

ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK

**DR. SZENTMIKLÓSI JÓZSEF
DR. CSEPPENTŐ ÁGNES**

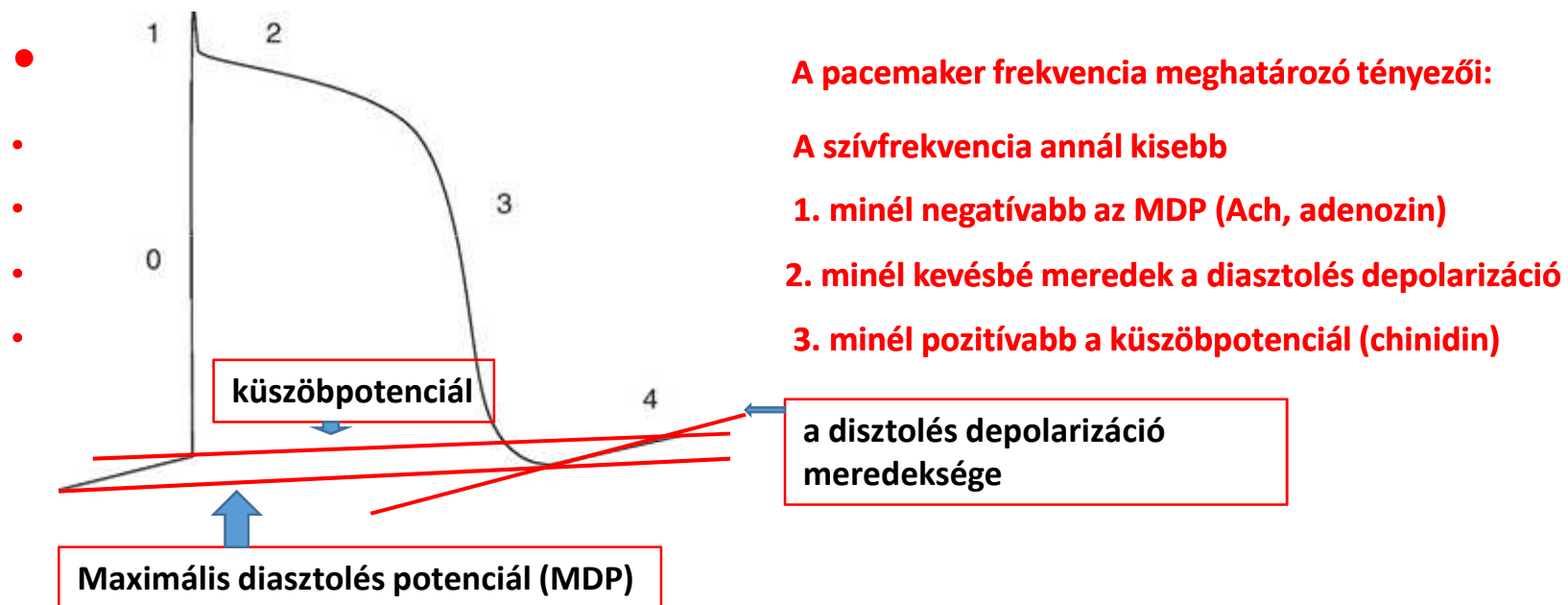
DEBRECENI EGYETEM. FARMAKOLÓGIAI ÉS
FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET

Arrhythmia

- A klasszikus megfogalmazás szerint az arrhythmia „a szív összehúzódnak szabályos ritmusának zavara” (Gottsegen, 1967).
- Az arrhythmia pathogeneze összetett. A leggyakrabban előforduló pathogenetikai tényezők:
 - 1. Kóros impulzusképzés
 - Korai utódepolarizáció
 - Késői utódepolarizáció
 - 2. Kóros ingerületvezetés

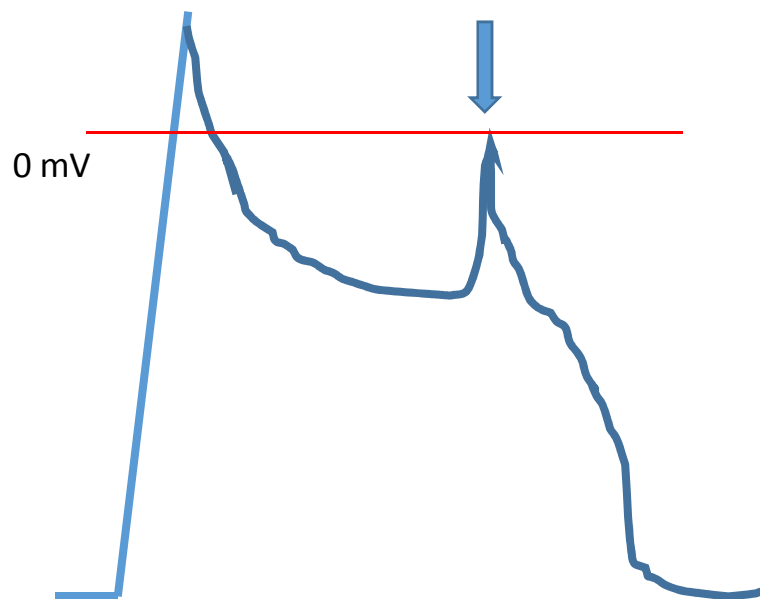
Arrhythmia

• 1. KÓROS IMPULZUSKÉPZÉS



Arrhythmikiák

- **KORAI UTÓDEPOLARIZÁCIÓ**
- (early afterdepolarization, EAD)

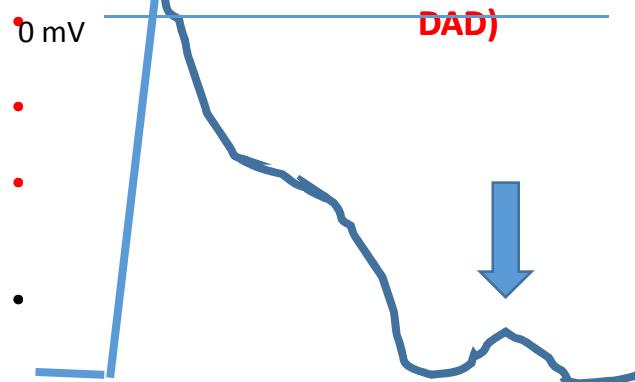


- A repolarizáció kóros megnyúlása, melynek hátterében lehet:
- Hypokalemia
- HERG „human ether a-go-go gene” zavara (I_{Kr} áram gátlása)
- Kálium csatorna gátlók
- **Terápia:** Kálium pótlás, Mg pótlás, repolarizációt gyorsító szerek (verapamil, mexiletin, stb.)

Arrhythmia

- **KÉSŐI UTÓDEPOLARIZÁCIÓ**

- (delayed afterdepolarization,



Kalcium „overload”, melynek
háterében: 1. ischemia, 2. digitalis
intoxikáció

Terápia:

Kalcium csatorna gátlók
(verapamil)

Béta adrenerg receptor blokkolók

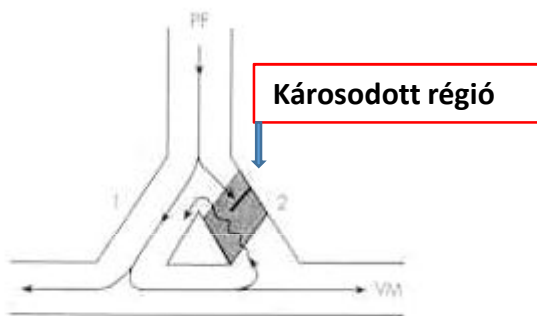
- (propranolol, bimoclolol, stb.)

Na csatorna gátlók (lidocain)

- **Varró:** www.szote.u-szeged.hu/phcol/jegyzet/ nyomán

Arrhythmiaák

2. KÓROS IMPULZUSVEZETÉS



Re-entry kialakulása

A re-entry kialakulásának feltételei:

1. hipoxiás vagy ischemiás károsodás az ingerületvezetés útjában.
2. a barrier területén egyirányú blokk alakuljon ki
3. miután a retrográd ingerületvezetés áthalad a barrieren a re-entry másik szára már nem lehet az effektív refrakter periódusban

TERÁPIÁS CÉL: 1. Az egyirányú vezetés blokkolása (bidirekcionális blokk), 2. a refrakteritás fokozása a re-entry ingerületvezetés megakadályozására

Antiarrhythmiás szerek

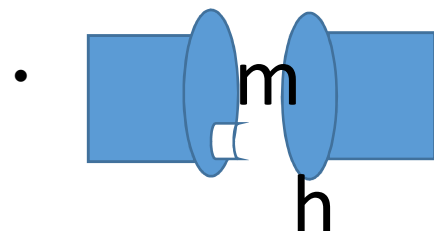
Vaughan Williams – Singh – Henderson féle felosztás

Osztály	Név
I. Osztályú szerek	Nátrium csatorna gátlók
IA	Prototípus: chinidin
IB	Prototípus: Lidocain
IC	Prototípus: Flecainid
II. Osztályú szerek	Béta receptor blokkolók
III. Osztályú szerek	Kálium csatorna blokkolók
IV. Osztályú szerek	Kalcium csatorna gátlók
V. Osztályú szerek	Specifikus bradikardizáló szerek

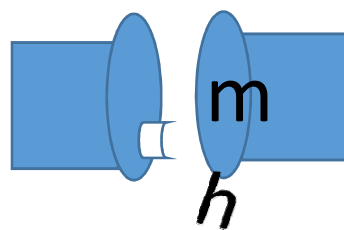
Antiarrhythmiás szerek

- **Gyors Na csatornák**

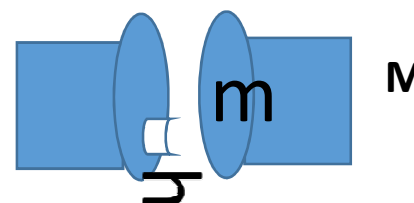
- nyugalmi állapot



- aktivált állapot



- inaktivált állapot



- 1. Aktivált csatornához nagy affinitással rendelkező vegyületek: chinidin, lidocain, flecainid
- 2. Inaktivált csatornához nagy affinitással rendelkező vegyületek: amiodaron, lidocain, mexiletin, disopyramid
- Tachycardiában: sok aktivált csatorna – több az aktivált állapotban töltött idő
- Ischemia: sok inaktivált csatorna (membrán pot. csökkenése) több az inaktivált állapotban töltött idő
- A patológiás állapotú szöveteken az antiarrhythmiás szerek erősebben és szelektívebben hatnak, mint a normál szöveteken.

Antiarrhythmiás szerek

- **IA szerek:**
 - Mérsékelt csökkenés a 0 fázis meredekségében
 - Az akciós potenciál időtartamának hosszabbodása
 - Chinidin, procainamid, disopyramid
- **CHINIDIN (prototipus):**
- **PROCAINAMID, DISOPYRAMID**
- **Therápiás hatások:**
 - pacemaker aktivitás csökkenése
 - Akciós potenciál időtartam és effektív refrakter periódus megnyúlása
 - Vezetési sebesség csökkenése

Antiarrhythmiás szerek

- **CHINIDIN**

Mellékhatások:

1. Szíven: kardiodepresszió (kalcium csatorna blokádnak), paradox tachycardia (atropinszerű hatás), proarrhythmiás hatás (QRS táv. >50%)
2. Erekben: hipotónia (alfa adrenoreceptor gátlás). Embólia hajlam (előzetes anticoaguláns kezelés nélkül) pitvarfibrillációban szenvedő betegeken
3. Vázizom: adynamia , myasthenia gravis szerű tünetek (curariform hatás)
4. Gasztrointesztinális: hasmenés, hányinger, hányás
5. Cinchonizmus: fejfájás, szédülés, fülzúgás
6. Allergiás reakciók: kiütések, angioneurotikus oedema

Therápiás felhasználás: pitvari és kamrai arrhythmiaiban


Antiarrhythmiás szerek

- **IB szerek:**
- **LIDOCAIN, MEXILETIN, PHENYTOIN**
- Gyakorlatilag nincs csökkenés a 0 fázis meredekségében
- Az akciós potenciál időtartamának megrövidülése
- **LIDOCAIN (prototipus)**
- Nem hat szupraventrikuláris, hanem kizárólag kamrai arrhythmiaákban. Hatása elsősorban ishemiás szöveteken érvényesül.
- Hatástalan hipokalémiában. Káliumpótlás!!!

Antiarrhythmiás szerek

- **LIDOCAIN**
- Perorális felszívódása és biohasznosíthatósága nagyon rossz!
- Túladagolásnál:
- Egyike a legkevésbé kardiotoxikus antiarrhythmiás szereknek, de szívelégtelenségben rontja a kontraktilis funkciókat.
- Központi idegrendszeri hatások: tónusos-klónusos epileptiform görcsök. Teendő: diazepam i.v.

Antiarrhythmiás szerek

- **IC szerek:**
- Erős csökkenés a 0 fázis meredekségében
- Az akciós potenciál időtartama gyakorlatilag nem változik.
- Rendkívül erős proarrhythmiás hatással rendelkeznek. Fokozzák a hirtelen szívhalál gyakoriságát. Rövidítik a várható élettartamot.
- A His-Purkinje rendszerben  rövidítik az AP időtartamát, de a munkaizomzatban nem elektromos inhomogenitás, proarrhythmia hajlam.



Antiarrhythmiás szerek

- **FLECAINAMID:** főleg életveszélyes kamrai tachycardiákban és paroxizmális pitvarfibrillációban alkalmazható.
- **PROPAFENON:** szerkezete hasonló a propranololhoz, ezért van enyhe béta blokkoló hatása is. Általában fokozza a hirtelen halál gyakoriságát. „Torsade de point” arrhythmia.
- Viszonylag biztonságos szupraventrikuláris ritmuszavarokban. Paroxizmális pitvarfibrillációnál ún. „pocket drug”-ként használható!

TÁMOP-4.1.1.C-12/1/KONV-2012-0014

Élelmiszerbiztonság és gasztronómia
vonatkozású egyetemi együttműködés,

DE-SZTE-EKF-NYME

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujsechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638



MAGYARORSZÁG MEGÚJUL



A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Antiarrhythmiás szerek

- **II. osztályú szerek: BÉTA ADRENERG RECEPTOR BLOKKOLÓK**

Hatásuk kettős: gátolják a fokozott catecholamin felszabadulás arrhythmogén hatását a béta receptorok gátlásával és membránstabilizáló hatásuk révén (gyors Na csatorna gátlás).

Nem rövidítik a várható élettartamot, ellentétben az antiarrhythmiás szerek többségével.

Használhatók szupraventrikuláris és kamrai arrhythmikiákban.



Antiarrhythmiás szerek

- **BÉTA-ADRENERG RECEPTOR BLOKKOLÓK**
- **1. generáció (nem-szelektív szerek)**

Nemzetközi név	Membr.stab. hatás	ISA	Lipidold.
Pindolol	+	+ + +	+
Timolol	-	+ -	+
Sotalol	-	-	+
Propranolol	+ +	-	+ +
Oxprenolol	+	+	+ +

TÁMOP-4.1.1.C-12/1/KONV-2012-0014

Élelmiszerbiztonság és gasztronómia
vonatkozású egyetemi együttműködés,

DE-SZTE-EKF-NYME

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujsechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638



MAGYARORSZÁG MEGÚJUL



A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.



Antiarrhythmiás szerek

- 2. generáció (béta1 szelektív szerek)

Nemzetközi név	Membr.stab. hatás	ISA	Lipidoldékonyság
Metoprolol	+ -	-	+ +
Atenolol	-	-	-
Esmolol	-	-	+ -
Bisoprolol	-	-	+ -

TÁMOP-4.1.1.C-12/1/KONV-2012-0014

Élelmiszerbiztonság és gasztronómia
vonatkozású egyetemi együttműködés,

DE-SZTE-EKF-NYME

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujsechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638



MAGYARORSZÁG MEGÚJUL



A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Antiarrhythmiás szerek

- 3. generáció (vazodilatátor béta blokkolók)

Nemzetközi név	Lipidoldékonyság	Vazodilatáció mechanizmusa
Labetalol	+ + +	Alfa-receptor blokád
Carvedilol	+	Alfa-receptor blokád
Nebivolol	+ -	NO produkció

Antiarrhythmiás szerek

- **III. OSZTÁLYÚ SZEREK: KÁLIUM CSATORNA BLOKKOLÓK**
- **„KEVERT” HATÁSÚ SZEREK:**
 - Amiodaron
 - Sotalol
 - Bretylium
- **„TISZTA” KÁLIUM CSATORNA GÁTLÓK**
- Ibutilid, Dofetilid: kisebb mellékhatásprofil, reménykeltőek pitvarfibrillációban.

Antiarrhythmiás szerek

- **AMIODARON**
- A létező antiarrhythmiás szerek között a legszélesebb spektrummal rendelkezik.
- Főleg a III. és az I. osztályba sorolható, de III. és IV. típusú hatása is van!
- Erősen lipofil. Perorális alkalmazásnál a hatáskezdet nagyon lassú (1-3 hónap). A felezési ideje is nagyon lassú (1-3 hónap).
- Gyakorlatilag minden típusú ritmuszavarban hatásos lehet. A ritmuszavar eredetű halálozást csökkenti.

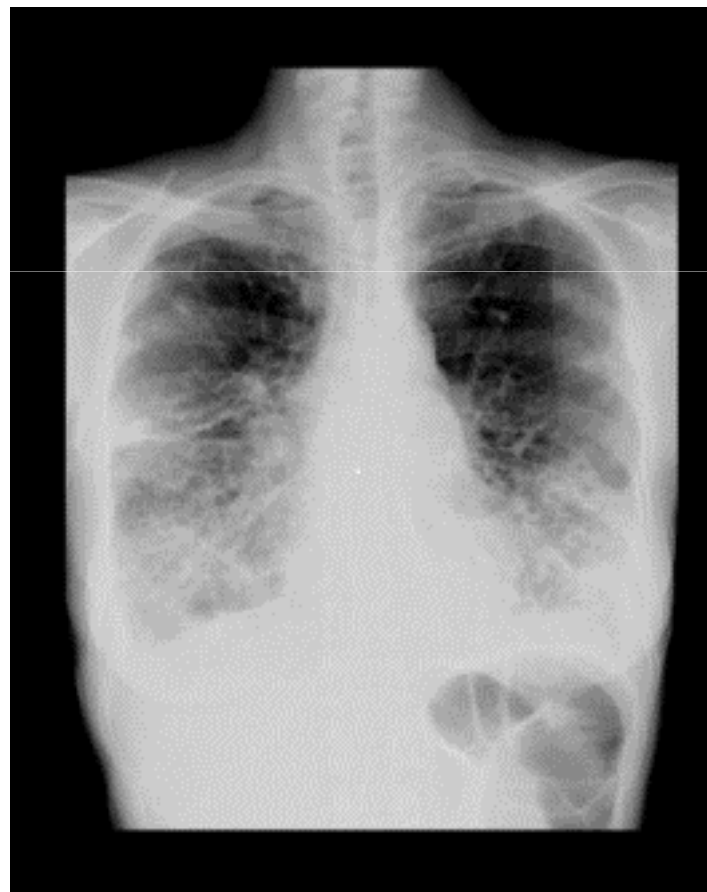
Antiarrhythmiás szerek

- **AMIODARON**

- A toxikus mellékhatások igen gyakoriak:
- 1. Tüdőfibrózis (reverzibilis) 15%-ban
- 2. Hypothyreosis kb. 5%-ban
- 3. Hyperthyreosis kb. 1%-ban
- 4. Corneában történő lerakódás 100%-ban (!)
- 5. A bőr szürkés-kék elszíneződése kb. 10%-ban
- 6. A „Torsade de point” nem jellemző!

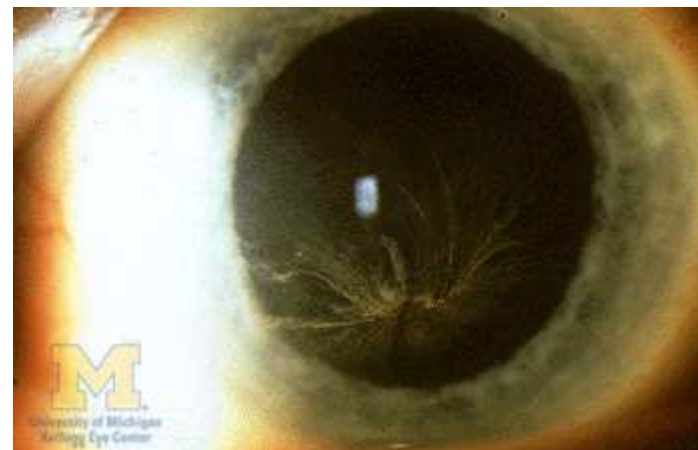
Antiarrhythmiás szerek

- **AMIODARON**
- Gyakori súlyos
- mellékhatások:
- 1. Tüdőfibrosis
- (reverzibilis) 15%



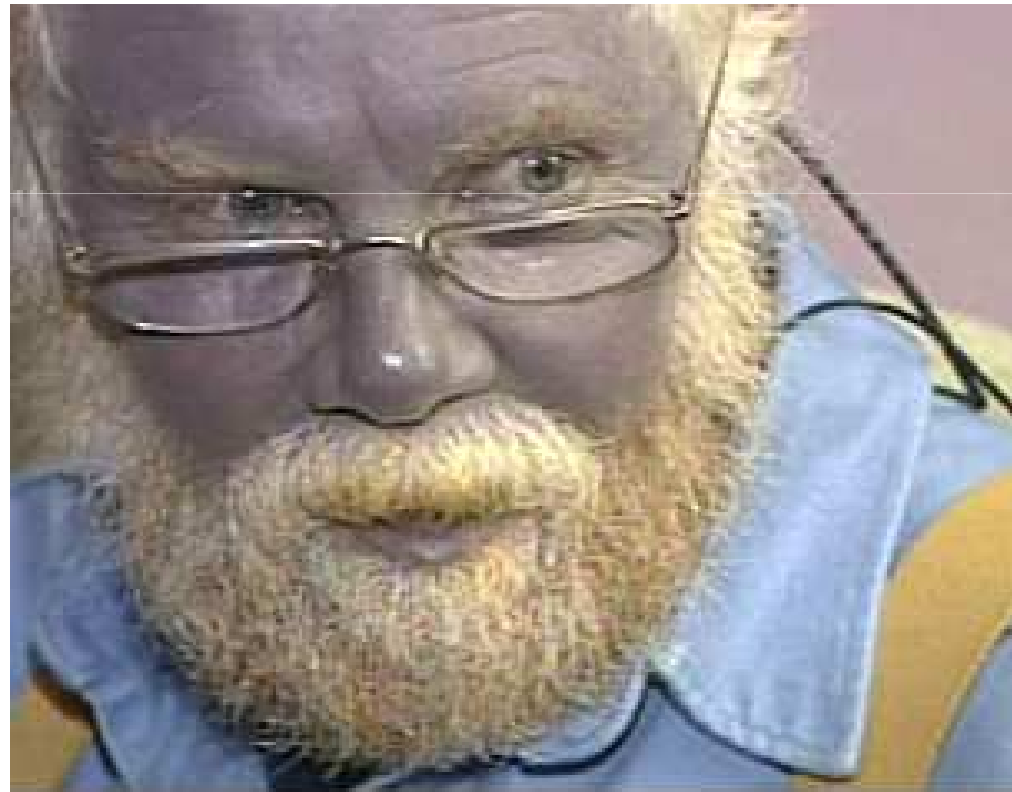
AMIODARON

- 2. Hypothyreózis
- kb. 5%
- 3. Hyperthyreózis
- kb. 1%
- 4. Corneában
lerakódások 100%!



AMIODARON

5. A bőr szürkés-kék elszíneződése
kb. 10%



Antiarrhythmiás szerek

- **SOTALOL**

- D-sotalol: tiszta K csatorna blokkoló
- L-sotalol: nem szelektív béta blokkoló
- A d-sotalol 5%-al fokozta a posztinfarktusos betegek halálozását (SWORD trial), ezért ma már csak a racém formát használják. Az amiodaronhoz hasonlóan mind szupraventrikuláris, mind ventrikuláris ritmuszavarokban használható. „Torsade de point” veszélye.

Antiarrhythmiás szerek

- **IV. OSZTÁLYÚ SZEREK:**
- **NEM-DIHIDROPIRIDIN KALCIUM CSATORNA BLOKKOLÓK**
- **VERAPAMIL ÉS DILTIAZEM**
- Azokban a ritmuszavarokban hatásosak elsősorban, ahol a re-entry magában foglalja az AV junkciót. Nincs kamrai hatásuk.
- Terápiás alkalmazás: paroxizmális szupraventrikuláris tachycardiák, pitvarfibrilláció (frekvenciakontroll)

Antiarrhythmiás szerek

- VI. OSZTÁLYÚ SZEREK:
- SZELEKTÍV BRADIKARDIZÁLÓ SZEREK.
- Új típusú antiarrhythmiás szerek, amelyek a sinus csomóban szelektíve gátolják a lassú depolarizáció meredekségét meghatározó ún. „funny current”-et (If). Nem befolyásolják az ingerületvezetést, a kontraktilitást és az értónust. Prototipusos szer az **IVABRADIN**. Antiarrhythmikumként ritkán használják (indokolatlan sinus tachycardiában), elsősorban mint antianginás szer terjedt el.

Antiarrhythmiás szerek

- **NON-FARMAKOLÓGIAI MÓDSZEREK.**
- Nagy nemzetközi felmérések szerint az antiarrhythmiás szerek csökkentik a várható élettartamot annak ellenére, hogy az arrhythmiát megszüntetik (!). Ezért ma már sokszor előnyben részesítik a különböző ablációs metodikákat, azonban az esetek egy részében a betegek kombinált gyógyszeres+ablációs kezelésre szorulnak.

Antiarrhythmiás szerek

- ÚJ HIPOTÉZISEK A PITVARFIBRILLÁCIÓ PATHOGENEZISÉBEN
- A pitvarfibrilláció is gyulladásos hátterű megbetegedés, ezért a gyulladást is kell kezelni.
- Biztató próbálkozások:
- Nem-steroid gyulladásgátlókkal
- Sztatinokkal
- Halolajjal, omega-3-zsírsavakat tartalmazó készítményekkel

Antiarrhythmiás szerek

- Ismeretes, hogy az **oxigén eredetű szabad gyökök** is részt vesznek az arrhythmogenezisben, ezért az antioxidánsok jelentős szerepet játszhatnak a ritmuszavarok adjuváns terápiájában.
- C-vitamin
- Béta-karotin
- Szelén
- Polifenolok