

Antiartmiás szerek

Dr. Varró András

Farmakológiai és Farmakoterápiai Int.
Szegedi Tudományegyetem

ANTIARITMIÁS SZEREK

1. Szívelektrofiziológiai alapfogalmak
akciós potenciál - ioncsatornák - ingerületvezetés - effektív refrakter periódus
2. Az aritmiák mechanizmusai
3. Az antiaritmiás szerek proaritmiás hatásai
4. Az antiaritmiás szerek frekvenciafüggő hatásai
5. Az antiaritmiás szerek osztályozása
6. Az egyes fontosabb antiaritmiás szerek

I/A osztály	kinidin disipiramid prokainamid	II. osztály	propranolol metoprolol
I/B osztály	lidokain mexiletin tokainid	III. osztály	sotalol bretylum amiodaron ?
I/C osztály	propafenon flekainid enkainid	IV. osztály	verapamil diltiazem
		egyéb szerek	magnézium digitalis adenozin

7. Az antiaritmiás szerek gyakorlati alkalmazása

ARITMIA

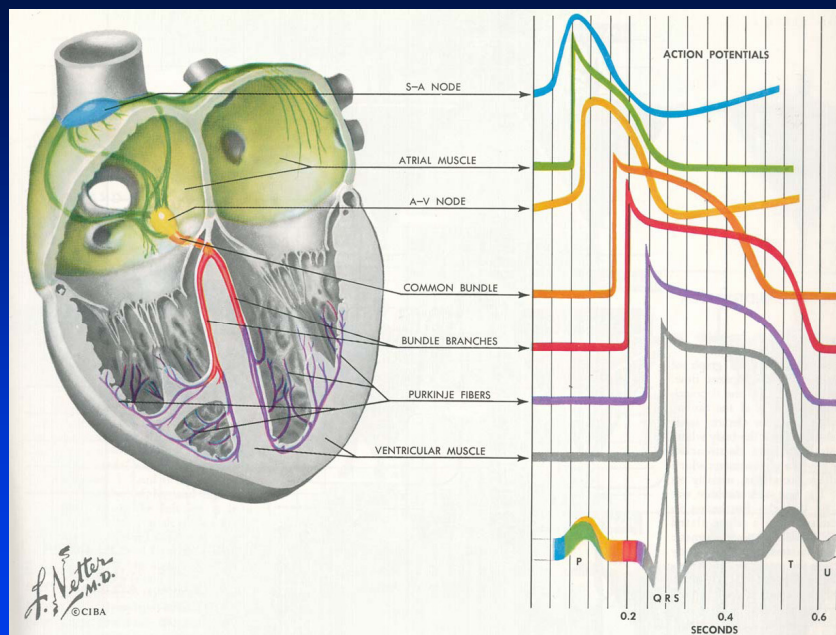
A szívritmus normálistól való eltérése vagy rendszertelenné válása.

Legtöbbször **tünet** vagy **szövődmény**
miokardiális ischaemia / infarktus
kardiomiopathia
szívelégtelenség
primér ? (genetikus)

Fajtái: szupraventrikuláris - ventrikuláris
bradikardia - tachikardia } → belgyógyászat

Alapvető mechanizmusai: automácia
ingerületvezetés } → zavara

Kezelése: **GYÓGYSZERES**
nem gyógyszeres: rádiófrekvenciás abláció
beültethető defibrillátor
sebészeti

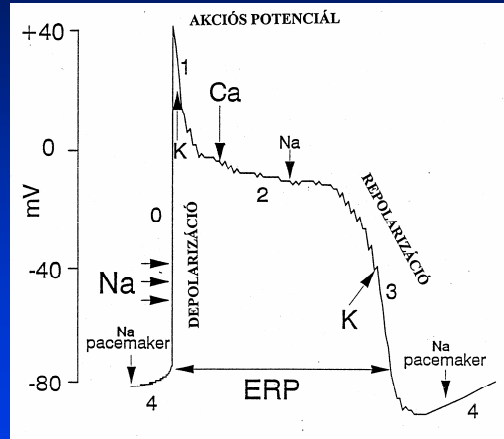


Na-csatorna / Na-áram } extracelluláris térből
 Ca-csatorna / Ca-áram } intracelluláris térbe

DEPOLARIZÁL

K-csatornák / K-áramok } intracelluláris térből
 } extracelluláris térbe

REPOLARIZÁL



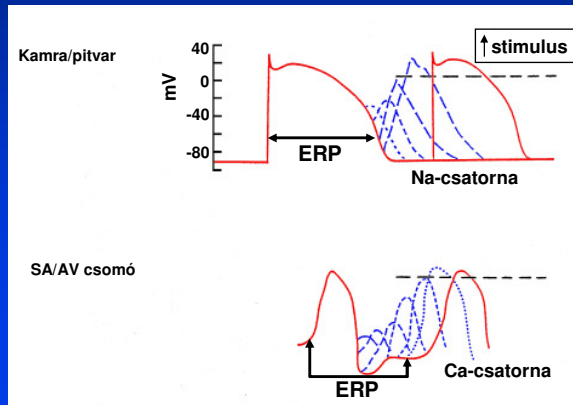
REFRAKTERITÁS

ERP = Effektív Refrakter Periodus

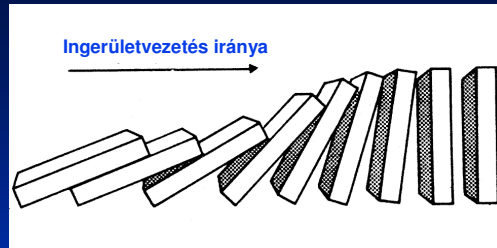
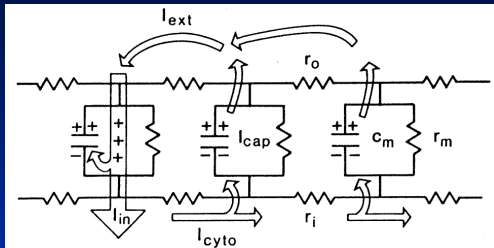
Az a legrövidebb időtartam, amely ahhoz szükséges, hogy a szívmemória újra ingerelhető legyen

Mitől függ?

1. A szívizomsejtek repolarizációjától (K-csatornák)
2. A depolarizációért felelős áramok aktuális nagyságától (Na- ill. Ca -csatornák)



INGERÜLETVEZETÉS

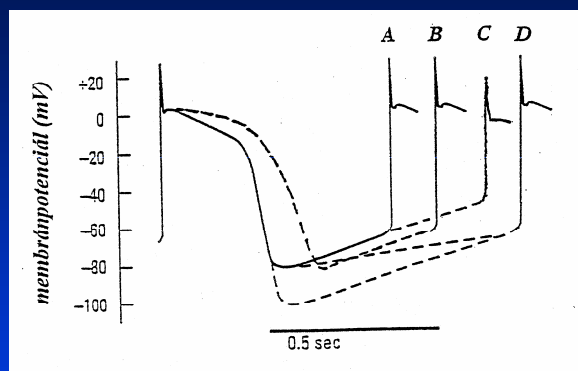


1. Depolarizáció maximális sebessége (V_{max})
- gyors nátriumáramtól függ → Milyen gyorsan dől a dominó
2. Az akciós potenciál amplitúdója
- gyors nátriumáramtól függ → Milyen magas a dominó
3. Küszöbpotenciál értéke
- nátriumcsatornák állapotától függ → Mennyi energia kell a dominó eldöntéséhez (pl. milyen éles a sarka)
4. A sejtek belső ellenállása illetve a sejtek közötti ellenállása (r_i)
- főként az ún. „gap junction” -től függ → Milyen a közeg ellenállása amelyben a dominó dől (pl. víz, levegő, vákuum)

Nátriumcsatornák (pitvar, kamra) vagy kalciumcsatornák (szinusz és AV-csomó) működéstől függ

AUTOMÁCIA ZAVARA I.

Fokozott nototóp vagy heterotóp ingerképzés

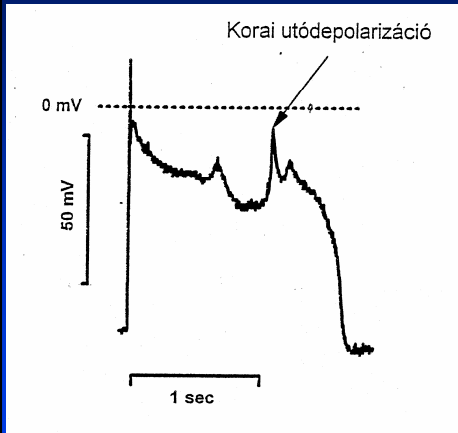


- A = felgyorsult normális automatácia (pl. fokozott szimpatikus túlsúly, hipertireozis)
- B = megnyújtott repolarizáció (pl. K-csatorna gátlók)
- C = küszöbpotenciál növelése (pl. Na-csatorna vagy Ca-csatorna gátlók)
- D = spontán diasztolés depolarizációt gátlók (pl. β -receptor gátlók, adenzin)

AUTOMÁCIA ZAVARA II.

Kóros automatácia

Korai utódepolarizáció (**EAD** = **E**arly **A**fter**D**epolarization)



OK: TÚLZOTT REPOLARIZÁCIÓ MEGNYÚLÁS

- a, hipokalémia
- b, extrém bradikardia
- c, genetikus ártalom
- d, K-csatorna gátló gyógyszerek
(pl. terfenadin, erythromycin, sotalol)

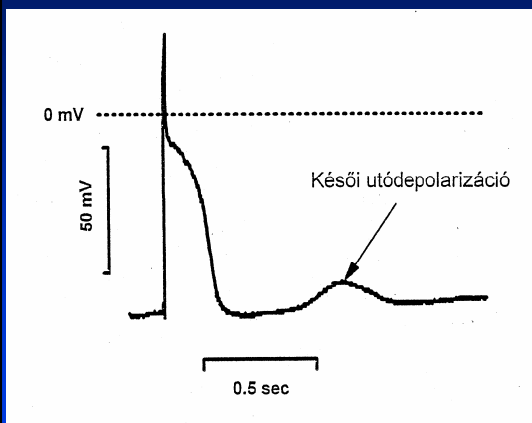
KEZELÉS

- a, szérum K növelés
- b, magnézium (Mg)
- c, repolarizációt serkentő szerek
(pl. mexiletin, verapamil)

AUTOMÁCIA ZAVARA III.

Kóros automatácia

Késői utódepolarizáció (**DAD** = **D**elayed **A**fter**D**epolarization)



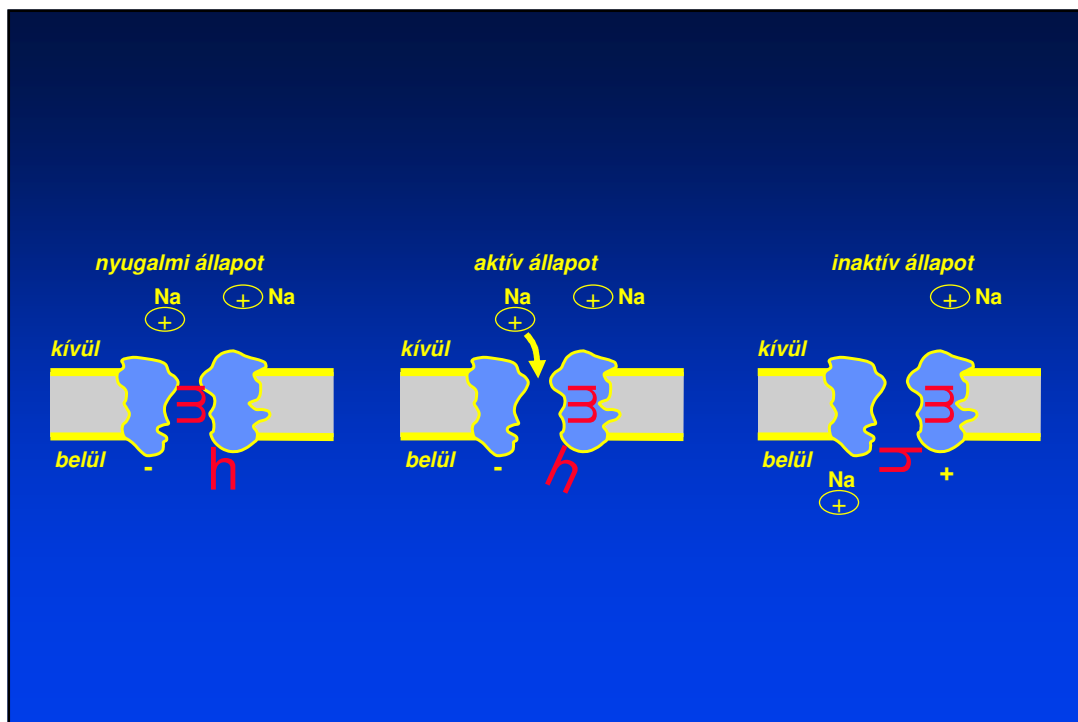
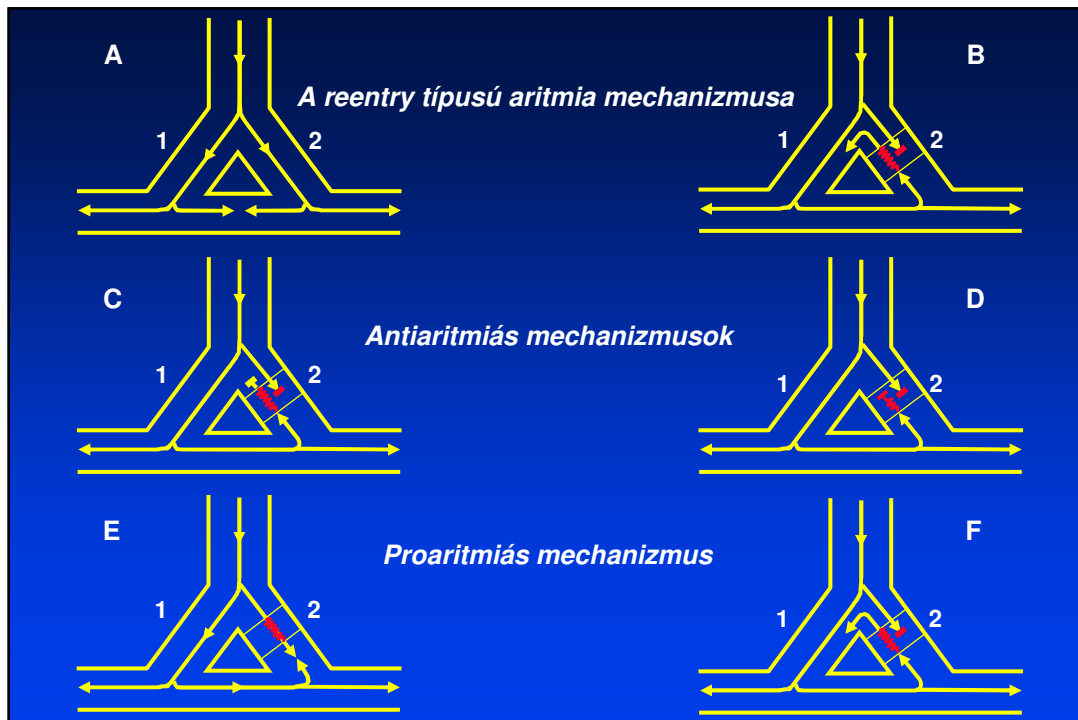
OK: KALCIUM TÚLTELTŐDÉS

- a, ischaemia
- b, digitális intoxikáció

KEZELÉS

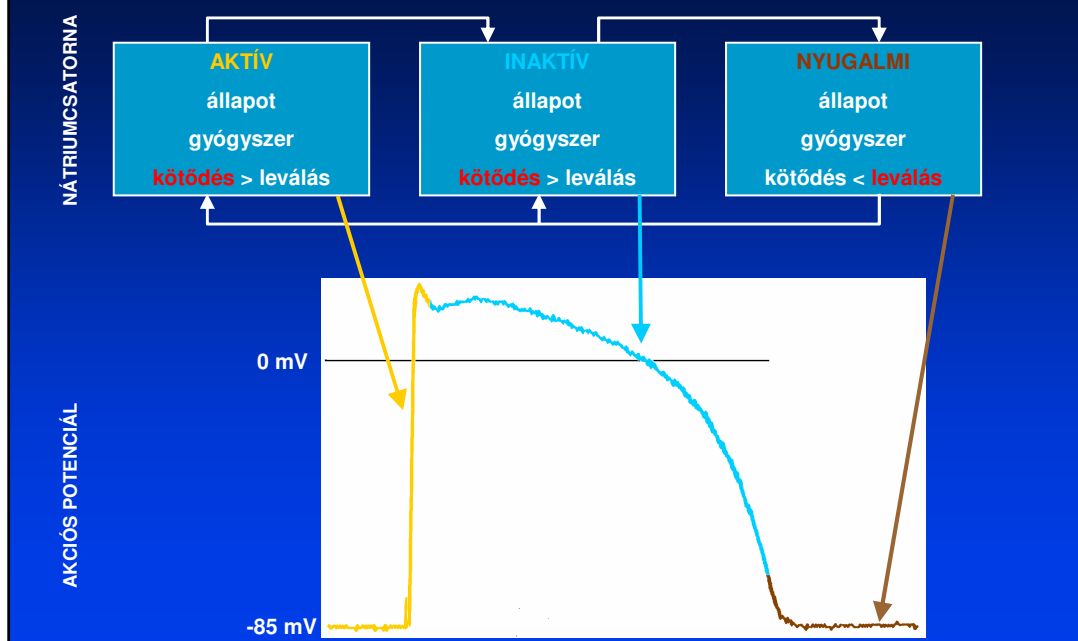
intracelluláris kalciumszint csökkentése

- a, β -receptor gátlók propanolol
- b, kalcium antagonisták verapamil
- c, Na-csatorna gátlók pl. difedan
lidokain

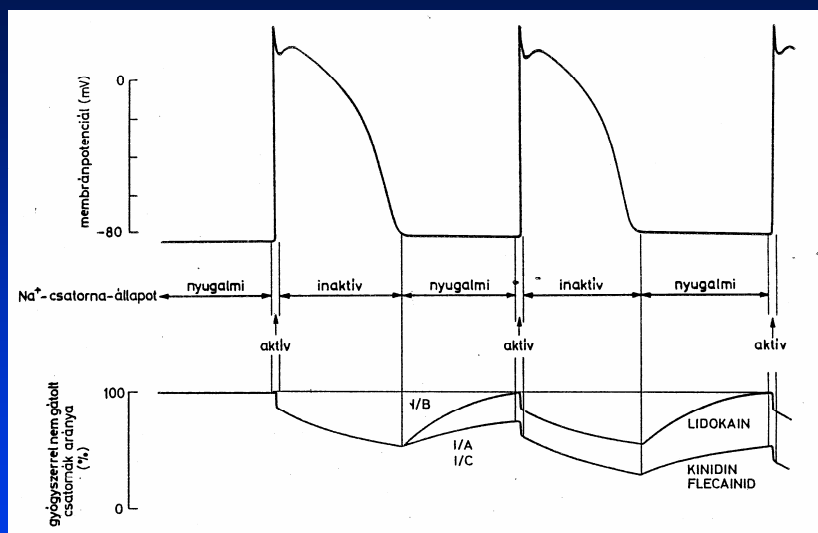


MODULÁLT RECEPTOR ELMÉLET

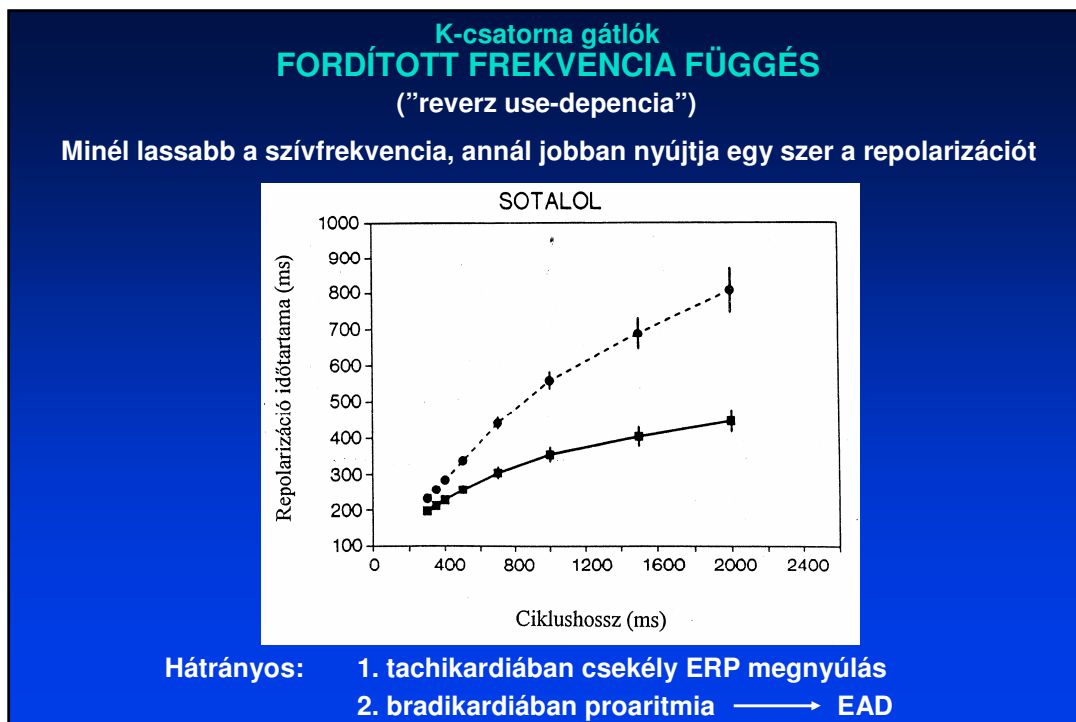
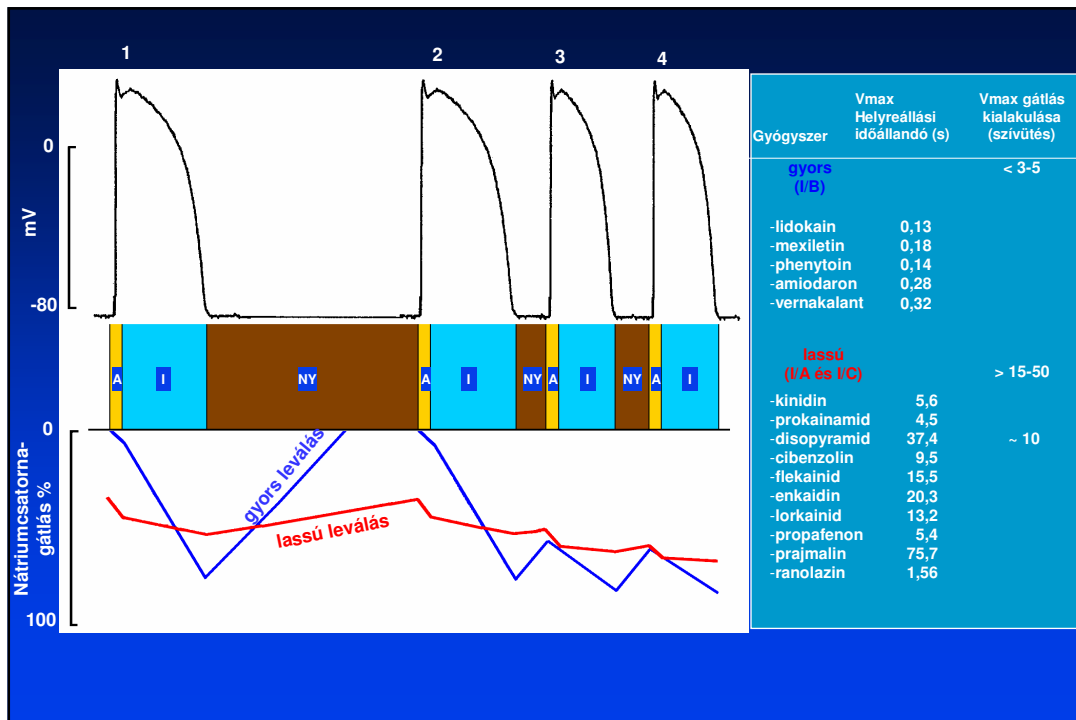
Az antiaritmiás szer kötődése függ a Na vagy Ca csatorna funkcionális állapotától

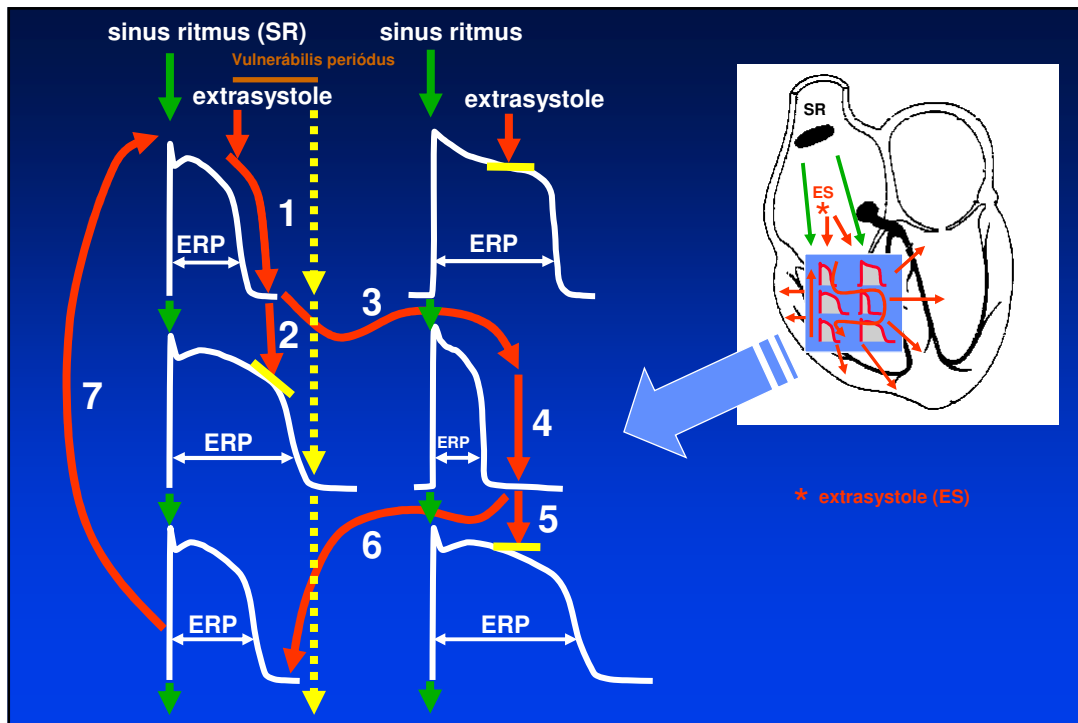


A Na ÉS Ca-CSATORNA GÁTLÓ ANTIARITMIÁS SZEREK FREKVENCIAFÜGGŐ HATÁSA ("USE-DEPENDENCIA")

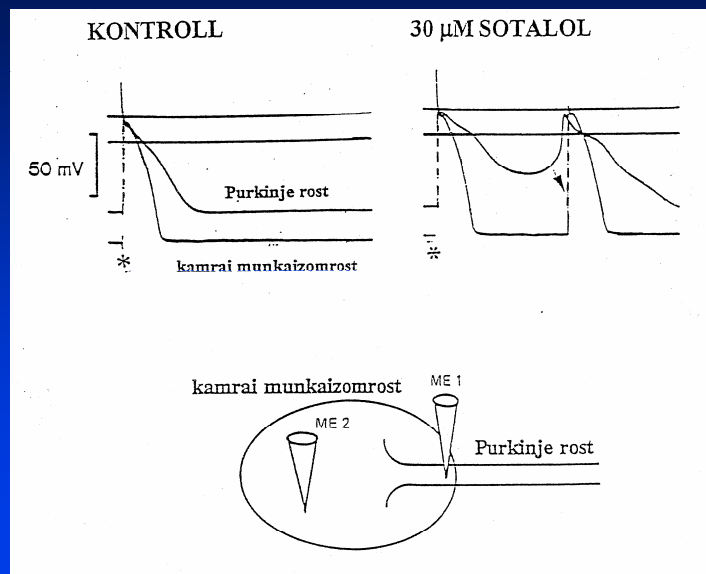


Minél nagyobb a szívfrekvencia, annál erősebb a Na és/vagy Ca csatorna gátlás.





A KORAI UTÓDEPOLARIZÁCIÓ (EAD) ARITMOGÉN HATÁSÁNAK DEMONSTRÁLÁSA IZOLÁLT KUTYASZÍV PREPARÁTUMON



Az antiarrhythmás gyógyszerek Vaughan Williams szerinti osztályozása legjellemzőbb hatásai alapján

	Cellularis hatás	Ioncsatorna-hatás	EKG-hatás	Szerek
I. OSZTÁLY Nátriumcsatorna-gátlók				
I/A	- a depolarizációs fázis gátlása már fiziológias szívfrekvenciánál is a repolarizáció megnyújtása	- Na ⁺ -csatorna-gátlás lassú leválási kinetika - K ⁺ -csatorna-gátlás	- A QRS-komplexus kiszélesítése - A QT-intervallum megnyújtása	Kinidin Procainamid Disopyramid Prajmalin Cibenzolin
I/B	- a depolarizációs fázis gátlása csak nagy frekvenciánál és sérült depolarizált szív-izomban - az akciós potenciál időtartamának mérsékelt rövidítése	- Na ⁺ -csatorna-gátlás gyors leválási kinetika	- fiziológias frekvenciánál a QRS és QT nem változik	Lidokain Mexiletin Phenytoin Tocainid
I/C	- a depolarizációs fázis erős gátlása már fiziológias szívfrekvenciánál is, a repolarizáció érdemleges befolyásolása nélkül	- Na ⁺ -csatorna-gátlás lassú leválási kinetika	- a QRS kiszélesítése - a QT-távolság mérsékelt megnyújtása, amely a QRS-kiszélesedés következménye	Flecainid Propafenon Encainid Lorcainid
II. OSZTÁLY Szimpatikus tónust csökkentők		- cAMP-függő ioncsatornák működésének csökkentése	- RR-távolság növelése	Propranolol Metoprolol Pindolol Esmolol
III. OSZTÁLY Repolarizáció gátlók	- Az akciós potenciál időtartamának jelentős megnyújtása	- A K ⁺ -csatornák gátlása	- A QT-intervallum megnyújtása	Bretylium Sotalol Amiodaron Dofetilid Almokalant
IV. OSZTÁLY Kalciumcsatorna-gátlók	- A lassú válasz típusú akciós potenciálok gátlása	- A Ca ²⁺ -csatornák use-dependens gátlása		Verapamil Diltiazem
V. OSZTÁLY Speciális bradycardizálók	- A spontán diastoles depolarizáció meredekségének csökkt.	- Az I ₁ pacemaker Na ⁺ -áram csökkentése	- RR-távolság növelése	Anilidin Faliipamil Zatebradine

I/A Oszt.

KINIDIN - *Chinidinum sulfuricum*,
Wenkebach, 1914 Frey, 1918 (rendszeres hasz.)
DIREKT szívhatások: I_{Na}, I_{Ca}, I_K, gátlás

PQ, QRS, QT távolság növelés
negatív inotróp, proaritmia

INDIREKT szívhatás: anti-cholinerg - A - V fokozás - paradox tachycardia - TENNIVALÓ kinidin dózis növ.

EGYÉB HATÁSOK: →alfa rec. blokk - hypotenzió
- myasthenia gravis súlyosbodik
- fülzúgás
- hasmenés
- trombocytopenia

INDIKÁCIÓ: - supraventricularis tachycardiák

KONTRAINDIKÁCIÓK: - ingerületvez.zavar (széles QRS)
- lassú repolarizáció (hosszú QT)
- sick sinus synd. - SA - blokk
" QUINIDINE SYNCOPE szívmegállás
- szívelégtelenség, hypotonia
- túlérzékenység (kiütés stb.)

ADAGOLÁS: i.v. nem!

i.m. kinidin glukonat
p.o. kinidin szulfat
600-800 mg/nap (profilaxis)
1200 mg - 3000 mg
(kamrai arit. pitvar fibrill.)

serum konc. monitorozás!

FONTOS INTRAKCIÓ: KINIDIN + DIGITALIS
óvatosság DIGITALIS MÉRGEZÉS !!!

PROKAINID - I/A Mautz, 1936

prokain - érzéstelenítő antiaritmiás hatás
észter - amid - stabilabb kevesebb KIR hatás
kinidinszerű hatás, helyette is adható előny: i,v, is
inkább kamrai szer → visszaszorulóban

MELLÉKHATÁS, HÁTRÁNY: - lupus erythamatosus syndroma
(bőrkiüt. arthralgia arthrosis)

orálisan hatékony, Aktív metabolit NAPA

N - acetylprocainamid lassúbb féléletidő,
csak III oszt. hatás

DISOPYRAMID (PALPITIN) I/A

Kinidinhez hasonló hatások, de:

ERŐSEBB anticholinerg és negatív inotróp hatás

MELLÉKHATÁSOK:

vizelet retenció
myasthenia gr. súlyosbodik
glaucoma veszélyben ne
szívelégtelenségben ne
hypotenzió

PRAJMALIUM (NEO-GILURYTAL) I/A

nem anticholinerg, kevésbé negatív inotróp

MELLÉKHATÁS:

proaritmia
fejfájás
székrekedés
étvágytalanság
látási zavarok
cholestasis

MORIZICINE ETHMOZIN

szovjet szer fenotiazin származék I/A
kevesbé ismert, talán ? enyhébb negatív inotróp
kevesbé? aritmogén de lásd CAST

LIDOKAIN I/B

HATÁSMÓD: gátolja I_{Na}
gyors leválás ezért csak magas frekv.gátol
inaktív csat.kötődik ezért depolarizációban hat
növeli az ERP / API
normál szövetben ill. pitvaron kevésbé hat
ischaemiában AMI-val szövődött kamrai aritmiában
koronária őrzőben LEGFONTOSABB szerünk volt
digitalis toxikáció ?
alkalmazása visszaszorulóban van

HÁTRÁNYA: *csak i.v. hat*, rövid hatás ($t_{1/2} = 1.5 - 2$ óra)
kötődik a glycoproteinekhez, ezért vérszint
félrevezető lehet, tovább kell adni

MELLÉKHATÁS: KIR
nagy adagnál remegés, görcsök, coma

MEXILETIN (RITALMEX caps. MEXITIL caps. és inj.) I/B

ORALIS LIDOKAIN !! hosszabb hatásidőtartam
toxikus és terápiás vérszint közeli

MELLÉKHATÁS: KIR
remegés, görcsök, coma
szédülés, zavartság
enyhe kardió-depresszió, bradykardia

KONTRAINDIKÁCIÓ: A - V vezetési zavarban
terhesség, szoptatás
hatása visszaszorulóban van

SPECIÁLIS INDIKÁCIÓ: diabeteszes neuropatia?

PHENITOIN (DIPHEDAN tbl.) (EPANUTIN inj.) I/B
csak digitalisz tachyaritmiában, vérszintmérés

TOCAINID (TONOCARD inj. és tbl.) I/B
mint mexiletin, de csontvelő depresszió!

FLECAINID (TAMBOCOR) I/C

ENCAINID I/C

PROPAFENON (RYTMONORM) I/C + gyenge beta rec gátlás

erős Na csatorna gátlók, lassú leválási kinetikával
erős QRS megnyújtás, PROARITMIA,
negatív inotrópia

CAST (Cardiac Arrhythmia Supression Trial) !!!
CASH (Cardiac Arrhythmia Study Hamburg)

II. oszt. BÉTA BLOKKOLÓK

lipofil
metoprolol (BETALOC) (szelektív)
propranolol (INDERAL) (Na csat.gátlása is)
cloranolol (TOBANUM) (Na csat.gátlása is)
oxprenolol (TRASICOR) (ISA)
pindolol (VISKEN) (Na csat.gátlás + ISA)
esmolol (BREVIBLOC)
(sürgősen i.v. is $t_{1/2} = 9h$)

nem lipofil
racem sotalol (repolarizáció megnyújtás III.o.)
atenolol

INDIKÁCIÓ: supraventr. tachyaritmiák (adrenerg háttér)
flutter, fibrilláció AV vezetés gátlás
digitalis intoxikáció

MELLÉKHATÁSOK KONTRAINDIKÁCIÓK :
bradycardia, szívelégtelenség, AV blokk
asthma bronchiale

III. oszt. AMIODARON (CORDARON)

HATÁS: gátolja a I_{Na} , I_{Ca} , I_K , beta rec.
megnyújtja a QT, I/A ? hatás
gyors leválás a Na csatornáról (lidokainszerű) I/B?
krónikus alkalmazás

AMIODARON IV ALKALMAZÁS: I_{Ca} , I_{Na} , beta receptor gátlás,
repolarizáció megnyúlás (III. oszt. hatás nincs)
ventricularis aritmiákban is
a legerősebbnek tartott antiaritmikum de,

MELLÉKHATÁSOK: SÚLYOSAK !!! végső szer !

tüdőfibrozis ~5% →röntgen ellenőrzés	thyroidea dysfunkció
sárga cornea lerakódások	fotodermatitis
szürke bőr ("gray man")	izomgyengeség, hányinger, szédülés
idegrendszeri zavarok	gastrointestinális zavarok
constipáció, hepatocelluláris necrosis	hosszú hatás $t_{1/2} = 100$ nap!
telítés 800 -1200 mg, fenntartás 200 - 400 mg	

INDIKÁCIÓ: (BASIS, CASCADE, CAMIAT trial)
posztinfarktuszos mortalitás csökken?
pitvarfibrilláció; kamrai tachycardia
szívelégtelenséghez társuló tachycardia

BRETYLIUM

adrenerg neuron blokkoló (kezdeti adrenerg izgalom)
súlyos kamrai tahyaritmiákban
kémiai defibrillátor
RITKÁN ! INTENZÍV OSZTÁLYOKON !

SOTALOL $t_{1/2} = 15$ óra
megnyújtja a repolarizációt

d - SOTALOL SWORD (Survival With Oral D-sotalol)

DOFETILID DIAMOND study pitvarfibrillációban

NAPA (N-acetyl procainamid
még kísérleti szer
nem gátolja a Na csat. ,
nem okoz lupus-syndromát
kamrai tachyaritmiákban

IBUTILID : tiszta III. oszt.
csak iv. alkalmazás
pitvarfibrilláció

IV. oszt. VERAPAMIL inj. és tbl.

- HATÁS:** a Ca csat. frekvencia és feszültség függő gátlása
antiangiás hatás
vérnyomáscsökkentő hatás
AV átvezetés gátlás
negatív inotóp
- INDIKÁCIÓ:** paroxysmalis supraventr.tahycardia
pitvari flutter és fibrilláció **KAMRAVÉDELEM**
- KONTRAINDIKÁCIÓ:** súlyos szívelégtelenség, hypotenzió
bradycardia AV vezetési zavar
friss AMI
együtt ne-kinidin, disopyramid, beta blokkolók-

ADENOZIN *endogen nucleosid*

- HATÁS:**
- adenozin függő K csatorna nyitás
hiperpolarizáció
 - purinerg rec keresztül Gi rendszer
 - cAMP csökkenés
 - I_{Ca} csökkenés
 - gátolja az AV, SA működést
 - parox, supraventrikuláris tachyaritmiában hatásos
 - t 1/2 = 10sec! i.v. 6-12 mg

DIGITALIS supraventricularis tachycardiában
indirekt vagus hatás
csökkenti a pitvari ERP-t flutterből fibrilláció
csökkenti az AV vezetést, növeli az AV ERP-t

MgSO₄ : Digitalis toxicitás (Na/K pumpa)
Torsade de pointes tachycardia
Ca - antagonistá hatás