

# Preparatele antianginoase

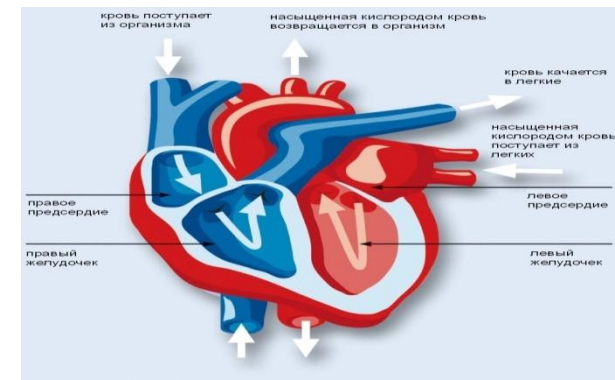
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică

## **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.

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

# Clasificarea preparatelor antianginoase

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

### A. Preparate de I linie

#### 1. Nitrovasodilatatoarele:

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

*b) Sidnoniminele:* molsidomina

*c) preparatele similare nitraților:* Nitroprusiatul de sodiu

2. Blocante ale canalelor de  $Ca^{2+}$ : **verapamil**, diltiazem, **nifedipina, amlodipina, lercanidipina, nimodipină** etc.

### B. Preparate de II linie

1. Activatorii canalelor de potasiu: nicorandil, pinacidil

2. Inhibitorii If-c canalelor: **ivabradina**

3. Inhibitorii influxului tardiv al sodiului: **ranolazina**

4. Diverse preparate cu acțiune antianginoasă: **amiodarona**

# Clasificarea preparatelor antianginoase

## II. Remedii care micșorează necesitatea de oxigen în miocard

### $\beta$ -adrenoblocantele:

1. Neselective ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ): **propranolol, carvedilol**
2. Selective ( $\beta_1$ ): **metoprolol, bisoprolol, nebivolol**, atenolol
3. Cu acțiune vasodilatatoare: **carvedilol, nebivolol**

## III. Preparatele ce $\uparrow$ aportul de oxigen către miocard:

**Coronarodilatatoarele** : **Dipiridamol, Validol.**

## IV. Cardioprotectoare: **Trimetazidina, meldoniu, inosină**

## V. Preparatele antitrombotice:

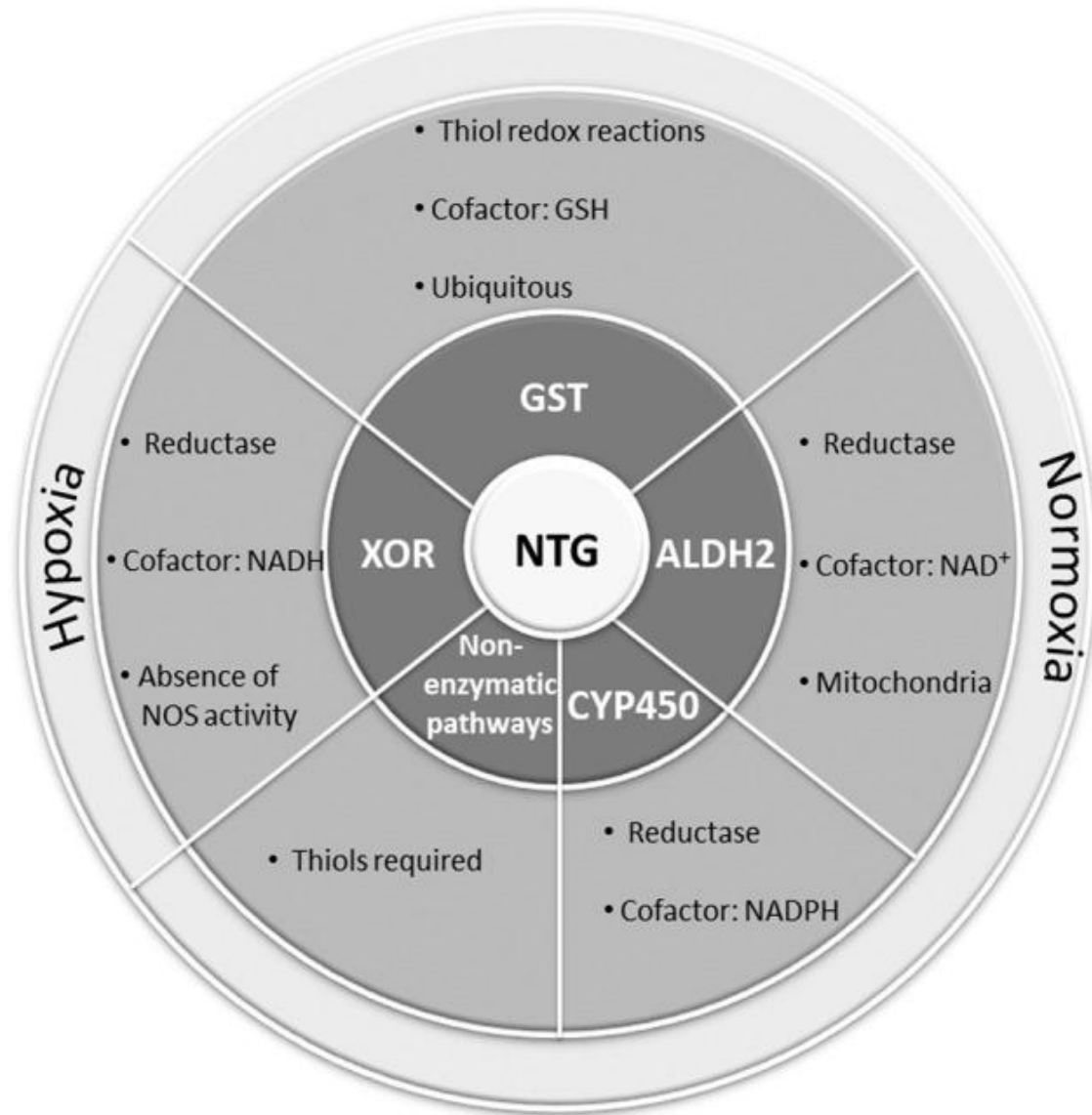
- A. **Antiagregantele**: **acidul acetilsalicilic, dipiridamol, clopidogrel, ticagrelor**
- B. **Anticoagulantele**: **heparina, enoxaparina, bemiparina, rivaroxaban, fondaparinux** etc.

## V. Preparatele ce reduc procesele aterosclerotice:

- A. **Hipolipemiantele**: **atorvastatina, rozuvastatina, lovastatina** etc.

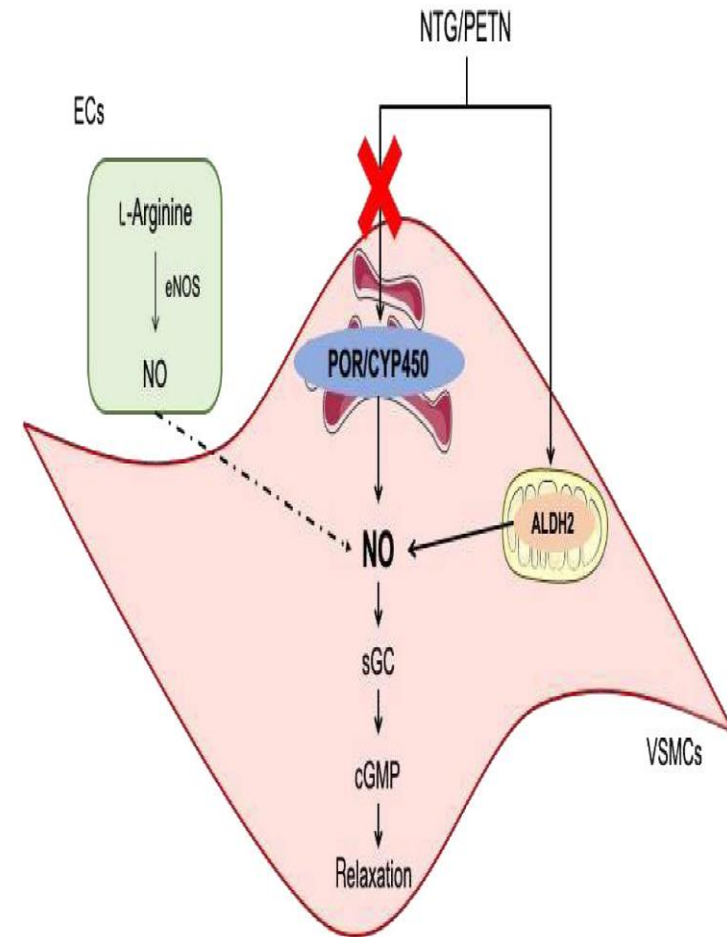
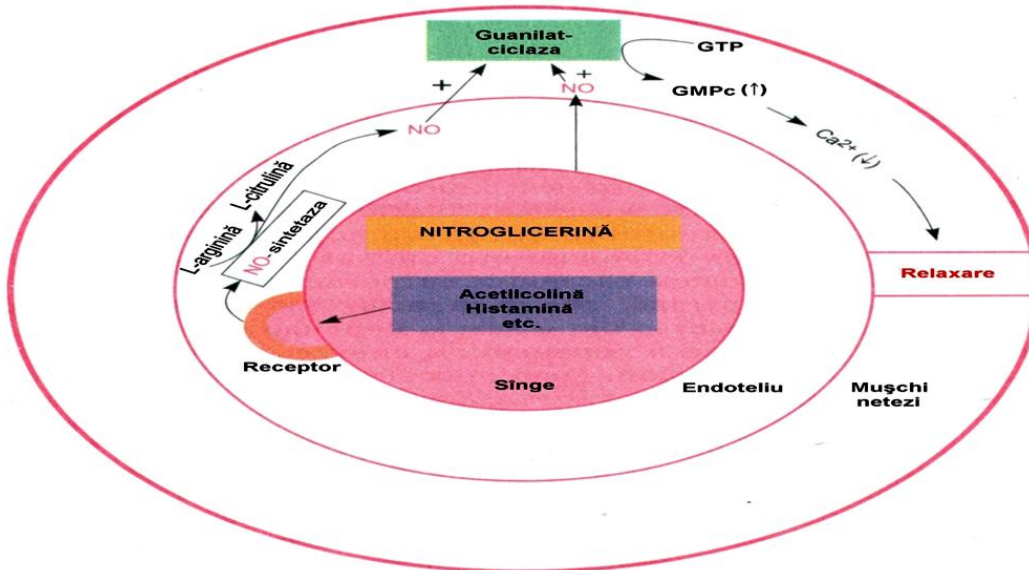
# Bioactivarea nitroglicerinei (NTG)

- Bioactivarea NTG include căile enzimaticе și non-enzimaticе care generează:
  - ❑ NO (sau -SNO),
  - ❑ dinitrați (1,2-GDN, 1,3-GDN),
  - ❑ mononitrați (1- și 2-GMN),
  - ❑ nitriți anorganici.
- Căile enzimaticе sunt mediate de 4 enzime:
  - ❖ aldehidehidrogenaza 2 mitocondrială (ALDH2);
  - ❖ glutation S-transferaza (GST)
  - ❖ citocromul hepatic P450 (CYP450);
  - ❖ xantinoxidaza (XOR) endotelială.



# Mecanismul molecular de acțiune al nitraților

- **NO sau SNO activează guanilat ciclaza solubilă (sGC), care transformă guanozin trifosfatul (GTP) în guanozin 3',5'-monofosfat intracelular ciclic (cGMP), mesager secundar intracelular care provoacă vasodilatație prin:**
- **activarea canalelor de K și ieșirea lor din celulă;**
- **Micșorarea Ca în celulă prin activarea proteinchinazei;**





# Mecanismul de acțiune la nivel molecular al nitraților organici.

Nitroglicerina

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

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

Guanilatciclaza

Proteinchinaza

GTP  $\Rightarrow$   $\uparrow$ GMPc

Favorizează

Activarea canalelor de K<sup>+</sup>

Defosforilarea miozinei

Micșorează Ca intracelular

$\downarrow$ O<sub>2</sub>

Micșorează debitul cardiac

Ieșirea Ca din celulă

Micșorează presarcina

Dilatarea vaselor

Micșorează VSC

Vasodilatație

# Mecanismul acțiunii antianginoase la nivel sistemic a nitraților (nitroglicerinei)

**NITROGLICERINA**

Vasodilatație venoasă

↓ Întoarcerea venoasă  
spre inimă (presarcina)

Dilatarea  
arterelor ↓ RVP  
(postsarcinii)

Scăderea debitului  
ventriculului stîng

↓ volumului  
sîngelui circulant și  
a presiunii  
telediastolice în  
ventriculul stîng

↓ tensiunii  
peretelui  
ventricular în  
diastolă

Dilatarea  
arterelor  
coronare  
mari

Inhibarea  
componentel  
or centrale a  
reflexelor  
vasospastice  
a  
coronarelor

Scăderea  
tensiunii arteriale

↓ dimensiunilor inimii  
și a tensiunii  
peretelui ventricular

Ameliorarea  
circulației  
coronariene

↓ rezistenței  
la fluxul  
sanguin

Diminuarea lucrului inimii

↓ consumului  
de oxigen al miocardului

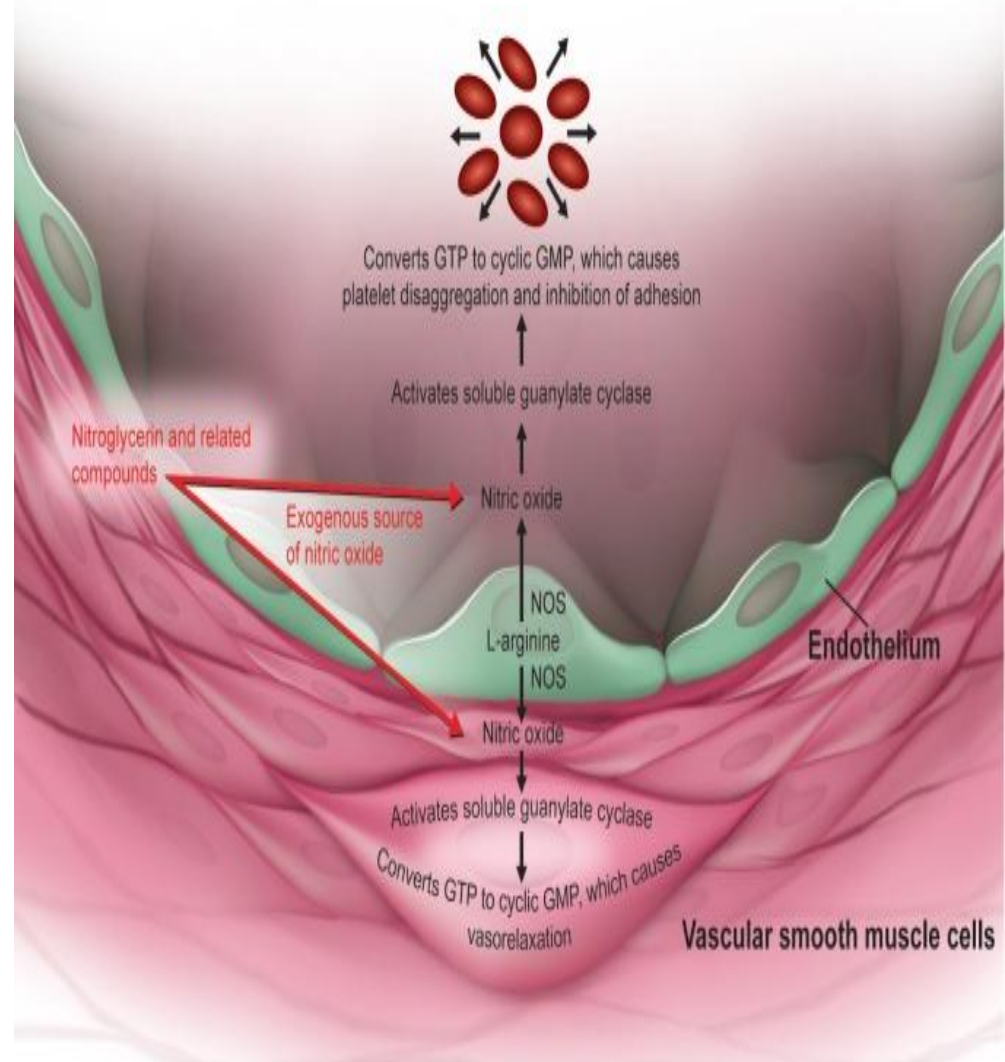
Ameliorarea  
circulației în  
zona ischemică  
a miocardului

**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  $\text{Ca}^{2+}$   $\Rightarrow$  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 sublinguale);
- **Disecția și anevrismul de aortă** (nitroglicerina 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, alergii la nitrați**
- **Utilizarea recentă a inhibitorilor PDE-5 în 24-48 de ore**

# 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
- **Excepțional:** 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
- **Toleranță** – mai frecventă la nitrații cu acțiune lungă și sub formă de emplastre

## **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.

# Molsidomina

## Efectele farm.

Dilată venele

Micșorează presarcina  
(micșorează aportul  
venos)

Micșorează lucrul  
ventriculului drept

Micșorează lucrul  
ventriculului stîng 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 PGI<sub>2</sub>,  
micșorează  
eliberarea Tr  
A<sub>2</sub>)

Activația  
sistemului  
fibrinolitic  
(marește  
eliberarea  
activatorului  
plasmino-  
genului)

**Efect antianginos**



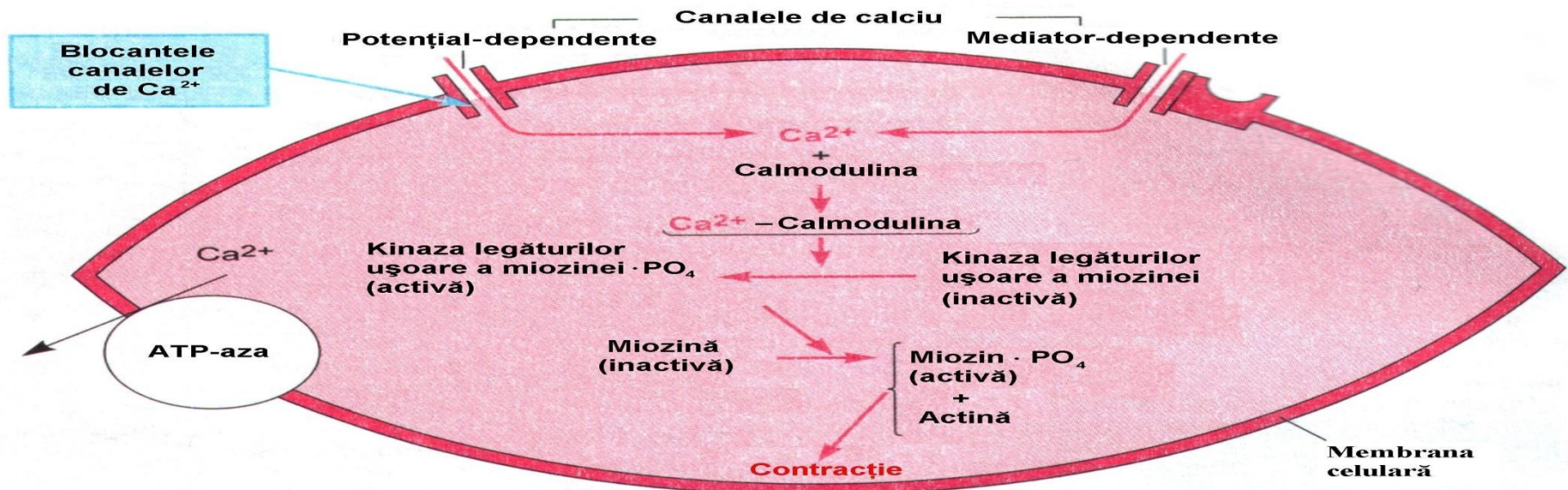
# Molsidomina

## Indicațiile:

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

# Blocantele canalelor calciului

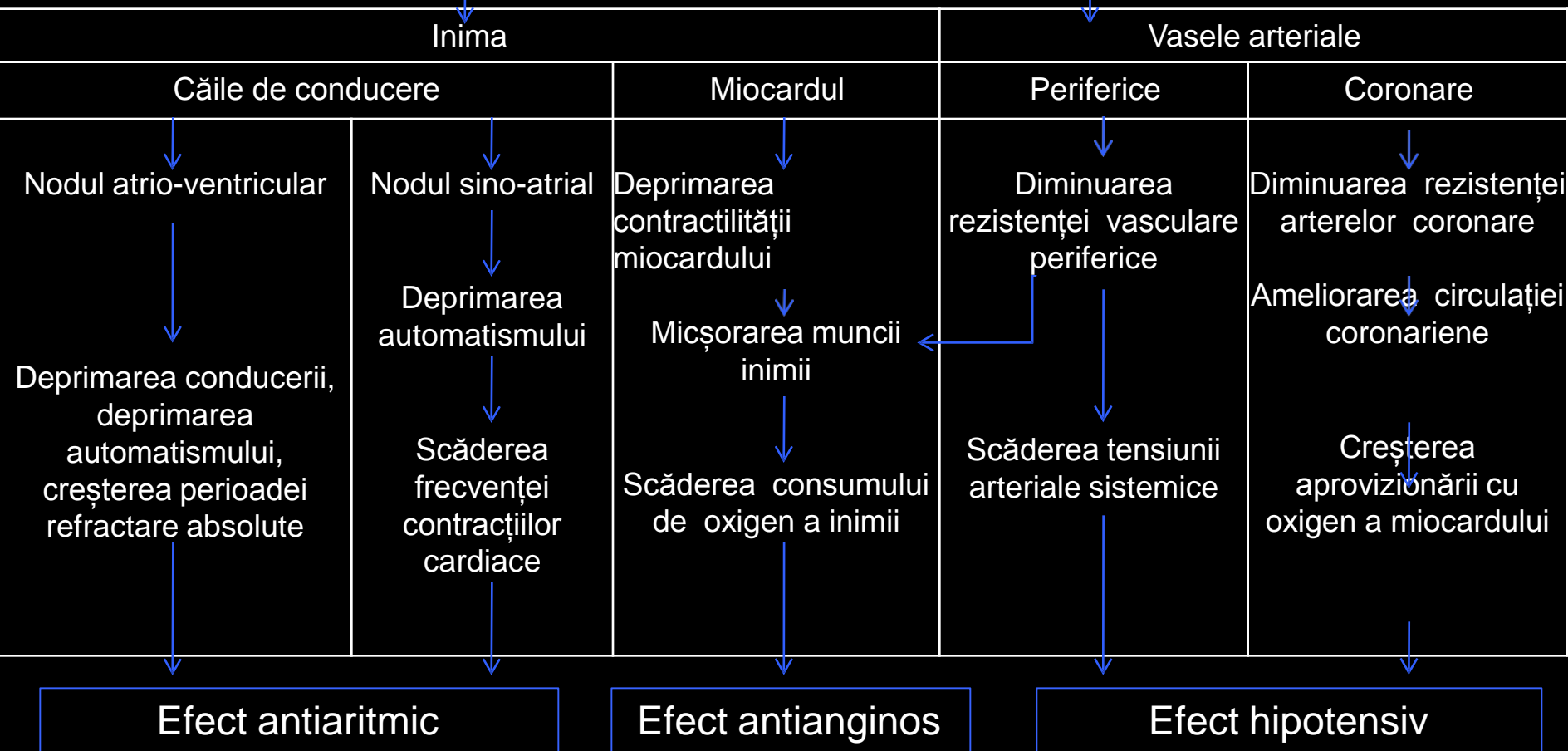
GRUPA	Preparatele
<u>Fenilalchilamine</u>	Verapamil
<u>Benzotiazepine</u>	Diltiazem
<u>Dihidropiridine</u>	Nifedipină , amlodipină, lercanidipină



# ACȚIUNEA BLOCANTELOR CANALELOR DE CALCIU ASUPRA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

Blocantele canalelor de calciu

Blocarea pătrunderii ionilor de calciu în celule



# Blocantele canalelor calciului

## Efectele BCC:

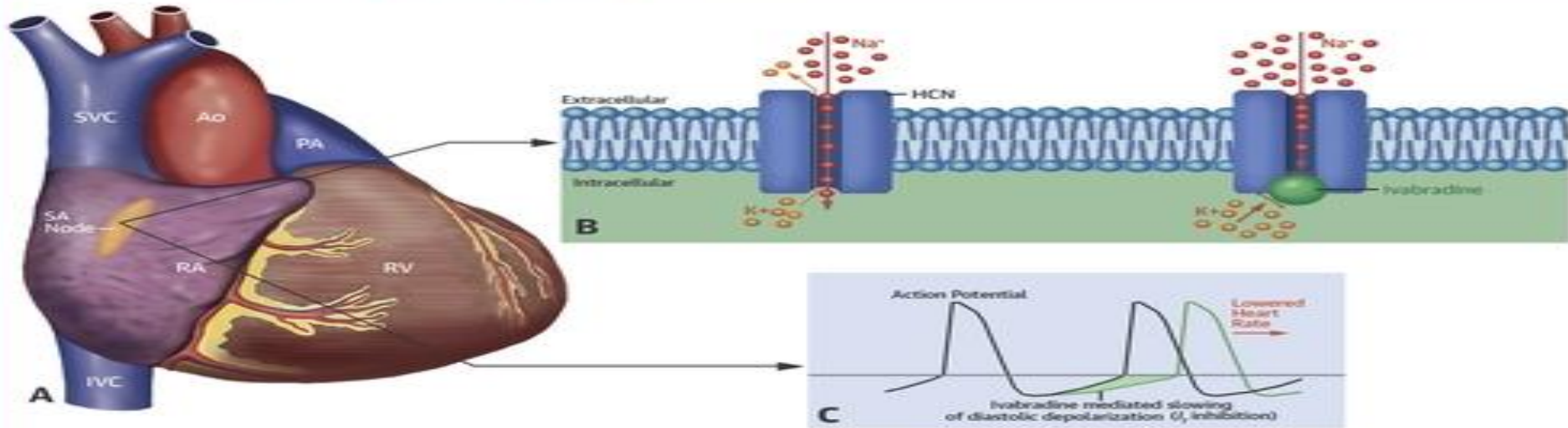
- antihipertensiv (hipotensiv);
- cardioprotector, nefroprotector;
- antiaritmie;
- antiaterogen;
- antiagregant;

## 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 ( $\text{Na}^+$ ) și potasiu ( $\text{K}^+$ ) 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 sinusal normal și frecvență cardiacă  $\geq 70$  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.

## 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

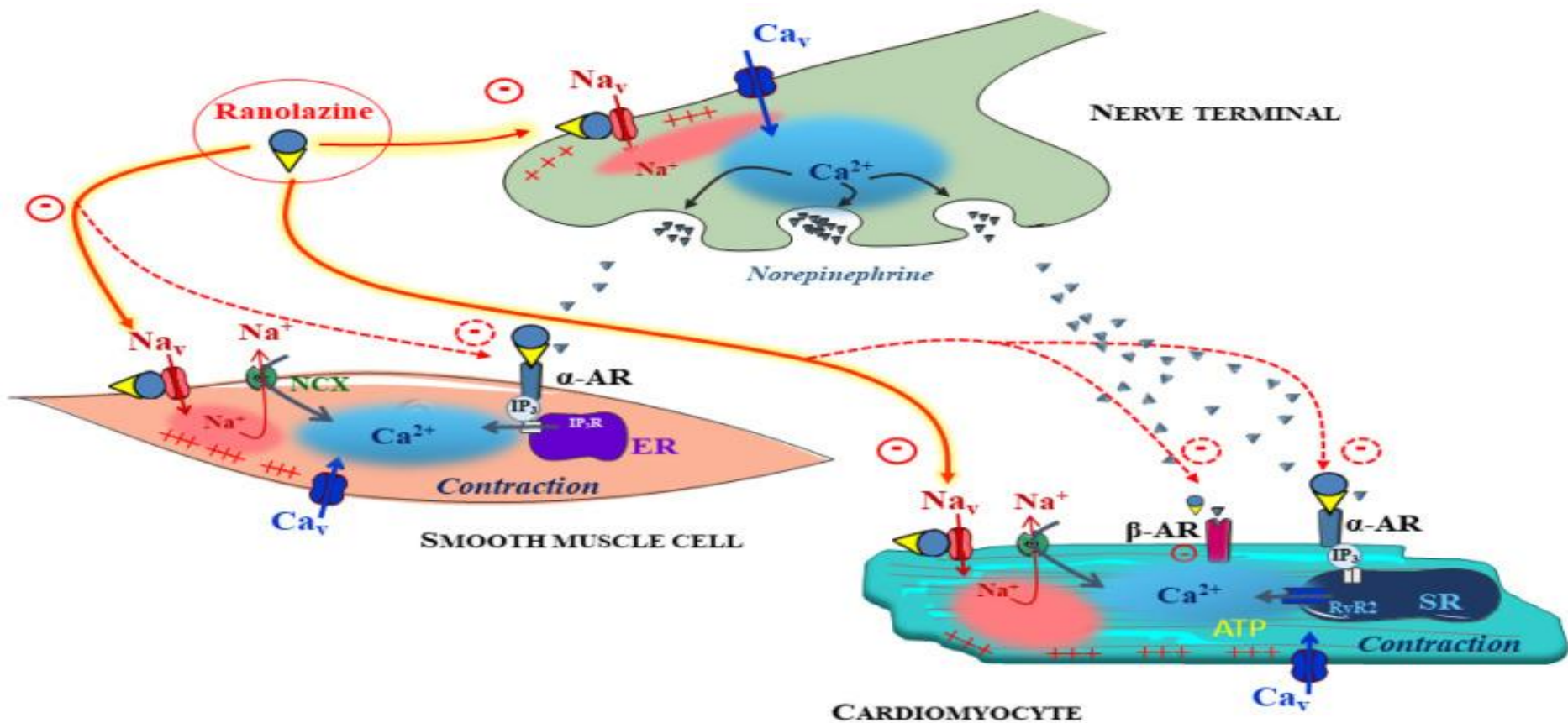
# Ivabradina

## Contraindicațiile:

- la pacienți cu frecvența cardiacă mai mică de 70 bătăi/minut,
- șoc cardiogen, infarct miocardic acut, angină pectorală instabilă,
- sindromul sinusului bolnav
- 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, claritromicină, eritromicină, nefinavir, ritonavir, nefazodonă);
- asocierea sau administrarea concomitentă cu medicamentele care prelungesc intervalul QT (chinidină, disopiramidă, sotalol, amiodaronă, pimozidă, sertindol, eritromicină) ;
- sarcina, lactație



# RANOLAZINA



## Mecanismul acțiunii antianginoase a ranolazinei (directe și indirecte):

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



# Ranolazina

## efectele nonanginoase:

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

## Indicații:

- tratamentul anginei pectorale 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	<ul style="list-style-type: none"><li>- deschid canalele de potasiu → ↑ efluxul ionilor de <math>K^+</math> din celule → hiperpolarizarea membranei → nu se deschid canalele de <math>Ca^{2+}</math> potențial dependente → ↓ concentrația intracelulară de calciu → ↓ tonusul musculaturii netede;</li><li>- nicorandilul → ↑ formarea de NO → efect similar nitraților.</li></ul>
Efectele	<p>Efectul antianginos</p> <p><b>Pinacidil.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- dilată vasele periferice → ↓ postsarcina → ↓ necesitatea în oxigen;</li><li>- dilată vasele coronariene → coronarodilatate → ↑ aportul de oxigen.</li></ul> <p><b>Nicorandil.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- dilată vasele periferice → ↓ pre- și postsarcina → ↓ necesitatea în oxigen;</li><li>- dilată vasele coronariene → coronarodilatate → ↑ aportul de oxigen.</li></ul> <p>Alte efecte</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ↓ nivelul colesterolului și trigliceridelor (pinacidil);</li><li>- acțiune cardioprotectoare.</li></ul>
Indicațiile	<p>Pinacidil: uneori - în angina pectorală vasospastică, în insuficiența cardiacă (în terapia combinată).</p> <p>Nicorandil: în angina pectorală stabilă și vasospastică, hipertensiunea arterială.</p>

# 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 atianginoase.

- 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	<ul style="list-style-type: none"><li>- 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;</li><li>- normalizează lucrul pompelor ionice și fluxul ionilor de sodiu și potasiu;</li><li>- ameliorează metabolismul și funcțiile cardiomiocitelor și neuronilor din SNC;</li><li>- ameliorează metabolismul energetic al celulelor în condițiile ischemiei.</li></ul>
Efectele	<p>Acțiune antianginoasă:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- preîntâmpină epuizarea rezervelor celulare de ATP;</li><li>- în condiții de acidoză, ameliorând funcționarea canalelor ionice, normalizează concentrația ionilor de <math>K^+</math>, <math>Na^+</math>, <math>Ca^{2+}</math> în cardiomiocite;</li><li>- ↓ acidoza intracelulară și cantitatea de fosfați cauzate de ischemia miocardică;</li><li>- împiedică acțiunea distructivă a radicalilor liberi;</li><li>- ↓ efluxul creatinfosfochinazei din celule și gradul afectării ischemice a miocardului</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>- acțiune coronarodilatatoare;</li><li>- menținerea contractilității miocardului;</li><li>- în angina pectorală micșorează frecvența acceselor anginoase (respectiv și administrarea nitraților), crește toleranța la efort fizic.</li></ul> <p>Alte acțiuni: antihipoxică și hipotensivă.</p>
Indicațiile și regimul de dozare	<ul style="list-style-type: none"><li>- cardiopatia ischemică, inclusiv angina pectorală (în tratamentul complex, în asociere cu alte preparate antianginoase);</li><li>- șuntare aortocoronariană.</li></ul>

# **Principii de tratament a infactului acut de miocard.**

## **1. Pentru înlăturarea sindromului dureros:**

- Analgezice opioide: fentanil, morfină, trimeperidină etc.

## **2. Pentru înlăturarea spaimei, neliniștii:**

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

## **3. Profilaxia aritmiilor:** Antiaritmice ( lidocaina, procainamida)

## **4. Pentru îmbunătățirea hemodinamicii.**

- a) În hipertensiune ( hexametoniu, trepiriu iodid, furosemid)
- b) În hipotensiune ( dopamina, norepinefrina, fenilefrina)

## **5. Pentru profilaxia și înlăturarea trombilor.**

Anticoagulante (heparina, enoxaparina, bemiparina, rivaroxaban, acecumarol

Fibrinolitice: streptokinază, alteplază

Antiagregante: acidul acetilsalicilic, clopidogrel, prasugrel etc

## **6. Pentru restabilirea echilibrului acido-bazic și îmbunătățirea reologică a sângelui:** Bicarbonat de sodiu, dextran- 40, dextran- 70.

## **7. Pentru înlăturarea insuficienței cardiace**

- Inotrop pozitive: dopamina, dobutamina;

## **8. Pentru micșorarea zonei de necroză:** Nitroglicerină

**MULȚUMESC PENTRU ATENȚIE**

