

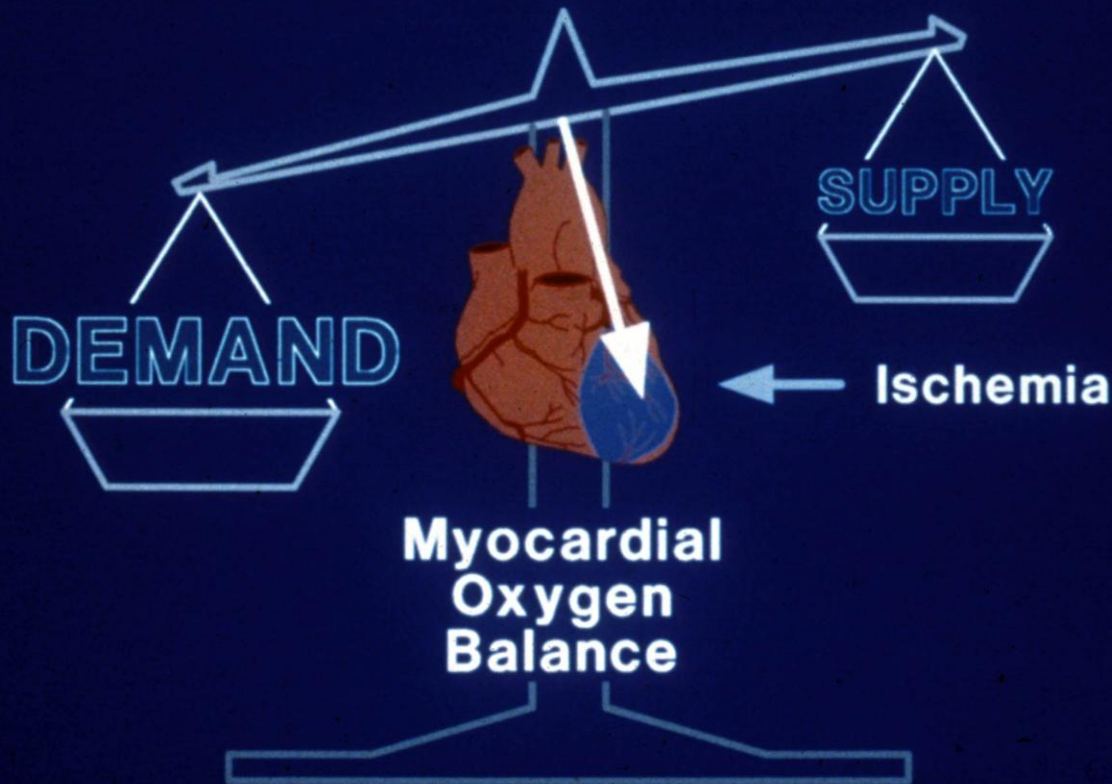
ANTIANGINOSI

&

VASODILATATORI

ANGINA *Sintomo della cardiopatia ischemica*

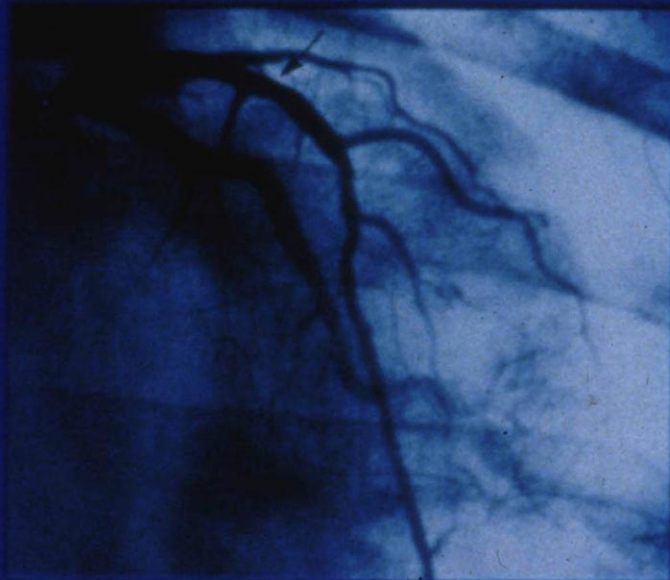
ANGINA PECTORIS IS A CONSEQUENCE OF MYOCARDIAL OXYGEN DEMAND EXCEEDING MYOCARDIAL OXYGEN SUPPLY



ANGINA *Sintomo della cardiopatia ischemica*

- Angina da sforzo (stabile)
- Angina di Prinzmetal (variabile)
- Angina instabile

CORONARY VASOSPASM



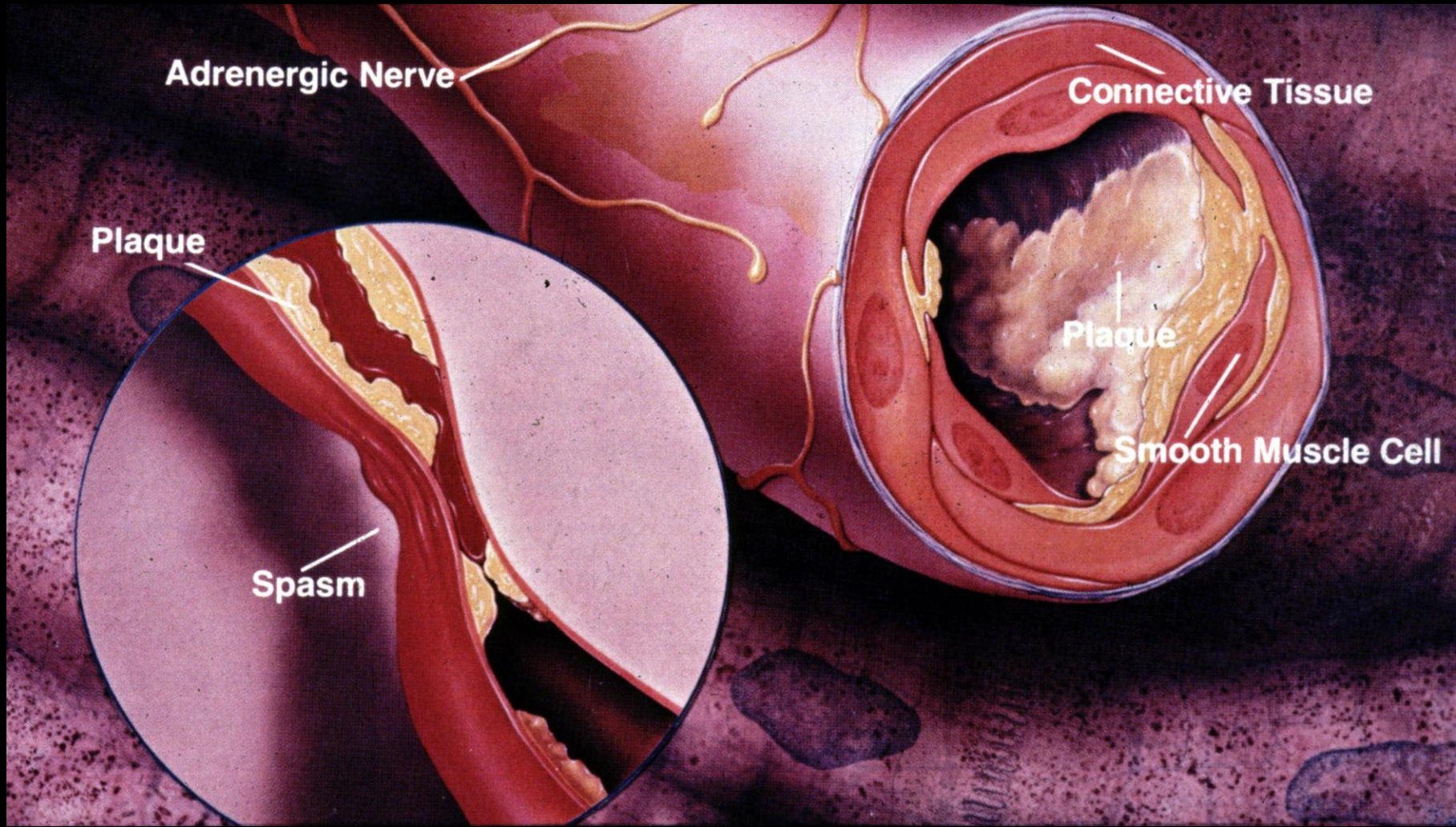
Before Spasm



Spasm

Clinical Importance

- Rest Angina
- Lower Exertional Threshold For Angina
- Precipitant Of Acute MI?



Adrenergic Nerve

Connective Tissue

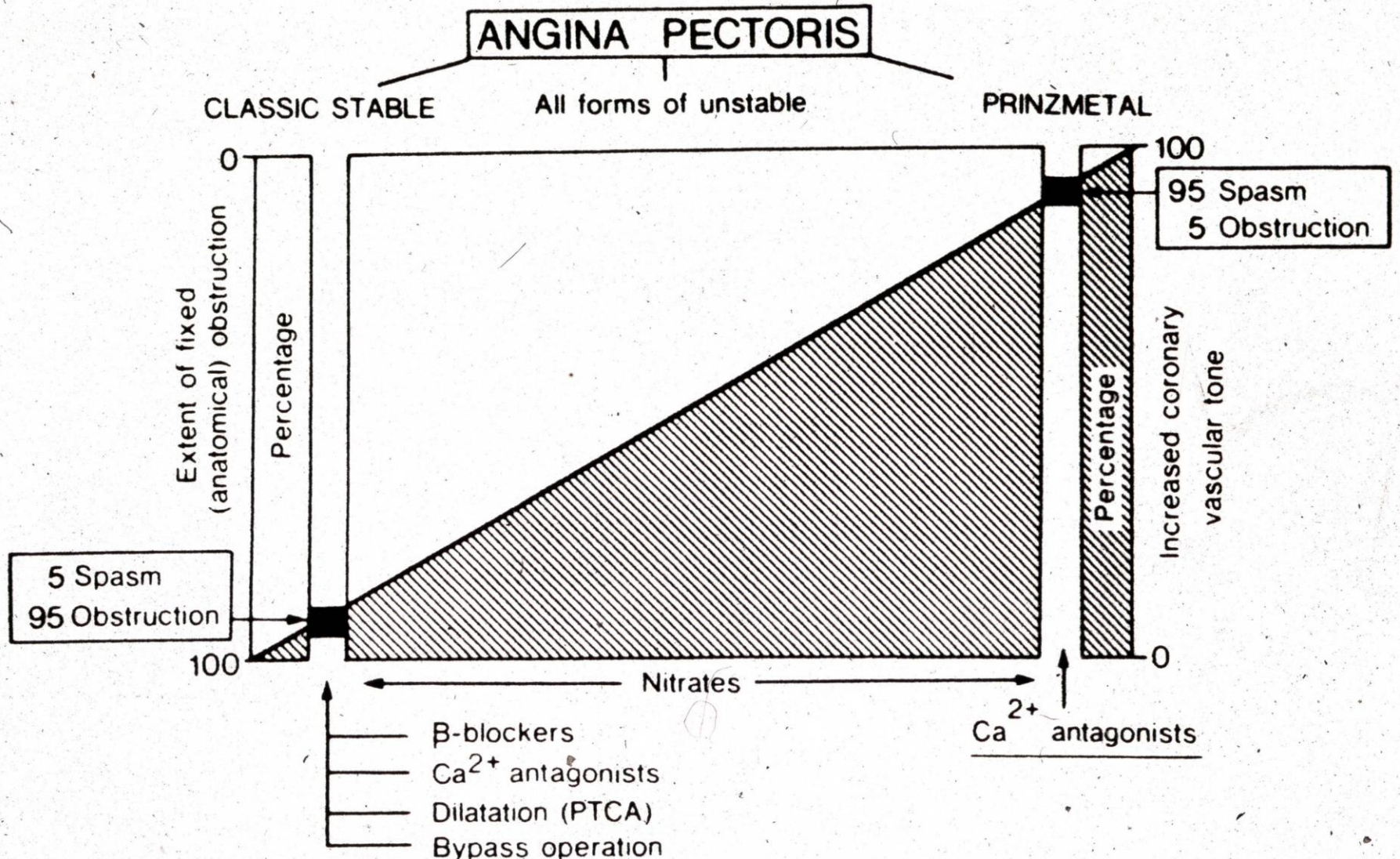
Plaque

Plaque

Smooth Muscle Cell

Spasm

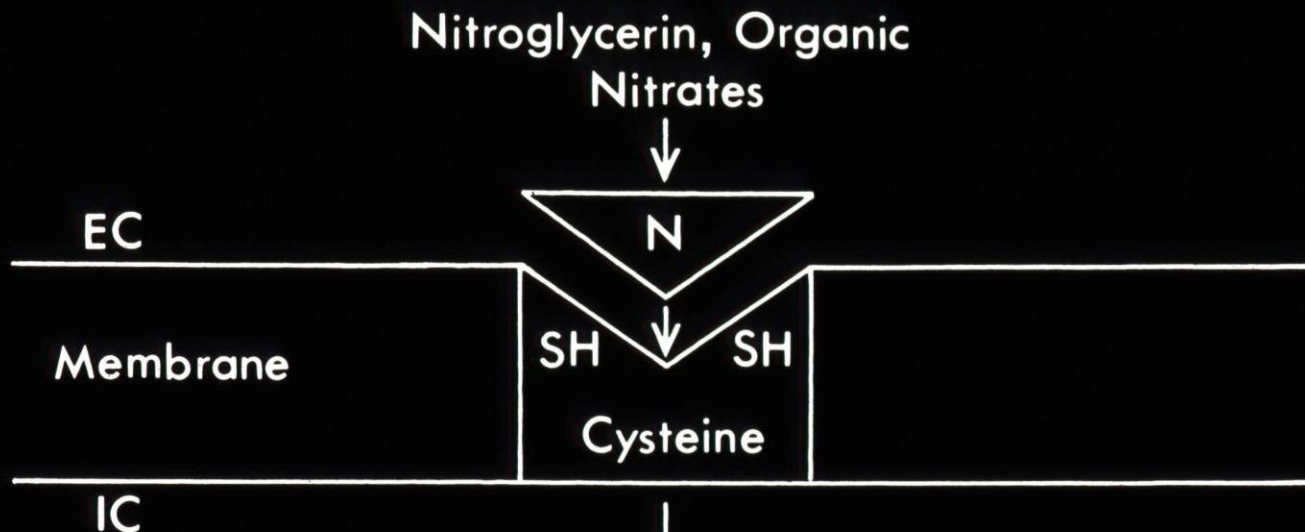
ANGINA *Sintomo della cardiopatia ischemica*



ANGINA

Terapia: *per ridurre il dolore e aumentare la tolleranza allo sforzo del paziente, vasodilatando le arterie coronarie, ridistribuendo il flusso ematico o riducendo la richiesta di ossigeno del cuore*

- **Nitrati**
- **Ca antagonisti**
- **Beta bloccanti**



S-Nitrosothiol, NO

(+)

Soluble Guanylate Cyclase

(+)

↑ Cyclic GMP

(-)

↓ Cytosolic Free Ca⁺⁺

(-)

Vascular Smooth Muscle Relaxation

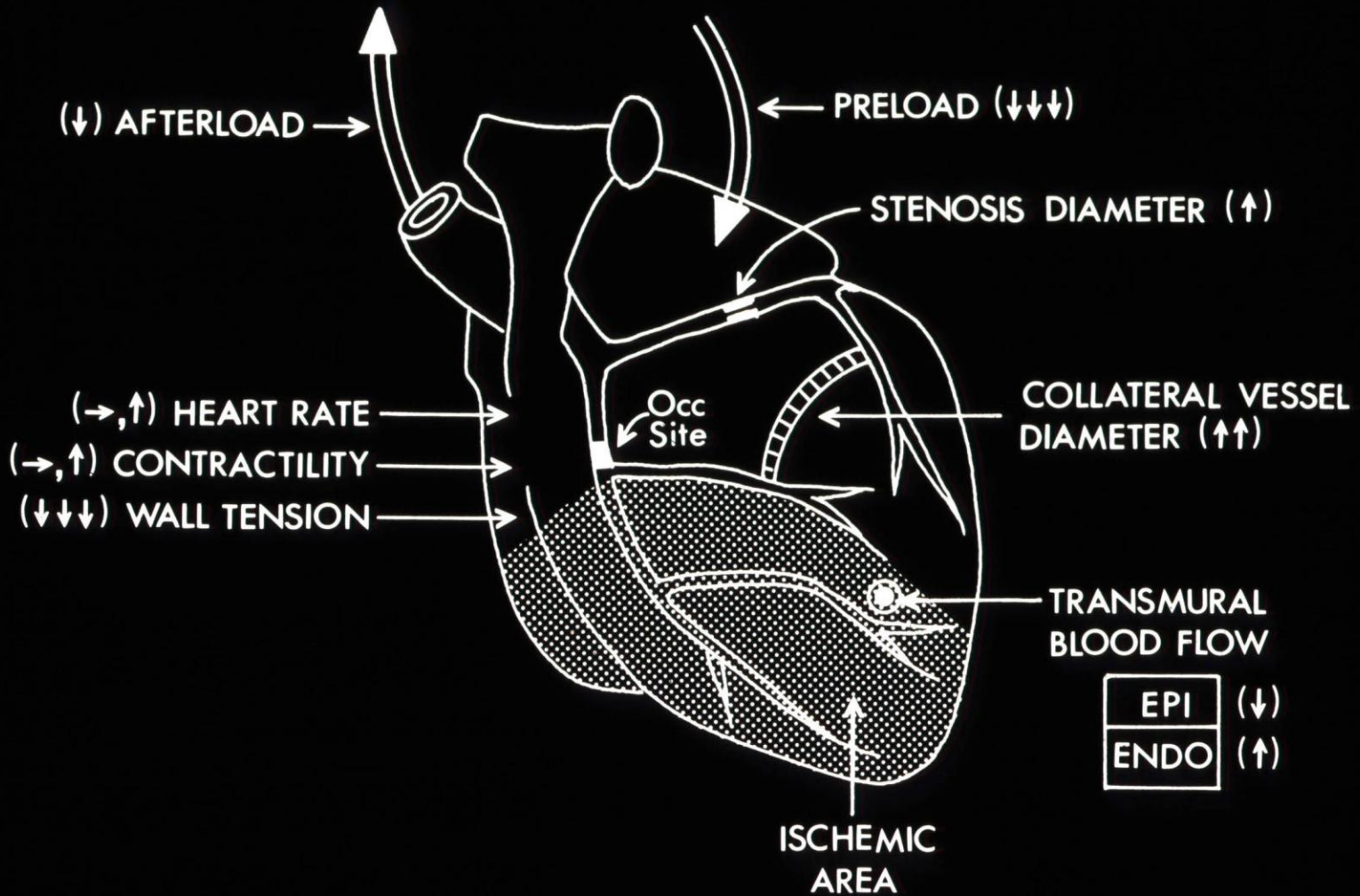
- Inibizione idrolisi IP3
- Stimolazione pompe che eliminano Ca
- Riduzione sensibilità al Ca delle proteine contrattili
- Induzione PGE e PGI2
- Apertura canali K e iperpolarizzazione

NITRATI

NITRATI

- Dilatazione vasi venosi e riduzione del precarico
- Riduzione delle resistenze periferiche e riduzione del postcarico
- *Ridistribuzione del flusso alle aree subendocardiche*
- *Riduzione della costrizione dei vasi coronarici*

Actions of Nitrates on the Ischemic Heart



Effetti nel trattamento dell'angina

In caso di angina secondaria a aterosclerosi il beneficio è dovuto all'effetto sulla circolazione sistemica e non sulle arterie coronarie dal momento che causano

Dilatazione del distretto venoso → *riduzione del **precarico***
(elettivamente a basse concentrazioni) (*<consumo O₂*)

Riduzione resistenze periferiche → *riduzione del **postcarico***

Ridistribuzione del flusso verso le aree subendocardiche → *aumento*

Effetti nel trattamento dell'angina

Efficaci in caso di angina secondaria a vasospasmo

Dilatano le arterie coronarie

Parametri farmacocinetici

Farmaco	Via di somministrazione	Caratteristiche
Nitroglicerina	Sublinguale	Latenza 2-4 min, durata 30-60 min a seconda dell'attività del paziente, minimo effetto di primo passaggio, tutti i nitrati organici sono metabolizzati dal fegato
	Orale	Latenza 10-20 min, durata 2-3 ore, significativo effetto di primo passaggio
	IV	Effetto immediato, usata per mantenere concentrazioni plasmatiche costanti
	Transdermica	Dischi o cerotti: latenza più lunga, durata variabile da 10 a 18 ore; unguento meno variabile, durata 20-24 ore, per angina notturna
Isosorbide dinitrato* Dinitrato	Aerosol	Effetto rapido, difficoltà di controllo
	Sublinguale	Latenza simile a quella della nitroglicerina, durata più lunga (2-4 ore)
Tetranitrato di eritritile	Orale	Latenza 10-20 min, durata 4-8 ore
	Sublinguale	Latenza 3-5 min, durata 1-2 ore
Tetranitrato di pentaeritritile	Orale	Latenza 15-30 min, durata 4-8 ore

NITRATES TOLERANCE

***" Decrease in the effect of a drug
when administered in a long-acting form"***

- Develops with all nitrates**
- Is dose-dependent**
- Disappears in 24 h. after stopping the drug**
- Tolerance can be avoided**
 - Using the least effective dose**
 - Creating discontinuous plasma levels**

Ma....possono causare:

- **Fenomeno del furto**
- **Attivazione riflessa del sistema nervoso simpatico (attivazione cardiaca e liberazione di renina, si può associare un betabloccante)**
- **Possono causare rilasciamento della muscolatura liscia in altri distretti**

NITRATES

CONTRAINDICATIONS

Previous hypersensitivity

Tachycardia

Cephalalgia

Hypotension (< 80 mmHg)

Infarction with low ventricular filling pressure

1st trimester of pregnancy

WITH CAUTION:

- ž Constrictive pericarditis**
- ž Intracranial hypertension**
- ž Hypertrophic cardiomyopathy**

NITRATES CONTRAINDICATIONS

INTERACTION OF NITRATES WITH PHOSPHODIESTERASE 5 INHIBITORS

Erectile dysfunction is a frequently encountered problem whose risk factors parallel those of coronary artery disease.

Phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitors *sildenafil (VIAGRA), tadalafil (CIALIS), and vardenafil (LEVITRA)*

In the presence of a PDE5 inhibitor, nitrates cause profound increases in **cyclic GMP** and can dramatically reduce blood pressure.

In the event that patients develop significant hypotension following combined administration of PDE5 inhibitor and a nitrate, fluids and a adrenergic receptor agonists, if needed, should be used for support.

Farmaco	Meccanismo	Vasi interessati	Usi
Nitroglicerina e nitrati	Effetto diretto, conversione a NO, aumento di cGMP	Venosi	Angina pectoris (malattia coronarica), ICC, morbo di Raynaud
Idralazina	Effetto diretto, formazione di NO parzialmente dipendente da EDRF, aumento di cGMP, possibile agonista dei canali del K ⁺	Arteriole	Ipertensione, ICC (con i nitrati)
Nitroprussiato di sodio	Effetto diretto, conversione a NO*, aumento di cGMP	Arteriole e vene	Crisi ipertensive, ICC acuta
Captopril, enalapril e lisinopril	Inibizione dell'enzima di conversione della angiotensina	Arteriole e vene	Ipertensione, ICC
Minoxidil	Effetto diretto, agonista dei canali del K ⁺	Arteriole	Ipertensione refrattaria
Prazosina	Blocco dei recettori alfa-adrenergici	Arteriole e vene	Ipertensione, morbo di Raynaud

Minoxidil:

Potassium channel opener (KCO)

Apre conduttanza al K (K-ATP) e favorisce iperpolarizzazione della muscolatura liscia

- Determina vasodilatazione arteriolare (cute, m. scheletrico tratto g.i., cuore, SNC)

- Uso nell'ipertensione grave

- Aumenta la contrattilità miocardica e la gittata, induce aumento del consumo di O_2

- Può indurre ritenzione di sodio (per liberazione di renina) e ipertricosi

BETA BLOCCANTI

Riducono la domanda di O_2 del cuore

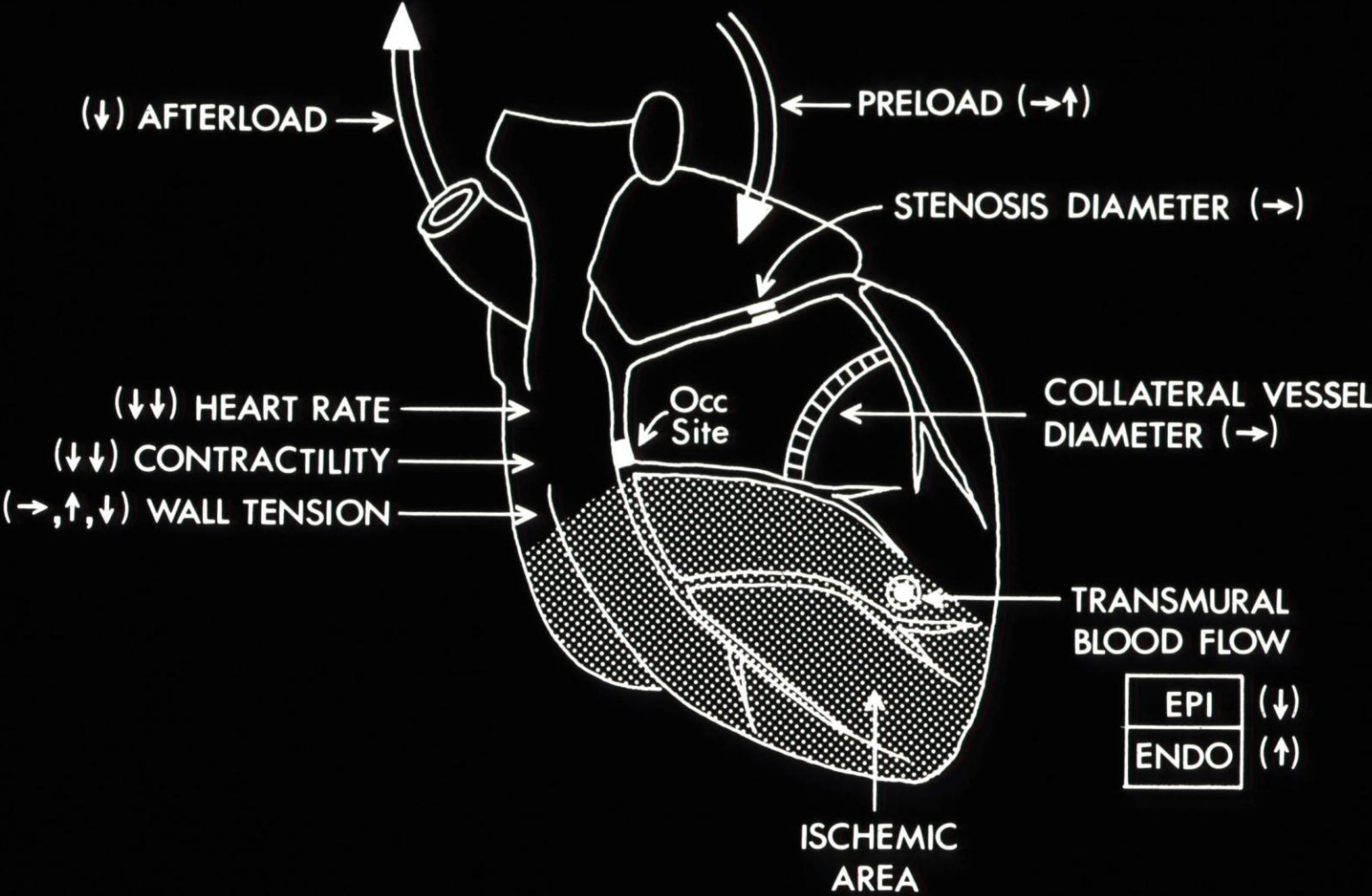
- minore frequenza cardiaca
- minore forza di contrazione

La terapia cronica riduce la pressione arteriosa

- ridotto post carico

Aumentano la tolleranza allo sforzo e riducono la frequenza degli attacchi

Actions of Beta Blockers on the Ischemic Heart



β-ADRENERGIC BLOCKERS CONTRAINDICATIONS

- **Hypotension: BP < 100 mmHg**
- **Bradycardia: HR < 50 bpm**
- **Chronic bronchitis, ASTHMA**
- **Severe chronic renal insufficiency**



Reasons for Using Nitrates and Beta Blockers in Combination in Angina

- Beta Blockers prevent reflex tachycardia and contractility produced by nitrate-induced hypotension.
- Nitrates prevent any coronary vasospasm produced by Beta Blockers.
- Nitrates prevent increases in left ventricular filling pressure or preload resulting from the negative inotropic effects produced by Beta Blockers.
- Nitrates and Beta Blockers both reduce myocardial oxygen consumption by different mechanisms.
- Nitrates and Beta Blockers both increase subendocardial blood flow by different mechanisms

CALCIO ANTAGONISTI

- Aumento del tempo di chiusura dei canali al Ca
- Rilassamento della muscolatura liscia vasale arteriosa ma poco della venosa
- Significativa riduzione del postcarico ma non del precarico

EFFECTS OF Ca^{++} ANTAGONISTS IN VIVO

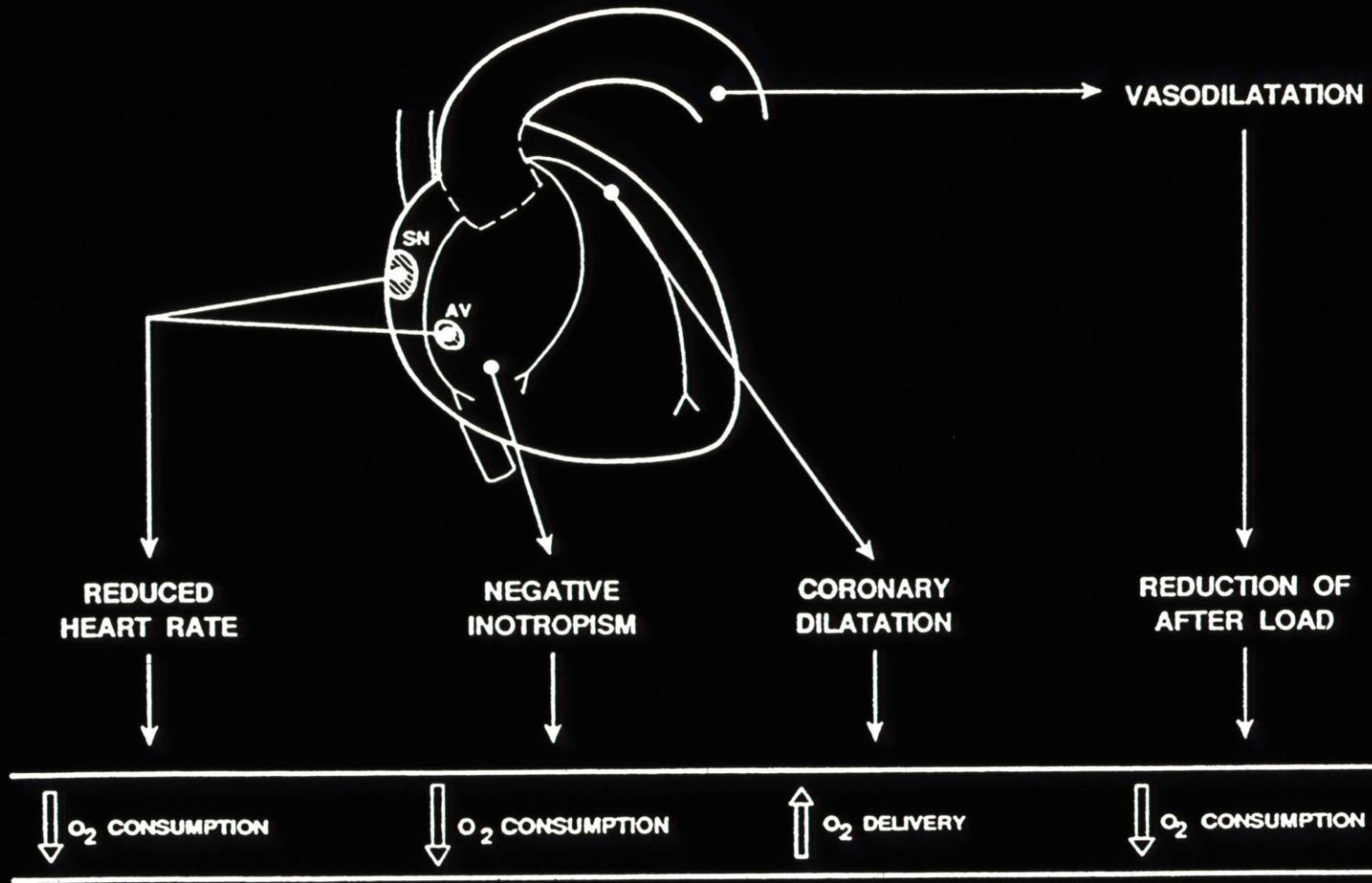


Fig. 2. Schematic representation of the theoretical effects of calcium antagonists administered in vivo. SN = sinus node; AV = atrioventricular node.

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

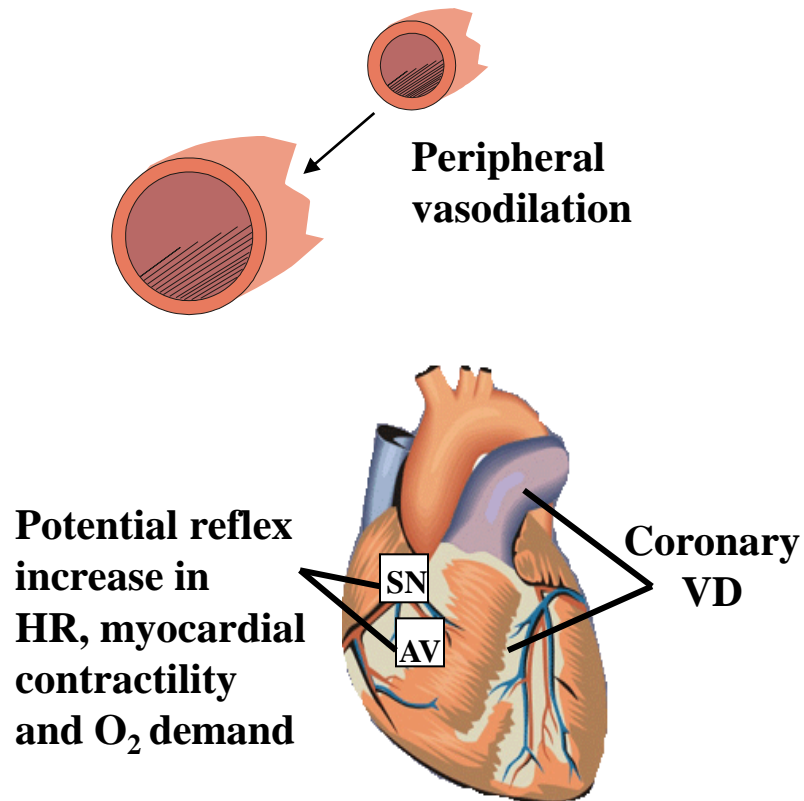
CALCIOANTAGONISTI

Nicardipina

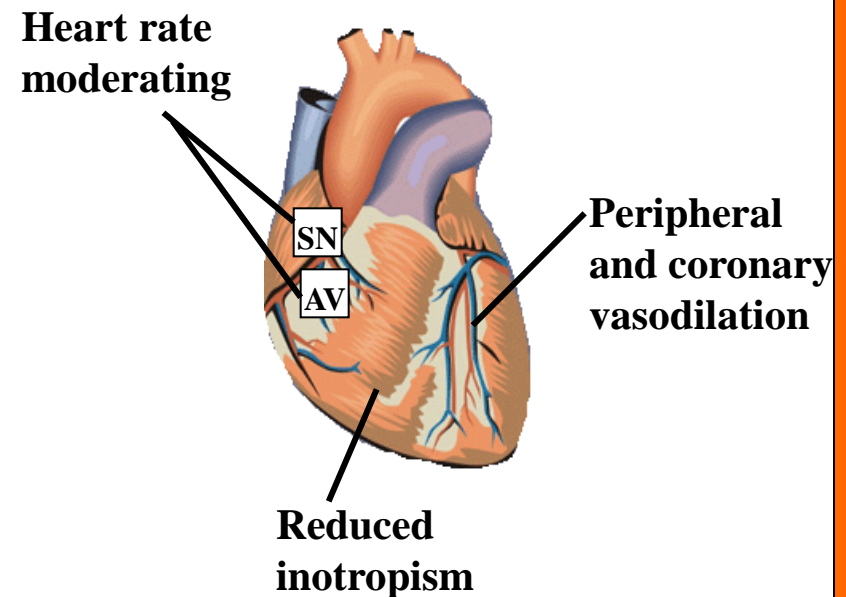
- Aumenta flusso coronarico senza indurre depressione miocardica
- Riduce la resistenza vascolare sistemica
- Effetto antipertensivo
- Può indurre intropismo –
- Scarsi effetti sul sistema di conduzione

Differential effects of different CCBs on CV cells

Dihydropyridines: Selective vasodilators

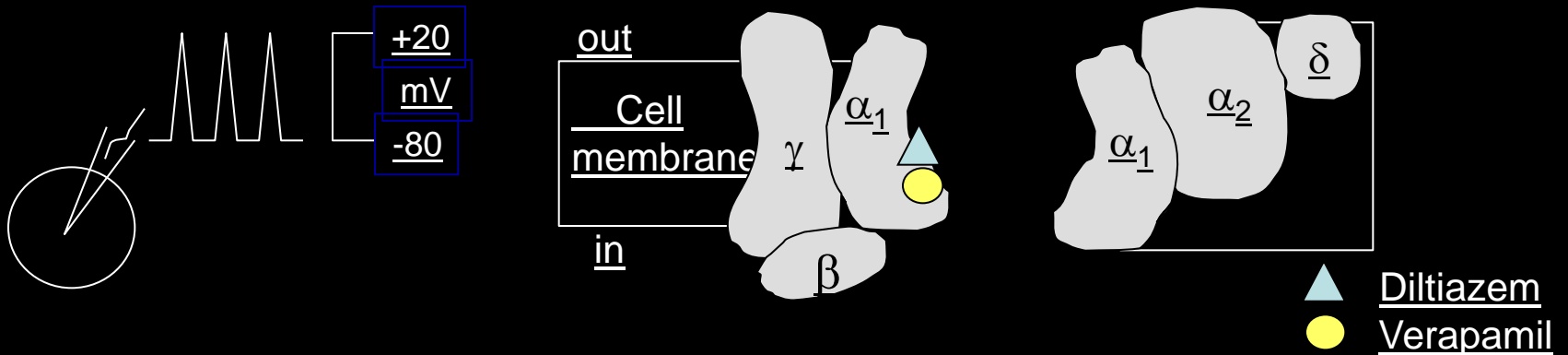


Non -dihydropyridines: equipotent for cardiac tissue and vasculature

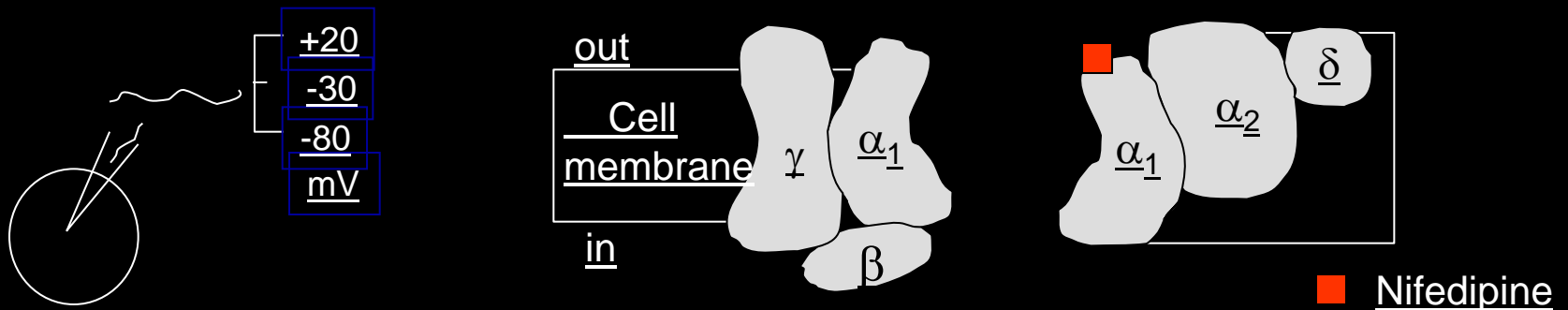


The different binding sites of CCBs result in differing pharmacological effects

Use-dependent binding (targets cardiac cells)



Voltage-dependent binding (targets smooth muscle)



VIII. COMPARISON OF OVERALL CARDIOVASCULAR EFFECTS OF NITRATES, BETA BLOCKERS AND CALCIUM CHANNEL BLOCKERS IN ANGINA

	<u>NITRATES</u>	<u>BETA BLOCKERS</u>	<u>CALCIUM BLOCKERS</u>
Endo/Epi	↑↑	↑	↑
Collateral	↑↑	→	↑↑
Wall Tension	↓↓	→↑	↓
Heart Rate	↑(reflex)	↓↓	↑↓ (reflex)
Contractility	↑(reflex)	↓↓	↓→↑(reflex)
Cardiac Work	↓↓	↓↓	↓↓

Calcio antagonisti: effetti collaterali

Verapamil

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

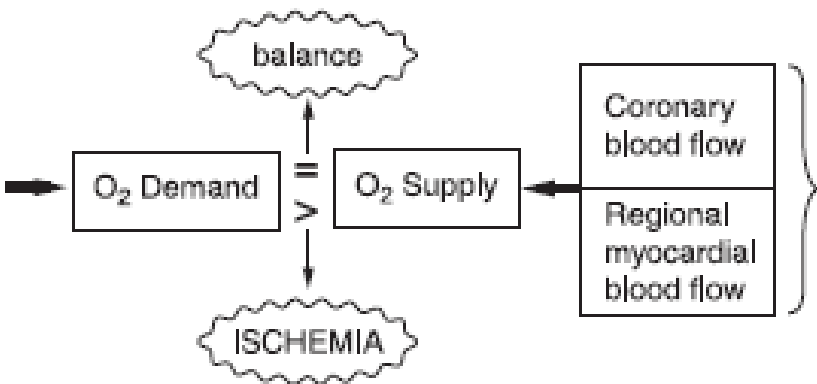
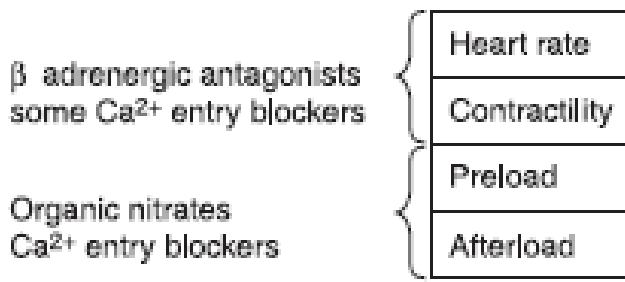
Nifedipina

- Ipotensione
- Edema periferico
- Cefalea

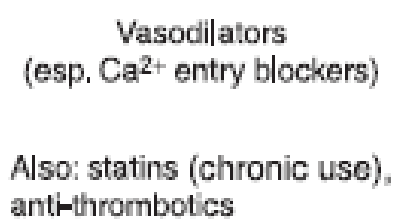
Diltiazem

- Depressione cardiaca
- Ipotensione
- Blocco AV
- Edema periferico

Agents decreasing O₂ Demand



Agents increasing O₂ Supply



ULTERIORI USI DEI VASODILATATORI

Insufficienza cardiaca cronica

Malattie vascolari periferiche:

Cerebrali: stroke e tia

- **Ostruttive**

Arti: claudicatio

Terapia:

Anticoagulanti: aspirina, ticlopidina, clopidogrel, ACEi, antiperlipidemizzanti

- **Vasospastiche**

Fenomeno di Raynaud

Terapia:

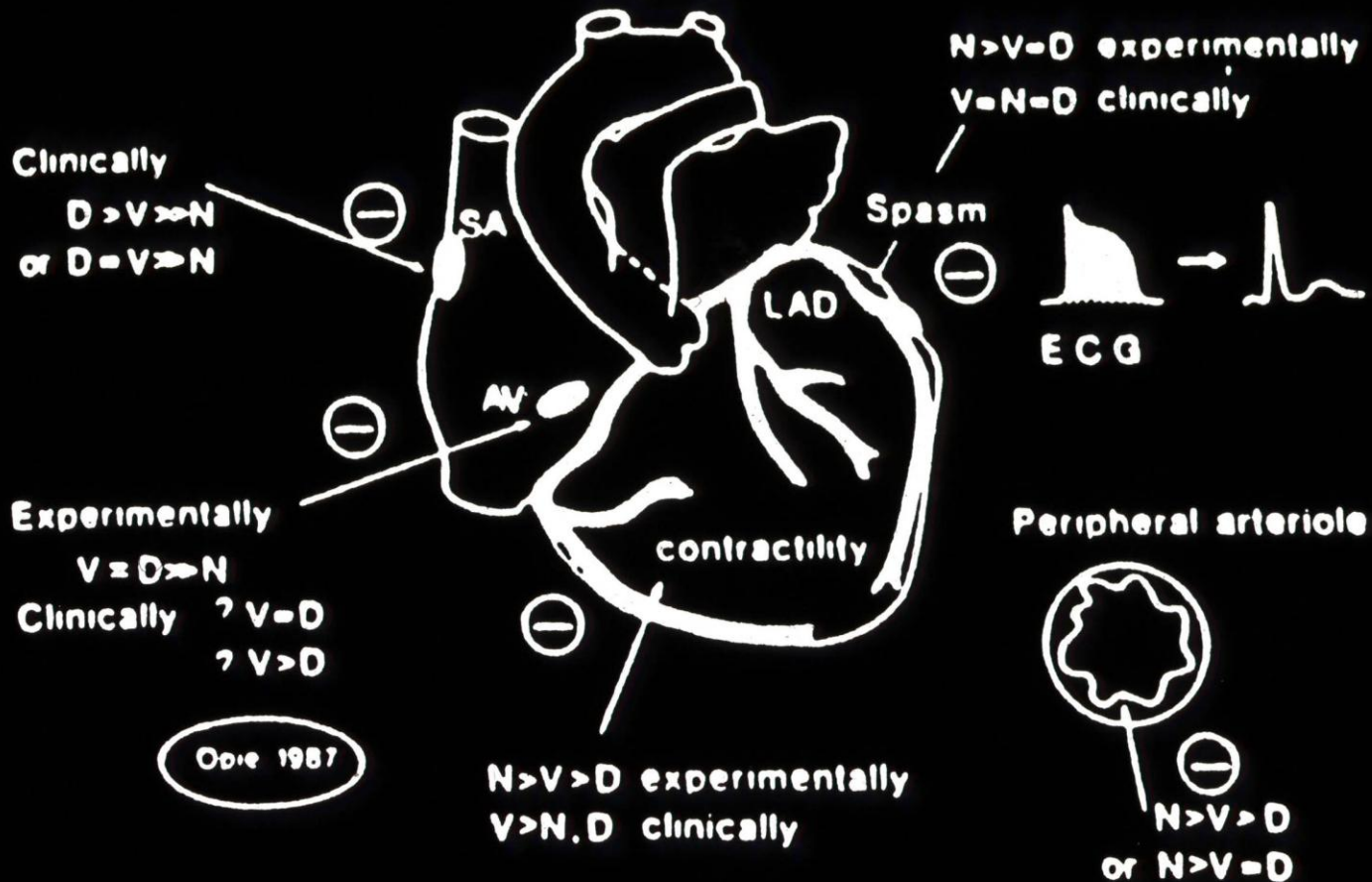
alfa bloccanti, Ca antagonisti, prostaglandine (PGE₁, PGE₂, PGI₂), vasodilatatori diretti (unguento alla nitroglicerina)

lorenzo.mannelli@unifi.it

CLINICAL CASE

A 60 year old male patient comes into your office complaining of chest pains which primarily occur in the morning and do not appear to be correlated with stress or exercise. Following coronary angiography and a positive ergonovine test you determine that the patient has angina pectoris as a result of coronary artery spasm. You prescribe the beta blocker propranolol and send the patient home. Within a few days, the patient is back complaining of shortness of breath and an increased frequency of chest pains. What is your diagnosis of the problem and how would you treat this patient?

Ca²⁺ ANTAGONISTS : COMPARATIVE PROPERTIES



RATIO NEG INOTROPIC TO VASCULAR EFFECT : $V > D > N$