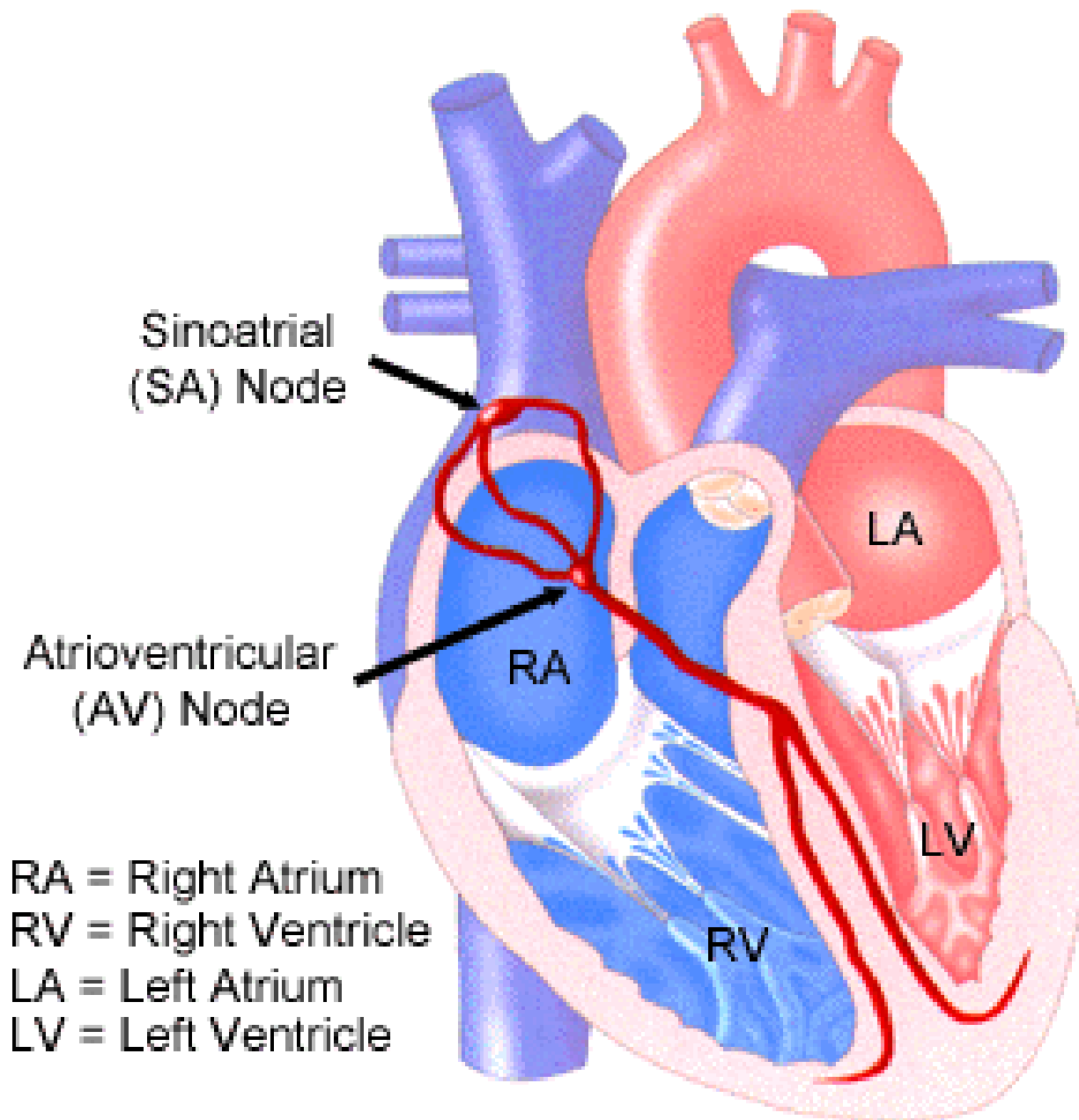


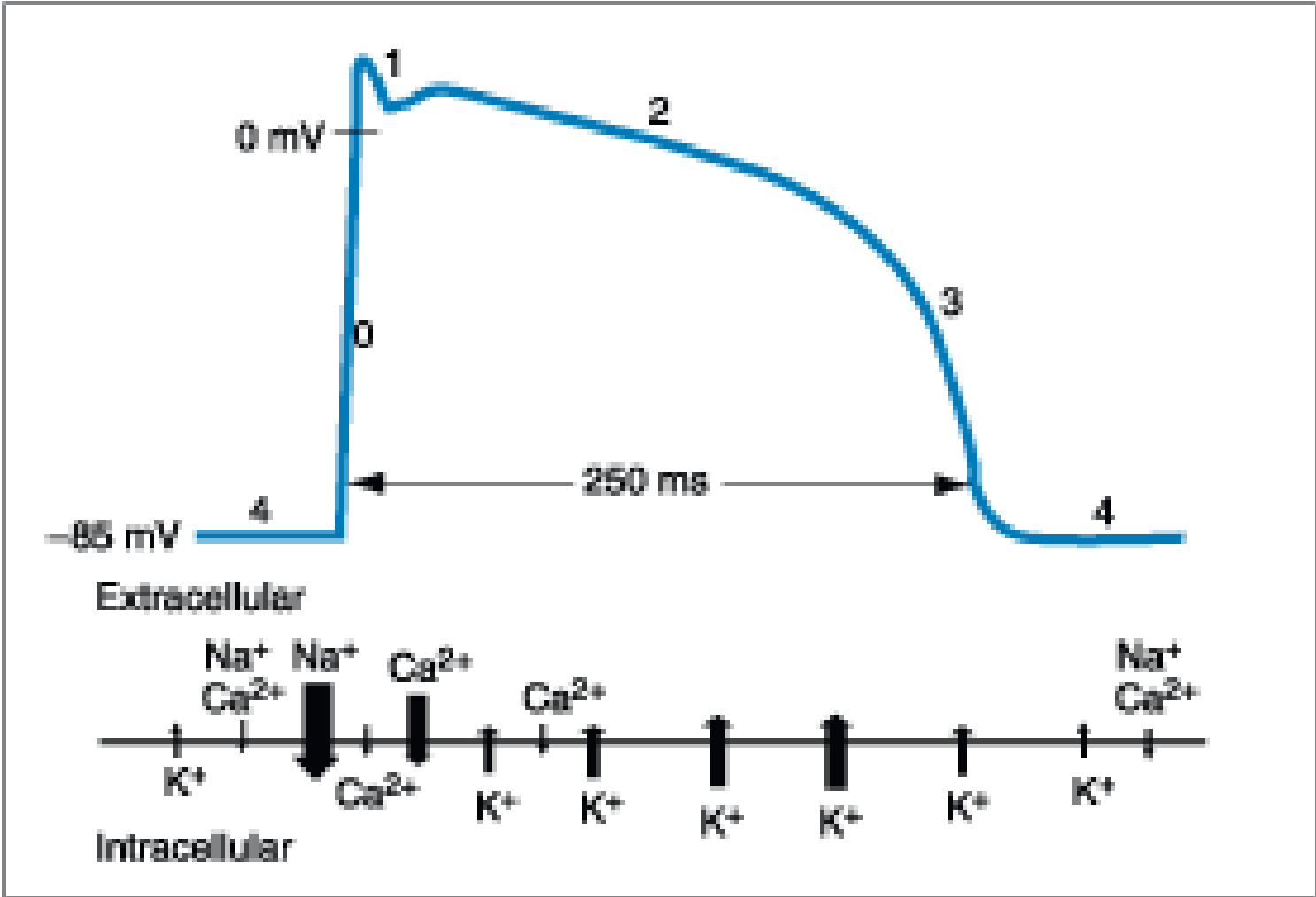
Antiarritmiki

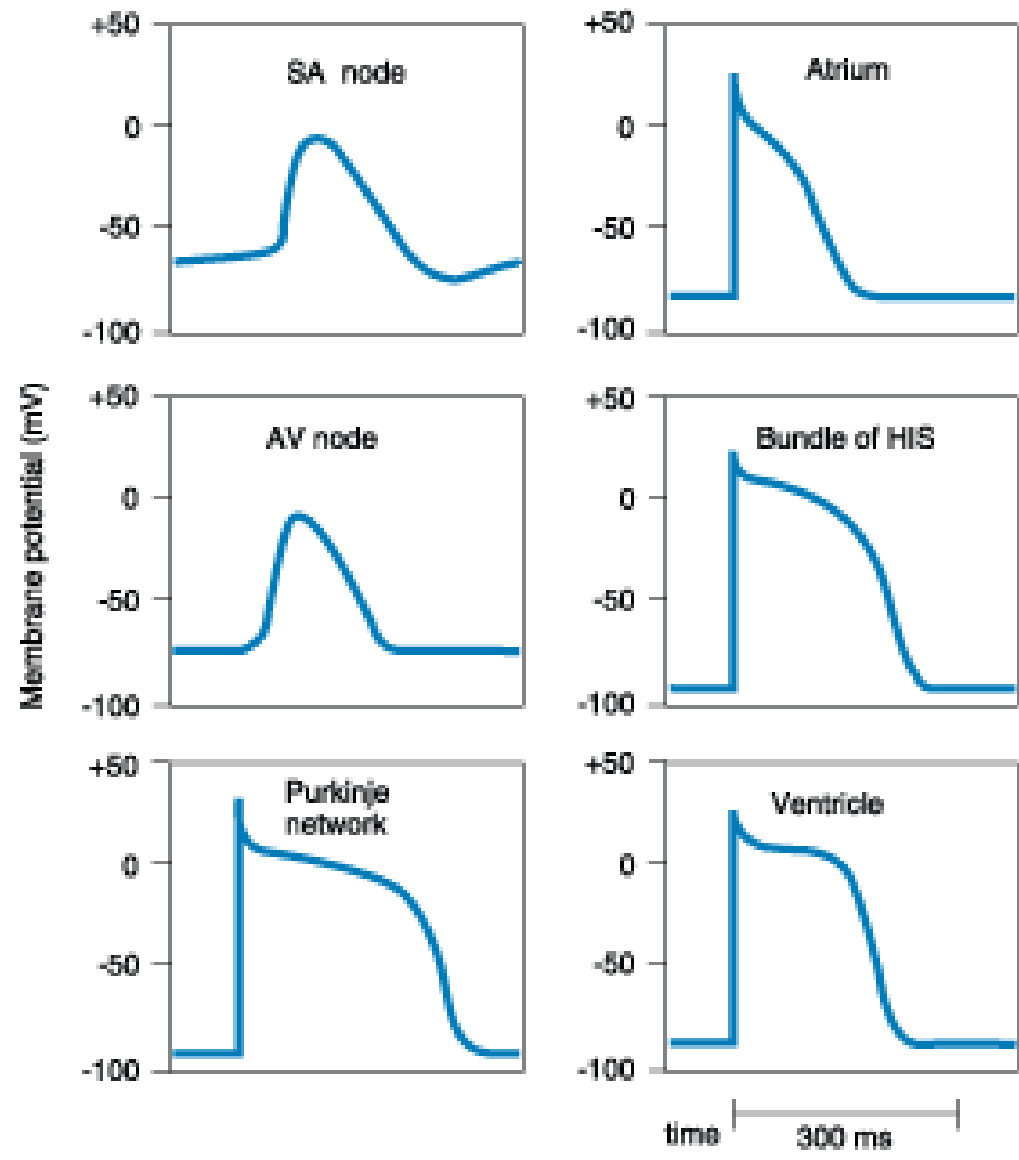
Mojca Kržan



Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska
fakulteta, Univerza v Ljubljani







Aritmije so električni dogodki

Anatomski substrat

- Ishemije
- Kardiomioaptije
- Valvulopatije

Sprožilni dejavniki

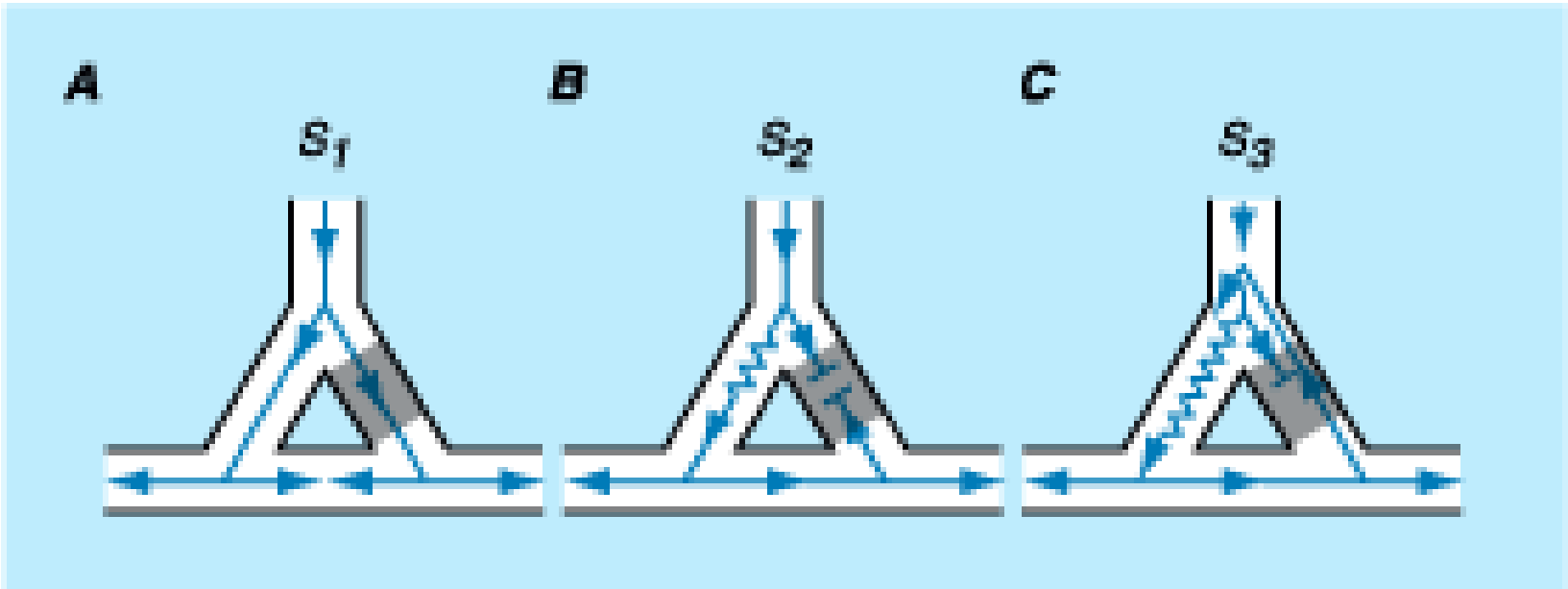
- Akutna ishemija/reperfuzija
- Acidobazno/elektrolitsko neravnotežje
- Neželeni učinki zdravil
- Nevrohumoralno neravnotežje



Mehanizem nastanka aritmij

- Δ aktivnosti avtonomnega živčevja
- Δ električna aktivnost





Razdelitev aritmij

- **Bradiaritmije**
- **Bloki prevajanja**
- **I. stopnja**
- **II. stopnja**
- **III. stopnja**
- **Tahiaritmije**
- **Supraventrikularne**
- **Ventrikularne**



Sinus bradycardia



Atrioventricular block ECG tracing

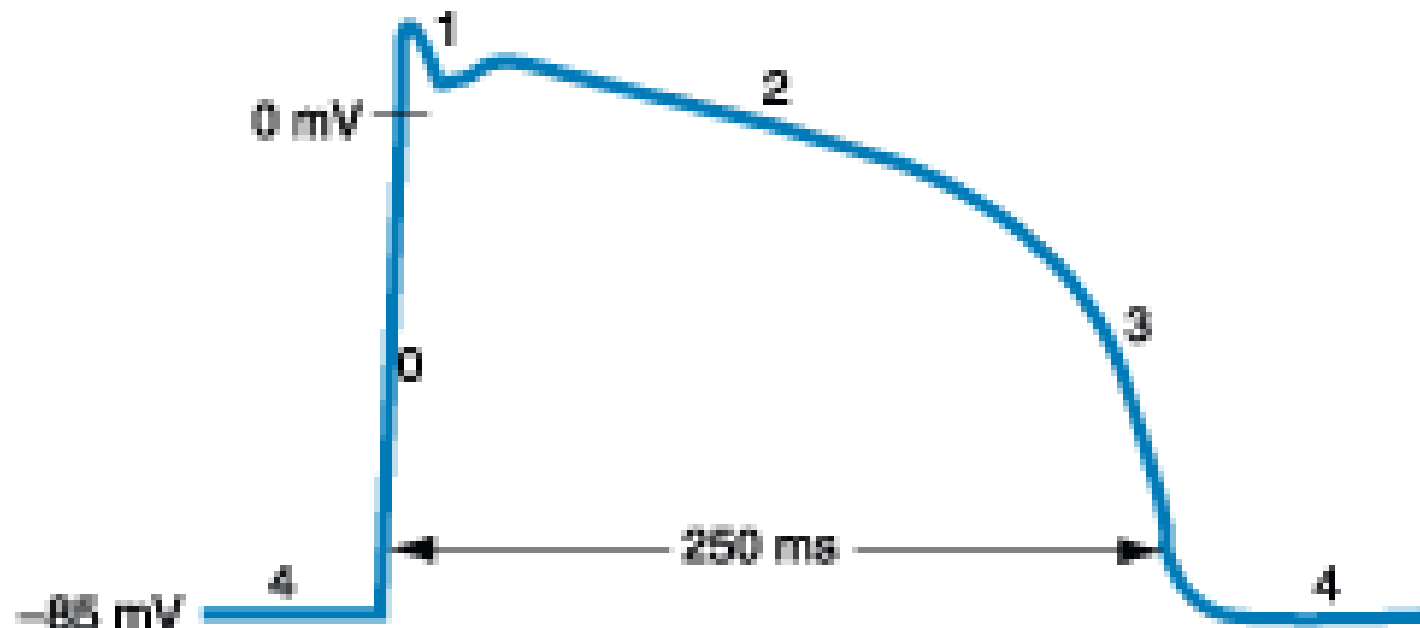


Ventricular tachycardia



Antiaritmičná zdravila





Extracellular



Intracellular



Razdelitev antiaritmičnih zdravil po Vaughan-Williamsu (1)

kinidin, dizopiramid, prokainamid

- Inhibicija Na⁺ kanalov – vpliv na fazo 0 AP
- Podaljšajo trajanje AP – podaljšana repolarizacija
- Proaritmogeno delovanje: podaljšajo QT interval, zmanjšajo prevajanje, fenomen ponovnega vstopa
- Klinične študije ne dokazujejo večjega preživetja
- Uporaba: kemična kardioverzija, preprečevanje supraventrikularnih in zdravljenje rekurentnih ventrikularnih takikardij.



Razdelitev antiaritmičnih zdravil po Vaughan-Williamsu (1)

1.razred: inhibitorji Na⁺ kanalov

- 1 A. – vmesna hitrost asociacije – razširi AP
- 1 B. – najhitrejša asociacija – zoži AP
- 1.C. – najpočasnejša asociacija – ne vpliva na AP

2. Razred : zaviralci adrenergičnih receptorjev β

3. razred: zaviralci K⁺ kanalov

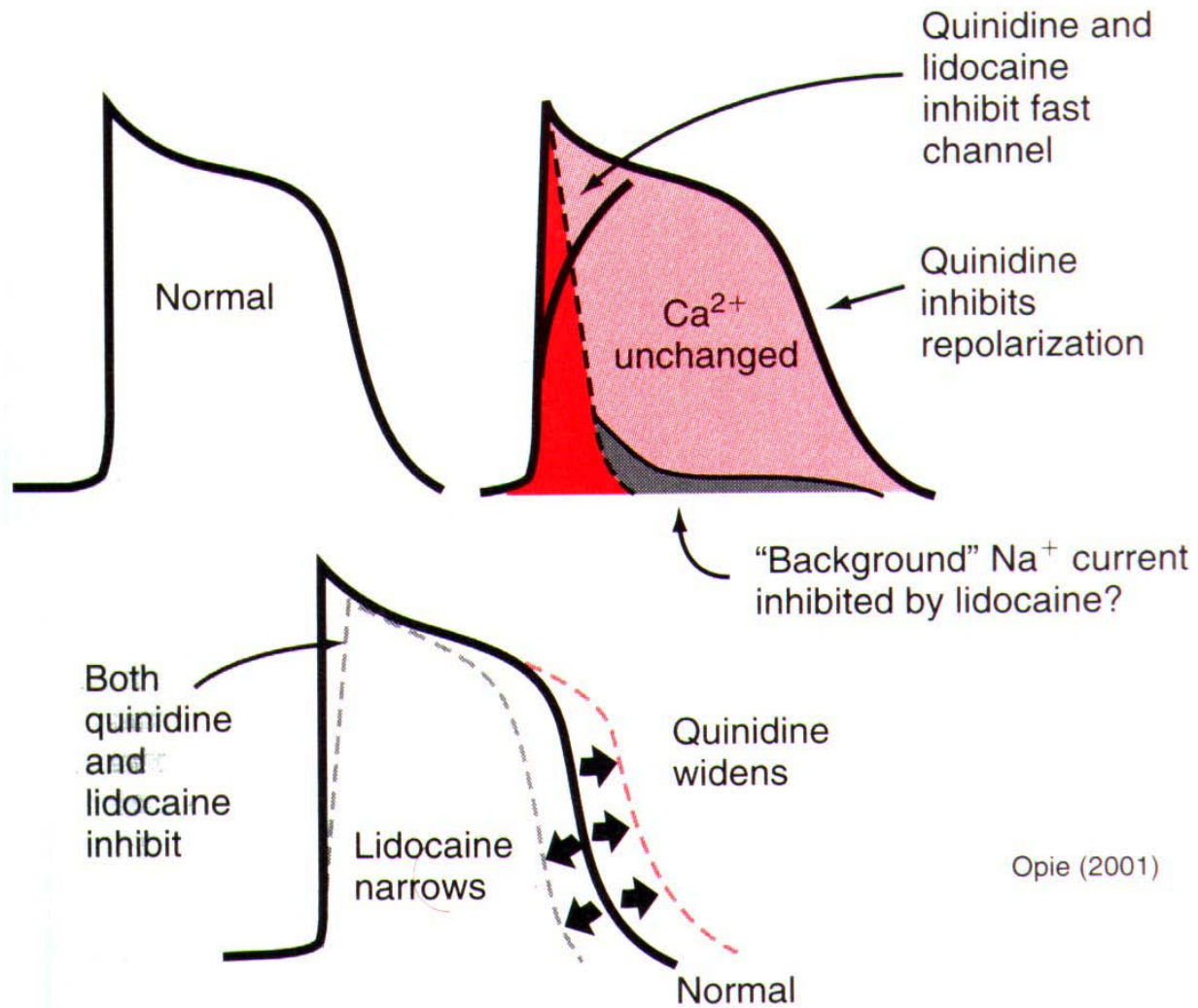
4. razred: zaviralci Ca²⁺ kanalov



Inhibitorji Na⁺ kanalov

Inhibitorji Na⁺ kanalov

- **1 A.razred – vmesna hitrost asociacije – razširi AP**
- **1 B. razred – najhitrejša asociacija – zoži AP**
- **1.C. razred – najpočasnejša asociacija – ne vpliva na širino AP**



Opie (2001)



Kinidin

- Inhibicija Na⁺ kanalov
- Zaviralec α -receptorjev – hipotenzija
- Inhibitor muskarinskih receptorjev – lahko povzroči sinusno tahikardijo, pozitivni dromotropni učinek
- Kinetika: razpoložljivost 90%, hidroksilacija v jetrih, manjše izločanje pri jetrnih boleznih
- NU: diareja, navzeja, glavobol, omotičnost, alergije, “torsade de pointes”, vagolitični učinek



Prokainamid

- **Zmanjša tonus simpatika – vazodilatacija**
- **Kinetika: $t_{1/2} = 3.5$ ure; metabolizira se v N-acetil prokainamid, ki deluje kot antiaritmik III. razreda ($t_{1/2} = 6-8$ ur); počasnejše izločanje ob ledvični odpovedi, manjše doze ob srčni odpovedi**
- **NU: alergije (izpuščaj, vročina), bolečine v sklepih, lupusu-podoben sindrom (th. Največ 6 mesecev), agranulocitoza, hipotenzija, srčni bloki, torsade de pointes.**
- **Interakcije: cimetidin, antiaritmiki III. razreda.**



Dizopiramid

interval, inhibicija muskarinskih receptorjev 40x bolj kot kinidin

- **Kinetika: večina zdravila se absorbira; saturacijski način vezave na plazemske proteine; polovica se N-dealkilira; polovica se izloči nespremenjena z urinom. $T_{1/2} = 8$ ur.**
- **NU: neg. inotropni efekt, antiholinergična aktivnost (povečana prostata, glavkom, miastenija gravis, konstipacija), občasna hipoglikemija in holestatski ikterus, podaljšanje QT dobe – “torsade de pointes”.**



Razdelitev antiaritmičnih zdravil po Vaughan-Williamsu (2)

- **1 B.razred: lidokain, tokainid, meksiletin, fenitoin**
- **Inhibicija Na⁺ kanalov – vpliv na fazo 0 AP**
- **skrajšajo trajanje AP, ne podaljšujejo QT dobe**
- **Proaritmogeno delovanje: povzročajo bloke prevajanja**
- **Klinične študije ne dokazujejo večjega preživetja**
- **Uporaba: ne učinkujejo pri atrijskih tahiaritmijah, supresija in preventiva ventrikularnih aritmij.**



Lidokain

- Inhibicija Na⁺ kanalov (inaktivno stanje), hitro se vežejo, hitro disociirajo
- Deluje predvsem na ishemični miokard, preprečuje fenomen ponovnega vhoda
- Hiperkaliemija ⇒ večja učinkovitost
- Kinetika: i.v. uporaba - infuzija; deetilacija v jetrih, $t_{1/2} = 24$ ur.
- NU: zaspanost, omotica, motnje govora, včasih sinoatrialni arest.
- Interakcije: cimetidin, propranolol, halotan – manjši jetrni klirens; induktorji – večji odmerki



Tokainid

- **Preobčutljivi \Rightarrow blok II. In III. stopnje**
- **Kinetika: i.v. uporaba - infuzija; deetilacija v jetrih, $t_{1/2} = 24$ ur.**
- **NU:Od odmerka odvisni CNS in GIT učinki: omotica, vrtoglavica, parestezije udov, tremor, slabost,bruhanje, diareja; pljučna fibroza, krvne diskrazije (levkopenija in trombocitopenija)**



Meksiletin

- **Zdravilo izbire: enaka učinkovitost kot kinidin, ne vpliva na hemodinamiko, ne podaljša QT-dobe, nima vagolitičnega učinka.**
- **Kinetika: dobra bio-razpoložljivost, 90% se ga metabolizira v nekativen metabolit (CYP 2D6), $t_{1/2}$ = 8-20 ur.**
- **NU: omptica, blaga dezorientiranost, navzeja, bradikardija, hipotenzija. Zmedenost, nistagmus, tremor**
- **Interakcije: narkotiki (absorpcija)**




Fenitoin

- **Indikacije:**
- **Aritmije, ki jih povzroča digitalis, predvsem ob sočasni hipokaliemiji**
- **Ventrikularne aritmije po operacijah prirojenih srčnih napak**
- **Priroje podaljšan QT-interval**



Razdelitev antiaritmičnih zdravil po Vaughan-Williamsu (3)

- 1 C.razred: flekainid, propafenon, moricizin
 - Inhibicija Na⁺ kanalov; povzročajo široke QRS komplekse Purkinjevih vlaken; skrajšajo akcijski potencial Purkinjevih vlaken
 - Proaritmogeno delovanje:
 - Ne smemo jih uporabljati pri bolnikih s strukturnimi spremembami na srcu
 - Klinične študije ne dokazujejo večjega preživetja
-  Uporaba: paroksizmalne supra- in ventrikularne tahiaritmije, preprečevanje

Flekainid

- **Negativni inotropni učinek**
- **Kinetika: bio. uporabnost 95%; $t_{1/2} = 12-27$ ur; 2/3 se ga metabolizira v neaktivne metabolite, tretjina se izloči nespremenjena z urinom.**
- **Proaritmični učinek: poslabšanje ventrikularne tahikardij; CNS učinki: zamegljen vid, omotičnost, glavobol, slabost, parestezije, utrujenost, tremor, nervoza.**
- **Interakcije: pretirana inhibicija SAV (+ zaviralci β , verapamil, diltiazem, digitalis); pretiran negativni inotropni učinek (+ zaviralci β , verapamil, dizopiramid), vpliv na Hisov snop: kinidin, prokaiamid, dizopiramid. Amjodaron poveča razpoložljivost.**



Propafenon (Prolekofen, Prapafenon, Rytmonorm)

zaviralec β in zaviralec L-tipa Ca kanalov

- **Kinetika: bio. Uporabnost 95%; $t_{1/2} = 2-10$ ur, 12-32 ur, tisti, ki slabše metabolizirajo; skoraj popolnoma se metabolizira v aktivne metabolite prek CYP 2D6**
- **Proaritmični učinek: bloki, inhibicija SAV, ventrikularna tahiaritmija s širokimi QRS.**
- **Interakcije: pretirana inhibicija SAV (+ zaviralci β , verapamil, diltiazem, digitalis); pretiran negativni inotropni učinek (+ zaviralci β , verapamil, dizopiramid), vpliv na Hisov snop: kinidin, prokaiamid, dizopiramid. Amjodaron poveča biološko uporabnost.**



Moricizin

- **Kinetika: $t_{1/2} = 2-5$ ur; skoraj popolnoma se metabolizira. Diltiazem poveča konc. moricizina.**
- **NU: nervoza, vrtoglavica, vertigo;parestezije, glavobol, navzeja.**
- **Izzove srčne zastoje!**



Razdelitev antiaritmičnih zdravil po Vaughan-Williamsu (4)

2.razred: zaviralci adrenergičnih receptorjev β

Zakaj:

- **tahikardija lahko izzove aritmije**
- **Bolniki z VT in AMI imajo povečan tonus simpatika**
- **Vloga cAMP pri VF, ki nastane zaradi ishemije**
- **Sočasno antihipertenzivno in antiishemično delovanje**

- **Supraventrikularne aritmije, od napora odvisne ventrikularne tahikardije, feokromocitom, prirojen podaljšan QT- interval**



Zaviralci adrenergičnih receptorjev β

- **Esmolol: $t_{1/2}$ 9 min, po 18-30 min popolno prenehanje učinka (metabolizirajo ga eritrociti)**
- **Propranolol (Propranolol), sotalol (Darob), acebutalol, metoprolol (Bloxan), bisoprolol (Concor)**



Razdelitev antiaritmičnih zdravil po Vaughan-Williamsu (5)

- **3.razred: zaviralci kalijevih kanalov**
- **Predstavniki: amjodron, sotalol, bretilium**

- **Podaljšajo trajanje AP in QT dobe**
- **Ob ↓ K, ↓ Mg, bradikardiji ⇒ “torsade de pointes”**



Amjodaron (Amiodaron, Amikordin, Cordarone 1)

- 3.razred: zaviralci kalijevih kanalov
- Analog ščitničnih hormonov
- Zavira še Na^+ in Ca^{2+} kanale
- Nekompetitivni zaviralec adrenergičnih receptorjev

- Učinki: podaljša trajanje AP v vseh tkivih srca, vazodilatator koronark in perifernih žil
- Kinetika: lipidotopno zdravilo, bio. uporabnost 30-50%, $t_{1/2} = 25-110$ dni!, metabolizira se v jetrih v desetilamjodaron (aktiven metabolit); izloča se s solzami, žolčem, preko kože.



Amjodaron (2)

- **Uporaba: širokospektralni antiaritmik**
- **NU: depresija SA in AV vozla; “torsade de pointes”**

pnevmonitis, pljučna fibroza

inhibira pretvorbo T4 v T3, motnje delovanja ščitnice

mišična utrujenost, nevropatije, glavobol, ataksija, tremor, motnje spomina in spanja.

patološki jetrni testi, motnje delovanja testisov

depoziti v roženici, razbarvanje kože



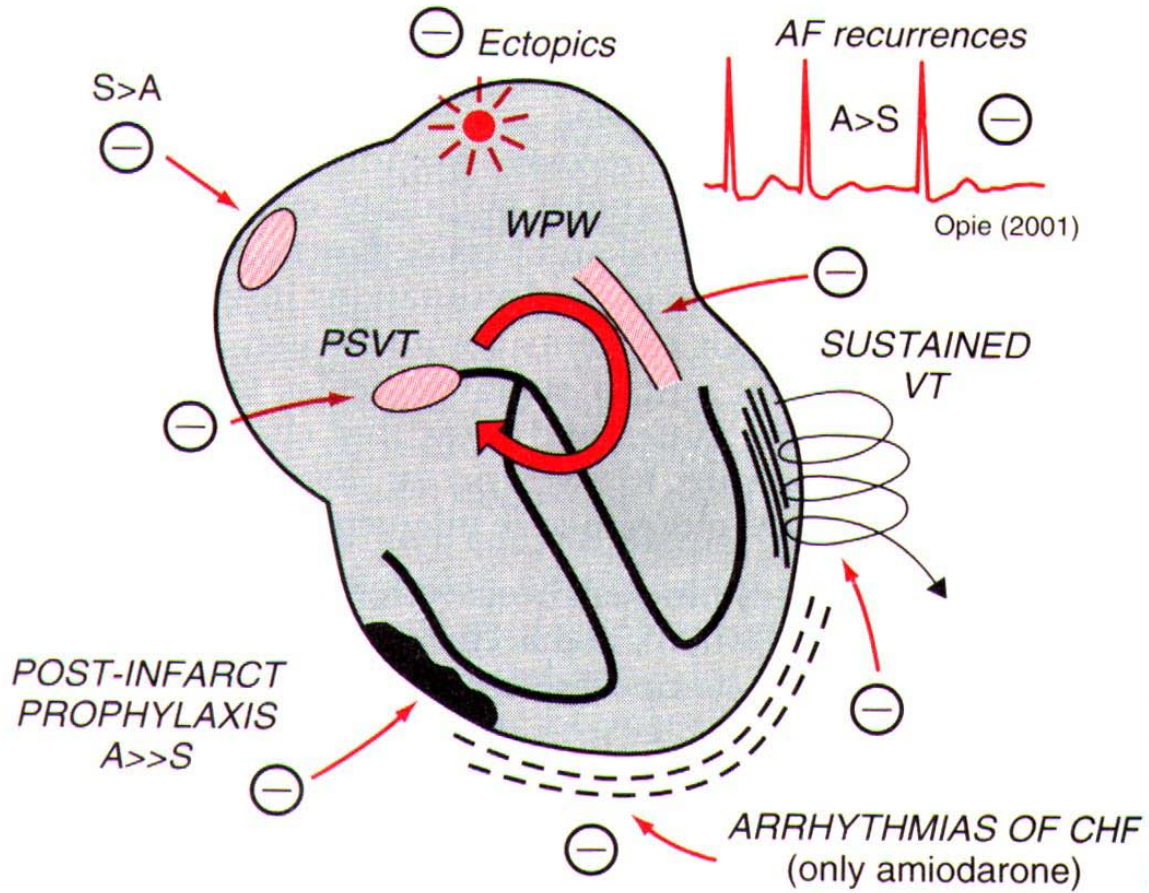
Sotalol (Darob)

- Prebitek znotrajceličnega Ca \Rightarrow torsade de pointes
- Podaljšanje AP
- Kinetika: vodotopen, $t_{1/2} = 12\text{h}$, izloča se prek ledvic nespremenjen
- NU: utrujenost, bradikardija, bronhospazm, “torsade de pointes”



CLASS III: SOTALOL & AMIODARONE

Possible indications



Bretilium

- Omejena uporaba – če lidokain ni učinkovit pri VF, ali VT
- Najprej sprošča NA iz živčnih končičev, potem proces zavre (kemična simpatektomija)
- Kinetika: i.v., se porazdeli, izloča se nespremenjen, $t_{1/2} = 7-9$ ur.



Ibutilid

- **Kardioverzija AF**
- **Inhibitor I_{kr} in aktivator Na tokov**
- **Podaljšanje repolarizacije**

- **Kinetika: i.v., izrazit metabolizem prvega prehoda, linearno izločanje, $t_{1/2} = 2-12$ ur.**

- **NU: podaljšanje QT dobe, “torsade de pointes”**



Dofetilid

- **Kardioverzija AF, tudi VT**
- **Inhibitor I_{kr} ,**
- **Negativno kronotropno delovanje**

- **Kinetika: p.o., 92-96% razpoložljivost, 50% se ga izloči prek ledvic nespremenjenega, aktivnih metabolitov ni.**

- **NU: podaljšanje QT dobe, torsade de pointes**



Razdelitev antiaritmičnih zdravil po Vaughan-Williamsu (6)

- **4.razred: zaviralci kalcijevih kanalov**
- **Predstavniki: verapamil (Lekoptin) in diltiazem (Aldizem)**

- **Negativno dromotropno delovanje, preprečujejo re-entry na AV vozlu**



Magnezij

- **“Fiziološki “antagonist kalcija - zavira kalcijeve kanale**
- **Upočasni odgovor ventriklov ob atrijski fibrilaciji**
- **Zdravilo za “torsade de pointes”**

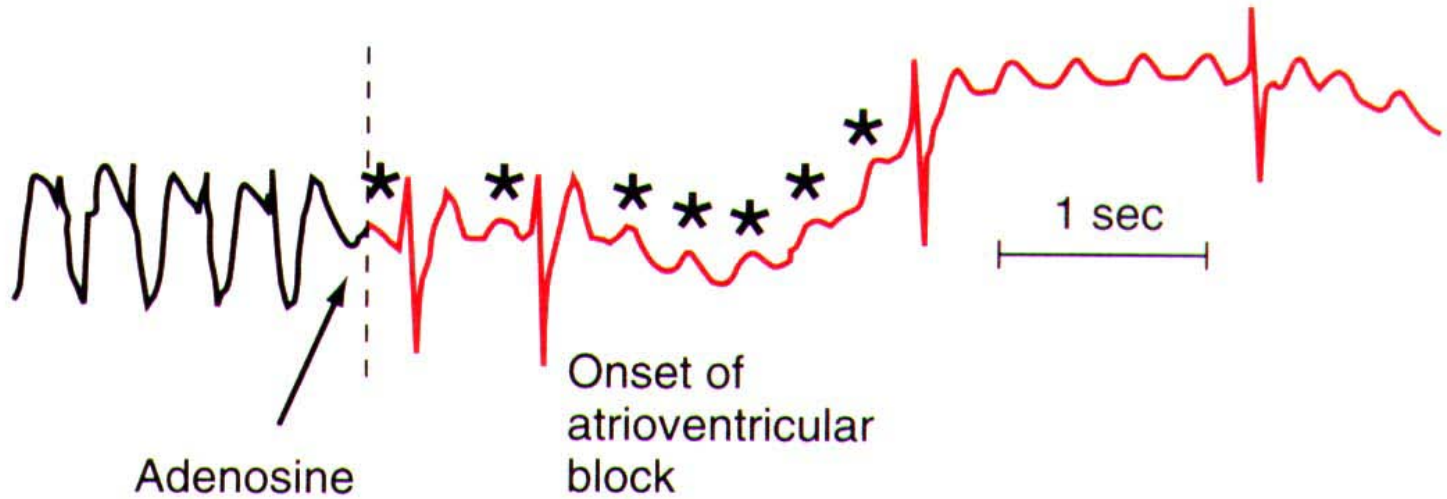


Adenozin

- **Odpre kalijeve kanale, inhibira Ca kanale, inhibira SA in AV vozle**
- **Kinetika: i.v., $t_{1/2} = 10$ do 30 sekund.**
- **Zdravilo za SVTs, WPW sindrom, diagnostično sredstvo**
- **NU: glavobol, bolečina v prsih, naval krvi v glavo, bronhokonstrikcija (do 30 min).**



DIAGNOSTIC USE OF ADENOSINE



Zaključek

