

Riempimento ventricolare (500ms)

Quando $P_{IV} < P_A \rightarrow$ apertura valvole AV²

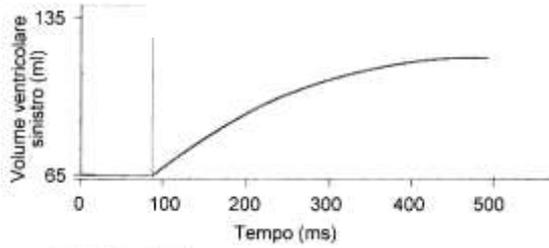
Inizio riempimento ventricolare

Si distinguono 2 fasi:

*1^a fase - riempimento rapido



Riempimento ventricolare



Fase finale della diastole ventricolare

P_{IV} \equiv pressione intraventricolare

P_A \equiv pressione atriale

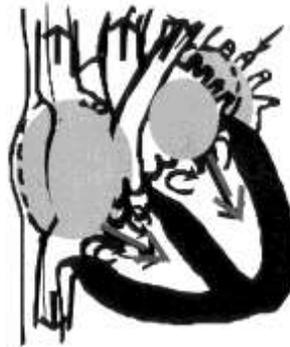
Riempimento ventricolare (500ms)

Quando $P_{IV} < P_A \rightarrow$ apertura valvole AV²

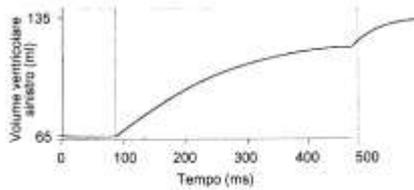
Inizio riempimento ventricolare

Si distinguono 2 fasi:

*1^a fase - riempimento rapido



Riempimento ventricolare



Fase finale della diastole ventricolare

P_{IV} \equiv pressione intraventricolare

P_A \equiv pressione atriale

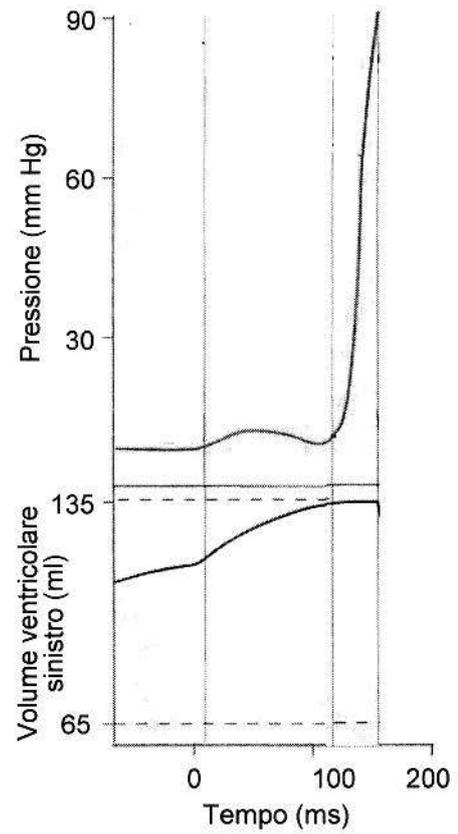
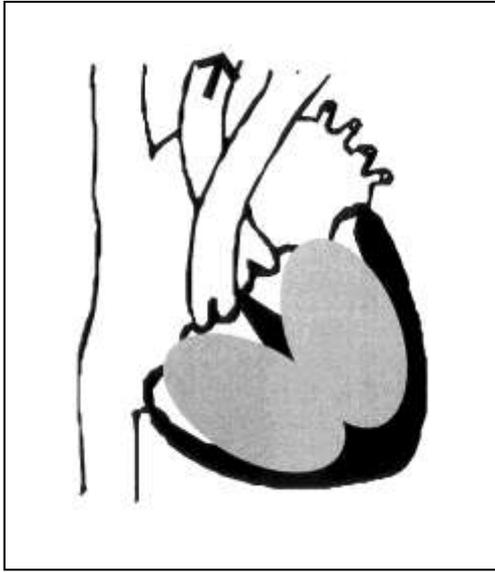
Contrazione (sistole) ventricolare (50ms) isovolumica

Attivazione dei ventricoli: 100 ms dopo gli atri →

- Contrazione dei ventricoli →
- Aumento pressione nei ventricoli (P_{IV})

Quando $P_{IV} > P_A$ → chiusura valvole AV →

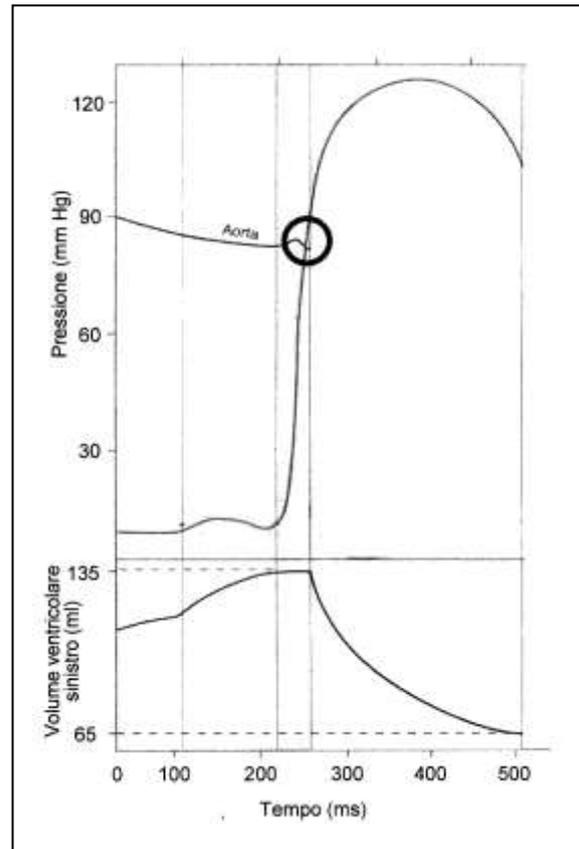
- **Contrazione ventricolare isovolumica**
- ↕
- **Contrazione isometrica delle fibre**



Svuotamento ventricolare (300ms)

Quando $P_{ventr\ sin} > P_{aorta}$ → apertura valvola aortica →

- Flusso sanguigno dal VS all'aorta
- ↕
- Fase di eiezione ventricolare



Rilassamento (diastole) isovolumico (80ms)

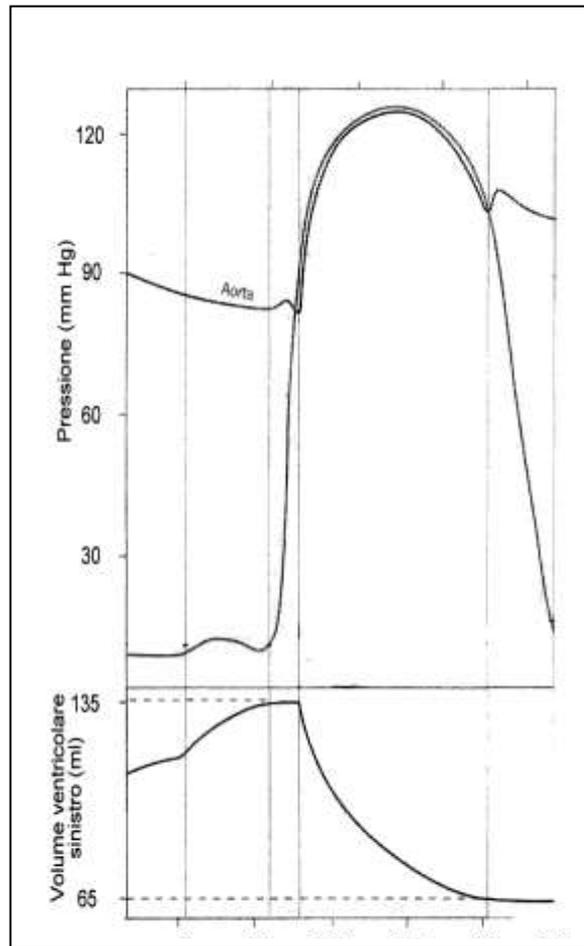
Ripolarizzazione ventricolare ↗

- Rilasciamento ventricolare
- Caduta di pressione nei ventricoli

Quando $P_{IV} < P_{aorta}$ → chiusura valvola aortica

Inizio diastole ventricolare

1ª fase: Rilasciamento isovolumico
(valvole AV e semilunari chiuse)

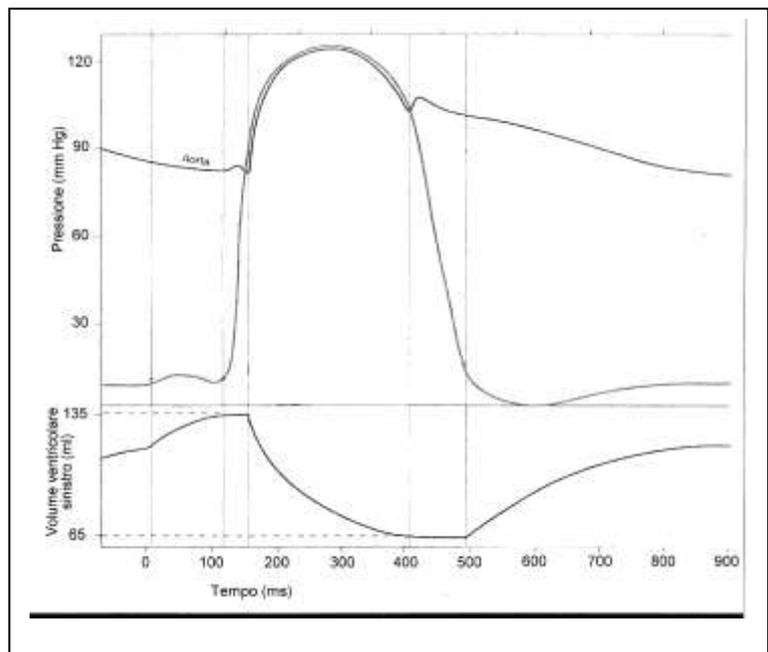


Rilassamento ventricolare
fase finale

2ª fase: quando $P_{IV} < P_A$ ↗

Apertura valvole AV ↗

**Inizio riempimento
ventricolare attraverso le
valvole AV**



I suoni del cuore

I suoni del cuore (lub-dup) sono associati alla chiusura delle valvole cardiache

- Il primo suono si ha quando la valvola AV si chiude e corrisponde all'inizio della sistole
- Il secondo suono si ha quando la valvola SL si chiude e corrisponde all'inizio della diastole ventricolare

cardioprotezione



La definizione di insufficienza cardiaca

• L'insufficienza cardiaca (HF) è una sindrome clinica complessa che può dipendere da qualunque disturbo cardiaco strutturale o funzionale che pregiudichi la capacità del ventricolo di riempirsi o di espellere sangue.

• Le principali manifestazioni dell'HF comprendono *dispnea* e *astenia* (che possono limitare la tolleranza allo sforzo fisico) e *ritenzione idrica* (che può causare congestione polmonare ed edema periferico).

con il patrocinio di
NOVARTIS
FARMACI

43

cardioprotezione



Epidemiologia – Stati Uniti

- Circa 5 milioni di persone soffrono di scompenso cardiaco
- 550mila nuove diagnosi all'anno di scompenso
- 12-15 milioni di ospedalizzazioni all'anno
- 6,5 milioni di giorni di ospedalizzazione all'anno
- 53mila morti per scompenso cardiaco come causa primaria (2001)

con il patrocinio di
NOVARTIS
FARMACI

44

cardioprotezione



Epidemiologia – Europa

- Almeno 15 milioni con HF sintomatica + altrettanti asintomatici
- Prevalenza 4% → dopo i 70 anni 10-20%
- Età media dei pazienti 75 anni (prevalentemente maschi)
- Prima causa di ricovero nei reparti di Medicina
- 10% di tutti i pazienti ospedalizzati
- 2,5% di tutta la spesa sanitaria
- Mortalità in aumento; exitus 50% in 4 anni (in 1 anno, se grave)
- 40% riospedalizzazioni in 1 anno

con il patrocinio di
NOVARTIS
FARMACI

45

cardioprotezione



Epidemiologia – Italia

- 700mila pazienti diagnosticati
- 92mila nuovi ricoveri ogni anno
- IV DRG per frequenza
- 200mila ricoveri nel 2007

con il patrocinio di
NOVARTIS
FARMACI

46

cardioprotezione



La classificazione clinica

• L'HF può essere classificata in vari sottogruppi (anterograda-retrograda, destra-sinistra, acuta-cronica, ad alta-bassa gittata, sistolica-diastolica) che, a loro volta, sottendono a quadri di presentazione clinica differenti.

• Raramente, si ritrovano nella pratica clinica quadri "puri"; è, invece, molto frequente la coesistenza di diverse caratteristiche cliniche nel medesimo paziente.

con il patrocinio di
NOVARTIS
FARMACI

47



Eziopatogenesi – Ipotesi retrograda

- L'HF si instaura quando il ventricolo non riesce a espellere il sangue in misura adeguata, favorendone l'accumulo e il conseguente aumento della pressione nell'atrio e nel sistema venoso a monte.
- L'incapacità del muscolo cardiaco di accorciarsi contro un carico altera la relazione tra pressione ventricolare telesistolica e volume così da causare un aumento del volume telesistolico.
- Parallelamente, aumenta la trasudazione di liquido dal letto capillare nello spazio interstiziale (potenziale o sistemico).



Eziopatogenesi – Ipotesi anterograda

- L'ipotesi dello scompenso *anterogrado* correla le manifestazioni cliniche dell'HF con l'apporto inadeguato di sangue nel sistema arterioso a valle della disfunzione.
- Le principali manifestazioni cliniche dell'insufficienza cardiaca sarebbero in questo caso dovute alla riduzione della portata cardiaca e alla conseguente ridotta perfusione degli organi vitali.



Insufficienza cardiaca – Destra/sinistra

- Nella teoria dell'HF retrograda è implicita l'idea che il liquido si accumuli a monte della camera cardiaca inizialmente colpita (ventricolo).
- Nei pazienti con infarto del ventricolo sinistro, ipertensione o valvulopatia mitralica, in una prima fase, predominano i sintomi secondari alla congestione polmonare.
- Con il tempo, però, l'accumulo di liquido diventa generalizzato, compaiono edemi declivi, epatomegalia, ascite e versamento pleurico.



Insufficienza cardiaca – Acuta/cronica

- Le manifestazioni cliniche dell'HF dipendono in maniera importante dalla velocità con cui si sviluppa la sindrome.
- Un fattore discriminante, in particolare, è che sia trascorso o meno un tempo sufficiente per permettere ai meccanismi compensatori di diventare operativi e al liquido di accumularsi negli spazi interstiziali.



Insufficienza cardiaca – Bassa/alta gittata

- Una bassa portata cardiaca a riposo è tipica dell'HF conseguente a patologie cardiovascolari di varia natura (congenite, valvolari, reumatiche, ipertensive, coronariche e miocardiopatiche).
- L'HF, tuttavia, può essere indotta anche da condizioni associate ad alta gittata cardiaca come tireotossicosi, fistole arterovenose, morbo di Paget delle ossa e anemia.



Insufficienza cardiaca – Sistolica/diastolica

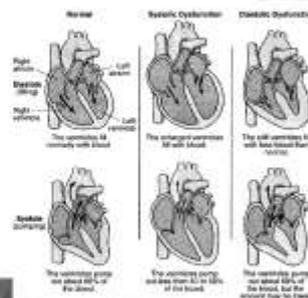
- L'HF può essere provocata da un'alterazione della funzione sistolica che determina un difetto nell'espulsione del sangue, oppure da un'alterazione della funzione diastolica che si traduce in un difetto di riempimento ventricolare (HF con frazione di eiezione conservata).
- La prima può instaurarsi in pazienti con esteso infarto miocardico acuto o embolia polmonare.
- La seconda interessa, in genere, soggetti con miocardiopatia restrittiva o ipertrofica.



Differenza tra insufficienza cardiaca sistolica e diastolica

Nella disfunzione sistolica vi è compromissione della frazione di eiezione, mentre in quella diastolica essa è conservata a fronte di una diminuzione della capacità di riempimento del ventricolo.

Vedi immagine nella slide successiva.



Eziologia

• **Cause sottostanti** – Anomalie strutturali, congenite o acquisite, che interessano i vasi periferici e coronarici, il pericardio, il miocardio o le valvole cardiache e che determinano incremento del carico emodinamico, aumentato stress miocardico o insufficienza coronarica.

• **Cause scatenanti** – Fenomeni specifici o eventi che precipitano il peggioramento dell'HF nel 50-90% degli episodi di HF clinica.



Cause scatenanti l'insufficienza cardiaca

- Inappropriata riduzione della terapia
- Aritmie (tachiaritmie, bradicardia marcata)
- Ischemia o infarto del miocardio
- Infezione sistemica, infezione e infiammazione cardiaca
- Embolia polmonare
- Stress fisico, emotivo e ambientale
- Insorgenza di una malattia non correlata
- Somministrazione di farmaci depressori cardiaci o a ritenzione salina
- Tossine cardiache (alcolici, cocaina ecc.)
- Condizioni di alta gittata (gravidenza, anemia)



Fisiopatologia – Concetti base

- Portata cardiaca = frequenza cardiaca x gittata sistolica
- Gittata sistolica dipende da: pre-carico, contrattilità e post-carico

Durante lo scompenso cardiaco si assiste a una diminuzione della gittata cardiaca che provoca un minore afflusso di sangue verso organi e tessuti periferici e un incremento della pressione nel ventricolo e nell'atrio sinistri



Fisiopatologia – Remodeling ventricolare

- Stimoli diversi possono provocare aumento del volume cardiaco.
- Attività fisica, gravidanza e crescita dopo la nascita promuovono un ingrossamento fisiologico del cuore.
- Stimolazioni neuroumorali, ipertensione e lesioni miocardiche possono causare un accrescimento ipertrofico patologico.
- L'ipertrofia patologica o da stress può incrementare il rischio di scompenso cardiaco e aritmie maligne.



Remodeling – Concentrico ed eccentrico

- L'ipertrofia *concentrica* è dovuta a sovraccarico di pressione ed è caratterizzata da addizione parallela di sarcomeri e crescita laterale dei singoli cardiomiociti.
- L'ipertrofia *eccentrica* da sovraccarico di volume o progressivo infarto è caratterizzata da addizione di sarcomeri in serie e crescita longitudinale della cellula.
- A livello molecolare, questi cambiamenti del fenotipo cellulare sono accompagnati da re-induzione del programma genico fetale.



Sintomi di scompenso cardiaco

Ridotta tolleranza allo sforzo

- Dispnea da sforzo, ortopnea, dispnea parossistica notturna, edema polmonare acuto
- Intolleranza allo sforzo (esercizio fisico)
- Astenia e fatica

Ritenzione di fluidi



Segni di scompenso cardiaco

- *Pressione arteriosa*: elevata nelle fasi acute (soprattutto la diastolica); ridotta in caso di gittata sistolica molto compromessa
- *Peso aumentante*
- *Pressione venosa centrale elevata* (turgore delle giugulari)*
- *Cute*: pallida, fredda e umida di sudore; estremità cianotiche
- *Edema* (particolarmente indicativo se compare dopo la dispnea)
- *Frequenza cardiaca elevata* con ritmo "di galoppo"
- *Epatomegalia* e *ascite* conseguenti a congestione delle vene epatiche



Esami diagnostici – Laboratorio

- Elettroliti sierici (molto spesso alterati per l'uso di terapia diuretica)
- Emocromo (anemia spesso associata a insufficienza renale)
- Creatinemia e azotemia (frequente insufficienza renale pre-renale)
- Enzimi epatici (transaminasi, marker di colestasi; ipoalbuminemia)
- Glicemia
- Esame urine (valutazione eventuale proteinuria)
- Ormoni tiroidei (possibile causa scatenante di scompenso cardiaco)
- Enzimi cardiaci (esclusione di IMA nelle riacutizzazioni)
- PCR e peptidi natriuretici



Esami diagnostici – Indagini strumentali

- *Ecocardiogramma* (valutazione morfofunzionale del ventricolo sinistro e delle valvole cardiache, stato del pericardio e del ventricolo destro)
- *ECG* (se normale, lo scompenso è improbabile)
- *Rx torace* (identificazione cardiomegalia e congestione polmonare)
- *Test del cammino per 6 minuti* (nel paziente cronico)
- *Test da sforzo cardiopolmonare* (se normale, esclude lo scompenso)
- *Spirometria* (per escludere possibili cause respiratorie di dispnea)
- *Cateterismo cardiaco* (angiografia in caso di: peggioramento acuto e forme gravi di scompenso, angina o ischemia miocardica non responsive ai farmaci)

Ecocardiografia

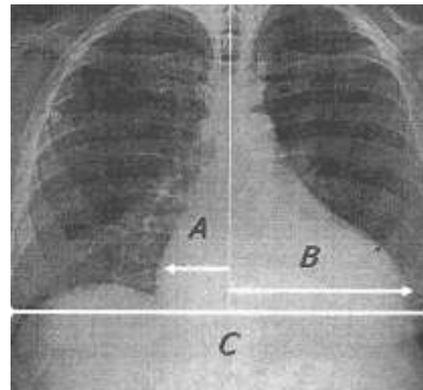
- Valutazione della diametria delle camere cardiache, analisi della cinetica segmentaria e della funzione globale (FE).
- Valutazione della morfologia e cinetica delle valvole cardiache.
- Rilievo di versamento pericardico.
- Analisi Doppler dei flussi (Color Doppler, Doppler pulsato e Doppler continuo)

La Radiografia del Torace

- La cardiomegalia (rapporto cardiotoracico > di 0.5) implica una cardiopatia significativa ma non identifica la causa dello scompenso.
- Una significativa disfunzione ventricolare sinistra si può manifestare in assenza di cardiomegalia.
- La radiografia del torace può comunque mostrare congestione o edema polmonare ed importanti alterazioni dell'apparato respiratorio utili per una diagnosi differenziale.



$$\text{Rapporto cardio-toracico} = A+B/C$$



Eziologia dello scompenso cardiaco

Eziologia	Teerlink et al 31 studi 1989-90	Framingham heart study*		Hillington study
		M	F	
Ischemica	50	59	48	36
Non Ischemica	50	41	52	64
✓ Ipertensione	4	70	78	14
✓ Idiopatica	18	0	0	0
✓ Valvolare	4	22	31	7
✓ Altre	10	7	7	10
✓ Sconosciuta	13	0	0	34

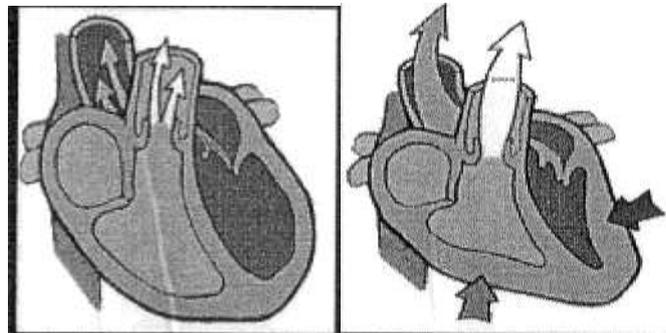
* Il totale è superiore al 100% perchè l'ipertensione e la CAD non sono mutualmente esclusive.



Definizione di scompenso cardiaco

ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary

Sindrome clinica complessa che può risultare da qualsiasi disordine cardiaco strutturale o funzionale che compromette la capacità del ventricolo di espellere sangue (disfunzione sistolica) o di riempirsi (disfunzione diastolica).



DISFUNZIONE SISTOLICA DIASTOLICA

Tipi di disfunzione ventricolare sinistra

Prevalentemente *diastolica*

Prevalentemente *sistolica*

Normale diametria del ventricolo sinistro

FE normale o lievemente ridotta

Alterato riempimento

Dilatazione del ventricolo sinistro

Ipocinesia parietale

Conservato riempimento

FORME ASSOCIATE

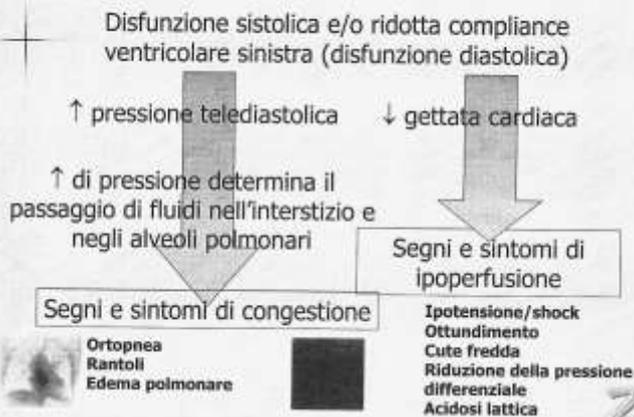
Lo scompenso cardiaco diastolico

Circa il 50% dei pazienti con sicura diagnosi clinica di scompenso cardiaco (SC) hanno una frazione di eiezione normale o lievemente ridotta (>45%).

Mayo Clin Proc. 2001;76:1047-1052



Fisiopatologia delle manifestazioni cliniche nello scompenso cardiaco acuto



Criteri della Società Europea di Cardiologia per la diagnosi di scompenso cardiaco

Per una corretta diagnosi di scompenso devono essere presenti:

- 1 Sintomi e segni di scompenso.
- 2 Evidenza oggettiva di disfunzione ventricolare sinistra.
- 5 Risposta appropriata al trattamento, nei casi dubbi.
- 6 L'Ecocardiografia è lo strumento più pratico e disponibile per dimostrare la disfunzione cardiaca.

Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure,
European Society of Cardiology: *European Heart Journal* (2001) 22, 1527-1560



Criteri di Framingham per la diagnosi di scompenso cardiaco

Criteri maggiori

- Dispnea parossistica notturna
- Ortopnea
- Turgore giugulare
- Rantoli
- Cardiomegalia
- Edema polmonare acuto
- T3
- ↑ pressione venosa >16 cmH2O
- Tempo di circolo ≥25 sec

Criteri minori

- Edemi periferici
- Tosse notturna
- Dispnea
- Epatomegalia
- Versamento pleurico
- Capacità vitale <50%
- FC >120 bpm
- Riduzione ponderale >5kg con diuretici

Diagnosi di scompenso cardiaco

2 criteri maggiori

1 criterio maggiore + 2 minori

Mc Kee, NEJM 1971

Anamnesi

- Anamnesi positiva per scompenso cardiaco
- Storia di CAD, PAD, valvulopatie
- Ipertensione
- Diabete
- Irradiazioni del torace
- Cardiotossici
- Droghe d'abuso e alcool

I segni di scompenso cardiaco

- Edemi declivi
- Turgore giugulare
- Reflusso epato-giugulare
- Epatomegalia
- Ascite
- Tachicardia
- Terzo tono
- Lateralizzazione dell'itto
- Rantoli
- Soffi cardiaci

I sintomi di scompenso cardiaco

- Dispnea parossistica
- Dispnea da sforzo
- Ortopnea
- Tosse
- Ridotta tolleranza all'esercizio
- Astenia generalizzata
- Confusione inspiegata (particolarmente negli anziani)
- Sintomi addominali da distensione epatica o ascite (es.: nausea, dolore nel quadrante superiore dx)

Diagnosi differenziale

- Stati dispnoici
 - Asma bronchiale
 - Riacutizzazioni di BPCO
 - Versamento pleurico
 - Polmonite
 - Pneumotorace
 - Embolia polmonare
 - Obesità
 - Malattie neuromuscolari
 - Intossicazioni
- Sindromi edemigene
 - TVP
 - Edemi da stasi/farmaci
 - Ipoproteinemia
 - Cirrosi/insufficienza epatica
 - Insufficienza renale
 - S. nefrosica
 - Linfedema

Tintinalli J. Textbook of Emergency Medicine 2003



Fattori precipitanti o aggravanti lo scompenso cardiaco

- | | |
|---------------------------------|----------------------|
| Mancata compliance alla terapia | Pneumotorace |
| Angina/IMA | Embolia polmonare |
| Valvulopatie | Anemia |
| Aritmie | Tireotossicosi |
| Polmonite | Insufficienza renale |
| Sepsi | Farmaci |

Tintinalli J. Textbook of Emergency Medicine 2003



Scompenso cardiaco acuto

Obiettivi

- Aumentare la pO2
- Ridurre la congestione
- Promuovere la Diuresi
- Migliorare la perfusione
- Ridurre la dispnea

Provvedimenti

- O2, NiPPV, IOT
- Diuretici
- Nitrati
- Dopamina
- Inotropi
- Riperfusione
- Contropulsazione aortica

Farmaci indicazioni e controindicazioni

	Indicazioni	Controindicazioni
Nitrati	EPA con ipertensione	Ipotensione/shock Stenosi aortica CM ipertrofica IMA ventricolo dx
Morfina	EPA con ipertensione	Ins. respiratoria ipercapnica
Dobutamina	EPA normo-ipoteso/ Ipoperfuso	Shock

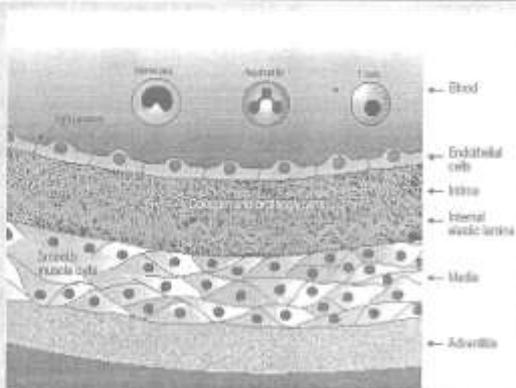


Aterosclerosi

L' **aterosclerosi** è una patologia delle arterie, principale causa di malattie cardiovascolari nei paesi più industrializzati.

E' caratterizzata dall'accumulo di *lipidi ed elementi fibrosi* nella parete dei vasi arteriosi (**ateroma**).

Figure 1 Structure of a normal large artery. A large artery consists of three major histologic layers. The intima, the innermost layer, is covered by a monolayer of endothelial cells on the luminal side and a thick fibrotic layer, the internal elastic lamina, on the peripheral side. The normal artery is a very thin layer of tissue. The middle layer is the media, primarily composed of elastic fibers. The media, the middle layer, consists of SMCs. The adventitia, the outer layer, consists of connective tissue with the sparse fibroblasts and SMCs.

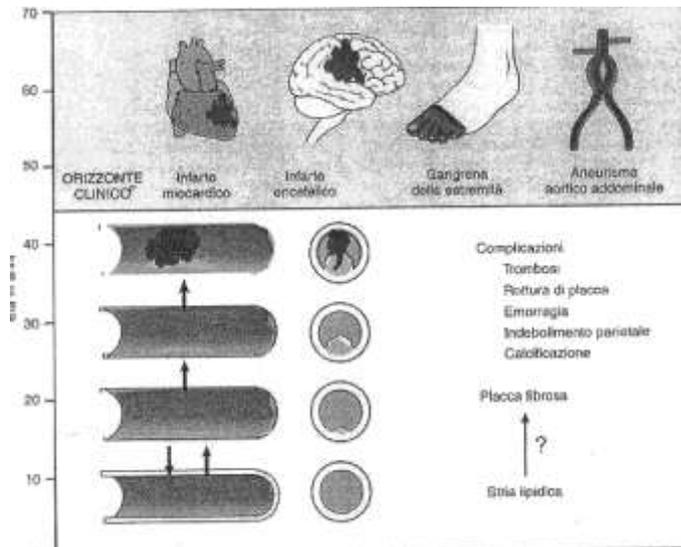


Evoluzione dell'ateroma

- compaiono precocemente (15-20 anni)
- Monociti/macrofagi passano attraverso l'endotelio nell'intima e fagocitano colesterolo e i suoi ester.
- Fibrocellule muscolari della tonaca sottostante proliferano e contribuiscono all'ispessimento della parete con la deposizione di fibrina e matrice connettivale.
- struttura rilevata nel lume del vaso costituita da
 - Fibrocellule muscolari in proliferazione
 - Macrofagi ripieni di grasso fagocitato
 - Linfociti
- caratterizzato dalla comparsa di un core necrotico con detriti cellulari e depositi di calcio.
- Formazione di trombi - per perdita del rivestimento endoteliale e attivazione di fenomeni coagulativi
- Emorragie - per rottura dei vasi neoformati
- Ulcerazione - per il ridotto apporto di O₂ e di nutrienti.

LOCALIZZAZIONE DELLE LESIONI ATEROSCLEROTICHE

Le lesioni aterosclerotiche interessano principalmente le arterie di maggior calibro e si localizzano preferenzialmente nei punti di biforcazione dove, turbolenze del flusso creano condizioni favorevoli allo sviluppo della placca.



LIPIDI E ATEROSCLEROSI

Fattori di rischio

- **Fattori genetici** – è una malattia multifattoriale, esistono forme a modalità di trasmissione mendeliana.
 - Ipercolesterolemia familiare (dominante) in cui mutazioni nel gene per il recettore delle LDL determinano elevati livelli plasmatici di LDL/VLDL.
- **Età** – è tipicamente una patologia dell'età avanzata.
- **Sesso** – prevalenza del sesso maschile che si riduce con la menopausa femminile.
 - L'estrogeno ha proprietà anti-aterogeneiche modificando i livelli di lipoproteine plasmatiche.
- **Dieta** – ipercalorica e ricca in grassi.
- **Attività fisica**
- **Fumo di sigaretta**
- **Iperlipidemia** – i livelli di lipidi associati a proteine (lipoproteine) circolanti rappresentano uno dei principali fattori predisponenti.
- **Iperensione** – l'aumento della pressione arteriosa favorisce alterazioni del flusso, tra le cause che innescano lo sviluppo della placca aterosclerotica.
- **Diabete mellito** – nella fase di scompenso metabolico è un importante fattore di rischio.

Tabella 38.1 - Principali caratteristiche molecolari delle classi di lipoproteine plasmatiche dell'uomo.

Classe	Lipidi prevalenti	Apoproteine prevalenti	Contenuto proteico medio (%)	Densità media (g/ml)	Peso molecolare (kDa)	Diametro medio (nm)	Mobilità elettroforetica
Chilomicroni	Trigliceridi esogeni	A1, AII, B48, CI, CII, E	2	900-950	10 ⁶ -10 ⁸	100-1000	Non migrano
"Remnants"	Trigliceridi esogeni	B48, E	5	950-960	10 ⁵ -10 ⁷	100-500	Non migrano
VLDL	Trigliceridi endogeni + colesterolo esterificato	B100, CII, E	10	960-1006	5000-20000	30-80	Non migrano
IDL	Trigliceridi endogeni + colesterolo esterificato	B100, CII, E	15	1006-1019	2000-4000	25-35	Pre-beta
LDL	Colesterolo esterificato	B100	20	1019-1063	1500-2000	15-30	Beta
HDL	Colesterolo esterificato, fosfolipidi	A1, AII, CII, E	50	1063-1210	200-400	5-10	Alfa

FISIOPATOGENESI DELLA LESIONE ATEROSCLEROTICA

