

***Одеський національний медичний університет***

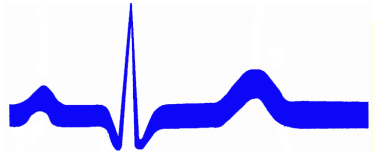
***Кафедра фармакології та фармакогнозії***

**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ**

**НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ.**

**кардіотонічні та**

**протиаритмічні засоби**



# СЕРЦЕВІ ГЛІКОЗИДИ (СГ) –

(греч. *glikis* - солодкий)  
речовини рослинного походження, що складаються з 2 частин: безазотистісної (аглікона) і цукристої (глікона), які володіють кардіотонічною і кардіотрофічною дією, та застосовуються для лікування серцевої недостатності



**Наперстянка**  
(*Digitalis*)

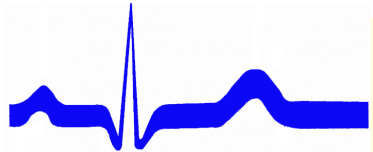
**Строфант**  
(*Strophanthus*)



**Горицвіт**  
(*Adonis vernalis*)

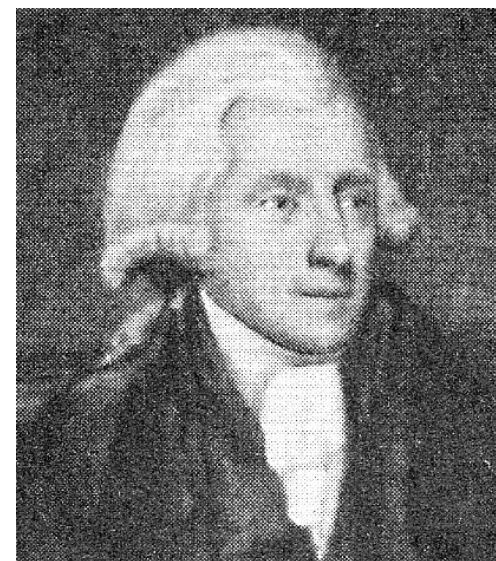
**Конвалія**  
(*Convallaria*)





# ІСТОРИЯ СТВОРЕННЯ СГ

у 1785 році **У. ВІЗЕРІНГ**  
ввів в клінічну практику наперстянку



у 1865 році **Є.В. ПЕЛІКАН**  
досліджував дію строфанта на серце  
жаби

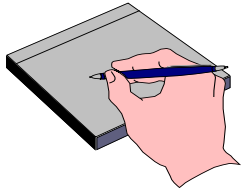
у 1880-х р.р. в клініці **С.П. БОТКІНА**  
і лабораторії **І.П. ПАВЛОВА**  
були детально вивчені і впроваджені  
в клініку інші лікарські рослини, що  
містять серцеві глікозиди - **горицвіт**  
(**Н.А. Бубнов**), **конвалія**  
(**І.П. Богоявленській**), **морозник**  
(**Н.Я. Чістовіч**)



# КЛАСИФІКАЦІЯ СЕРЦЕВИХ ГЛІКОЗИДІВ



- ▶ **тривалої дії з вираженими кумулятивними властивостями препарати:**
  - **наперстянки пурпурової (*Digitalis purpurea*) – дигітоксин, кордигіт, листя**
  - **наперстянки іржавої (*Digitalis ferniginea*) – дигален-нео**
- ▶ **середньої тривалості дії і середнім кумулятивним ефектом препарати:**
  - **наперстянки шерстистої (*Digitalis lanata*) – дигоксин, целанід, лантозид, медилазид**
  - **горицвета весняного (*Adonis vernalis*) – адонізид, настій трави**
  - **желтушника розсіяного (*Erysimum diffusum*) – кардіовален (комплексний: +адонізид)**
- ▶ **швидкої і нетривалої дії з незначною кумуляцією препарати:**
  - **строфанта (*Strophanthus*) – строфантин К (Комбе)**
  - **конвалії травневої (*Convallaria majalis*) – корглікон, настоянка конвалії**
  - **морського лука (*Seillamarina*) – мепросциларин**



# БУДОВА СЕРЦЕВИХ ГЛІКОЗИДІВ

**глікон**

**аглікон**

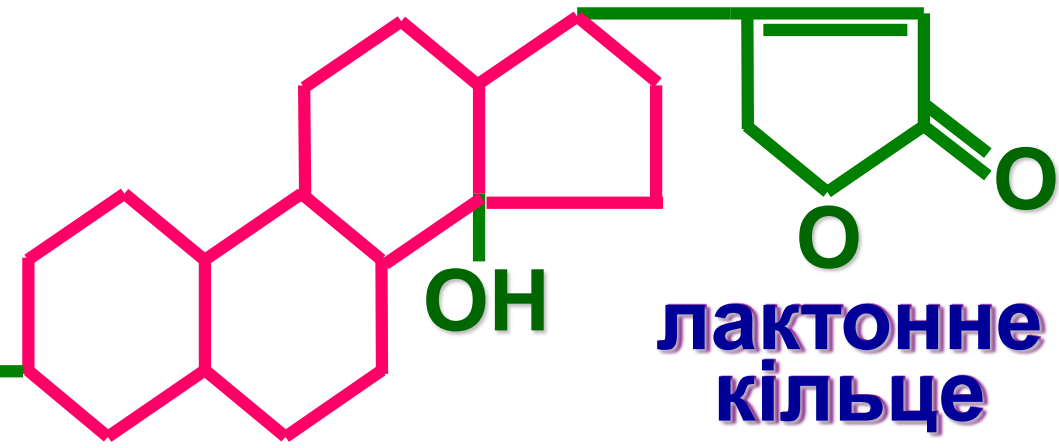
- $n=1$  – монозид
- $n=2$  – диозид
- $n=3$  – триозид
- $n=4$  – тетрозид

*n* – кількість молекул

**сахариста частина**

активність

**стероїдний спирт**  
(похідне циклопентанопергідрофенантрону)



**фармакокінетичні властивості і біологічна активність в цілому**

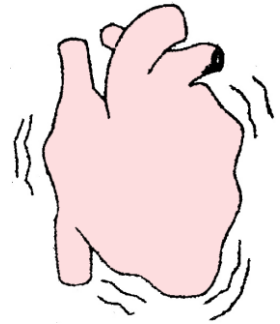
**кардіотонічні властивості**

# ФАРМАКОДИНАМІКА СГ

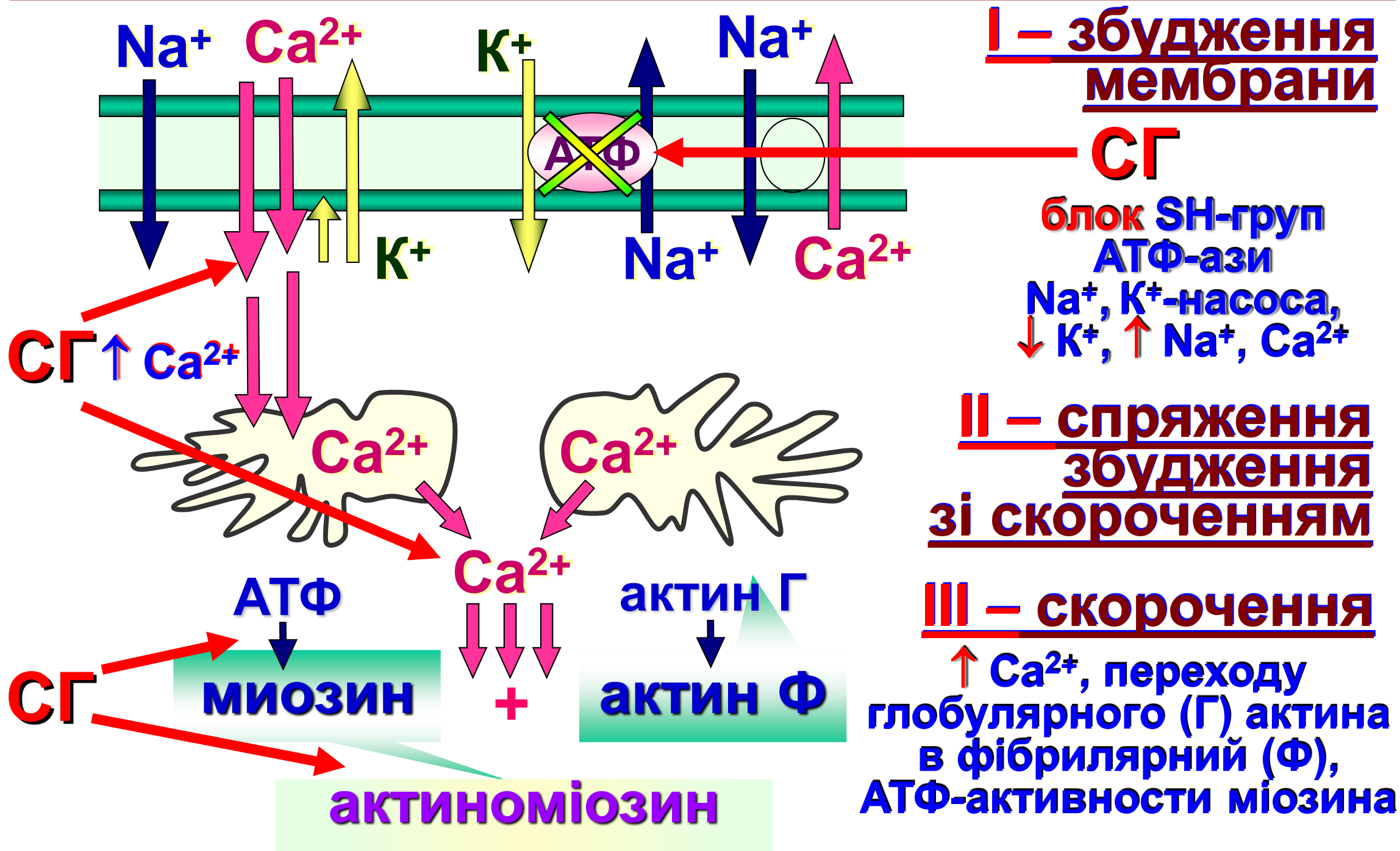


## кардіальні ефекти:

- «+» інотропна (систолична) – посилення і скорочення систоли
- «+» тонотропна – ↑ тону́су міокарда
- «-» хронотропна (діастолична) – ↓ частоти серцевих скорочень
- «-» дромотропна – ↓ провідності
- «+» батмотропна – ↑ збудливості



# МЕХАНІЗМ КАРДІОТОНІЧНОЇ ДІЇ СЕРЦЕВИХ ГЛІКОЗИДІВ



# ФАРМАКОДИНАМІКА СГ

## з «+» інотропного ефекту:

- ➡  $\text{Ca}^{2+}$  – синергіст СГ
- ➡  $\text{K}^+$  и донатори SH-груп (унітиол та інш.) – антагоністи СГ

● «+» тонотропне: ↓ розмірів дилатированого серця

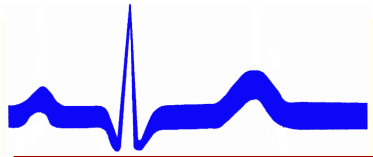
● «-» хронотропне (діастолічне):

✓ ↑ вагусних впливів рефлексорно з барорецепторів синокаротидної зони та міокарду – «вагальний фактор»;

✓ ↓ рефлексорної тахікардії за рахунок **прямого** антиадренергічного впливу – «екстравагальний фактор»

● **кардіотрофічне:** відновлення енергетичного, ліпідного балансу,  
↓ потреби в  $\text{O}_2$ , стабілізація лізосом,  
↓ тканинної гіпоксії





# ЗМІНИ ЕКГ



**вроджена вада серця**



**після глікозиду**

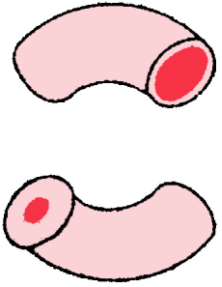


## У терапевтичних дозах:

- ↓ зубця T (рання ознака- ↑ тканинного обміну), ↓ ST нижче ізоелектричної лінії, ↓ QRST (прояви «+» інотропного);
- ↑ інтервалів PP («-» хронотропного),
- помірне ↑ PQ («-» дромотропного)

# ФАРМАКОДИНАМІКА СГ

## некардіальні ефекти:



### гемо- та лімфодинаміка:

- ↑ ударного і хвилинного об'єму крові  
АКТ ↓↑ (нормалізація)
- ↓ венозного тиску (розвантаження венозної частини великого кола)
- ↓ діастолічного тиску в шлуночках, напруги стінок шлуночків,
- ↑ субендокардіального кровотоку
- ↓ тиску в судинах малого кола  
(нормалізація газообміну → зникнення ціанозу, задишки, гіпоксії тканин, метаболічного ацидозу)
- ↑ загального і мозкового кровообігу
- ↑ лімфообігу серця

# ФАРМАКОДИНАМІКА СГ

## некардіальні ефекты:

- ➡ **нирки: діуретичний ефект за рахунок:**
  - ↑ ниркового кровотоку і клубочкової фільтрації
  - ↓ реабсорбції води,  $\text{Na}^+$  і  $\text{Cl}^-$ :
    - ✓ ↓ активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази епітелію каналців та блокаду SH-груп інших ферментів енергозабезпечення процесів реабсорбції  $\text{Na}^+$  та  $\text{Cl}^-$
    - ✓ ↓ синтезу і активності альдостерону і антидіуретичного гормону
- ➡ **згортання крові: ↓ згортання крові (корглікон), ↑ згортання крові (наперстянка, строфантин)**
- ➡ **ЦНС: седація** (препарати конвалії, горицвіту)

# ФАРМАКОКІНЕТИКА СГ

<b>Показники</b>	<b>Група наперстянки</b>	<b>Група строфанта</b>
<b>всмоктування в ШКТ</b>	<b>70-96 % (неполярні ліпофільні), можлива інактивація мікрофлорою – 10 %</b>	<b>3-8 % (полярні водорозчинні)</b>
<b>шлях введення</b>	<b>ентеральний, в/в (30-50 хв)</b>	<b>в/в ! (через 2-5 хв)</b>
<b>зв'язок з білками</b>	<b>міцна (20-97 %)</b>	<b>слабка (10-20 %)</b>
<b>розподіл</b>	<b>рівномірний, повільне проникнення в міокард</b>	<b>рівномірний, швидке проникнення в міокард</b>
<b>коєф-т елімінації</b>	<b>7-20 %, ентеро-печінковий шлях!</b>	<b>40 %</b>
<b>T 1/2</b>	<b>дигоксин – 40 ч дигітоксин – 168 ч</b>	<b>20-25 ч</b>
<b>кумуляція</b>	<b>виражена !</b>	<b>слабка</b>

# ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ СЕРЦЕВИХ ГЛІКОЗИДІВ

- **гостра серцева недостатність** (корглікон, строфантин К, дигоксин в/в, розведення тільки **на розчині натрію хлориду!**)
- **хронічна серцева недостатність:** декомпенсовані вади серця, кардіосклероз, перевантаження міокарда при АГ та інш. (для перорального прийому)
- **профілактика серцевої недостатності**
- **надшлуночкові (!) тахікардічні порушення ритму серця і провідності:** пароксизмальна тахікардія, мерехтіння передсердь (миготлива аритмія), тріпотіння передсердь
- **повна атріовентрикулярна блокада, що не обумовлена інтоксикацією СГ**

# ТАКТИКА ДОЗУВАННЯ СГ

## принципи дигіталізації:

### ■ фаза насичення:

- швидка (протягом 1 доб 100 % повної дози)
- середня (3-4 доб; в 1 добу – 1/2 повної дози)
- повільна (5-7 доб; в 1 добу – 1/4 повної дози)

### ■ фаза підтримуючої терапії (роками): підтримуюча доза = повна доза x коефіцієнт елімінації (%) / 100 %

## показники терапевтичного рівня дигіталізації:

- зміна тахікардії нормокардією
- перехід тахисистолічної форми миготливої аритмії в брадисистолічну, зникнення дефіциту пульсу
- ↓ клінічних ознак недостатності кровообігу (задишки, ціанозу, набряків, ↑ добового діурезу),  
↓ розміру печінки

# ІНТОКСИКАЦІЯ СГ

● «-» дромотропне – пригнічення AV-провідності (↓ PQ, випадання QRS):

- дефіцит K<sup>+</sup> в клітині;
- вхід Na<sup>+</sup> в клітину;
- тонусу vagus;
- надлишкова інактивація SH-груп

● «+» батмотропне – зміна провідності + автоматизму ⇒ гетеротопні вогнища (близько 20 видів аритмій, особливо шлуночкові)

**кардіальні симптоми (50-90 %):**

- початок – брадикардія з екстрасистолією
- змінюється тахікардією з різким ↑ АКТ
- потім тахіаритмія, частіше шлуночкова, аж до тріпотіння шлуночків і смерті!

# ІНТОКСИКАЦІЯ СГ

## внекардіальні симптоми :

- **з боку ШКТ (75-90 %):** анорексія, блювання (↑ дофаміну в тригерній зоні блювотного центру), спазм кишечника, діарея (↑ тонусу vagus), некроз кишечника (спазм судин брижі) – як правило, **виникають першими до кардіальних симптомів!**
- **неврологічні (30-90 %):** ксантопсія (95 %), головний біль, інсомнія, біль по ходу трійчастого і лицевого нерва, неврити, парестезії; депресія, порушення мови, втрата свідомості
- **інші (рідкісні)** – бронхоспазм, алергія, тромбоцитопенія, гінекомастія, місцево-подразнююча дія



# ЛІКУВАННЯ ІНТОКСИКАЦІЇ СГ

- ✚ при початковій – **зниження дози; при вираженій – скасування препаратів і застосування активованого вугілля (50-100 г) або холестирамін (4-8 г)**
- ✚ **калійсодержащие препарати (панангін, поляризуюча суміш - р-н калію хлориду в 5% розчині глюкози з інсуліном і аскорбіновою кислотою)**
- ✚ **донатори SH-груп (унітіол, метіонін, ацетилцистеїн)**
- ✚ **комплексони (ЕДТА, цитрат натрію)**
- ✚ **антиаритмічні (лідокаїн, пропранолол, фенітоїн, верапаміл)**
- ✚ **антиангінальні**
- ✚ **аскорбінова, пантотенова кислоти**
- ✚ **при важкому отруєнні– дигібайнд (антитіла до наперстянки)**

# НЕГЛІКОЗИДНІ КАРДІОТОНІКІ

## класифікація

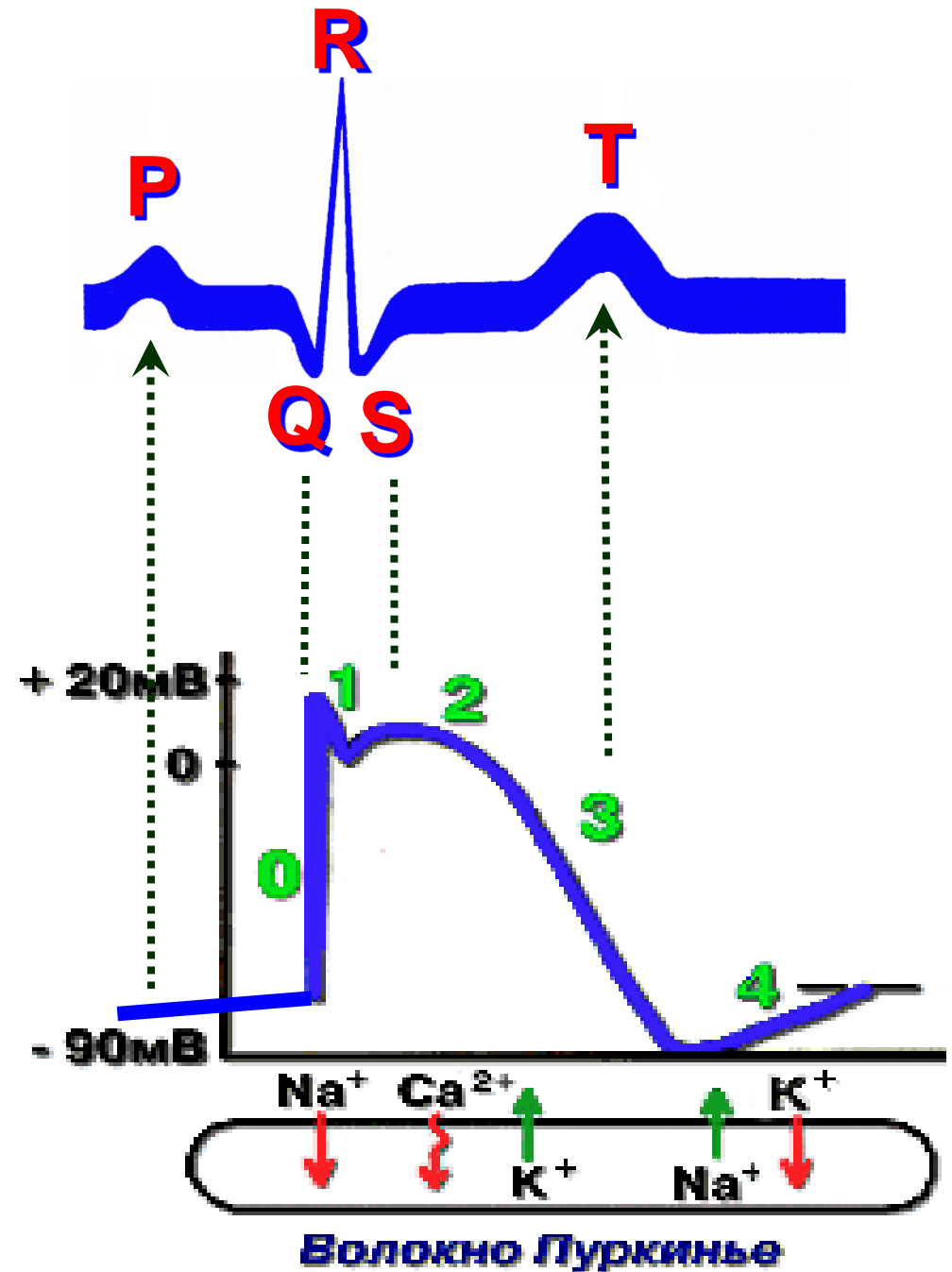
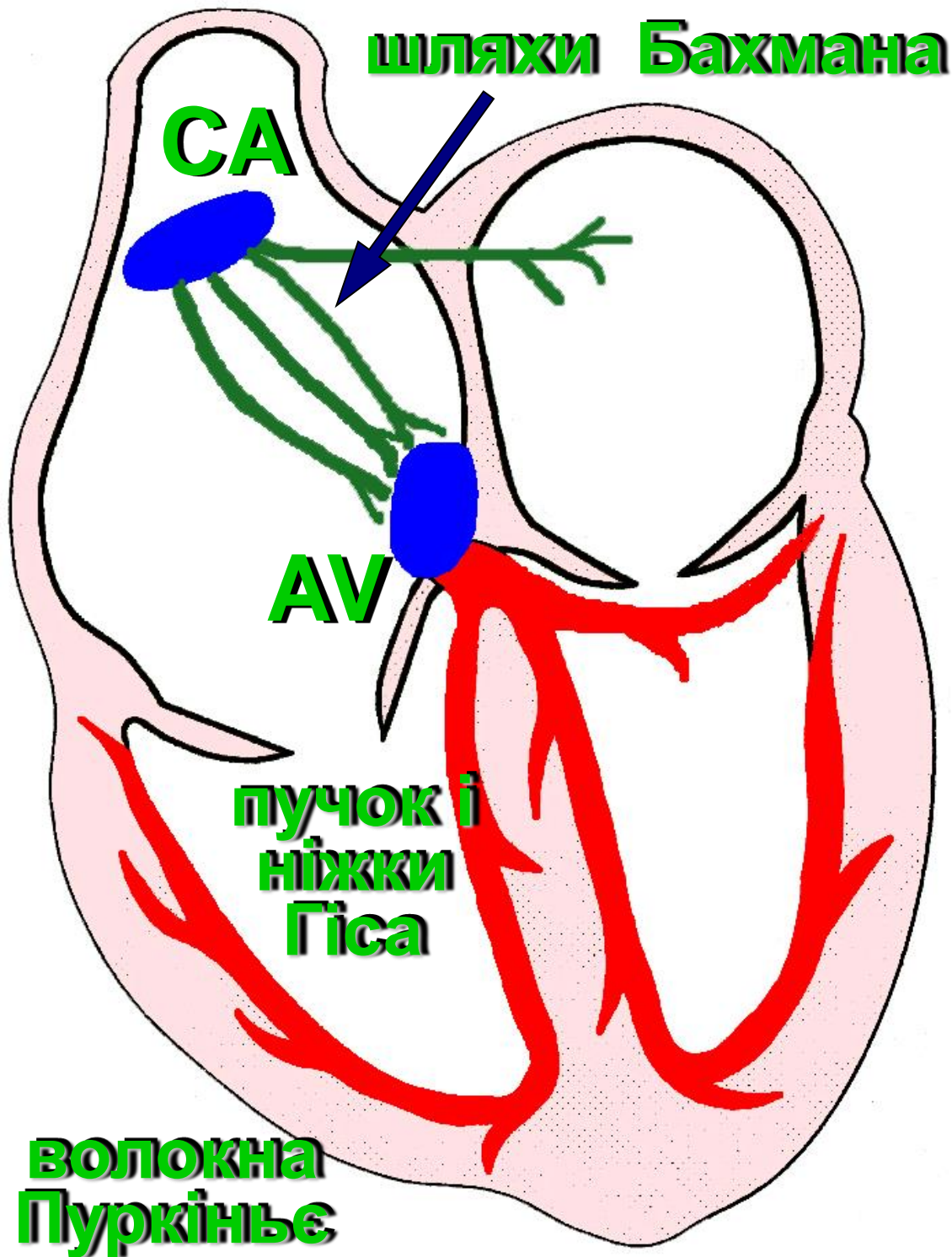
- ✚ симпатоміметичні засоби\* – дофамін, добутамін та ін
- ✚ інгібітори фосфодіестерази\* – амринон, мілринон, сільмазол
- ✚ кальцієві сенсітизатори\* – левосимендан
- ✚ метаболічні препарати – глюкагон, рибоксин, неотон, кислота глутамінова і ін.

## \*показання до застосування

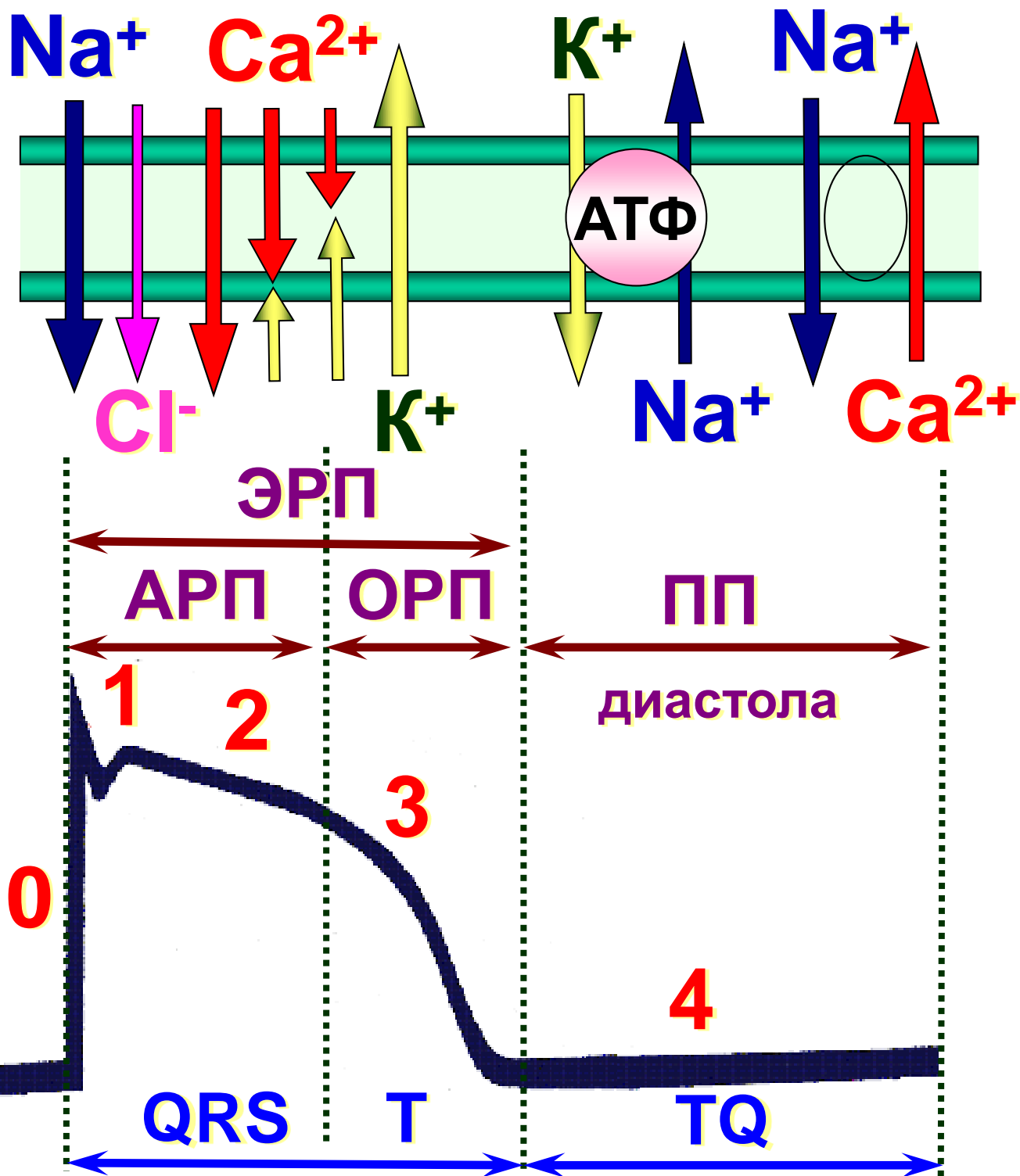
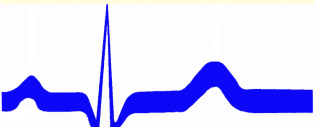
- ➡ кардіогенний шок (дофамін, добутамін)
- ➡ важка хронічна СН III-IV класів, що не піддається глікозидної терапії (добутамін, мілринон та ін.)

# ПРОТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ

# ПРОВІДНА СИСТЕМА СЕРЦЯ

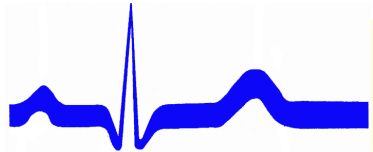


# ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЯ СЕРЦЯ



## Фази потенціалу дії (ПД):

- 0 – швидка деполяризація (швидкий вхід  $\text{Na}^+$ )
- 1 – початкова швидка реполяризація (вхід  $\text{Cl}^-$ )
- 2 – плато (вхід  $\text{Ca}^{2+}$ )
- 3 – кінцева швидка реполяризація (вихід  $\text{K}^+$ )
- 4 – діастолічна деполяризація ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -насос)



# АРИТМІЇ –

процеси деполяризації міокарда, аномальні:

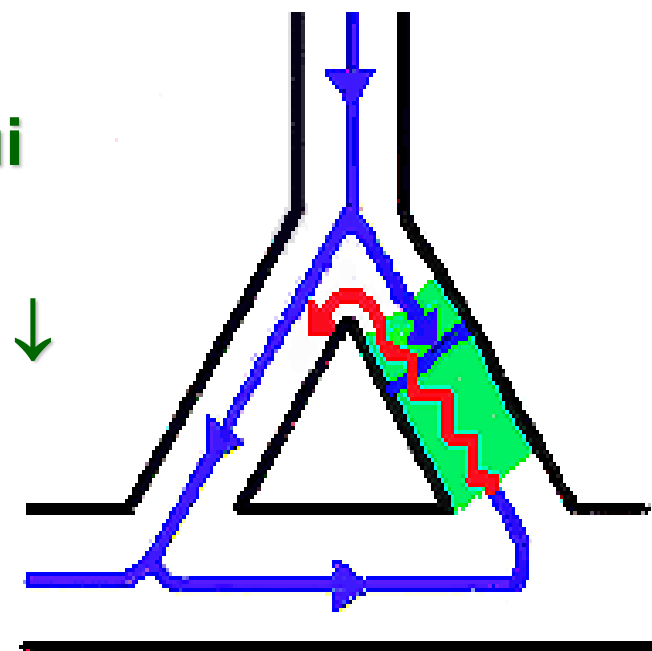
- ✓ за місцем виникнення імпульсів (будь-який несінусовий ритм)
- ✓ їх частоті (< або > 60-90 в хв)
- ✓ регулярності (неправильний)
- ✓ характеру проведення

## ВИДИ:

- тахіаритмії
- брадиаритмії
- надшлуночкові
- шлуночкові

## ПАТОГЕНЕЗ:

- ➡ порушення **утворення імпульсу** – **автоматизму** СА-вузла, патологічний автоматизм (ектопічні вогнища), ранні та пізні деполяризації
- ➡ порушення **провідності** – проста фізіологічна рефрактерність, її подовження, потенціалу спокою, загасаюче проведення імпульсу, повторний вхід хвилі **збудження (re-entry)**, порушення міжклітинної електротонічної взаємодії та ін.





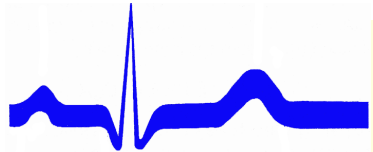
# КЛАСИФІКАЦІЯ АРИТМІЙ

## I. **Порушення утворення імпульсу:**

- A. **Порушення автоматизму СА-вузла (номотопні аритмії):** синусовая тахікардія; синусовая брадикардія; синусовая аритмія; синдром слабости синусового узла
- B. **Ектопические (гетеротопные) ритмы, обусловленные преобладанием автоматизма эктопических центров:** медленные (замещающие) выскальзывающие ритмы; ускоренные эктопические ритмы (непароксизмальные тахикардии), миграция суправентрикулярного водителя ритма
- C. **Ектопические (гетеротопные) ритмы, преимущественно обусловленные механизмом повторного входа волны возбуждения (re-entry):**
  - экстрасистолия (предсердная, из АВ-соединения, желудочковая)
  - пароксизмальная тахикардія (предсердная, из АВ-соединения, желудочковая)
  - трепетание предсердий
  - мерцание (фибрилляція) предсердий – мерцательная аритмія
  - трепетание и мерцание (фибрилляція) желудочков

## II. **Нарушение проводимости:** **блокады** (полные и неполные) – синоатриальная; межпредсердная; атриовентрикулярная I, II, III степеней; внутрижелудочковые; асистолия желудочков; синдромы преждевременного возбуждения желудочков; Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW); укороченного интервала P-Q(R) (CLC)

## III. **Комбинированные нарушения ритма**



# АРИТМИИ

## подходы к фармакотерапии:

- **этиотропные** – устранение:
  - нейрогенных и эндокринных нарушений (угнетающие ЦНС, анти тиреоидные)
  - воспалительных явлений в миокарде (НПВС, глюкокортикоиды)
  - острого или хронического кислородного голодания миокарда (ангиопротекторы, коронарорасширяющие и др.)
- **патогенетические** – устранение нарушений:
  - обмена электролитов в фазах сердечного цикла и сопутствующих изменений **автоматизма и возбудимости** (мембраностабилизирующие, блокаторы  $Ca^{2+}$  и  $K^{+}$  каналов, препараты калия)
  - нервной регуляции сердечной деятельности (**проводимости**) – при тахиаритмиях (бета-адреноблокаторы), брадиаритмиях (М-холиноблокаторы, бета-адреномиметики)



# ТОЧКИ ПРИКЛАДАННЯ ПРОТИАРИТМІЧНИХ ЗАСОБІВ (ПАЗ)

## I. Вплив на серце:

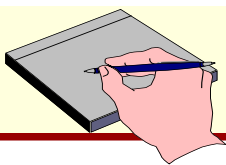
- рефрактерний період (↑ несприйнятливості)
- автоматизм (↓ діастолі, деполяризації, ↑ порога збудження)
- провідність (↑ P-R, ↑ R-R)
- збудливість (↓)
- скоротливість (↓)

## II. Вплив на еферентну іннервацію:

- при тахікардічних порушеннях (↓ симпатичної і ↑ холінергічної іннервації)
- при брадікардічних порушеннях (↓ холінергічної та ↑ симпатичної іннервації)

# ВИМОГИ, ДО ПАЗ

- ефективність при різних видах аритмій
- відсутність негативних впливів на скоротливість серця, коронарний кровотік і гемодинаміку (особливо при інфаркті міокарда, серцевої недостатності)
- велика широта терапевтичної дії (!)
- можливість тривалого застосування (роками)
- тривалий антиаритмічний ефект (не менше 12-24 ч)



# КЛАСИФІКАЦІЯ ПАЗ

## при тахікардічних порушеннях:

- ⇒ **I клас** – блокатори натрієвих каналів (мембраностабілізуючі):
  - I A** – подовжують ефективний рефрактерний період (ЕРП): хінідин, новокаїнамід, дизопірамід і ін.
  - I B** – вкорочують ЕРП: лідокаїн, мексилетин, дифенін, ін.
  - I C** – по-різному впливають на ЕРП: пропафенон, етацизин, флекаїнід та ін.
- ⇒ **II клас** –  $\beta$ -адреноблокатори: пропранолол, атенолол, метопролол та ін.
- ⇒ **III клас** – блокатори калієвих каналів: аміодарон, соталол, бретилій, ібутилід, дофетилід, дронадерон і ін.
- ⇒ **IV клас** – блокатори кальцієвих каналів: верапамвл, галлопамвл, дилтіазем
- ⇒ **V клас** – нормалізують обмін електролітів: панангін, калію хлорид і ін.

# БЛОКАТОРИ НАТРІЄВИХ КАНАЛІВ

(мембраностабілізуючи)

**I A** – хінідин, новокаїнамід, дизопірамід, етмозін і ін.

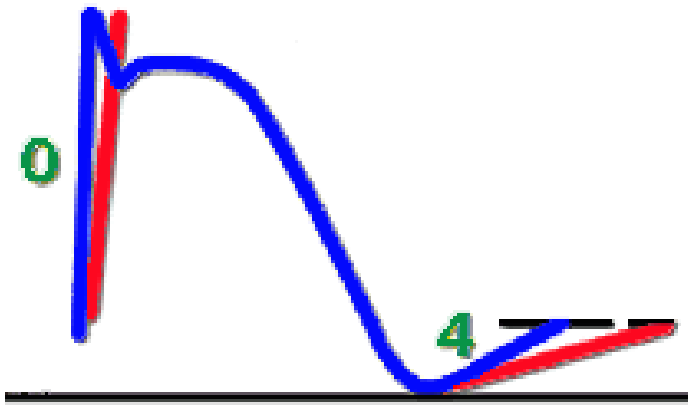
**I B** – лідокаїн, мексилетин, дифенін та ін.

**I C** – пропафенон, етацизин і ін.

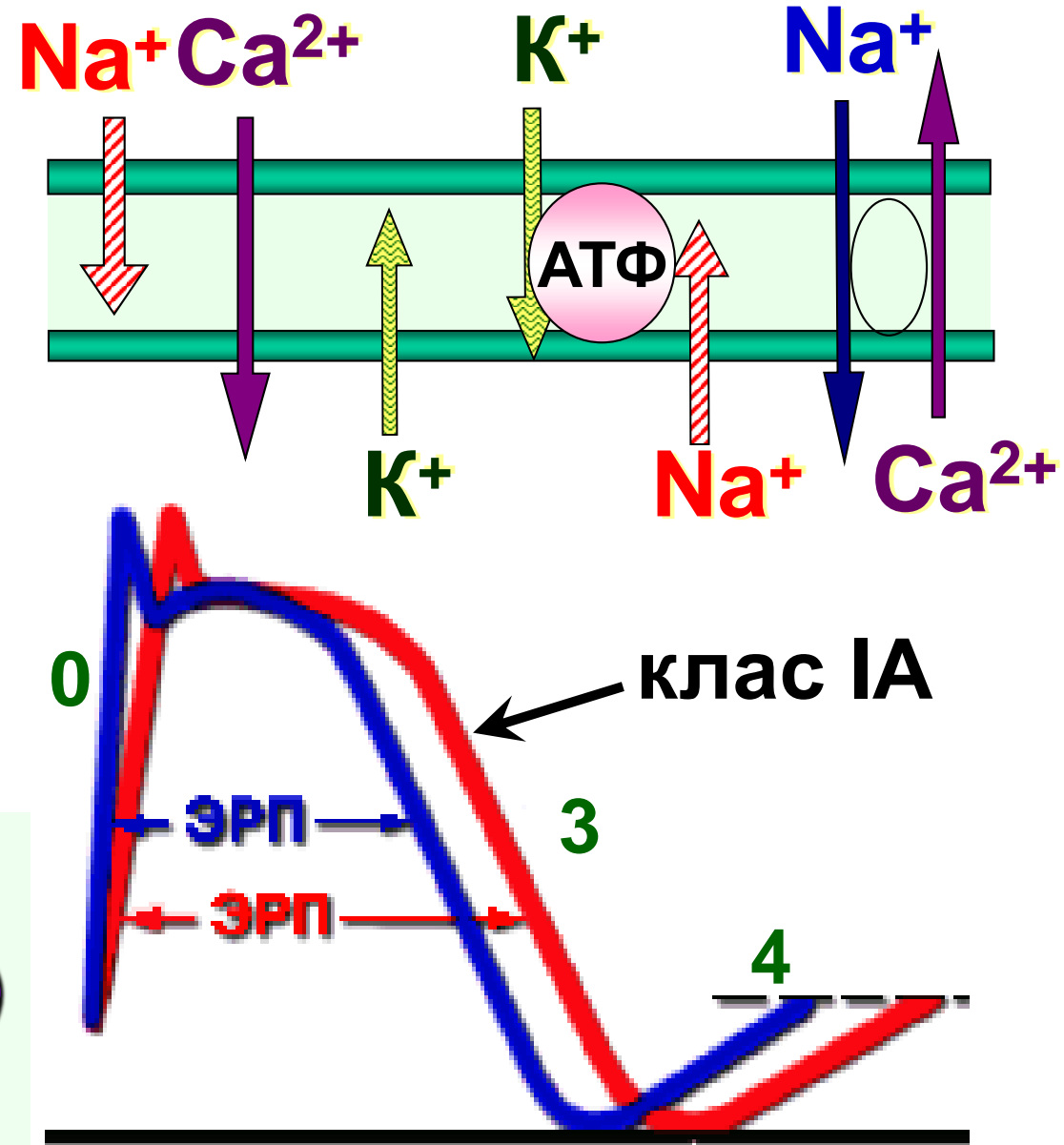
<i>Підгрупи</i>	↓ швидкості швидкої деполяризації	тривалість потенціалу дії
<b>I A</b>	++	↑
<b>I B</b>	+	↓
<b>I C</b>	+++	-

# ПІДГРУПА ІА (хінідиноподібні)

- ✓ блокують  $\text{Na}^+$ -канали і уповільнюють деполяризацію (фаза 0 – збудливість і 4 - автоматизм)



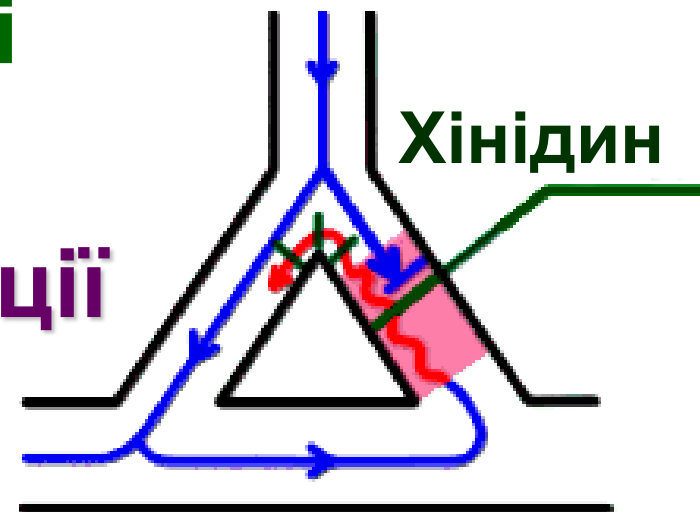
- ✓ блокують  $\text{K}^+$ -канали і уповільнюють реполяризацію (фаза 3)
- ✓  $\Rightarrow \uparrow$  ПД и  $\uparrow$  ЭРП



- $\downarrow$  автоматизм, збудливість і провідність
- ваголітична дія на СА и AV-вузли

# ПІДГРУПА IA (хінідиноподібні)

- **на СА-вузол:** ↓ автоматизму, ↑ ваголітичної дії ⇒ незначна тахікардія
- **на AV-вузол:** ↓ автоматизму і провідності, ↑ ваголітичної дії ⇒ при суправентрикулярних тахіаритміях
- **на волокна Пуркінє:**
  - ↓ автоматизму і збудливості ⇒ при шлуночкових тахіаритміях
  - ↑ ЕРП ⇒ внаслідок циркуляції збудження по замкнених ланцюгах
  - ↓ провідності ⇒ при аритміях по типу reentry (перехід односпрямованого блоку в повний)



# ПІДГРУПА ІА

## Хінідин

- «-» інотропна дія
- розширення периферичних судин (α-адренолітична дія)
- ↓ АКТ (↓ серцевого викиду, загального периферичного опору судин)

### показання до призначення:

- миготлива аритмія передсердь
- шлуночкова і надшлуночкова пароксизмальна тахікардія
- передсердні та шлуночкові екстрасистоли

### небажані ефекти:

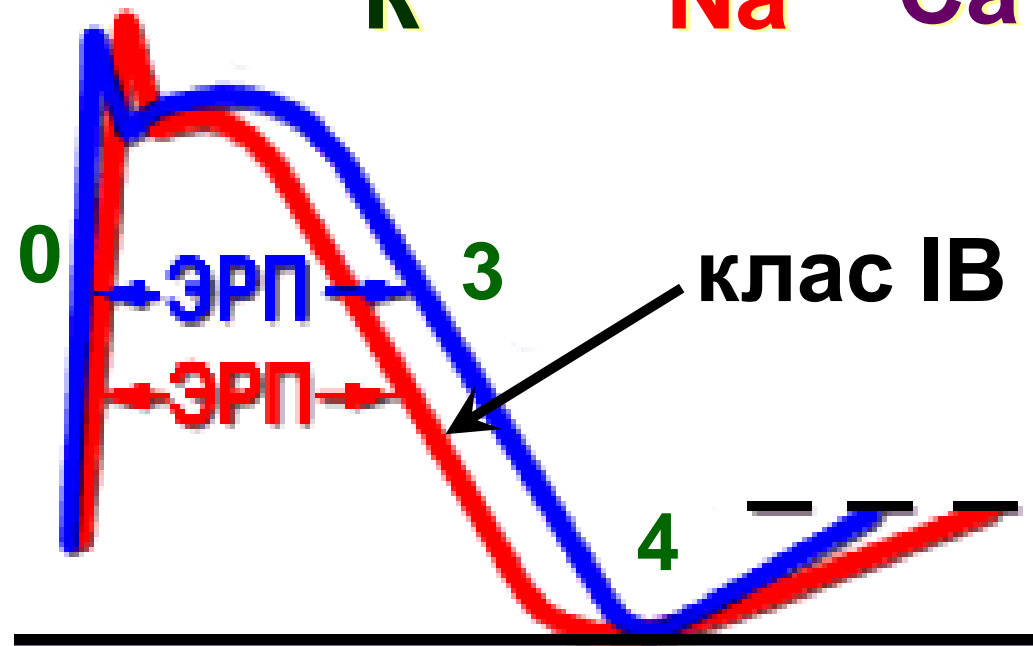
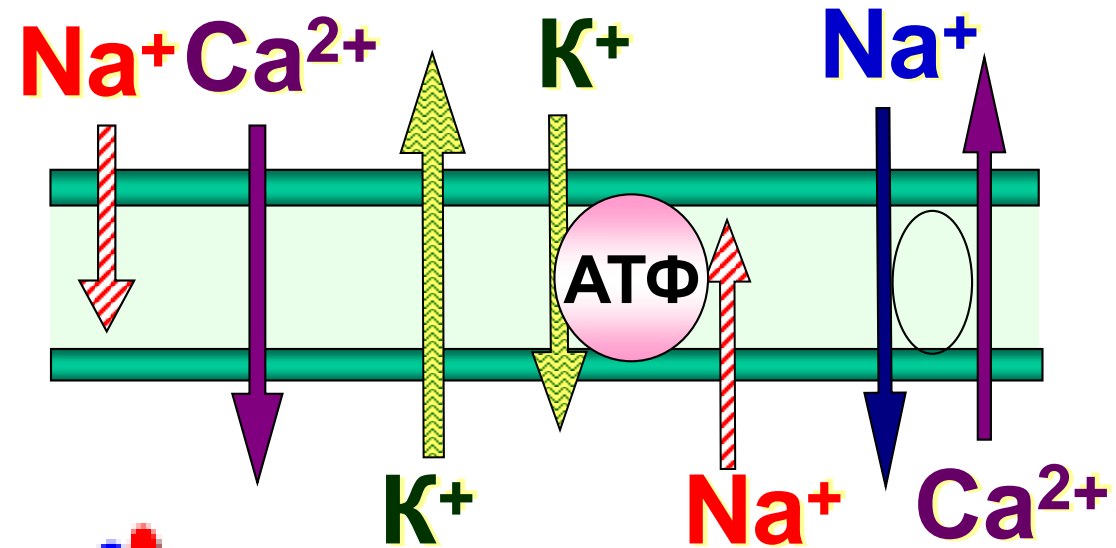
- ↓ сили скорочень, ↓ АКТ, аритмогенна дія (порушення AV-провідності)
- порушення слуху, зору, диспепсії, алергічні реакції та ін.

# ПІДГРУПА ІВ (лідокаїн)

✓ блокують  $\text{Na}^+$ -канали і уповільнюють деполяризацію (фаза 0 – збудливість і 4 – автоматизм)

✓ ↑ проникність для  $\text{K}^+$  та ⇒ прискорюють реполяризацію (фаза 3)

✓ ⇒ ↓ ПД и ↓ ЕРП



- ↓ автоматизм, збудливість і провідність (<, ніж група ІА)
- на АВ-вузол слабка гальмівна дія



# ПВДГРУПА ІВ

## показання до призначення:

- шлуночкові тахіаритмії і екстрасистолії, зокрема, при інфаркті міокарда (лідокаїн – 2 % р-н в/в крапельно, 10 % р-н в/м; мексилетин – в/в, перорально), кардіоверсії
- аритмії, викликані серцевими глікозидами (дифенін, лідокаїн)

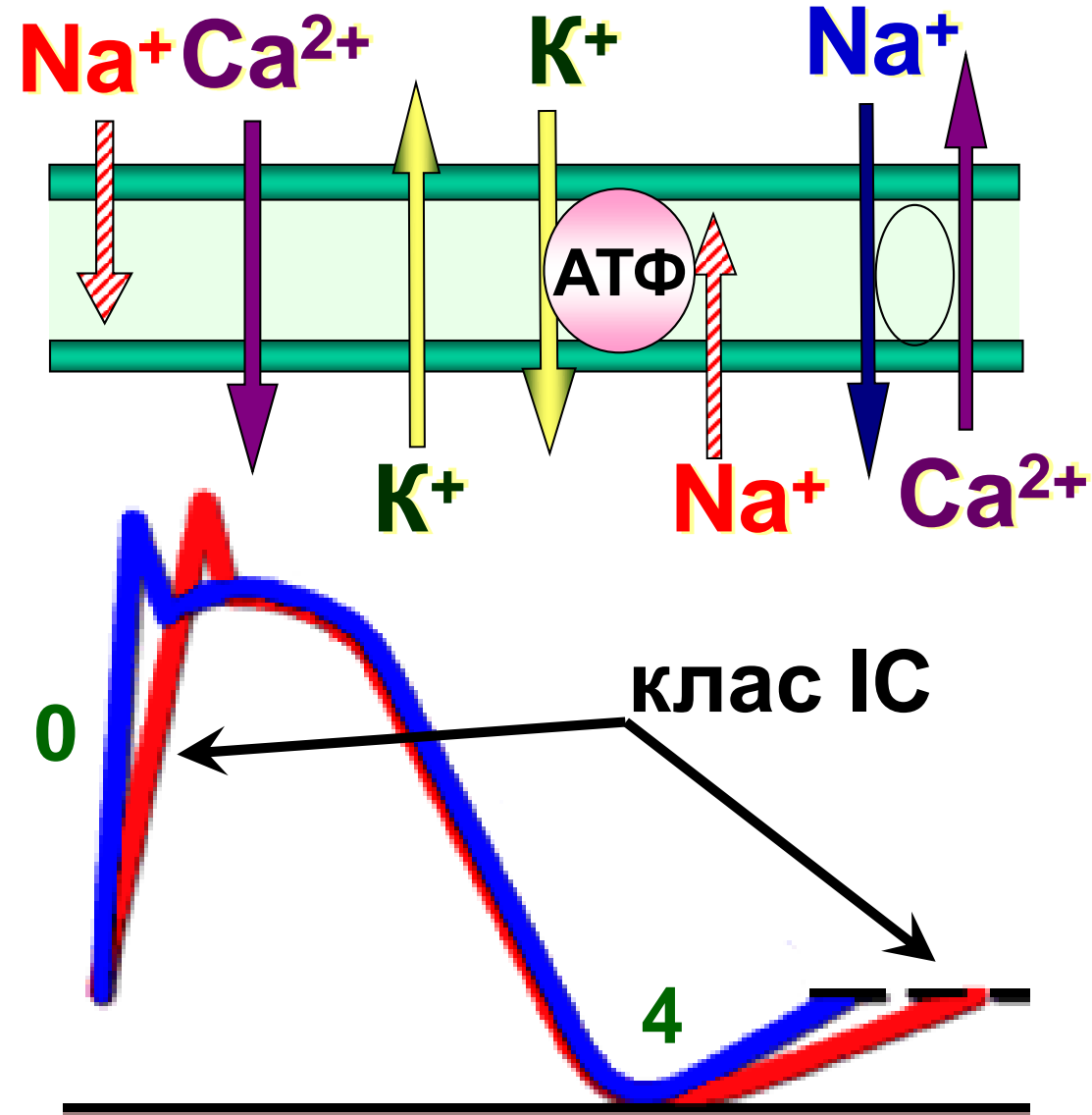
## небажані ефекти:

- аритмогенна дія (порушення AV-провідності і ін.)
- неврологічні (парестезії, тремор, порушення слуху, судоми)

# ПІДГРУПА ІС (пропафенон)

✓ блокують  $\text{Na}^+$ -канали і значно уповільнюють швидку деполяризацію (фаза 0 – збудливість і 4 – автоматизм)

- ↓ автоматизм, збудливість і провідність
- ↓ АВпровідність
- виражена аритмогенність (10-15 %)



**показання до призначення:**

шлуночкові і, в меншій мірі, передсердні тахіаритмії і екстрасистолії при неефективності інших ПАЗ

# II клас – БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ

- ❖ **неселективні ( $\beta_1 + \beta_2$ ):** пропранолол (анаприлін), надолол, тимолол
- ❖ **селективні ( $\beta_1$ ):** атенолол, метопролол, бісопролол, ацебутолол, целіпролол
- ❖ **з внутрішньою симпатоміметичною активністю:** окспренолол, піндолол

## дія на серце

- ↓ автоматизму СА-вузла
- ↓ автоматизму і провідності AV-вузла
- ↓ автоматизму волокон Пуркіньє
- «-» іно-і хронотропний ефекти
- ↓ потреби міокарда в кисні

## показання до застосування

- надшлуночкові тахіаритмії і екстрасистолії
- шлуночкові екстрасистолії, пов'язані з підвищенням автоматизму

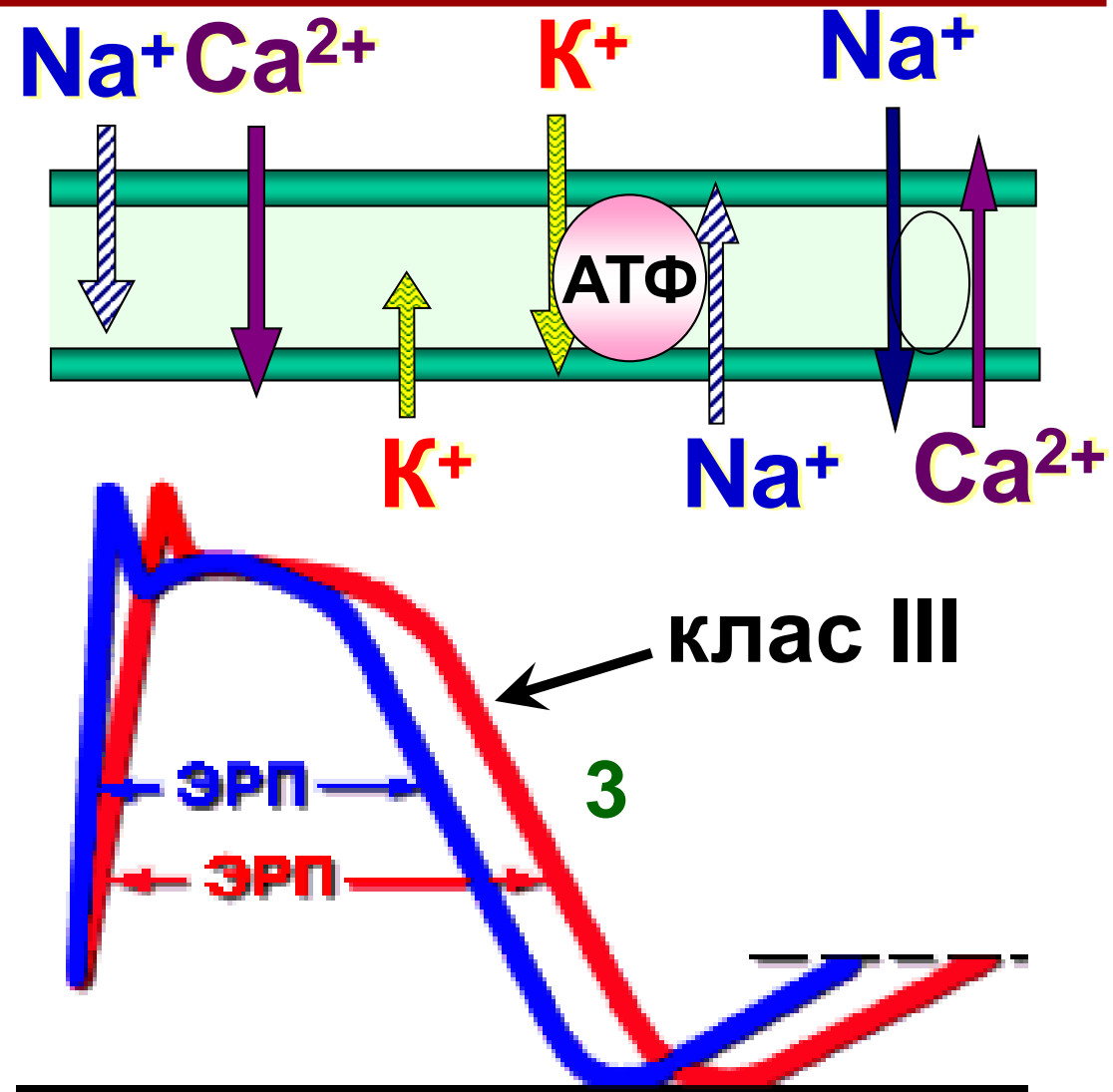
# III клас – БЛОКАТОРИ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ (аміодарон)

- ✓ блокують  $K^+$ -канали і ↓ реполяризацію (фаза 3)
- ✓ ⇒ ↑ ПД и ↑ ЕРП

- ✓ блокують  $Na^+$ - і  $Ca^{2+}$ -канали
- ✓  $\beta$ -адренолітична дія

➤ за дією можна також віднести до IA, II, і IV класів

- «-» ино-, хронотропні ефекти
- ↓ AV-провідність



# III клас – БЛОКАТОРІВ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ (аміодарон)

## показання к назначению

- ▶ различные формы тахикардии и экстрасистолии, в том числе аритмии, устойчивые к другим ПАС
- ▶ ИБС: стенокардия

## показання до призначення

- аритмогенное дію (порушення AV-провідності, ↓ ЧСС і ін.), гіпотензія
- при тривалому прийомі (кумуляє,  $T_{1/2}$  до 100 днів!):
  - ✓ тремор, атаксія, парестезії
  - ✓ гіпо-, гіперфункції щитовидної залози
  - ✓ фіброзні зміни в легенях
  - ✓ порушення функції печінки, обстипація
  - ✓ жовтувато-коричневі відкладення в рогівці ока, порушення зору
  - ✓ фотодерматит (сіро-блакитний колір), фотосенсибілізація та ін.

# IV клас – БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ

## Загальна характеристика групи

**Блокатори кальцієвих каналів (БКК, або антагоністи кальцієвих каналів) — лікарські препарати, що зменшують надходження іонів кальцію в клітину через переважно L-типу потенціалзалежні («повільні») кальцієві канали**

## Історія створення

- 1961 р.** Доктором Ф. Денгелом при спробі створення синтетичних аналогів папаверину синтезований **верапаміл**
- 1967 р.** А. Флекенштейн встановив його механізм дії і запропонував термін «антагоністи кальцію»
- 1966 і 1971 рр.** синтезовані **ніфедипін** и **дилтиазем** (відповідно)

# КЛАСИФІКАЦІЯ БЛОКАТОРІВ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ

- **I тип** – кардіотропні (похідні фенілалкіламіну): 1 покоління – верапаміл (фіноптин), 2 покоління – галопаміл и др.
- **II тип** (вазотропні):
  - ✓ загальної дії: похідні дигідропіридину (ДБКК): 1 покоління – ніфедипін (фенігідин, коринфар), 2 покоління – ніфедипін-GITS, амлодипін, ісрадипін, нікардипін, нимодипин\* и др.
  - ✓ церебровазотропні– похідні діфенілпіперазіну: 1 покоління – цинаризин (стугерон), 2 покоління – флунаризин (номігрейн), а також деякі похідні дигідропіридину\* (німодипін)
- **III тип** – змішані (похідні бензотіазіну): 1 покоління – дилтіазем, 2 покоління – клентіазем

# МЕХАНІЗМ ДІЇ БКК

↓ надходження  $\text{Ca}^{2+}$  в клітини крізь кальцієві L-типу потенціал залежні («повільні») канали (серцевий м'яз, гладенька мускулатура судин, бронхів, ШКТ, матки, а також тромбоцити) шляхом зв'язування з ними і впливу на їх модуляцію (↑ і/або ↓ тривалість різних фаз стану), але **не** за рахунок блокади цих каналів або антагонізму до  $\text{Ca}^{2+}$  (!)





# ФАРМАКОДИНАМІКА БКК

## Відзначаються за:

- ✓ хімічною будовою
- ✓ місцями зв'язування на кальцієвих каналах
- ✓ тканина специфічність

*вибірковість ДБКК ніфедипіну, амлодипіну відносно судин в 10 разів, фелодипіну — в 100, нісолдипіну — в 1000 разів більше, ніж відносно міокарда, як у верапамілу і дилтіазему; німодипін має селективність до мозкових артерій, нісолдипін — до коронарних, фелодипін — і до коронарних, і периферичних артерій*

## ⇒ Відмінності щодо основних ефектів на ССС:

- **вазотропні (ДБКК):** виразна вазодилатація, слабкий вплив на скоротливість міокарда і відсутність впливу на провідність ⇒ **гіпотензивний, антиангінальний**
- **кардіотропні (верапаміл) і змішані (дилтіазем):** виразний вплив на скоротливість і провідність міокарда, помірна вазодилатація ⇒ **антиангінальний, антиаритмічний, гіпотензивний**

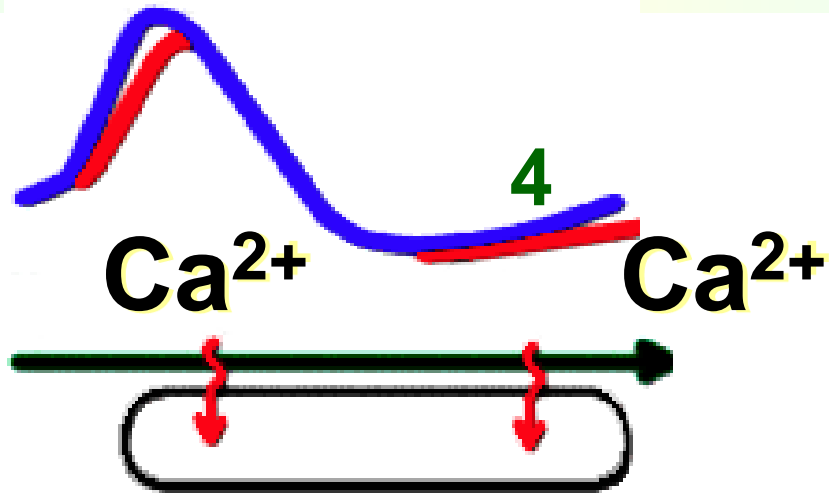
# ФАРМАКОДИНАМІКА БКК

- **судини** (вплив більш виражений у ДБКК) – розслаблення (переважно артерій) ⇒
  - ↓ ЗПОС ⇒ ↓ АКТ ⇒ **гіпотензивна дія**
  - в наслідок ↓ ЗПОС ↓ постнавантаження на серце ⇒ ↓ потреби міокарда в  $O_2$  + ↓ коронароспазм ⇒ ↑ надходження  $O_2$  до міокарда + ↑ коронарний кровообіг в ішемізованих ділянках ⇒ **антиангінальне**
  - ↓ мозкової вазоспазм і наслідки інсульту (німодипін, цинаризин) ⇒ **церебропротекція**
- **серце** (верапаміл, дилтіазем):
  - «-» іно- і хронотропні ефекти, ↓ серцевого викиду ⇒ ↓ потреби міокарда в  $O_2$  ⇒ **антиангінальна дія** (у ДБКК данні ефекти нівелюються з-за виразного ↓ ЗПОС, при цьому у 1 покоління відзначається ↑ ЧСС)
  - ↓ автоматизму СА-вузла, ↓ ектопічні вогнища в передсердях, ↓ провідності в АВ-вузлі ⇒ «-» батмо- і дромотропні ефекти ⇒ **антиаритмічна дія**
  - кардіопротекторна дія ⇒ регрес гпертрофії лівого шлуночка

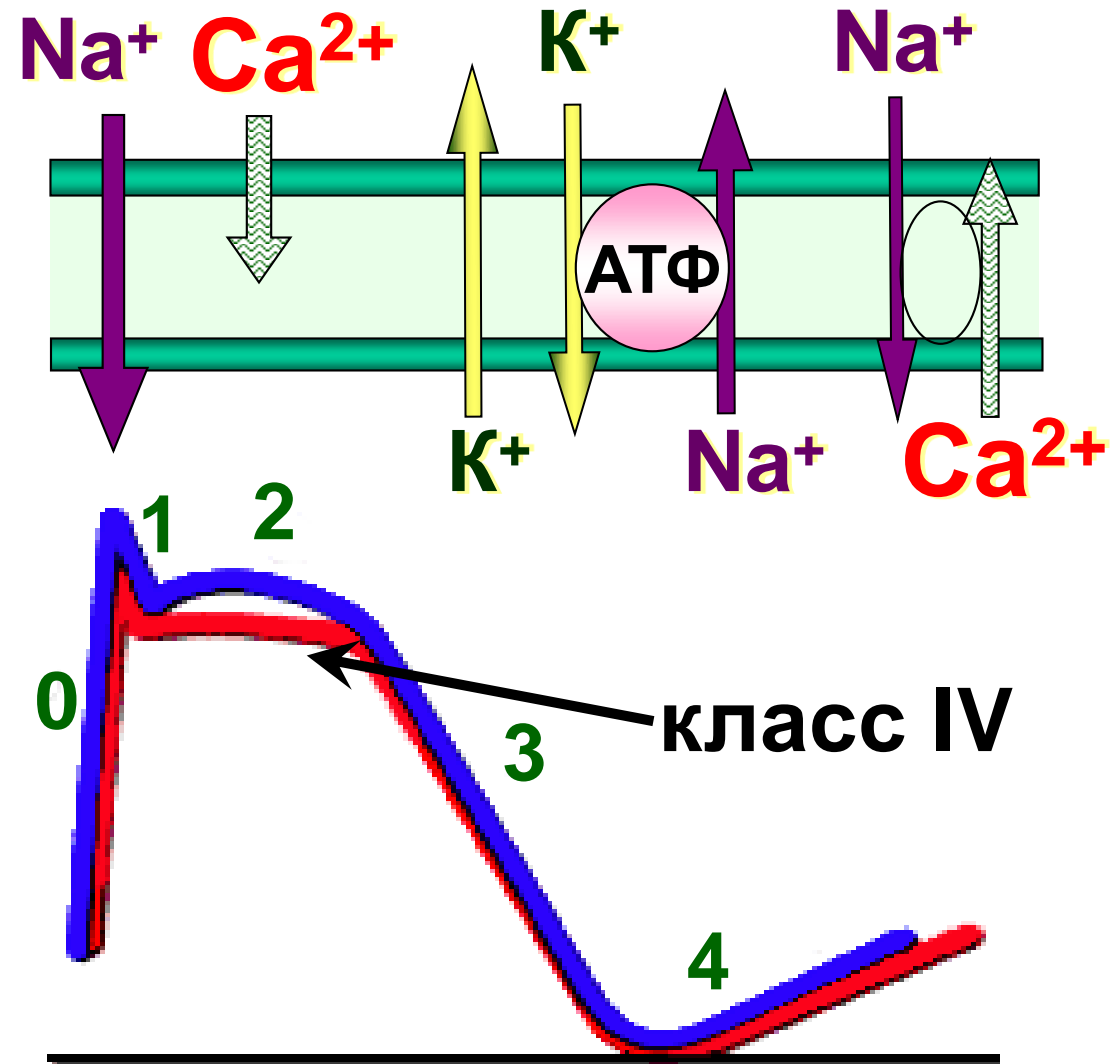
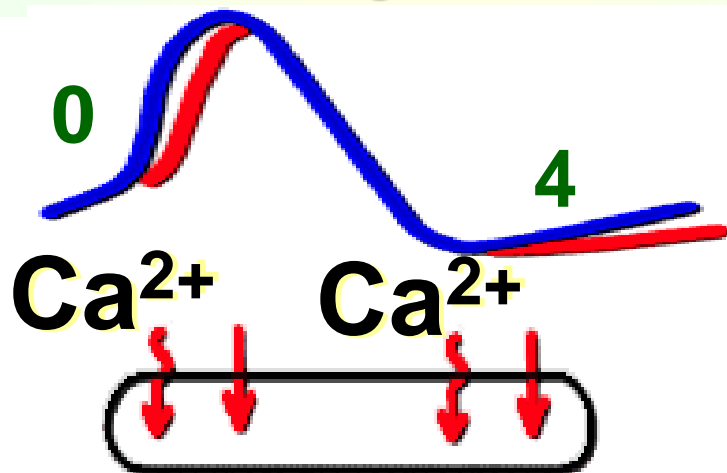


# IV клас – БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ (верапаміл, дилтіазем)

↓ автоматизм СА-вузла (фаза 4)



↓ провідності (фаза 0) і автоматизм (фаза 4) AV-вузла



блокуючи Ca<sup>2+</sup>-канали волокон Пуркіньє, певне ↓ їх автоматизму

# ФАРМАКОДИНАМІКА БКК

## ■ **нирки:**

- ↓ вазоконстрикцію судин нирок, ↑ ниркового кровообігу ⇒ **нефропротекторний** ефект
- ↑ швидкість клубочкової фільтрації + ↓ реабсорбцію натрію ⇒ **сечогінна** дія (внесок до гіпотензивного ефекту)

## ■ **гладенька мускулатура внутрішніх органів:** розслаблення ⇒

- ↓ бронхоспазм ⇒ **бронхолітичний** ефект
- ↓ тонус ШКТ ⇒ **спазмолітичний** ефект
- ↓ тонус матки ⇒ **токолітичний** ефект

## ■ **кров:** ↓ агрегацію тромбоцитів і утворення тромбоксану ⇒ **антиагрегатна** дія

## ■ **метаболізм:**

- ↓ прогресування атеросклерозу (↑ ендотеліальної дисфункції) ⇒ **антиатерогенна** дія
- ↓ ПОЛ, що попереджає утворення вільних радикалів

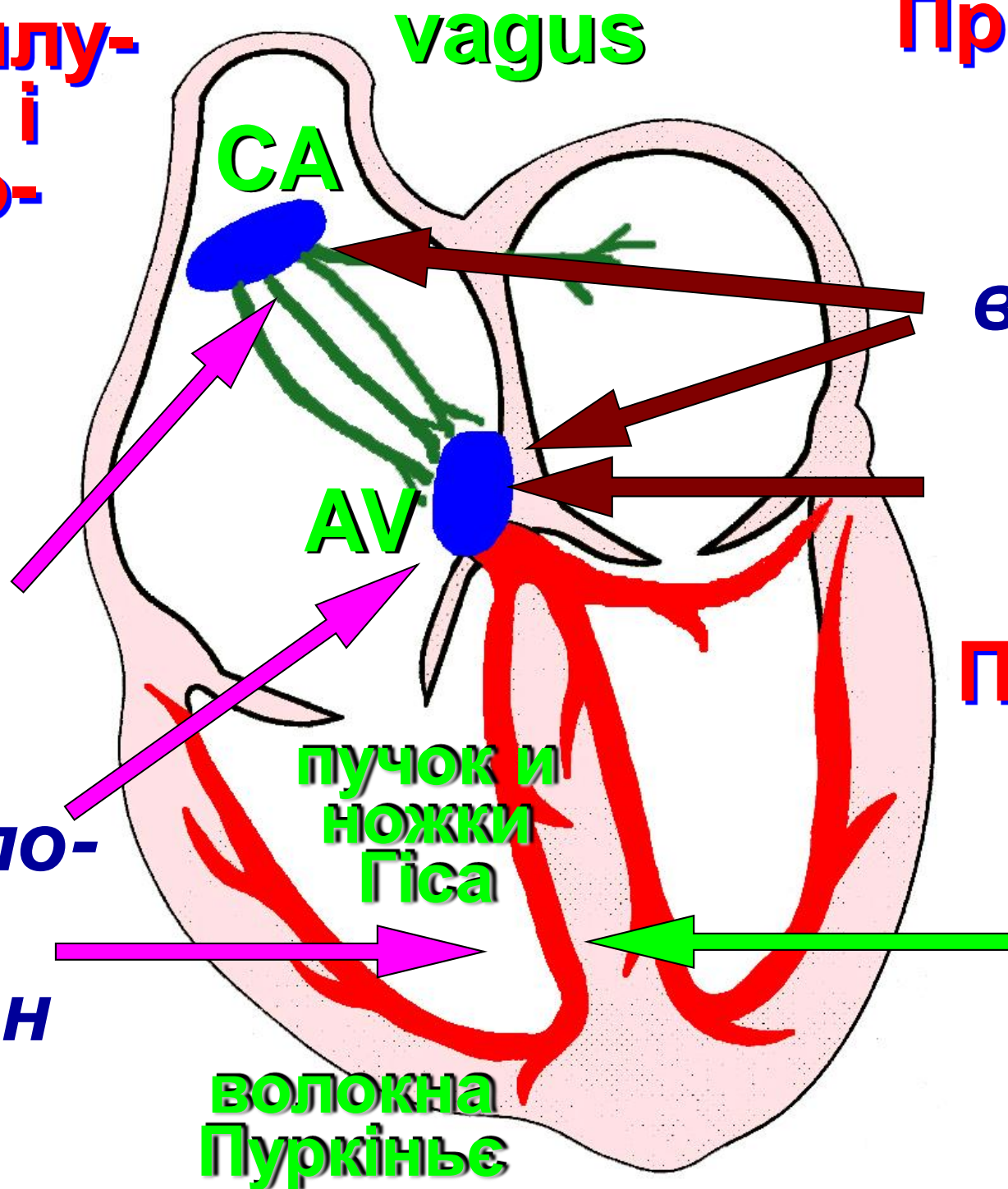
# ПОКАЗАННЯ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ ББК

- надшлуночкові екстрасистолії і тахіаритмії, особливо за механізмом reentry, трипотіння і мерехтіння передсердь (верапаміл, дилтіазем)
- ІХС: стенокардія напруги, вазоспастична стенокардія (Принцметала) (верапаміл, дилтіазем, ДББК II покоління)
- артеріальні гіпертензії
- розлади мозкового кровообігу, мігрень (німодипін, цинаризин)
- розлади периферичного кровообігу, хвороба Рейно (амлодипін)
- в комплексній терапії захворювань ЦНС: хвороби Альцгеймера, сенільної деменції, алкоголізму, вестибулярних порушень (нимодипін)
- для попередження холодового бронхоспазму
- для усунення заїкання (за рахунок пригнічення спастичного скорочення м'язів діафрагми)

# СПРЯМОВАНІСТЬ ДІЇ ПАС

При надшлуночкових і шлуночкових аритміях:

хінідиноподібні  
бета-адреноблокатори  
аміодарон



При надшлуночкових:

верапамил  
серцеві глікозиди

При шлуночкових:

лідокаїн  
дифенін