

## **RUOLO DEI NITRATI ORGANICI NEL TRATTAMENTO DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA**

**Alessandro Salvioni**

*Centro Cardiologico "I. Monzino", Via Parea 4, Milano.*

Dopo le prime osservazioni cliniche di L. Brunton (1867) e W. Murrell (1879) i nitrati organici sono ormai utilizzati per la terapia dell'angina pectoris da oltre un secolo. Negli ultimi 15 anni il ruolo centrale dei nitrati organici tra i farmaci cardiovascolari si è imposto grazie alla comprensione di nuovi meccanismi fisiopatologici posti alla base della loro azione (Moncada 1987). L'impiego primario dei nitrati nella profilassi e nel trattamento dell'ischemia miocardica nei pazienti con aterosclerosi coronarica si è successivamente esteso nel migliorare i segni e sintomi dello scompenso cardiaco congestizio nelle sue fasi sia croniche sia acute contrastando la disfunzione ventricolare sinistra.

I nitrati organici sono un gruppo di farmaci che liberano, attraverso un meccanismo enzimatico, ossido d'azoto (NO) all'interno della muscolatura liscia vasale determinando un effetto finale vasodilatante. L'NO, attraverso un'interazione con gruppi sulfidrilici, stimola l'enzima guanilato ciclasi che produce un incremento della guanosina monofosfato che a sua volta, attraverso un meccanismo calcio-dipendente, produce vasodilatazione. Analoghi effetti sono prodotti da altri nitrovasodilatatori quali il nitroprussiato di sodio e la molsidomina (sostanze che rilasciano direttamente dalla loro molecola NO con un meccanismo non enzimatico), e dall'EDRF (endotelium-derived relaxing factor) costituito da NO e composti derivati di produzione endoteliale che determinano effetti vasodilatanti sia a carico delle arterie, sia delle vene che della microcircolazione.

In presenza di aterosclerosi vascolare la disfunzione endoteliale che ne deriva si associa ad una diminuzione della disponibilità di NO determinata sia da una diminuita sintesi di NO che da una parallela aumentata sua distruzione per la presenza di radicali liberi di ossigeno (anione superossido) in eccesso. I nitrati, fornendo NO, favoriscono la vasodilatazione, anche e soprattutto in quei distretti dove è presente disfunzione endoteliale; ciò determina un incremento del flusso ematico coronarico nelle zone di ischemia miocardica attraverso l'allargamento delle stenosi coronariche, la dilatazione delle arterie coronariche epicardiche, l'incremento della portata dei circoli collaterali coronarici e la prevenzione dello spasmo vascolare. Gli effetti emodinamici dei nitrati sono anch'essi ben conosciuti; la venodilatazione, già evidente a basse dosi, produce un incremento del volume ematico nel letto venoso di capacitanza sottraendo sangue dal cuore e dal polmone a favore della circolazione splancnica e periferica; la diminuzione del ritorno venoso verso il cuore destro diminuisce il volume ventricolare destro (pre-carico), riduce la pressione e la tensione diastolica di parete diminuendo così la domanda di ossigeno. Dosi più elevate di nitrati producono altresì una vasodilatazione arteriosa, con diminuzione delle resistenze periferiche e della tensione parietale ventricolare sinistra per riduzione del post-carico, che si traduce in un'ulteriore riduzione della richiesta miocardica di ossigeno.

Recenti osservazioni indicano che i nitrati possiedono anche proprietà antitrombotiche ed antiplastriniche che possono quindi essere rilevanti, accanto alle proprietà vasodilatanti, in quelle situazioni ischemiche diverse dall'angina stabile.

I nitrati organici sono disponibili in diverse formulazioni e sistemi di rilascio; le compresse sublinguali sono costituite da nitroglicerina od isosorbide dinitrato, esse possiedono un rapidissimo inizio d'azione ed una breve emivita rappresentando, dopo oltre un secolo, il "gold standard" nel trattamento del dolore anginoso. I sistemi transdermici contenenti nitroglicerina ed i composti orali di isosorbide dinitrato sono più appropriatamente utilizzati per il trattamento profilattico degli episodi anginosi. Il più recente isosorbide-5-mononitrato, metabolita attivo dell'isosorbide dinitrato, possiede il vantaggio di non essere soggetto all'effetto di primo passaggio epatico, con conseguente maggiore biodisponibilità rispetto al dinitrato e riduzione delle variazioni interindividuali dei picchi di concentrazione plasmatica.

Uno dei maggiori problemi della terapia con i nitrati organici è rappresentato dalla tolleranza, che si manifesta con una diminuzione degli effetti emodinamici ed anti-anginosi. Da un'iniziale ipotesi basata sulla deplezione dei gruppi sulfidrilici (costituenti essenziali degli enzimi implicati nella formazione di NO) e da successive interpretazioni neuro-ormonali, suggerite da un aumento dell'attività reninica plasmatica e di angiotensina II secondarie all'uso prolungato di nitrati, si va oggi dando maggior importanza ad un'alterata biotrasformazione di tali farmaci. Si è ipotizzata una "down regulation" dell'enzima muscolare guanilatociclastasi (recettore dell'NO) ed un incremento di produzione di radicali liberi dell'ossigeno che si produrrebbero contemporaneamente alla metabolizzazione dei nitrati a NO; lo stress ossidativo, attraverso un'inattivazione delle guanilciclastasi, determinerebbe una progressiva diminuzione delle risposte vasodilatanti ai nitrati. Accanto all'impiego di dosi intermittenti o di somministrazioni eccentriche dei nitrati organici, recenti ricerche sono rivolte all'individuazione di sostanze in grado di contrastare lo sviluppo dei meccanismi di tolleranza.

### *Bibliografia*

1. R.M.J. Palmer, A.G. Ferrige, S. Moncada. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor *Nature* 1987; 327:524-30.
2. T.F. Luscher Endothelium-derived nitric oxide: the endogenous nitrovasodilator in the human cardiovascular system. *Eur. Heart J.* 1991; 12 (Suppl. E), 2-11.
3. W.R. Kukovetz, S. Holzmann, K. Schmidt. Cellular mechanisms of action of therapeutic nitric oxide donors. *Eur. Heart J.* 1991; 12 (Suppl. E), 16-24.
4. F. Ruschitzka, G. Noll, T.F. Luscher The endothelium in Coronary Artery Disease. *Cardiology* 1997; 88 Suppl. 3: 3-19.
5. J.A. Parker. Organic nitrates: new formulation and their clinical advantages *Am J Cardiol.* 1996;77: 38C-40C.
6. R.A. Kelly, T.W. Smith Nitric oxide and nitrovasodilators: similarities, differences and interaction. *Am J Cardiol.* 1996; 77:2C-7C
7. T. Munzel, S. Kurz, T. Heitzer, D.G. Harrison New insight into mechanisms underlying nitrate tolerance. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 24C-30C.
8. L.J. Ignarro, C. Napoli, J. Loscalzo. Nitric oxide donors and cardiovascular agents modulating the bioactivity of nitric oxide. *Circ. Res.* 2002; 90: 21-28..