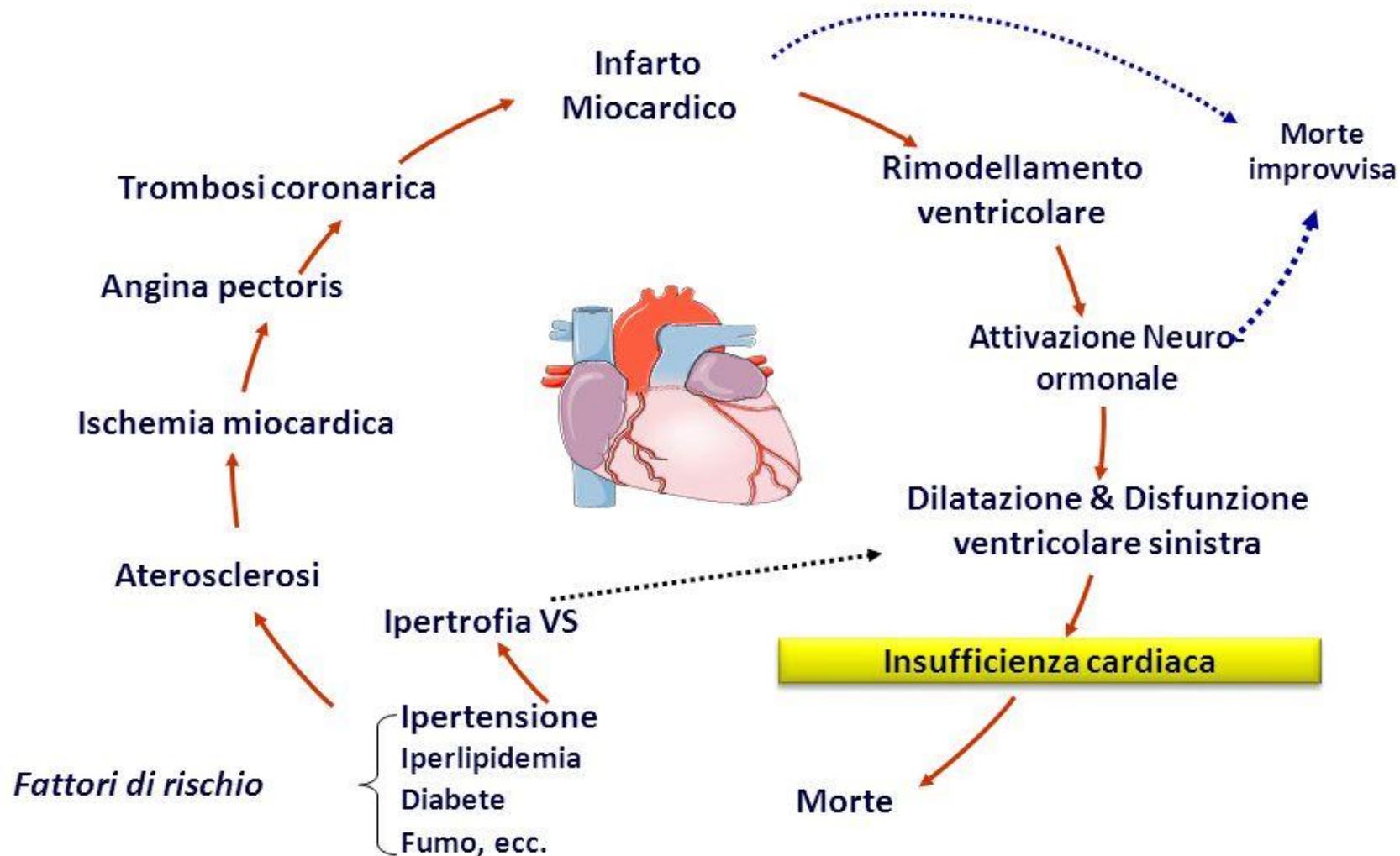


Farmaci attivi sul sistema cardiovascolare

PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

- Ipertensione arteriosa**
- Angina pectoris**
- Aritmia**
- Cardiopatia ischemica**
- Scompenso cardiocircolatorio**

La catena di eventi delle malattie CV





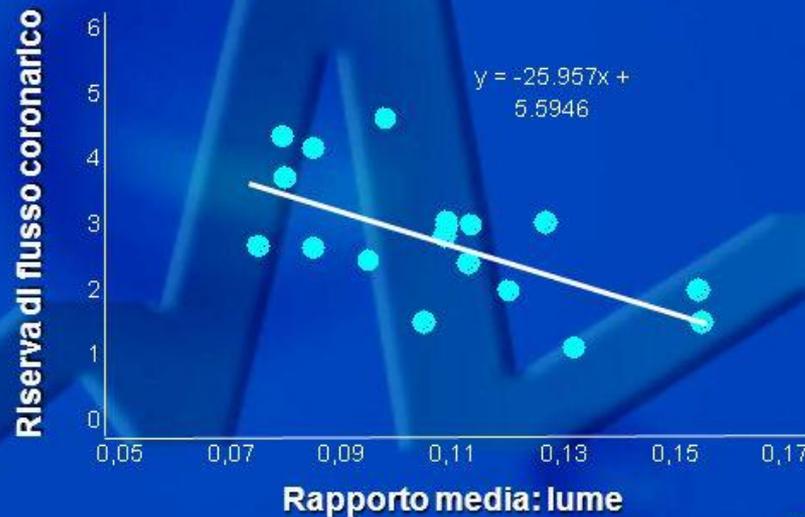
L'ipertensione arteriosa può determinare numerose alterazioni morfologiche e funzionali a carico del cuore, delle arterie di grande e medio calibro, e delle arteriole di resistenza.

Tali modificazioni del sistema cardiovascolare, presenti da sole o in concomitanza, sono classificate come danno d'organo.

Ipertensione e rimodellamento: aumento del rapporto parete-lume delle piccole arterie di resistenza



Il rimodellamento delle piccole arterie è la più comune (precoce?) forma di danno d'organo nell'ipertensione essenziale lieve.



Ipertensione e aterosclerosi

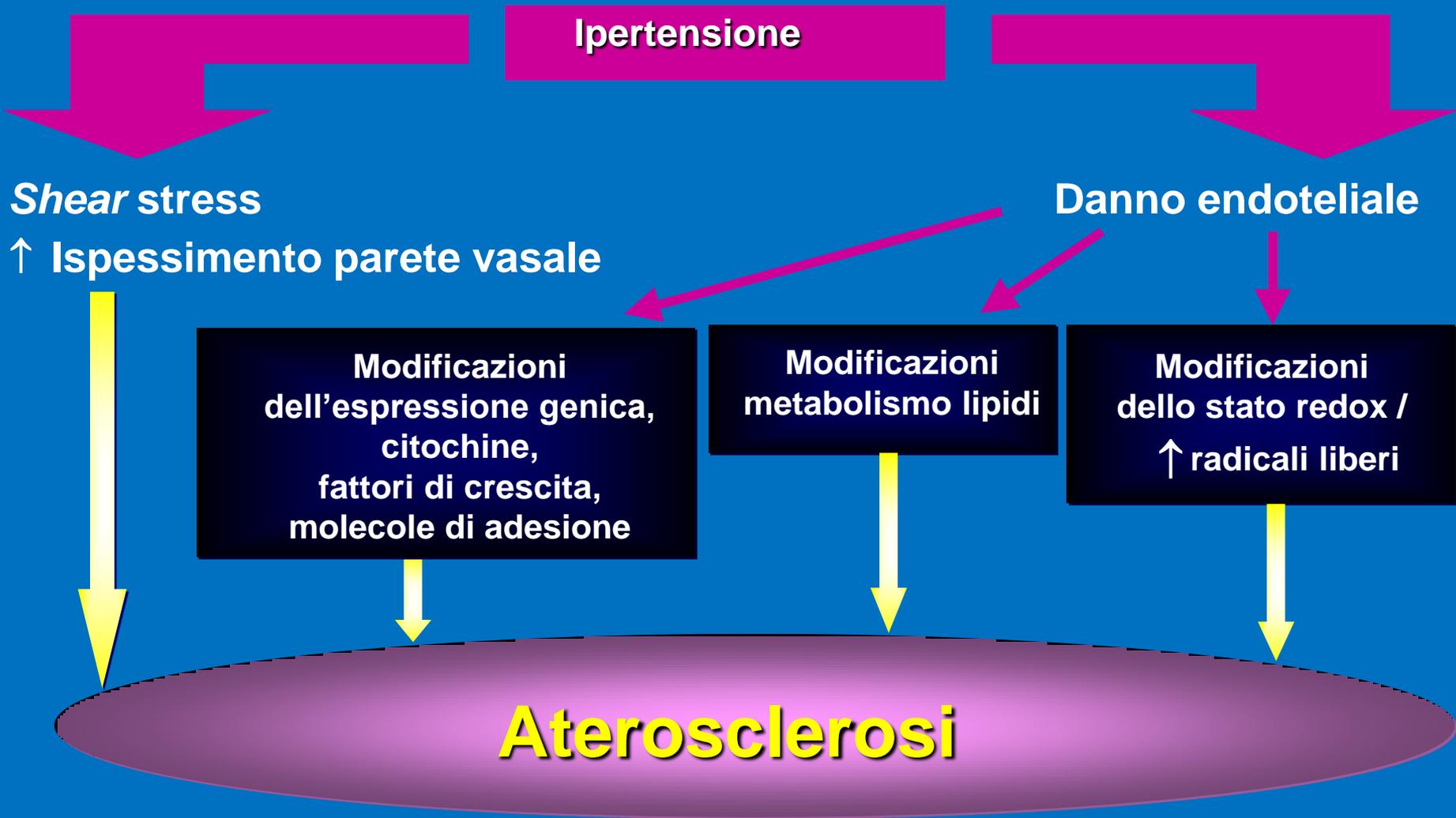
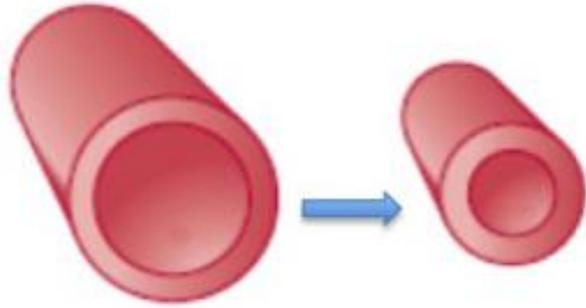


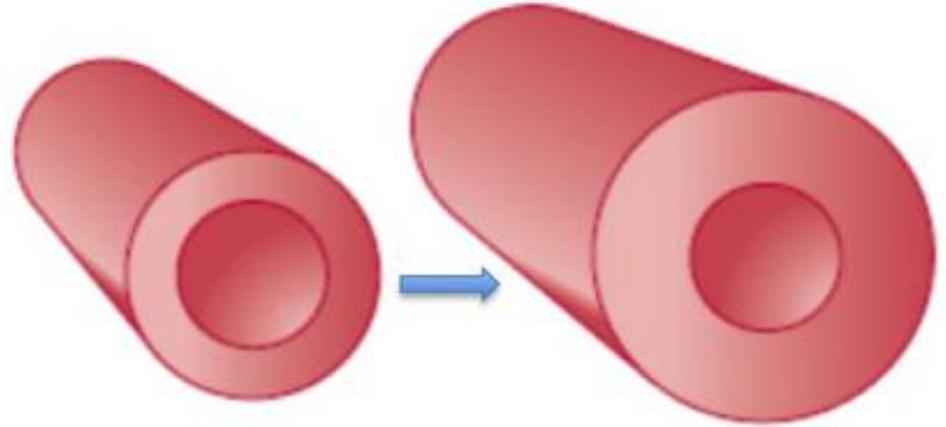
FIGURA 2. Rimodellamento vascolare delle piccole e grandi arterie nell'ipertensione.

Piccole arterie
Rimodellamento eutrofico



Rapporto media-lume ↑
Area trasversale media ↔

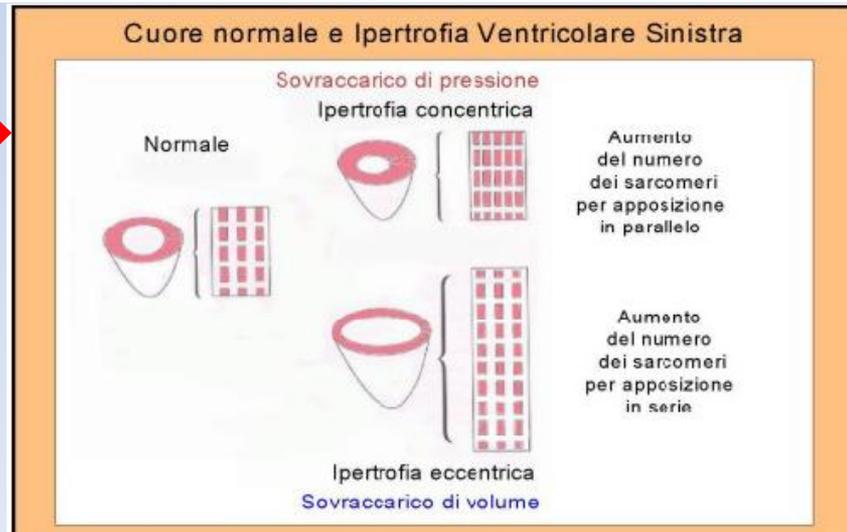
Grandi arterie
Rimodellamento ipertrofico



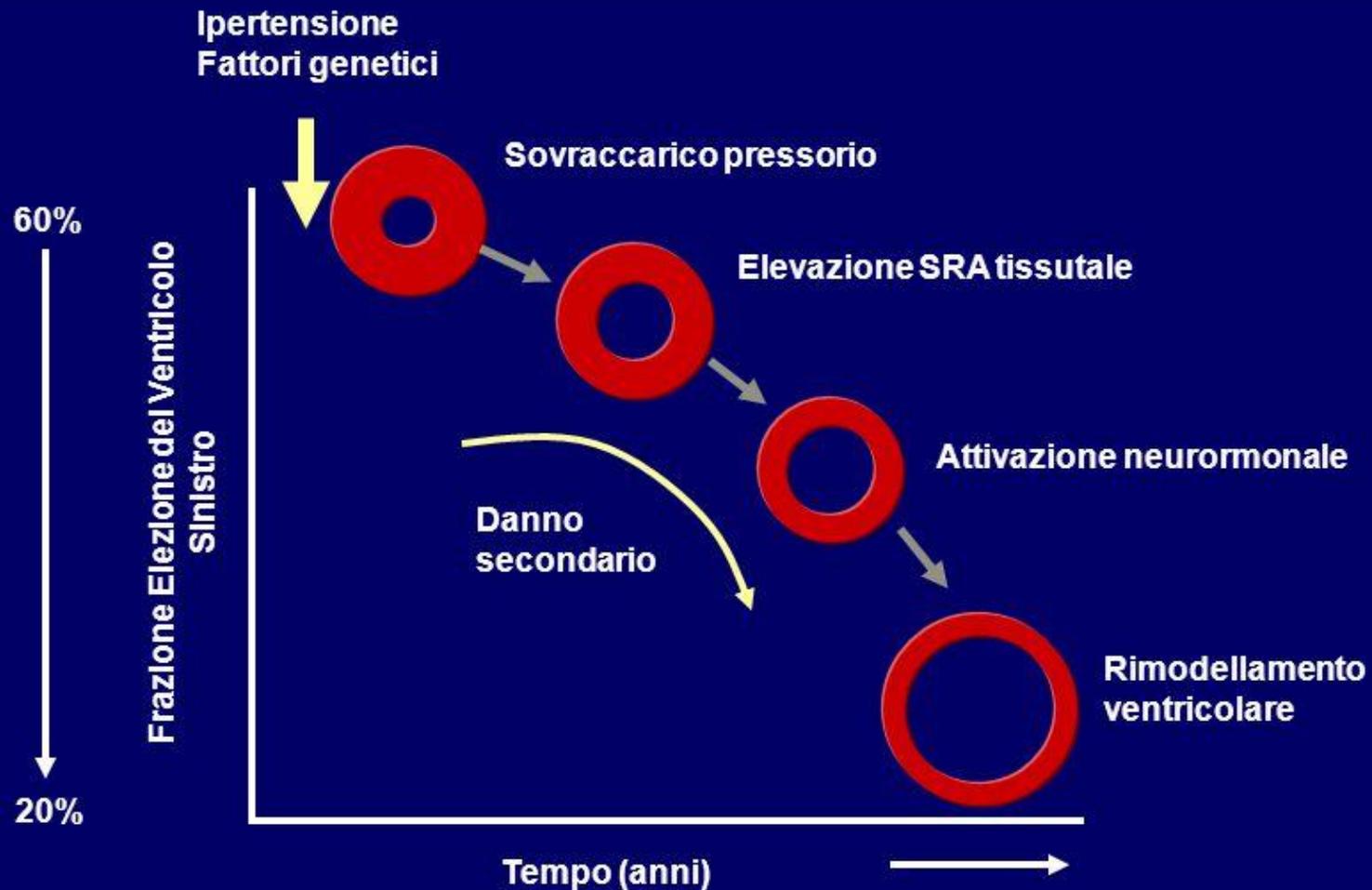
Rapporto media-lume ↑
Area trasversale media ↑

Rimodellamento del cuore da ipertensione:

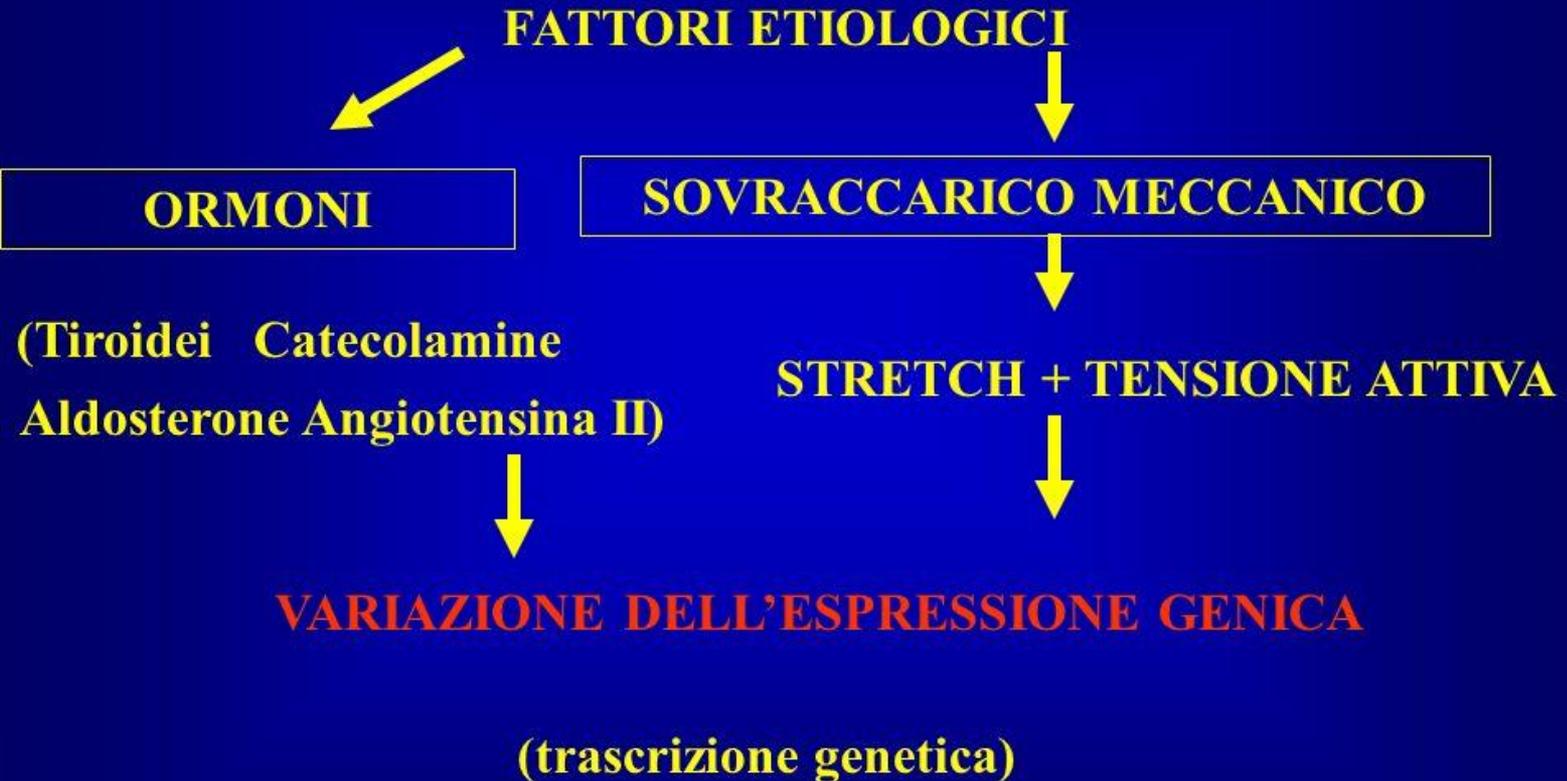
Ipertrofia Ventricolare Sinistra



Ipertrofia Ventricolare Sinistra (IVS) Fisiopatologia e storia naturale



RIMODELLAMENTO CARDIACO: BIOLOGIA MOLECOLARE



.....RIMODELLAMENTO MIOCARDICO

SOVRACCARICO MECCANICO



STRETCH MECCANICO(trigger)



MESSAGGERO INTRACELLULARE

-ciclo del
fosfoinositolo



DNA (il bersaglio)

-AMPc



-Correnti Na e Ca

MODIFICAZ. TRANSITORIE DELL'ESPRESSIONE GENICA



MODIFICAZ.PERMANENTI DELL'ESPRESSIONE GENICA

IPERTROFIA MIOCITI

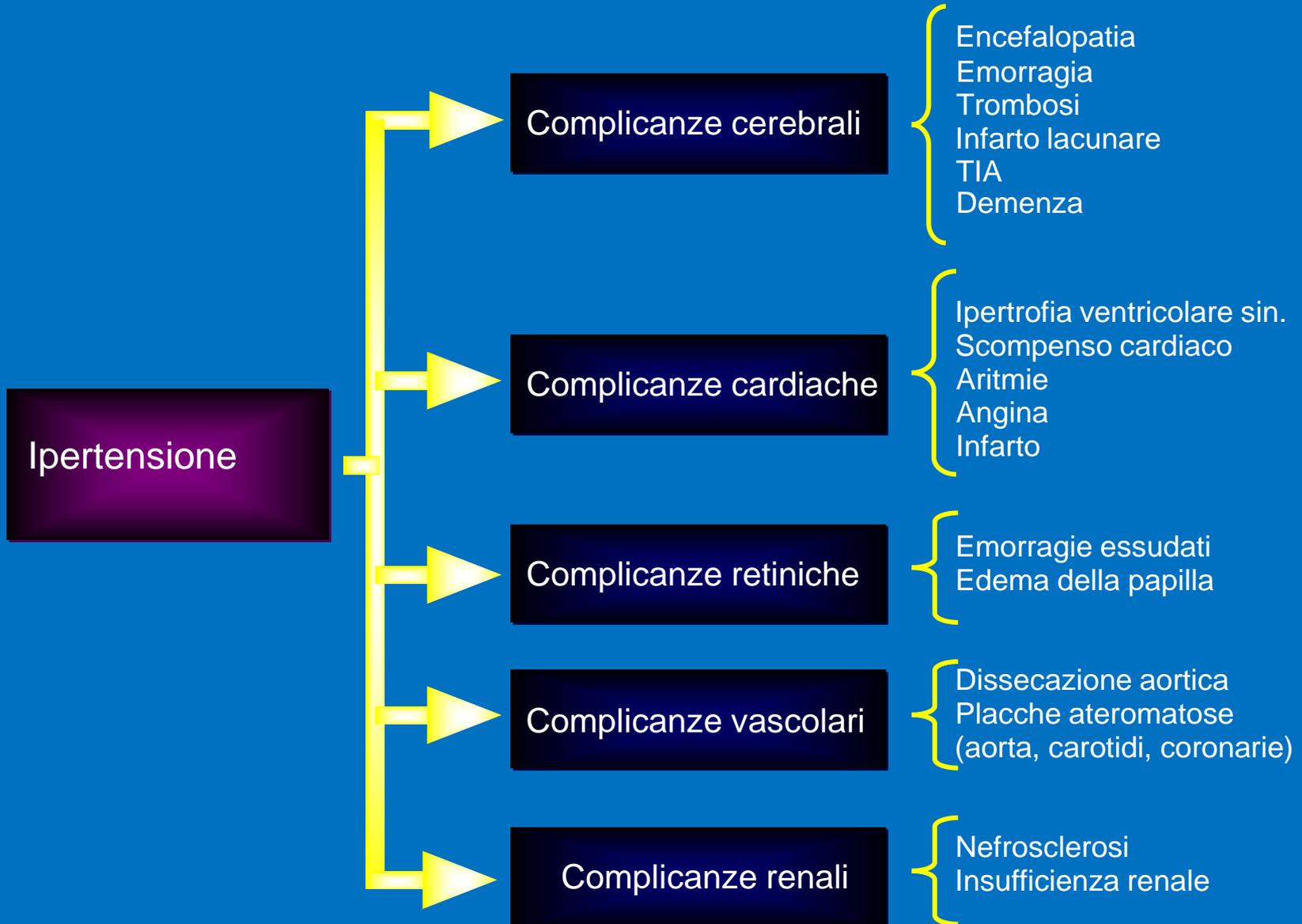


FIBROSI



REMODELING MIOCARDICO

Complicanze



Ipertensione e rischio di ulteriori malattie

Malattia	Rischio relativo (ipertesi vs normotesi)
Arteriopatia coronarica	2 - 3 volte
Ictus	7 volte
Scompenso cardiaco	2 - 3 volte
Arteriopatia periferica	2 - 3 volte

Terapia farmacologica dell'ipertensione "essenziale"

DIAGNOSI DI IPERTENSIONE

-  VALORI PRESSORI (MASSIMA e MINIMA)
- STABILITA'
- CORRELAZIONE CON ETA' (ANZIANI)
- EZIOPATOGENESI (PRIMARIA e SECONDARIA)
- CORREZIONE SITUAZIONI STRESS
- FATTORI ALIMENTARI-DIETETICI
(DIMINUZIONE APPORTO DI SODIO,
DIMINUZIONE PESO CORPOREO)

Ipertensione arteriosa primaria

- La sua eziologia è sconosciuta
- L'interazione di condizionamenti ambientali (stress, livello di sedentarietà, obesità e componenti della dieta) e di influenze genetiche può favorire l'aumento dei valori e influenzare il decorso e la prognosi

Ipertensione secondaria

- Ha meccanismi patogenetici conosciuti
- Si sviluppa a causa di una patologia sottostante che, se identificata in tempo, può essere spesso corretta con la conseguente risoluzione dello stato ipertensivo

IPERTENSIONE “ESSENZIALE”

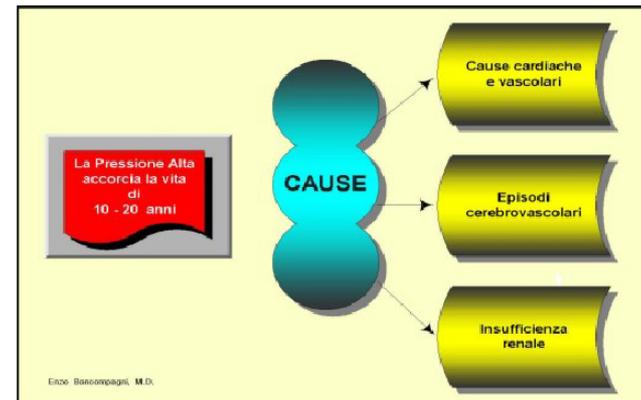
Fattore di rischio per:

- Ictus
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Malattia coronarica
- Insufficienza renale

Leggera (p.d. 90-104 mmHg)
Moderata (p.d. 105-114 mmHg)
Grave (p.d. >115 mmHg)

TERAPIA NON FARMACOLOGICA

- Riduzione del peso corporeo
- Riduzione del sodio alimentare
- Riduzione dell'assunzione di alcool
- Riduzione del fumo
- Attività fisica
- Terapia con potassio
- Terapia di rilassamento

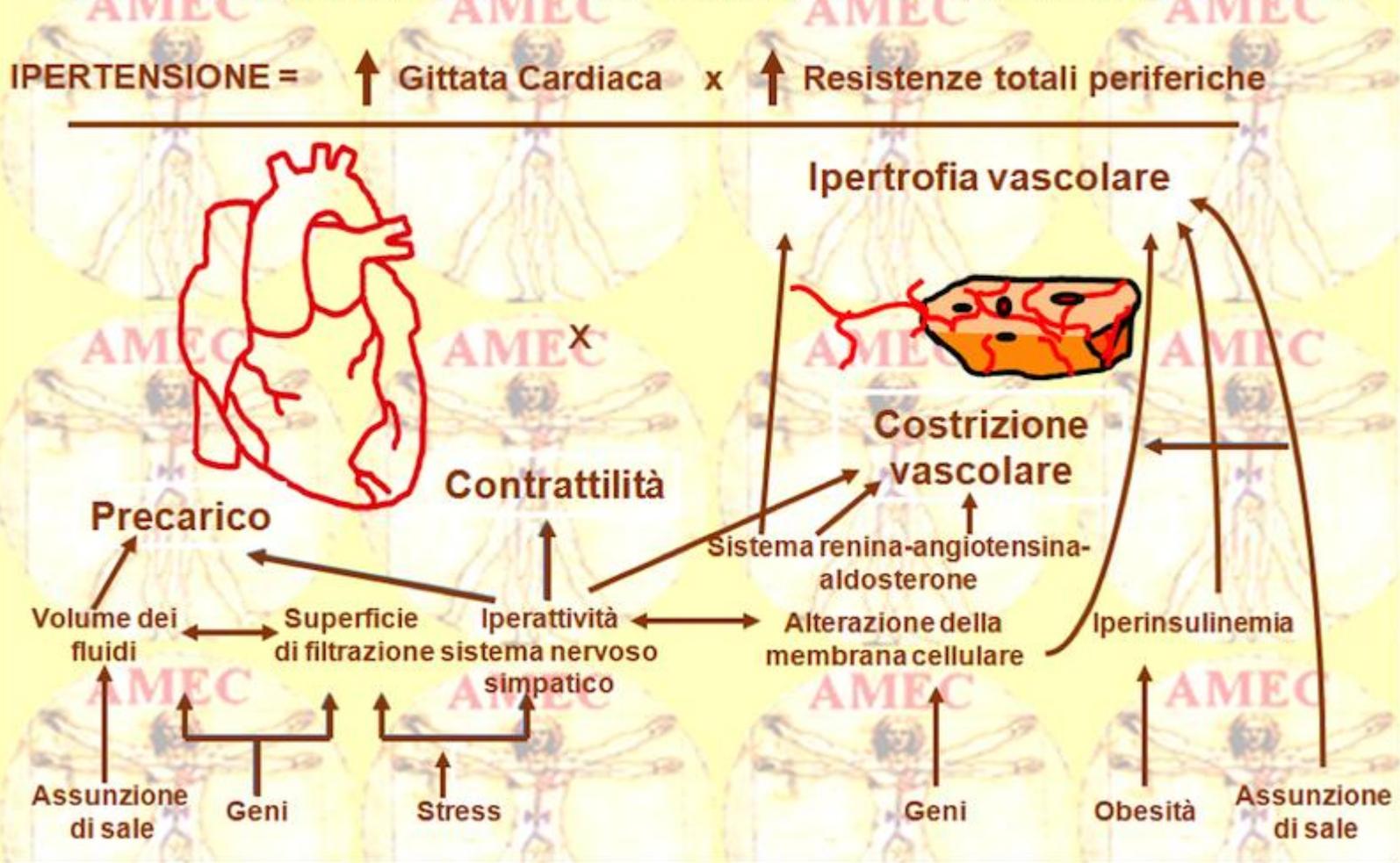


Malattia sociale
20% della popolazione

Tabella 11-1. Classificazione dell'ipertensione sulla base dei valori pressori ematici

Pressione sistolica/Diastolica mmHg	Categoria
<120/80	Normale
120-135/80-89	Preipertensione
≥140/90	Ipertensione
140-159/90-99	Stadio 1
≥160/100	Stadio 2

L'IPERTENSIONE ESSENZIALE TRAE ORIGINE DA FATTORI MULTIPLI

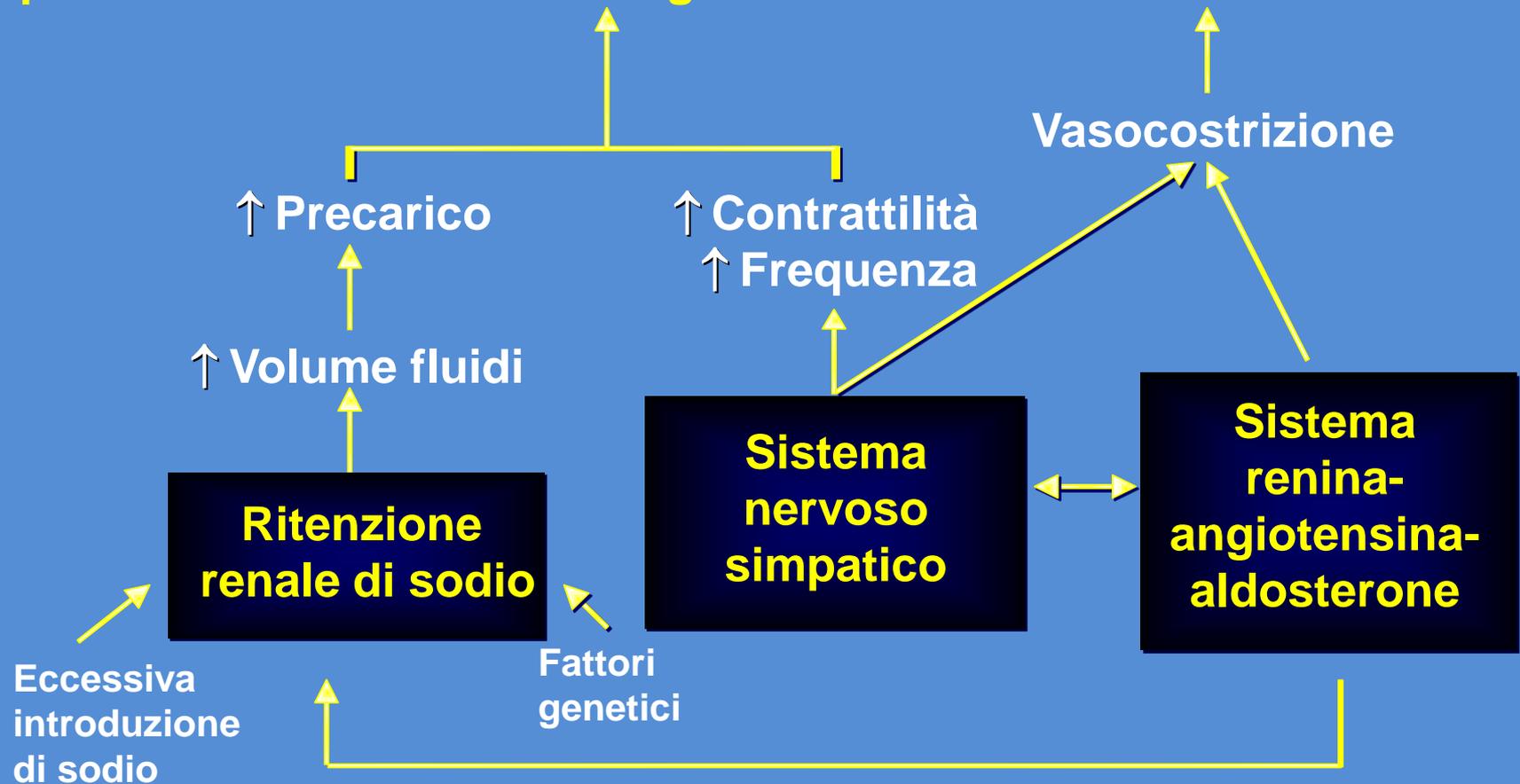


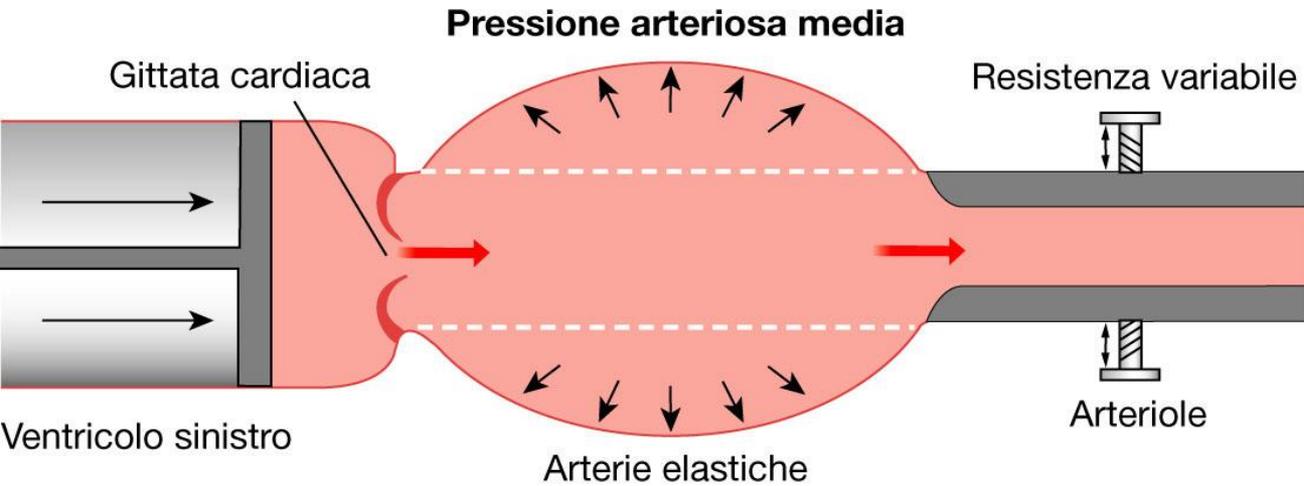
Studi hanno dimostrato che l'ipertensione insorge prevalentemente in società in cui l'assunzione media di sodio è > a 100 mEq/die (2,3 g di sale), mentre, è rara in società in cui l'assunzione media di sodio è < a 50 mEq/die (1,2 g di sale).

Controllo della pressione arteriosa

Pressione arteriosa = Gittata cardiaca x Resistenze periferiche (RP)

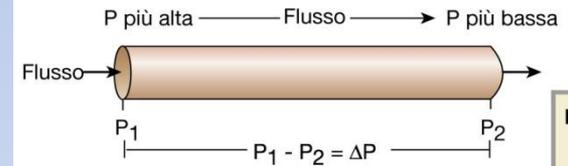
Ipertensione = Aumento gittata cardiaca e/o Aumento RP





$$\text{Pressione arteriosa media} \propto \text{gittata cardiaca} \times \text{resistenza}$$

(a) Il liquido scorre solo se esiste un gradiente di pressione positivo.



LEGENDA
 P = Pressione
 ΔP = Gradiente di pressione

(b) Se non esiste un gradiente di pressione, non c'è movimento.



(c) Il flusso dipende da ΔP , non dal valore assoluto di P.

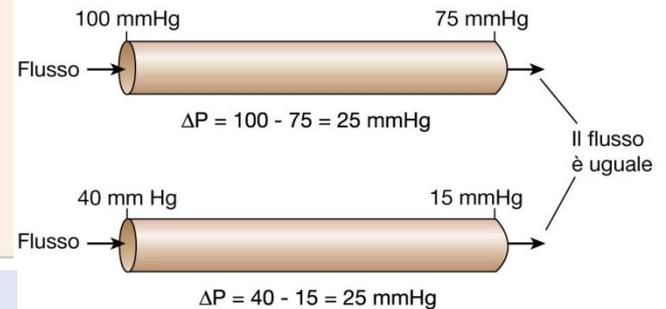


TABELLA 15-1 Pressione, flusso e resistenza nel sistema cardiovascolare

$$\text{Flusso} \propto \Delta P/R:$$

1. Il sangue scorre se è presente un gradiente di pressione (ΔP).
2. Il sangue scorre da una regione a pressione maggiore verso una regione a pressione minore.
3. Il flusso di sangue è ostacolato dalla resistenza R del sistema.
4. I tre fattori che influenzano la resistenza sono il raggio dei vasi sanguigni, la viscosità del sangue e la lunghezza del sistema di condotti [E p. 507].
5. La portata (o semplicemente flusso) è di solito espressa in litri o millilitri al minuto (L/min o mL/min).
6. La velocità di flusso è di solito espressa o in centimetri al minuto (cm/min) o millimetri al secondo (mm/s).
7. Il fattore principale che determina la velocità di flusso (quando la portata è costante) è dato dall'area della sezione trasversa del(i) vaso(i).

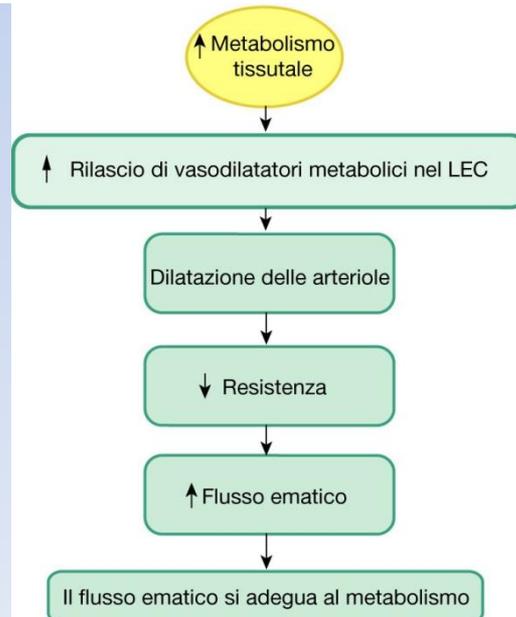
La regolazione dei gradienti pressori avviene principalmente modificando le resistenze periferiche (vasocostrizione/dilatazione delle arteriole)
Questo è fondamentale per:

1. Garantire il normale flusso di sangue ai capillari (con velocità e pressione idraulica tale da garantire un corretto scambio)

2. Rispondere a variazioni di Volume del sangue

3. Variare il flusso del sangue in base alle esigenze metaboliche dei vari tessuti

(a) Iperemia attiva



Meccanismi di sviluppo

Poiché

$$\text{pressione arteriosa} = \text{portata cardiaca} \times \text{resistenze periferiche totali}$$

i meccanismi ipertensivi possono agire mediante:

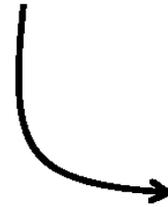
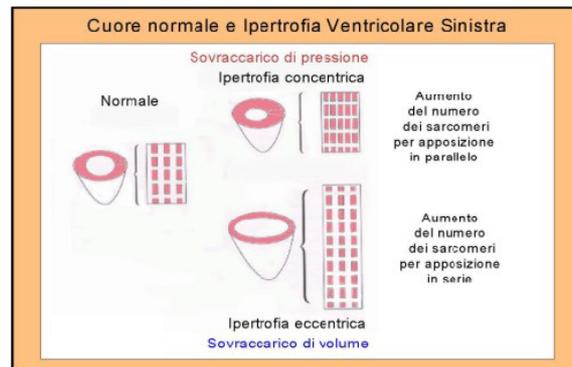
- aumento delle resistenze periferiche
- aumento della portata cardiaca

FATTORI CHE INFLUENZANO LA PRESSIONE ARTERIOSA

**Pressione arteriosa =
Gittata cardiaca x Resistenze vascolari periferiche**



- Forza ed efficacia contrattile miocardio
- Ritorno venoso
- Volemia



- Tono arteriole precapillari
- Elasticità grandi arterie
- Viscosità del sangue



Resistenza offerta al
flusso sanguigno

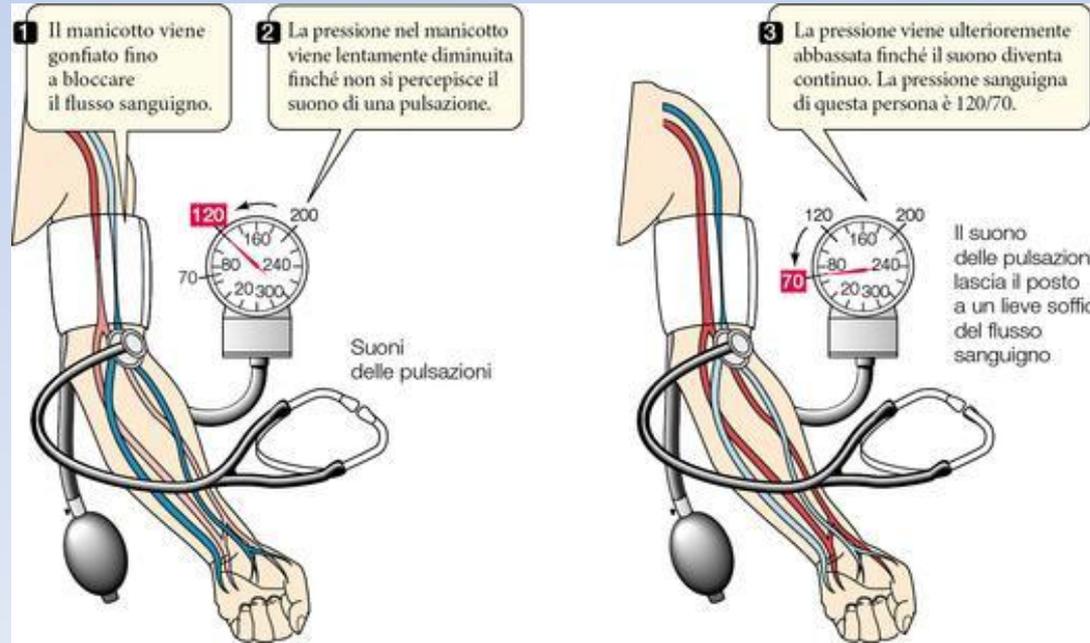


MISURAZIONE DELLA PA CON SFIGOMOMANOMETRO



Tabella 11-1. Classificazione dell'ipertensione sulla base dei valori pressori ematici

Pressione sistolica/Diastolica mmHg	Categoria
<120/80	Normale
120-135/80-89	Preipertensione
≥140/90	Ipertensione
140-159/90-99	Stadio 1
≥160/100	Stadio 2



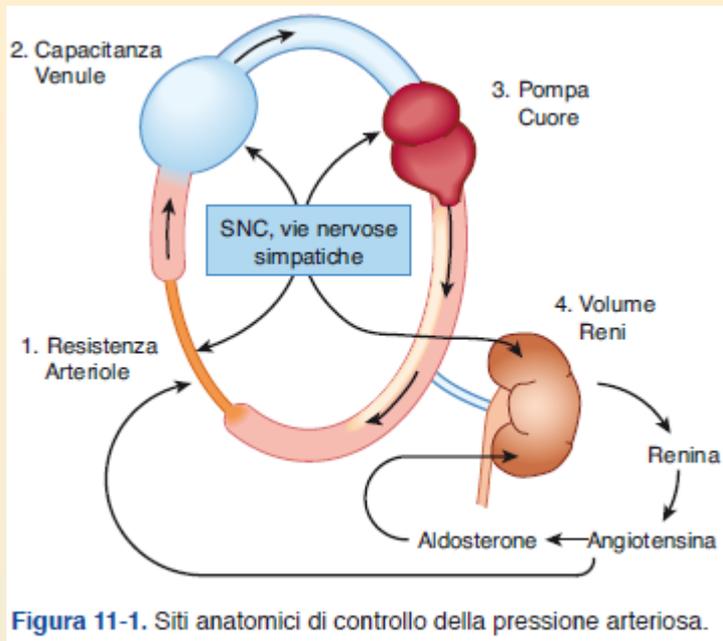
OBIETTIVI DELLA TERAPIA

- RIDURRE VALORI PRESSORI
- AUMENTARE SOPRAVVIVENZA
- MINIMA INCIDENZA EFFETTI COLLATERALI
- RIDURRE EVENTUALI DANNI GIA' PRESENTI (IPERTROFIA CARDIACA, IPERTROFIA MUSCOLATURA VASALE)

CORRETTA TERAPIA

- ASSOCIAZIONE FARMACI ATTIVI SU PIU' MECCANISMI DI CONTROLLO
- DOSAGGI MINIMI PER MINIMIZZARE EFFETTI COLLATERALI
- NON SOSPENDERE BRUSCAMENTE LA TERAPIA

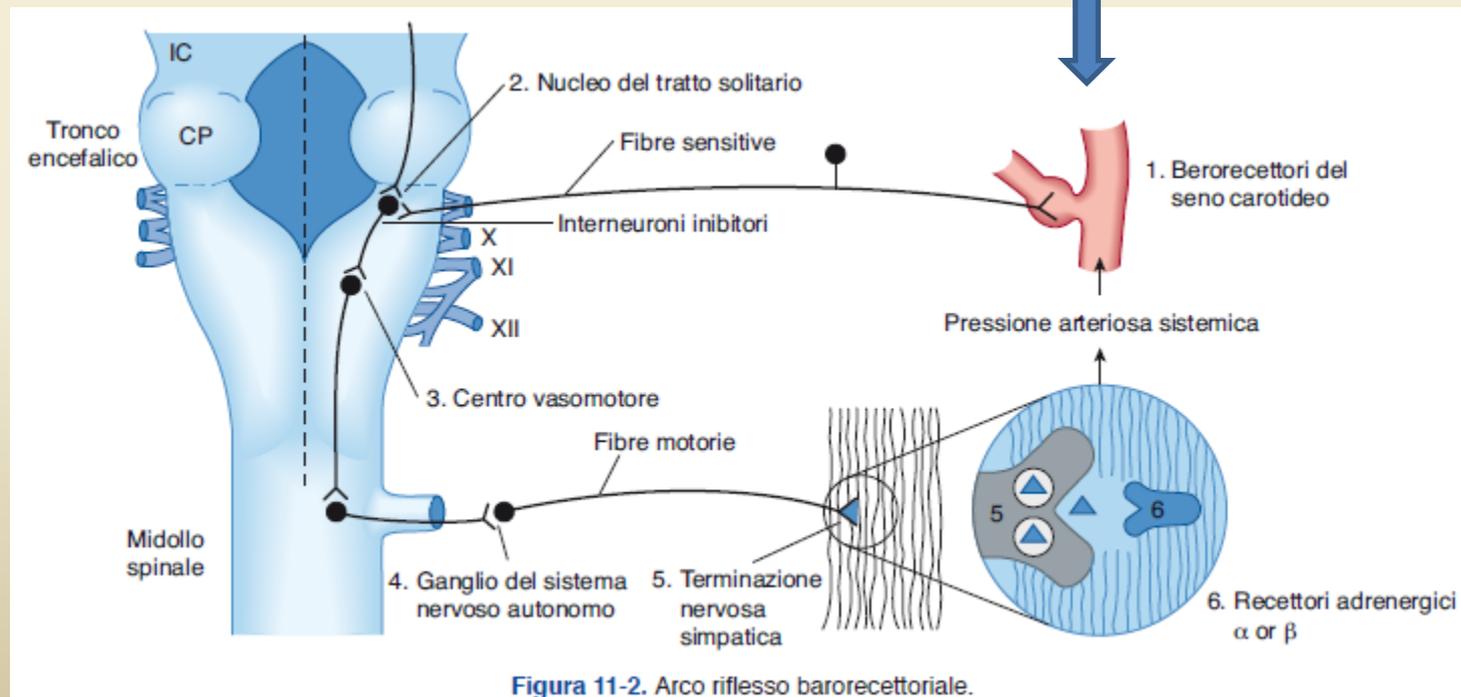




4 siti anatomici che controllano la pressione arteriosa

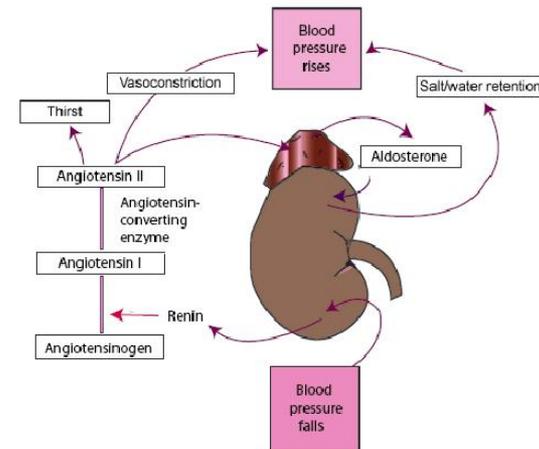
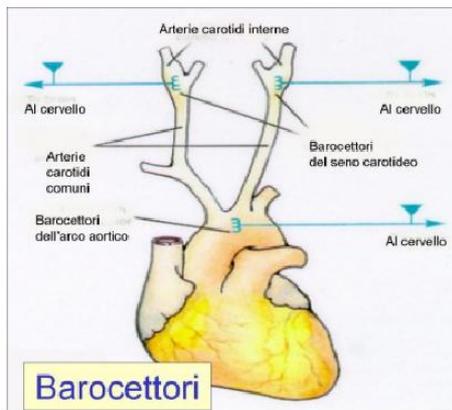
Barocettori stimolati dallo stiramento delle pareti vasali:
 ↑ vengono attivate le vie inibitorie; ↓ non c'è attivazione

I riflessi barorecettoriali responsabili dei rapidi (istante per istante) aggiustamenti della pressione arteriosa

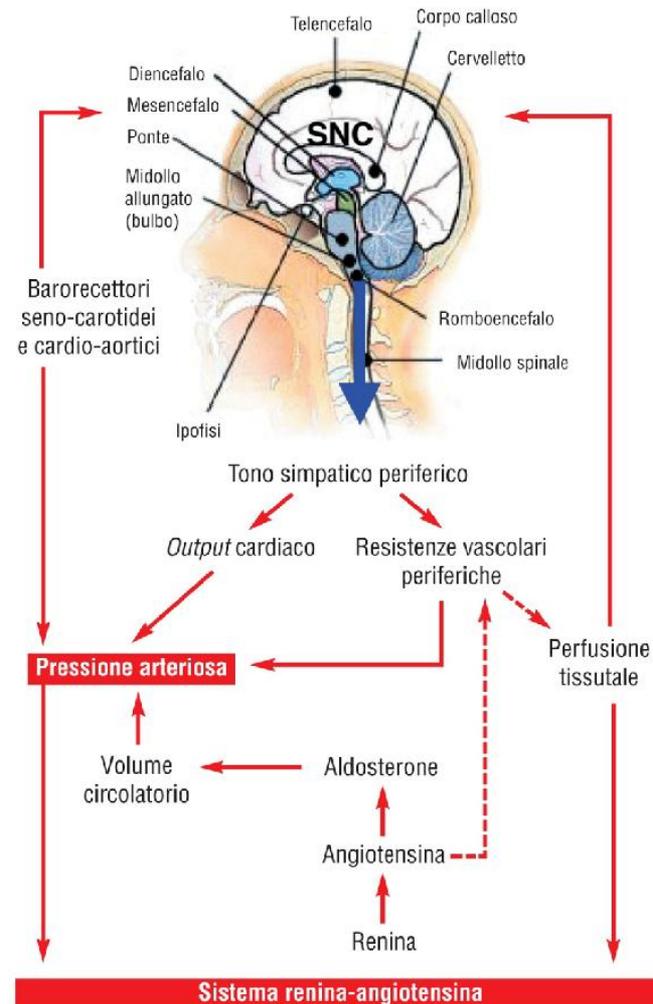


Sistemi coinvolti nella regolazione della pressione sanguigna

- ✓ Sistema nervoso simpatico
- ✓ Sistema renina-angiotensina-aldosterone
- ✓ Rene → Resistenze vascolari periferiche



FATTORI IMPLICATI NELLA REGOLAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA



TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'IPERTENSIONE

A. *Diuretici*

1. Tiazidi e loro congeneri (idrociorotiazide, clortalidone, ecc.)
2. Diuretici dell'ansa (furosemide, bumetanide, acido etacrinico)
3. Diuretici risparmiatori di potassio (triamterene, spironolattone, amiloride)

B. *Simpaticolitici*

1. Agenti ad azione centrale (metildopa, clonidina, guanabenz, guanfacina)
2. Ganglioplegici (trimetafano)
3. Bloccanti del neurone adrenergico (guanetidina, guanadreti, reserpina)
4. Antagonisti β -adrenergici (propranololo, metoprololo, ecc.)
5. Antagonisti α -adrenergici (prazosina, fenossibenzamina, fentolamina)
6. Antagonisti misti (labetalolo)

C. *Vasodilatatori*

1. Arteriosi (idralazina, minoxidil, diazossido)
2. Arteriosi e venosi (nitroprussiato)

D. *Bloccanti dei canali del calcio* (verapamil, diltiazem, nifedipina, nicardipina, nitrendipina)

E. *Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina* (captopril, enalapril, lisinopril)

Quattro siti d'azione:

Vasi di resistenza
Vasi di capacitanza
Cuore
Reni

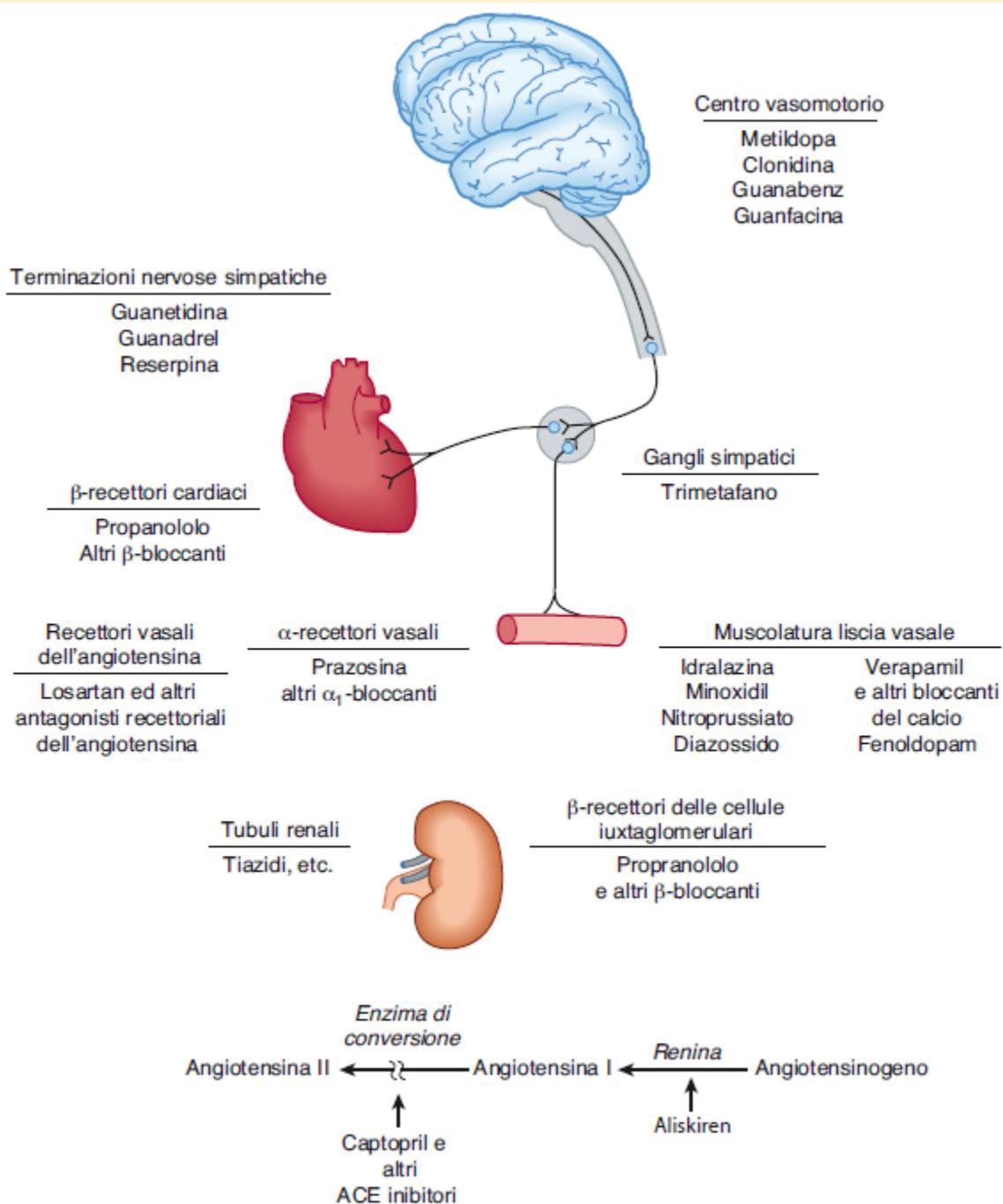
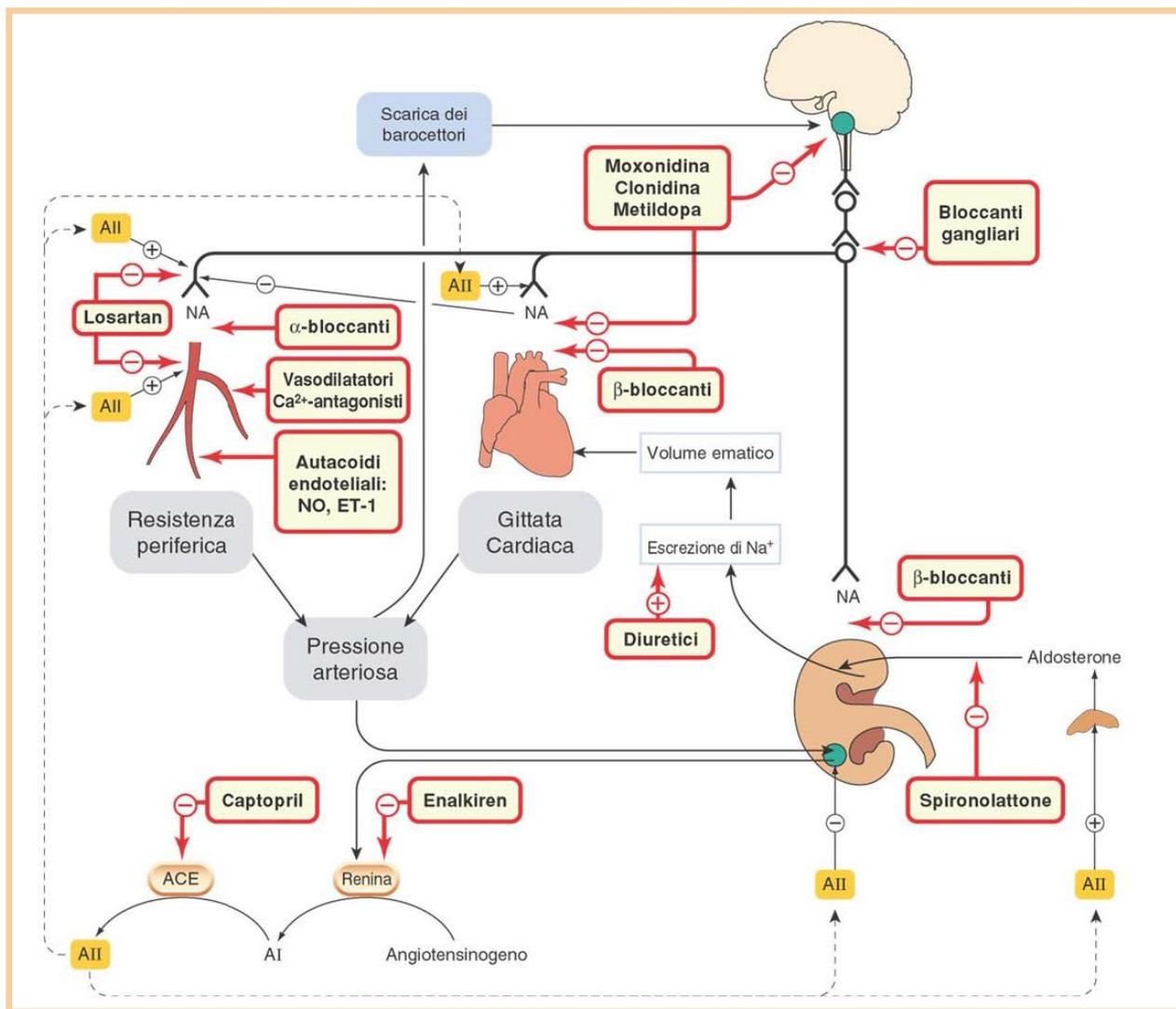


Figura 11-3. Siti d'azione delle principali classi di anti-ipertensivi.

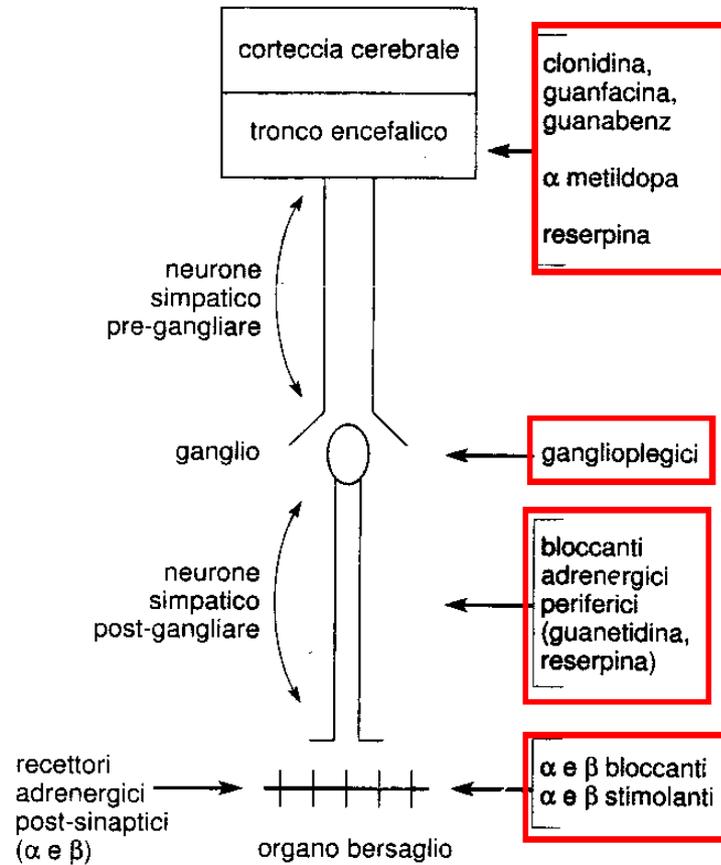
SITI D'AZIONE DEI FARMACI ANTIPERTENSIVI



FARMACI SIMPATICOLITICI

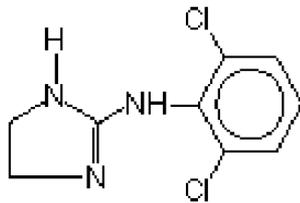
- ✓ **Agonisti dei recettori α_2 -adrenergici (agonisti α centrali)**
- ✓ **Antagonisti dei recettori α_1 -adrenergici (α -bloccanti)**
- ✓ **Antagonisti dei recettori β -adrenergici (β -bloccanti)**

SITI CENTRALI E PERIFERICI DEI SIMPATICOLITICI

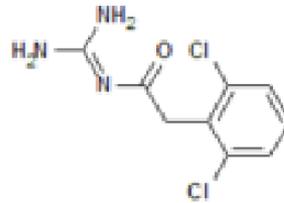


Agonisti dei recettori α_2 -adrenergici

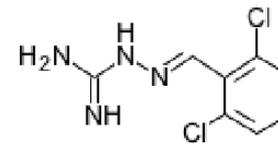
Utilizzati da tempo nel **controllo dell'ipertensione arteriosa** e talora delle **emergenze ipertensive**. Hanno anche altri usi terapeutici grazie ad i loro effetti a livello del SNC



Clonidina



Guanfacina



Guanabenz

Rilmenidina

Farmaci in fase sperimentale:

flutonidina

tolonidina

lofexidina

tiamenidina

Moxonidina – rilmenidina

benalfocina

Il gruppo "imidazolico" permette anche il legame a recettori delle imidazoline I1, I2 ed I3 a livello centrale e/o periferico

CLONIDINA ed altri agonisti α_2

Meccanismo d'azione : complesso ed ancora non del tutto chiaro

A livello centrale : principale azione ipotensiva

Attivazione recettori α_2 -adrenergici **inibitori** a livello dei centri encefalici del midollo allungato deputati alle efferenze simpatiche



Riduzione attività simpatica efferente



- Riduzione resistenze periferiche
- Riduzione frequenza cardiaca
- Riduzione rilascio renina

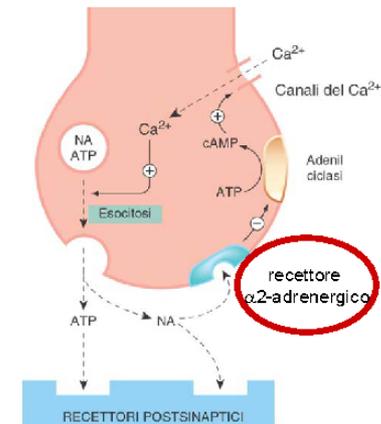
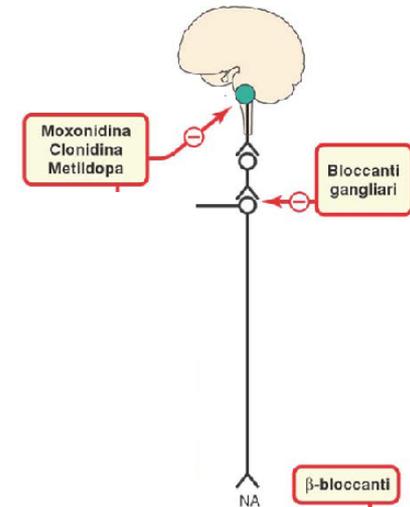
A livello periferico : doppia attività

Recettore α_2 post-sinaptico → **Vasocostrizione**

Recettori α_2 -adrenergici presinaptici



Inibizione rilascio noradrenalina → **Vasodilatazione**



CLONIDINA ed altri agonisti α_2

Usi terapeutici

➤ Trattamento dell'ipertensione arteriosa (di lieve e moderata intensità)
Somministrazione per via orale, via intramuscolare, via endovenosa

➤ Trattamento delle emergenze ipertensive
*Somministrazione per via endovenosa mediante **infusione lenta***

➤ Preanestesia

➤ Trattamento sindrome d'astinenza (oppiacei, alcool, nicotina)

inibizione dei neuroni adrenergici del *locus coeruleus* - struttura mesencefalica implicata nell'ansia, nello stress e nella regolazione del tono neurovegetativo e dello stato affettivo



La somministrazione rapida può indurre una brusca ipertensione iniziale dovuta alla **stimolazione** dei recettori α_2 **adrenergici post-sinaptici** della periferia vascolare

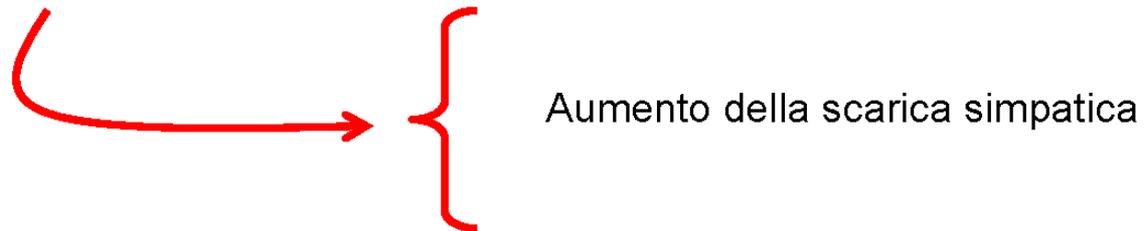
CLONIDINA ed altri agonisti α_2

Effetti indesiderati

Secchezza delle fauci e degli occhi, sonnolenza, sedazione, cefalea, rash cutanei, ipotensione ortostatica, nausea, vomito e anoressia

Sindrome da sospensione improvvisa del trattamento

Sudorazione, palpitazioni, cefalea, tachicardia, agitazione e insonnia, ipertensione da rimbalzo



Importante: Sospensione graduale del trattamento in un periodo di 4-6 giorni.

Antagonisti dei recettori α 1-adrenergici (α -bloccanti)

✓ Derivati chinazolinici

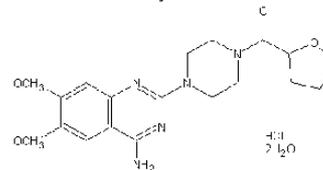
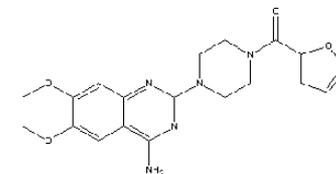
Prazosina

Doxazosina

Alfuzosina

Terazosina

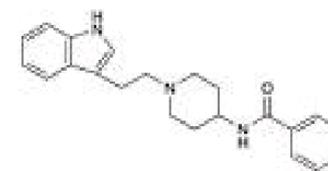
trimazosina



✓ Derivati della 4-aminopiridina

Indoramina

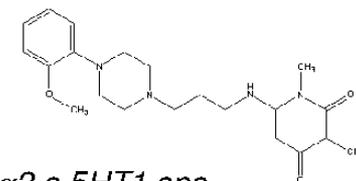
Antagonista α 1, H1, 5HT



✓ Derivati dell'uracile

Urapidil

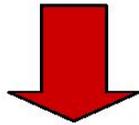
Antagonista α 1, agonista parziale α 2 e 5HT1 snc



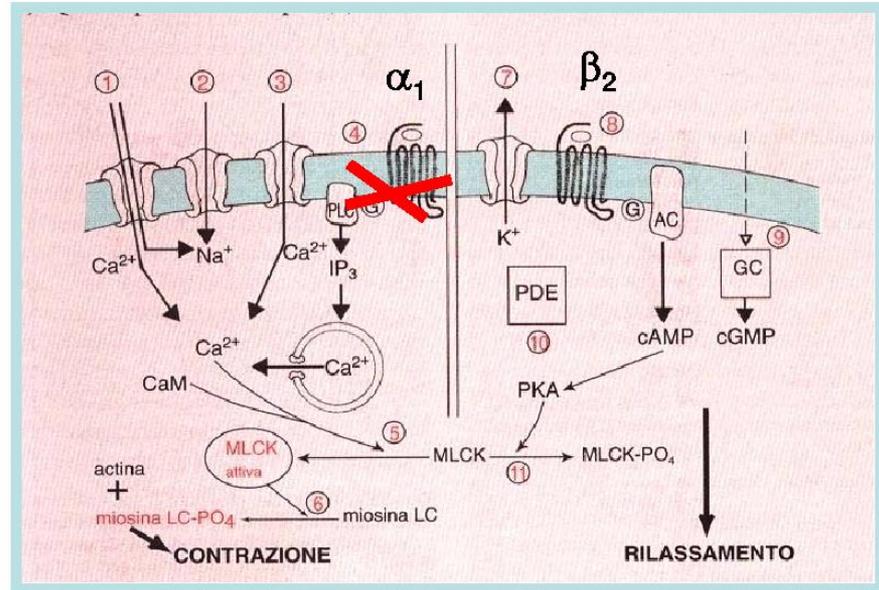
Antagonisti dei recettori α_1 -adrenergici (α -bloccanti)

Meccanismo d'azione

Antagonisti competitivi reversibili
dei recettori
 α_1 -adrenergici post-sinaptici



Vasodilatazione
arteriosa e venosa



L'azione farmacologica complessiva è anche dovuta a proprietà ancillari dei diversi farmaci

PRazosina

Oltre ad essere un **inibitore** selettivo dei recettori α_1 -adrenergici, **interferisce** con i **flussi di calcio** ed **inibisce le fosfodiesterasi**

Antagonisti dei recettori α 1-adrenergici (α -bloccanti)

Provocano vasodilatazione sia a livello delle arterie che delle vene, diminuendo così anche il precarico cardiaco con conseguente riduzione del lavoro e del consumo di ossigeno da parte del cuore.



Possibili azioni centrali con riduzione delle scariche efferenti simpatiche

Meglio tollerati rispetto ad altri vasodilatatori

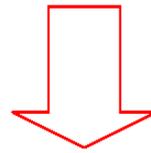
- **Minori effetti cardiaci indesiderati** (tachicardia riflessa ed aritmie)
- **Scarso effetto sui livelli di renina** circolanti.

Indicati in tutte le forme di ipertensione, buona biodisponibilità per os, emivite differenti

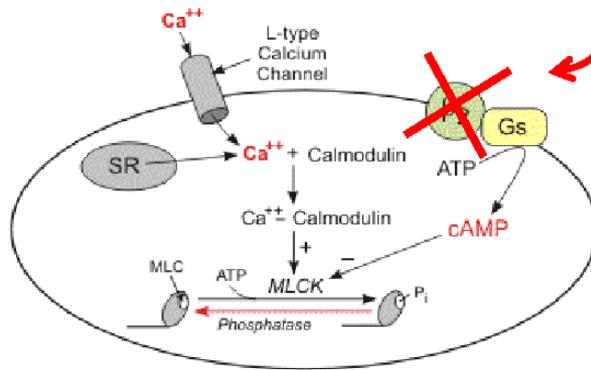
Effetti indesiderati: Ipotensione ortostatica (fenomeno di prima dose) :
iniziare il trattamento con piccole dosi da assumere la sera prima di coricarsi

Antagonisti dei recettori β -adrenergici (β -bloccanti)

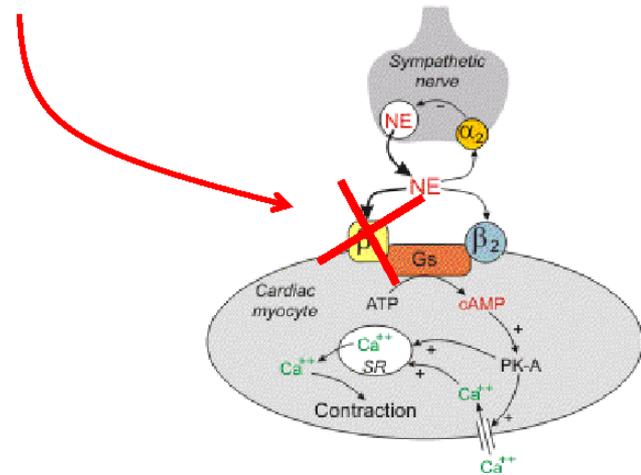
I beta-bloccanti antagonizzano le risposte mediate dai recettori beta-adrenergici in risposta all'attivazione del sistema simpatico



La maggior parte di essi si comporta
come antagonisti competitivi selettivi
e non



Miocellula liscia vasale



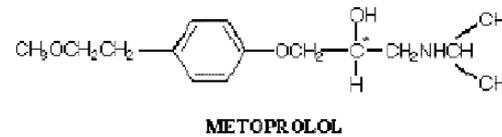
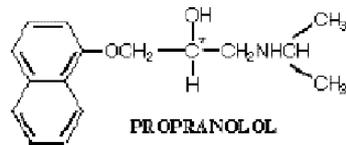
cuore

β -BLOCCANTI

Aselettivi
(blocco recettori β_1 e β_2)

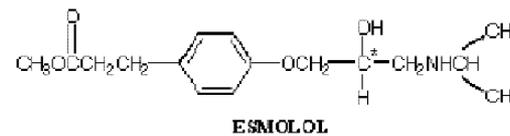
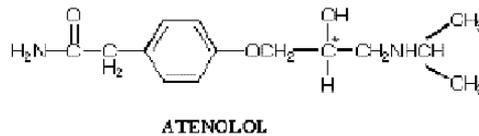
Selettivi
(blocco recettori β_1)

Inderal

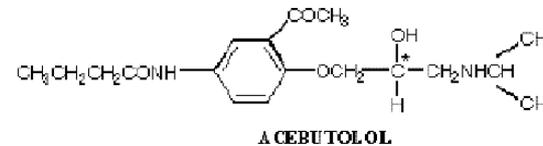
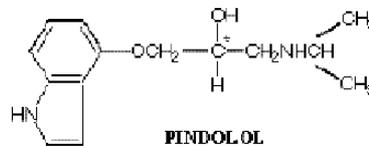


Lopresor
Seloken

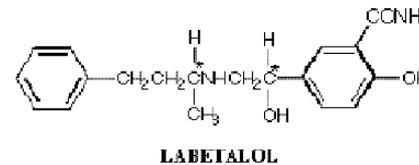
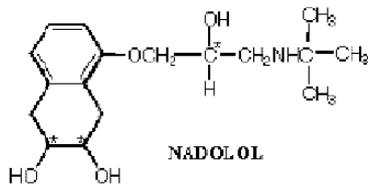
Atenololo



Visken

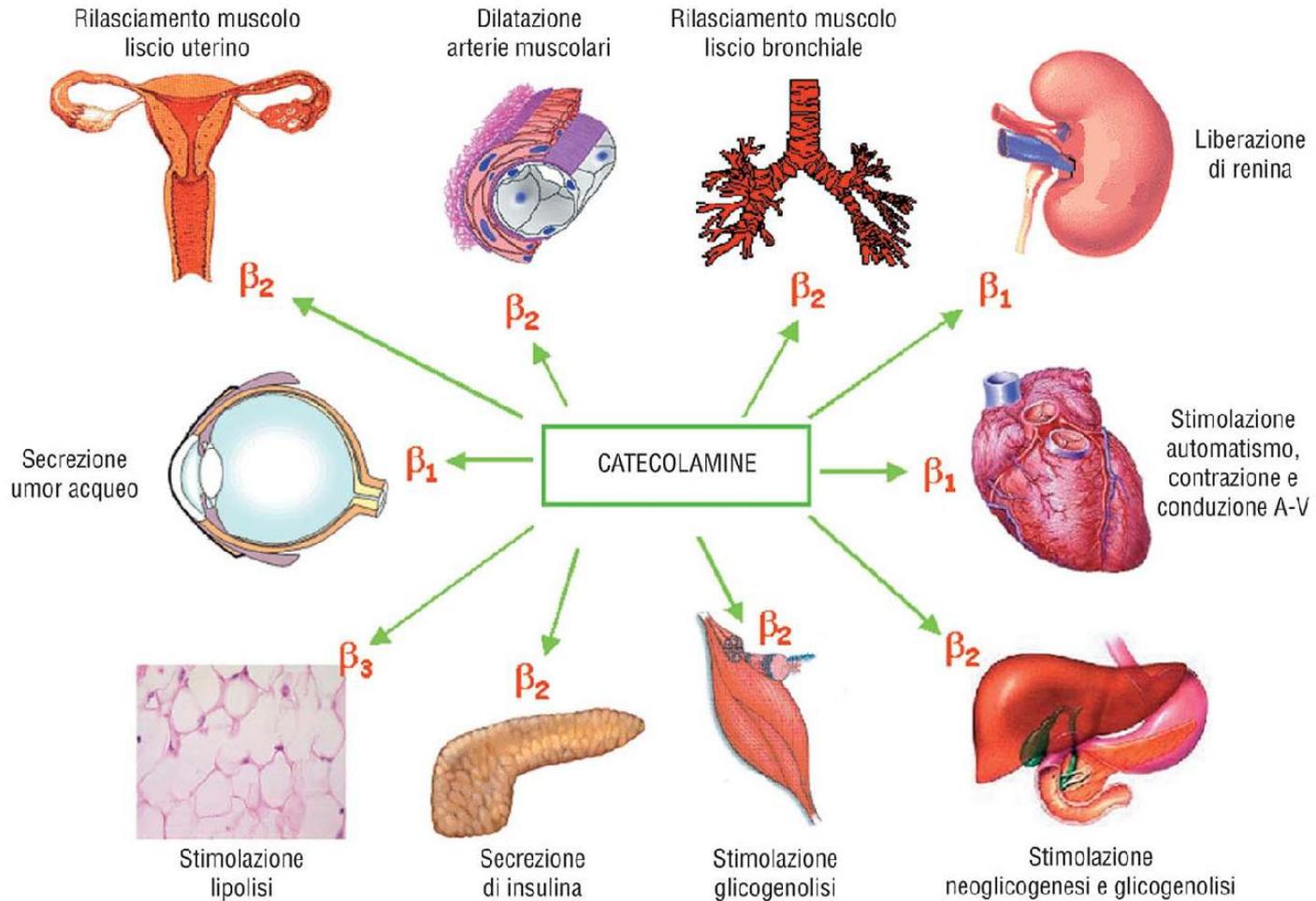


Prent
Sectral



α e β bloccante: antiipertensivo

Principali funzioni fisiologiche mediate dai recettori β_1 - e β_2 -adrenergici



β -BLOCCANTI ed IPERTENSIONE

Meccanismo d'azione ipotensiva: complesso e dovuto ad azione su più sistemi

I β -bloccanti provocano:

✦ A livello cardiaco (blocco recettori β_1)

Riduzione della gittata e frequenza cardiaca,
rallentamento della conduzione atrio-ventricolare

✦ A livello renale (blocco recettori β_1)

Inibizione del rilascio di renina

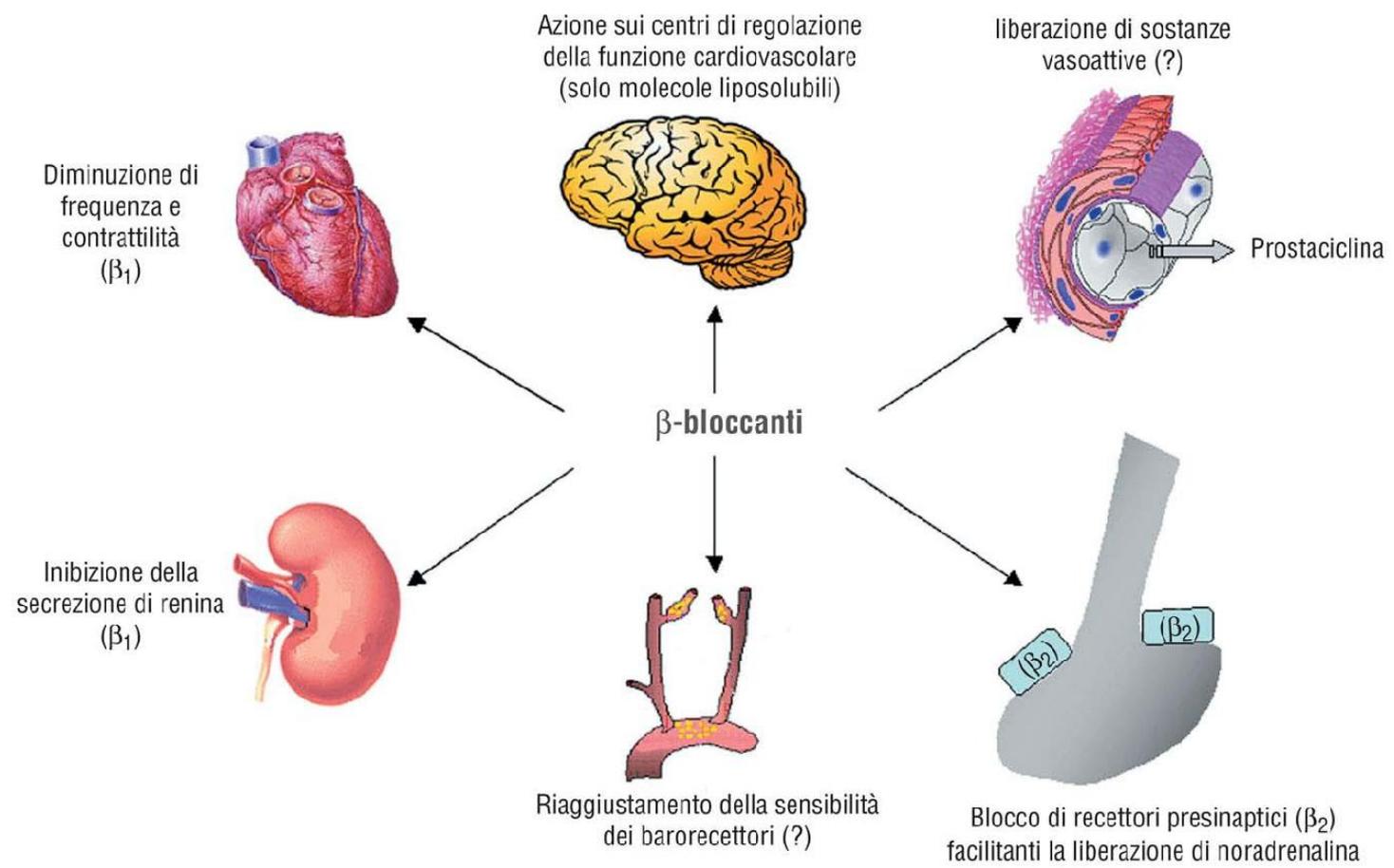
✦ A livello centrale

Azione sui centri di regolazione della funzione cardiovascolare

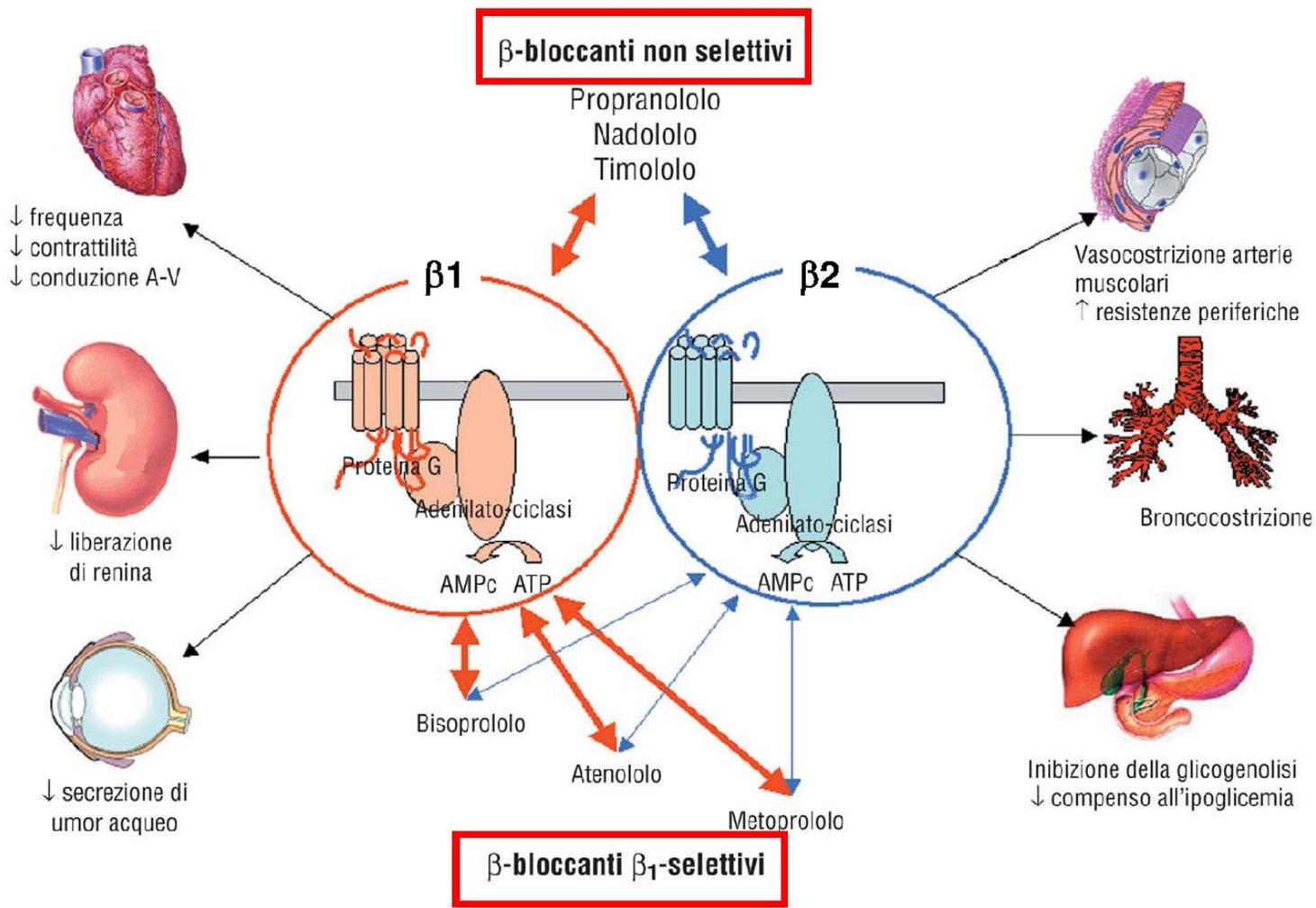
✦ A livello neuroni adrenergici periferici

Azione inibitoria sul rilascio di noradrenalina

Principali ipotesi sul meccanismo dell'azione antipertensiva dei beta-bloccanti



Beta-bloccanti β_1 -selettivi e non selettivi



Antagonisti dei recettori β -adrenergici (β -bloccanti)

Indicazioni terapeutiche

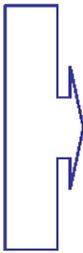
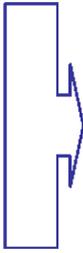
- Ipertensione arteriosa
- Aritmie cardiache
- Angina pectoris
- Prevenzione secondaria dell'infarto miocardico
- *Cardiomiopatia ipertrofica*
- *Insufficienza cardiaca*

Antagonisti dei recettori β -adrenergici (β -bloccanti)

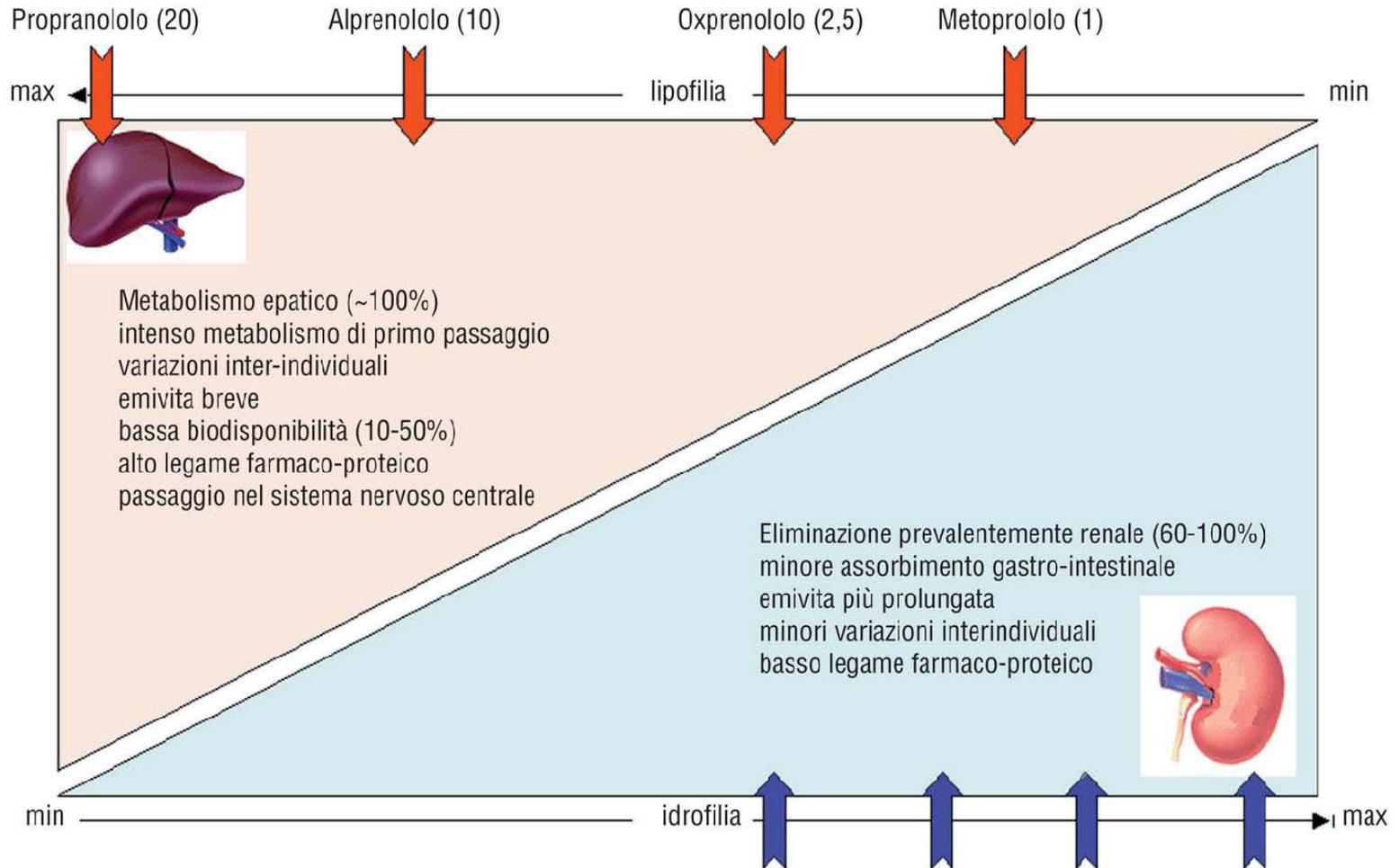
La scelta del β -bloccante è determinata in funzione delle sue
PROPRIETA' ANCILLARI:

- ✓ Selettività recettoriale (cardioselettività)
- ✓ Agonismo parziale o attività simpaticomimetica intrinseca (ISA)
- ✓ Proprietà vasodilatanti accessorie

β -BLOCCANTI: proprietà ancillari

Attività simpaticomimetica intrinseca (ISA)	 <ul style="list-style-type: none">PindololoCarteololo (collirio)Oxprenololo Acebutololo (s)		<ul style="list-style-type: none">Minore rischio asma Minore depressione funzione cardiaca
Liposolubilità	 <ul style="list-style-type: none">PropranololoTimololoPindololo Metoprololo (s)Acebutololo (s)		<ul style="list-style-type: none">Maggiori effetti SNC: ridurre o abolire i tremori legati all'attivazione simpatergica
Azione su altri recettori	 <ul style="list-style-type: none">α e β1 bloccantiLabetaloloCarvediloloAgonismo parziale β2Celiprololo		<ul style="list-style-type: none">Maggiore vasodilatazioneUso: antiipertensivi e antianginosi
Azione anestetico-locale	 <ul style="list-style-type: none">PropranololoOxprenololoAcebutololo (s)		<ul style="list-style-type: none">Potenziamento azione antiaritmica ??

Farmacocinetica dei beta-bloccanti



β-BLOCCANTI

EFFETTI COLLATERALI

- Crisi ipotensive
- Blocco AV o asistolia
- ↓ Inotropismo
- Asma (aselettivi)
- ↑ trigliceridi e ↓ HDL colesterolo (effetto su β_3 ?)
- ↓ sintomi ipoglicemia
- Sindrome sospensione (up-regulation recettoriale): Interruzione graduale terapia !!
- Effetti su SNC (affaticamento, disturbi del sonno, riduzione della libido, depressione)

Controindicazioni

Disfunzione del tessuto nodale

Bradycardia (conduzione AV compromessa)

Scompenso cardiaco

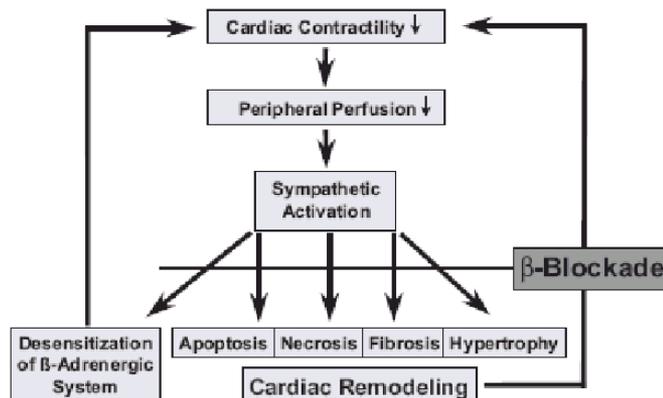
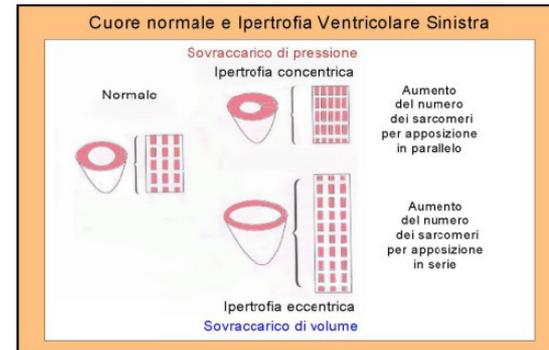
Feocromocitoma (prevalenza del tono a adrenergico)

Diabete

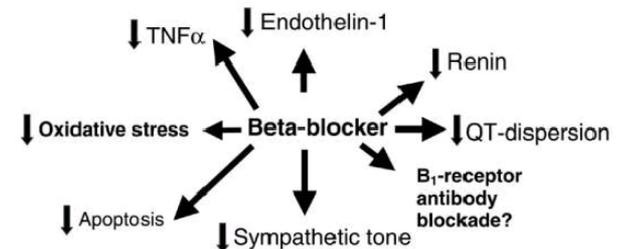
β -BLOCCANTI e scompenso cardiaco (CHF)

Da sempre considerati pericolosi per gli effetti deprimenti sulla contrattilità cardiaca, i beta-bloccanti, soprattutto aselettivi come il Carvedilolo, hanno acquistato interesse nel trattamento del CHF grazie a:

- *Riduzione pressione*
- *Riduzione del ritorno venoso*
- *Riduzione dell'iperattività simpatica*
- *Riduzione della down-regulation recettoriale*



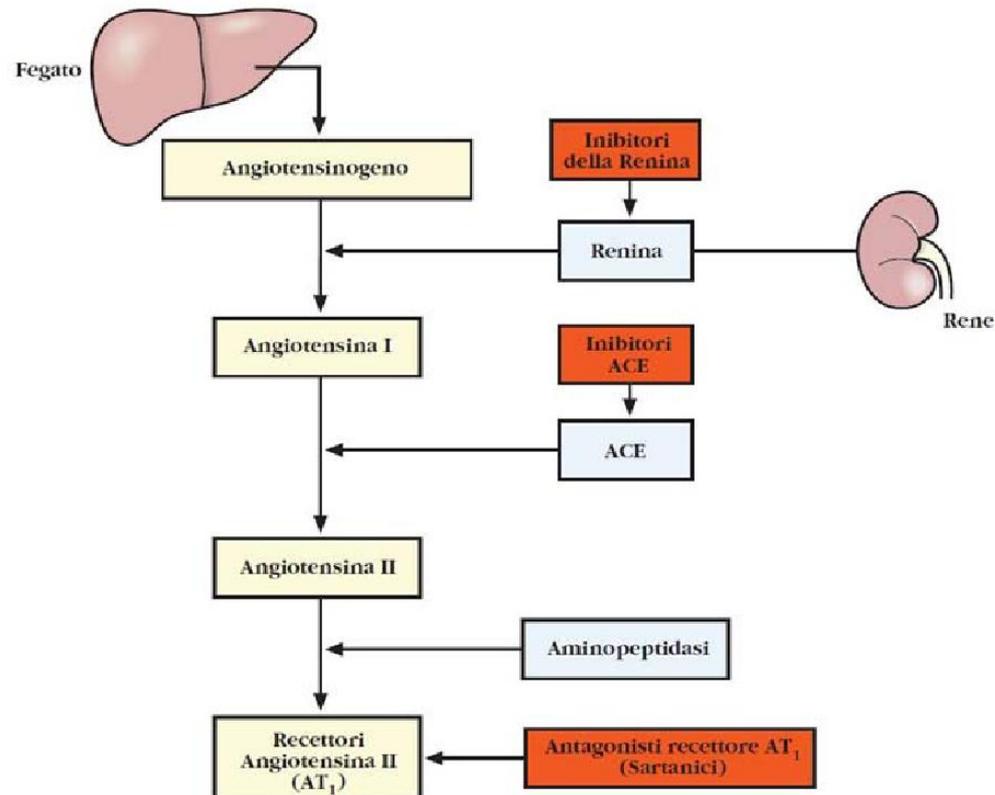
Interactions between beta-blockers and promoters of congestive heart failure and arrhythmias in CHF



Waagstein F Journal of Clinical and Basic Cardiology 2002; 5 (Issue 3): 215-223 ©

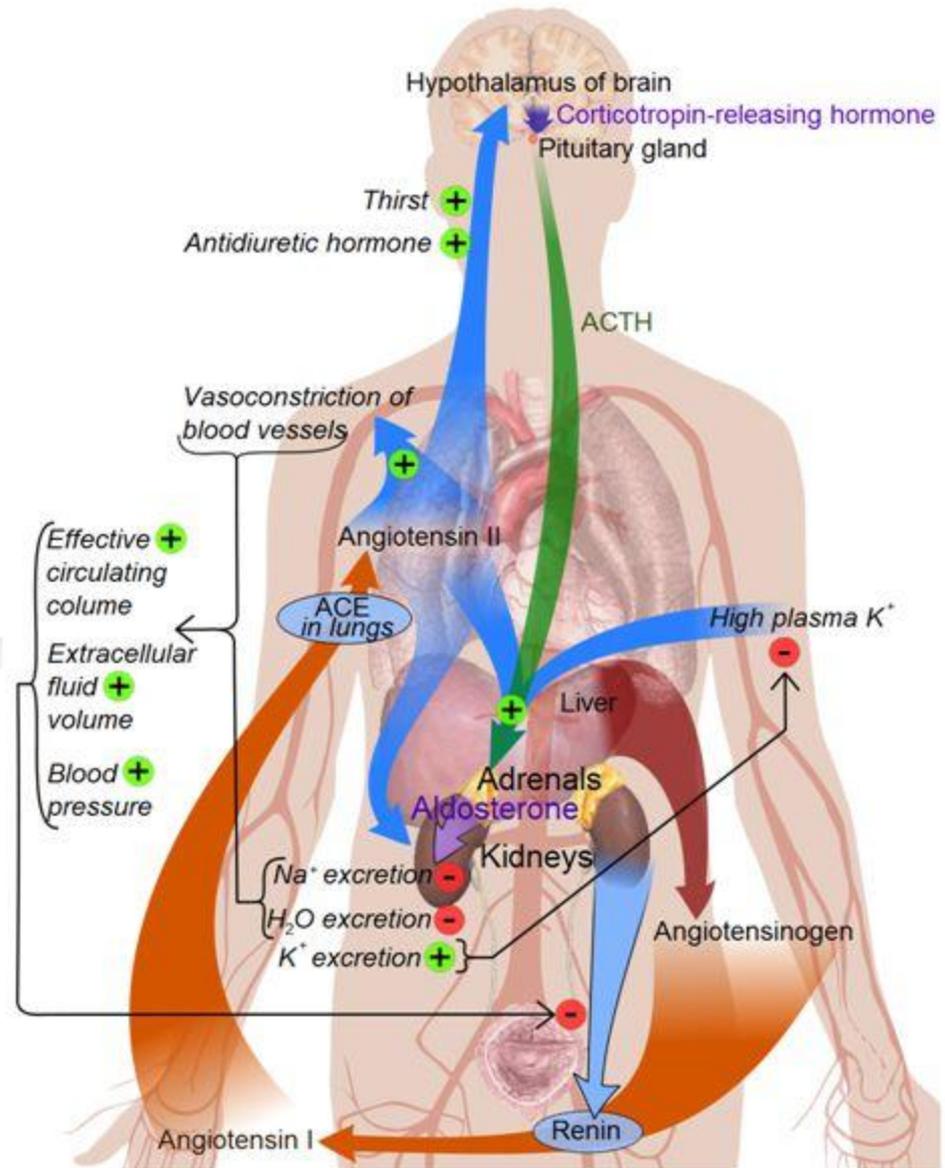
INTERVENTI SUL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

- ACE-inibitori
- Antagonisti recettori AT₁
- Inibitori della renina



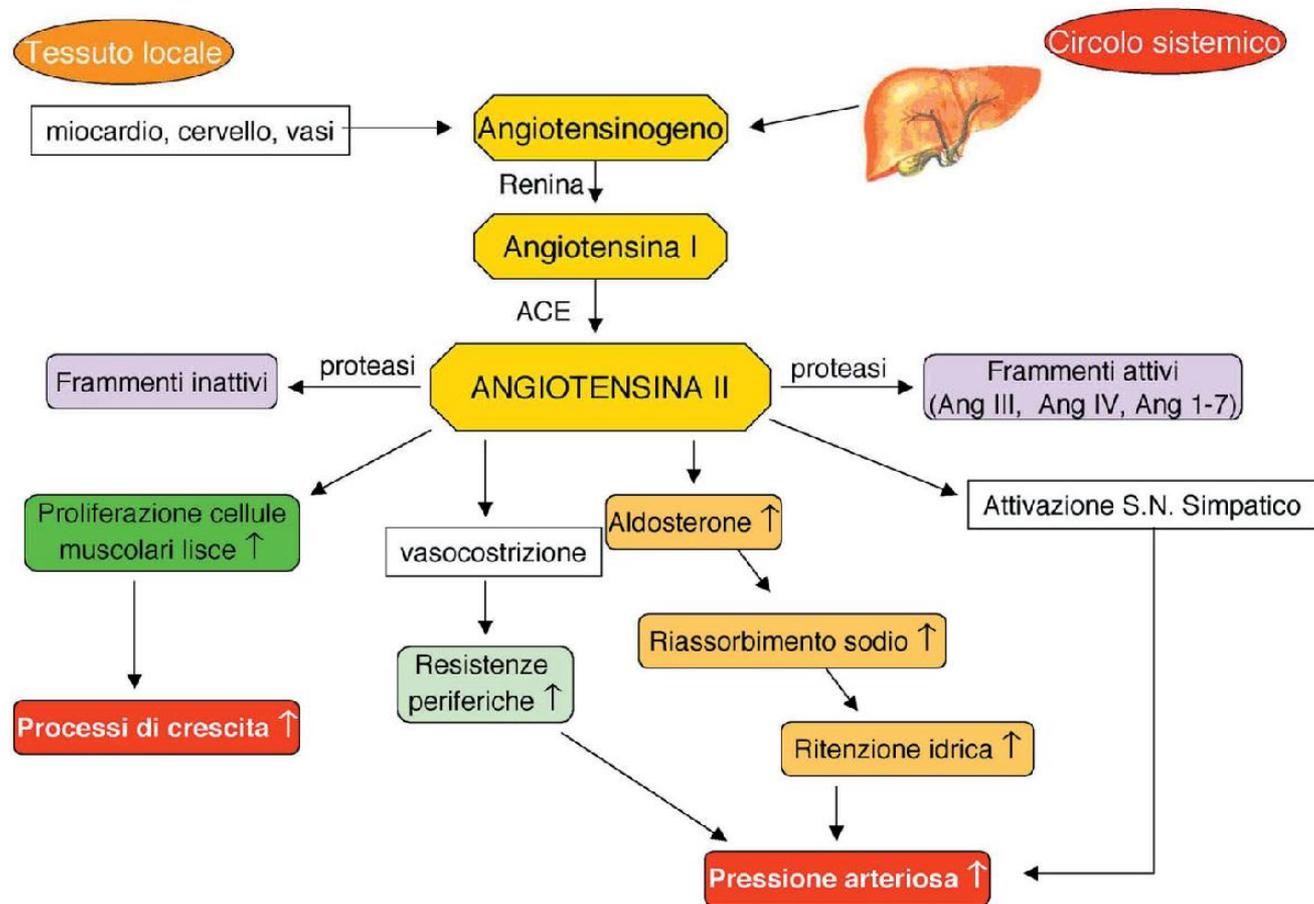
IL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE

- Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) è considerato uno dei principali regolatori dell'omeostasi cardiovascolare.
- Una disregolazione del SRAA è tra i fattori implicati nella patogenesi dell'ipertensione essenziale e nella evoluzione dello scompenso cardiaco congestizio.

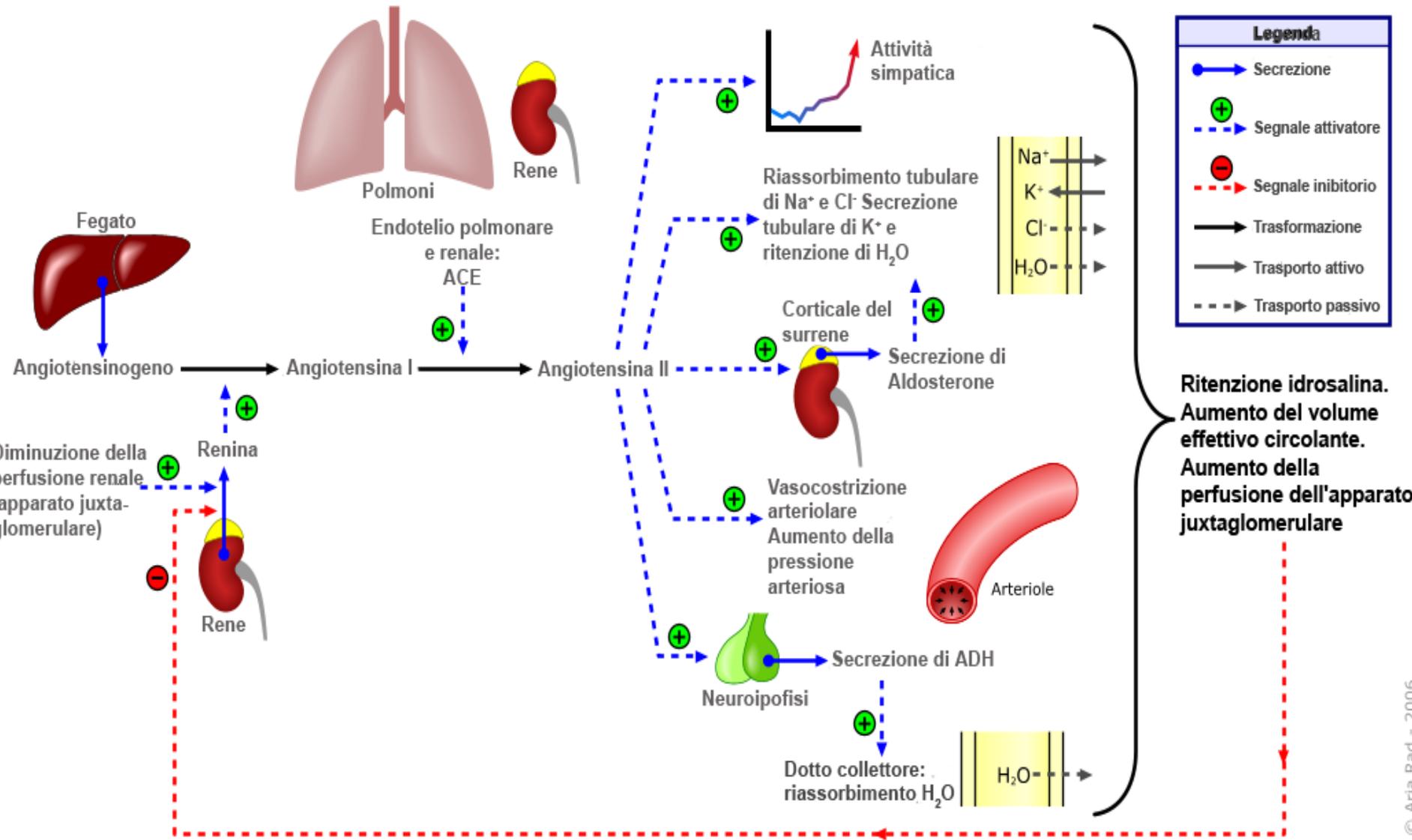


Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone

Sistema di controllo sistemico e locale della pressione arteriosa

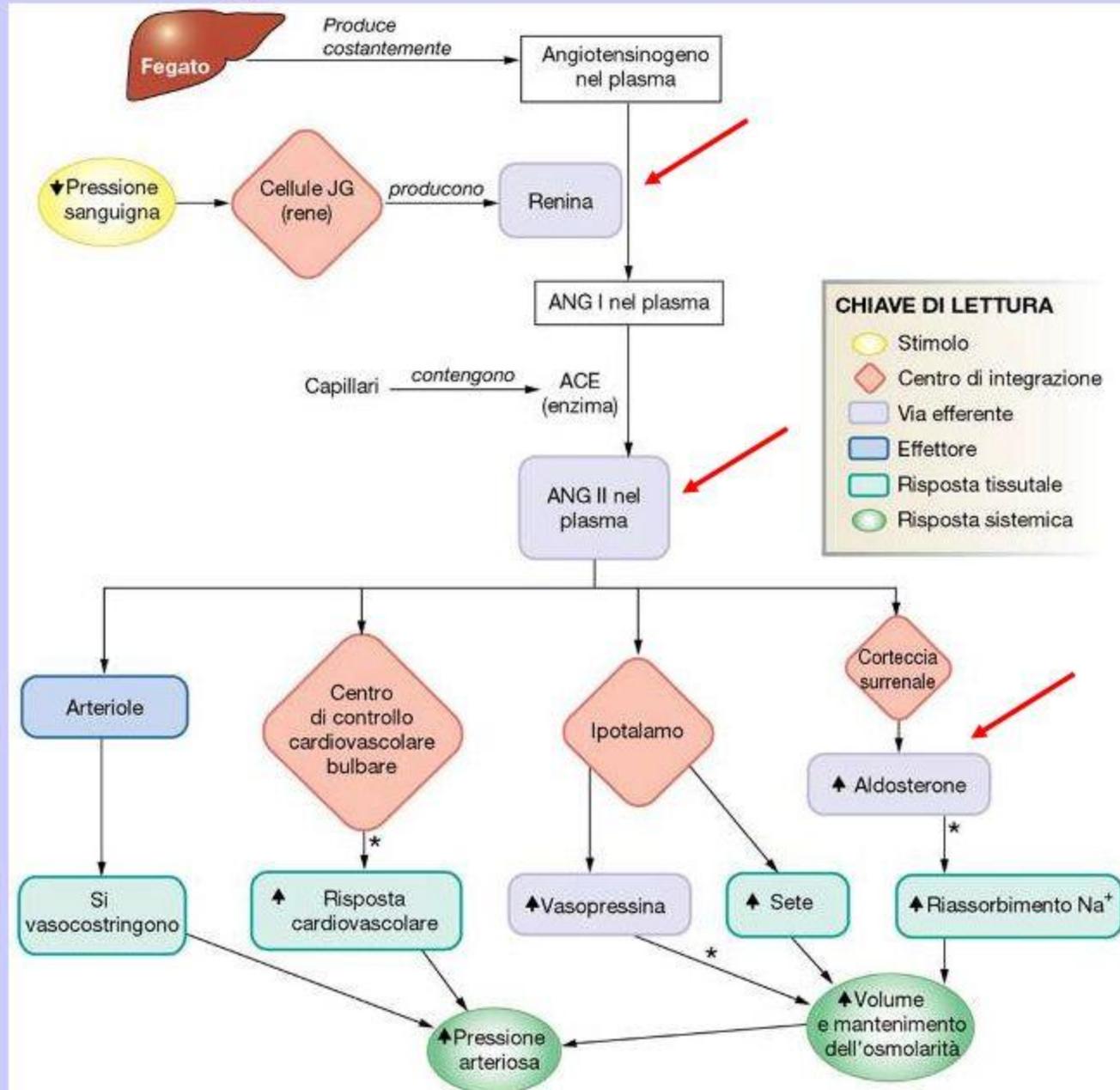


Sistema renina-angiotensina-aldosterone

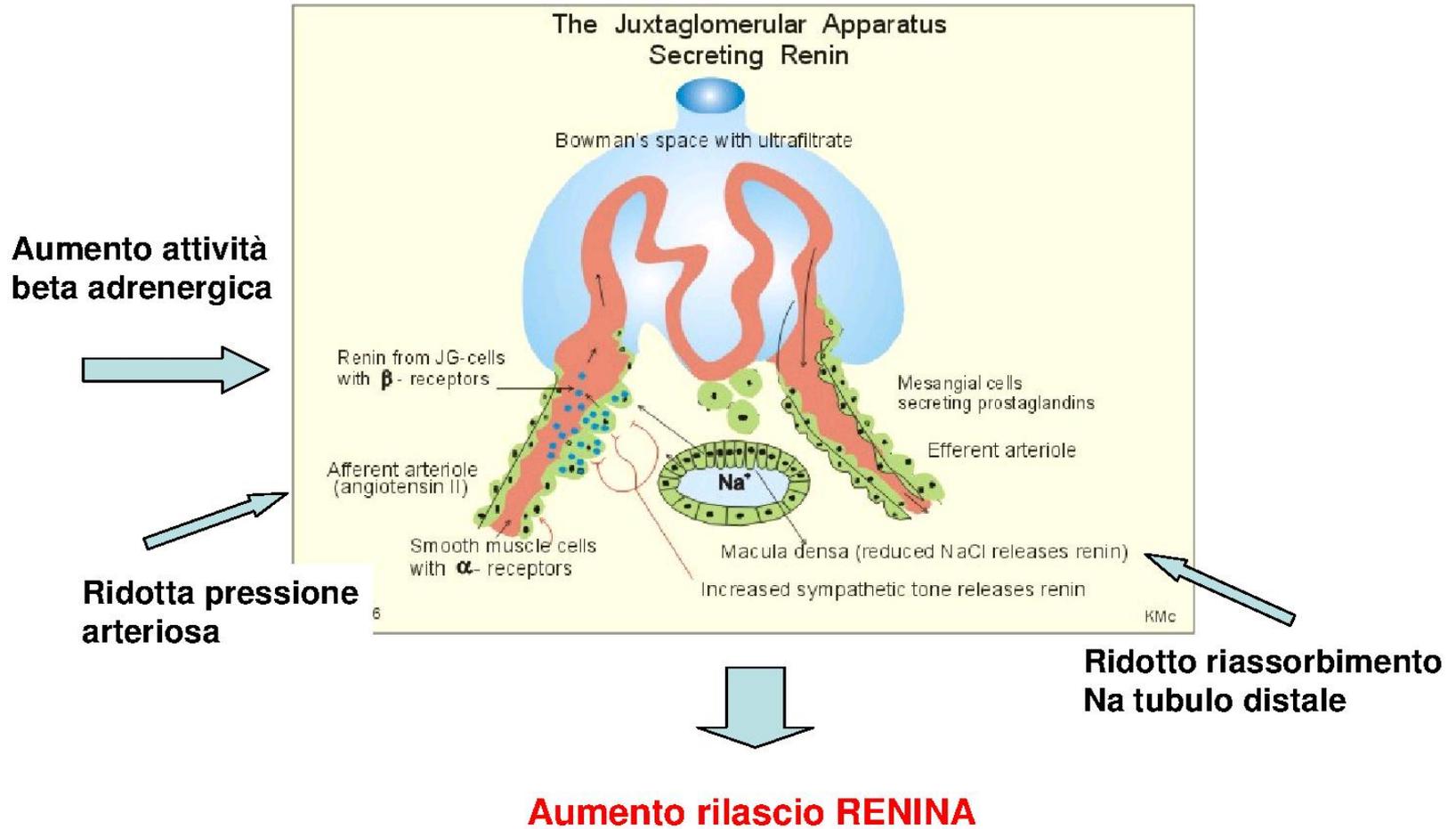


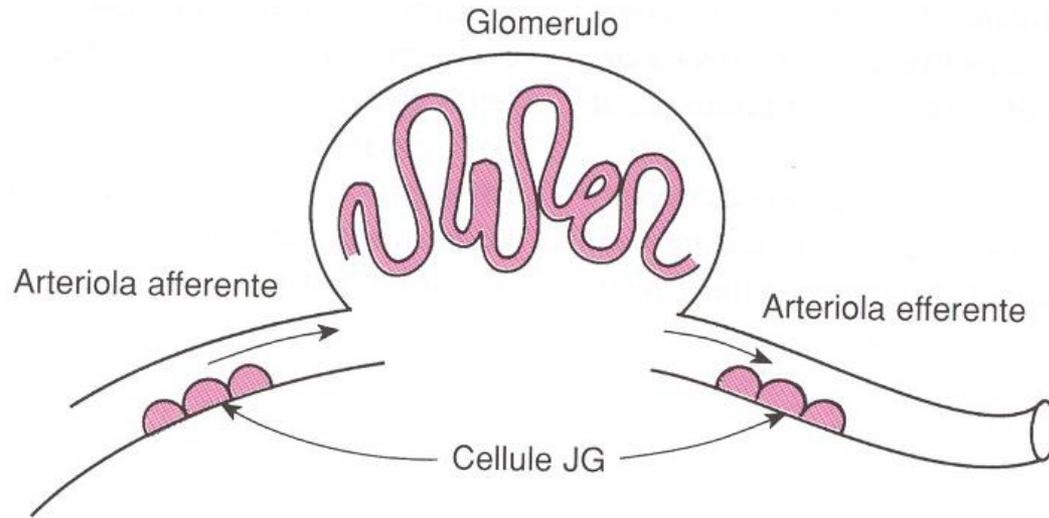
Sistema renina-angiotensina-aldosterone

L'angiotensina stimola la sintesi e la secrezione di aldosterone inducendo l'aumento della concentrazione del Ca citosolico



RILASCIO DI RENINA





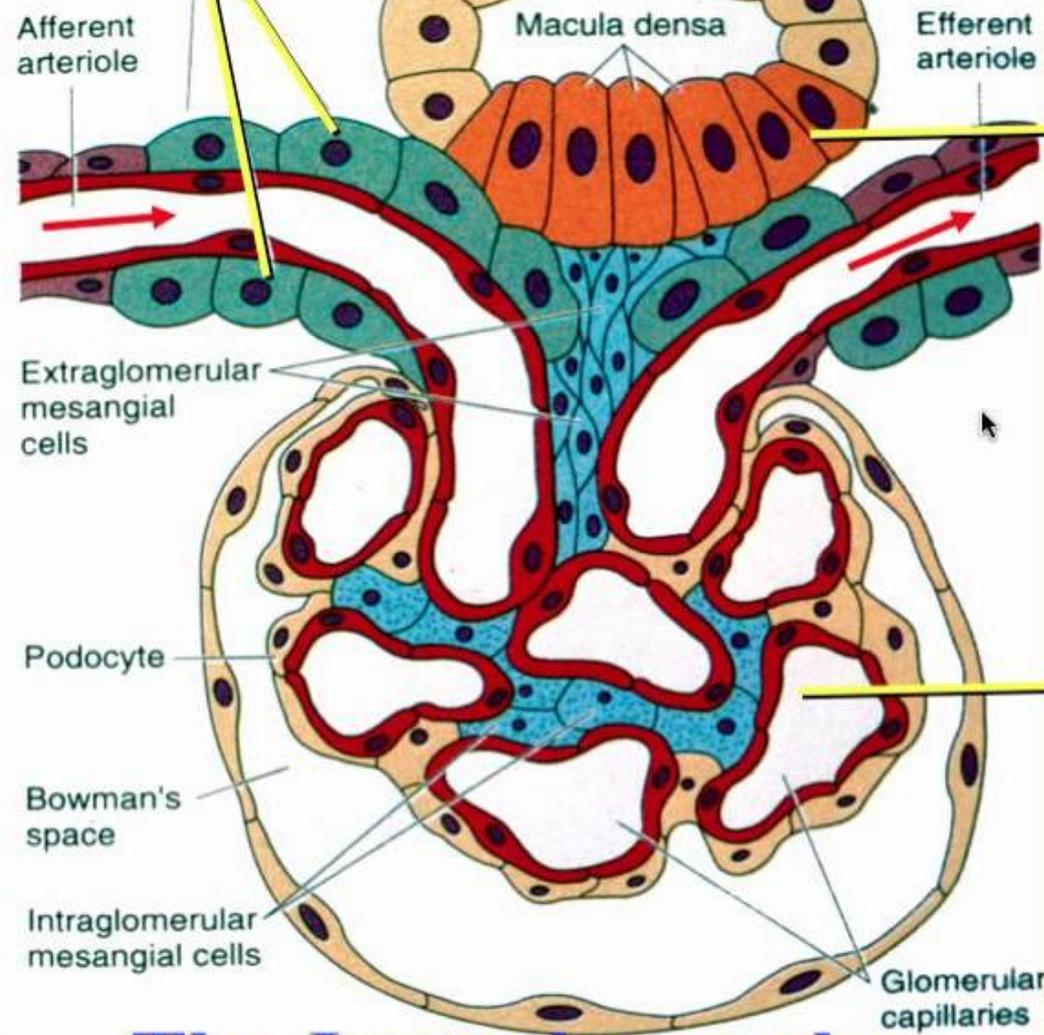
MECCANISMI

1. Un aumento di pressione a livello delle arteriole afferenti porta ad una diminuzione della liberazione di renina dalle cellule JG.
2. Un aumento di NaCl a livello della macula densa del tubulo distale porta ad una diminuzione della liberazione di renina dalle cellule JG.
3. Una diminuzione dell'attività del sistema nervoso simpatico nelle arteriole afferenti porta ad una diminuzione della liberazione di renina.

Figura 20-2

Meccanismi coinvolti nella regolazione della secrezione di renina. JG=juxtaglomerulari.

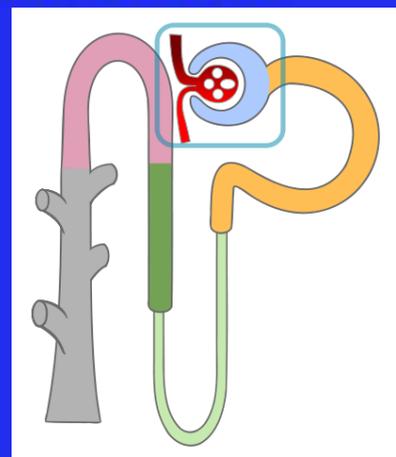
JG cells



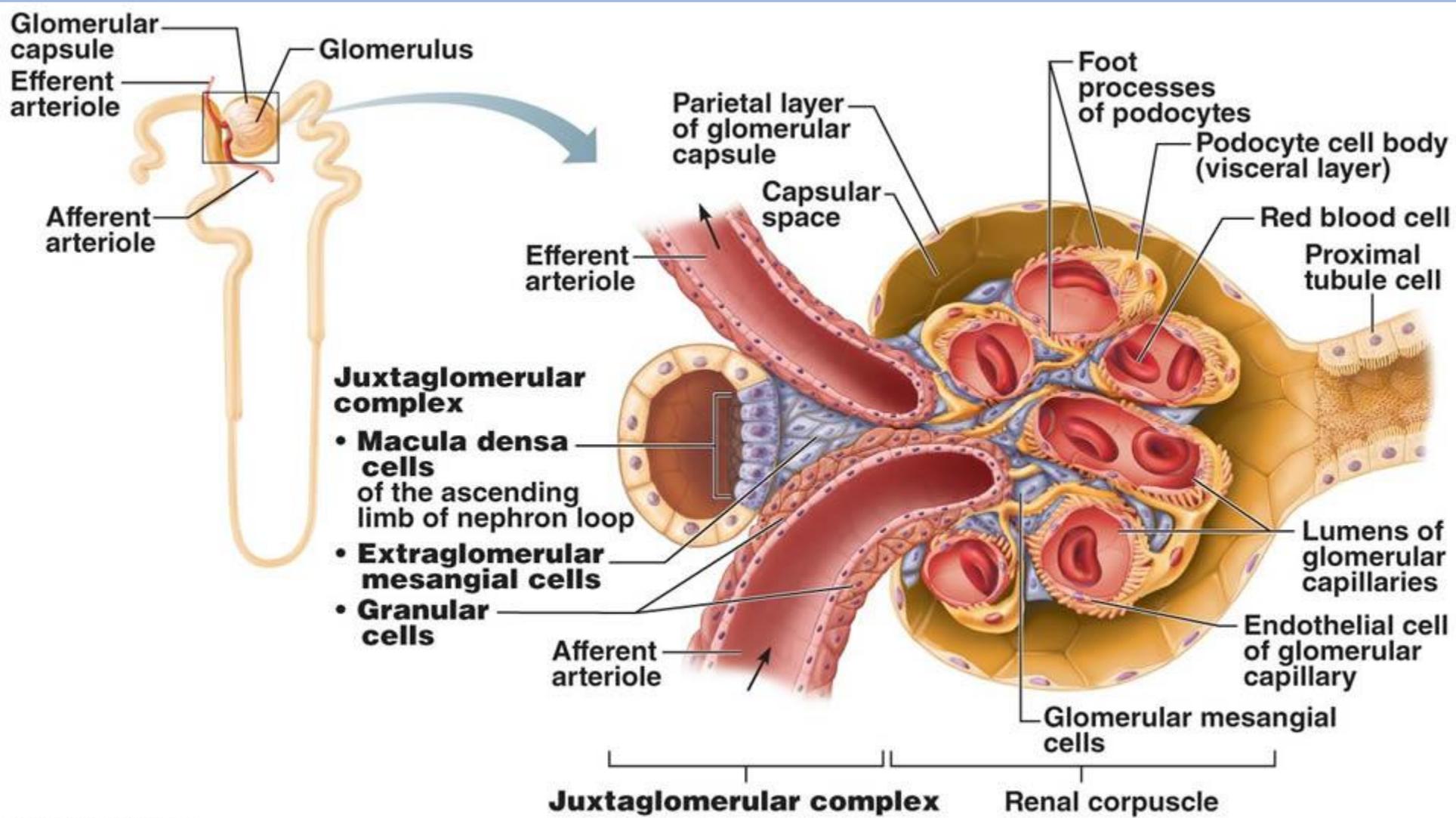
Distal tubule

Macula densa

Glomerular capillaries



The Juxtaglomerular Apparatus



L'**apparato iuxtaglomerulare** è costituito da un complesso di formazioni localizzate in corrispondenza del polo vascolare di ciascun corpuscolo renale (di Malpighi). Fanno parte di questo apparato le cellule iuxtaglomerulari (cellule granulose) dell'arteriola afferente, la macula densa del tubulo distale e il mesangio extraglomerulare.

Le **cellule iuxtaglomerulari** sono situate nella parete dell'arteriola **afferente** prima della sua penetrazione nel corpuscolo renale. Più raramente si trovano anche nella parete dell'arteriola efferente.

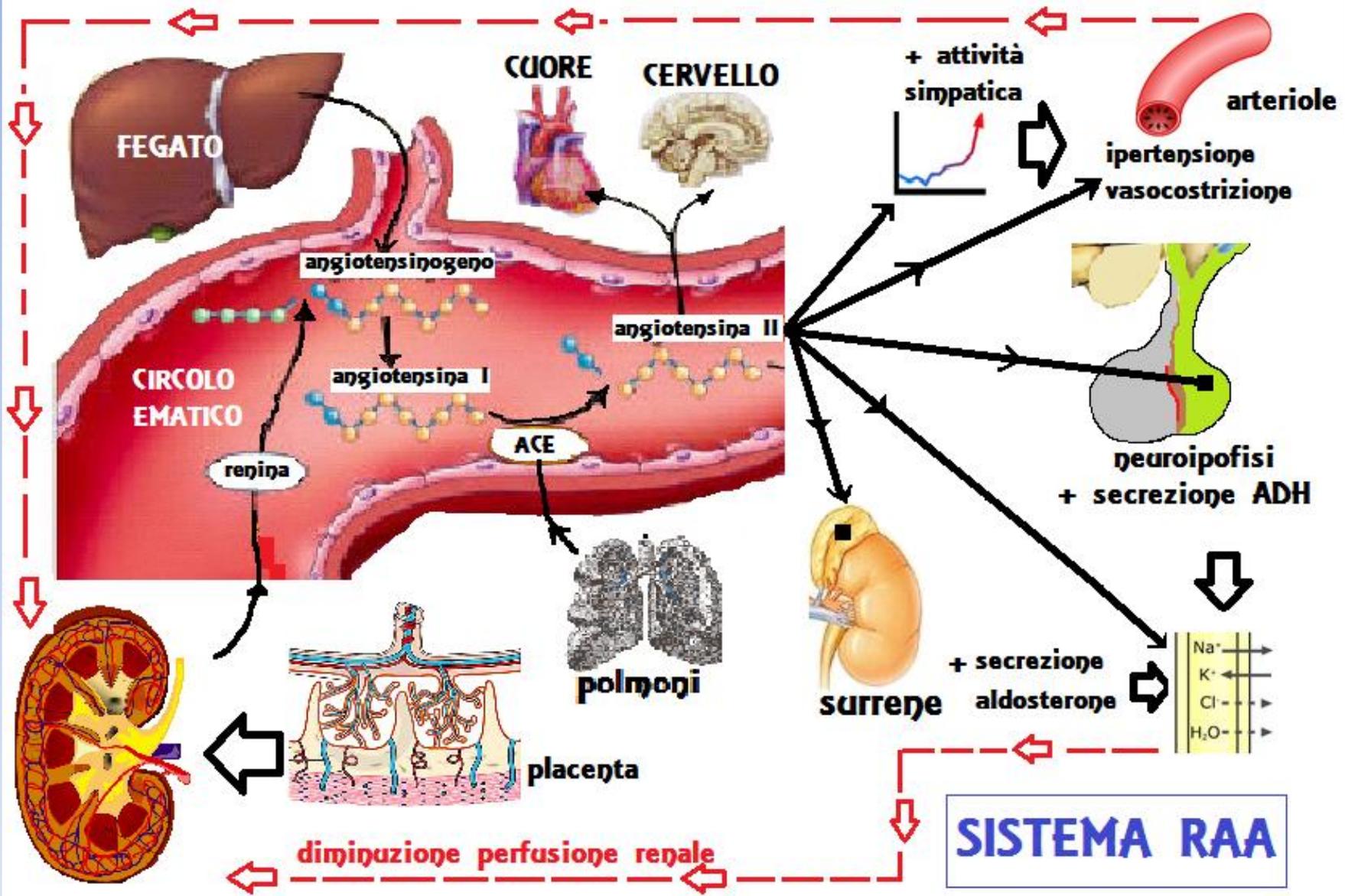
Le cellule iuxtaglomerulari appaiono come elementi epitelioidi che sostituiscono le fibrocellule muscolari lisce della tonaca media del vaso e si trovano perciò al di sotto dell'endotelio, disposte in una o più file. Le cellule iuxtaglomerulari sono voluminose, poliedriche e contengono granuli PAS-positivi, fittamente stipati nel citoplasma; in tali granuli, con metodi immunoistochimici, è stata dimostrata la presenza di una sostanza ad azione vasopressoria, **la renina**.

Al microscopio elettronico, le cellule iuxtaglomerulari mostrano microfilamenti contrattili come le comuni fibrocellule muscolari, ma presentano il reticolo endoplasmatico granulare discretamente sviluppato e l'apparato di Golgi particolarmente evidente. Numerosi granuli secretori, circondati da una membrana e di dimensioni variabili, sono sparsi nel citoplasma; nel loro interno si possono osservare, talvolta, inclusi cristallini.

Fra le cellule sono presenti terminali assonici contenenti catecolamine; ciò suggerisce che la secrezione di renina possa avvenire anche per stimolazione del simpatico.

Le cellule iuxtaglomerulari, data la loro particolare localizzazione, possono essere stimulate dalla pressione esistente nell'arteriola afferente; esse agirebbero, perciò, come **pressocettori**, immettendo in circolo renina in quantità variabile secondo i valori pressori.

L'azione ipertensiva della renina è indiretta; essa agisce in circolo con meccanismo enzimatico sull'*angiotensinogeno*, un' α_2 -globulina di origine epatica, trasformandolo in *angiotensina I* (un decapeptide) che, ad opera di una peptidasi di probabile origine polmonare, viene degradata ad *angiotensina II* (un octapeptide).



L'angiotensina II determina:

- ✓ una massiva contrazione della muscolatura liscia delle arteriole riducendone il calibro, con aumento conseguente della pressione arteriosa.
- ✓ la secrezione di aldosterone da parte della zona glomerulare della corticale surrenale con conseguente aumento del riassorbimento di ioni sodio e dell'escrezione di ioni potassio e idrogenioni a livello del tubulo distale (tale è il *sistema renina-angiotensina-aldosterone*).

Le cellule iuxtaglomerulari, probabilmente, producono anche *eritrogenina* (o *fattore eritropoietico renale*) che, agendo sull'*eritropoietinogeno*, un' α -globulina, dà origine all'*eritropoietina*, ormone stimolante la eritropoiesi.

La ***macula densa*** è rappresentata dal tratto di parete del tubulo distale in diretto rapporto con il polo vascolare del corpuscolo renale di origine, più precisamente con quella porzione dell'arteriola afferente dove sono situate le cellule iuxtaglomerulari: essa segna il limite fra segmento rettilineo e segmento convoluto del tubulo distale.

Nella macula densa le cellule tubulari sono piccole, povere di citoplasma e i loro nuclei risultano più ravvicinati rispetto alle altre regioni del tubulo distale. La maggiore concentrazione dei nuclei giustifica il termine di macula densa. Le cellule della macula densa non hanno struttura bacillare, sono cioè prive del labirinto basale. Al microscopio elettronico le pieghe del plasmalemma basale sono scarsamente sviluppate e i mitocondri, poco numerosi, sono sparsi in tutto il citoplasma. L'apparato di Golgi è situato in posizione sottonucleare.

La lamina basale su cui poggiano le cellule della macula densa è oltremodo sottile; essa separa questi elementi cellulari dalle cellule iuxtaglomerulari e dal mesangio extraglomerulare.

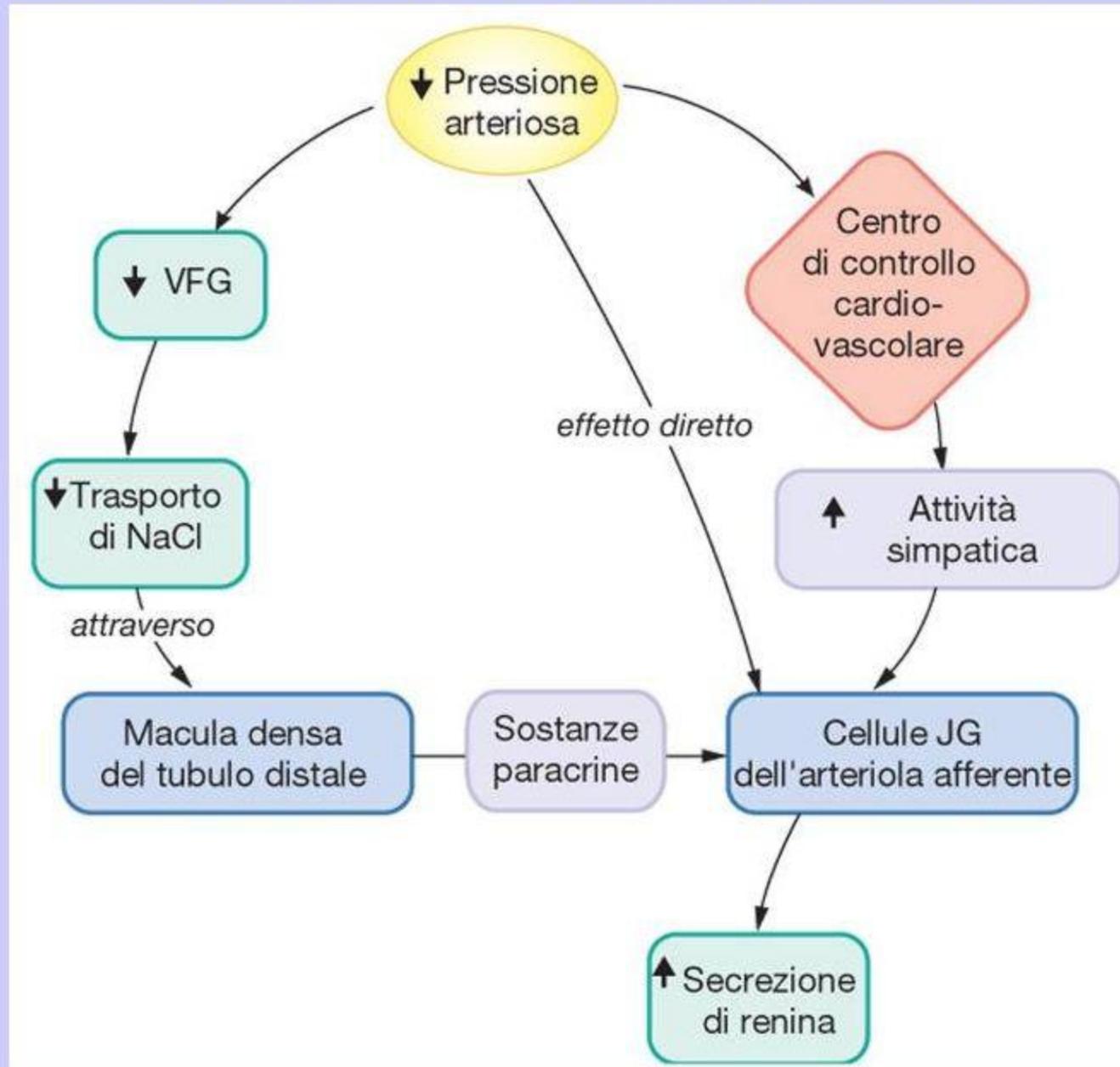
Gli intimi rapporti esistenti fra macula densa e gli altri componenti dell'apparato iuxtaglo-merulare giustificano l'ipotesi dell'esistenza di strette correlazioni funzionali fra le diverse formazioni. **La macula densa rappresenta un chemorecettore (sensibile alle variazioni della composizione fisiocochimica del contenuto tubulare e particolarmente del contenuto in sodio)** che trasferirebbe il proprio stimolo alle cellule iuxtaglomerulari con un meccanismo umorale.

In favore di questa ipotesi depongono sia la localizzazione dell'apparato di Golgi in sede sottonucleare, sia l'estrema sottigliezza della lamina basale.

Il **mesangio extraglomerulare** (o *cuscinetto polare*) è rappresentato da un gruppetto di cellule (*cellule ilari di Goormaghtigh*) situate nell'angolo compreso fra arteriola afferente e arteriola efferente, in diretto rapporto perciò con le cellule iuxtaglomerulari e con la macula densa. Si tratta di elementi piccoli, con citoplasma chiaro e ricco di filamenti e con nucleo centrale allungato; talvolta contengono granuli. Analogamente a quanto osservato per il mesangio intraglomerulare, le cellule del mesangio extraglomerulare si trovano immerse in una matrice che talvolta si organizza in lamine basali. Attraverso questo sistema di lamine basali, gli stimoli chimicofisici recepiti dalla macula densa potrebbero essere trasmessi alle cellule iuxtaglomerulari. Le cellule ilari potrebbero perciò agire come elementi mediatori fra macula densa e cellule iuxtaglomerulari.

Controllo della secrezione di aldosterone

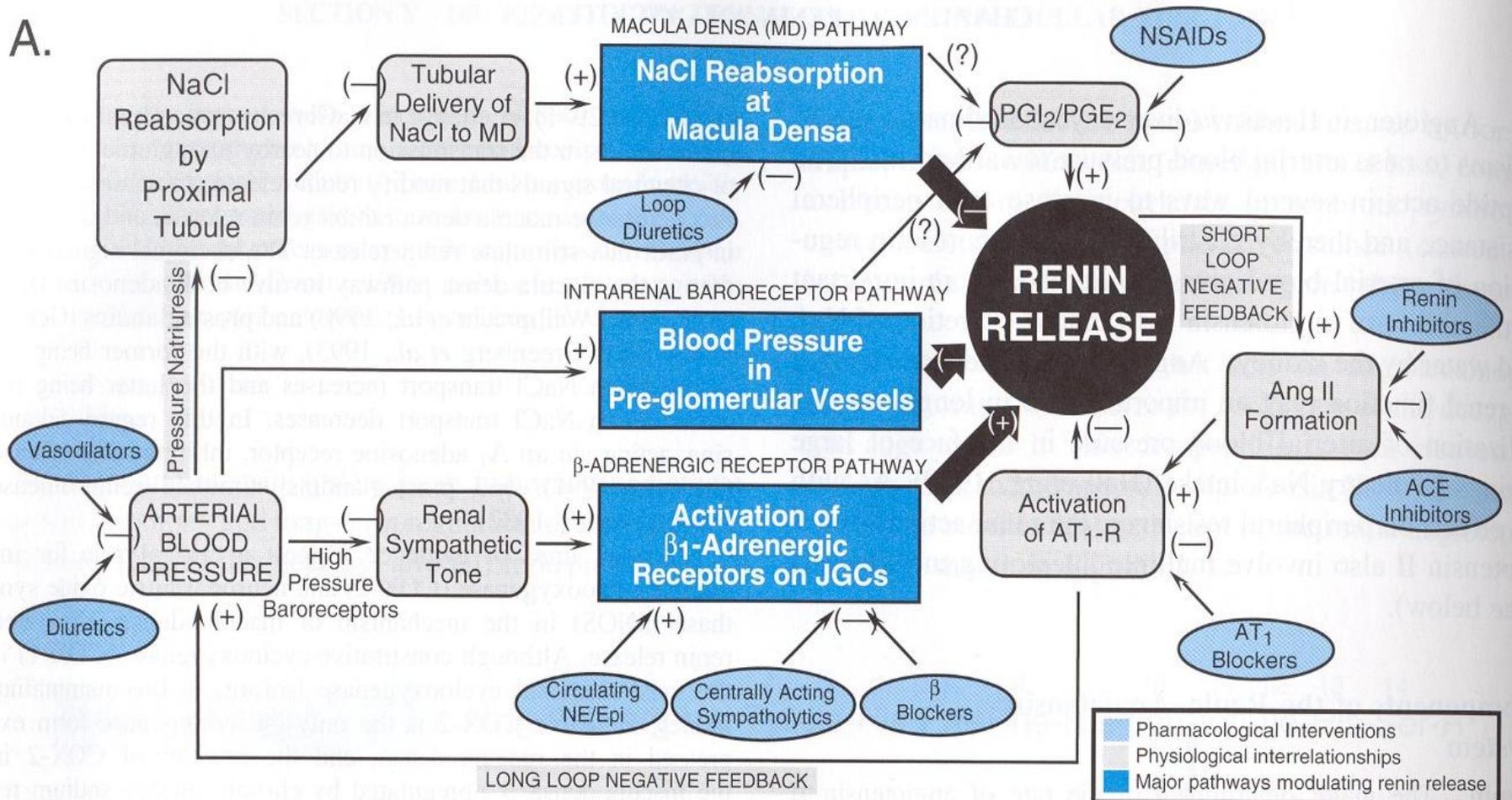
- Stimolo principale è il **sistema renina-angiotensina** che viene a sua volta stimolato da **diminuzione della PA** e dalla **diminuzione del flusso** a livello della macula densa



RILASCIO DI RENINA

Sistemi di feed-back negativi a breve e lungo raggio

A.



SISTEMI DI CONTROLLO PER IL RILASCIO DI RENINA

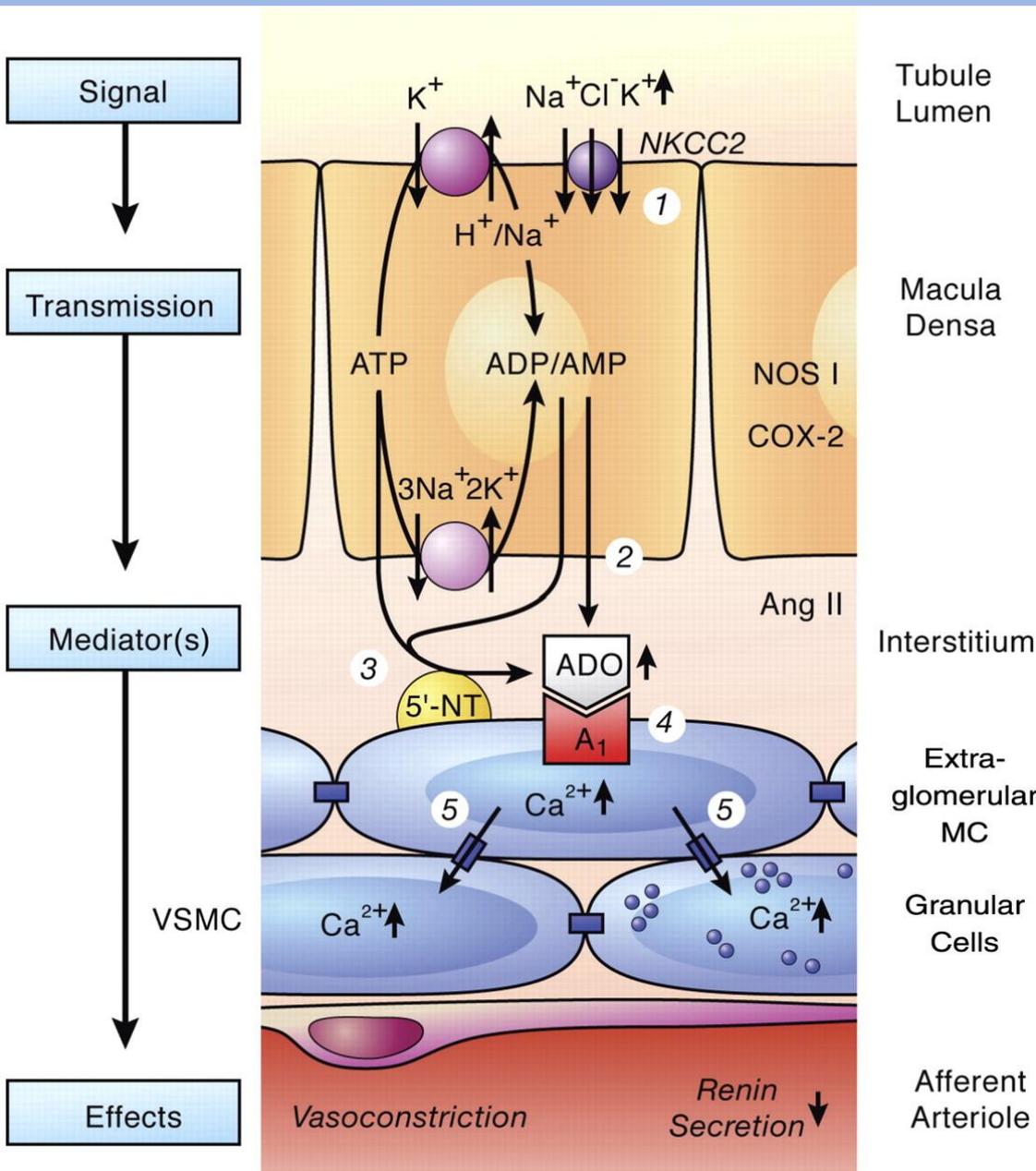
-Meccanismo di feed back negativo a **BREVE** raggio:

l'angiotensina II attiva i recettori AT I sulle cellule iuxtaglomerulari inibendo l'ulteriore rilascio di renina

-Meccanismo di feed back negativo **LUNGO** raggio:

Angiotensina II aumenta la pressione arteriosa che inibisce l'ulteriore rilascio di renina

- 1) Attivando barocettori e riducendo il tono simpatico renale
- 2) Aumentando la pressione nei vasi preglomerulari
- 3) Riducendo il riassorbimento di NaCl nel tubulo prossimale e determinando un aumento del carico salino in arrivo alla macula densa



1: uptake concentrazione-dipendente di Na^+ , K^+ , e di Cl^- mediante il cotrasportatore $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ sensibile alla furosemide (NKCC2) nelle cellule della macula densa;

2-3: generazione intra o extracellulare di adenosina (ADO) che coinvolge 5'-nucleotidasi;

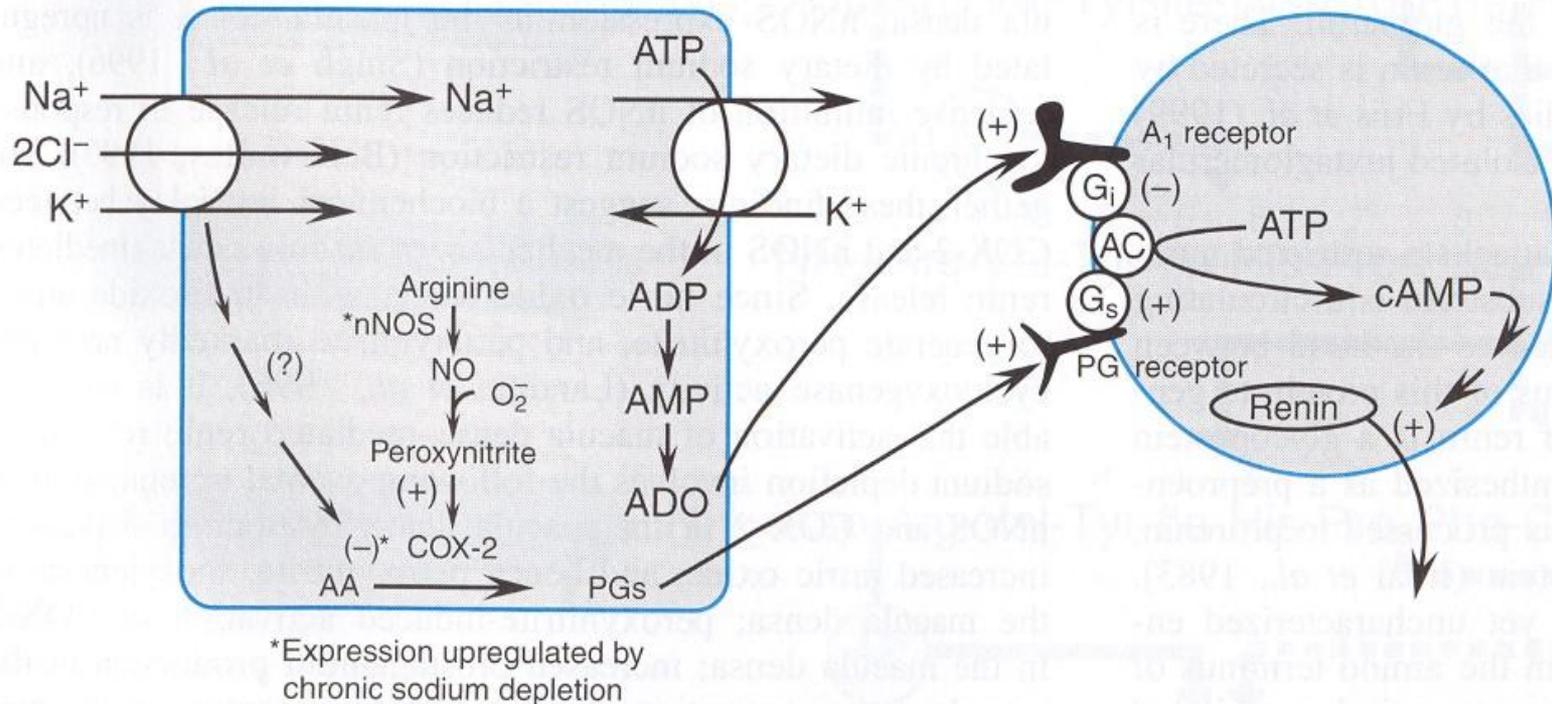
4: ADO attiva i recettori dell'adenosina A₁, innescando un aumento di Ca^{2+} citosolico nelle cellule mesangiali extraglomerulari (MC);

5: l'accoppiamento intenso tra extraglomerulari MC, le cellule granulari contenenti renina, e le cellule muscolari lisce dell'arteriola afferente (VSMC), tramite giunzioni serrate, permette la propagazione del segnale della maggiore Ca^{2+} , con conseguente vasocostrizione della arteriola afferente e inibizione della secrezione di renina.

B.

Macula Densa Cell

Juxtaglomerular Cell



La macula densa svolge la funzione di chemocettore specializzato nel rilevare la concentrazione di NaCl nel liquido tubulare. Una diminuzione della concentrazione di NaCl viene percepita dalla macula densa come una riduzione della pressione arteriosa sistemica, e come conseguenza, l'escrezione urinaria di sodio si riduce. La macula densa invia quindi alle cellule iuxtaglomerulari dei segnali che portano a un aumento nella produzione di renina, innescando un meccanismo che porta infine all'aumento della pressione arteriosa.

MECCANISMI DI RILASCIO DELLA RENINA DALLA MACULA DENSA

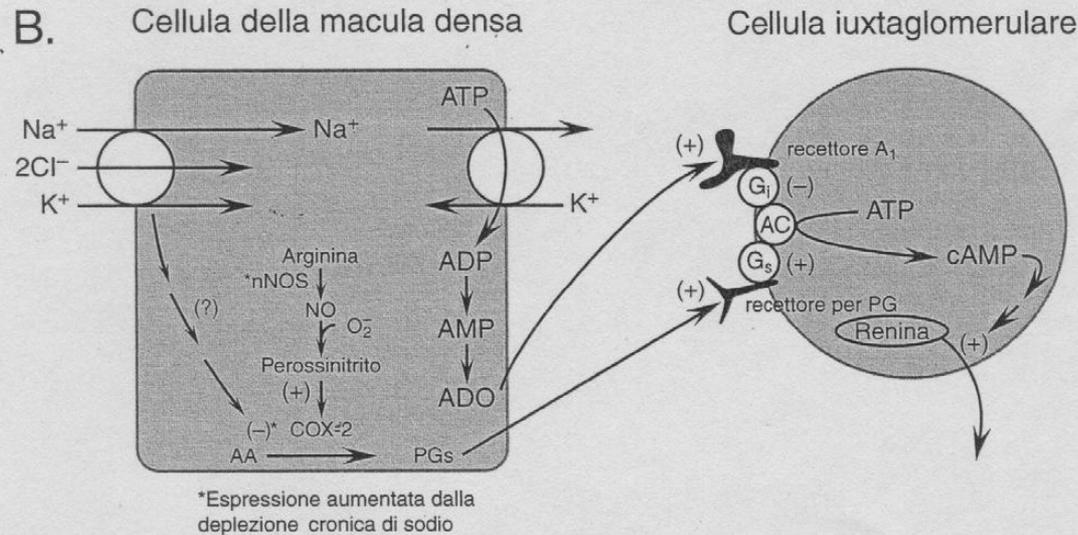


Figura 31.2 B. Possibili meccanismi tramite i quali la macula densa regola il rilascio di renina.

La deplezione cronica di sodio determina una sovraespressione della sintasi neuronale del monossido d'azoto (nNOS) e della ciclossigenasi inducibile nella macula densa. La nNOS aumenta la produzione di monossido d'azoto (NO) e l'NO reagisce con l'anione superossido (O_2^-) formando perossinitrito, un composto che stimola la COX-2. Inoltre, la COX-2 viene rapidamente, anche se indirettamente, inibita e stimolata rispettivamente dall'aumento e dalla riduzione del trasporto di NaCl attraverso la macula densa. L'acido arachidonico (AA) viene trasformato in prostaglandine (PG), le quali diffondono verso le cellule iuxtaglomerulari vicine e stimolano l'adenil ciclasi (AC) mediante una proteina G stimolatoria (G_s). L'AMP ciclico (cAMP) aumenta il rilascio di renina. L'aumento del trasporto di NaCl riduce i livelli di ATP e aumenta quelli di adenosina (ADO) nella macula densa. L'ADO diffonde verso le cellule iuxtaglomerulari e inibisce l'adenil ciclasi attraverso l'attivazione di una proteina G inibitoria (G_i) mediata dal recettore A_1 dell'adenosina. Così, sia variazioni acute del rilascio di NaCl verso la macula densa sia variazioni croniche dell'assunzione di sodio con la dieta, determinano segnali che vengono trasmessi dalla macula densa alle cellule iuxtaglomerulari.

↑ Na⁺

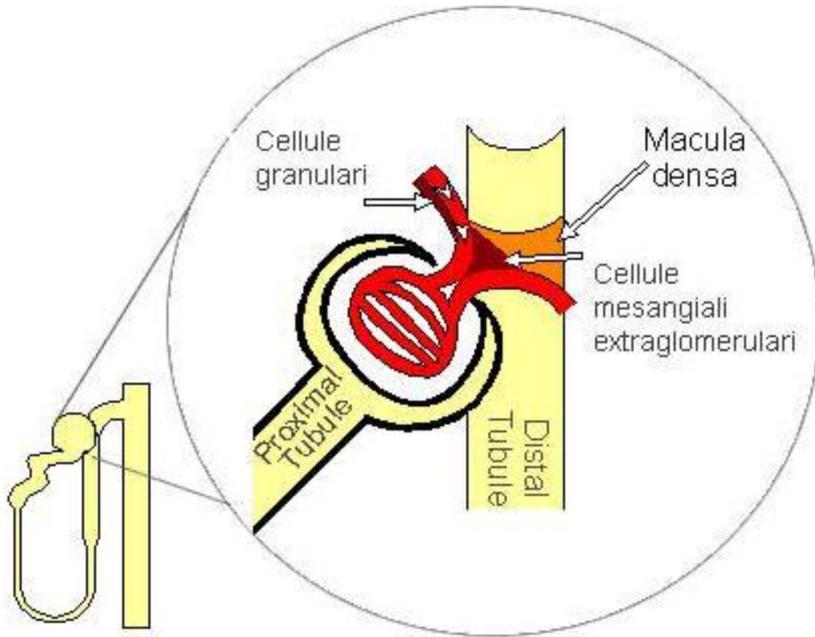
↻
COX-2 ↓

↑ ADO

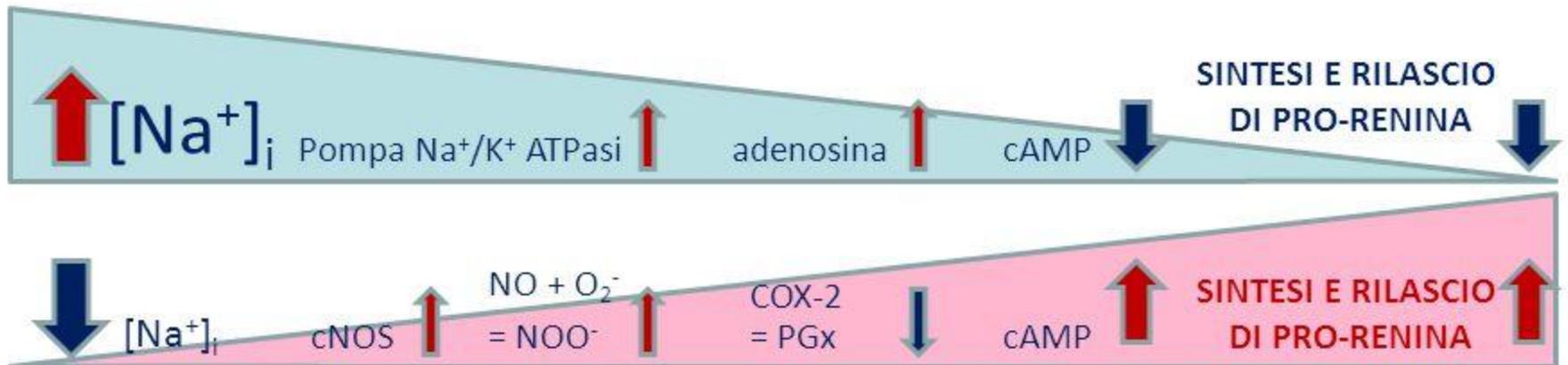
↕

↓ renina

FEED-BACK della REGOLAZIONE RENINA-ANGIOTENSINA



- Il rilascio di renina viene attivato principalmente in risposta alla **riduzione delle resistenze periferiche** e della **volemia** (dieta iposodica, diuretici, emorragie, scompenso cardiaco, cirrosi, sindrome nefrosica)
- Quest'ultima condizione (e più precisamente la variazione del carico salino) modula direttamente l'attività delle cellule iuxtaglomerulari con conseguenze opposte sulla liberazione di renina



RECETTORI PER L'ANGIOTENSINA II

Recettori metabotropici

AT 1

(Tessuto vascolare, Cuore, Cervello, Rene, Zona glomerulare corticale del surrene)

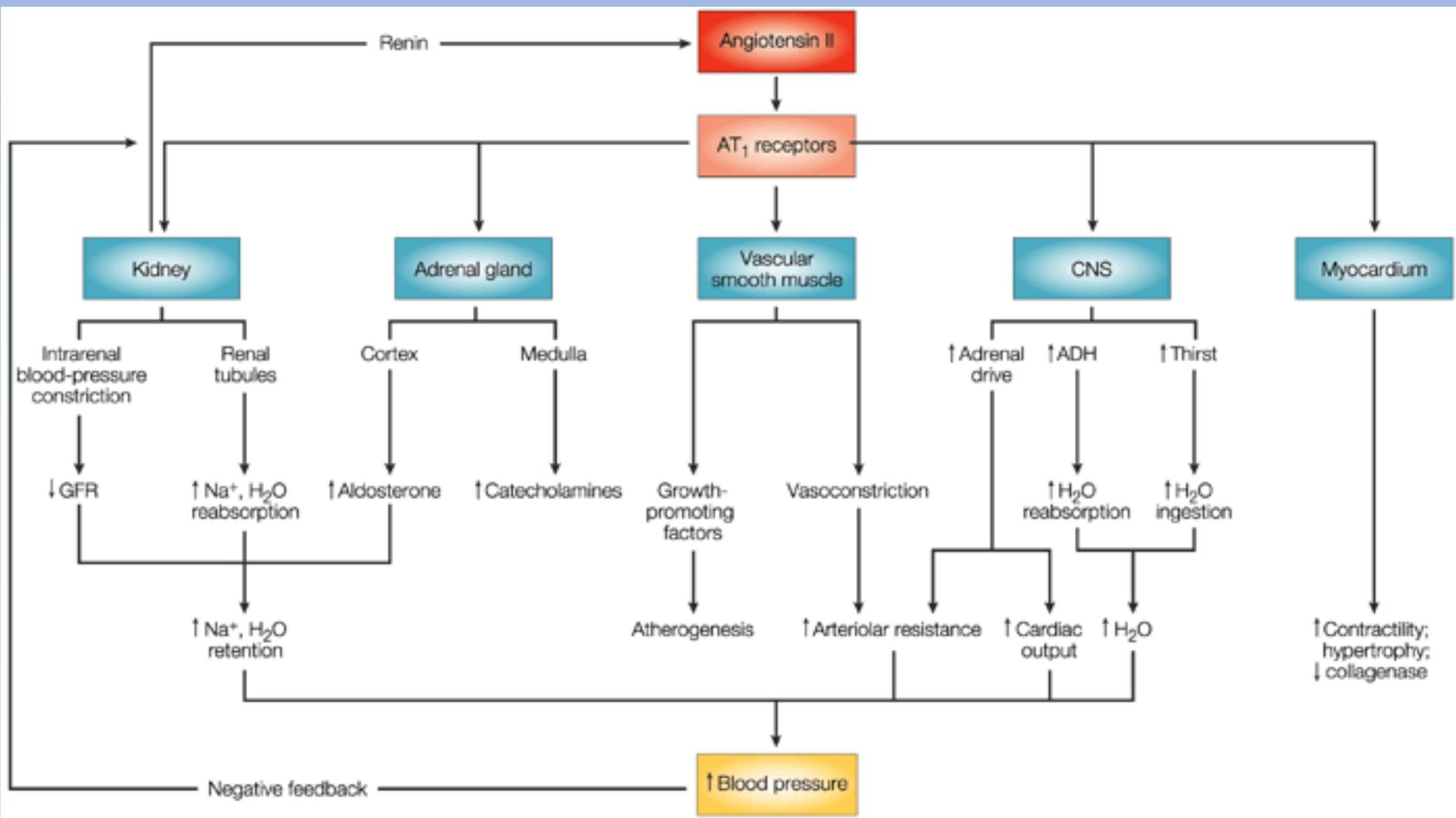
AT 2

(Midollare del surrene, Fegato, SNC)

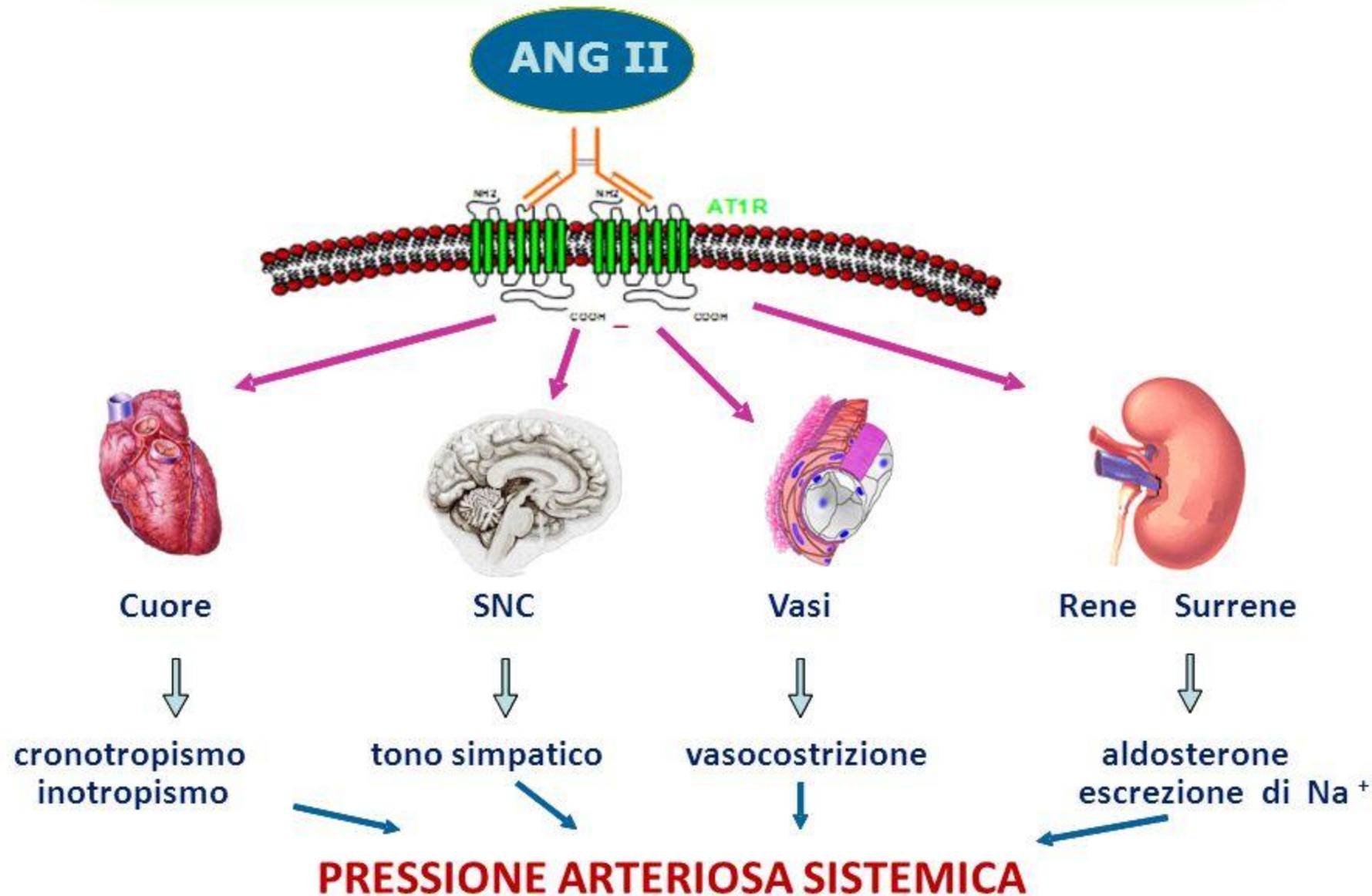
AT 3-AT 4 (poco conosciuti)

I recettori **AT 1** mediano gli effetti dell'angiotensina II

I recettori **AT 2** antagonizzano alcuni effetti mediati dai recettori AT 1

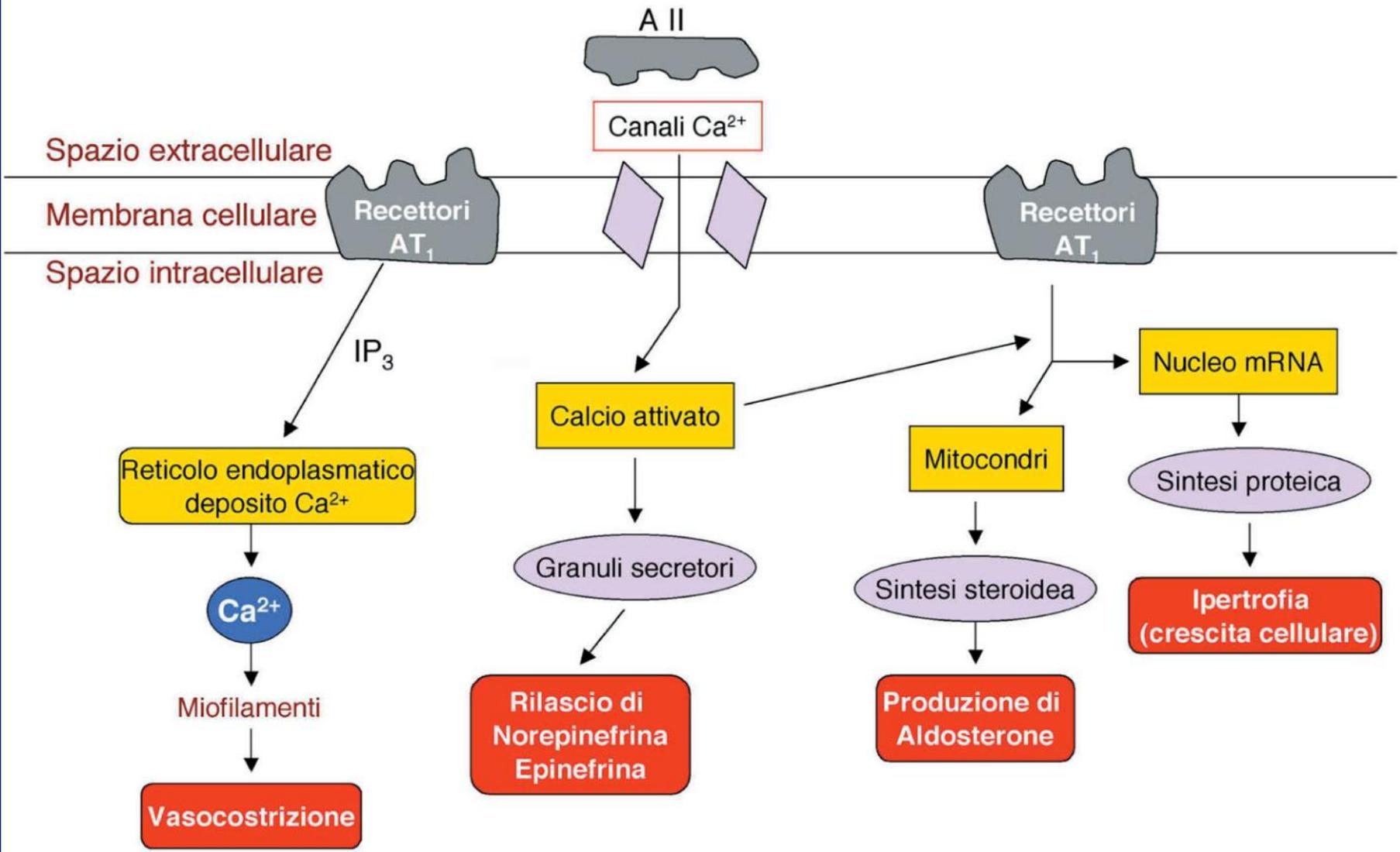


FUNZIONI DELL'ANGIOTENSINA II



Azioni dell'angiotensina II mediate dal recettore AT₁

Recettore AT₁ per l'Angiotensina II



ANGIOTENSIN II

Altered Peripheral Resistance

1. Direct Vasoconstriction
2. Enhancement of peripheral noradrenergic neurotransmission
3. Increased sympathetic discharge
4. Release of catecholamines from adrenal medulla

Rapid Pressor Response

Altered Renal Function

1. Direct increase of Na reabsorption in prox tubule
2. Release of aldosterone from adrenal cortex
3. Altered hemodynamics:
 - vasoconstriction
 - Increased NA control on kidney

Slow Pressor Response

Altered Cardiovascular Structure

1. Non-hemodynamically mediated effects:
 - A. Expression of proto-oncogenes
 - B. Release of Growth Factors
 - C. Synthesis of extracellular matrix
2. Hemodynamically mediated effects:
 - A. Increased afterload
 - B. Increased preload

Vascular and cardiac hypertrophy and remodeling

Effetti mediati dal recettore AT1

- Vasocostrizione (preferenzialmente distretti coronarico, renale, cerebrale)
- ritenzione di sodio (angiotensina, produzione di aldosterone)
- ritenzione idrica (liberazione di vasopressina)
- soppressione della liberazione di renina (feedback negativo)
- ipertrofia dei miociti e della muscolatura liscia
- induzione di fibrosi vascolare e miocardica
- effetto inotropo positivo (cardiomiociti)
- effetto cronotropo/aritmogenico (cardiomiociti)
- stimolazione dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno
- stimolazione della formazione di superossido
- attivazione del sistema nervoso simpatico
- aumento della secrezione di endotelina

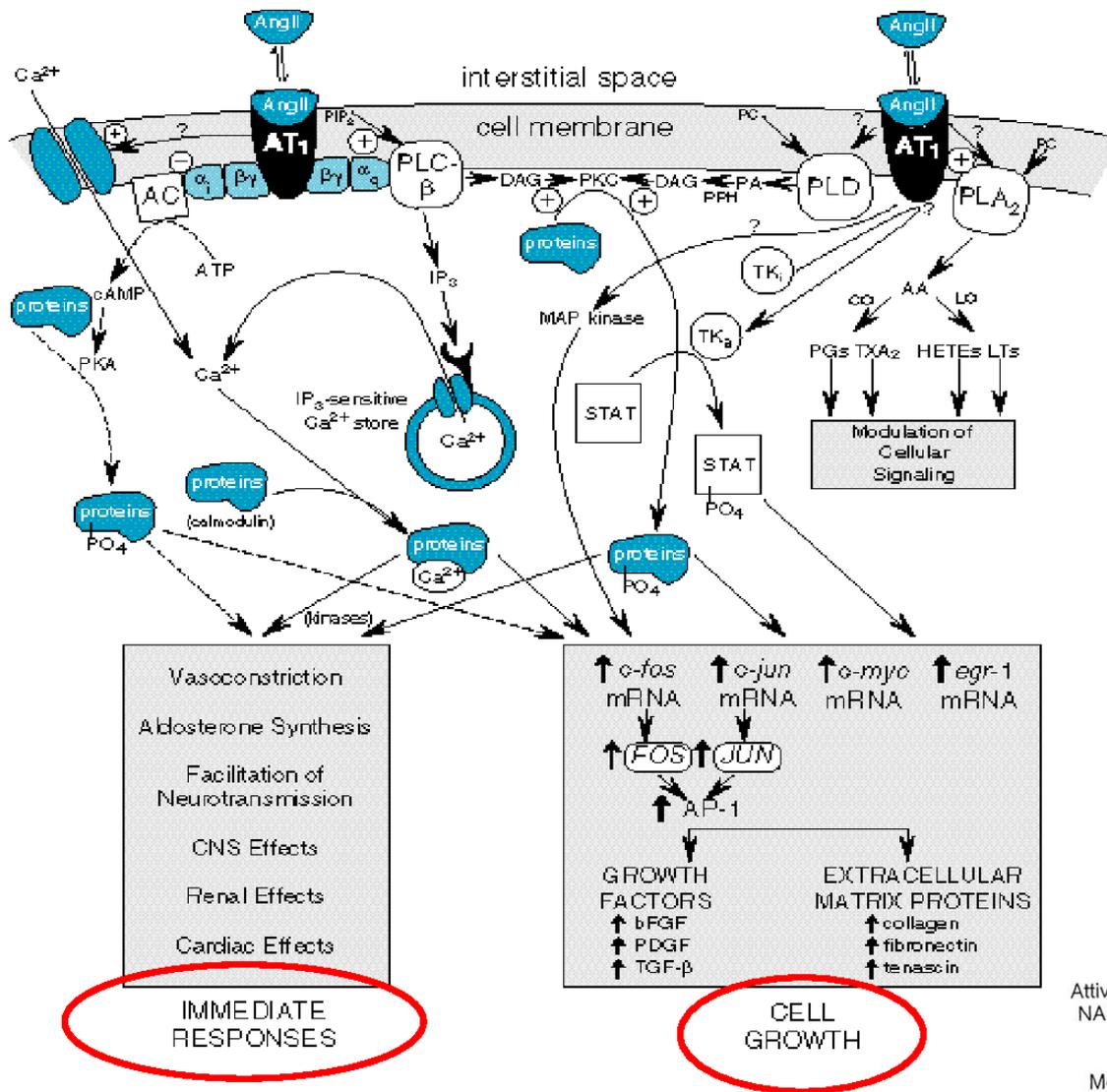
Effetti mediati dal recettore AT2

- effetto antiproliferativo, /inibizione della crescita cellulare
- differenziamento tessutale
- riparazione tessutale
- apoptosi
- vasodilatazione
- sviluppo del rene e del tratto urinario
- protezione nei confronti dell'ischemia

EFFETTI IPERTENSIVI DELL'ANGIOTENSINA II

- **Vasocostrizione diretta** per attivazione dei recettori AT1
- **Rilascio aldosterone dalla corticale surrene**
- **Stimolazione sistema simpatico**
 - Trasmissione noradrenergica periferica*
Aumento rilascio di NA dalle terminazioni simpatiche periferiche, riduzione ricaptazione NA ed potenziamento della risposta vasale alla NA. Facilitazione trasmissione gangliare
 - Rilascio catecolamine dalla midollare del surrene*
- **Stimolazione funzione cardiaca**
Aumento forza e frequenza contrazione (iniziale)
- **Effetti SNC**
 - maggior efflusso simpatico
 - riduzione azione inibitoria barocettori
 - aument senso di sete
 - stimolazione rilascio di vasopressina dalla neuroipofisi
- **Effetti emodinamica renale**
riduzione flusso ematico renale per vasocostrizione diretta, aumento tono simpatico renale (via SNC) e facilitazione trasmissione adrenergica
- **Rimodellamento ed ipertrofia apparato cardiovascolare**
 - proliferazione ed ipertrofia cellule muscolari lisce vasali e cardiomiociti
 - aumento sintesi di matrice extracellulare
 - Aumento espressione di geni coinvolti nella stimolazione della crescita cellulare e di geni per proteine della matrice extracellulare (collagene, fibronectina, tenascina)

Vie di trasduzione dei recettori AT₁

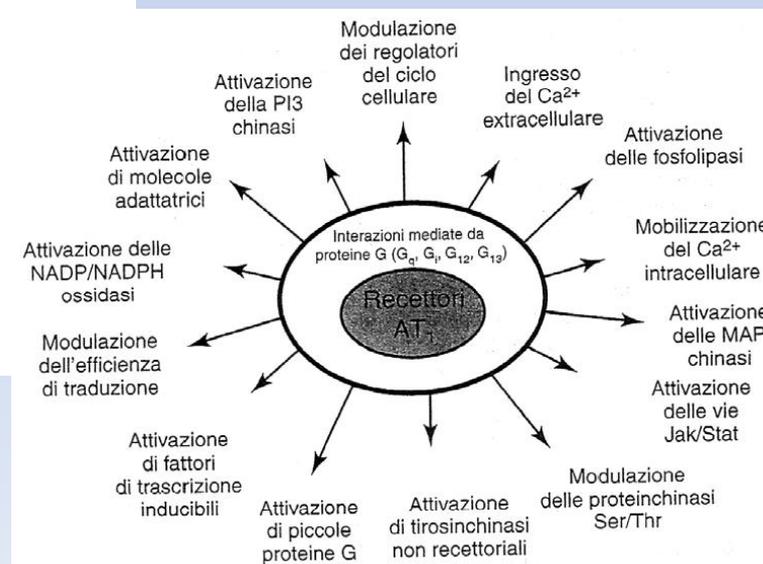


- Vasoconstriction
- Aldosterone Synthesis
- Facilitation of Neurotransmission
- CNS Effects
- Renal Effects
- Cardiac Effects

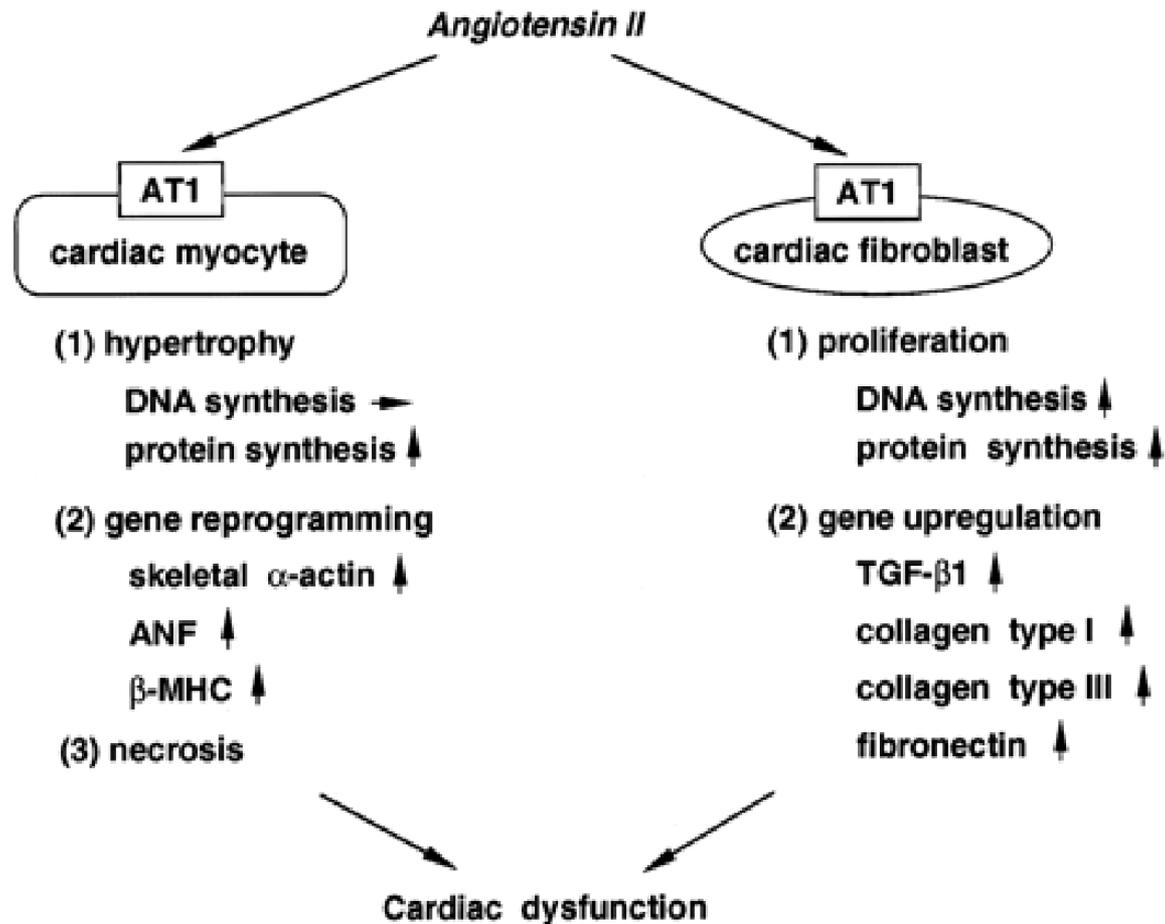
IMMEDIATE RESPONSES

- ↑ *c-fos* mRNA
- ↑ *c-jun* mRNA
- ↑ *c-myc* mRNA
- ↑ *egr-1* mRNA
- ↑ FOS
- ↑ JUN
- ↑ AP-1
- GROWTH FACTORS
 - ↑ bFGF
 - ↑ PDGF
 - ↑ TGF-β
- EXTRACELLULAR MATRIX PROTEINS
 - ↑ collagen
 - ↑ fibronectin
 - ↑ tenascin

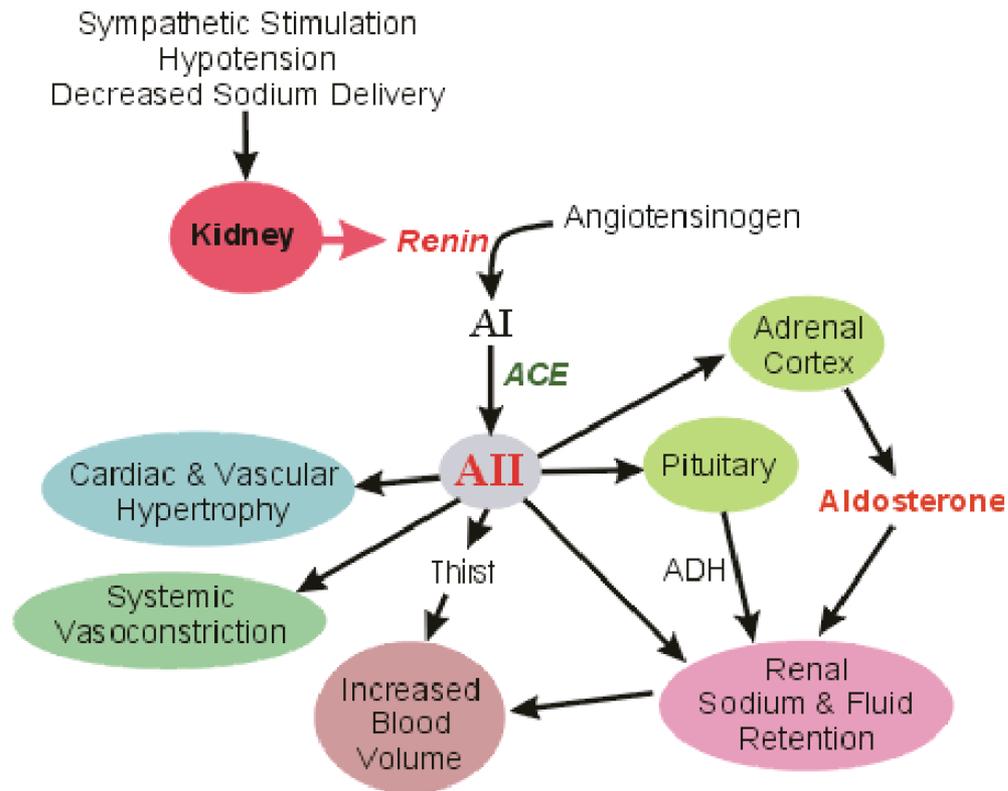
CELL GROWTH



L'angiotensina II è un fattore umorale co-responsabile dei processi di rimodellamento patologico



EFFETTI IPERTENSIVI DELL'ANGIOTENSINA II



RELAZIONE CON PATOLOGIE

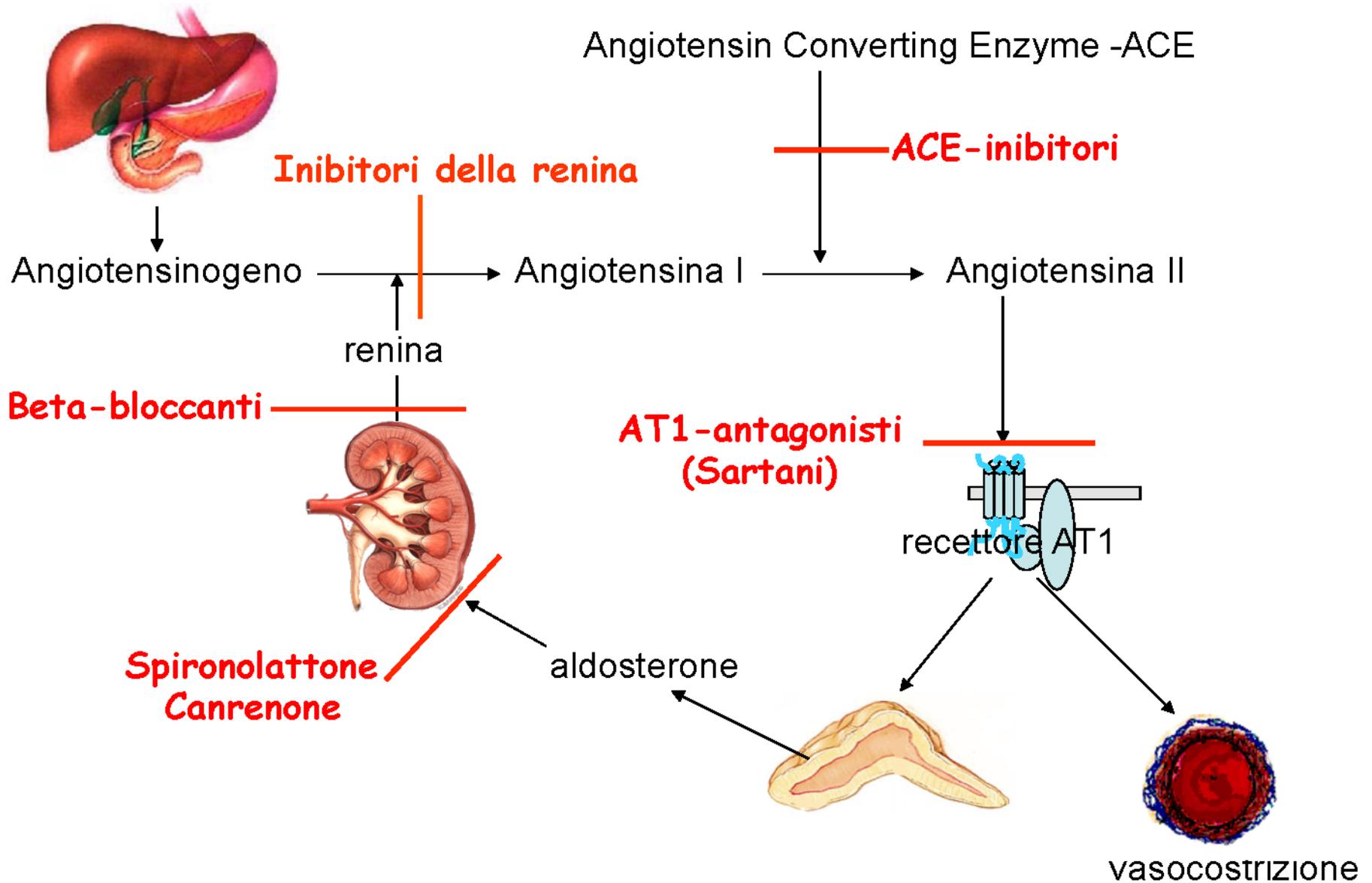
Aumento dei livelli di ANGIOTENSINOGENO - - - - -> **IPERTENSIONE ESSENZIALE**
(Mutazione genetica puntiforme)

Polimorfismi ACE
(inserzione o delezione
nell'introne 16)

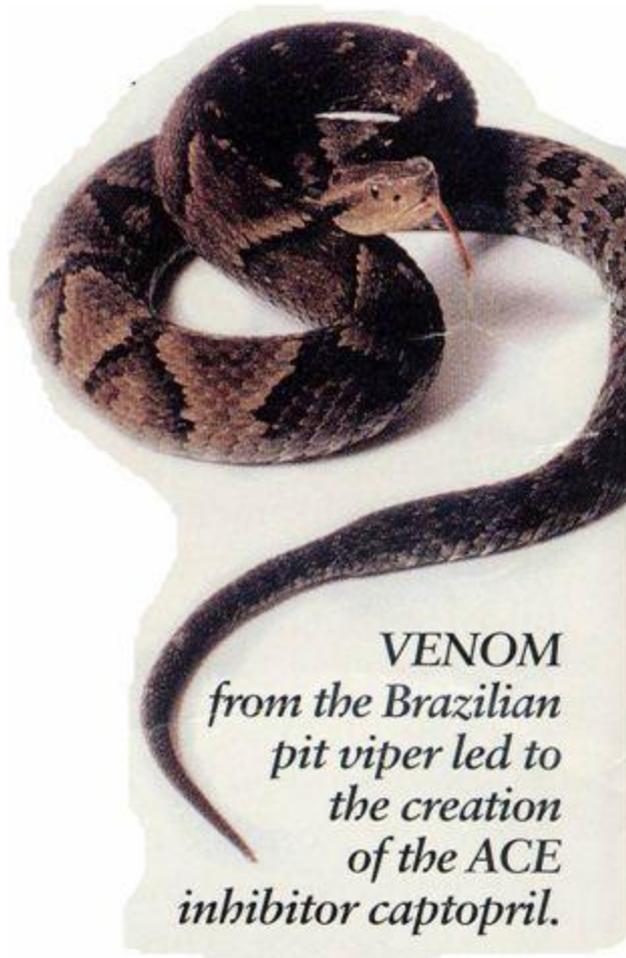


Aumento livelli plasmatici ACE
Cardiomiopatia ischemica
Ipertrofia ventricolare sinistra
Iperglicemia
Morte improvvisa

FARMACI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE



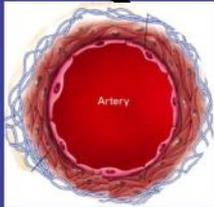
• INIBITORI DELL'ENZIMA DI CONVERSIONE DELL'ANGIOTENSINA (ACE-Inibitori)



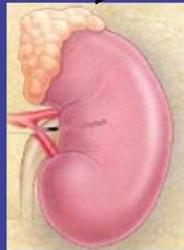
- Nel 1965 lo studioso brasiliano Sergio Ferreira osservò la presenza di un 'bradykinin potentiating factor (BPFs) TEPROTIDE nel veleno di *bothrops jararaca*, una vipera del Sud America (Brit J Pharmacol & Chemother 1965).
- La tossina comporta una drastica riduzione dei valori di pressione arteriosa nelle vittime del morso del serpente.
- Facendo seguito a questa osservazione, negli anni '70 Ondetti e Cushman isolarono un componente del veleno che blocca le azioni dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (Biochemistry 1971, 10:4033)
- Studi cristallografici successivi portarono allo sviluppo del captopril, il primo ACE-inibitore attivo per somministrazione orale (Science 1977; 196: 441) approvato dalla FDA nel 1981.

ACE-I

↓ ANG



Vascular wall

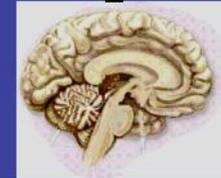


Kidney

Adrenal gland



Heart



Brain

↑ VASODILATATION

↓ ALDOSTERONE

↑ Na⁺ excretion

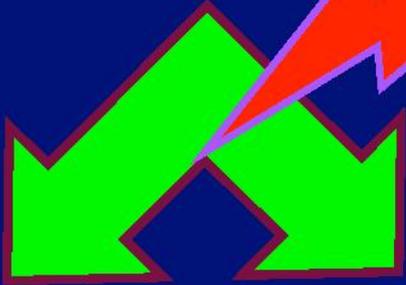
**↓ INOTROPIC,
CHRONOTROPIC
ACTIONS**

**↓ SYMPATHETIC
TONE**

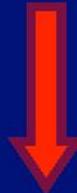
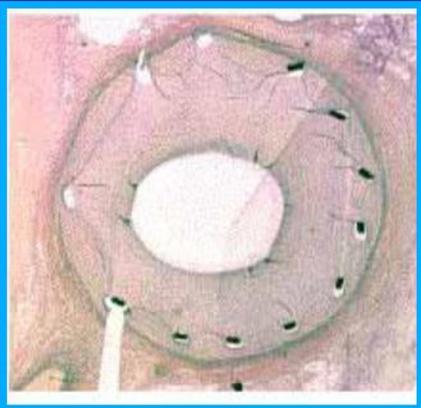
↓ BLOOD PRESSURE

↓ ANG II

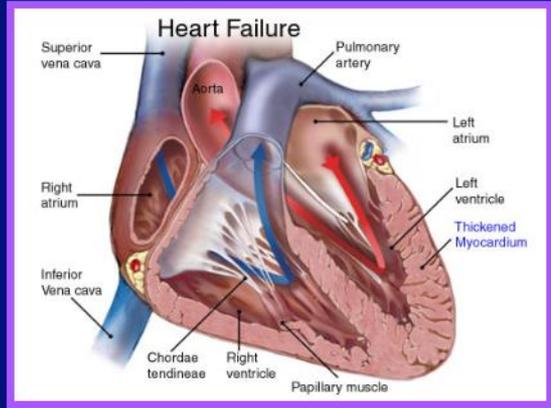
ACE-I



RIMODELLAMENTO VASCOLARE

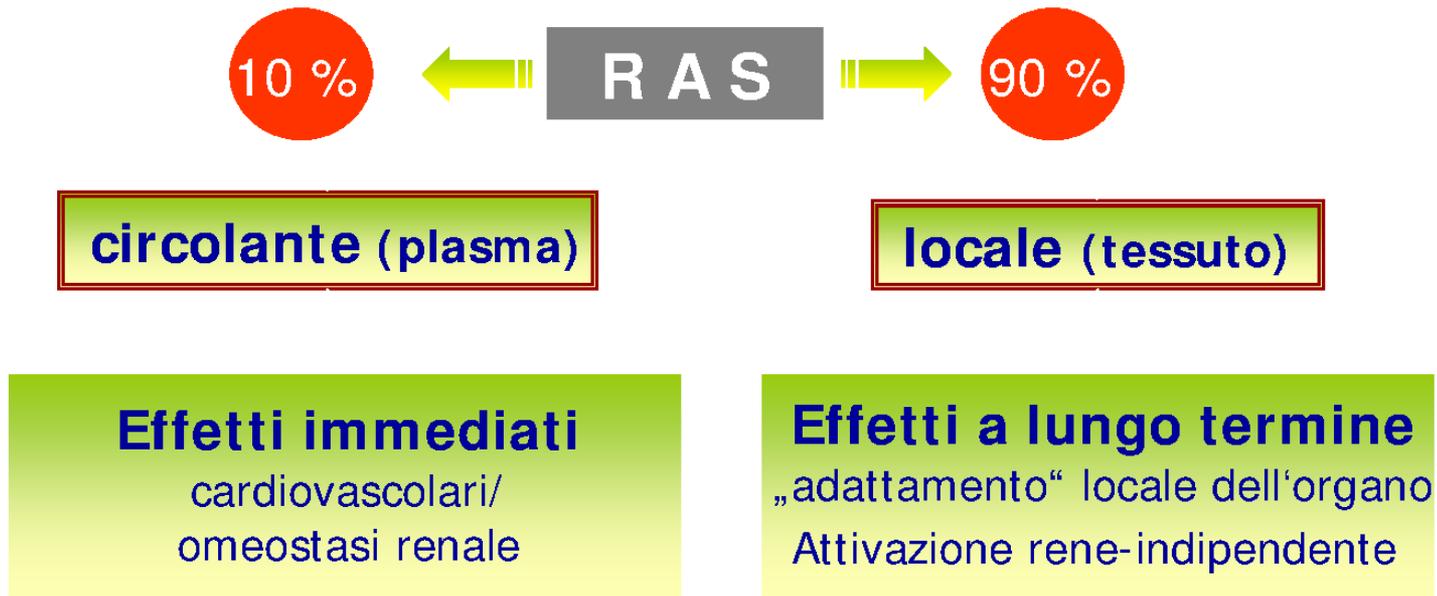


RIMODELLAMENTO CARDIACO



Sistema renina-angiotensina (RAS)

Distribuzione dell'ACE nell'organismo:



GLI ACE-INIBITORI

Gli ACE-Inibitori possono essere suddivisi in due classi principali:

1- oligopeptidi da veleno di serpente e loro analoghi, non utilizzabili perché facilmente degradati in vivo.

2- inibitori non peptidici, con struttura che consente una interazione multipla con l'ACE, in particolare con l'atomo di zinco. Il prototipo degli ACE-I non peptidici è rappresentato dal captopril.

OLIGOPEPTIDI

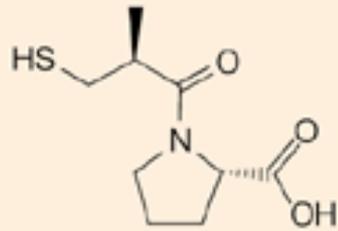
- Teprotide (SQ20881)
- BPP5a

NON PEPTIDICI

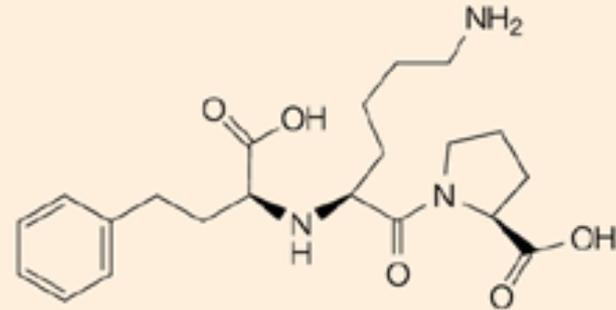
- **Captopril**
- Alacepril
- Benazepril
- Delapril
- Enalapril
- Fosinopril
- **Lisinopril**
- Perindopril
- Quinapril
- Ramipril

ACE INIBITORI

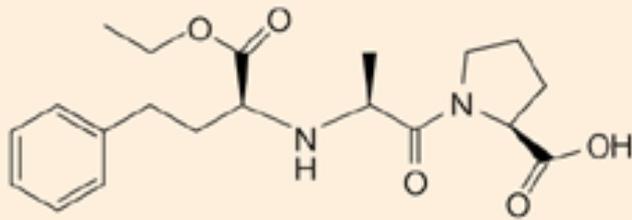
a



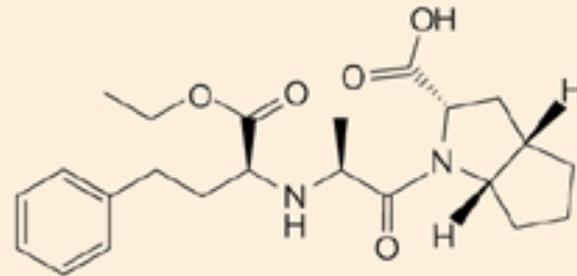
Captopril



Lisinopril



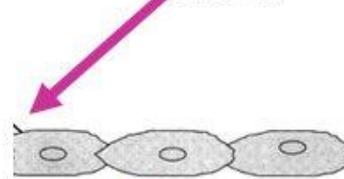
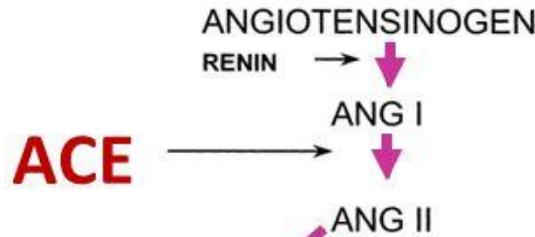
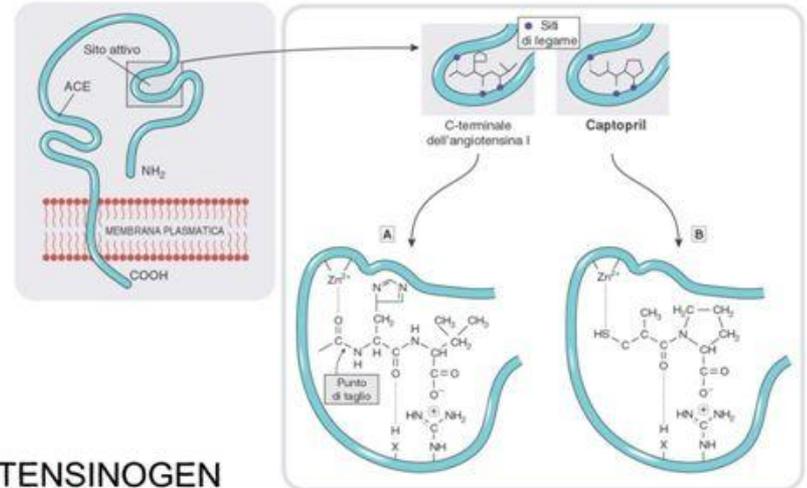
Enalapril



Ramipril

ENZIMA DI CONVERSIONE DELL'ANGIOTENSINA

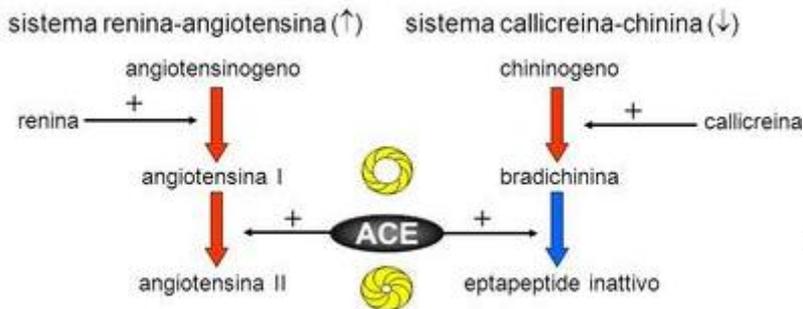
E' una dipeptidil carbossipeptidasi transmembranaria, contenente un atomo di zinco indispensabile per l'azione enzimatica.



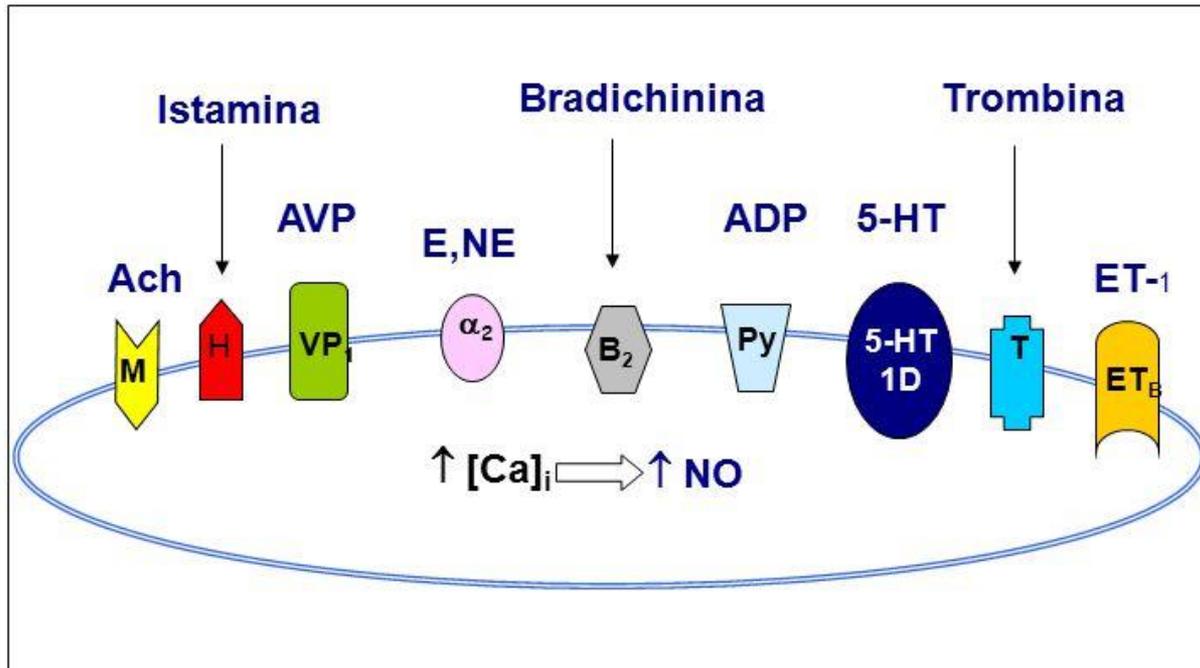
ENDOTHELIUM

VASOCONSTRICTION

L'ACE è identico alla chininasi II coinvolta nella degradazione della bradichinina.



Recettori di membrana connessi con la sintesi di NO nelle cellule endoteliali.



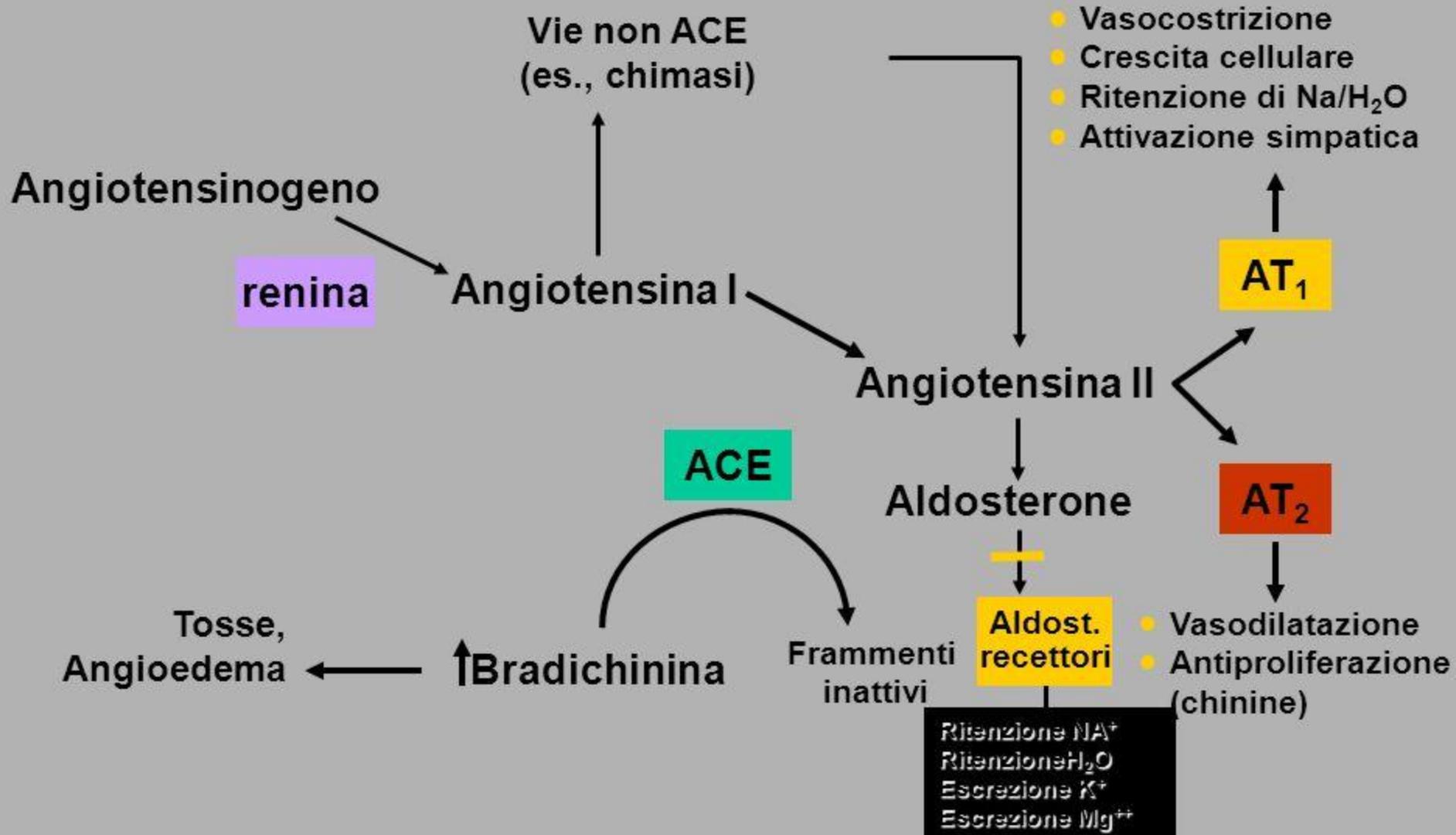
Ach/M: acetilcolina/recettore muscarinico. H: recettore istaminico. B₂:recettore chinergico.

AVP/VP₁: arginin-vasopressina/recettore vasopressinico. T: recettore trombinico..

5-HT/5-HT-1D: serotonina/recettore serotonergico.

ET-1/ET_B: endotelina-1/recettore endotelinico

Sistema renina-angiotensina-aldosterone



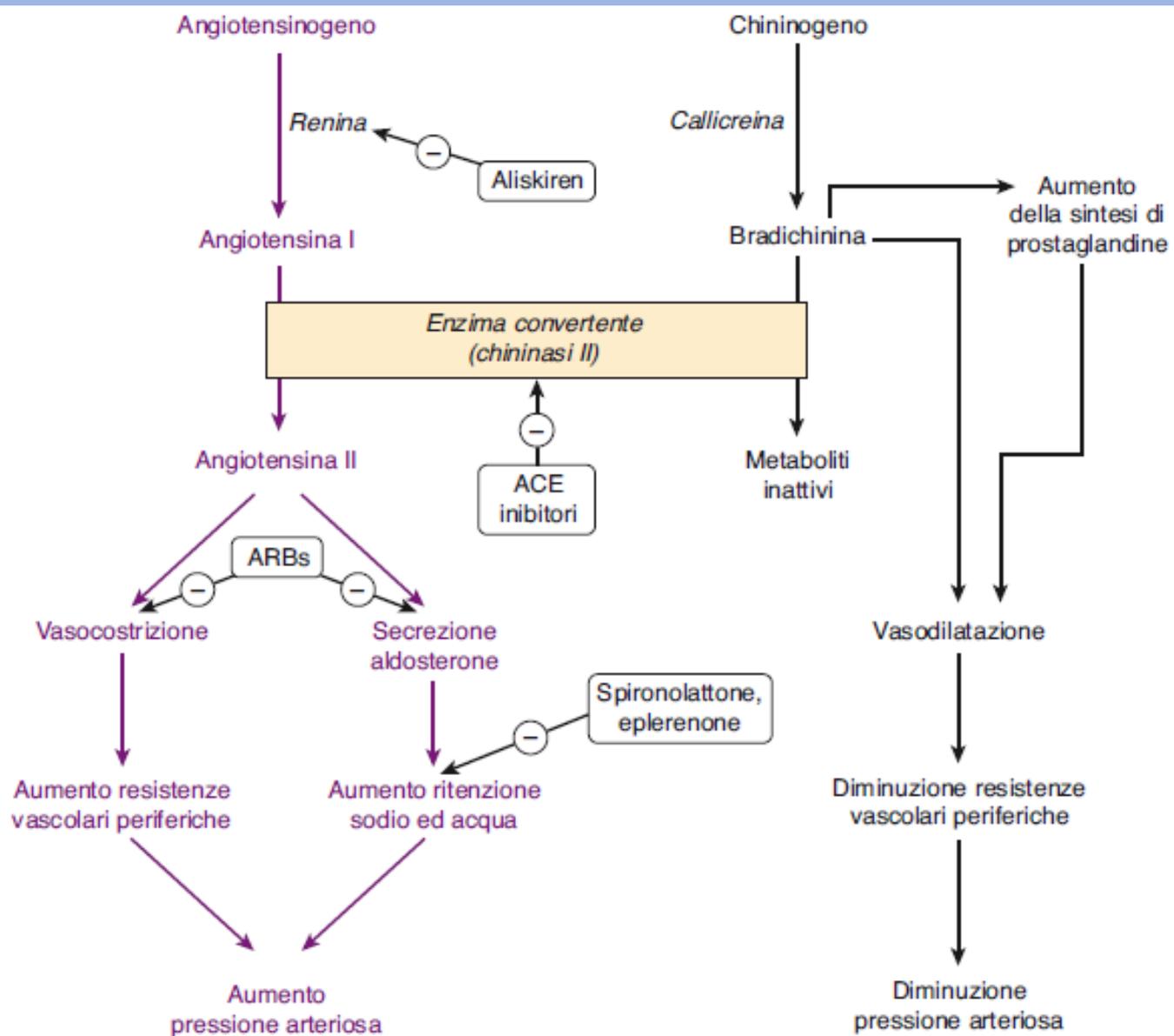
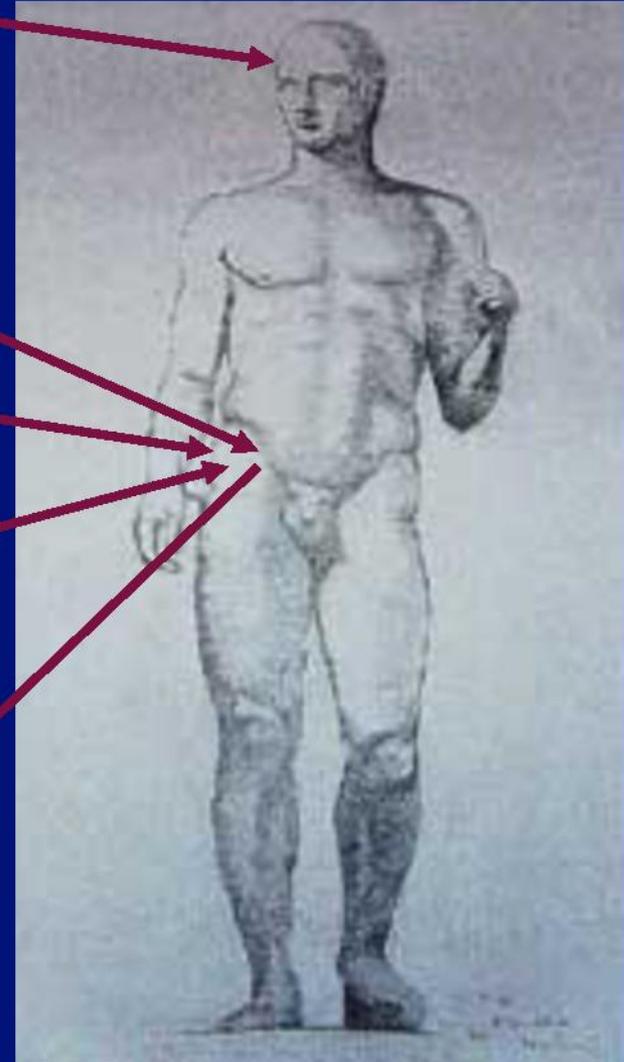
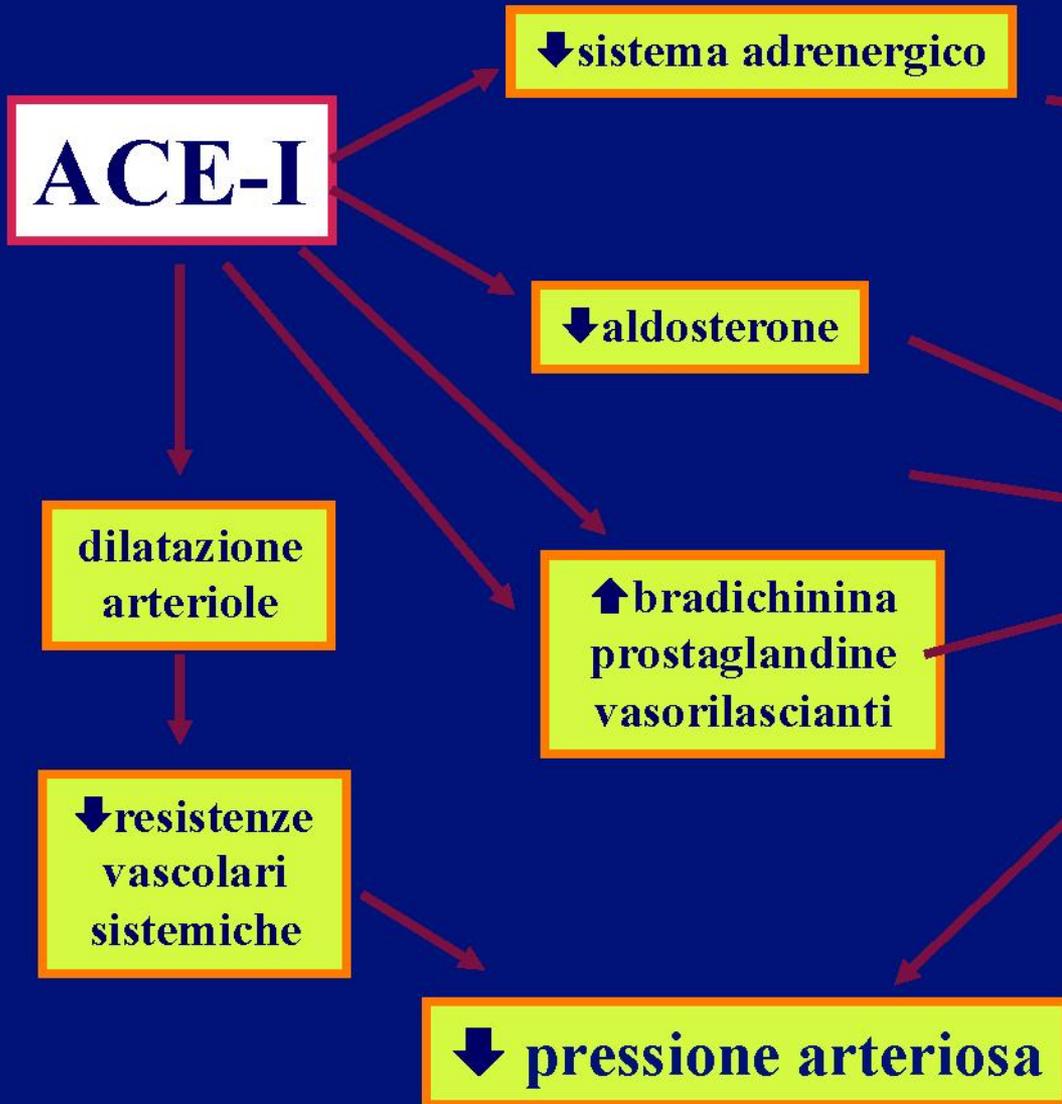
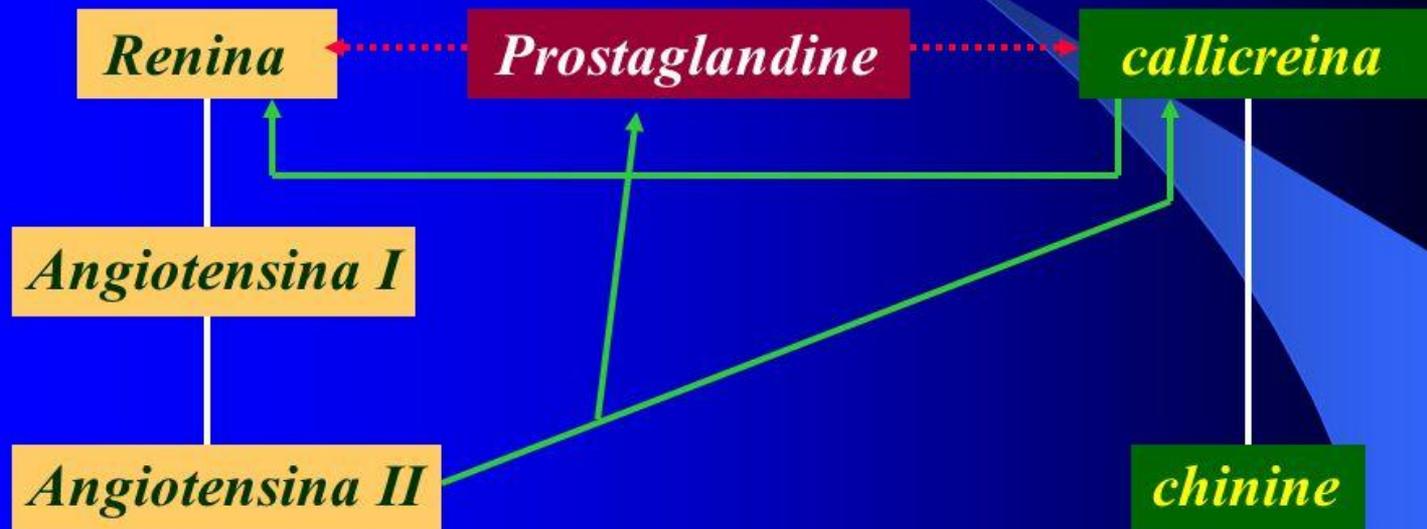


Figura 11-5. Siti di azione degli ACE inibitori e degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB).

ACE-Inibitori ed ipertensione



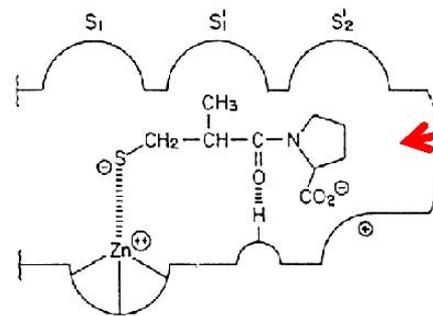
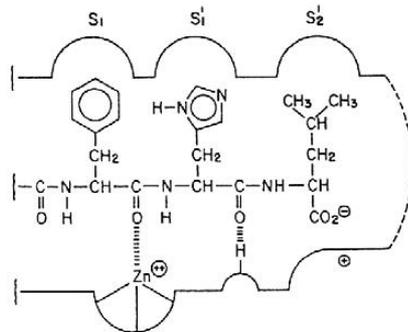
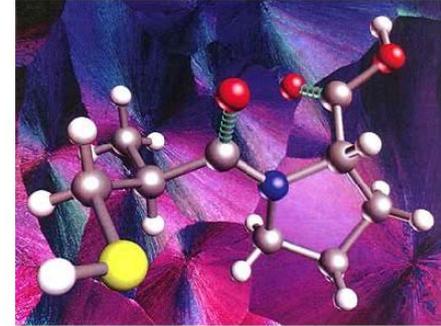
Rapporti tra sistemi ormonali vasoattivi di sintesi renale



ACE INIBITORI

CAPTOPRIL 1° inibitore ACE non peptidico sintetizzato

Interazione a due punti sul sito attivo dell'enzima, mediante gruppo carbossilico ed interazione con l'atomo di Zn^{2+}



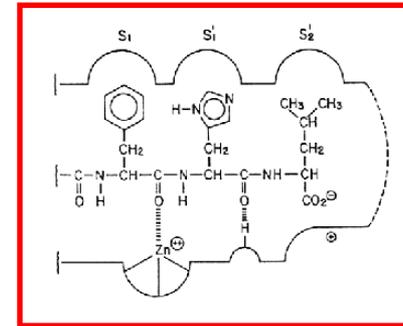
Captopril

VANTAGGI: Potente inibizione dell' enzima ACE ($K_i=1.7$ nM)
Biodisponibilità orale molto elevata (75%)

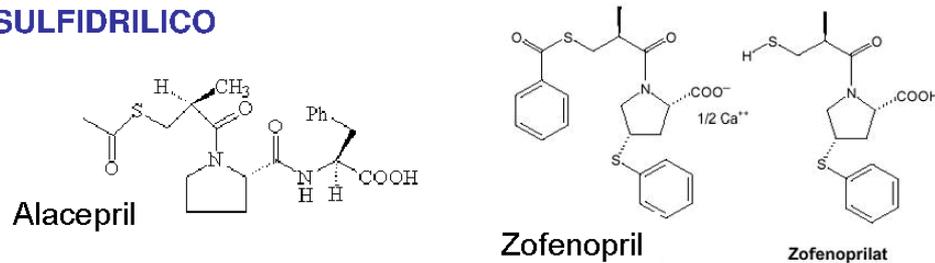
SVANTAGGI: - Breve emivita
- Riduzione della biodisponibilità per contemporanea assunzione di cibo (1 h ora prima dei pasti)
- Potenziale eccessivo effetto ipotensivo

ACE INIBITORI

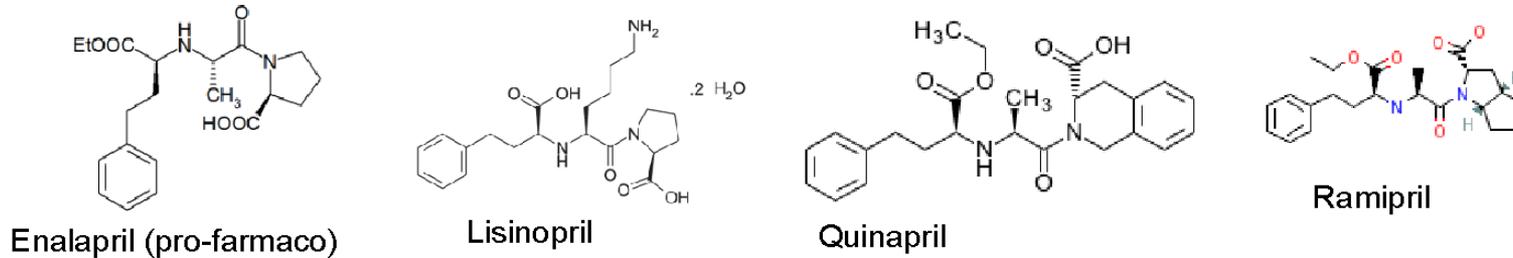
Nuovi ACE-inibitori distinti in base al gruppo chimico
Differenze farmacodinamiche e farmacocinetiche



GRUPPO SULFIDRILICO

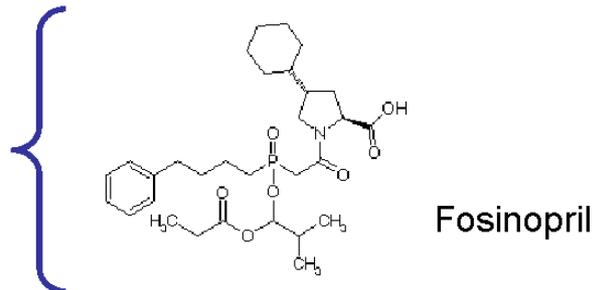


GRUPPO CARBOSSILICO



Profarmaci attivati per idrolisi

GRUPPO FOSFORICO



ACE INIBITORI

Si distinguono per **POTENZA**, **INIBIZIONE FARMACOLOGICA** dell'enzima e **PARAMETRI FARMACOCINETICI**

Captopril-Fosinopril-Enalapril-Lisinopril-Ramipril-Benazepril

20/100 mg/die



5/80 mg/die

Lisinopril*-Benazepril-Fosinopril-Ramipril-Enalapril-Captopril*



* Biodisponibilità influenzata (ridotta) dall'ingestione di cibo

Captopril (2 h)

Enalapril, Lisinopril
Benazepril, Fosinopril (11 h)

Quinapril (25 h)
Ramipril (30 h)



MECCANISMI ANTI-IPERTENSIVI DEGLI ACE INIBITORI

- Inibizione sintesi Angiotensina II sistemica
- Inibizione sintesi locale di Angiotensina II nel tessuto vascolare e nel miocardio
- Riduzione secrezione di aldosterone
- Vasodilatazione renale → natriuresi
- Vasodilatazione mediata dalla Bradichinina
- Miglioramento della resistenza all'insulina
- Riduzione degli effetti a lungo termine dell'Ang II su rimodellamento cardiaco e vasale

Effetti farmacodinamici degli ACE-I

Effetti ormonali

Diminuzione	Aumento
Angiotensina II plasmatica	Angiotensina I
Aldosterone plasmatico	Renina
Kallicreina urinaria	Kinine urinarie

Effetti emodinamici

Diminuzione	Aumento
Resistenze periferiche	Gettata cardiaca
Pressione arteriosa	Flusso ematico regionale
	Flusso ematico renale

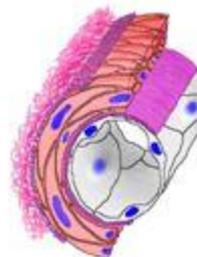
PRINCIPALI INDICAZIONI PER L'USO DEGLI ACE-I

• IPERTENSIONE ARTERIOSA

RIDUZIONE
cronotropismo
inotropismo



RIDUZIONE
vasocostrizione



AUMENTO
vasodilatazione
BK-mediata

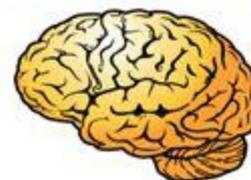
ACE-I

RIDUZIONE
aldosterone



AUMENTO
escrezione Na+

RIDUZIONE
rilascio catecolamine



Caratteristiche dell'attività antipertensiva degli ACE-I

Media intensità di azione - Inizio lento e graduale

Effetti a medio e lungo termine – Influenzata dai livelli plasmatici di renina

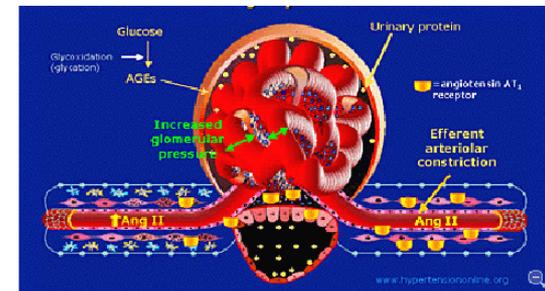
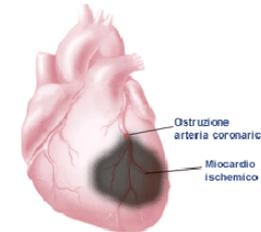
USO CLINICO DEGLI ACE-INIBITORI

➤ IPERTENSIONE

➤ INSUFFICIENZA CARDIACA (aumentano la sopravvivenza, in associazione con diuretici)

➤ TRATTAMENTO DI PAZIENTI CON INFARTO MIOCARDIO : riducono l'incidenza di re-infarto e di aritmie fatali (soprattutto in presenza di disfunzione ventricolare).

➤ Riducono la proteinuria nei diabetici : possibile efficacia nella prevenzione dell'insufficienza renale in questi pazienti



EFFETTI INDESIDERATI DEGLI ACE-INIBITORI

- **IIPOTENSIONE** *maggiore nei soggetti con attività reninica plasmatica elevata e con le molecole direttamente attive (effetto prima-dose con lisinopril).*
- **TOSSE SECCA E STIZZOSA** *presente in oltre il 50% dei casi. Può indurre alla sospensione*
- **IIPERKALIEMIA**
- **EDEMA ANGIONEUROTICO** *raro ma grave, preceduto da sensazione di macroglossia*
- **INSUFFICIENZA RENALE ACUTA** *in pz con stenosi bilaterale delle aa renali*

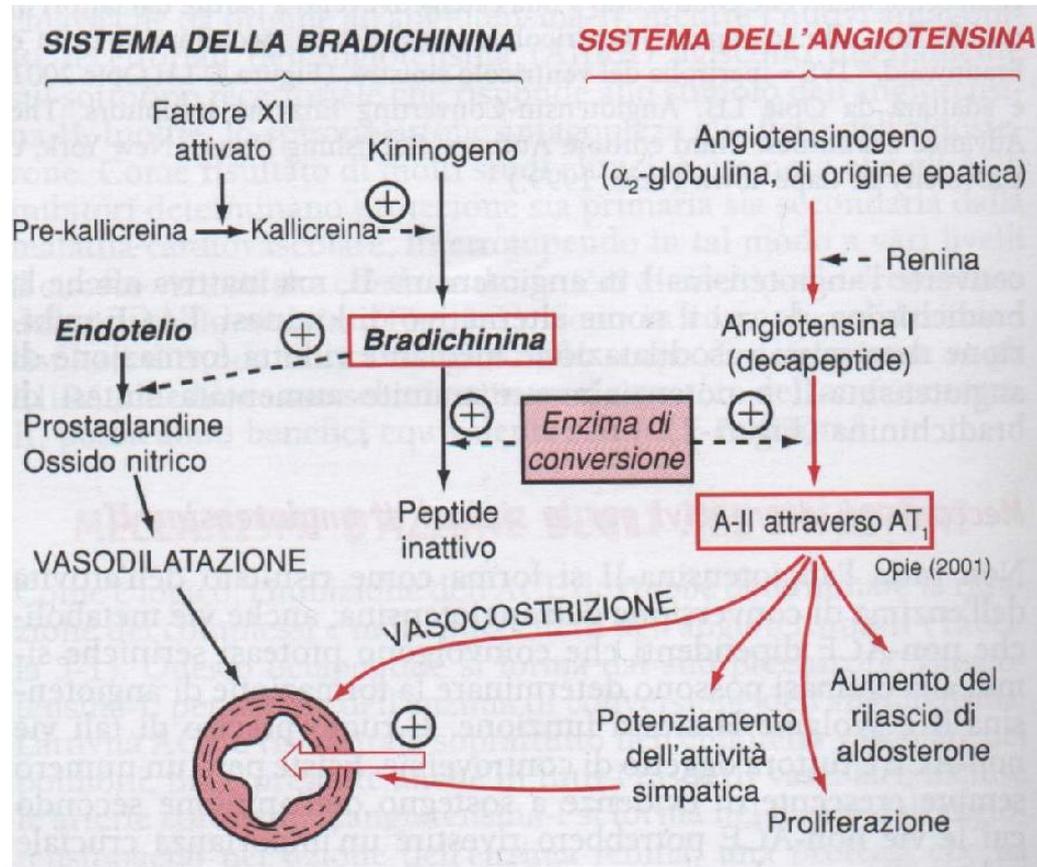
ALTRI EFFETTI

- RASH CUTANEI
- DISGEUSIA/AGEUSIA
- PROTEINURIA
- NEUTROPENIA

CONTROINDICAZIONI:

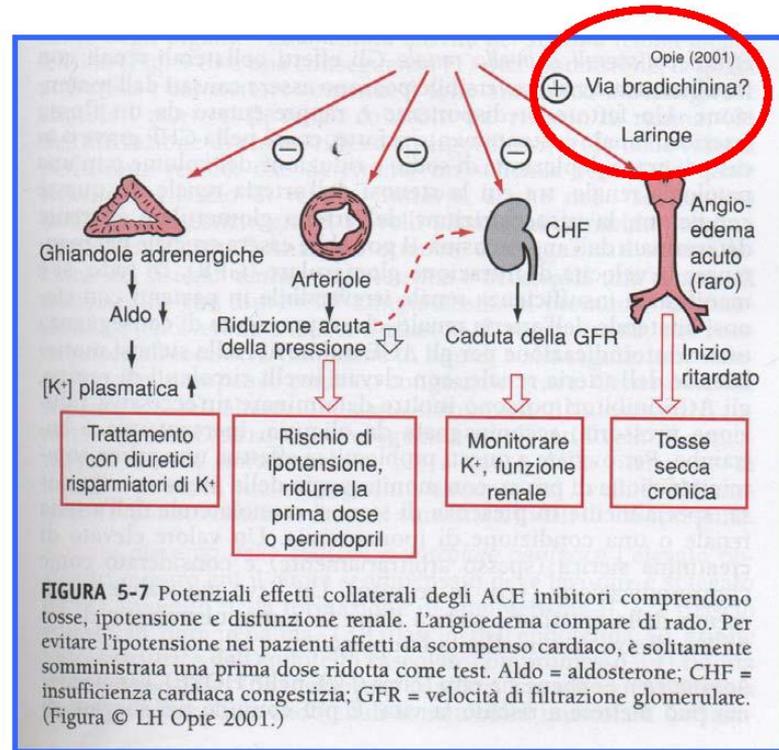
- non utilizzabili nel trattamento della ipertensione in **GRAVIDANZA** per gli effetti mitogenici dell'angiotensina II con possibili eventi teratogeni in seguito al loro utilizzo
- non utilizzabili nel trattamento dell'ipertensione secondaria a **STENOSI BILATERALE DELL'ARTERIA RENALE** per rischio di ischemia renale e insufficienza renale acuta

SISTEMA DELLA BRADICHININA



L'aumentata produzione di bradichinina e prostaglandine induce effetti collaterali quali tosse e angioedema

ACE-INIBITORI:EFFETTI COLLATERALI



Aumento di bradichinina responsabile di tosse e angioedema

Bradichinina : ↑ anafilassi.

Favorisce la contrazione della muscolatura liscia non arteriolare, stimolando la costrizione dei bronchi, dell'utero e di alcuni tratti dell'intestino.

Altri effetti collaterali:

Eruzioni cutanee maculo-papulari con prurito attribuite al gruppo sulfidrilico del captopril. Si risolvono riducendo il dosaggio o con antistaminici

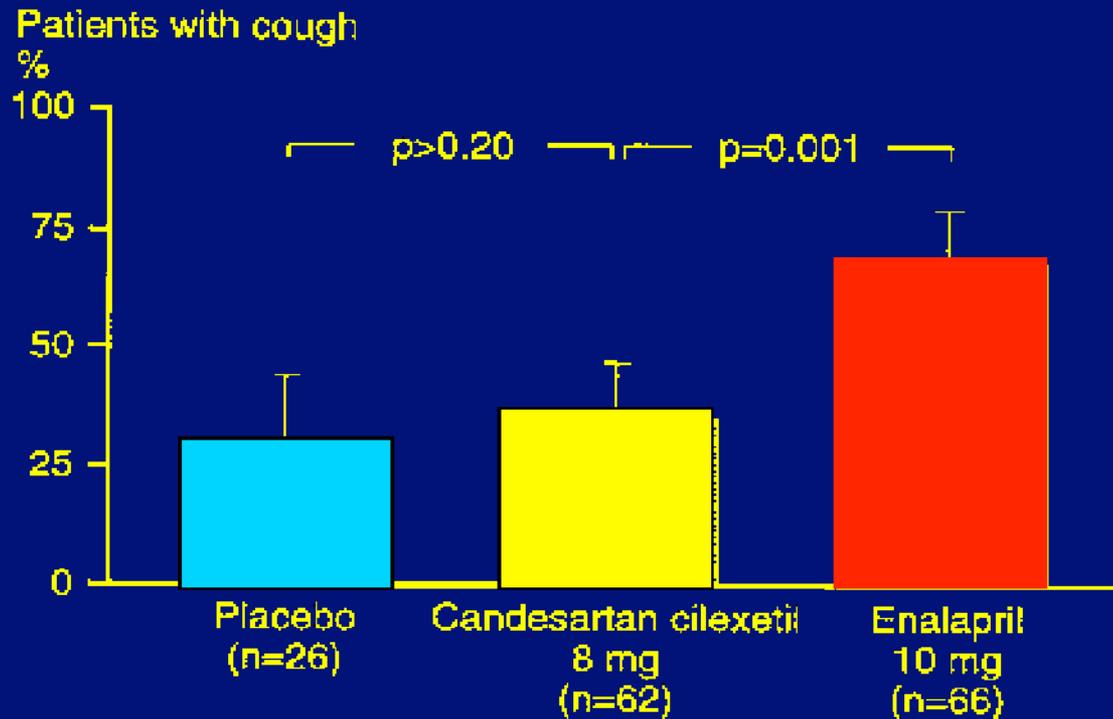
Perdita del gusto (Disgeusia)

Neutropenia

Glicosuria

Epatotossicità

INCIDENZA DI TOSSE



Studio clinico in pazienti ipertesi con storia di tosse da ACE-inibitori
Am. J. Hypert. 13, 214, 2000

ACE-IBITORI:CONTROINDICAZIONI

Gravidanza: Tossicità fetale con riduzione liquido amniotico, ipoplasia cranica e dei polmoni, ritardato accrescimento e morte del feto. Effetti in parte dovuti all'ipotensione fetale

Grave insufficienza renale

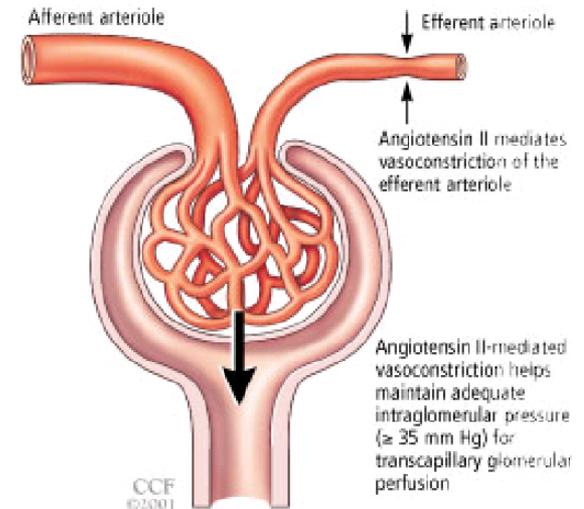
Iperkaliemia

Stenosi bilaterale dell'arteria renale

Ipotensione preesistente

Grave stenosi aortica o cardiomiopatia ostruttiva

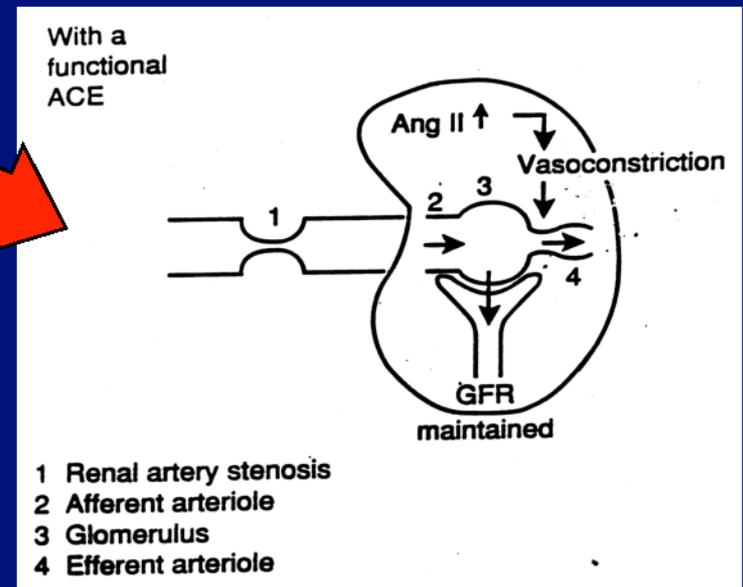
The role of angiotensin II in maintaining adequate intraglomerular pressure



inoltre....

ACE-I CONTRAINDICATIONS

- Renal artery stenosis
- Renal insufficiency
- Hyperkalemia
- Arterial hypotension
- Intolerance (due to side effects)



ASSOCIAZIONI UTILI NELL'IPERTENSIONE

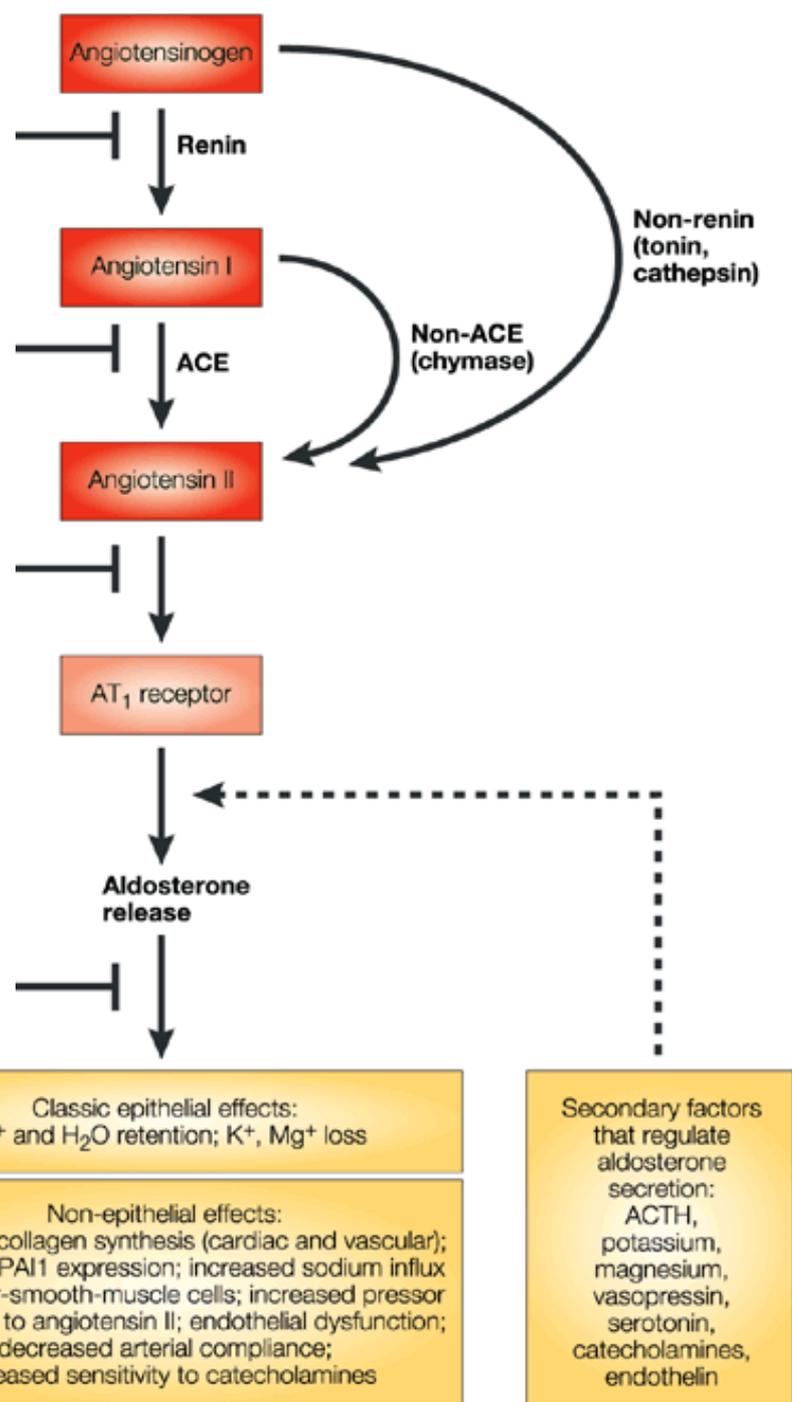
Ace-inibitori + Diuretici : gli ACE-inibitori contrastano la vasocostrizione indotta dall'angiotensina II derivante dal rilascio di renina indotto dai Diuretici

Ace-inibitori + β -BLOCCANTI: effetti protettivi additivi dopo un infarto

Ace-inibitori - Ca^{++} - antagonisti: la vasodilatazione da Ca^{++} - antagonisti provoca un aumento del rilascio di renina e quindi di angiotensina II che viene antagonizzato dagli ACE-inibitori.

La Nifedipina riduce la tosse indotta dagli ACE-inibitori

Antagonisti del recettore AT1 dell' Angiotensina II

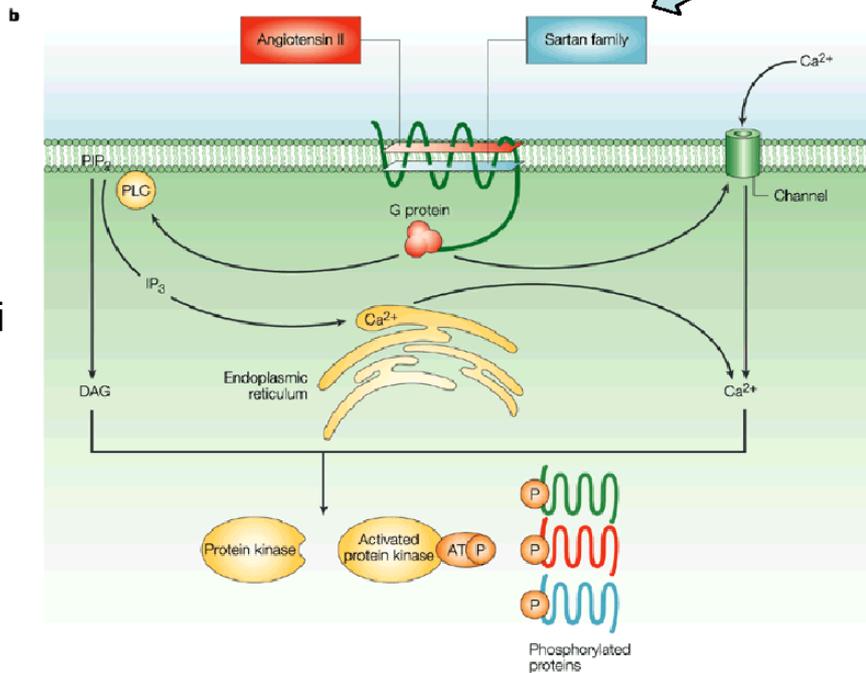
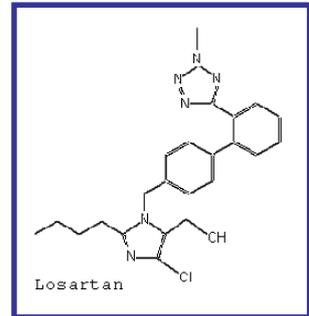
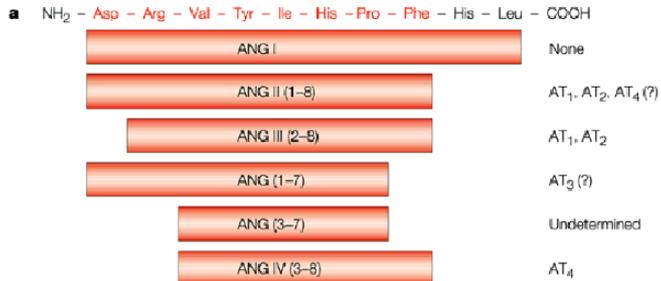


ANTAGONISTI RECETTORIALI AT1

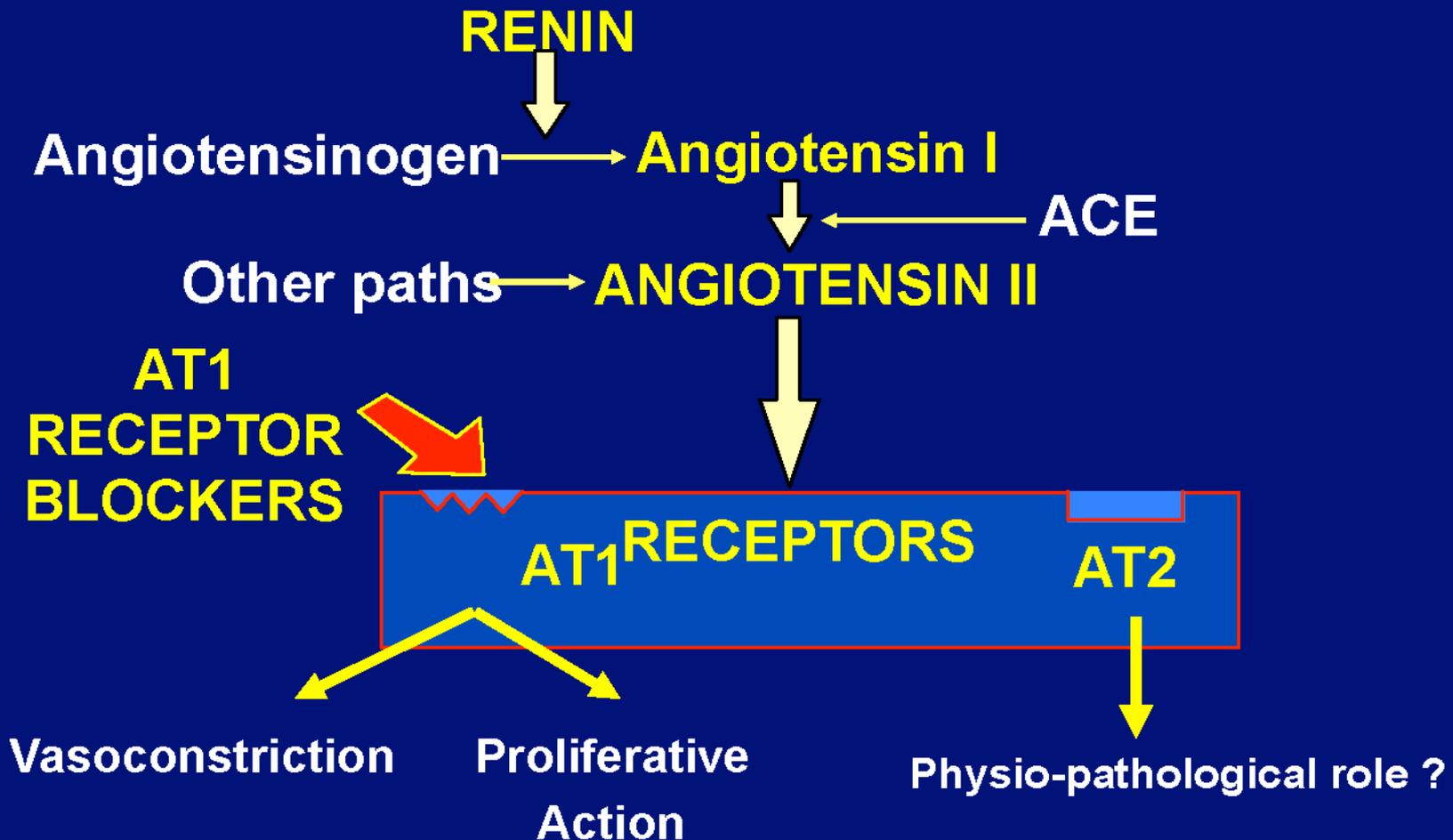
- Losartan
- Valsartan
- Ibesartan
- Telmisartan
- Candesartan



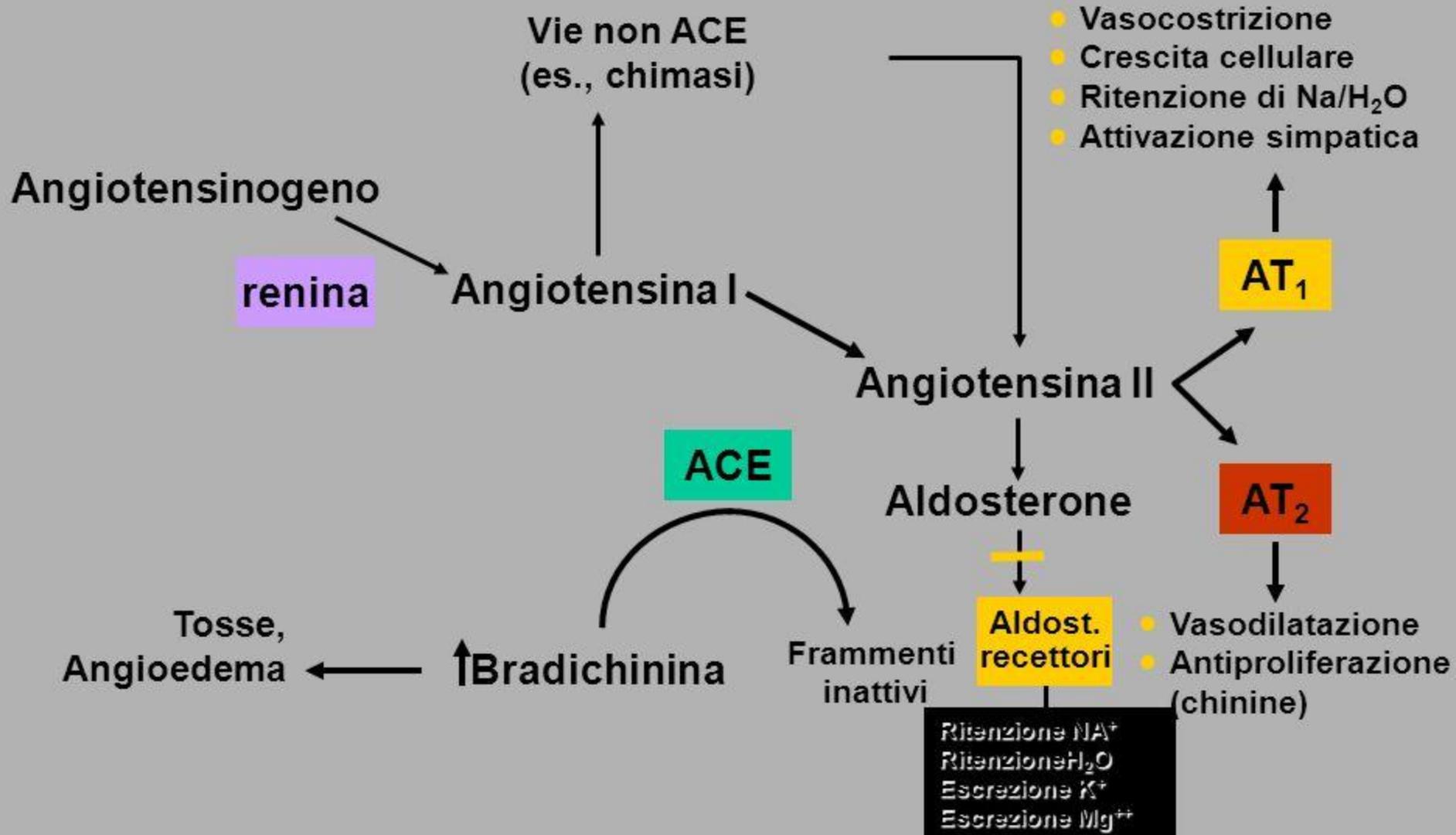
Efficaci e sicuri nel ridurre gli effetti dell'Ang II tenendo conto della sua potenziale sintesi per vie non ACE-dipendenti, catalizzata dalle chimasi



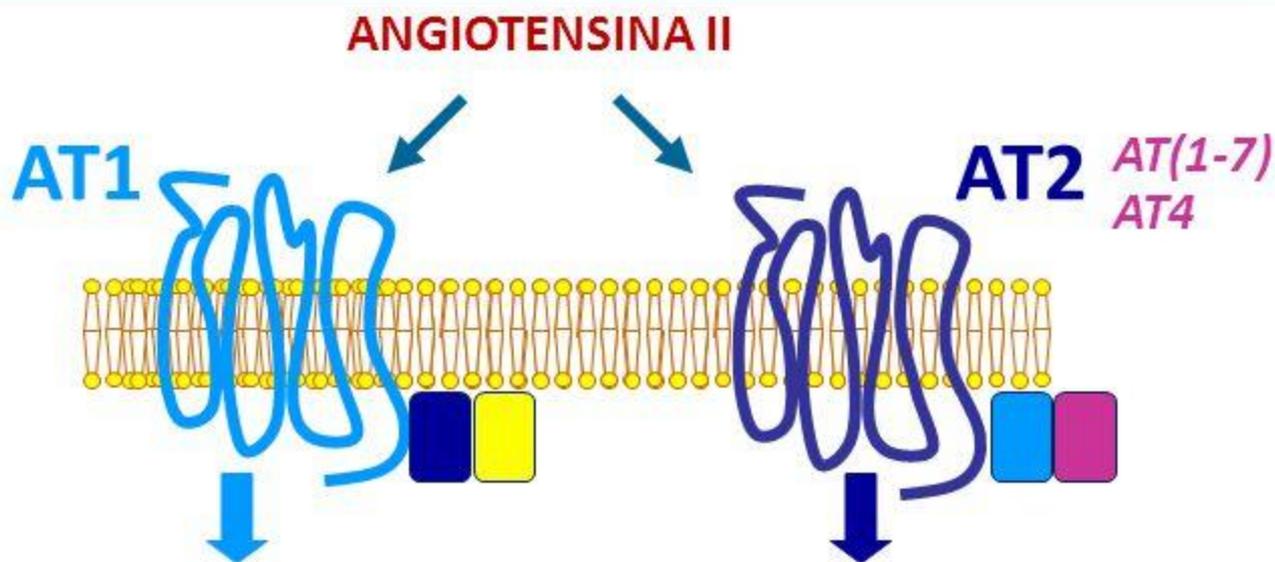
ANTAGONISTS OF AT-1 receptors MECHANISM OF ACTION



Sistema renina-angiotensina-aldosterone



• ANTAGONISTI DEL RECETTORE AT1 DELL'ANGIOTENSINA (ARBs)



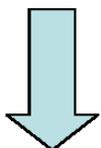
- vasocostrizione
- rilascio aldosterone
- stress ossidativo
- rilascio di vasopressina
- attivazione simpatica
- inibizione rilascio renina
- riassorbimento renale Na e H₂O
- proliferazione cellulare

- vasodilatazione
- effetti antiproliferativi
 - apoptosi
- antidiuresi/antinatriuresi
- produzione bradichinina
 - rilascio NO

**AGISCONO COME ANTAGONISTI COMPETITIVI E SELETTIVI DEI RECETTORI AT-1
LA LORO MARCATO AFFINITÀ AL RECETTORE LI FA DEFINIRE ANTAGONISTI INSORMONTABILI
(LUNGA DURATA D'AZIONE)**

EFFETTI FARMACOLOGICI

Inibizione potente e selettiva di tutti gli effetti biologici dell'Ang II:



- Contrazione cellule muscolari lisce
- Risposte pressorie a rapida insorgenza
- Risposte pressorie a lenta insorgenza
- Sete
- Rilascio di Vasopressina
- Secrezione di Aldosterone
- Rilascio di catecolammine dal surrene
- Stimolo della neurotrasmissione noradrenergica
- Aumento del tono simpatico
- Variazioni della funzione renale
- Iperplasia e ipertrofia cellulare

Antagonisti dei Recettori AT-1 dell' Angiotensina II

SARTANI

Antagonisti competitivi e selettivi dei recettori AT-1

- ❖ Losartan
- ❖ Valsartan
- ❖ Irbesartan
- ❖ Eprosartan
- ❖ Candesartan cilexetil
- ❖ Olmesartan medoxomil

USI CLINICI

- ▶ Ipertensione essenziale senza gli effetti collaterali mediati da bradichinina
- ▶ Lieve attività uricosurica
- ▶ Scompenso cardiaco in associazione con ACE-inibitori (studio Val-Heft)

EFFETTI COLLATERALI

- ✓ Ipotensione improvvisa
- ✓ Iperkalemia
- ✓ Tossicità fetale
- ✓ Dolori gastrointestinali
- ✓ Cefalea

CONTROINDICAZIONI (ACE-inibitori-simili)

- Gravidanza
- Grave insufficienza renale
- Iperkaliemia
- Stenosi bilaterale dell'arteria renale
- Ipotensione preesistente
- Grave stenosi aortica o cardiomiopatia ostruttiva

PRINCIPALI INDICAZIONI PER L'USO DEGLI ARBs

Le indicazioni d'uso sono sovrapponibili a quelle degli ACE-Inibitori.

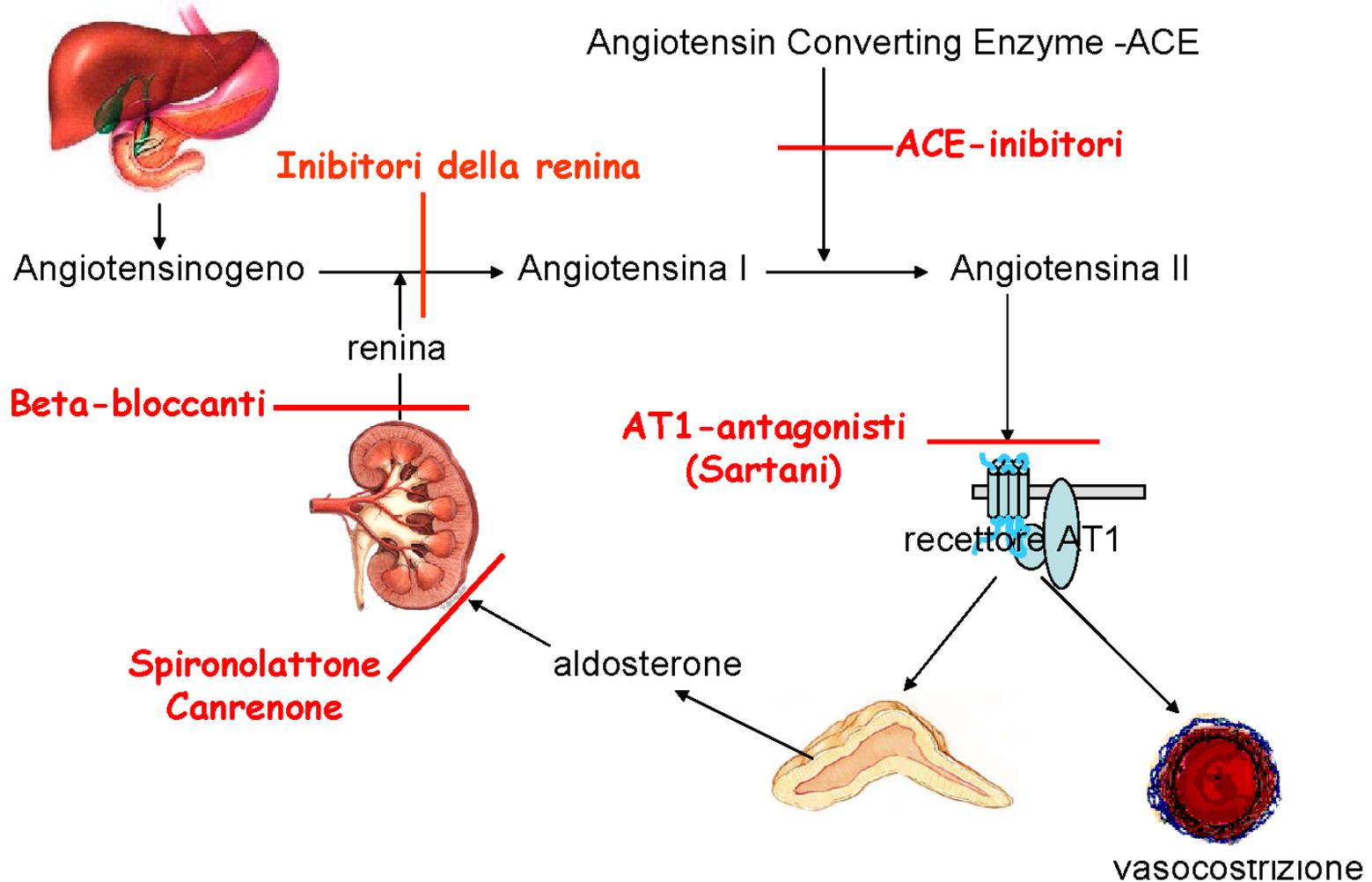
MALATTIE CARDIOVASCOLARI

- ✓ Ipertensione arteriosa
- ✓ Scompenso cardiaco
- ✓ Post-infarto
- ✓ Nefropatia diabetica e ipertensiva
(microalbuminuria)

Un vantaggio aggiuntivo per gli ARBS rispetto agli ACE-I potrebbe derivare dalla loro **migliore tollerabilità** e dalla **ridotta incidenza** di effetti indesiderati.

Tra gli ARBs il LOSARTAN sembra dotato anche della capacità di modulare il recettore della BK.

FARMACI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE



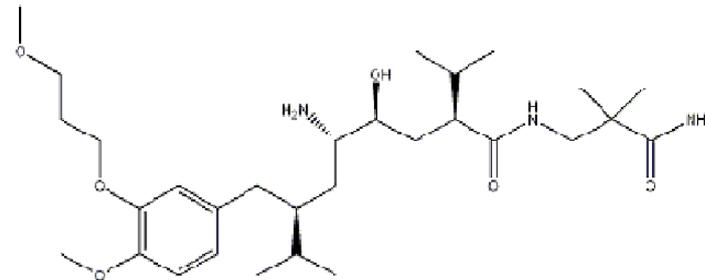
INIBITORI DELLA RENINA

Gli inibitori della renina sono molecole “modellate” sull’angiotensinogeno umano che bloccano l’azione della renina sul substrato legandosi in maniera competitiva al sito attivo della renina al quale rimangono legati senza subire alcun attacco enzimatico (falsi substrati).

Enalkiren

Ramikiren

Zankiren



Aliskiren (Rasilez – approvato dall’EMEA)

Inibitore reversibile

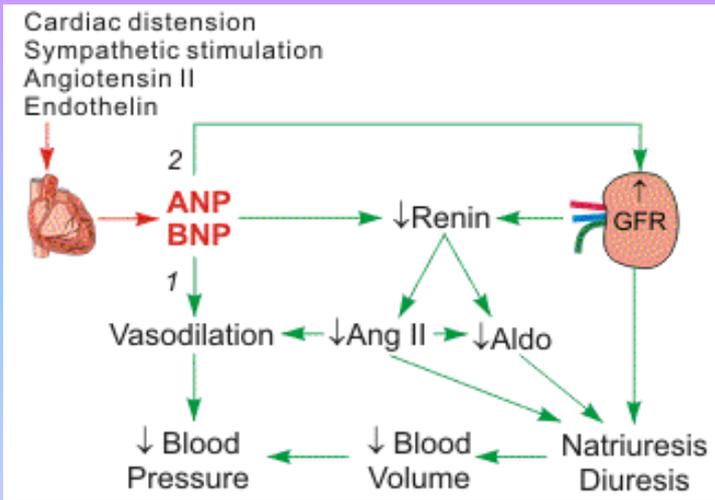
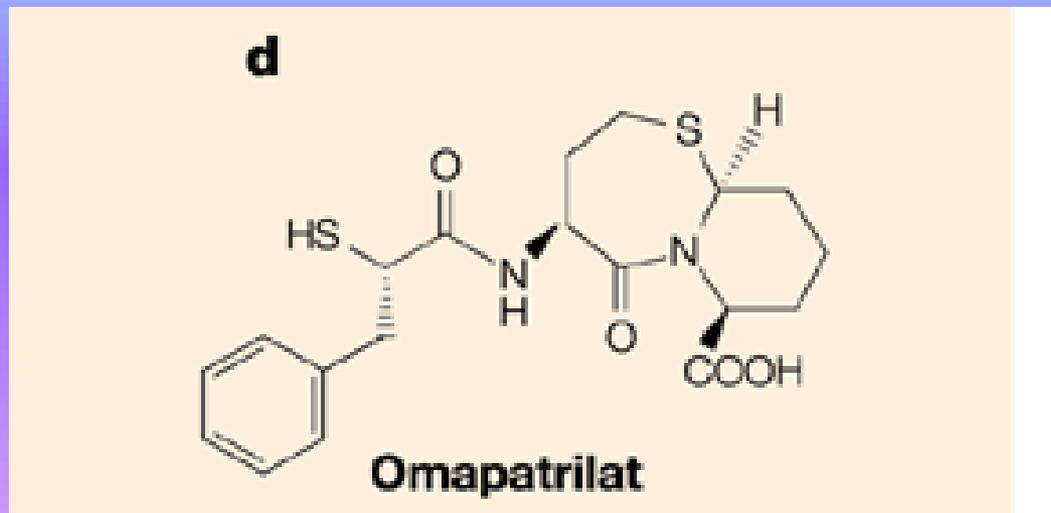
Ki = 0.6 nM

Tossicità: Angioedema caratterizzato dalla tumefazione della cute, del tessuto sottocutaneo, della mucosa della bocca e la gola. Esso si può sviluppare in modo rapido e in casi rari può essere pericoloso perchè se interessa la gola può determinare l’ostruzione delle vie aeree. EMEA post-marketing ha aggiornato il foglietto illustrativo con controindicazioni.

FUTURO (in sviluppo)

FARMACI ATTIVI SUL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE

Inibitori dell'Angiotensin Converting Enzyme e delle Endopeptidasi Neutre (ACE/NEP inibitori)



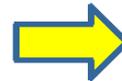
NEP: NEPRILESINA, endopeptidasi
ANP: peptide natriuretico atriale
BNP; peptide natriuretico cerebrale

INIBITORI DELLE VASOPEPTIDASI

- ✓ **INIBIZIONE di due METALLO PROTEASI:**
 - Enzima di conversione dell' ANGIOTENSINA (ACE)
 - NEPRILISINA (endopeptidasi neutra - NEP-)
- ✓ **SUPER ACE INIBITORI**



Combinazione dell'inibizione di questi DUE enzimi

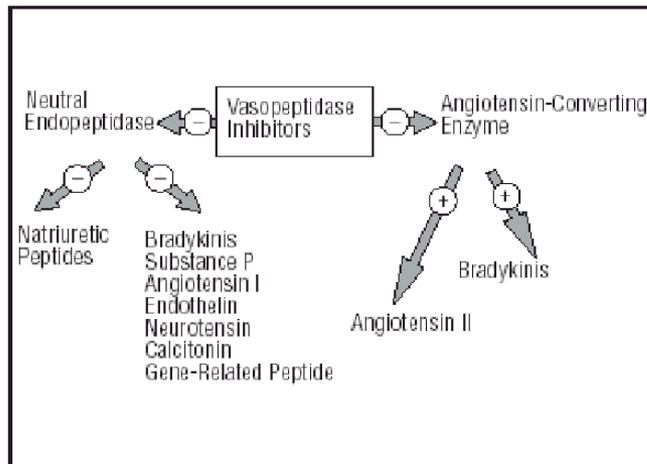


CONTROLLO della p.a. nei pazienti con ipertensione resistente

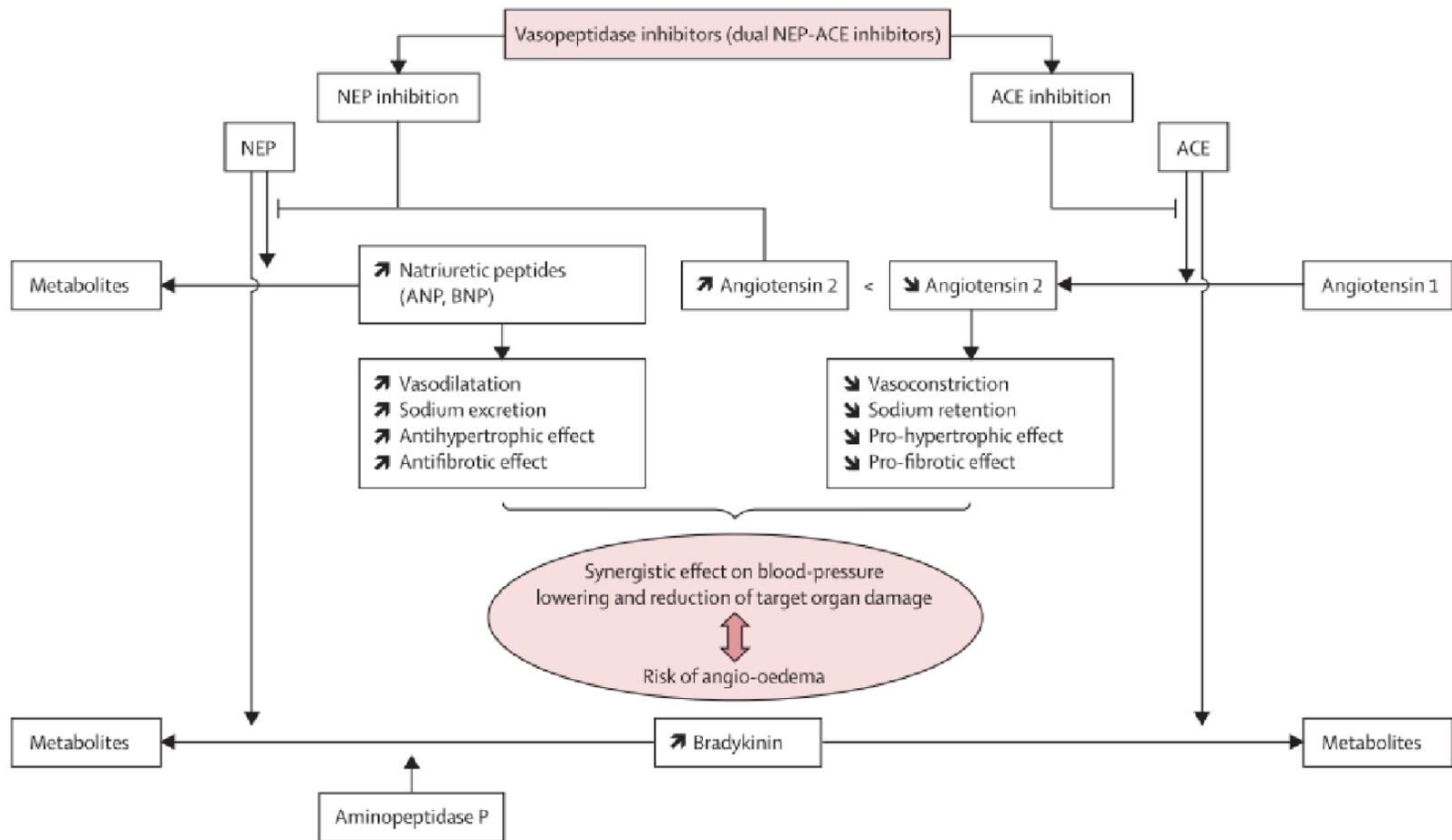


RIDUZIONE del DANNO D'ORGANO

- azione anti-proliferativa
- anti-fibrotica
- anti-infiammatoria



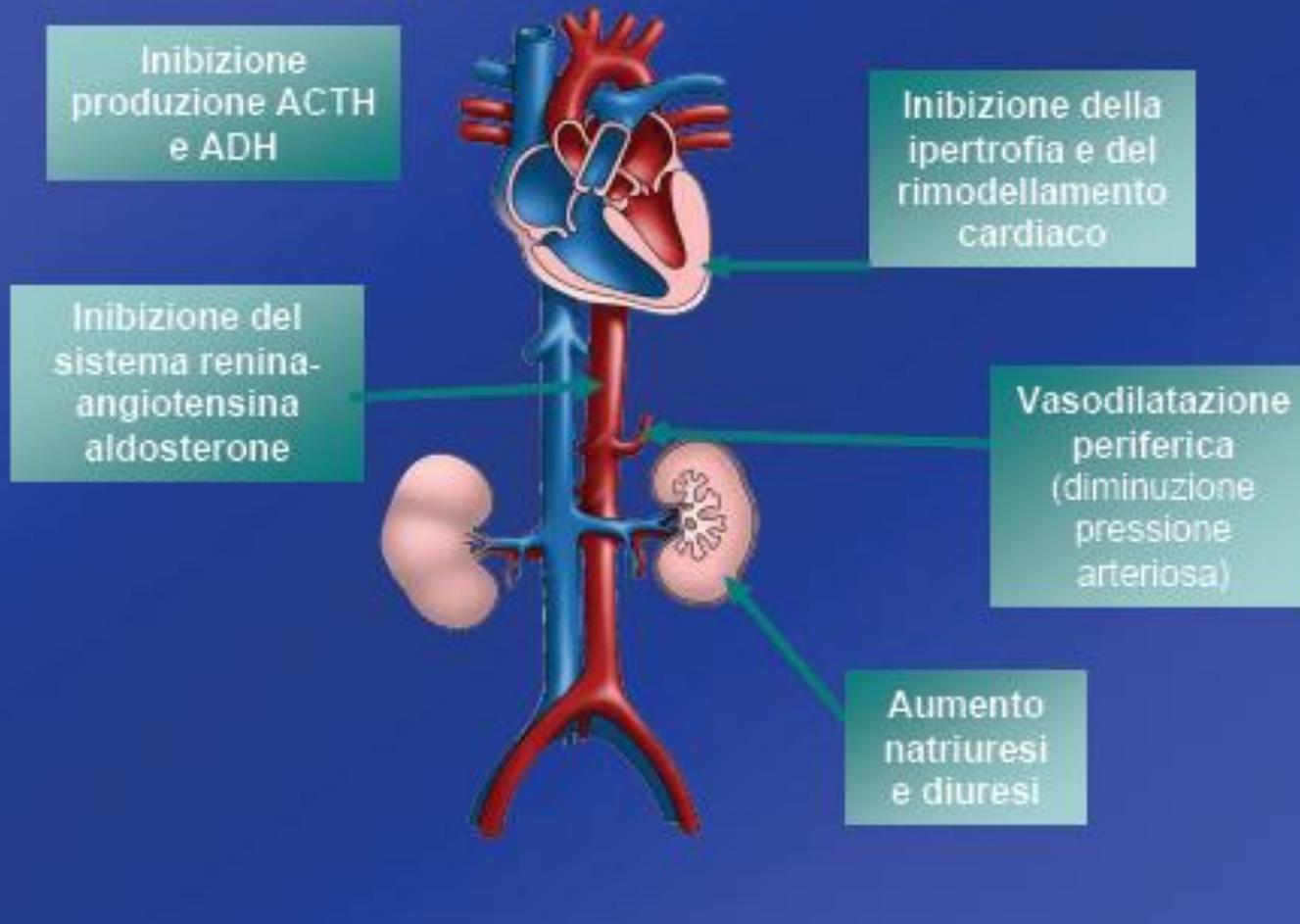
MECCANISMO D'AZIONE INIBITORI DELLE VASOPEPTIDASI A DUPLICE AZIONE



ANP: peptide natriuretico atriale
 BNP: peptide natriuretico cerebrale

Laurent S et al. New drugs, procedures, and devices for hypertension; Lancet. 2012;380(9841):591-600.

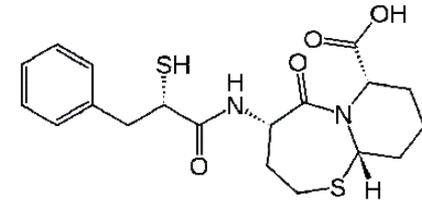
Azioni dei peptidi natriuretici



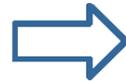
L'ANP è coinvolto nel controllo omeostatico di acqua, sodio, potassio e grasso presenti nell'organismo. Viene rilasciato in seguito ad un eccessivo aumento del volume ematico (alta pressione sanguigna) da particolari miociti, nell'auricola destra del cuore. L'ANP agisce a livello dei reni, per ridurre l'acqua, il sodio e i carichi adiposi nel sistema circolatorio.

INIBITORI DELLE VASOPEPTIDASI

OMAPATRILAT



- il primo inibitore delle vasopeptidasi a duplice azione
- attivo per os
- efficacia maggiore nella riduzione della p.a rispetto all'enalapril e lisinopril



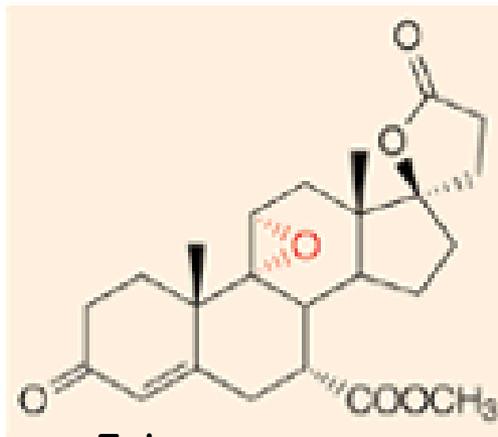
MAGGIORE FREQUENZA (3-4 VOLTE) DI
ANGIOEDEMA VS. ENALAPRIL



- accumulo di BRADICHININA (amplificato da inibizione di Aminopeptidasi P)
- Sostanza P
- Neurochinina

FARMACI ATTIVI SUL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE

- 1) Inibitori della renina
- 2) Inibitori dell'Angiotensin-converting enzyme (ACE)
- 3) Antagonisti del recettore AT_1
- 4) ACE/NEP inibitori
- 5) Antagonisti dell'aldosterone



Eplerenone



Spironolactone

CALCIO-ANTAGONISTI

Farmaci utilizzati clinicamente per il trattamento di patologie cardiovascolari

- **Ipertensione essenziale**
- Aritmie cardiache
- Angina pectoris

Efficaci inoltre per:

- Disturbi vascolari periferici
- Emicrania
- Deficit neurologici da ischemia
- Epilessie



Canali al calcio voltaggio-dipendenti

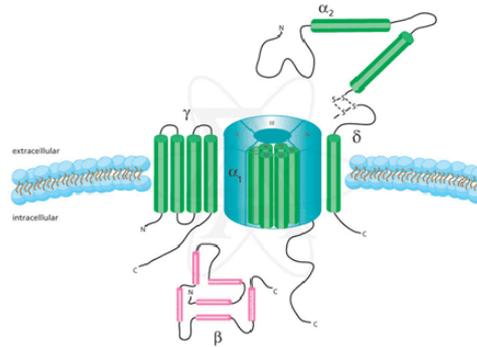
Canali ad alta soglia

L, N, P, Q, R

- Apertura in risposta a FORTI depolarizzazioni
- Inattivazione lenta

Ruolo fisiologico

- Contrazione
- Liberazione Neurotrasmettitori
- Secrezione ormoni
- Accoppiamento eccito-contrattile



Canali a bassa soglia

T

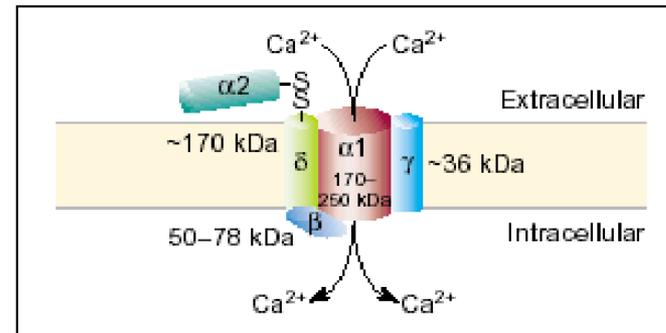
- Apertura in risposta a PICCOLE depolarizzazioni
- Inattivazione rapida

Ruolo fisiologico

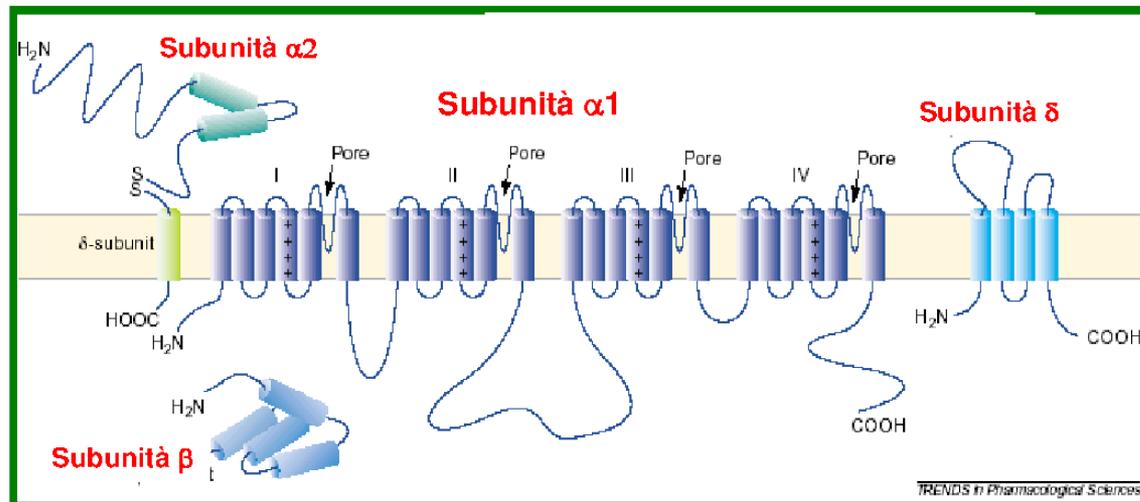
- Controllo eccitabilità cellulare
- Controllo attività ritmica
 - Cellule pace-maker
 - Neuroni
 - Cellule muscolari lisce
- Crescita e proliferazione cellulare

Canali al calcio di tipo L

Sono costituiti da una subunità $\alpha 1$ che forma il canale e da altre subunità ad essa associate ($\alpha 2$, β , γ , δ)



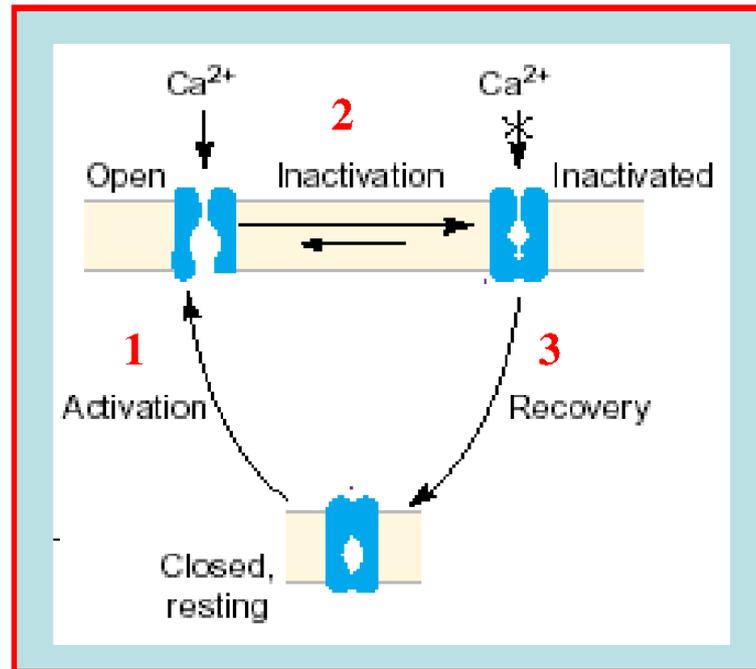
La **subunità $\alpha 1$** presenta una topologia comune nei **quattro domini omologhi** (I, II, III, IV), ognuno dei quali è composto da **sei segmenti putativi transmembrana** (S1-S6)



Le **subunità $\alpha 2$, δ e β** sono in grado di modulare la subunità $\alpha 1$.

Canali al calcio di tipo L

Stati del canale

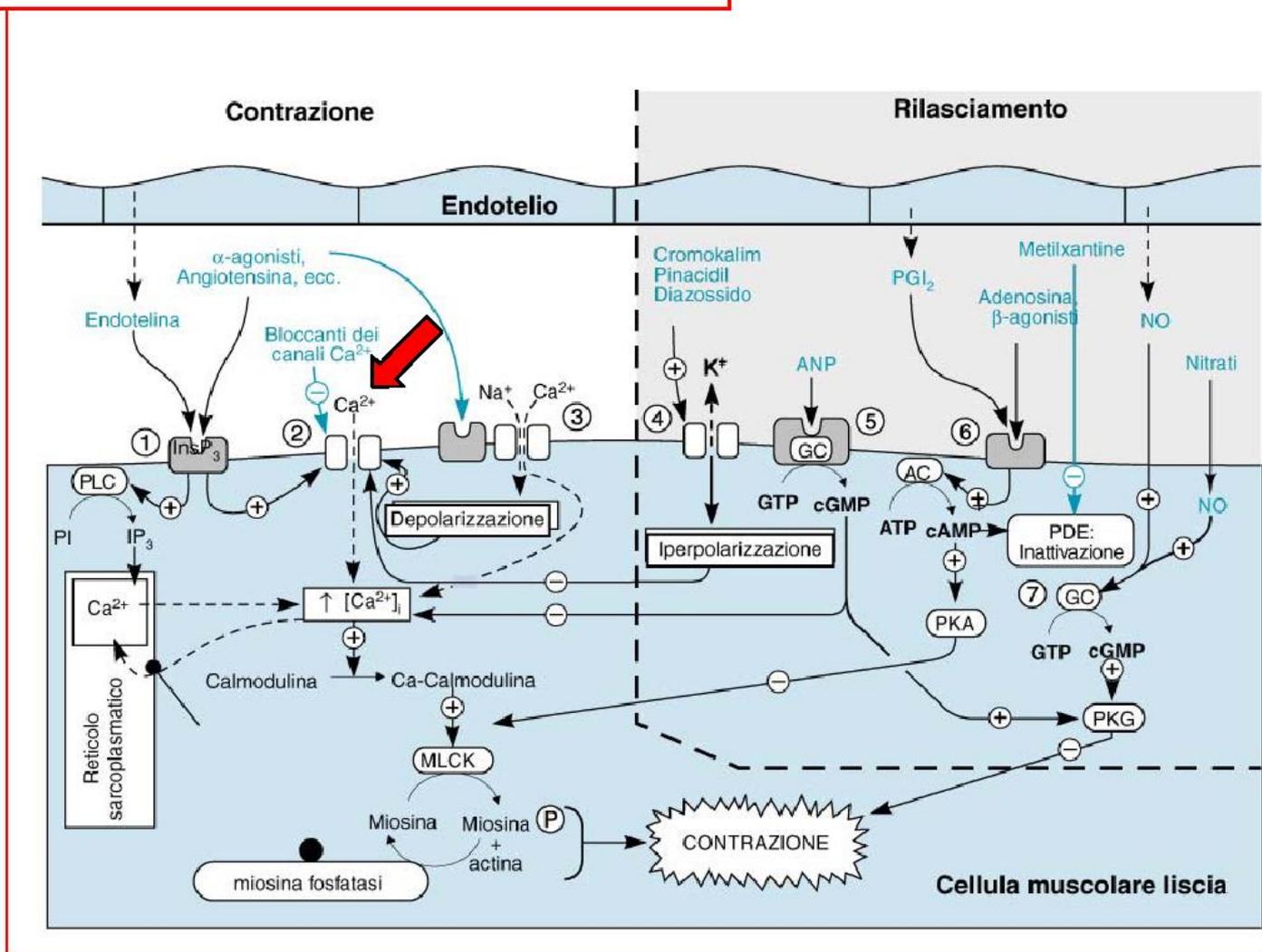


Inattivazione del canale (2)
Recupero dall'inattivazione (3)

} *Tempo-dipendenti*

Ruolo dei canali al calcio di tipo L

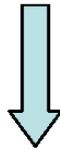
A livello della **cellula muscolare liscia**



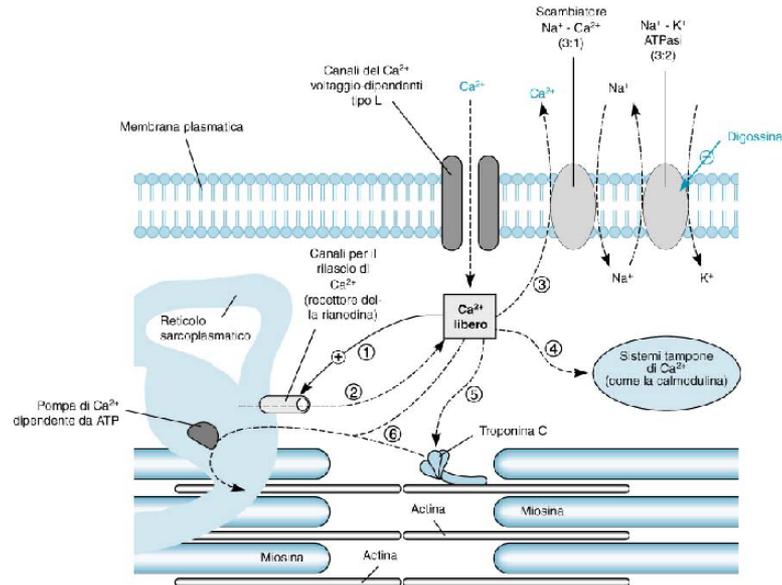
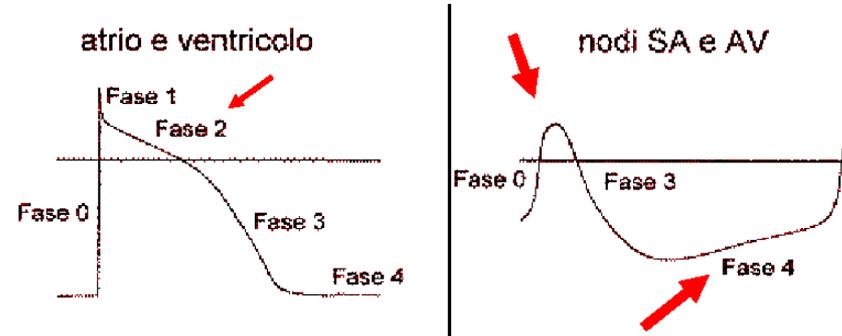
Ruolo dei canali al calcio di tipo L

A livello del **miocita cardiaco**

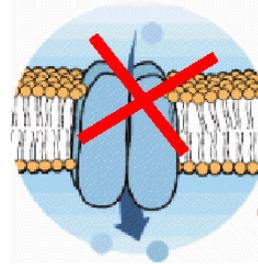
L'apertura dei canali al calcio di tipo L controlla l'eccitabilità del cardiomiocita e determina ingresso di calcio importante per la contrazione



Effetti **CRONOTROPI** ed **INOTROPI** positivi



I canali al calcio di tipo L sono funzionalmente espressi in molti tessuti e tipi cellulari:



Azione calcio antagonisti

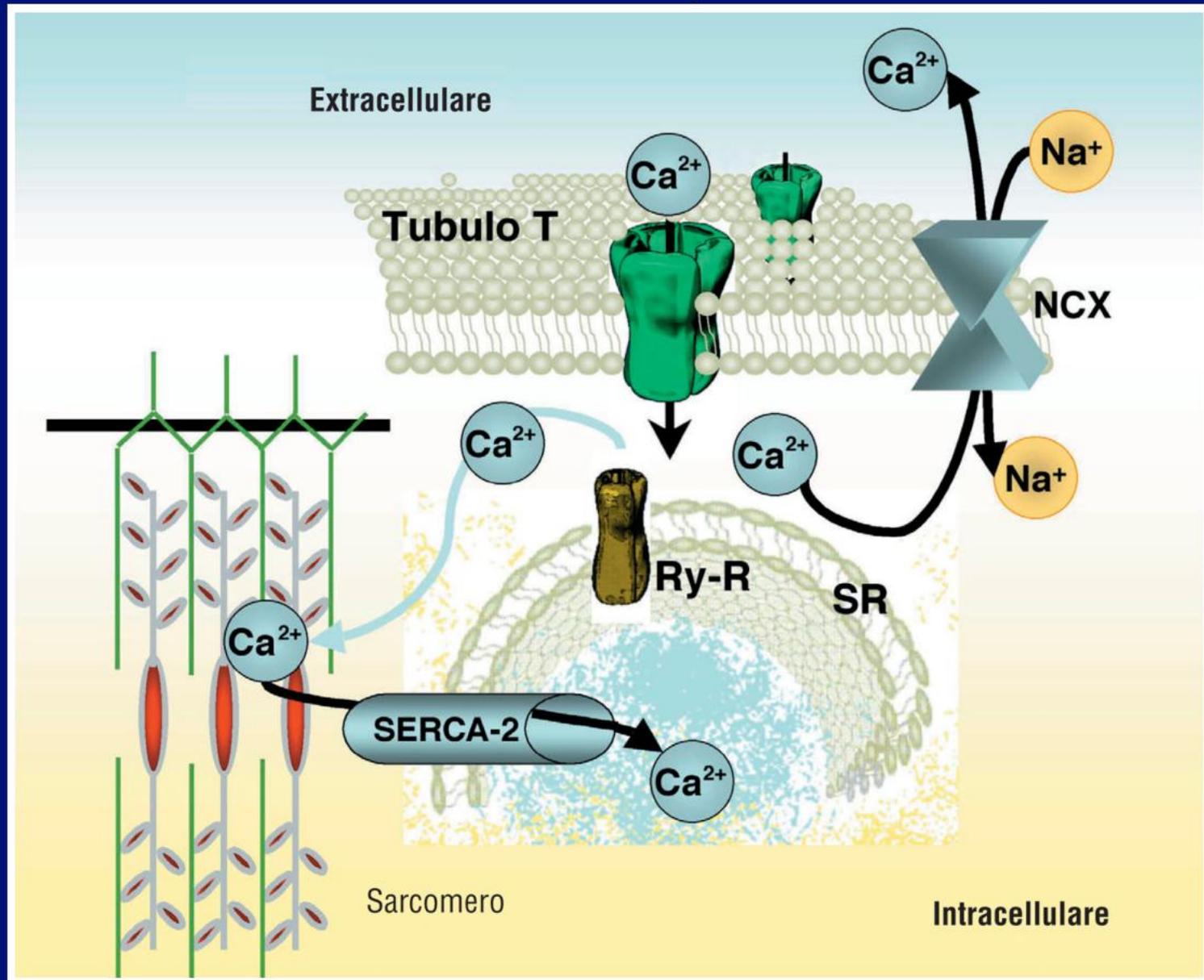
- ✓ Cellule muscolari lisce vascolari dei distretti venosi e arteriosi
- ✓ Cellule muscolari cardiache
- ✓ Cellule dell'apparato respiratorio, gastrointestinale e genitourinario
- ✓ Ghiandole esocrine ed endocrine (*pancreas, ghiandole salivari e lacrimali, mucosa gastrica*)
- ✓ Piastrine, leucotrieni

Effetto antipertensivo e antianginoso

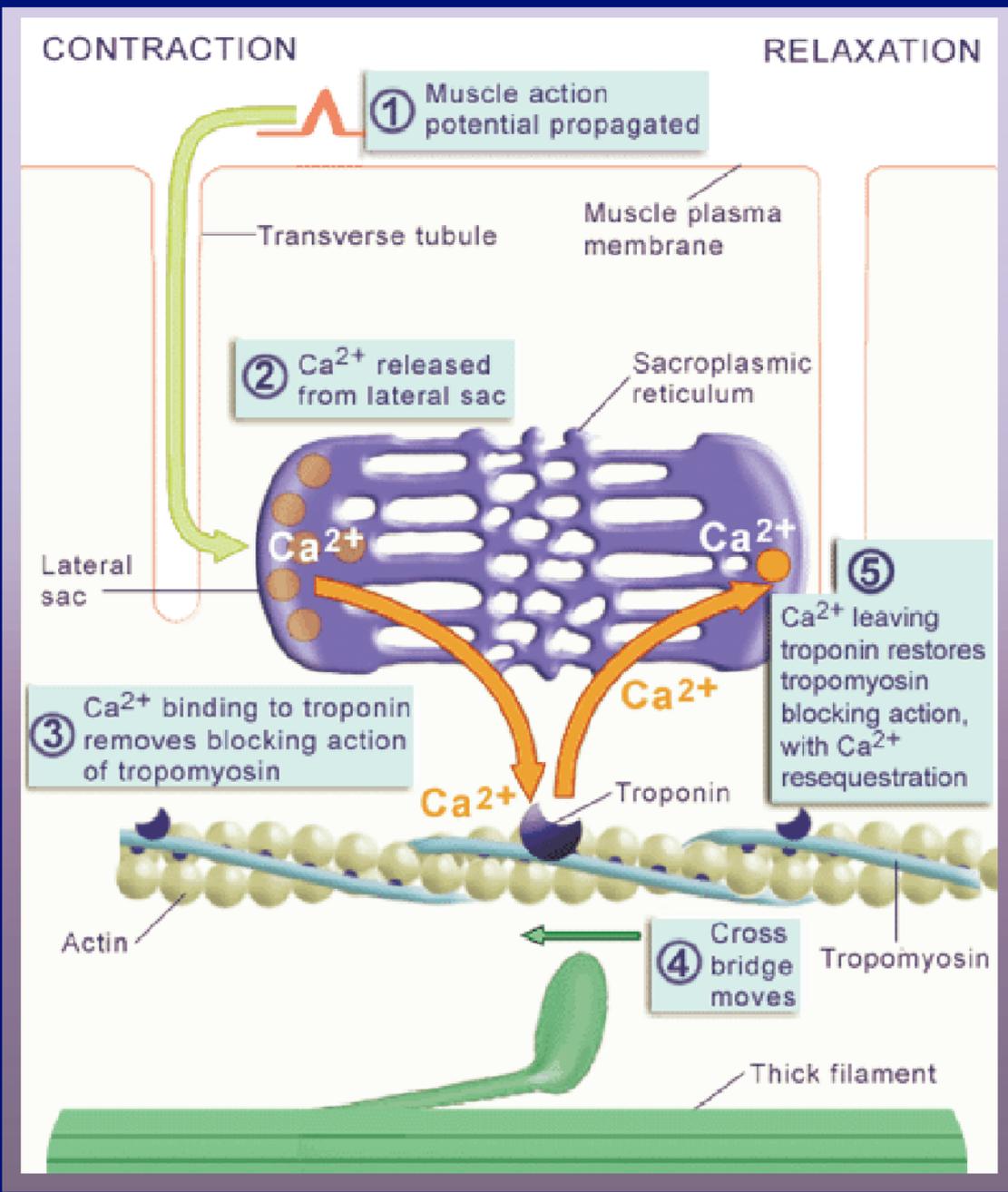
Effetto antiaritmico

Effetti collaterali

Meccanismi di controllo della concentrazione dello ione calcio nel citoplasma.



ANTIANGINOSI E VASODILATATORI

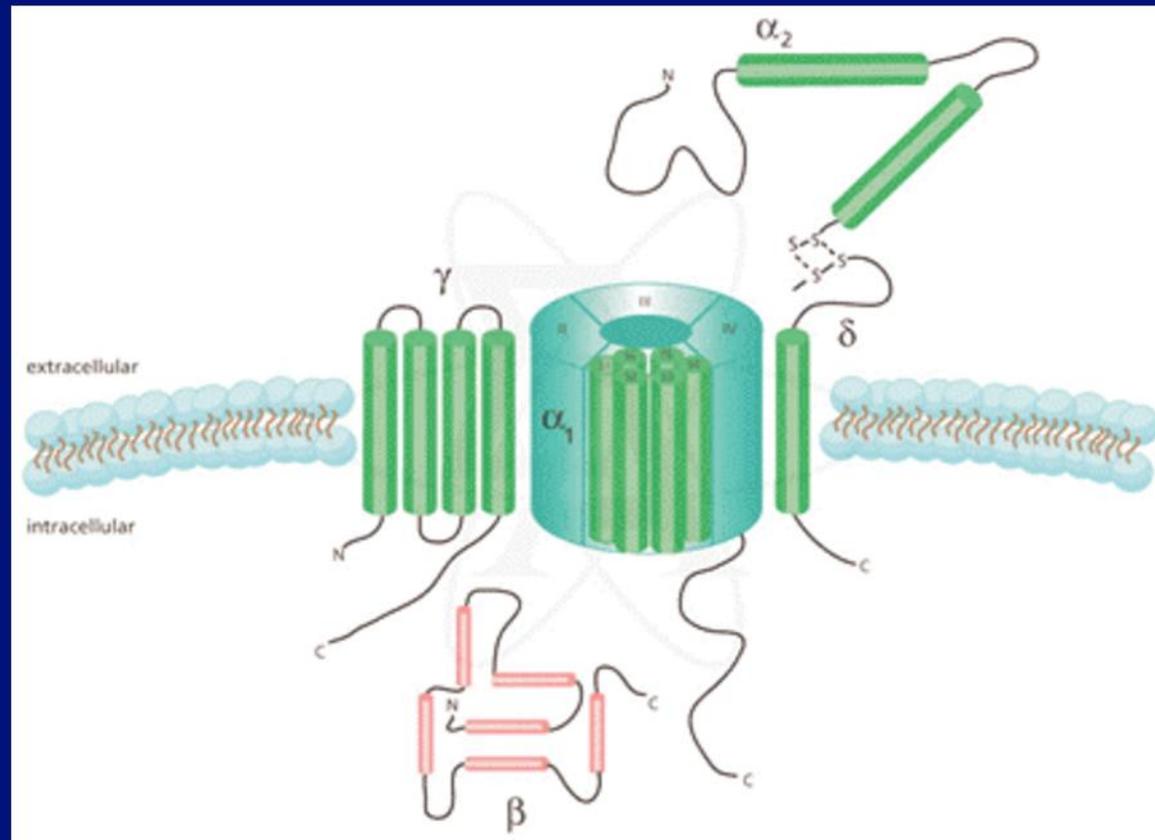


ANTIANGINOSI E VASODILATATORI

Ca^{2+}  Contrazione miociti cardiaci e vasali

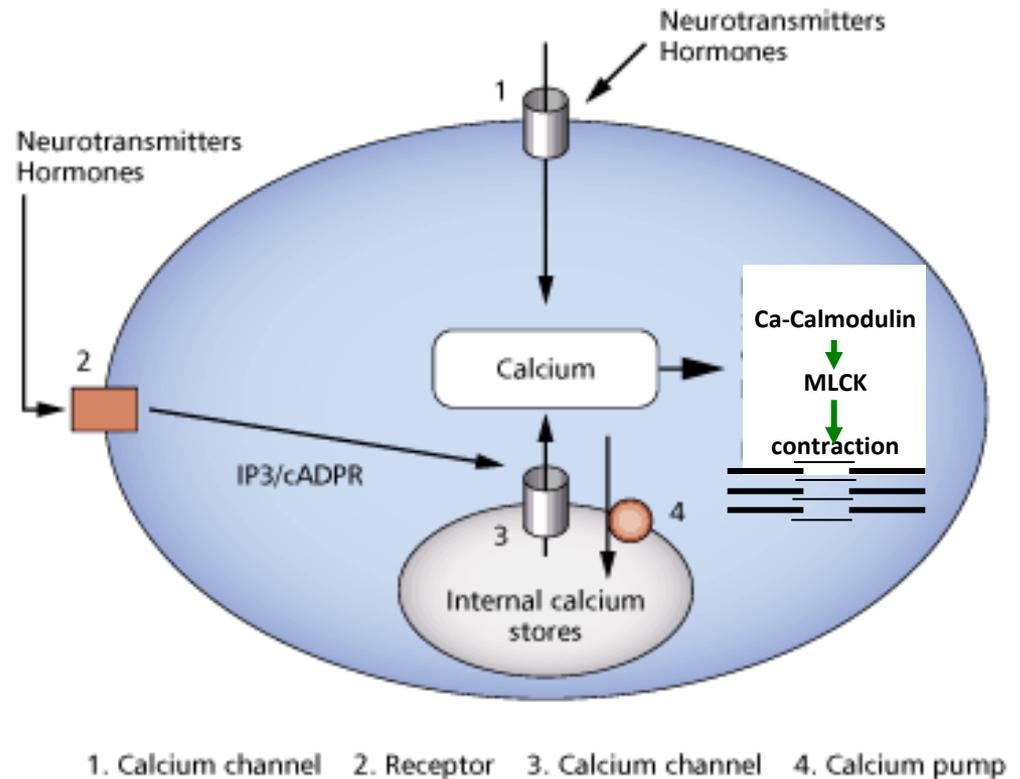


Legame alla subunità α_1 (poro), canale L



MECCANISMO DI AZIONE DEI CALCIO-ANTAGONISTI

- La concentrazione intracellulare di Ca^{2+} gioca un ruolo fondamentale per la contrazione del miocardio e per il tono del muscolo liscio dei vasi
- Il Ca^{2+} entra nelle cellule muscolari grazie a canali sensibili alla differenza di potenziale (canali del Ca^{2+} voltaggio dipendenti)
- Nel CUORE questo ingresso innesca la liberazione di Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmatico e dai mitocondri
- I calcio-antagonisti bloccano l'entrata di Ca^{2+} legandosi ai canali di tipo L del muscolo cardiaco e della muscolatura liscia dei vasi coronarici e periferici.



Ca²⁺-antagonisti

Si dividono in tre classi:

Difenilalchilamine

Verapamil

Ha prevalenti
effetti sul cuore

Benzotiazepine

Diltiazem

Non sono selettivi:
hanno effetti sul
cuore (ma minori
del *verapamil*) e
sui vasi

Diidropiridine

**Nifedipina (1° generazione)
Felodipina (2° generazione)
Nicardipina (2° generazione)
Amlodipina (3° generazione)**

Selettivi per i vasi

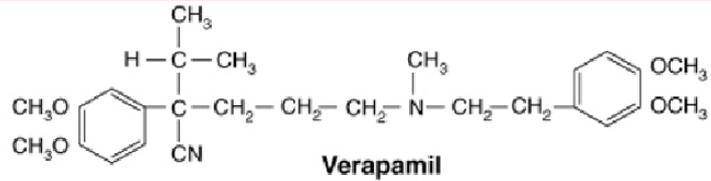
Diminuzione pressione arteriosa

Diminuzione postcarico

Diminuzione consumo di ossigeno

Strutture chimiche dei calcio-antagonisti

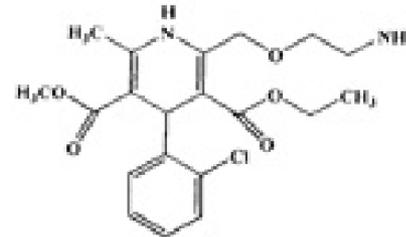
FENILALCHILAMINE



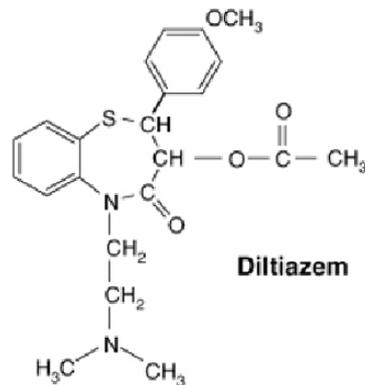
DIIDROPIRIDINE



Amlodipine



BENZOTIAZEPINE



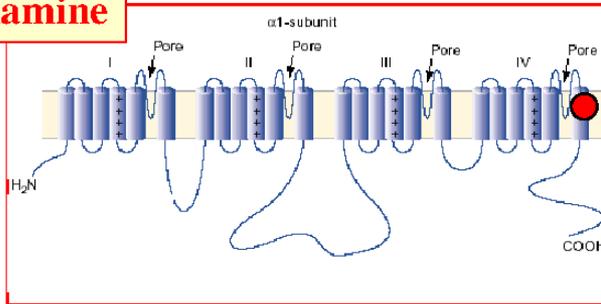
Calcio antagonisti

I calcio-antagonisti hanno proprietà diverse che influenzano il profilo terapeutico:

- A)** Si legano a **siti distinti** sulla subunità α_1
- B)** Determinano il blocco del canale mediante **meccanismi differenti**
- C)** Hanno diversa **tessuto-selettività**

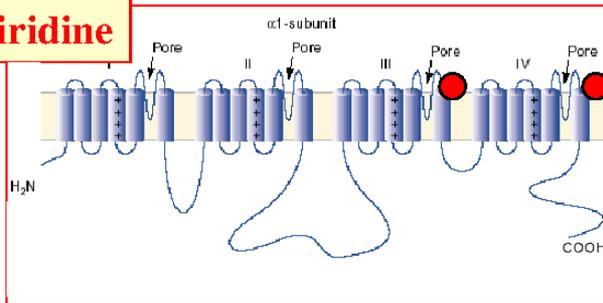
A) Siti di legame per i farmaci calcio-antagonisti

Fenilalchilamine



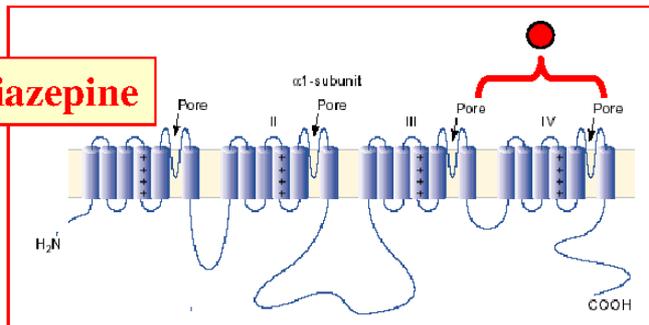
Si legano al segmento transmembrana 6 del dominio IV (IVS6)

Diidropiridine



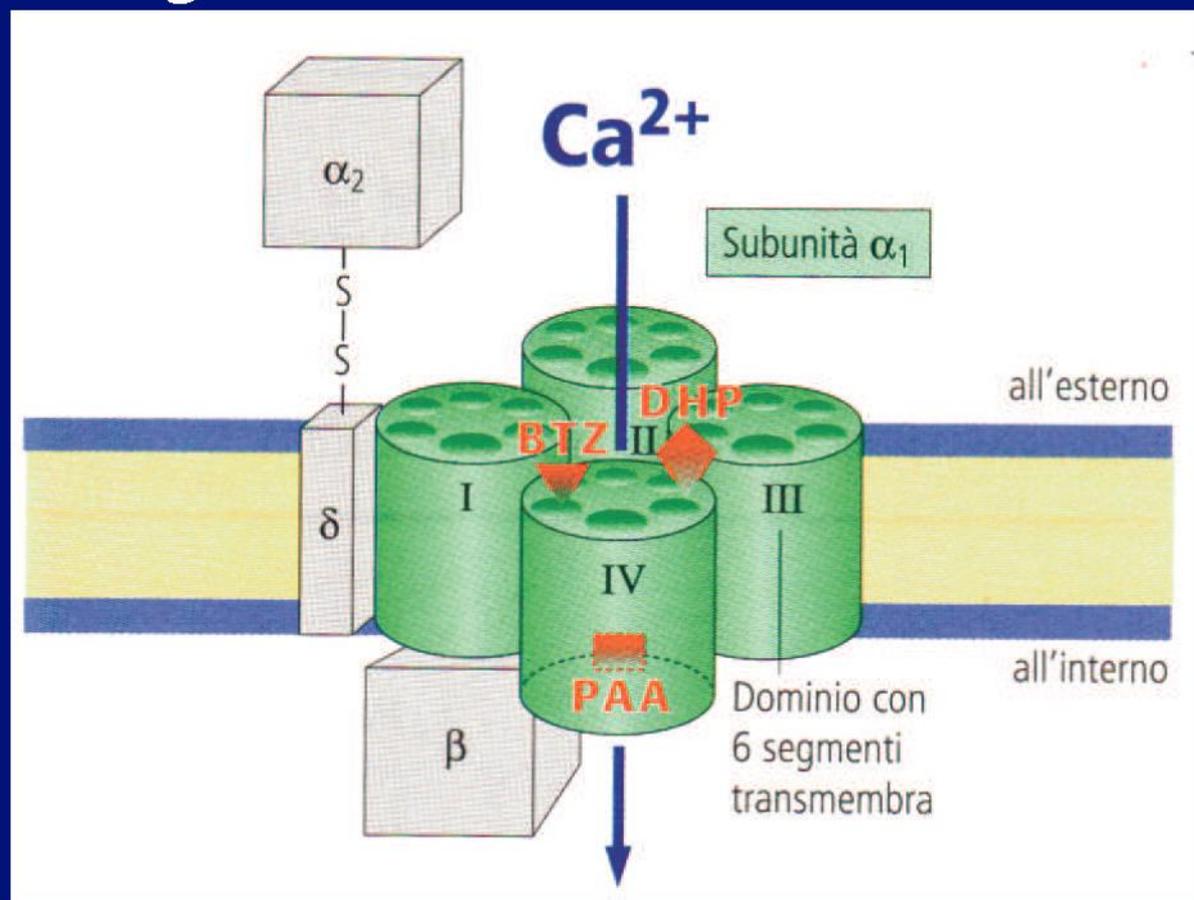
Si legano al segmento transmembrana 6 sia del dominio III (IIIS6) sia del dominio IV (IVS6)

Benzotiazepine



Si legano alla porzione compresa tra il dominio III e il dominio IV

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



DHP: sito di legame delle diidropiridine

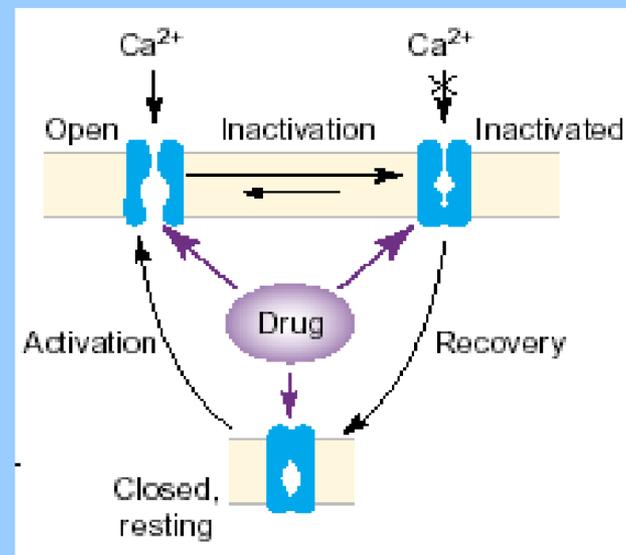
BTZ: sito di legame delle benzotiazepine (diltiazem)

PAA: sito di legame delle fenilalchilamine (verapamil)

B) Meccanismi di blocco del canale

Teoria del recettore modulato:

*affinità farmaco-recettore
dipendente dallo stato del canale*



B) Meccanismi di blocco del canale

Diidropiridine



Blocco voltaggio-dipendente

Blocco maggiore a potenziali di membrana depolarizzati

- Maggiore affinità per il canale nello stato INATTIVATO

Verapamil > Diltiazem



Blocco frequenza-dipendente

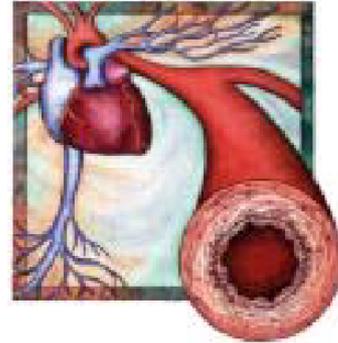
Blocco maggiore durante depolarizzazioni a frequenze elevate

- Accesso al sito di legame quando il canale è APERTO
- Rallentamento dal recupero (tempo-dipendente) del canale dallo stato inattivato

C) Tessuto selettività

Diidropiridine

Farmaci selettivi per i canali al calcio di tipo L dei vasi



Selettività vasi:cuore

Nifedipina	}	10 : 1
Amlodipina		
Felodipina	}	100 : 1
Isradipina		
Lacidipina		
Nicardipina		
Nitrendipina		
Nisoldipina	}	1000 : 1

La selettività vascolare può essere dovuta a:

- Diversità nella subunità α_1
- Differenze nel potenziale di membrana (più depolarizzato nel muscolo liscio vasale rispetto alla cellula cardiaca)

Calcio-antagonisti ed ipertensione

Diidropiridine > Verapamil > Diltiazem

Potenti vasodilatatori

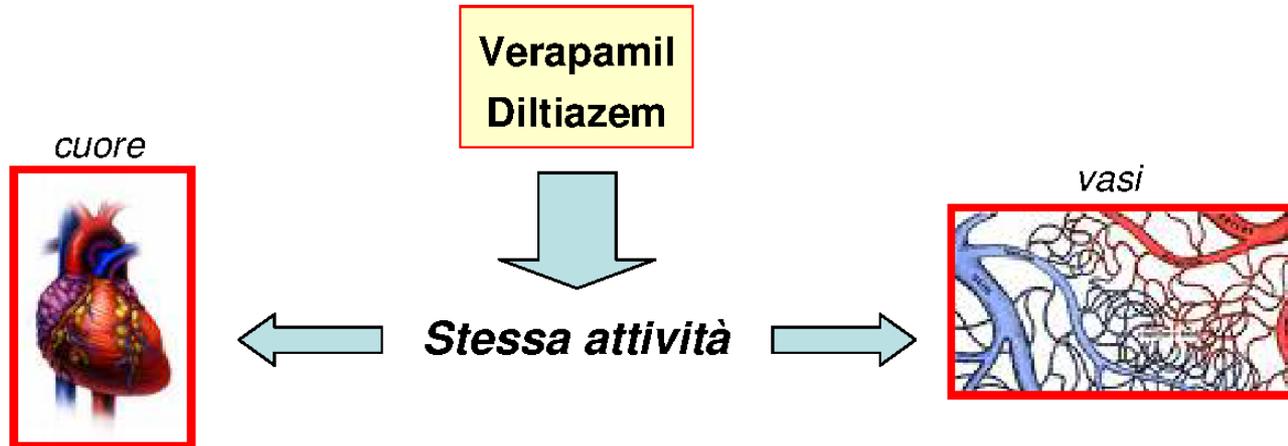
Meccanismo d'azione

 Blocco dei canali al calcio di tipo L delle miocellule vasali
Riduzione resistenze periferiche
dilatazione arteriole > arterie > vene



Riduzione pressione arteriosa

Calcio-antagonisti ed ipertensione



Gli effetti diretti a livello cardiaco **si oppongono** a quelli prodotti dall'attivazione riflessa del sistema adrenergico

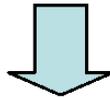


Riduzione pressione arteriosa senza marcate variazioni della funzione cardiaca

DIIDROPIRIDINE

Nifedipina

- Selettività vasi : cuore 10: 1
- Effetti diuretici e natriuretici (per vasodilatazione renale)



Rapida riduzione della **PRESSIONE ARTERIOSA**

- Riduzione post-carico
- Aumento gittata cardiaca



Rapida attivazione adrenergica per effetto riflesso



Tachicardia e attivazione del sistema renina-angiotensina

Effetti intermittenti a causa della breve durata d'azione della nifedipina ($T_{1/2} \sim 5h$)



- Crisi ischemiche per aumentato lavoro cardiaco
- Effetti sfavorevoli a lungo termine su pazienti con insufficienza cardiaca congestizia

DIIDROPIRIDINE ad azione protratta (2a generazione)

Amlodipina

- Selettività vasi : cuore della Nifedipina
- Lunga durata d'azione

✓ Si lega e si distacca dal canale lentamente

✓ Viene assorbita lentamente

Picco plasmatico: 6-12 h

T_{1/2}: 35-50 h

Isradipina

Nitrendipina

Felodipina

Lacidipina

- Selettività vasi : cuore (100 : 1)
- Media durata d'azione

DIIDROPIRIDINE a lunga durata d'azione (3a generazione)

Manidipina

Lercanidipina

- Molto lipofile
- Attività non correlata a T_{1/2} plasmatica
- Graduale insorgenza effetto
- vasoselettiva

CALCIO-ANTAGONISTI

Usi clinici: **Ipertensione lieve e moderata in monoterapia per via orale**

Rappresentano dei farmaci di prima scelta per

- Anziani
- Soggetti con ridotti livelli renina
- Trattamento Ipertensione e angina

Verapamil: 360mg/die 1 o 2 volte

Diltiazem: 120-360 mg/die in 4 volte

Nifedipina: 30-60mg/die in formulazioni ritardo

Diidropiridine 2^a e 3^a generaz.: fino a 10mg/die in unica somministrazione

Associazione con

Diuretici → Effetto potenziato

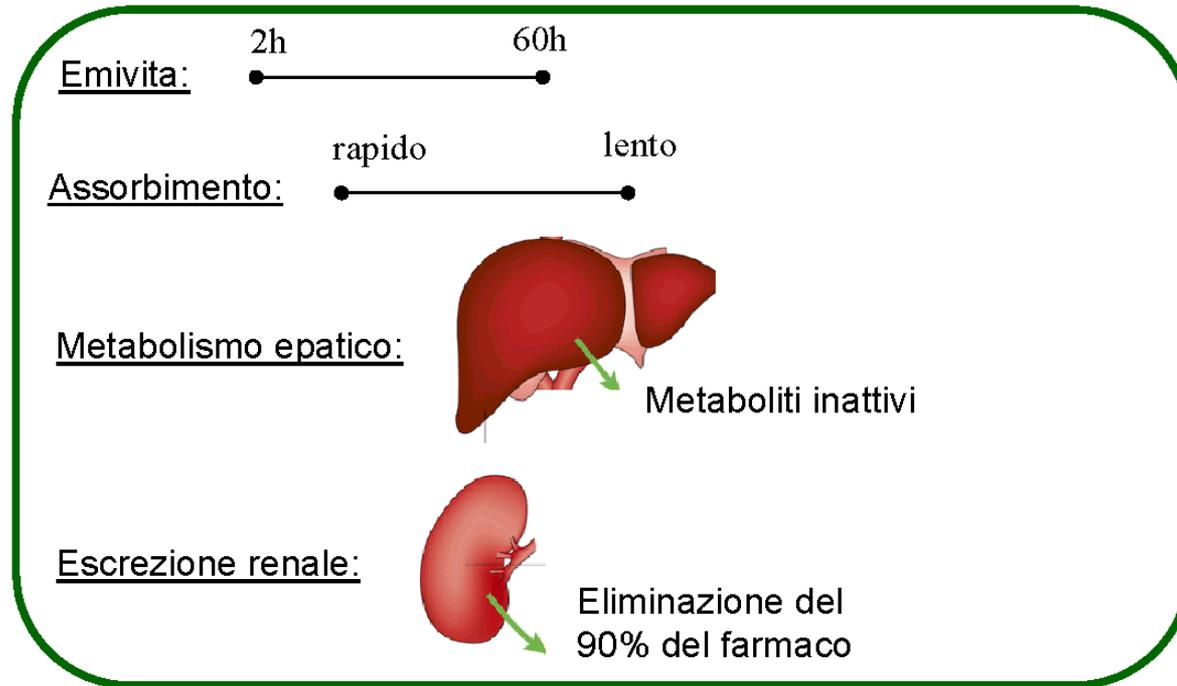
β-bloccanti → No verapamil o diltiazem per aumento rischio blocco atrio ventricolare

ACE-inibitori → Effetti sinergici in ipertensione anche associata a insufficienza cardiaca o insufficienza renale cronica

Emergenze: Nifedipina o nicardipina e.v.

DIIDROPIRIDINE

FARMACOCINETICA *molto diversa tra le varie molecole*



EFFETTI COLLATERALI

Vasodilatazione eccessiva



- Vertigini, ipotensione, cefalea, vampate, edema
- Edema polmonare, ischemia

VERAPAMIL E DILTIAZEM

FARMACOCINETICA

Emivita: 5h

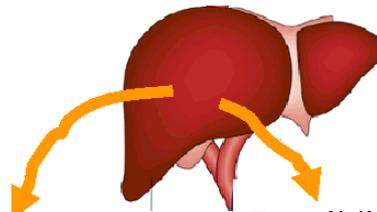
Biodisponibilità orale: 20-40%

Effetto di 1°
passaggio epatico

Norverapamil
Metabolita attivo

$T_{1/2}$ 10h

Escrezione renale



*Possibilità di saturazione
del metabolismo epatico in
terapia cronica*

Deacildiltiazem

Metabolita attivo (40% rispetto a
diltiazem) che si accumula

Escrezione epatica

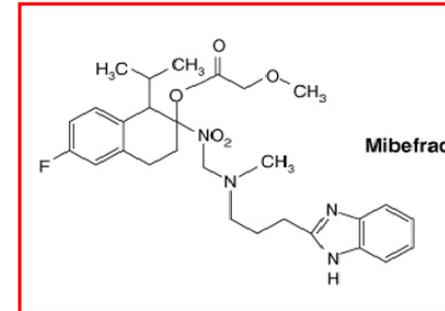
EFFETTI COLLATERALI:

- Insufficienza cardiaca congestizia
- Edemi periferici
- Blocco AV, asistolia (soprattutto in associazione con digossina)
- Ipotensione
- Tosse, stipsi

MIBEFRADIL

Meccanismo d'azione:

Blocca i canali al calcio sia di tipo **L** sia di tipo **T**



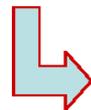
I **canali al calcio di tipo T** contribuiscono alla funzione di contrazione spontanea delle cellule muscolari lisce



Il mibefradil riduce la frequenza e la durata degli episodi ischemici asintomatici in pazienti con *angina pectoris stabile da sforzo e ischemia asintomatica*

Limite:

Inibizione della glicoproteina P e di CYP3A



Interazioni sfavorevoli con altri farmaci

VASODILATATORI

Arteriosi

Cadralazina

Minoxidil

Diazossido

Nifedipina

Arteriosi e Venosi

Nitroprussiato

Nitroglicerina

Bosentan

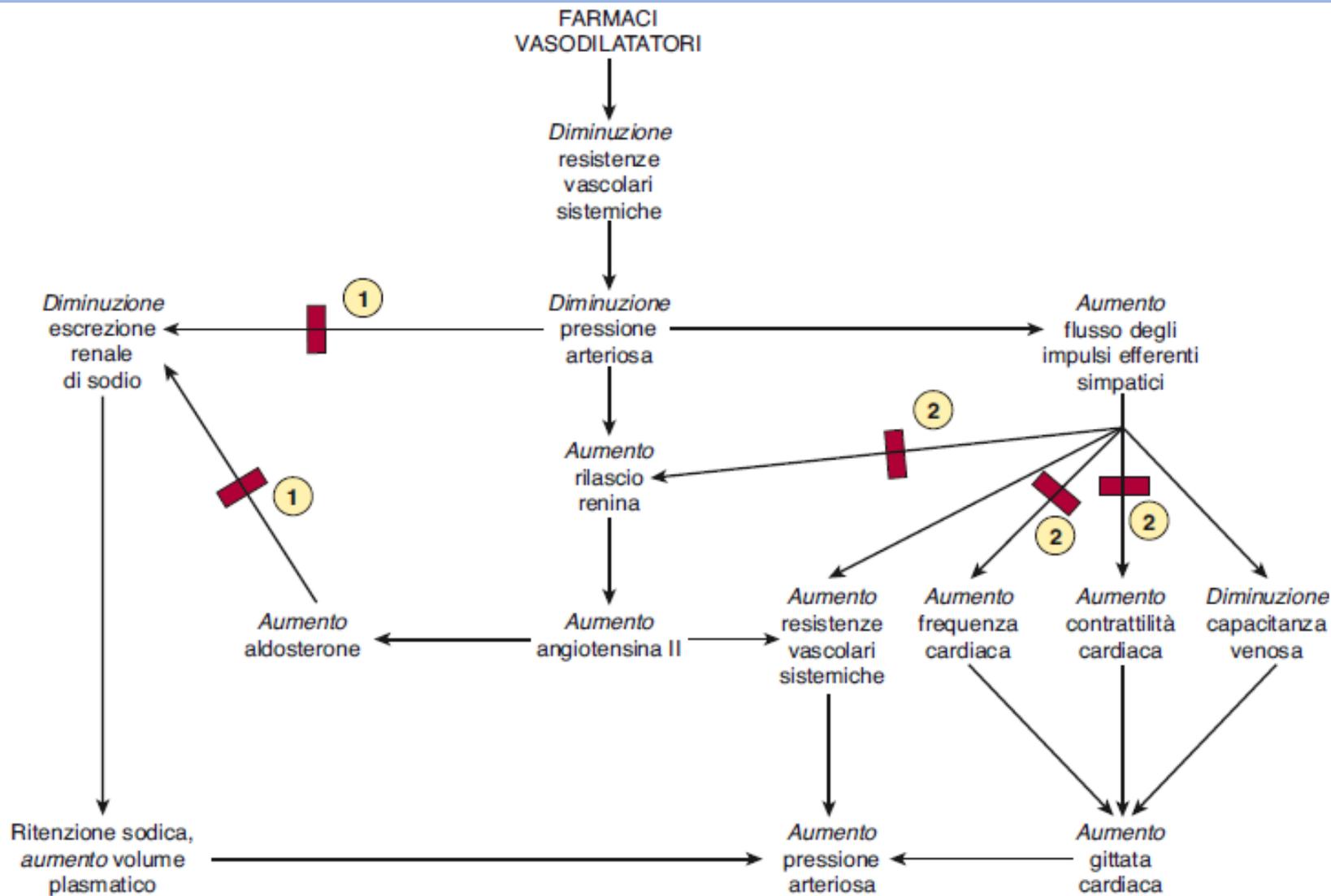
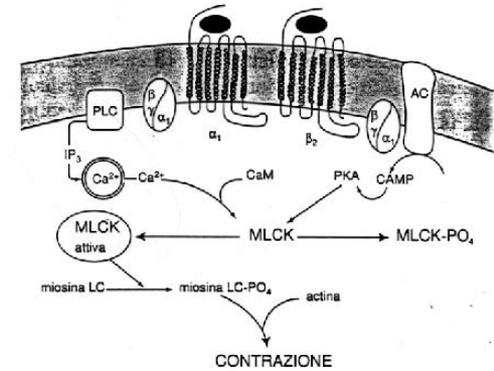
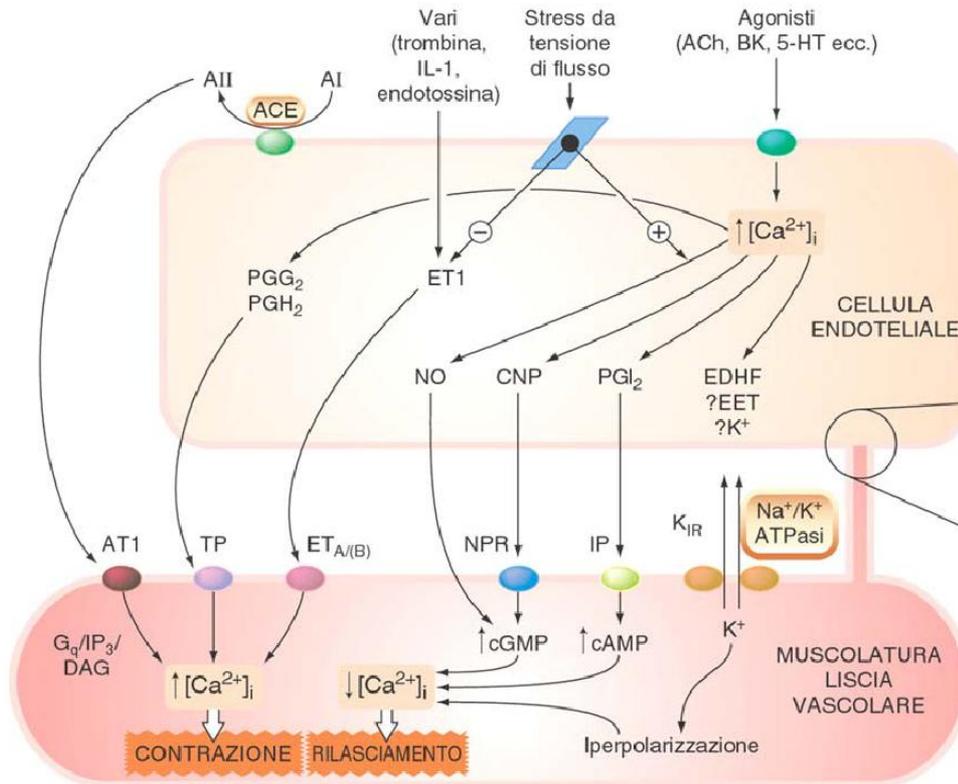


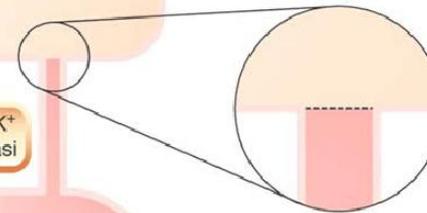
Figura 11-4. Risposte compensatorie ai vasodilatatori che sono alla base per una terapia associativa con beta-bloccanti e diuretici. Effetto bloccato dai diuretici ① ovvero ② da beta-bloccanti.

MUSCOLATURA LISCIA VASALE

Controllo della muscolatura liscia vasale

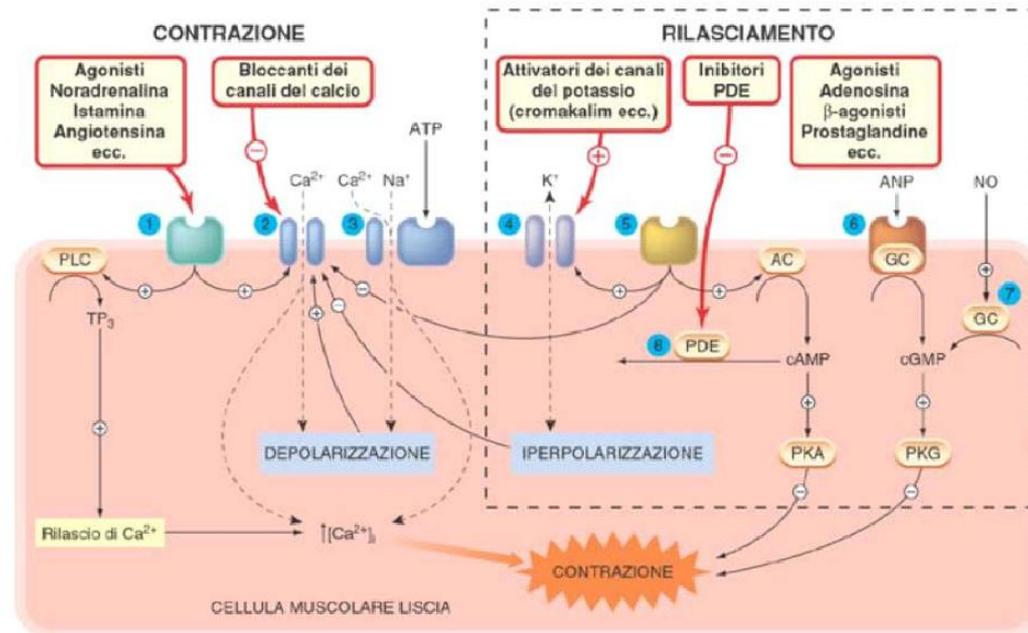


GIUNZIONE GAP
diffusione
elettronica
dell'iperpolariz-
zazione



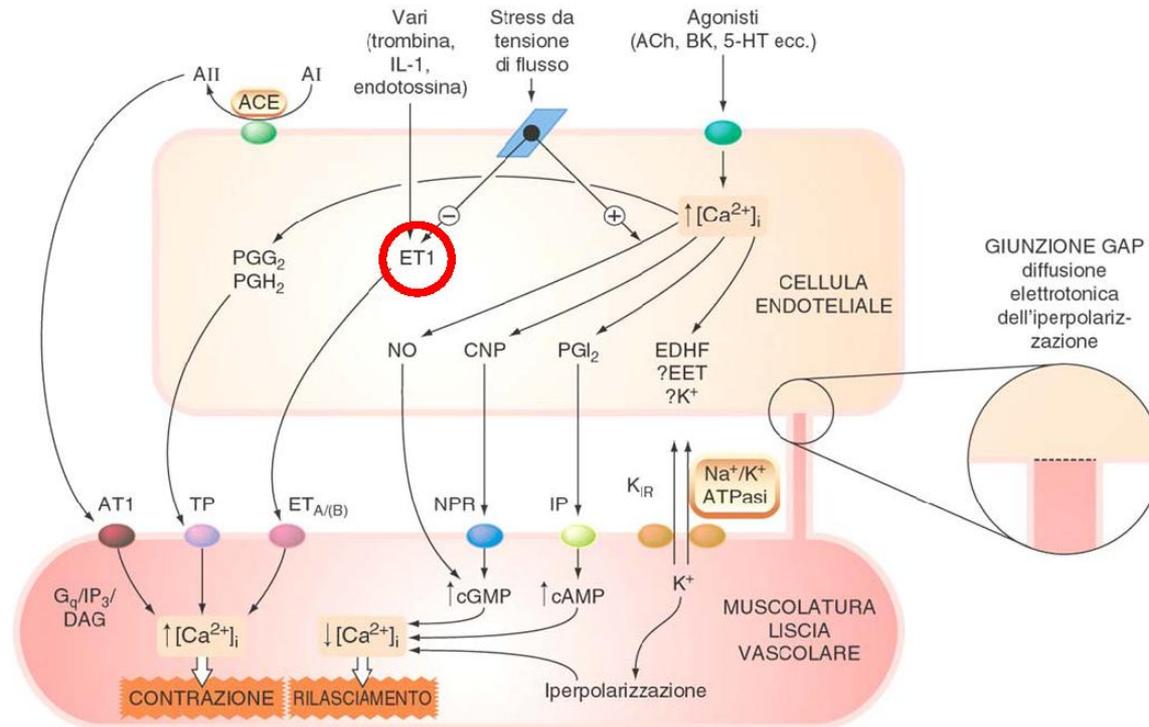
VASODILATATORI AD AZIONE DIRETTA

- Calcio antagonisti (diidropiridine)
- antagonisti delle endoteline (Bosentan)
- donatori di NO (Nitroglicerina)
- attivatori dei canali al K⁺ (Minoxidil, Diazossido)
- idralazina



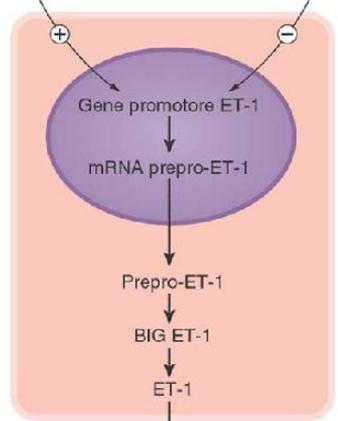
MUSCOLATURA LISCIA VASALE

Antagonisti Endoteline



Prostacyclin, nitric oxide, ANP, heparin, HGF, EGF

Adrenalina, angiotensin II, vasopressin, steroids
 IL-1, TGF- β , endotoxin, endothelin, VEGF, tacrolimus, CsA
 Hypoxia, osmolarity
 Thrombin, glucose, oxidized LDL



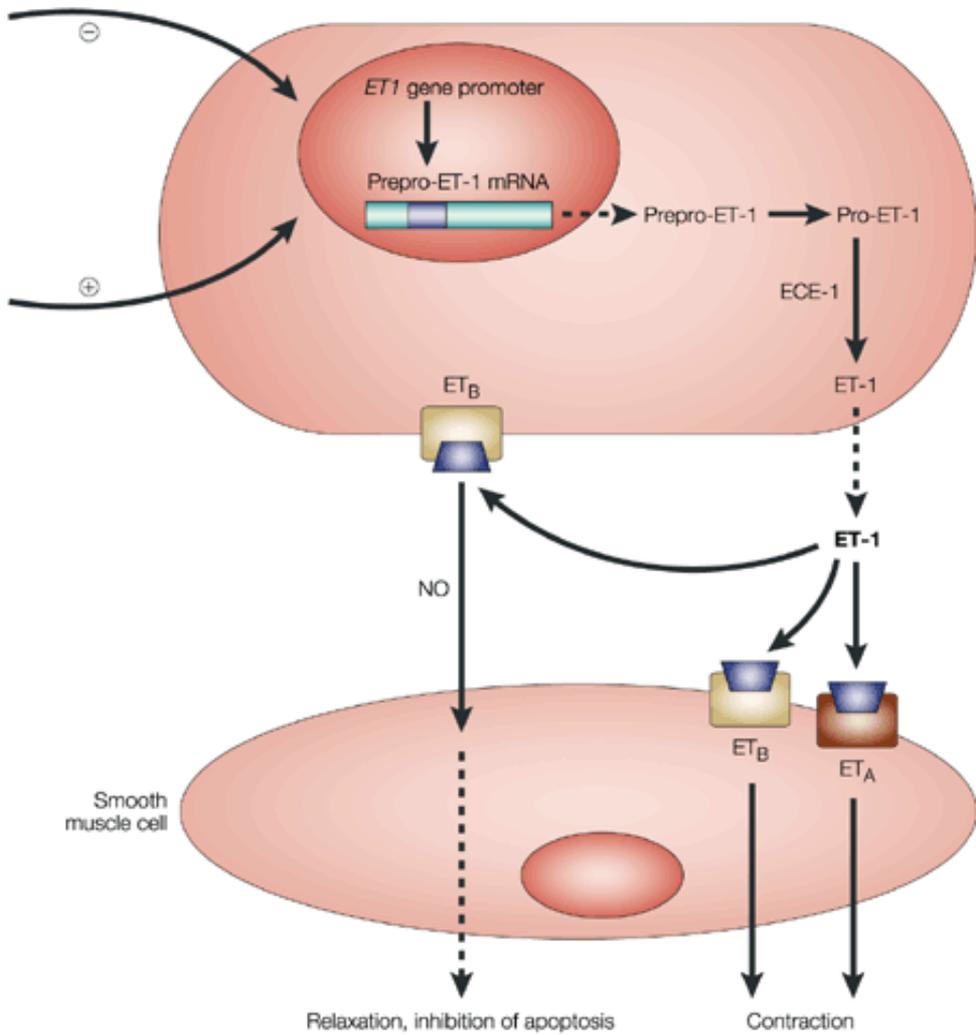
Recettori ET_A / ET_B Eliminazione (polmone, rene)

Trasduzione del segnale

- Tirosin chinasi/MAPK
- Fosfolipasi A_2, C, D
- Inositolo trifosfato
- Ca^{2+}
- Protein chinasi C

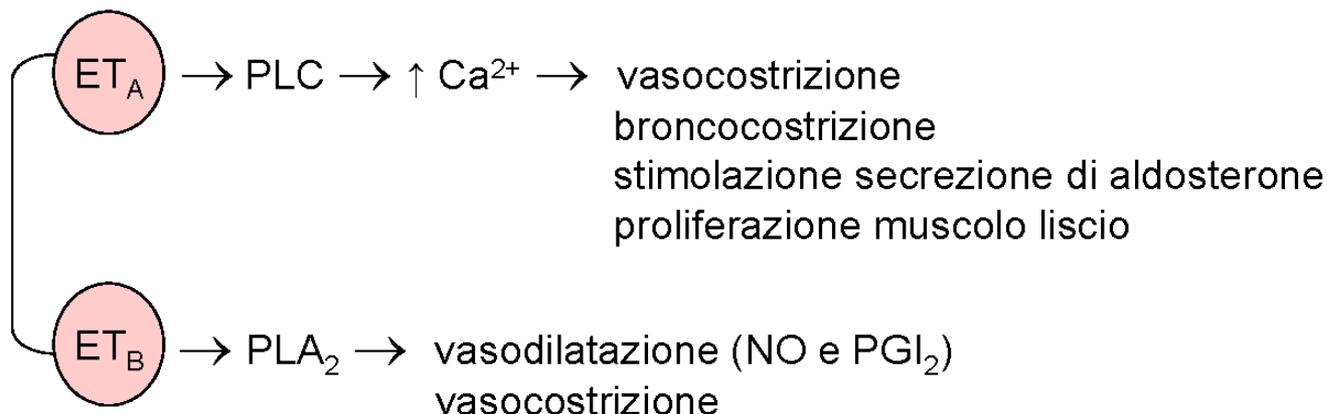


- Effetti**
- ↑ Pressione arteriosa
 - Vasospasmo
 - Proliferazione muscolo liscio
 - Attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisario



ENDOTELINE

Peptidi presenti in 3 diverse isoforme (1, 2, 3). La ET-1 è espressa nei vasi.



L'endotelina aumenta negli ipertesi e soprattutto nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare

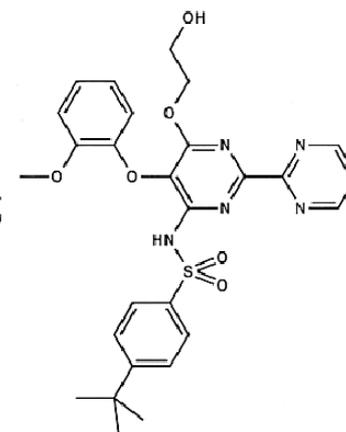
Bosentan: antagonista non peptidico ET_A / ET_B → potente
attivo *per os* (50%);
emivita 5 h

Antagonisti selettivi ET_A

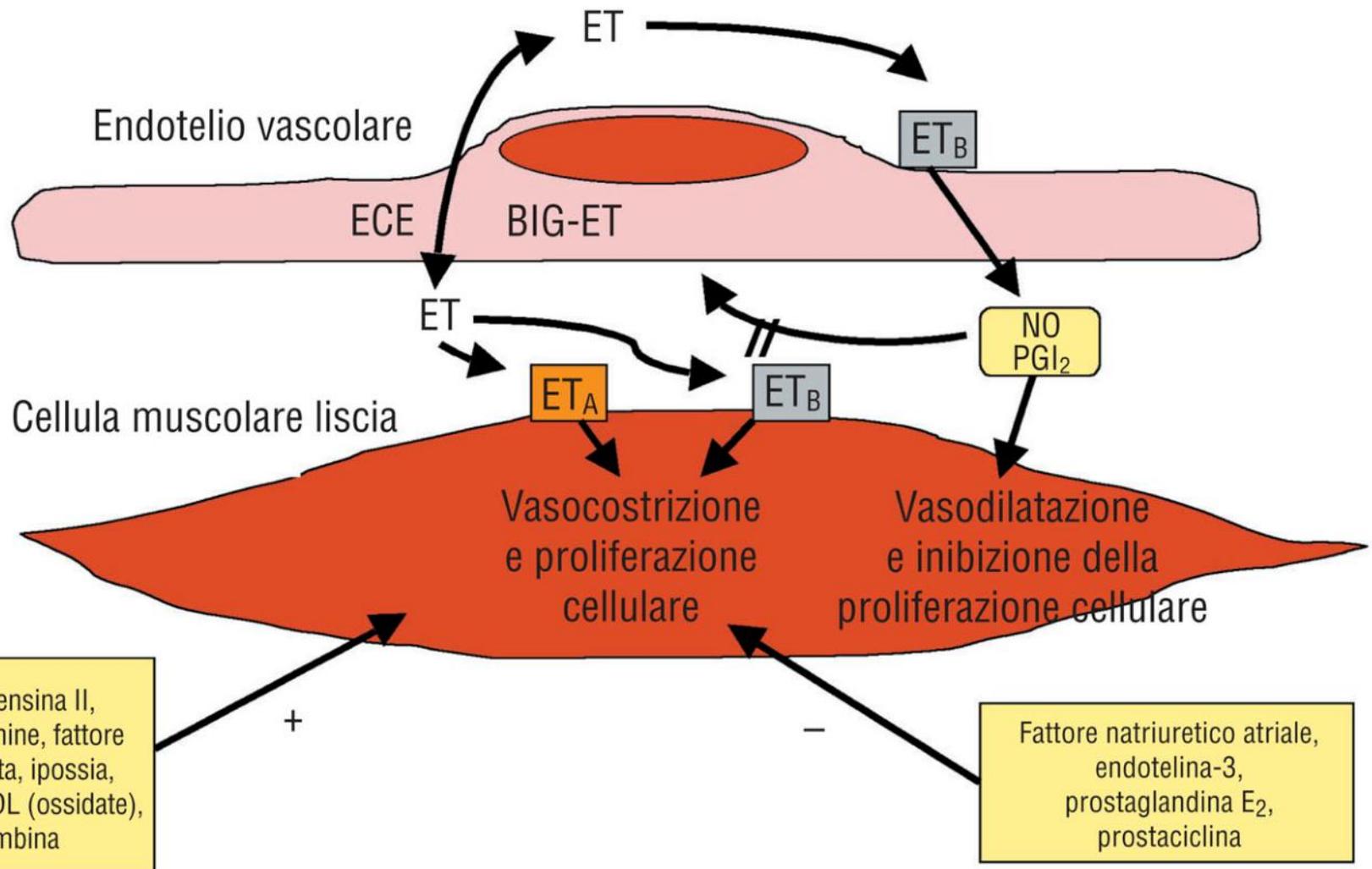
Sitexentan

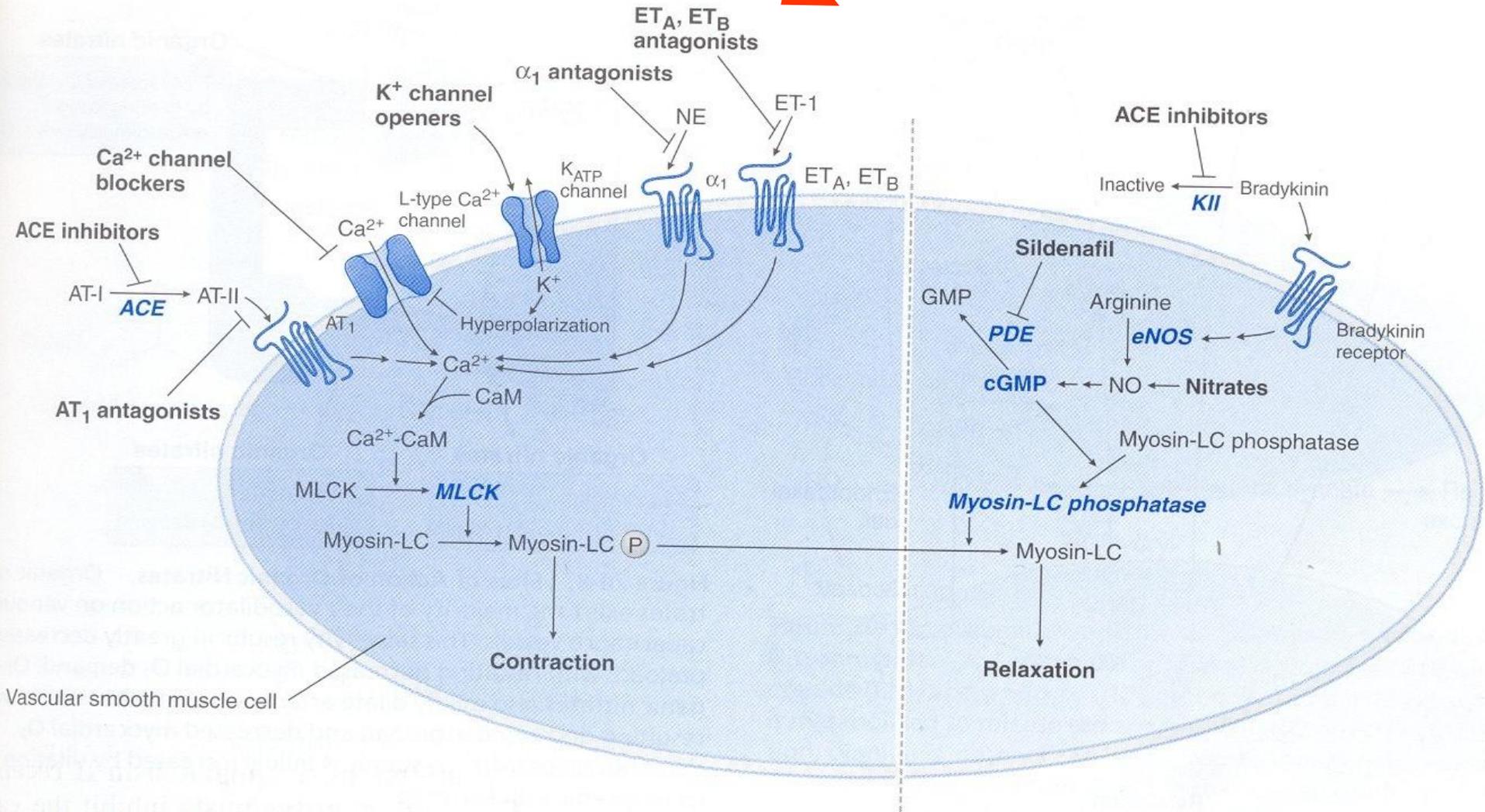
Ambrisentan:

(minori effetti epatici – minore interazioni)

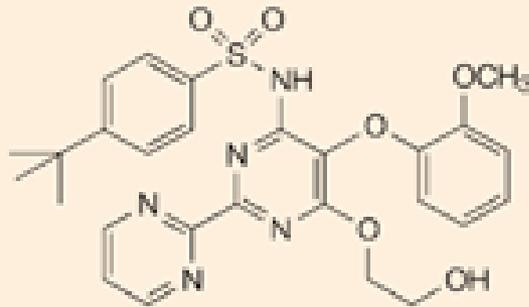


Sintesi dell'endotelina-1 e distribuzione dei recettori ET_A ed ET_B .

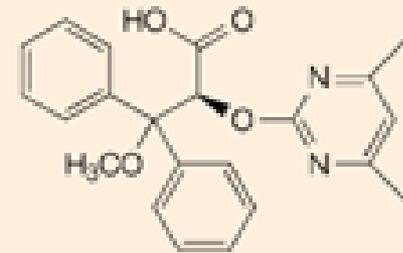




ANTAGONISTI DEL RECETTORE ET_A



Bosentan



Ambrisentan

Il **Bosentan** è indicato specificatamente contro l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH).

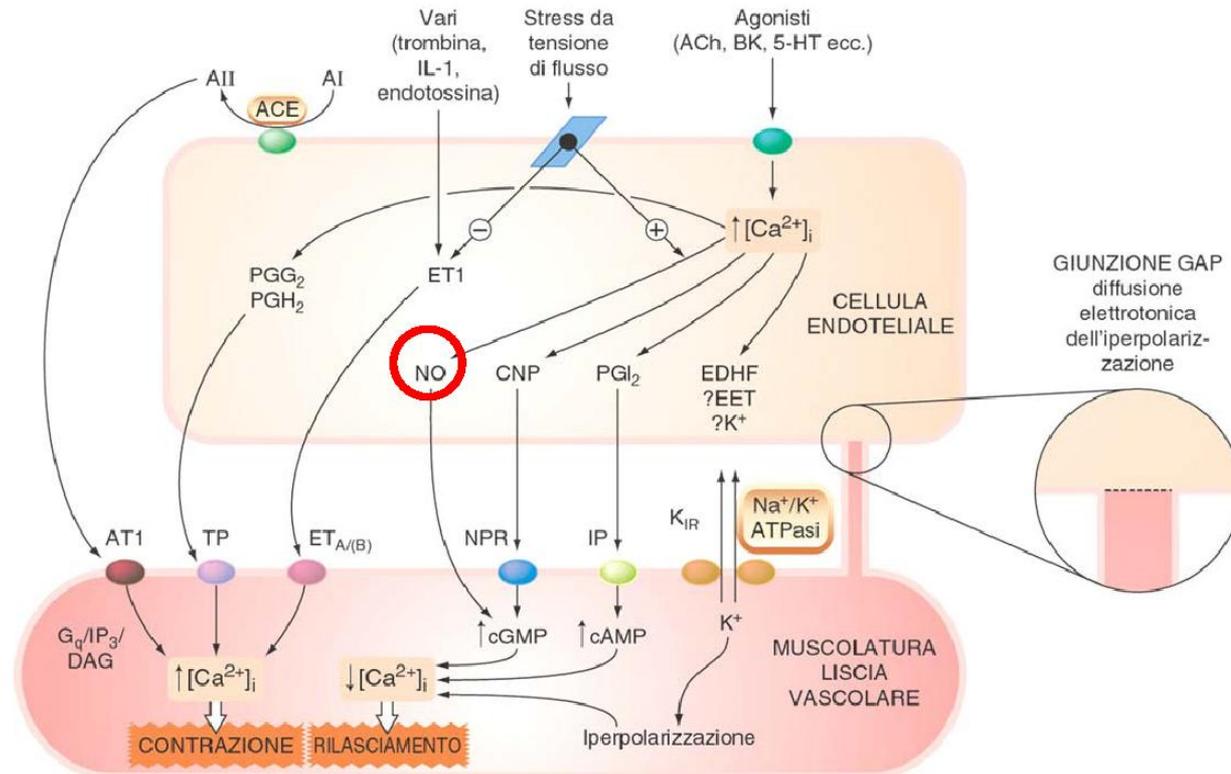
La PAH è una **malattia rara progressiva** caratterizzata da un'anomala alta pressione sanguigna nell'arteria polmonare, il che riduce il flusso di sangue dal lato destro del cuore ai polmoni (i pazienti hanno alti livelli di endotelina). Nel corso del tempo questo malfunzionamento può indebolire il muscolo cardiaco e portare ad insufficienza cardiaca destra.

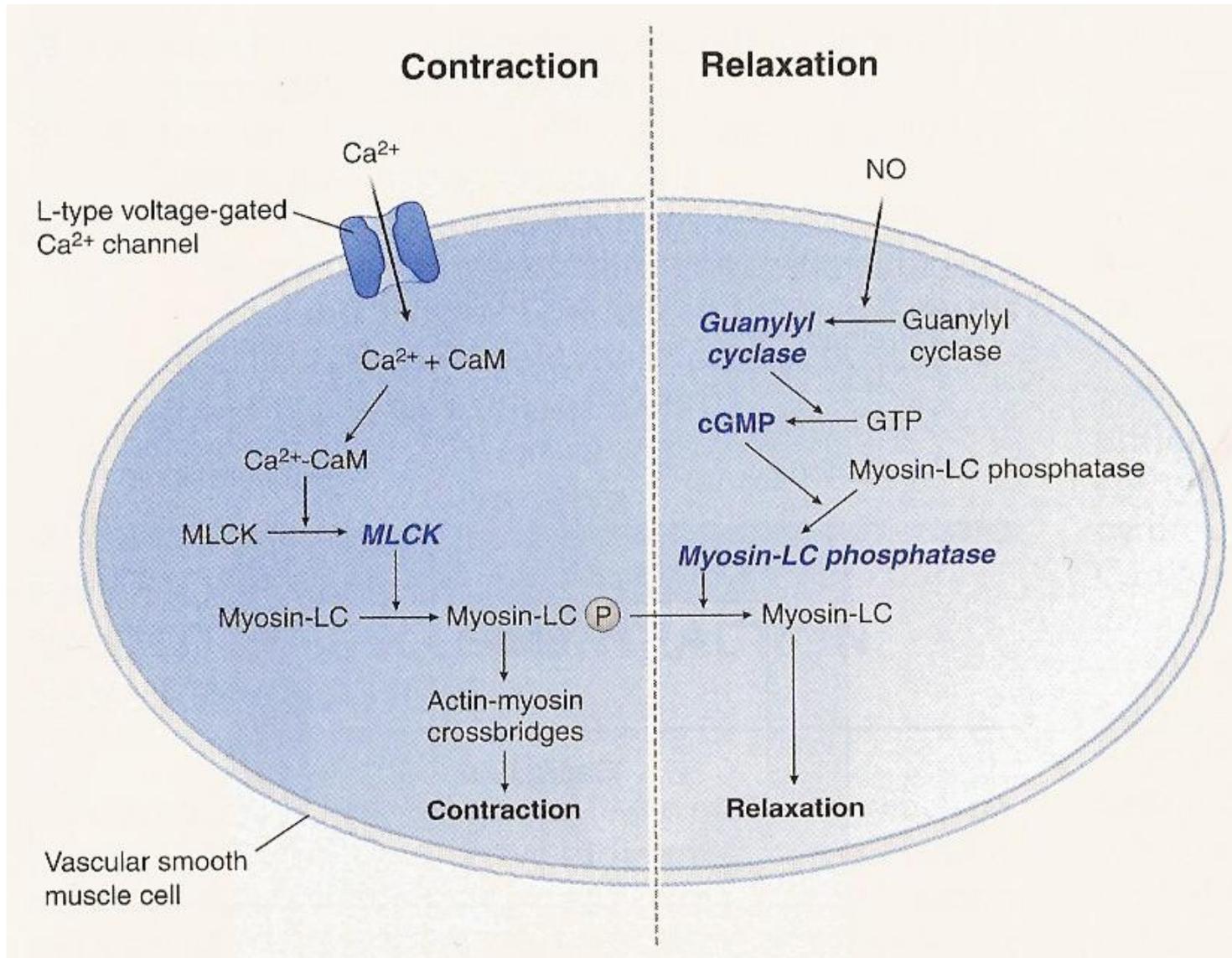
Bosentan: effetti indesiderati

- Alterazione della funzionalità epatica
- Cefalea
- Flushing
- Edemi declivi
- Anemia
- Ipotensione e palpitazioni
- Dispepsia
- Fatica
- Prurito
- Nasofaringite

MUSCOLATURA LISCIA VASALE

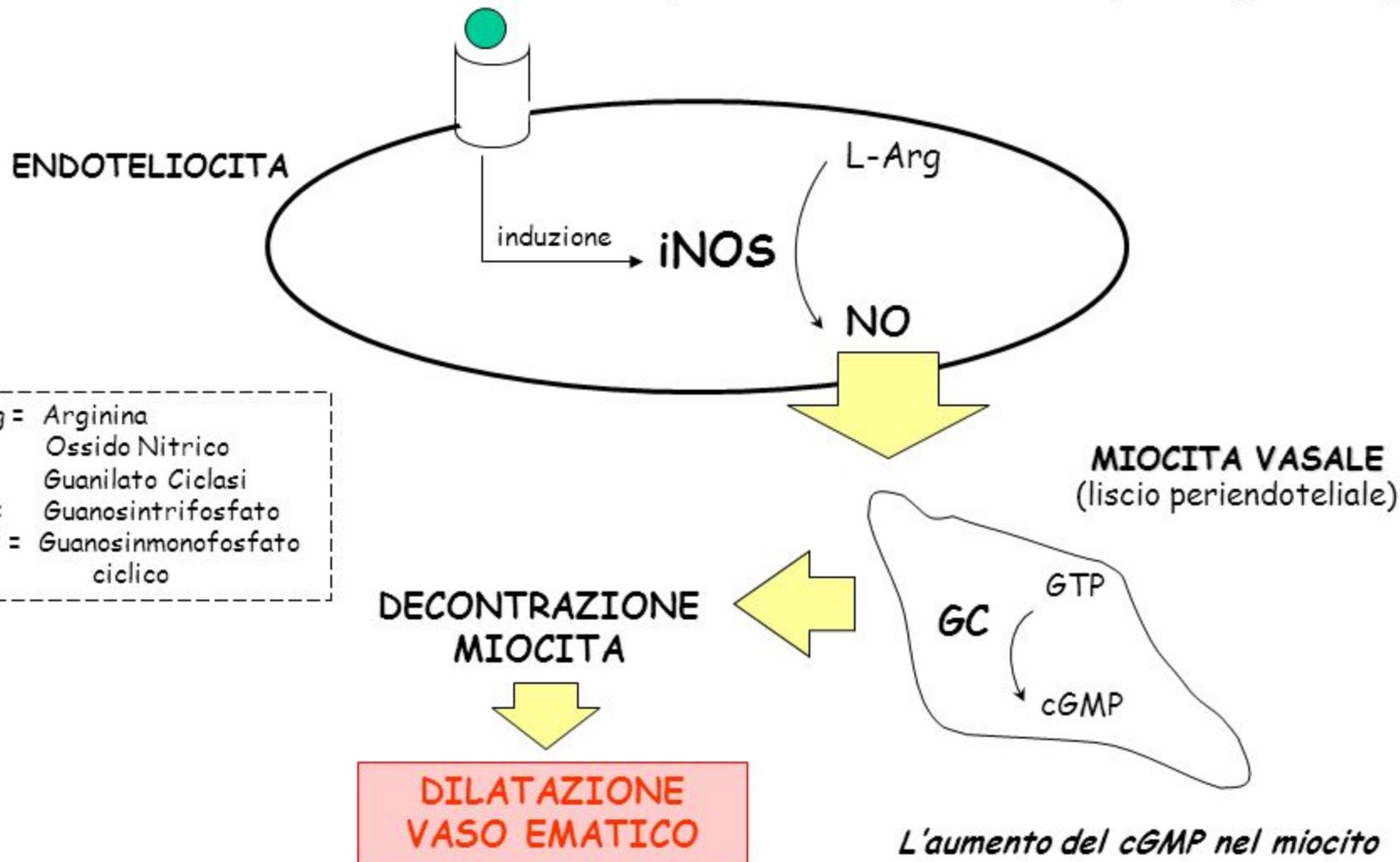
Farmaci e nitrossido





VASODILATAZIONE INDOTTA DA NO

MEDIATORE (istamina, bradichinina, prostaglandine)



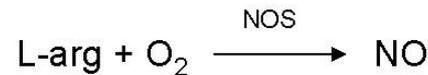
L-Arg = Arginina
NO = Ossido Nitrico
GC = Guanilato Ciclasi
GTP = Guanosintrifosfato
cGMP = Guanosinmonofosfato ciclico

NITROSSIDO o EDRF (fattore rilasciante di derivazione endoteliale)

Ossido d'azoto: sintesi, inattivazione e trasporto

- L'NO viene sintetizzato ad opera della NO-sintetasi (NOS) a partire da L-arginina e O₂ molecolare.
- NOS si trova in 3 isoforme: inducibile e le due forme costitutive endoteliale e neuronale (rispettivamente iNOS, eNOS e nNOS). Le NO sintetasi (NOS) sono flavoproteine dimeriche, che contengono la tetraidrobiopterina e presentano omologie con il citocromo P450. Gli enzimi costitutivi sono attivati dalla Ca²⁺-calmodulina.
- iNOS viene indotta nei macrofagi e in altre cellule dall'interferone-γ.
- nNOS è presente nel SNC (si veda cap. 28-31) e nelle terminazioni nervose contenenti NANC (si veda cap. 6).
- eNOS è presente nelle piastrine e in altre cellule, oltre che nell'endotelio.
- L'NO è instabile, ma può formare nitrosotoli più stabili, soprattutto con un residuo di cisteina nella globina; in tal modo i globuli rossi possono agire come una sorta di tampone NO. L'NO viene inattivato dal legame con il gruppo eme dell'emoglobina o per ossidazione a nitriti e nitrati, che vengono escreti nell'urina.

FORMAZIONE DEL NITROSSIDO



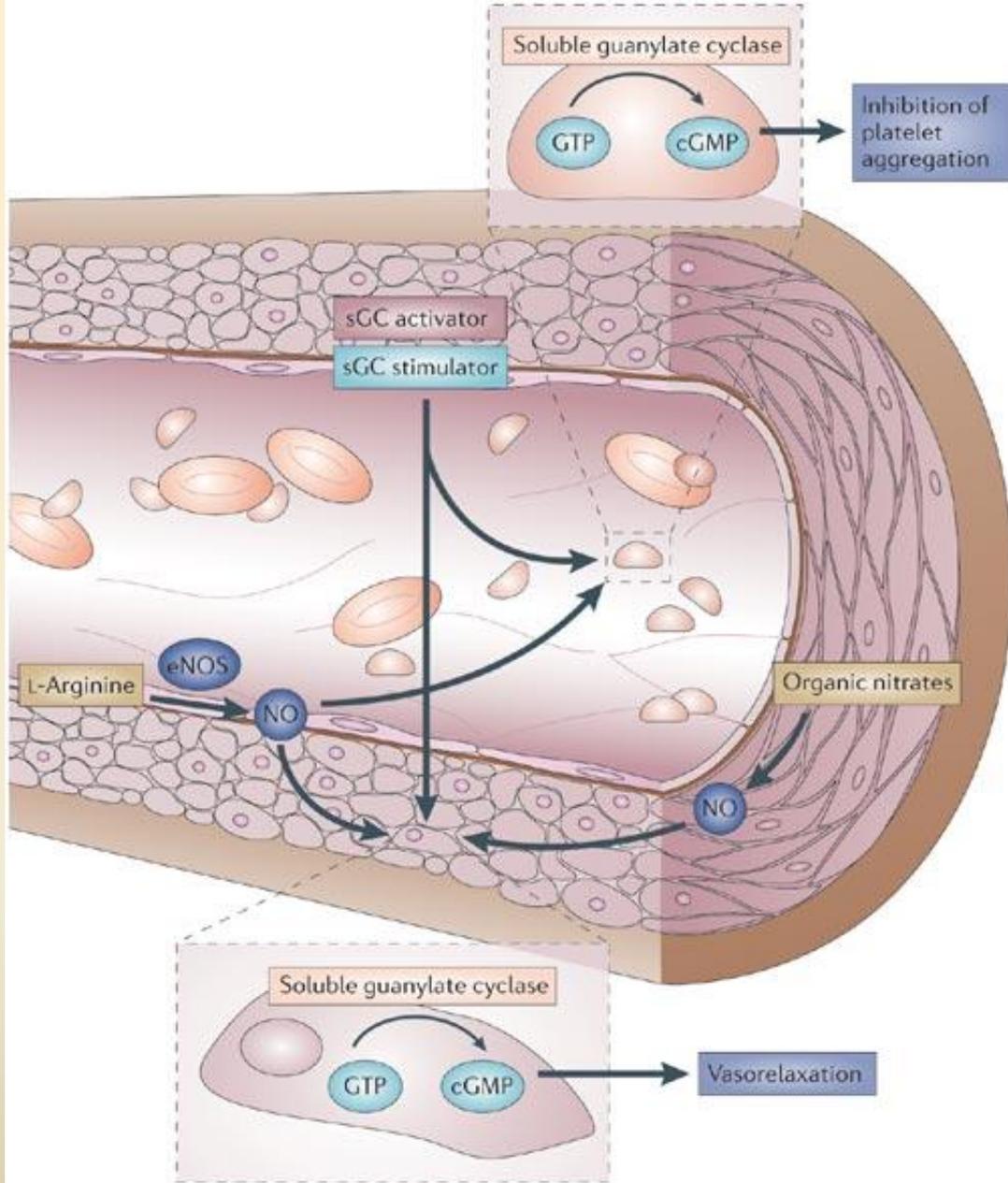


Tabella 10.1 Proprietà di NOS.

Costitutiva	Inducibile
Citosolica	Citosolica
NADPH-dipendente	NADPH-dipendente
Diossigenasi	Diossigenasi
Inibita da analoghi della L-arginina	Inibita da analoghi della L-arginina
Dipendente da Ca^{2+} /calmodulina	Indipendente da Ca^{2+} /calmodulina
Rilascio di picomoli di NO	Rilascio di nanomoli di NO
Rilascio di breve durata	Rilascio prolungato
Non influenzata dai glucocorticoidi	Induzione inibita dai glucocorticoidi

(Da: Moncada et al. 1991)

RUOLO DEL NO ENDOGENO

SISTEMA CARDIOVASCOLARE

endotelio/m. liscia vascolare



Controllo della pressione sanguigna e del flusso ematico regionale

piastrine



Limitazione dell'adesione/agggregazione

MECCANISMI DI DIFESA

macrofagi, neutrofili, leucociti



Difesa nei cfr. di virus, batteri, funghi, protozoi e parassiti

SISTEMA NERVOSO

centrale



Neurotrasmissione, potenziamento a lungo termine; plasticità (memoria appetito, nocicezione)

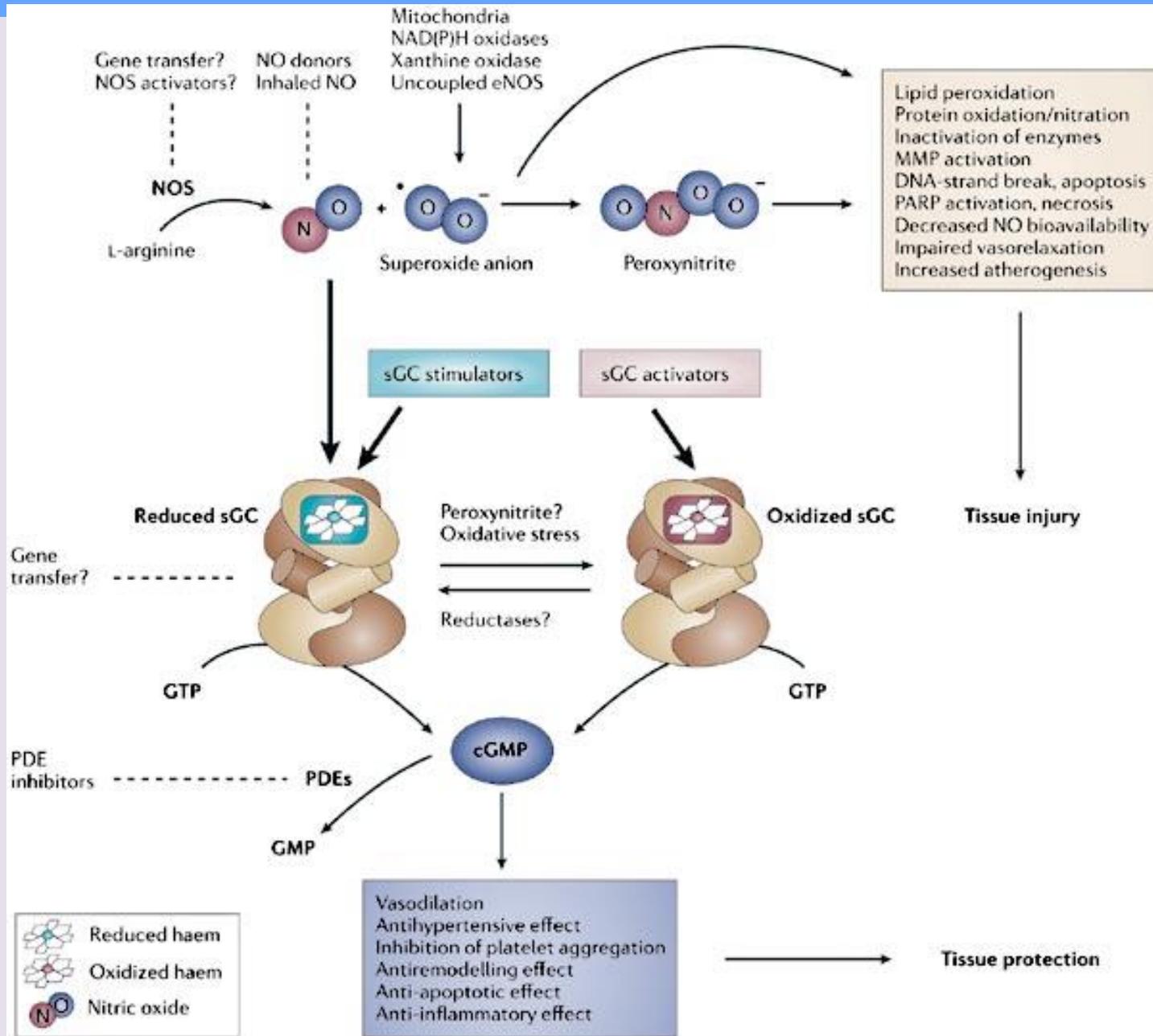
periferico



Neurotrasmissione (p.e. svuotamento gastrico; erezione del pene)

MECCANISMO D'AZIONE DEL NO ENDOGENO

- ✓ Interazione con il gruppo eme della guanilato ciclasi
- ✓ Interazione con il gruppo eme di altre proteine (citocromo c ossidasi)
- ✓ Interazione con l'anione superossido
- ✓ Nitrosazione di proteine, lipidi e acidi nucleici



Nitroderivati

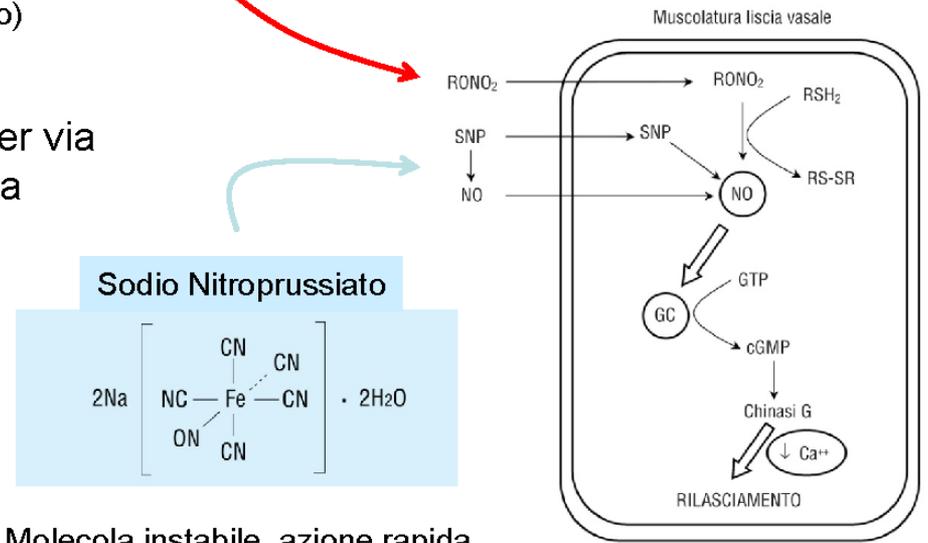
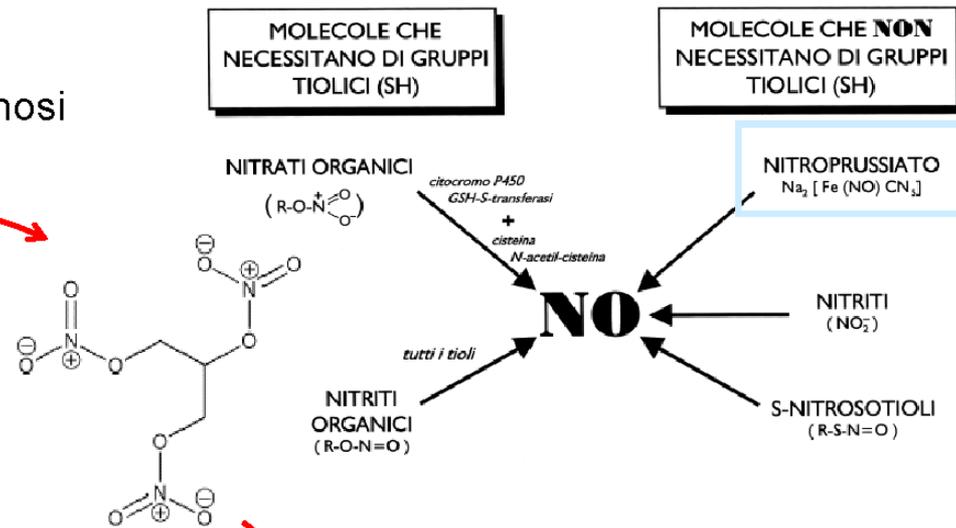
Vasodilatatori arteriosi e venosi

- ✓ Nitroglicerina
- ✓ Isosorbide mononitrato
- ✓ Isosorbide dinitrato

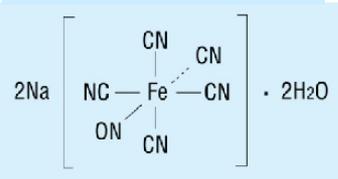
- Dilatazione arterie e vene di medio-calibro
- Dilatazione coronarie
- Riduzione ritorno venoso (precarico)
- Riduzione richiesta metabolica O₂

Antianginosi, antischemici per via sublinguale, os, transdermica

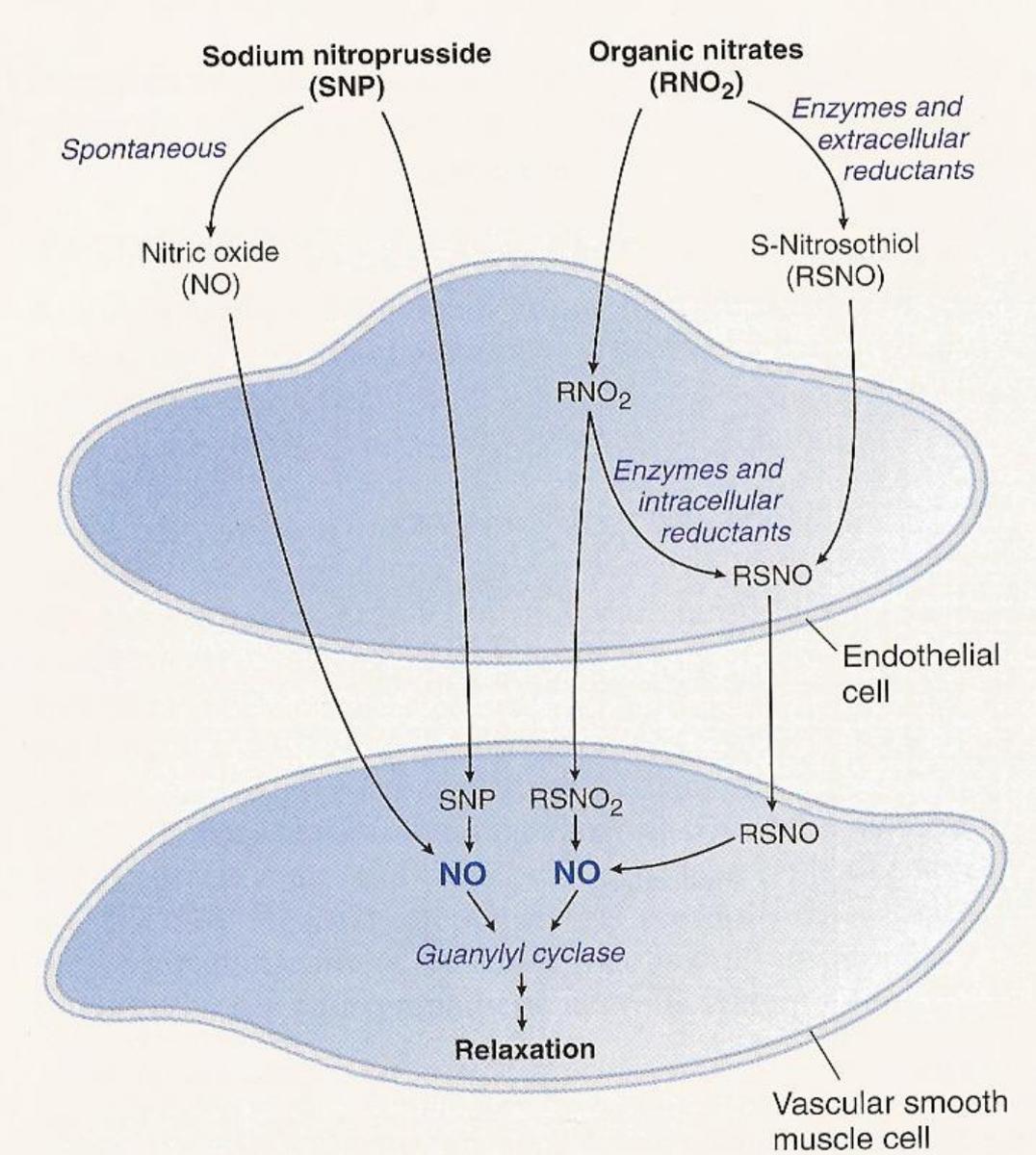
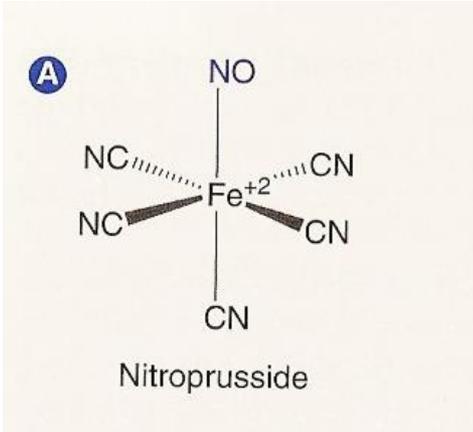
- Tachifilassi
- Cefalea
- Ipotensione
- Tachicardia riflessa



Sodio Nitroprussiato



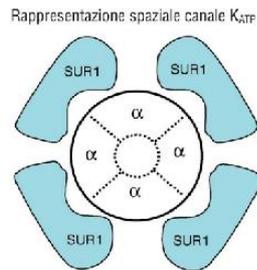
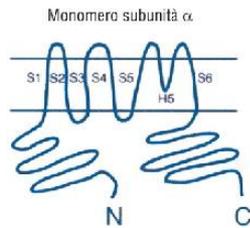
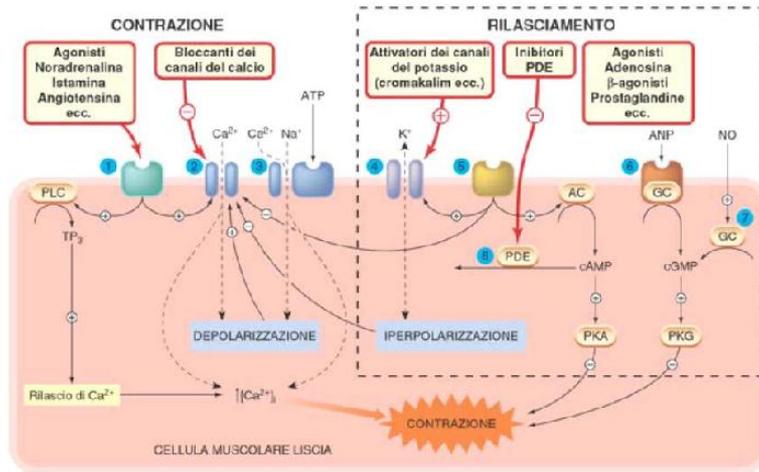
Molecola instabile, azione rapida
Utilizzata per emergenze ipertensive e.v.



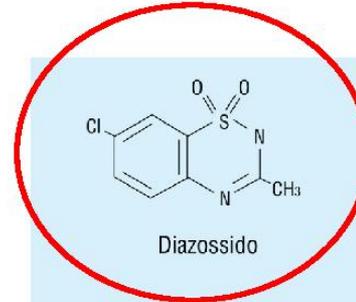
MUSCOLATURA LISCIA VASALE

Attivatori dei canali al potassio ATP-dipendenti

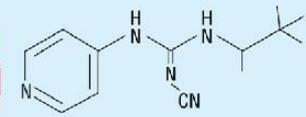
Vasodilatatori arteriolari



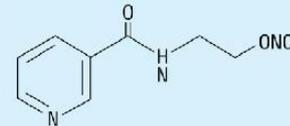
Effetti collaterali:
 Reazioni cardiovascolari
 Ipertricosi
 Ritensione idrico-salina



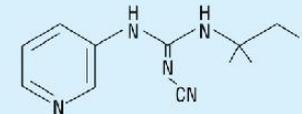
Diazossido



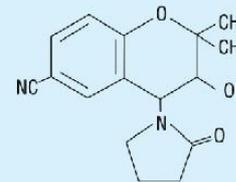
Pinacidil



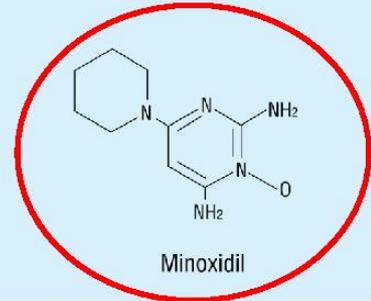
Nicorandil



P1075



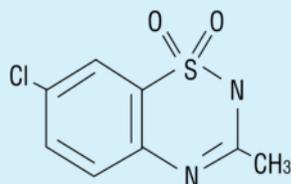
Cromakalim



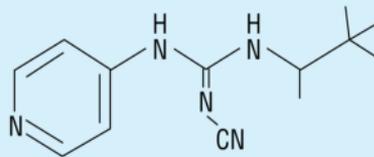
Minoxidil

Introdotta in clinica nel 1965

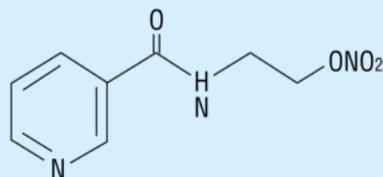
Formula di struttura dei principali attivatori dei canali del potassio disponibili per l'uso preclinico e clinico.



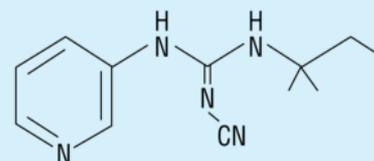
Diazossido



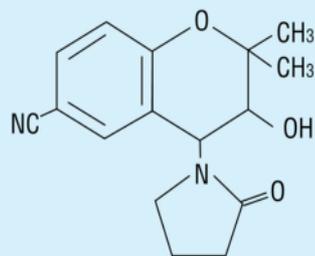
Pinacidil



Nicorandil



P1075



Cromakalim



Minoxidil

ANTIANGINOSI E VASODILATATORI

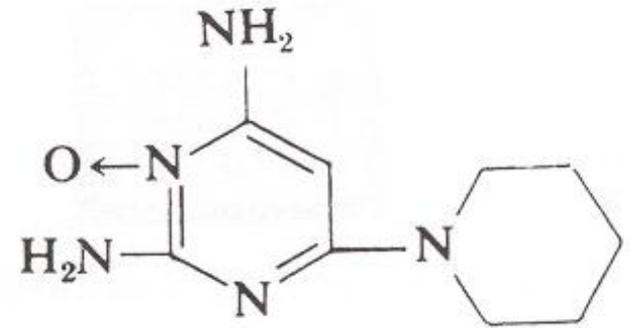
Il **Minoxidil** è un farmaco antiipertensivo molto efficace. Il suo meccanismo consiste nell'apertura di canali del potassio che causa una iperpolarizzazione di membrana nelle cellule delle miofibrille arteriolari, con conseguente rilassamento della muscolatura liscia arteriolare ed effetto spasmolitico.

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.

MINOXIDIL

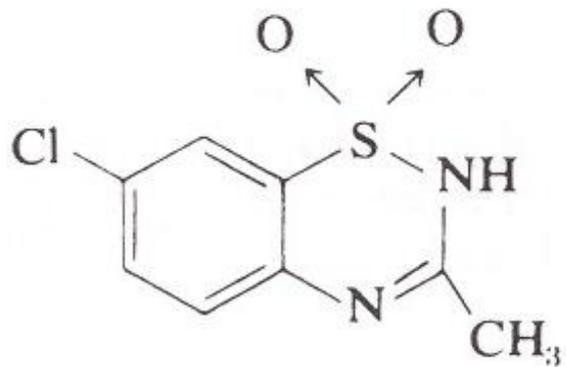


Minoxidil

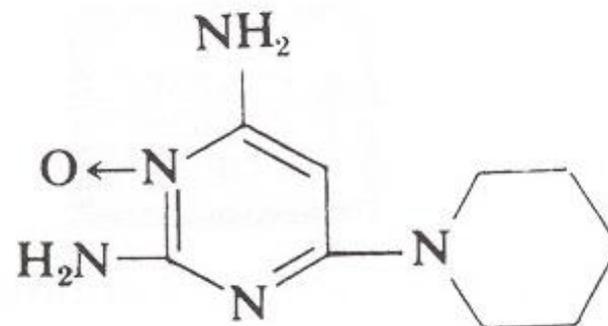


BEFORE

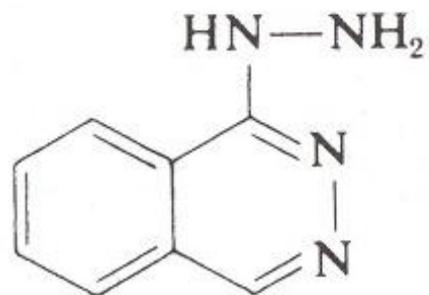
AFTER



Diazosido



Minoxidil



Idralazina

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.

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTI-IPERTENSIVI IN BASE AL LORO MECCANISMO D'AZIONE PRINCIPALE

1) Farmaci attivi sul sistema RAA

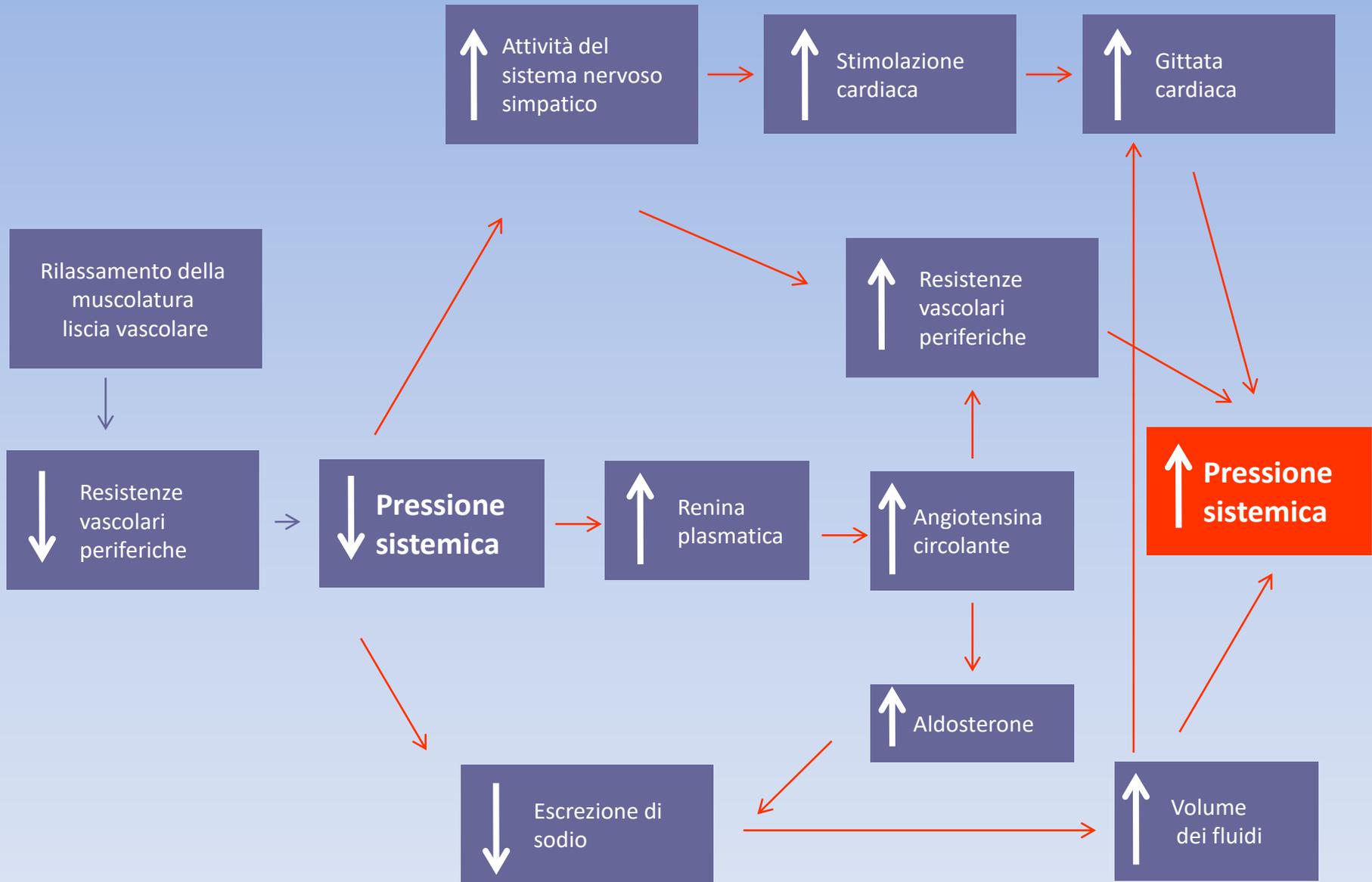
2) Vasodilatatori diretti

- a) nitroprussiato sodico (arterie e vene)
- b) Inibitori delle fosfodiesterasi
- c) potassium channel openers (arterie)
- d) bloccanti dei canali del calcio

3) Simpaticolitici

- a) Ad azione centrale (α -metildopa, clonidina)
- b) Bloccanti gangliari (trimetafano)
- c) Bloccanti del neurone adrenergico (reserpina, guanetidina)
- d) Antagonisti β -adrenergici (propranololo, metoprololo)
- e) Antagonisti α -adrenergici (fenossibenzamina, fentolamina, prazosina)
- f) Antagonisti adrenergici misti (labetalolo)





β -BLOCCANTE



Rilassamento della muscolatura liscia vascolare



↓ Resistenze vascolari periferiche



↓ Pressione sistemica



↑ Renina plasmatica



↑ Angiotensina circolante



↑ Aldosterone



DIURETICO



↓ Escrezione di sodio



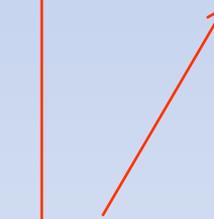
↑ Volume dei fluidi

β -BLOCCANTE

↑ Resistenze vascolari periferiche



↑ Pressione sistemica



Meccanismi neuroendocrini attivati in seguito a una diminuzione della pressione sistemica causata da vasodilatatori. L'evento finale è un aumento della pressione sistemica che pertanto compromette l'efficacia della terapia con vasodilatatori. Tale efficacia può essere preservata attraverso la co-somministrazione di beta bloccanti e di un diuretico.

Scelta dei farmaci antipertensivi

Dipende da:

- Caratteristiche del paziente
- Valori pressori
- Presenza o meno di danni d'organo

1° scelta:

- Diuretici
- Beta-bloccanti
- Ace-inibitori
- Calcio antagonisti
- Antagonisti recettori Angiotensina II

2° scelta:

- Diuretici + beta bloccanti
- Diuretici + Ace inibitori o antagonisti Ang II
- Calcio antagonisti + beta-bloccanti
- Calcio antagonisti + Ace inibitori o antagonisti Ang II
- Calcio antagonisti + diuretici
- Altre combinazioni (anche 3 o 4 farmaci)

Tabella 11-2. Caratteristiche farmacocinetiche e posologia di antipertensivi orali selezionati

Farmaco	Emivita (h)	Biodisponibilità (%)	Dose iniziale suggerita	Dose abituale di mantenimento	Riduzione del dosaggio richiesto nell'insufficienza renale moderata ¹
Amlodipina	35	65	2,5 mg/d	5-10 mg/d	No
Atenololo	6	60	50 mg/d	50-100 mg/d	SI
Benazepril	0,6 ²	35	5-10 mg/d	20-40 mg/d	SI
Captopril	2,2	65	50-75 mg/d	75-150 mg/d	SI
Clonidina	8-12	95	0,2 mg/d	0,2-1,2 mg/d	SI
Diltiazem	3,5	40	120-140 mg/d	240-360 mg/d	No
Guanetidina	120	3-50	10 mg/d	25-50 mg/d	Possibile
Idralazina	1,5-3	25	40 mg/d	40-200 mg/d	No
Idroclorotiazide	12	70	25 mg/d	25-50 mg/d	No
Lisinopril	12	25	10 mg/d	10-80 mg/d	SI
Losartan	1-2 ³	36	50 mg/d	25-100 mg/d	No
Metildopa	2	25	1 g/d	1-2 g/d	No
Metoprololo	3-7	40	50-100 mg/d	200-400 mg/d	No
Minoxidil	4	90	5-10 mg/d	40 mg/d	No
Nebivololo	12	ND ⁴	5 mg/d	10-40 mg/d	No
Nifedipina	2	50	30 mg/d	30-60 mg/d	No
Prazosina	3-4	70	3 mg/d	10-30 mg/d	No
Propranololo	3-5	25	80 mg/d	80-480 mg/d	No
Reserpina	24-48	50	0,25 mg/d	0,25 mg/d	No
Verapamil	4-6	22	180 mg/d	240-280 mg/d	No

¹ Clearance della creatinina ≥ 30 mL/min. Molti di questi farmaci richiedono aggiustamento della posologia se la clearance della creatinina scende sotto 30 mL/min.

² Il metabolita attivo del benazepril ha un'emivita di 10 ore.

³ Il metabolita attivo del losartan ha un'emivita di 3-4 ore.

⁴ Non determinato.

NUOVI FARMACI PER L'IPERTENSIONE

	Drug	Preclinical stage	Phase 1-3	Pharmaceutical industry
Dual vasopeptidase inhibitor				
Dual neprilysin-ACE inhibitor	Ilepatril (AVE7688)	..	Phase 3	Sanofi-Aventis
Dual neprilysin-ECE inhibitor	Daglutril (SLV306)	..	Phase 2	Solvay Pharmaceuticals
Dual ARNI	LCZ696	..	Phase 3	Novartis Pharmaceuticals
Aldosterone-synthase inhibitor	LCI699	..	Phase 2*	Novartis Pharmaceuticals
Endothelin antagonist				
	Bosentan	..	Phase 2	Actelion Pharmaceuticals
	Darusentan	..	Phase 3*	Gilead Sciences
Nitric oxide donor				
Nitric oxide-releasing drugs				
	Nitrosyl-cobinamide	Yes
Nitric oxide-releasing hybrids				
	Nitric oxide-losartan	Yes	..	Cayman Chemicals
	Nitric oxide-telmisartan	Yes	..	Cayman Chemicals
CINOD	Naproxcinod	..	Phase 3	NicOx
Renin-prorenin blocker	..	Yes
ACE-2 activator	..	Yes
Aminopeptidase-A inhibitor	QGC001	Yes	..	Quantum Genomics Corp
Vaccine				
Angiotensin 1 vaccine				
	PMD3117	..	Phase 2	Protherics Inc
Angiotensin 2 vaccine				
	Cyt006-AngQb	..	Phase 2	Cytos Biotechnology AG
Dual AT1R/ETA antagonist	PS-433540	..	Phase 2	Ligand Pharmaceuticals
Novel dual ARB and partial PPAR-γ agonist	..	Yes
AGE breaker	Alagebrium (ALT-711)	..	Phase 2*	Synvista Therapeutics

We have only listed molecules described in the text. ACE=angiotensin-I converting enzyme. ARNI=dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor. CINOD=cyclo-oxygenase-inhibiting nitric-oxide donor. ARB=angiotensin-receptor blocker. PPAR-γ=peroxisome proliferator-activated receptor-γ. AGE=advanced glycation end-product. *Development stopped.

Table: New drugs for hypertension

Laurent S et al. New drugs, procedures, and devices for hypertension; Lancet. 2012;380(9841):591-600.