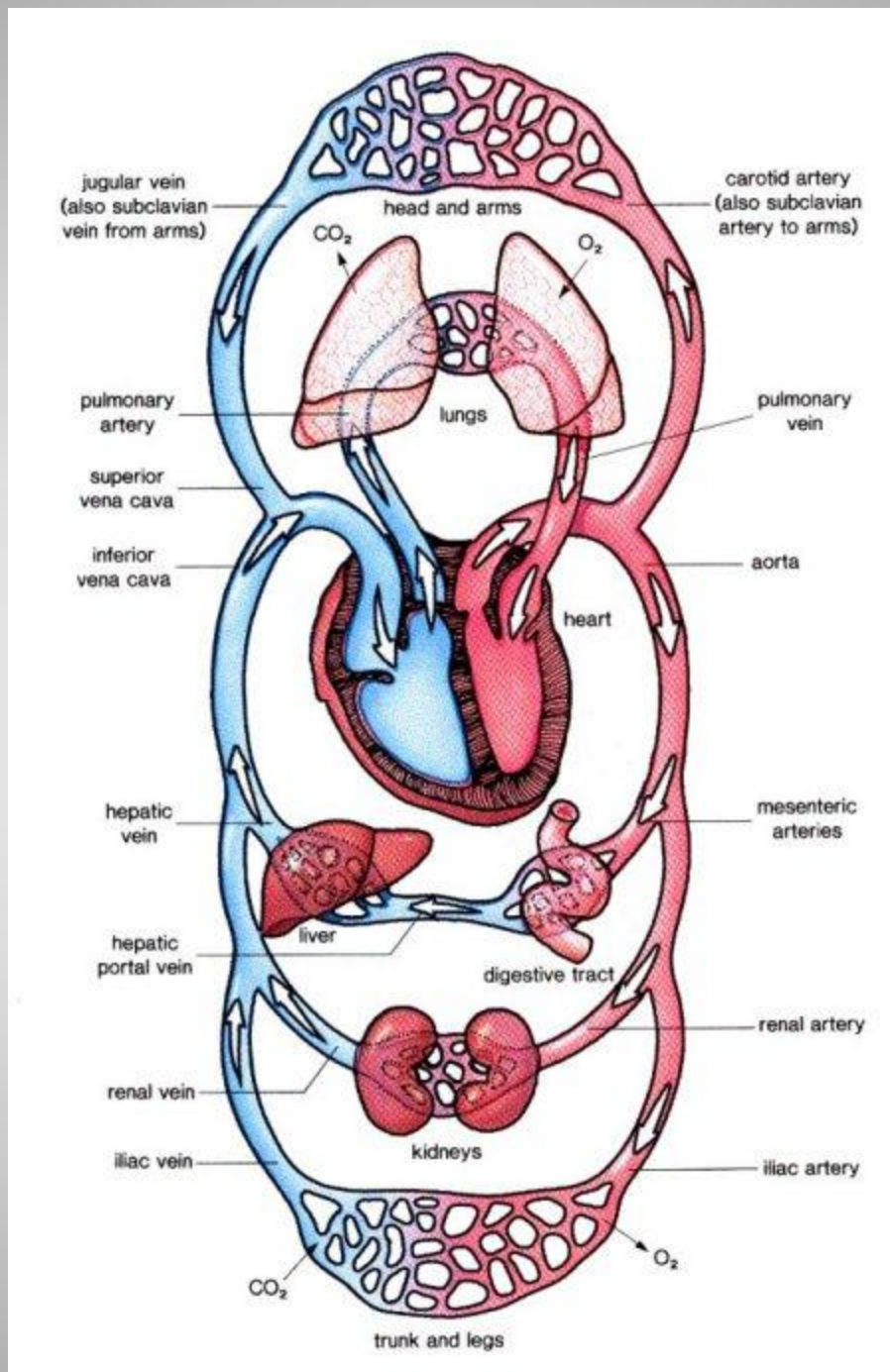
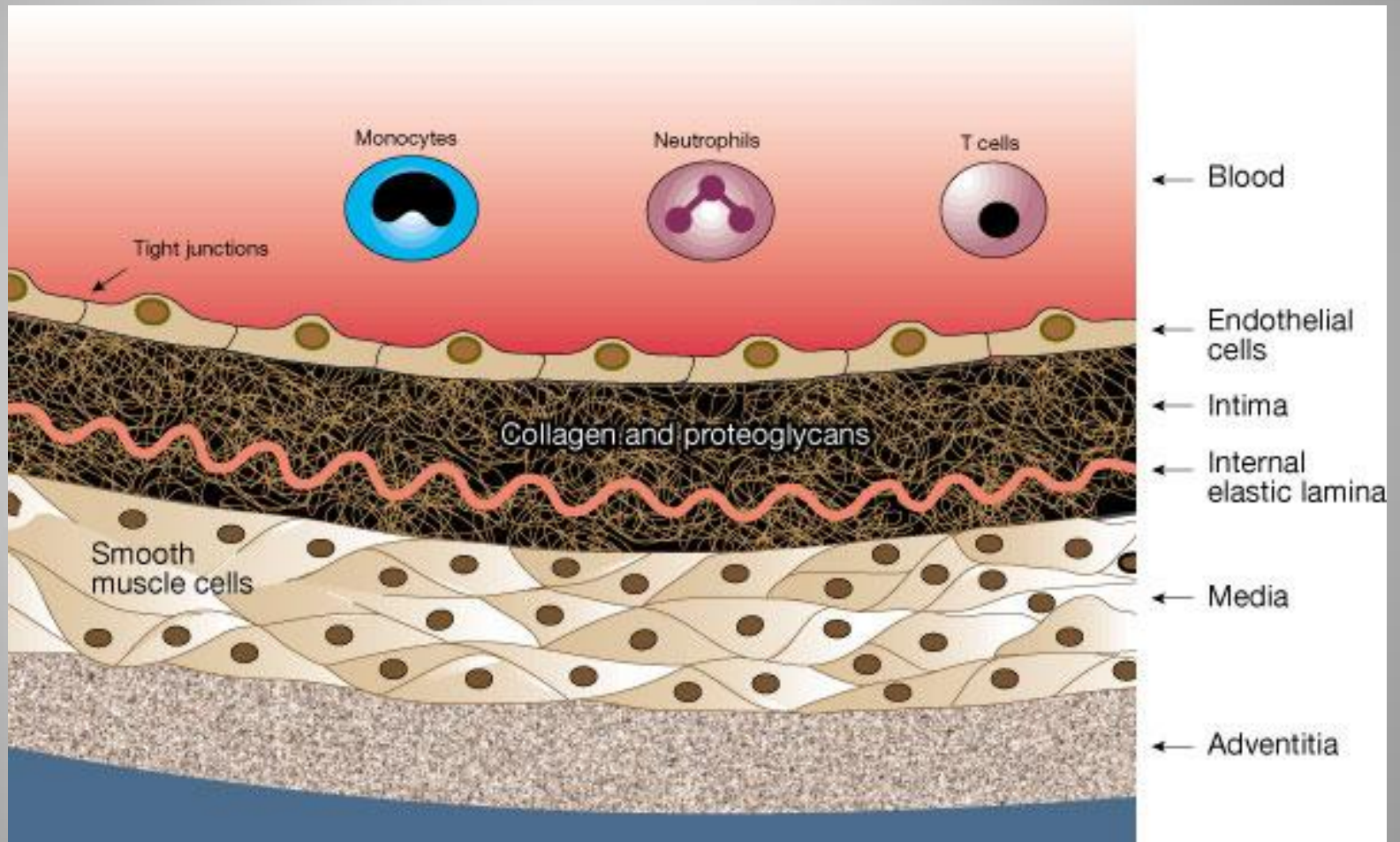


C A R D I O

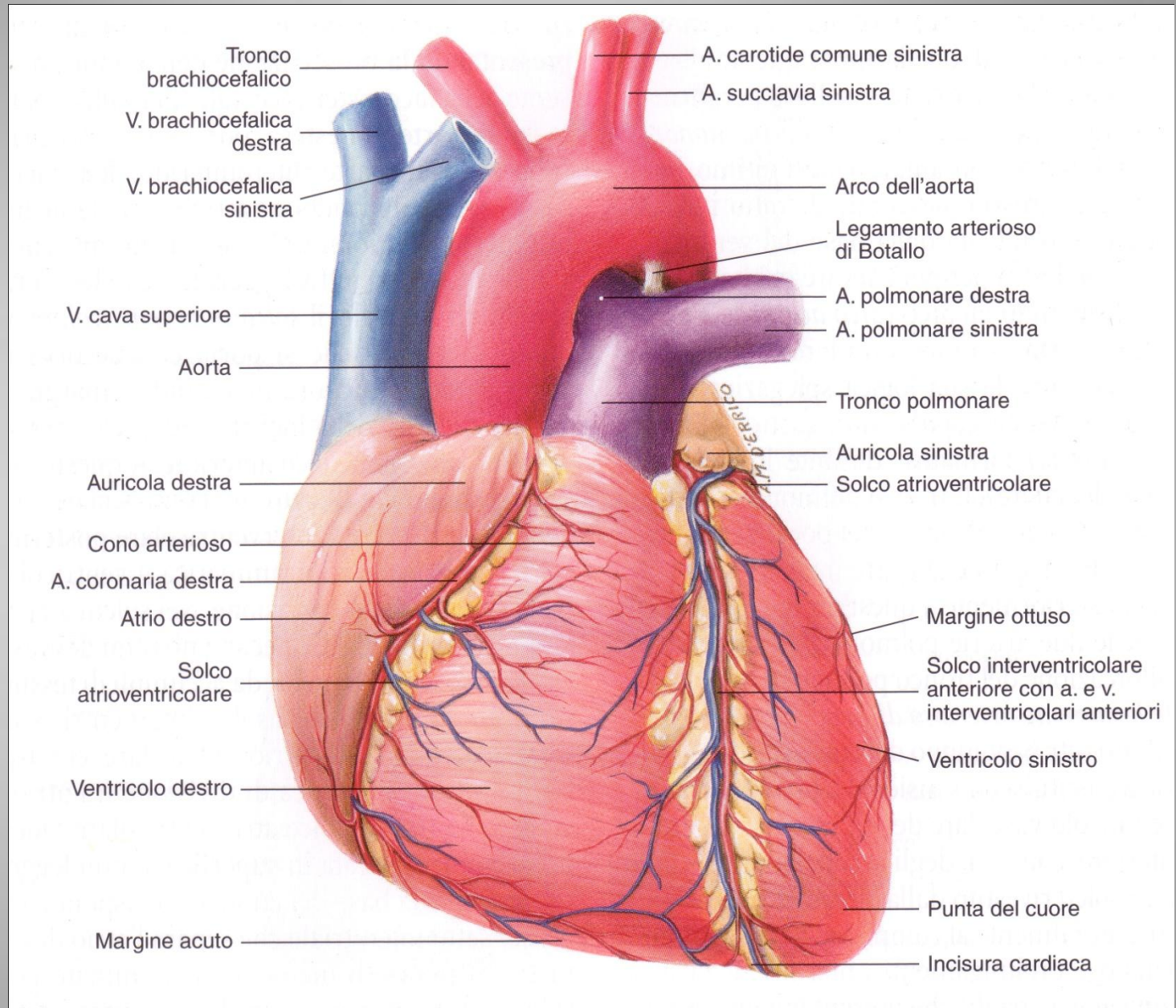


C I R C O L A T O R I O

- Arterie
- Capillari
- Vene

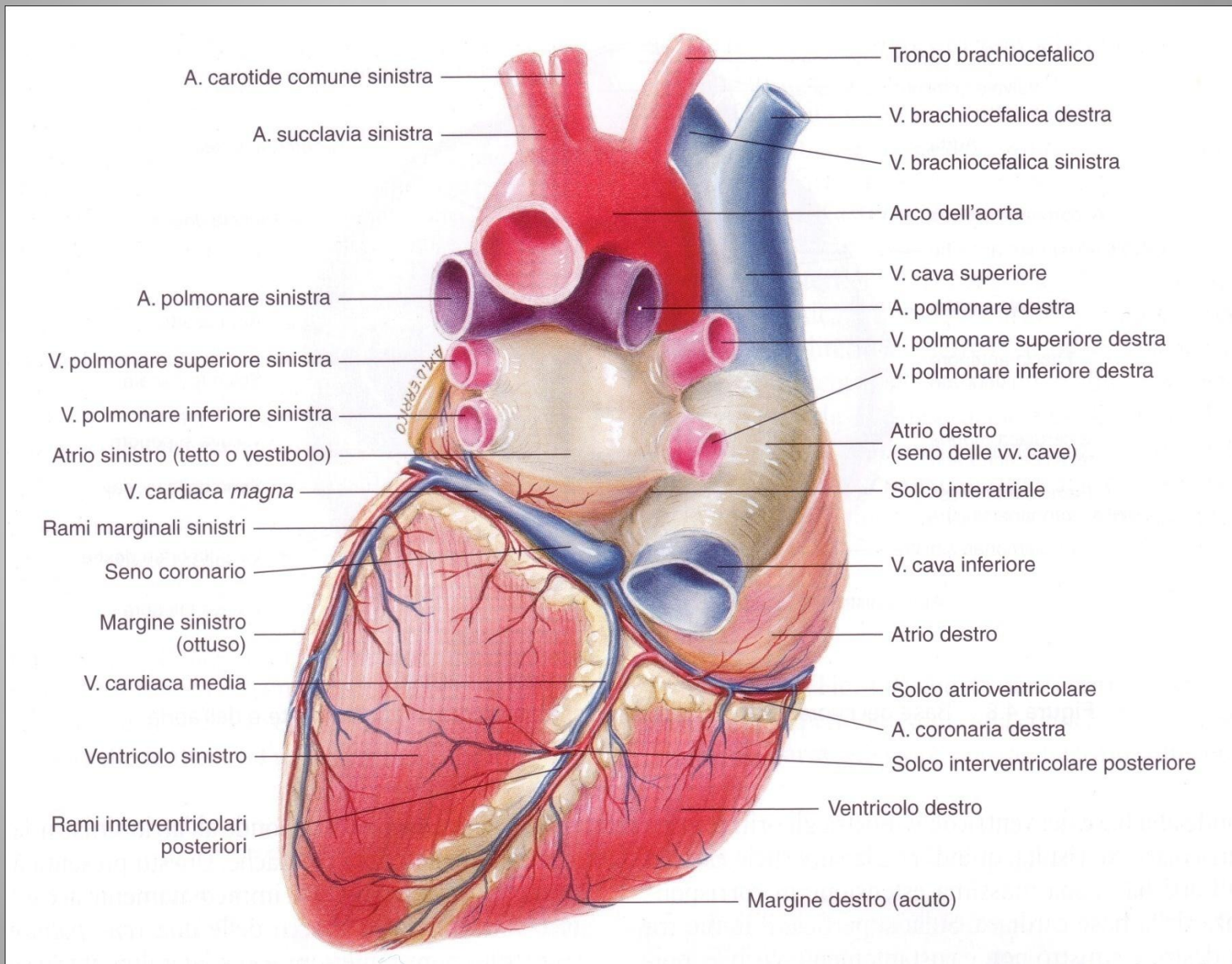


• Cuore



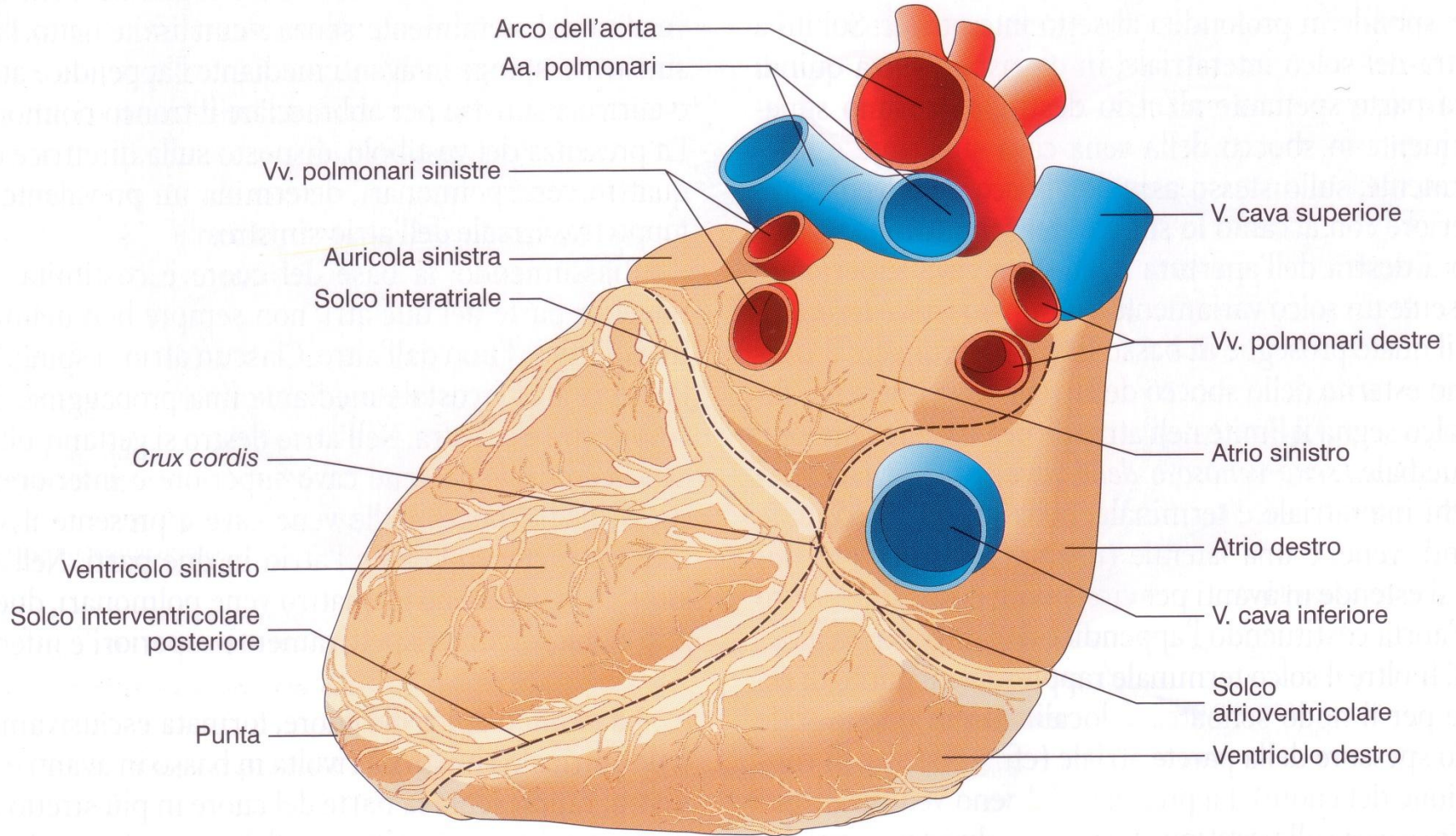
Faccia sternocostale

• Cuore



Faccia diaframmatica

• Cuore



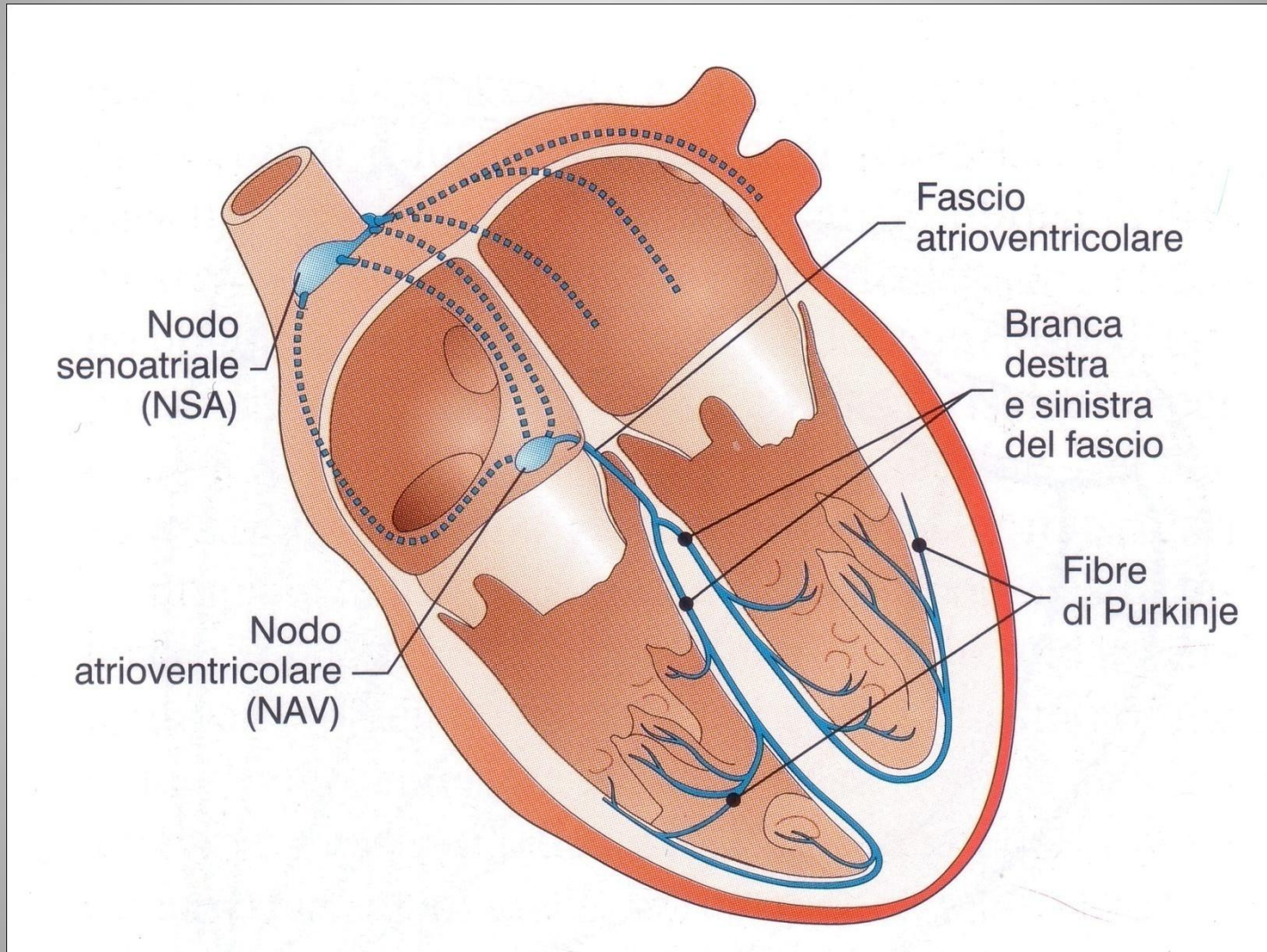
Faccia diaframmatica

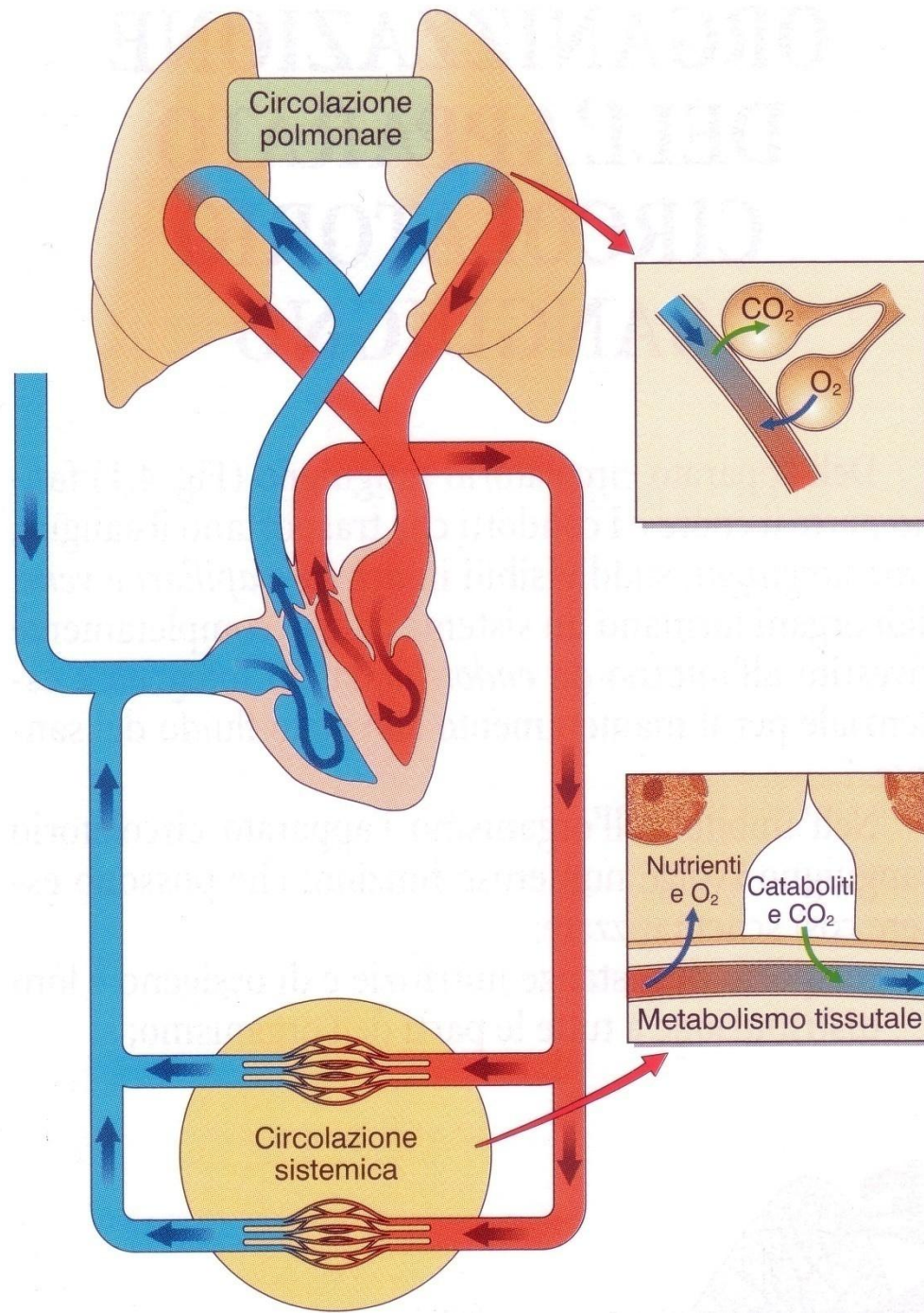
- **Proprietà del miocardio:**

- automatismo (effetto cronotropo)
- eccitabilità (batmotropo)
- conduttività (dromotropo)
- contrattilità (inotropo)

miocardio specifico e miocardio di lavoro

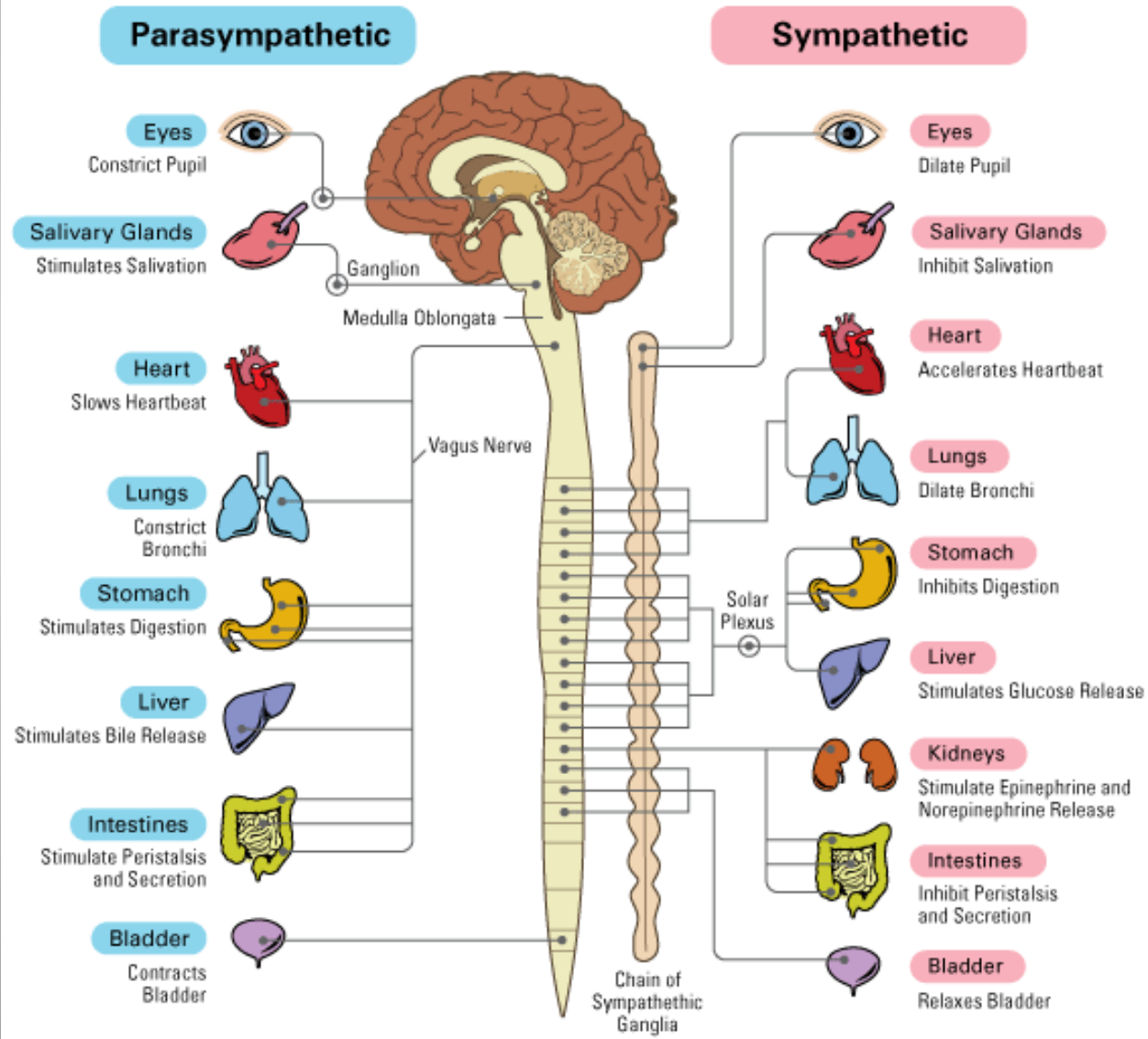
SISTEMA DI CONDUZIONE CARDIACO



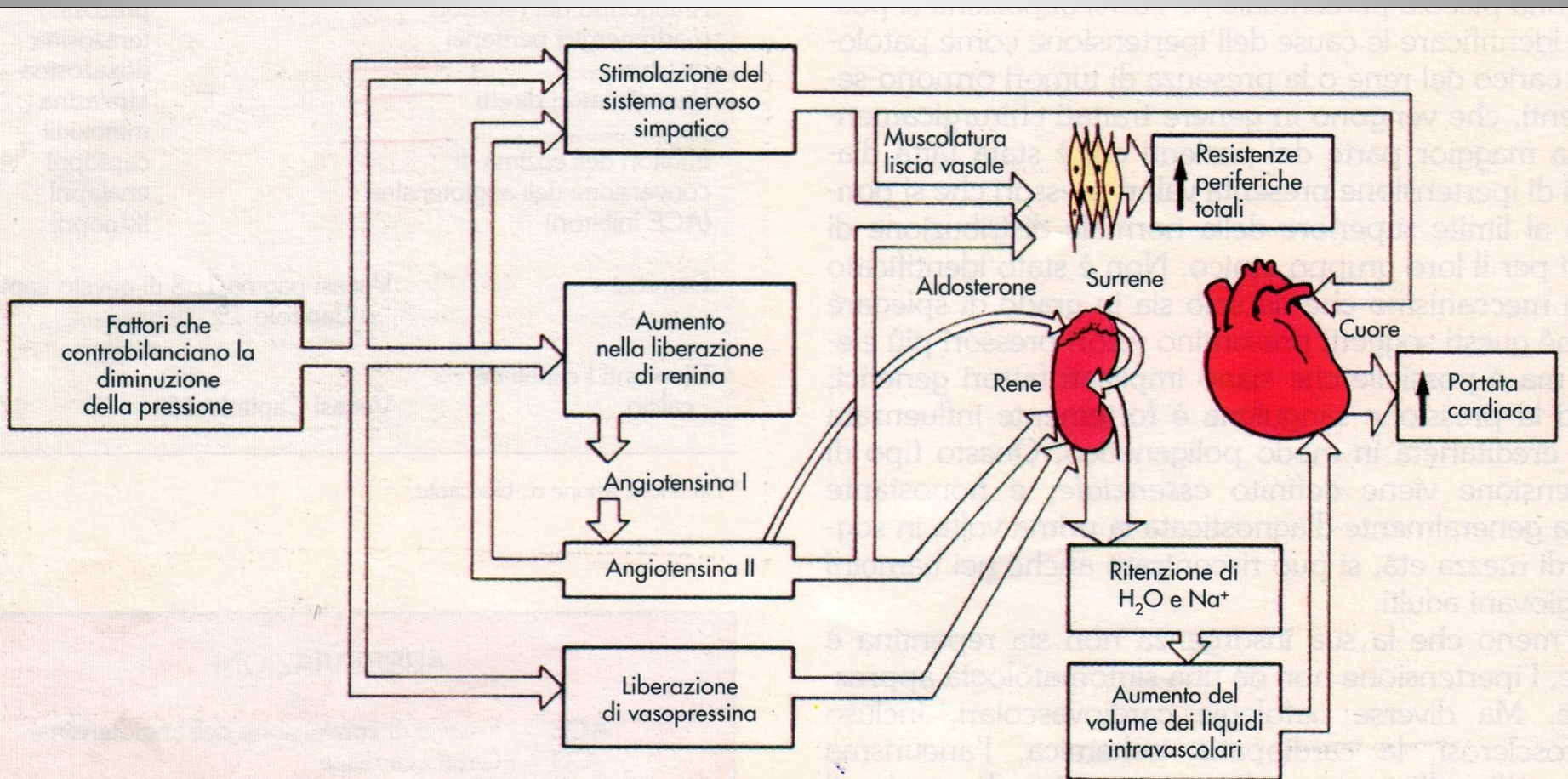


SISTEMA NERVO SO AUTONOMO

Schema Explaining How Parasympathetic and Sympathetic Nervous Systems Regulate Functioning Organs



RISPOSTA FISIOLÓGICA A UNA RIDUZIONE DI PRESSIONE



L'attività sistema nervoso autonomo è regolato da due tipi di afferenze:

- **Viscerali** provenienti da barocettori vascolari e cardiaci, afferenze da polmone, visceri gastrointestinali e dal muscolo scheletrico e dal proencefalo per coordinare le funzioni cardiovascolari con respirazione digestione, esercizio fisico e regolazione temperatura corporea
- **Sostanze circolanti** come l'angiotensina II possono modulare attività SNA agendo su neuroni di aree cerebrali circumventricolari

VASOPRESSINA

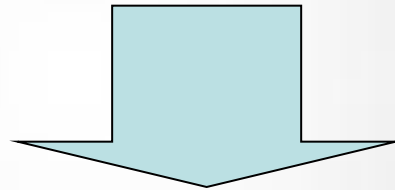
- Ormone antidiuretico, peptidico sintetizzato nei nuclei supraottico e paraventricolare dell'ipotalamo, da qui all'ipofisi
- Secreta quando aumenta l'iperosmolarità plasmatica, ipovolemia, ipotensione, anche con nausea vomito ipoglicemia
- Vasocostrittore
- Effetto antidiuretico perché aumenta permeabilità all'acqua dei tubuli e del dotto collettore

VASOPRESSINA

- Neurotrasmettitore, regola la secrezione di ormone adrenocorticotropo ACTH, il sistema cardiovascolare, la temperatura etc,
- Stimola il rilascio dei fattori di coagulazione dall'endotelio vascolare e aumenta l'aggregazione piastrinica

VASOPRESSINA

- Attività renale: recettori V1 e V2
- V2: azione antidiuretica
- V1: stimolano prostaglandine



Effetto compensatorio, diuretico

Infatti: i FANS stimolano l'azione antidiuretica della vasopressina

SISTEMA RENINA- ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE

- La riduzione della pressione induce la secrezione di **renina** da parte del rene
- La renina agisce sull'**angiotensinogeno** catalizzando la formazione di **angiotensina I**, che viene scissa dall'**ACE**, che dà l'**angiotensina II** (recettori AT1 e 2, queste funzioni dipendono da 1 che attiva Gq)
- Regola la pressione aumentando le resistenze periferiche; inibisce la secrezione di Na e acqua

ANGIOTENSINA II

- **Altera la funzionalità renale** perchè:

Stimola lo scambio Na/H nel tubulo prossimale determinando maggior riassorbimento di NaCl e bicarbonato

Rilascio di aldosterone dalla corticale del surrene, quindi maggiore escrezione di K

Alterazioni dell'emodinamica renale, riduce flusso ematico e attenua attività escretoria

ANGIOTENSINA II

- **Aumenta le resistenza periferiche** perchè:

Provoca vasocostrizione

Aumenta l'attività del sistema nervoso
simpatico

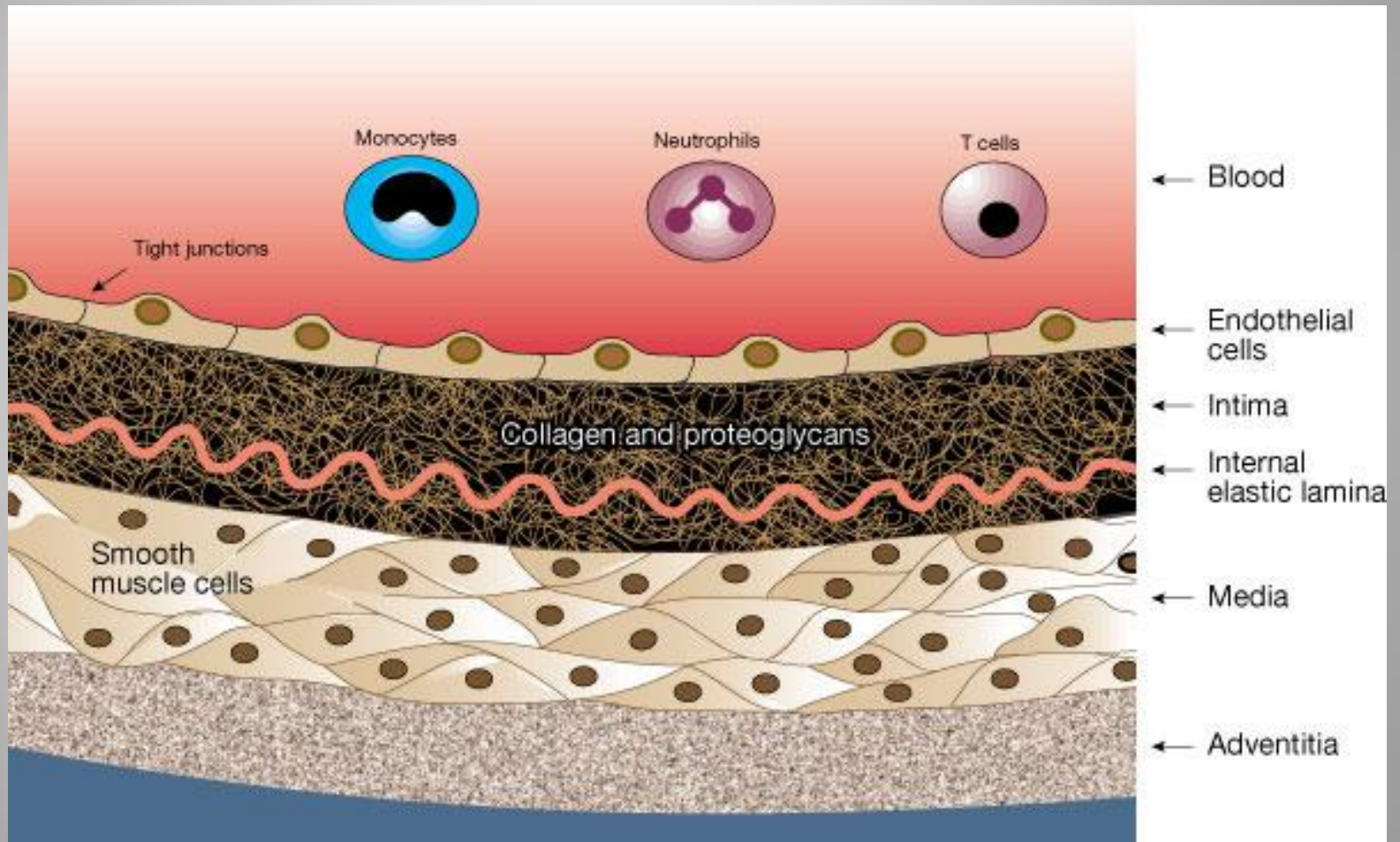
ORMONE NATRIURETICO ATRIALE

- Livelli ematici aumentano quando il liquido extracellulare si espande, quando aumenta la pressione sanguigna, o l'assunzione di sodio con la dieta
- Aumenta il flusso ematico renale e la velocità di filtrazione, l'eliminazione di sodio, causa vasodilatazione

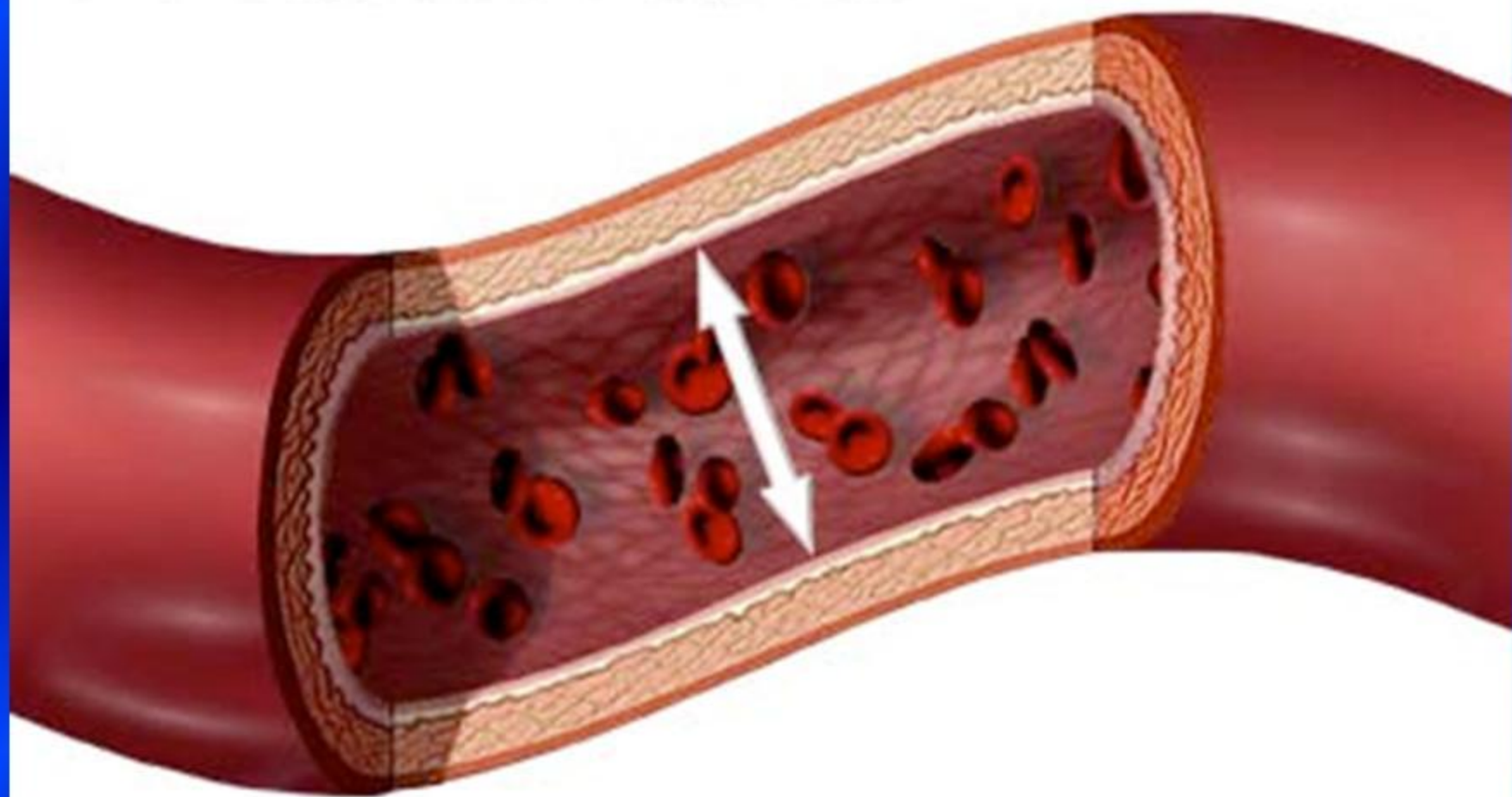
I
P
E
R
T
E
N
S
I
O
N
E



- Arterie
- Capillari
- Vene



Blood pressure is the measurement of force applied to artery walls



PRESSIONE ARTERIOSA

“gittata cardiaca” **x** *“resistenze periferiche”*

Gittata



frequenza e efficienza di
contrazione

Resistenze



viscosità del sangue,
lunghezza dei vasi, diametro

IPERTENSIONE ARTERIOSA

sistolica ≥ 140 mmHg diastolica ≥ 90 mmHg negli adulti.

Secondo OMS:

grado 1: sistolica 140 – 159 mmHg
diastolica 90 - 99 mmHg,

grado 2: sistolica 160 – 179 mmHg
diastolica 100 - 109 mmHg,

grado 3: sistolica ≥ 180 mmHg
diastolica ≥ 110 mmHg,

Riduzione pressione arteriosa



Diminuzione eventi cardiovascolari fatali e non fatali

Si decide l'inizio di una terapia farmacologica antiipertensiva valutando:

- il valore di pressione sistolica e diastolica
- il rischio cardiovascolare globale.

Quando i valori di pressione sistolica e diastolica sono compresi rispettivamente tra 130-139 e 85-89 mmHg, la decisione di iniziare un trattamento farmacologico si basa principalmente sul rischio cardiovascolare globale.

Valori pressori e trattamento

Le British Hypertension Society Guidelines (*Journal of Human Hypertension* 2004;18, 139-185) raccomandano di mantenere la pressione sistolica <140 mmHg e la pressione diastolica <90 mmHg. Nei pazienti con **malattia cardiovascolare, diabete o insufficienza renale cronica** i valori raccomandati sono <130 mmHg per la pressione sistolica e <80 mmHg per la diastolica. In particolare, in caso di misurazioni effettuate in ospedale:

l'ipertensione (maligna) accelerata (con papilledema o emorragia ed essudati del *fundus* o complicanze cardiovascolari acute) richiede un trattamento immediato; se la pressione sistolica iniziale è ≥ 220 mmHg o la diastolica ≥ 120 mmHg, si deve trattare immediatamente; se la pressione sistolica iniziale è compresa tra 180 e 219 mmHg o la diastolica tra 110 e 119 mmHg, confermare tali valori per 1-2 settimane e se persistono iniziare una terapia;

Se la pressione sistolica iniziale è compresa tra 160 e 179 mmHg o la diastolica tra 100 e 109 mmHg e il paziente presenta complicanze cardiovascolari e danni di organi bersaglio o diabete mellito (tipo 1 o 2), confermare tali valori per 3-4 settimane e se persistono iniziare una terapia;

se la pressione sistolica iniziale è compresa tra 160 e 179 mmHg o la diastolica tra 100 e 109 mmHg, ma non ci sono complicanze cardiovascolari, danni di organi bersaglio o diabete mellito, si deve consigliare un cambiamento di stile di vita; all'inizio controllare la pressione ogni settimana e se i valori pressori alti persistono per oltre 4-12 settimane, iniziare una terapia;

se la pressione sistolica iniziale è compresa tra 140 e 159 mmHg o la diastolica tra 90 e 99 mmHg e il paziente ha complicanze cardiovascolari, danno di organi bersaglio o diabete mellito e i valori pressori sono confermati per 4-12 settimane, iniziare una terapia;

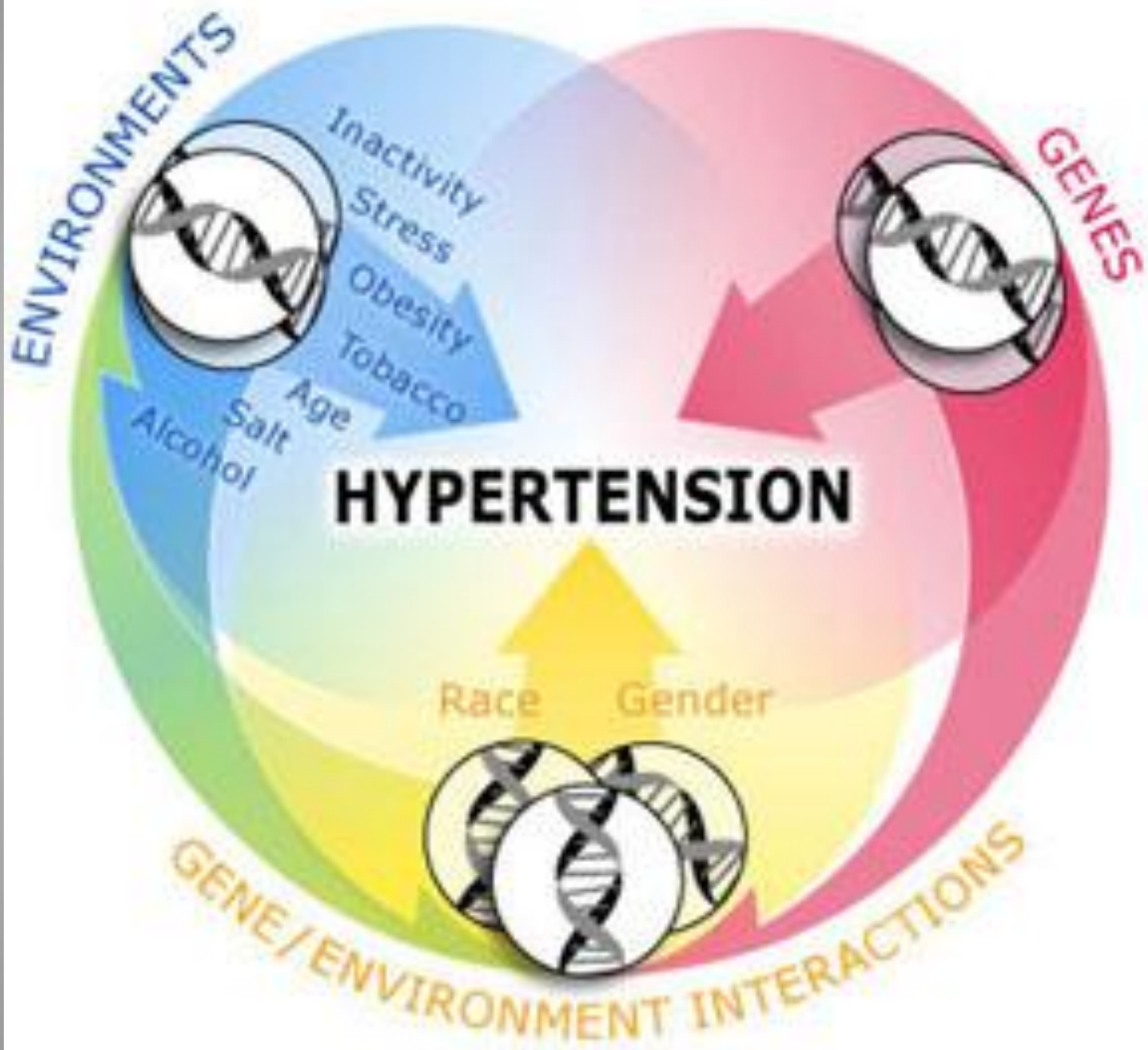
se la pressione sistolica iniziale è compresa tra 140 e 159 mmHg o la diastolica tra 90 e 99 mmHg ma non ci sono complicanze cardiovascolari, danni di organi bersaglio o diabete mellito, si deve consigliare una variazione nello stile di vita e controlli mensili; se persiste una ipertensione lieve iniziare una terapia quando il rischio di malattia cardiovascolare a 10 anni secondo le carte del rischio è $\geq 20\%$.

Soffrono di ipertensione in Italia → 13 milioni di persone.

Negli adulti ha una prevalenza del 28%, percentuale che sale al 50% tra gli anziani.

Ipertensione essenziale

Ipertensione secondaria

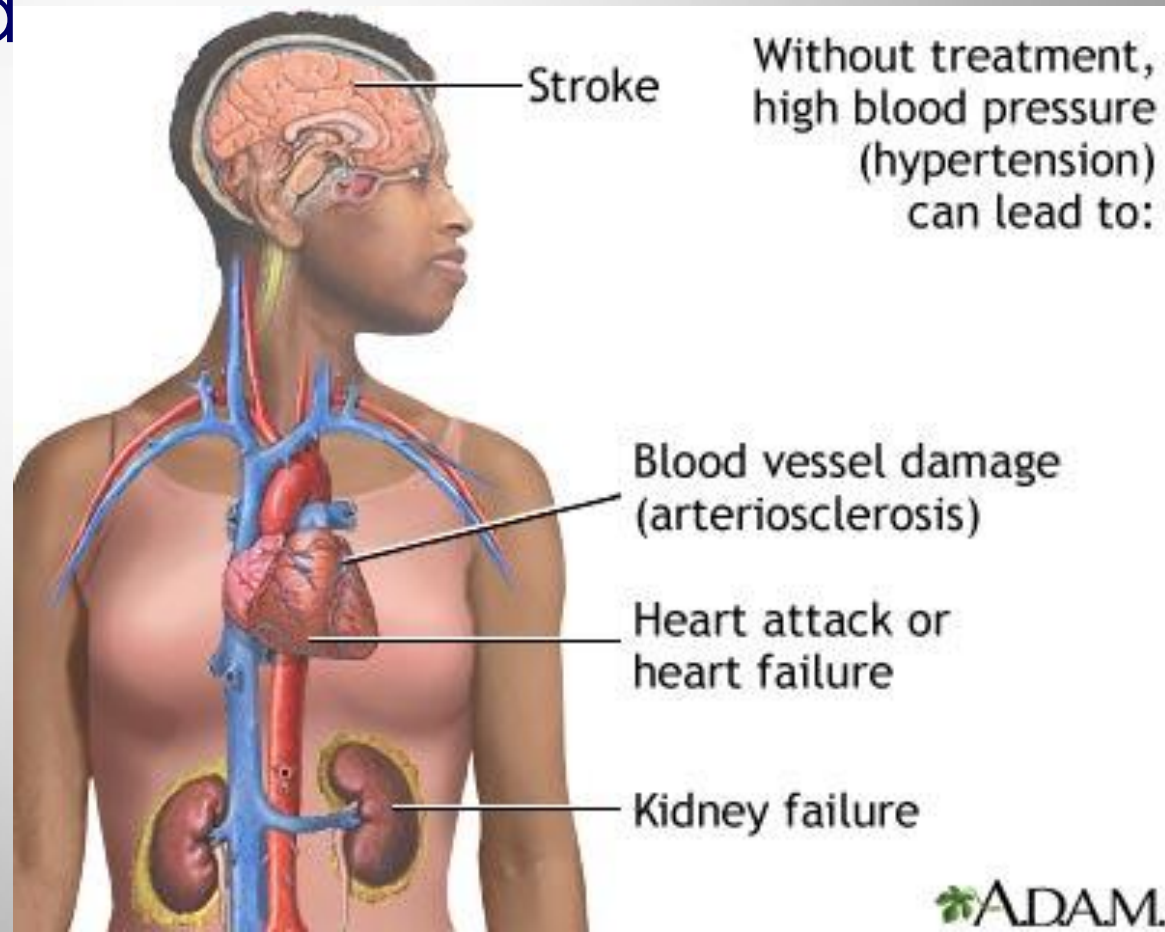


Ipertensione secondaria a:

- Causa renale
- Causa endocrina
- Congenite
- Iatrogene

EFFETTI SISTEMICI DELL'IPERTENSIONE

- Effetti sul cuore
- Effetti sul sistema nervoso centrale
- Effetti sulla retina
- Effetti sui reni
- Effetti sui vasi arteriosi



Pressione arteriosa = gittata cardiaca x resistenze periferiche

Pazienti con ipertensione essenziale recente hanno maggiore output, i cronici maggiori resistenze.

Reappraisal of
European guidelines on
hypertension management: a
European Society of
Hypertension
Task Force
document

Journal of Hypertension 2009

<http://www.eshonline.org/>

DIURETICI

- Azione antipertensiva:
- Aumento escrezione urinaria di acqua e elettroliti, riduzione volume extracellulare e plasmatico → riduzione output cardiaco
- Ma dopo alcuni giorni escrezione torna nella norma ma i livelli pressori rimangono controllati, allora...

DIURETICI

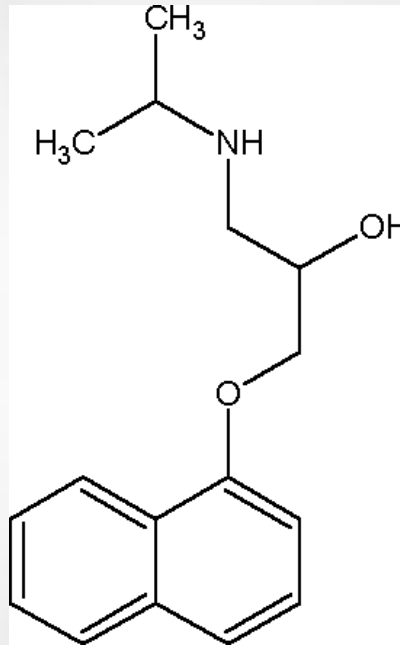
- Ridotta reattività vascolare alla noradrenalina o alle altre sostanze vasoattive
- Diminuzione strutturale alla resistenza vascolare per rimozione di sodio e acqua
- Azione diretta di rilasciamento della muscolatura liscia vasale (ma solo a dosaggi più alti di quelli diuretici)

BLOCCANTI DEI RECETTORI β ADRENERGICI

β 1: heart and kidneys.

β 2: lungs, gastrointestinal tract, liver, uterus, vascular smooth muscle, and skeletal muscle.

β 3: fat cells.

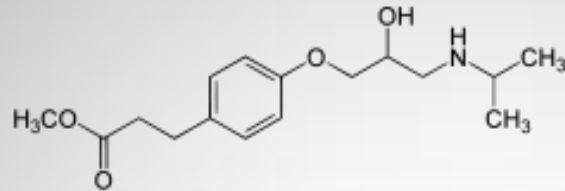


propranololo

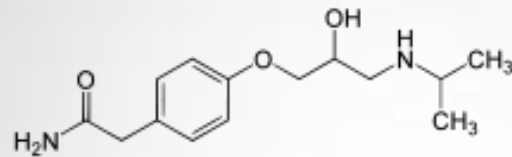
I β BLOCCANTI sono antagonisti competitivi dei recettori β adrenergici
Alcuni di essi sono agonisti parziali dei recettori β adrenergici

BLOCCANTI DEI RECETTORI β ADRENERGICI

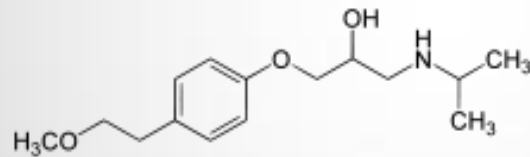
Esmolol



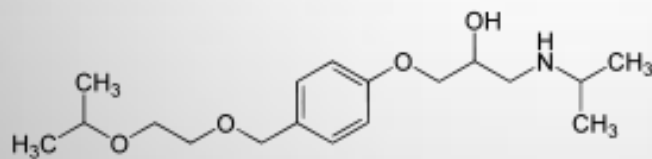
Atenolol



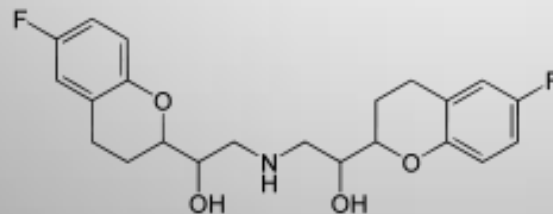
Metoprolol



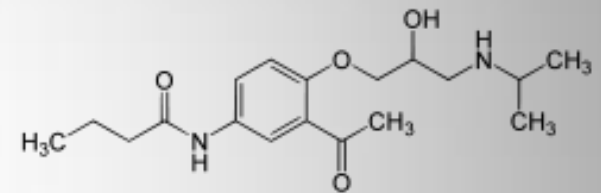
Bisoprolol



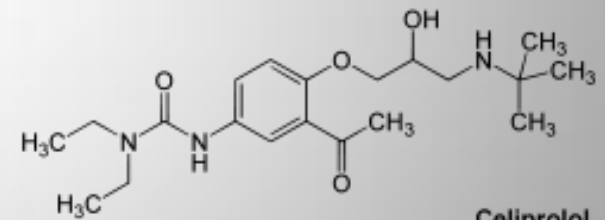
Nebivolol



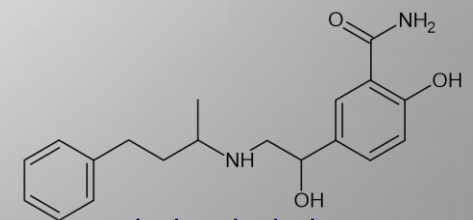
mit intrinsischer sympathische Aktivität (ISA)



Acebutolol



Celiprolol



labetalolo

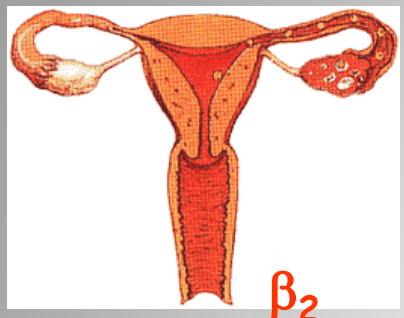
Betablockers are:

“the greatest breakthrough when it comes to pharmaceuticals against heart illness since the discovery of digitalis 200 years ago”

The Nobel Committee, in recognition of the work of Sir James Black (1988)

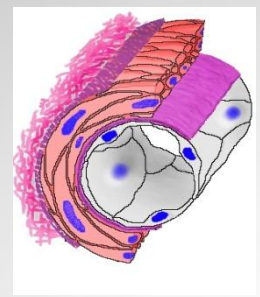
MAPPATURA DEI PRINCIPALI RECETTORI β ADRENERGICI e DELLE RELATIVE FUNZIONI FISILOGICHE

rilasciamento muscolo liscio uterino



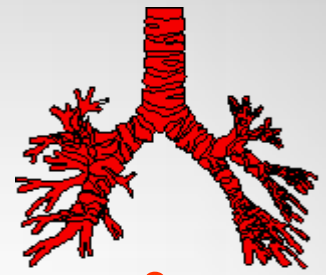
β_2

dilatazione arterie muscolari

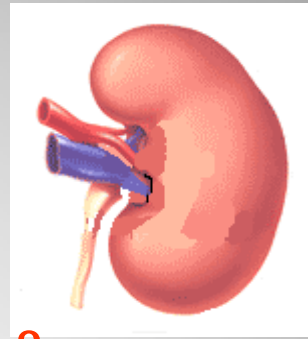


β_2

rilasciamento muscolo liscio bronchiale



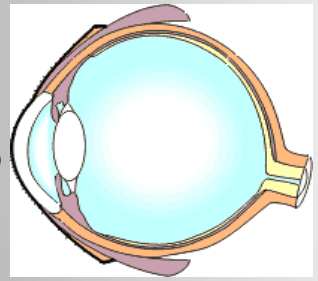
β_2



liberazione di renina

β_1

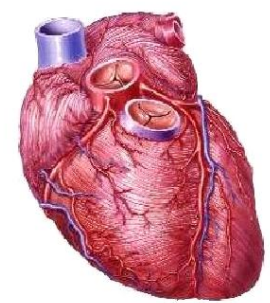
secrezione umor acqueo



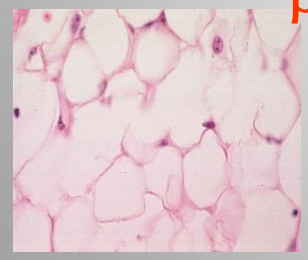
β_1

catecolamine

stimolazione automatismo, contrazione e conduzione A-V



β_1



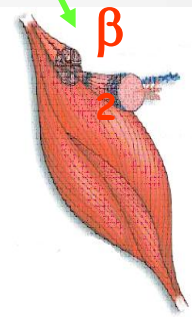
stimolazione lipolisi

β_3



secrezione di insulina

β_2



stimolazione glicogenolisi

β_2

stimolazione neoglicogenesi e glicogenolisi

β_2

GLI EFFETTI DEGLI ANTAGONISTI DEI β RECETTORI ADRENERGICI SONO DOVUTI AL BLOCCO DELLE INFLUENZE ADRENERGICHE SUI VARI ORGANI E SISTEMI

β_1



Frequenza cardiaca diminuita

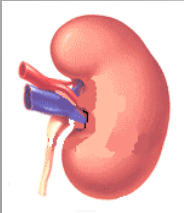
Velocità di conduzione A-V rallentata

Effetto inotropo negativo:

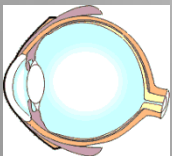
- diminuzione della gittata cardiaca
- aumento del volume residuo post-sistolico

Consumo di ossigeno miocardico diminuito

Pressione arteriosa ridotta



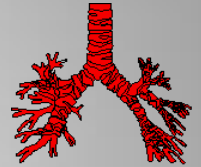
Ridotta liberazione di renina



Ridotta secrezione di umor acqueo

β_2

Aumento resistenze vie aeree
(precipitazione attacchi di asma)



Vasocostrizione arterie muscolari



Diminuzione gluconeogenesi e glicogenolisi



Diminuzione dei tremori indotti dalle catecolamine



LE INDICAZIONI DEI β BLOCCANTI

INDICAZIONI CARDIOVASCOLARI

- ✓ Angina pectoris
- ✓ Prevenzione secondaria dell'infarto
- ✓ Insufficienza cardiaca
- ✓ Ipertensione
- ✓ Aritmie cardiache
- ✓ Cardiomiopatia ipertrofica

INDICAZIONI EXTRACARDIACHE

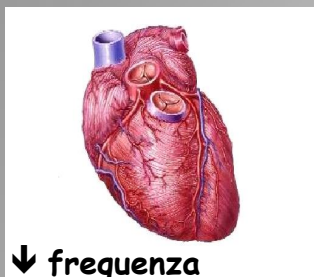
- ✓ Tireotossicosi
- ✓ Manifestazioni somatiche dell'ansia
- ✓ Glaucoma
- ✓ Profilassi dell'emigrania

CLASSIFICAZIONE FARMACODINAMICA DEI β BLOCCANTI

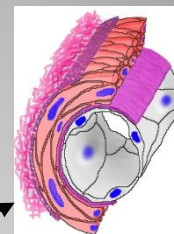
- BETA BLOCCANTI PRIVI DI SELETTIVITA' RECETTORIALE
- BETA BLOCCANTI SELETTIVI PER I RECETTORI β_1 (CARDIOSELETTIVI)
- BETA BLOCCANTI DOTATI DI ATTIVITA' SIMPATICOMIMETICA INTRINSECA (I.S.A.)
- BETA BLOCCANTI con attività VASODILATANTE PERIFERICA

Beta-bloccanti non selettivi

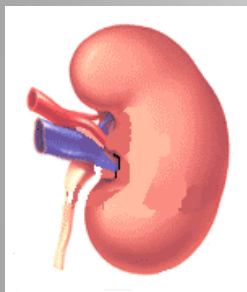
Propranololo
Nadololo
Timololo



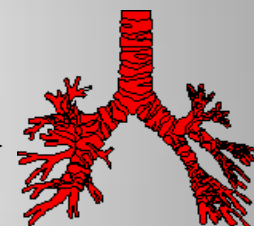
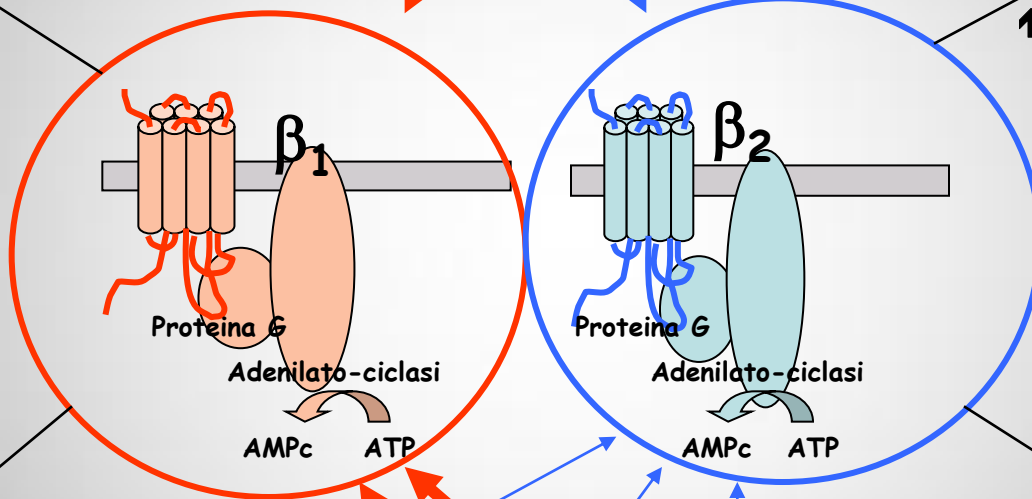
↓ frequenza
↓ contrattilità
↓ conduzione A-V



vasocostrizione arterie muscolari
↑ resistenze periferiche



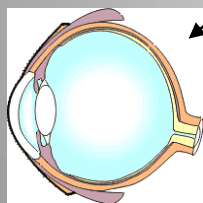
↓ liberazione di renina



broncocostrizione



inibizione della glicogenolisi
↓ compenso all'ipoglicemia



↓ secrezione di umor acqueo

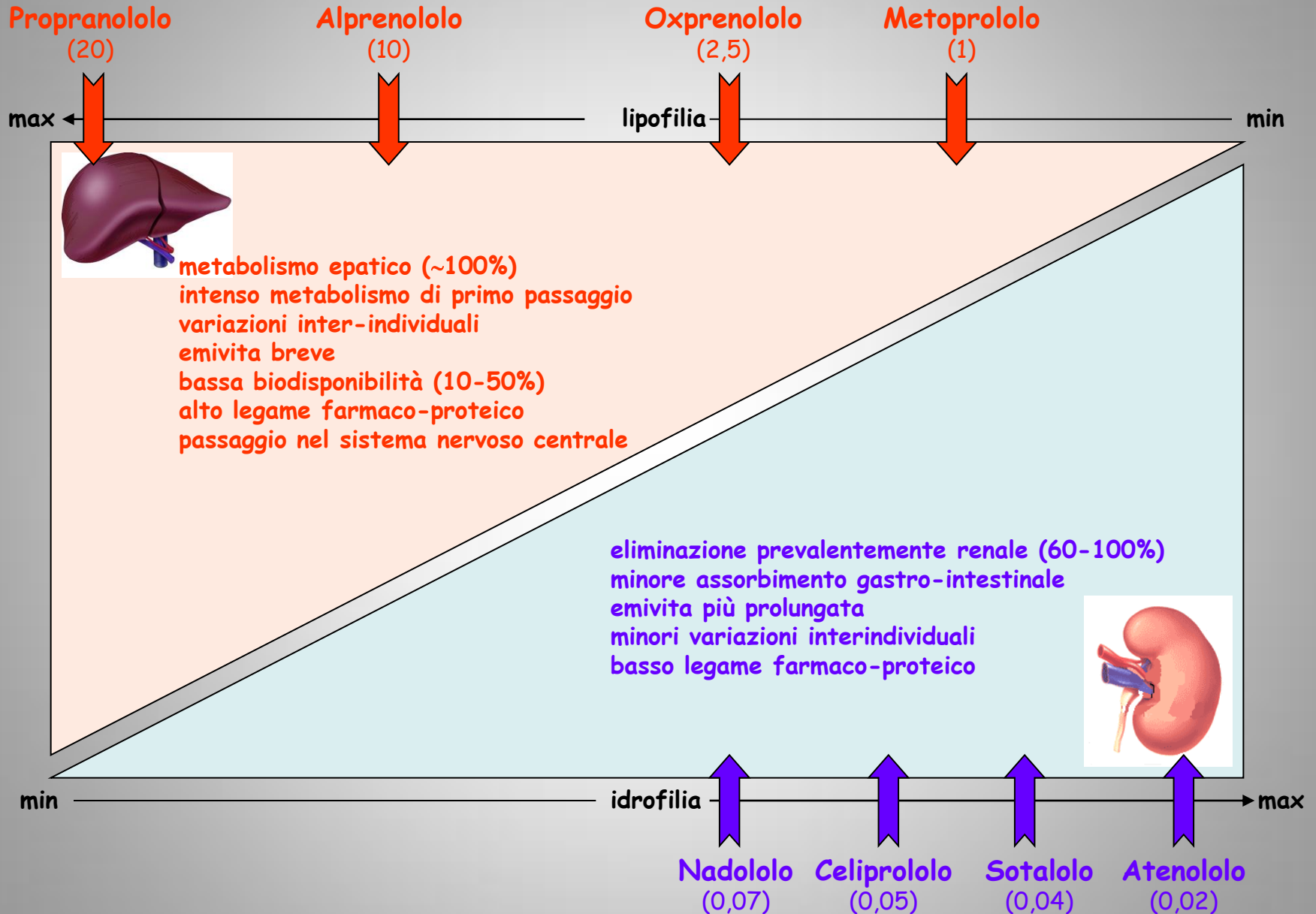
Bisoprololo

Atenololo

Metoprololo

Beta-bloccanti β_1 selettivi

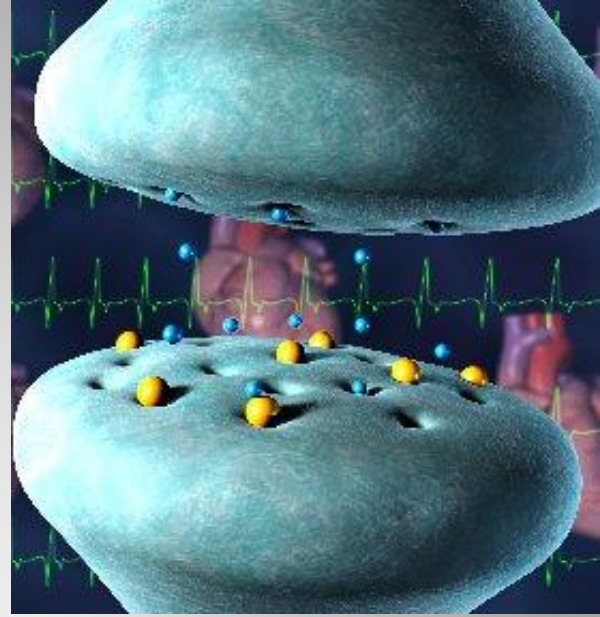
CLASSIFICAZIONE FARMACOCINETICA DEI BETA BLOCCANTI



β -BLOCCANTI

Meccanismi antipertensivi:

- Inibizione della liberazione di renina
- Riduzione dell' output cardiaco e delle resistenze
- Riduzione liberazione di noradrenalina bloccando recettori presinaptici
- Inibizione del tono simpatico a livello centrale

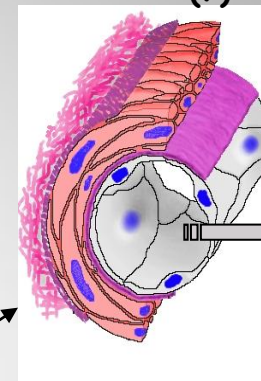
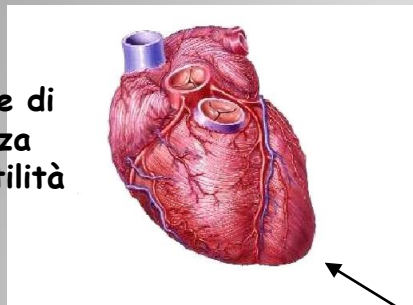


IPOSTESI SUL MECCANISMO D'AZIONE ANTI-IPERTENSIVO DEI BETA-BLOCCANTI

azione sui centri di regolazione
della funzione cardiovascolare
(solo molecole liposolubili)

liberazione di sostanze
vasoattive
(?)

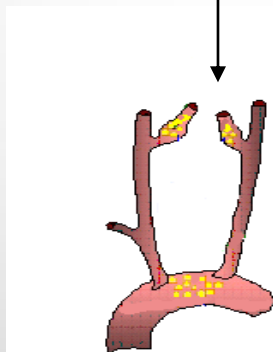
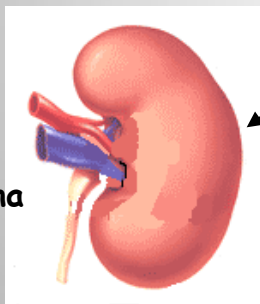
diminuzione di
frequenza
e contrattilità
(β_1)



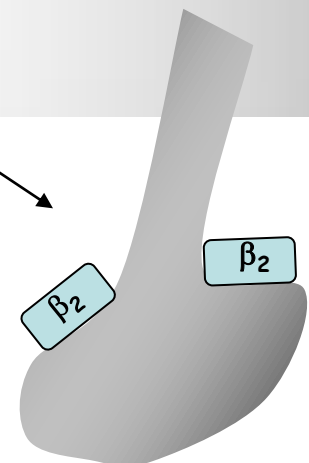
prostaciclina

Beta-bloccanti

inibizione della
secrezione di renina
(β_1)

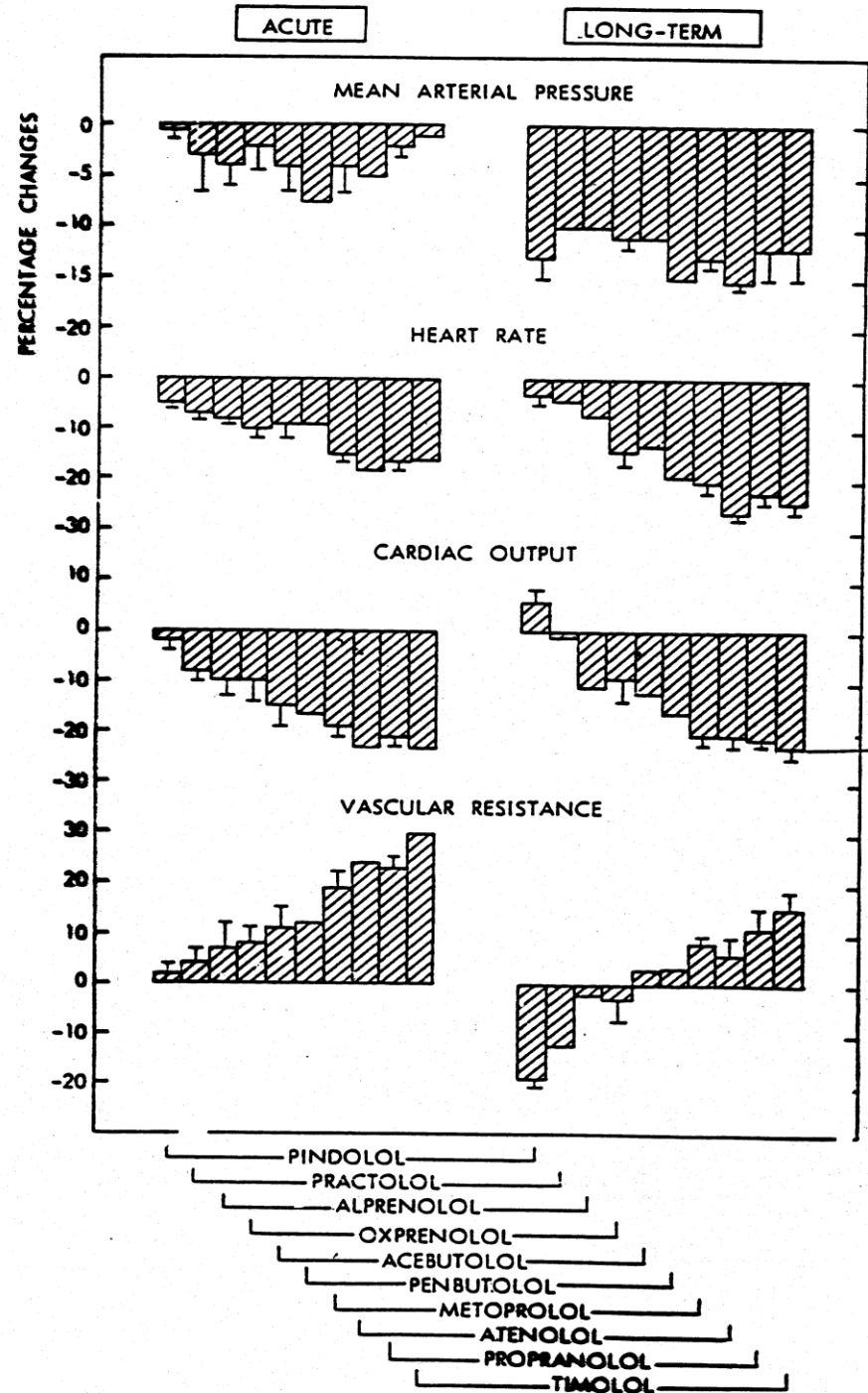


riaggiustamento della sensibilità
dei barorecettori
(?)

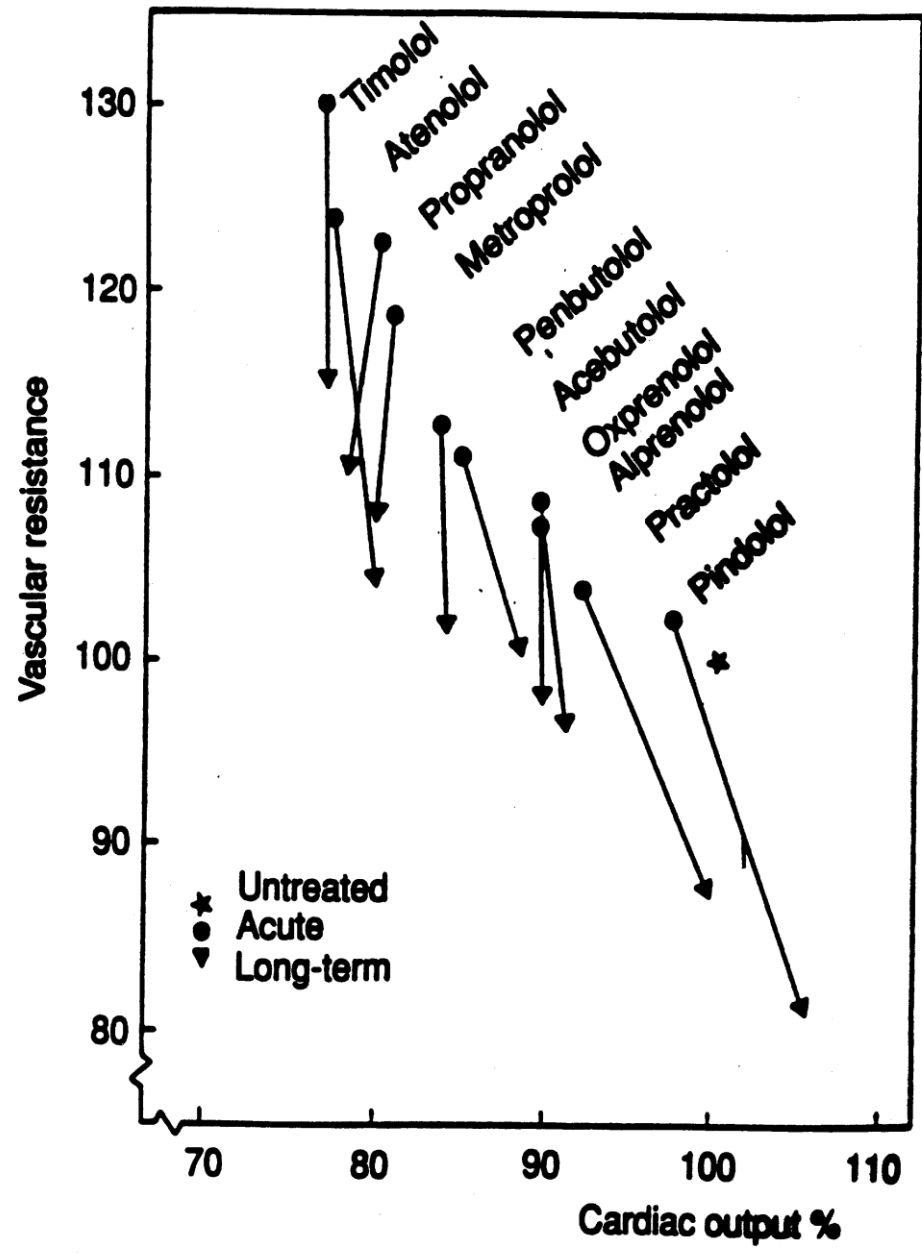


blocco di recettori presinaptici
(β_2)
facilitanti la liberazione
di noradrenalina

BETA BLOCCANTI NELL'IPERTENSIONE



**BETA BLOCCANTI
NELL'IPERTENSIONE**



PROPRIETÀ DEI PRINCIPALI β -BLOCCANTI DI NUOVA GENERAZIONE

<i>Proprietà</i>	<i>Molecole</i>	<i>Commenti</i>
maggior β_1 -selettività	betaxololo bisoprololo ⁽²⁾ CGP 20712A	altamente lipofilo; uso principale nel glaucoma maggior potenza e selettività rispetto all'atenololo selettività $\beta_1/\beta_2 = 10.000/1$; non disponibile per l'uso umano per via orale
selettività per i recettori β_2	ICI 118551	selettività $\beta_2/\beta_1 = 300/1$; cancerogeno nel ratto; non disponibile per l'uso umano
proprietà vasodilatatrici periferiche	carvedilolo celiprololo ⁽²⁾	non selettivo e dotato di ISA; proprietà α -bloccanti β_1 -selettivo con ISA dotato di β_2 -agonismo oltre che di proprietà vasodilatanti non adrenergiche

Da FITZGERALD, 1991; mod.

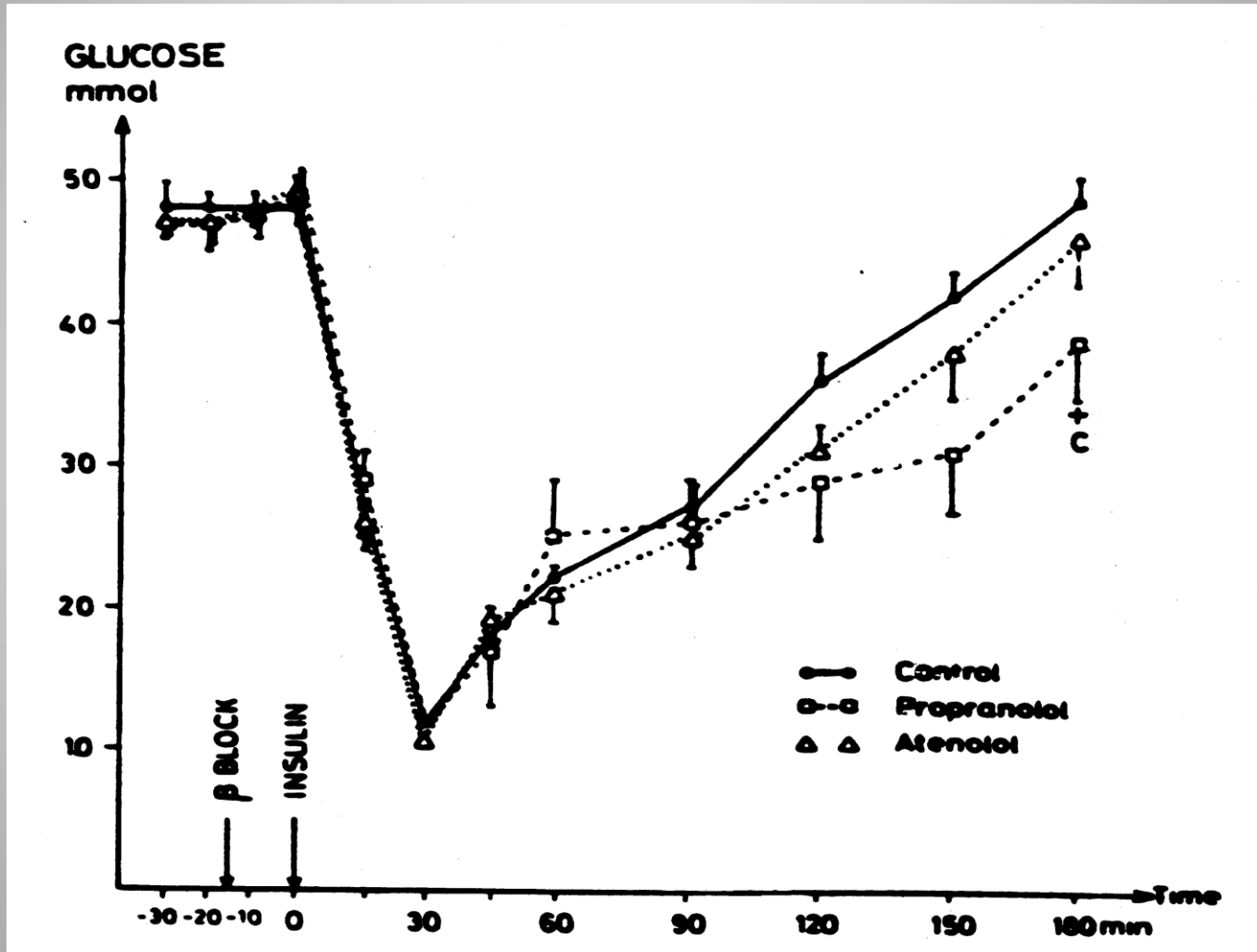
Principali β -bloccanti dotati di proprietà vasodilatante periferica.

Farmaco	dose orale media (mg/die)	Proprietà recettoriali	Meccanismo dell'effetto vasodilatante
Labetalolo	200-800	β-antagonista non selettivo	effetto α_1-bloccante
Carvedilolo	12,5-50	β-antagonista non selettivo	effetto α_1-bloccante
Celiprololo	200-400	antagonista β_1-selettivo	effetto β_2-agonista + effetto α-bloccante
Nebivololo	5-30	antagonista β_1-selettivo	vasodilatazione endotelio-dipendente

BETA BLOCCANTI: EFFETTI COLLATERALI

- Nausea
- Anoressia
- Stanchezza
- Vertigine
- Bradicardia
- Broncocostrizione
- Alterata omeostasi del glucosio
- Brusca sospensione può indurre angina

INFLUENZA DEI BETA-BLOCCANTI SUL RECUPERO DALL'IPOGLICEMIA



2007 ESH/ESC Hypertension Guidelines First Choice Drug Treatment

- Diuretics*
- Beta-blockers*
- ACE-inhibitors
- Calcium antagonists
- Angiotensin receptor antagonists

* not to be initially preferred in patients at high risk of developing diabetes

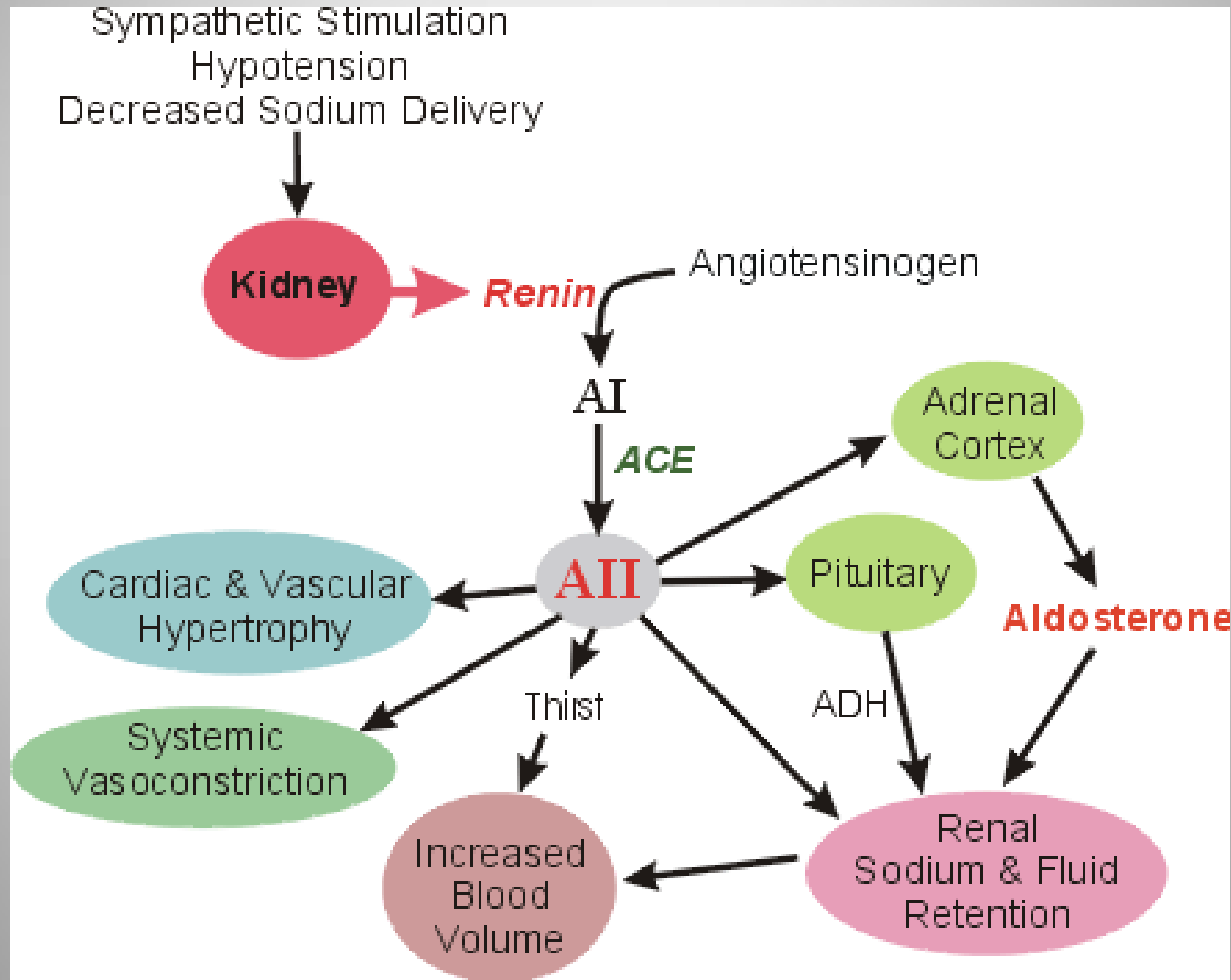
SISTEMA

RENINA- ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE

- La riduzione della pressione induce la secrezione di renina da parte del rene
- La renina agisce sull'angiotensinogeno catalizzando la formazione di angiotensina I, che viene scissa dall'ACE, che dà l'angiotensina II
- Regola la pressione aumentando le resistenze periferiche; inibisce la secrezione di Na^+ e acqua

SISTEMA

RENINA- ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE



SISTEMA

RENINA- ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE

- Dopo somministrazione ev di angiotensina II la pressione aumenta in pochi secondi e torna alla norma dopo pochi minuti: **risposta pressoria rapida** dovuta all'aumento delle resistenze periferiche
- **Risposta pressoria lenta** in seguito a infusione continua, dopo alcuni giorni effetto massimo di riduzione, probabilmente dovuta a una escrezione renale ridotta
- Ipertrofia delle cellule muscolari vasali e cardiache

ANGIOTENSINA II

- **Altera la funzionalità renale** perchè:

Stimola lo scambio Na/H nel tubulo prossimale determinando maggior riassorbimento di NaCl e bicarbonato

Stimola il rilascio di aldosterone dalla corticale della surrene, quindi > escrezione di K⁺

Induce alterazioni dell'emodinamica renale, riduce flusso ematico e attenua attività escretoria

ANGIOTENSINA II

- **Aumenta le resistenze periferiche** per:

Vasocostrizione diretta delle arteriole precapillari

Stimola rilascio di noradrenalina da terminazioni simpatiche

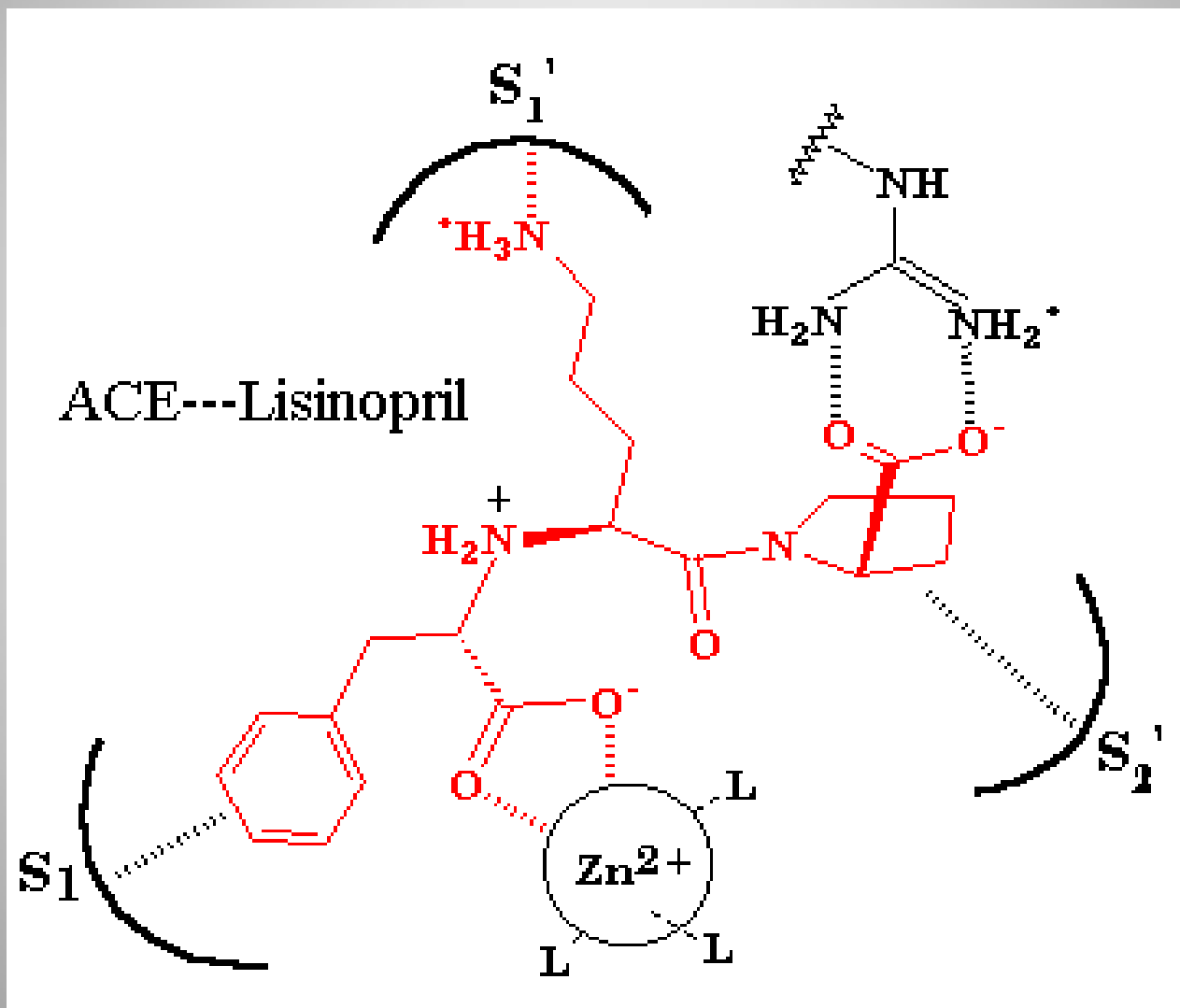
Effetto simpatico centrale

Rilascio di catecolamine dalla midollare del surrene

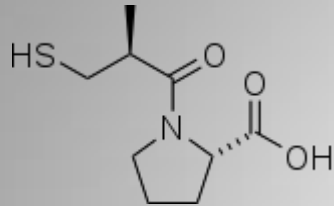
ANGIOTENSINA II

- **Sulle strutture cardiovascolari** stimola la migrazione la proliferazione e l'ipertrofia delle cellule muscolari lisce
- Provoca ipertrofia dei miociti cardiaci

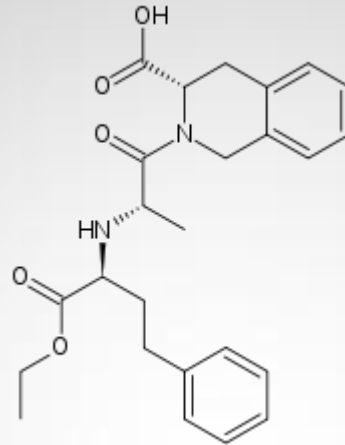
ACE - INIBITORI



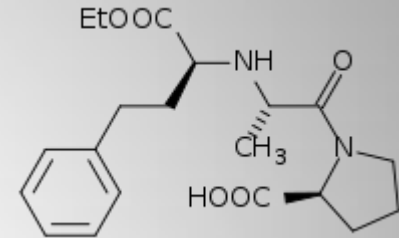
ACE - INIBITORI



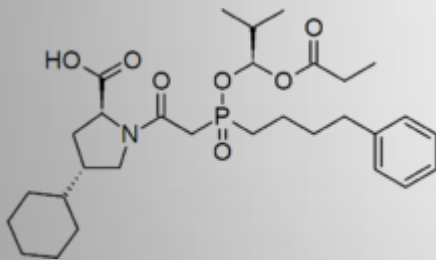
captopril



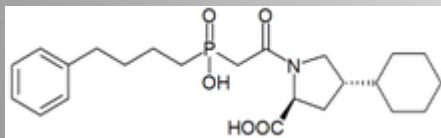
quinapril



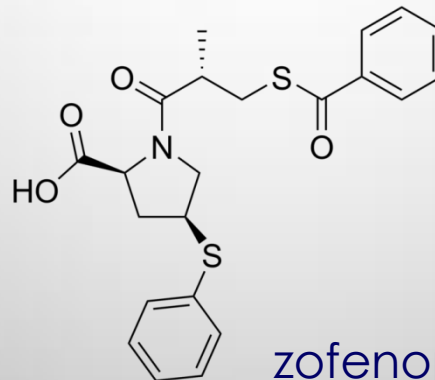
enalapril



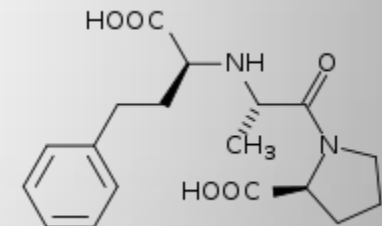
fosinopril



fosinoprilat



zofenopril



enalaprilat

ACE - INIBITORI

- blocco reversibile dell'enzima

Nei pazienti con normali livelli plasmatici di angiotensina:

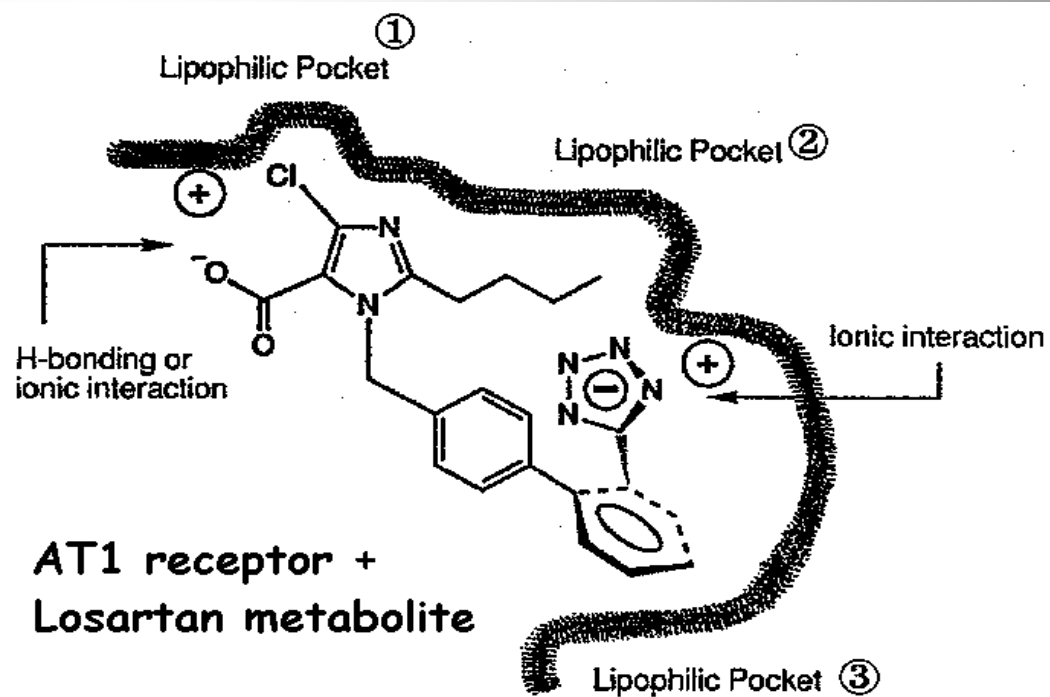
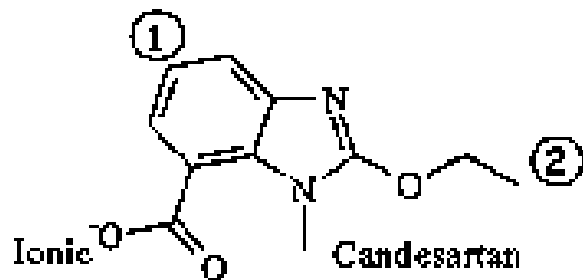
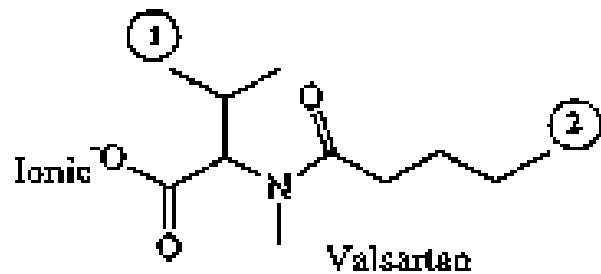
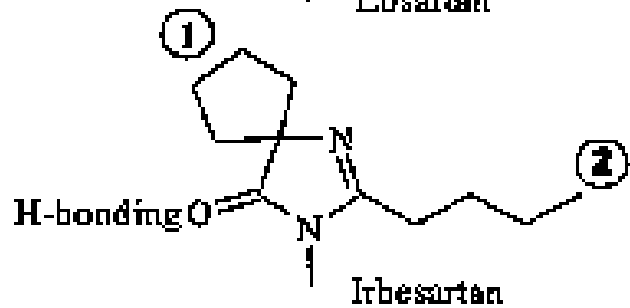
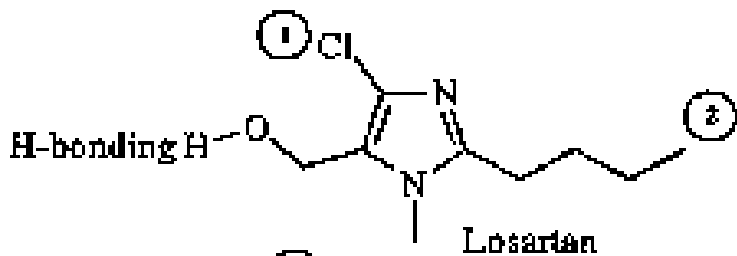
- Blocco generazione angiotensina tissutale (effetto renale antidiuretico e antinatriuretico)
- Inibizione a livello cerebrale
- Iperresponsività all'angiotensina circolante

ACE - INIBITORI

- L'uso nel periodo post-infarto migliora la funzionalità ventricolare e riduce la mortalità
- Utile nei pazienti diabetici in quanto rallenta la progressione della glomerulopatia diabetica
- riducendo i livelli di aldosterone aumenta l'effetto dei diuretici e riduce l'ipokaliemia

Sigla e nome		Ligandi	Funzione
AT1	Recettore tipo 1 dell'angiotensina II	Angiotensina II. Angiotensina III	Vasocostrizione, stimolazione della liberazione di aldosterone e attività simpaticomimetica, promozione della crescita cellulare, deposizione di matrice, infiammazione
AT2	Recettore tipo 2 dell'angiotensina II	Angiotensina II	Antagonizza gli effetti dell' AT1, promuove l'apoptosi, protegge il tessuto nervoso, possibile sinergismo con AT1 nel promuovere l'infiammazione
AT4	Recettore dell'angiotensina IV	Angiotensina IV, LVV-emorfin 7	Vasodilatazione, diminuisce il trasporto cellulare di sodio, migliora la memoria, probabilmente promuove l'infiammazione
R/p-R	Recettore della renina/prorenina	Renina e prorenina	Aumenta la formazione di angiotensina, inoltre promuove indipendentemente la deposizione di matrice
mas	mas oncogene	Angiotensina (1-7)	Antagonizza gli effetti dell' AT1, antidiuretico, inibisce la crescita cellulare.

AT1 ANTAGONISTI: SARTANI



AT1 ANTAGONISTI: SARTANI

Antagonizzando il recettore:

- rilassano la muscolatura liscia e promuovono la vasodilatazione
- incrementano l'escrezione renale di sali e acqua
- riducono il volume plasmatico
- riducono l'ipertrofia cellulare

ACE – INIBITORI

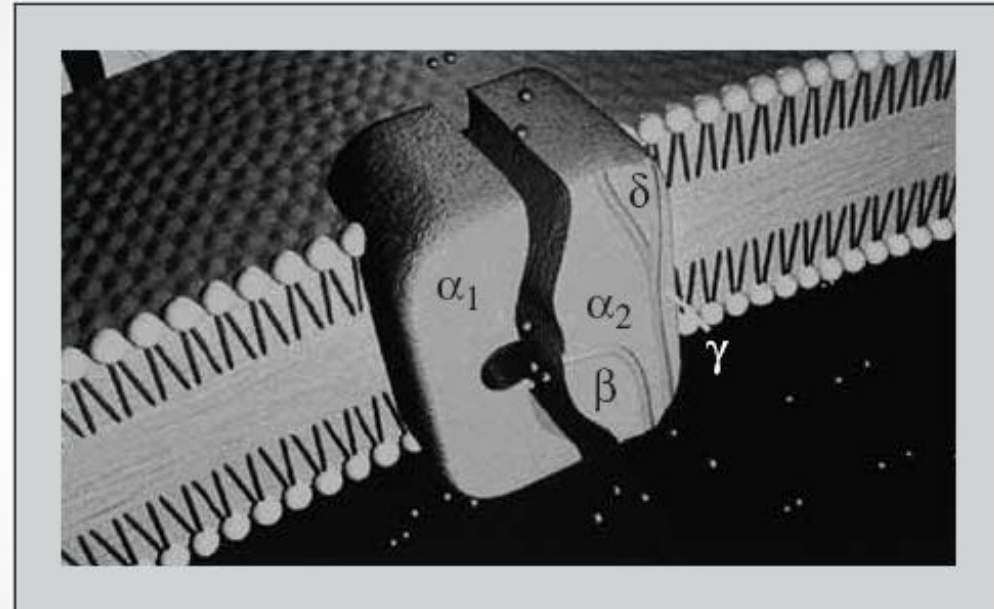
Tossicità:

- Eruzioni maculopapulari
 - Angioedema
 - Tosse
 - Granulocitopenia
 - Alterata sensibilità gustativa
-
- I **SARTANI** permettono di evitare tosse e angioedema

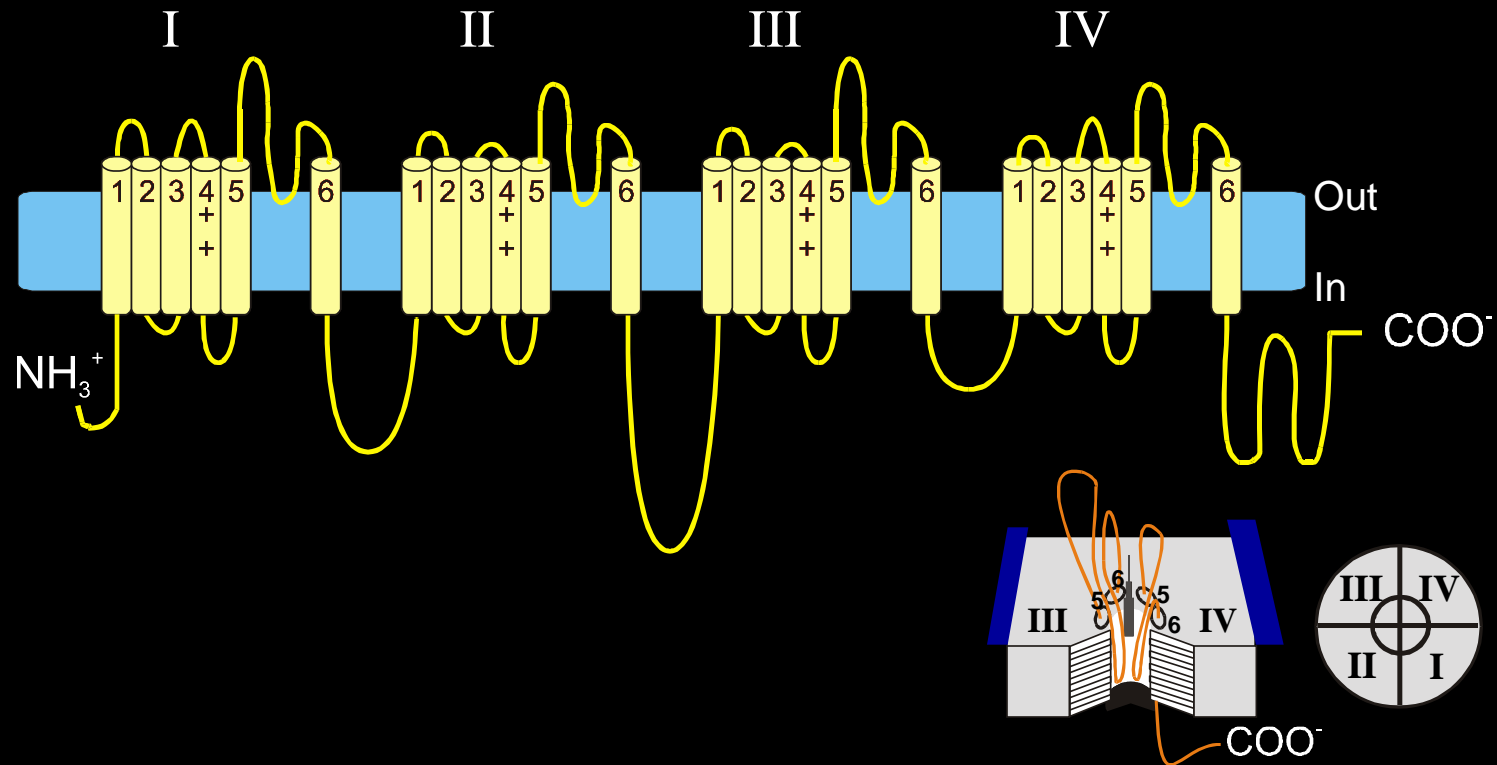
CALCIO - ANTAGONISTI

I canali del Ca^{++} voltaggio dipendenti:

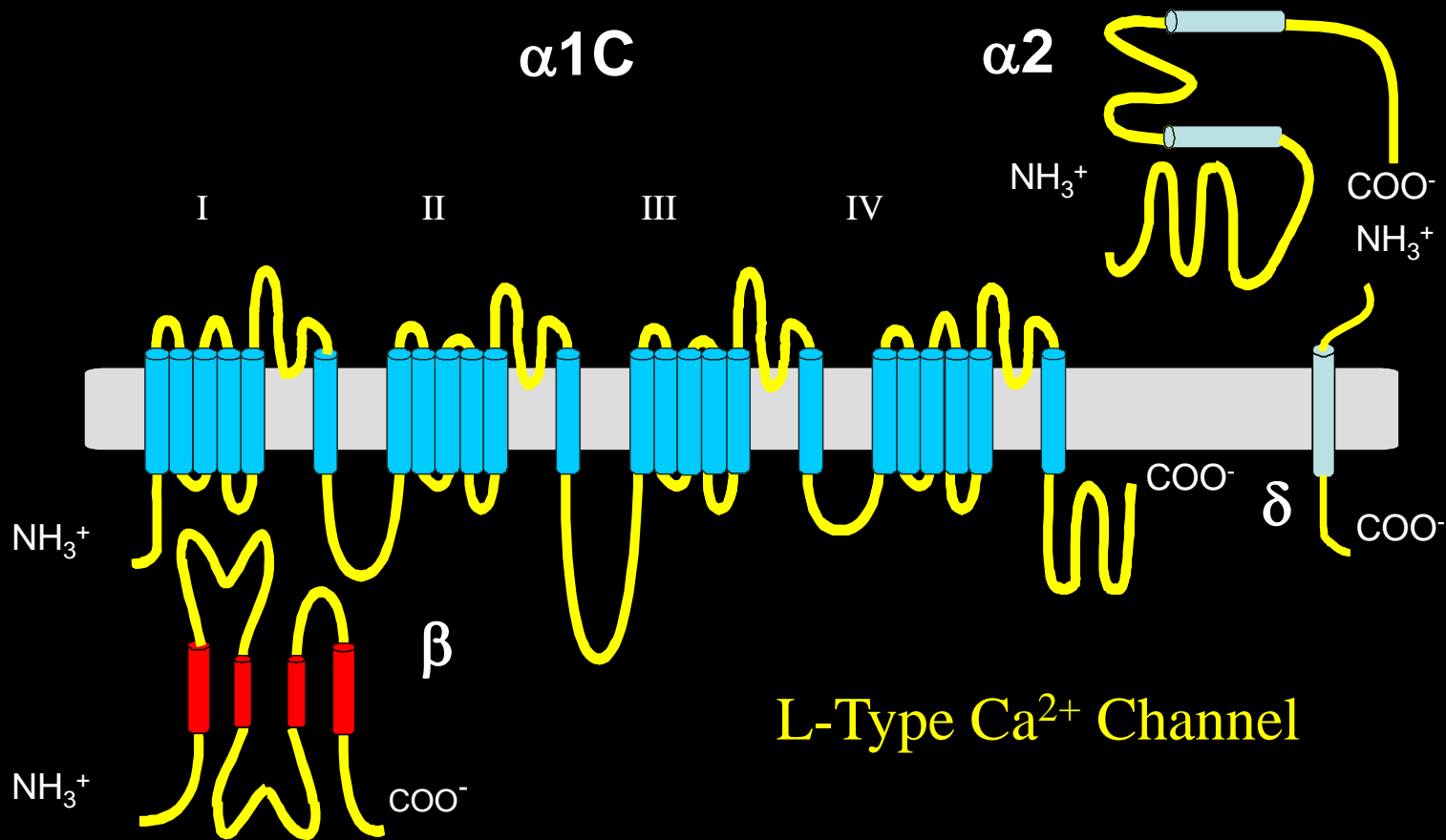
- **di tipo L**
- di tipo T
- di tipo N



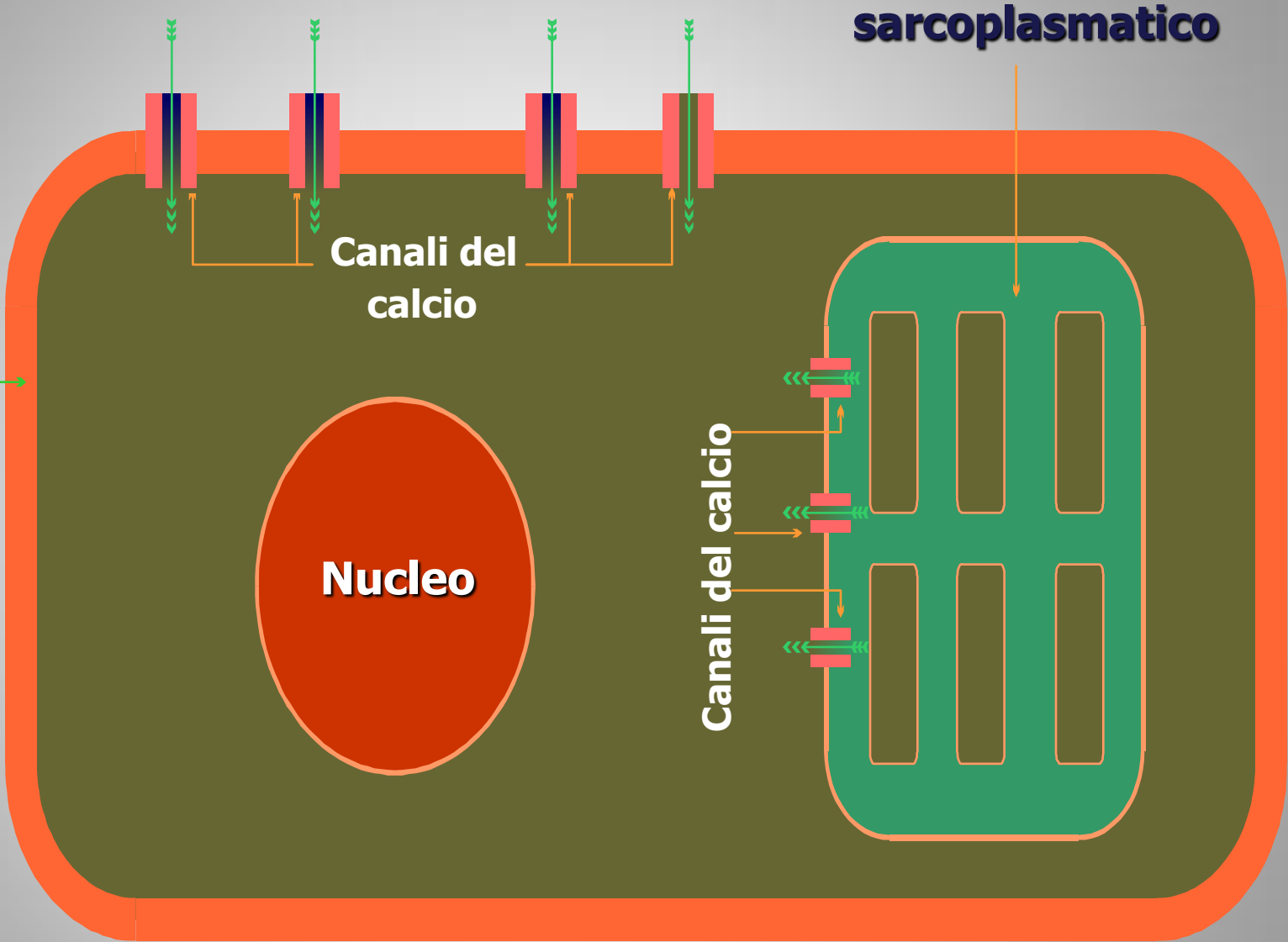
The $\alpha 1C$ subunit of the L-type Ca^{2+} channel is the pore-forming subunit



The expression and function of the $\alpha 1C$ subunit is modulated by other smaller subunits



**Membrana
cellulare**



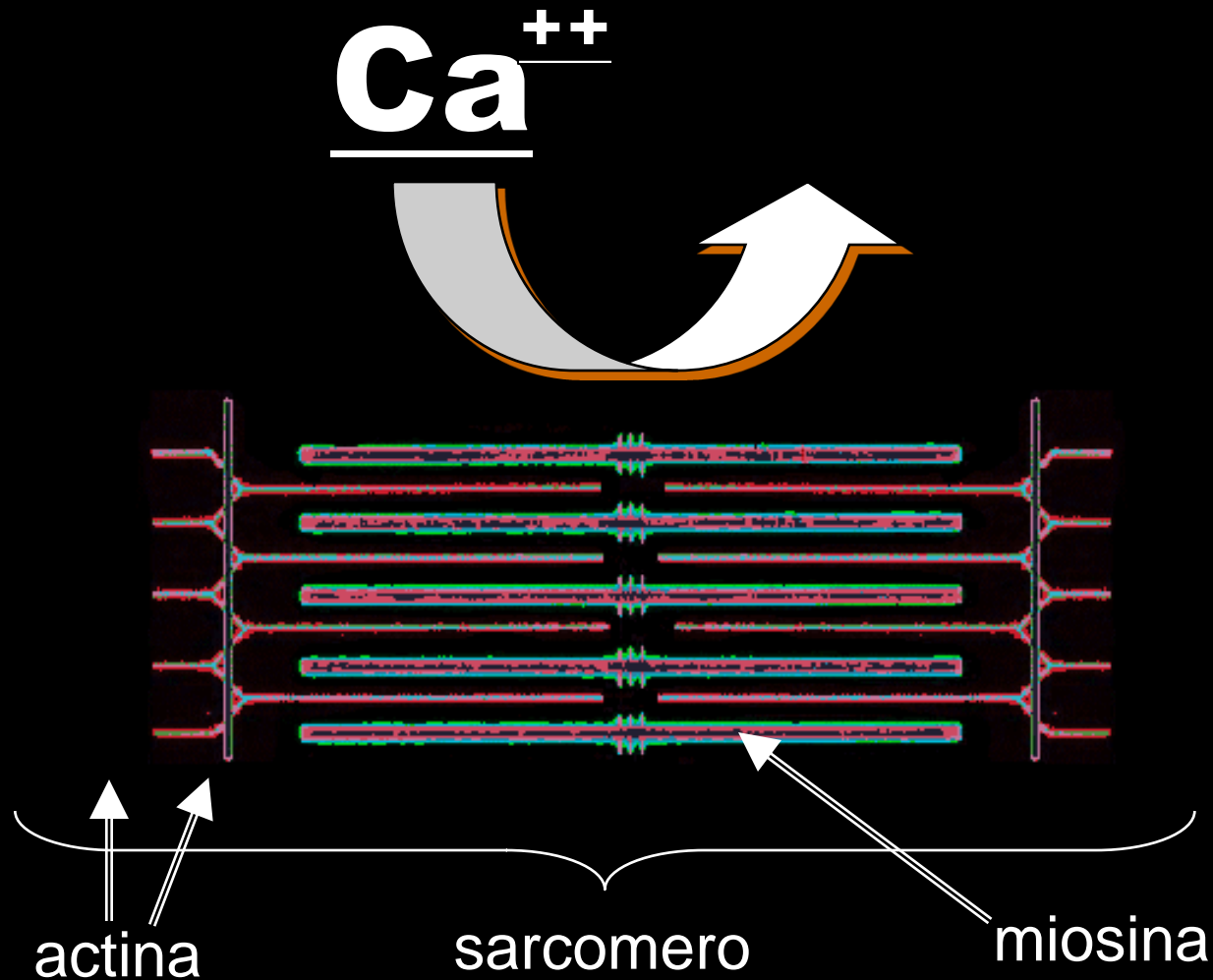
**Canali del
calcio**

Nucleo

sarcoplasmatico

Canali del calcio

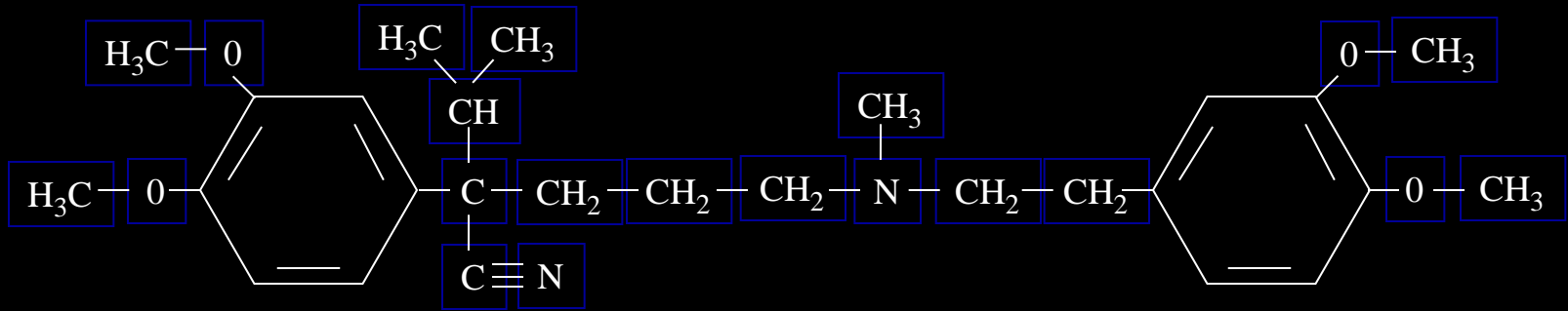
Il Ca^{++} è responsabile dell'attivazione del sistema actino-miosinico



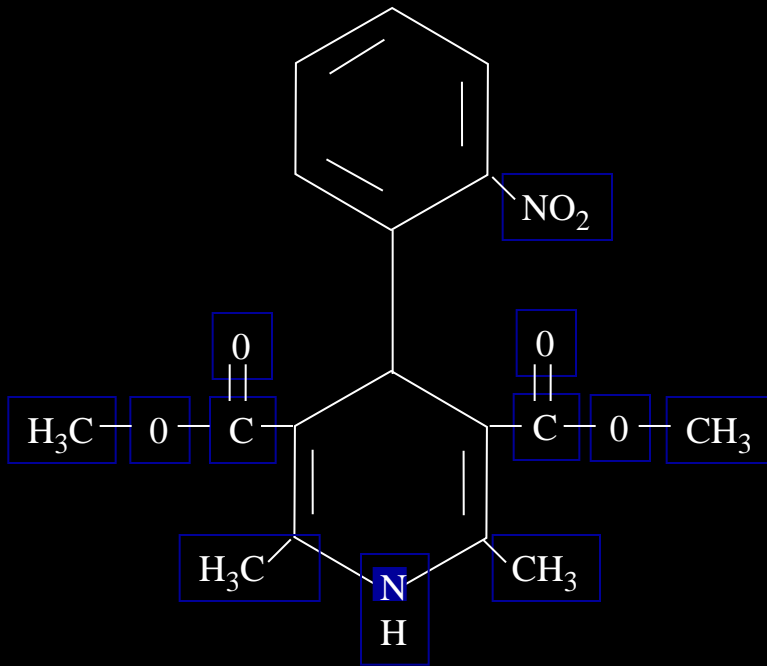
Three Classes of CCBs

Chemical Type	Chemical Names	Brand Names
Phenylalkylamines	verapamil	Calan, Calna SR, Isoptin SR, Verelan
Benzothiazepines	diltiazem	Cardizem CD, Dilacor XR
1,4-Dihydropyridines	Nifedipine nicardipine isradipine felodipine amlodipine	Adalat CC, Procardia XL Cardene DynaCirc Plendil Norvasc

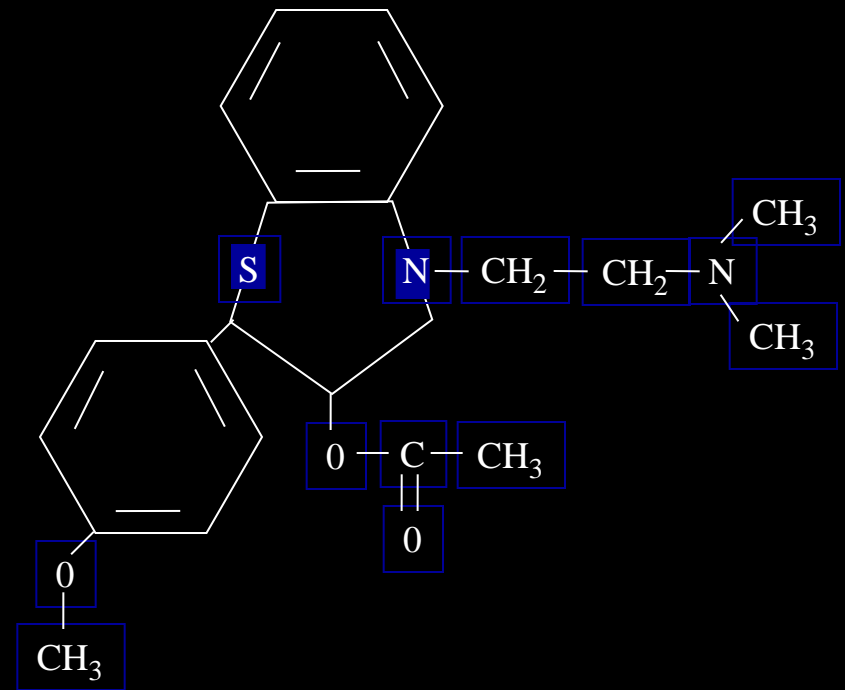
Three Classes of CCBs



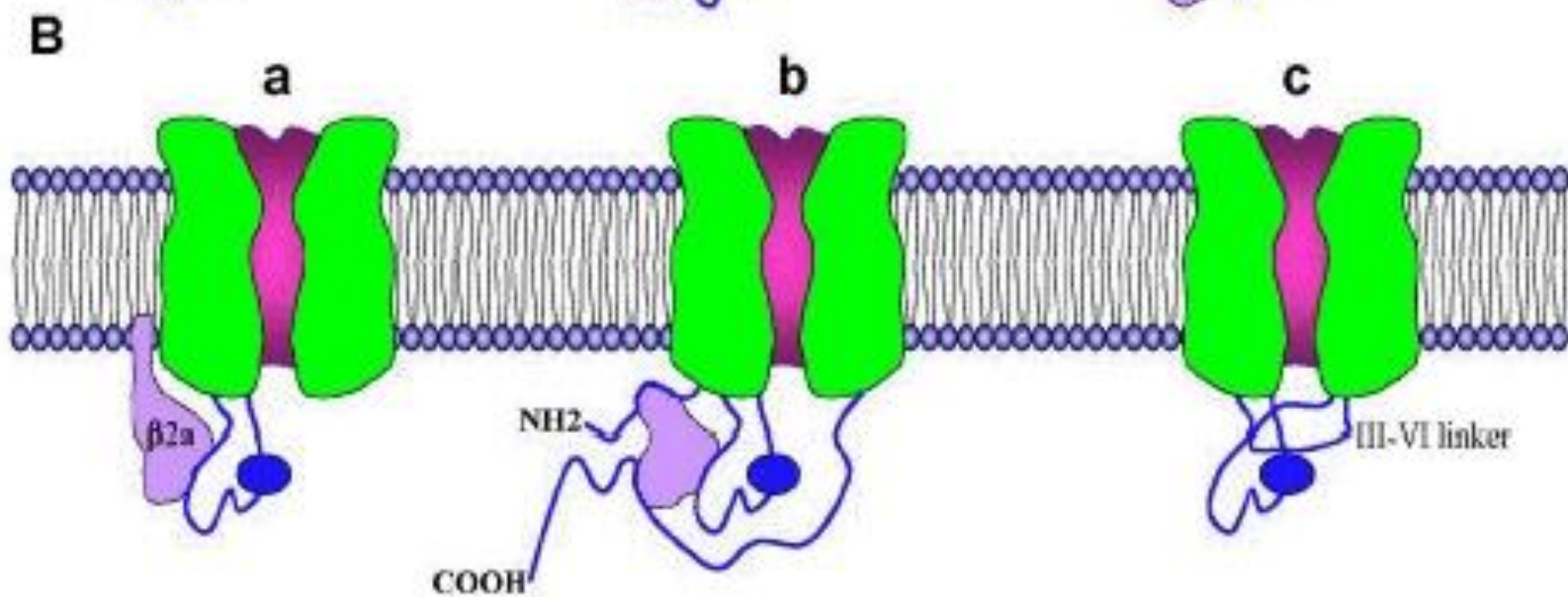
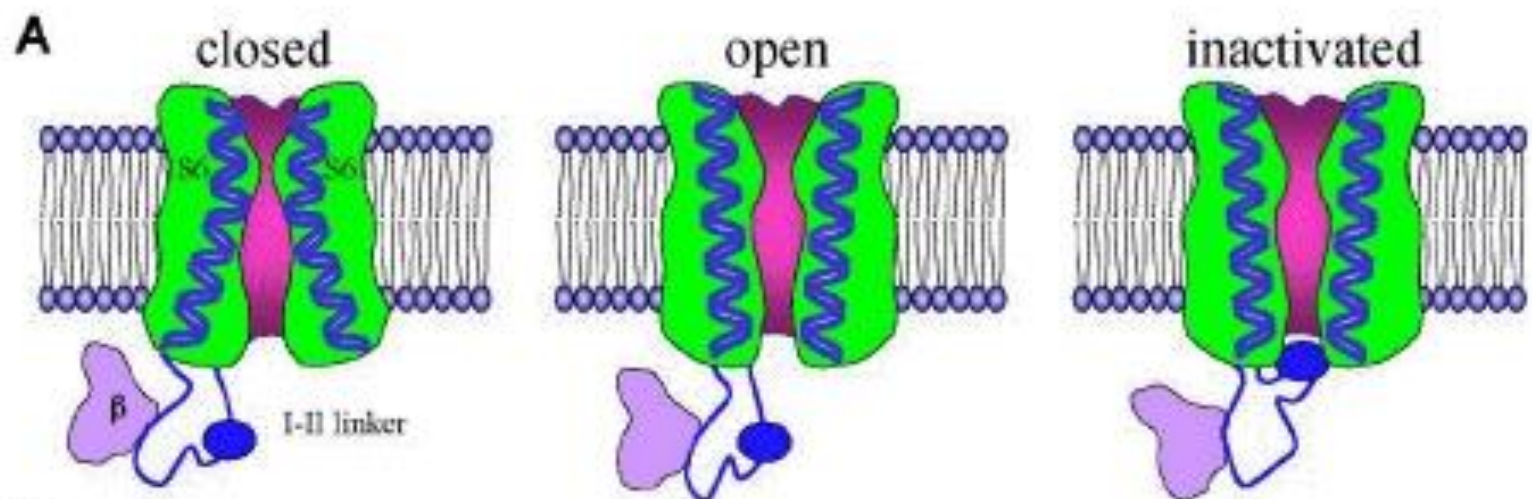
Verapamil



Nifedipine

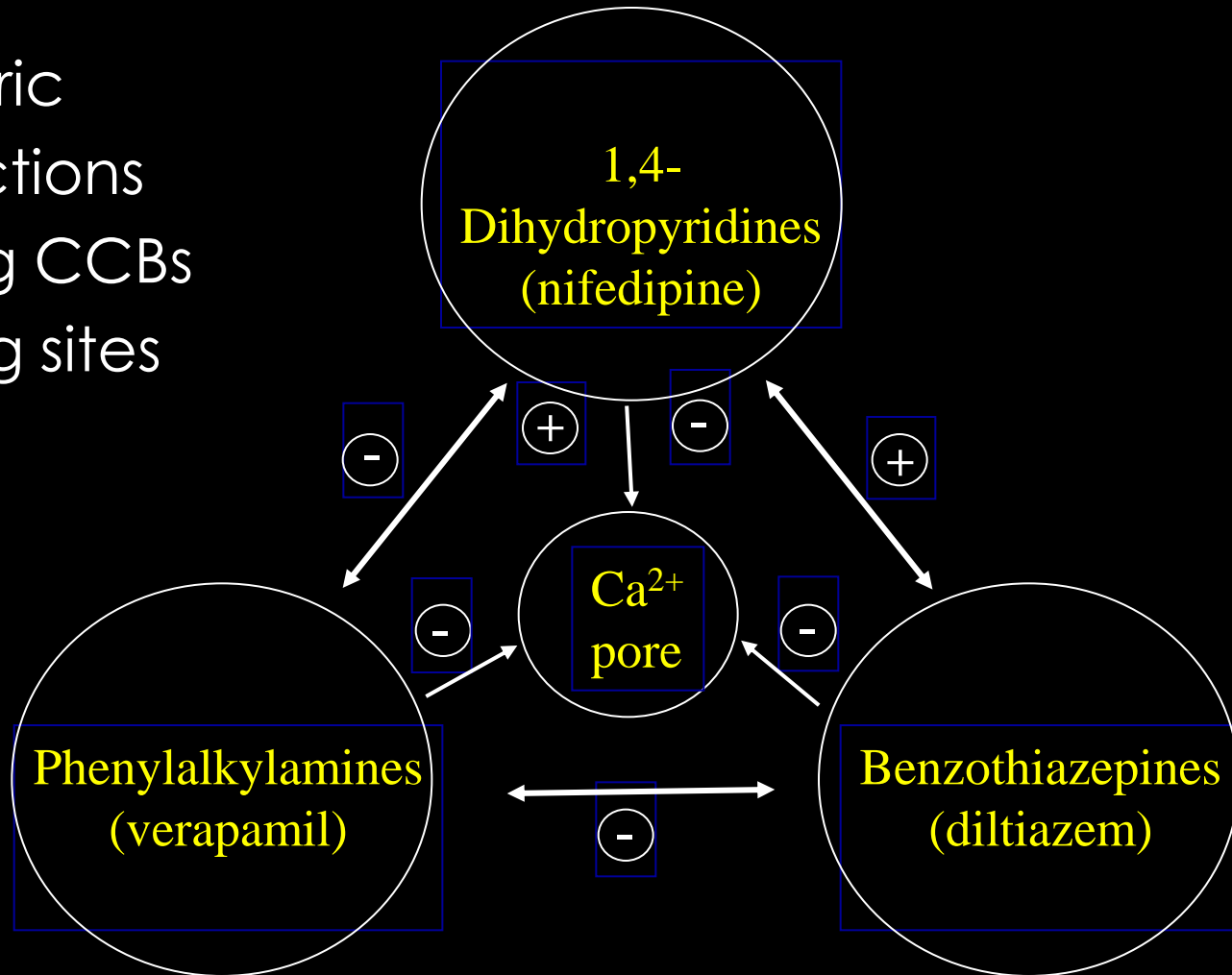


Diltiazem



The Three Classes of CCBs Bind to Different Sites

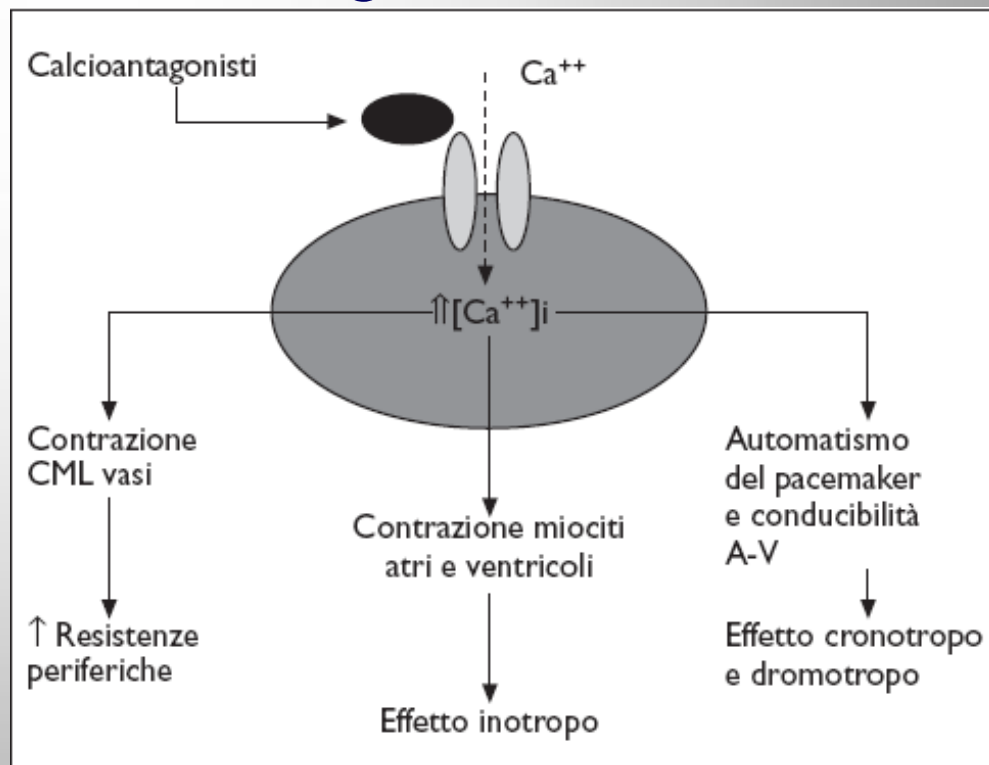
Allosteric interactions among CCBs binding sites



CALCIO - ANTAGONISTI

Utilità terapeutica:

- Ipertensione
- Angina pectoris
- Tachicardia sopraventricolare
- Vasospasmo cerebrale post-emorragico
- Fenomeno di Raynaud



CALCIO - ANTAGONISTI

I farmaci si legano al recettore inattivato con affinità maggiore rispetto a quello attivato o a riposo

I legami sono stereospecifici, cambiando in efficacia addirittura si può verificare che:

- enantiomeri **R** siano Ca^{++} antagonisti*
- enantiomeri **S** siano Ca^{++} agonisti*

CALCIO - ANTAGONISTI

Specificità tissutale

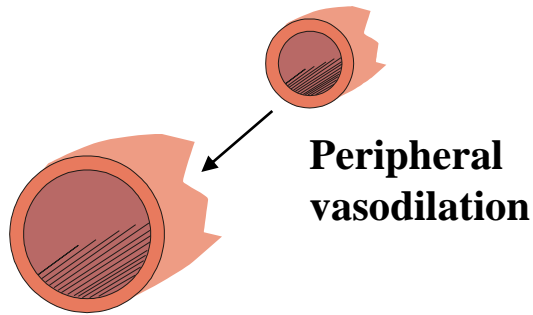
- Tessuti che dipendono dal Ca esogeno (nodo AV)
- Farmaci si legano in condizioni di depolarizzazione quindi i tessuti che hanno un potenziale a riposo più vicino alla soglia di depolarizzazione (m liscia vasale - 30mV vs m. cardiaca -70mV) contribuisce alla specificità vascolare
- Frequenza di stimolazione
(verapamil > diltiazem > nifedipina)
- Agiscono senza selettività sulla muscolatura liscia arteriosa e venosa

CALCIOANTAGONISTI

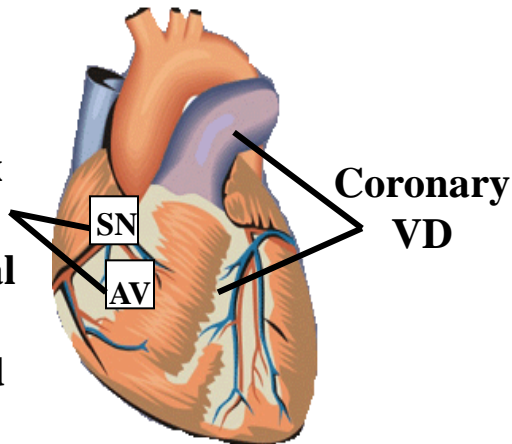
	verapamil	diltiazem	diidropiridinici
Vasodilatazione (flusso coronarico)	4	3	5
Soppressione contrattilità cardiaca	4	2	1
Soppressione conduzione cardiaca (nodo AV)	5	4	0
Soppressione automaticità (nodo SA)	5	5	1

Differential effects of different CCBs on CV cells

Dihydropyridines: Selective vasodilators

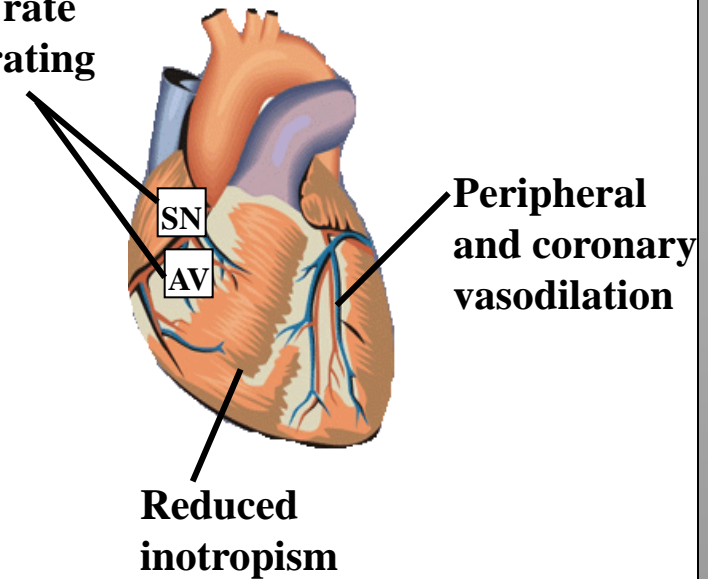


Potential reflex increase in HR, myocardial contractility and O₂ demand



Non -dihydropyridines: equipotent for cardiac tissue and vasculature

Heart rate moderating



CALCIOANTAGONISTI

Principali Ca-antagonisti diidropiridinici

nifedipina	ADALAT	Bayer
amlodipina	NORVASC	Pfizer
lacidipina	LACIPIL	Glaxo Wellcome
lercanidipina	ZANEDIP	Recordati
barnidipina	VASEXTEN	Italfarmaco

CALCIOANTAGONISTI

Principali Ca-antagonisti diidropiridinici

Felodipina

- **Modesto effetto sulla funzionalità cardiaca**
- **Lunga durata d'azione**
- **Formulazione a dosaggio prolungato per l'ipertensione**

GRUPPO	I Generazione	II Generazione		III Generazione
		Nuove formulazioni (IIa)	Nuove entità chimiche (IIb)	
Diidropiridine	Nifedipina Nicardipina	Nifedipina SR/GITS Nicardipina SR Felodipina ER	Isradipina Manidipina Nimodipina Nisoldipina Nitrendipina	<i>Lunga emivita plasmatica:</i> Amlodipina <i>Lunga emivita recettoriale:</i> Lercanidipina Lacidipina Barnidipina
Benzotiazepine	Diltiazem	Diltiazem SR		
Fenilalchilamine	Verapamil	Verapamil SR	Gallopamil	

Tabella 2. Principali caratteristiche dei CA di III generazione

Caratteristiche innovative	Benefici pratici
Rilascio prolungato	Favorisce una graduale insorgenza d'azione, riduce al minimo i potenziali effetti collaterali di tipo A (da vasodilatazione)
Lipofilia	Aiuta nella graduale insorgenza d'azione e nel prolungare la durata d'azione
Vasoselettività	Elimina gli effetti inotropo, cronotropo e dromotropo negativi
Elevata affinità recettoriale	Elevata efficacia con bassi livelli plasmatici, riducendo l'incidenza di effetti collaterali di tipo B. Lenta dissociazione dai recettori, prolungando la durata d'azione

Farmacocinetica

- I Ca-antagonisti sono attivi per via orale.
- Verapamil e diltiazem sono usati anche e.v.
- Caratterizzati da elevato effetto di primo passaggio epatico , da un elevato legame con le proteine plasmatiche e da una marcata biotrasformazione

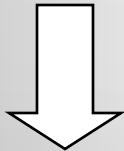
Contraindications for CCBs

Contraindication	Verapamil	Nifedipine	Diltiazem
Hypotension	+	++	+
Sinus bradycardia	+	0	+
AV conduction defects	++	0	++
Severe cardiac failure	++	+	+

CALCIOANTAGONISTI

Reazioni avverse

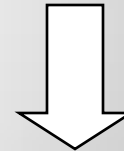
intera classe Ca antagonisti



cefalea e vampate di calore

Reazioni avverse

Ca antagonisti diidropiridinici



edemi periferici

CALCIOANTAGONISTI

EDEMA ARTI INFERIORI

**vasodilatazione arteriolare con
aumento della
pressione capillare**

Calcio antagonisti: effetti collaterali

Verapamil

- Depressione cardiaca
- Ipotensione
- Blocco AV
- Edema periferico
- Cefalea
- Stipsi

Nifedipina

- Ipotensione
- Edema periferico
- Cefalea

Diltiazem

- Depressione cardiaca
- Ipotensione
- Blocco AV
- Edema periferico

Choice of Combinations

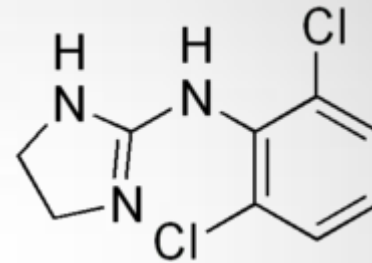
- Several drug combinations are suitable for clinical use
- Trial evidence of outcome reduction has been obtained particularly for the combination of
 - Diuretic + ACEI
 - Diuretic + ARB
 - Diuretic + CA
 - ACEI + CA
- The ARB + CA combination also appears to be rational and effective
- These combinations should thus be recommended for priority use

Simpaticolitici: ad azione centrale

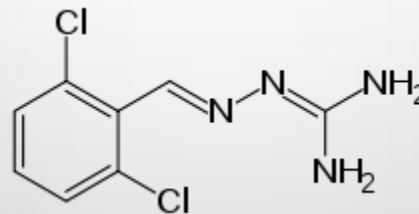
Effetto ipotensivo con minime modificazioni dei riflessi barocettivi: agonisti α_2

- Metildopa
- Clonidina
- Guanfacina
- Guanabenz

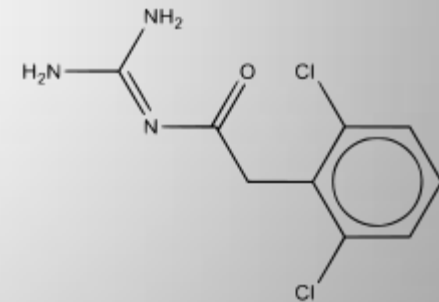
Riducono resistenze periferiche e output cardiaco (di più in posizione supina con poca attivazione simpatica)



clonidina



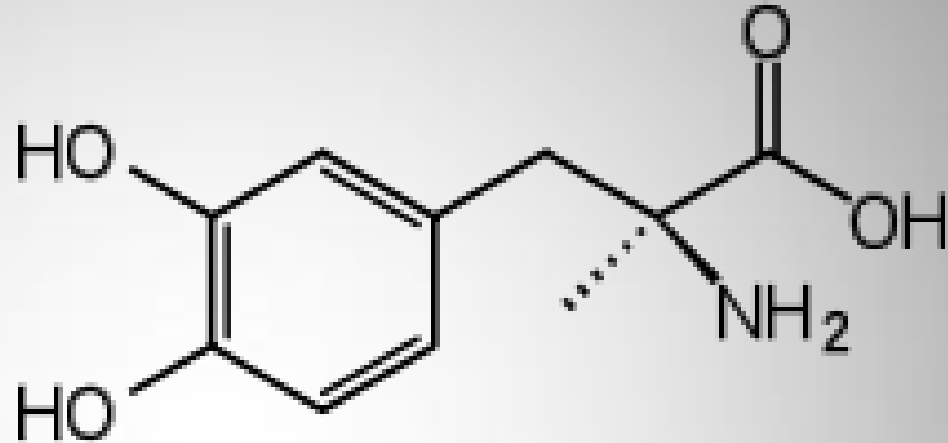
guanabenz



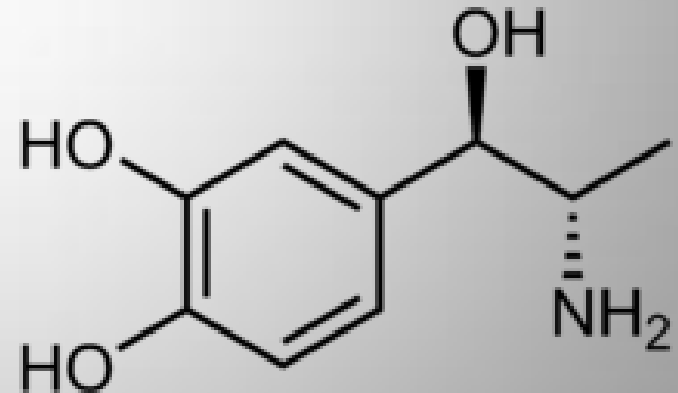
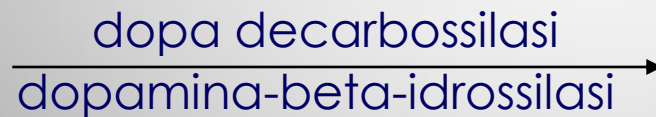
guanfacina

Simpaticolitici: ad azione centrale

- Metildopa



Il più usato come antipertensivo (isomero L), specialmente in gravidanza



Alfa metil noradrenalina

Simpaticolitici: ad azione centrale

- Esistono recettori con alta affinità per nucleo imidazolico (per una sostanza endogena clonidina-simile, sostanza spiazzante la clonidina)

I1, I2, I3

Recettori per **imidazolina, sottotipo 1 (I1)**. Descritto nelle aree ventrolaterali e ventromediali della medulla allungata

L' attivazione di I1 stimola l'idrolisi della fosfatidilcolina a DAG

L' agmatina è agonista endogeno

Simpaticolitici: ad azione centrale

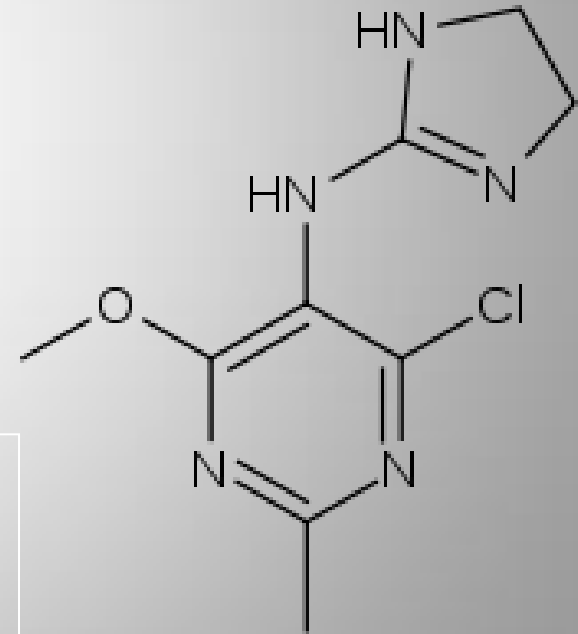
- Esistono recettori con alta affinità per nucleo imidazolico (per una sostanza endogena clonidina-simile, sostanza spiazzante la clonidina)

Recettori per **imidazolina, sottotipo 1 (I1)**. Descritto nelle aree ventrolaterali e ventromediali della medulla allungata

Moxonidina è un agonista I1 (maggiore che alfa2) riduce l'attività del sistema nervoso simpatico e riduce la pressione.

Promuove escrezione di sodio, migliora la resistenza all'insulina e tolleranza al glucosio

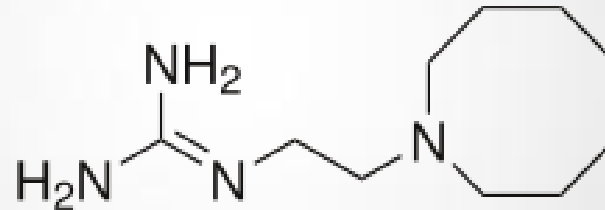
Effetti collaterali: secchezza delle fauci, astenia, sedazione. Occasionalmente nausea, cefalea e disturbi del sonno. La moxonidina non ha provocato ipotensione posturale, ma alcuni pazienti manifestano problemi di vertigine.



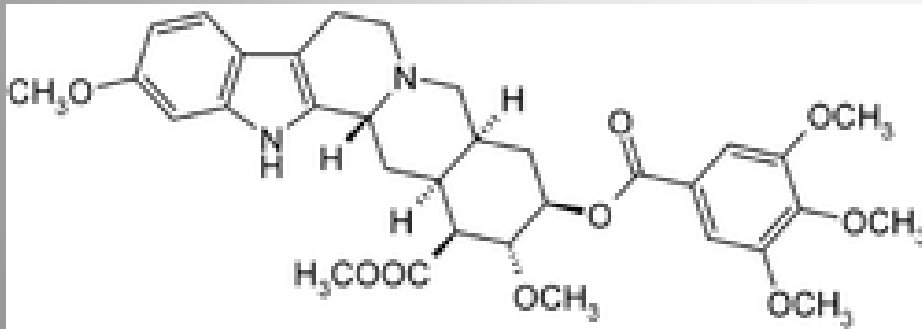
Simpaticolitici: ad azione periferica

Azione sulla giunzione neuroeffettrice simpatica

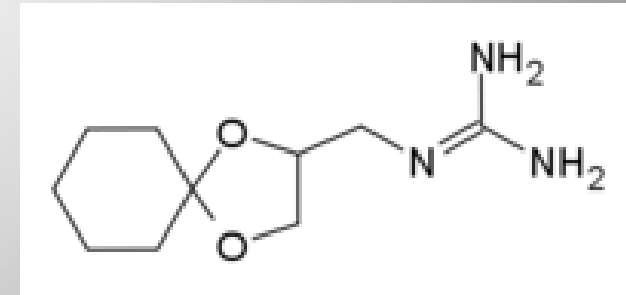
- Reserpina (blocco ricaptazione noradrenalina, dopamina)
 - Guanetidina
 - Guanadrel
- } Inibizione liberazione esocitotica noradrenalina, sono falsi neurotrasmettitori



guanetidina



reserpina



guanadrel

Simpaticolitici: *ad azione periferica*

Azione sulla giunzione neuroeffettrice simpatica

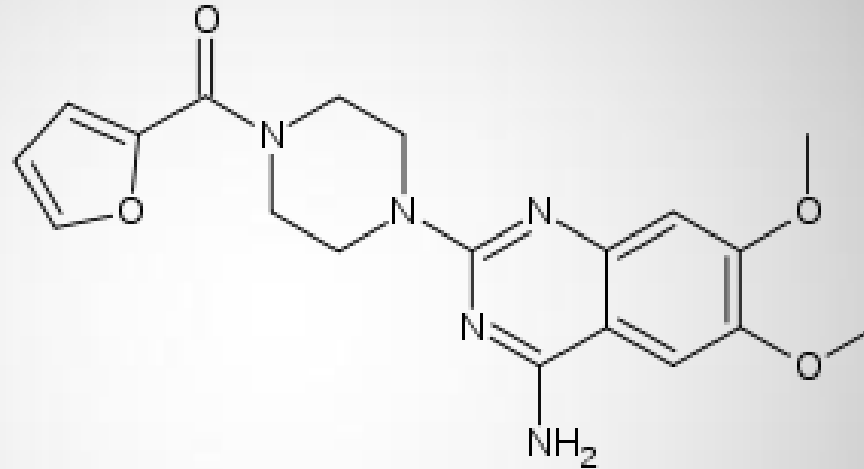
- Riduzione pressione
- Riduzione frequenza e gittata cardiache

A livello GI aumenta la motilità e provoca diarrea

Simpaticolitici: ad azione periferica

A livello post-giunzionale

- Prazosina



Antagonista $\alpha 1$

Riduzione tono arteriolare con riflesso simpatico che incrementa lavoro cardiaco, output e rilascio di renina. In cronico persiste solo effetto ipotensivo. Possono causare ipotensione ortostatica alla quale si sviluppa tolleranza

Simpaticolitici: ad azione periferica

A livello post-giunzionale

- Doxazosin
- Terazosin

Antagonista $\alpha 1$

Riduzione tono arteriolare con riflesso simpatico che incrementa lavoro cardiaco, output e rilascio di renina. In cronico persiste solo effetto ipotensivo. Possono causare ipotensione ortostatica alla quale si sviluppa tolleranza.

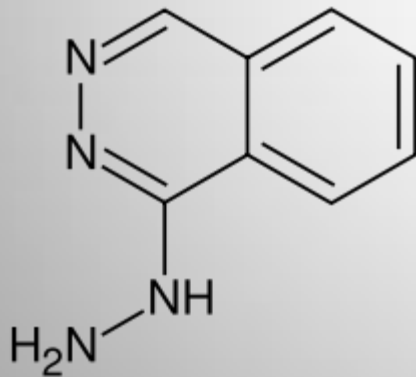
Effetti tossici

- **Metildopa:** accumulo nell'insufficienza renale, sedazione transiente, secchezza fauci, diminuzione libido, segni parkinsoniani, iperprolattinemia, epatotossicità, positività test di Coombs
- **Clonidina:** brusca sospensione induce ipertensione rebound, effetti SNC
- **Reserpina:** interazione con i MAOi, cautela in presenza di ulcera peptica, sedazione, difficoltà di concentrazione, depressione
- **Guanadrel:** interazione con gli antidepressivi triciclici
- **Prazosina:** secchezza fauci, costipazione, congestione nasale, cefalea, perdita appetito, ipotensione ortostatica

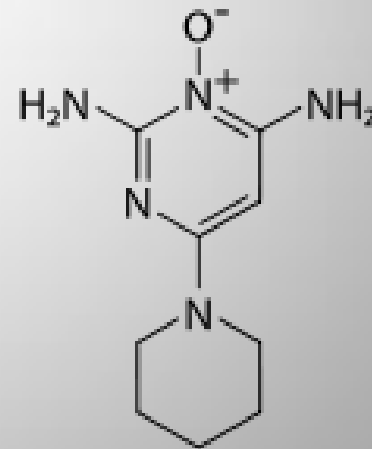
Vasodilatatori diretti

Attivi per via orale, rilasciano la muscolatura liscia **vascolare**

- Idralazina
- Inibisce release di Ca dal reticolo (Ip3)
- Libera NO
- Libera prostaglandine
- Riduce responsività allo stimolo simpatico



- Minoxidil
- Aumenta le permeabilità al K
- Efflusso di K e iperpolarizzazione con inibizione influsso di Ca attraverso ROc



Effetti tossici

- **Idralazina:** mal di testa, cefale, vampate, ipotensione, palpitazioni, tachicardia, ischemia sindrome simil-lupus
- **Minoxidil:** ritenzione idrica e salina, effetti cardiovascolari (aumento frequenza, contrattilità, consumo di O₂, può essere utile la somministrazione concomitante di un beta bloccante), ipertricosi

New Antihypertensive Drugs

- No donors
- Vasopressin antagonists
- Neutral endopeptidase inhibitors
- AT₂ receptor agonists
- Endothelin receptor antagonists
- Renin inhibitors

Antagonisti recettore endotelina

Endothelin-1 (ET-1) è un potente peptide vasoattivo rilasciato da cellule endoteliali e non, dopo ipossia locale o scarsa disponibilità di NO

Recettore A media vasocostrizione

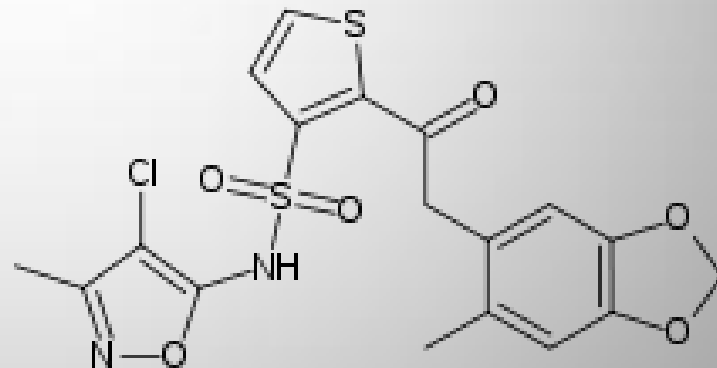
Recettore B media vasodilatazione

• Sitaxentan

Specificità per ET_A (Gq/G11), in uso per

Ipertensione polmonare in adulti con marcata limitazione di attività fisica

Tossicità: vasodilatazione, danno epatico, anemia grave, edema periferico, congestione nasale ed epistassi. Il sitaxentan può aumentare i livelli della transaminasi ed è quindi necessario monitorare costantemente la funzionalità epatica durante il trattamento, inibisce CYP2C9



Antagonisti recettore endotelina

- **Interagiscono con altri farmaci, sono inibitori di citocromi epatici**

Bosentan: presenta la più elevata probabilità

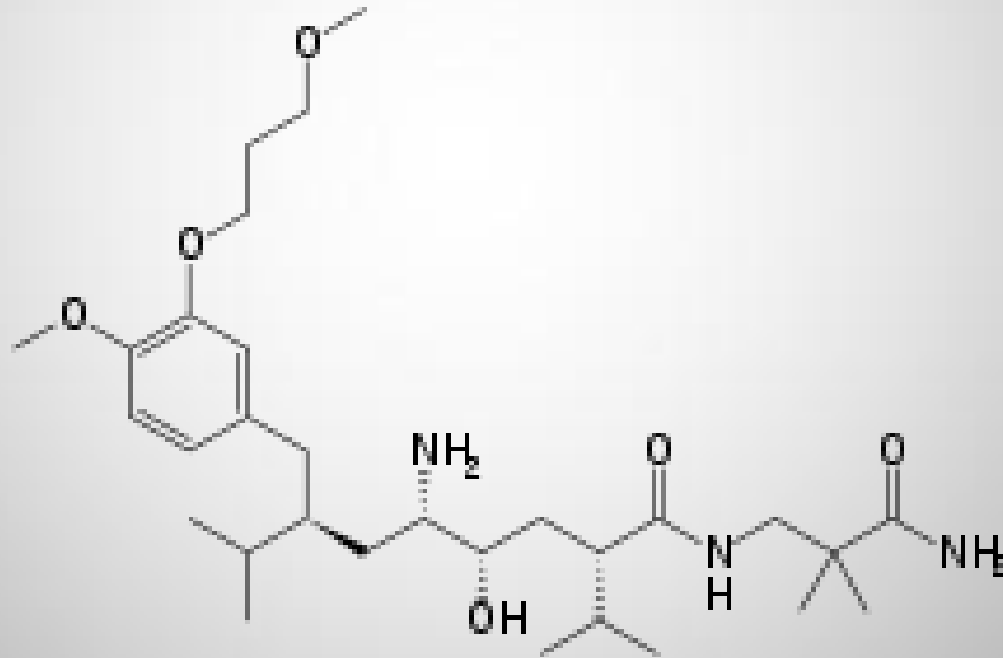
d'interazione (con sildenafil, ciclosporina, eritromicina, ketoconazolo, glibenclamide, amiodarone, fluconazolo, rifampicina, fenitoina, inibitori dell' HMG CoA reduttasi, warfarin ed ormoni contraccettivi).

Sitaxentan: interferisce con ciclosporina e con il warfarin

Ambrisentan: co-somministrazione con la ciclosporina

Inibitori della renina

- **Aliskiren:** si lega a una binding pocket della renina essenziale per la sua attività. Previene la conversione dell'angiotensinogeno a angiotensina 1

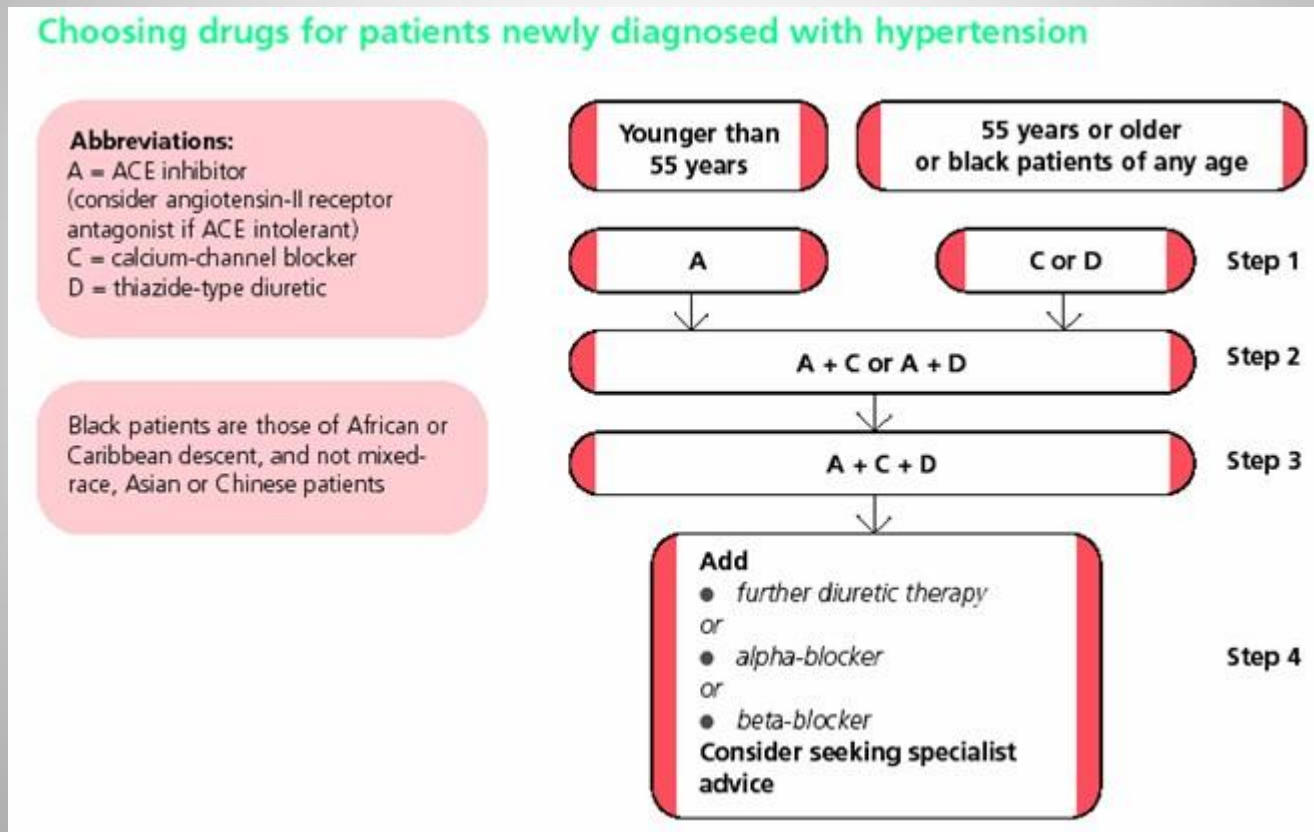


Effetti collaterali

Angioedema, iperkaliemia, ipotensione, diarrea, uricemia, calcoli renali

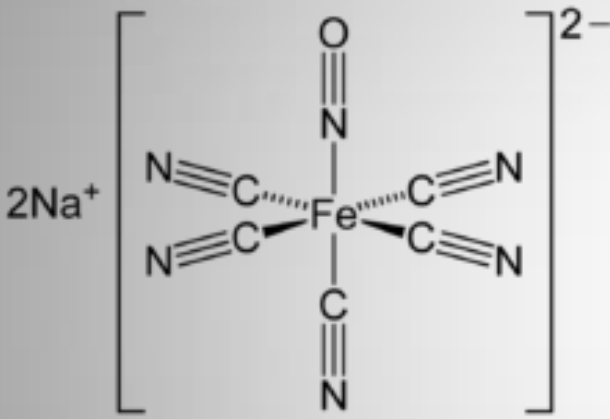
Pressione arteriosa = gittata cardiaca × resistenze periferiche

Pazienti con ipertensione essenziale recente hanno maggiore output, i cronici maggiori resistenze.

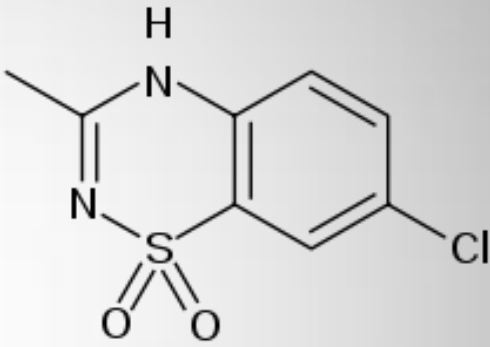


Farmaci per le emergenze ipertensive

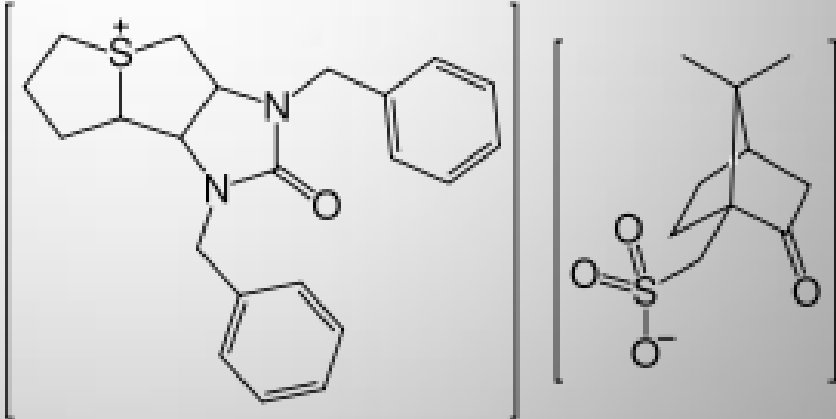
Pazienti con ipertensione essenziale recente hanno maggiore output, i cronici maggiori resistenze.



Nitroprussiato



Diazossido



Trimetafano camsilato

Farmaci per le emergenze ipertensive

Tossicità:

Nitroprussiato: fenomeni ipotensivi, controllati con infusione lenta, liberazione di ioni CN^- e CNS^-

Diazossido: ritenzione idrica e iperglicemia, tachicardia, ischemia (per aumentato consumo di O_2), rilassamento muscolatura uterina, a lungo termine ipertricosi

Trimetafano: ileo paralitico, disfunzioni della vescica, secchezza delle fauci e annebbiamento della vista

TERAPIA DELL' IPERTENSIONE

Controllo non farmacologico della pressione

- **Modificazione della dieta**

- Aumento del potassio
- Restrizione di sodio
- Riduzione di peso
- Alcool

- **Fumo**

- **Esercizio fisico**

... ma se l'approccio non farmacologico, non basta... si dovrà intervenire con la farmacoterapia



Table 3. Lifestyle Modifications to Manage Hypertension*

Modification	Recommendation
Weight reduction	Maintain normal body weight (BMI, 18.5-24.9)
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
Dietary sodium reduction	Reduce dietary sodium intake to no more than 100 mEq/L (2.4 g sodium or 6 g sodium chloride)
Physical activity	Engage in regular aerobic physical activity such as brisk walking (at least 30 minutes per day, most days of the week)
Moderation of alcohol consumption	Limit consumption to no more than 2 drinks per day (1 oz or 30 mL ethanol [eg, 24 oz beer, 10 oz wine, or 3 oz 80-proof whiskey]) in most men and no more than 1 drink per day in women and lighter-weight persons

lorenzo.mannelli@unifi.it