



Calcio-antagonisti

Ca²⁺-ANTAGONISTI

basi fisiopatologiche degli effetti

REGOLAZIONE DELL'OMEOSTASI DEL Ca²⁺ INTRACELLULARE

Ca²⁺ totale

- intracellulare 0.5-5 mmoli/litro
- extracellulare 2 mmoli/litro

Ca²⁺ libero

- intracellulare 100 nM
- extracellulare 1 mM

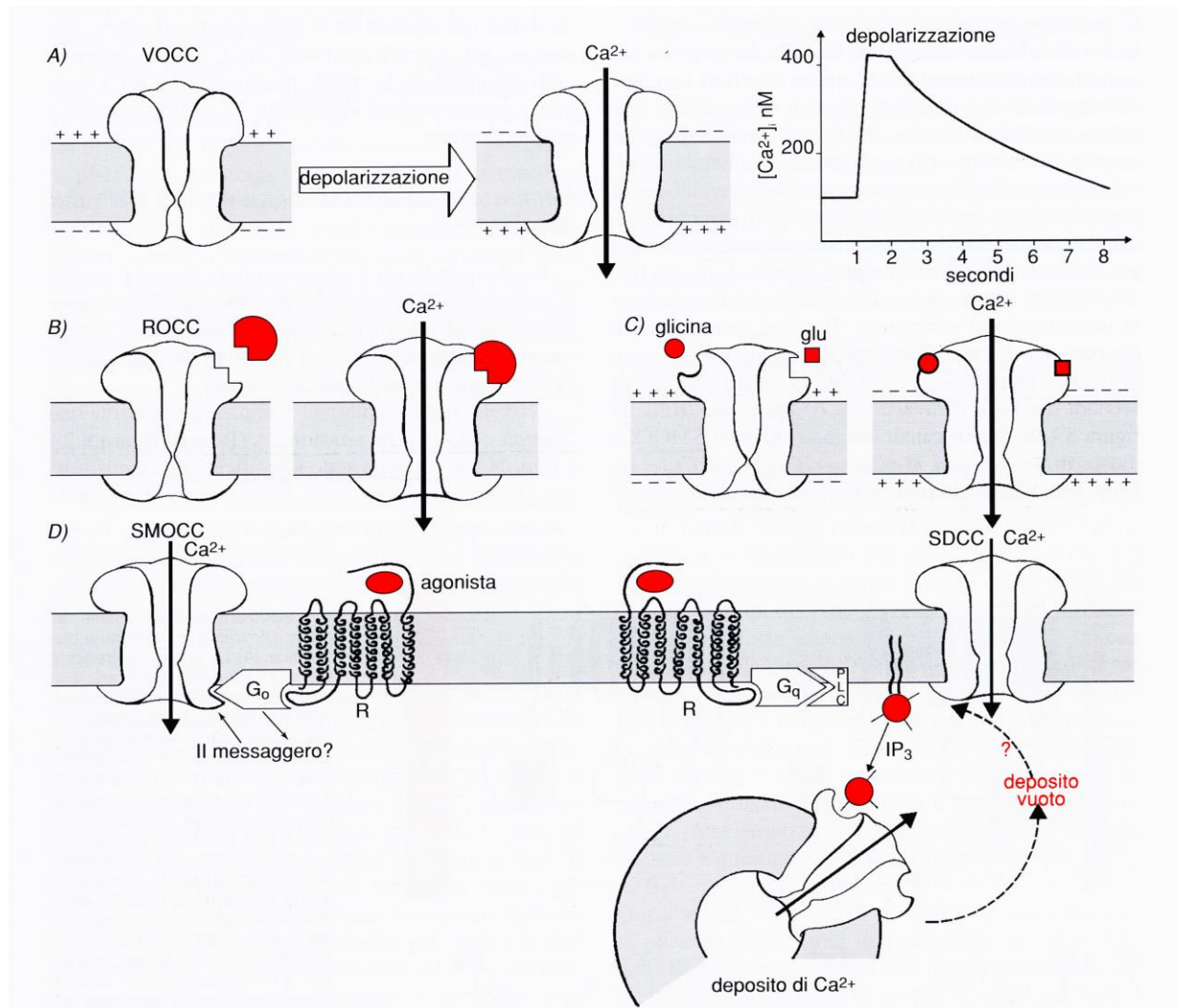
NB: solo il Ca²⁺ libero è scambiabile (può agire da II messaggero)

Meccanismi di regolazione della [Ca²⁺]_i

- **membrana plasmatica:** canali, pompe, trasportatori
- **organuli intracellulari** (pools del calcio)
- **citosol.**

Membrana plasmatica: canali

- il potenziale elettrochimico del Ca^{2+} è il più elevato fra i vari ioni
- vari tipi di **Ca^{2+} -canali**:
 - A. operati dal voltaggio (voltage-operated calcium channels, VOCC)
 - B. recettori-canale (receptor-operated calcium channels, ROCC)
 - C. operati da secondi messaggeri (second messenger-operated calcium channels, SMOCC)
 - D. dipendenti dai depositi intracellulari (store-dependent calcium channels, SDCC)



Canali al Ca^{2+} . **A)** L'aumento della $[\text{Ca}^{2+}]_i$ indotto dalla depolarizzazione è dovuto ad influsso degli ioni attraverso i VOCC; la durata del transiente aumento della $[\text{Ca}^{2+}]_i$ del citosol dipende sia dalle cinetiche di attivazione/inattivazione dei VOCC che dall'efficienza di pompe e scambiatori la cui attività è necessaria per riportare la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ai valori basali. **B)** L'influsso attraverso i ROCC è dipendente dal legame dell'agonista al recettore. **C)** Nel caso del recettore NMDA un ruolo importante è giocato sia dalla depolarizzazione che da regolatori allosterici come la glicina. **D)** L'attivazione della fosfolipasi C (PLC) attraverso una G proteina specifica della famiglia delle G_q determina produzione di 1,4,5-inositolo trifosfato (IP_3) che induce rapido rilascio di calcio da depositi intracellulari specifici. Dai depositi «svuotati» parte un segnale non ancora identificato che attiva un influsso di calcio attraverso un canale ionico (SDCC) posto nella membrana plasmatica. In molte cellule (soprattutto nervose e neuroendocrine) l'attivazione di recettori accoppiati alla produzione di IP_3 può attivare anche un altro tipo di canale, detto SMOCC (lato sinistro della figura). L'attivazione degli SMOCC avviene o per attivazione da parte di una G proteina specifica (indicata con G_o) o per produzione di un secondo messaggero diverso dall' IP_3 .

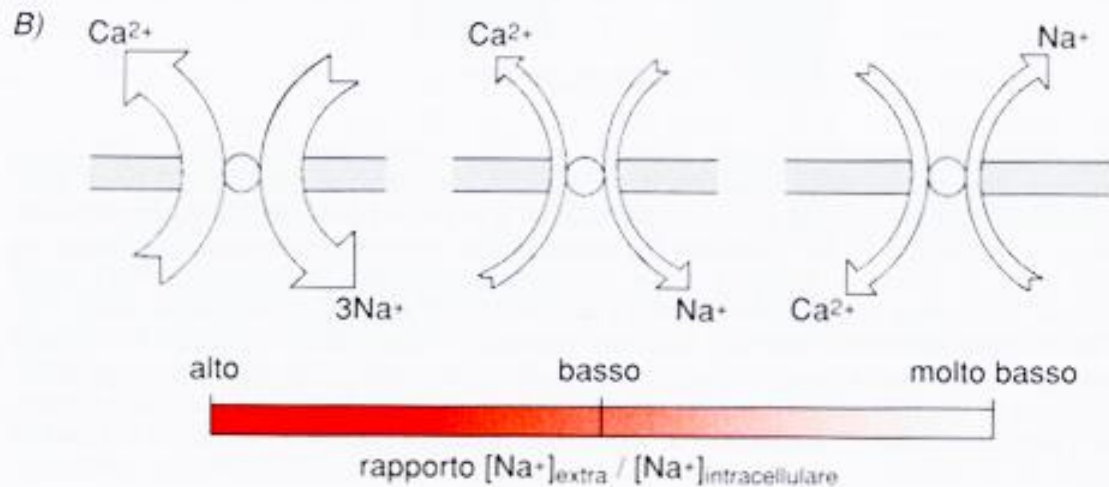
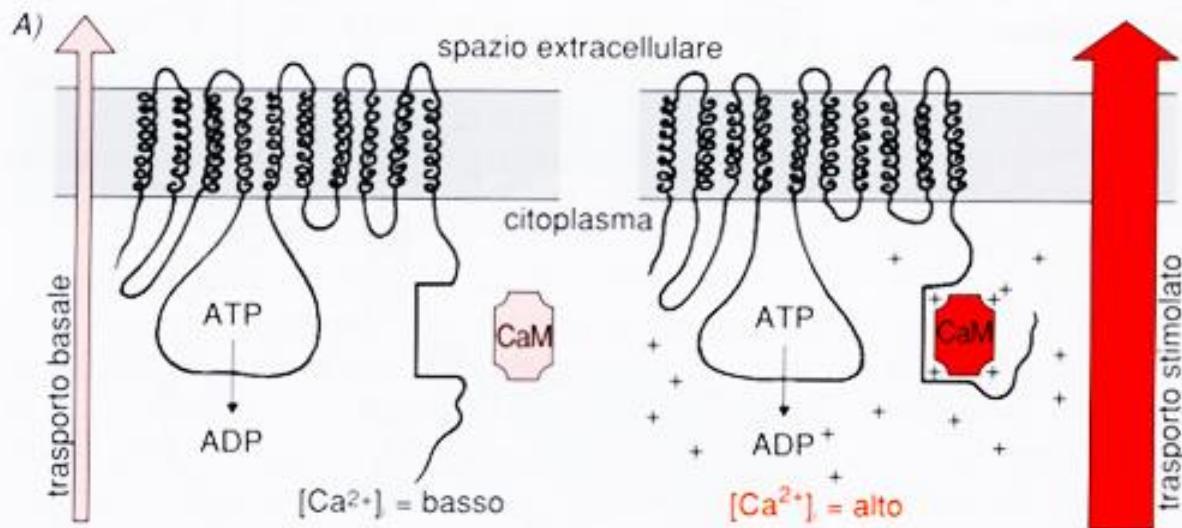
Membrana plasmatica: pompe

Pompa al Ca^{2+}

- consuma ATP
- diverse isoforme
- alta affinità ($<1 \mu\text{M}$) per il Ca^{2+} intracellulare
- modulata dalla calmodulina

Scambiatore $3\text{Na}^+/1\text{Ca}^{2+}$

- bassa affinità ($>1 \mu\text{M}$) per il Ca^{2+} intracellulare
- la sua attività dipende dal gradiente del Na^+

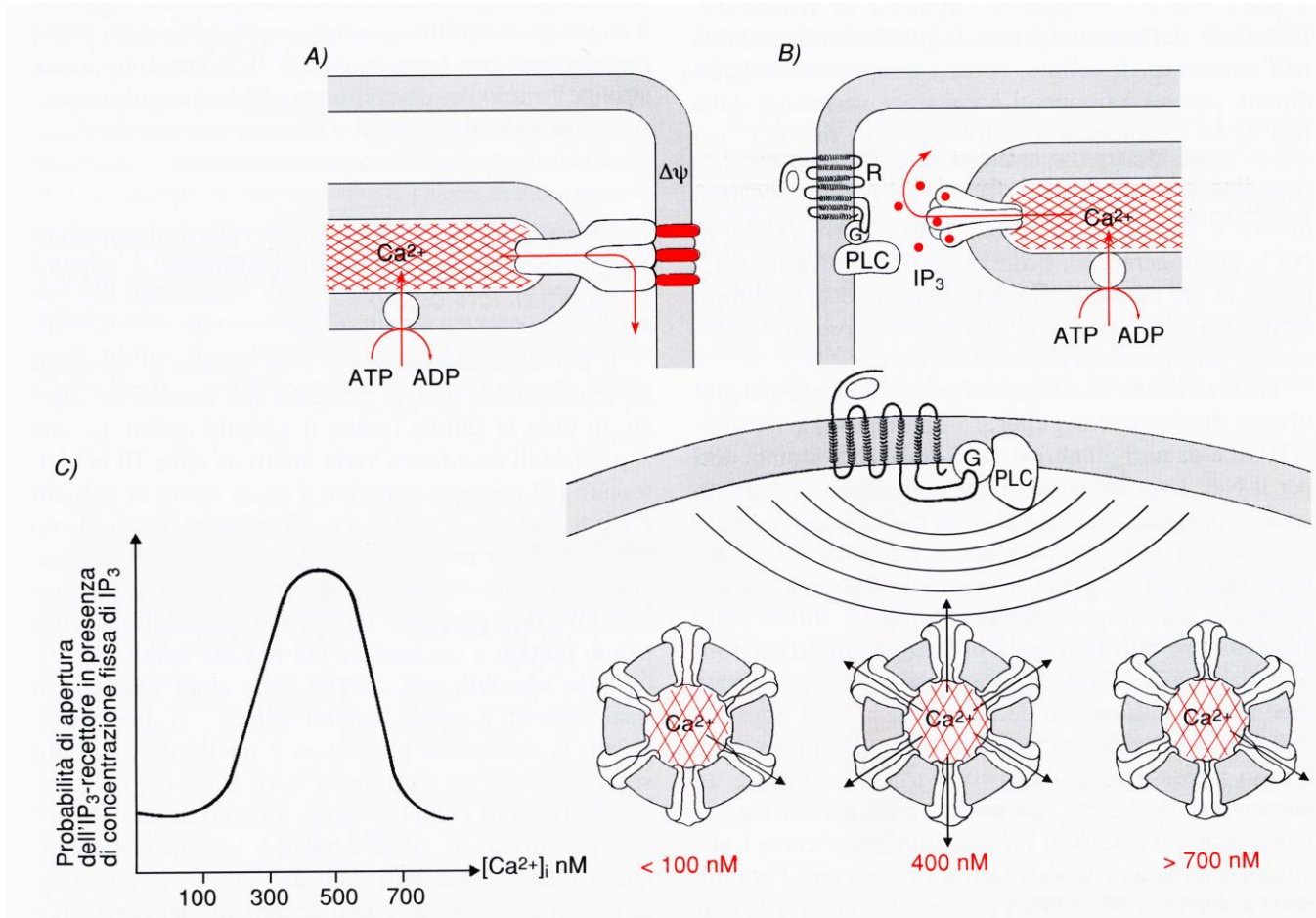


Sistemi di estrusione del calcio attraverso la membrana plasmatica. **A)** La pompa al calcio, o Ca^{2+} -ATPasi della membrana plasmatica, consuma una molecola di ATP per ione Ca^{2+} trasportato. La sua attività è stimolata (freccia grossa) dal complesso Ca^{2+} -calmodulina che si forma quando la $[Ca^{2+}]_i$ aumenta: essa è anche dipendente dalla disponibilità intracellulare di ATP e sarà perciò compromessa in corso di ischemia. **B)** Lo scambiatore Ca^{2+}/Na^{+} utilizza il gradiente di sodio esistente a cavallo della membrana plasmatica (rapporto $[Na^{+}]_{\text{extra}}/[Na^{+}]_{\text{intracellulare}}$) per estrarre il calcio. Il rapporto tra Ca^{2+} e Na^{+} trasportati è di 1:3. Il trasporto ha grande capacità ma bassa affinità per il Ca^{2+} ; esso è quindi molto efficiente soltanto quando la $[Ca^{2+}]_i$ è alta. L'attività del trasportatore (indicata dalle dimensioni delle frecce) è dipendente dal gradiente di Na^{+} . In condizioni di rapporto $[Na^{+}]_{\text{extra}}/[Na^{+}]_{\text{intracellulare}}$ molto basso, la direzione del trasporto può addirittura invertirsi (B).

Organuli intracellulari

Zone specializzate del reticolo endoplasmatico (es. reticolo sarcoplasmatico)

- costituenti fondamentali:
 - pompe al Ca^{2+} di tipo SERCA (sarcoplasmic-endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase)
 - proteine luminali leganti il Ca^{2+} (es. calsequestrine)
 - canali ionici intracellulari: a) sensibili alla rianodina;
b) sensibili all' IP_3



Depositi intracellulari di Ca^{2+} a rapido scambio. I depositi intracellulari di Ca^{2+} a rapido scambio sono organuli (reticolo endoplasmatico e parte del complesso di Golgi) caratterizzati dalla presenza di recettori-canale specifici, di pompe (ATPasi) al Ca^{2+} della famiglia delle SERCA e di proteine luminali capaci di legare lo ione con alta capacità e bassa affinità.

Recettore della rianodina muscolare **A)** e recettore dell'IP₃ **B)**. Il primo è concentrato nelle cisterne del reticolo sarcoplasmatico delle fibre muscolari scheletriche e la sua attivazione avviene per diretto accoppiamento con canali VOCC di tipo L concentrati nella membrana del tubulo T delle triadi. Questi ultimi funzionano come "sensori del voltaggio", cioè attivano i recettori intracellulari in conseguenza della depolarizzazione ($\Delta\psi$) della membrana in cui sono inseriti. L'attivazione del secondo avviene per liberazione di IP₃ indotta da recettori accoppiati alla fosfolipasi C (PLC). **C)** La sensibilità all'IP₃ è modulata dal Ca^{2+} stesso: il grafico mostra che quando la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ sale si ha prima un notevole aumento, poi una riduzione della probabilità di apertura dei recettori per IP₃ (tipo I). Nel disegno è schematicamente mostrato che, a seguito di rilascio di IP₃ dalla membrana e sua diffusione nel citoplasma (onde curve), il rilascio di Ca^{2+} è abbondante (tutti i canali aperti) dalla vescicola centrale situata in una zona di citoplasma dove la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ è ottimale mentre è modesto (un solo canale aperto) dalle altre due vescicole situate dove la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ è inferiore o maggiore di 100 o 700 nM. Questo sistema di controllo da un lato limita la possibilità di rilascio di Ca^{2+} a riposo, in assenza di adeguata stimolazione recettoriale, dall'altro riduce la partecipazione dell'organulo quando la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ nel citoplasma circostante è già elevata, per esempio a causa di influsso attraverso la membrana o di stimolazione recettoriale prolungata ed intensa.

Organuli intracellulari

Mitocondri

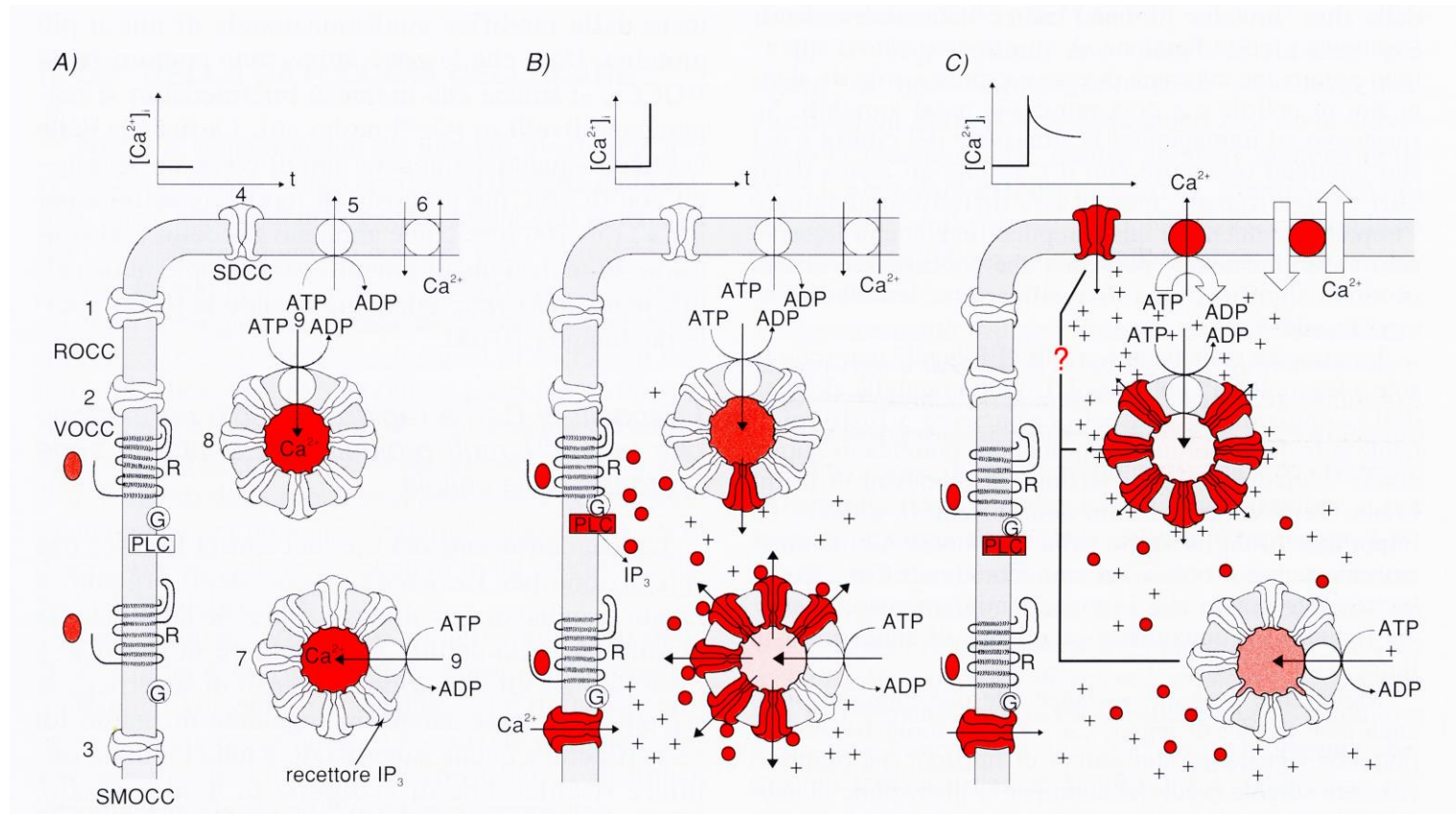
- accumulano rapidamente il Ca^{2+} se la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ sale oltre $5 \mu\text{M}$
- l'accumulo è reversibile
- intervengono non transitoriamente solo per persistenti elevazioni della $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (protezione della cellula)

Altri organuli

- nucleo, Golgi, vescicole sinaptiche, lisosomi

Citosol

- Il citoplasma contiene proteine leganti il Ca^{2+}
 - il contenuto di Ca^{2+} legato è 1000-3000 volte superiore a quello libero
 - la capacità legante non è saturata
 - alcuni esempi: calmodulina, troponina, calpaina,....
- La $[\text{Ca}^{2+}]_i$ può quindi variare in modo eterogeneo all'interno della stessa cellula
- I depositi di Ca^{2+} a rapido scambio permettono che la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ muti rapidamente anche in zone profonde della cellula



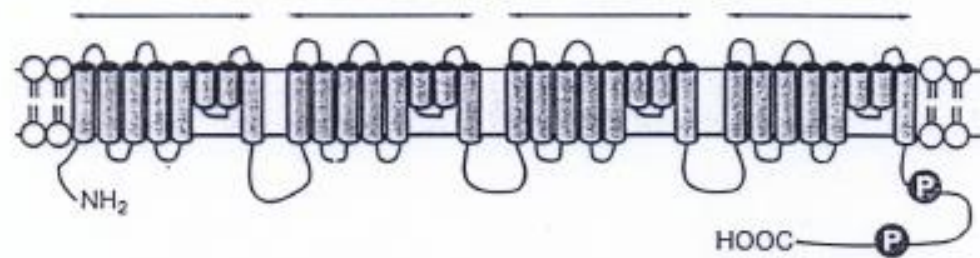
Meccanismi omeostatici di controllo. La $[Ca^{2+}]_i$ è il risultato dell'equilibrio tra meccanismi che controllano il passaggio dello ione attraverso le membrane plasmatiche e di organuli intracellulari. L'influsso attraverso la membrana plasmatica può avvenire per attivazione di ROCC, VOCC, SMOCC e SDCC (numeri da 1 a 4 nella figura A), mentre la sua estrusione è controllata dall'attività della pompa al calcio che consuma ATP (5) o dello scambiatore (6) che utilizza il gradiente per il Na⁺ come fonte di energia. Il rilascio di Ca^{2+} dai depositi a rapido scambio richiede l'attivazione di recettori-canale sensibili a IP₃ (7) o al Ca^{2+} stesso (8). Il catione viene sequestrato da questi organuli grazie all'attività di ATPasi della famiglia SERCA (9). Vengono illustrati i diversi processi subcellulari responsabili della variazione transiente della $[Ca^{2+}]_i$ indotta da attivazione di recettori accoppiati (con proteina G) alla fosfolipasi C e a SMOCC.

A) In condizioni di riposo gli organuli a rapido scambio sono carichi di calcio legato alle proteine luminali. **B)** Quando il recettore (R) accoppiato alla fosfolipasi C (PLC) viene attivato dal proprio agonista, si forma IP₃ (pallini) che induce rilascio di Ca^{2+} dai depositi dotati di recettori specifici. Contemporaneamente si può avere influsso di ione attraverso lo SMOCC. Il Ca^{2+} stesso (+) attiva i recettori per la rianodina presenti in altri depositi a rapido scambio. **C)** Molto rapidamente gli organuli esauriscono la loro carica e la $[Ca^{2+}]_i$ inizia a decadere per l'azione di rimozione di SERCA e delle pompe e trasportatori della membrana plasmatica, ma si mantiene ancora a livelli elevati grazie all'influsso attraverso gli SMOCC e i canali SDCC attivati da un segnale (?) generato dai depositi "svuotati". Grazie all'attività delle SERCA, i depositi vengono ricaricati di calcio in breve tempo e resi disponibili per rispondere ad un nuovo stimolo. Per questo motivo tali organuli sono anche chiamati "depositi di Ca^{2+} a rapido scambio". È importante considerare che se l'unico strumento a disposizione di una cellula per aumentare la $[Ca^{2+}]_i$ fosse l'influsso dall'esterno, sarebbe impossibile produrre aumenti della $[Ca^{2+}]_i$ in porzioni profonde del citoplasma senza sovraccaricare le porzioni a più stretto contatto della membrana plasmatica.

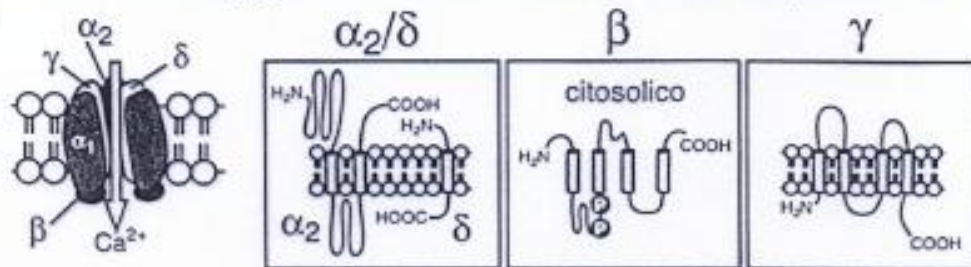
Canali al Ca^{2+} operati dal voltaggio

- Struttura

A Subunità α_1 dei canali per il Ca^{2+} e per il Na^{+}



B Assemblaggio multi-subunità dei canali per il Ca^{2+}



- Classificazione

Nome	I_T	I_L	I_N	I_P	I_Q	I_R
No. Segmenti, Famiglia	4x6TM ± subunità β	4x6TM ± subunità β	4x6TM ± subunità β	4x6TM ± subunità β	4x6TM ± subunità β	4x6TM ± subunità β
Proprietà	a bassa-soglia, con inattivazione	ad alta soglia, “long-lasting”	ad alta soglia, poca inattivazione	soglia intermedia	ad alta soglia, poca inattivazione	soglia intermedia
Bloccanti	kurtossina, Ni(2+), flunarizina, amiloride, mibefradil	Cd(2+), verapamil diidropiridine, fenilalchilamine,	ω-conotossina GVIA, Cd(2+)	ω-agatossina IVA, ω-conotossina MVIIC, FTX, Cd(2+)	ω-agatossina IVA, ω-conotossina MVIIC, FTX, Cd(2+)	Ni(2+)
Funzione	spike a bassa soglia	plateau cardiaco, accoppiamento elettromeccanico	aumento [Ca(2+)] per secrezione	aumento [Ca(2+)] per secrezione	aumento [Ca(2+)] per secrezione	aumento [Ca(2+)] per secrezione
Distribuzione tissutale (organi, tessuti)	neuroni, muscolo, endocrino	cuore, muscolo liscio, neuroni, glia, endocrino, rene	neuroni, endocrino	neuroni, rene	neuroni del cervelletto, rene	neuroni
Struttura	α1G, α1H	α1C, α1D, α1S	α1B, α2d	α1A, α2d	α1A, α2d	α1E α2d

Ca²⁺-ANTAGONISTI

Meccanismo d' azione

- Inibizione dei Ca²⁺ canali di tipo L
- Miociti cardiaci e vasali dipendono dal Ca²⁺ extracellulare per regolare la [Ca²⁺]_i

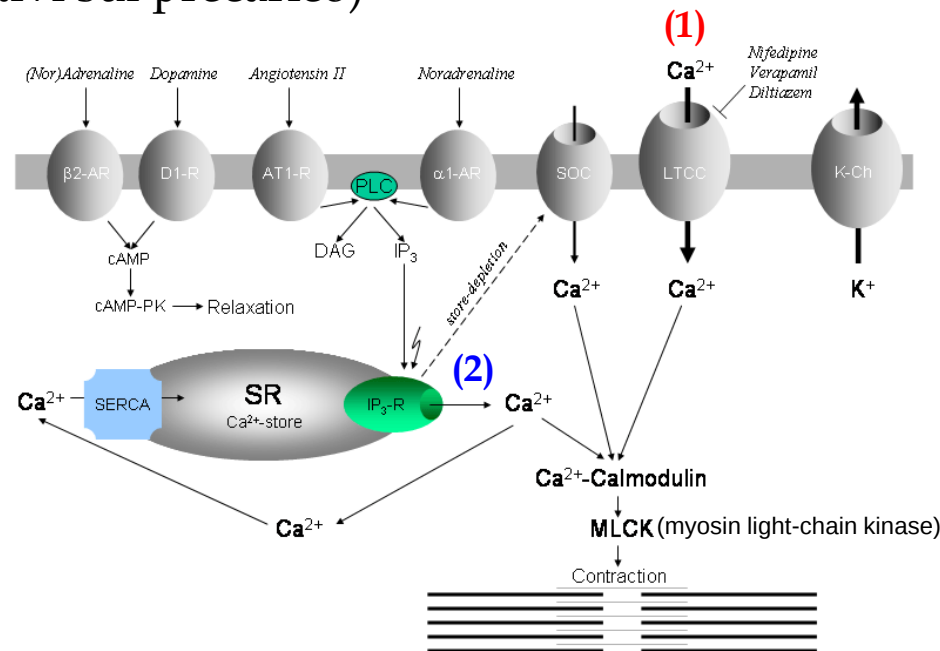
Farmacologia clinica

- Tre gruppi principali di composti
 1. diidropiridine (es. nifedipina, nimodipina, nicardipina)
 2. fenilalchilamine (es. verapamil)
 3. benzotiazepine (es. diltiazem)
- Differenze di
 1. efficacia sui vasi e sul cuore
 2. parametri farmacocinetici

Effetti

- sui vasi

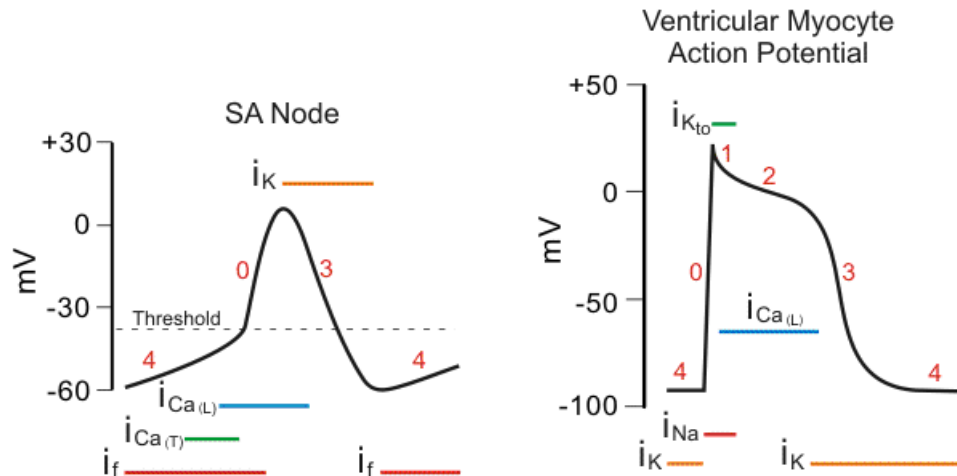
- la contrazione della muscolatura vasale dipende da: **(1)** ingresso di Ca^{2+} extracellulare attraverso canali sensibili al voltaggio di tipo L; **(2)** liberazione del Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmatico (mediato da IP_3 prodotto dall'attivazione di recettori α_1 o AT_1); **(3)** ingresso di Ca^{2+} extracellulare attraverso canali operati da recettori
- i Ca^{2+} -antagonisti bloccano (1) → rilassamento della muscolatura liscia arteriosa (scarso effetto su quella venosa) → non effetti significativi sul precarico)**



Effetti

- sulle cellule cardiache

- nel tessuto di conduzione, la depolarizzazione dipende principalmente dal flusso di Ca^{2+} attraverso canali L
- nel miocita, l'ingresso di Ca^{2+} attraverso i canali L mantiene il plateau del potenziale e attiva il processo contrattile interagendo con la troponina
- i Ca^{2+} -antagonisti, **bloccando i canali L ($I_{\text{Ca(L)}}$)**,
 - 1) hanno effetto inotropo negativo diretto (cui si contrappone un aumento riflesso del tono simpatico)
 - 2) verapamil e diltiazem (poco le diidropiridine) riducono la frequenza del pacemaker SA e rallentano la velocità di conduzione AV (effetto cronotropo e dromotropo negativo)



Effetti

- effetti emodinamici

1) diminuzione della resistenza e aumento del flusso coronarico

(*diidropiridine > verapamil > diltiazem*)

2) nifedipina

effetto sui vasi a concentrazioni inferiori a quelle necessarie per gli effetti sul cuore

➔ dilatazione selettiva delle arterie di resistenza, lieve tachicardia e inotropismo positivo riflessi ➔ diminuzione della pressione arteriosa con lieve aumento della gittata e della frequenza cardiaca

3) altre diidropiridine

- effetto prolungato dell'amlodipina
- maggiore selettività vasale della felodipina
- maggiore selettività della nicardipina a livello coronarico
- maggiore effetto della nimodipina sul circolo cerebrale

4) verapamil

effetto vasodilatatore meno potente rispetto alle diidropiridine; effetti cronotropo, dromotropo e inotropo negativi diretti ➔ diminuzione della pressione arteriosa senza aumento della frequenza cardiaca; riduzione della richiesta di ossigeno del miocardio

5) diltiazem

effetto vasodilatatore meno potente rispetto alle diidropiridine; effetti cronotropo, dromotropo (e inotropo) negativi diretti ➔ diminuzione della pressione arteriosa con iniziale aumento, poi con diminuzione della frequenza cardiaca

Tabella: Calcio-antagonisti: strutture chimiche e alcuni effetti cardio-vascolari relativi*

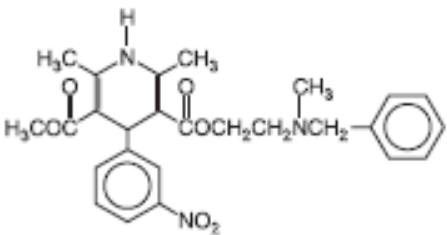
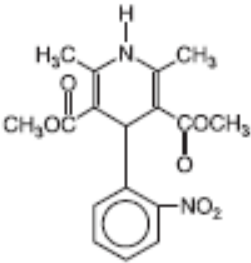
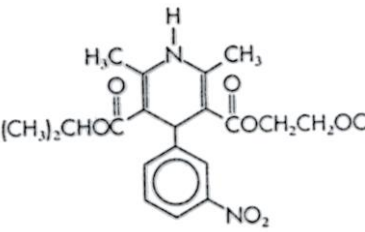
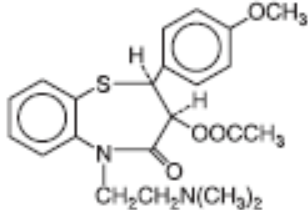
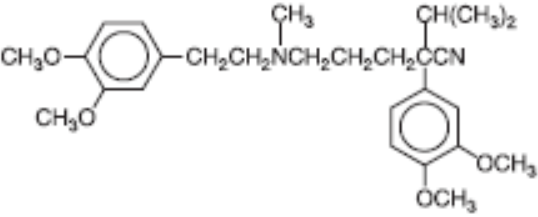
STRUTTURA CHIMICA (DENOMINAZIONE COMUNE)	VASO- DILATAZIONE (FLUSSO CORONARICO)	SOPPRESSIONE DELLA CONTRATTILITÀ CARDIACA	SOPPRESSIONE DELL'AUTO- MATISMO (NODO SA)	SOPPRESSIONE DELLA CONDUZIONE (NODO AV)
 Nicardipina	5	0	1	0
 Nifedipina	5	1	1	0
 Nimodipina	5	1	1	0

Tabella: Calcio-antagonisti: strutture chimiche e alcuni effetti cardio-vascolari relativi*

STRUTTURA CHIMICA (DENOMINAZIONE COMUNE)	VASO- DILATAZIONE (FLUSSO CORONARICO)	SOPPRESSIONE DELLA CONTRATTILITÀ CARDIACA	SOPPRESSIONE DELL'AUTO- MATISMO (NODO SA)	SOPPRESSIONE DELLA CONDUZIONE (NODO AV)
 Diltiazem	3	2	5	4
 Verapamil	4	4	5	5

* Gli effetti cardiovascolari relativi sono classificati in scala dall'effetto nullo (0) all'effetto più pronunciato (5). NC, non classificato.
(Modificata da Julian, 1987 e Taira, 1987)

Farmacocinetica

- Assorbimento completo, ma biodisponibilità ridotta (metabolismo di primo passaggio).
- Pochi metaboliti attivi (diltiazem).
- Elevato legame alle proteine plasmatiche (70-98%).
- Emivita 1.5-64 ore (!).

Usi terapeutici

- angina

- efficaci sia sull'angina variante (da spasmo, con riduzione del flusso, e non da aumento del fabbisogno) che su quella stabile (da sforzo): ↑ flusso coronarico, ↓ richiesta di ossigeno
- la tachicardia riflessa da diidropiridine può richiedere l'associazione con β -bloccanti (l'associazione non è raccomandata per altri Ca^{2+} -antagonisti: rischio di forte riduzione della FC, blocco AV, riduzione della funzionalità ventricolare)
- utili nell'angina instabile con vasospasmo (aggiunta alla terapia-base: nitrati, β -bloccanti, eparina, aspirina)
- non è dimostrato un effetto positivo sull'infarto miocardico – possibili effetti negativi (per ipotensione eccessiva, furto coronarico dai distretti non ischemici, aumento della richiesta di O_2 per attivazione simpatica riflessa, fluttuazioni della PA con scariche adrenergiche con i preparati standard, a rilascio immediato)

Usi terapeutici

- ipertensione

- rilassamento della muscolatura liscia arteriolare → diminuzione delle resistenze periferiche → diminuzione della pressione arteriosa
- riduzione modesta della massa ventricolare (più dei diuretici, molto meno degli ACE-inibitori) → non sono farmaci di prima scelta nell'ipertensione associata ad ipertrofia ventricolare sinistra
- non indicati in pazienti ipertesi con cardiopatia ischemica
- possibilità di associazioni

- aritmie

- tachiaritmie sopraventricolari (verapamil, diltiazem)

- altre applicazioni

- Raynold, emicrania

Effetti indesiderati

- vasodilatazione eccessiva
 - ipotensione, vertigini, vampate, cefalea, disestesie alle dita, nausea (*soprattutto le diidropiridine*)
- peggioramento dell'ischemia miocardica
- precipitazione di insufficienza cardiaca
 - in pazienti con disfunzione ventricolare, disturbi della conduzione e/o valori pressori <90 mmHg, trattati con *verapamil e.v.*
- stipsi; reflusso gastro-esofageo (da inibizione della contrazione dello sfintere esofageo inferiore)
- dispnea, edema polmonare
- edema periferico (da aumento della pressione idrostatica alle parti declivi: dilatazione precapillare e contrazione riflessa postcapillare)