

Preparatele antianginoase

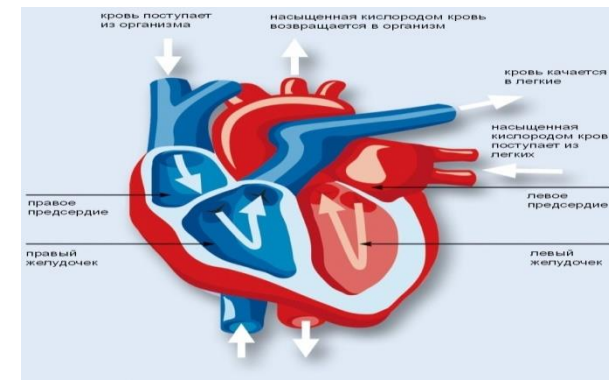
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică

Bolile cardiace ischemice (cardiopatia ischemică sau insuficiența coronariană)

**episoade de dezechilibru între necesarul și
aportul de oxigen la nivelul miocardului.**

Se manifestă prin:

- Angina pectorală: stabilă, instabilă,
 silențioasă, vasospastică (Prințmetal);**
- Infarct miocardic acut**



Bolile cardiace ischemice

Conform noii Clasificări Internaționale a Bolilor, anunțată de OMS în 2018, care urmează să fie utilizată din 1 ianuarie 2022, bolile cardiace ischemice includ:

- **boli acute:**

- Angină pectorală
- Infarct miocardic acut – IM acut
- Infarct miocardic ulterior
- Tromboză coronară nerezultată în IM
- Cardiopatie ischemică acută nespecifică

- **boli cronice:**

- ❖ IM vechi
- ❖ Cardiomiopatie ischemică
- ❖ Cardiopatie ischemică cronică nespecifică

- **Complicații curente după infarctul miocardic acut:**

- ❑ sindromul Dressler
- ❑ Complicații după IM acut: pericardite, ruptura peretelui cardiac, anevrism ventricular, embolie pulmonară, aritmie, șoc cardiogenic)

- **Cardiopatie ischemică nespecificată.**

Factorii care determină necesitatea și aportul de O₂ în miocard:

Necesitatea în O ₂	Aportul O ₂
Presiunea diastolică (presarcină) Presiunea sistolică (postsarcină) Tensiunea pereților miocrdului Volumul ventricolelor Diametrul inimii Presiunea în ventricole Frecvența contracțiilor cardiace Contractilitatea	Aportul O₂ din circuitul sanguin Circuitul coronarian Presiunea diastolică în aortă Rezistența arterilor coronariene Autoreglarea metabolică (adenozina) Circulația endo- și epicardială Circulația coronariană prin colaterale Diametrul arterilor coronare mari

Clasificarea preparatelor antianginoase

I. Preparatele ce ↓ necesitatea și ↑aportul de oxigen în miocard:

A. Nitrovasodilatatoarele:

a) Nitrații organici: nitroglicerina (glicerol trinitrat), isosorbid dinitrat, isosorbid mononitrat, pentaeritritil tertranitrat

b) Sidnoniminele: molsidomina

c) preparatele similare nitraților: Nitroprusiatul de sodiu

B. Blocante ale canalelor de Ca^{2+} : verapamil, diltiazem, nifedipina, amlodipina, felodipina, lercanidipina etc.

C. Activatorii canalelor de potasiu: nicorandil, pinacidil

D. Inhibitorii If-canalelor: ivabradina

E. Inhibitorii influxului tardiv al sodiului: ranolazina

F. Diverse preparate cu acțiune antianginoasă: amiodarona

II. Remedii care micșorează necesitatea de oxigen în miocard

β- adrenoblocantele: propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol

Clasificarea preparatelor antianginoase

III. Preparatele ce ↑ aportul de oxigen catre miocard:

Coronarodilatatoarele : Dipyridamol, Validol.

IV. Cardioprotectoare: Trimetazidina

V. Preparatele antitrombotice:

A. Antiagregante: acidul acetilsalicilic, clopidogrel, prasugrel etc.

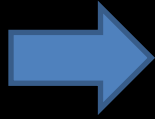
B. Anticoagulante: heparina, enoxaparina, bemiparina, rivaroxaban, fondaparinux etc.

V. Preparatele ce reduc procesele aterosclerotice:

A. Hipolipemiante: atorvastatina, rozuvastatina, pravastatina, fenofibrat etc.

Mecanismul de acțiune la nivel molecular al nitraților organici.

Nitroglicerina



Metaboliți activi: oxidul de azot (NO) sau S-nitroizoli (R-SNO)



L-arginina - NO-sintetaza NO (factor endotelial de relaxare-EDRF)

Guanilatciclaza

Proteinchinaza

GTP $\Rightarrow$ $\uparrow$ GMPc

Favorizează

Activarea
canalelor
de K⁺

Micșorează
Ca intracelular

$\downarrow$ O₂

Ca
2⁺

Micșorează
debitul cardiac

Micșorează
presarcina

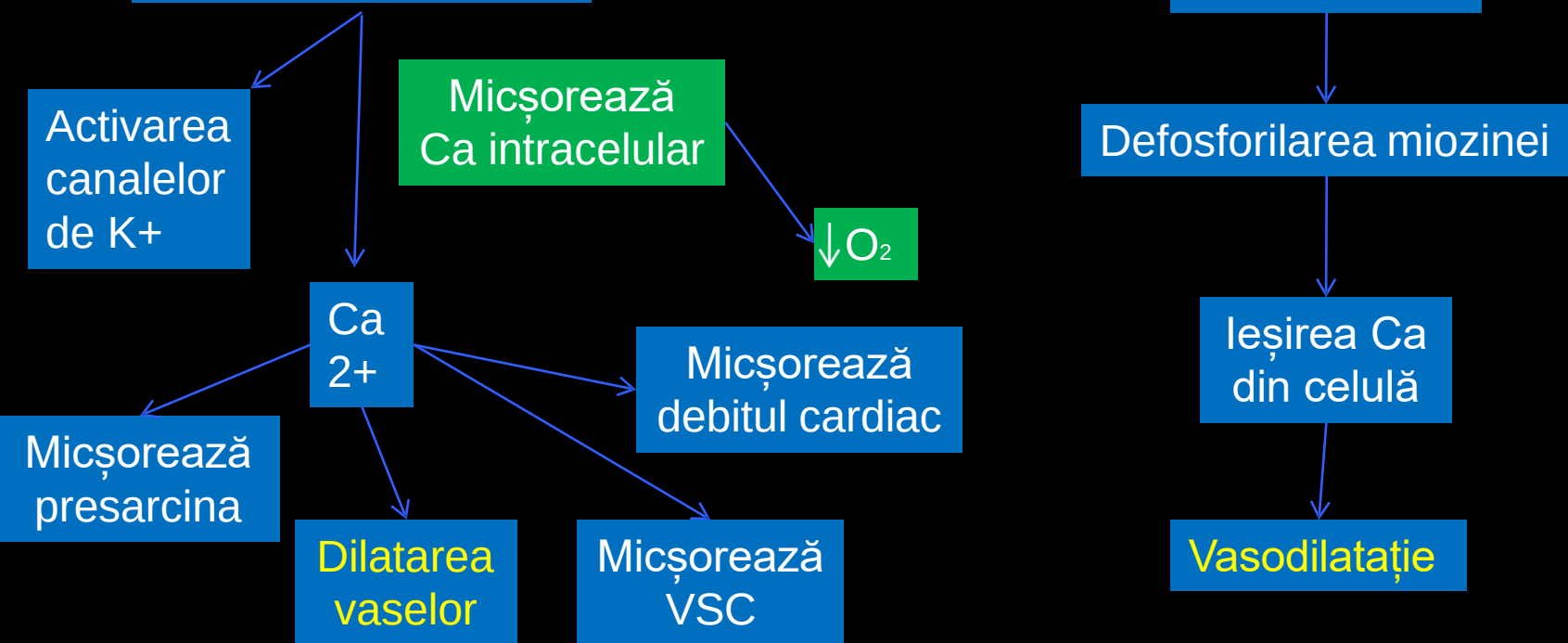
Dilatarea
vaselor

Micșorează
VSC

Defosforilarea miozinei

Ieșirea Ca
din celulă

Vasodilatație



Mecanismul acțiunii antianginoase la nivel sistemic a nitraților (nitroglicerinei)

NITROGLICERINA

Vasodilație venoasă

↓
întoarcerea venoasă
spre inimă (presarcina)

Dilatarea
arterelor ↓ RVP
(postsarcinii)

Scăderea
tensiunii arteriale

↓
rezistenței
la fluxul
sanguin

Scăderea debitului
ventriculului stâng

↓ **volumului
sîngelui circulant și
a presiunii
telediastolice în
ventriculul stîng**

↓ dimensiunilor inimii
și a tensiunii
peretelui ventricular

Diminuarea lucrului inimii

↓ consumului
de oxigen al miocardului

↓ tensiunii
peretelui
ventricular în
diastolă

Ameliorarea
circulației
coronariene

Dilatarea
arterelor
coronare
mari

Ameliorarea
circulației în
zona ischemică
a miocardului

Inhibarea
componentel
or centrale a
reflexelor
vasospastice
a
coronarelor

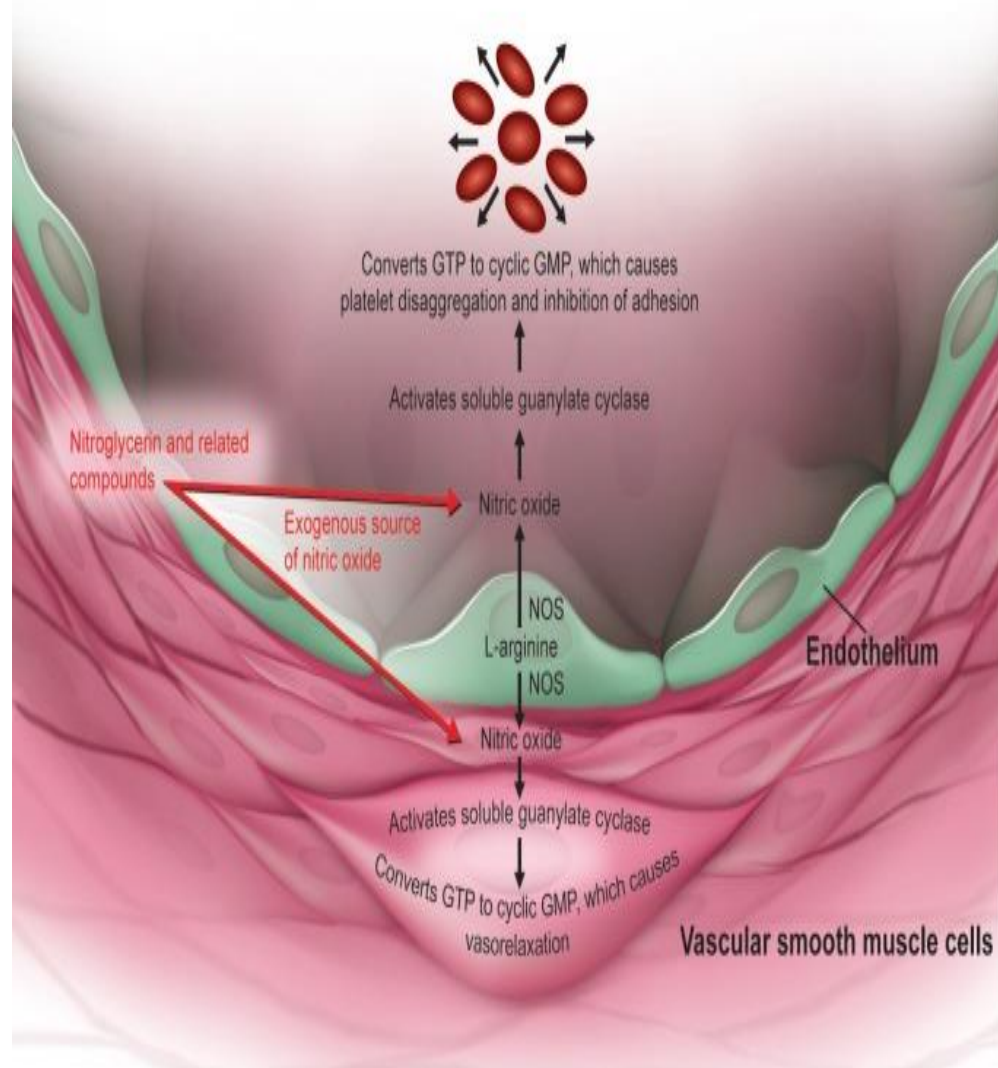
EFFECT ANGIINOS

Acțiunea antiagregantă a nitroglicerinei

nitroglicerina inhibă agregarea și funcționarea trombocitelor prin:

- Activează guanilat ciclaza solubilă (GCs) cu trecerea GTP în GMPc $\Rightarrow$ $\uparrow$ GMPc intracelular și formarea de S-nitrozotoli $\Rightarrow$ inhibitori ai agregării plachetare.

- activarea GCs inhibă fluxului Ca^{2+} $\Rightarrow$ reduce legarea fibrinogenului de receptorul glicoproteic GPIIb/IIIa al trombocitelor.



Indicațiile nitraților

- **Jugularea acceselor de angină pectorală:**
 - nitroglicerina: sub formă de comprimate, aerosol, capsule cu soluție uleioasă;
 - Isosorbid dinitrat – comprimatele sublinguale;
- **Profilaxia acceselor de angină pectorală:**
 - nitroglicerina: sub formă de comprimate, aerosol, capsule cu soluție uleioasă;
 - Isosorbid dinitrat – comprimatele sublinguale;
- **Tratamentul anginei pectorale:** isosorbid dinitrat, isosorbid monnitrat
- **Tratamentul insuficienței cardiace congestive:** isosorbid dinitrat, isosorbid monnitrat, nitroglicerina (emplastru);
- **Infarct acut de miocard:** nitroglicerina (aerosol, comprimate sublinguale, soluții intravenos);
- **Tratamentul insuficienței cardiace acute stângi** – nitroglicerina (comprimate sublingual, soluții intravenos);

Contraindicațiile nitraților

- **Stările de șoc, inclusiv cardiogen;**
- **Colaps, hipotensiune arterială;**
- **Infarct acut de miocard cu presiunea mică de umplere a VS;**
- **Hemoragie intracraniană, traumă cranio-cerebrală recentă;**
- **Hipertensiune intracraniană;**
- **Asocierea cu inhibitorii fosfodiesterazei tip V (sildenafil etc.)**
- **Edem pulmonar toxic;**
- **Stenoza aortală hipertrofică;**
- **Stenoza mitrală izolată;**
- **Glaucom cu unghi închis;**
- **Anemie gravă, hipertiroidism;**
- **Tamponada cordului;**
- **Ictus hemoragic;**
- **Pericardită constrictivă;**
- **Hipovolemie, alergie la nitrați**

Reacțiile adverse ale nitraților

- **Foarte frecvente:** cefalee, hiperemia feței, greață, vomă;
- **Frecvente:** amețeli, astenie, somnolență, tahicardie reflexă, hipotensiune arterială, colaps ortostatic.
- **Rare:** accentuarea simptomelor de angină pectorală ;
- **Rareori:** reacții alergice, vasodilatație cutanată cu eritem, dermatită exfoliativă
- **Exceptional:** colaps cu bradicardie și sincopă; hipotensiune cu ischemie cerebrală.
- **Tratament continuu cu doze mari:** tahifilaxie, toleranță acută
- **Dozele mari de nitroglicerină** pot provoca: vomă, cianoză, stare de neliniște, methemoglobinemie, insuficiență respiratorie, hipoxemie tranzitorie

Molsidomina- mecanismul molecular de acțiune:

- ❖ În urma biotransformării se formează un metabolit activ (N-nitrozoamino-acetonitril), care eliberează direct NO fiziologic activ.
- ❖ NO stimulează GC cu creșterea concentrației de GMPc care manifestă vazodilatație - efect antianginos

F-dinamie avantaje:

- mecanismul de acțiune nu este tiol-dependent și nu dezvoltă tahifilaxie
- Nu induce tahicarie reflexă și inotropism pozitiv
- RA principale: cefalee moderată , hipotensiune arterială ușoară.

Molsidomin

a Efectele farm.

Dilată venele



Micșorează presarcina
(micșorează aportul
venos)



Micșorează lucrul
ventriculului drept



Micșorează lucrul
ventriculului stâng și
presiunea telediastolică

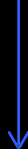


Micșorează lucrul inimii

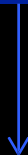


Micșorează necesitatea
în oxigen

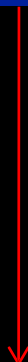
Dilată arterele
coronariene spasmate



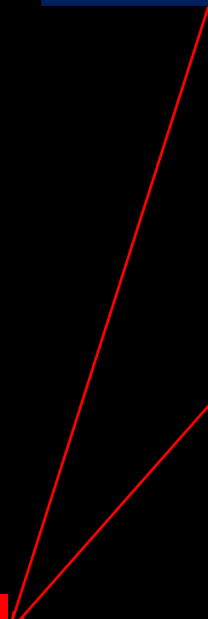
Mărește circulația
coronariană colaterală



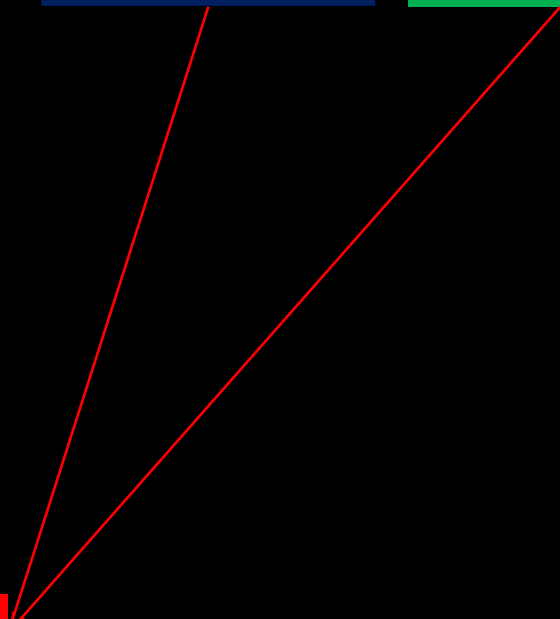
Crește circuitul
subendocardial



Micșorează
agregația
trombocitelor
(marește
sinteza PGI₂,
micșorează
eliberarea Tr
A₂)



Activația
sistemului
fibrinolitic
(marește
eliberarea
activatorului
plasmino-
genului)



Efect antianginos

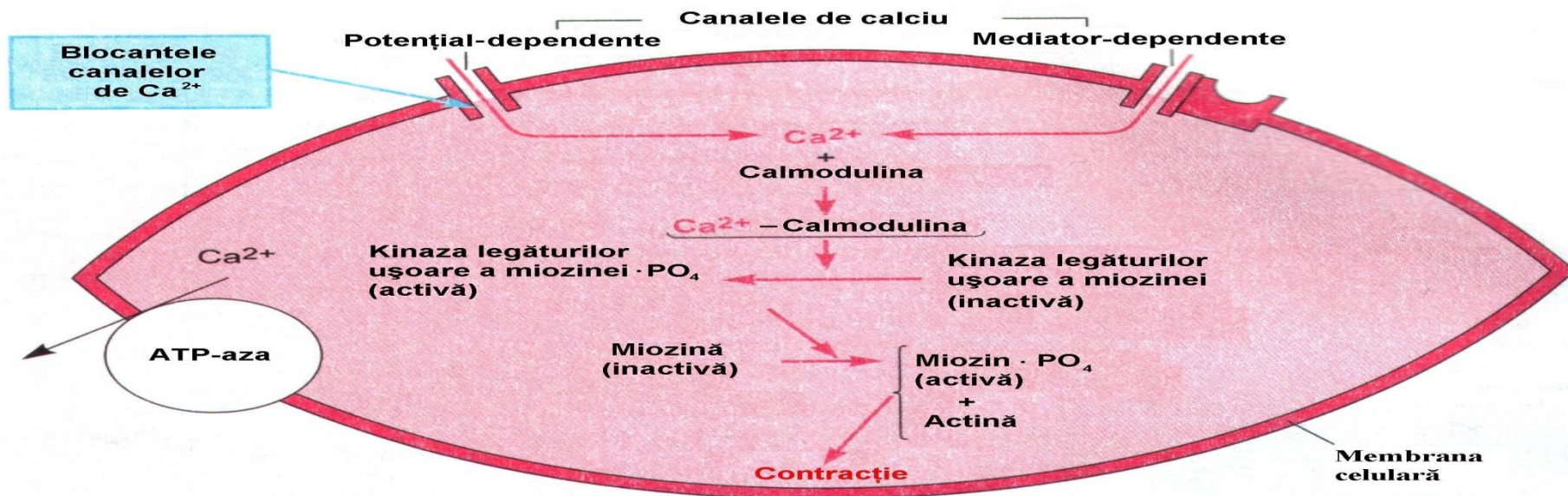
Molsidomina

Indicațiile:

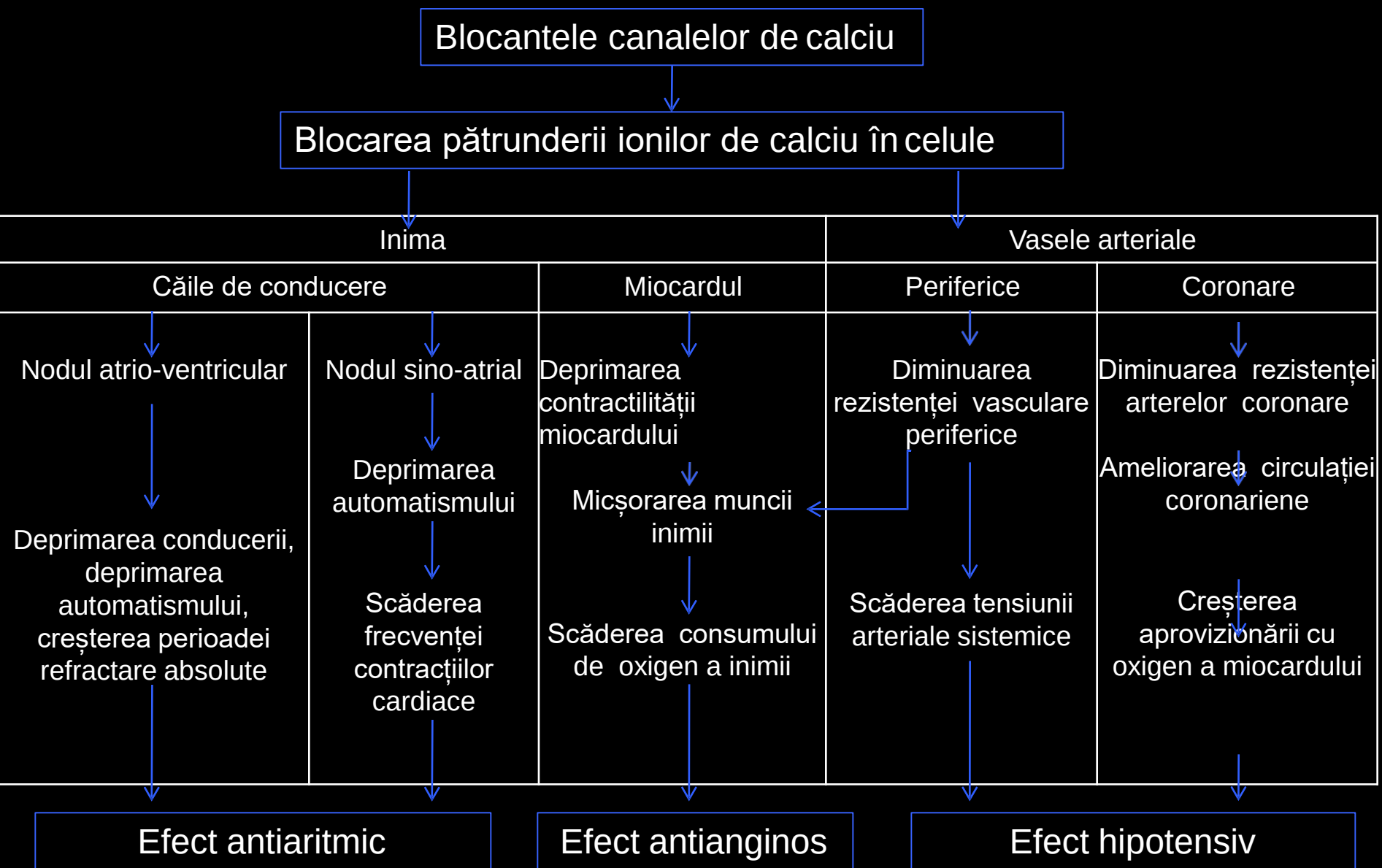
- **Jugularea acceselor de angină pectorală (la ineficacitatea nitraților);**
- **Profilaxia acceselor de angină pectorală (la ineficacitatea nitraților);**
- **Tratamentul anginei pectorale (la insuportabilitatea nitraților)**

Blocantele canalelor calciului

GRUPA	Preparatele
<u>Fenilalchilamine</u>	Verapamil
<u>Benzotiazepine</u>	Diltiazem
<u>Dihidropiridine</u>	Nifedipină , Felodipină, amlodipină, lercanidipină



ACȚIUNEA BLOCANTELOR CANALELOR DE CALCIU ASUPRA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR



Blocantele canalelor calciului

Efectele BCC:

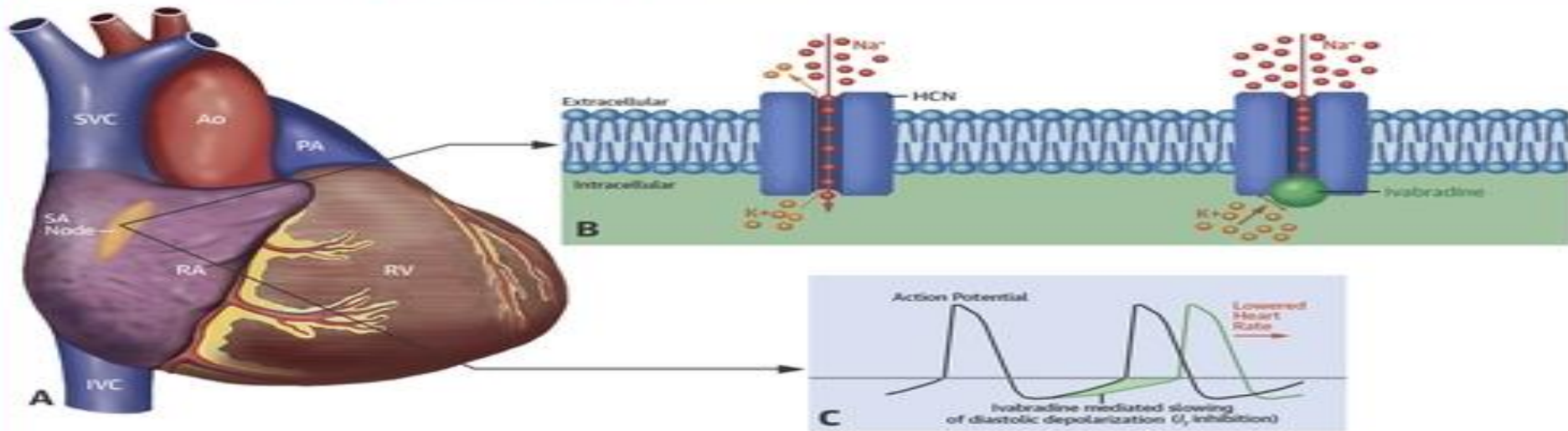
- antihipertensiv (hipotensiv);
- cardioprotector, nefroprotector;
- antiaritmie;
- antiaterogen;
- antiagregant;

Indicațiile:

- Angina pectorală stabilă și vasospastică
- Angina pectorală cu aritmii supraventriculare (verapamil, diltiazem);
- Angina pectorală cu insuficiență cardiacă și HTA (dihidropiridinele)

IVABRADINA

CENTRAL ILLUSTRATION: Mechanism of Action of Ivabradine



Koruth, J.S. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;70(14):1777-84.

Mecanismul principal de acțiune al ivabradinei este pe nodul sinoatrial (SA): **Ivabradina**, în nodul sinoatrial, blochează partea intracelulară a canalului transmembranar activat de nucleotide (HCN) prin hiperpolarizare, care este responsabil pentru transportul ionilor de sodiu (Na⁺) și potasiu (K⁺) prin membrana celulară, în stare deschisă. Prin inhibarea selectivă a I_f, are loc o reducere a pantei depolarizării diastolice a potențialului de acțiune al stimulatorului cardiac (regiune umbrită) și o creștere a duratei diastolei, fără a modifica alte faze ale potențialului de acțiune. Acest mecanism determină reducerea ritmului cardiac.

Ivabradina

Indicațiile:

- tratamentul simptomatic al *anginei pectorale stabile* cu ritm sinus normal și frecvență cardiacă ≥ 70 bpm.;
- intoleranță sau contraindicație la betablocante ori la pacienți insuficient controlați cu o doză optimă de betablocant.
- În asocierea cu beta-blocantele dacă acestea nu reduc lucrul inimii;
- Tahizardia sinusală;
- Insuficiența cardiacă.

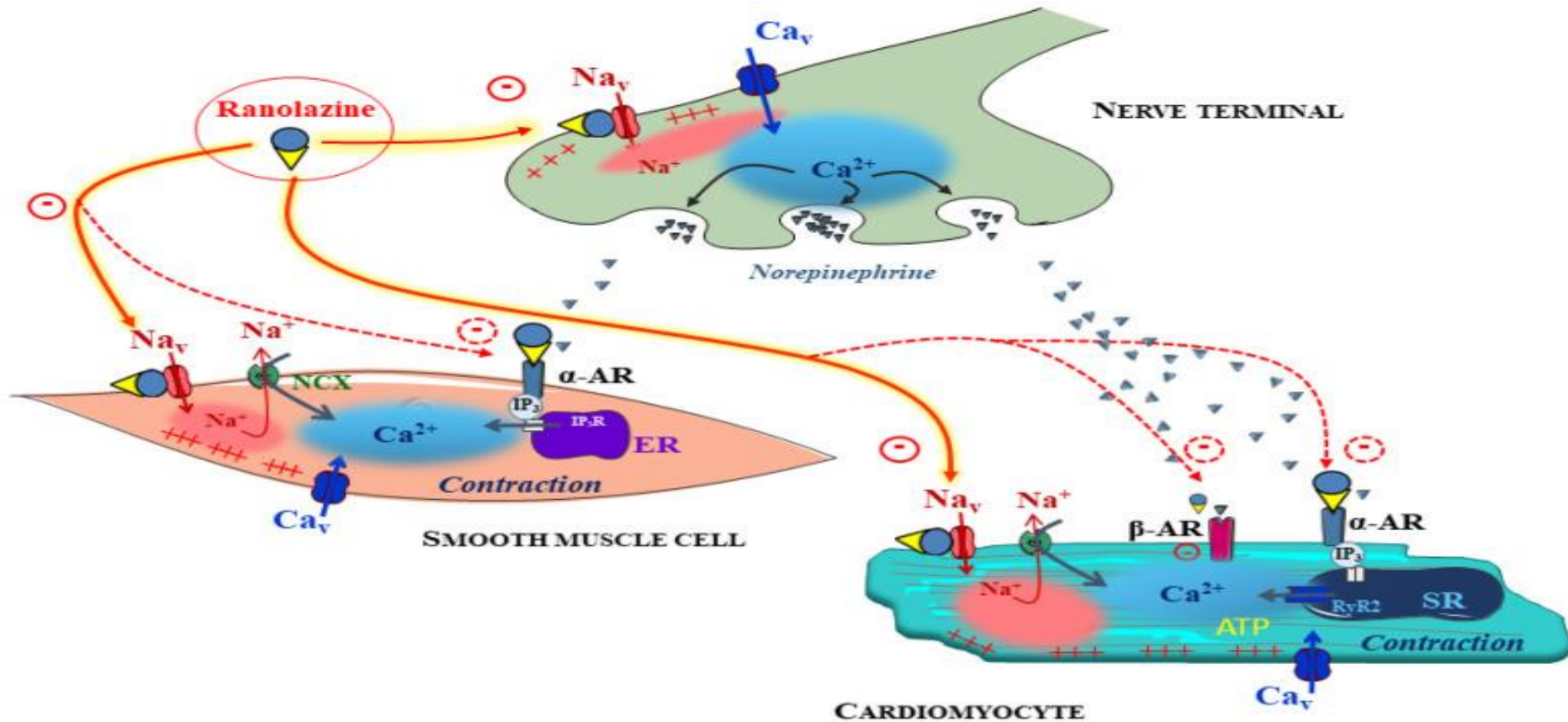
Contraindicațiile:

- la pacienți cu frecvență cardiacă mai mică de 70 bătăi/minut,
- șoc cardiogen, infarct miocardic acut, angină pectorală instabilă,
- sindromul sinusului bolnav , dependentă de stimulator cardiac
- insuficiență cardiacă acută sau instabilă,
- Hipotensiune arterială severă ($< 90/50$ mmHg),
- insuficiență hepatică severă,
- bloc AV gradul III.
- administrarea concomitentă cu inhibitorii puternici ai citocromului P450 izoforma CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, claritromicină, eritromicină, josamicină, telitromicină, nelfinavir, ritonavir, nefazodonă;
- asocierea sau administrarea concomitentă cu medicamentele care prelungesc intervalul QT (chinidină, disopiramidă, bepridil, sotalol, amiodaronă, pimozidă, ziprasidonă, sertindol, meflochină, cisapridă, eritromicină) ;
- sarcina, lactație

Reacții adverse:

- fenomenele luminoase (*fosfene* = strălucire intensă tranzitorie, percepută într-o zonă limitată a câmpului vizual)
- bradicardie, fibrilație atrială, extrasistolie ventriculară;
- amețeli sau vedere încețoșată
- cefalee

RANOLAZINA



Mecanismul acțiunii antianginoase a ranolazinei (directe și indirecte):

- Inhibă influxul tardic al Na^+ în celulă (cardionociite, mușclatura netedă vasculară, neuroni);
- Blocarea alfa-2-adrenoreceptorilor cu vasodilatație;
- La terminațiile nervoase perivasculare simpatice poate inhiba eliberarea norepinefrinei;
- Inhibarea eliberării norepinefrinei în cord poate avea efecte favorabile prin reducerea stimulării adrenergice cardiace și îmbunătățirea consumului de ATP.

Ranolazina

efectele nonanginoase:

- controlul glicemic,
- îmbunătățirea funcției endoteliale
- Efect antiaritmie prin scăderea incidenței fibrilației atriale și a altor aritmii.

Indicații:

- tratamentul anginei pectorale cronice stabile

Contraindicații și precauții:

- pacienții cu insuficiență renală avansată;
- pacienții cu funcție sistolică ventriculară stângă redusă
- pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă,
- pacienții cu ICC moderată până la severă (NYHA clasa III–IV)
- asocierea cu inhibitori potenți ai CYP3A4 (itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibitori ai proteazei HIV, claritromicină, telitromicină, nefazodonă)
- Asocierea cu antiaritmice din clasa IA (chinidină) sau din clasa III (sotalol)

Reacțiile adverse:

- amețeli, cefalee, greață, vomă, constipație.
- Hipotensiune arterială

ACTIVATORII CANALELOR DE POTASIU CA ANTIANGINOASE

Parametrii	Caracterizarea activatorilor canalelor de potasiu
Mecanismul de acțiune	- deschid canalele de potasiu → ↑ efluxul ionilor de K^+ din celule → hiperpolarizarea membranei → nu se deschid canalele de Ca^{2+} potențial dependente → ↓ concentrația intracelulară de calciu → ↓ tonusul musculaturii netede; - nicorandilul → ↑ formarea de NO → efect similar nitraților.
Efectele	Efectul antianginos Pinacidil. - dilată vasele periferice → ↓ postsarcina → ↓ necesitatea în oxigen; - dilată vasele coronariene → coronarodilatare → ↑ aportul de oxigen. Nicorandil. - dilată vasele periferice → ↓ pre- și postsarcina → ↓ necesitatea în oxigen; - dilată vasele coronariene → coronarodilatare → ↑ aportul de oxigen. Alte efecte - ↓ nivelul colesterolului și trigliceridelor (pinacidil); - acțiune cardioprotectoare.
Indicațiile	Pinacidil: uneori - în angina pectorală vasospastică, în insuficiența cardiacă (în terapia combinată). Nicorandil: în angina pectorală stabilă și vasospastică, hipertensiunea arterială.

Efectul antianginos al beta-blocantelor

-  necesitatea miocardului în oxigen prin:
- Efect cronotrop negativ ( FCC);
- Efect inotrop negativ ( contractilitatea)
- Vasodilatație cu  TA (nebivolol, carvedilol)
- Efect cardioprotector ( influenței catecolaminelor asupra miocardului și metabolismului);
- Ameliorarea circulației coronariene prin  FCC;
-  acumulării Ca în miocardul ischemic;
- Efect antiagregant

Indicațiile beta-blocantelor ca atînginoase.

- angina pectorală (stabilă, instabilă);
- infarctul miocardic sau perioada postinfarct;
- cardiopatia ischemică cu tulburări de ritm (tahiaritmii, extrasistolii);
- Angina pectorală silențioasă;
- insuficiența cardiacă de origine ischemică;
- profilaxia morții subite coronariene.

CARDIOPROTECTOARELE CA ANTIANGINOASE (TRIMETAZIDINA)

Parametrii	Caracterizarea trimetazidinei
Mecanismul de acțiune	- acțiune inhibitoare asupra lanțului lung al izomerului enzimei 3 – cetoacil CoA-tiolazei → inhibă oxidarea acizilor grași → se activează decarboxilarea oxidativă și utilizarea rațională a glucozei (prin intensificarea glicolizei aerobe) → efect pozitiv asupra funcției miocardului; - normalizează lucrul pompelor ionice și fluxul ionilor de sodiu și potasiu; - ameliorează metabolismul și funcțiile cardiomiocitelor și neuronilor din SNC; - ameliorează metabolismul energetic al celulelor în condițiile ischemiei.
Efectele	Acțiune antianginoasă: - preîntâmpină epuizarea rezervelor celulare de ATP; - în condiții de acidoză, ameliorând funcționarea canalelor ionice, normalizează concentrația ionilor de K^+, Na^+, Ca^{2+} în cardiomiocite; - ↓ acidoza intracelulară și cantitatea de fosfați cauzate de ischemia miocardică; - împiedică acțiunea distructivă a radicalilor liberi; - ↓ efluxul creatinfosfochinazei din celule și gradul afectării ischemice a miocardului - acțiune coronarodilatatoare; - menținerea contractilității miocardului; - în angina pectorală micșorează frecvența acceselor anginoase (respectiv și administrarea nitraților), crește toleranța la efort fizic. Alte acțiuni: antihipoxică și hipotensivă.
Indicațiile și regimul de dozare	- cardiopatia ischemică, inclusiv angina pectorală (în tratamentul complex, în asociere cu alte preparate antianginoase); - șuntare aortocoronariană.

Principii de tratament a infactului acut de miocard.

1. Pentru înlăturarea sindromului dureros:

- Analgezice opioide: fentanil, morfină, trimeperidină etc.

2. Pentru înlăturarea spaimei, neliniştii:

- Anxiolitice: midazolam, diazepam etc.
- Antipsihotice: droperidol etc.
- Neurolept analgezia: fentanil + droperidol = talamonal

3. Profilaxia aritmiilor: Antiaritmice (lidocaina, procainamida)

4. Pentru îmbunătăţirea hemodinamicii.

a) În hipertensiune (hexametoni, trepiriu iodid, furosemid)

b) În hipotensiune (dopamina, norepinefrina, fenilefrina)

5. Pentru profilaxia şi înlăturarea trombilor.

Anticoagulante (heparina, enoxaparina, bemiparina, rivaroxaban, acecumarol

Fibrinolitice: streptokinază, alteplază

Antiagregante: acidul acetilsalicilic, clopidogrel, prasugrel etc

6. Pentru restabilirea echilibrului acido-bazic şi îmbunătăţirea reologică a sângelui: Bicarbonat de sodiu, dextran- 40, dextran- 70.

7. Pentru înlăturarea insuficienţei cardiace

- Inotrop pozitive: dopamina, dobutamina;

8. Pentru micşorarea zonei de necroză: Nitroglicerina

MULȚUMESC PENTRU ATENȚIE

