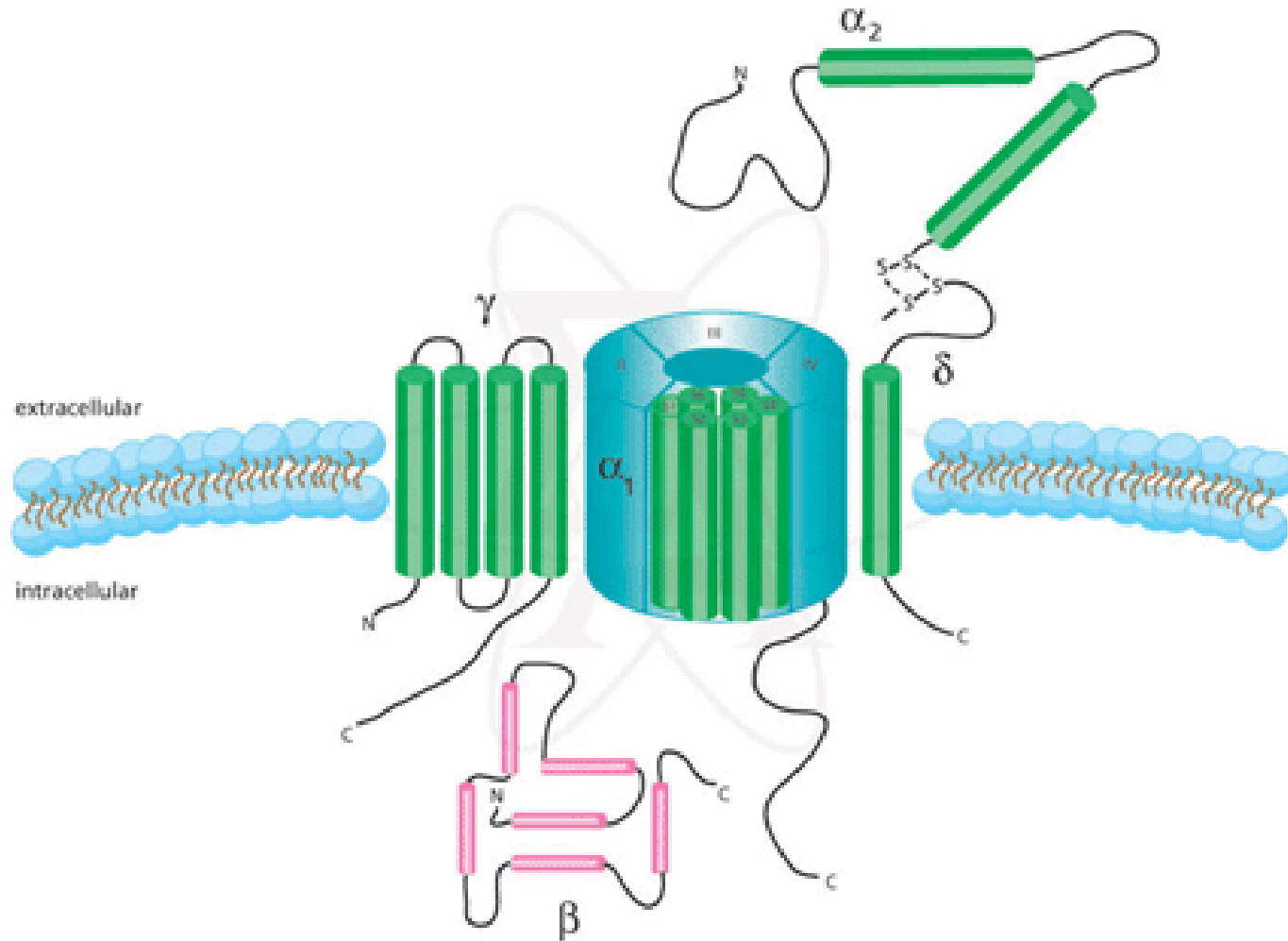
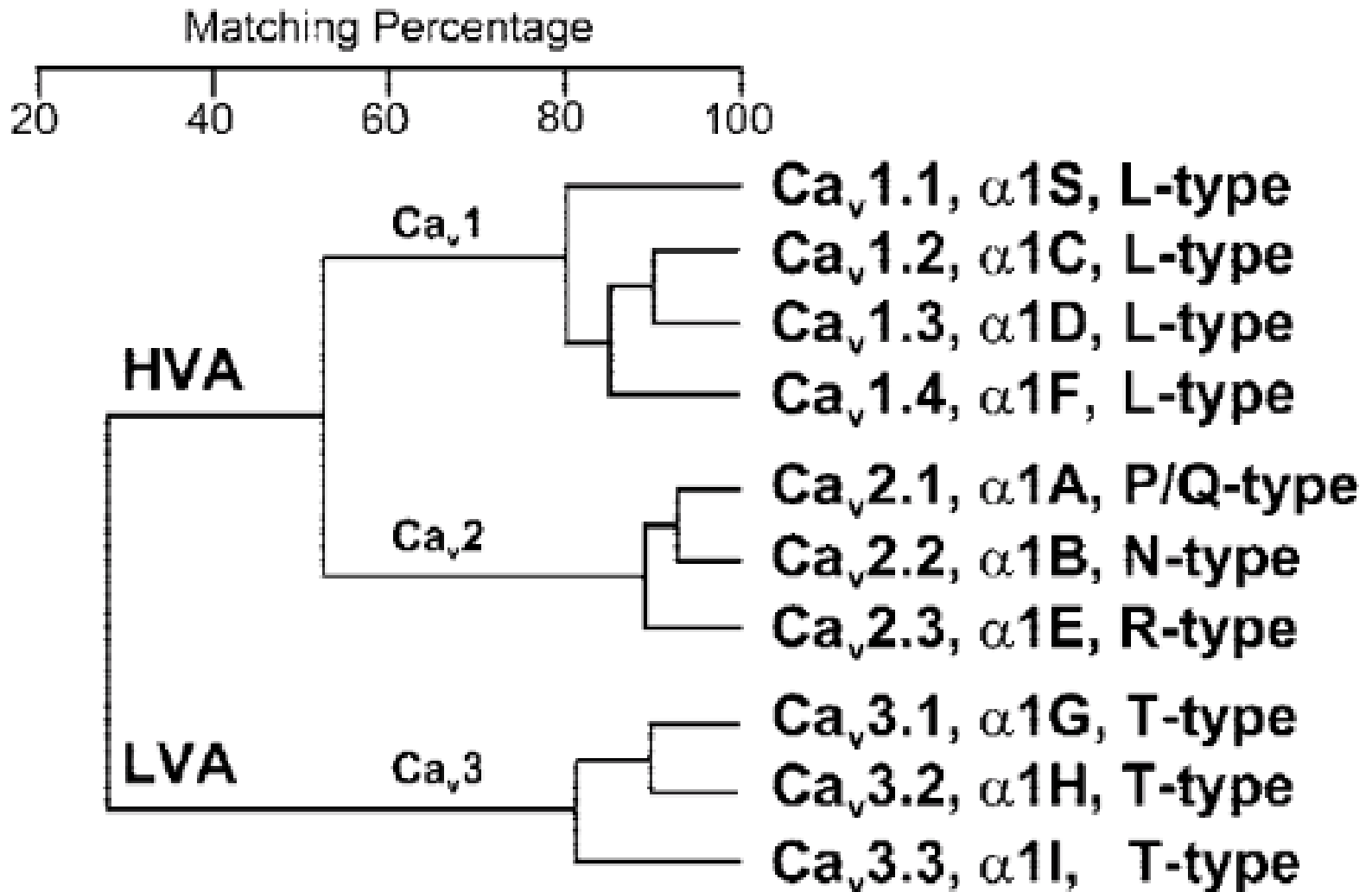


Calcio-antagonisti

(calcium channel blockers, CCB)

Struttura di una canale al Ca^{++} operato dal voltaggio





Tipi di canali al Ca⁺⁺ operati dal voltaggio

Canali al calcio

- **Ca_v1.1** (m scheletrico)
- **Ca_v1.2** e **Ca_v1.3** (molti tessuti: m liscia, cuore, cervello...).
 - Ca_v1.2: vasi (arterie), ventricolo.
 - Ca_v1.3: nodo SA e AV (si aprono a potenziali più negativi = pace-making)
 - Ca_v1.2 e Ca_v1.3: cervello. Sono postsinaptici, localizzati a livello somatodendritico, e regolano il firing neuronale, la morfologia e la plasticità sinaptica Ca²⁺-dipendente associata all'apprendimento e memoria, alla dipendenza e al neurosviluppo
- **Ca_v1.4** (retina)
- Qs canali differiscono per composizione in subunità (es sub α), espressione tissutale e caratteristiche elettrofisiologiche
- I Canali L giocano un ruolo anche nella proliferazione tissutale.

I calcio antagonisti legano la sub α -1 dei canali di tipo L ($Ca_v1.1-4$)

con affinità nM (0.1-50 nM), in siti diversi per ciascuna delle 3 classi, ma allostericamente collegati

Diversa affinità per lo stato del canale (riposo-attivo-inattivo)

I Ca-antagonisti inibiscono l'ingresso del Ca^{+2} dai canali VOC di tipo L:

- nel muscolo liscio
 - nei miociti cardiaci
 - nel nodo SA e AV

 - in tessuti extravascolari (gh lacrimali, pancreas,...)
- Prevengono la proliferazione delle cellule lisce e dei fibroblasti associati alla progressione della placca ateromatosa.
 - **DHP**: azione prevalente sui vasi (**vasculotropi**)
 - **Verapamil, diltiazem**: azione prevalente sul cuore (**cardiotropi**)

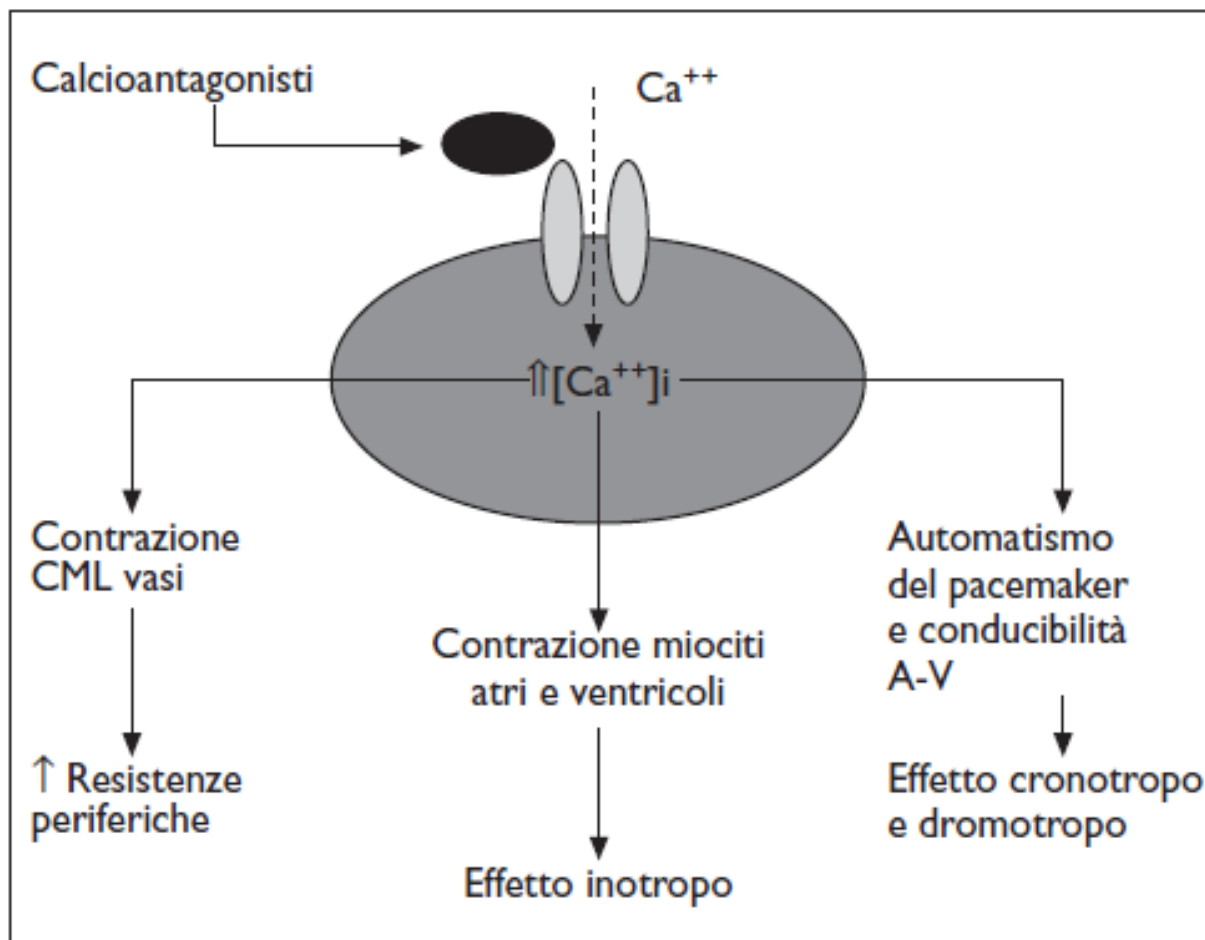
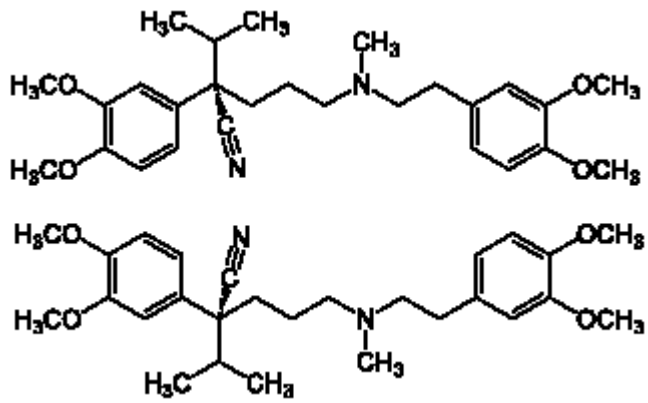
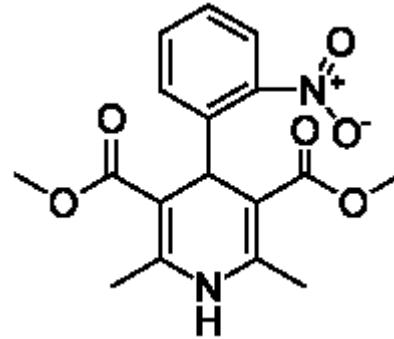


Figura 3. *Effetto dei calcioantagonisti sulla contrazione muscolare liscia.*

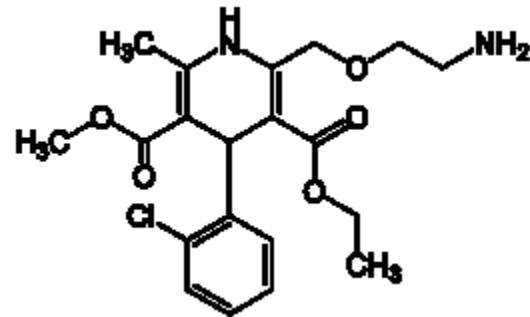
- I calcio antagonisti sono classificabili in 3 classi chimiche
 - **Fenilalchilamine**: verapamile (es ISOPTIN, CARDINORM)
 - **Diidropiridine (DHP)**: nifedipina (es ADALAT) , amlodipina (es NORVASC, ZAURIS), felodipina (es PREVEX), isradipina (es LOMIR), nicardipina (es CARDIP), nisoldipina (es SYSCOR), nimodipina (es NIMOTOP)...
 - **Benzotiazepine**: diltiazem (DILZENE, TILDIEM,...)



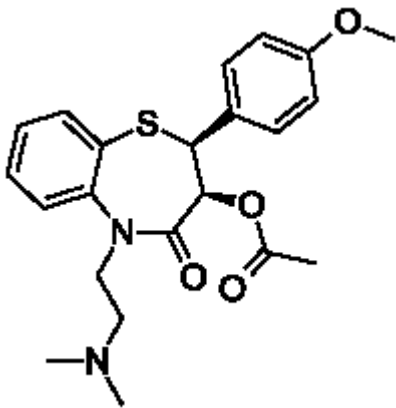
verapamile



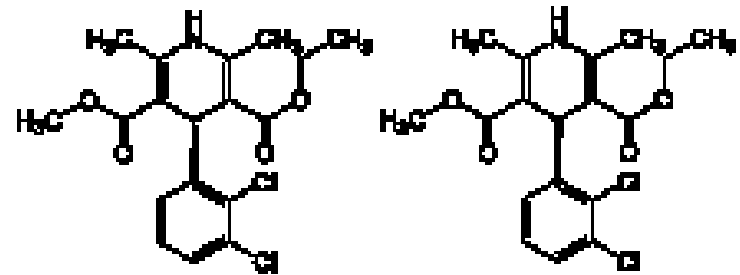
nifedipina



amlodipina



diltiazem



felodipina

Più attivi gli enantiomeri S

- **DHP**: non cariche a pH fisiologico. **Alta affinità per lo stato inattivo. Blocco voltaggio-dip.** Effetto preferenziale sui Ca_v espressi dalle cellule muscolari lisce vasali, che hanno un potenziale a riposo meno negativo e depolarizzazioni più prolungate.
- Alcune DHP manifestano selettività per i vasi coronarici (nicardipina, nifedipina), altre per i vasi cerebrali (nimodipina)
- **Verapamil/diltiazem**: carichi + a pH fisiol. Entrano nel citoplasma e bloccano il canale anche dall'interno. Alta affinità per il canale aperto ed inattivo. Rallentano il recupero del canale, causando un **blocco uso- o frequenza-dipendente**.

effetti

- **Vasi**: vasodilataz arterie ma non vene (no effetti sul precarico)
 - Possibile effetto protettivo sulla progressione della placca ateromatica, per blocco della proliferazione cellulare delle cell m lisce e dei fibroblasti
 - Effetti antiossidanti e antiaterogeni, per aumento della disponibilità di NO
- Tutti i calcio-antagonisti dilatano le arterie, ma le DHP sono efficaci a conc 5-12 volte inferiori a quelle necessarie a dare effetti cardiaci (**vasculotrope**)

- **Cellule cardiache**
- **Effetto inotropo negativo. Classe-dipendente**
- Tutti i calcio-antagonisti riducono per se la forza di contrazione.
- MA l'effetto complessivo dipende dall'attivazione simpatica periferica che può compensare gli effetti diretti (max per DHP)

- **Effetto cronotropo/dromotropo negativo. Classe-dipendente**
- **Nelle cell del nodo SA e AV**, la frequenza dipende dall'ingresso di Ca^{2+} ma anche dal recupero del canale (tempo di refrattarietà)
 - La **nifedipina** riduce l'ingresso di Ca^{2+} ma NON altera il recupero. NON altera la conduzione AV.
 - **Al contrario, verapamile** e (meno) **diltiazem** bloccano l'ingresso di Ca^{2+} e allungano il tempo refrattario. Inoltre, danno un blocco **frequenza- o uso-dipendente** (cioè tanto più marcato quanto maggiore è la frequenza di scarica e d'apertura del canale). Uso nelle aritmie sopraventricolari.

- **Effetti emodinamici**

- ↑ flusso coronarico (DHP > verap > diltazem)
- ↓ resistenze periferiche con attivaz simpatica compensatoria (tachicardia, inotropo +).

No alteraz tono venoso

- Amlodipina (T/2 35-50 h) meno propensione a dare attivaz simpatica riflessa.
- Nisoldipina: alta selettività vascolare (1000 volte). Molto liposolubile (tratt vasospasmo cerebrale)
- Clevidipina. Per e.v. breve durata d'azione. T/2 2min. Utile nelle emergenze ipertensive

composto	Vasodilataz (flusso coronarico)	↓ contrattilità cardiaca	↓ automat (nodo SA)	↓ conduzione (nodo AV)
Amlodipina	5	1	1	0
Felodipina	5	1	1	0
Nicardipina	5	0	1	0
Nifedipina	5	1	1	0
Diltiazem	3	2	5	4
Verapamile	4	4	5	5

PK

- Assorbimento completo ma bassa biodisp per effetto di primo passaggio.
- Biodisp può aumentare dopo somm ripetute, per saturaz metabolismo, e dopo somm inibitori CYP3A4
- **Emivita variabile**, in genere breve (<12 ore).
 - Clevidipina (T/2 2 min)
 - Nifedipina (T/2 1.8 h)
 - Amlodipina (T/2 35-50 ore)
- T/2 lunghi: amlodipina, felodipina e isradipina
- Formulazioni a rilascio prolungato (nifedipina)

- Verapamile e diltiazem sono inibitori metabolici CYP3A4
- Verapamile blocca P-Gp

Tabella 1. Classificazione dei calcioantagonisti

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

I generazione: short-acting (polisomm), effetti cardiaci (riduz contrattilità e vel conduzione) ed effetti avversi (es tachicardia riflessa), temuti effetti diabetogeni, sanguinamento GI

II generazione: pensati per migliorare la PK e la selettività vascolare. IIa formulazioni a lento rilascio. IIb farmaci più selettivi per i vasi.

III generazione: lunga durata d'azione e/o persistenza presso il sito recettoriale, vaso-selettivi

Effetti avversi

- Dipendono dalle diverse molecole
- **DHP** rilascio immediato: **cefalea, vampate, nausea.**
- Anche **stipsi, edema** periferico, edema polmonare, tosse
 - Meno capogiri e rossore con prep a rilascio prolungato e con DHP a lunga emivita
- **Tachicardia riflessa, attivazione RAS (DHP)**
- **Reflusso gastro-esofageo** per rilasciamento sfintere esofageo inferiore
- **Aggravamento angina e scompenso** (diversi mecc): eccessiva ipotensione, ↑ richieste ossigeno per ↑ tono simpatico, «furto coronarico»,...sopratt se NON ass a beta-bloccante
- Tutte le DHP (ad eccezione di Amlodipina) sono controindicate nello scompenso

Effetti avversi

- Verapamile e diltiazem
- Eccessiva bradicardia, blocco AV e insuff ventricolare sx (verapamile > diltiazem, specie se in associazione a beta-bloccanti)
- **Stipsi** (verapamile)
- Nessun effetto rilevante a conc terapeutiche su canali al Ca^{++} in tessuti extraCV

Usi terapeutici

- Ipertensione (tutti)
 - Anche crisi ipertensive (Clevidipina)
- Angina:
 - variante (di Prinzmetal): **vasodilataz coronarica**
 - Stabile da sforzo: **vasodil coronarica + ↓ lavoro cardiaco.**
Anche + beta-bloccante (sopr se presente vasospasmo)
 - Angina instabile
- Infarto miocardio: prima scelta beta-bloccanti, poi verapamile e diltiazem
- Aritmie sopraventricolari (Diltiazem, verapamile)
- Altri: sindrome di Raynaud, profilassi emicrania (Flunarizina e verapamile)

interazioni

- Verapamile e diltiazem. Potenziamiento effetti cronotropi negativi da beta-bloccanti, amiodarone, digitalici.
- DHP: effetto antipertensivo e antianginoso potenziato dai beta-bloccanti
- Verapamile. Potenzia tossicità da litio