

Preparatele antianginoase

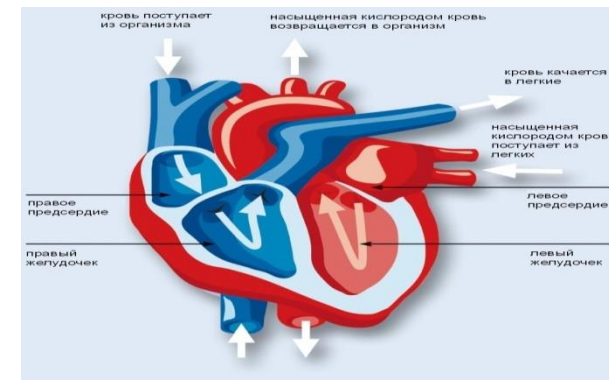
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică

Bolile cardiace ischemice
(cardiopatia ischemică sau insuficiența coronariană sau sindromul coronarian cronic)

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**



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 miocardului 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. 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-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

β- adrenoblocantele:

1. Neselective (β_1 , β_2): **propranolol, carvedilol**
2. Selective (β_1): **metoprolol, bisoprolol, nebivolol**, atenolol
3. Cu acțiune vasodilatatoare: **carvedilol, nebivolol**

III. Preparatele ce ↑ aportul de oxigen catre miocard:

Coronarodilatatoarele : Dipyridamol, Validol.

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

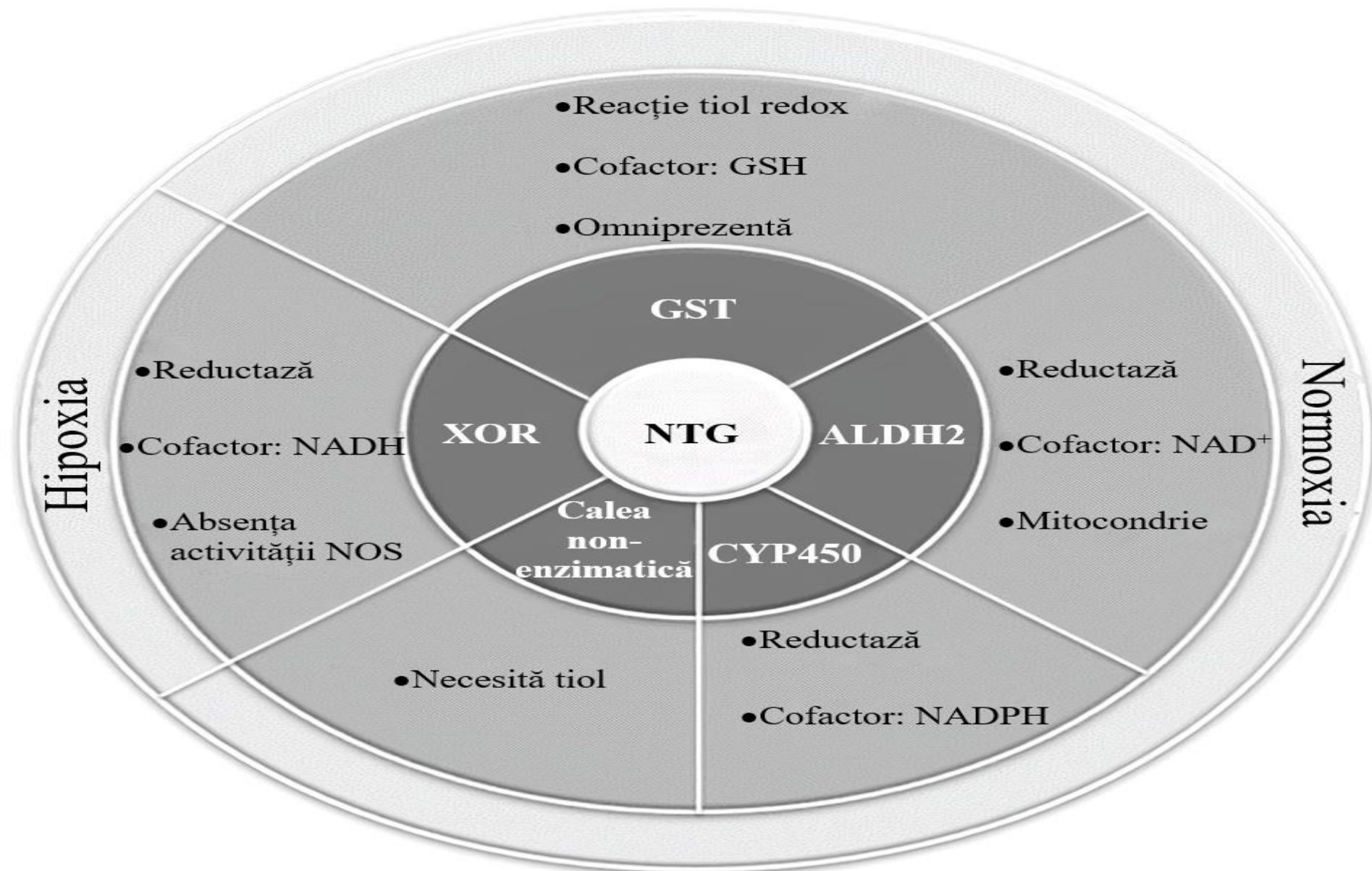
V. Preparatele antitrombotice:

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

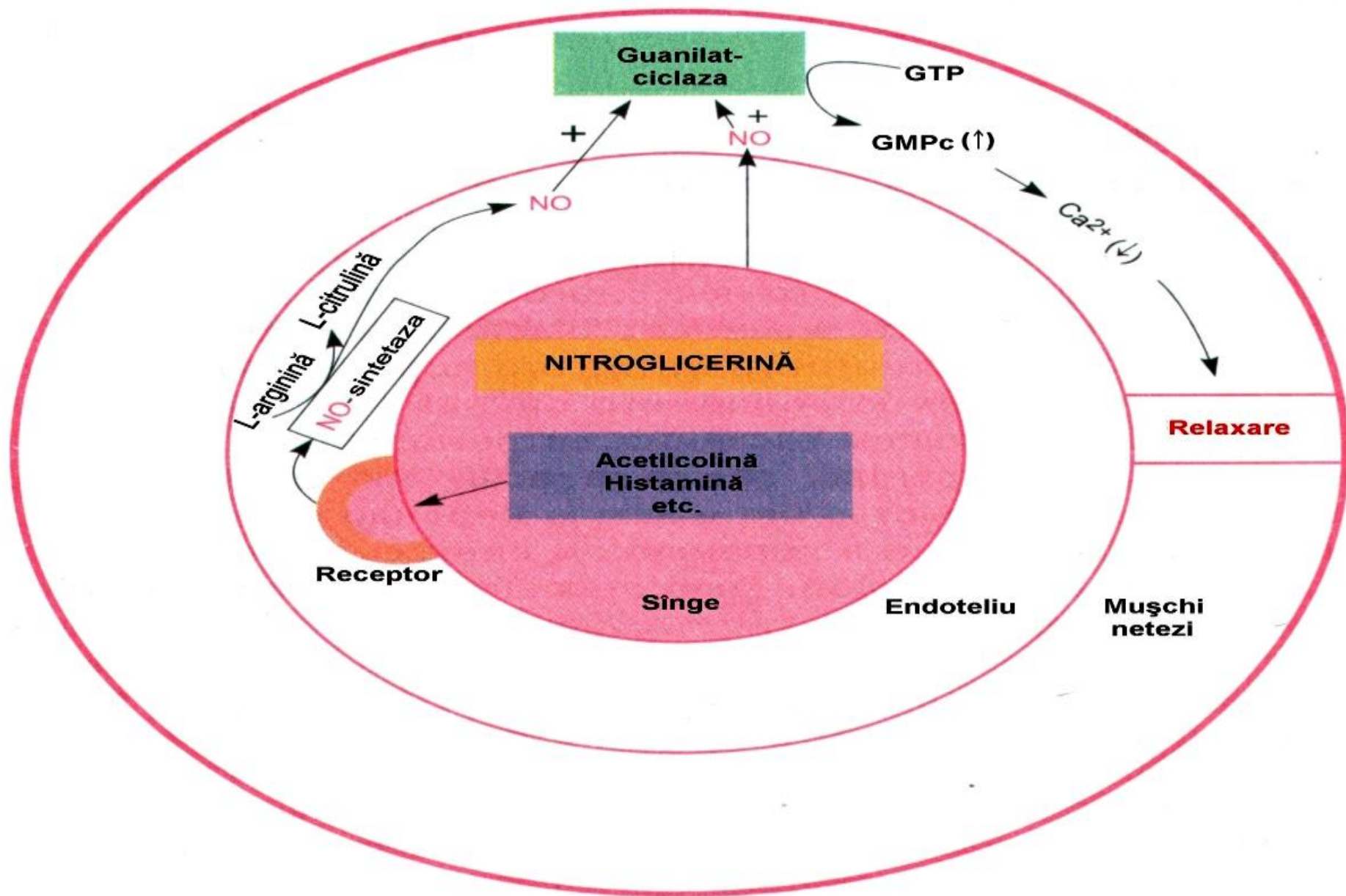
V. Preparatele ce reduc procesele aterosclerotice:

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

Bioactivarea nitroglicerinei (NTG)



Mecanismul molecular de acțiune al nitraților



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

↓ TA

↓ rezistenței
la fluxul
sanguin

↓ dimensiunilor inimii
și a tensiunii
peretelui ventricular

Ameliorarea
circulației
coronariene

Diminuarea lucrului inimii

↓ consumului
de oxigen al miocardului

Ameliorarea
circulației în
zona ischemică
a miocardului

EFFECT ANGIINOS

Efecte benefice potențiale ale Nitroglicerinei

• Efectele terapeutice ale NTG se datorează următoarelor mecanisme:

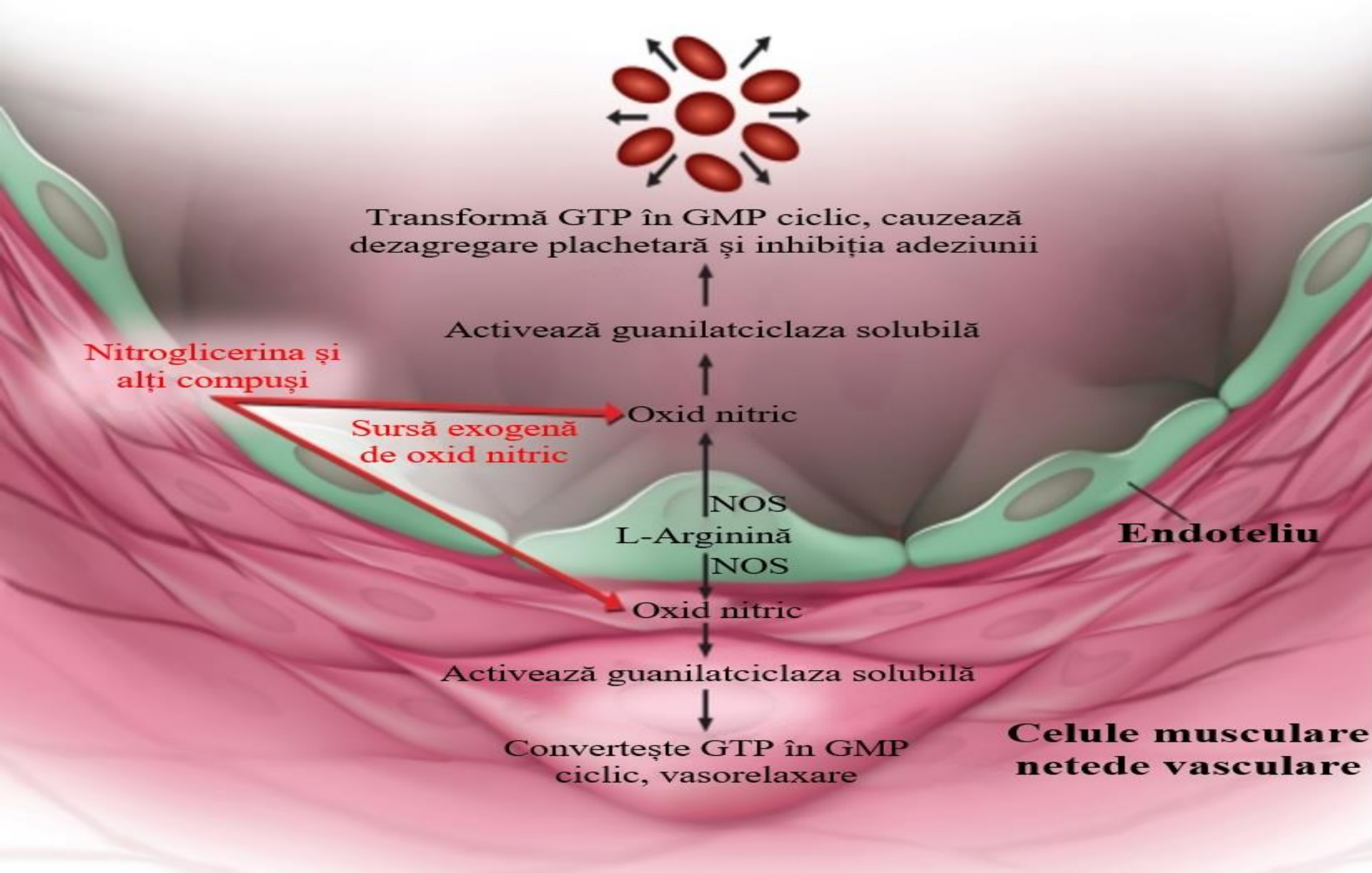
1. **Scăderea volumului ventricular:** ↓ presarcina.
2. **Micșorarea presiunii arteriale:** ↓ postsarcina.
3. **Reducerea duratei sau timpului de ejeție:** ↓ lucrul inimii



aceste efecte ⇒ ↓ consumul de O_2 al miocardului.

4. **Vasodilatația vaselor coronare epicardice:** înlătură spasmul coronarian.
5. **Creșterea circulației colaterale:** ameliorează perfuzia miocardului ischemic.
6. **Micșorarea presiunii telediastolice a ventriculului stâng (PTDA VS) :** ameliorează perfuzia subendocardică.

Acțiunea antiagregantă a nitroglicerinei



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;
 - pentaeritritil tetranitrat - comprimate
- **Profilaxia coronarospasmului în timpul coronarogafiei** (nitroglicerina comprimate și aerosol sublingual);
- **Tratamentul anginei pectorale:** isosorbid dinitrat, isosorbid monnitrat, pentaeritritil tetranitrat
- **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, isosorbid dinitrat);
- **Disecția și anevrismul de aortă** (nitroglicerina soluții intravenos)

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 arterială 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

↓↓↓ presarcina
(micșorează aportul venos)

↓ lucrul
ventriculului drept

↓ lucrul ventriculului
stâng și presiunea
telediastolică

↓ lucrul inimii

↓ necesitatea
în oxigen

Dilată arterele
coronariene spasmate

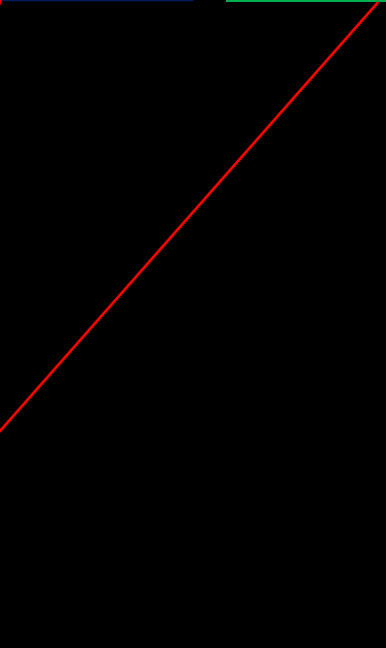
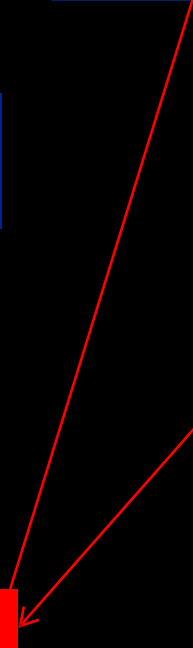
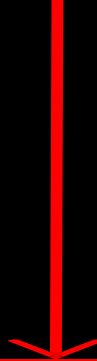
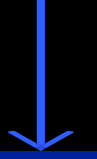
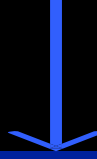
Mărește circulația
coronariană colaterală

Crește circuitul
subendocardial

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

Activația
sistemului
fibrinolitic
(marește
eliberarea
activatorului
plasmino-
genului)

Efect antianginos

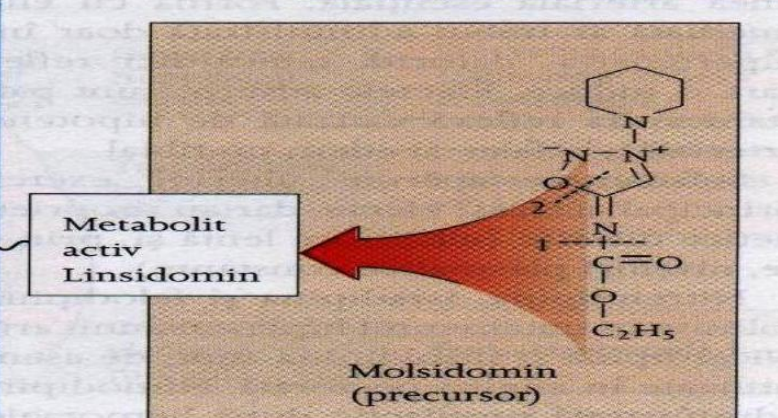
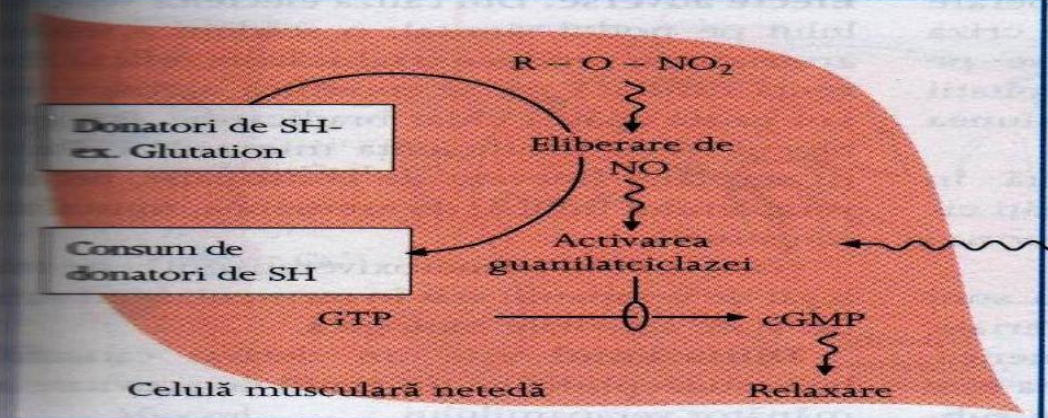
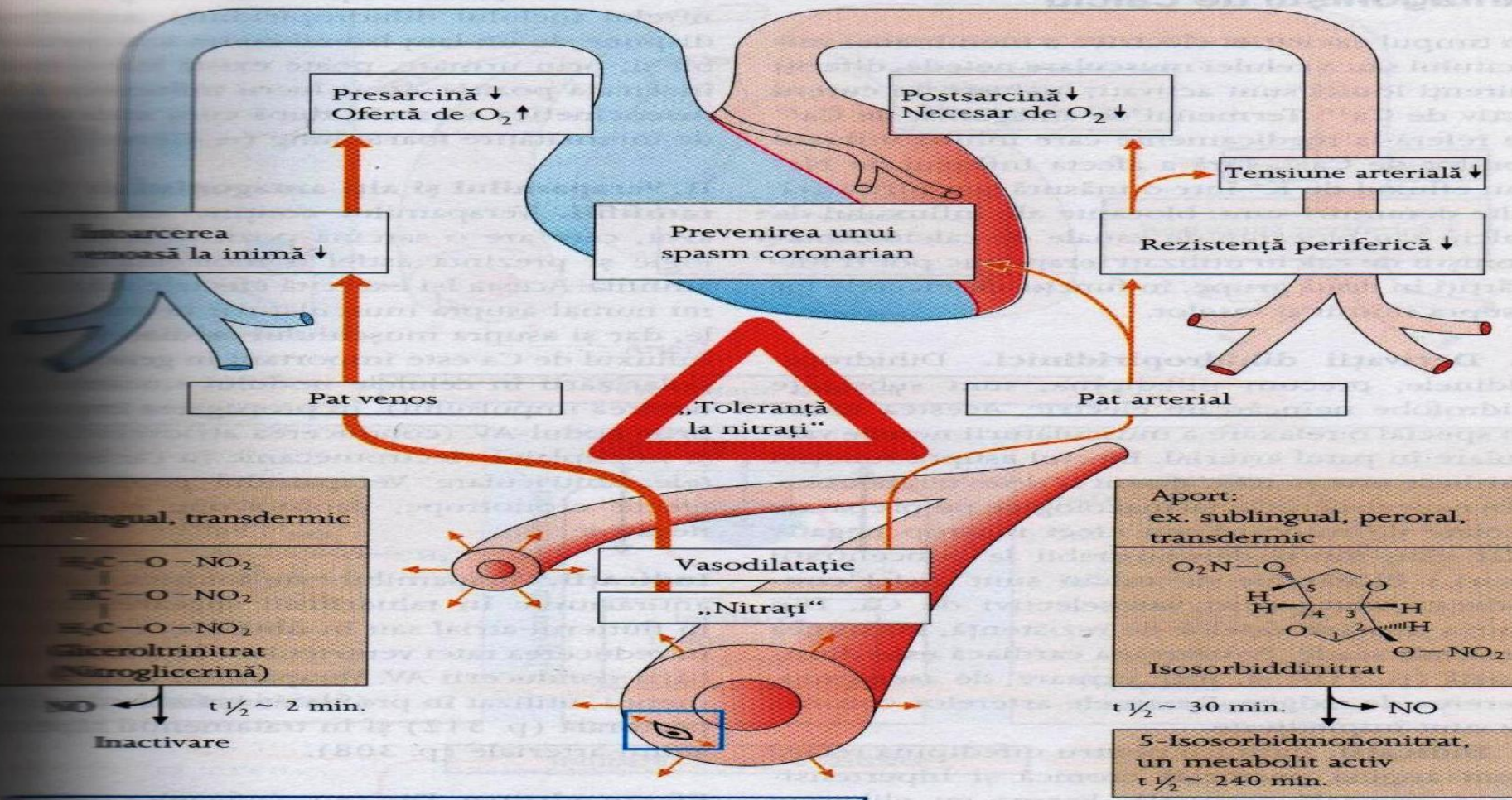


Molsidomina

Indicațiile:

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

Vasodilatatoare: „Nitrați”



Clasificarea blocantelor canalelor de calciu (antagoniștii calciului)

I. Dihidropiridinele:

Generația I: Nifedipina.

Generația II:

- **Nifedipina SR (eliberare prelungită),**
 - **Nifedipina GITS (sistem gastrointestinal terapeutic), Isradipina, Nicardipina, Nisoldipina, Nitrendipina, Felodipina, Nimodipina,**
- Generația III: Amlodipina, Lacidipina, Lercanidipina, Manidipina.**

II. Non-dihidropiridine:

• Fenilalchilaminele:

Generația I: Verapamil

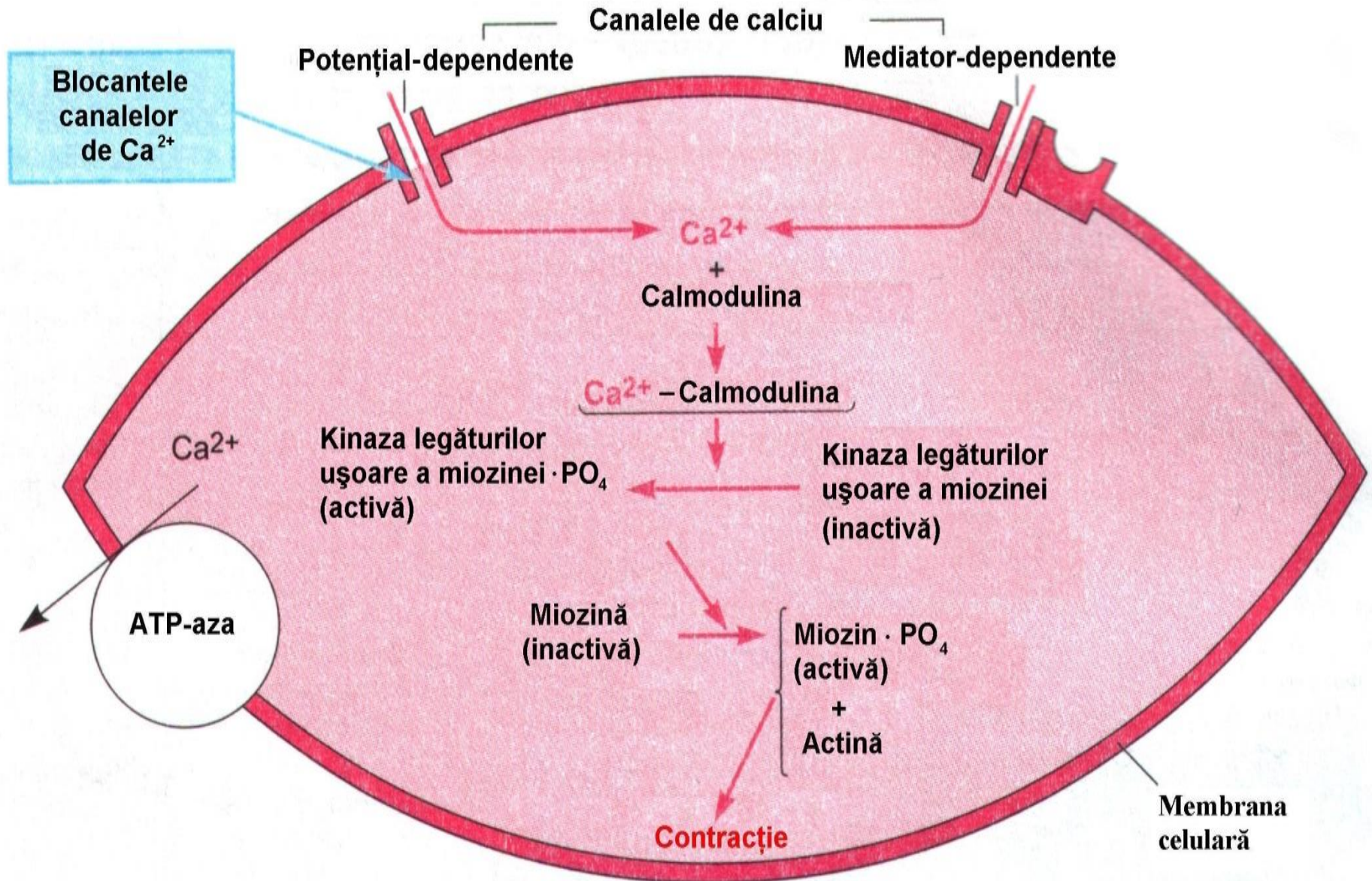
Generația II: Verapamil SR, Galopamil, Tiopamil, Emopamil

• Benzotiazepinele:

Generația I: Diltiazem

Generația II: Diltiazem SR, Clendiazem

Blocantele canalelor calciului



ACȚIUNEA BLOCANTELOR CANALELOR DE CALCIU ASUPRA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

Blocantele canalelor de calciu

Blocarea pătrunderii ionilor de calciu în celule

Inima (verapamil, diltiazem)

Vasele arteriale (nifedipina, diltiazem, verapamil)

Căile de conducere

Miocardul

Periferice

Coronare

Nodul atrio-ventricular

Nodul sino-atrial

↓ contractilității
miocardului

↓ rezistenței
vasculare periferice

↓ rezistenței arterelor
coronare

Reducerea conducerii,
automatismului,
↑ perioadei refractare
absolute

inhibarea
automatismului

↓ FCC

↓ lucrului inimii
↓ consumului de
oxigen a inimii

↓ TA

Ameliorarea circulației
coronariene

↑ aprovizionării cu
oxigen a miocardului

Efect antiaritmie

Efect antianginos

Efect hipotensiv/antianginos

Blocantele canalelor calciului

Efectele BCC:

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

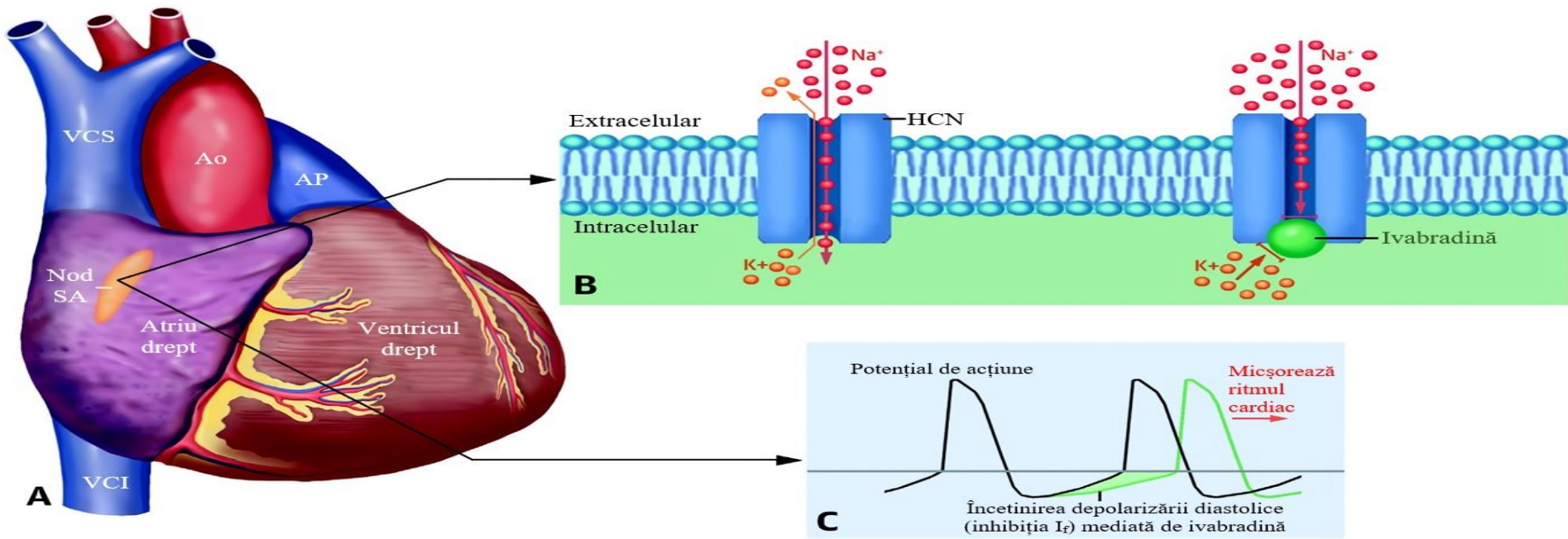
Indicațiile:

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

Reacțiile adverse ale BCC (dihidropiridine)

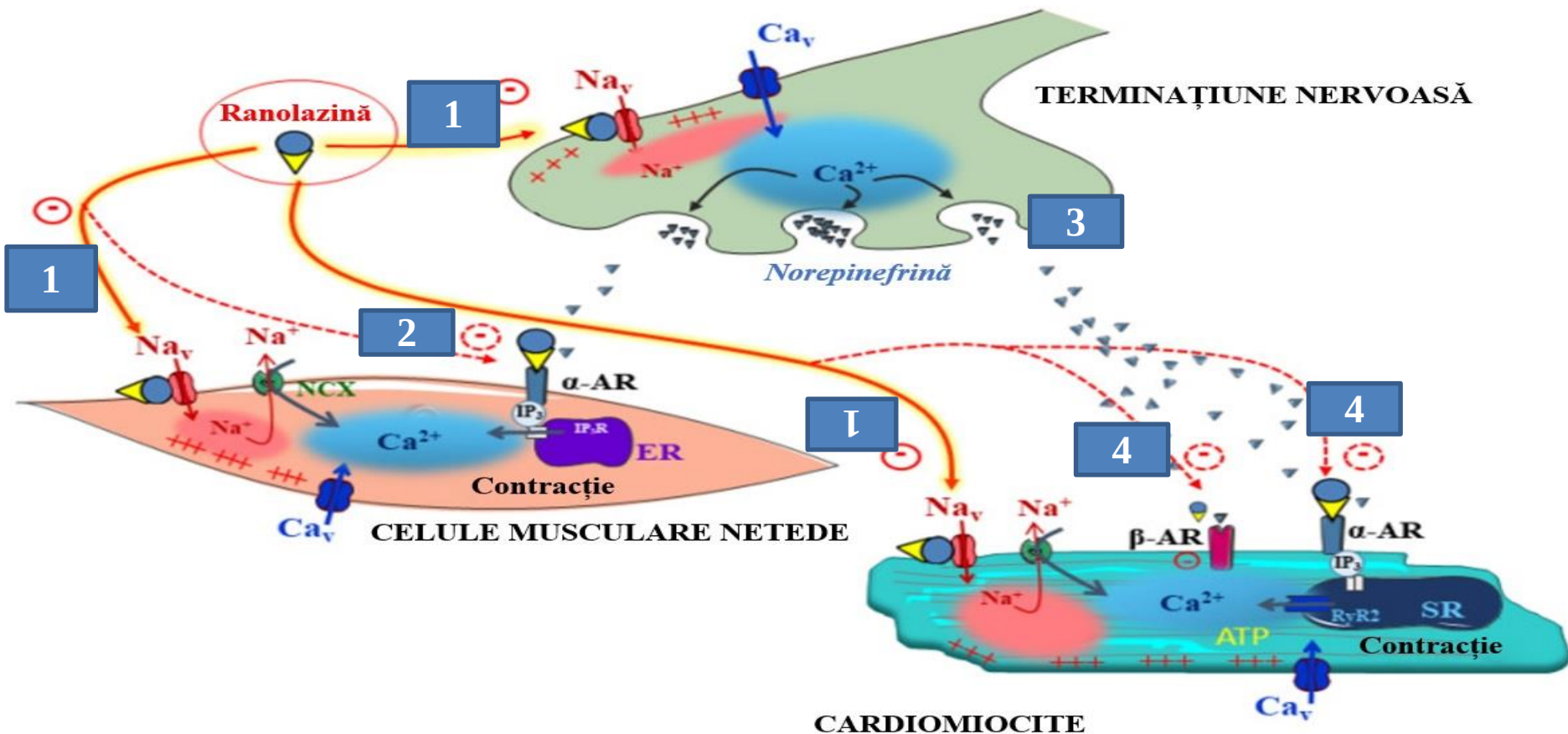
- **Tahicardie reflectorie** (↓ TA);
- **↓ TA** (cefalee, amețeli, zgomot urehi, hiperemia feței);
- **Edeme tibiale** (pastozitatea marișoarelor, gambelor, părților dorsale ale mâinilor – cauzate de retenție hidrosalină, insuficiență cardiacă);
- **Efecte paradoxale** (ischemia miocardului, accese de AP),
sindrom de suspendare;
- **Alte efecte adverse:**
 - **Depresie, nervozitate, somnolență, insomnie, slăbiciune, oboseală, parestezii;**
 - **Disconfort abdominal, anorexie, salivație, xerostomie, greață, vomă, diaree, constipație;**
 - **Mialgie, lombalgie, hipertermie;**
 - **Hepatotoxicitate, icter, creșterea transaminazelor;**
 - **Reacții alergice (erupții, prurit), eczantemă;**
 - **Hiperplazia gingiilor;**
 - **Creșterea masei corporale, sudorație, chemări dureroase la diureză;**

IVABRADINA



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.

RANOLAZINA



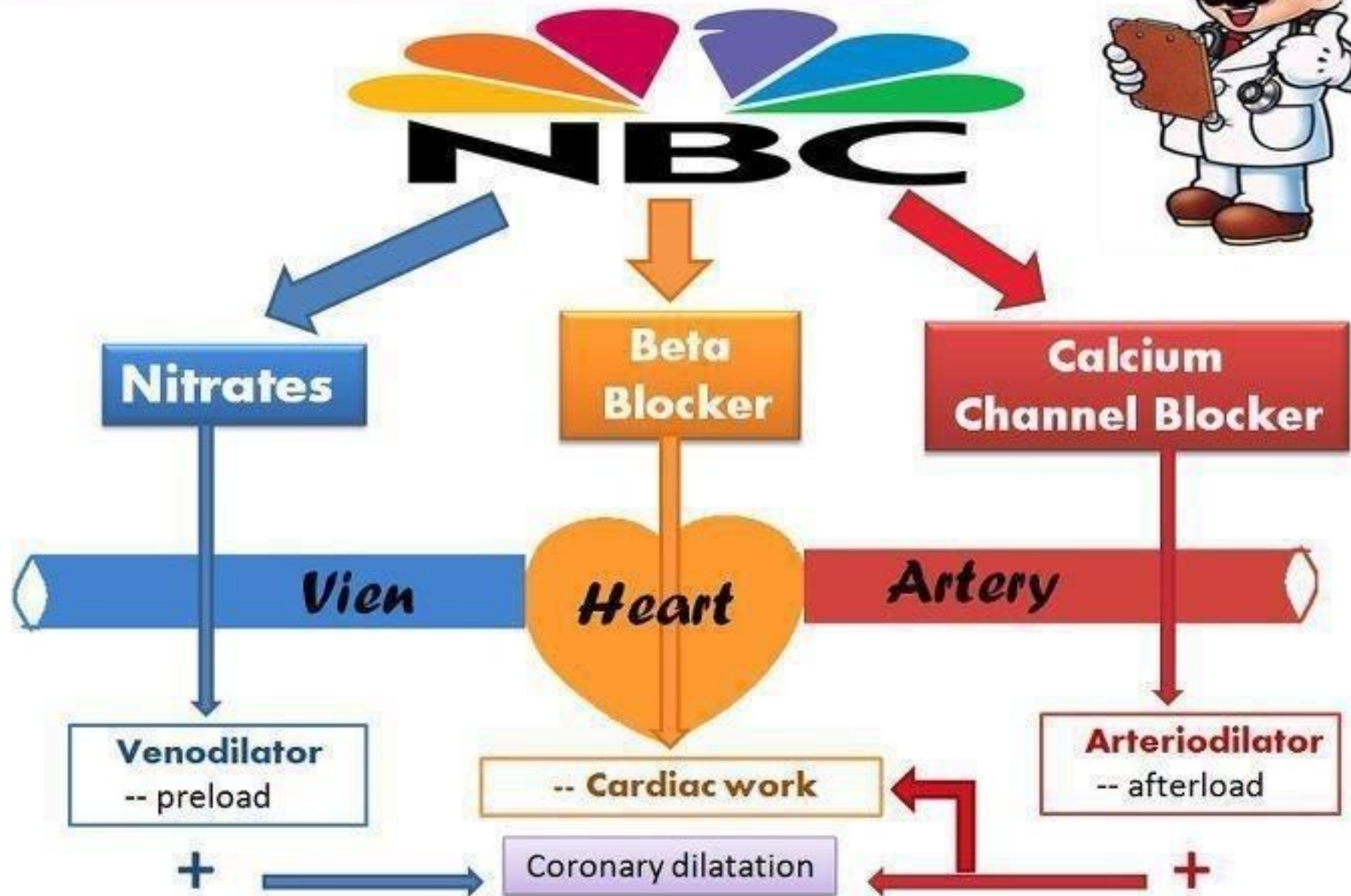
Mecanismul acțiunii antianginoase a ranolazinei (directe și indirecte):

- 1 cardioniocite, mușclatura netedă vasculară, neuroni);
- 2 Blocarea alfa-2-adrenoreceptorilor cu vasodilatație;
- 3 poate inhiba eliberarea norepinefrinei din terminațiile nervoase simpatice;
- 4 Inhibarea eliberării norepinefrinei în cord cu reducerea stimulării adrenergice cardiace și îmbunătățirea consumului de ATP.

Efectul antianginos al beta-blocantelor

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

Treatment of Angina Pectoris



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 (hexametoniu, 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: Nitroglicerină

MULȚUMESC PENTRU ATENȚIE



Ivabradina

Indicațiile:

- tratamentul simptomatic al *anginei pectorale stabile* cu ritm sinusal 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.

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, nelfinavir, ritonavir, nefazodonă);
- asocierea sau administrarea concomitentă cu medicamentele care prelungesc intervalul QT (chinidină, disopiramidă, sotalol, amiodaronă, pimoziidă, sertindol, eritromicină) ;
- sarcina, lactație

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 <u>Pinacidil.</u> - dilată vasele periferice → ↓ postsarcina → ↓ necesitatea în oxigen; - dilată vasele coronariene → coronarodilatare → ↑ aportul de oxigen. <u>Nicorandil.</u> - 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	<u>Pinacidil:</u> uneori - în angina pectorală vasospastică, în insuficiența cardiacă (în terapia combinată). <u>Nicorandil:</u> în angina pectorală stabilă și vasospastică, hipertensiunea arterială.

Ranolazina

efectele nonanginoase:

- controlul glicemic,
- îmbunătățirea funcției endoteliale
- Efect antiaritmie 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

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 asocieră cu alte preparate antianginoase); - șuntare aortocoronariană.