



ΙΝΟΤΡΟΠΑ

ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΑ

ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΑ

ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ

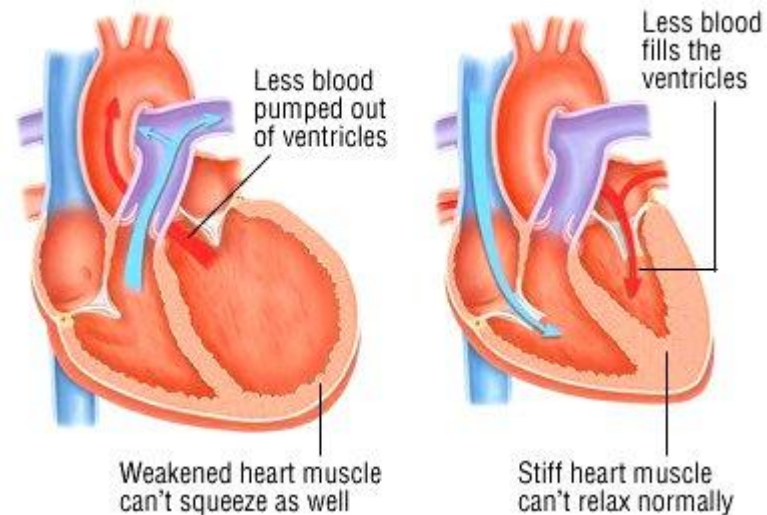
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ: σύνδρομο στο οποίο ο καρδιακός μυς παρά την ικανοποιητική επιστροφή αίματος στην καρδιά, **αδυνατεί στην εξώθηση προς τους ιστούς ποσότητας αίματος επαρκούς** για τις μεταβολικές τους ανάγκες, ή επιτυγχάνει οριακά το έργο του αυξάνοντας όμως τις πιέσεις πλήρωσης της μίας ή και των δύο κοιλιών.

Υποκείμενες αιτίες

- στεφανιαία νόσος
- υπέρταση
- βαλβιδοπάθειες
- διατακτική μυοκαρδιοπάθεια
- συγγενείς καρδιοπάθειες

Επιβαρυντικοί παράγοντες

- Ηλικία
- Νεφρική ανεπάρκεια





Η ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας είναι μακροχρόνια διαδικασία, που **αρχίζει σε μικρή ηλικία**, όπως απέδειξε η μελέτη υγιών στρατιωτών που σκοτώθηκαν στην Κορέα.

Η νεκροψία 300 Αμερικανών στρατιωτών, με μέση ηλικία τα 22 έτη, απέδειξε ότι στο 77.3% των καρδιών εντοπίσθηκαν ευρήματα αθηροσκλήρυνσης.

Αντιμετώπιση (βελτίωση συμπτωμάτων/καθυστέρηση εξέλιξης)

- Χαμηλή διατροφική πρόσληψη νατρίου
- Ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση
- Διατήρηση φυσικής δραστηριότητας
- Μείωση σωματικού βάρους



Άλλα φάρμακα που χορηγούνται στην καρδιακή ανεπάρκεια

- **Διουρητικά (θεραπεία 1ης γραμμής)**
- **Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης(θεραπεία 1ης γραμμής)***
- **Αναστολείς υποδοχέων αγγειοτασίνης**

- **β-αποκλειστές: carvedilol**
- **B1 αδρενεργικοί αγωνιστές***
- **Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης**
- **Νιτρώδη αγγειοδιασταλτικά**

- **Νεώτερα φάρμακα**



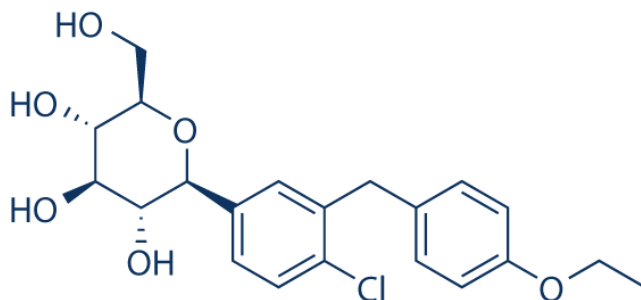
**Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία συνιστά τη χορήγηση ενός αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου ή ενός αναστολέα υποδοχέων αγγειοτασίνης II, σε όλους τους ασθενείς σε κίνδυνο ή ήδη εμφανισθείσα καρδιακή ανεπάρκεια.*

**** Δεν είναι αποτελεσματικοί για χρόνια χορήγηση (μη χορηγούμενοι από το στόμα, ανοχή, αρρυθμίες)**

Αναστολείς του συµµεταφορέα 2 γλυκόζης - νατρίου (SGLT2).

Οι αναστολείς του συµµεταφορέα 2 γλυκόζης - νατρίου (SGLT2) **Dapagliflozin** και **Empagliflozin** εφαρµόζονται στη θεραπεία ασθενών µε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Πρόσφατες µελέτες έδειξαν ότι αυτά τα φάρµακα παρατείνουν τη ζωή και µειώνουν τις νοσηλείες σε ασθενείς µε καρδιακή ανεπάρκεια, µε ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, ενώ προστατεύουν και τη νεφρική λειτουργία. Κατόπιν τούτου **χορηγούνται στη καρδιακή ανεπάρκεια ακόµη και σε ασθενείς που δεν είναι διαβητικοί.**

Η αναστολή της επαναπορρόφησης της γλυκόζης από τους νεφρούς, επιτρέπει στο φάρµακο να λειτουργήσει ως ήπιο διουρητικό, να συµβάλλει στη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας, του καρδιακού και µυϊκού µεταβολισµού. Θετικά συνεισφέρουν η µείωση των επιπέδων νατρίου (µείωση υπέρτασης) και η απώλεια του σωματικού βάρους.



ΓΛΥΚΟΖΙΤΙΚΟΙ ΙΝΟΤΡΟΠΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ



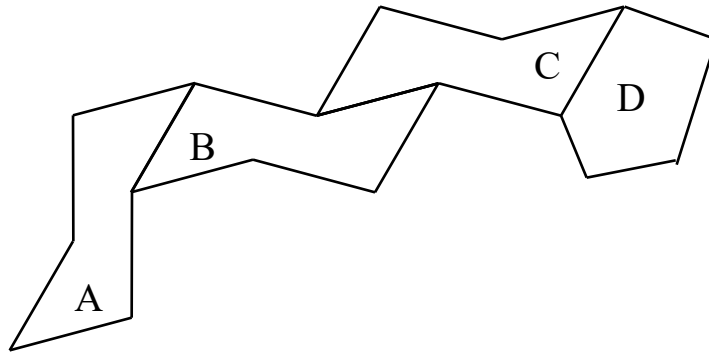
Digitalis Purpurea
foxglove



Strophanthus gratus

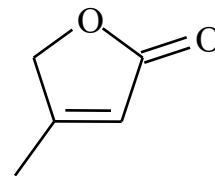
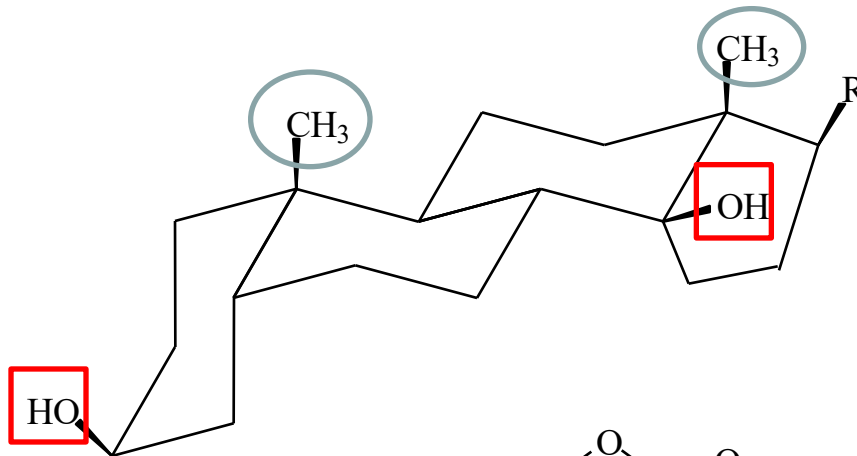
Επί καρδιακής ανεπάρκειας: αύξηση της δύναμης συστολής του μυοκαρδίου

μικρό θεραπευτικό εύρος

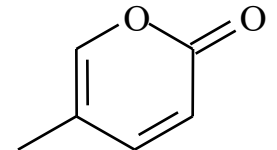


10-CH₃ 13-CH₃

3-OH, 14-OH

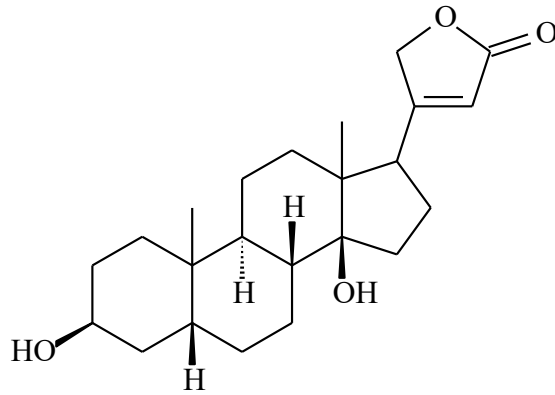


cardenolide

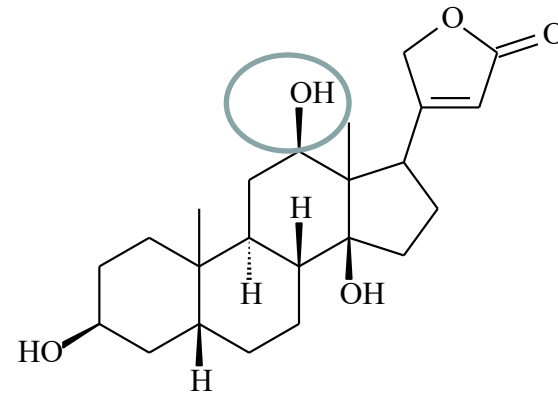


bufadienolide

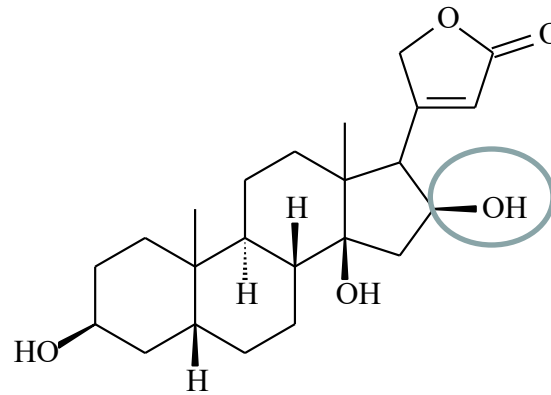
R: 17β-ακόρεστη
λακτόνη ↔ α,β-
ακόρεστο νιτρίλιο



digitoxigenine

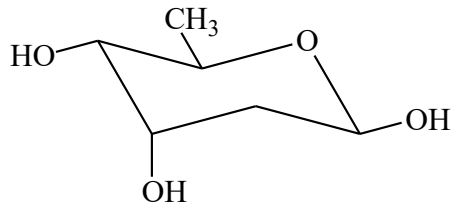


digoxigenine

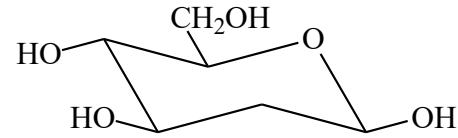


gitoxigenine

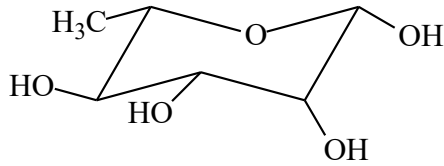
Οι σημαντικότερες γενίνες. Τα επιπλέον OH (σε C-12, C-16) ρυθμίζουν την φ/κ συμπεριφορά (πχ η digoxin απορροφάται γρηγορότερα από την digitoxin).



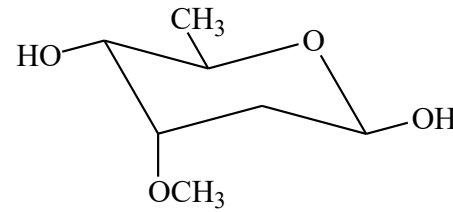
β-D-digitoxose



β-D-glucose

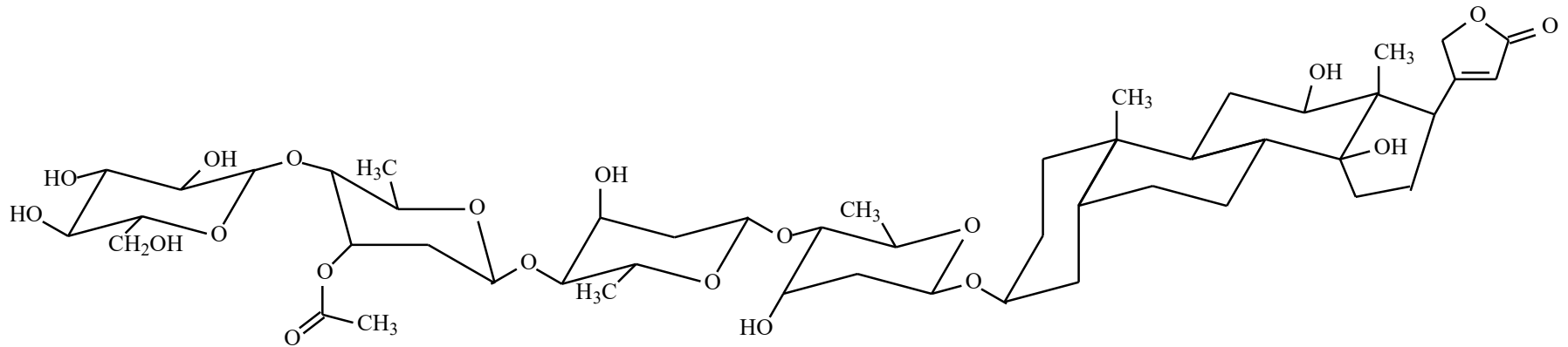


β-D-rhamnose



β-D-cymarose

Το σακχαρικό τμήμα (μερικώς μεθυλιωμένο) – επηρεάζει την φ/κ συμπεριφορά (έναρξη / διάρκεια δράσης)



lanatoside C

Η παρουσία του σακχάρου είναι σημαντική: η απουσία του επιτρέπει την επιμερίωση του 3β-OH => μείωση δραστηριότητας + αύξηση της τοξικότητας

Σάκχαρα: β-διαμόρφωση, 1,4- γλυκοζιτικοί δεσμοί

Μηχανισμός δράσης: αλλοστερικοί αναστολείς της αντλίας

Na^+/K^+ ΑΤΡασης του καρδιακού μυός.

↑ δυναμικού μεμβράνης =>
↑ $[\text{Ca}^{++}]$ ενδοκυττάριας =>
διάνοιξη διαύλων ασβεστίου

Έμμεση ρύθμιση της κυτταροπλασματικής $[\text{Ca}^{2+}]$: η αναστολή της Na^+/K^+ ΑΤΡασης αυξάνει την ενδοκυττάρια $[\text{Na}^+]$ και ακολούθως την ενδοκυττάρια $[\text{Ca}^{2+}]$ λόγω μείωσης της εξαγωγής του ενδοκυτταρικού Ca^{2+} από τον ανταλλάκτη $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Η έστω και οριακή, αύξηση της ενδοκυτταρικής $[\text{Ca}^{2+}]$ προκαλεί **διάνοιξη διαύλων Ca^{2+}** και μεγαλύτερη αύξηση της $[\text{Ca}^{2+}]$. Κατά την εκπόλωση αυξάνεται η απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο.

- ⇒ **Αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου**, με τη καρδιακή παροχή (όγκος παλμού) να πλησιάζει αυτή της φυσιολογικής καρδιάς.
- ⇒ **Μείωση του καρδιακού ρυθμού (βραδυκαρδία)** (διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου)

Θετική ινότροπος δράση

Τα ιόντα Ca^{2+} συνδέονται στην troponin C και ενεργοποιούν τη μυοσίνη, εκθέτοντας τις θέσεις σύνδεσης της ακτίνης, με αποτέλεσμα την **αύξηση της συσταλτικότητας του καρδιακού μυός**.

Δόση εφόδου – δόση συντήρησης

Ταχεία έναρξη δράσης διγοξίνης → κατάλληλη και για επείγοντα περιστατικά

Μικρός $t_{1/2}$ διγοξίνης → καλύτερος έλεγχος

Μεγαλύτερος $t_{1/2}$ διγλιτοξίνης → κατάλληλη για συντήρηση λόγω μεγαλύτερης διάρκειας δράσης

Απορρόφηση: με παθητική διάχυση μέσω μεμβρανών γαστρεντερικού σωλήνα. Αλληλεπιδράσεις με χολεστυραμίνη, αντιόξινα.

Πρωτεϊνική σύνδεση: εκτοπίζονται από τις ορμόνες του θυρεοειδούς

Αποβολή: από τους νεφρούς αναγνωριζόμενα από την Pgp.

Αλληλεπιδράσεις με:

- Κινιδίνη, αντιαρρυθμικά
- Αναστολείς διαύλων ασβεστίου
- Συμπαθομιμητικά
- β-αναστολείς

Τοξικότητα (δχ2, δχ3)



- Από το καρδιαγγειακό σύστημα: αρρυθμίες.
- Διαταραχή ηλεκτρολυτών, κυρίως K^+ : υπερκαλιαιμία (οξεία τοξικότητα) / υποκαλιαιμία (χρόνια τοξικότητα) → επιτείνεται από νεφρική ανεπάρκεια, από συγχορήγηση διουρητικών θειαζιδίων ή γλυκοκορτικοειδών.
- Ανορεξία, κόπωση, ναυτία, έμετος, διαταραχές όρασης, διάρροια.

Συνηθίζεται ημερήσια διακοπή του φαρμάκου για την αποφυγή δακτυλιδισμού

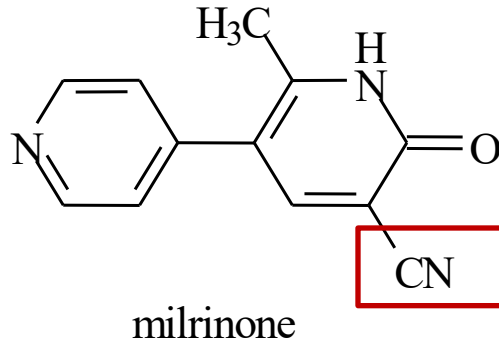
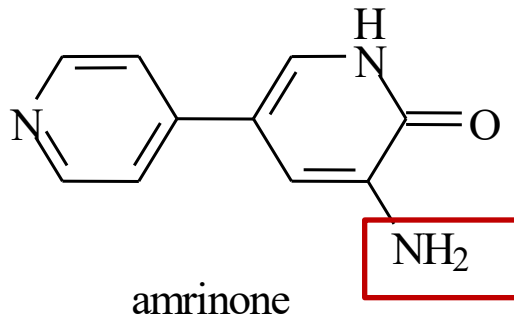
Αντιμετώπιση:

- Διακοπή του φαρμάκου / χορήγηση διουρητικών
- Χορήγηση συμπληρώματος αλάτων K^+/Mg^{2+} → ενεργοποίηση αντλίας
- Λιδοκαΐνη, φαινυτοΐνη, προπρανολόλη, αναστολείς ACE
- Αντισώματα Διγοξίνης- Digibind (πιθανή αλλεργία)



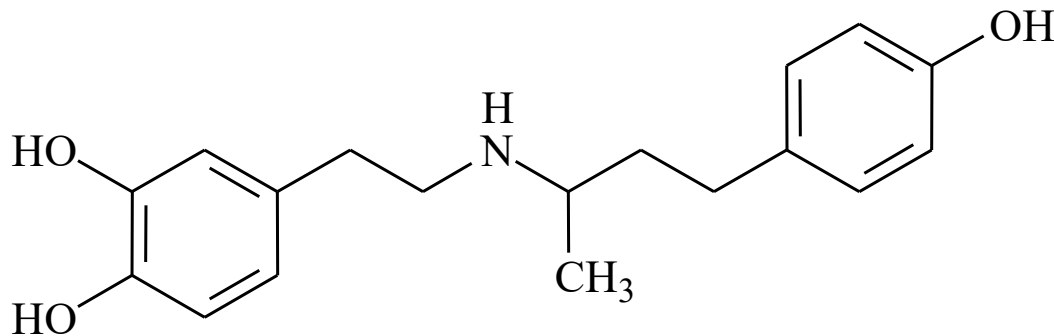
ΜΗ ΓΛΥΚΟΖΙΤΙΚΟΙ ΙΝΟΤΡΟΠΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

«διπυριδίνες» αναστολείς της PDE 3



β₁-αδρενεργικοί αγωνιστές → νοσοκομειακή χρήση

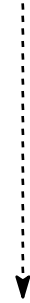
Έχει μικρή επίδραση στους β₂-αδρενεργικούς υποδοχείς (αγγειοδιαστολή) - προκαλεί μικρή πτώση της πίεσης



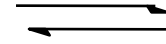
dobutamine

dobutamine

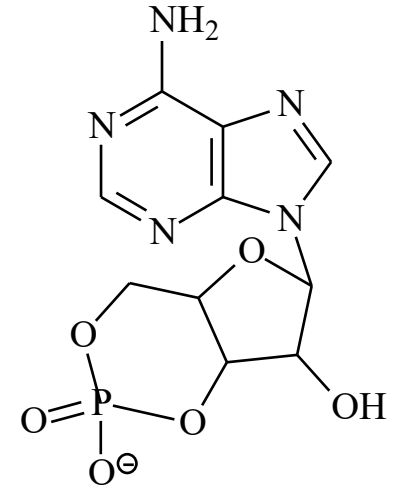
διέγερση



adenylate
cyclase



phosphodiesterase
F-1 1



c-AMP

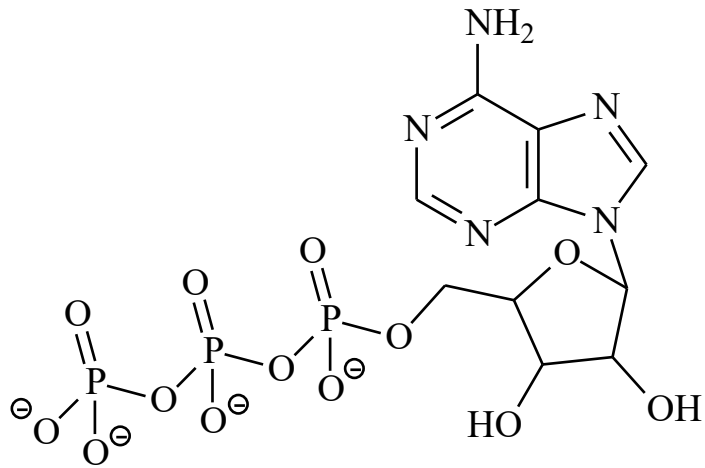
αναστολή



amrinone
milrinone

Λείες μυϊκές ίνες

Μείωση ενδοκυτταρικής
συγκέντρωσης Ca^{2+}
Αγγειοδιαστολή



ATP

Μυοκαρδιακό κύτταρο

Αύξηση ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης Ca^{2+}
Αύξηση συσταλτικότητας

ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

ΝΙΤΡΙΚΟΙ & ΝΙΤΡΩΔΕΙΣ ΕΣΤΕΡΕΣ

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ Ca^{2+}

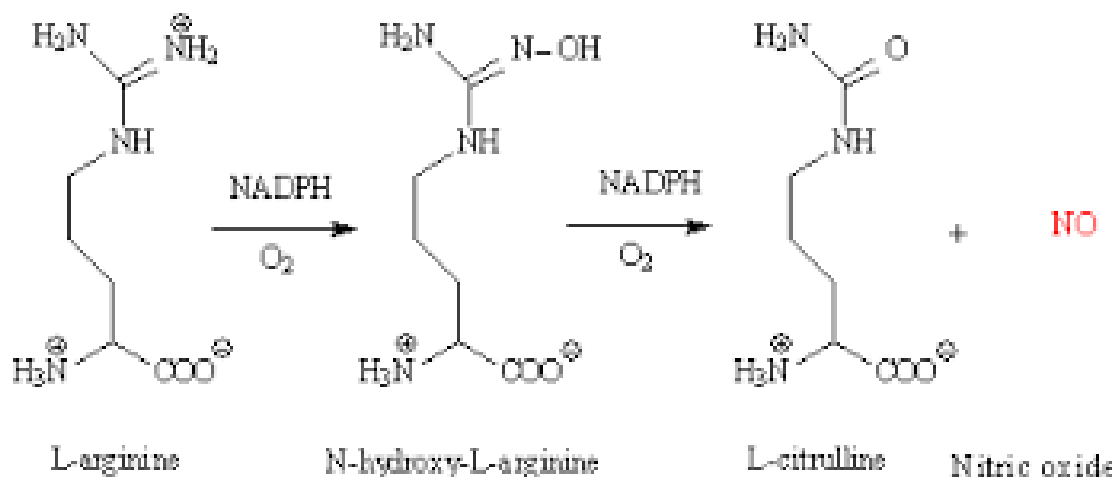
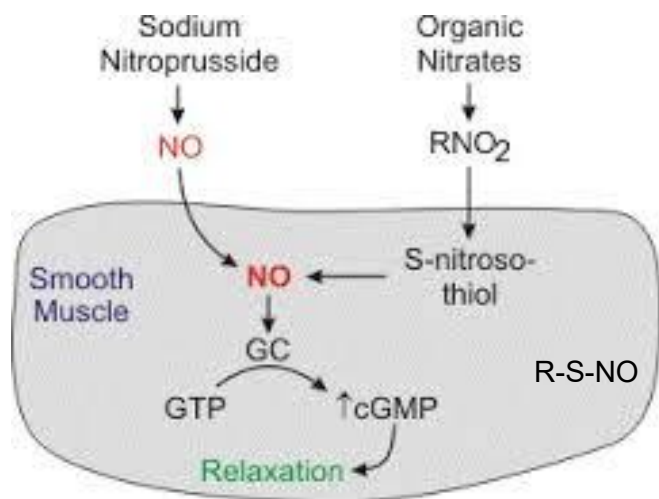
β-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Στηθάγγη → πόνος στο στήθος ή δυσφορία που προκαλείται από μειωμένη παροχή οξυγόνου σε περιοχές του μυοκαρδίου. Είναι σύμπτωμα στεφανιαίας νόσου και **οφείλεται σε συνδυασμό παρουσίας αθηρωσκληρωτικών πλακών, σχηματισμού θρόμβου και αγγειόσπασμο.**

Τα φάρμακα στοχεύουν:

- στη μείωση των αναγκών οξυγόνου
- στην αύξηση της ροής αίματος στα στεφανιαία αγγεία και μεταφοράς οξυγόνου στο μυοκάρδιο

Νιτρώδη: τα συχνότερα συνταγογραφούμενα φάρμακα για την στηθάγχη → αγγειοδιαστολή στεφανιαίων αγγείων. Υπογλώσσια δισκία, ψεκασμοί, αυτοκόλλητα.



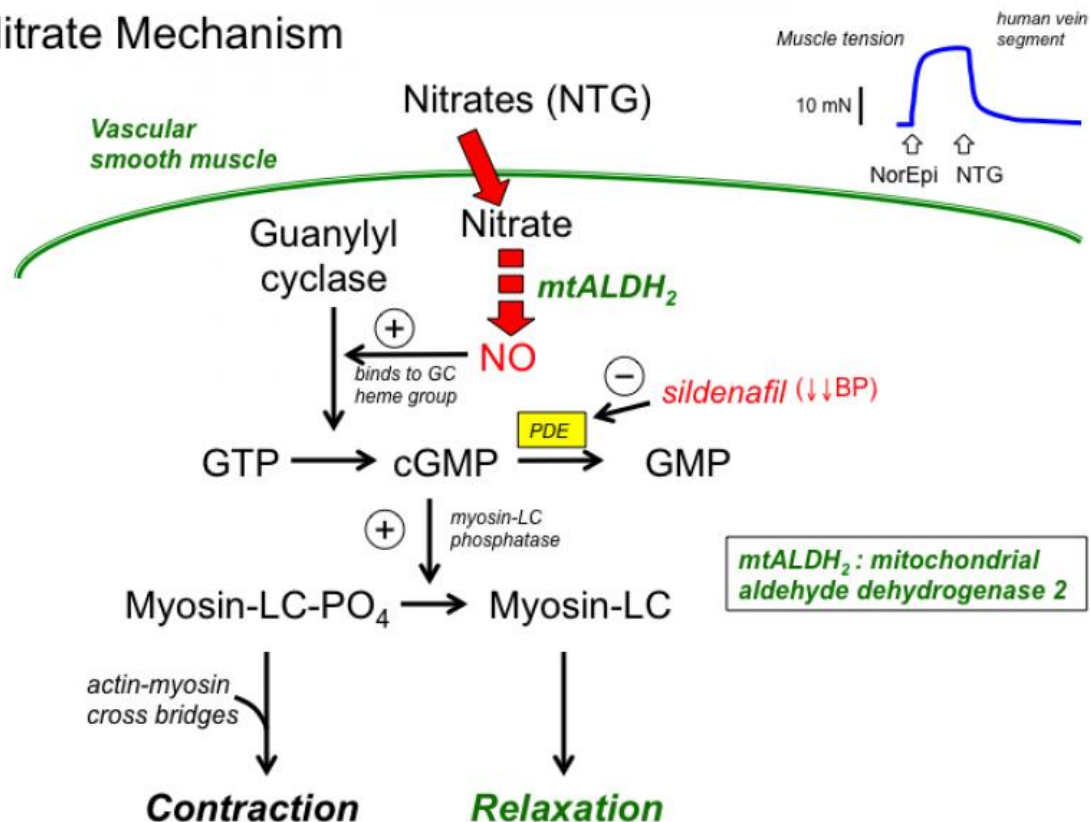
nNOS

eNOS

iNOS-επαγόμενη ανεξάρτητα από [Ca²⁺]

Σημαντική μείωση παραγωγής NO στο αθηρωματικό αγγείο

Nitrate Mechanism

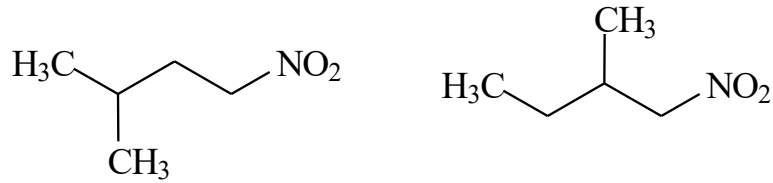


Η νιτρομάδα των φαρμάκων ανάγεται (από τη μιτοχονδριακή αλδεϋδική δεϋδρογενάση **mt ALDH₂**) και τα οργανικά νιτρώδη παράγωγα **διασπώνται προς NO που ενεργοποιεί τη γουανυλική κυκλάση**. Το **παραγόμενο cGMP** ενεργοποιεί τη φωσφατάση ελαφρών αλυσίδων της μυοσίνης. Με την υδρόλυση των φωσφορικών ομάδων ελαττώνονται οι αλληλεπιδράσεις ακτίνης/μυοσίνης και **μειώνεται ο τόνος των λείων μυικών ινών**.

Η ταυτόχρονη λήψη νιτρωδών και αναστολέα φωσφοδιεστεράσης μπορεί να ενισχύσει επικίνδυνα την αγγειοδιαστολή που προκαλούν τα νιτρώδη.

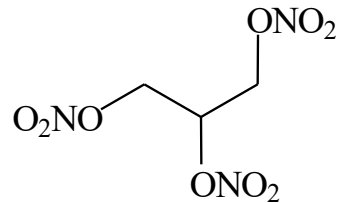
οξεία στηθάγχη

Η χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών είναι ιδιαίτερα έκδηλη στα στεφανιαία αγγεία (αγγειοδιαστολή)



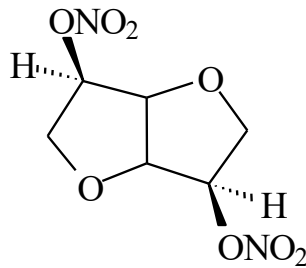
amyl nitrite

Χρόνος εμφάνισης δράσης: 15 sec
Διάρκεια δράσης: 1 min



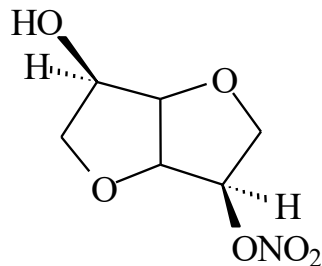
e glyceryl trinitrat

Χρόνος εμφάνισης δράσης: 2 min
Διάρκεια δράσης: 30 min



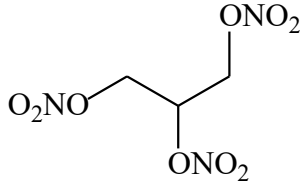
isosorbide dinitrate

Χρόνος εμφάνισης δράσης: 3 min
Συνολική διάρκεια δράσης: 4-6 h

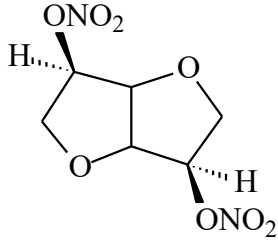


isosorbide mononitrate

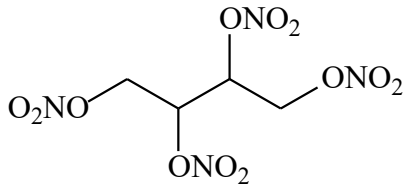
χρονια στηθαγχη



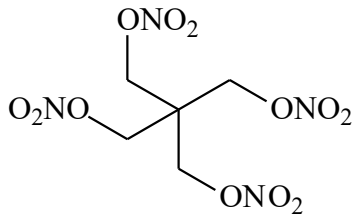
glyceryl trinitrate



isosorbide dinitrate



erythrityl tetranitrate



pentaerythrityl tetranitrate

Πτητικά και εκρηκτικά παράγωγα

- Προβλήματα κατά τη μορφοποίηση
- Ειδικά υλικά μορφοποίησης (κίνδυνος υδρόλυσης και απώλειας του δραστικού συστατικού)
- Αυστηρά άνυδρες συνθήκες αποθήκευσης



Παρενέργειες

- Υπόταση και αντανακλαστική ταχυκαρδία
- Ερυθρότητα προσώπου
- **Πονοκέφαλος λόγω αγγειοδιαστολής**



Nitrate tolerance (ανοχή): Αναπτύσσεται και αντιστρέφεται γρήγορα – εξάντληση ενδογενών θειολοπαραγώγων, που μεταβολιζόμενα προς νιτροζοθειόλες επάγουν τη γουανιλική κυκλάση.

Αντιστρέφεται με N-ακετυλοκυστεΐνη

Ενζυμική / μη ενζυμική βιομετατροπή. Υψηλή συγκέντρωση NO στα μιτοχόνδρια αναστέλλει την αναπνευστική αλυσίδα.

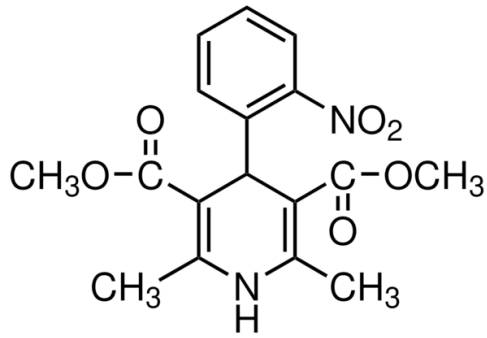


Η ανοχή αποφεύγεται ή ελαχιστοποιείται με δοσολογικά σχήματα που αφήνουν το οργανισμό ελεύθερο νιτρωδών κατά τη νύχτα, για να διατηρηθεί η ευαισθησία στο φάρμακο

Ειδικά σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης

Προσοχή: **φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις** (αιθανόλη, αγγειοδιασταλτικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά)





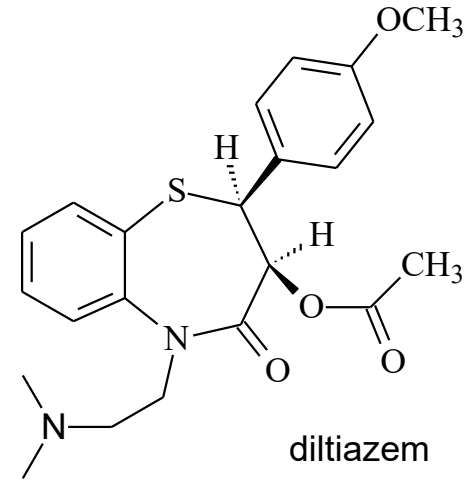
Επέρχεται μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου λόγω μείωσης της διαθεσιμότητας $[Ca^{2+}]$ ενδοκυτταρικά

μόνο στους λείους μύες (αγγεία)

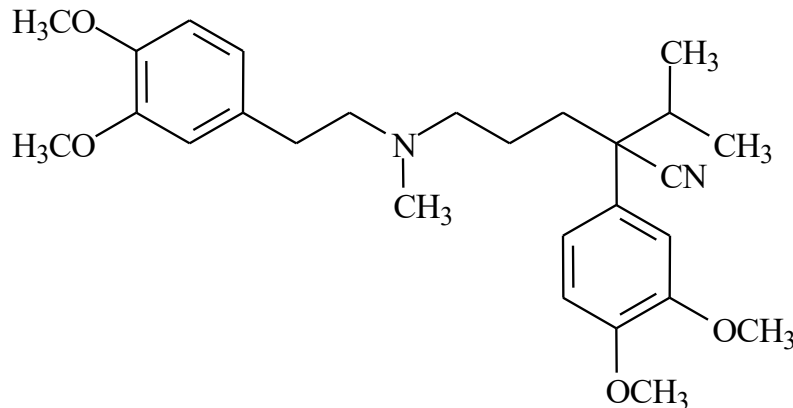
Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου

Ισχυρότερες οι διυδροπυριδίνες, ακολουθούν το verapamil και το diltiazem.

Χορηγούμενα από το στόμα, απορροφώνται εύκολα αλλά έχουν μέτρια βιοδιαθεσιμότητα



σε μυοκαρδιακά κύτταρα και σε αγγεία



verapamil

μόνο κύτταρα του μυοκαρδίου

Διάυλοι Ca^{2+}

- T-type Transient
- N-type Neuronal
- P type Purkinje
- R-type Residual
- **L-type Long lasting**

High Voltage Activated, Long lasting: σε δενδρίτες, μύες και στα κοιλιακά μυοκαρδιοκύτταρα – αργής ανταπόκρισης. Υπεύθυνοι **για την διάρκεια του δυναμικού ενεργείας**. Τα φάρμακα συνδέονται στην κεντρική α_1 υπομονάδα του διαύλου και σταθεροποιούν την απενεργοποιημένη, ή την ανοικτή διαμόρφωση. **Αναστέλλεται η μετάβαση του διαύλου στην ενεργοποιημένη, πλήρως διαπερατή διαμόρφωση και ελαττώνεται η αγωγιμότητα του ασβεστίου.**

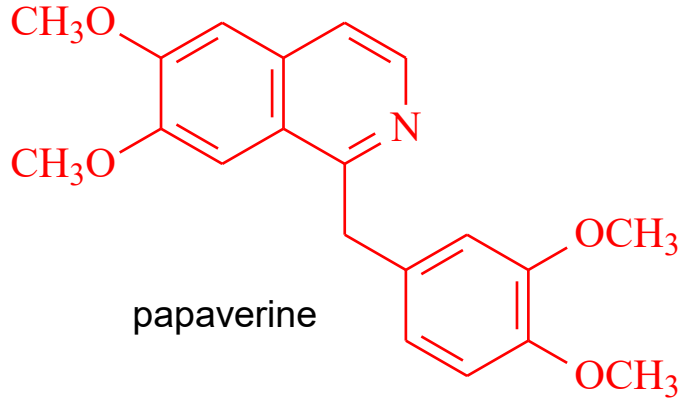
Οι αποκλειστές διαύλων Ca^{2+} συνταγογραφούνται κυρίως ως **αντιυπερτασικά**, αλλά χορηγούνται και **στην ισχαιμία του μυοκαρδίου**, όπου **η υποξία αυξάνει την εισροή ασβεστίου λόγω εκπόλωσης της μεμβράνης**. Ενδιαφέρει η εκλεκτικότητα τους για τα περιφερικά αγγεία, έναντι των στεφανιαίων αγγείων.



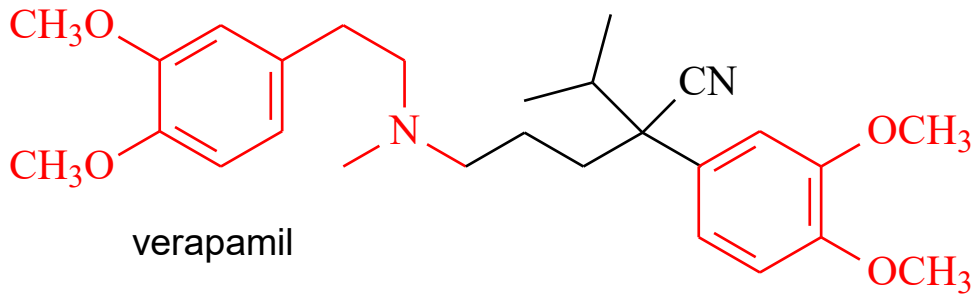
Αποκλειστές διαύλων Ca^{2+} :

- *S. Ringer* - το ασβέστιο είναι απαραίτητο για την καρδιακή συστολή.
- *A. Fleckenstein* - αναστολή της εισόδου ασβεστίου στα μυοκύτταρα προκαλεί συστηματική και στεφανιαία αγγειοδιαστολή, οι φλέβες δεν επηρεάζονται => θεραπεία υπέρτασης και στηθάγχης → ανακάλυψη του *verapamil*.
- *Gelb von Anrep* - το φυτικό αντισπασμωδικό *Khellin* ανακουφίζει τα συμπτώματα της στηθάγχης → ανακάλυψη των *βενζοφουρανίων* και των *διυδροπυριδινών*.

Αρυλακυλαμίνες



papaverine



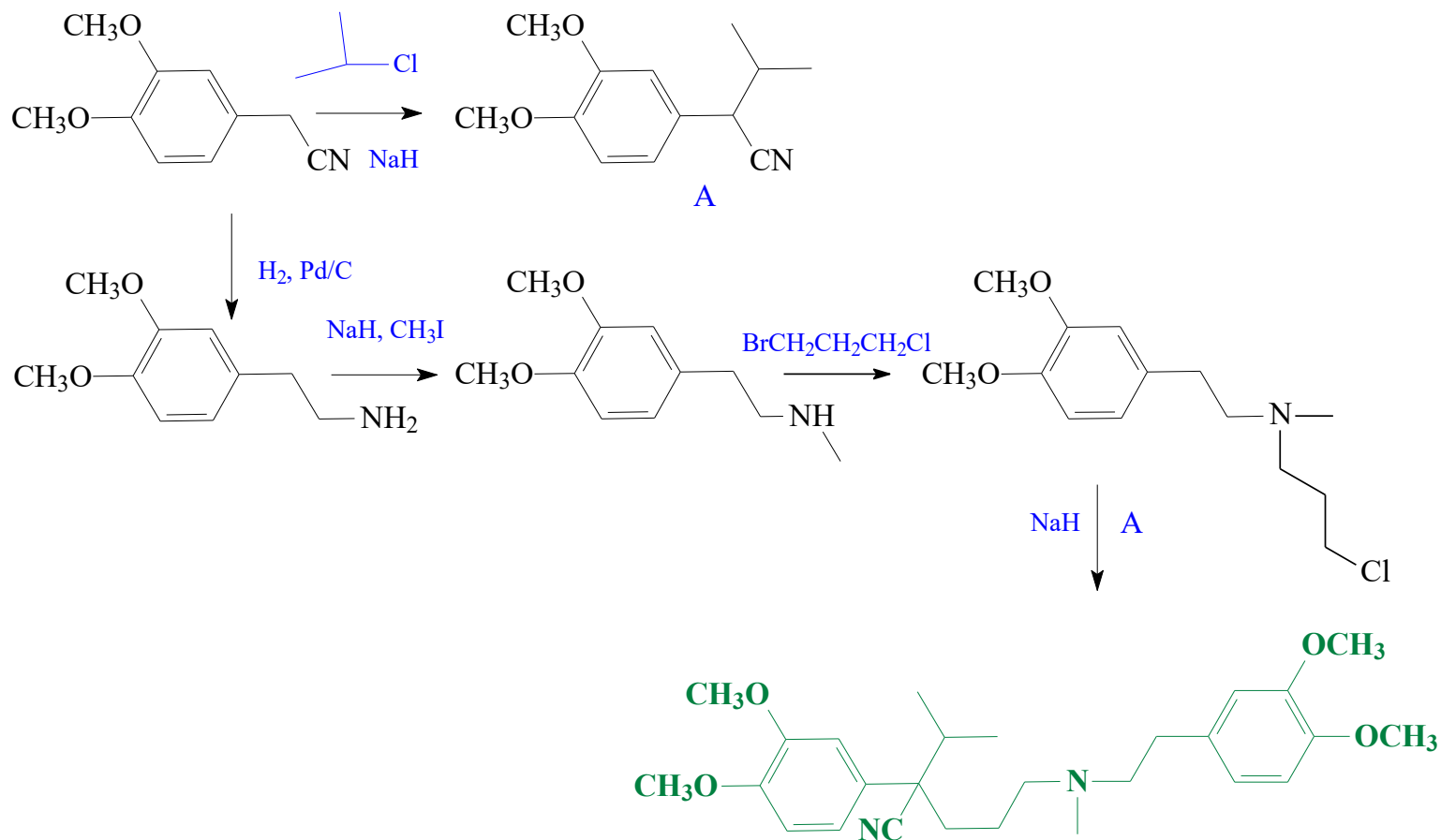
verapamil

Το (+) ισομερές αναστέλλει τον δίαυλο Na^+
Το (-) ισομερές αναστέλλει τον δίαυλο Ca^{2+}

Χορηγείται:

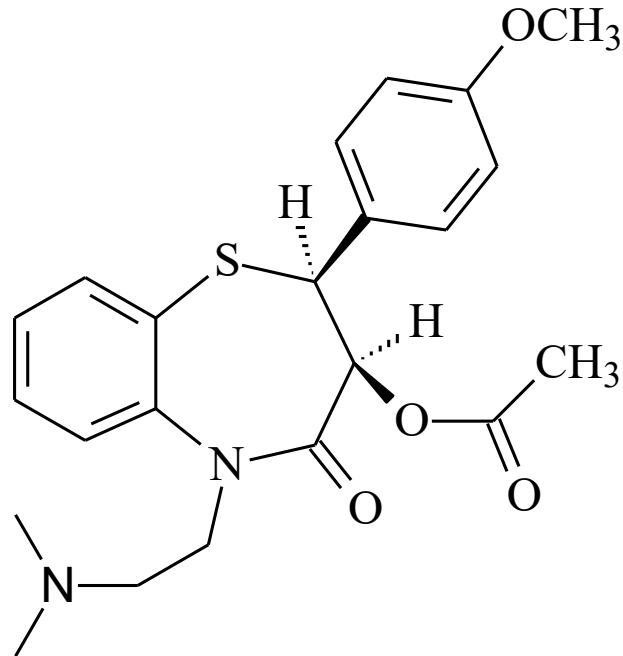
- σε αρρυθμίες
- προφυλακτικά στη στηθάγχη
- σε ανεπάρκεια της στεφανιαίας
- σε αρτηριακή υπέρταση

Δεν συγχορηγείται με β αναστολείς,
διγοξίνη, κινιδίνη.



Verapamil (R,S)-2-(3,4-διμεθοξυφαινουλο)-5-[μεθυλο,(3,4-διμεθοξυφαινουλαιθυλ)αμινο]-2-(1-μεθυλοαιθυλο)πεντανονιτριλιο

Βενζοθειαζεπίνες

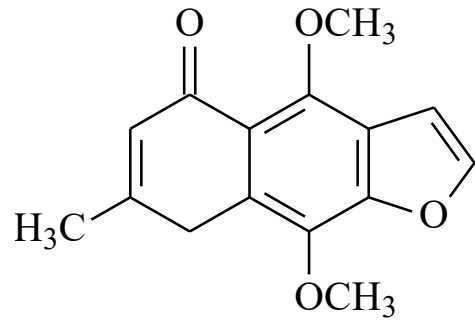


Diltiazem

Αναστολή διαύλων Na^+ και Ca^{2+} σε καρδιά + αγγεία

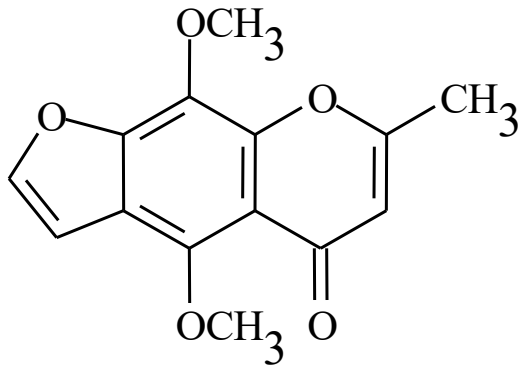
Diltiazem *cis*-[5-(2-(διμεθυλαμινοαιθυλο)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διϋδρο-3-ακετυλοξυ-1,5-βενζοθειαζεπιν-4(5*H*)-όνη].

Η cis στερεοχημεία του diltiazem είναι σημαντική για τη δράση.



Amni visnaga (Umbelliferae)
El Khella

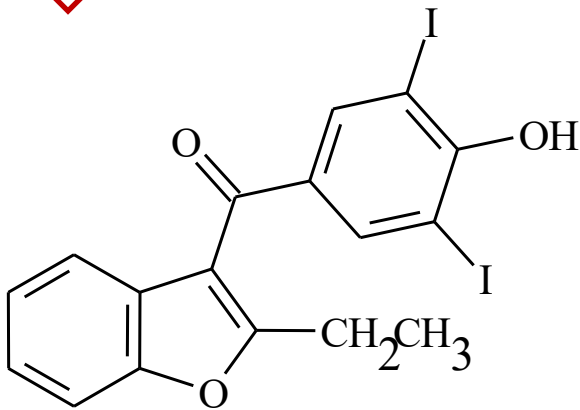
Βενζοφουράνια



khellin

Αντισπασμωδικό λείων μυϊκών
ινών → κολικοί νεφρού

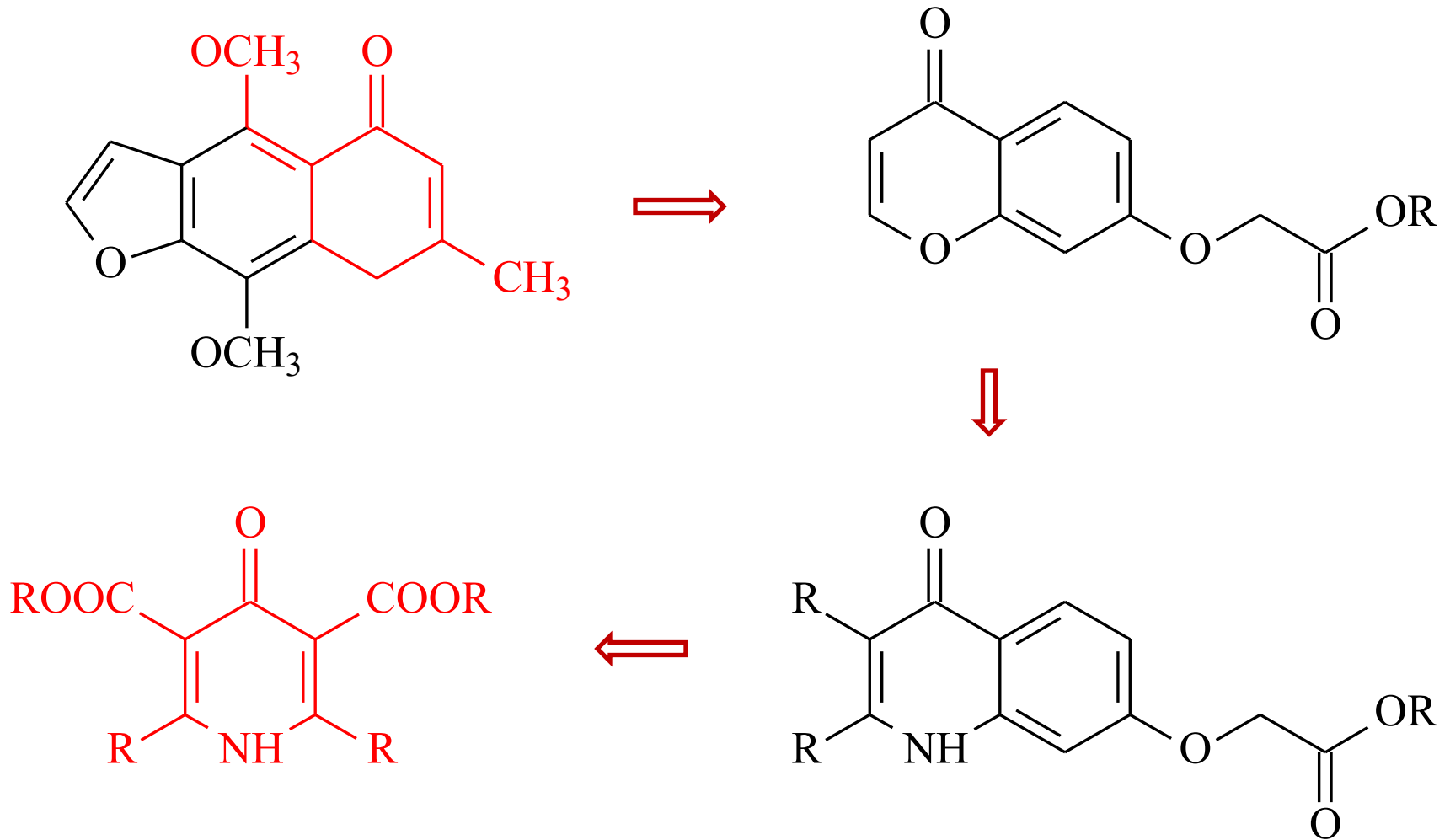
Αγγειοδιαστολή στεφανιαίων
αρτηριών → στηθάγχη,
έμφραγμα μυοκαρδίου

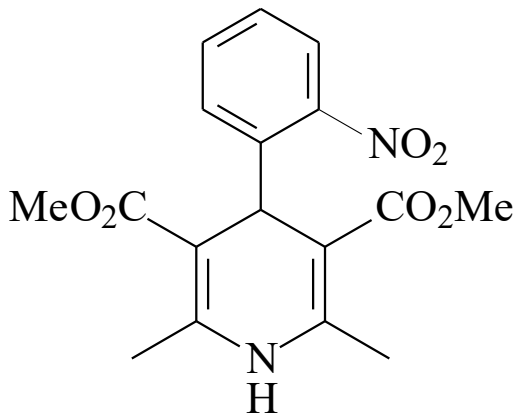


benziodarone

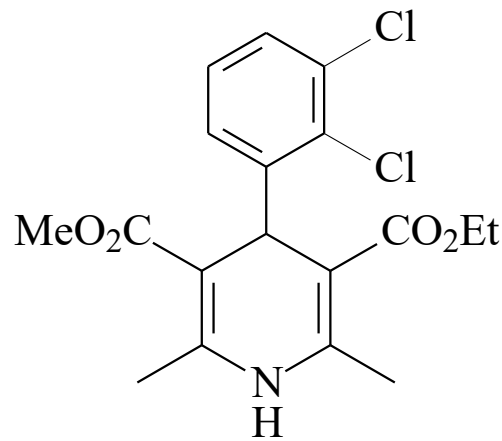
Αγγειοδιασταλτικό στεφανιαίων
αγγείων → θεραπεία στηθάγχης

Διϋδροπυριδίνες – αναπτύχθηκαν επίσης από τροποποίηση του khellin

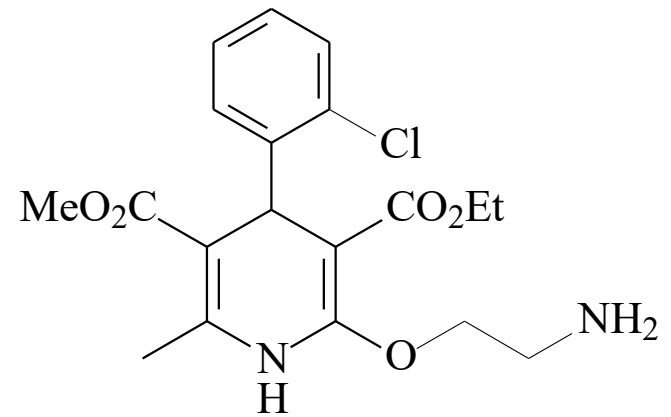




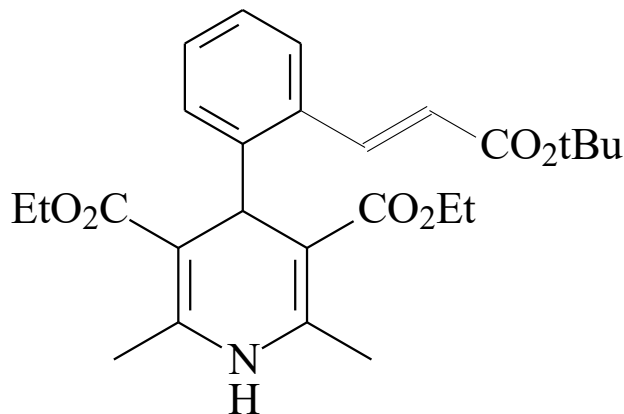
nifedipine



felodipine

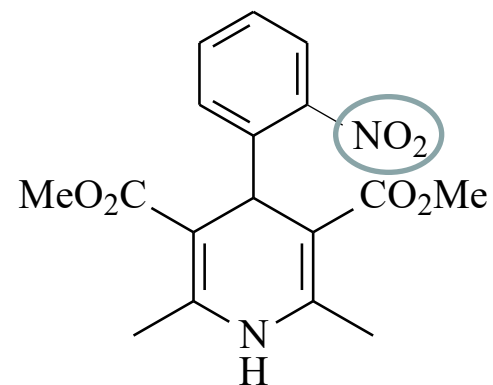
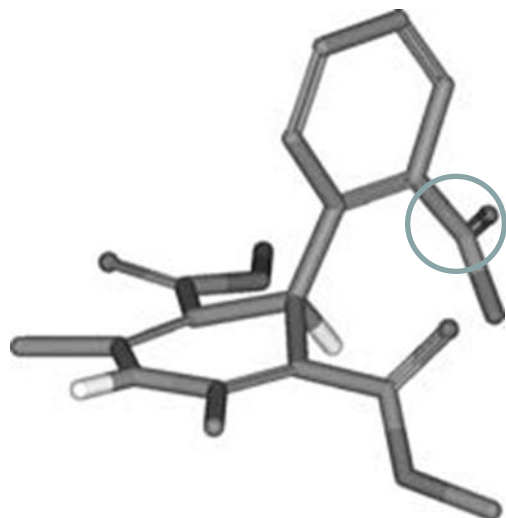


amlodipine



lacidipine

- Αποκλειστές L-διαύλων Ca^{2+} με δράση **κυρίως στα αγγεία.**
- Το συζυγιακό καρβαμιδικό σύστημα μειώνει τη βασικότητα του N που δεν φορτίζεται στο φυσιολογικό pH
- Μεταβολίζονται με οξειδωτική διάσπαση των εστερομάδων και οξείδωση προς πυριδίνη (ανενεργός μεταβολίτης).
- Δυσδιάλυτα στο νερό + **ασταθή στο φως** – φυλάσσονται σε **σκουρόχρωμους περιέκτες.**



nifedipine

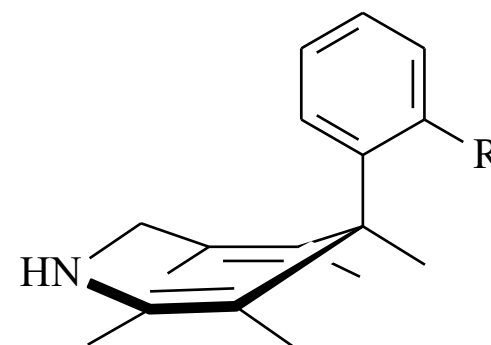
Nifedipine Adalat^R

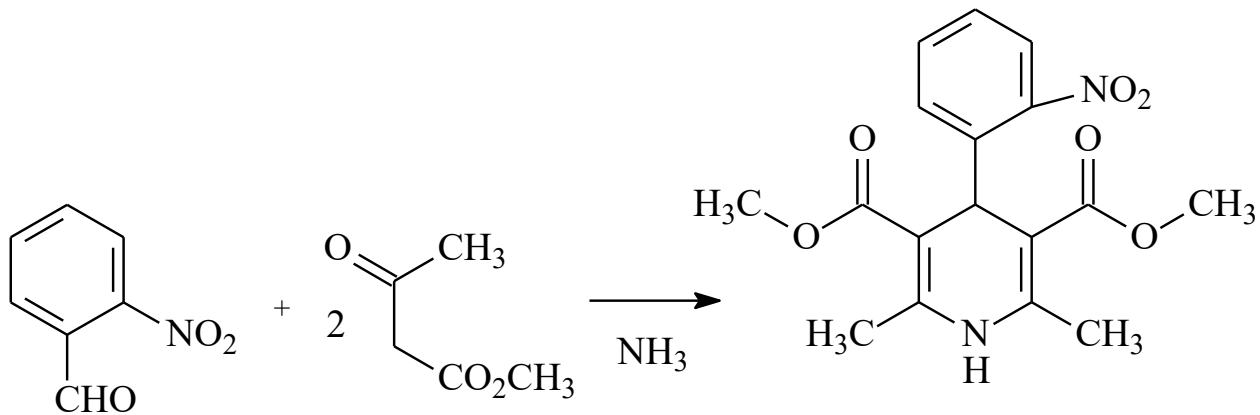
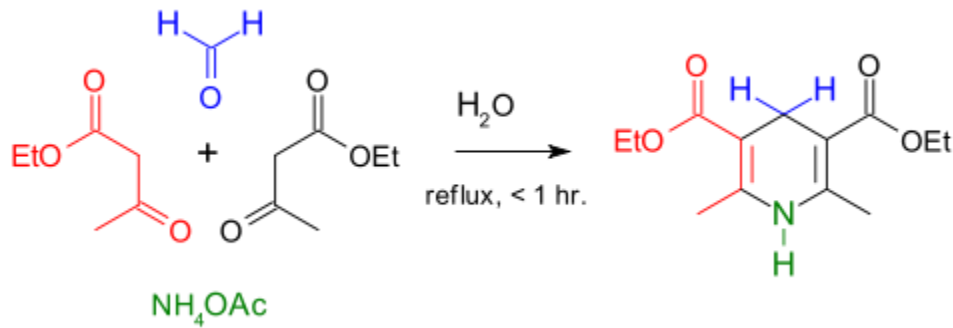
Στερεοχημική παρεμπόδιση ο-
υποκαταστάτη

$t_{1/2}$: 1.5-2h

αντιστηθαγγικό

αντιυπερτασικό σε **slow release**
formulations





Nifedipine 2,6-διμεθυλο-4-(2-νιτροφαινυλο)-1,4-διυδροπυριδινο-3,5-δικαρβοξυλικός διμεθυλεστέρας

Η σύνθεση της αποτελεί εφαρμογή της προσέγγισης Hantzsch

Συμπύκνωση υποκατεστημένης βενζαλδεΐδης με β-κετοεστέρα, παρουσία αμμωνίας ή δότη αμμωνίας.

Lacidipine

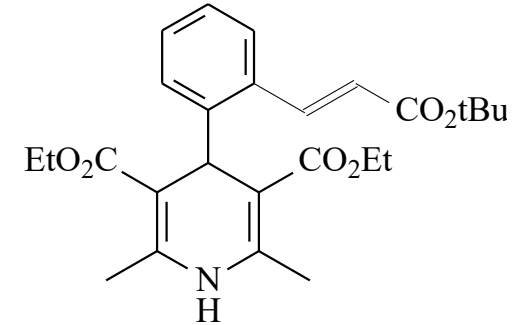
Ο ογκώδης ορθο- *t*-βουτυλεστέρας είναι σταθερός *in vivo*.
Ισχυρό αγγειοδιασταλτικό.

Υψηλή λιποφιλία ($\log P=5$): **εντοπίζεται στις μεμβράνες κοντά στον υποδοχέα**

Αντιοξειδωτικό (ισοδύναμο τοκοφερόλης): αποφυγή LDL οξείδωσης

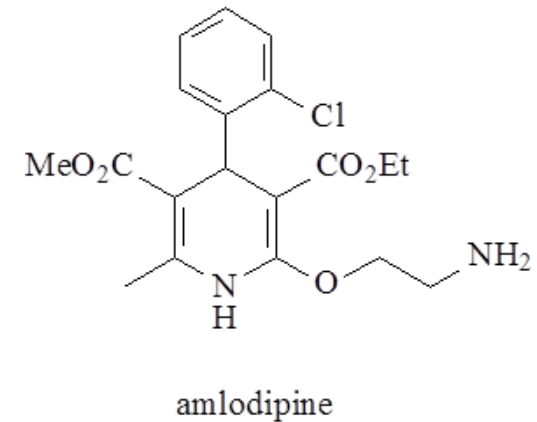
cis-trans ισομερίωση κινναμωμικής ομάδας

Δοσολογία : 1 ημερησίως

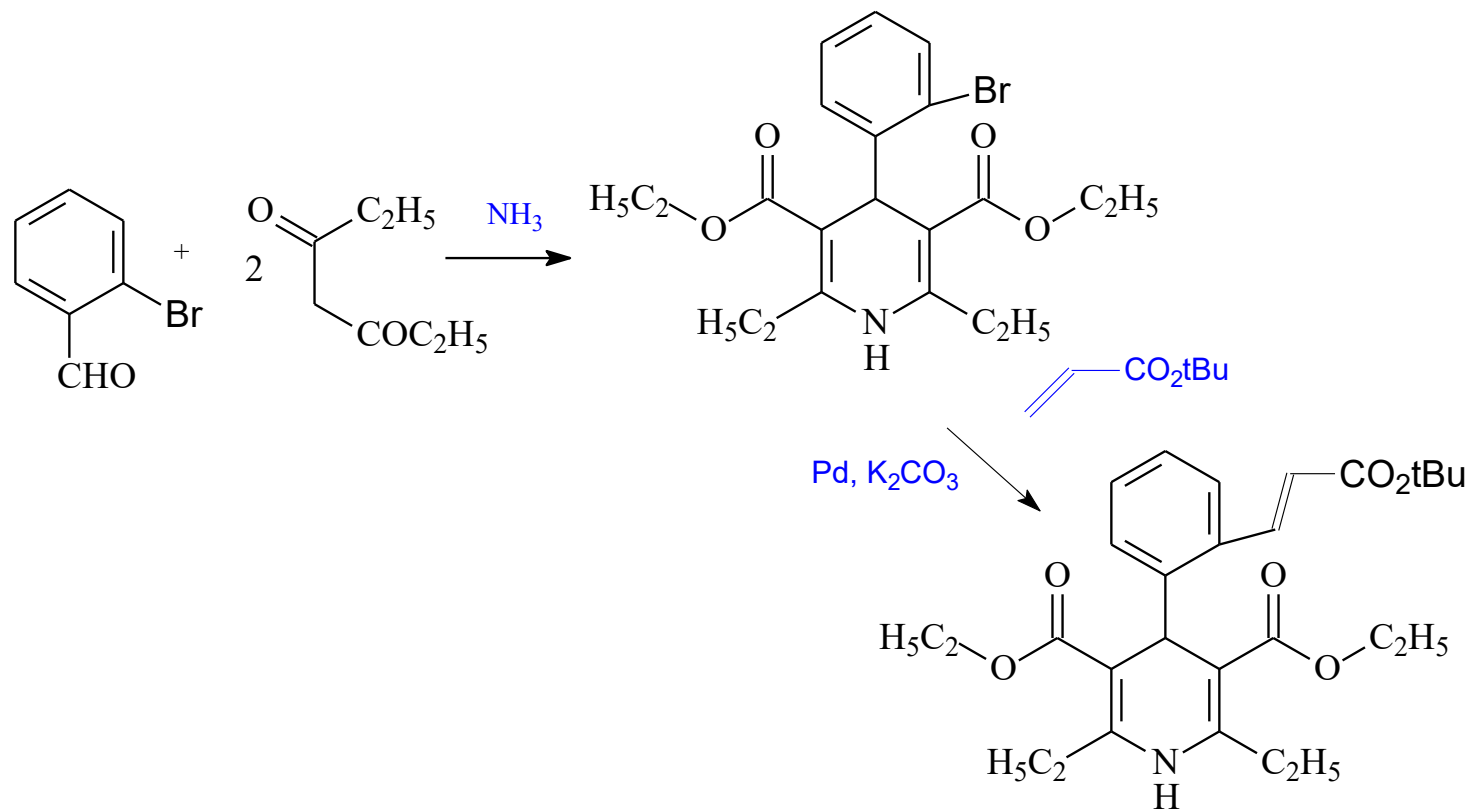


Amlodipine

μακράς διάρκειας + χωρίς αρνητική ινότροπο δράση →
αντιυπερτασικό + προληπτικό κρίσεων στηθάγχης



Στις θέσεις 2- και 6- μπορούν να εισαχθούν μεγάλοι υποκαταστάτες, ενώ η παρουσία διαφορετικών εστέρων στις θέσεις 3- και 5- προσφέρει εκλεκτικότητα.



Lacidipine

4-{2-[(*E*)-2-*tert*-βουτοξυκαρβονυλαιθενυλο]φαινυλο}-2,6-διμεθυλο-1,4-διυδροπυριδινο-3,5-δικαρβοξυλικός διαιθυλεστέρας

ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

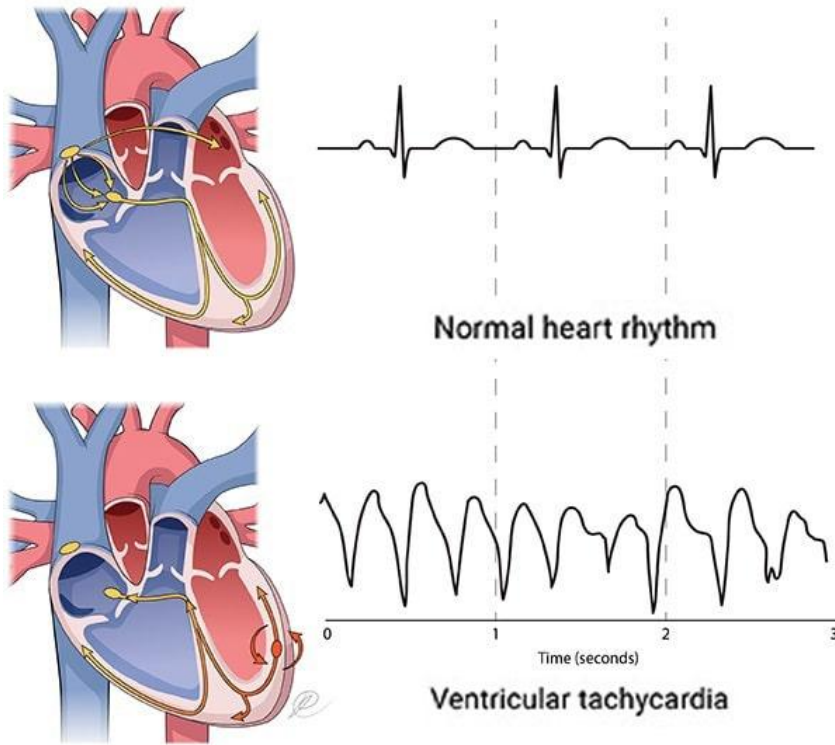
Με τον όρο **αρρυθμία** περιγράφεται η διατάραξη της ηλεκτρικής μετάδοσης των νευρικών ώσεων της καρδιάς, που επηρεάζει την λειτουργία της ως αντλίας του αίματος και μπορεί να συμβάλει στη παθογένεση στηθάγχης ή καρδιακής ανεπάρκειας.

Οι σοβαρές αρρυθμίες μπορεί να προκαλέσουν κοιλιακή μαρμαρυγή και ξαφνικό θάνατο. Ο καρδιακός ρυθμός παράγεται ελέγχεται από τα βηματοδοτικά κύτταρα του φλεβόκομβου και μεταδίδεται ελεγχόμενα, προκαλώντας ομαλό καρδιακό παλμό 60-110/λεπτό. Αρρυθμία εμφανίζεται όταν διαταράσσεται η λειτουργία του βηματοδοτικού συστήματος (ανώμαλος ρυθμός), ή η μετάδοση της διέγερσης, ή αν λειτουργήσει ως βηματοδότης άλλο μέρος της καρδιάς.



Οι αρρυθμίες αντιμετωπίζονται:

- με επεμβατικές μεθόδους,
- με εμφυτεύσιμες συσκευές
- με φαρμακευτική αγωγή.



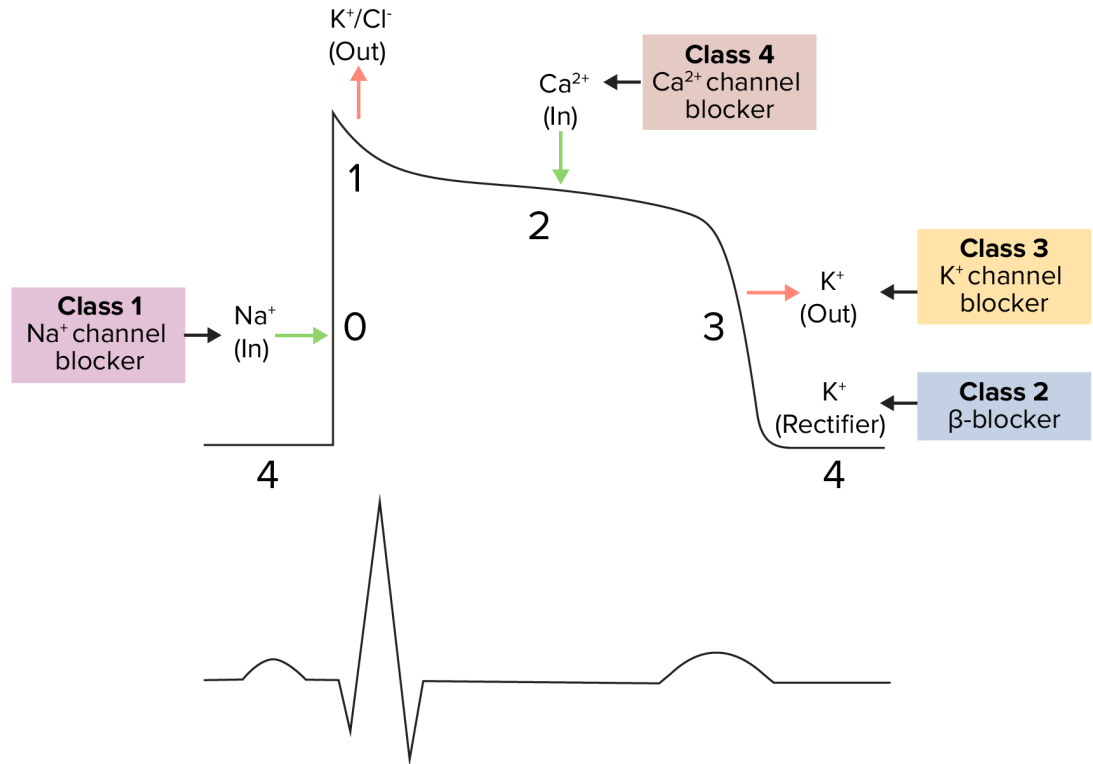
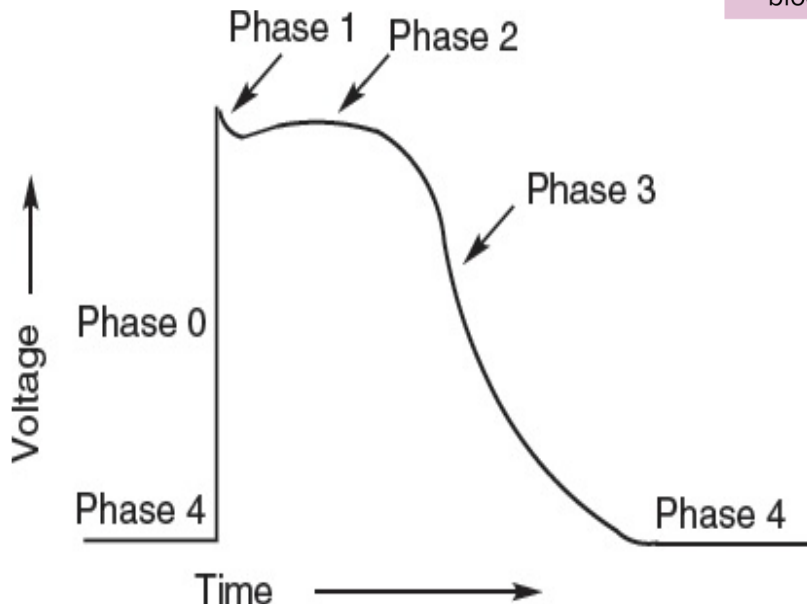
Η **κολπική μαρμαρυγή** είναι η συχνότερη αρρυθμία και παρουσιάζεται με μικρής διάρκειας επεισόδια (παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή), μπορεί να είναι εμμένουσα ή να παραμένει μόνιμα δια βίου (χρόνια κολπική μαρμαρυγή). Παρουσιάζεται συχνότερα, αλλά όχι αποκλειστικά στην τρίτη ηλικία.

Εξ αιτίας του αποδιοργανωμένου ρυθμού των κόλπων το αίμα δεν προωθείται επαρκώς και λιμνάζει, **με πιθανό αποτέλεσμα τη δημιουργία θρόμβων**. Απόσπαση τους μπορεί να οδηγήσει σε έμφραξη αρτηρίας και σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή εμφανίζουν 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ.

Η κολπική μαρμαρυγή προκαλεί **κόπωση του καρδιακού μυός και καρδιακή ανεπάρκεια**.

ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Στη φάση 4 επικρατεί το δυναμικό ηρεμίας. Κατά την εκπόλωση συμβαίνει ταχεία είσοδος Na^+ που αναστέλλεται από τα αντιαρρυθμικά κατηγορίας I. Ακολουθεί επαναπόλωση με έξοδο ιόντων K^+ , είσοδο ιόντων Ca^{2+} και έξοδο ιόντων K^+ .



ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Κατηγορία I: αποκλειστές διαύλων νατρίου

- Μειώνουν την αρχική ταχύτητα εκπόλωσης
- Επιβραδύνουν την αγωγή των ερεθισμάτων
- Αυξάνουν τον ουδό διεγερσιμότητας
- Αυξάνουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας (IA)
- Μειώνουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας (IB)
- Δεν επηρεάζουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας (IC)

Κατηγορία II: β-αποκλειστές

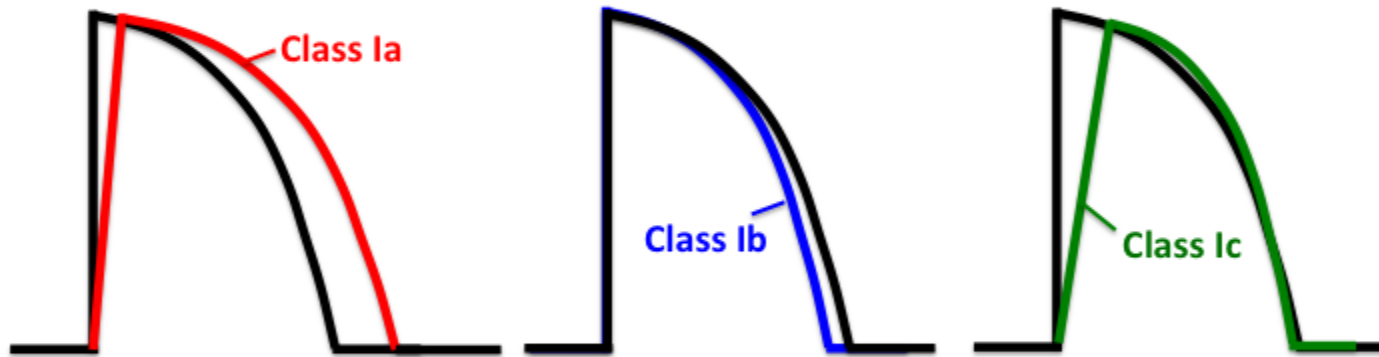
Κατηγορία III: αποκλειστές διαύλων καλίου

Κατηγορία IV: αποκλειστές διαύλων ασβεστίου

Από τους Singh/Vaughan/Williams προτάθηκε η ταξινόμηση των αντιαρρυθμικών φαρμάκων σε 4 ομάδες, βασισμένη στην ιδιότητα τους να αποκλείουν ορισμένους διαύλους ιόντων. Αυτή θεωρείται πλέον ατελής, γιατί τα περισσότερα αντιαρρυθμικά φάρμακα δρουν ταυτόχρονα σε πολλούς διαύλους ιόντων.

Class I Antiarrhythmic Drug Effects

On the Ventricular Action Potential:



On the ECG:

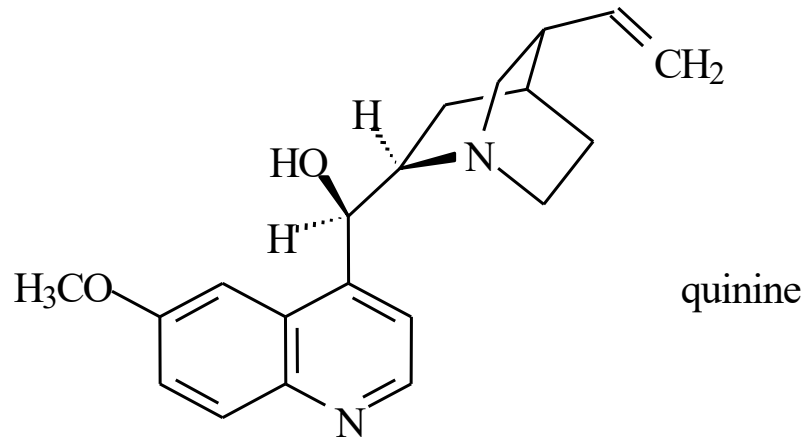
↑QRS & ↑QT

↓QT

↑↑QRS

Ανάλογα με τη κινητική της πρόσδεσης τους στους διαύλους νατρίου:

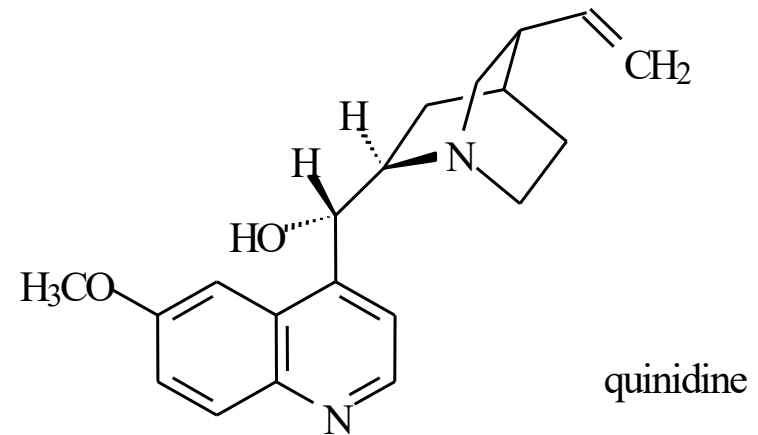
- Αυξάνουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας (IA)
- Μειώνουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας (IB)
- Δεν επηρεάζουν ουσιαστικά τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας (IC)



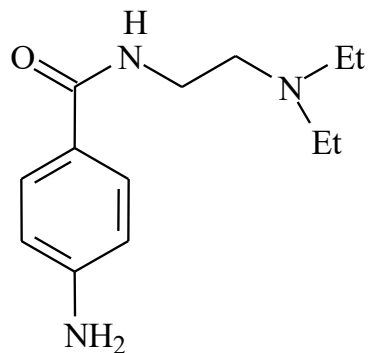
IA
Κινιδίνη Έχει και αντιχολινεργική δράση (πρόκληση ταχυκαρδίας)
 Καταστέλλει τις σκελετικές αλλά και τις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων
 (πρόκληση κυκλοφορικής καταπληξίας)
 Προκαλεί κιχονισμό (εμβοή, απώλεια ακοής, πονοκέφαλος)

Σχηματίζει άλατα στο βασικότερο άζωτο (της κινουκλιδίνης)

Μπορεί να μειώσει σημαντικά την απέκκριση της διγοξίνης από τους νεφρούς

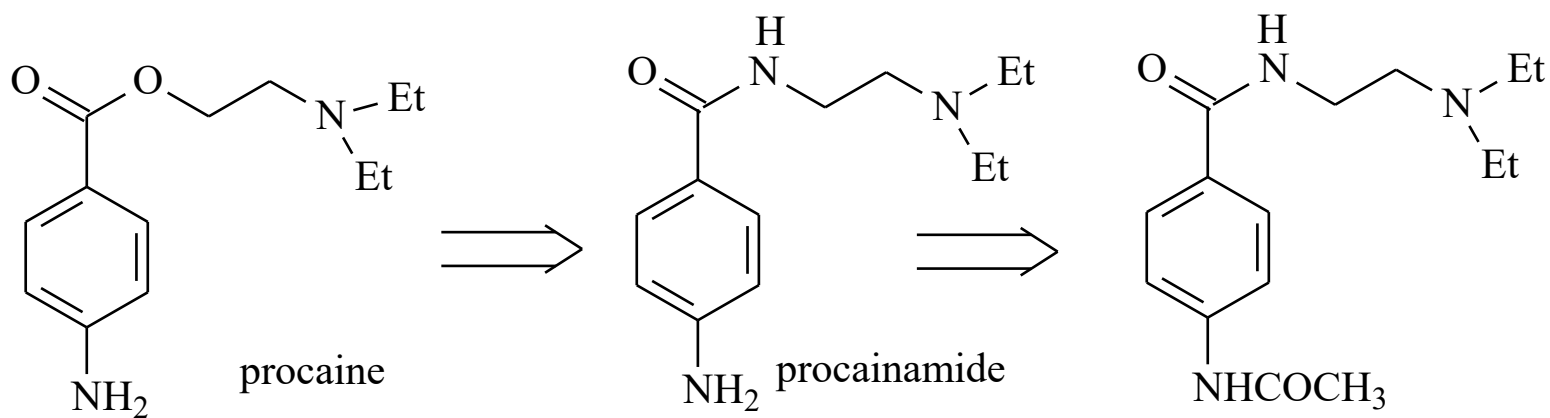


IA



procainamide

Δραστικό από το στόμα



procaine

procainamide

NHCOCH₃

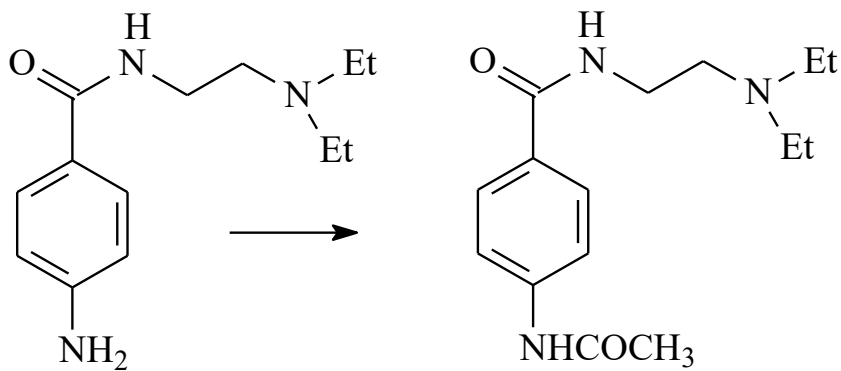
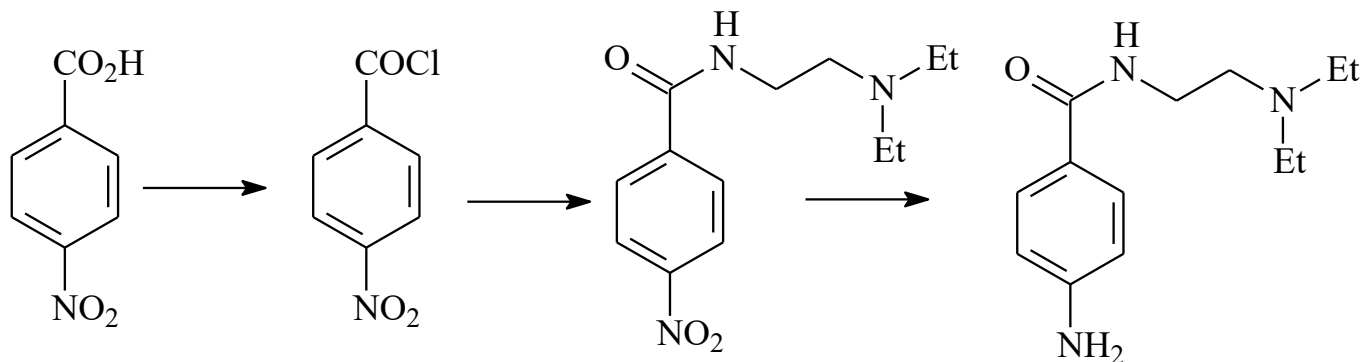
$t_{1/2}$: 1.7h

IA (αποκλ. Na⁺)

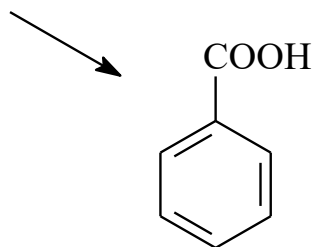
$t_{1/2}$: 6-7h

III (αποκλ. K⁺)

Αυξάνουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας



4-αμνο-N-(2-δαιθυλαμνοαιθυλο)βενζαμίδιο

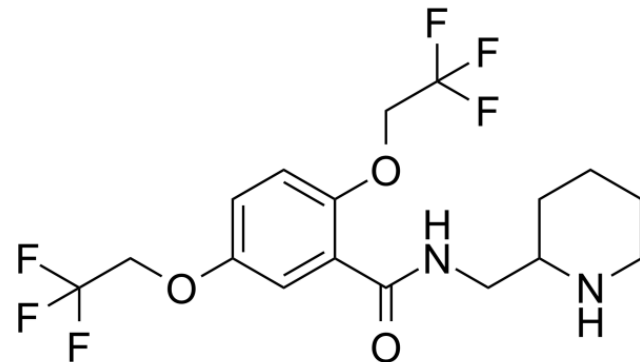


Συνηθέστερη η εμφάνιση
αντισωμάτων/συνδρόμου στους slow
acetylators

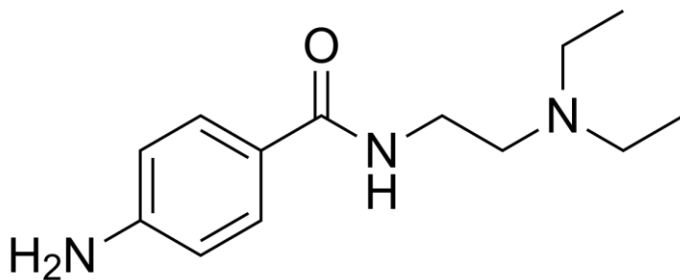
Από το procainamide στο flecainide

(RS)-N-(πιπεριδιν-2-υλο-μεθυλο)-2,5-δισ(2,2,2-τριφθοροαιθοξυ)βενζαμίδιο

Προσοχή στη δοσολογία ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία

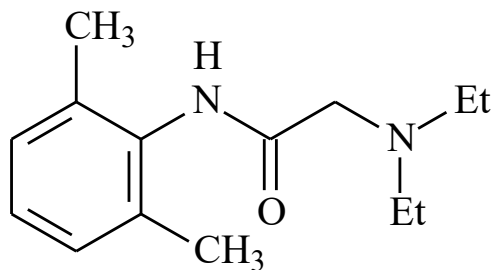


1C



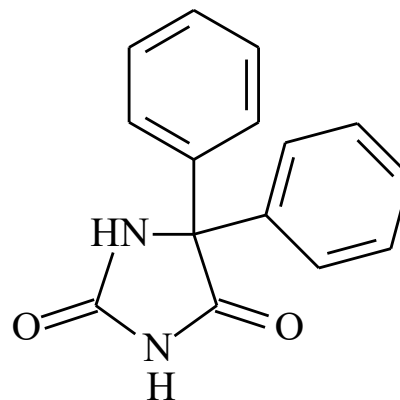
1A

IB



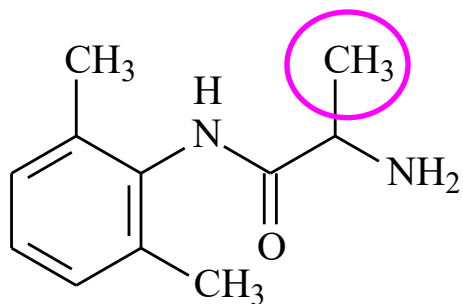
lidocaine

Δραστικό ενδοφλεβίως



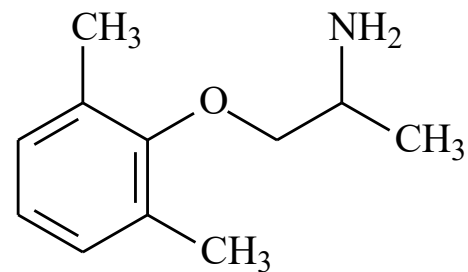
phenytoin

Δραστικό από το στόμα & ενδοφλεβίως



tocainide

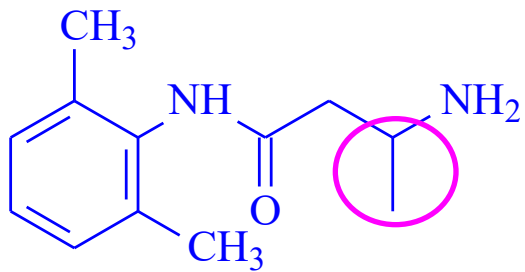
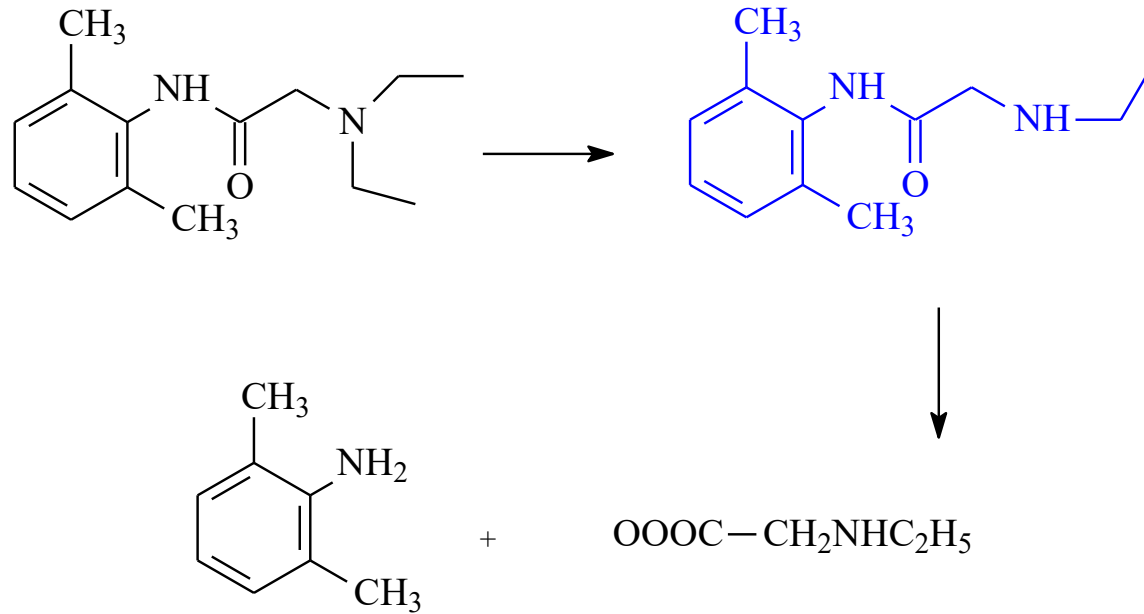
Δραστικό από το στόμα



mexiletine

Δραστικό από το στόμα

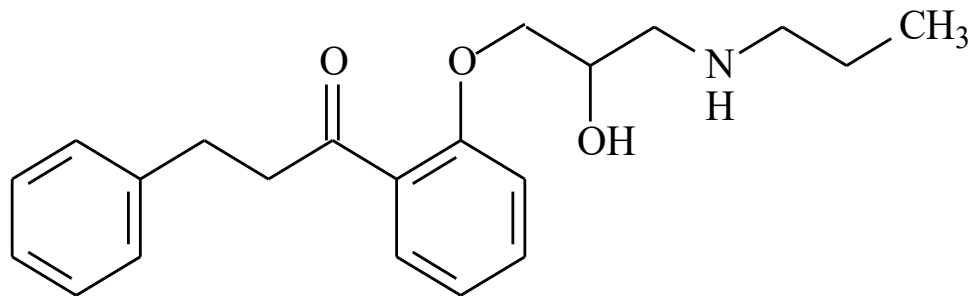
Μειώνουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας



Τα ανιλίδια είναι μεταβολικά πιο ασταθή από τα καρβοξαμίδια

Το **Tocainide** είναι α-μεθυλιωμένο ανάλογο του ενεργού μεταβολίτη της lidocaine

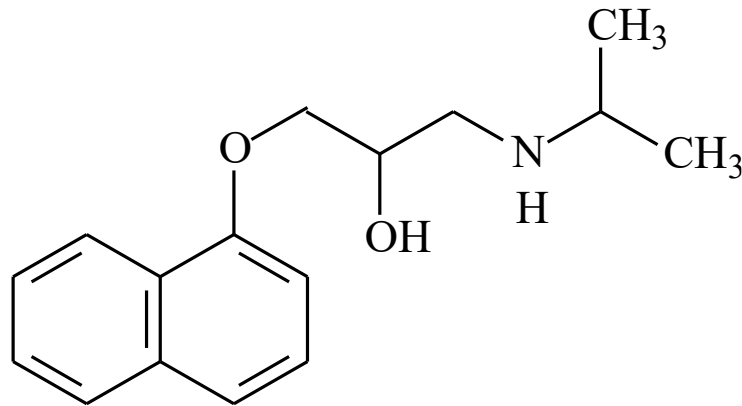
IC



propafenone

Δεν επηρεάζουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας

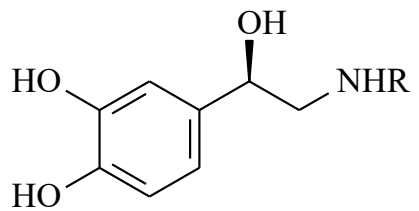
Κατηγορία II. καρδιοεκλεκτική ($\beta 1$) β -αναστολείς
- Μειώνουν την εκπόλωση στη φάση 4



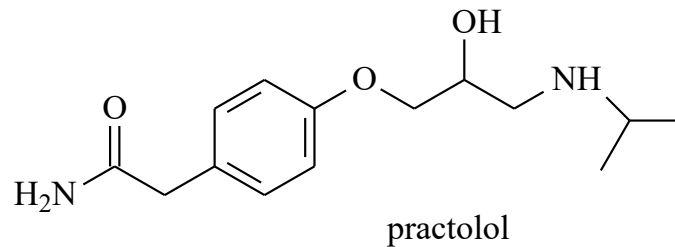
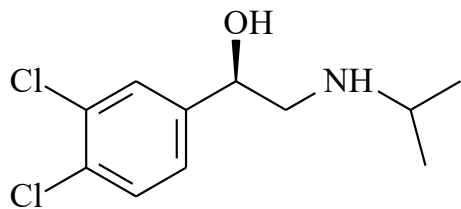
propranolol

Ελαττώνουν την ταχύτητα και τη δύναμη συστολής της καρδιάς.

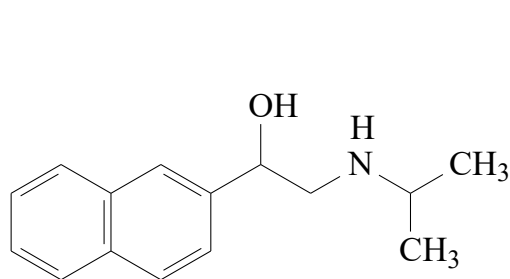
Επιδρούν στον φλεβόκομβο και κάνουν την καρδιακή συχνότητα πιο αργή. Επιδρούν στον κολποκοιλιακό κόμβο και καθυστερούν την κολποκοιλιακή αγωγή.



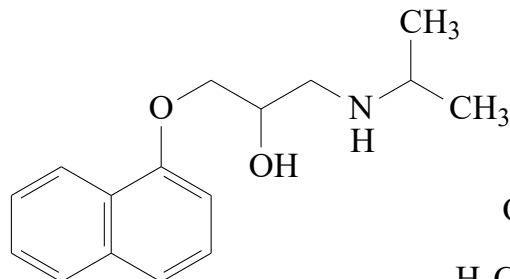
R: H, CH₃, CH(CH₃)₂ isoprenaline



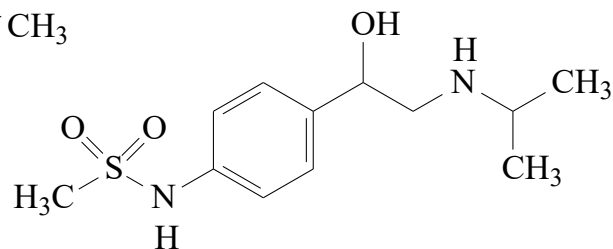
practolol



pronethalol



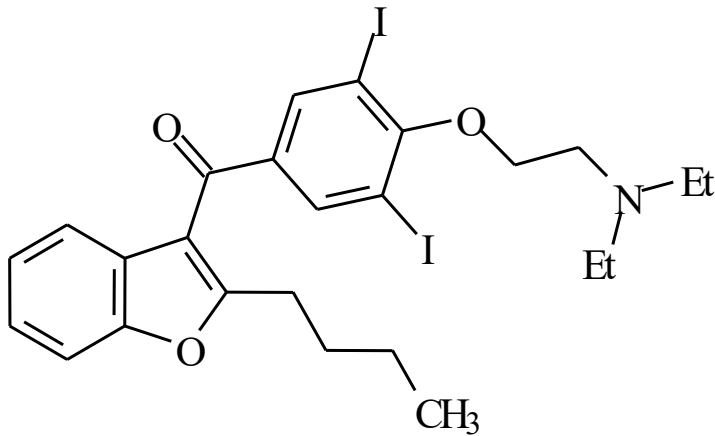
propranolol



sotalol

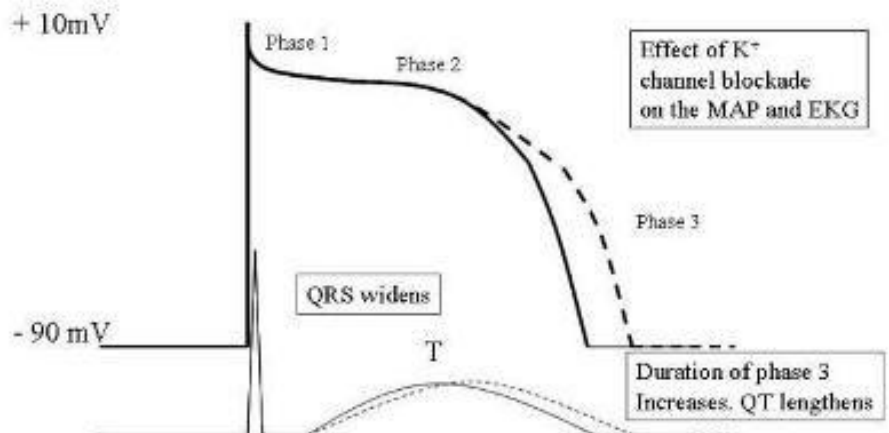
Μη εκλεκτικός β-αναστολέας,
πολικός + αναστολέας διαύλων K⁺

Κατηγορία III. **αποκλειστές διαύλων καλίου**
Αυξάνουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας
Παρατείνουν την επαναπόλωση όλων των κυττάρων



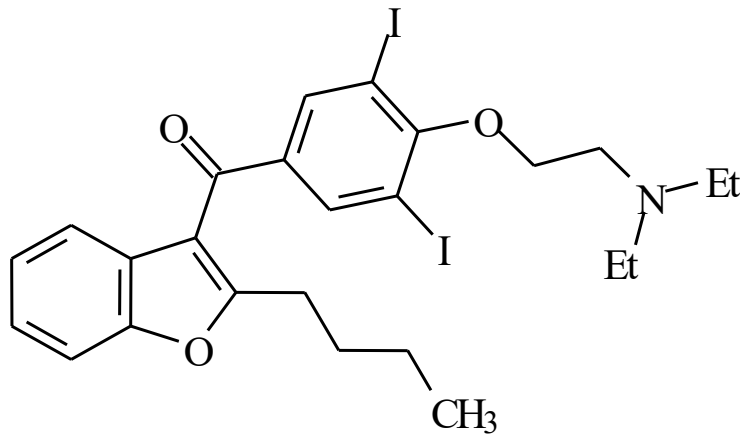
amiodarone

(Effect of Potassium Channel Blockers)



~~Αντιστηθαγχικό~~

Ανταρρυθμικό πολύ αποτελεσματικό
φάρμακο
και σε επείγουσες καταστάσεις



amiodarone

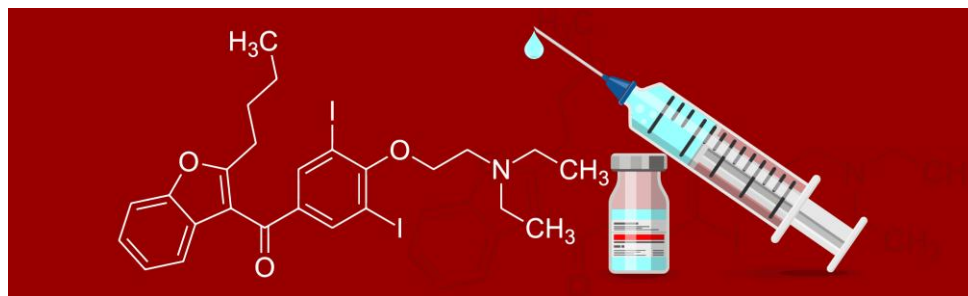
Επιμήκυνση δυναμικού ενεργείας

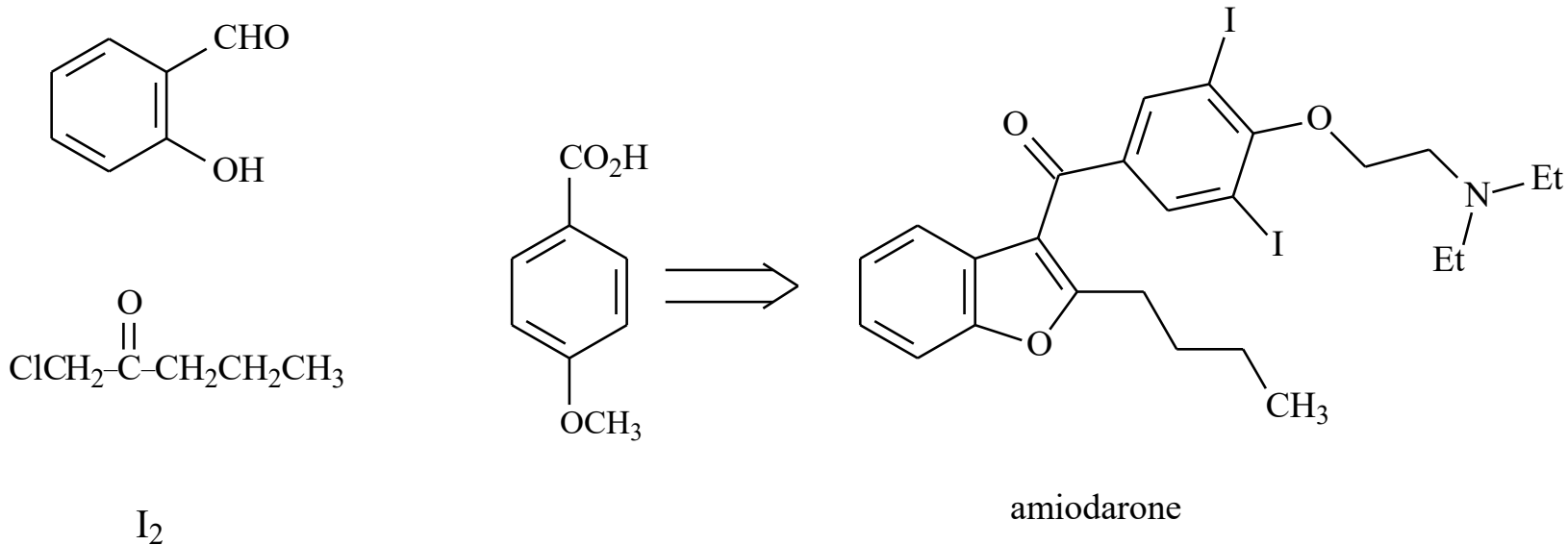
- Λιπόφιλο μόριο εντοπίζεται κοντά στις μεμβράνες, επηρεάζοντας τη λειτουργία πολλών διαύλων και υποδοχέων-αποκλεισμός διαύλων Na⁺ και Ca⁺⁺
- Ισχυρή δράση β-αποκλειστή
- Κεντρική αντι-αδρενεργική δράση
- Αντιθυρεοειδική δράση

Παρόλο που είναι γενικώς καλώς ανεκτή και **το πλέον αποτελεσματικό αντιαρρυθμικό φάρμακο**, χορηγείται ως **θεραπεία 2^{ης} γραμμής**, λόγω της πιθανότητας εμφάνισης εξωκαρδιακών παρενεργειών, που ελαχιστοποιούνται με **μείωση της δοσολογίας στη θεραπεία συντήρησης**.

Παρ' όλ' αυτά όσοι λαμβάνουν **amiodarone** σε σταθερή βάση πρέπει να παρακολουθούνται ιατρικά και με εργαστηριακές εξετάσεις (για την έγκαιρη διάγνωση τυχόν τοξικότητας).

- Θυρεοειδής αδένας (Ανάλογο θυροξίνης): υπερ- υπο- θυρεοειδισμός
- Οφθαλμοί διαταραχές όρασης
- Πνεύμονες Δύσπνοια, πνευμονική ίνωση
- Ηπαρ (Σπανίως) βλάβη ηπατικής λειτουργίας - ηπατίτιδα

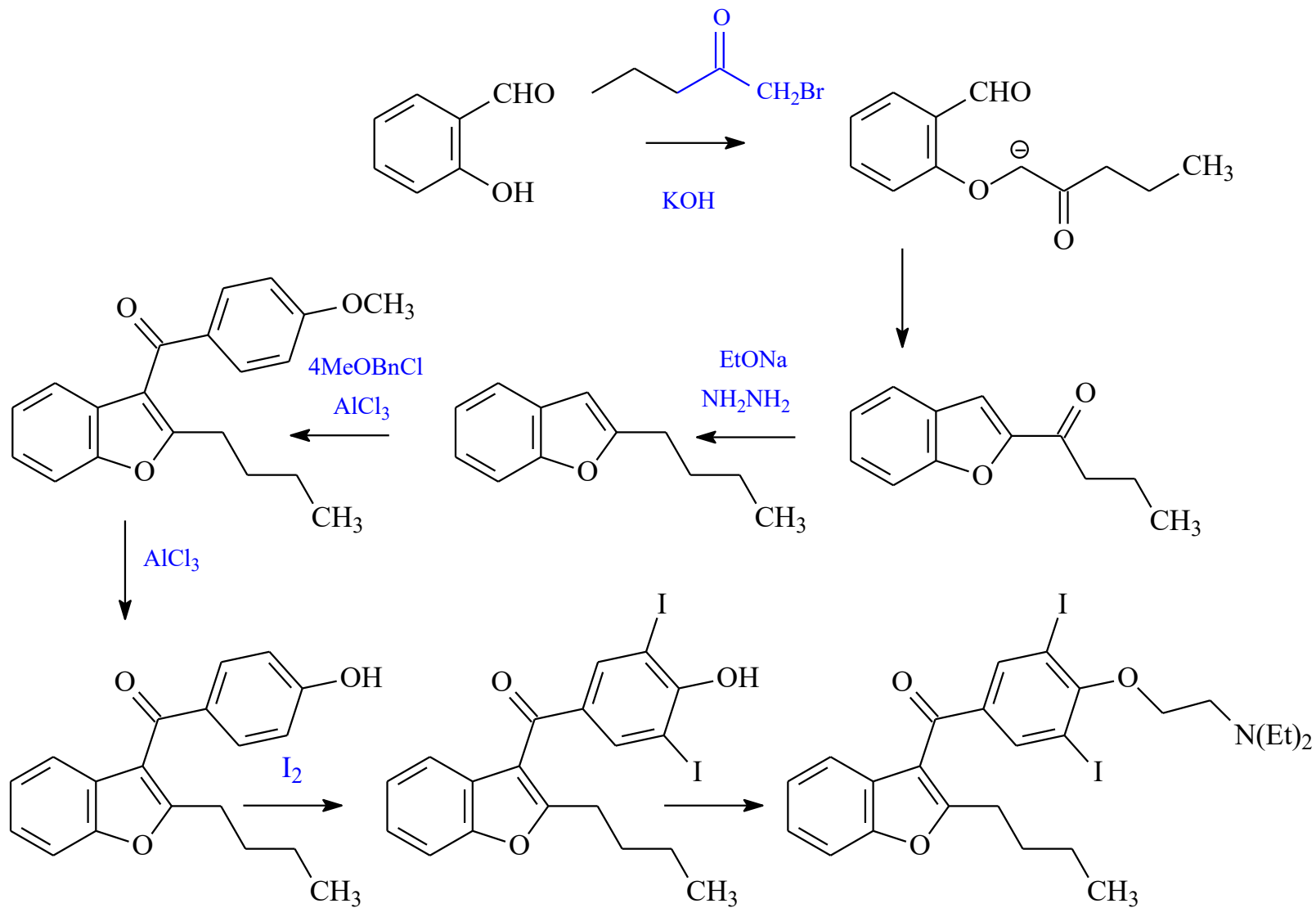


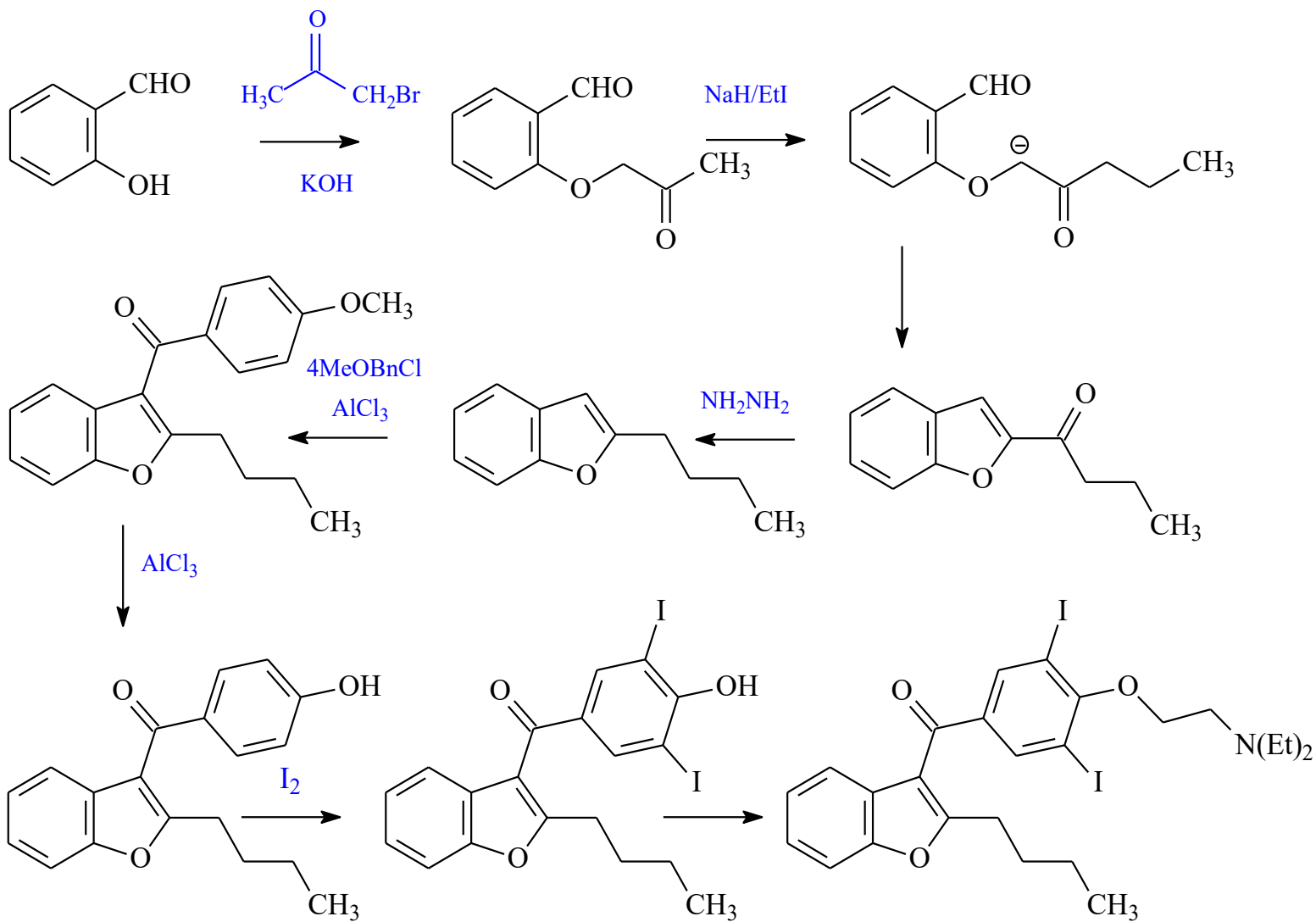


(2-{4-[(2-βουτυλο-1-βενζοφουραν-3-υλο)καρβονυλο]-2,6-διιωδοφαινοξυ}αιθυλο) δισουλφαιμίνη

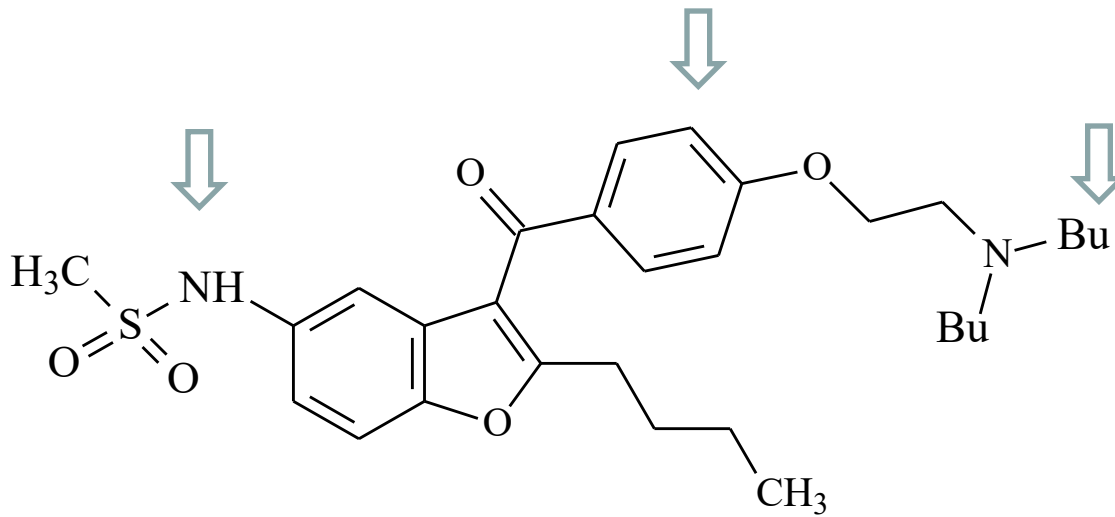
Μεγάλος $t_{1/2}$: 60 ημέρες

+ ενεργός μεταβολίτης (από *N*-απαλκυλίωση)





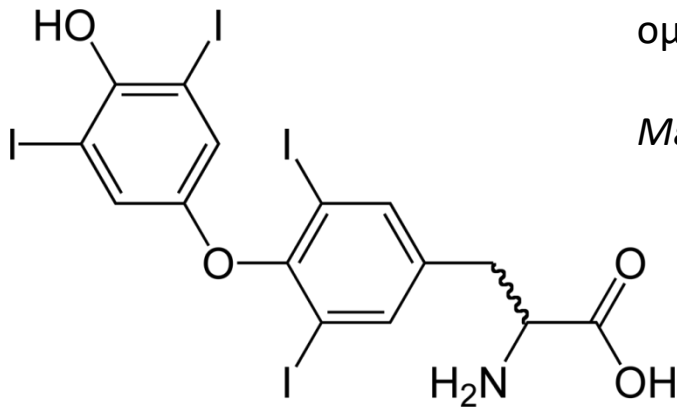
Εναλλακτική μέθοδος από βρωμοακετόνη



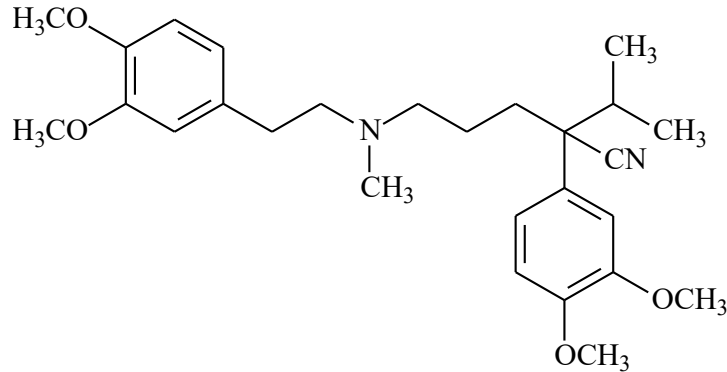
Dronedarone

απουσία I_2 , + CH_3SO_2NH –μείωση λιποφιλίας και ομοιότητας με θυροξίνη

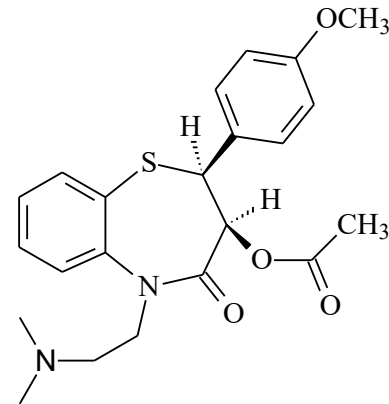
Μείωση κινδύνου τοξικότητας στον θυρεοειδή



Κατηγορία IV. - Παρεμποδίζουν την είσοδο Ca^{2+}



verapamil



diltiazem

Ως βραδυκαρδιακοί αποκλειστές διαύλων ασβεστίου χρησιμοποιούνται όσοι ΔΕΝ είναι παράγωγα διυδροπυριδίνης, δηλ τα **verapamil** και **diltiazem**.

Υπάρχει πιθανότητα το Ca^{2+} να προκαλεί αυτόματα δυναμικά βηματοδότησης.