



ΙΝΟΤΡΟΠΑ

ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΑ

ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΑ

ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ: σύνδρομο στο οποίο ο καρδιακός μυς παρά την ικανοποιητική επιστροφή αίματος στην καρδιά, **αδυνατεί να εξωθεί προς τους ιστούς ποσότητα αίματος επαρκή** 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

Αντιμετώπιση

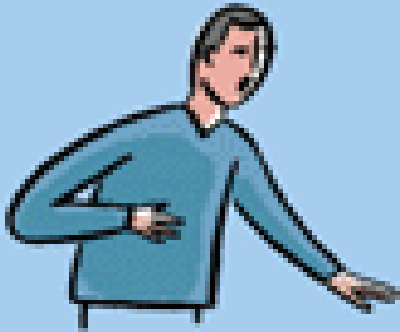
Χαμηλή διατροφική πρόσληψη
νατρίου

Φάρμακα:

Διουρητικά
Αγγειοδιασταλτικά
Ινότροπα.



ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ



δύσπνοια



Πρήξιμο
ποδιών



κόπωση



Δυσκολία στη
διατήρηση του
ύπνου



Πρήξιμο κοιλίας –
απώλεια όρεξης



βήχας



Αύξηση
νυκτερ.
ούρησης



σύγχυση

ΓΛΥΚΟΖΙΤΙΚΟΙ ΙΝΟΤΡΟΠΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ



Digitalis Purpurea
foxglove



Strophanthus gratus

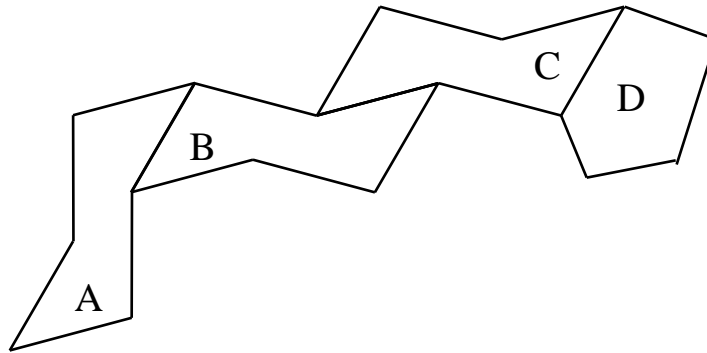
Επί καρδιακής ανεπάρκειας: αύξηση της δύναμης συστολής του μυοκαρδίου

μικρό θεραπευτικό εύρος

- Ηλικία
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Καρδιακή ασθένεια (ισχαιμία, μυοκαρδίτιδα)

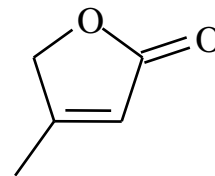
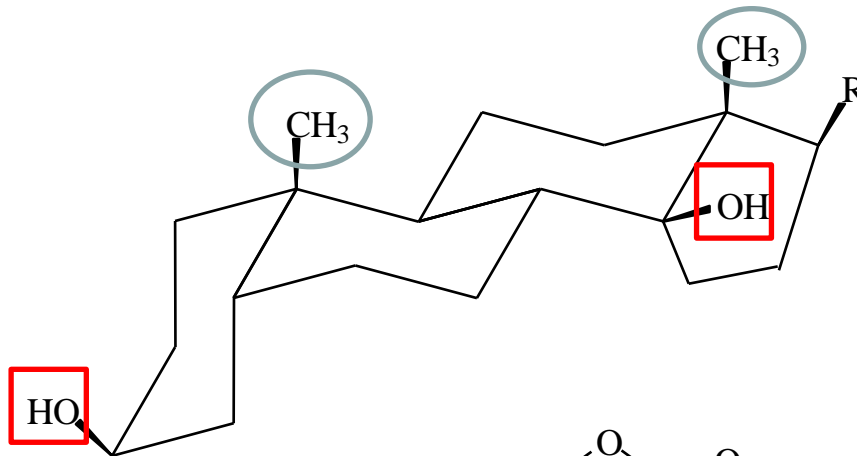
Η ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας είναι μακροχρόνια διαδικασία, που **αρχίζει σε μικρή ηλικία**, όπως απέδειξε η μελέτη υγιών στρατιωτών που σκοτώθηκαν στην Κορέα. Η νεκροψία 300 Αμερικανών στρατιωτών, με μέση ηλικία τα 22 έτη, απέδειξε ότι στο 77.3% των καρδιών εντοπίσθηκαν ευρήματα αθηροσκλήρυνσης.



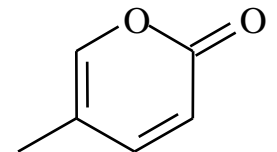


10-CH₃ 13-CH₃

3-OH, 14-OH

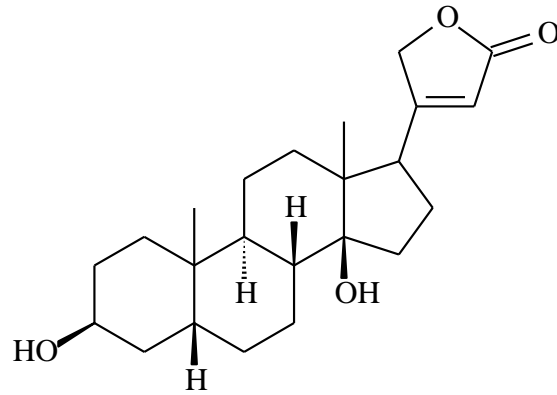


cardenolide

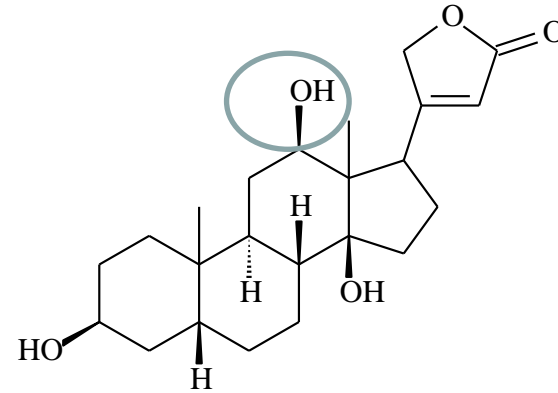


bufadienolide

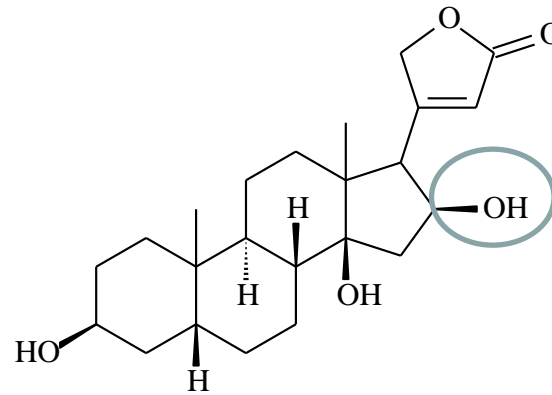
R: 17β-ακόρεστη
λακτόνη ↔ α,β-
ακόρεστο νιτρίλιο



digitoxigenine

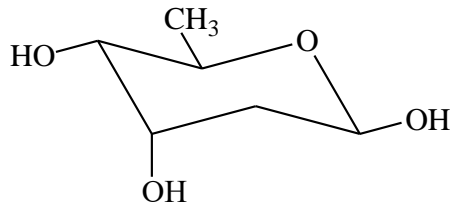


digoxigenine

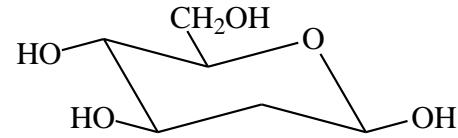


gitoxigenine

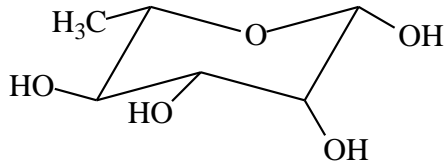
Οι σημαντικότερες γενίνες. Τα επιπλέον OH (σε C-12, C-16) ρυθμίζουν την φ/κ συμπεριφορά



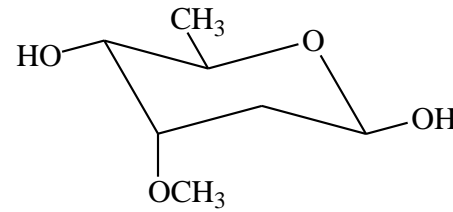
β -D-digitoxose



β -D-glucose

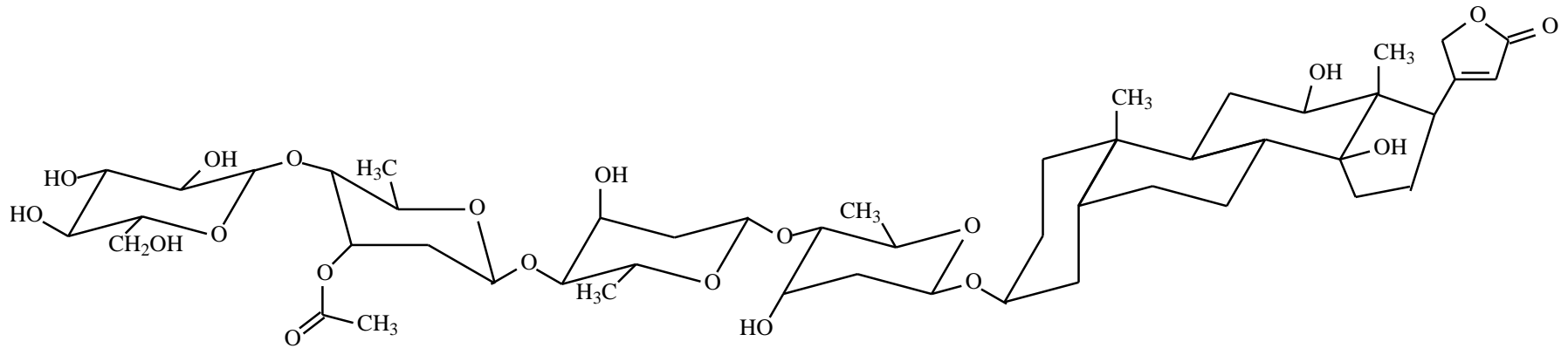


β -D-rhamnose



β -D-cymarose

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

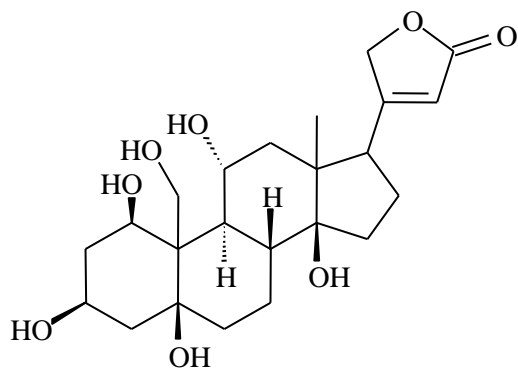


lanatoside C

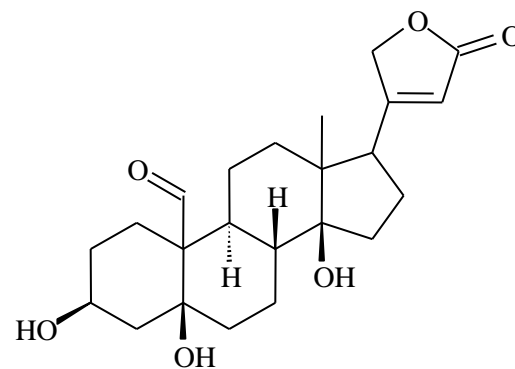
Η παρουσία του σακχάρου είναι σημαντική: η απουσία του επιτρέπει την επιμερίωση του 3β-OH => μείωση δραστηριότητας + αύξηση της τοξικότητας

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

Εύρεση	Γλυκοζίτης	Αγλυκο	Δομή
<i>Digitalis lanata</i>	Lanatoside A Lanatoside B Lanatoside C	Digitoxigenin Gitoxigenin Digoxigenin	Glu-3-Ac-Dig-Dig ₃ -Aglycon
<i>Digitalis purpurea</i>	Purpurea glycoside A Purpurea glycoside B	Digitoxigenin Gitoxigenin	Glu-Dig ₃ -Aglycon
<i>Strophantus gratus</i>	g-Strophanthin	Ouabagenin	Rham-Aglycon
<i>Strophantus kompé</i>	k-Sstrophanthoside	Strophanthidin	Glu-Glu-Cym-Aglycon



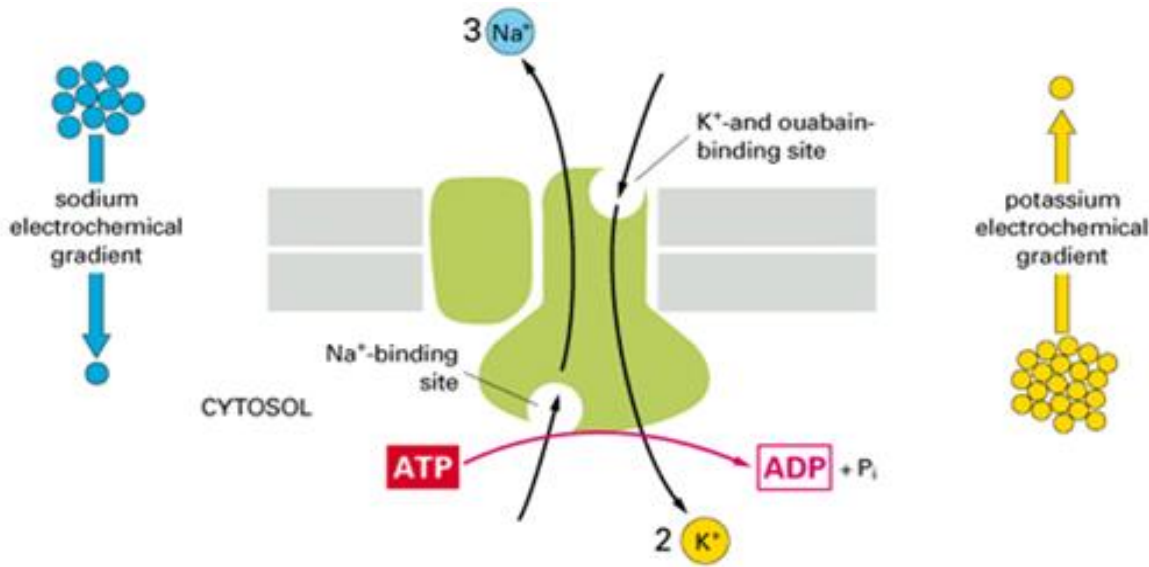
ouabagenine



strophanthidin

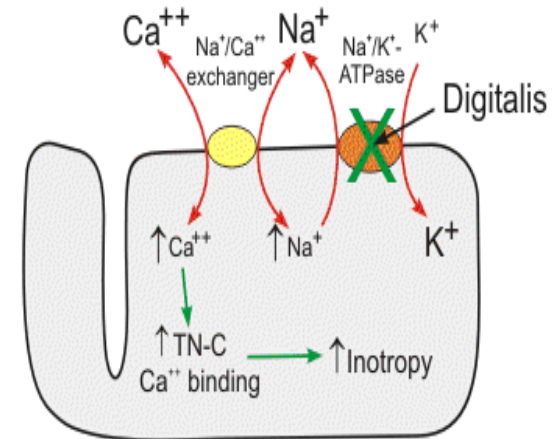
Μηχανισμός δράσης: αλλοστερικοί αναστολείς της αντλίας

Na^+/K^+ ΑΤΡασης του καρδιακού μυός.



↑ δυναμικού μεμβράνης =>
↑ [Ca²⁺] ενδοκυττάριας =>
διάνοιξη διαύλων ασβεστίου

Έμμεση ρύθμιση της συγκέντρωσης του κυτταροπλασματικού ασβεστίου: η αναστολή της ανταλλαγής της Na^+/K^+ ΑΤΡασης αυξάνει την ενδοκυττάρια $[\text{Na}^+]$ και ακολούθως την $[\text{Ca}^{2+}]$, λόγω μείωσης της κινητήριας δύναμης για τον ανταλλάκτη $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Ακολουθεί διάνοιξη διαύλων Ca^{2+} → μεγαλύτερη αύξηση ενδοκυτταρικής $[\text{Ca}^{2+}]$.



=> **Αύξηση της συσταλτικότητας του καρδιακού μυός**, με τη καρδιακή παροχή να πλησιάζει αυτή της φυσιολογικής καρδιάς.

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 → + σε επείγοντα περιστατικά

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

Μεγαλύτερος $t_{1/2}$ διγλιτοξίνης → μεγάλη διάρκεια δράσης

Απορρόφηση: με παθητική διάχυση μέσω μεμβρανών γαστρεντερικού σωλήνα.
Αλληλεπιδράσεις με χολεστρουραμίνη, 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 (δx2, δx3)



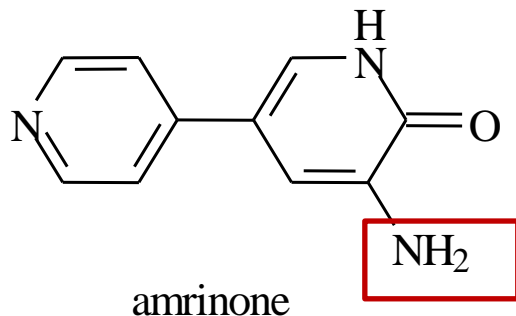
- Από το καρδιαγγειακό σύστημα: αρρυθμίες.
- Ανορεξία, κόπωση, ναυτία, έμετος, διαταραχές όρασης, διάρροια.
- Διαταραχή ηλεκτρολυτών: υπερκαλιαιμία (οξεία τοξικότητα), υποκαλιαιμία (χρόνια τοξικότητα) → η κύρια ηλεκτρολυτική διαταραχή, επιτείνεται από νεφρική ανεπάρκεια, ή από συγχορήγηση διουρητικών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

Αντιμετώπιση:

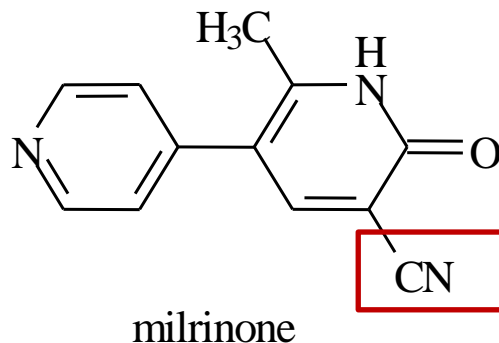
- Διακοπή του φαρμάκου / διουρητικών
- Χορήγηση συμπληρώματος αλάτων καλίου (έλεγχος EEG+ επιπέδων): → ενεργοποίηση αντλίας
- EDTA (συμπλοκοποίηση ασβεστίου)
- Εισπνοή οξυγόνου
- Αντισώματα Διγοξίνης- Digibind (πιθανή αλλεργία)
- Μαγνήσιο, λιδοκαΐνη, φαινυτοΐνη, προπρανολόλη, αναστολείς ACE

ΜΗ ΓΛΥΚΟΖΙΤΙΚΟΙ ΙΝΟΤΡΟΠΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

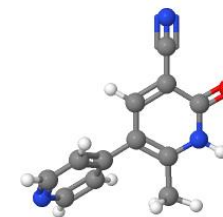
«διπυριδίνες» αναστολείς της PDE 3



amrinone



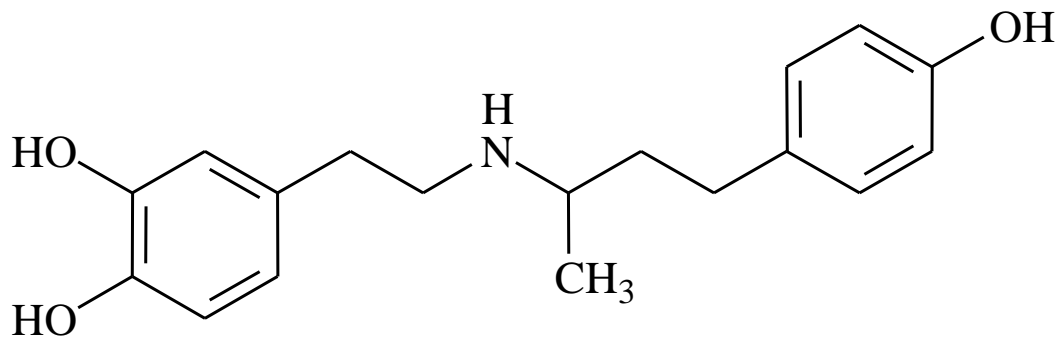
milrinone



ChemEssen.com

β1-αδρενεργικοί αγωνιστές → νοσοκομειακή χρήση

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

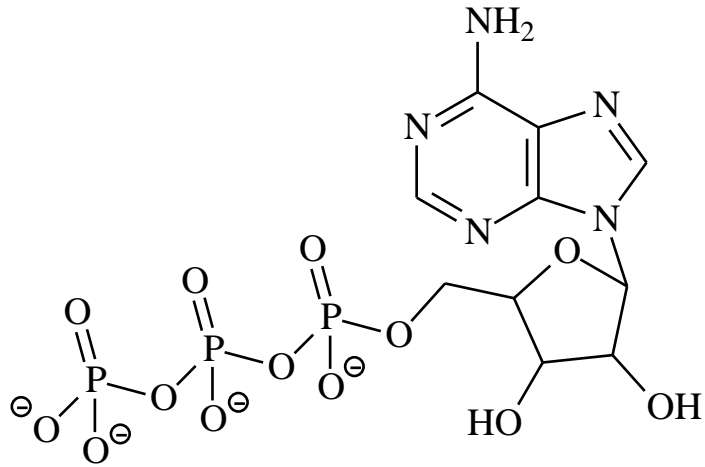
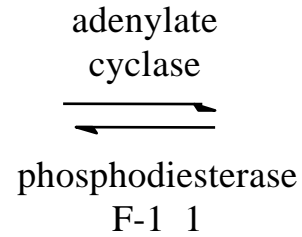
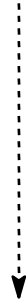


dobutamine

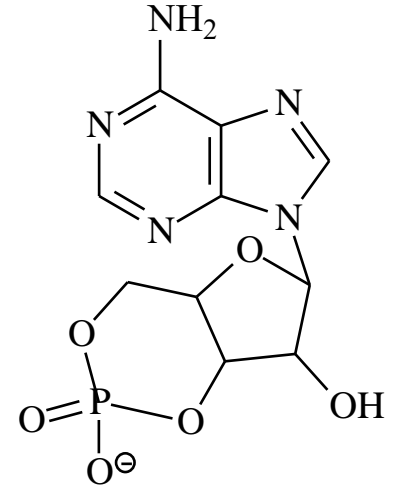


dobutamine

διέγερση

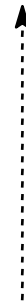


ATP



c-AMP

αναστολή



amrinone
milrinone

Λείες μυϊκές ίνες

Μείωση ενδοκυτταρικής
συγκέντρωσης Ca^{2+}
Αγγειοδιαστολή

Μυοκαρδιακό κύτταρο

Αύξηση ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης Ca^{2+}
Αύξηση συσταλτικότητας

ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

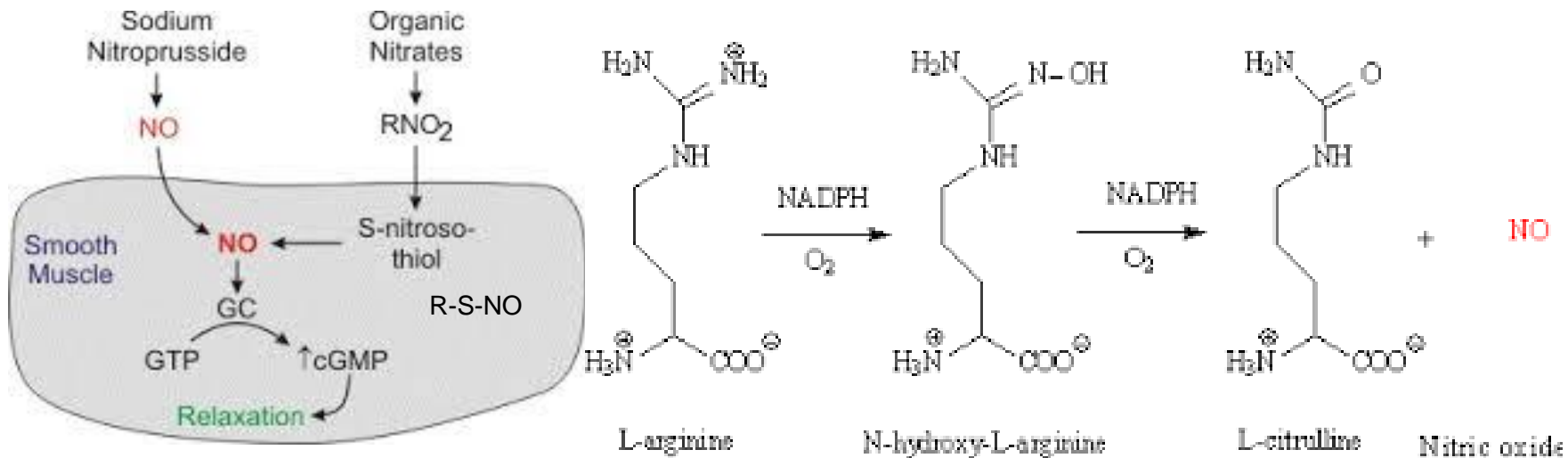
ΝΙΤΡΙΚΟΙ & ΝΙΤΡΩΔΕΙΣ ΕΣΤΕΡΕΣ

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ Ca^{2+}

β-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Στηθάγχη → 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, ή την αύξηση της μεταφοράς οξυγόνου στο μυοκάρδιο.

Νιτρώδη: τα συχνότερα συνταγογραφούμενα φάρμακα για την στηθάγχη – αγγειοδιαστολή στεφανιαίων αγγείων



nNOS

eNOS

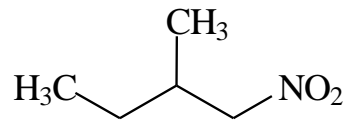
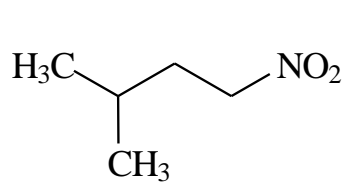
iNOS-επαγόμενη ανεξάρτητα από [Ca²⁺]

Σημαντική μείωση παραγωγής NO στο αθηρωματικό αγγείο

Η νιτρομάδα ανάγεται από την αλδεϋδική δεϋδρογενάση των μιτοχονδρίων (*mt ALDH₂*). Τα οργανικά νιτρώδη παράγωγα διασπώνται προς **NO** που ενεργοποιεί τη διαλυτή ισομορφή της γουανυλικής κυκλάσης. Το παραγόμενο **cGMP ενεργοποιεί τη φωσφατάση ελαφρών αλυσίδων της μυοσίνης** επάγοντας την υδρόλυση των φωσφορικών ομάδων και τη μυϊκή χαλάρωση, εξ αιτίας της μείωσης των αλληλεπιδράσεων ακτίνης/μυοσίνης.

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

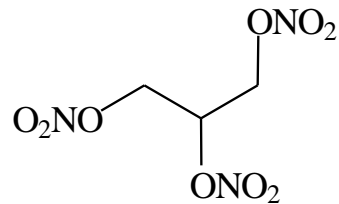
οξεία στηθάγχη



Επέρχεται χάλαση των λείων μυϊκών ινών,
ιδιαίτερα
έκδηλη στα στεφανιαία αγγεία (αγγειοδιαστολή)

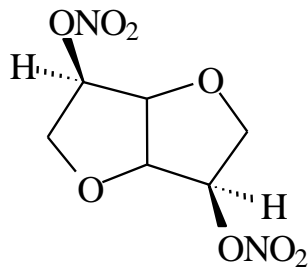
amyl nitrite

Χρόνος εμφάνισης δράσης: 15 sec
Διάρκεια δράσης: 1 min



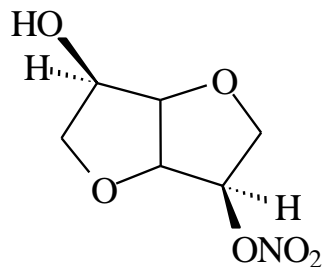
e glyceryl trinitrat

Χρόνος εμφάνισης δράσης: 2 min
Διάρκεια δράσης: 30 min



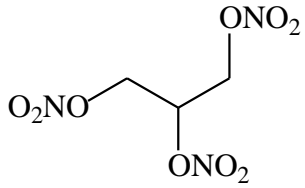
isosorbide dinitrate

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

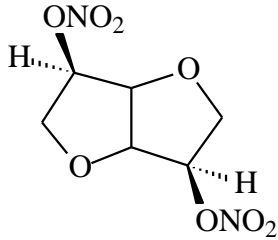


isosorbide mononitrate

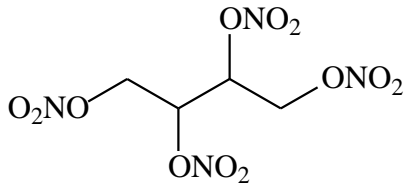
χρονια στηθαγχη



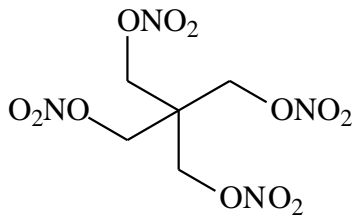
glyceryl trinitrate



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
- Ερυθρότητα προσώπου
- **πονοκέφαλος**



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

Αντιστρέφεται με N-ακετυλοκυστεΐνη

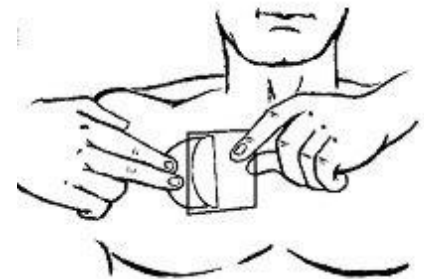
Ενζυμική / μη ενζυμική βιομετατροπή. Υψηλή συγκέντρωση NO στα μιτοχόνδρια αναστέλλει την αναπνευστική αλυσίδα.

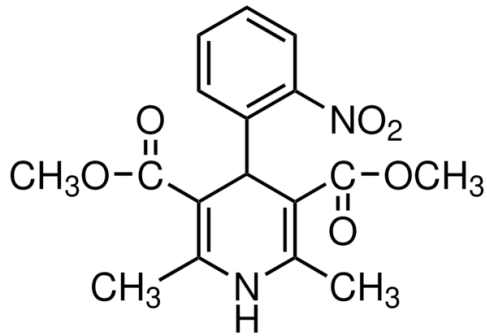


Η αντοχή αποφεύγεται ή ελαχιστοποιείται με δοσολογικά σχήματα που αφήνουν το οργανισμό ελεύθερο νιτρωδών κατά τη νύχτα, για να διατηρηθεί η ευαισθησία στο φάρμακο

Ειδικά σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης

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





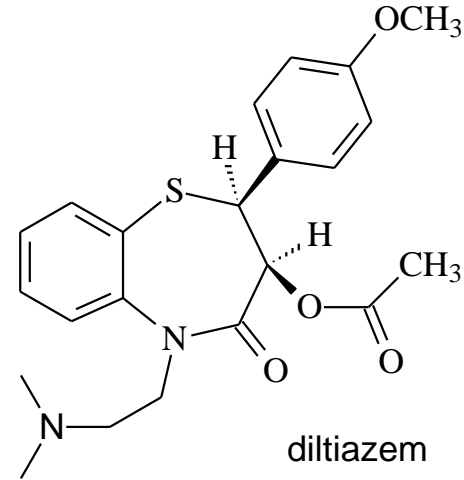
Επέρχεται μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου λόγω μείωσης της διαθεσιμότητας $[Ca^{2+}]$ ενδοκυτταρικά

μόνο στους λείους μύες (αγγεία)

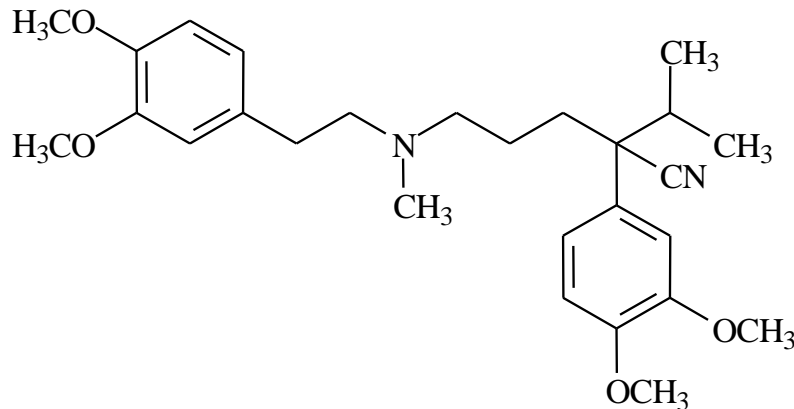
Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου

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**

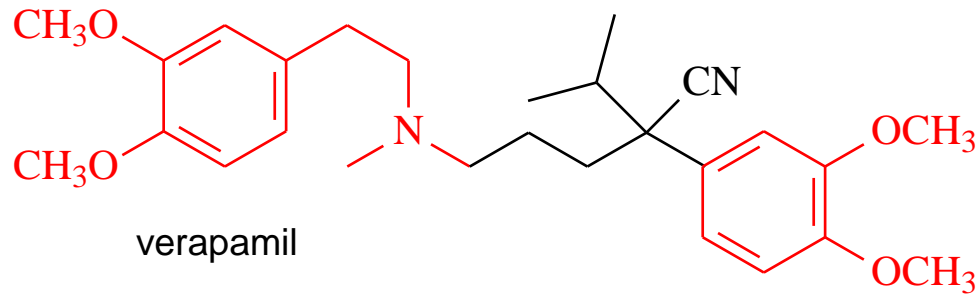
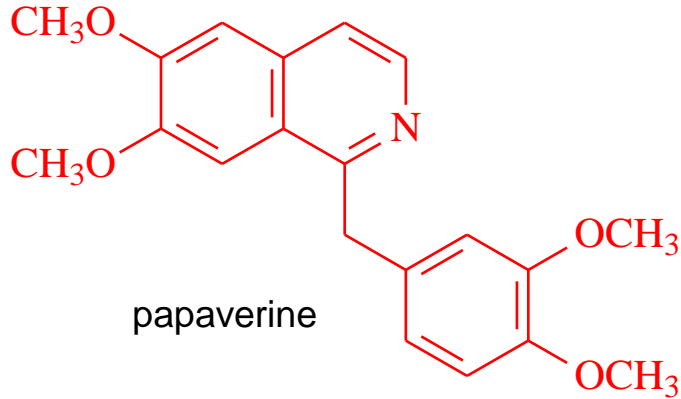
High Voltage Activated, Long lasting: σε δενδρίτες, μύες και στα κοιλιακά μυοκαρδιοκύτταρα – αργής ανταπόκρισης. Υπεύθυνοι **για την διάρκεια του δυναμικού ενεργείας**. Τα φάρμακα συνδέονται στην κεντρική α_1 υπομονάδα του διαύλου και σταθεροποιούν την απενεργοποιημένη, ή την ανοικτή διαμόρφωση. Ο διάυλος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

Οι αποκλειστές διαύλων Ca^{2+} συνταγογραφούνται κυρίως ως **αντιυπερτασικά**, αλλά χορηγούνται και **στην καρδιακή ανεπάρκεια** και την **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 συστημική 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

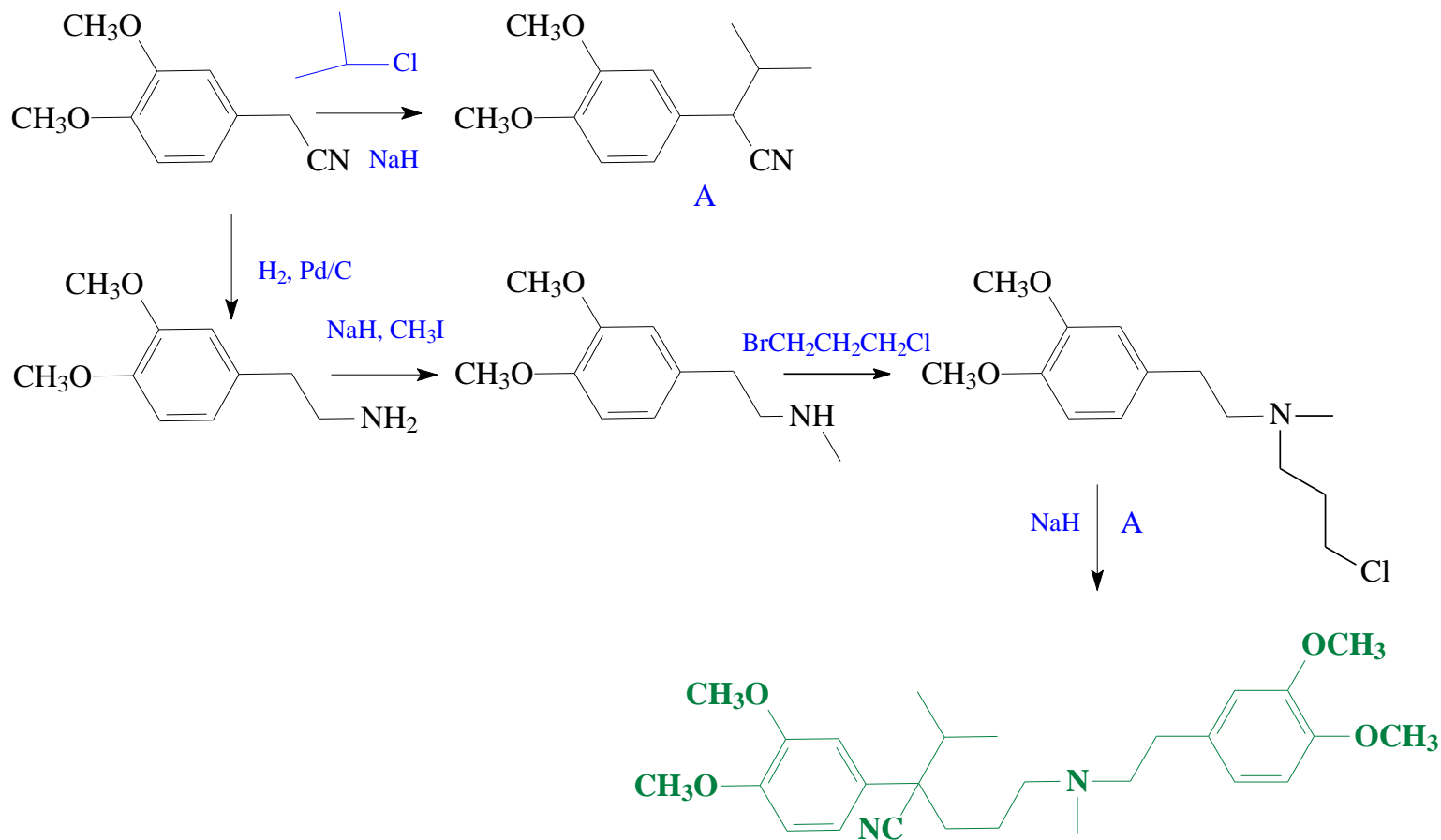


Το (+) ισομερές αναστέλλει τον δίαυλο Na^+
Το (-) ισομερές αναστέλλει τον δίαυλο Ca^{2+}

Χορηγείται:

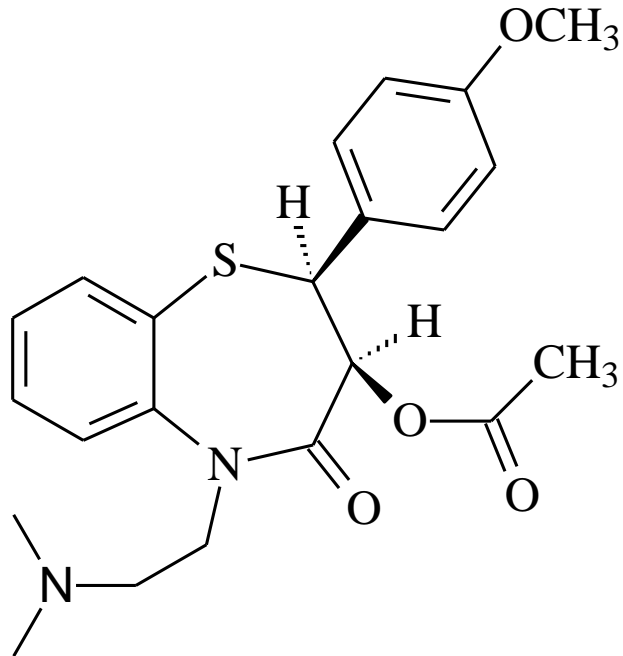
- σε αρρυθμίες
- σε ανεπάρκεια της στεφανιαίας
- σε αρτηριακή υπέρταση

Δεν συγχορηγείται με β αναστολείς,
διγοξίνη, κινιδίνη.



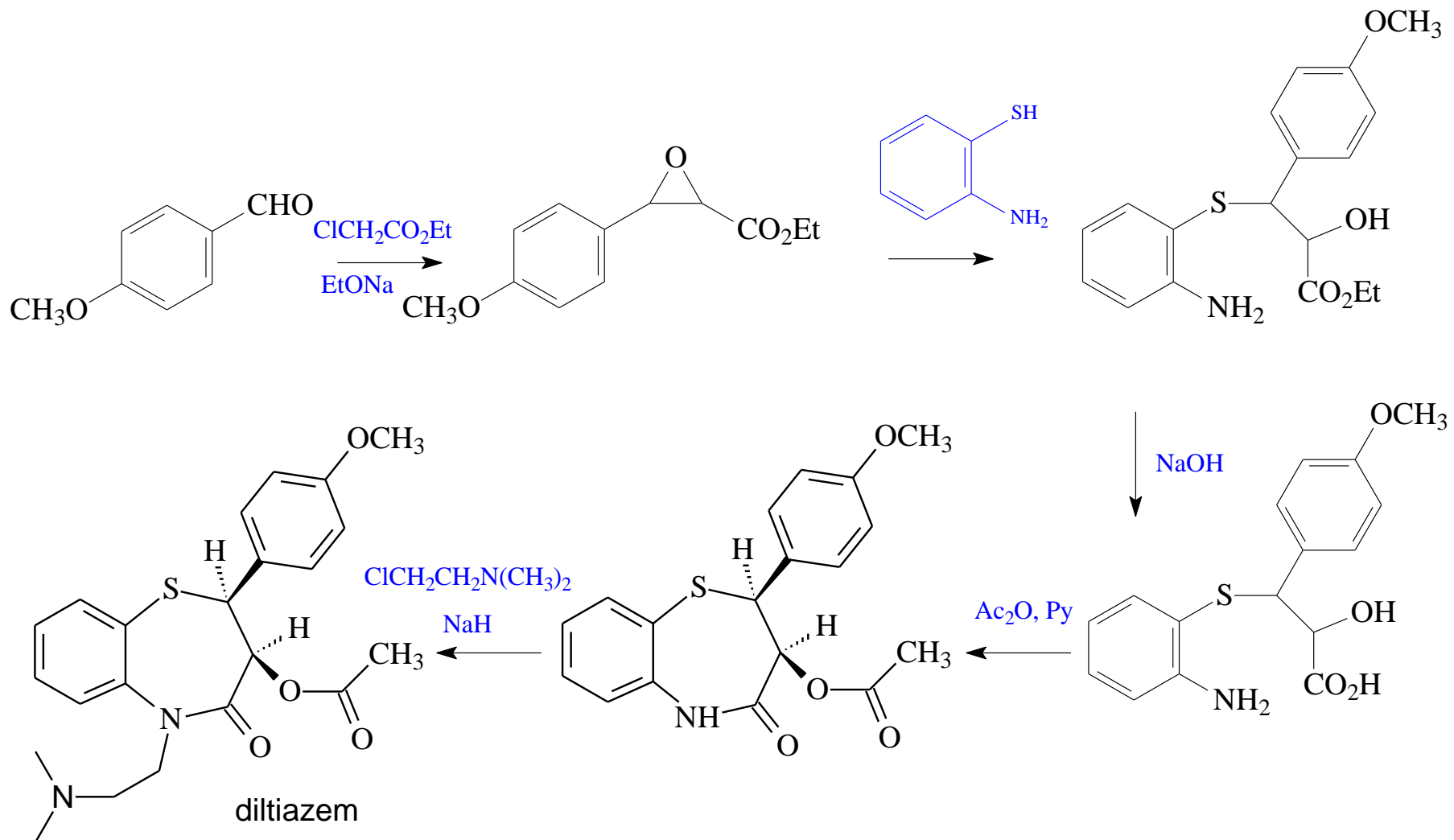
Verapamil (R,S)-2-(3,4-διμεθοξυφαινουλο)-5-[μεθυλο,(3,4-διμεθοξυφαινουλαιθυλ)αμινο]-2-(1-μεθυλοαιθυλο)πεντανονιτριλιο

Βενζοθειαζεπίνες



Diltiazem

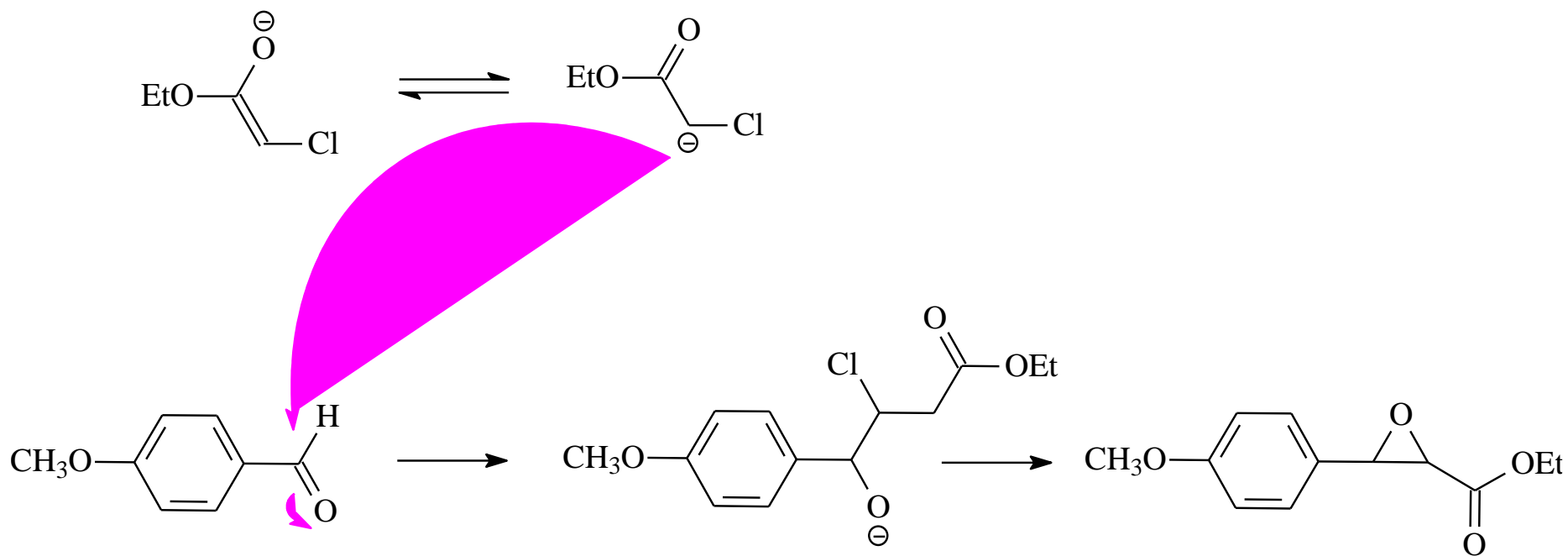
Αναστολή διαύλων Na^+ και Ca^{2+} σε καρδιά + αγγεία



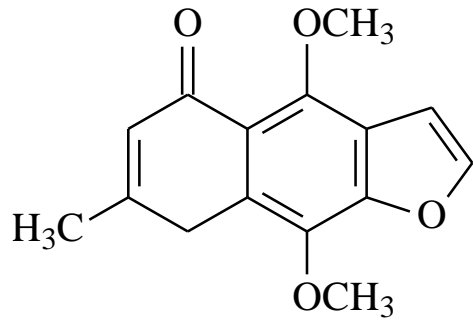
Diltiazem *cis*-[5-(2-(διμεθυλαμινοαιθυλο)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διϋδρο-3-ακετυλοξυ-1,5-βενζοθειαζεπιν-4(5*H*)-όνη].

Η cis στερεοχημεία του diltiazem είναι σημαντική για τη δράση.

Μηχανισμός της συμπύκνωσης Darzens



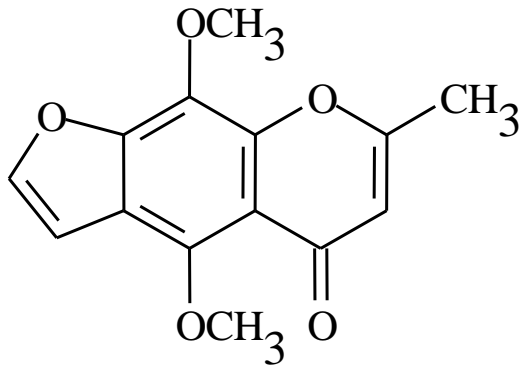
Συμπύκνωση αλδεΐδης ή κετόνης με α -αλογονωμένο εστέρα, παρουσία ισχυρής βάσης.



Ammi visnaga (Umbelliferae)
El Khella



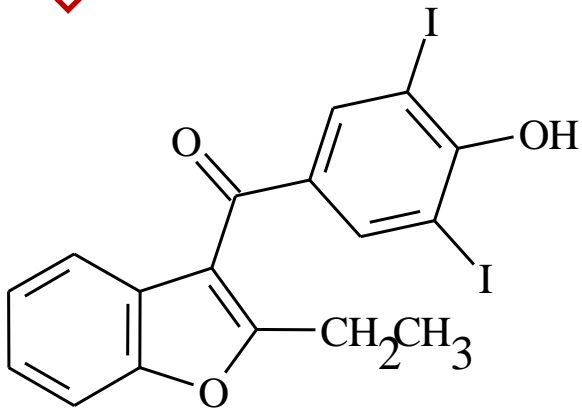
Βενζοφουράνια



khellin

Αντισπασμωδικό λείων μυϊκών
ινών → κολικοί νεφρού

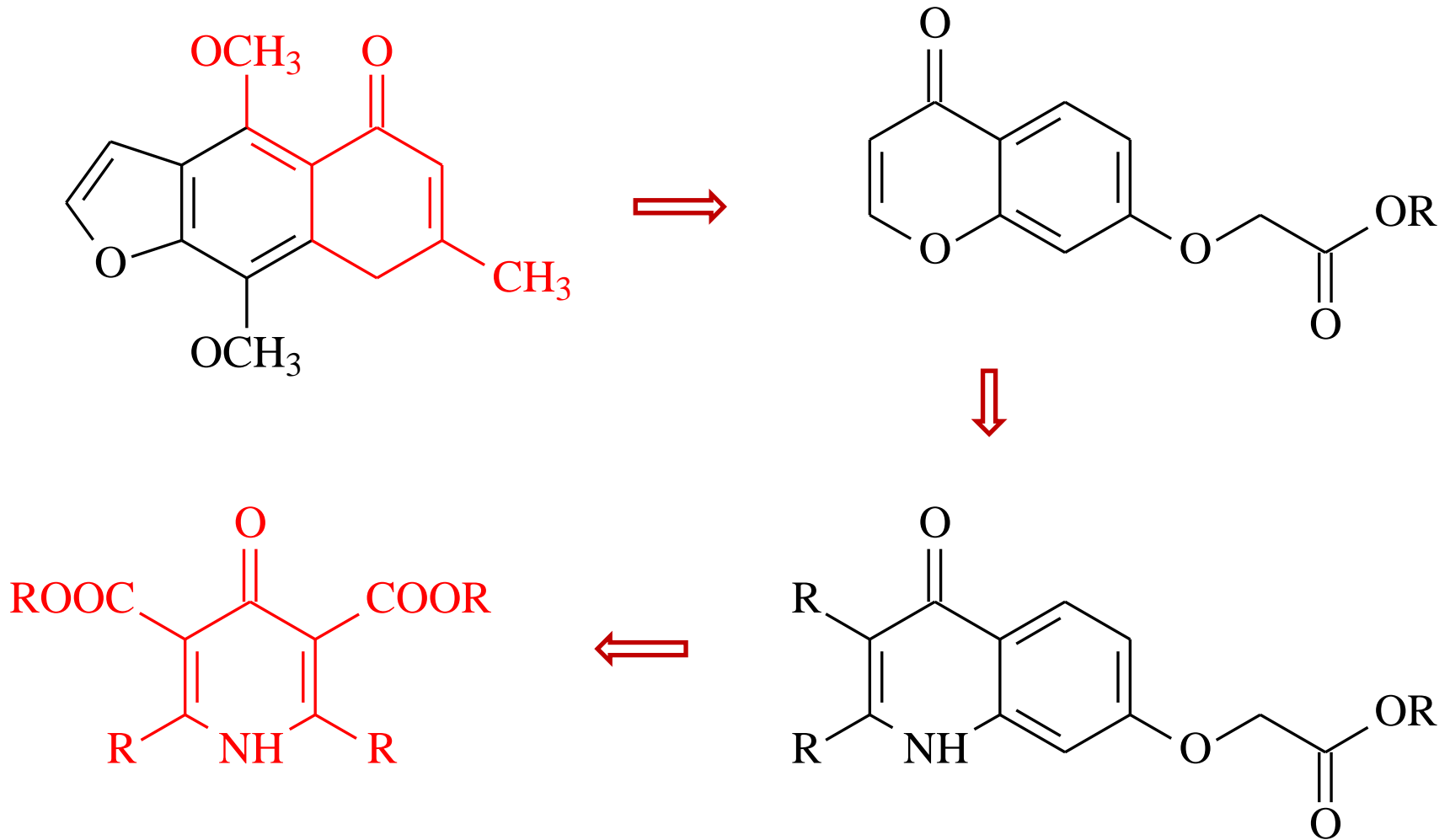
Αγγειοδιαστολή στεφανιαίων
αρτηριών → στηθάγχη,
έμφραγμα μυοκαρδίου

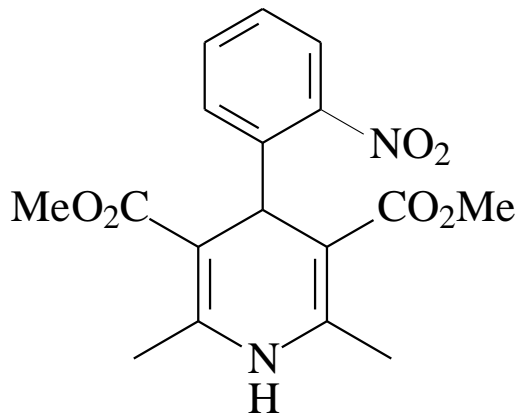


benziodarone

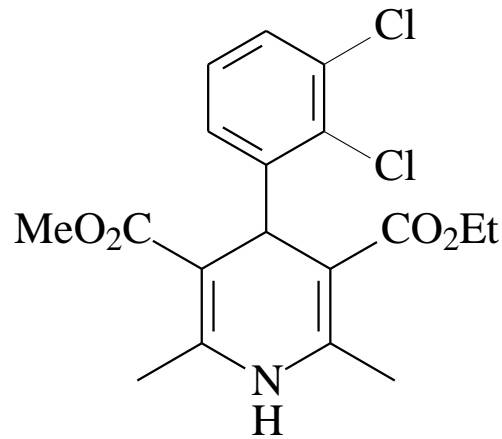
Αγγειοδιασταλτικό στεφανιαίων
αγγείων → θεραπεία στηθάγχης

Διϋδροπυριδίνες – αναπτύχθηκαν επίσης από τροποποίηση του khellin

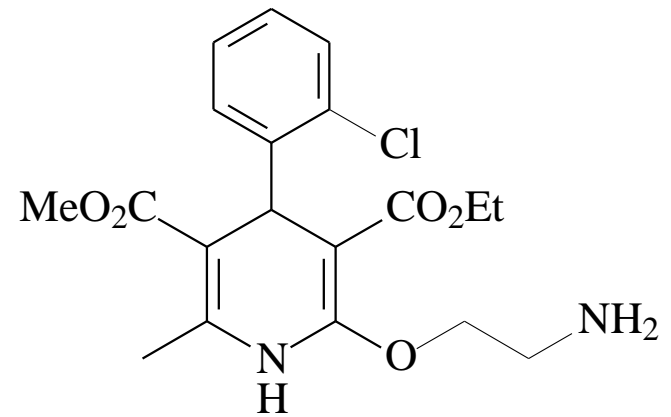




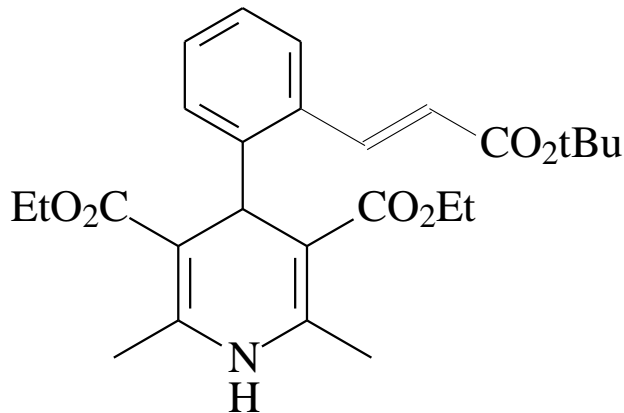
nifedipine



felodipine

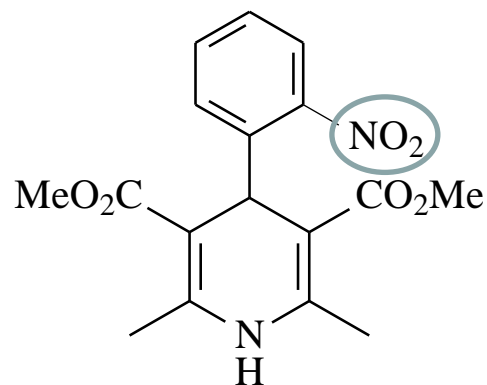
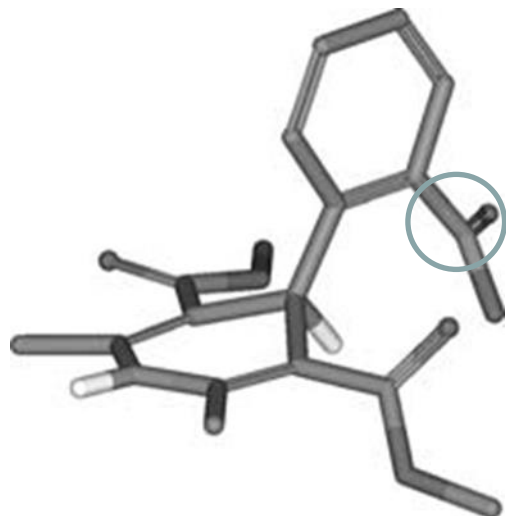


amlodipine



lacidipine

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



nifedipine

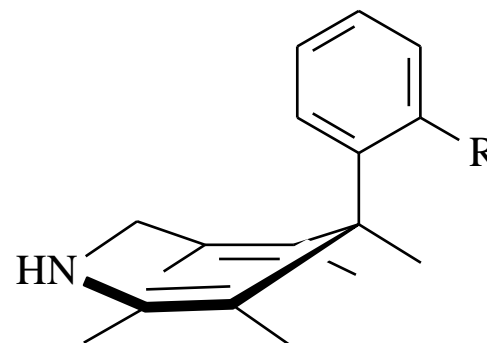
Nifedipine Adalat^R

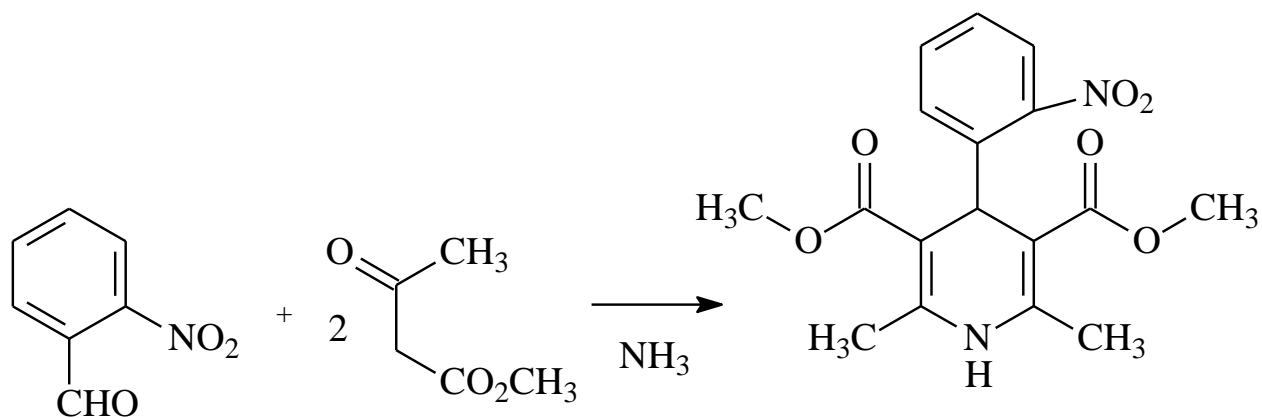
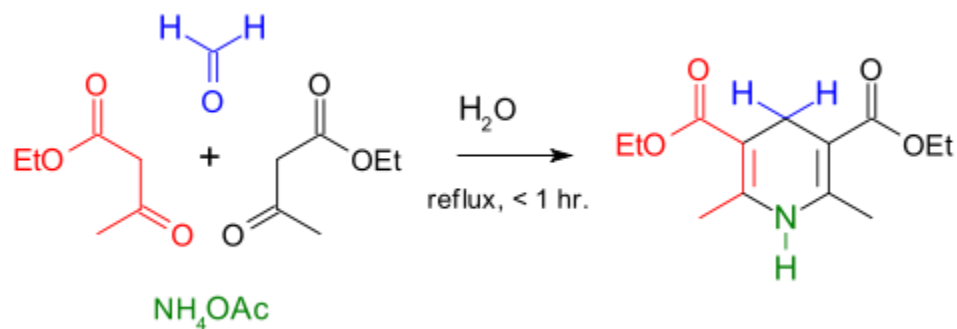
Στερεοχημική παρεμπόδιση ο-υποκαταστάτη

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

αντιστηθαγγικό

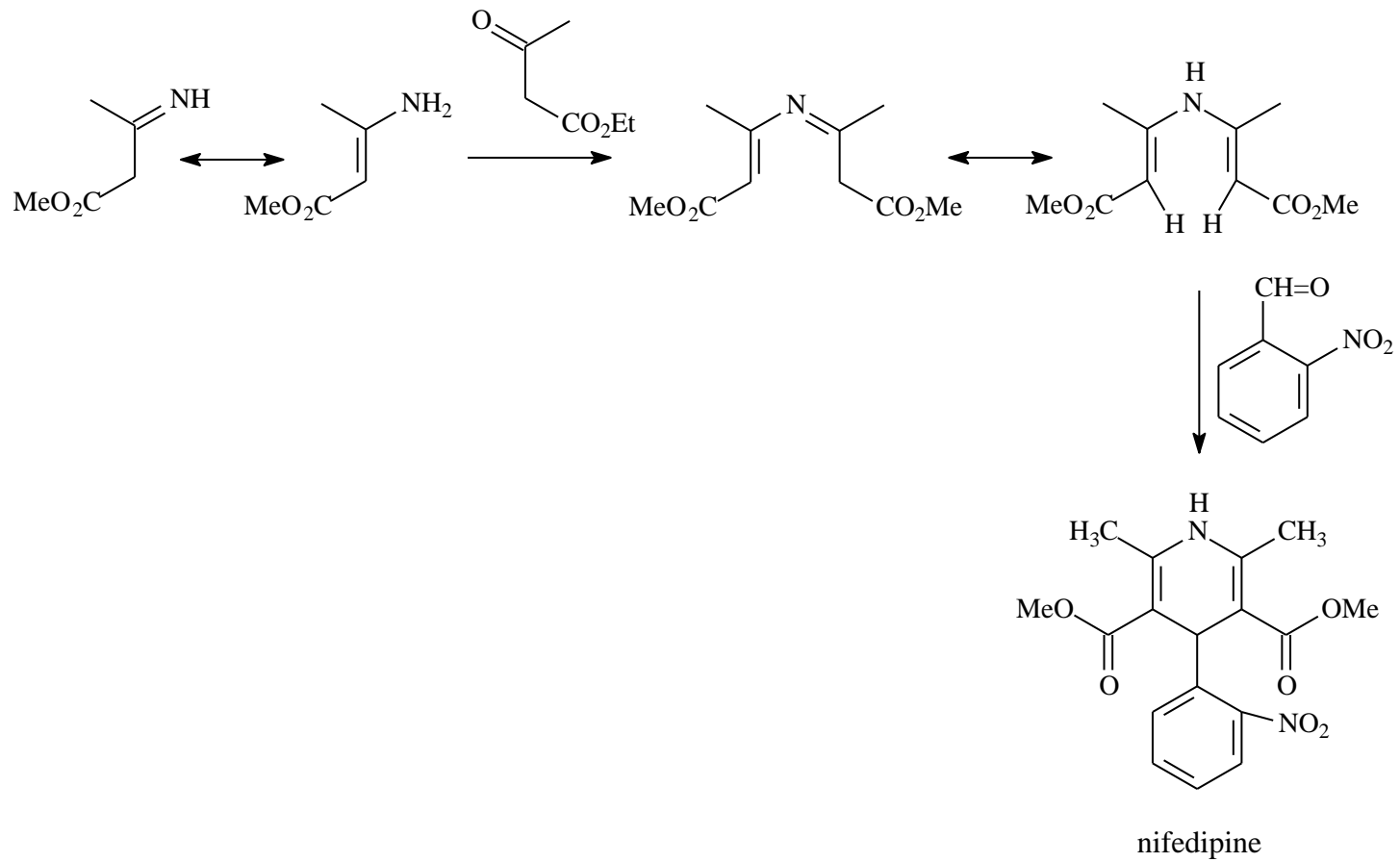
αντιυπερτασικό σε **slow release formulations**





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

Η σύνθεση της αποτελεί εφαρμογή της προσέγγισης Hantzsch
 Συμπύκνωση υποκατεστημένης βενζαλδεΐδης με β-κετοεστέρα.



Προτεινόμενος μηχανισμός

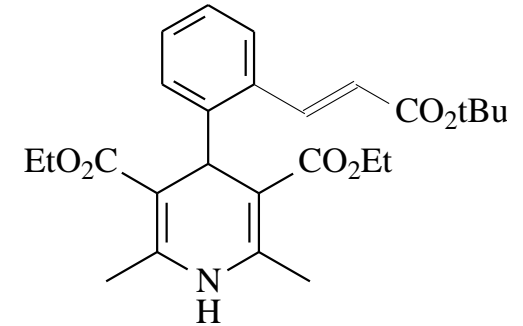
Lacidipine

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

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

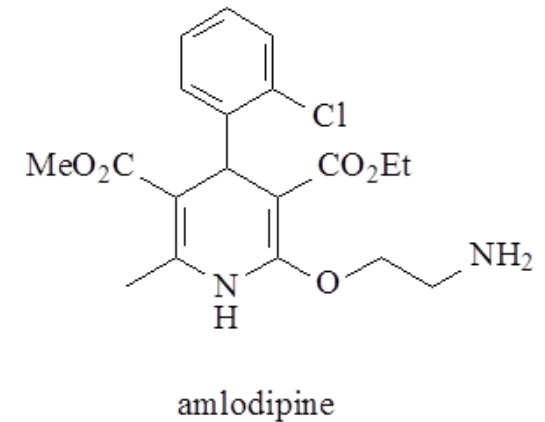
Αντιοξειδωτικό (ισοδύναμο τοκοφερόλης): αποφυγή LDL οξείδωσης
cis-trans ισομερίωση κινναμωμικής ομάδας

Δοσολογία : 1 ημερησίως

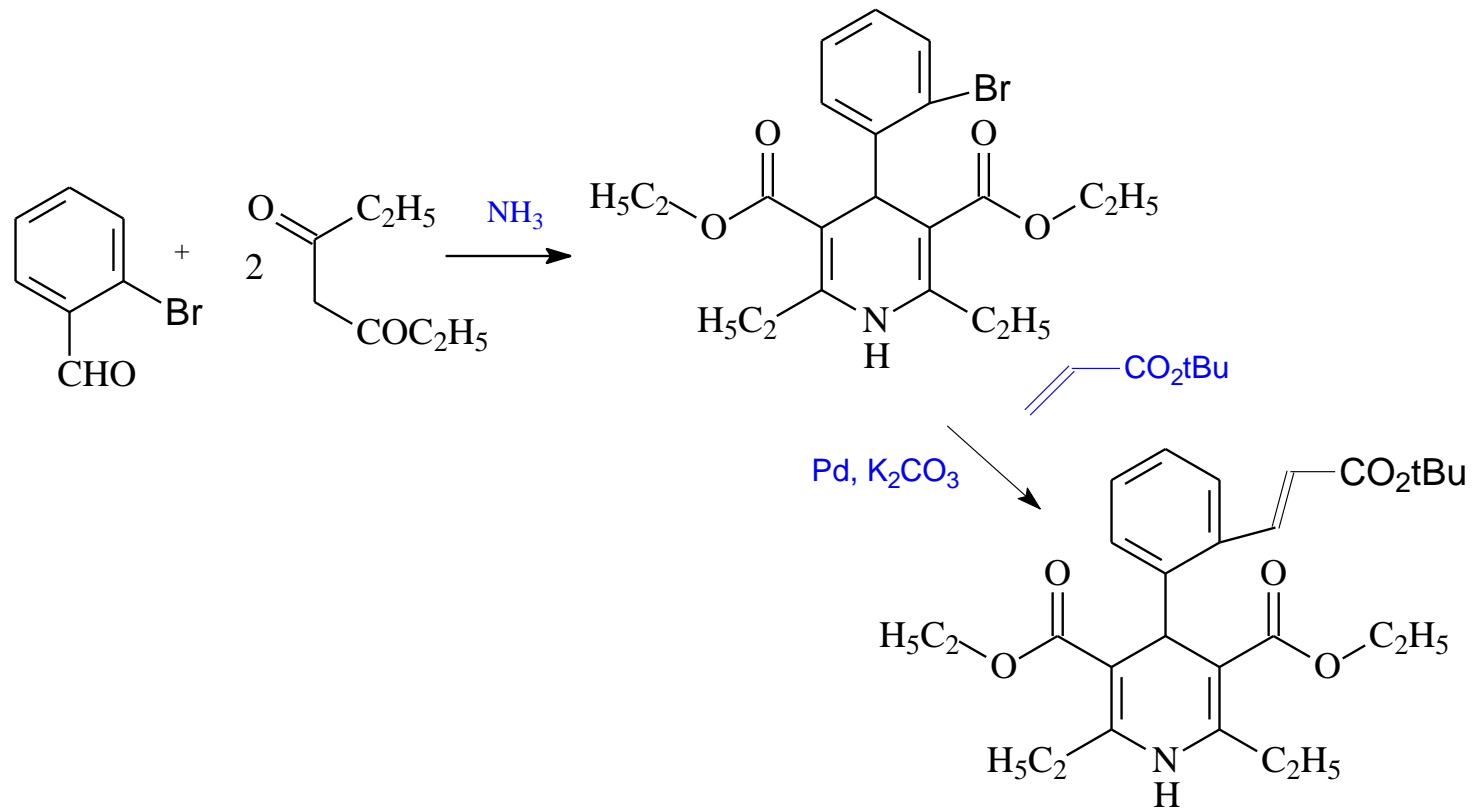


Amlodipine

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

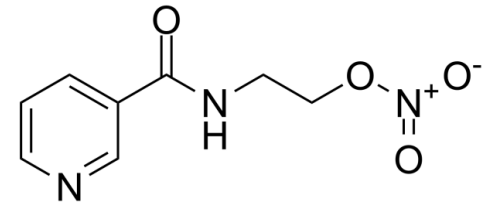


Στις θέσεις 2- και 6- μπορούν να εισαχθούν μεγάλοι υποκαταστάτες, ενώ η παρουσία διαφορετικών εστέρων στις θέσεις 3- και 5- προσφέρει εκλεκτικότητα.



Lacidipine

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



Νιτρικός εστέρας της 2-[πυριδιν-3-υλοκαρβονυλ)αμινο]αιθανόλης

Το **Nicorandil** είναι **υβριδικό φάρμακο**: λειτουργεί ως δότης **NO** ενώ παράλληλα **ενεργοποιεί τη διάνοιξη των ευαίσθητων στο ATP διαύλων K⁺** προκαλώντας υπερπόλωση των λείων μυικών ινών και αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων κυρίως αρτηριών.

Ασκεί και καρδιοπροστατευτική δράση μειώνοντας τη βλάβη ισχαιμίας/επαναιμάτωσης.

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 παθολόγηση στηθάγχης ή καρδιακής ανεπάρκειας.

Οι σοβαρές αρρυθμίες μπορεί να προκαλέσουν κοιλιακή μαρμαρυγή και ξαφνικό θάνατο.

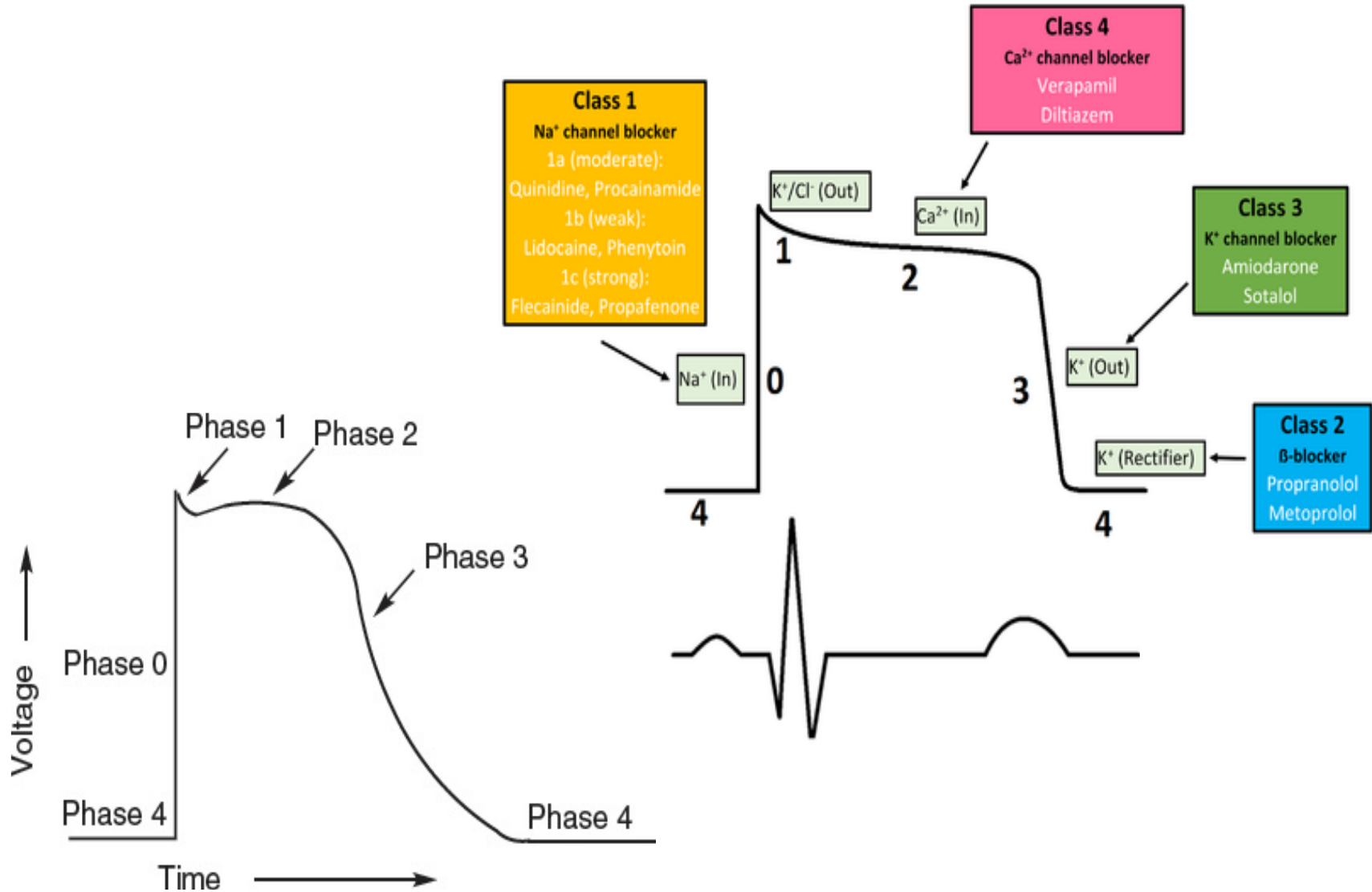
Ο καρδιακός ρυθμός ελέγχεται από τα βηματοδοτικά κύτταρα του φλεβόκομβου, του κολποκοιλιακού κόμβου και των ινών του Purkinje, με την απότομη ανάπτυξη δυναμικών ενεργείας, με ρυθμό 100-110 «χτυπήματα» ανά λεπτό. Αρρυθμία εμφανίζεται όταν διαταράσσεται η λειτουργία του βηματοδοτικού συστήματος (ανώμαλος ρυθμός), ή η μετάδοση της διέγερσης, ή αν λειτουργήσει ως βηματοδότης άλλο μέρος της καρδιάς.

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 επίσης κόπωση του καρδιακού μυός και καρδιακή ανεπάρκεια.

ANTIARRΥΘΜΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ



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

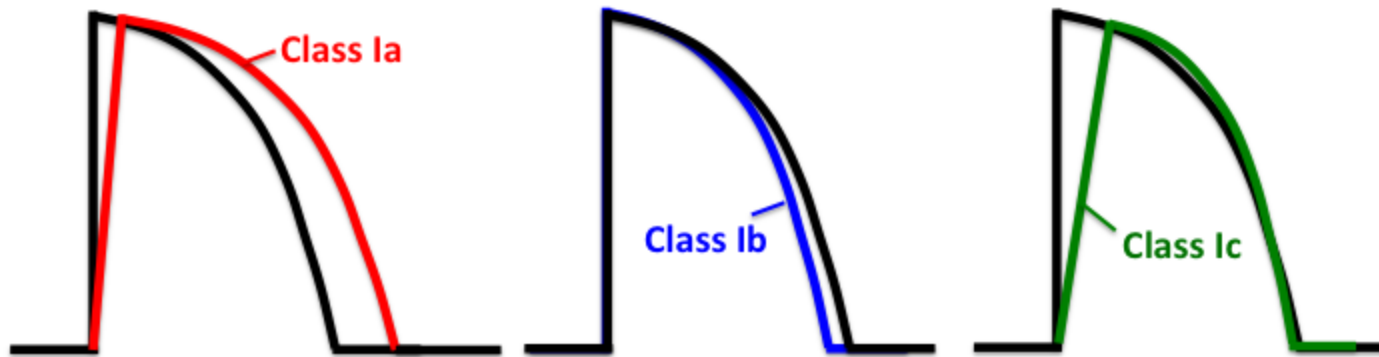
Κατηγορία III: αποκλειστές διαύλων καλίου

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:

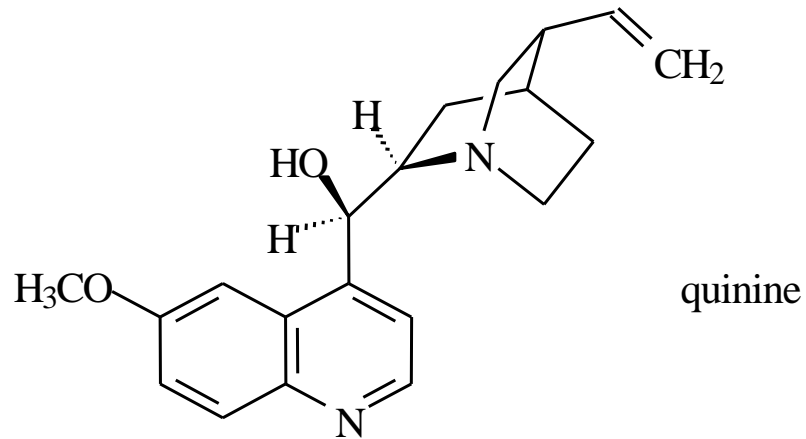
↑QRS & ↑QT

↓QT

↑↑QRS

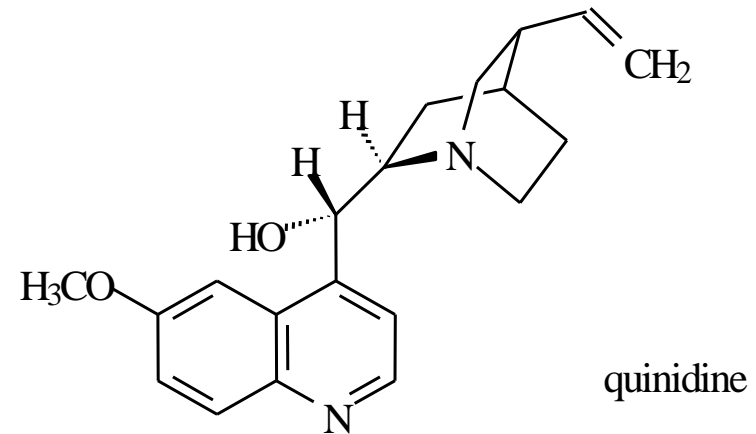
Ανάλογα με τη κινητική της πρόσδεσης τους στους διαύλους νατρίου:

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

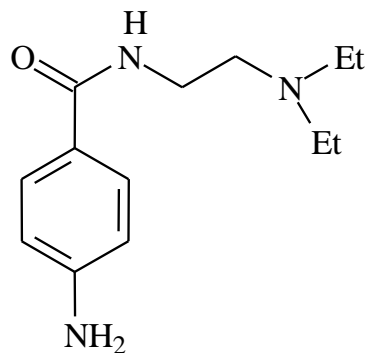


IA
Κινιδίνη Έχει και αντιχολινεργική δράση (πρόκληση ταχυκαρδίας)
 Καταστέλλει τις σκελετικές αλλά και τις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων
 (πρόκληση κυκλοφορικής καταπληξίας)
 Προκαλεί κιχονισμό

Σχηματίζει άλατα στο βασικότερο άζωτο (της κινουκλιδίνης)
Μπορεί να μειώσει σημαντικά την απέκκριση της διγοξίνης από τους νεφρούς

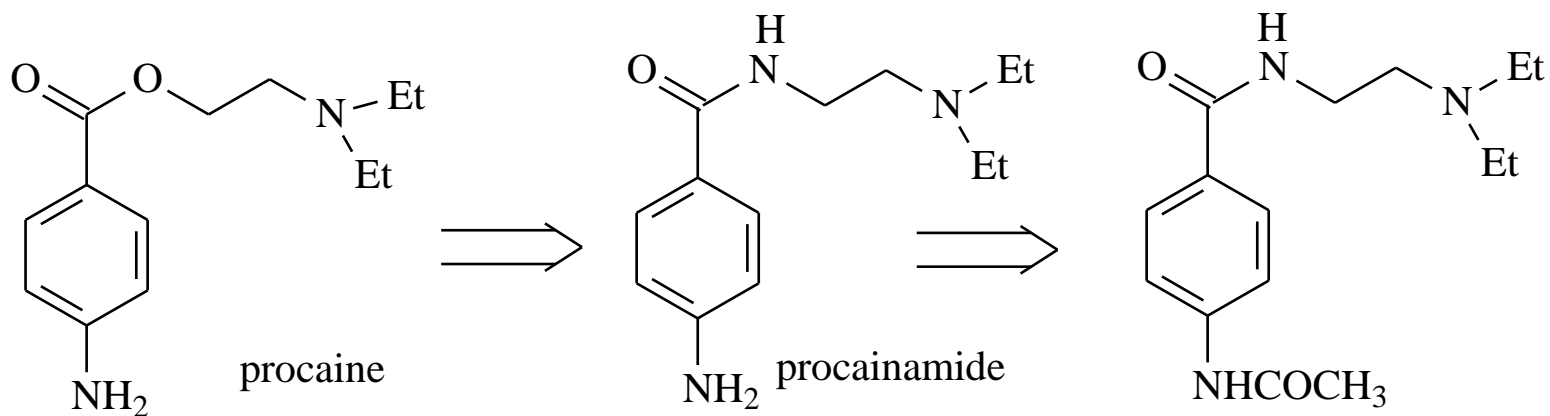


IA



procainamide

Δραστικό από το στόμα



procaine

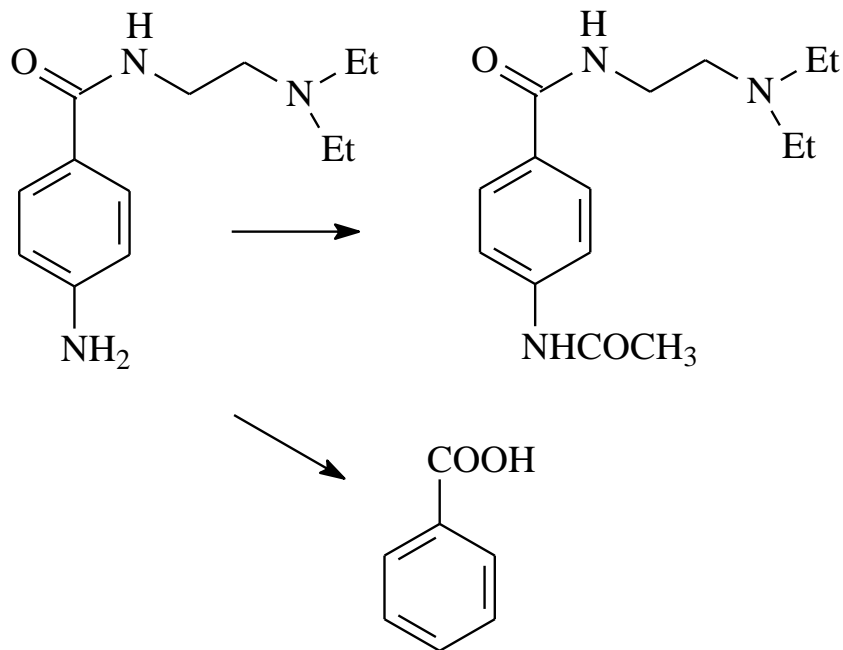
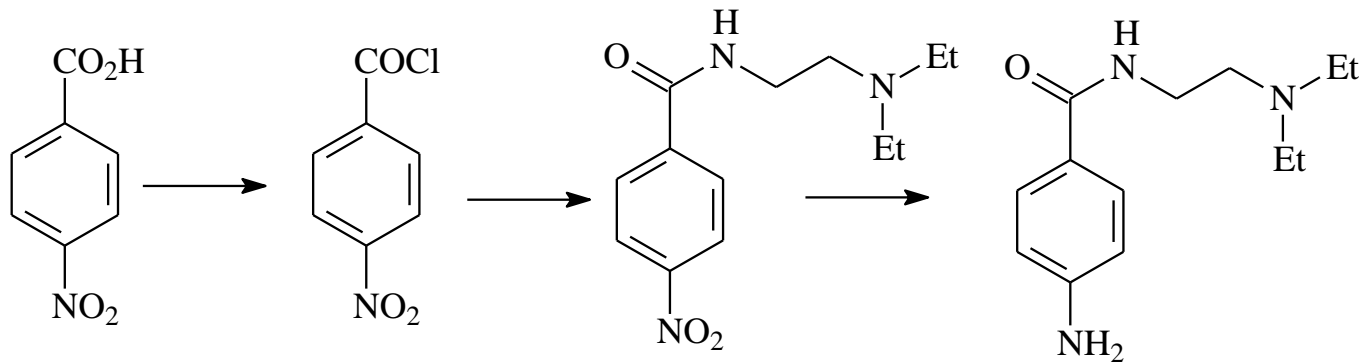
procainamide

NHCOCH₃

$t_{1/2}$: 1.7h
IA (αποκλ. Na⁺)

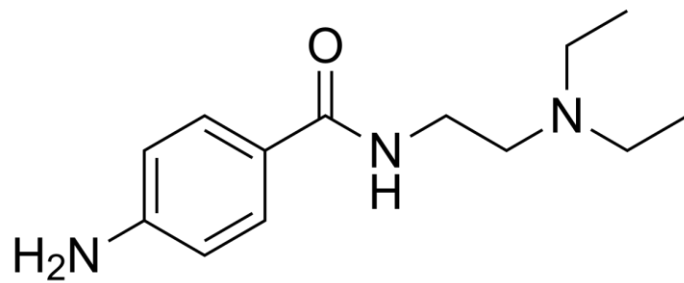
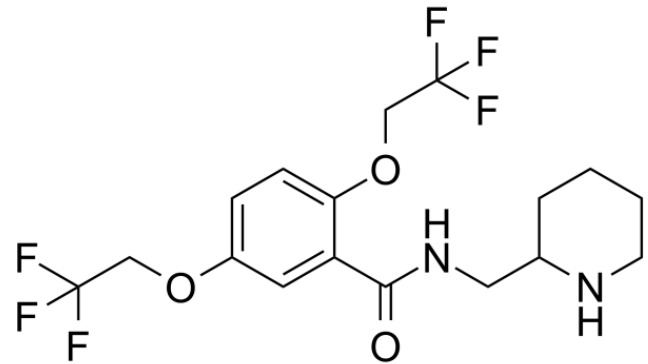
$t_{1/2}$: 6-7h
III (αποκλ. K⁺)

Αυξάνουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας

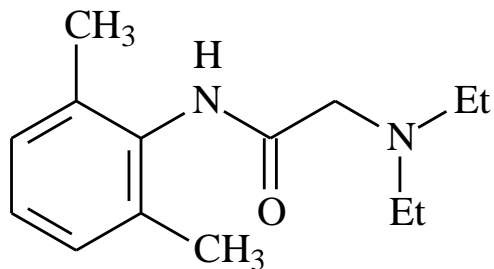


Συνηθέστερη η εμφάνιση
 αντισωμάτων/συνδρόμου στους slow
 acetylators

Από το procainamide στο flecainide

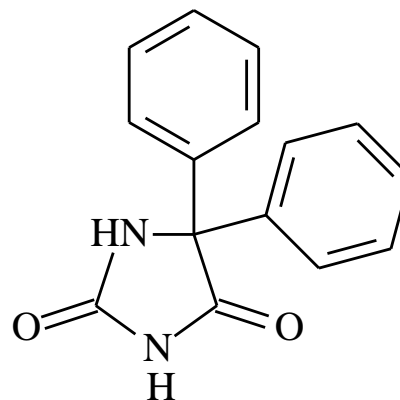


IB



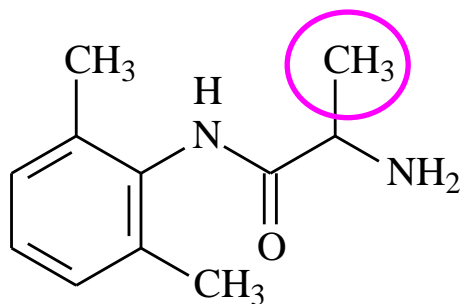
lidocaine

Δραστικό ενδοφλεβίως



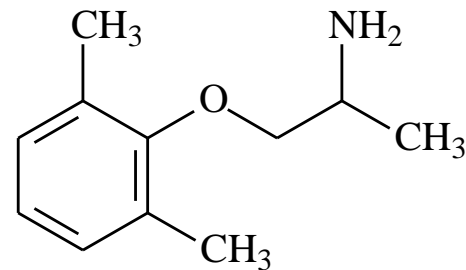
phenytoin

Δραστικό από το στόμα & ενδοφλεβίως



tocainide

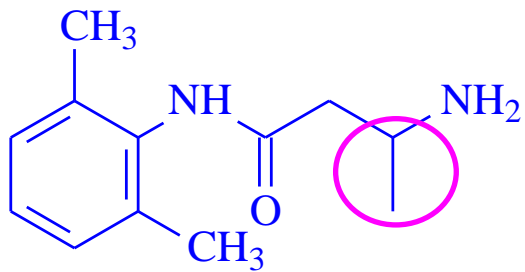
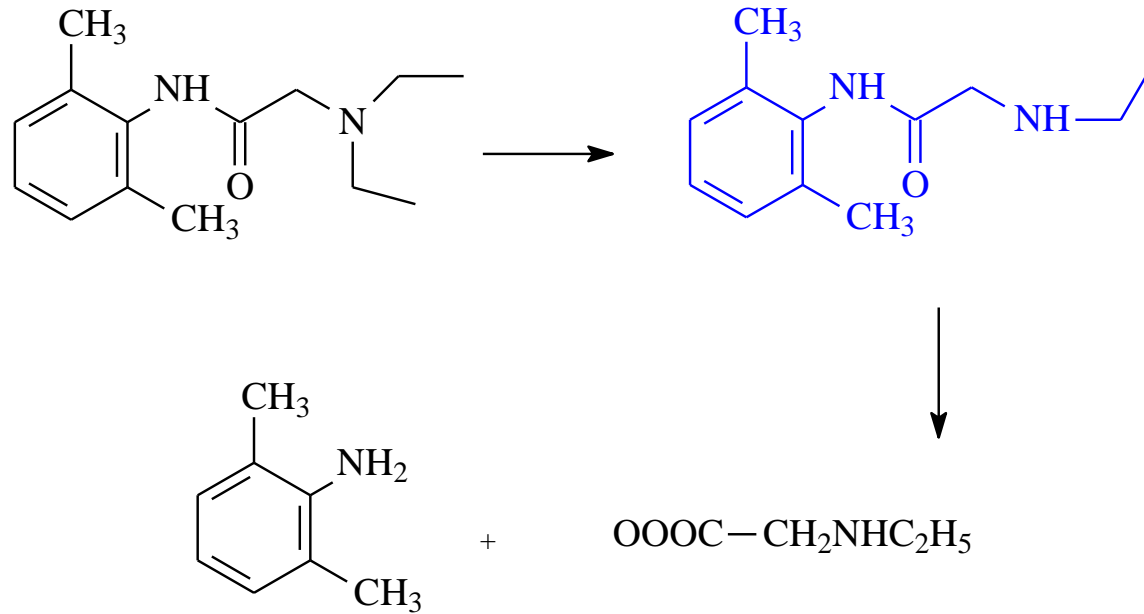
Δραστικό από το στόμα



mexiletine

Δραστικό από το στόμα

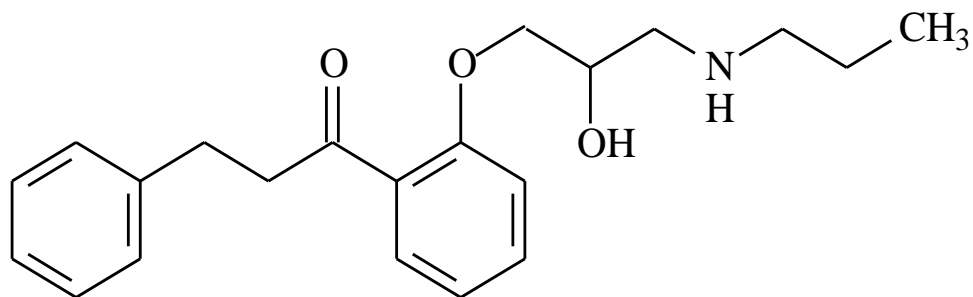
Μειώνουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας



Τα ανιλίδια είναι μεταβολικά πιο ασταθή από τα καρβοξαμίδια

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

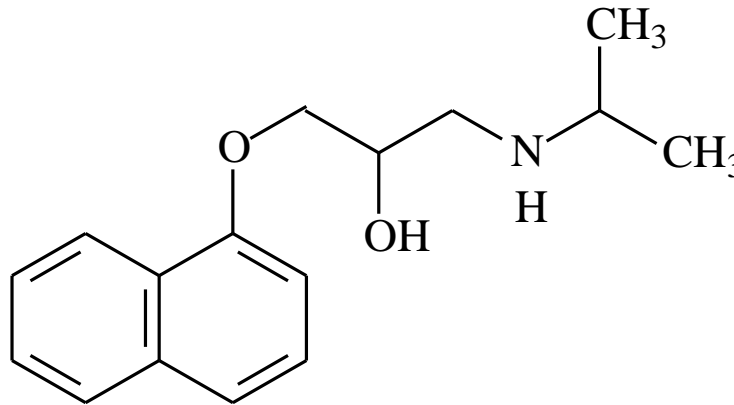
IC



propafenone

Δεν επηρεάζουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας

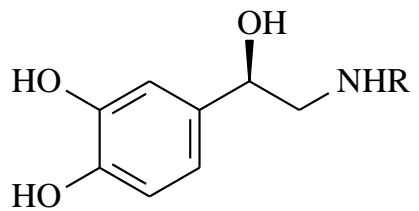
Κατηγορία II. καρδιοεκλεκτική ($\beta 1$) β -αναστολείς
- Μειώνουν την εκπόλωση στη φάση 4



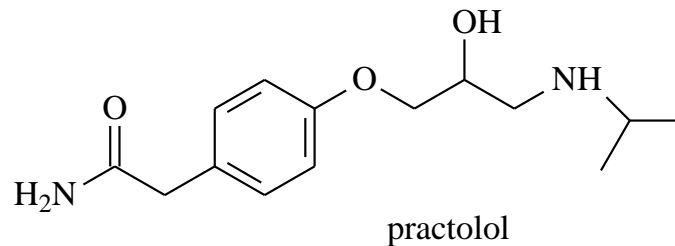
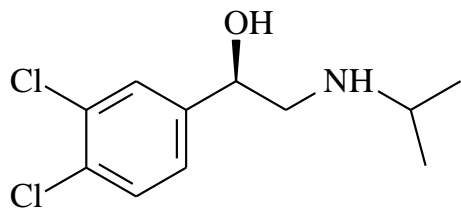
propranolol

Ελαττώνουν την ταχύτητα και τη δύναμη συστολής της καρδιάς.

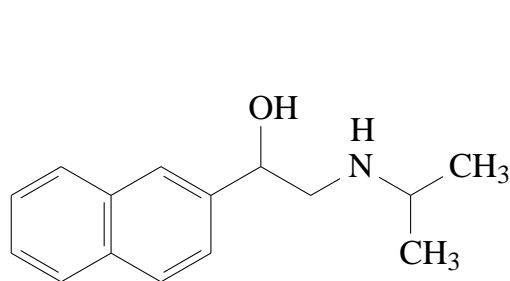
Επιδρούν στον φλεβόκομβο και κάνουν την καρδιακή συχνότητα πιο αργή. Επιδρούν στον κολποκοιλιακό κόμβο και καθυστερούν την κολποκοιλιακή αγωγή.



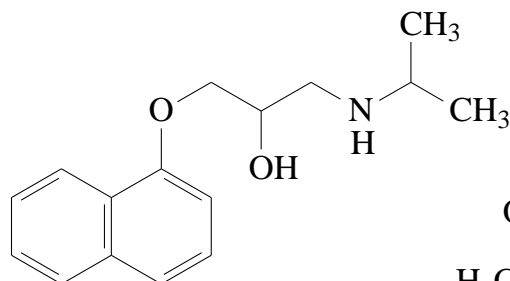
R: H, CH₃, CH(CH₃)₂ isoprenaline



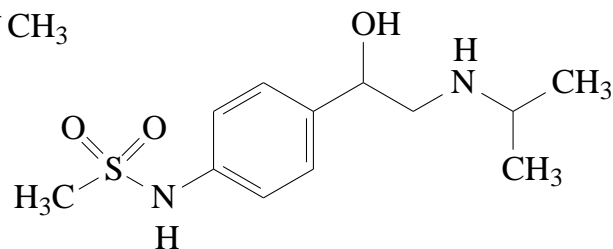
practolol



pronethalol



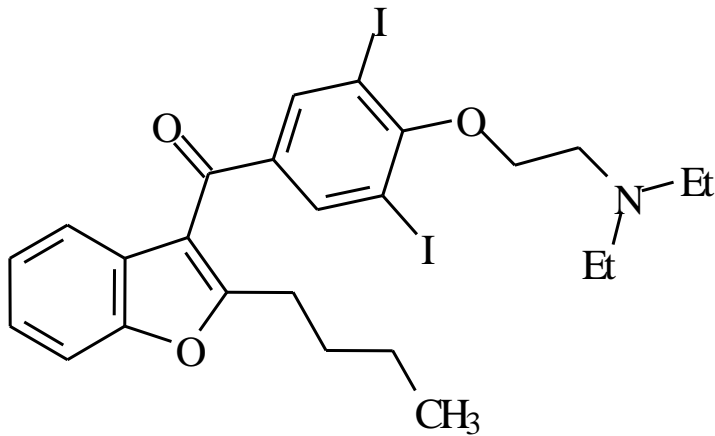
propranolol



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

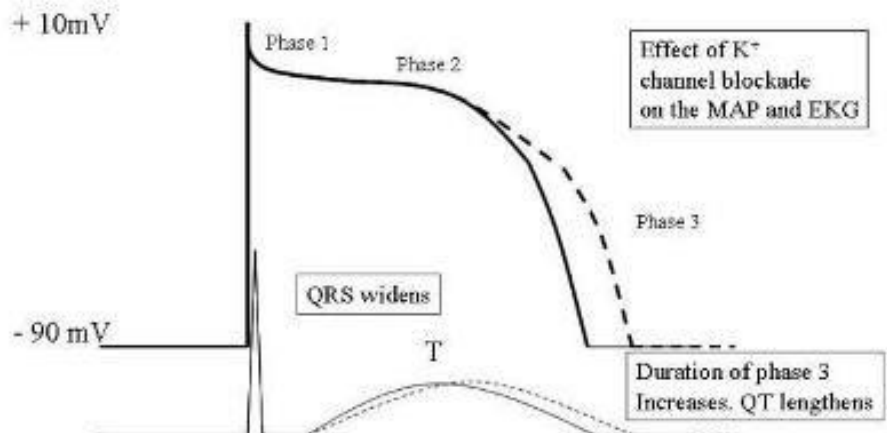
~~Αντιστηθαγχικό~~

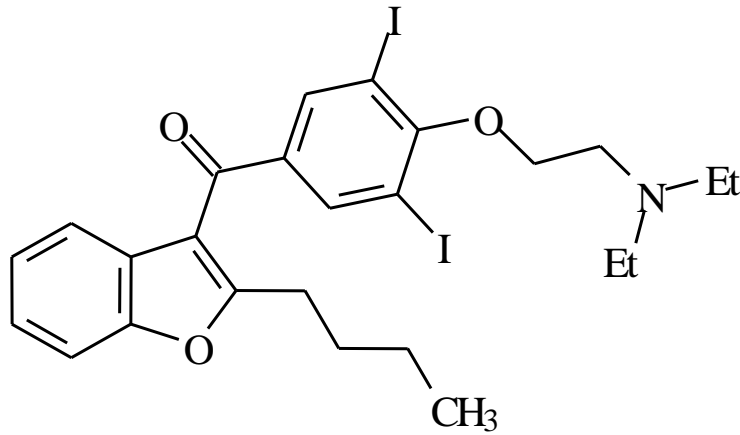
Αντιαρρυθμικό πολύ αποτελεσματικό
σε επείγουσες καταστάσεις

Αλλά:

- Ανάλογο θυροξίνης
- Ναυτία
- Ηπατίτιδα
- Πνευμονική ίνωση

(Effect of Potassium Channel Blockers)

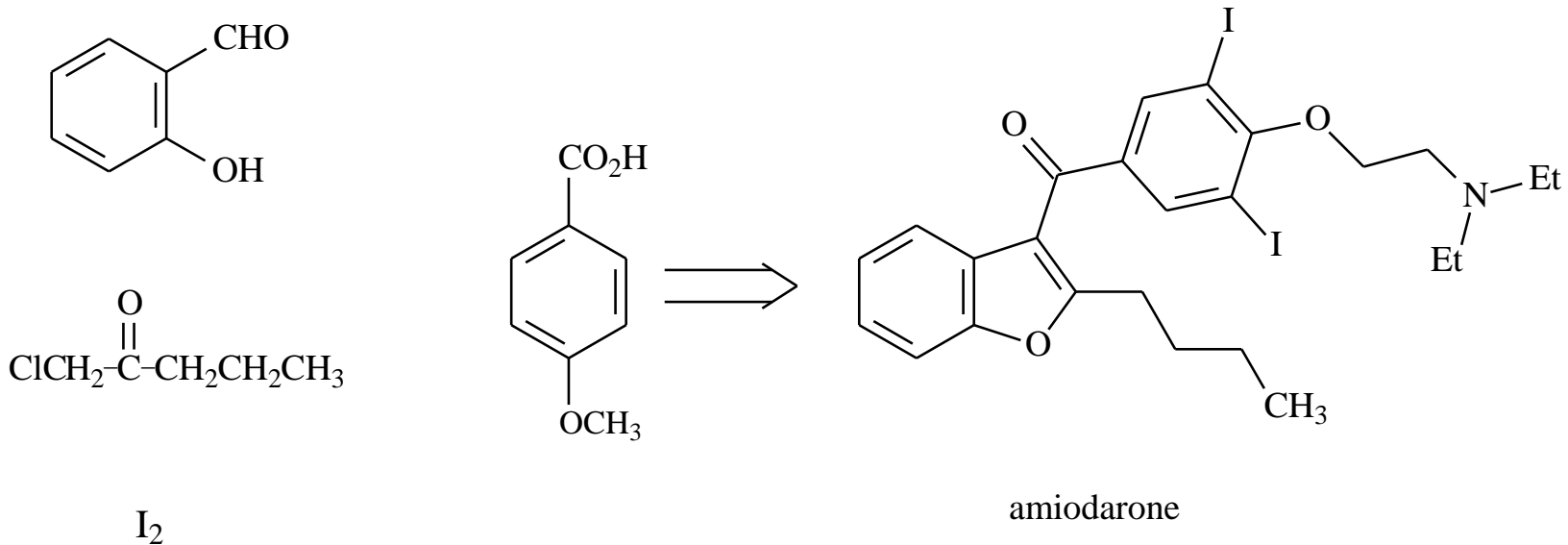




amiodarone

Επιμήκυνση δυναμικού ενεργείας

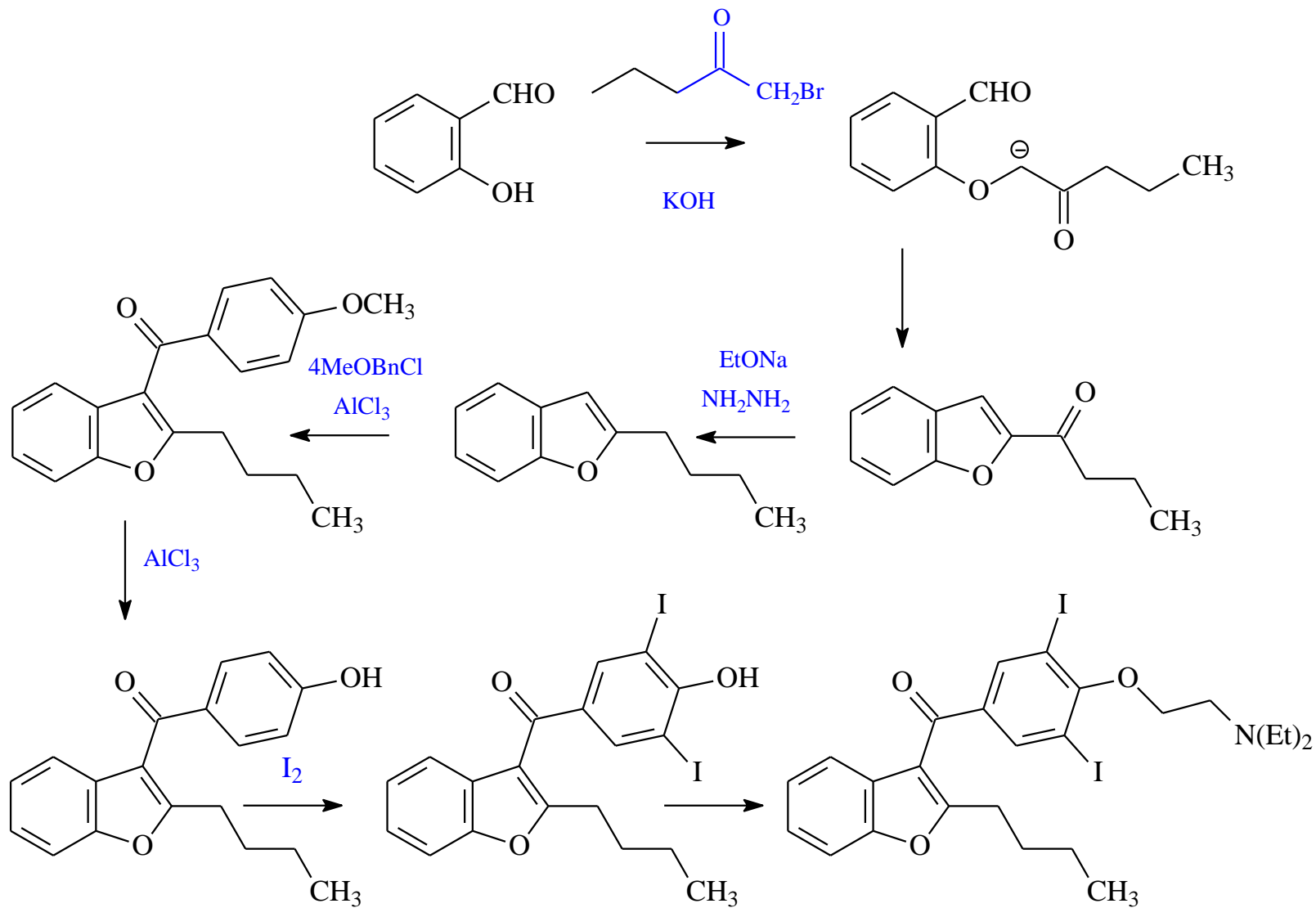
- Λιπόφιλο μόριο εντοπίζεται κοντά στις μεμβράνες, επηρεάζοντας τη λειτουργία πολλών διαύλων και υποδοχέων-αποκλεισμός διαύλων Na⁺ και Ca⁺⁺
- Ισχυρή δράση β-αποκλειστή
- Κεντρική αντι-αδρενεργική δράση
- Αντιθυρεοειδική δράση

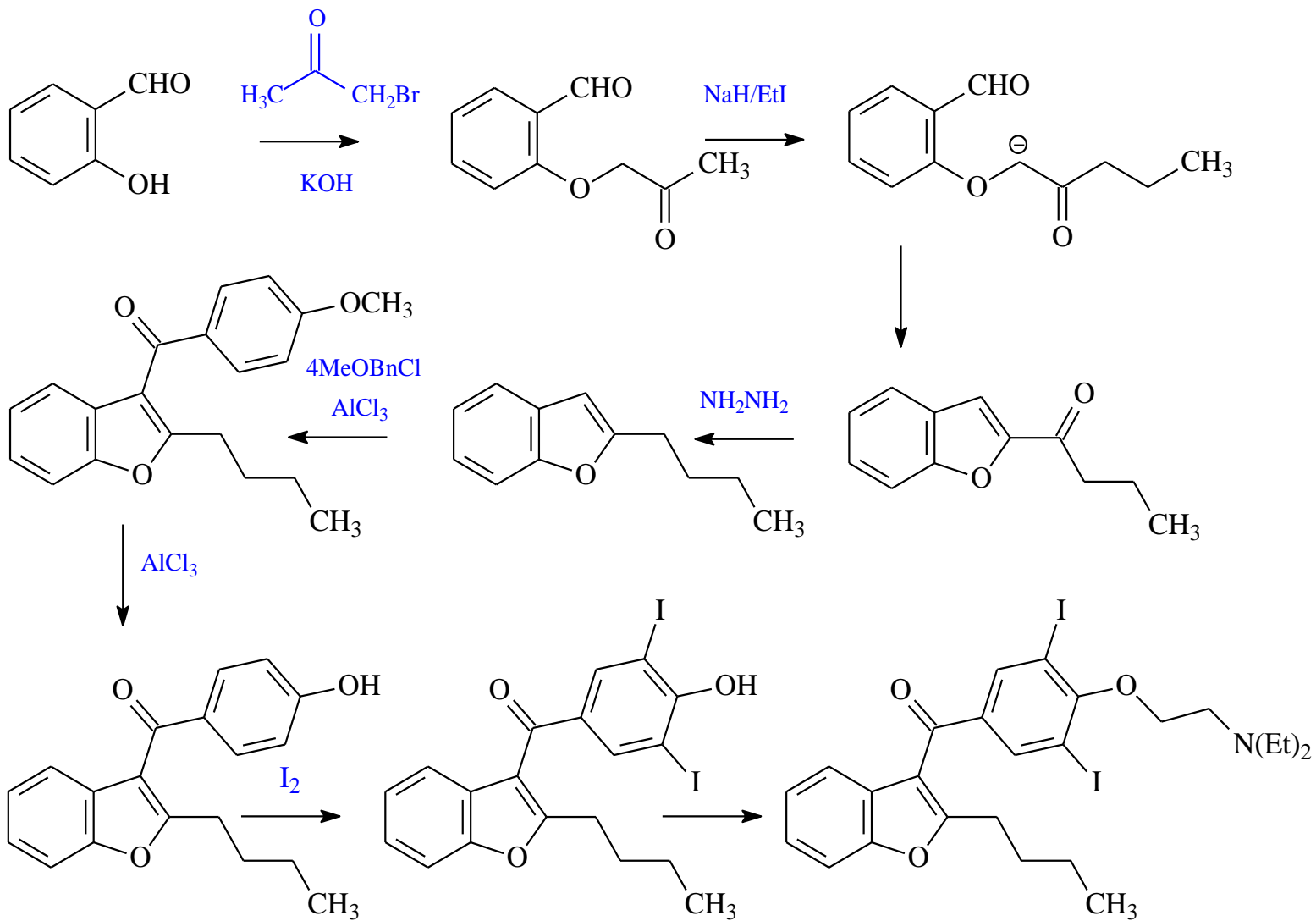


(2-{4-[(2-βουτυλο-1-βενζοφουραν-3-υλο)καρβονυλο]-2,6-διιωδοφαινοξυ}αιθυλο)δαιθυλαμίνη

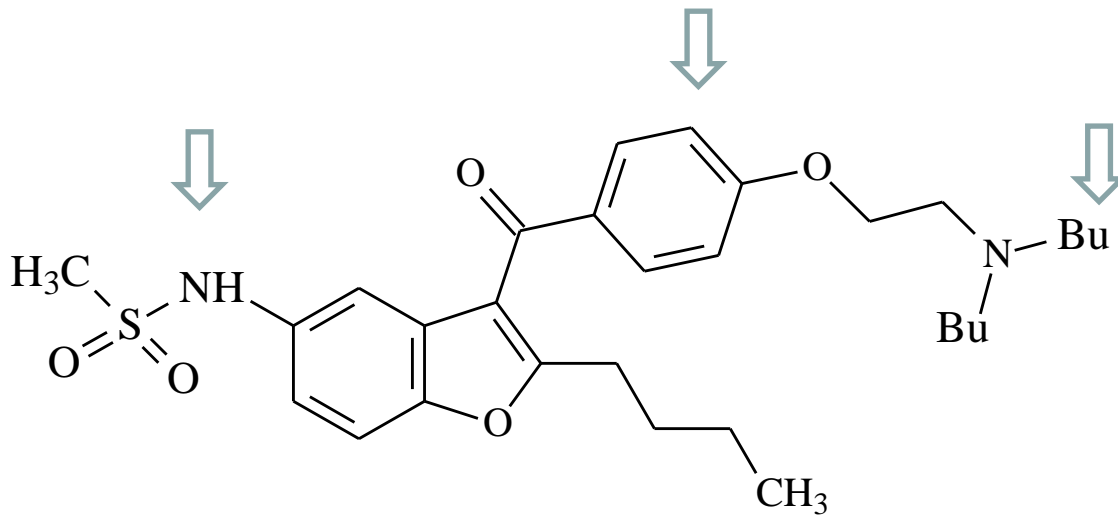
Μεγάλος $t_{1/2}$: 60 ημέρες

+ ενεργός μεταβολίτης (από *N*-απαλκυλίωση)



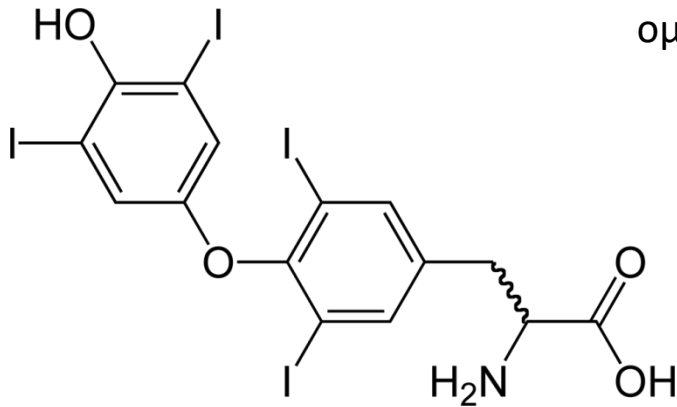


Εναλλακτική μέθοδος από βρωμοακετόνη



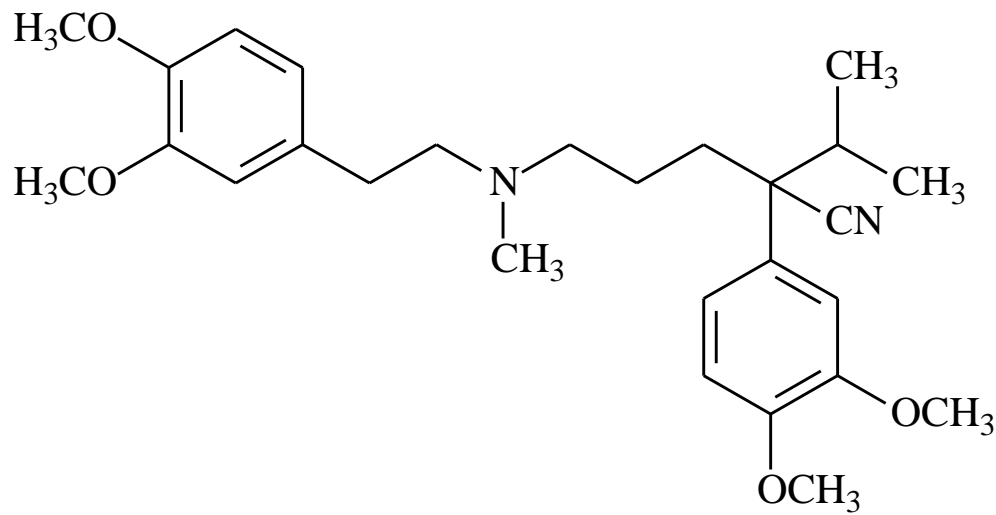
Dronedarone

απουσία I_2 , + $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}$ –μείωση λιποφιλίας και ομοιότητας με θυροξίνη



Κατηγορία IV.

- Παρεμποδίζουν την είσοδο Ca^{2+}



verapamil

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