

Одеський національний медичний університет

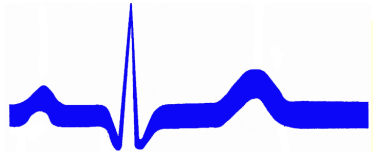
Кафедра загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії

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*)

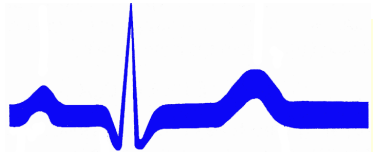
Строфант
(*Strophanthus*)



Горицвіт
(*Adonis vernalis*)

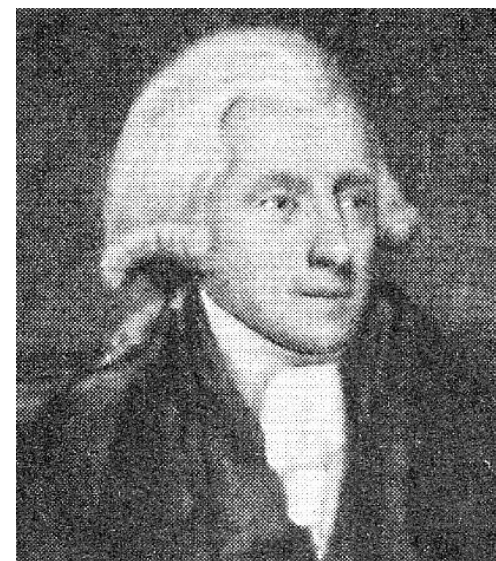
Конвалія
(*Convallaria*)





ІСТОРІЯ СТВОРЕННЯ СГ

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



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

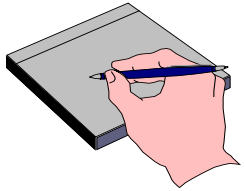
у 1880-х р.р. в клініці **С.П. БОТКІНА**
і лабораторії **І.П. ПАВЛОВА**
були детально вивчені і впроваджені
в клініку інші лікарські рослини, що
містять серцеві глікозиди - **горицвіт**
(**Н.А. Бубнов**), **конвалія**
(**І.П. Богоявленській**), **морозник**
(**Н.Я. Чістовіч**)



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

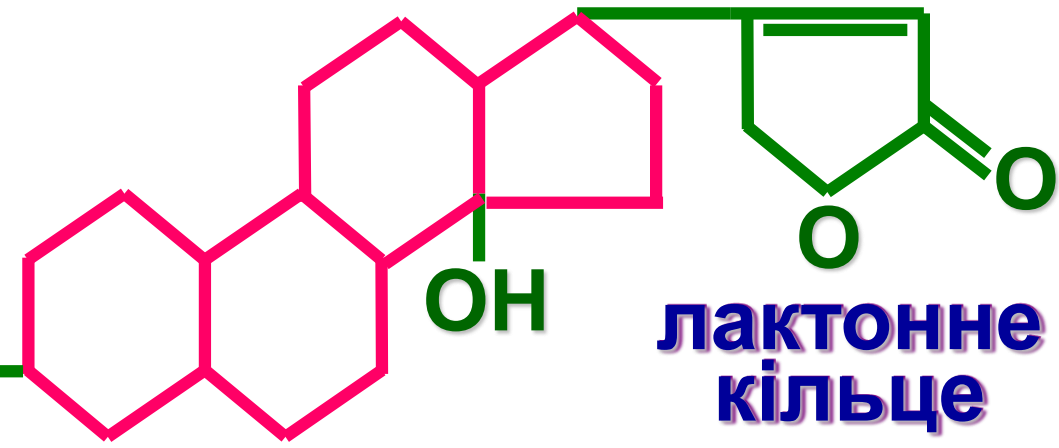
- $n=1$ – монозид
- $n=2$ – диозид
- $n=3$ – триозид
- $n=4$ – тетрозид

n – кількість молекул

сахариста частина

активність

стероїдний спирт
(похідне циклопентанопергідрофенантрону)



фармакокінетичні властивості і біологічна активність в цілому

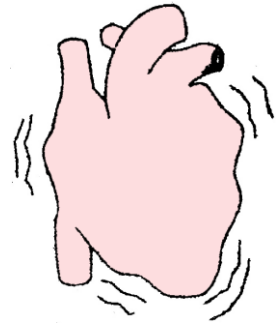
кардіотонічні властивості

ФАРМАКОДИНАМІКА СГ

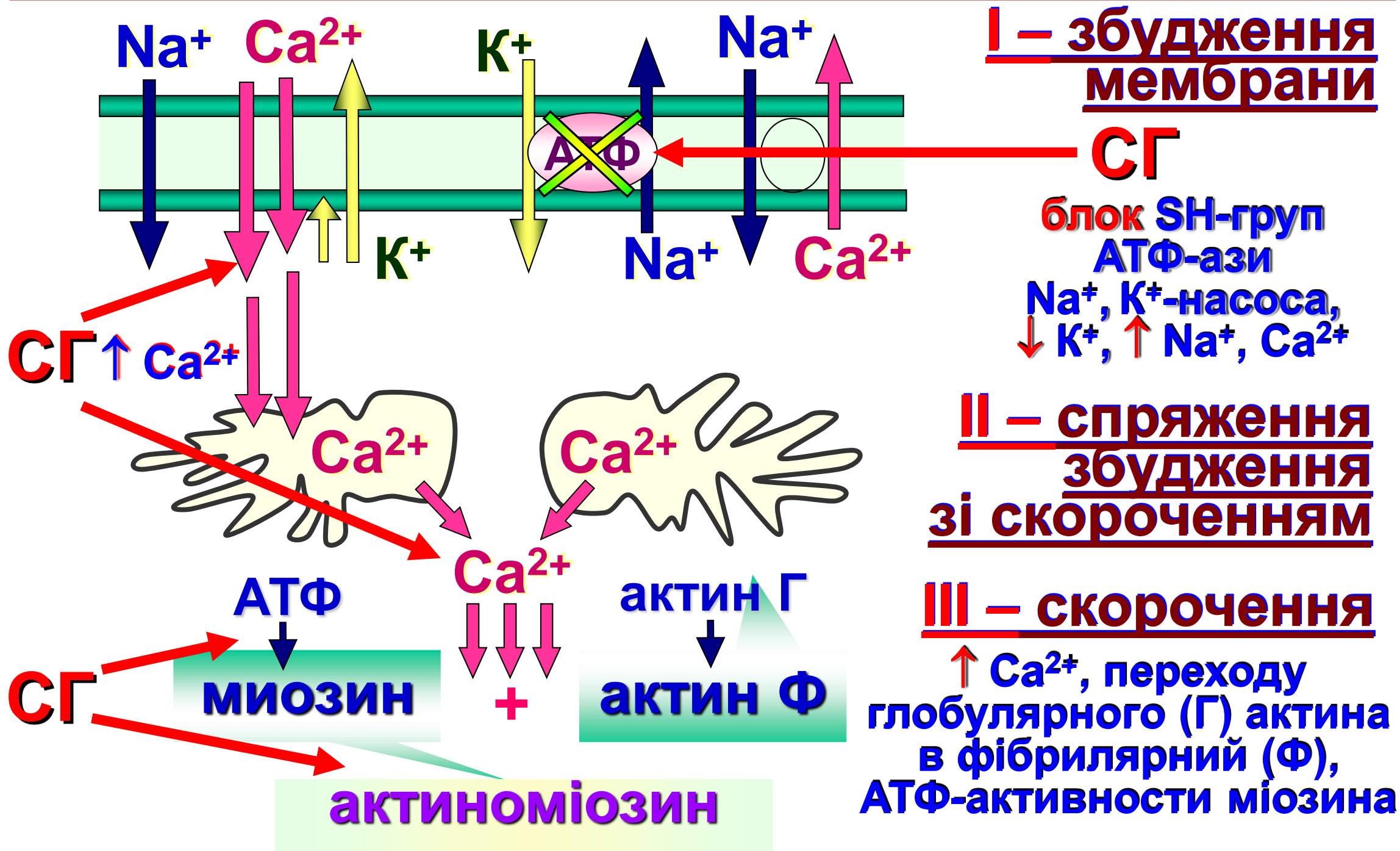


кардіальні ефекти:

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



МЕХАНІЗМ КАРДІОТОНІЧНОЇ ДІЇ СЕРЦЕВИХ ГЛІКОЗИДІВ



ФАРМАКОДИНАМІКА СГ

з «+» інотропного ефекту:

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

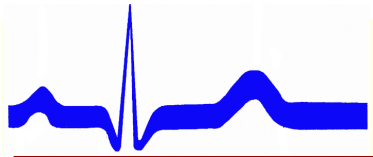
● **«+» тонотропне:** ↓ розмірів дилатированого серця

● **«-» 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 O_2 , стабілізація лізосом,
↓ тканинної гіпоксії



ЗМІНИ ЕКГ



вроджена вада серця



після глікозиду

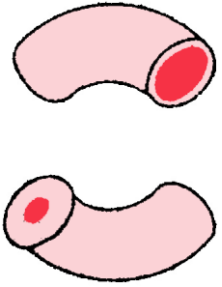


У терапевтичних дозах:

- ↓ 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, Na^+ і Cl^- :
 - ✓ ↓ активність Na^+ , K^+ -АТФ-ази епітелію каналців та блокаду SH-груп інших ферментів енергозабезпечення процесів реабсорбції Na^+ та Cl^-
 - ✓ ↓ синтезу і активності альдостерону і антидіуретичного гормону
- ➡ **згортання крові: ↓ згортання крові (корглікон), ↑ згортання крові (наперстянка, строфантин)**
- ➡ **ЦНС: седація (препарати конвалії, горицвіту)**

ФАРМАКОКІНЕТИКА СГ

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

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

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⁺ в клітині;
- вхід Na⁺ 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

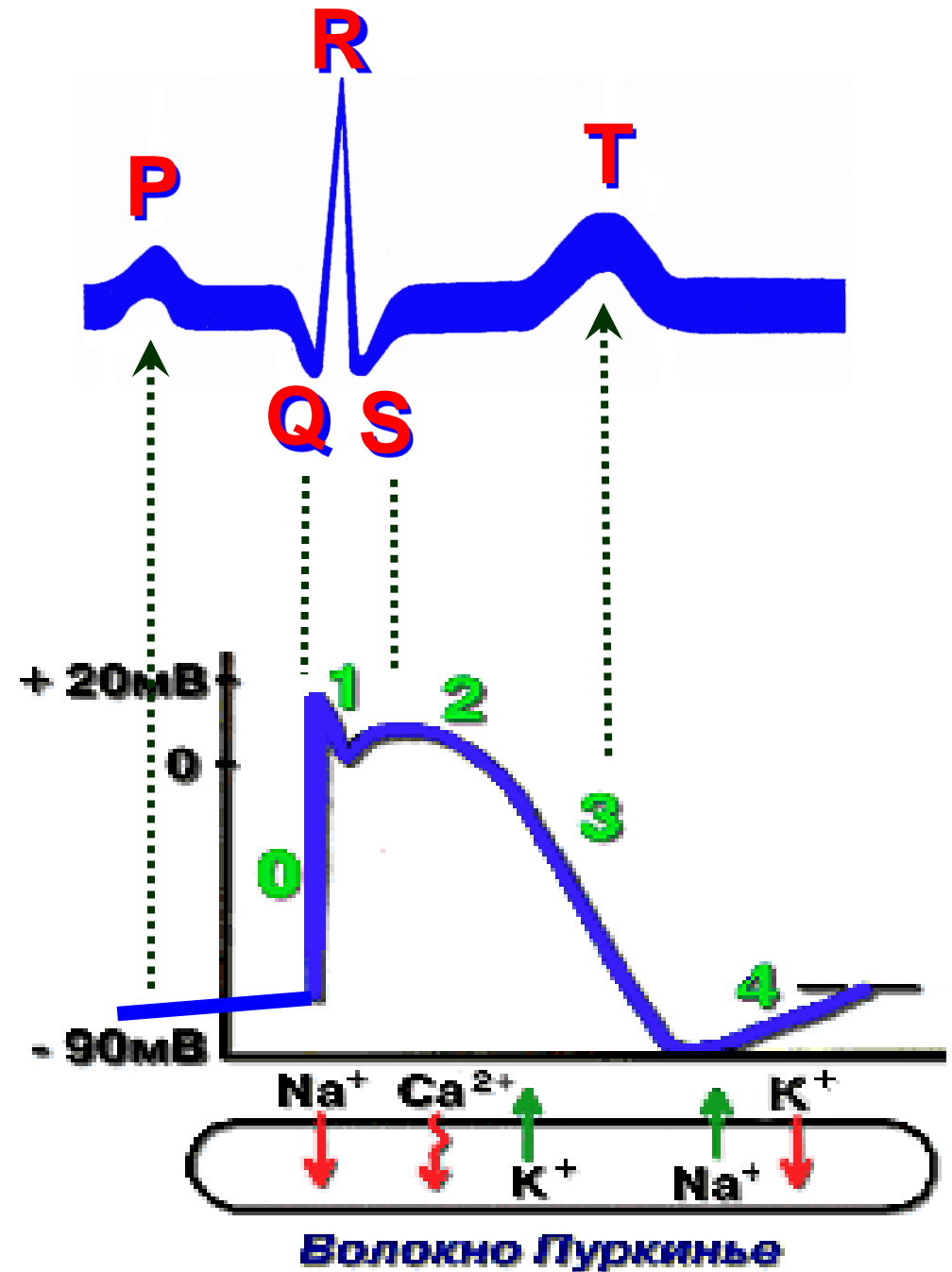
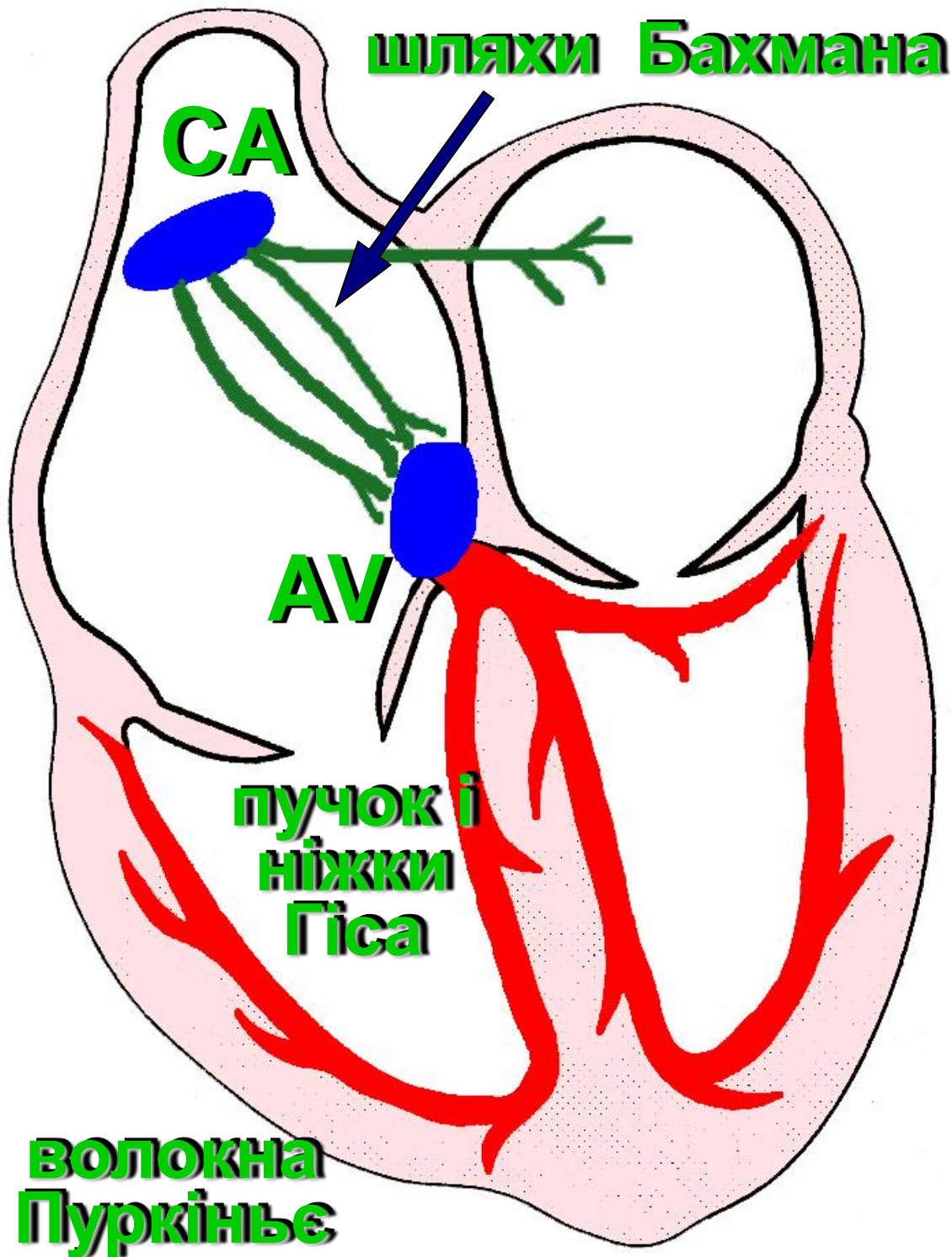
- ✚ симпатоміметичні засоби* – дофамін, добутамін та ін
- ✚ інгібітори фосфодіестерази* – амринон, мілринон, сільмазол
- ✚ кальцієві сенсітизатори* – левосимендан
- ✚ метаболічні препарати – глюкагон, рибоксин, неотон, кислота глутамінова і ін.

*показання до застосування

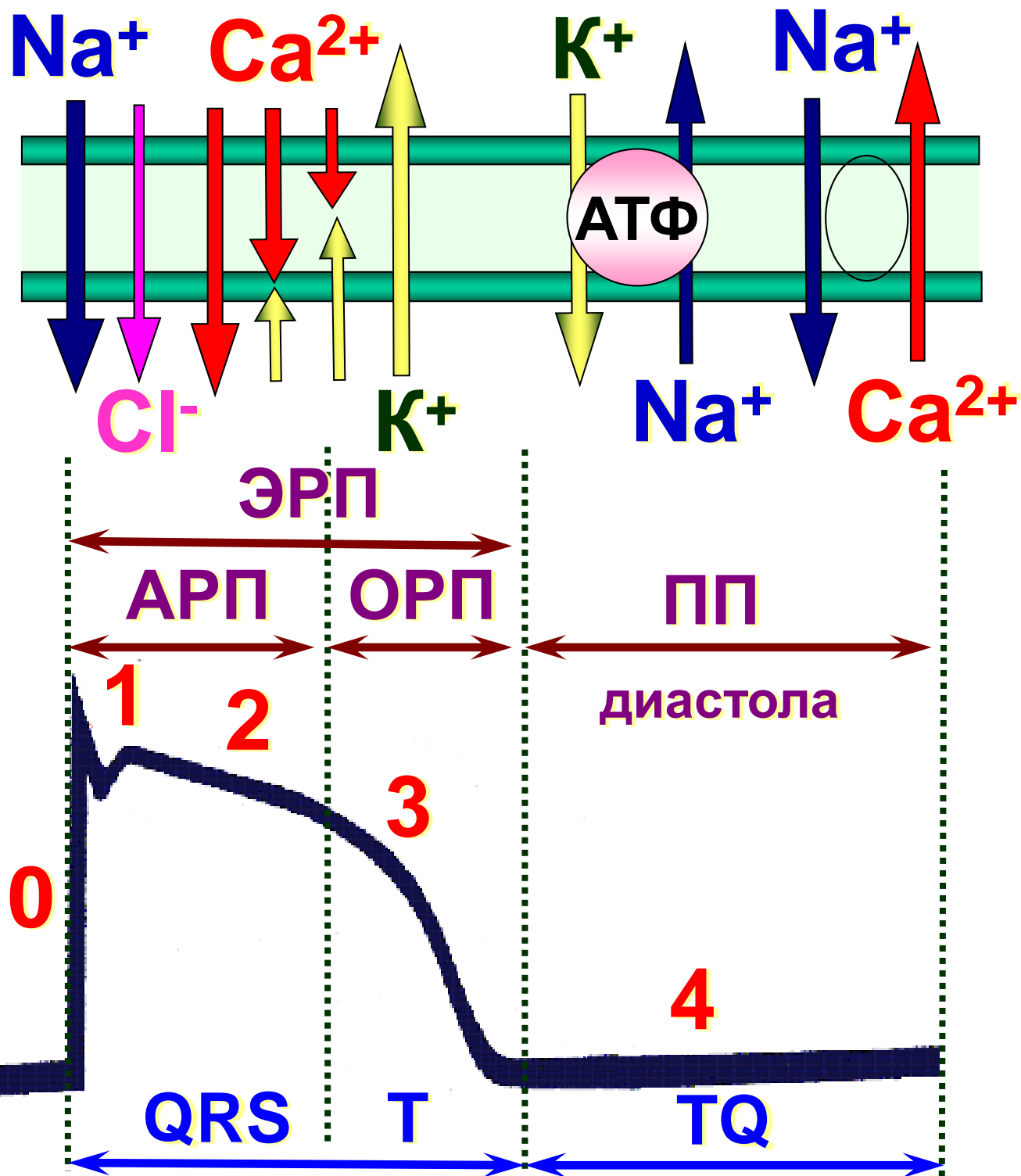
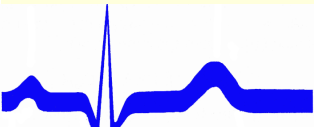
- ➡ кардіогенний шок (дофамін, добутамін)
- ➡ важка хронічна СН III-IV класів, що не піддається глікозидної терапії (добутамін, мілринон та ін.)

ПРОТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ

ПРОВІДНА СИСТЕМА СЕРЦЯ

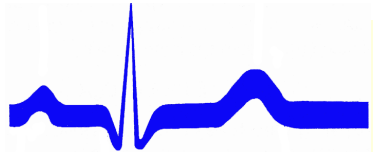


ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЯ СЕРЦЯ



Фази потенціалу дії (ПД):

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



АРИТМІЇ –

процеси деполяризації міокарда, аномальні:

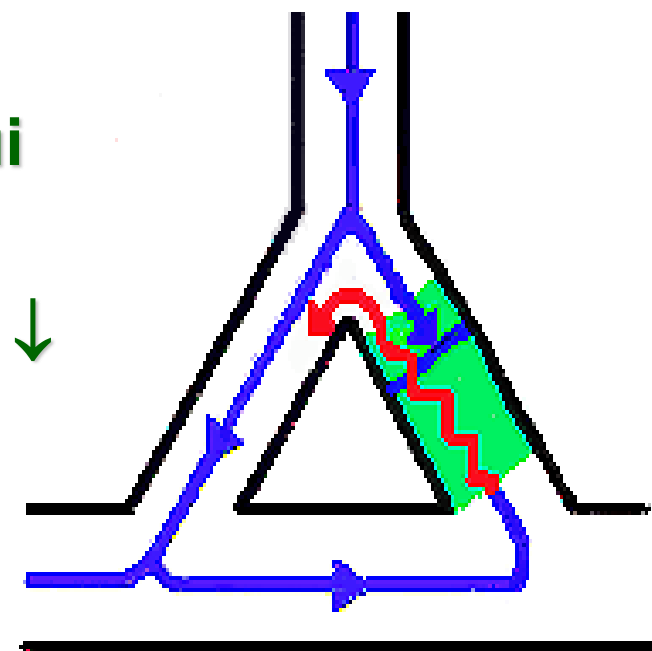
- ✓ за місцем виникнення імпульсів (будь-який несінусовий ритм)
- ✓ їх частоті (< або > 60-90 в хв)
- ✓ регулярності (неправильний)
- ✓ характеру проведення

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.





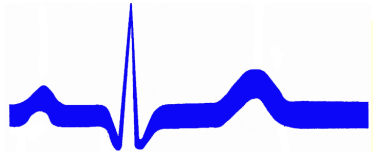
КЛАСИФІКАЦІЯ АРИТМІЙ

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:

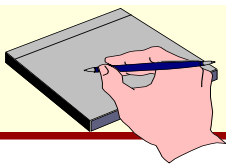
- рефрактерний період (↑ несприйнятливості)
- автоматизм (↓ діастолі, деполяризації, ↑ порога збудження)
- провідність (↑ P-R, ↑ R-R)
- збудливість (↓)
- скоротливість (↓)

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** – β -адреноблокатори: пропранолол, атенолол, метопролол та ін.
- ⇒ **III клас** – блокатори калієвих каналів: аміодарон, соталол, бретилій, ібутилід, дофетилід, дронадерон і ін.
- ⇒ **IV клас** – блокатори кальцієвих каналів: верапаміл, галлопаміл, дилтіазем
- ⇒ **V клас** – нормалізують обмін електролітів: панангін, калію хлорид і ін.

БЛОКАТОРИ НАТРІЄВИХ КАНАЛІВ

(мембраностабілізуючи)

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

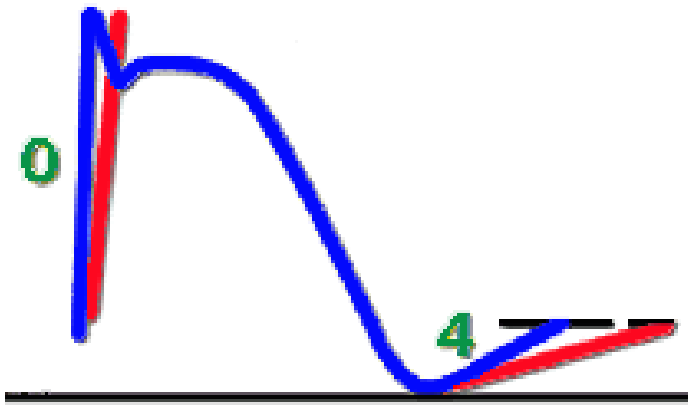
I B – лідокаїн, мексилетин, дифенін та ін.

I C – пропафенон, етацизин і ін.

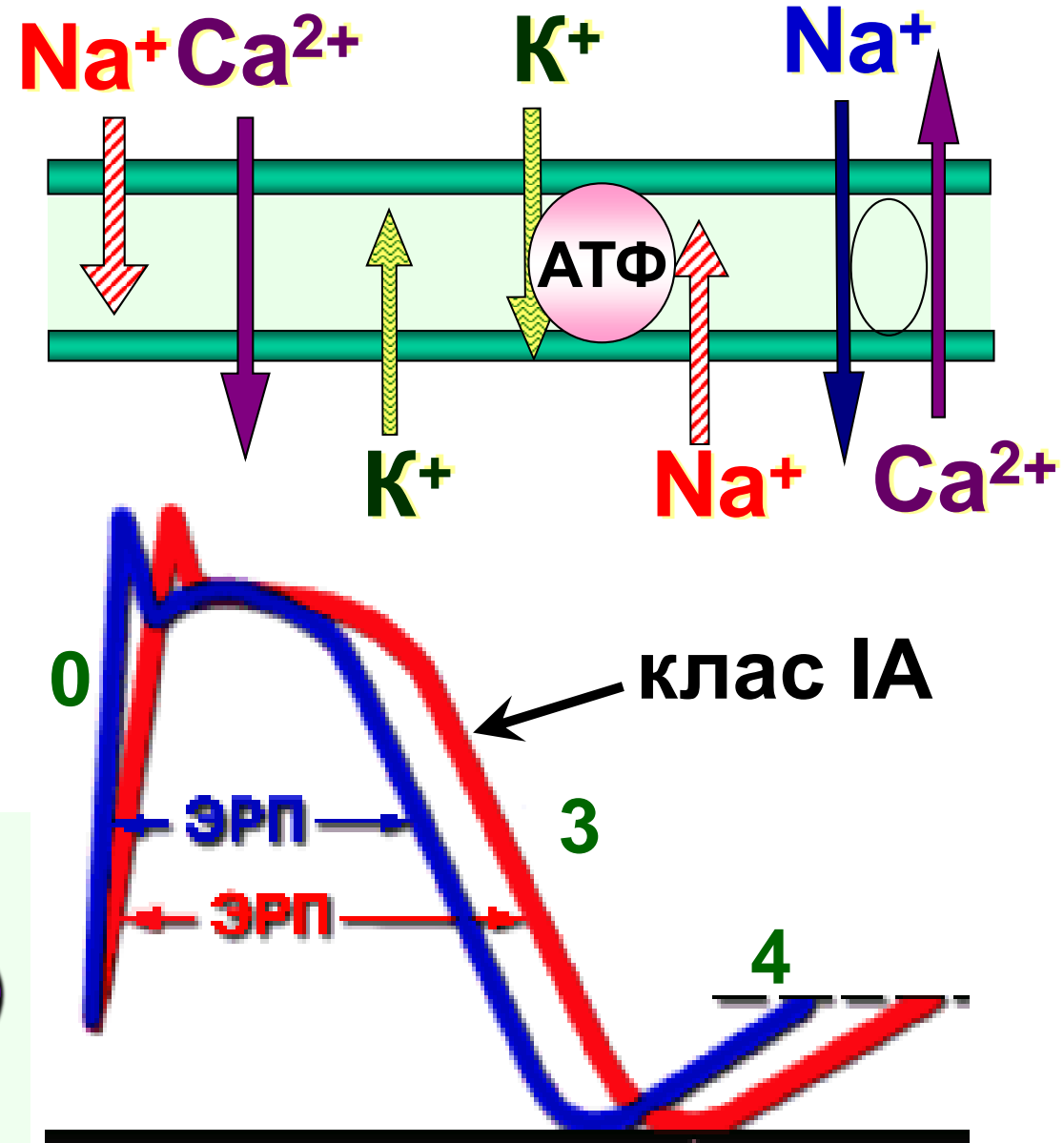
<i>Підгрупи</i>	↓ швидкості швидкої деполяризації	тривалість потенціалу дії
I A	++	↑
I B	+	↓
I C	+++	-

ПІДГРУПА ІА (хінідиноподібні)

- ✓ блокують Na^+ -канали і уповільнюють деполяризацію (фаза 0 – збудливість і 4 - автоматизм)



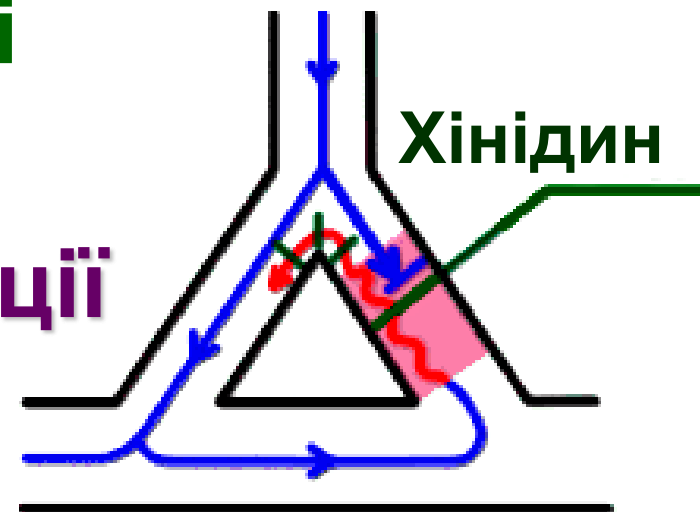
- ✓ блокують K^+ -канали і уповільнюють реполяризацію (фаза 3)
- ✓ \Rightarrow \uparrow ПД и \uparrow ЭРП



- \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 Пуркіньє:**
 - ↓ 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:

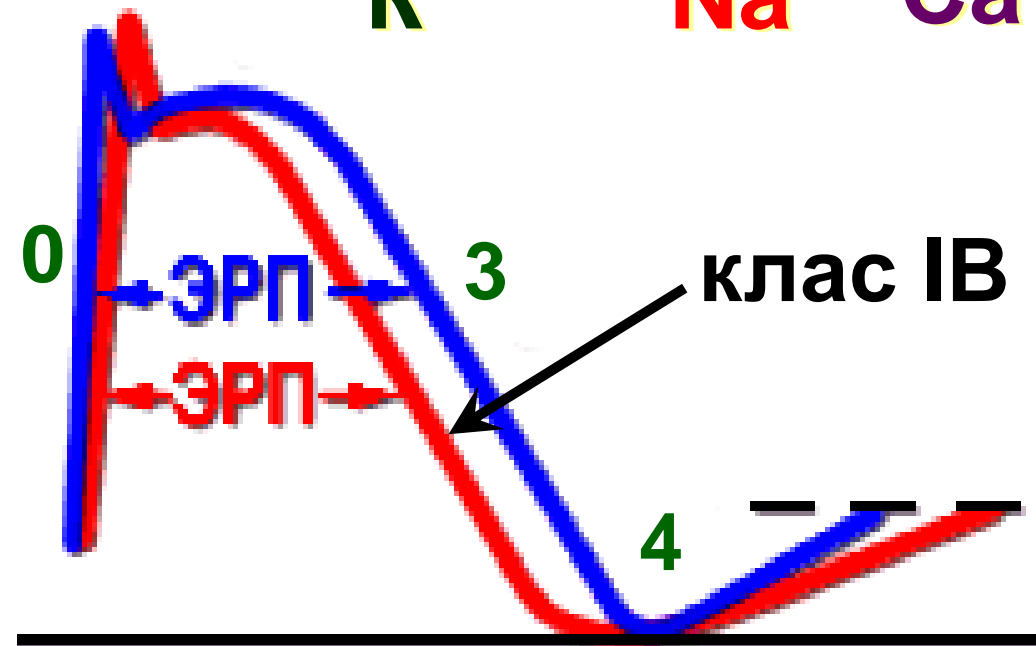
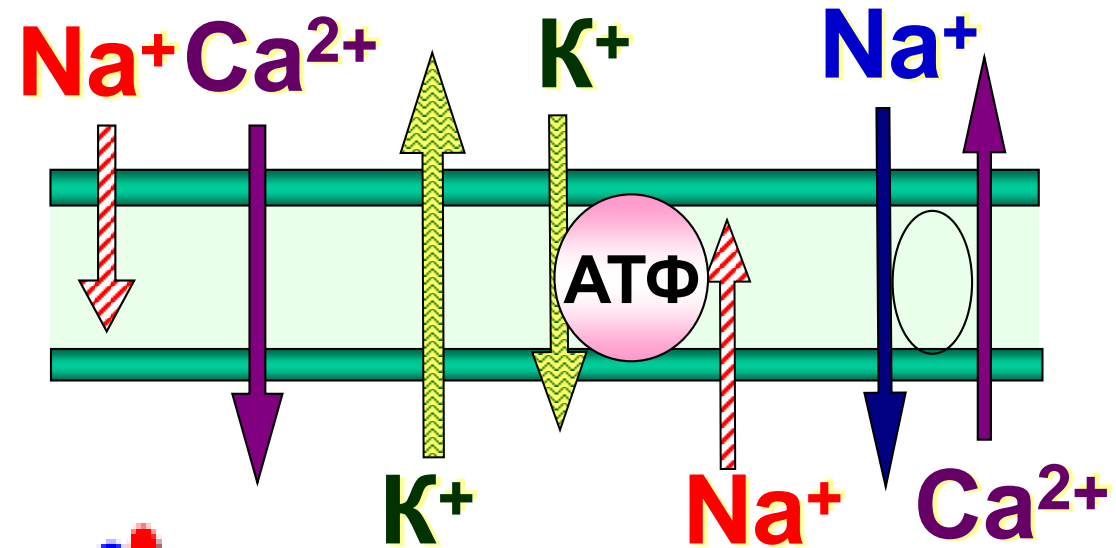
- ↓ сили скорочень, ↓ АКТ, аритмогенна дія (порушення AV-провідності)
- порушення слуху, зору, диспепсії, алергічні реакції та ін.

ПІДГРУПА ІВ (лідокаїн)

✓ блокують Na^+ -канали і уповільнюють деполяризацію (фаза 0 – збудливість і 4 – автоматизм)

✓ ↑ проникність для 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)

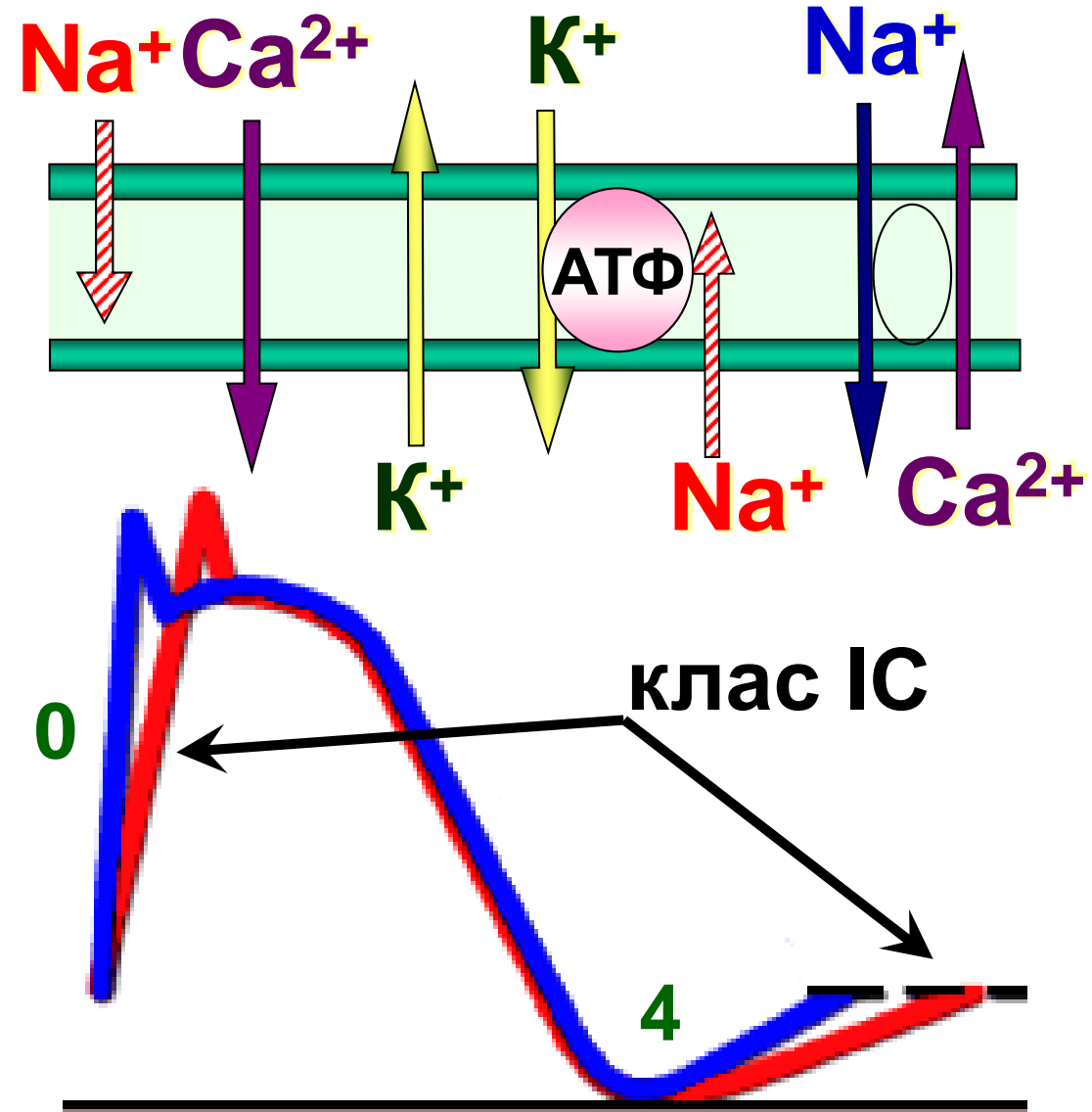
небажані ефекти:

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

ПІДГРУПА ІС (пропафенон)

✓ блокують 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 (β_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

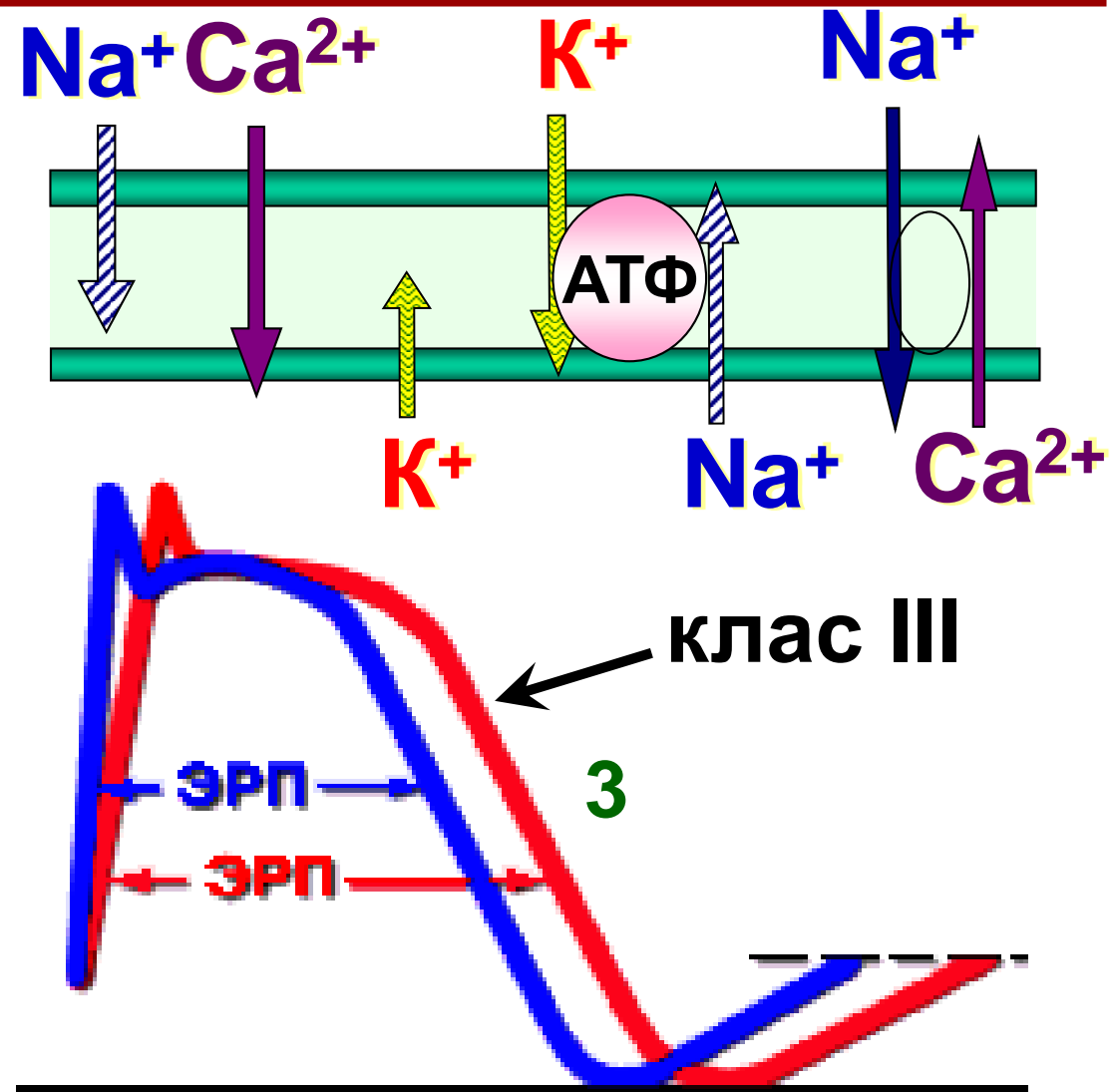
III клас – БЛОКАТОРИ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ (аміодарон)

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

- ✓ блокують Na^+ - і Ca^{2+} -канали
- ✓ β -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
- ▶ ІХС: стенокардія

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 – дилтиазем, 2 покоління – клентіазем

МЕХАНІЗМ ДІЇ БКК

↓ надходження 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 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**

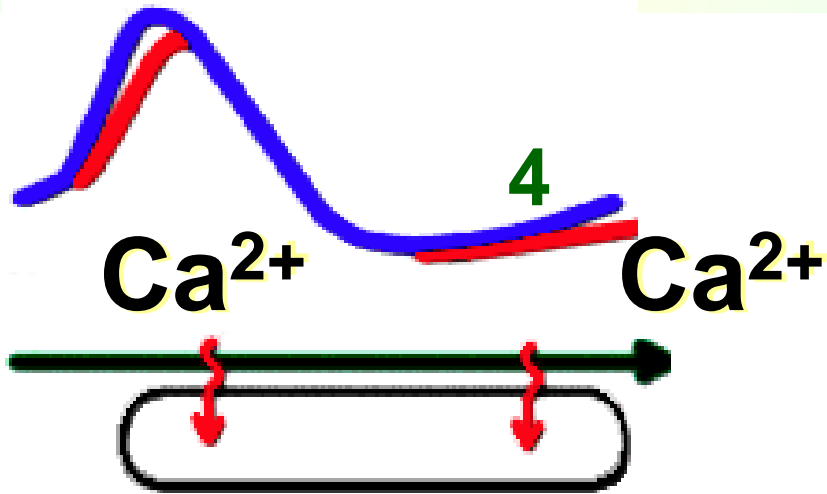
ФАРМАКОДИНАМІКА БКК

- **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 AV-вузлі ⇒ «-» батмо- і дромотропні ефекти ⇒ **антиаритмічна дія**
 - кардіопротекторна дія ⇒ регрес гпертрофії лівого шлуночка

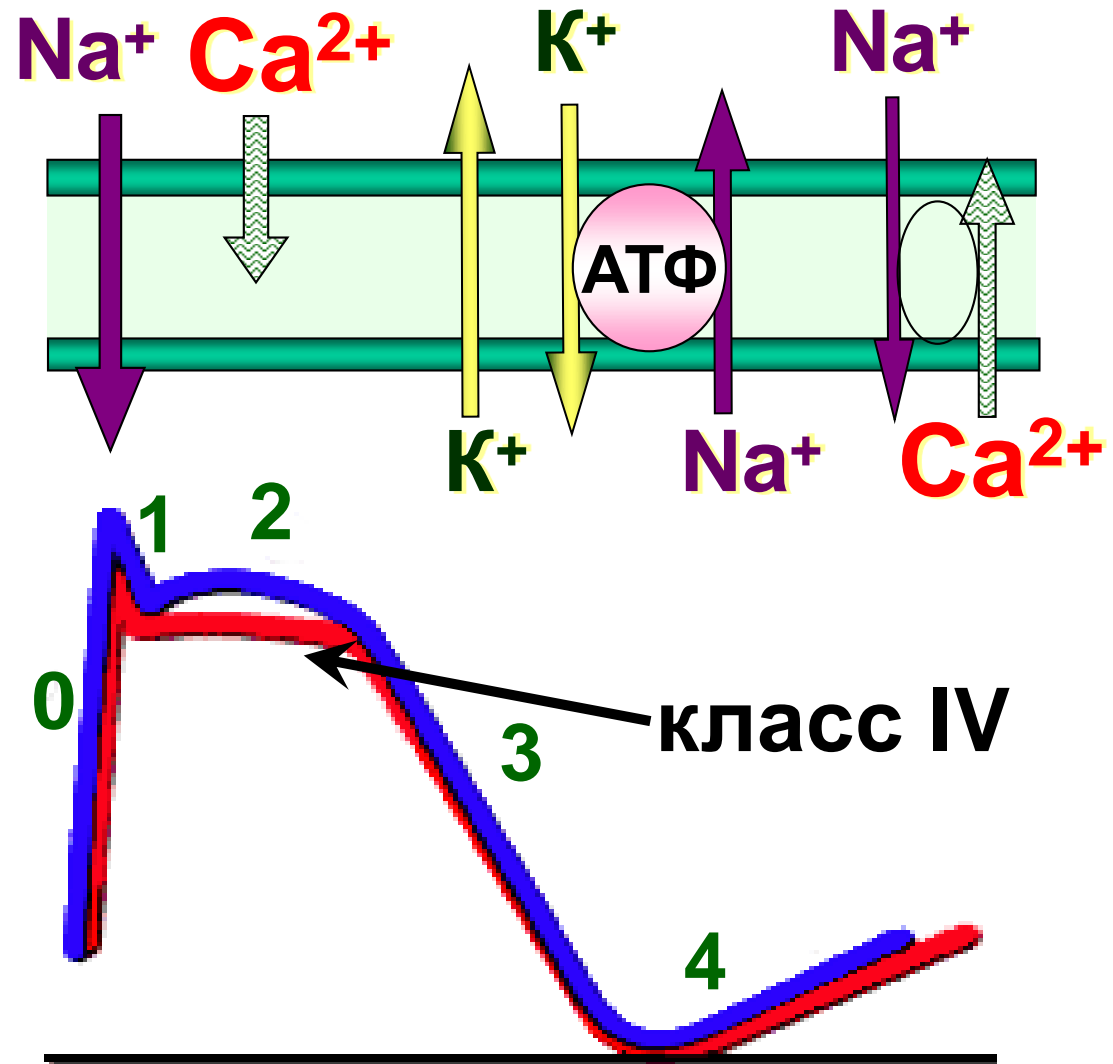
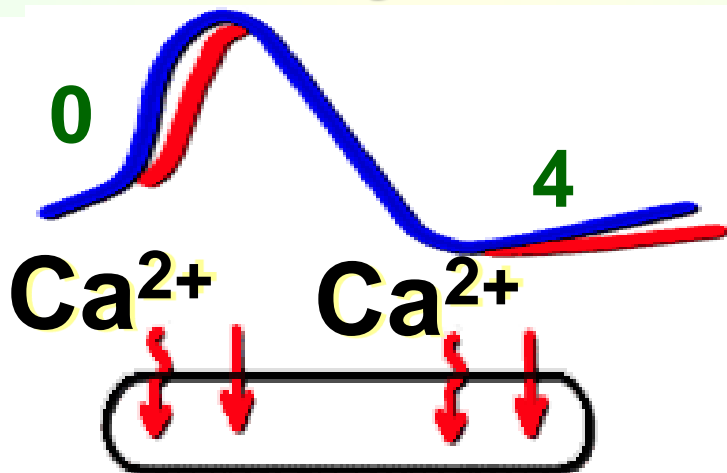


IV клас – БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ (верапаміл, дилтіазем)

↓ автоматизм СА-вузла (фаза 4)



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



блокуючи Са²⁺-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

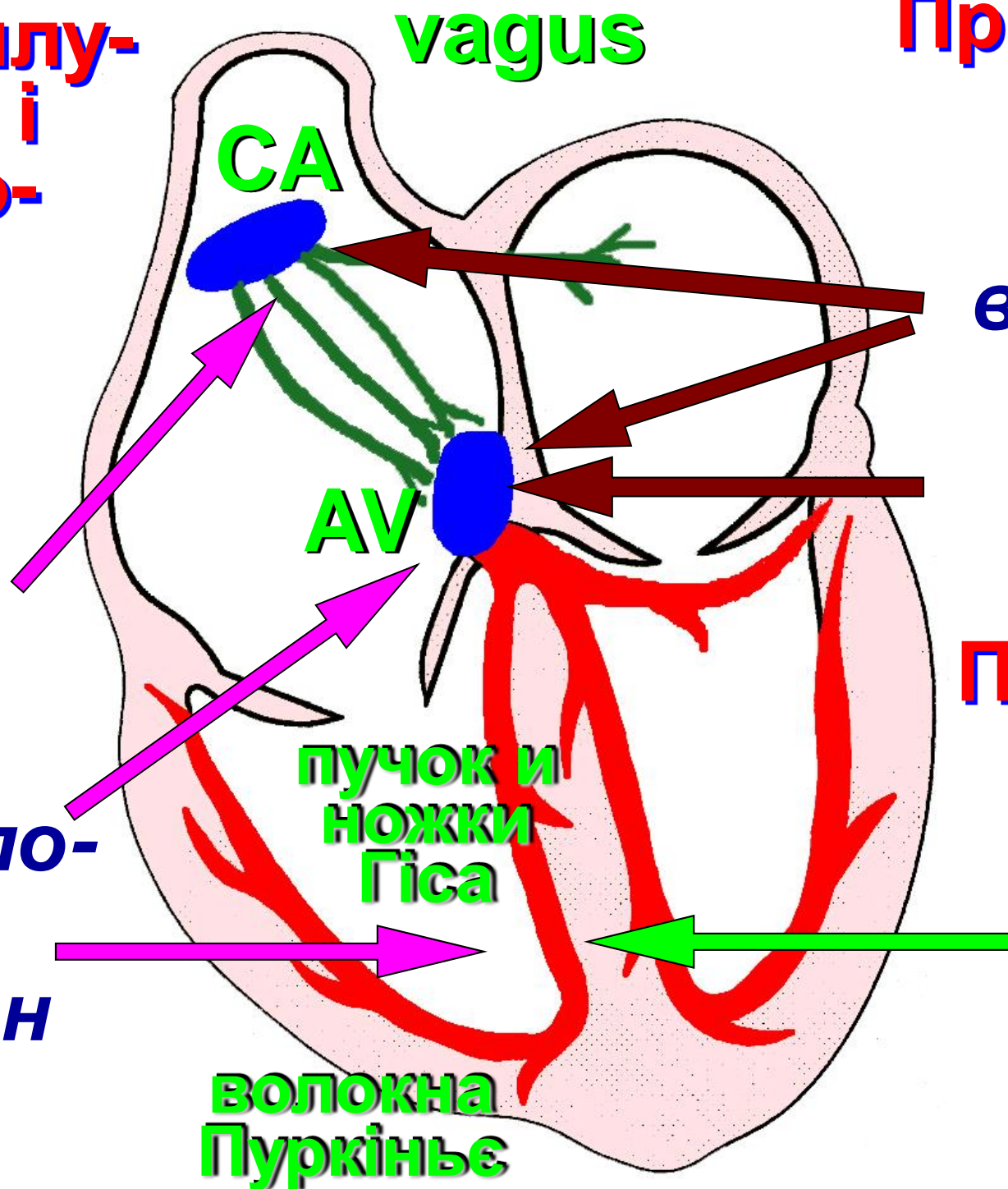
ПОКАЗАННЯ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ ББК

- 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:

лідоканін
дифенін