

## ANTIANGINOSI E VASODILATATORI

Flusso sanguigno nel miocardio (0.5% peso corporeo) = 5% gittata cardiaca (elevata estrazione di  $O_2$ )

Relazione tra richiesta  $O_2$  e apporto (offerta)  $O_2$ :

- Aumento bisogno  $O_2$   ipossia miocardica transitoria   
alterazioni biochimiche locali (pH,  $pCO_2$ , liberazione di metaboliti)  vasodilatazione  aumento apporto  $O_2$    
fine ipossia

Aumento di: Vventricolare, Pventricolare, Frequenza cardiaca, Stato contrattile del miocardio = aumento lavoro cardiaco = aumentata richiesta di  $O_2$ )

Ischemia = apporto di  $O_2$  insufficiente per le richieste metaboliche del tessuto

Intervento farmacologico:

- a) Diminuire lo squilibrio **aumentando l'offerta** di  $O_2$
- b) Diminuire lo squilibrio **diminuendo la richiesta** di  $O_2$

**OBIETTIVI DELLA TERAPIA:**

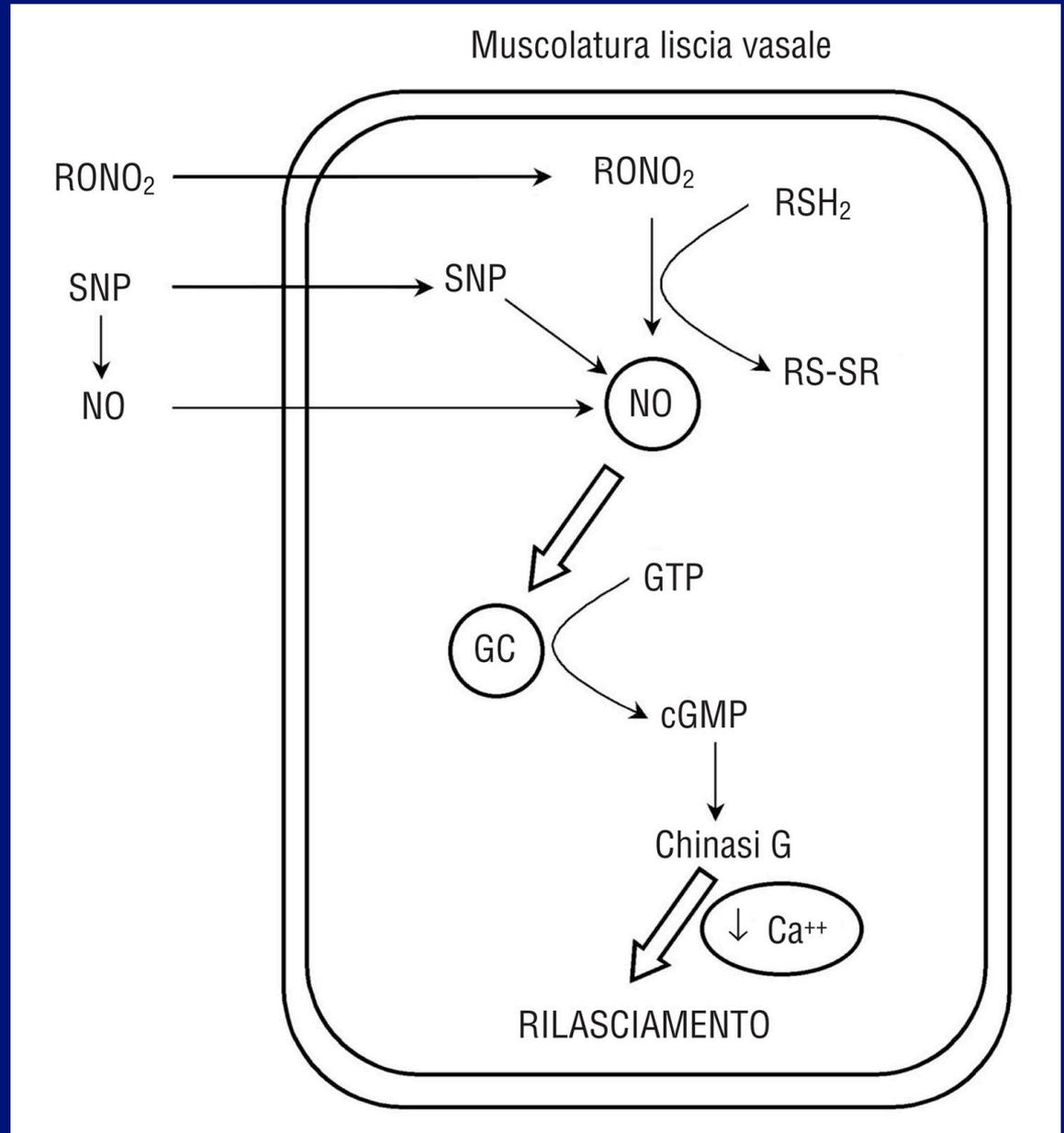
- bloccare sul nascere la crisi di angina o interromperla se già in atto
- la profilassi di ulteriori attacchi di angina pectoris
- Antianginosi con azione prevalente sui vasi di capacitanza: **nitrati organici**
- Antianginosi con azione prevalente sui vasi di resistenza: **bloccanti dei canali del calcio**
- **Beta-bloccanti** (riducono l'attività del cuore)

## Farmaci antianginosi: nitriti e nitrati organici

- Vasodilatazione venosa ed arteriosa
- Enzimi di conversione più attivi nelle vene
- Diminuiscono il carico volêmico
- Promuovono la coronarodilatazione
- Riducono pre- e post-carico
- Riducono il consumo di ossigeno
- Diminuiscono il cGMP piastrinico

## Meccanismo di azione

Il sodio nitroprussiato (SNP), a differenza dei nitroderivati organici ( $\text{RONO}_2$ ), non richiede attivazione da donatori di gruppi  $\text{SH}(\text{RSH}_2)$  per liberare  $\text{NO}$ .



## ANTIANGINOSI E VASODILATATORI

La **nitroglicerina sublinguale** è uno dei farmaci più efficaci nell'alleviare i sintomi dell'angina, ma il suo effetto dura solo 20-30 minuti; la compressa da 300 µg è spesso indicata quando la nitroglicerina è somministrata per la prima volta. L'aerosol spray costituisce un metodo alternativo per alleviare rapidamente i sintomi nei pazienti che hanno difficoltà ad assumere la preparazione sublinguale. La durata d'azione può essere prolungata con preparazioni a rilascio controllato e transdermico.

L'**isosorbide isosorbide dinitrato** è attiva nella forma sublinguale ed è una preparazione più stabile per chi ha necessità di assumere nitrati solo saltuariamente. E' anche efficace per bocca come profilassi; sebbene il suo effetto si manifesti più lentamente, può persistere per alcune ore. Le preparazioni a rilascio controllato hanno una durata d'azione fino a 12 ore. L'attività dell'isosorbide dinitrato può dipendere dalla produzione di metaboliti attivi, il più importante dei quali è l'isosorbide mononitrato. Anche l'**isosorbide mononitrato** è autorizzata per la profilassi dell'angina; sono disponibili preparazioni a rilascio controllato (per una sola somministrazione al giorno). La nitroglicerina o l'isosorbide dinitrato possono essere provate anche per iniezione endovenosa, quando la forma sublinguale è inefficace, nei pazienti in cui il dolore toracico è dovuto a infarto miocardico o a ischemia grave. Le iniezioni endovenose sono utili anche nel trattamento dell'insufficienza ventricolare sinistra acuta.

## ANTIANGINOSI E VASODILATATORI

Il **Nitroprussiato di Sodio** ha effetti solo a livello vascolare e l'azione è svolta dall'ossido di azoto NO, potente vasodilatatore che si libera per degradazione della molecola di partenza: questo agisce attivando la guanilato ciclasasi solubile che a sua volta induce vasodilatazione.



- Dilata sia le arteriole di resistenza che le vene, ottenendo sia la diminuzione della resistenza venosa periferica, che della pressione venosa di riempimento (  ipotensione ortostatica).
- Stabilizza la gittata (aumenta per diminuzione della pressione sistemica, ma diminuisce per diminuzione della resistenza venosa secondaria alla dilatazione venosa).
- Lieve diminuzione del consumo di ossigeno
- E' molto instabile (preparazione al momento e protezione dalla luce) producendo cianuro per idrolisi. L'emivita è di pochi minuti (latenza di circa 30 secondi, effetto massimo di 2 minuti).
- Accumulo di ioni CN (debolezza, nausea, anoressia, disorientamento e sintomi psicotici, inibizione della funzione tiroidea): il fattore limitante del metabolismo degli ioni cianuro è la scarsità di solfato che serve a metabolizzarlo a Tiocianato (necessità di dare anche solfato di sodio).

# NITRATI e NITRITI ORGANICI

## Tolleranza

- Incapacità della muscolatura vasale di formare NO
- Aumento volemia
- Aumento livelli di catecolamine
- Riduzione dei gruppi sulfidrilici
- Formazione di superossidi endoteliali

## Effetti collaterali

Cefalea, ipotensione posturale, tachicardia riflessa, vertigini, sincope, rash cutaneo,

## Usi terapeutici

Angina, Angina instabile, di Prinzmetal, insufficienza congestizia, infarto del miocardio

## ANTIANGINOSI E VASODILATATORI

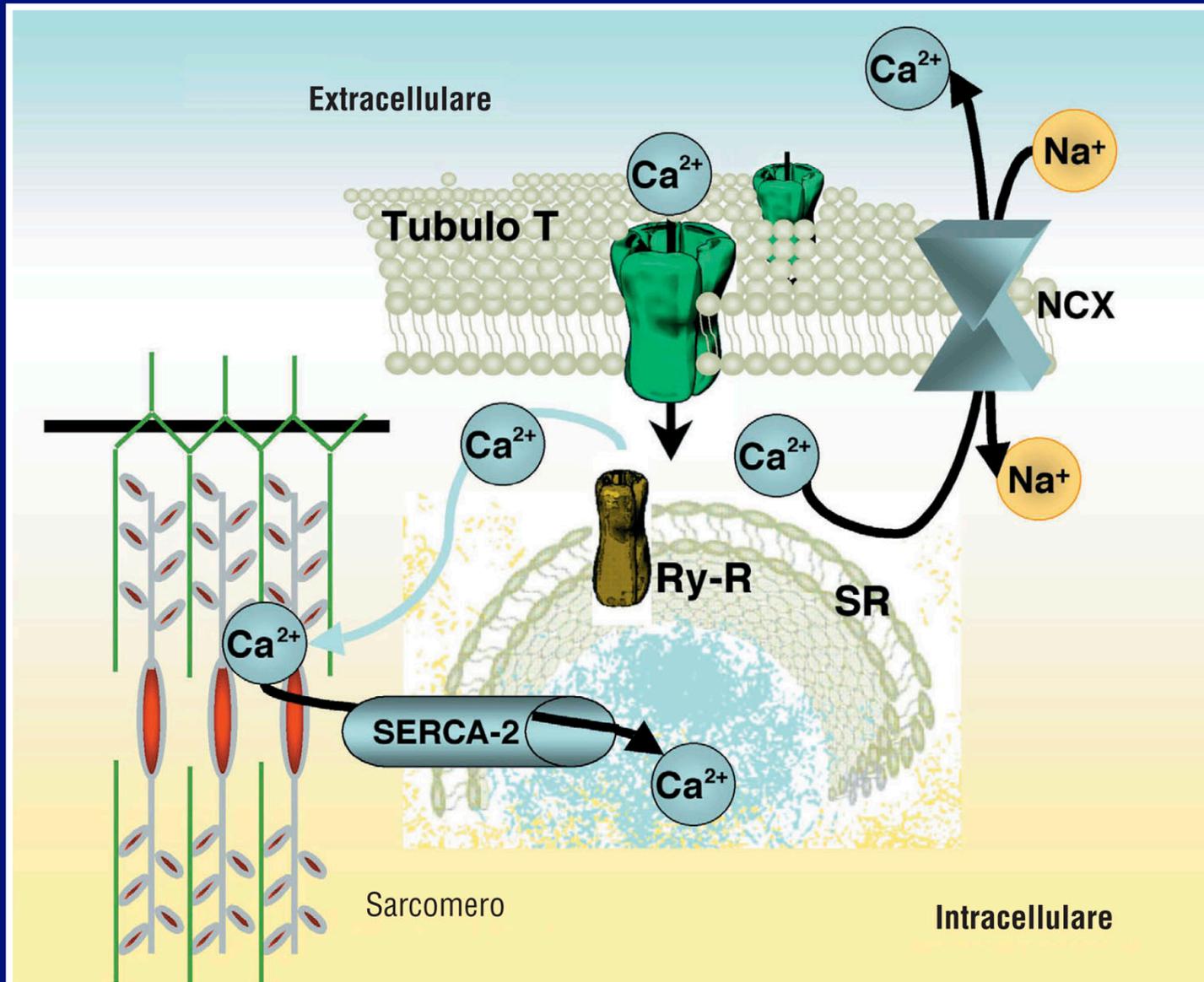
I bloccanti del canale del calcio o **calcioantagonisti** hanno come bersaglio il canale del calcio tipo L (voltage-dipendente) e precisamente la subunità  $\alpha$ -1c, che rappresenta la porzione che forma il poro attraverso cui gli ioni  $\text{Ca}^{++}$  entrano dall'esterno all'interno della cellula durante il potenziale d'azione.

I canali del calcio tipo L sono funzionalmente espressi in molti tessuti e tipi cellulari, in particolare nelle cellule muscolari cardiache e tipi cellulari.

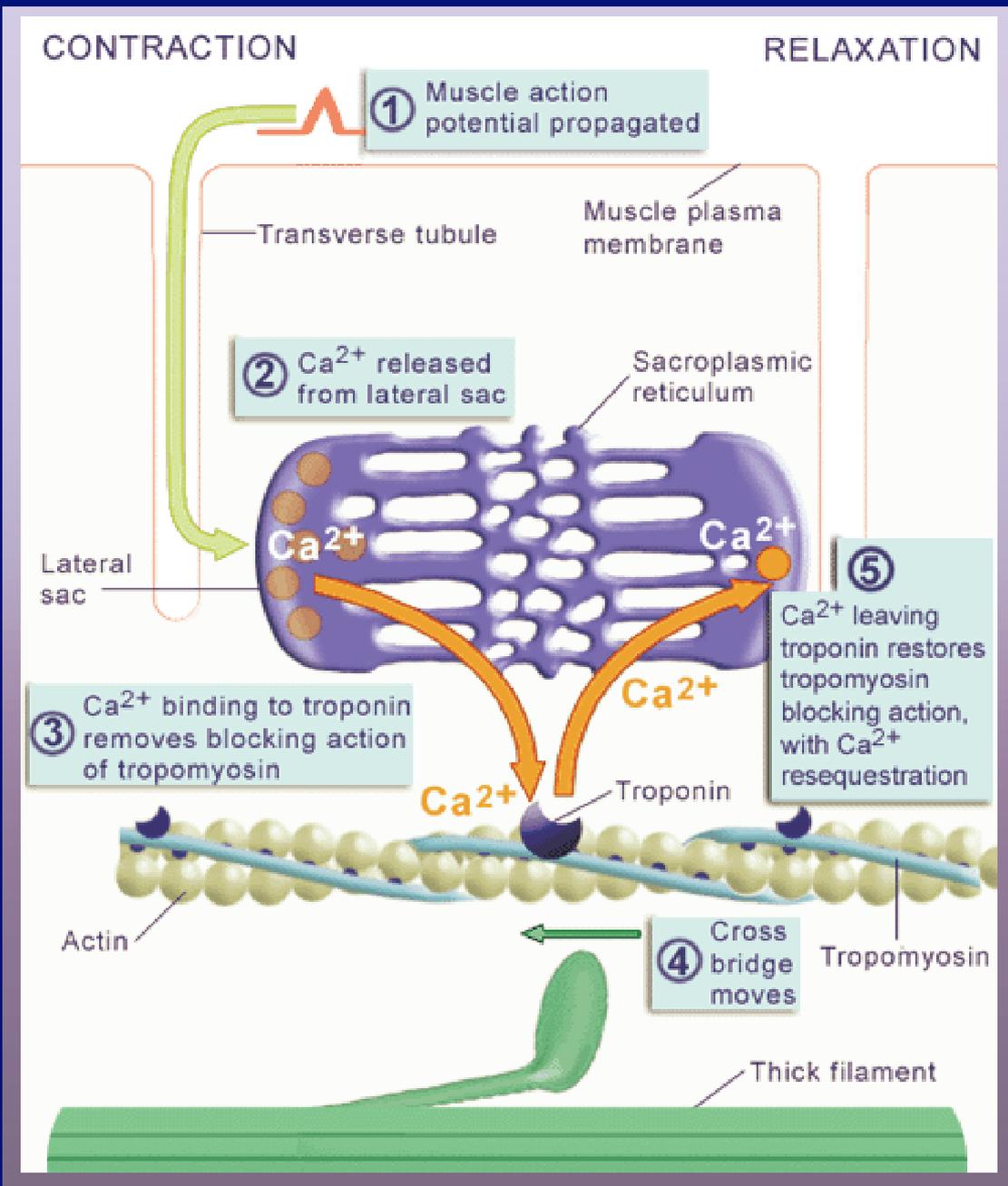
Il blocco del canale ha come conseguenza un ridotto ingresso di calcio nella cellula e quindi minor rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmico e ridotta attivazione del complesso acto-miosinico, quindi si hanno rilasciamento della muscolatura liscia vasale ed effetto inotropo negativo a livello cardiaco.

# ANTIANGINOSI E VASODILATATORI

## Meccanismi di controllo della concentrazione dello ione calcio nel citoplasma.



# ANTIANGINOSI E VASODILATATORI

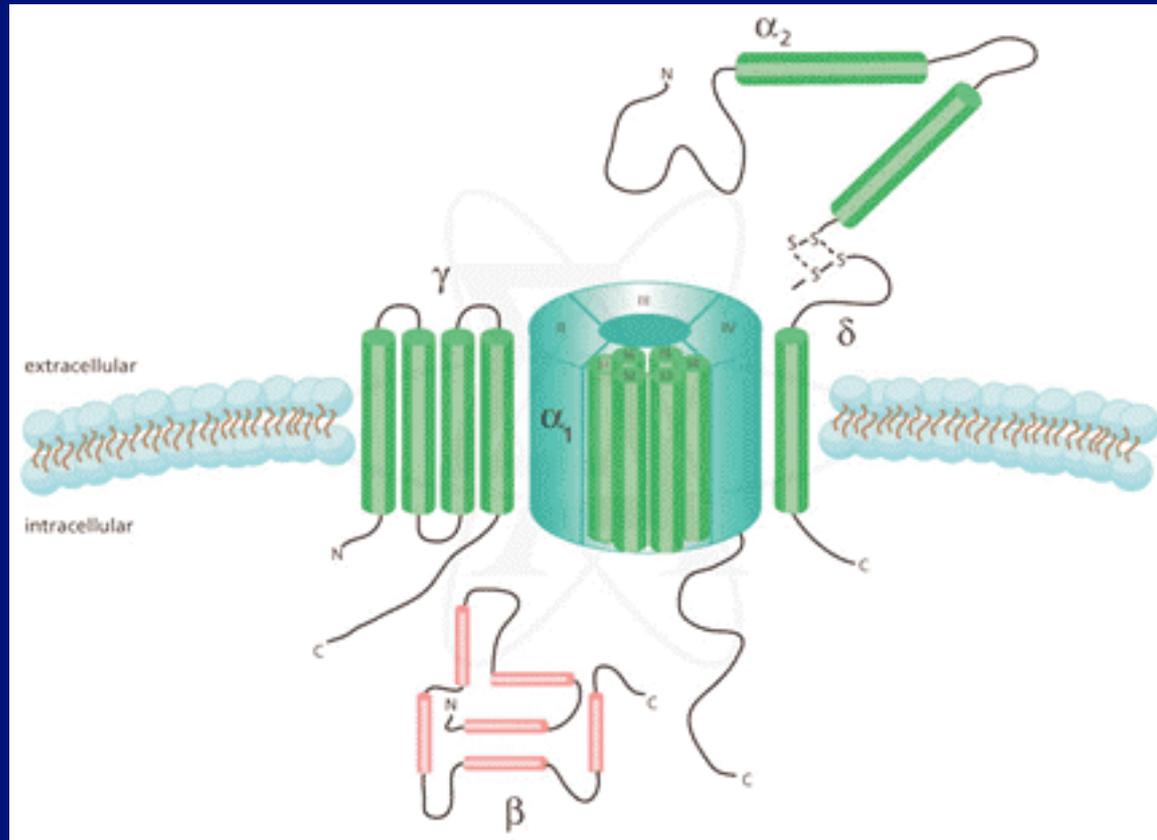


# ANTIANGINOSI E VASODILATATORI

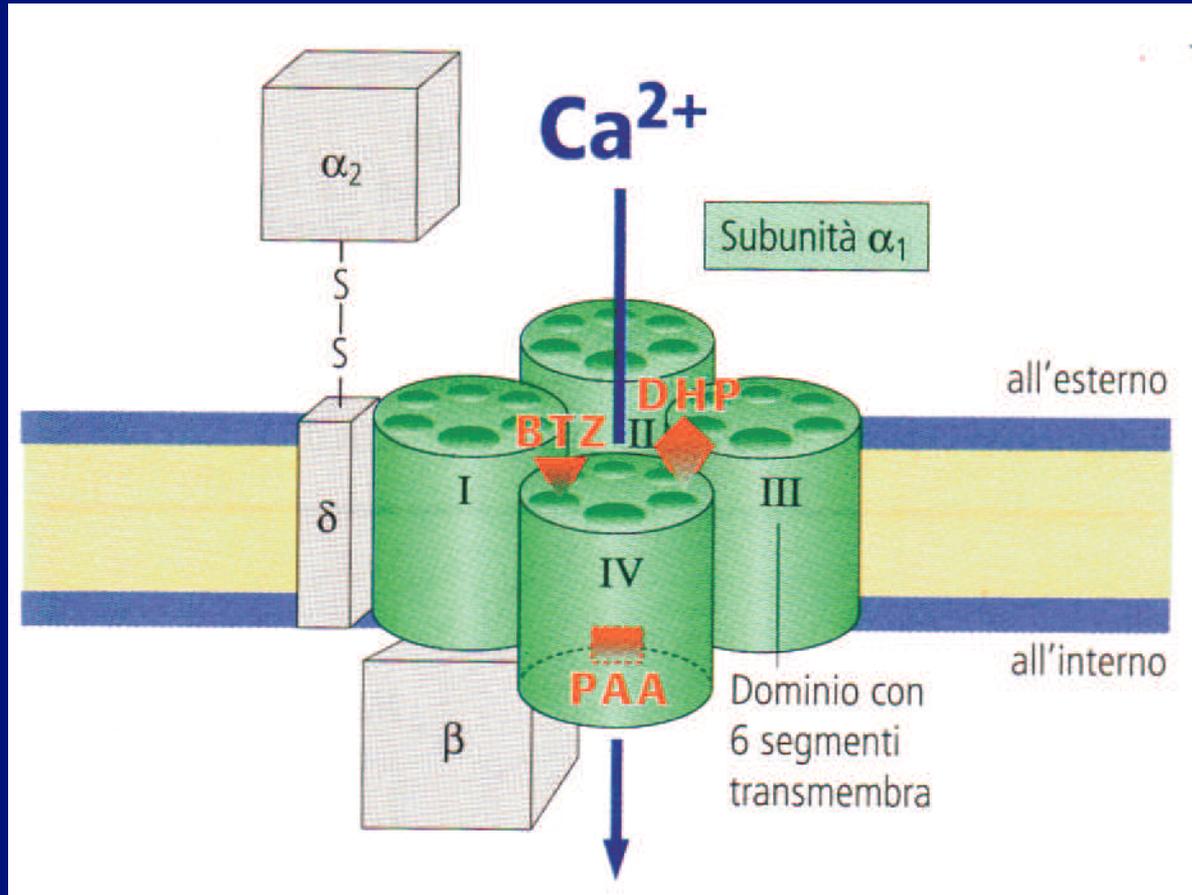
$\text{Ca}^{2+}$   Contrazione miociti cardiaci e vasali



Legame alla subunità  $\alpha_1$  (poro), canale L



# Canale del Calcio di tipo L e siti di legame per i calcio-antagonisti



DHP: sito di legame delle diidropiridina

BTZ: sito di legame delle benzotiazepine (diltiazem)

PAA: sito di legame delle fenilalchilamine (verapamil)

## ANTIANGINOSI E VASODILATATORI

**Diidropiridine** (nifedipina, amlodipina, felodipina):  
sono più attive a livello della muscolatura liscia  
vascolare

Sostanze cationico-amfifiliche:

**Benzotiazepine** (diltiazem): hanno selettività  
intermedia, cardiaca e vascolare

**Fenilalchilamine** (verapamil, gallopamil): sono più  
attive a livello cardiaco

# ANTIANGINOSI E VASODILATATORI

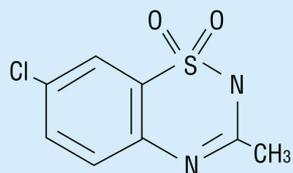
## Classification scheme of voltage-activated Calcium channels

Calcium Channel	$\alpha 1$ Subunit	Type	Localization	Specific Blocker
Cav1.1 Cav1.2 Cav1.3 Cav1.4	$\alpha 1S$ $\alpha 1C$ $\alpha 1D$ $\alpha 1F$	L	Skeletal muscle Cardiac muscle, endocrine cells, neurons Endocrine cells, neurons Retina	DHPs, PAAs, BZPs
Cav2.1 Cav2.2 Cav2.3	$\alpha 1A$ $\alpha 1B$ $\alpha 1E$	P/Q N R	Neurons	$\omega$ -Agatoxin IVA $\omega$ -Conotoxin GVIA SNX 4182
Cav3.1 Cav3.2 Cav3.3	$\alpha 1G$ $\alpha 1H$ $\alpha 1I$	T	Skeletal muscle, cardiac muscle, neurons	Kurtoxin

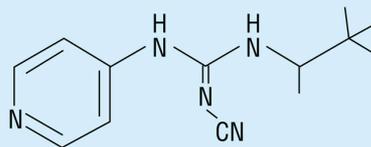
DHPs = Dihydropyridines, PAAs = phenylalkylamines, BZTs = Benzothiazepines

# ANTIANGINOSI E VASODILATATORI

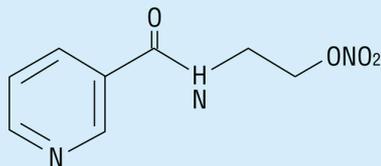
Formula di struttura dei principali attivatori dei canali del potassio disponibili per l'uso preclinico e clinico.



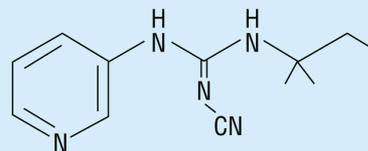
Diazossido



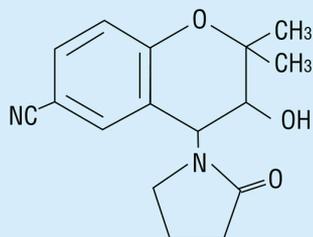
Pinacidil



Nicorandil



P1075



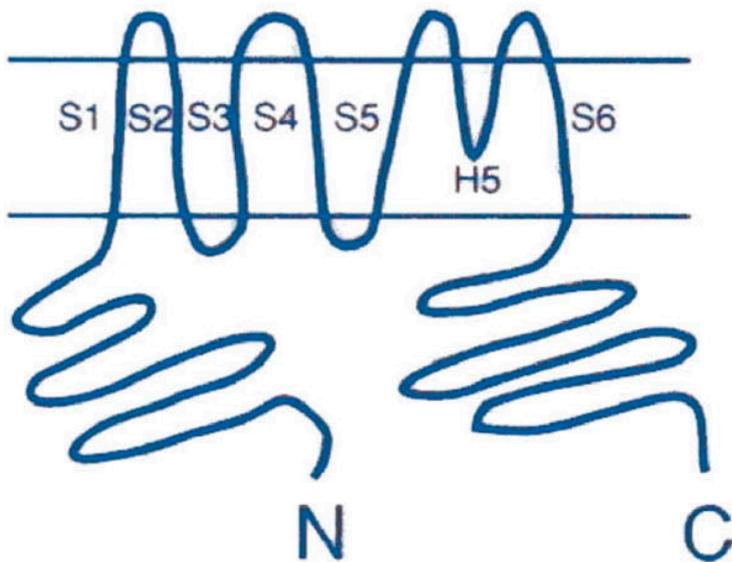
Cromakalim



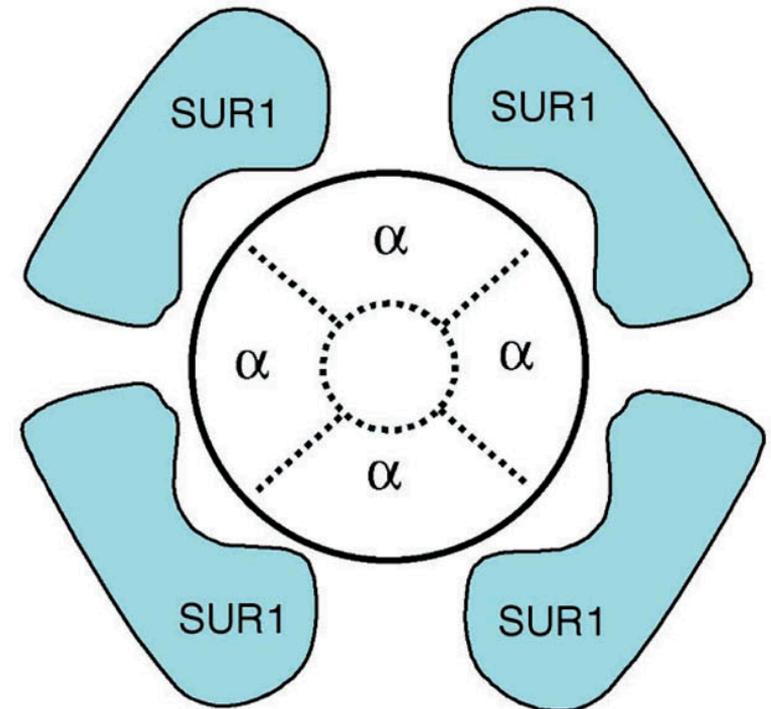
Minoxidil

## Struttura del recettore $K_{ATP}$

Monomero subunità  $\alpha$



Rappresentazione spaziale canale  $K_{ATP}$



## ANTIANGINOSI E VASODILATATORI

Il **Minoxidil** è un farmaco antiipertensivo molto efficace. Il suo meccanismo consiste **nell'apertura di canali del potassio che causa una iperpolarizzazione di membrana nelle cellule delle miofibrille arteriolari, con conseguente rilassamento della muscolatura liscia arteriolare ed effetto spasmolitico.**

E' un farmaco di emergenza dotato di numerosi effetti collaterali (es. irsutismo) che lo rendono improponibile per un trattamento continuato. Non inibisce il simpatico e quindi, assieme alla massiccia dilatazione arteriolare, provoca anche una grossa scarica riflessa di tachicardia, produzione di renina ed effetti inotropi positivi sul cuore.

La vasodilatazione riguarda solo i vasi arteriolari, non quelli di capacitanza, e di conseguenza produce un aumento del flusso sanguigno a cute, muscolo scheletrico, gastroenterico e cuore; la gittata cardiaca aumenta 3-4 volte.

Dal punto di vista farmacocinetico, è ben assorbito per via orale; il profarmaco ha una emivita di 3-4 ore, l'effetto dura intorno alle 24 ore; il metabolismo è epatico per glucuronoconiugazione e l'escrezione è renale.

## ANTIANGINOSI E VASODILATATORI

Altro farmaco che agisce sui canali del potassio è il **Diazossido**, un antiipertensivo orale, ma con effetti collaterali inaccettabili tra cui l'Ipoglicemia nel 50% dei casi.

Il diazossido è un farmaco di emergenza usato come antiipertensivo. La sua azione è miorilassante sulle arteriole ipertese, per **apertura dei canali del potassio e conseguente iperpolarizzazione delle membrane cellulari della muscolatura liscia vasale.**

Si somministra per via EV nelle emergenze in cui non sia possibile prendere tutte le accortezze necessarie alla somministrazione di sodio nitroprussiato, ossia non sia possibile monitorare la pressione e disporre di una pompa di infusione.

Sebbene sia dotato una lunga emivita (20-60 ore), l'effetto dura solo 4 ore. Ha la capacità di rilasciare la muscolatura uterina e può essere usato nella preclampsia nel parto.

# ANTIANGINOSI E VASODILATATORI

## Sintesi dell'endotelina-1 e distribuzione dei recettori $ET_A$ ed $ET_B$ .

