

Koronarni vazodilatatori

Radica Stepanović Petrović*

Institut za farmakologiju, Farmaceutski fakultet, Beograd

Kratak sadržaj

Ishemijska bolest srca je oboljenje kod koga postoji neadekvatno snabdevanje izvesnih delova srca krvlju i kiseonikom. Bolest se manifestuje kada se pojavi nesklad između mogućnosti snabdevanja srca kiseonikom i potreba miokarda za njim. Najčešći uzrok ishemije srca je ateroskleroza epikardijalne koronarne arterije (ili arterija), koja je takva da izaziva regionalnu redukciju protoka krvi kroz srce i neadekvatnu perfuziju tog dela miokarda. U lečenju angine pektoris, koja predstavlja jednu od manifestacija ishemijske bolesti srca, među ostalim lekovima koriste se i tzv. "koronarni vazodilatatori" u koje se ubrajaju organski nitrati i blokatori kalcijumovih (Ca^{+2}) kanala. Rad prikazuje ove lekove, dajući osnovne informacije o njihovim mehanizmima dejstva, farmakokinetičkim karakteristikama, neželjenim efektima i interakcijama sa drugim lekovima.

Ključne reči: angina pektoris, organski nitrati, tolerancija, blokatori kalcijumovih (Ca^{+2}) kanala.

* Autor za korespondenciju: Institut za farmakologiju, Farmaceutski fakultet
Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450, POB 146, 11221 Beograd,
Srbija E-mail: racabbr@eunet.yu

Uvod

U razvijenom svetu i kod nas ishemijska bolest srca (IBS) značajno više od drugih bolesti doprinosi povećanoj smrtnosti, onesposobljavanju ljudi da normalno žive i rade i troškovima lečenja. IBS je oboljenje kod koga postoji neadekvatno snabdevanje izvesnih delova srca krvlju i kiseonikom. Bolest se manifestuje kada se pojavi nesklad između mogućnosti snabdevanja srca kiseonikom i potreba miokarda za njim. Najčešći uzrok ishemije srca je ateroskleroza epikardijalne koronarne arterije (ili arterija), koja je takva da izaziva regionalnu redukciju protoka krvi kroz srce i neadekvatnu perfuziju tog dela miokarda. Ovom oboljenju umnogome doprinose: ishrana bogata mastima i visoko-energetskim namirnicama, pušenje i nedovoljna fizička aktivnost. Snažni faktori rizika (koji su u porastu) za nastanak IBS su: gojaznost, rezistencija na insulin, i dijabetes melitus tip 2. Zbog svega ovoga predviđa se da će IBS biti 2020. godine prvi uzrok smrtnosti ljudi.

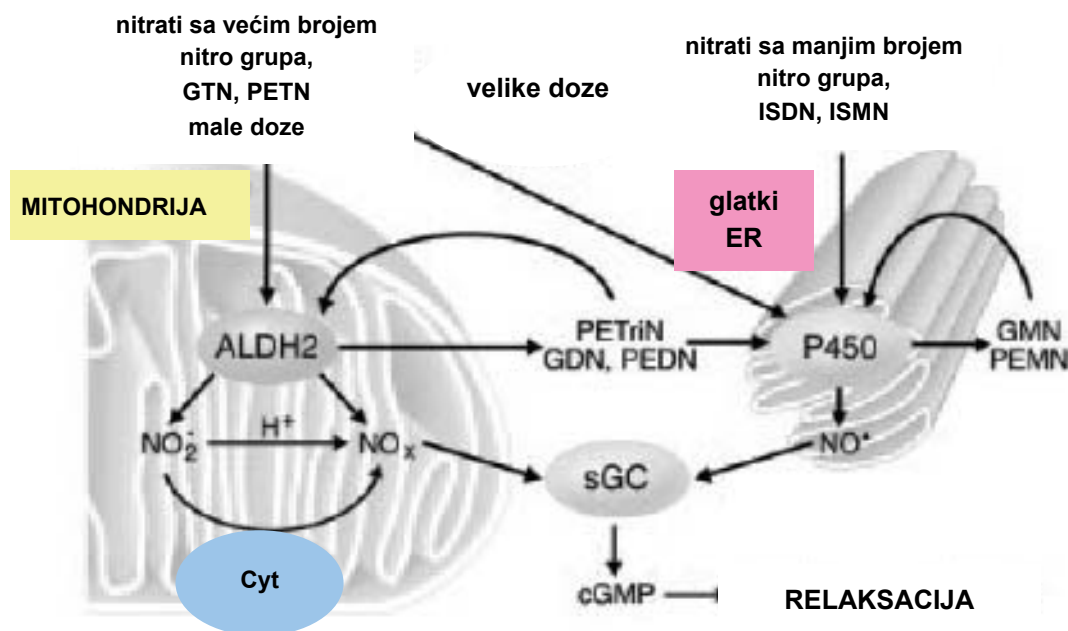
Angina pectoris je jedna od manifestacija IBS. Postoje 3 tipa angine pectoris u kliničkim uslovima: stabilna angina pectoris, nestabilna angina pectoris i Prinzmetal-ova (varijantna) angina pectoris. Lečenje angine pectoris podrazumeva primenu antianginoznih lekova, uz druge grupe lekova. U antianginozne lekove se ubrajaju: organski nitrati, blokatori β adrenergičkih receptora i blokatori Ca^{+2} kanala. Organski nitrati i blokatori Ca^{+2} kanala se svrstavaju u grupu lekova, označenu u kolokvijalnom govoru kao "koronarni vazodilatatori" (1,2).

Organski nitrati

Mehanizam dejstva.

Nitrati dovode do vazodilatacije bez obzira da li je očuvan endotel krvnog suda ili ne. Nakon ulaska u vaskularni glatki mišić nitrati se konvertuju do reaktivnog azot oksida (NO). Tačan mehanizam denitracije organskih nitrata i oslobađanja NO nije u potpunosti razjašnjen. Za nitrate sa većim brojem nitro grupa (tzv. nitrate velike moći): nitroglicerina (NTG) i pentaeritritil tetranitrat (PETN) je pokazano da se biotransformišu do NO u mitohondrijama ćelija krvnog suda, pod dejstvom aldehidne dehidrogenaze (reduktaze) (ALDH-2). Za nitrata sa manjim brojem nitro grupa (tzv. nitrate male moći): izosorbid dinitrat (ISDN) i izosorbid mononitrat (ISMN) je pokazano da se biotransformišu do NO u endoplazmatskom retikulumu (ER) ćelija krvnog suda, pod dejstvom enzima P450. NO aktivira gvanilat-ciklazu (GC), a ovaj enzim pretvara gvanozintrifosfat (GTP) u ciklični gvanozin monofosfat (cGMP). cGMP kao drugi glasnik u ćeliji onda aktivira fosfokinazu G (PKG). Važno ciljno mesto

dejstva PKG je fosfataza lakih lanaca miozina. Ova fosfataza vrši defosforilaciju lakih lanaca miozina, što za posledicu ima smanjenje koncentracije intracelularnog kalcijuma $[Ca^{+2}]$ i relaksaciju glatke muskulature krvnog suda, odnosno vazodilataciju (Slika). Farmakološki i biohemijski efekti nitratnih vazodilatatora su identični efektima endotelnog faktora relaksacije (EDRF), za koga se danas zna da je po strukturi NO. Mada mnoga istraživanja ukazuju da je glavni celularni mehanizam dejstva nitrata oslobađanje NO - formiranje cGMP- intracelularno smanjivanje jona kalcijuma $[Ca^{+2}]$, eksperimentalni podaci ukazuju da možda ovo nije i jedini mehanizam dejstva. U *in vitro* uslovima je pokazano da NTG ostvariye dilataciju arterija i putem otvaranja Ca^{+2} -zavisnih kalijumovih (K^+) kanala, pod dejstvom NO-cGMP (2,3,4,5).



Slika. Bioaktivacija organskih nitrata u vaskularnim ćelijama. Nitrati sa većim brojem nitro grupa, tzv. nitrati velike moći (gliceriltrinitrat - GTN, pentaeritritil tetranitrat - PETN) se bioaktiviraju putem aldehydne dehidrogenaze (reduktaze) (ALDH-2) u mitohondrijama, kada se primenjuju u malim dozama, koje odgovaraju dozama koje se koriste u kliničkim uslovima ($< 1\mu\text{mol/L}$). Reduktaznom aktivnošću ALDH-2 konvertuje organske nitrata do nitrita i denitro metabolita (gliceril dinitrata - GDN, pentaeritritil trinitrata – PETriN, pentaeritritil dinitrata – PEDN). Nitriti i denitro jedinjenja se dalje bioaktiviraju

redukcijom u respiratornom lancu (citohromnom – Cyt- aktivnošću) ili kiselim disproporcionisanjem (H^+) između unutrašnje i spoljašnje membrane mitohondrija, gradeći na kraju NO ili odgovarajuće molekule (NO_x), koji aktiviraju solubilnu gvanilat ciklazu (sGC), stvarajući ciklični gvanozin monofosfat (cGMP). Nitrati sa manjim brojem nitro grupa ili tzv. nitrati male moći (izosorbid dinitrat - ISDN, izosorbid mononitrat - ISMN, GDN, PEDN i odgovarajući mononitrati) se bioaktiviraju putem enzima P 450 u glatkom endoplazmatskom retikulumu (glatki ER) direktno do NO. Putem enzima P450 u ER se takođe bioaktiviraju visoko potentni nitrati primenjeni u velikim dozama. Preuzeto iz Munzel i sar., Circ. Res., 2005.

Kardiovaskularni efekti.

Organski nitrati prouzrokuju vazodilataciju vena i arterija (uključujući i koronarne), ali predominantno deluju na vensku cirkulaciju. Venodilatacijom se smanjuje količina krvi koja dolazi u srce, odnosno prethodno opterećenje srca (preload), čime se smanjuje pritisak na kraju dijastole. Arterijskom dilatacijom se smanjuje otpor koji srce mora da savlada da bi izbacilo krv u sistemsku cirkulaciju (naknadno opterećenje srca, afterload). Ovim se olakšava rad srca i otklanja disproporcija između potreba miokarda za kiseonikom i insuficijentnog koronarnog krvotoka (1,2,3,6).

Efekti na koronarnu cirkulaciju. NTG izaziva dilataciju epikardijalnih arterija sa stenozom. Stenoza često nastaje usled ekscentrične lezije, a nitroglicerina izaziva relaksaciju glatke muskulature zida koronarne arterije koji nije zahvaćen ateromatoznim plakom. Čak i malo proširenje suženog arterijskog lumena može da dovede do značajnog smanjenja otpora proticanju krvi kroz suženi region. Nitrati takođe mogu da smanje vazokonstrikciju izazvanu oštećenjem endotela (2,6).

Redistribucija koronarnog protoka. NTG dovodi do redistribucije koronarnog protoka od područja sa normalnom perfuzijom ka ishemičnoj zoni, posebno u subendokardijumu. Ova redistribucija krvi može biti posledica proširenja kolaterala i smanjenja pritiska ventrikula u dijastoli odnosno smanjenja kompresije subendokarda. U pacijenata sa hroničnom stabilnom anginom pektoris topikalna primena NTG u stanju mirovanja menja perfuziju miokarda tako što povećava protok u ishemijskim područjima, uz male promene ukupne perfuzije miokarda.

Na bazi svega, može se zaključiti da organski nitrati ispoljavaju antianginozno dejstvo sledećim mehanizmima:

- smanjenjem potrošnje kiseonika od strane srčanog mišića, zbog redukcije prethodnog i naknadnog opterećenja srca

- redistribucijom koronarnog protoka prema ishemijskim zonama preko dilatacije kolaterala
- smanjenjem koronarnog spazma (2,3,6).

Mogućnost nastanka neželjenih efekata pri dugotrajnoj primeni organskih nitrata. U mnogim studijama na životinjama je pokazano da produženo izlaganje nitratima može da ošteti endotel, putem stvaranja slobodnih kiseoničkih radikala (O_2), i da se umesto vazodilatacije dešava vazokonstrikcija (2,7). Međutim, u eksperimentalnom modelu hiperholesterolemije velike doze nitrata štite endotel i smanjuju debljinu sloja intima-medija. Potrebno je sprovesti kliničke studije da bi se sudilo o kliničkom značaju ovih suprotstavljenih eksperimentalnih podataka (2, 8).

Metabolizam nitrata.

Nitrati se metabolišu pre svega u jetri pod dejstvom glutatjon reduktaze i glutatjon transferaze. Pod dejstvom ovih enzima liposolubilni organski nitrati se pretvaraju u hidrosolubilne denitrirane metabolite koji imaju slabiju farmakološku aktivnost. Ekskrecija denitriranih metabolita se vrši u obliku glukuronida preko bubrega.

Preparati.

NTG je kod nas registrovan u formi koncentrata za infuziju, transdermalnog flastera, sublingvalnih tableta i sublingvalnog spreja. NTG u formi sublingvalnih tableta se mora čuvati na suvom i hladnom mestu u tamnim i dobro zatvorenim bočicama. Iz jednom otvorene bočice lingvate ne bi trebalo koristiti duže od 8 nedelja. NTG može izazvati osećaj paljenja ili peckanja na mestu primene kada se primeni sublingvalno. Ovo međutim nije pouzdan metod za određivanje aktivnosti lingvate. Pojava glavobolje pri primeni NTG-a može biti pokazatelj aktivnosti leka. NTG se upotrebljava u tretmanu akutnog napada angine kao i za prevenciju napada (5-10 minuta pre napora koji može da izazove anginozni napad) (2,9,10,11).

Dugodelujuć nitrati: *izosorbid dinitrat, izosorbid mononitrat, pentaeritritil tetranitrat.*

Ovi nitrati se koriste za sprečavanje napada angine pectoris, i kao adjuvantna terapija hronične srčane insuficijencije. Izosorbid mononitrat je aktivni metabolit izosorbid dinitrata. Najčešće se daju farmaceutsko-tehnološke oralne forme ovih organskih nitrata sa produženim oslobađanjem. Da bi se izbegla tolerancija na nitate pribegava se takozvanom ekscentričnom doziranju. Ovaj režim doziranja podrazumeva primenu dugodelujućih nitrata ujutru, npr. u

8 sati, i rano posle podne, npr. u 14 sati, a najkasnije do 16 sati. Bolesnik je dakle, u toku dana duži vremenski period bez nitrata. Tada, međutim, može da se desi anginozni napad. Postoje pokušaji da se primenom blokatora angiotenzinskih receptora smanji tolerancija na nitrata (2).

Neželjena dejstva.

Kao neželjeni efekti primene organskih nitrata najčešće se mogu javiti: pulsirajuća glavobolja, posturalna hipotenzija, tahikardija (ali se može javiti i paradoksalna bradikardija koja može dovesti do sinkope i kolapsa) i palpitacije. Takođe se mogu javiti crvenilo lica, vrtoglavica, osećaj paljenja na oralnoj sluznici (NTG sublingvalno) i ekfolijativni dermatitis. Retko se mogu javiti asistolija, i kompletni srčani blok, kao i izrazita osetljivost na hipotenzivne efekte nitrata koja se manifestuje nauzejom, povraćanjem, slabošću, znojenjem, bledilom i kolapsom (9,10,11).

Tolerancija na organske nitrata. Tolerancija na nitrata je naročito važna u pacijenata sa hroničnom stabilnom anginom pectoris, jer podrazumeva hroničnu primenu ovih lekova. Na antianginozni efekat nitrata tolerancija se ne razvija na kratko-delujući nitrat, GTN, izuzev ako se daje u vidu produžene iv. infuzije, ili sporo-oslobađajućih transdermalnih preparata, dok je česta kod dugo-delujućih preparata. Ovo neželjeno dejstvo se obično javlja posle dve nedelje kontinuirane primene leka. Tolerancija se razvija kako na terapijski korisne efekte, tako i na neželjena dejstva nitrata (2,3, 6).

Mehanizam nastanka tolerancije. Mehanizam tolerancije na nitrata nije u potpunosti razjašnjen. Pretpostavlja se da postoji više mehanizama nastanka tolerancije na nitrata: 1. neurohumoralna aktivacija (povećanje kateholamina, angiotenzina II, vazopresina) i povećanje cirkulišuće tečnosti (putem povećanog oslobađanja aldosterona); 2. stvaranje superoksidnih anjona (O_2^-); 3. nemogućnost transformacije nitrata do NO; i 4. smanjenje odgovora ciljnih organa na NO. Prvi pretpostavljeni mehanizam nastanka tolerancije označen je kao *pseudotolerancija*, dok su ostala tri mehanizma označeni kao *prava vaskularna tolerancija*. Podaci, međutim, ukazuju da povećana produkcija superoksidnih anjona (O_2^-), odnosno povećanje vaskularnog oksidativnog stresa, jeste centralni mehanizam nastanka tolerancije. NTG stimuliše stvaranje superoksidnih anjona, koji onda sa NO stvaraju peroksinitrit koji inhibira biotransformaciju NTG do NO.

Mada se tolerancija javlja kod svih nitrata u zavisnosti od primenjene doze i dužine terapije, PETN je značajan izuzetak. PETN izaziva toleranciju u mnogo manjem stepenu nego ostali nitrati. Ovo se objašnjava sposobnošću PETN da aktivira hem-oksigenazu-1 (HO-1), koja povećava produkciju antioksidanasa, bilirubina i feritina, koji sprečavaju nastajanje superoksida (12).

Interakcija sa sildenafilom (Viagra).

Primena nitrata je kontraindikovana kod pacijenata koji koriste sildenafil (Viagra). Pokazano je da ovaj lek potencira hipotenzivne efekte organskih nitrata. Ukoliko pacijent koji je na nitratima želi da primeni sildenafil, treba da prekine primenu bar 24 sata pre primene sildenafil, i da u tom periodu koristi druge antianginozne lekove.

Blokatori kalcijumovih kanala

Mehanizam dejstva.

Povećanje koncentracije kalcijumovih jona (Ca^{+2}) intracelularno dovodi do povećanja kontraktilnosti srčanog mišića i glatke muskulature krvnih sudova. Blokatori Ca^{+2} - kanala se vezuju za α_1 subjedinicu voltažno-zavisnih Ca^{+2} - kanala L tipa i smanjuju ulazak Ca^{+2} u glatkomišićne ćelije arterija i ćelije srca. Blokatori Ca^{+2} - kanala obuhvataju 3 hemijski različite klase jedinjenja: 1. dihidropiridine (nifedipin, amlodipin), uglavnom deluju na krvne sudove; 2. fenilalkilamine (verapamil), uglavnom deluje na srce; 3. benzotiazepine (diltiazem), deluje i na srce i na krvne sudove.

Kardiovaskularni efekti.

Arterije i arteriole su osetljivije na vazodilataciju pod dejstvom blokatora Ca^{+2} - kanala nego vene. Blokatori Ca^{+2} - kanala inhibiraju spori (depolarizacijski) ulazak Ca^{+2} u ekscitabilna tkiva srca (miociti i ćelije SA i AV čvora), zbog čega se ostvaruju negativni inotropni i hronotropni efekti. Ova grupa lekova ispoljavaju antianginozno dejstvo sledećim mehanizmima:

- smanjenjem arterijskog pritiska
- koronarnom vazodilatacijom
- smanjenjem kontraktilnosti i brzine rada miokarda (diltiazem, verapamil).

Kombinacija nitrata sa verapamilom ili diltiazemom može biti bolja nego kombinacija nifedipina sa nitratima, obzirom da i nitrati i nifedipin mogu izazvati refleksnu tahikardiju, hipotenziju i glavobolju. Blokatori Ca^{+2} -kanala su posebno efikasni kod varijantne angine pectoris, zajedno sa nitratima. Ovi lekovi se mogu koristiti kada je funkcija leve komore očuvana.

Farmakokinetika/preparati.

Postoje sporooslobađajuće forme nifedipina, diltiazema i verapamila - zbog kratkog poluvremena eliminacije ovih lekova. Kratko-delujuće blokatore Ca^{+2} -kanala bi trebalo izbegavati, jer mogu da dovedu do naglog pada krvnog pritiska i refleksne tahikardije, što može dovesti do infarkta miokarda ili cerebralne ishemije. Amlodipin ima dugo poluvreme eliminacije, pa se primenjuje jednom dnevno.

Neželjeni efekti.

Ovo je relativno bezbedna grupa lekova. Najčešći neželjeni efekti su: crvenilo lica, glavobolja, edemi gležnjeva – uglavnom zbog vazodilatacije i opstipacija – verapamil. Postoji mogućnost nastanka AV bloka, srčane insuficijencije i ozbiljne hipotenzije posebno pri istovremenoj primeni β blokatora i verapamila.

Interakcije.

Značajna je interakcija verapamila i β blokatora (posebno pri *iv* primeni), o kojoj je prethodno bilo reči (1,2,3, 6, 9,10,11).

Umesto zaključka

Okosnicu svake dugotrajne antiishemijske terapije predstavljaju organski nitrati, čije je značajno neželjeno dejstvo tolerancija. Danas se pretpostavlja da povećana produkcija superoksidnih anjona (O_2^-), jeste centralni mehanizam nastanka tolerancije. Šta više, pokazano je da je uzrok male ili nikakve tolerancije na PETN produkcija antioksidanasa, koji sprečavaju nastajanje superoksida. Zato bi, možda buduća istraživanja trebalo usmeriti ka sintetisanju novih nitrata (npr. izvedenih iz postojećih jedinjenja) sa antioksidativnim svojstvima (zahvaljujući potencijalnom oksido-redukcionom kapacitetu) koji bi poboljšali kliničku efikasnost i čak delovali vazoprotektivno, proširujući na taj način instrumentarij protiv ateroskleroze.

Literatura

1. Antman EM, Selwyn AP, Braunwald E, Loscalzo J. Ischemic heart disease. U: Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. McGraw-Hill Companies, 2008: 1514-27.
2. Morrow DA, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease. U: Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular medicine. 8th ed. Saunders Elsevier, 2008: 1353-1417.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Drugs used in affective disorders. U: Pharmacology. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2007: 535-50.
4. Münzel T, Daiber A, Mülsch A. Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. *Circ Res* 2005; 97: 618-28.
5. Gruhn N, Boesgaard S, Eiberg J, Bang L, Thiis J, Schroeder TV, Aldershvile J. Effects of large conductance Ca^{+2} -activated K^{+} channels on nitroglycerin-mediated vasorelaxation in humans. *Eur J Pharmacol* 2002; 446: 145-150.
6. Michel T. Treatment of myocardial ischemia. U: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL eds., New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2006: 823-44.
7. Gori T, Parker JD. Nitrate-induced toxicity and preconditioning, A rationale for reconsidering the use of these drugs. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 251-4.
8. Muller S, Laber U, Mullenheim J et al. preserved endothelial funktion after long-term eccentric isosorbide mononitrate despite moderate nitrate tolerance. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1994.
9. Martindale: The Complete Drug Reference, The Pharmaceutical Press, 2007, Electronic version.
10. Ugrešić N. ur., Farmakoterapijski vodić, Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd, 2006.
11. Ivanović Lj. ur., Registar lekova 2008. Efekt Print, Beograd, 2008.
12. Gutterman DD. Combating nitrate tolerance, A novel endogenous mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1673-6.

Coronary vasodilators

Radica Stepanović Petrović*

Institut za farmakologiju, Farmaceutski fakultet, Beograd

Summary

Ischemic heart disease is a condition in which there is an inadequate supply of blood and oxygen to a portion of a myocardium. It typically occurs when there is an imbalance between myocardial oxygen supply and demand. The most common cause of myocardial ischemia is atherosclerotic disease of an epicardial coronary artery (or arteries) sufficient to cause a regional reduction in myocardial blood flow and inadequate perfusion of the myocardium supplied by the involved coronary artery. In the treatment of angina pectoris, which is one of the manifestations of ischemic heart disease, among the other drugs used are so called "coronary vasodilators" which included organic nitrates and Ca⁺²

channel antagonists. This paper presents these drugs, by giving the main information about their mechanisms of action, pharmacokinetic characteristics, side effects and interactions with the other drugs.

Key words: angina pectoris, organic nitrates, tolerance, Ca⁺²channel antagonists.
