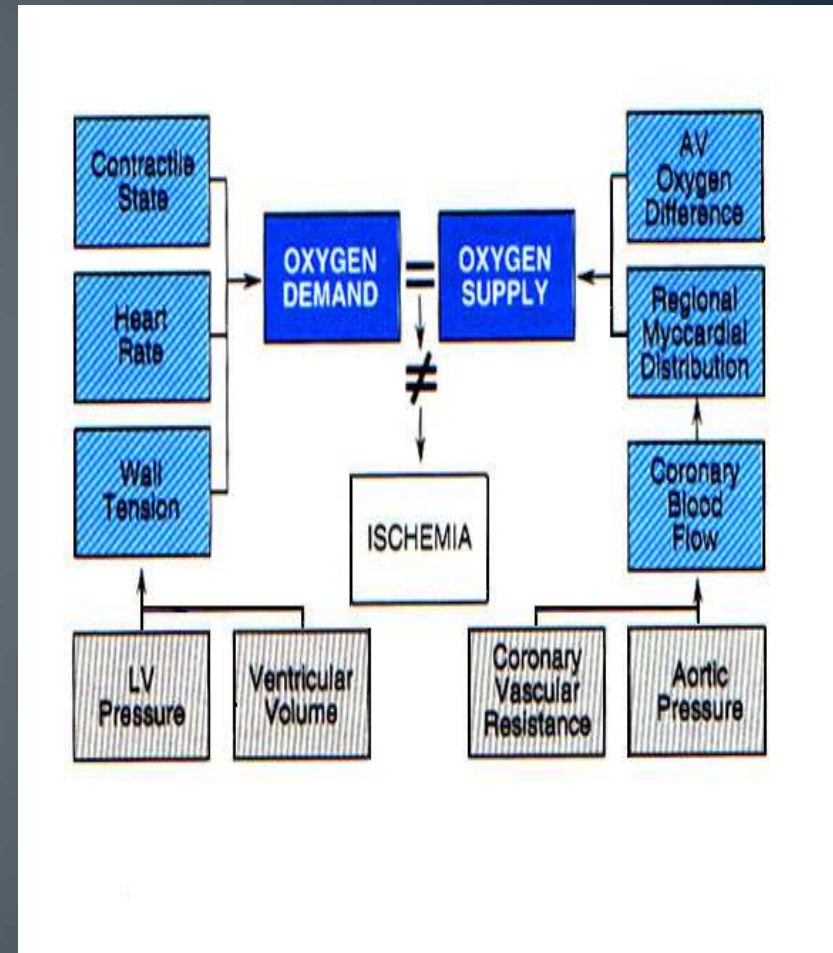


**VAZODILATATORI I
LIJEČENJE ANGINE
PEKTORIS**

Angina pectoris

- Bol u prsima
- Ishemija miokarda - ateroskleroza
- Neravnoteža između potreba i opskrbe kisika
- Stabilna, nestabilna i vazospastična angina pectoris
- Terapija: kirurška, PCI, lijekovi

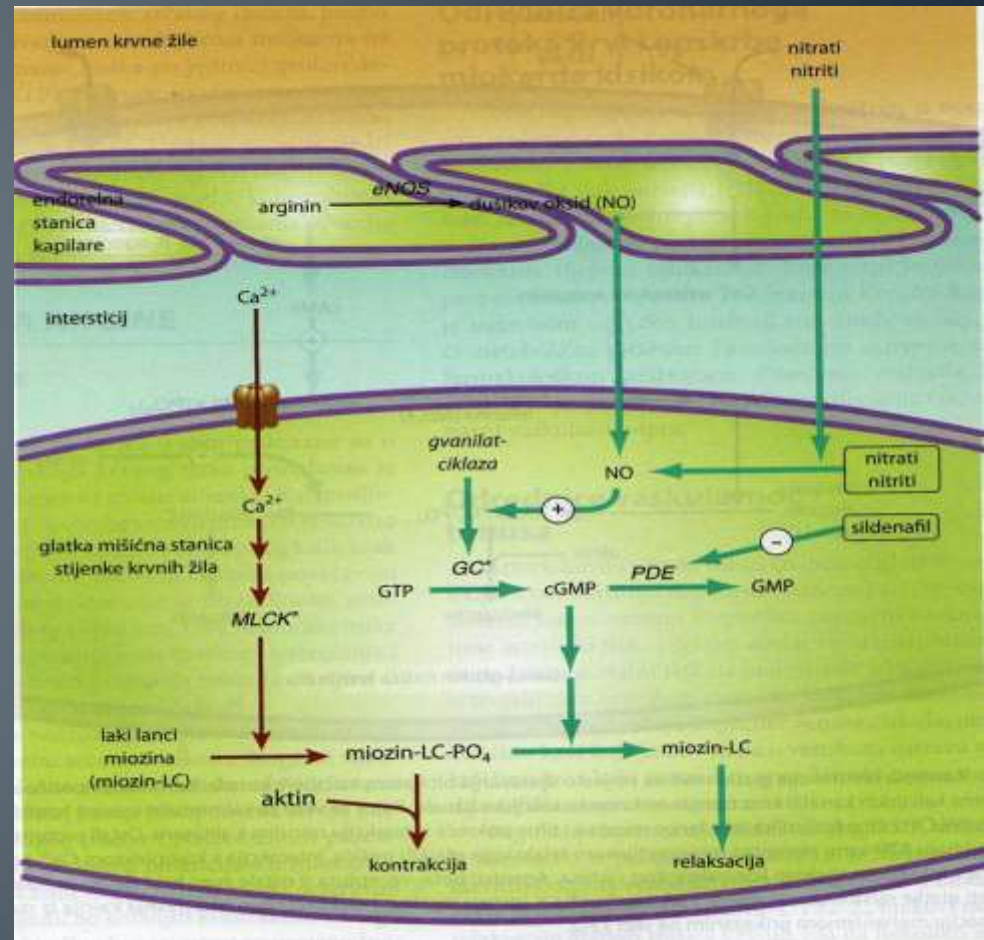


LIJEKOVI ZA LIJEČENJE ANGINE PEKTORIS

- Vazodilatatori
- Beta blokatori
- Blokatori kalcijских kanala
- Blokatori kasne struje natrija
- Inhibitori oksidacije masnih kiselina
- **Mehanizmi**
- Povećanje cGMP
- Smanjenje intracelularne razine Ca
- Stabilizacija stanica glatkih mišića
- Povećanje cAMP
- Metabolički učinci

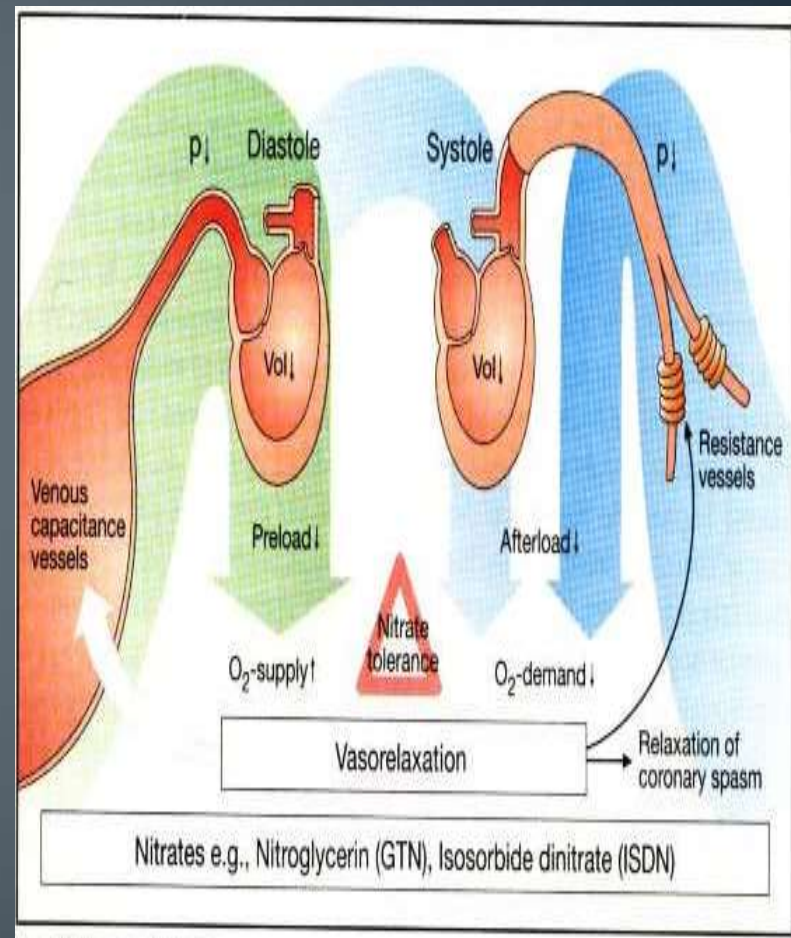
Nitrati i nitriti

- **MEHANIZAM DJELOVANJA**
- Sa sulfhidrilnim skupinama stvara NO
- Stimulacija gvanilil ciklaze
- Nastajanje cGMP
- Relaksacija glatkih mišića krvnih žila



Nitrati i nitriti

- UČINCI
- Relaksacija glatkih mišića krvnih žila - smanjuje volumno i tlačno opterećenje, vazodilatacija koronarki ?
- Relaksacija drugih glatkih mišića
- Antiagregacijski učinak
- Methemoglobinemija i trovanje cijanidima



Nitrati i nitriti

- NUSPOJAVE
- Glavobolja – intrakranijalni tlak
- Ortostatska hipotenzija
- Crvenilo
- Tahikardija
- Tolerancija
- Methemoglobinemija
- Karcinogenost?

Nitrati i nitriti

- **INDIKACIJE**
- Angina pectoris
- Zatajenje srca
- Infarkt miokarda
- Hipertenzija
- Otrovanje cijanidima

Ostali nitro-vazodilatatori

- NIKORANDIL
- Ester nikotinamida
- Vazodilatacija
- Aktivacija K kanala ovisnih o ATP-u

Blokatori kalcijskih kanala

- L, N, P, T kanali
- Kalcija uzrokuje kontrakciju mišića i vazokonstrukciju
- Dihidropiridini djeluju jače na krvne žile, ostali na srce

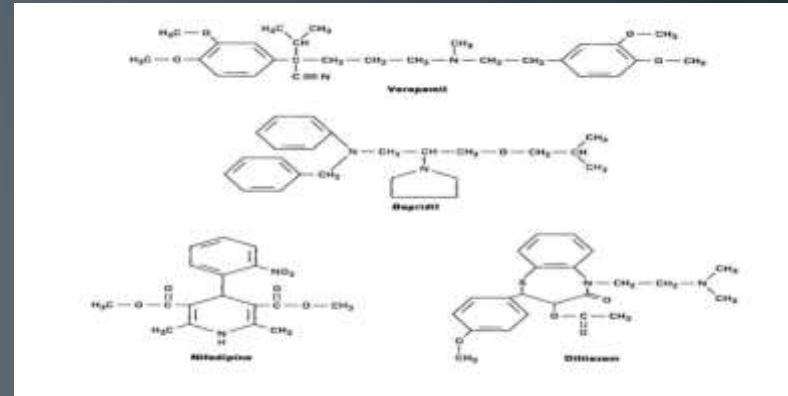


Table 16-1 Drugs Affecting Calcium Channels: Pharmacological and Structural Classifications

	1,4-dihydropyridines	phenylalkylamines	benzothiazepines
Calcium antagonists	nifedipine nimodipine nicardipine isradipine	verapamil desmethoxyverapamil D-600	diltiazem TA-3090
Calcium agonists	(-)-S-Bay K 8644 (+)-S-202-791 CGP-28392		

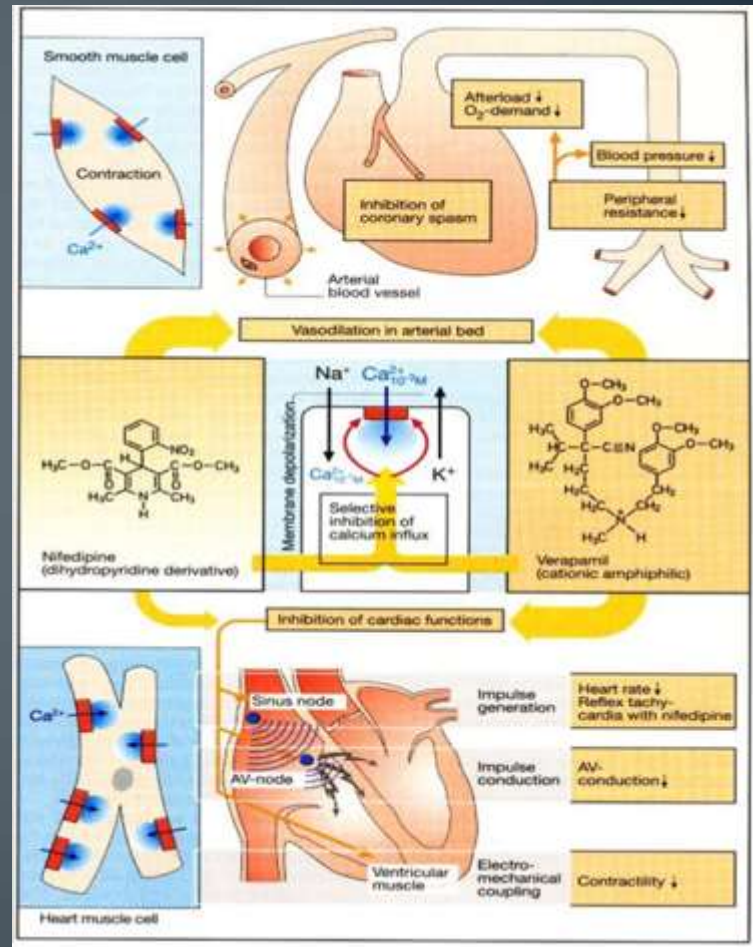
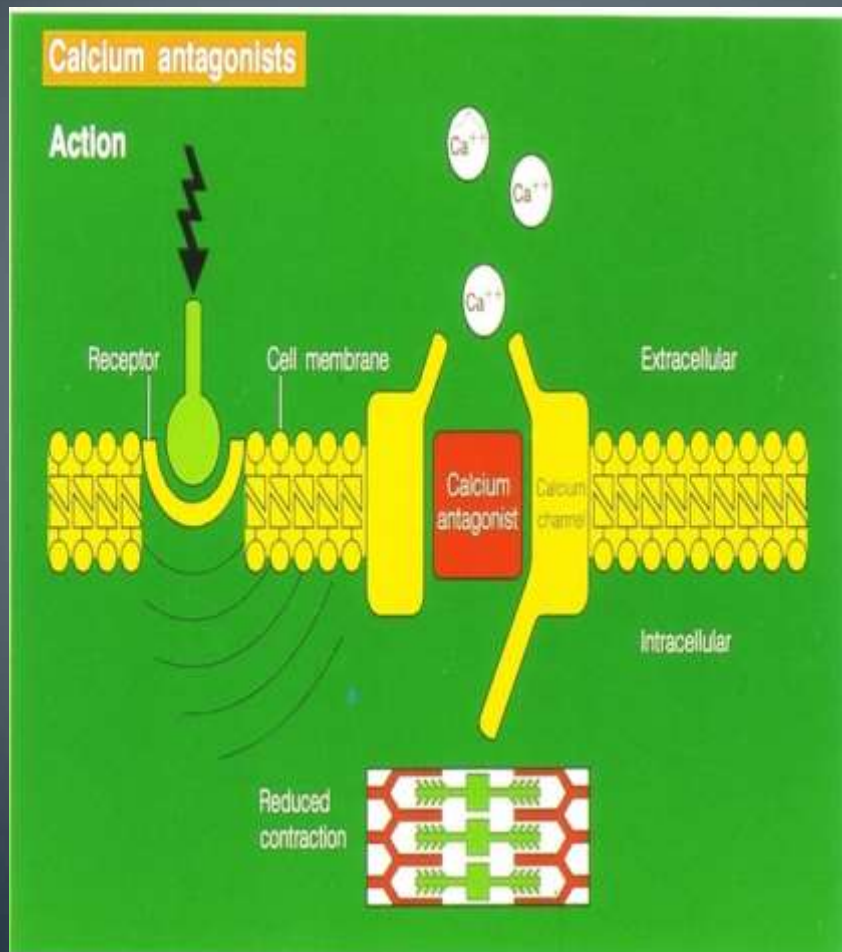
Blokatori kalcijskih kanala - farmakokinetika

Table 16-2 Pharmacokinetic Parameters

	nifedipine	verapamil	diltiazem
Absorption	>90%	>80%	>90%
Bioavailability	45-70%	10-20%	45%
Protein binding	95%	90%	80%
Volume of distribution	1.2 L/kg	4 L/kg	5.3 L/kg
Metabolism	Liver	Liver	Liver
First-pass	30-40%	85%	50%
Active metabolite	None	norverapamil	desacetyl diltiazem
Metabolite activity (% of parent drug)	Zero	20-30%	40-50%
Renal excretion	85%	75%	85%
$t_{1/2}$, hr	4	5	4
Administered	Oral	Oral, IV	Oral
Onset of action	15 min (2-3 min, 1)*	1-2 hr	15 min
Peak effect (time after administration)	1-3 hr	3-5 hr	30 min

Blokatori kalcijskih kanala - farmakodinamika

Sprečavaju ulazak Ca u stanicu putem L kanala



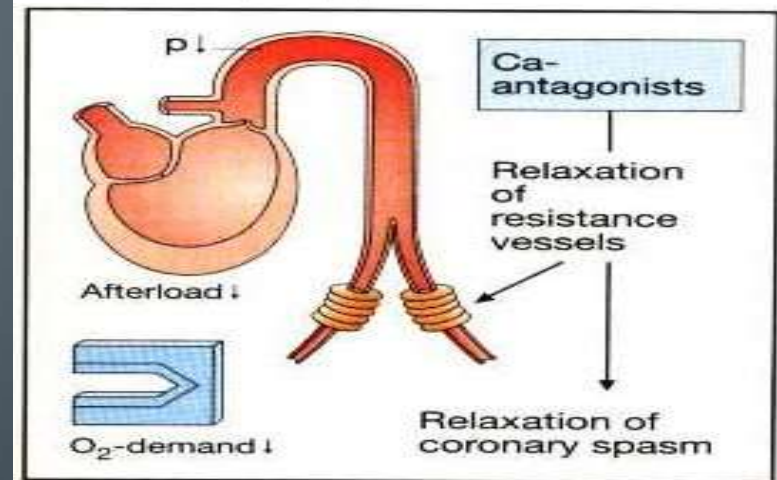
Blokatori kalcijskih kanala - učinci

- Glatki mišići – relaksacija
- Srčani mišić – smanjena ekscitacija i kontrakcija
- Cerebralne krvne žile – vazodilatacija – nimodipin, nikardipin, verapamil
- Žlijezde – smanjeno lučenje
- Trombociti – smanjena agregacija?
- P glikoprotein - inhibicija

Table 16-3 Comparative Clinical Effects of Calcium Antagonists

	nifedipine	verapamil	diltiazem
Coronary dilatation	+++	++	+++
Peripheral vasodilatation	+++	++	+
Contractility	+*	—	0
Heart rate			
Resting	++*	—	0
Exercise increase	+*	—	—
Artrioventricular conduction	0	—	—

+ Positive effect; —, negative effect; 0, no effect.
* Indirect, reflex response to peripheral vasodilation



Blokatori kalcijskih kanala - nuspojave

Table 16-4 Comparative Adverse Effects of Calcium Channel Inhibitors

	nifedipine	verapamil	diltiazem
Percentage occurrence	17%-20%	8%-10%	2%-5%
Hypotension	+++	++	+
Headache	+++	+	0
Peripheral edema	+++	++	±
Constipation	0	+	0
Atrioventricular block	0	++	+
Cardiodepression	0	+++	+

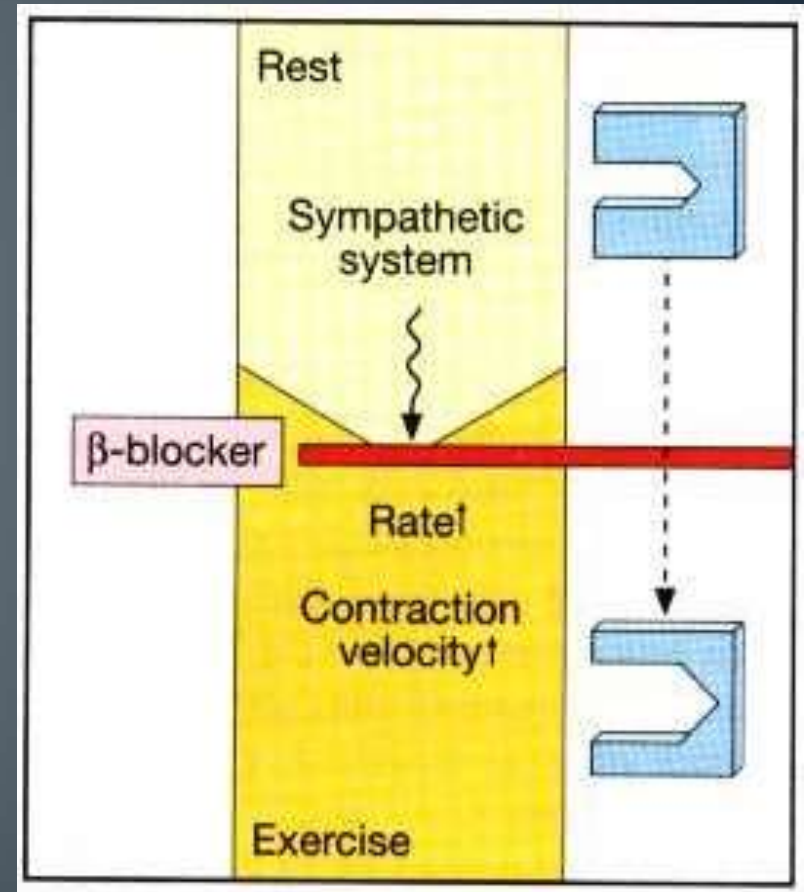
+++ , Large response; ++ , medium response, + , small response; ± , variable response. 0, no response.

Blokatori kalcijskih kanala - indikacije

- Angina pectoris
- Hipertenzija
- SVT
- Raynaudov fenomen
- SAH
- Profilaksa migrene
- Hipertrofijska kardiomiopatija
- Prijevremeni porođaj

Angina pectoris – beta blokatori

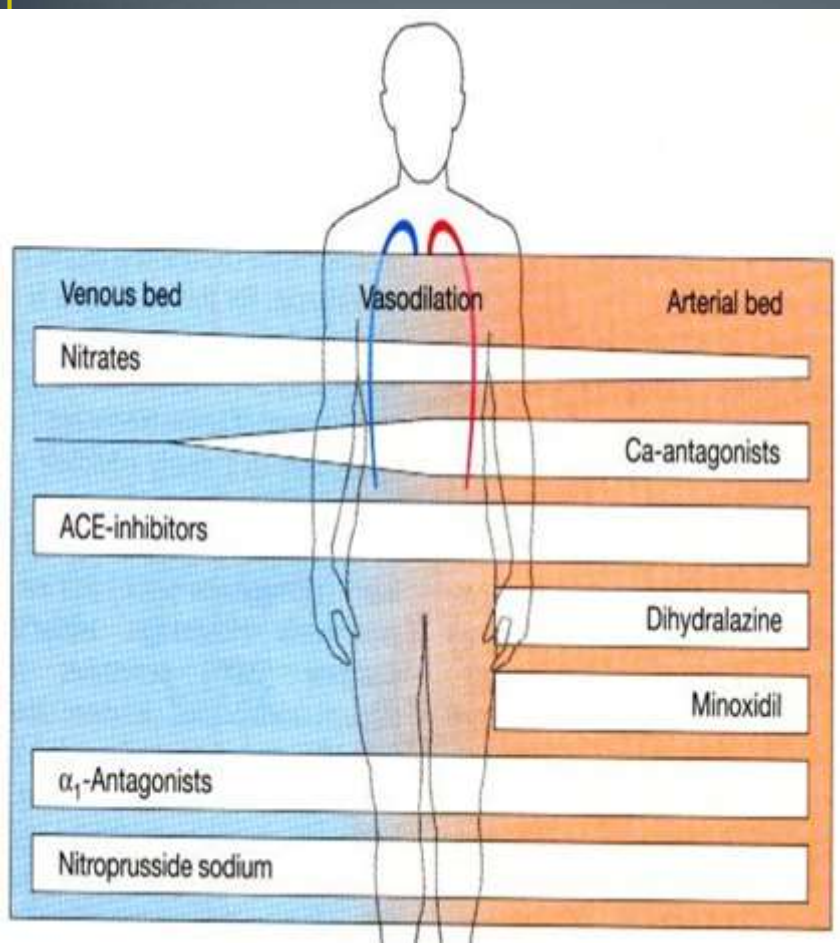
- Prevenција anginoznih tegoba
- Pogoršavaju vazospastičnu anginu?
- Smanjuju frekvenciju, kontraktilnost i krvni tlak – manja potreba za kisikom
- Produljuju dijastolu – povećavaju enddiastolički volumen
- U kombinaciji s nitritima - smanjenje tahikardije i enddiastolički volumen



Novi lijekovi u liječenju AP

- **Trimetazidin**- inhibicija oksidacije masnih kiselina – smanjuje potrošnju kisika
- **Ranolazin** – smanjuje kontraktilnost – blokira kasnu struju natrija – manje kalcija u stanicama
- **Ivabradin** – blokira I_f struju natrija u SA čvoru – smanjuje frekvenciju

Politerapija u AP

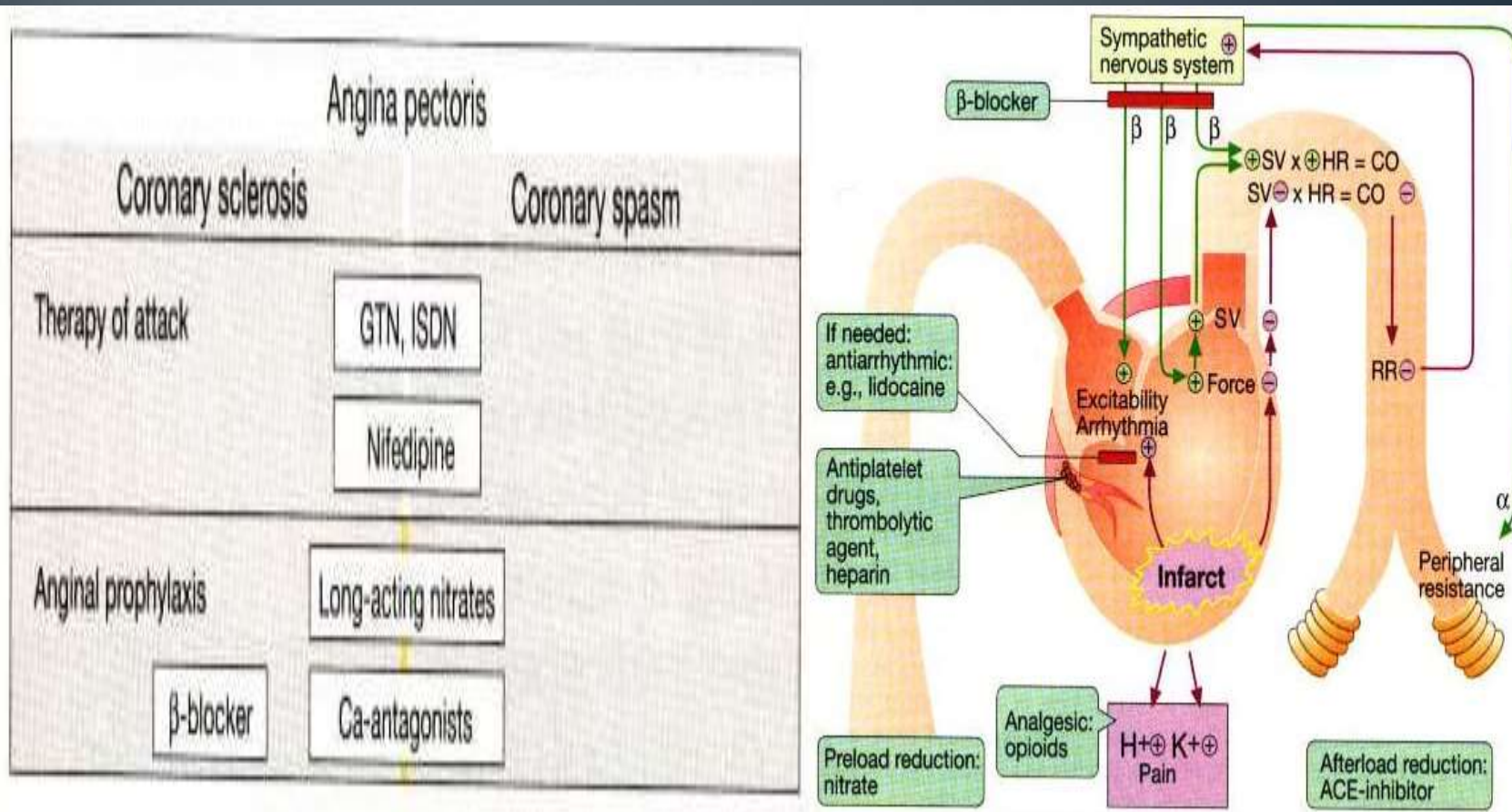


Tablica 12-7. Učinci nitrata u monoterapiji, te u kombinacijama s β -blokatorima i blokatorima kalcijevih kanala u angini pektoris

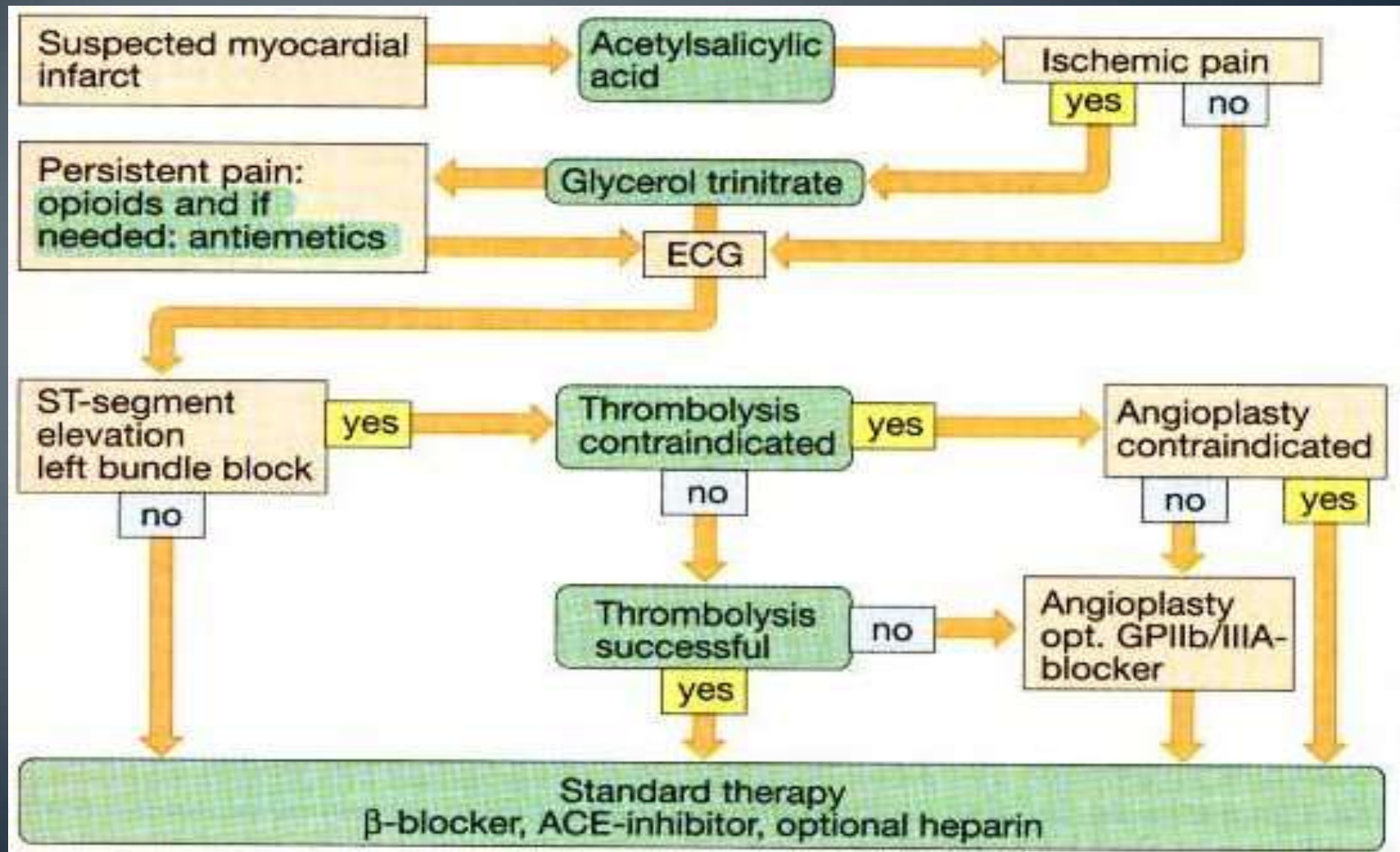
	Samo nitrati	Beta-blokatori ili blokatori kalcijevih kanala	Kombinacija s beta-blokatorima ili blokatorima kalcijevih kanala
Prekvenција srca	refleksni ¹ porast	smanjenje	smanjenje
Arterijski tlak	smanjenje	smanjenje	smanjenje
Volumen klijetke na kraju dijastole	smanjenje	porast	bez promjene ili smanjenje
Barotranskripcija	refleksni ¹ porast	smanjenje	bez promjene
Arterijsko vrijeme	smanjenje ¹	porast	bez promjene

¹Baroreceptorski refleks
²U kombinaciji s beta-blokatorima: neželjeni su učinci prikazani kurzivom

Liječenje angine pektoris i infarkta miokarda



ALGORITAM ZA TERAPIJU AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA



Liječenje periferne arterijske bolesti i intermitentnih klaudikacija

- Utjecati na čimbenike rizika
- Šetnja
- ASK
- Pentoksifilin – smanjuje viskoznost krvi
- Cilostazol – inhibitor FDE3
- Antiagregacijski i vazodilatacijski učinak
- Perkutana angioplastika