

MEDICAȚIA ANTIARITMICĂ

În această clasă sunt incluse medicamente utilizate în tratamentul aritmiilor cardiace, pentru a restabili ritmul sinusal, conducerea normală și a preveni agravarea către o aritmie mai severă sau chiar letală. Ele inhibă, prin mecanisme diferite permeabilitatea canalelor ionice (sodiu, potasiu, calciu). Este imposibilă inhibarea selectivă a unei tulburări de ritm, deoarece un antiaritmie poate afecta producerea și extinderea excitației în ansamblu, cu efecte proaritmogene, ce pot pune în pericol viața pacientului. Din acest motiv, în ultimii ani există o tendință de a limita indicațiile antiaritmice.

Clasificare. După mecanismul de acțiune, antiaritmicele se clasifică în 4 clase (Vaughan – Williams):

- I. Blocante ale canalelor de sodiu:
 - I_A (cresc durata potențialului de acțiune):
 - Chinidina
 - Procainamida
 - Ajmalina
 - Prajmalina
 - I_B (scad durata potențialului de acțiune):
 - Lidocaina
 - Mexiletina
 - Fenitoina
 - I_C (nu influențează durata potențialului de acțiune):
 - Propafenona
 - Flecainida
 - Encainida
- II. Blocantele beta-adrenergice (betablocantele), cu reducerea excitabilității adrenergice și a depolarizării diastolice:
 - Atenolol
 - Bisoprolol
 - Esmolol
 - Metoprolol
 - Propranolol
- III. Blocante ale canalelor de potasiu, în faza de repolarizare:
 - Amiodarona
 - Dronedarona
 - Sotalol;
- IV. Blocante ale canalelor de calciu:

- Verapamil
- Galopamil
- Diltiazem

Alte antiaritmice, neîncadrate în cele 4 clase:

- Digoxinul
- Adenozina
- Sărurile de magneziu
- Vernakalant

Clasa I - Blocantele canalelor de sodiu

Antiaritmicele din această categorie sunt caracterizate prin acțiunea de blocare a canalelor rapide ale sodiului prin interferarea mecanismului de poartă, care controlează închiderea și deschiderea acestora. Se modifică astfel procesul de translocare ionică prin membrană, acțiune numită de “stabilizare membranară”, de tip chinidinic sau anestezic local.

CLASA I_A

◆ Chinidina

Chinidina este un alcaloid din scoarța de Cinchona, izomerul dextrogir al Chininei. Acest antiaritmie oral, foarte des utilizat în trecut, este actualmente considerat de rezervă, datorită reacțiilor adverse semnificative (în 25% din cazuri) și a dificultății în mânăuire.

Noțiuni de farmacocinetică

- Chinidina, sub formă de sulfat sau gluconat, se absoarbe bine după administrare orală, cu un efect maxim la 1 – 2 ore. Legarea de proteinele plasmatică se realizează în proporție de aproximativ 80%. Este metabolizată hepatic și se elimină renal.

Farmacodinamia

- La nivel cardiac scade panta depolarizării diastolice (faza 0), scade amplitudinea potențialului de acțiune, crește pragul de declanșare a acțiunii, prelungeste repolarizarea cu creșterea duratei potențialului de acțiune și a perioadei refractare efective, scade panta fazei 4 cu scăderea automatismului ventricular. Aceste efecte se reflectă pe EKG prin lărgirea complexului QRS și prelungirea intervalelor PR și QT.

- Chinidina are și proprietăți anticolinergice, cu consecințe cardio-stimulatoare, care antagonizează și pot depăși acțiunea deprimantă directă, fiind uneori cauză de tahicardie semnificativă.
- La nivel extracardiac are acțiune alfablocantă, care alături de acțiunea vasodilatatoare directă poate fi cauză de hipotensiune.

Indicații

- Înainte era considerat medicamentul de elecție în conversia la ritm sinusal al aritmiilor supraventriculare, dar la ora actuală se consideră că rata crescută de mortalitate, datorată efectului proaritmogen, nu îl mai justifică. Singura indicație care mai persistă este profilaxia recurențelor fibrilației sau flutter-ului atrial.

Efecte adverse.

- Toxicitate cardiacă:
 - Bloc atrioventricular (BAV), favorizat de hiperpotasemie.
 - Tahiaritmii ventriculare: extrasistole, tahicardie, chiar fibrilație ventriculară (accidente independente de doză, favorizate de hipopotasemie și de asocierea cu digitalicele).
 - “Sincopa chinidinică”, cauzată de tahiaritmii ventriculare polimorfe (torsada vârfurilor) și apare mai ales la pacienții cu interval QT prelungit datorită Chinidinei.
 - Deprimarea contractilității miocardului (efect inotrop negativ).
- Digestive: greață, vărsături, diaree, frecvente mai ales la începutul tratamentului, uneori necesită întreruperea Chinidinei.
- Cinconism, după administrarea de doze mari, cu: tinitus, diminuarea auzului, diaree, vărsături, în formele mai puțin severe sau cefalee, diplopie, fotofobie, confuzii, psihoze, în formele severe.
- Rar reacții alergice, chiar șoc anafilactic.
- Hipotensiune arterială poate apare după administrare IV.

Interacțiuni medicamentoase

- Fenitoina, Fenobarbitalul și Rifampicina cresc metabolizarea Chinidinei prin inducție enzimatică.
- Cimetidina și Propranololul scad clearance-ul Chinidinei.
- Dozele mari de Bicarbonat sau Acetazolamida cresc eliminarea Chinidinei.
- Crește digoxinemia cu aproximativ 100%, cu posibilitatea apariției toxicității digitalice, dacă nu se reduc corespunzător dozele de digoxin (la jumătate).

◆ Procainamida

Ca structură chimică diferă de Procaină doar printr-o grupare amidică în locul unei legături esterice. Această diferență o protejează de hidroliza enzimatică și o lipsește de majoritatea efectelor la nivelul SNC ale Procainei.

Farmacodinamia

- La nivel cardiac are efecte asemănătoare cu ale Chinidinei, reflectate în același fel pe EKG.
- Scade tensiunea arterială, mai ales după administrare IV, probabil prin vasodilatație periferică.
- Spre deosebire de Chinidină, nu are efecte alfablocante.

Indicații similare cu ale Chinidinei.

Efecte adverse

- Toxicitatea acută se manifestă prin aritmii ventriculare, fibrilație ventriculară și deprimarea contractilității miocardice.
- Digestive apar frecvent, dar mai rar decât după Chinidină.
- Confuzia mintală și psihozele apar mai rar decât după compușii similari (Procaină și Lidocaină).
- Reacțiile de hipersensibilitate sunt mai frecvente decât după Chinidină: febră, dureri musculare și articulare, rash cutanat, agranulocitoză fatală, sindrom lupoid reversibil (30% dintre pacienți).
- Hipotensiune, după administrare IV.

◆ Ajmalina, Prajmalina

Noțiuni de farmacocinetică

- Ajmalina se administrează doar pe cale IV, cu un timp de înjumătățire de 15 minute și o durată scurtă de acțiune.
- Prajmalina reprezintă forma de administrare orală a Ajmalinei, cu un timp de înjumătățire de 5 ore și o biodisponibilitate de 50%.

Farmacodinamia

- Inhibă influxul de sodiu.
- Efecte anticolinergice slabe, comparativ cu Chinidina.

Indicații

- Tahicardie supraventriculară (sindrom WPW) sau ventriculară, în faza acută (Ajmalina).

- Tratamentul cronic, de rezervă, al aritmiilor ventriculare sau supraventriculare (Prajmalina).

Efecte adverse

- Colestază intrahepatică, cu febră, prurit, icter, creșterea transaminazelor
- Cefalee, tulburări de vedere
- Rar agranulocitoză sau trombocitopenie

CLASA I_B

◆ Lidocaina, Mexiletina

Lidocaina este un anesteziec local cu structură amidică. Mexiletina este înrudită cu Lidocaina, dar este activă după administrare orală.

Noțiuni de farmacocinetică

- Lidocaina este rapid metabolizată de către enzimele microzomiale hepatice, la primul pasaj hepatic fiind metabolizată în proporție de 70%. Din acest motiv, Lidocaina se administrează întotdeauna parenteral. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 1,5 ore.
- Mexiletina se absoarbe bine după administrare orală, iar spre deosebire de Lidocaină efectul primului pasaj hepatic este scăzut. În proporție mică se elimină netransformată prin urină.

Farmacodinamia

- Efecte cardiace: reduce amplitudinea potențialului de acțiune și responsivitatea membranei la nivelul sistemului His-Purkinje, reduce durata potențialului de acțiune prin blocarea canalelor de sodiu și scade perioada refractară efectivă la nivelul fibrelor Purkinje. Efectul inotrop negativ apare doar după doze mari. Spre deosebire de Chinidină și Procainamidă, Lidocaina nu produce modificări mari pe EKG.
- Efecte extracardiace: vasodilatație arterială după doze mari.

Indicații

- aritmii ventriculare. Debutul rapid al acțiunii și durata scurtă de acțiune o indică în tratamentul aritmiilor ventriculare (extrasistole, tahicardie ventriculară) din situații de urgență: infarct miocardic acut, toxicitate digitalică, chirurgie cardiacă. Înainte Lidocaina era considerată de primă alegere în tratamentul aritmiilor ventriculare, dar la ora actuală acest loc a fost preluat de Amiodaronă.

Efecte adverse

- Somnolență, paretezii, diminuarea auzului, convulsii, paralizia respirației.
- Colapsul circulator poate apare după administrare rapidă IV de doze mari.

Contraindicații

- BAV complet
- Insuficiență hepatică severă
- Antecedente convulsive
- Alergie la Lidocaină

◆ Fenitoina (Difenilhidantoina)

Ca structură este înrudită cu Fenobarbitalul, fiind eficientă ca antiepileptic. Ca agent antiaritmie Fenitoina este asemănătoare cu Lidocaina.

Noțiuni de farmacocinetică

- Fenitoina se absoarbe de regulă complet, dar lent din tubul digestiv.
- Este epurată în mare măsură prin metabolizare hepatică, cu mari variații individuale. Epurarea se face lent, timpul de înjumătățire plasmatică fiind de 6-24 ore.

Farmacodinamia

- Efecte cardiace similare cu ale Lidocainei.
- Efecte extracardiace: Fenitoina exercită o acțiune deprimantă asupra centrilor simpatici din SNC, aceasta contribuind la efectul antiaritmie.

Indicații

- Aritmii ventriculare din intoxicația digitalică sau infarctul miocardic acut.

Efecte adverse

- După administrare orală: tulburări ale hematopoezei, hiperplazie gingivală, hirsutism, hipertricoză, reacții alergice, adenopatie;
- După administrare IV: tulburări cerebeloase reversibile (vertij, nistagmus, greață, vărsături), hipotensiune arterială, aritmii.

Interacțiuni medicamentoase

- Fenitoina poate fi deplasată de pe proteinele plasmatică de către Fenilbutazonă, sulfamide, salicilați, cu riscul apariției reacțiilor toxice consecutive.

CLASA Ic

◆ Propafenona

Noțiuni de farmacocinetică

- Propafenona este metabolizată în principal la nivel hepatic, cu eliminare renală.
- Există un polimorfism genetic cu două fenotipuri: metabolizatorul normal și metabolizatorul deficitar. Acesta din urmă caracterizează 10% dintre europeni, cu tendința de betablocare completă.

Farmacodinamia

- Scade viteza depolarizării sistolice (faza 0), scade amplitudinea potențialului de acțiune, crește durata perioadei refractare efective. Nu influențează durata potențialului de acțiune sau o crește foarte puțin.
- Acțiune betablocantă adrenergică slabă (este înrudită structural cu Propranololul) și de blocant al canalelor de calciu.

Indicații.

- Tratamentul extrasistolelor atriale, jonționale și ventriculare
- Menținerea ritmului sinusal după conversia fibrilației atriale, flutter-ului atrial
- Tratamentul și prevenirea crizelor de TPSV (tahicardie paroxistică supraventriculară)
- Tratamentul aritmiilor din cadrul sindromului WPW

Efecte adverse.

- Neurotoxicitate, cu: vertij, somnolență, tulburări de vedere, cefalee;
- Manifestări gastrointestinale: gust metalic, grețuri, vărsături, constipație;
- Acțiune proaritmică, cu posibilitatea apariției stopului cardiac, deprimarea funcției cardiace (efect inotrop negativ), cu agravarea insuficienței cardiace, efectele adverse ale betablocantelor.

Clasa II - Betablocantele (vezi și “Medicația antihipertensivă”)

Betablocantele s-au impus ca fiind medicamente esențiale în terapia de durată a aritmiilor, datorită lipsei efectelor proaritmogene și a prognosticului bun în afecțiuni coronariene sau insuficiență cardiacă. Doar în cazul unui răspuns nesatisfăcător sau a intoleranței la betablocante se va lua în considerare introducerea unui antiaritmie de clasă I sau III.

Indicații

- Aritmii supraventriculare: tahicardie sinusală, tahicardie paroxistică supraventriculară, fibrilație și flutter atrial;
- Aritmii ventriculare: aritmii ventriculare determinate adrenergic, extrasistole ventriculare simptomatice sau în salve.

Interacțiuni medicamentoase

- Este interzisă asocierea cu blocante ale canalelor de calciu cu efecte asupra cordului, datorită creșterii intensității efectului dromotrop negativ, cu risc de BAV de gradul III.

Clasa III - Blocantele canalelor de potasiu

Antiaritmicele din această clasă au în comun proprietatea de a prelungi durata potențialului de acțiune și a perioadei refractare, mai ales la nivelul sistemului His-Purkinje și al miocardului ventricular.

◆ Amiodarona

Amiodarona este un compus iodat, cu proprietăți antiaritmice cu spectru larg.

Noțiuni de farmacocinetică

- Amiodarona se caracterizează printr-o liposolubilitate mare și distribuție largă, iar din acest motiv, concentrația plasmatică nu oferă indicii asupra eficienței clinice a medicamentului.
- După administrare orală, efectul este vizibil abia după 2 săptămâni, cu un maxim după 4 săptămâni și un timp de înjumătățire de 4 săptămâni.
- După administrare IV, efectul apare în câteva minute, cu un maxim după 15 minute.

Farmacodinamia

- Crește durata potențialului de acțiune și a perioadei refractare efective, atât la nivel atrial cât și ventricular; crește intervalul PR, QT și lărgeste complexul QRS.
- Are efect alfa și betablocant adrenergic. Astfel produce vasodilatație sistemică și coronariană (acțiune antianginoasă).

Indicații.

- Tratamentul cronic al aritmiilor ventriculare și supraventriculare, refractare la tratamentele obișnuite.

- În tratamentul de urgență, IV, este de elecție în tahicardia ventriculară stabilă hemodinamic sau în cazurile refractare de fibrilație atrială sau a tahicardiei ventriculare fără puls; se mai poate administra în tahicardii supraventriculare refractare la tratament, cu disfuncție ventriculară stângă de grad înalt.

Efecte adverse

- Interferă conversia tiroxinei (T4) și triiodotironinei (T3), producând hipo- sau hiper-tiroidism (Amiodarona conține 37% iod).
- Rar fibroză pulmonară ireversibilă, care reprezintă cea mai severă reacție adversă a Amiodaronei.
- Efecte cardiace: bradicardie sinusală, BAV, aritmii ventriculare paradoxale ca torsada vârfurilor.
- Fotosensibilizare cu eritem, până la hiperpigmentare negru-violetă (trebuie evitată expunerea la soare).
- Microdepozite pigmentare corneene (lipofuxină și melanină), cu tulburări de vedere (reversibile).
- Efecte neurologice: neuropatie periferică, ataxie, amețeli, tremor.
- Anorexie, greață, vărsături.

Contraindicații

- Afecțiuni tiroidiene, alergie la iod.
- Afecțiuni pulmonare.

Interacțiuni medicamentoase.

- Amiodarona crește concentrația plasmatică a Digoxinei, Chinidinei, Procainamidei și Fenitoiniei;
- În asocieri cu Simvastatina, crește riscul de miopatie/rabdomioliză.

◆ Dronedarona

Dronedarona este un derivat neiodat al Amiodaronei, introdus recent, fără efecte asupra funcției tiroidiene. Prezintă manifestările electrofiziologice ale tuturor celor 4 clase Vaughan-Williams (antiaritmice și stabilizatori al frecvenței cardiace). Ea nu trebuie privită ca o Amiodaronă “mai eficientă”, ci doar mai bine tolerată.

Indicații

- Menținerea ritmului sinusal în fibrilația atrială paroxistică.

Efecte adverse

- Creșterea creatininei

- Bradicardie
- Manifestări digestive
- Exantem

Contraindicații

- Insuficiență cardiacă
- Fibrilație atrială permanentă

Interacțiuni medicamentoase. Întrucât Dronedaronă este metabolizată prin sistemul CYP_{3A4}, este contraindicată asocierea cu inhibitori sau inductori ai acestuia.

◆ Sotalolul

Sotalolul este un blocant al canalelor de potasiu cu proprietăți betablocante, aparținând claselor II și III de antiaritmice.

Noțiuni de farmacocinetică

- Se absoarbe rapid și complet din tractul gastro-intestinal după administrare orală. Are un timp de înjumătățire de aproximativ 12 ore.

Farmacodinamia

- Prelungește repolarizarea (efect caracteristic clasei III).
- Are acțiune betablocantă neselectivă (efect caracteristic clasei II); scade frecvența cardiacă și prelungește intervalul QT.

Indicații.

- Aritmii supraventriculare și ventriculare.

Efecte adverse

- Tipice betablocantelor
- Efect proaritmie în 10% din cazuri, poate produce torsada vârfurilor

Contraindicații specifice betablocantelor.

Clasa IV - Blocantele canalelor de calciu

◆ Diltiazemul, Verapamilul, Galopamilul

Aceste antiaritmice blochează influxul de calciu la nivelul musculaturii netede, miocardului și sistemului de producere și transmitere a excitației.

Indicații.

- Tahicardie supraventriculară (eficiență comparabilă cu cea a betablocantelor);
- Reducerea frecvenței ventriculare în fibrilația și flutter-ul atrial.

Contraindicații.

- Disfuncții ale nodului atrio-ventricular;
- Insuficiență cardiacă;
- Fibrilație atrială la pacienții cu sindrom WPW.

Interacțiuni medicamentoase

- Este contraindicată asocierea cu betablocante.

ALTE ANTIARITMICE

◆ Adenozina

Adenozina este un nucleozid endogen, cu o durată foarte scurtă de acțiune (timpul de înjumătățire este de 10 secunde).

Mecanism de acțiune

- Stimularea receptorilor adenozinici are ca efect activarea canalelor de potasiu de la nivelul nodului sinusal și atrioventricular (scurtarea duratei potențialului de acțiune, încetinirea automatismului), inhibarea suplimentară a fluxului de calciu, duc la prelungirea timpului refractar în nodul atrioventricular, cu inhibarea conducerii atrioventriculare.

Indicații

- Antiaritmie de primă alegere în tahiaritmiile supraventriculare prin reintrare (TPSV) când se injectează IV rapid, doar în spital, sub monitorizare cardiorespiratorie.

Efecte adverse

- La conversia în ritm sinusal există posibilitatea bradicardiei sau a pauzei sinusale trecătoare.
- Flush, hipotensiune arterială, datorită vasodilatației.
- Pericol de bronhospasm.

Contraindicații

- BAV II sau III
- Fibrilație atrială
- QT alungit
- Afecțiuni respiratorii obstructive.

◆ Sulfatul de magneziu

Sulfatul de magneziu este considerat a fi antiaritmicul de elecție în tratamentul torsadei vârfurilor (tahiaritmii ventriculare polimorfe). Se administrează IV.

◆ Vernakalantul

Mecanism de acțiune

- Vernakalantul este un multiblocant al canalelor ionice cu acțiune selectivă supraventriculară.

Indicații

- Conversia medicamentoasă a fibrilației atriale recente (sub 7 zile) la ritm sinusal. Rata de succes este de 50%, la 10-15 minute după administrare. Standardul de aur rămâne conversia electrică (succes în 95% din cazuri).

Efecte adverse

- Frecvent, tulburări de gust, reversibile, strănut
- Hipotensiune, bradicardie, BAV

MEDICAȚIA ANTIANGINOASĂ

Angina pectorală, caracterizată în principal prin durere precordială, este consecința ischemiei miocardice, care apare prin decalajul între cererea și oferta de oxigen. Aceasta poate fi rezultatul unui spasm al musculaturii netede vasculare coronariene sau a unei obstrucții aterosclerotice.

Medicația antianginoasă acționează prin corectarea dezechilibrului dintre aportul scăzut și consumul crescut de oxigen la nivelul miocardului:

- Crește aportul de oxigen prin vasodilatație coronariană datorită creșterii cantității de GMPc (nitrații organici) sau blocării canalelor de calciu.
- Scade consumul de oxigen miocardic prin deprimarea inimii (bradicardie, scăderea contractilității) datorită micșorării influențelor simpatică cardiostimulatoare (betablocantele) sau scăderii disponibilului de ioni de calciu pentru procesul contractil (blocantele canalelor de calciu) și scăderea presarcinii și postsarcinii prin vasodilatație.

Clasificare

- Derivații nitrați:
 - Gliceroltrinitrat/Nitroglicerol
 - Isosorbiddinitrat
 - Isosorbid-5-mononitrat
 - Pentaeritritetranitrat
- Sidnominine:
 - Molsidomina
- Inhibitori ai nodului sinusal:
 - Ivabradina
- Inhibitori ai influxului de sodiu:
 - Ranolazina
- Betablocantele (vezi “Medicația antihipertensivă”)
- Blocantele canalelor de calciu (vezi “Medicația antihipertensivă”)
- Alte preparate administrate în angina pectorală:
 - Trimetazidina.

◆ Derivații nitrați

Sunt primele antianginoase introduse în terapie (din 1857), care constituie și în prezent medicamente de primă intenție la bolnavii coronarieni.

Clasificare în funcție de latența și durata de acțiune:

- Derivați nitrați cu latență de 1-2 minute și durată de acțiune scurtă (10 – 30 minute):
 - Administrate sublingual - Nitroglicerină, Isosorbiddinitrat, cpr., spray sublingual
- Derivați nitrați cu durată lungă de acțiune:
 - Administrate oral - Nitroglicerină, cpr. retard; Isosorbiddinitrat, cpr.; Isosorbid-5-mononitrat, cpr.; Pentaeritril tetranitrat, cpr.
 - Administrate pe tegumentul precordial - Nitroglicerină unguent, plasture;

Noțiuni de farmacocinetică

- Biodisponibilitatea nitraților este dependentă de structura chimică a substanței medicamentoase și de calea de administrare. Nitrații se absorb bine prin mucoasa bucală, tegumente, tract gastro-intestinal și plămâni.
- După administrare sublinguală acțiunea nitraților începe rapid și este de scurtă durată (sub 30 minute). Această cale este folosită pentru tratamentul crizei anginoase.
- Administrarea orală, de obicei sub formă de preparate retard, este utilă pentru prevenirea crizelor de angină pectorală. Nitrații sunt metabolizați în ficat de o nitrat-reductază glutation-dependentă.

Mecanism de acțiune

- În urma stimulării colinergice, serotoninergice sau histaminergice, endoteliul vascular **intact** eliberează oxid nitric (NO, EDRF = endothelium derived relaxing factor). Acesta este responsabil de relaxarea musculaturii netede vasculare, în special la nivel venos și al arterelor mari coronariene, și de inhibarea agregării plachetare. În cazul lezării endoteliale (ateroscleroză, stenoză,) acest mecanism nu va mai fi funcțional, rezultând un deficit de NO. Mai mult decât atât, acetilcolina, serotonina și histamina vor acționa în sens vasoconstrictor și proagregant.

- Nitrații organici, considerați prodroguri, sunt metabolizați la tionitriți și NO, reprezentând o sursă exogenă de NO. Acesta activează guanilat-ciclaza care determină formarea de GMPc, ce scade disponibilul de calciu intracelular, având ca efect final relaxarea musculaturii netede vasculare.
- În urma administrării cronice de nitrați apare toleranța, datorită apariției speciilor reactive de oxigen, cu accelerarea inactivării NO (transformat în peroxinitrit). Acest fapt este susținut la nivel experimental de posibilitatea evitării instalării toleranței la nitrați, prin administrarea concomitentă a unor antioxidanți: vitamina C în doze mari sau acid folic.

Farmacodinamia

- Nitrații determină la nivel vascular:
 - Vasodilatație venoasă (crește capacitatea venoasă), prin care se reduce întoarcerea venoasă, scade presarcina, diminuează travaliul cardiac și scade consumul de oxigen;
 - Vasodilatația arterelor coronare (mai ales epicardice), prin care crește debitul coronarian cu favorizarea redistribuirii sângelui spre zonele ischemiate; accesoriu, la doze mari vasodilatația arteriolară cu reducerea rezistenței periferice, determinând scăderea postsarcinii. Arteriodilatația scade TA, putând duce la scăderea presiunii de perfuzie coronariană și la reducerea debitului coronarian.
- În plus au și un efect antiagregant plachetar.
- Nitrații relaxează musculatura netedă și la nivel bronșic, digestiv sau renal, dar timpul scurt de acțiune le limitează utilizarea ca antispastice în colici.

Indicații

- Angina pectorală de efort stabilă sau angina instabilă, în tratament profilactic și curativ.
- În infarctul miocardic acut, tratamentul cu Nitroglicerină IV, în perfuzie, limitează aria de necroză și reduce mortalitatea postinfarct.
- Insuficiența cardiacă congestivă, secundară cardiopatiei ischemice, alături de tratamentul cu digitalice și diuretice.

Efecte adverse

- Cefalee pulsatilă, ce apare la peste 10% din cazuri, dependentă de doză, mai ales la începutul terapiei. Aceasta este secundară vasodilatației cerebrale cu creșterea presiunii intracraniene.

- Hipotensiune arterială ortostatică, mai frecventă la vârstnici, tahicardie reflexă (la doze mari).
- Grețuri.
- Toleranța medicamentoasă, apărută după tratament continuu, determină lipsa acțiunii antianginoase. În scopul evitării toleranței se recomandă administrarea discontinuă pe timp de 10 - 12 ore/zi Nitroglicerina alternativ cu 12 ore blocați de calciu sau betablocante.

Contraindicații

- Șoc, hipotensiune arterială (TA sistolică sub 90 mmHg)
- Stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, datorită riscului de decompensare
- Presiune intracraniană crescută

Interacțiuni medicamentoase

- Medicamentele antihipertensive asociate nitraților cresc riscul apariției hipotensiunii arteriale.
- Inhibitorii fosfodiesterazei (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil), cresc riscul hipotensiunii arteriale.
- Nitrații cresc concentrația plasmatică a dihidroergotaminei, cu creșterea efectului hipertensiv al acesteia.
- Nitroglicerina IV reduce efectul Heparinei administrate concomitent.

◆ Molsidomina

Molsidomina este un antianginos cu un mecanism de acțiune asemănător derivaților nitrați și cu avantajul de a dezvolta mai rar toleranță în timp comparativ cu aceștia. Dezavantajul constă în faptul că un poate fi utilizat în urgențe.

Noțiuni de farmacocinetică

- Absorbție orală este bună. Biodisponibilitatea după administrarea orală este de aproximativ 90%. Se metabolizează prin biotransformare hepatică, din Molsidomina (prodrug) rezultând Linsidomina, un metabolit activ și se elimină renal, în proporție de aproximativ 90%.
- Latența după administrare este de 30-60 minute (inutil în terapie acută), cu o durată de acțiune de câteva ore.

Farmacodinamia

- Molsidomina determină prin Linsidomină eliberarea de NO, cu efecte asemănătoare derivaților nitrați:
 - Venodilatație, determinând scăderea întoarcerii venoase, scăderea travaliului cardiac și scăderea consumului de oxigen.
 - Dilatația arterelor coronare, cu redistribuirea fluxului sanguin coronarian spre zonele ischemiate.
 - Efect antiagregant plachetar prin inhibiția sintezei de Tromboxan A₂.

Indicații

- Profilaxia de durată a crizelor anginoase, mai ales la pacienții ce prezintă cefalee severă după administrare de derivați nitrați.

Efecte adverse

- Cefalee moderată;
- Hipotensiune arterială, tahicardie reflexă;
- Vertij.

Contraindicații

- Șoc, hipotensiune arterială (TA sistolică sub 100 mmHg)
- Sarcină

Interacțiuni medicamentoase identice cu ale derivaților nitrați.

◆ Ivabradina

Mecanism de acțiune

- Ivabradina reduce selectiv curentul I_f de pacemaker la nivelul nodului sinusal. Acțiunea antianginoasă se datorează scăderii frecvenței cardiace de repaus sau efort, manifestă doar în caz de ritm sinusal (ineficientă în fibrilație atrială).
- Ivabradina poate afecta și curentul I_h de la nivelul retinei, cu apariția de fosfene.

Indicații (medicament de rezervă)

- Angină pectorală cronică stabilă, în caz de intoleranță la betablocante.
- Insuficiență cardiacă cronică clasa NYHA II-IV, cu ritm sinusal și frecvență cardiacă de peste 75 bătăi/minut.

Efecte adverse

- Bradicardie sinusală

- Fosfene (reversibil)
- Cefalee, amețeli

Contraindicații

- Frecvența cardiacă de repaus sub 60 bătăi/minut înainte de tratament
- Hipotensiune arterială, de sub 90/50 mmHg
- Insuficiență cardiacă acută
- Dependența de pacemaker
- Interval QT alungit
- Sarcină

Interacțiuni medicamentoase

- Datorită metabolizării prin sistemul CYP_{3A4}, se va evita asocierea cu inductori (Rifampicina, barbiturice, Fenitoin) sau inhibitori (Ketoconazol, Claritromicină, Eritromicină, Ritonavir) ai complexului enzimatic.

◆ **Ranolazina**

Mecanism de acțiune

- Ranolazina inhibă influxul tardiv de sodiu, reducând acumularea de sodiu intracelular ce apare în ischemia miocardică, cu scăderea concomitentă a supraîncărcării de calciu și relaxare musculară. Tensiunea parietală miocardică și consumul de energie scad, iar microcirculația va fi îmbunătățită.

Indicații (medicament de rezervă)

- Angină pectorală cronică stabilă, refractară la tratament.

Efecte adverse.

- Cefalee, amețeli
- Grețuri, vărsături, constipație
- Alungirea QT

Contraindicații

- Insuficiență renală sau hepatică
- Sarcină

Interacțiuni medicamentoase

- Ranolazina nu se asociază cu inhibitori ai CYP_{3A4}.
- Este interzisă administrarea concomitentă de antiaritmice de clasă I_A sau III (cu excepția Amiodaronei).

◆ Trimetazidina

Trimetazidina este un modulator metabolic cu acțiune citoprotectoare. Acționează ca vasodilatator sistemic, coronarian și cerebral.

Indicații

- Angină pectorală stabilă
- Vertij vestibulo-cohlear
- Tulburări ischemice retiniene

Efecte adverse

- Tulburări neurologice asemănătoare celor din boala Parkinson, motiv pentru care unele țări recomandă în prezent retragerea acestui medicament.

Contraindicații

- Boala Parkinson