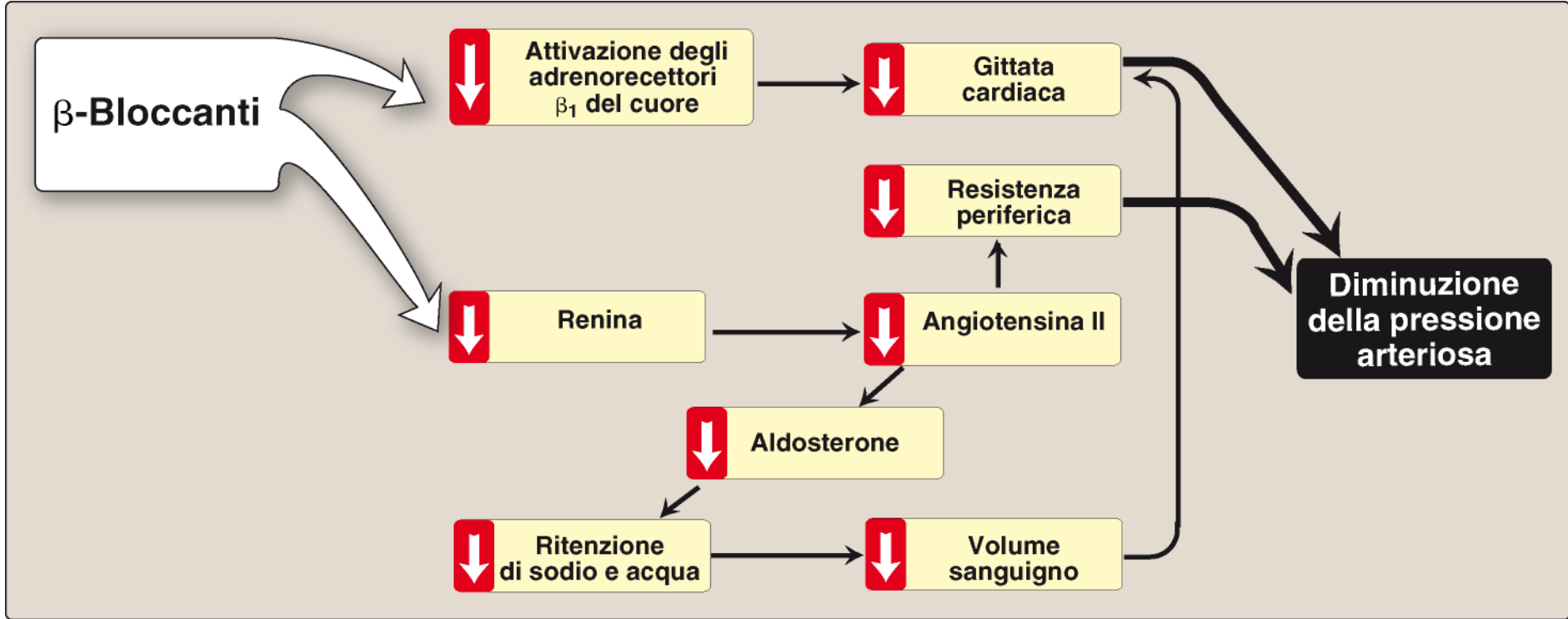
I recettori beta fanno aumentare la concentrazione intracellulare di cAMP:

RILASSAMENTO

Sui muscoli striati (scheletrico e cardiaco) l'aumento di cAMP provoca maggiore influsso di Ca^{++} attraverso i canali al ca-volt-dipendenti e quindi potenzia la contrazione

PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

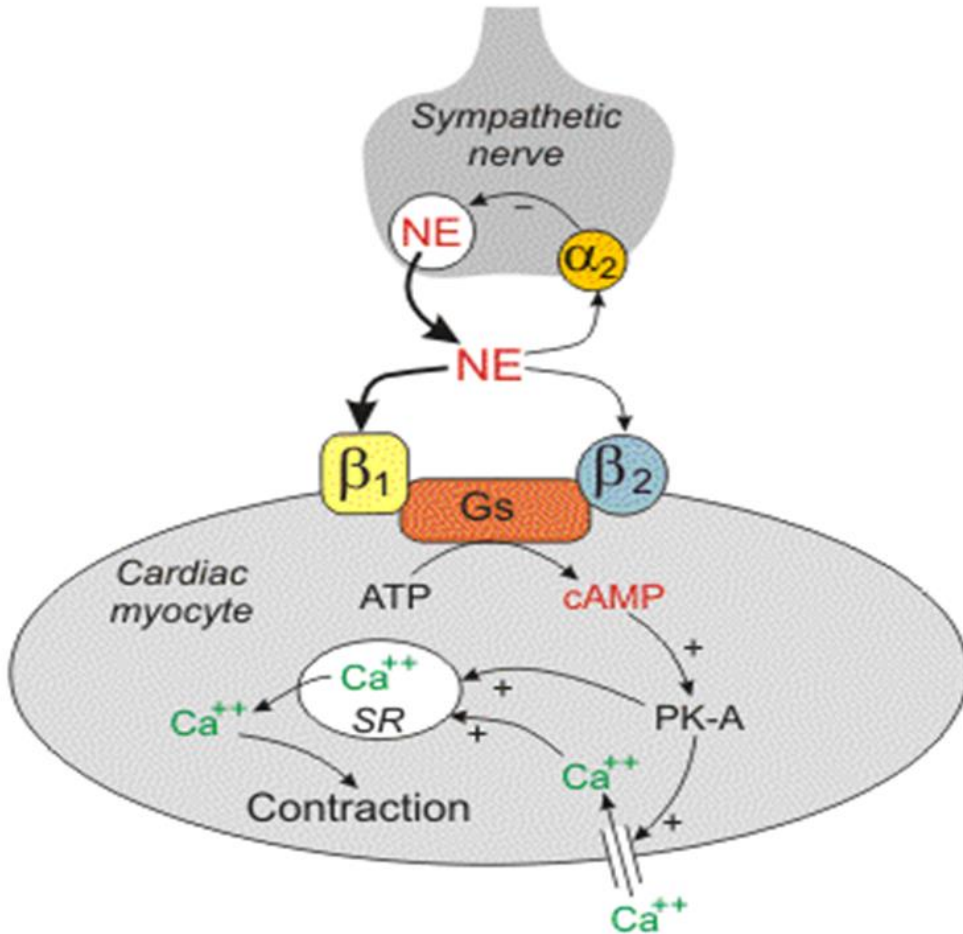
- Ipertensione arteriosa (insufficienza cardiaca)
- **Aritmia** (azione sulla frequenza o sul ritmo)
- **Cardiopatia ischemica** (azione sul flusso ematico)
- **Scompenso cardiocircolatorio** (azione sulla forza di contrazione del cuore)



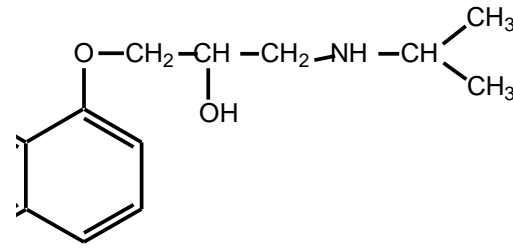
β ETALFA-BLOCCANTI

Questi composti diminuiscono la frequenza cardiaca e la forza di contrazione del cuore bloccando il sistema nervoso simpatico. Vengono utilizzati nelle manifestazioni ischemiche da sforzo fisico e nella profilassi dell'angina pectoris.

Riducono il flusso di Ca^{++} , inibendo la fosforilazione delle proteine del sarcolemma che utilizza cAMP.



Abbreviations: NE, norepinephrine; Gs, G-stimulatory protein; PK-A, cAMP-dependent protein kinase; SR, sarcoplasmic reticulum



Propranololo

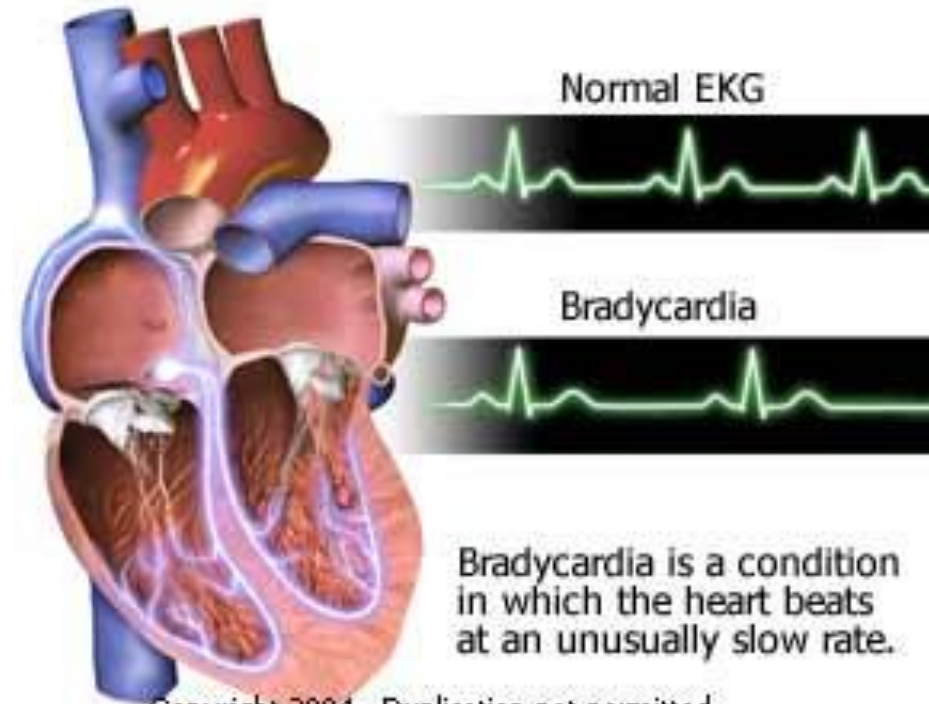
Beta-Blockers

Cardiac effects

- Decrease contractility
(*negative inotropy*)
- Decrease relaxation rate
(*negative lusitropy*)
- Decrease heart rate
(*negative chronotropy*)
- Decrease conduction velocity
(*negative dromotropy*)

Vascular effects

- Smooth muscle contraction
(*mild vasoconstriction*)



Bradycardia is a condition in which the heart beats at an unusually slow rate.

β -BLOCCANTI

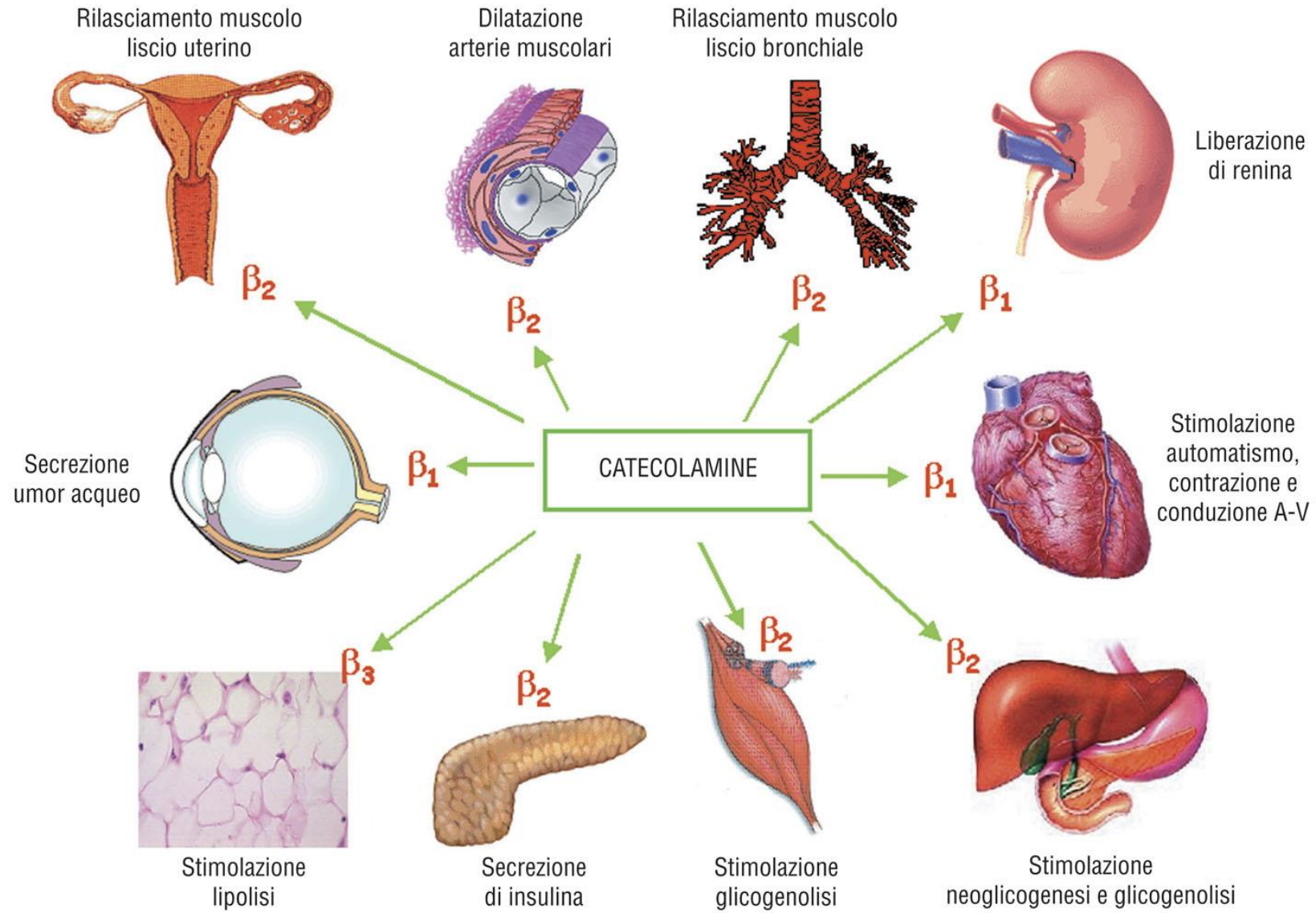
Effetti non desiderati

- Riduzione del flusso renale
- Asma
- Blocco AV

Controindicazioni

- Asma
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Anomalie AV o SA
- Diabete insulino-dipendente
- Tossicità: sindrome da astinenza

Principali bersagli farmacologici dei beta-bloccanti.



Effetti centrali:

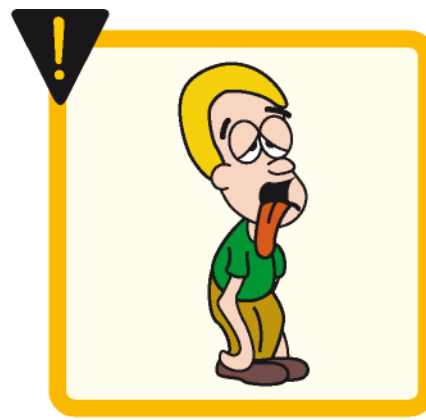
- Incubi
- Stanchezza
- Sonnolenza
- Confusione ed Agitazione

Aumenta i trigliceridi e diminuisce il colesterolo HDL buono, per cui può partecipare allo sviluppo dell'aterogenesi.

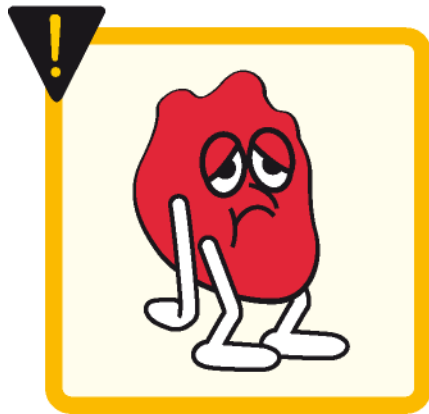
Il passaggio a inibitori più specifici β_1 riduce la componente broncostruttiva che è presente nel propranololo.



Ipotensione



Affaticamento



Bradycardia



Insonnia



Disfunzione
sessuale

Tossicità

Il blocco non selettivo dei recettori β è alla base dei principali effetti collaterali del propranololo.

L'interruzione dell'assunzione porta ad una sindrome di astinenza caratterizzata da:

Ipotensione

Cefalea

Tachicardia

Aumento dei fenomeni anginosi

In qualche caso compare infarto del miocardio. Questi fenomeni sembrano sostenuti da un up regulation dei recettori β_1 .

FARMACI DEL CUORE E DOPING

Proibiti SOLO IN PARTICOLARI SPORT

P2 BETA-BLOCCANTI

Vengono utilizzati nel trattamento delle ipertensioni e di altre problematiche cardiache riducendo l'attività del cuore. Gli atleti non le utilizzano per aumentare le prestazioni, ma in alcuni sport come il tiro a segno, vengono usate per ridurre i tremori delle mani e la frequenza cardiaca.

Effetti: riduzione delle funzioni cardiache, riduzione della pressione arteriosa, riduzione del tremore e dell'ansia.

Effetti avversi: riduzione delle funzioni cardiache in soggetti bradicardici con possibili arresti cardiaci, senso di fatica, ipoglicemia.

BETABLOCCANTI

Vietati in alcuni sport (sport di precisione)

Possono provocare insufficienza cardiaca fino al blocco, broncospasmo, morte.

E anche depressione, allucinazioni, convulsioni.



Vietati in alcuni sport

Riducono la frequenza cardiaca e il tremore di base



Betabloccanti

EFFETTI

- Riduzione della pressione arteriosa
- Riduzione della frequenza cardiaca
- Riduzione della contrattilità del cuore
- Riduzione del consumo d'ossigeno
- Riduzione del tremore
- Riduzione dell'ansia

Riduzione ansia

Sensazione di testa vuota

EFFETTI INDESIDERATI

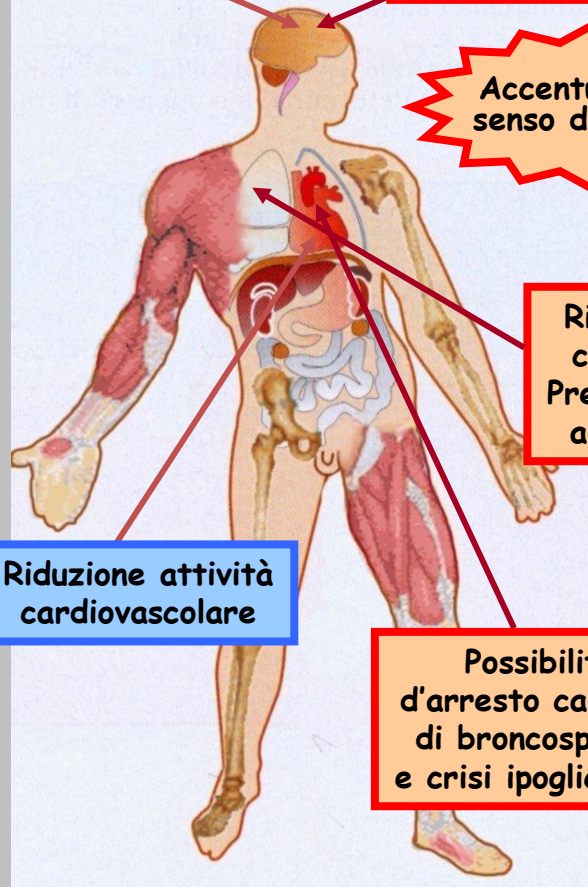
Accentuazione senso di fatica

Riduzione capacità
Prestazione aerobica

- Effetto negativo sulle prestazioni aerobiche
- Aumento della percezione dello sforzo
- Broncospasmo nei soggetti con asma
- Bradicardia
- Ipotensione
- Insonnia
- Impotenza

Riduzione attività cardiovascolare

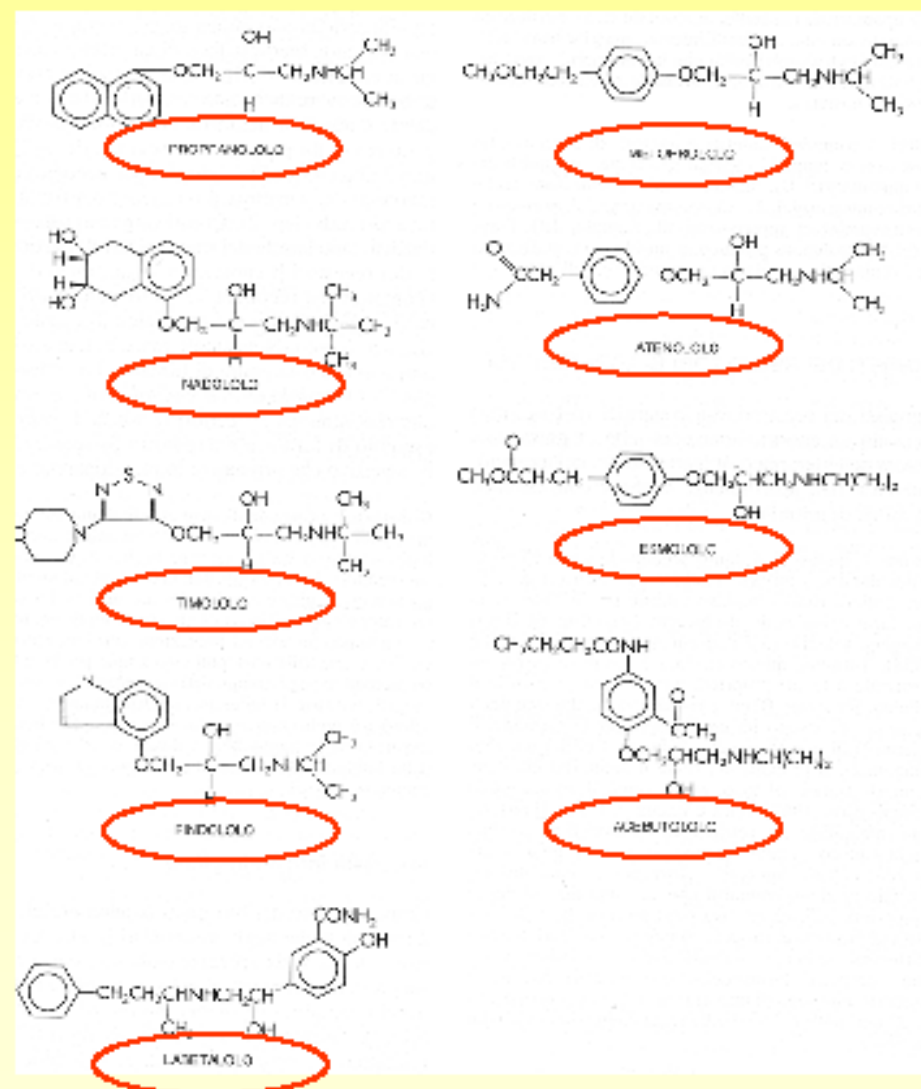
Possibilità d'arresto cardiaco di broncospasmo e crisi ipoglicemica



Antagonisti dei recettori β -adrenergici

Gli antagonisti dei recettori β -adrenergici (β -bloccanti) sono farmaci molto importanti e largamente utilizzati per il trattamento di importanti patologie cardiovascolari ad alto impatto sociale

Il blocco dei recettori β -adrenergici ha un effetto limitato sul cuore normale a riposo, ma ha effetti profondi in presenza di un elevato tono simpatico che si ha durante l'esercizio fisico o lo stress, o in determinate patologie



Antagonisti dei recettori β -adrenergici

Effetti cardiovascolari

- riduzione della frequenza e della contrattilità del miocardio e della gittata cardiaca
- rallentamento della conduzione atriale ed atrioventricolare
- aumento del periodo refrattario atrioventricolare
- aumento delle resistenze periferiche che scompare dopo somministrazione cronica
- riduzione della tolleranza allo sforzo fisico

Tab. 10.6. Letti vascolari distrettuali potenzialmente sensibili agli effetti dei β -bloccanti

Letto vascolare	Recettore predominante	Effetto emodinamico	Note
Muscolo-scheletrico	β_2	Flusso ridotto*	L'effetto è evidente soprattutto durante attivazione simpatergica
Splanchnico ed epatico	β_2	Flusso ridotto*	Effetto probabilmente importante nel mediare la riduzione del sanguinamento da varici esofagee
Renale	β_1	Flusso ridotto*	Non associato a segni clinici evidenti di deterioramento della funzione renale
Coronarico	$\beta_1 - \beta_2$ (rapporto 1,5/1)	Flusso non direttamente influenzato	Vedi spiegazioni nel testo

* L'effetto è indotto dai β -bloccanti non selettivi e da quelli β_1 -selettivi, ed è più spiccato per i primi rispetto ai secondi.

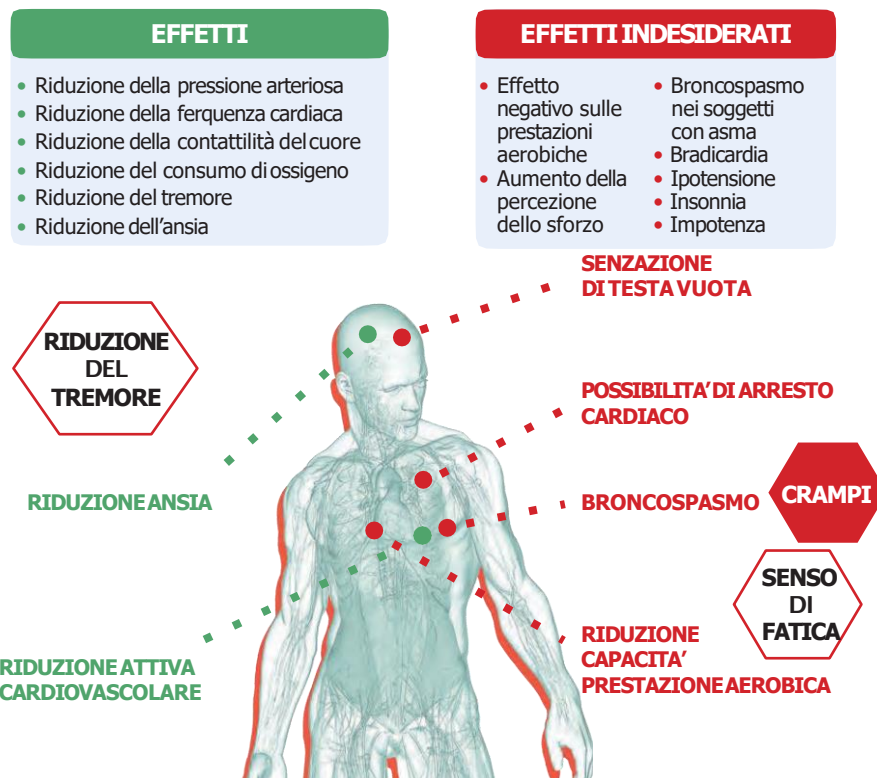
BETA-BLOCCANTI

proibiti solo in particolari sport

Sono farmaci utilizzati nel trattamento dell'ipertensione, delle cardiopatie ischemiche, di alcune aritmie e della cefalea.

Riducendo la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca non sono utilizzati dagli atleti per migliorare il loro rendimento fisico ma per ridurre i tremori soprattutto delle mani, la frequenza cardiaca in caso di tachicardia emotiva e l'ansia. Per questo vengono utilizzati solo in alcuni sport quali il tiro a segno e similari. Sono infatti proibiti nel Tiro con l'arco e Shooting, nell'Automobilismo, Biliardo, Freccette, Golf, Sci/Snowboard, Sport subacquei.

Gli effetti collaterali, ben conosciuti, sono ridotta capacità di prestazione con sensazione di debolezza, crisi di asma negli asmatici, disturbi del visus, ipoglicemia nei diabetici, nausea, vomito e diarrea, la bradicardia (eccessiva diminuzione della frequenza cardiaca) e l'insufficienza cardiaca con possibilità di arresto cardiaco ad alte dosi dato che per ottenere l'effetto dopante occorre almeno raddoppiare la massima dose terapeutica.



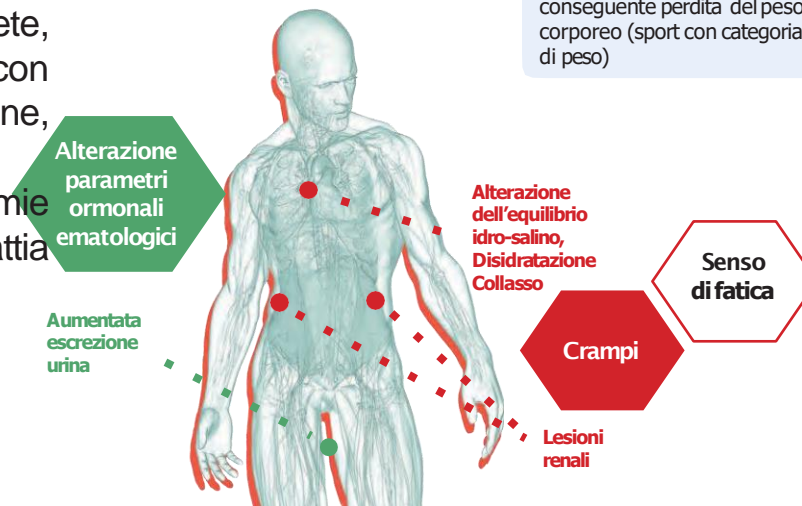
DIURETICI E AGENTI MASCHERANTI

I diuretici sono farmaci utilizzati per curare l'ipertensione, gli edemi, l'insufficienza renale e cardiaca. Sono utilizzati per abbassare, tramite la disidratazione, il peso corporeo negli sport dove vi sono categorie ad esso correlate quali il pugilato, oppure nei **body-builders** per far risaltare la brillantezza delle masse muscolari.

Più in generale si usano per mascherare l'assunzione di sostanze dopanti riducendo la loro concentrazione nelle urine e aumentando la durata del loro effetto farmacocinetico.

L'antidoping viene infatti effettuato prevalentemente, anche se non esclusivamente, con il prelievo e l'esame delle urine. Gli effetti collaterali sono la formazione di calcoli renali, ridotta tolleranza agli zuccheri con rischio di diabete, eccessiva perdita di liquidi e quindi disidratazione con crampi muscolari, senso di fatica, alterazioni idro-saline, colpo di calore con collasso cardiocircolatorio.

A carico del cuore possono causare anche gravi aritmie particolarmente pericolose qualora coesista una malattia cardiaca sottostante spesso non conosciuta.



EFFETTI

- Diminuzione dell'escrezione di altre sostanze proibite mascherandone la presenza nella urine
- Alterazione dei parametri ormonali ed ematologici
- Eliminazione di liquidi con conseguente perdita del peso corporeo (sport con categoria di peso)

EFFETTI INDESIDERATI

- Alterazione dell'equilibrio idro-salino
- Disidratazione, Collasso
- Crampi muscolari
- Senso di fatica
- Alterazione del metabolismo degli zuccheri e grassi
- Aumento dell'acido urico
- Formazione di calcoli renali, lesioni renali
- Reazioni da ipersensibilità

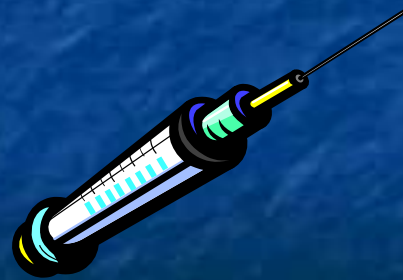


L'attività muscolare è sostenuta dall'apporto di ossigeno, elemento che gioca un ruolo fondamentale nei processi energetici. L'ossigeno è veicolato ai vari tessuti, e quindi ai muscoli, dai globuli rossi, legato ad una proteina: l'emoglobina.

E' evidente che con l'aumento del numero dei globuli rossi aumenta la quota di ossigeno a disposizione dei tessuti per la produzione di energia. Tale aumento influisce sulla prestazione.

Molti atleti utilizzano metodi particolari, non fisiologici, per aumentare numero dei globuli rossi nel sangue:

Le Trasfusioni
L'assunzione di Eritropoietina



Le trasfusioni consistono nella infusione di sangue prelevato da un donatore che può essere lo stesso atleta (trasfusione autologa) oppure un soggetto diverso (trasfusione eterologa).

Nella pratica clinica la transfusione viene utilizzata in situazioni patologiche che richiedono l'immediato ripristino di un volume di sangue adeguato per la sopravvivenza (anemie gravi, emorragie, malattie del sangue, etc.).

Le trasfusioni, come pratica dopante, sono vietate ed estremamente pericolose in quanto un aumento del volume di sangue circolante in una persona sana sottopone l'apparato cardiocircolatorio ad un grave sovraccarico con rischio di ingorgo vascolare, infarto, ischemia, ictus.

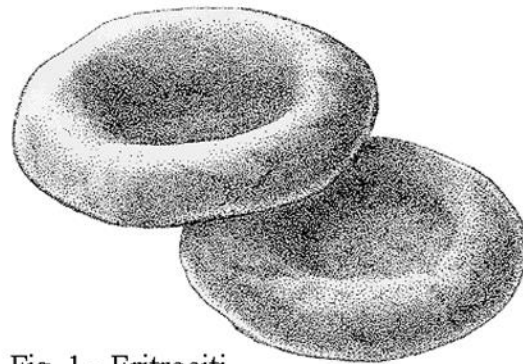


Fig. 1 - Eritrociti

ERITROPOIETINA(EPO)

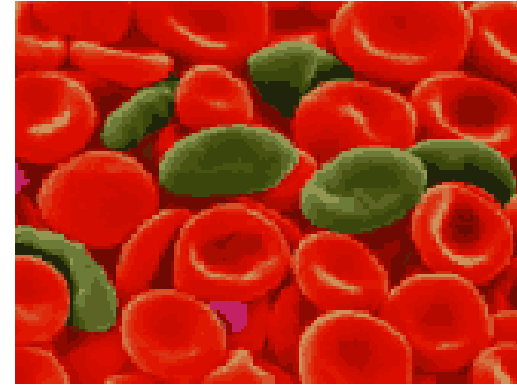
E' un ormone prodotto dai reni in risposta alla diminuzione della concentrazione di ossigeno nel sangue. Stimola la produzione dei globuli rossi nel midollo osseo

In presenza di anemia o ipossiemia la sintesi di EPO cresce rapidamente di 100-1000 volte.

Stimolato dalla permanenza ad alta quota



ERITROPOIETINA (EPO)



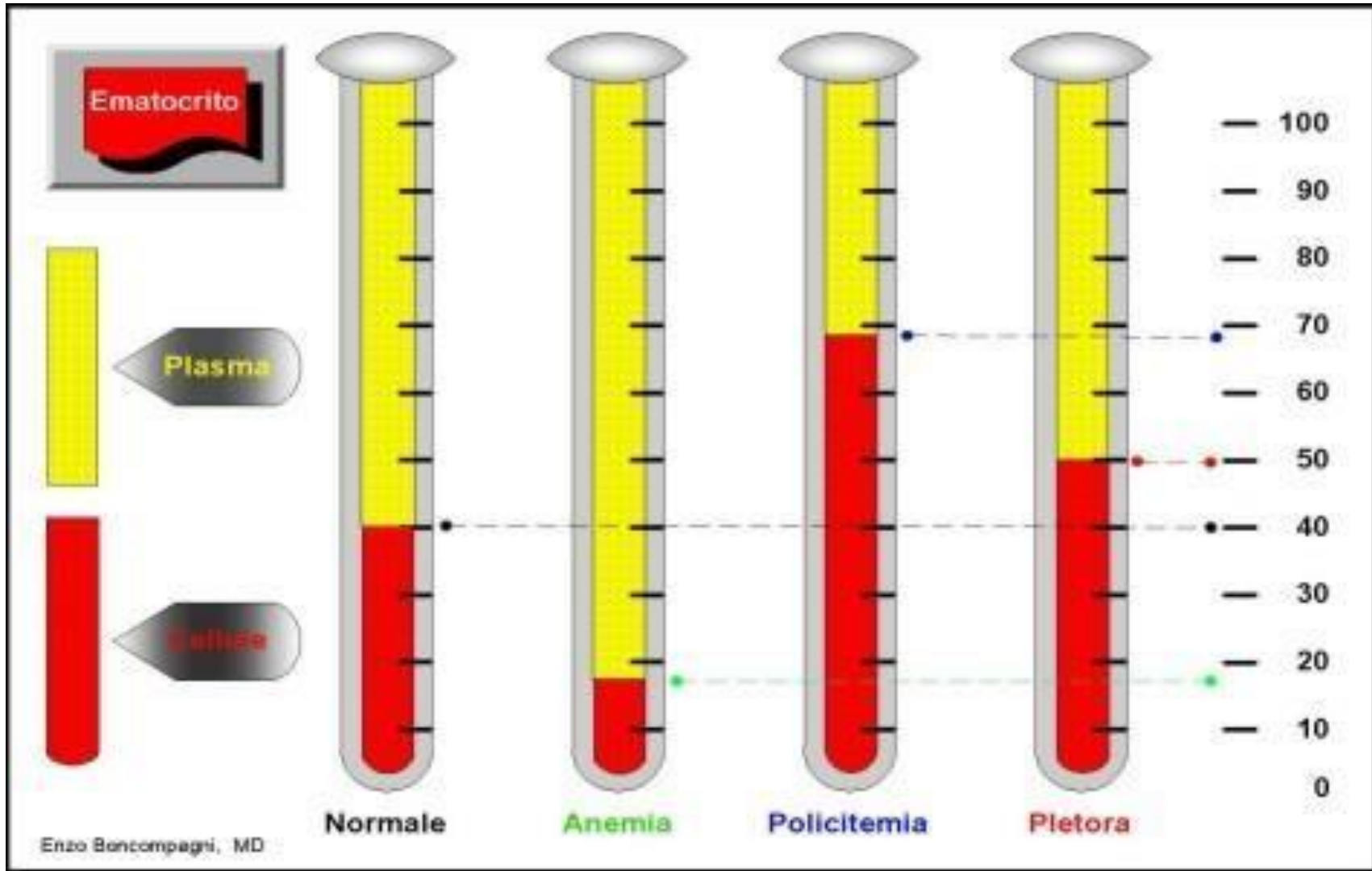
E' un ormone normalmente prodotto dal rene che serve, in condizioni di carenza, a stimolare la produzione midollare di globuli rossi. E' anche un farmaco che viene usato nelle anemie croniche gravi. Gli atleti che usano EPO per doparsi sperano, aumentando il numero dei loro globuli rossi, di incrementare il livello di ossigeno nei muscoli e quindi, in base ai principi enunciati in precedenza, ottenere maggiore forza e resistenza.

ERITROPOIETINA

L'eritropoietina però favorisce l'aumento della viscosità del sangue, lo rende denso quasi come marmellata impedendone un flusso scorrevole.

Tale condizione predispone a fenomeni potenzialmente gravissimi: ipertensione, convulsioni, angina pectoris, occlusioni vascolari e ischemia miocardica o cerebrale (ictus), infarto intestinale, emorragia retinica, shock emolitico, nefrite, ittero, reazioni allergiche, crampi muscolari. Inoltre, l'eritropoietina utilizzata da soggetti sani può provocare l'insorgenza di leucemie

Ematocrito normale e patologico



ERITROPOIETINA (EPO)

Uso terapeutico: Trattamento dell'anemia associata a:

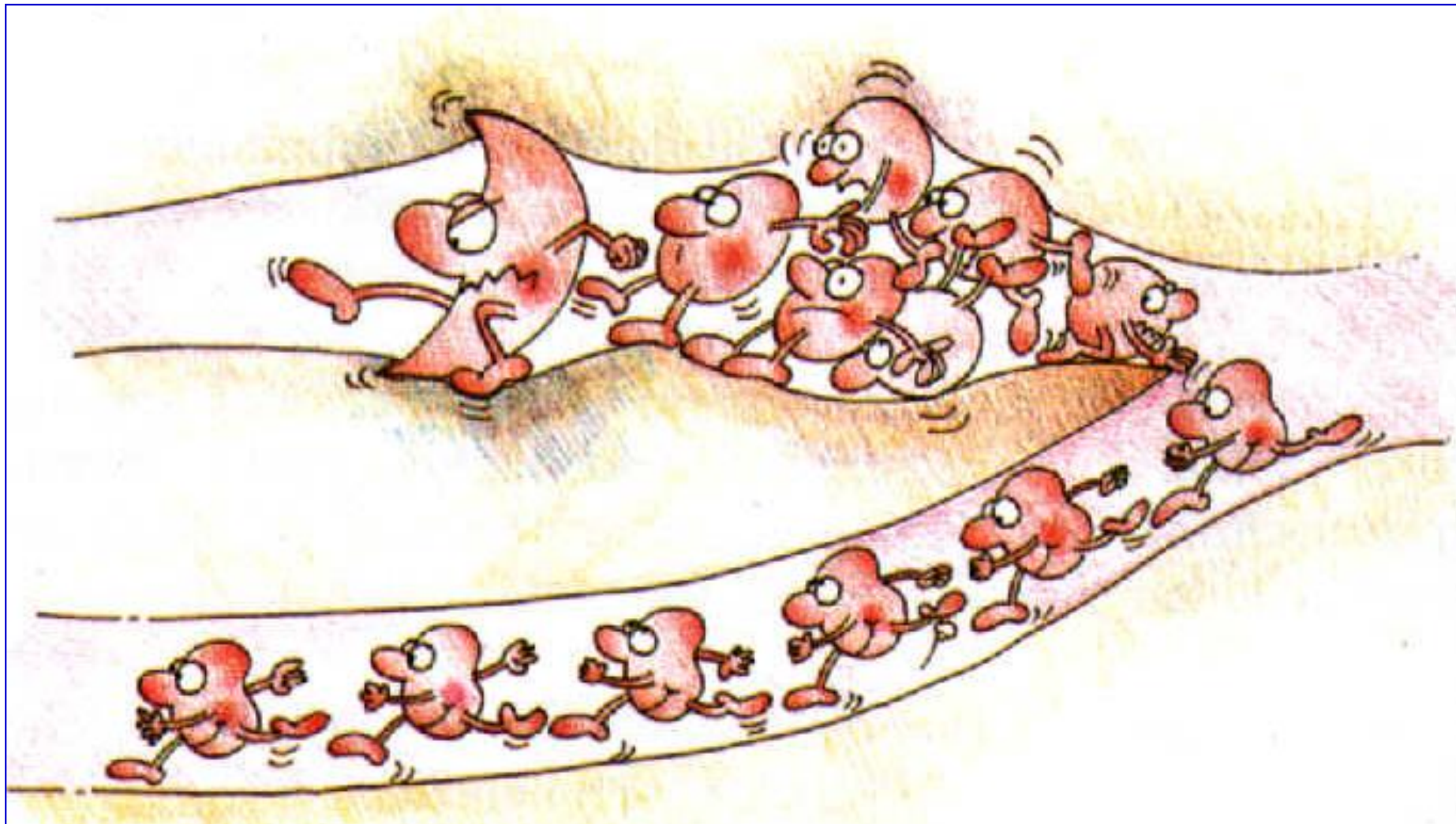
- Insufficienza renale cronica
- Interventi chirurgici
- Chemioterapia tumorale

E' somministrata per via sottocutanea ($t_{1/2}$ 12 ore) o endovenosa ($t_{1/2}$ 4-13 ore) (50-100 UI/Kg 3 volte alla settimana)

Il trattamento è interrotto quando l'ematocrito ha raggiunto il valore di 30-36%.

N.B. dopo la somministrazione l'ematocrito continua ad aumentare.

**In pratica si crea un INGORGHIAMO!!!
Ci sono troppi GLOBULI ROSSI IN
CIRCOLO !!!**



Esattamente come succede quando il traffico diventa congestionato e le auto non riescono a circolare...



Anche il cuore, così come questo camioncino sfondato che non andrà mai da nessuna parte, subisce un gravissimo sovraccarico fino a conseguenze irreparabili.0

Eritropoietine nel DOPING

1° generazione. **Eritropoietina ricombinante umana (epoetina)**

Dopo somministrazione per sottocute max efficacia in 5-24 ore (2-3 volte a settimana).

2° generazione. **Carbepoetina** max efficacia dopo 50 ore (1 volta a settimana)

3° generazione. **CERA**. Continuous eritropoietin receptor activator

L'azione del CERA dura oltre 10 giorni e permette somministrazioni mensili



Pericoli della somministrazione di EPO

Sono dovuti all' aumento della viscosità del sangue

•I più pericolosi sono ipertensione arteriosa, trombosi di vasi cerebrali, infarto del miocardio, collasso cardiocircolatorio

A partire dal 2000 sino ad oggi si è registrato un numero sospetto di morti improvvise tra giovani ciclisti semi-professionisti e professionisti che è stato messo in relazione all'abuso di EPO

2007. Stive Vermaut, 28 anni. Infarto del miocardio in allenamento
2007. Tim Pauwels, 23 anni. Arresto cardiaco durante una gara di ciclo-cross
2005. Alessio Galletti, 37 anni. Arresto cardiaco in competizione su strada.
2009. Frederiek Nolf, 21 anni. Infarto del miocardio nel sonno durante il giro del Qatar
2012. Rob Goris, 30 anni. Infarto del miocardio durante il sonno
2014. Gijis Verdick, 21 anni. Infarto del miocardio durante il Giro di Polonia
2016. Daan Myngheer, 22 anni. Infarto del miocardio in una due-giorni in Francia
2017 Eslam Nasser-Zaki, 22 anni. Infarto del miocardio (Campionato Continentale Africano)
2018 Michael Goolaerts, 23 anni. Arresto cardiaco durante la Parigi-Rubaix

Test antidoping per l'EPO

MISURAZIONE DELL' EMATOCRITO: E' un parametro della densità del sangue (si esprime come percentuale del volume delle cellule del sangue rispetto al volume totale),

Nel ciclismo misurazioni dell'ematocrito superiori al 50% nell'uomo e 47% nella donna portano alla sospensione dell'attività agonistica. In passato (anni 80) era ammesso un ematocrito fino al 55%.