

VASODILATATORI DELLE CORONARIE



Vasodilatatori delle coronarie

- **Angina pectoris (cardiopatía ischemica)**

Dolore toracico ischemico (quando l'apporto di ossigeno al miocardio è insufficiente alle sue necessità)

- **Ipertensione**

Fattore di rischio per altre manifestazioni patologiche a carico di diversi organi. Risultante interazione di più fattori

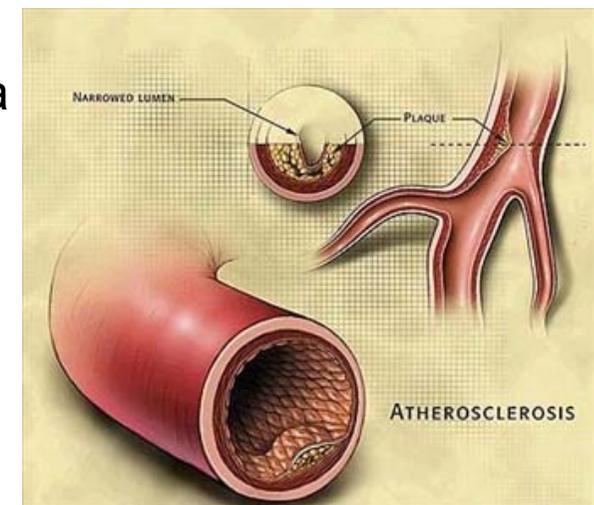
Fisiopatologia delle coronarie

CORONARIE → arterie deputate all'irrorazione e al nutrimento del cuore, a cui forniscono una quantità di sangue adeguata alle richieste metaboliche. Il sangue refluo viene veicolato, attraverso le vene coronarie, all'atrio destro ed infine ai polmoni-

PATOLOGIE DELLE CORONARIE → condizione in cui le arterie del cuore vengono ostruite da depositi di colesterolo e coaguli di sangue.

CORONAROPATIE : generiche malattie delle arterie coronarie

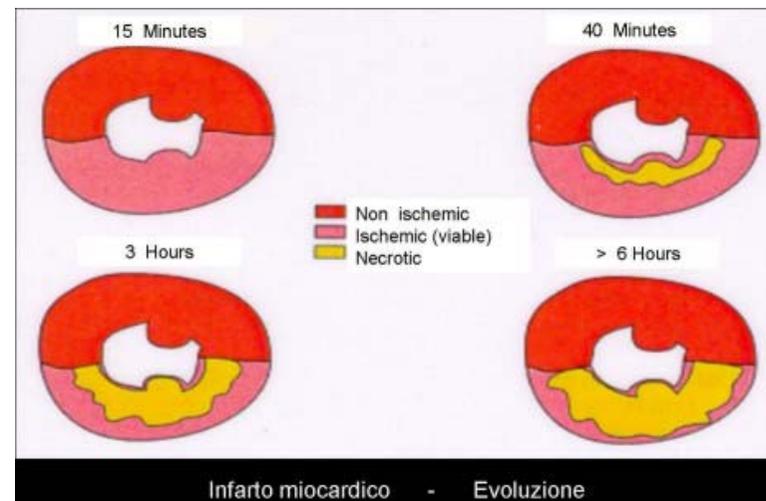
CARDIOPATIA ISCHEMICA (angina pectoris) : restringimento delle coronarie (aterosclerosi, ipertrofia cardiaca) che provoca discrepanza, acuta o cronica, tra le richieste metaboliche e l'apporto ematico di O₂ da parte del circolo coronarico.



Fisiopatologia delle coronarie

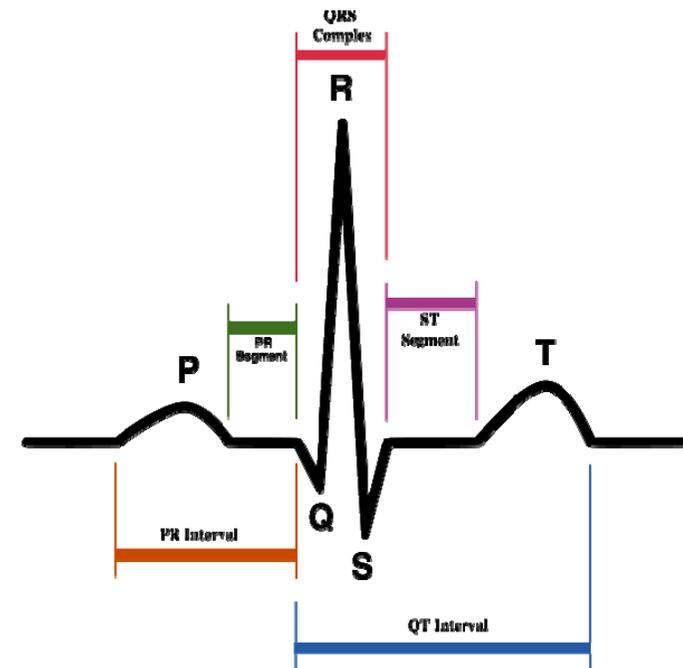
INFARTO DEL MIOCARDIO : morte di un'area del tessuto cardiaco in seguito ad interruzione prolungata dell'apporto sanguigno

A seconda del grado di stenosi, l'occlusione coronarica può provocare uno stato di temporanea sofferenza cardiaca (angina pectoris), fino alla necrosi di una parte di più o meno estesa del cuore (infarto)



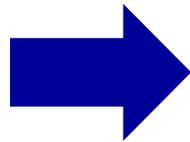
Angina pectoris

- **tipica o stabile** (è prevedibile e deriva da uno stato avanzato di aterosclerosi; è scatenata da cibo, esercizio fisico e fattori emotivi) (ECG: basso segmento S-T)
- **instabile** (non è prevedibile; è associata alla rottura di una placca ateromatosa con una occlusione non completa di un vaso. È caratterizzata da un dolore che si manifesta con un'attività fisica progressivamente ridotta e che culmina con il dolore a riposo).
- **variante o acuta o di Prinzmetal** (deriva da uno spasmo improvviso dell'arteria coronarica, non correlabile ad aterosclerosi e può verificarsi anche in stato di riposo) (ECG: alto segmento S-T)
- **la sindrome X** è una caratterizzata da angina tipica che insorge sotto sforzo in un individuo con *coronarie e ventricolo angiograficamente normali*.



Il tono vascolare

- Grado di costrizione presentato dai vasi sanguigni, in rapporto al loro massimo stato di dilatazione → risultato di interazioni della muscolatura liscia con l'endotelio vascolare, dei nervi perivascolari e dei mediatori locali.



Sistemi di neurotrasmissione e mediatori locali



Adrenergico, colinergico, arginina-vasopressina, renina-angiotensina.
Canali ionici calcio e potassio



NO, ANP, bradichinina

Farmaci antiangina

I farmaci antiangina sono in grado di

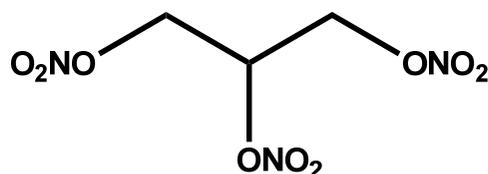
- **migliorare la perfusione** del muscolo cardiaco
- **ridurre la domanda metabolica**
 - o **entrambi gli effetti.**

Classificazione

1. **Nitrati e nitriti**
2. **Calcio-antagonisti**
3. **Antagonisti dei recettori β -adrenergici**
4. **Analoghi della khellina**
5. **Piperazine**
6. **Difenilpropilamine**
7. **Oxadiazoli**
8. **Altri**

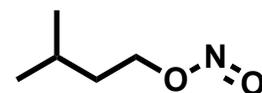
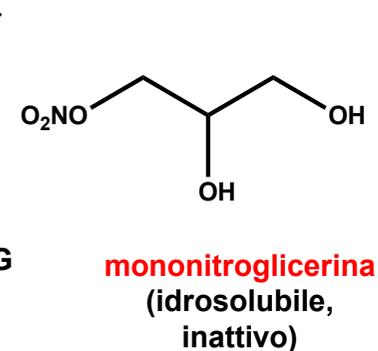
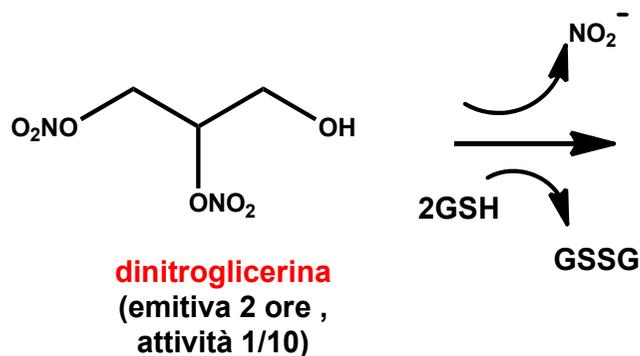
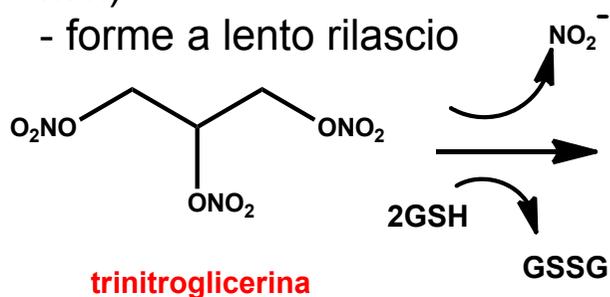
Nitrati e nitriti organici

Azione rapida



NITROGLICERINA
(nitro-dur)

- attacco acuto di angina
- via sublinguale (effetto in max 2 min, durata 30 min)
- forme a lento rilascio

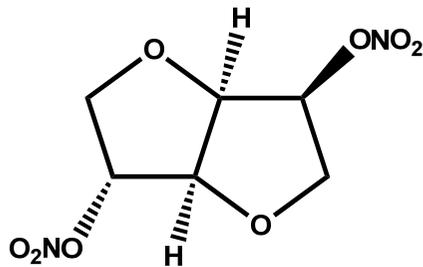


NITRITO DI AMILE

- 1° composto introdotto in terapia
- liquido giallo usato per inalazione
- agisce in 15-30 sec ma dura 1min

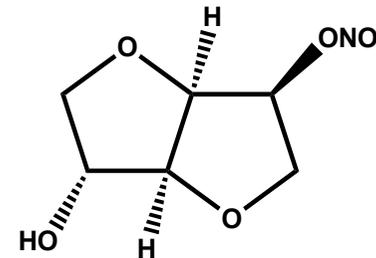
Nitrati e nitriti organici

Azione lenta



**ISOSORBIDE
DINITRATO**

- profarmaco
- rapidamente trasformato in 2- e 5- mononitrato (il 5 è efficace e ha emivita di 4 h)
- utilizzato nelle emergenze x via sublinguale (6 min e durata 3-6 h) e come profilattico per via orale



**ISOSORBIDE
MONONITRATO**

5-mononitrato; utilizzato direttamente in terapia

Effetti farmacologici

angina pectoris



ischemia del miocardio

insufficiente apporto di O₂ rispetto al carico di lavoro



aumentare



(vasodilatazione coronarica)



RIMEDI

diminuire



vasodilatazione **vene** (pre-carico)
e **arterie** (post-carico)

Meccanismo d'azione

Meccanismo diretto

- NITRATI → fonte di **NO** → guanilil-ciclasasi → cGMP
→ Rilassamento muscolatura liscia

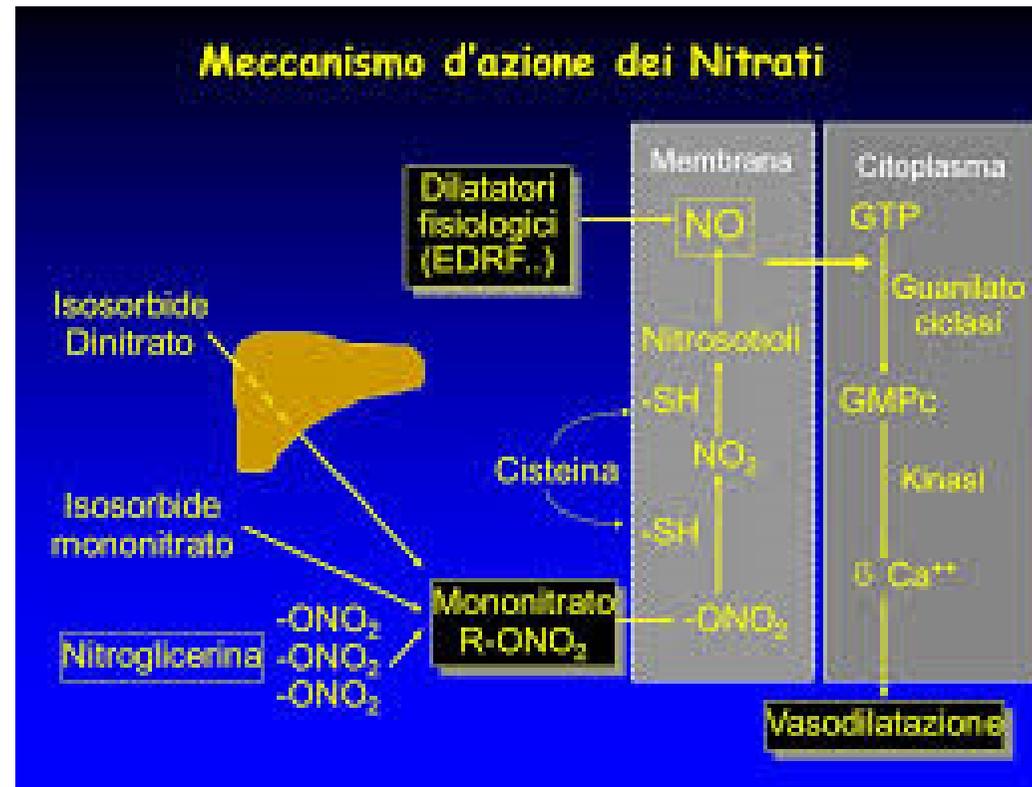
Meccanismo indiretto

- NITRATI → metaboliti nitroso-tiolicci intracellulari →
guanil ciclasasi → cGMP → dilatazione



- Nitrati → metaboliti nitrosotiolicci → guanilato
ciclasasi solubile → NO → cGMP → Rilassamento

Meccanismo d'azione



Meccanismo d'azione

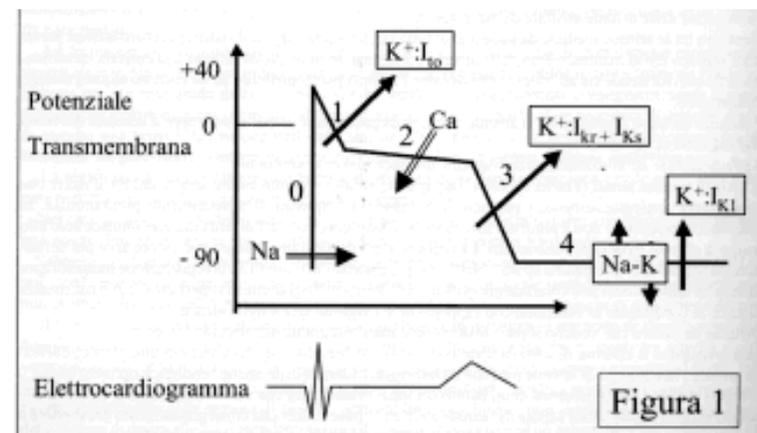
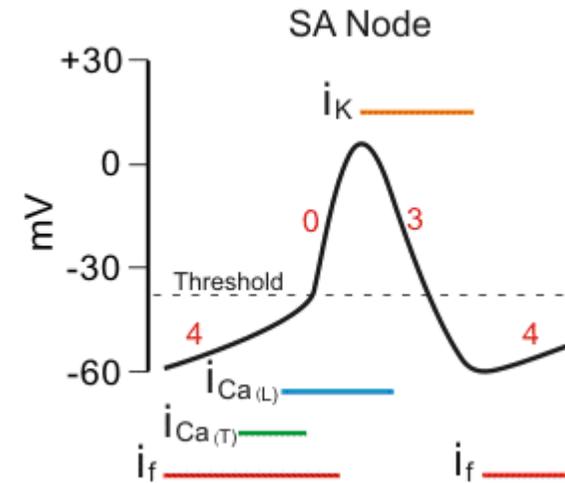
- il **cGMP** formatosi aumenterebbe l'attività della **proteinchinasi C**
 - ciò determina una cascata di effetti nella muscolatura liscia responsabili della
 - **defosforilazione delle catene leggere della miosina**
 - **sequestro di Ca^{++} intracellulare**
- con conseguente **rilasciamento muscolare**.

Calcio antagonisti

- Sono attivi sui canali del calcio di tipo L
- Tre classi chimiche:
 - *Diidropiridine* (Nifedipina)
 - *Fenilalchilammine* (Verapamil)
 - *Benzotiazepine* (Diltiazem)

Elettrofisiologia del cuore

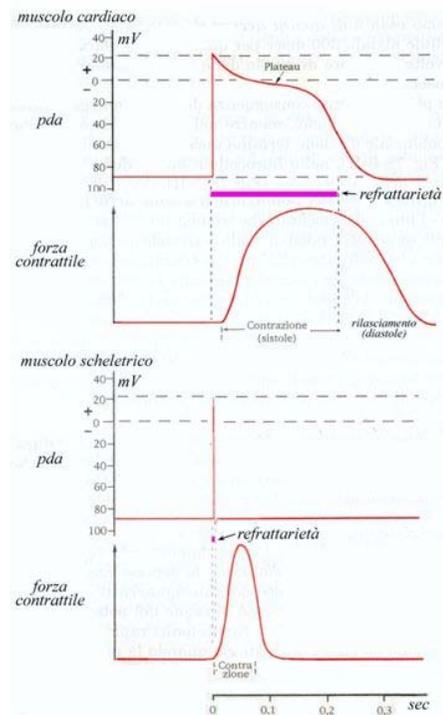
Flusso dell'attività elettrica cardiaca (potenziali d'azione)



Elettrofisiologia del cuore

Il lunghissimo “plateau” del pda dei miociti ventricolari è funzionalmente importante per due buone ragioni:

a) il Ca^{2+} che entra attraverso i canali (L) della membrana plasmatica attiverà il “Ca-activated Ca-release” del reticolo sarcoplasmatico, quindi la *contrazione del cuore*;



b) mantenendo depolarizzata la membrana, la rende *ineccitabile per tutta la sua durata* (perché mantiene *inattivati* i canali del Na^+).

In altre parole: durante il plateau, il cuore si trova in uno stato di *refrattarietà assoluta*, quindi per tutta la durata della contrazione (della *sistole*) non può essere nuovamente eccitato.

Abbiamo visto che la situazione è molto diversa da quella che si ha nel *muscolo scheletrico*, nel quale la refrattarietà assoluta termina *ancor prima* che inizi la contrazione.

Calcio antagonisti

- Gli ioni calcio hanno un ruolo critico in molte funzioni fisiologiche; in particolare il tessuto del miocardio e il letto vascolare arterioso → l'inibizione di canali del Ca^{2+} ha quindi effetto inotropo negativo e porta vasodilatazione delle arteriole; il letto venoso è meno influenzato dai canali del calcio. Si ha quindi diminuzione di carico e post-carico

Effetto inotropo negativo

inibizione ingresso calcio



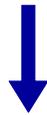
diminuzione $[Ca^{++}]_i$



**disinibizione troponina
(calmodulina nei vasi)**



inibizione miosina



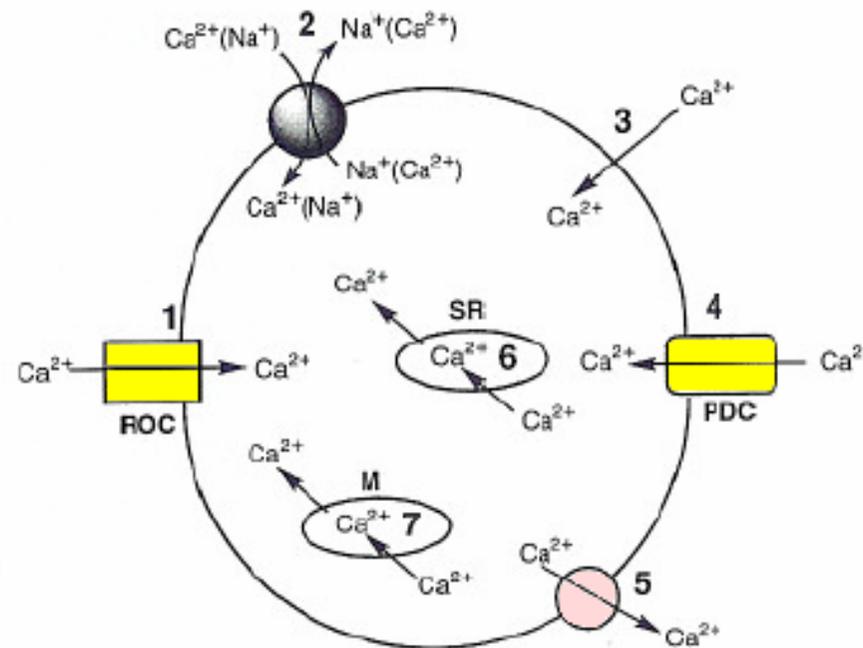
inibizione della contrazione

Calcio antagonisti

Principali indicazioni terapeutiche

- angina, vasospastica e stabilmente cronica
- infarto miocardio e sua prevenzione
- ipertensione
- tachicardia
- scompenso cardiaco congestizio
- protezione del danno ischemico (cardiochirurgia)
- asma
- insufficienza cerebrale

Meccanismi dei movimenti e deposito del calcio



Meccanismi per l'afflusso, il deflusso e lo stoccaggio di Ca²⁺.
ROC = canali Ca²⁺ gestiti da recettori; PCD = canali Ca²⁺ voltaggio-dipendenti; SR = reticolo sarcoplasmatico; M = mitocondri.

Canali del Ca^{++} voltaggio operati

- *6 sottoclassi funzionali*

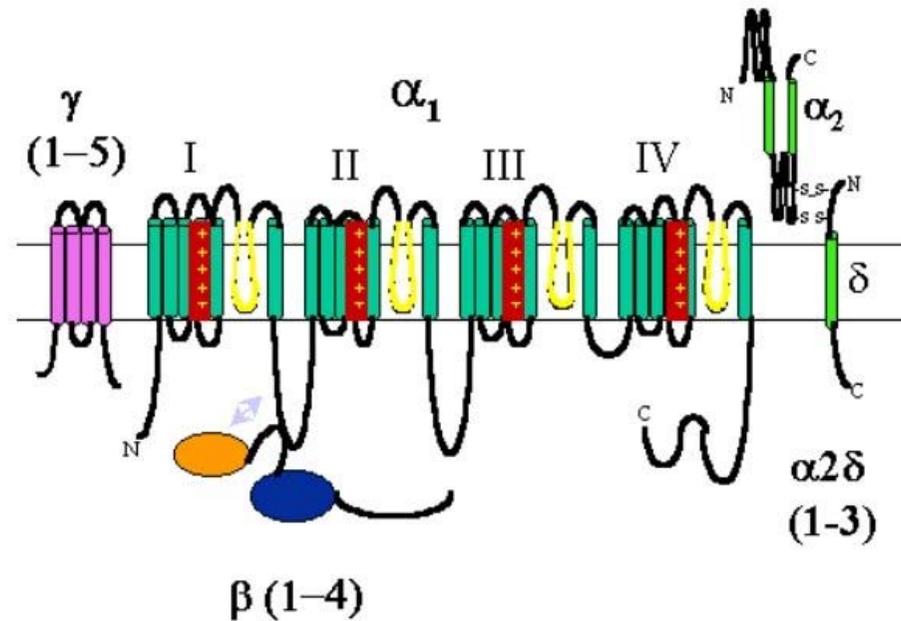
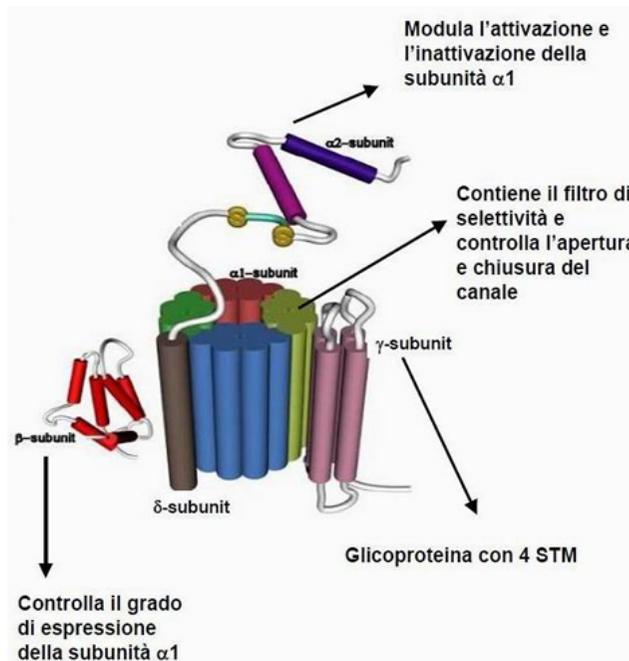
(differenziate in base alla collocazione ed alla funzione) che possono essere classificate in:

1. canali attivati da bassi voltaggi (LVA) \Rightarrow T

2. “ “ alti voltaggi (HVA) \Rightarrow L, N, P, Q, R

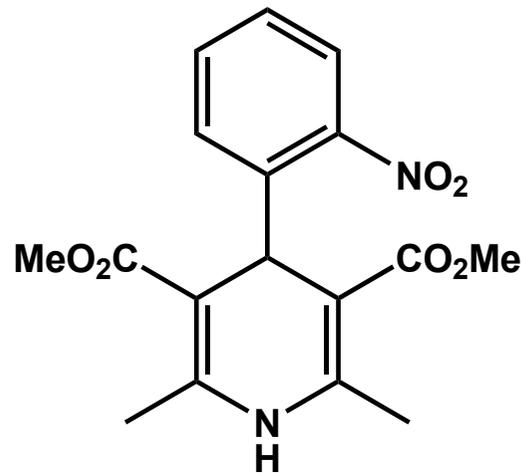
L \rightarrow sito d'azione più disponibile per i bloccanti del calcio (muscolatura scheletrica, cardiaca e liscia)

Meccanismo d'azione: blocco canali del Ca^{++} di tipo L



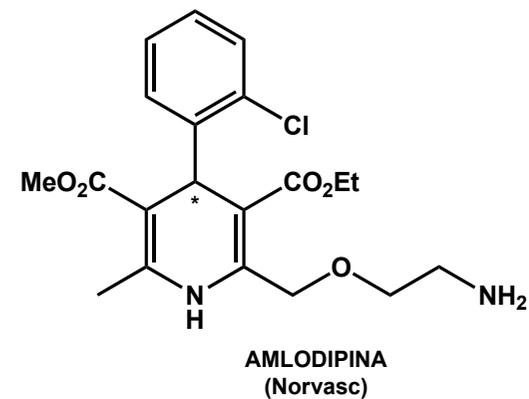
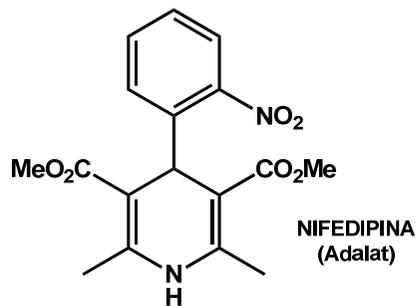
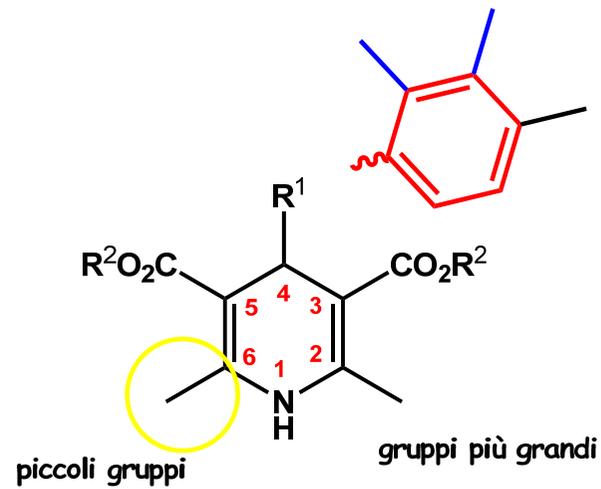
1,4-diidropiridine

Effetto minore sul tessuto
cardiaco, maggiore specificità
per il letto vascolare e arteriole
Aumento battito cardiaco per
riflesso

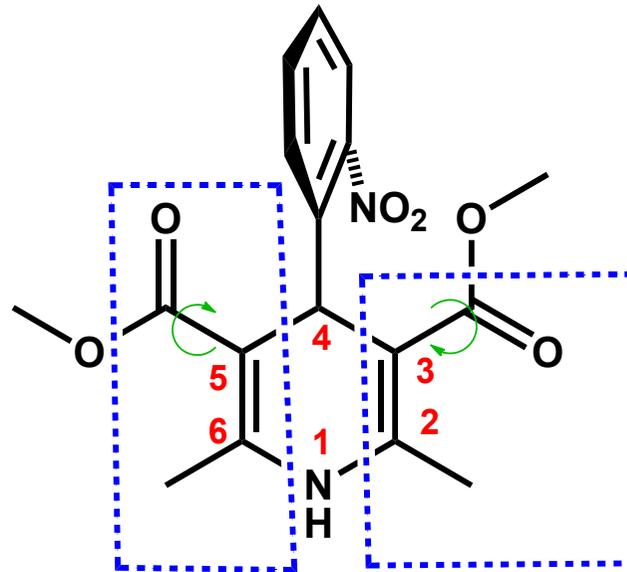
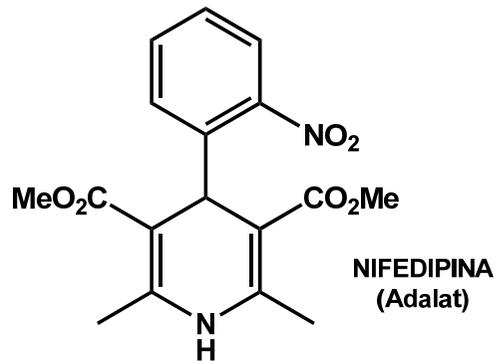


NIFEDIPINA
(Adalat)

1,4-diidropiridine studi SAR



Conformazione ai raggi X della Nifedipina cristallizzata



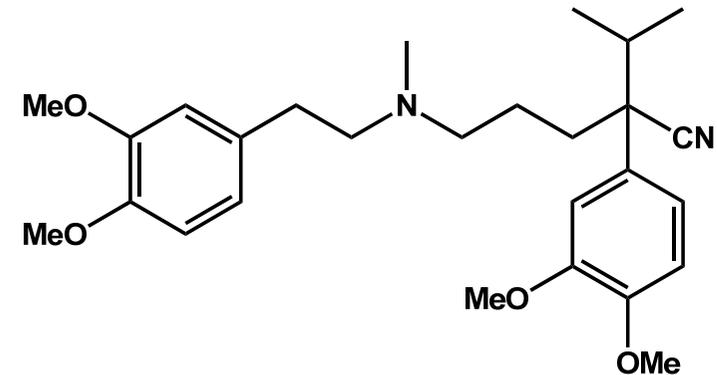
antiperiplanare

sinperiplanare

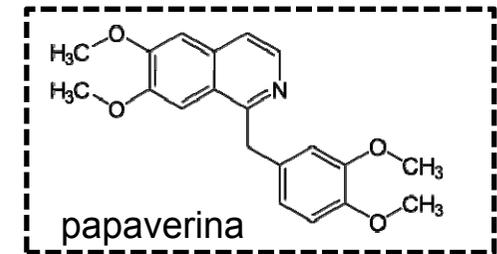
Calcio antagonisti

Derivati fenilalchilamminici

non selettivi
Basici, sito d'azione diverso

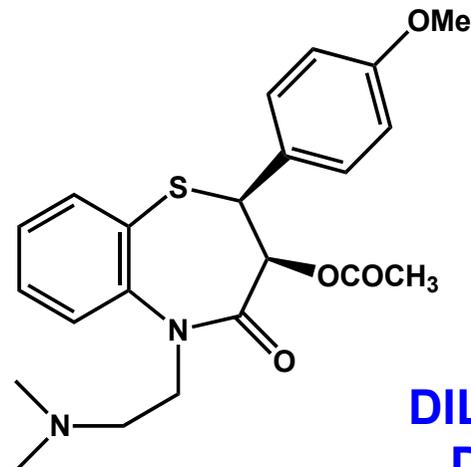


VERAPAMIL
Isoptin



papaverina

Derivati benzotiazepinici



DILTIAZEM
Dilzene

Calcio antagonisti

- Azione allosterica, differenti siti di azione
- Proprietà acido/base differenti

Tab. 28.9. Azioni dei bloccanti dei canali del calcio e interazioni tra i loro siti recettoriali

Bloccanti canali del Calcio	Effetti sul canale Ca ⁺⁺	Effetto allosterico sul legame di		
		Verapamile	Diltiazem	1,4- DHP
Verapamile	Antagonista: blocca canale	NA	Inibisce	Inibisce
Diltiazem	Antagonista: blocca canale	Inibisce	NA	Aumenta
1,4- DHP	Antagonista/agonista; può bloccare o aprire il canale	Inibisce	Aumenta	MA

NA, non applicabile

Calcio antagonisti

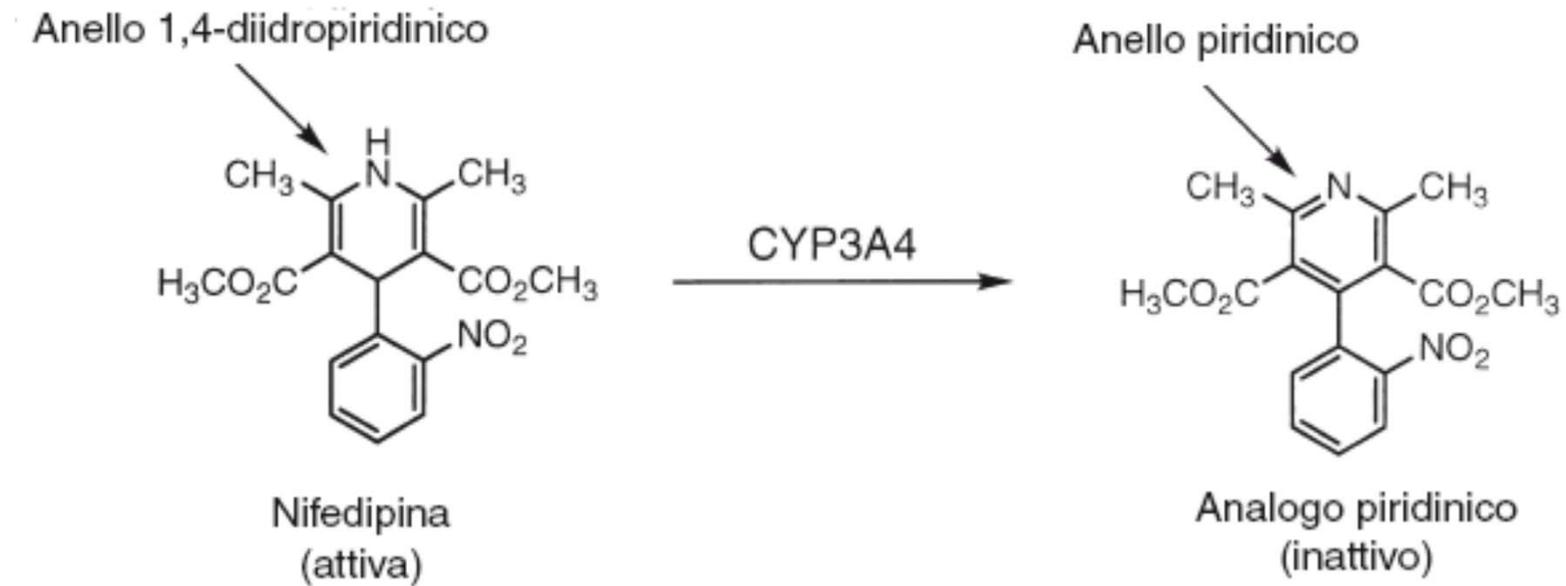


Fig. 28.26. Ossidazione dell'anello 1,4-diidropiridinico della nifedipina.

Farmaci antiangina

I farmaci antiangina sono in grado di

- **migliorare la perfusione** del muscolo cardiaco
- **ridurre la domanda metabolica**
 - o **entrambi gli effetti.**

Classificazione

1. **Nitrati e nitriti**
2. **Calcio-antagonisti**
3. **Antagonisti dei recettori β -adrenergici**
4. **Analoghi della khellina**
5. **Piperazine**
6. **Difenilpropilamine**
7. **Oxadiazoli**
8. **Altri**

Farmaci β -bloccanti

Recettori Adrenergici

α_1 → localizzazione nei vasi, cuore e tratto genito-urinario. Effetti contratturanti per stimolazione del simpatico (prot. G – proteinkinasi)

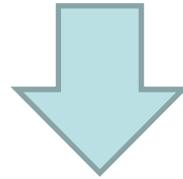
α_2 → localizzazione pre- e post-sinaptica a livello centrale. Effetto inibitorio sul tono adrenergico

β_1 → a livello delle cellule miocardiche inducono risposte stimolanti cardiache (prot. G – canali del calcio)

β_2 → effetti rilassanti sulla muscolatura liscia bronchiale, viscerale e urogenitale. (prot. Gs – fosforilazione miosina – rilasciamento muscolatura)

Farmaci β -bloccanti

L'uso di bloccanti β -adrenergici è limitato al trattamento delle forme anginose imputabili a sforzo fisico e stress emotivo



STRESS e ADRENALINA

Farmaci β -bloccanti

Risposta di stress -> sindrome di adattamento a degli stressor (sollecitazioni)

Nel momento in cui si attua un processo di stress, nel corpo vengono chiamati in causa tutti gli apparati e organi che servono ad adattarsi al fattore stressor.



Il sistema nervoso vegetativo risponde con una ipersollecitazione del sistema simpatico (combatti o fuggi) per mettere l'organismo nelle condizioni di fronteggiare o ad evitare al più presto la situazione stressante.

Farmaci β -bloccanti

Risposta di stress

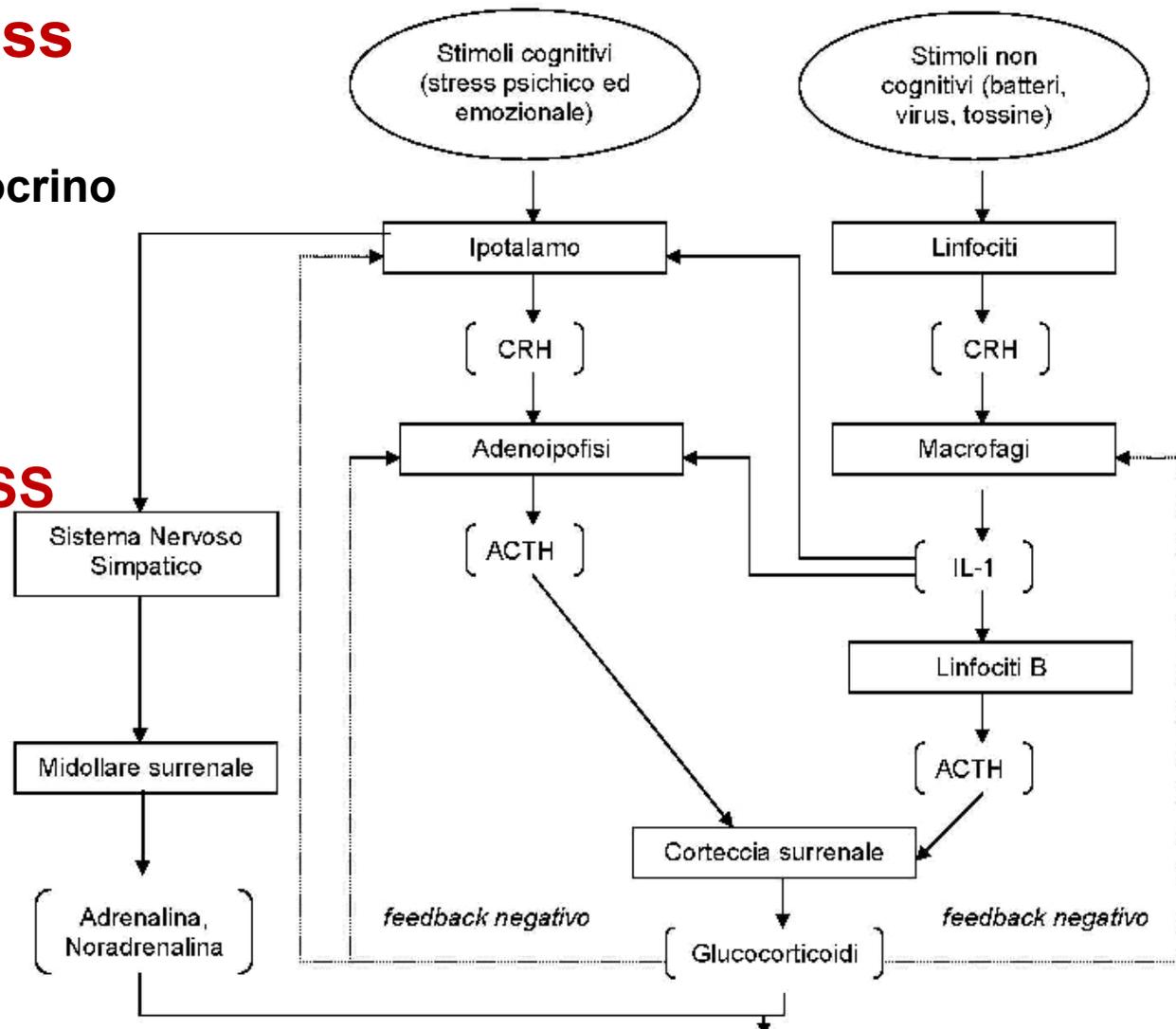
Sistema nervoso, endocrino e immunitario

3 FASI dello STRESS

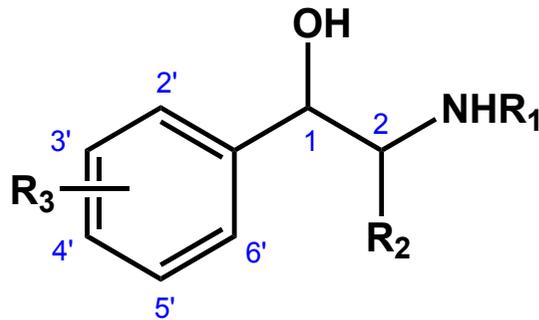
1- Allarme

2- Resistenza

3- Esaurimento



Farmaci β -bloccanti



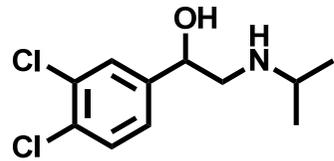
- $R_1 = H$, nor-adrenalina
 - $R_1 = CH_3$, adrenalina
 - $R_1 = CH(CH_3)_2$ isoproterenolo
 - $R_1 = C(CH_3)_3$ colterolo
- [$R_2=H$; $R_3=3',4'$ -diOH]**

Classificazione recettoriale
sulla base di queste molecole:
 α -> adrenalina-noradrenalina-
isoproterenolo
 β -> isoproterenolo-adrenalina-
noradrenalina

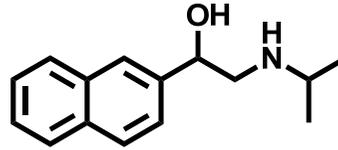
Biologia molecolare: è stato
possibile clonare e sequenziare
tutti i sottotipi recettoriali

Farmaci β -bloccanti

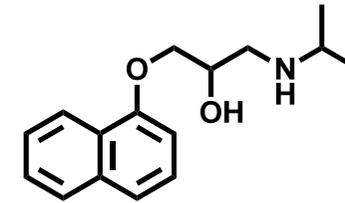
Scoperta dei beta-bloccanti



DICLOROISOPROTERENOLO
(agonista parziale β)
[Powell-Slater - 1958]



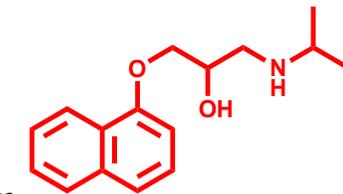
PRONETANOLO
(antagonista β
tumori nei topi)



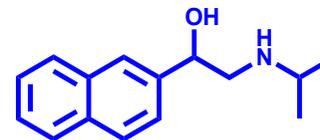
PROPRANOLOLO
(1962)

⇐ ponte ossimetilenico ⇐

Lipofilo
Non selettivo
Primo in terapia per
angina pectoris,
antiaritmico e
antiipertensivo
Altri usi successivi

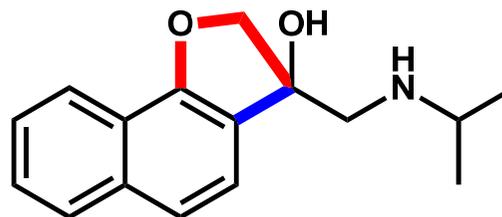


arilossipropanolammina
(PROPRANOLOLO)



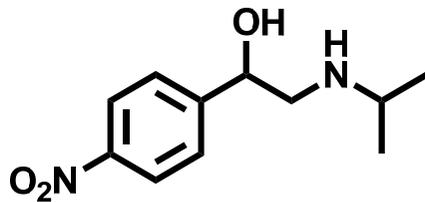
ariletenolammina

sovrapposizione

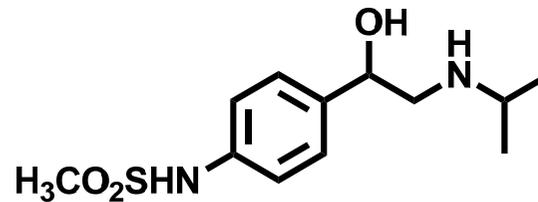


Farmaci β -bloccanti

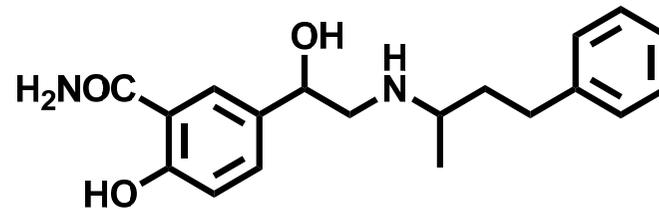
β_1 selettività con sostituzione in 4



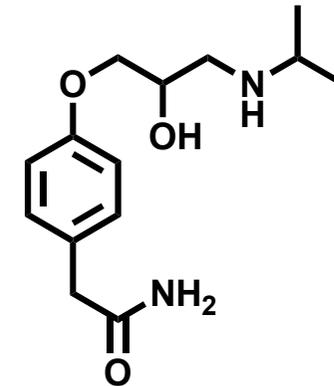
NIFENALOLO



SOTALOLO



LABETALOLO



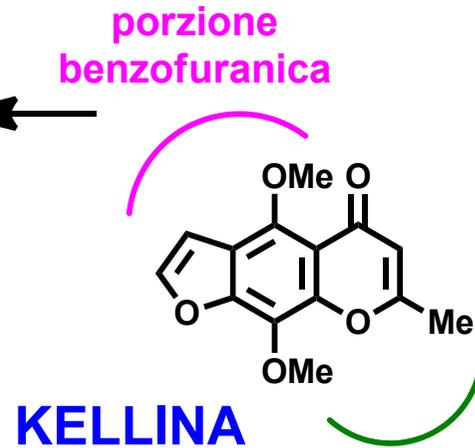
ATENOLOLO

Meno lipofilo,
Eliminato dai reni ->
valutazione
nell'insuff. renale

Analoghi della Kellina

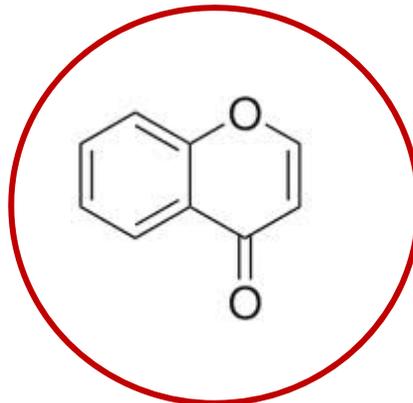
DERIVATI
BENZOFURANICI

Attività
coronodilatatoria,
broncodilatatoria e
spasmolitica

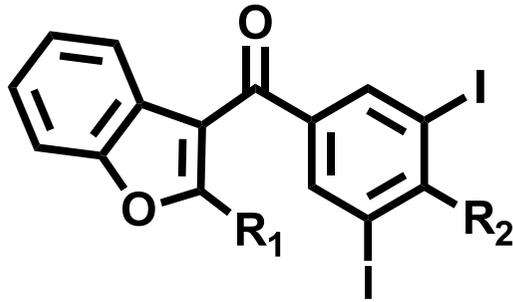


DERIVATI
CROMONICI

**Benzopirone
o Cromone**



Analoghi della Kellina

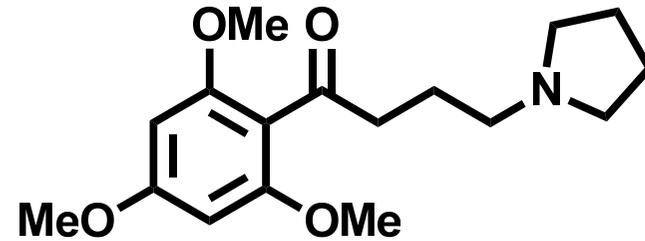


AMIODARONE

$R_1 = (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $R_2 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$

BENZIODARONE

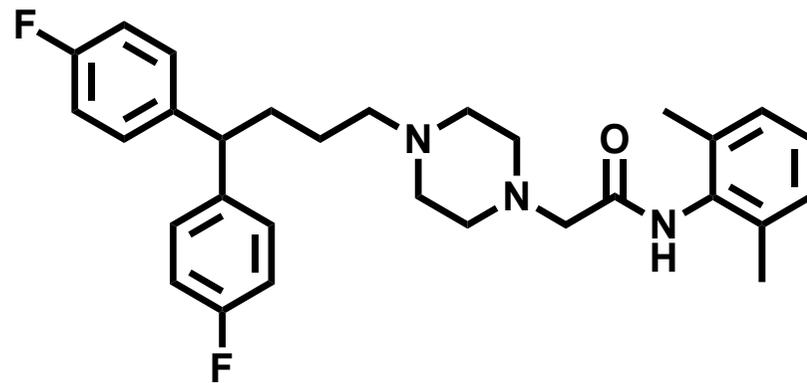
$R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R_2 = \text{OH}$



BUFLOMEDIL

Inibizione non competitiva dei recettori adrenergici.
Vasodilatazione e azione calcio-antagonista

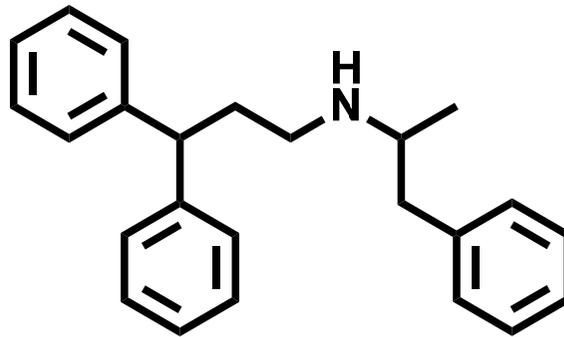
Piperazine



LIDOFLAZINA

Calcio-antagonista
Agisce nella cellula ipossica

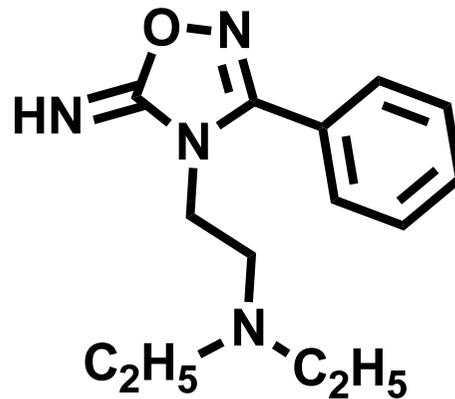
Derivati difenilpropilaminici



PRENILAMINA

Duplice attività. Calcio-antagonista e catecolamino-deplettrice, anche effetto antiaritmico

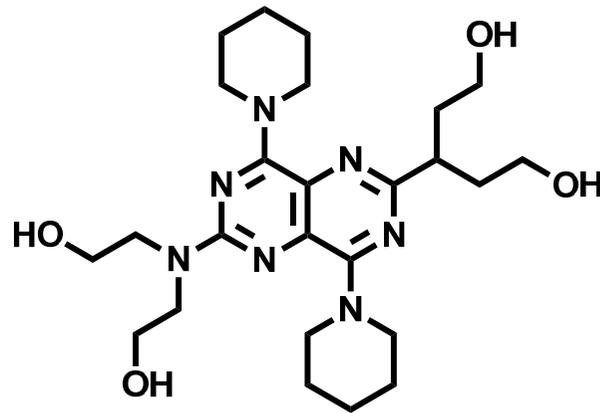
Derivati ossadiazolici



IMOLAMINA

Vasodilatazione coronarica e periferica, attività antiaggregante ed azione anestetica locale

Vari



DIPIRIDAMOLO

Inibitore PDE3

Attività antiaggregante piastrinica.

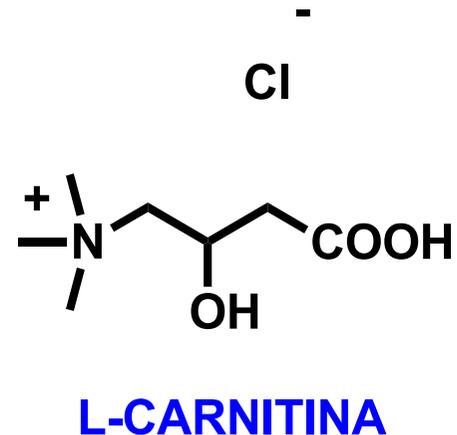
Porta aumento del flusso coronarico migliorando l'ossigenazione e il metabolismo delle cellule del miocardio

Stimola la prostaciclina

Scopo profilattico

Vari

Costituente naturale cellulare che funge da «carrier» per il trasporto dei lipidi attraverso la membrana interna mitocondriale. I lipidi vengono β -ossidati ed i residui entrano nel ciclo di Krebs ad incrementare la disponibilità energetica della cellula. Nei casi di ischemia acuta si osserva una diminuzione dei livelli di carnitina nel tessuto miocardico, a dimostrazione dell'importanza che assume nel metabolismo cardiaco.



Utilizzata nelle forme di ischemia acuta e cronica, nell'angina pectoris, nella miocardiosclerosi, nell'insufficienza cardiaca, nelle miocarditi idiopatiche e nella cardiotoxicità da antitumorali.

Studiata anche come ipolipemizzante, agente antiaritmico e come anoressizzante.