

## TERAPIA DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

### Determinanti della pressione arteriosa

La pressione arteriosa dipende da due fattori, detti determinanti idraulici

1. **Portata cardiaca**; a sua volta questa è determinata dalla frequenza e dalla gittata cardiaca.

La **frequenza** è il numero di battiti in un minuto, per questo motivo all'aumentare della frequenza aumenta la portata cardiaca e di conseguenza la pressione.

La **gittata sistolica** viene espressa come frazione ed eiezione, è il risultato di 3 fattori;

A. **Contrattilità delle fibre del miocardio**; all'aumentare della contrazione aumenta la gittata e di conseguenza la pressione. Se la contrazione diminuisce avrà l'effetto opposto, diminuisce la pressione.

B. **Precarico**; è la forza dei volumi di ritorno al cuore

C. **Post carico**; è la forza che la parete ventricolare oppone al precarico. Se precarico e/o post carico aumentano, aumenta anche la gittata sistolica e quindi la pressione arteriosa

2. **Resistenze vascolari periferiche (RVP)**; queste sono risultati tra rapporto  $8\eta L$  e  $\pi r^4$ . (R= raggio medio dei vasi,  $\eta$ = viscosità de sangue).

Essendo 8 una costante,  $\eta$  si può considerare costante tra i cari soggetti, L'è una variabile ma non così significative, il vero determinante della resistenza è  $r^4$ ; *quando il raggio aumenta le RVP diminuiscono e quindi diminuisce anche la pressione arteriosa; al contrario quando il raggio diminuisce, le resistenze aumentano e quindi aumenta anche la pressione*

Le variabili idrauliche dipendono dalla funzionalità di diversi organi

1. Arteriole; sono vasi di resistenza. Con modulazione del proprio raggio determinano RVP
2. Venule; sono vasi di capacitanza, determinano i volumi di ritorno al cuore—> precarico
3. Cuore, centrale nel sistema, con la contrazione e frequenza
4. Reni, regolatori dei volumi corporei

Questi organi funzionano sotto la regolazione di 2 sistemi

1. Sistema simpatico, regola le variazioni istantanee della pressione
2. Sistema Renina, angiotensina, aldosterone

La pressione si misura con lo sfigmomanometro e con strumenti elettronici. Si rilevano 2 misurazioni

- Pressione sistolica, misurata alla fine della contrazione. Viene detta pressione massima
- Pressione diastolica, o minima, misurata alla fine della dilatazione

Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110

### Valori pressori:

È sufficiente un aumento della sistolica o della diastolica per definire lo stato di ipertensione.

Nella maggior parte dei casi l'ipertensione ha causa ignota e si parla di **ipertensione primaria (o essenziale)**.

In una piccola percentuale di casi si parla di **ipertensione secondaria**—> ipertensione secondaria ad altre patologie—> cause secondarie devono essere escluse nel paziente iperteso

Ci sono dei fattori che predispongono all'ipertensione arteriosa, tra cui età, genere, obesità, sedentarietà e alimentazione, consumo di alcol.

L'ipertensione arteriosa deve essere trattata in quanto a lungo termine può danneggiare diversi organi tra cui

1. Encefalo; l'ipertensione può causare ictus
2. Cuore; possiamo giungere a ipertrofia ventricolare, insufficienza cardiaca, sindrome coronarica acuta (ACS)
3. Rene, in cui si può giungere a insufficienza renale cronica
4. Vasi, possiamo arrivare a rottura e aneurisma

## TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE

### LIFESTYLE CHANGES and BLOOD PRESSURE

Modification	Recommendation	Approximate SBP Reduction (Range)
Weight reduction	Maintain normal body weight (body mass index 18.5–24.9 kg/m <sup>2</sup> ).	5–20 mm Hg/10 kg
Adopt DASH eating plan	Consume a diet rich in fruits, vegetables, and low-fat dairy products with a reduced content of saturated and total fat.	8–14 mm Hg
Dietary sodium reduction	Reduce dietary sodium intake to no more than 100 mmol per day (2.4 g sodium or 6 g sodium chloride).	2–8 mm Hg
Physical activity	Engage in regular aerobic physical activity such as brisk walking (at least 30 minutes per day, most days of the week).	4–9 mm Hg
Moderation of alcohol consumption	Limit consumption to no more than 2 drinks (eg, 24 oz beer, 10 oz wine, or 3 oz 80-proof whiskey) per day in most men and to no more than 1 drink per day in women and lighter-weight persons.	2–4 mm Hg

DASH indicates Dietary Approaches to Stop Hypertension.

Come primo step prevede la modifica dello stile di vita, tra cui riduzione del peso, variazione dell'alimentazione, ridotto consumo di sodio, aumento dell'attività fisica, limite nel consumo di alcol.

Le modifiche dello stile di vita sono molto difficili da attuare nel paziente e per questo trovano poca complicità; per questo in secondo luogo si ha l'introduzione di farmaci.

I farmaci anti-ipertensivi sono numerosi

I farmaci di prima scelta si dividono in 5 classi:

- A. Diuretici tiazidici
- B. ACE inibitori
- C. Bloccanti del recettore dell'angiotensina
- D. Bloccanti del calcio
- E.  $\beta$ -bloccanti

La scelta da parte del clinico è **empirica**, in quanto nella maggior parte dei casi la causa dell'ipertensione non è nota.

#### A. DIURETICI

Sono farmaci antichi, in commercio dagli anni '50. Oggi vengono principalmente usati in associazione con altri ipertensivi.

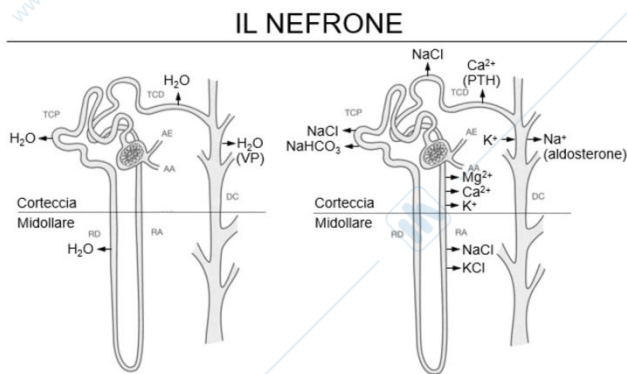
I diuretici vanno ad agire sul rene aumentando l'eliminazione di acqua e sodio.

L'Unità funzionale del rene è il **nefrone**. Questo è costituito dall'unità filtrante, il glomerulo, e da una porzione tubulare responsabile dell'assorbimento di acqua e soluti, compo L'ultrafiltrato prodotto è di 120 ml/min mentre l'urina prodotta è di 1 ml/min → 90% dell'acqua e dei soluti vengono riassorbiti.

La filtrazione glomerulare dipende da

1. Pressione della arteriosa afferente, che porta il sangue da depurare

## 2. Vasocostrizione dell'arteriola efferente



La porzione addetta al riassorbimento, ovvero la porzione tubulare si divide in tubulo contorto prossimale, ansa di Henle, tubulo contorto distale e dotto collettore.

Il riassorbimento di acqua avviene a livello di tutti i tratti tranne a livello della porzione ascendente dell'ansa di Henle.

Il riassorbimento dei soluti avviene in tutti i tratti tranne a livello discendente dell'ansa di Henle; il potassio è l'unico soluto che viene escreto nel dotto collettore in modo proporzionale al riassorbimento di sodio.

I farmaci diuretici vengono classificati in base al tratto di nefrone su cui agiscono e in base al meccanismo d'azione.

Vanno ad agire su proteine di membrana espresse in specifici tratti.

I farmaci diuretici vanno ad aumentare il volume delle urine, mentre i farmaci natriuretici vanno ad aumentare l'escrezione di sodio, la natriuresi.

I farmaci natriuretici sono anche diuretici ma non tutti i diuretici sono anche natriuretici.

Sono diuretici e natriuretici i diuretici tiazidici e i diuretici dell'ansa, mentre solo diuretici i diuretici osmotici, molecole a basso PM che aumentano l'osmolarità dell'ultrafiltrato trattenendo acqua.

Agiscono a livello dell'ansa discendente dell'ansa di Henle dove viene assorbita solo acqua; di questi farmaci che agiscono aumentando il volume di acqua fa parte il mannitolo.

I diuretici osmotici non sono utilizzati nel trattamento dell'ipertensione ma sono utilizzati nel trattamento acuto e subacuto delle intossicazioni.

Esistono farmaci che agiscono a livello del nefrone e non sono né diuretici né natriuretici; sono gli inibitori della anidraasi carbonica, utilizzati per il mal di montagna, e i farmaci risparmiatori di potassio, usati nell'ipertensione in associazione con altri diuretici.

I farmaci che si utilizzano nella ipertensione arteriosa sono i diuretici tiazidici, diuretici e natriuretici. Promuovono la diuresi e anche la natriuresi.

Agiscono a livello del TCD dove avviene il riassorbimento di acqua, di sodio (anche se in piccola quantità, 10% del sodio riassorbito—> riassorbito già nei tratti precedenti).

Fondamentale per la regolazione dei soluti è la pompa ATPasi  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ , trasporto attivo che porta alla riduzione della concentrazione di sodio intracellulare e conseguente captazione di sodio dall'ultrafiltrato ad opera del simporto  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ .

I diuretici tiazidici inibiscono il simporto  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ ; ciò porta ad un aumento dell'escrezione di NaCl che fa sì che una maggior concentrazione di sodio arrivi al dotto collettore promuovendo un'escrezione di potassio.

I diuretici tiazidici perciò inibiscono il precarico, la forza imposta dai fluidi di ritorno al cuore. Una diminuzione del precarico per conseguenza induce una diminuzione della gittata cardiaca e quindi anche della pressione arteriosa.

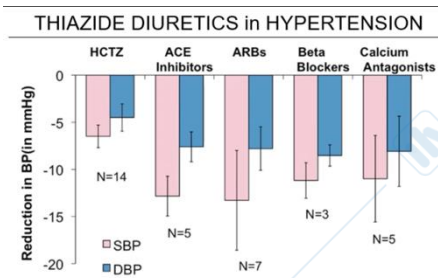
La molecola più utilizzata è la idroclorotiazide, la somministrazione è pre os.

Come effetto sul nefrone (TCD) si ha una riduzione del riassorbimento di NaCl e per conseguenza un aumento della secrezione di potassio dal dotto collettore.

La principale indicazione clinica di questi è l'ipertensione arteriosa ma sono indicati anche nell'insufficienza cardiaca.

Come effetti collaterali si hanno

1. Iponatremia, riduzione della concentrazione di sodio
2. Ipokaliemia → aumento dell'escrezione di potassio può portare ad aritmie
3. Dislipidemia e iperglicemia



Controindicazioni → iponatriemia e ipokaliemia

Con l'uso di idroclorotiazide in maniera dose-dipendente si riducono sia la pressione sistolica che diastolica. La riduzione in termini assoluti va confrontata con la riduzione comportata da altri farmaci → Il diuretico tiazidico è il meno potente tra gli antiipertensivi di prima scelta, per cui spesso viene associato ad un altro ipertensivo.

Altri farmaci diuretici e natriuretici sono i **diuretici dell'ansa**; vedono come indicazione l'ipertensione arteriosa ma vengono più utilizzati con altre indicazioni.

Questi agiscono a livello del tratto ascendente dell'ansa di Henle.

→ RICORDA: tratto ascendente dell'ansa riassorbe i soluti, tratto discendente solo acqua.

La quantità di NaCl che viene riassorbita a questo livello è il 35% e avviene grazie a proteine specifiche, ATPasi Na-K, la quale attiva un simporto Na-K-Cl. Questo simporto è il target molecolare dell'azione dei diuretici dell'ansa.

I diuretici dell'ansa inibiscono il simporto  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2 \text{Cl}^-$  nel tratto ascendente dell'ansa di Henle e ciò porta ad una maggiore eliminazione di NaCl e  $\text{K}^+$ . Il sodio che giunge al dotto collettore porterà anche a una maggior escrezione di potassio anche a questo livello.

Tra i diuretici dell'ansa il più importante è il **furosemide**.

Questi agiscono riducendo il riassorbimento di  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  e aumentando l'escrezione di potassio dal dotto collettore → comune, ogni volta che aumenta l'escrezione di NaCl aumenta quella di K, essendo l'escrezione di K proporzionale a quella di Na in questo tratto

Sono indicati per l'ipertensione ma in realtà vengono più utilizzati in

1. Edema polmonare acuto
2. Insufficienza cardiaca
3. Edemi periferici
4. Iperkaliemia

Effetti collaterali

1. Iponatremia
2. Ipomagnesemia → associata ad aritmie
3. Ipokaliemia → associata ad aritmie
4. Ototossicità con eziologia non nota

Infine abbiamo i **risparmiatori del potassio**, farmaci non diuretici e non natriuretici in quanto non promuovono la diuresi

La relazione tra potassio e mortalità ha un andamento a U; il range fisiologico è molto ridotto e sia ipokaliemia che iperkaliemie danno problemi cardiaci importanti → importante mantenimento delle concentrazioni di potassio

Questi farmaci agiscono a livello del dotto collettore, dove avviene l'escrezione di potassio, proporzionale all'assorbimento di sodio → se ultrafiltrato è ricco di sodio il sodio viene riassorbito e il potassio viene escreto.

Questi farmaci inibiscono il riassorbimento di sodio tramite il suo trasportatore e questo riduce l'escrezione di potassio.

Tra questi farmaci troviamo **amiloride**

Agiscono a livello del nefrone inibendo il riassorbimento di sodio e diminuendo la secrezione di potassio.

Sono utilizzati nel trattamento della ipertensione arteriosa in associazioni con natriuretici (per evitare la conseguenza dell'aumentata secrezione di K) e gli edemi

Iperkaliemia rappresenta sia uno degli effetti collaterali sia una controindicazione all'uso

### B. ACE INIBITORI E INIBITORI DEL RECETTORE DELL'ANGIOTENSINA

Il sistema su cui agiscono queste due classi di farmaci è il sistema **RAAS**, regolatore della pressione arteriosa, in particolare della pressione a medio-lungo termine, mentre la pressione arteriosa istante per istante è regolata dal sistema simpatico.

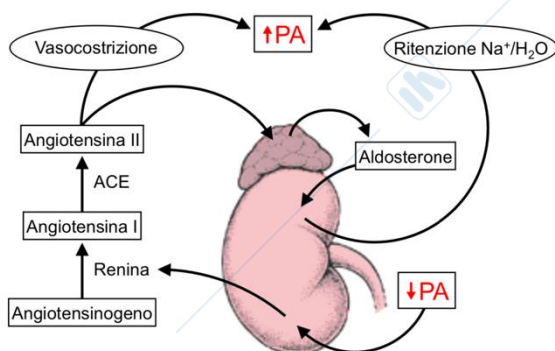
L'organo iniziatore di questo sistema è il rene, che produce la renina; il principale organo effettore sono i vasi arteriosi di resistenza, che rispondono all'angiotensina 2, principale vasocostrittore e la sostanza endogena vasocostrittrice più potente—> aumento della pressione.

Il rene svolge un ruolo chiave nella regolazione della pressione arteriosa; una riduzione della pressione arteriosa promuove il rilascio di renina, passaggio limitante nel sistema RAAS.

La renina porta all'attivazione del sistema, con il rilascio di angiotensina 2 e conseguente vasocostrizione che determina *aumento della pressione arteriosa*.

Il rene inoltre svolge il ruolo importante di regolare la ritenzione di soluti, in particolare di sodio; un aumento della ritenzione di sodio, e per conseguenza di acqua, fa *aumentare la pressione arteriosa*.

#### RENE, RAAS e PRESSIONE ARTERIOSA



#### Sintesi della renina

La renina viene prodotta sotto stretto controllo dalle cellule iuxtaglomerulari, in quanto una condizione di *iper-reninemia è causa di ipertensione primaria*.

Le cellule iuxtaglomerulari aderiscono alle pareti delle arteriole afferenti in particolar modo, ma anche alle arteriole efferenti e alla macula densa.

Il sistema di produzione di renina da parte delle cellule iuxtaglomerulari è finemente regolato.

I fattori che regolano il rilascio di renina sono:

1. Pressione delle arteriole, in particolare dell'arteriola afferente. Quando la pressione delle arteriole aumenta, il rilascio di renina diminuisce
2. Controllo simpatico, in quanto le cellule iuxtaglomerulari hanno un recettore  $\beta$ -1 adrenergico tramite il quale la noradrenalina stimola il rilascio di adrenalina
3. Il sodio a livello della macula densa, ovvero il sodio riassorbito; quando le concentrazioni di sodio aumentano, la secrezione di renina diminuisce—> il prodotto del sistema è l'aldosterone che aumenta il riassorbimento di sodio
4. Controllo a feedback negativo da parte dell'angiotensina II inibisce la sintesi di renina

### Sintesi dell'angiotensina II

La molecola di partenza per la sintesi dell'angiotensina II è l'**angiotensinogeno**, proteina di 452 aa,  $\alpha$ -2 globulina che viene prodotta dal fegato e viene messa in circolo in quantità superiori di quella che poi verrà convertita.

Questo diventa infatti substrato della renina e viene convertito in **angiotensina I**; la renina è infatti una proteasi altamente specifica, in grado di idrolizzare solo l'angiotensinogeno.

L'angiotensina I è un peptide a 10 aa e viene convertito in angiotensina II dall'enzima **ACE**, enzima di conversione dell'angiotensina, che sintetizza l'angiotensina II, un peptide a 8 aa.

La conversione da angiotensina I ad angiotensina II è catalizzata anche da un'altra proteasi endogena, la **chimas**.

ACE è una **carbossipeptidasi  $Zn^{2+}$ -dipendente** ed è ancorata all'endotelio, anche se una porzione possiamo trovarla in circolo (meno rilevante ai fini della sua funzione).

L'ACE è una **proteina aspecifica** per l'angiotensina I, ma agisce anche su altre proteine, in particolare sulla **bradichinina**, la quale viene **inattivata** dall'enzima per taglio proteolitico di 2 aa carbossiterminali → viene convertita in un enzima inattivo.

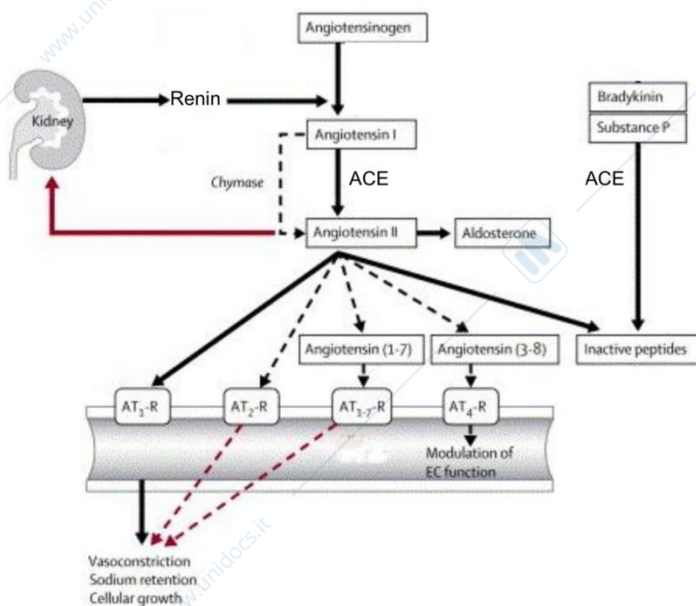
NB renina invece è molto specifica per angiotensinogeno

- ➔ L'enzima ACE porta all'aumento della pressione arteriosa sia per attivazione della angiotensina II, potente vasocostrittore, ma anche per la degradazione della bradichinina, che è un **vasodilatante**, in quanto **promuove il rilascio di NO**

L'angiotensina II agisce su due recettori. Il primo è il più rilevante ma entrambi hanno effetti biologici e danno effetti opposti; in particolare

1. AT1 porta a vasocostrizione, ritenzione di sodio e acqua, stimolo simpatico → aumento pressione arteriosa.  
Porta inoltre a crescita cellulare, produzione di matrice e infiammazione.  
Su AT1 si ha azione principale dell'angiotensina II
2. AT2 porta a effetti opposti, inibizione della crescita cellulare, vasodilatazione e natriuresi, eliminazione di sodio

L'angiotensina II attua un feed-back negativo nel controllo di rilascio di renina → NB la renina è il fattore limitante del sistema



## FARMACI ACE INIBITORI

Questi farmaci vanno a inibire l'enzima ACE. Nascono alla fine degli anni 60, quando si osserva la presenza di un peptide in grado di inibire la formazione di angiotensina nel veleno di serpente.

Questi farmaci sono di-tripeptidi e vengono somministrati per os.

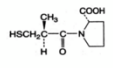
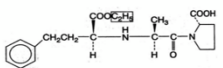
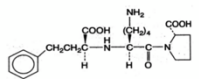
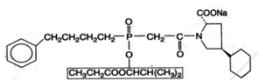
Il capostipite di questa classe è captopril, che è stato autorizzato al commercio nel 1981; oggi è poco utilizzata per due ragioni

1. Presenza SH, gruppo molto reattivo
2. Emivita molto inferiore rispetto a molecole successive → quelli delle generazioni successive vengono somministrati una volta al giorno, questo 2

Oggi in commercio ci sono 14 molecole diverse; alcuni sono profarmaci, farmaci non attivi che in vivo vengono convertiti nel metabolita attivo, come enalaprilat, profarmaco dell'*enalapril* che viene prodotto nel fegato.

Sono tutti *farmaci in grado di legare lo zinco*, fondamentale per la loro azione

### Dosaggi di impiego

ACE-INIBITORI		$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	dose (mg)
CAPTOPRIL ( $IC_{50}=8.9$ nM)		0.7-0.9	1.7	25-50 bid/tid
ENALAPRIL ( $IC_{50}=5.0$ nM)		2-8	11	20-40
LISINAPRIL ( $IC_{50}=3.0$ nM)		6-8	12	20-80
FOSINOPRIL ( $IC_{50}=4.2$ nM)		3	12	10-40

Questi farmaci inibendo enzima ACE portano a

- Diminuzione produzione Angiotensina II
- Diminuzione della degradazione della bradichinina
- Ridotto rilascio di noradrenalina
- ➔ Tutto questo porta a VASODILATAZIONE

Inoltre questi portano anche a un aumento della diuresi, in quanto si ha aumento del flusso renale e un minor rilascio di aldosterone (ADH).

L'efficacia di questi farmaci si misura andando a vedere la pressione arteriosa; Gli ACE inibitori diminuiscono sia la pressione sistolica e diastolica. Si confrontano enalapril e fosinopril, due delle molecole disponibili, molto simili nel ridurre la pressione arteriosa e le molecole oggi disponibili sono molto simili per efficacia.

Gli ACE inibitori svolgono un importante ruolo nella regolazione della funzionalità renale; questo rende questa classe di farmaci d' *impiego anche in condizioni di insufficienza renale non associata all'ipertensione arteriosa*.

In particolare sono indicati per condizioni di **iperfusione**, condizione in cui i  $\Delta$ pressorio tra arteriola efferente e arteriola efferente, che normalmente è di **20 mmHg**, risulti aumentato.

Se la pressione nel glomerulo aumenta si osserva una ultrafiltrazione, che porta a *rilascio di proteine nelle urine* che normalmente non ritroviamo; tra queste troviamo l'albumina ma si possono avere anche altre proteine nel filtrato.

NB in condizioni fisiologiche il filtrato è privo di proteine

Poiché l'angiotensina II è responsabile della vasocostrizione delle arteriole, l'impiego dell'ACE inibitore porta ad una normalizzazione del  $\Delta$  pressorio e dell'iperperfusion.

Questa azione diretta degli ACE inibitori sulla funzionalità renale si osserva anche in vivo; se misuriamo proteinuria di soggetti con proteinuria trattati con captopril il farmaco porta a una riduzione della proteinuria nel tempo.

In pazienti diabetici con nefropatia (complicanza del diabete mellito) trattati con captopril non solo si osserva una riduzione della proteinuria ma si osserva anche una riduzione della mortalità, del peggioramento della condizione di insufficienza renale (che porta a dialisi o necessità di trapianto).

Questi farmaci sono *controindicati per condizioni di ipofusione*, in quanto porterebbero ad una ulteriore riduzione del  $\Delta$  pressorio che è già ridotto.

#### INDICAZIONI CLINICHE ACE-INIBITORI:

- Ipertensione arteriosa
- Insufficienza cardiaca
- Post-IMA (post infarto)
- Nefropatie iniziali

#### EFFETTI COLLATERALI

- Tosse secca, probabilmente causata dall'inibizione della degradazione della bradichinina
- Ipotensione
- Angioedema
- Rash cutanei
- Disgeusia

CONTROINDICAZIONI → Ipoperfusione renale, Gravidanza

#### **ANTAGONISTI DEL RECETTORE DELL'ANGIOTENSINA (SARTANI)**

Questi farmaci sono di sintesi, disegnati a partire dalla struttura dell'angiotensina II.

Ci sono almeno 6 molecole in commercio in Italia, le quali hanno affinità per il recettore paragonabile; È invece molto variabile la stabilità del legame.

Con tutte si osserva un'inibizione della risposta del recettore all'angiotensina II, ma se con losartan il recupero della risposta è relativamente rapido, con candesartan è relativamente lento → la stabilità del legame è variabile; molecole con legame più stabile danno un'azione maggiore.

L'efficacia di questi farmaci si osserva monitorando la pressione arteriosa (così come per gli ACE inibitori). Confrontando un sartano (Losartan) con un ACE inibitore (Enalaprim) in pazienti con ipertensione arteriosa notiamo che entrambi riducono sia la pressione sistolica che diastolica in maniera paragonabile.

INDICAZIONI CLINICHE → stesse per ACE inibitori

1. Ipertensione arteriosa
2. Insufficienza cardiaca
3. Post-IMA
4. Nefropatie iniziali

#### EFFETTI COLLATERALI

- Ipotensione → comune e atteso
- Angioedema → raro
- Rash cutanei → raro

CONTROINDICAZIONI → Ipoperfusione renale, Gravidanza

### C. **BLOCCANTI DEL CANALE DEL CALCIO DI TIPO DIIDROPIRIDINICO**

Sono anche detti calcio antagonisti, anche se il nome è improprio.

Questi farmaci agiscono sui vasi arteriosi di resistenza.

Nella cellula muscolare liscia lo ione calcio ha un'elevata differenza di concentrazione tra l'ambiente intracellulare ed extracellulare.

Il calcio intracellulare ha diverse funzioni; in particolare nella cellula muscolare liscia è fondamentale per *l'attivazione delle proteine contrattili*.

La concentrazione intracellulare di calcio aumenta per influsso di calcio dall'esterno tramite canali o per rilascio di organelli intracellulari in cui si era depositato.

I canali del calcio sono di due tipi

- Operati da recettore (ROC)
- Operati da voltaggio (VOC). Questi sono aperti dalla depolarizzazione della membrana e ne esistono di due tipi, L e T.

I canali VOC di tipo L e T presentano alcune differenze

1. Soglia di attivazione; nei canali L è di -10 mV (necessaria alta depolarizzazione) e -70 mV per i canali T (bassa soglia)
2. Velocità di inattivazione; questa è rapida per i canali T e molto lenta per i canali L
3. Conduttanza; bassa per i canali T (8pS), alta per i canali L (25 pS)
4. Sensibilità ai bloccanti; i canali L sono sensibili ai bloccanti di tipo diidropiridinico mentre i canali T sono insensibili.

#### PROPERTIES OF Ca<sup>2+</sup> CHANNELS

	L channel	T channel
Activation threshold	-10 mV	-70 mV
Inactivation range	-60 to -10mV	-100 to -60mV
Inactivation rate	very slow	rapid
Conductance	25 pS	8 pS
Kinetics	slow activation	brief burst, inactivation
DHP sensitivity	sensitive	insensitive

→ I bloccanti del canale del calcio agiscono sui canali L, definito lento o *long lasting*.

Esistono diversi sottotipi di canale L, con distribuzione tissutale diversa. Quello in interesse nella terapia dell'ipertensione è quello localizzato nel miocardio e sulla cellule muscolari basali lisce.

Questo canale presenta diversi domini, importanti porzioni strutturali; in particolare il dominio responsabile della sensibilità al voltaggio è costituito da 4 segmenti transmembrana, e il dominio che forma il poro è anch'esso formato da diversi domini transmembrana ed è denominata subunità  $\alpha_1$ .

I calcio antagonisti diidropiridinici legano all'esterno la porzione che forma il poro.

La subunità  $\alpha_1$  è presente in tessuti diversi in diverse isoforme.

I bloccanti del calcio vengono divisi in base alla struttura chimica; riconosciamo

1. Diidropiridine, di cui il capostipite è **Nifedipina**
2. Benzotiazepine, di cui il capostipite è **Diltiazem**
3. Fenilalchilammine, di cui il capostipite è **Verapamil**

Tra queste molecole si ha eterogeneità funzionale:

In particolare l'azione sulla vasodilatazione è massima per la nifedipine, così come l'attivazione neuroormonale.

L'attività sul flusso coronarico è paragonabile tra le tre molecole.

La nifedipina ha scarsa o pressoché nulla azione sulla frequenza e contrattilità miocardica, che invece vengono entrambe ridotte da diltiazem e verapamil.

CALCIUM CHANNEL BLOCKERS FUNCTIONAL HETEROGENEITY			
	Nifedipine	Diltiazem	Verapamil
Vascular dilatation	↑↑	↑	↑
Neurohormonal activation	↑↑	↑	↑
Coronary flow	↑	↑	↑
Heart rate	↑/0	↓	↓
Myocardial contractility	0	↓	↓↓

L'eterogeneità funzionale determina diverse indicazioni cliniche per le diverse famiglie

#### INDICAZIONI CLINICHE

1. Ipertensione (diidropiridine >>diltiazem >verapamil). Si utilizzano più le diidropiridine piuttosto che le altre classi
2. Angina (diltiazem >verapamil >>diidropiridine)
3. Tachicardie sopraventricolari (verapamil, diltiazem)

#### EFFETTI COLLATERALI

- A. Ipotensione (diidropiridine)
- B. Cefalea e vertigini (diidropiridine)
- C. Edemi periferici (diidropiridine)
- D. Tachicardia (diidropiridine)
- E. Bradicardia (verapamil, diltiazem)
- F. Blocco AV (verapamil, diltiazem)
- G. Stipsi (verapamil)
- H. Rash cutanei (diltiazem, diidropiridine)

#### CONTROINDICAZIONI

- Insufficienza cardiaca (verapamil, diltiazem)
- Bradicardia
- BAV (verapamil, diltiazem)
- Angina (nifedipina, nicardipina) → diidropiridine

#### D. **$\beta$ -BLOCCANTI**

Sono tra i farmaci di prima scelta per la terapia dell'ipertensione, ma le ultime linee guida (delle società di ipertensione e di cardiologia) non indicano questi farmaci come farmaci di prima scelta per ragioni poi spiegati.

I  $\beta$ -bloccanti vanno ad agire sul sistema simpatico, uno dei sistemi che regola tutti gli organi coinvolti nel mantenimento della pressione, insieme ad angiotensina ed aldosterone.

Agiscono sul recettore  $\beta$ -adrenergico, recettore a 7 domini transmembrana accoppiato a proteine G; l'interazione con l'agonista del recettore promuove un signalling intracellulare che porta alla produzione di cAMP a partire da ATP ad opera della adenilato ciclasi.

Il cAMP attiva una chinasi cAMP dipendente, la PKa, che va a fosforilare un canale del calcio di tipo L con conseguente influsso di calcio.

L'aumento del calcio cellulare è la risposta all'attivazione del recettore  $\beta$ -adrenergico.

I recettori  $\beta$ -adrenergici nel nostro organismo sono 3; tra loro hanno elevata omologia di sequenza e sono

- $\beta_1$  → si trova nel cuore, dove compone circa il 70-80% dei recettori  $\beta$ . In risposta all'agonista osserviamo aumento di frequenza, di contrattilità e di velocità di conduzione. Questo tipo di recettore si trova anche nel rene, la risposta all'agonista è aumento del rilascio di renina. Si trova anche nell'occhio dove in seguito al legame dell'agonista si ha contrazione del muscolo radiale.
- $\beta_2$  → si trova nel cuore e va a comporre il restante 20-30% dei recettori  $\beta$  presenti. In risposta all'agonista osserviamo le stesse modifiche del primo recettore, quindi aumento della frequenza, velocità di contrazione e contrattilità. Questo recettore si trova anche nei vasi, sia vene che arterie con eccezione delle coronarie che hanno il recettore  $\beta_1$ ; in risposta all'agonista si ha vasodilatazione. Si trova anche nella cellula muscolare e la risposta è rilassamento. Nella cellula muscolare scheletrica il legame con il recettore induce glicogenolisi, nel fegato in risposta al legame con il recettore si ha glicogenolisi e gluconeogenesi. È presente anche nelle cellule  $\beta$  del pancreas, nelle quali il legame con il recettore promuove secrezione di insulina.
- $\beta_3$  → si trova nel tessuto adiposo. La risposta all'agonista, la noradrenalina, è l'attivazione della lipolisi.

NB CLASSIFICAZIONE E' MOLTO IMPORTANTE

I  $\beta$ -bloccanti sono tutti antagonisti competitivi del recettore  $\beta$ -adrenergico; hanno un'azione prevalente quando il sistema simpatico è stimolato.

Sono disponibili in Italia 16 molecole, di cui il primo a essere stato messo in commercio negli anni 60 è stato il propranololo, oggi poco usato come antiipertensivo, si utilizza negli attacchi di panico.

Il nebivololo è stato l'ultimo a essere stato messo in commercio

Sono: Atenololo, Betaxololo, Bisoprololo, Carvedilolo, Celiprololo, Esmololo, Labetalolo, Metoprololo, Nadololo, Nebivololo, Pindololo, Propranololo, Sotalolo, Timololo

Tutti i  $\beta$ -bloccanti sono antagonisti competitivi dei recettori  $\beta_1$  e  $\beta_2$  ma hanno una *diversa selettività recettoriale*.

Esistono 3 generazioni di  $\beta$ -bloccanti, classificati in base a diverse caratteristiche.

La prima è la **selettività per il  $\beta_1$  diversa**. In particolare

- I farmaci di prima generazione, (tra cui il propranololo, pendolo lo, somalo lo, timololo) sono detti non selettivi, in quanto il rapporto  $\beta_1/\beta_2$  è circa 1-2 o poco conosciuta per altri

- I farmaci di *seconda generazione* (acebutolo, atenololo, bisoprololo, metoprololo) sono *selettivi per il recettore  $\beta_1$*  → non sono esclusivamente attivi su questo ma agiscono prevalentemente su questo, recettore di interesse in quanto compone maggior parte dei recettori  $\beta$  presenti sul cuore
- I farmaci di terza generazione (carvedilolo, nebivololo) sono selettivi per il  $\beta_1$  ma possiedono anche proprietà aggiuntive.

Sono responsabili di contrastare la vasocostrizione indotta da  $\beta$ -bloccanti per antagonismo del recettore  $\beta_2$  vasale (nebivololo) e per quanto riguarda per carvedilolo e labetalolo anche per antagonismo con il recettore  $\alpha_1$  adrenergico, che anch'esso promuove la vasocostrizione.

Il nebivololo induce il rilascio di NO, molecola bioattiva molto potente che funge da vasodilatante. Carvedilolo e betaxololo bloccano l'ingresso di calcio, i cui aumenti intracellulari promuovono la contrattilità → vasocostrizione.

Infine carvedilolo e nebivololo hanno anche attività antiossidante.

Per queste proprietà i farmaci di terza generazione, in particolare carvedilolo e nebivololo sono i più utilizzati tra i  $\beta$  bloccanti.

#### $\beta$ -ADRENORECEPTOR BLOCKERS ACTIVITIES OTHER THAN $\beta$ -BLOCKADE

$\alpha_1$ -AR antagonism	Carvedilol Labetalol
$\beta_{2-3}$ agonism	Nebivolol
Nitric oxide production	Nebivolol
$Ca^{2+}$ entry blockade	Betaxolol Carvedilol
Antioxidant activity	Carvedilol Nebivolol

Un'altra caratteristica che permette di classificare questi farmaci è l'**attività simpatico-mimetica intrinseca (AP)**, ovvero la capacità di alcune di queste molecole di agire da agonisti in assenza dell'attivatore fisiologico, la noradrenalina.

La noradrenalina a livello fisiologico è presente a bassi livelli a riposo, nella notte (sistema simpatico poco attivo). In queste condizioni alcuni farmaci svolgono l'attività simpatico-mimetica.

Questa caratteristica può essere rilevante in clinica, in quanto reviene l'ipotensione e la bradicardia di notte → nel paziente anziano bradicardico questi farmaci sono molto importanti per prevenire bradicardia notturna

Un esperimento condotto in vitro con cardiomiociti umani consente di misurare l'accumulo di cAMP indotto da queste diverse molecole.

L'accumulo maggiore è l'accumulo nella cellula di cAMP indotto da NA; alcune molecole in assenza di NA non sono in grado di accumulare cAMP, ma alcune, tra cui acebutololo, pindololo e atenololi lo fanno.

La terza caratteristica che permette la classificazione di questi farmaci è la **lipofilia**; sono tutti farmaci lipofili ad eccezione di atenololo che è idrofilo

#### $\beta$ -ADRENORECEPTOR BLOCKERS

Generation/Class	Compound	$\beta_1/\beta_2$	$\beta_1/\alpha_1$	ISA	Lip.
First nonselective	Propranolol	1-2	-	0	+++
	Pindolol	?	-	+	+++
	Sotalol	?	-	0	+
	Timolol	?	-	0	+++
Second selective $\beta_1$	Acebutolol	20	-	++	++
	Atenolol	35	-	+	Hydro
	Bisoprolol	103	-	0	++
	Metoprolol	74	-	0	+++
Third $\beta$ -blocker + extra	Carvedilol	7.3	2.4	0	++
	Nebivolol	321	-	0	++

## **FARMACODINAMICA (NB è da ricordare)**

### SISTEMA CARDIOVASCOLARE

- Inotropismo negativo ( $\beta_1$ )
- Cronotropismo negativo ( $\beta_1$ )
- Dromotropismo negativo ( $\beta_1$ ) → riduzione frequenza, velocità di conduzione e contrattilità
- Diminuzione della renina ( $\beta_1$ )
- Vasocostrizione per azione su  $\beta_2$ , nei farmaci con proprietà extra si ha vasodilatazione → la vasocostrizione è immediata, non nel medio lungo termine

### MUSCOLATURA LISCIA

- Contrazione ( $\beta_2$ ) (broncospasmo)

OCCHIO → diminuzione pressione intraoculare ( $\beta_1$ )

METABOLISMO → diminuzione lipolisi nel tessuto adiposo ( $\beta_3$ ) ipertrigliceridemia, diminuzione HDL

### INDICAZIONI CLINICHE

- Ipertensione arteriosa
- ACS → sindrome coronarica acuta
- Insufficienza cardiaca
- Aritmie ventricolari ipercinetiche
- Glaucoma → per azione su pressione globulare

### EFFETTI COLLATERALI

- Ipotensione → effetto atteso
- Bradicardia → effetto atteso
- Broncospasmo → per azione su  $\beta_2$
- Astenia, depressione, insonnia, allucinazioni
- Impotenza (?)
- Dislipidemia, insulino-resistenza/diabete, aumento peso
- Sindrome Raynaud → ridotto flusso di sangue alle estremità, soprattutto alle mani

### CONTROINDICAZIONI

- Bradicardia, BAV (blocco atrio ventricolare) secondo-terzo grado Asma, Broncopatia cronica ostruttiva

## FARMACI DI SECONDA SCELTA, DETTI ANCHE DETTI ANTIIPERTENSIVI MINORI

Non sono farmaci di prima scelta, si utilizzano in pazienti nei quali il trattamento con i farmaci di prima scelta non porta alla riduzione pressoria desiderata

Sono:

- 1-  $\alpha_1$ -adrenoreceptorblockers
- 2- Potassium-channel openers
- 3- Nitric-oxide donors
- 4- Aldosterone receptor antagonists
- 5- Renin inhibitors

### 1. BLOCCANTI DEL RECETTORE $\alpha_1$ ADRENERGICO

Il recettore  $\alpha_1$ -adrenergico è anch'esso un recettore a 7 domini transmembrana accoppiato a proteina G. L'attivazione del recettore determina l'attivazione di una fosfolipasi C (PLC) con conseguente produzione di  $IP_3$ .

$IP_3$  promuove il rilascio di calcio dagli organelli citoplasmatico con conseguente aumento della concentrazione intracellulare di ioni calcio che induce *contrazione della cellula muscolare liscia*.

Gli antagonisti del recettore  $\alpha_1$  adrenergico sono Prazosin, Terazosin, Doxazosin → antagonizzando il recettore fungono da **vasodilatatori**

### 2. OPENERS DEL CANALE DEL POTASSIO

Questi farmaci agiscono su un canale del potassio ATP-dipendente, lo stesso target di azione delle sulfalinuree; le sulfalinuree chiudono il canale (terapia del diabete), mentre in questo caso i farmaci (Diazossido, Pinacidil) aprono il canale.

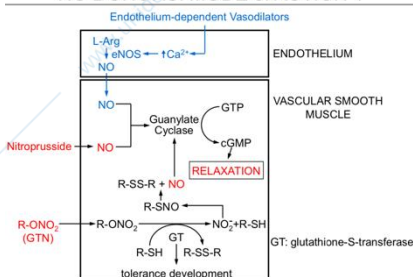
L'apertura del canale del potassio porta a *iperpolarizzazione della membrana*, con conseguente *blocco dell'influsso di calcio attraverso i canali voltaggio dipendenti*; La riduzione del calcio intracellulare determina vasodilatazione.

Se utilizziamo pinacidil e diazossido, se usati in un sistema sperimentale di vasi (arterie murimetre) promuovono l'aumento del diametro, la vasodilatazione.

Pinacidil, diazossido e minoxidil sono disponibili per os. Diazossido si utilizza anche nelle emergenze ipertensive per endovena.

### 3. FARMACI DONATORI DI NO

NO DONORS: MODE of ACTION 1



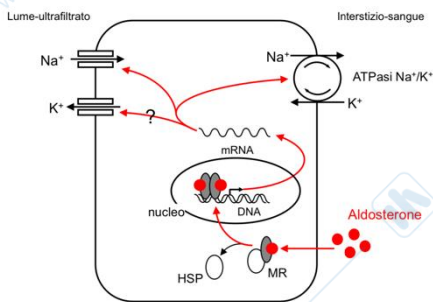
NO è un potente vasorilassante; viene prodotto dalle cellule endoteliali e va ad agire sulla cellula muscolare liscia.

I donatori di NO possono essere

- Diretti → nitroprussiato, rilascia direttamente NO
- Indiretti → nitrati, devono subire metabolizzazione con GSH per la produzione di NO

NO prodotto attiva la **guanilato ciclasi**; si ha la formazione di cGMP e conseguente rilassamento della cellula muscolare liscia

#### 4. ANTAGONISTI DEL RECETTORE DELL'ALDOSTERONE



L' aldosterone agisce a livello del dotto collettore *promuovendo il riassorbimento di sodio.*

Esplca la sua azione agendo su un recettore nucleare, il recettore dei mineralcorticoidi che agisce come TF; dopo aver legato il ligando promuovono o reprimono l'espressione genica di specifici geni target.

L' aldosterone porta all'aumento dell'espressione di proteine specifiche per il riassorbimento del sodio; ATPasi Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> con conseguente riassorbimento di sodio.

I due farmaci appartenenti a questa classe sono Spironolattone e Eplerenone.

Il primo è scarsamente selettivo per il recettore dei mineralcorticoidi; inoltre questo ha attività agonista per il recettore dei progestinici. Questo lo rende meno utilizzato, a favore dell'eplerenone, farmaco più selettivo.

#### 5. INIBITORI DELLA RENINA

La renina ha un ruolo chiave nel sistema RAAS; è una proteasi altamente specifica per l'angiotensinogeno e rappresenta la tappa limitante del sistema.

L'inibizione della renina rappresenta una possibilità terapeutica importante, che però ha portato alla nascita di un solo farmaco.

Lo studio sugli inibitori della renina è partito negli anni '70, tuttavia solo circa 10 anni fa è stato autorizzato il primo e unico farmaco per ora in commercio, Aliskiren.

Questo farmaco è un peptidomimetico che viene utilizzato in associazione con altri farmaci.

NB TUTTI GLI ANTIIPERTENSIVI MINORI POSSONO ESSERE UTILIZZATI IN ASSOCIAZIONE CON ALTRI FARMACI.

#### EFFETTI DELLA TERAPIA ANTIPERTENSIVA SULLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE

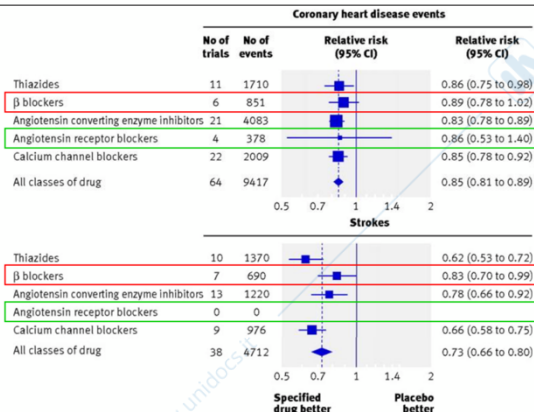
NB ipertensione in molti casi è asintomatica; obiettivo finale della terapia è ridurre eventi CV.

I farmaci antiipertensivi portano ad una riduzione sia degli eventi coronarici che degli stroke.

Tra le 5 classi di farmaci antiipertensivi maggiori la riduzione della pressione sistolica e diastolica si osserva in tutti; la riduzione è meno significativa con i diuretici ma è molto simile tra le 5 classi.

Sia i diuretici tiazidici, che i β-bloccanti, che gli ACE inibitori, che i bloccanti del recettore dell'angiotensina e dei canali del calcio danno una riduzione degli eventi coronarici e degli ictus.

#### ANTI-HYPERTENSIVE THERAPY and CVD



I β-bloccanti danno un risultato meno eclatante (dal grafico si capisce da quanto simbolo è spostato a sinistra; più il simbolo è spostato a sinistra, migliore è il risultato) → i β-bloccanti non sono più considerati farmaci di prima scelta per questo motivo.

I β-bloccanti non sono tutti uguali tra loro; questo risultato (2009) vedeva l'utilizzo di β-bloccanti di prima e seconda generazione. Oggi con i β-bloccanti di terza generazione otterremo un risultato migliore.

Anche per i bloccanti per il recettore dell'angiotensina si hanno molto pochi risultati, quindi è difficile trarre conclusioni.

→ La riduzione della pressione arteriosa si osserva per tutte 5 le classi di antipertensivi maggiori; la riduzione degli eventi si osserva con tutti (anche se con dubbi).

La scelta del farmaco da utilizzare da parte del clinico **è empirica**, si basa sull'esperienza del clinico. Tuttavia si tiene anche conto di indicazioni aggiuntive che possono direzionare la scelta del farmaco.

#### Indicazioni aggiuntive

- In caso di insufficienza cardiaca non si utilizzano i bloccanti del canale del calcio
- Nel post-infarto si utilizzano soprattutto gli ACE inibitori e i  $\beta$ -bloccanti
- Nel paziente ad alto rischio CV non si utilizzano i bloccanti dei recettori dell'angiotensina
- Nel diabete si utilizzano tutti
- Nel caso di insufficienza renale cronica si utilizzano i farmaci che agiscono sul sistema RAAS per i benefici elencati precedentemente → ACE inibitori e i bloccanti del recettore dell'angiotensina

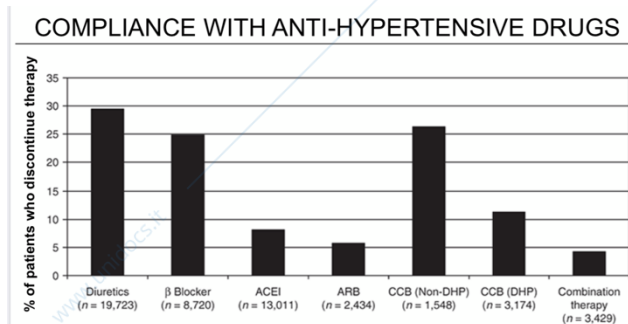
Anche le controindicazioni possono influenzare la scelta del clinico di un farmaco rispetto a un altro → non si utilizzano farmaci con specifiche controindicazioni nei pazienti che la posseggono

La compliance, l'aderenza del paziente alla terapia antipertensiva è un punto molto importante, in quanto la terapia antipertensiva è **cronica**; la compliance del paziente è perciò necessaria per ottenere il risultato desiderato.

I diuretici sono i farmaci con la compliance minore; questo perché causando diuresi spesso non sono ben accettati dai pazienti.

I farmaci del RAAS sono quelli con la miglior compliance.

Spesso la terapia antipertensiva è di combinazione di uno, due, tre farmaci; la compliance della terapia combinata negli anni è ridotta



La prevalenza della malattia si mantiene stabile negli anni, circa 30%.

La consapevolezza della malattia va migliorando con il tempo, ma circa il 20% degli affetti non è consapevole della malattia; questo anche perché l'ipertensione è **asintomatica**.

Oggi circa il 70% dei pazienti è trattato; di questi circa il 70% la pressione è controllata → mantenuta nei livelli di normalità.

### ANTI-HYPERTENSIVE DRUG USE in US

