

الأدوية المضادة لخناق الصدر

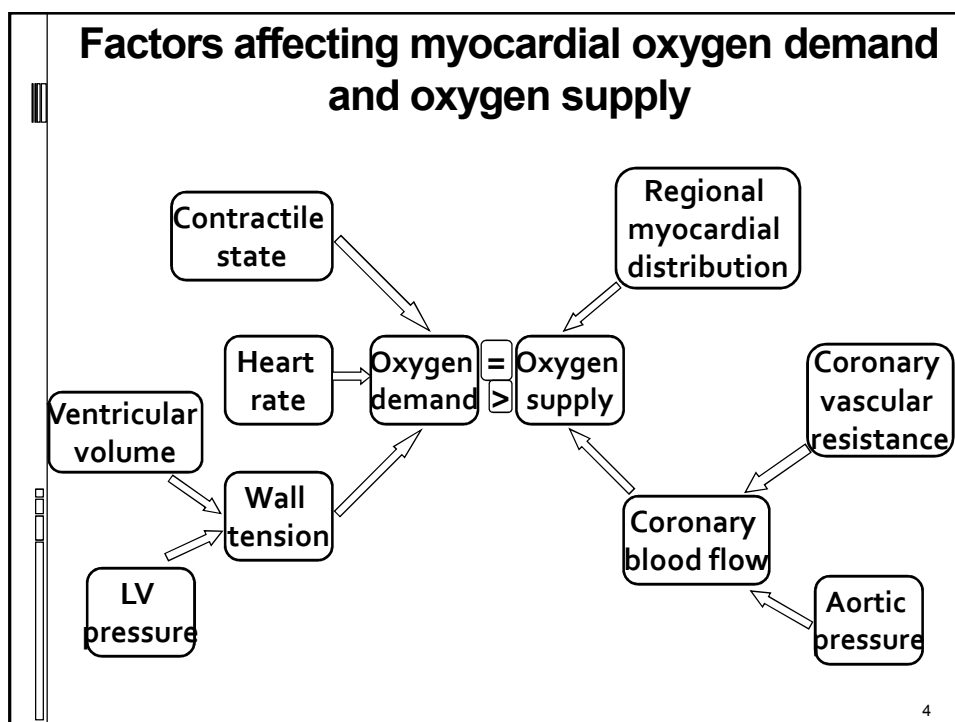
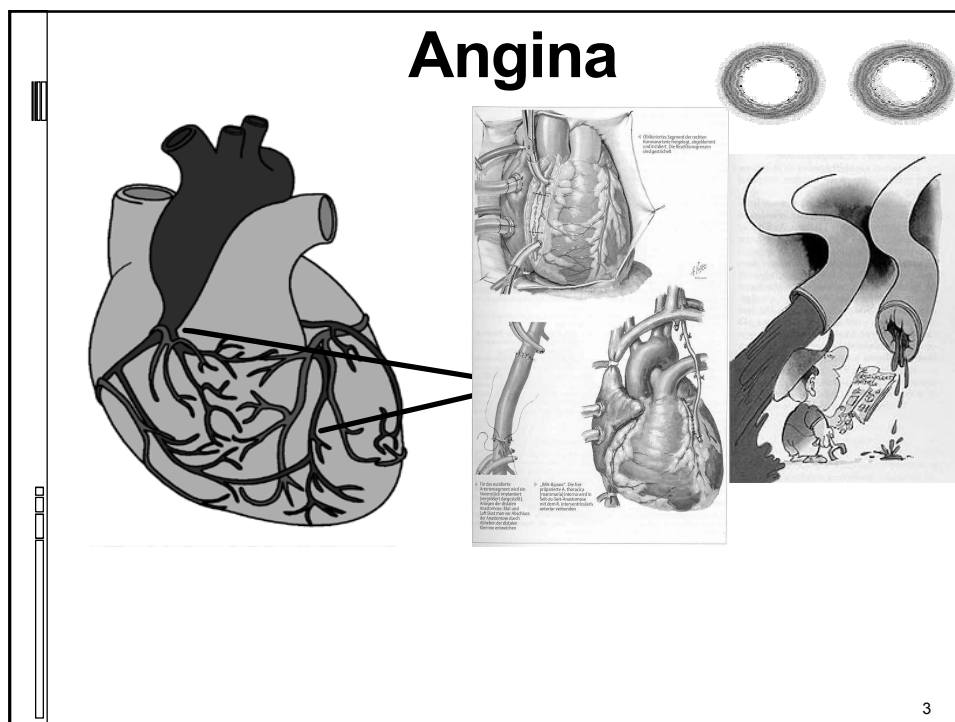
الأستاذة الدكتورة هند داود

الخنق الصدري



- متلازمة سريرية
- أطوار من الألم الصدري
- نقص في أكسجة العضلة القلبية
- السبب الرئيس للخنق التصلب العصيدي





الفيزيولوجية الأمراض

لوحة عصيدية

||

∨

تضييق angor

||

∨

خثرة

||

∨

انسداد infarctus

Antianginal Agents



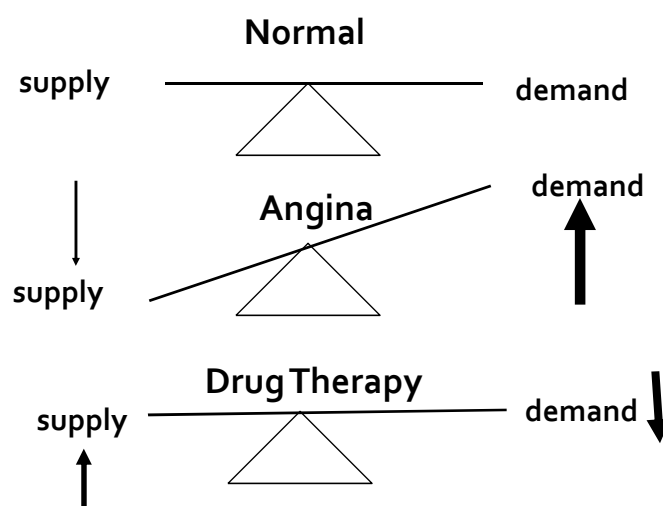
- ↓ متطلبات العضلة القلبية من الأوكسجين
 - ↑ الوارد الدموي (الأوكسجين) للعضلة القلبية
 - ↓ المتطلب من الأوكسجين و ↑ الوارد من الأوكسجين
- تتم الملاءمة بين الوارد والمتطلب من الأوكسجين بشكل
أني لأن العضلة القلبية على خلاف العضلة المخططة لا
تحتفظ بقدرة احتياطية (- غليكوجين)

Antianginal Agents

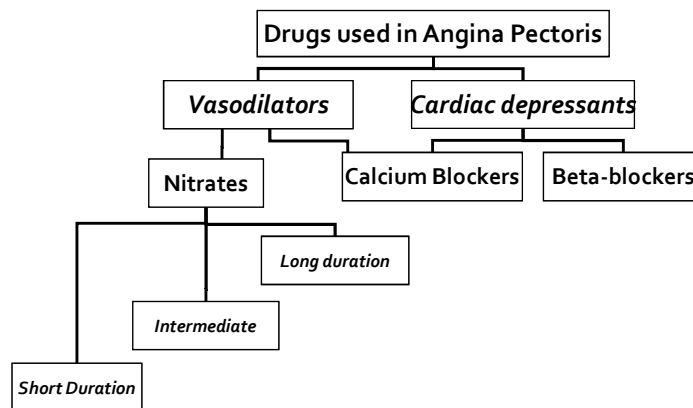
أهداف المعالجة

- ↓ تواتر الهجمات و ↓ فترة وشدة الألم الصدري
- تحسين القدرة الوظيفية للمريض والإقلال قدر الإمكان من التأثيرات غير المرغوبة
- الوقاية أو تأخير تطور المتلازمة (احتشاء العضلة القلبية)

فوائد المعالجة الدوائية



Antianginal Drugs



9

كيف يمكن المعالجة ؟

- معالجة خناق الصدر المستقر:
 - nitrates ذات تأثير مديد
 - حاصرات المستقبلات β الأدرنرجية
 - حاصرات الكلسيوم
- معالجة خناق الصدر غير المستقر:
 - Aspirin (إنقاص تجمع الصفائح)
 - Dipyridamol

10

Nitrates



- توسع جميع الأوعية الدموية ← ↓ العود الوريدي إلى القلب ← ↓ ضغط امتلاء البطين الأيسر (↓ الحمل القبلي و الضغط الجداري البطيني) ← ↓ حاجة العضلة القلبية للأوكسجين
- ينتج التوسع الوريدي عن ارتخاء الليف الأملس العضلي الذي يحيط بالوريد
- توسع الشرايين الواسعة والكبيرة ← ↓ الحمل البعدي ← ↓ عمل القلب والحاجة للأوكسجين
- يطل التوسع القوي الشرايين الإكليلية مباشرة
- تخفف من التشنج الشرياني الإكليلي ، فالتأثير الواضح هو زيادة في تزويد الدم إلى المناطق المصابة بقصور في التروية

11

آلية التأثير

- معظم النترات هي طلائع دوائية تتفكك لتعطي الـ NO الذي يفعل الـ guanylyl cyclase فتزداد نسب (cGMP)
- ينقص الـ (cGMP) من تركيز الـ Ca^{2+} الحر داخل الخلية
 - ↓ من دخول الـ Ca^{2+} إلى الخلية
 - ↑ من حجز الـ Ca^{2+} في الشبكة الهيولية العضلية
 - نزع فسفرة الـ MLCK
- يشبط الـ cGMP-dependent protein kinase البروتين المقبض للأوعية مؤدياً إلى التوسع الوعائي

12

Pharmacokinetics of Nitrate Esters

	Onset (min)	Duration of Action (min)	Metabolites
Amyl nitrite	0.25	1	
Nitroglycerin	2	30	
Isosorbide dinitrate	3	60	Active
Erythrityl tetranitrate	15	180	
Pentaerythritol tetranitrate	20	330	

- Nitrate esters act fast! Think about the size of these molecules.
- They are rapidly metabolized in the liver (glutathione-nitrate reductase). Yet, can be used in oral prophylactic therapy, especially ISDN, ETN and PETN
- Nitrate esters and possibility of explosion!
- Nitrovasodilators decrease the blood pressure of patients!!

13

النتائج العلاجية لـ Nitrates

1. إرخاء الليف العضلي الأملس
2. توسع وعائي
3. ↓ الحمل القبلي
4. ↓ عمل القلب
5. ↓ الحمل البعدي



14

فوائد ومضار الـ nitrates في معالجة خناق الصدر

<i>Effect</i>	<i>Result</i>
<i>Potential beneficial effects</i>	
<i>Decreased ventricular volume</i>	<i>Decreased myocardial oxygen requirement</i>
<i>Decreased arterial pressure</i>	
<i>Decreased ejection time</i>	
<i>Vasodilation of epicardial coronary arteries</i>	<i>Relief of coronary artery spasm</i>
<i>Increased collateral flow</i>	<i>Improved perfusion to ischemic myocardium</i>
<i>Decreased left ventricular diastolic pressure</i>	<i>Improved subendocardial perfusion</i>
<i>Potential deleterious effects</i>	
<i>Reflex tachycardia</i>	<i>Increased myocardial oxygen requirement</i>
<i>Reflex increase in contractility</i>	
<i>Decreased diastolic perfusion time due to tachycardia</i>	<i>Decreased myocardial perfusion</i>

15

Nitrates

- الوقاية والعلاج
- الأشكال الصيدلانية المتوفرة :
- *sublingual, buccal, chewable, tablets, capsules, ointments, patches, inhalable sprays, & IV's*



16

Nitrates

Nitroglycerin

▪ Prototypical nitrate

- يتصف بعبور كبدي أولي هام للأشكال التي تستعمل عن طريق الفم بلعاً
- يستعمل في المعالجة العرضية لقصور التروية (خناق الصدر)
- يستعمل /الوريد في ضبط ارتفاع الضغط الشرياني قبل الجراحة وفي قصور القلب وفي الألم الخنقي ووذمة الرئة المترافقة باحتشاء العضلة القلبية

- **Isosorbide Dinitrate***
- *Isordil, Sorbitrate, & Dilatrate SR*
 - *metabolized in liver into two active metabolites*
- **Isosorbide Mononitrate***
- *Imdur, Monoket, & ISMO*
 - *active metabolite of dinitrate*
 - *no active metabolites*

يستعمل في :

- الإسعاف السريع لخنق الصدر
- المعالجة الوقائية لخنق الصدر
- المعالجة الوقائية المديدة لخنق الصدر
- *isosorbide dinitrate* هي نترات مديدة التأثير تستعمل كل 6-8 ساعات / اليوم

التأثيرات غير المرغوبة

- الـ **Nitroglycerin** هو بشكل عام جيد التحمل لكن يمكن مشاهدة بعض التأثيرات غير المرغوبة التالية في سياق استعماله
- 1. هبوط ضغط انتصابي، تسرع قلب انعكاسي، صداع نابض، دوخة، ارتفاع الضغط ضمن جوف القحف وباطن العين
ترتبط هذه التأثيرات بالتوسع الوعائي
- 2. **Methemoglobin** ونقص في أكسجة الدم
- 3. التحمل
- يرتبط ببعض العوامل (↓ مجموعات الـ SH ، ↑ الرنين و ↑ الـ Na)
- لمنع ظاهرة التحمل يجب ترك فترة 8 ساعات في اليوم دون استعمال الدواء

19

كيف يستعمل الـ Nitroglycerine

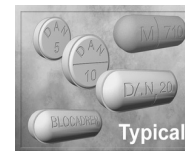
- تحت اللسان
- عند أول عرض
- إذا لم يزول الألم خلال 5 دقائق تستعمل لسينة أخرى
- إذا لم يزول الألم خلال 5 دقائق تستعمل لسينة ثالثة
- إذا لم يزول الألم يجب استشارة الطبيب

20

Beta Blockers

- أقل استعمالاً
- ذات تأثير سلبي في خاصة التقلص القلبي، وهن وكسل، اضطرابات تناسلية، كوابيس

atenolol (Tenormin)
metoprolol (Lopressor)
propranolol (Inderal)
nadolol (Corgard)



21

Beta Blockers

آلية التأثير

- $HR \downarrow$ وهذا يؤدي إلى $\downarrow$ متطلبات العضلة القلبية من الأوكسجين ويزيد وصول الأوكسجين إلى القلب
- $\downarrow$ التقلص القلبي مما يحافظ على الطاقة وينقص المتطلبات
- الاستعمالات العلاجية
- مضادة لخنق الصدر
- خافضة للضغط الشرياني المرتفع
- حامية وواقية للقلب ولاسيما إحتشاء العضلة القلبية ...

التأثيرات غير المرغوبة

Body System	Effects
Cardiovascular	bradycardia, hypotension second- or third-degree heart block heart failure
Metabolic	Altered glucose and lipid metabolism
CNS	dizziness, fatigue, mental depression, lethargy, drowsiness, unusual dreams
Other	impotence wheezing, dyspnea

Effects of nitrates alone and with β -blockers in angina pectoris

	Nitrates alone	β -blockers	Combined nitrates with β -blockers
Heart rate	Reflex increase	Decrease	Decrease
Arterial pressure	Decrease	Decrease	Decrease*
End-diastolic volume	Decrease	Increase	None or decrease
Contractility	Reflex increase	Decrease	None
Ejection time	Decrease	Increase	None

Calcium channel blockers

➤ Types of Calcium Channel Blockers

- Dihydropyridines — Nifedipine and others
- Phenylalkylamines — Verapamil and Bepridil
- Benzothiazepines — Diltiazem

تستعمل بكثرة

↓conduction, ↓contractility ↓ arterial tone (especially coronary arteries)

النتيجة : تنقص متطلب العضلة القلبية من الأوكسجين

25

Calcium Channel Blockers

الاستعمالات العلاجية

▪ الخيار الأول في معالجة خناق الصدر، ارتفاع الضغط الشرياني، والتسرعات القلبية ما فوق البطينية

▪ تدبير قصير الأمد للرجفان الأذيني والرفرفة الأذينية

▪ استعمالات عديدة أخرى

التأثيرات غير المرغوبة

▪ كثرة التحمل

▪ هبوط ضغط شرياني، خفقان، تسرع أو بطء قلبي، إمساك، غثيان، زلة تنفسية، وذمة ضعيفة إلى متوسطة الشدة (التوسع الوعائي)

▪ يؤدي وقف استعمال الدواء الفجائي إلى دخول الكالسيوم إلى الخلايا وحدوث تشنج الشرايين الإكليلية

Protein Binding of Calcium Channels Blockers

	Protein Binding	Duration of Action
Amlodipine	>95%	24 h
Nicardipine	95%	3 h
Diltiazem	~80%	6 h iv
Bepridil	>90%	24 h
Verapamil	90%	8 h

27

Therapeutic Effects of Antianginal Agents

Therapeutic Effect	Nitrates	BB	CCB
Supply:			
coronary resistance	↓↓↓	↑	↓↓↓
Myo Wall Tension	↓↓↓	↑	↓↓↓/0
Duration of diastole	0	↑↑↑	↑↑↑/0
Demand:			
preload	↓↓↓	↑	0/↓
afterload	↓	↓	↓↓↓
contractility	0	↓↓↓	↓
heart rate	0	↓↓↓	↓↓↓

28

	Typical		Variant	MI
	Stable	Unstable		
Organic nitrite and nitrates	++	++	++	+
Ca ²⁺ -channel blockers	++	0 to ++	+++	0
β- adrenergic Antagonists	++	++	0	+++
Aspirin	+	+++	0	+++
Fibrinolytic drugs	0	0	0	+++

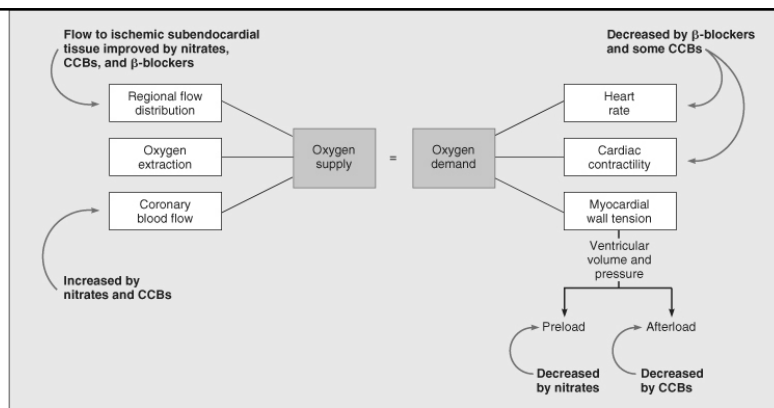
Antianginal drugs :

-O₂ increase supply and/or lower demand

Myocardial O₂ supply: Coronary blood flow, regional flow distribution

Myocardial O₂ –demand: amount of energy required to support the work of the heart

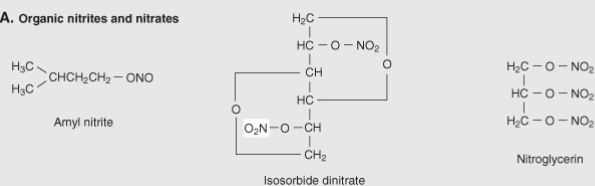
Cardiac work influenced by: heart rate, heart contractility, myocardial wall tension



© Elsevier. Brenner: Pharmacology 2e - www.studentconsult.com

Vasodilators- organic compounds containing ONO or ONO₂ (prodrugs) all release NO upon interacting with serum components.

A. Organic nitrites and nitrates

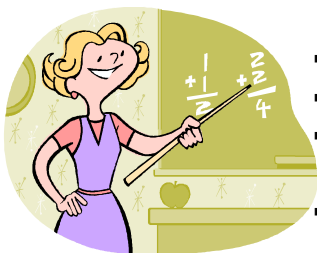


التحذيرات

- Alcohol consumption and hot baths or spending time in jacuzzis, hot tubs, or saunas will result in vasodilation, hypotension, and the possibility of fainting.
- Teach patients to change positions slowly to avoid postural BP changes.
- Encourage patients to keep a record of their anginal attacks, including precipitating factors, number of pills taken, and therapeutic effects.



- Check Blood Pressure and Heart Rate **BEFORE** each dose
- Observe for relief of chest pain
- Observe for hypotension, dizziness, tachycardia, headache



- Keep in original dark container
- Replace every 6 months
- Headache and dizziness may occur
- Avoid OTC meds
- Avoid Alcohol