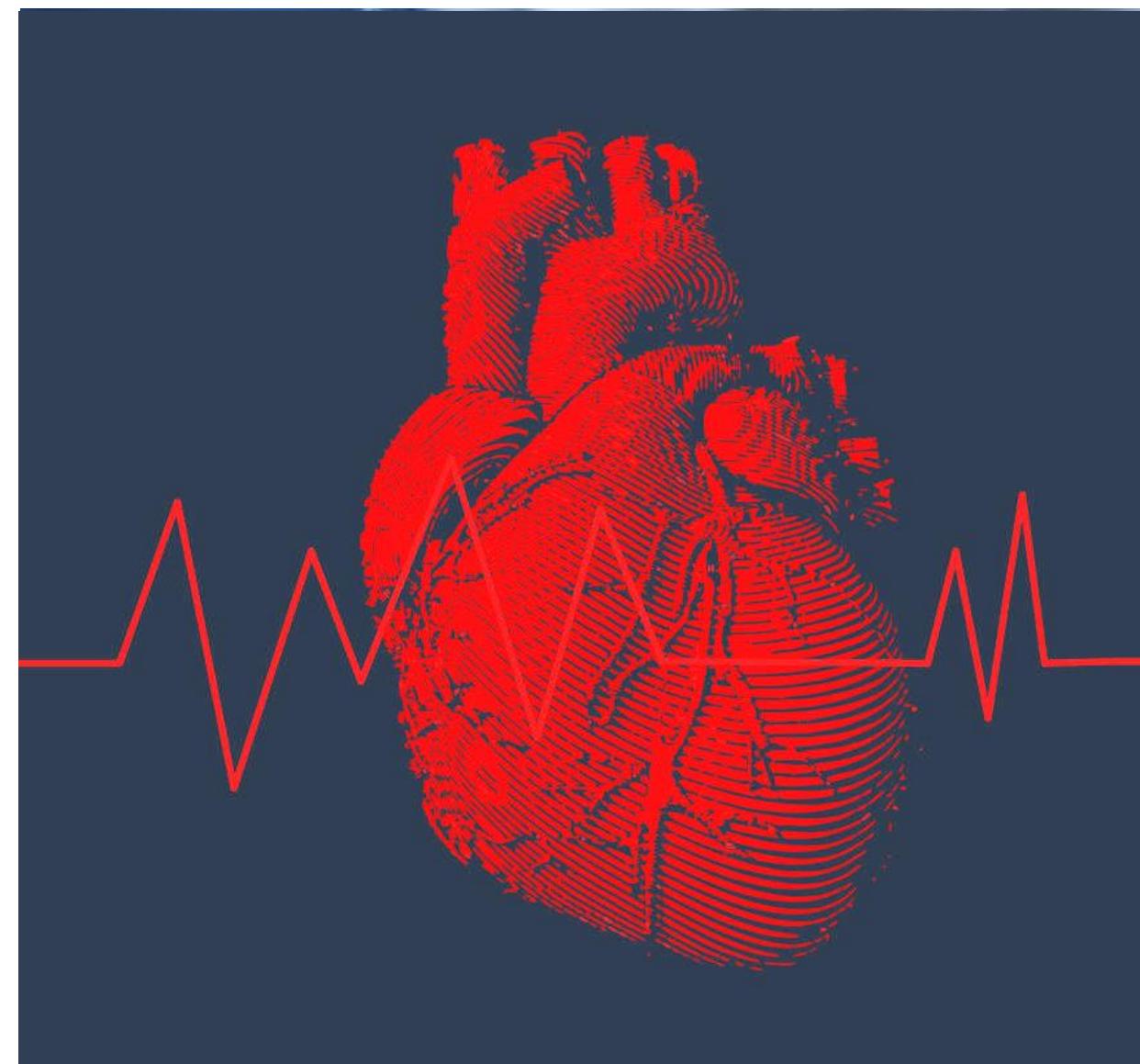


# Antiarrhythmicumok

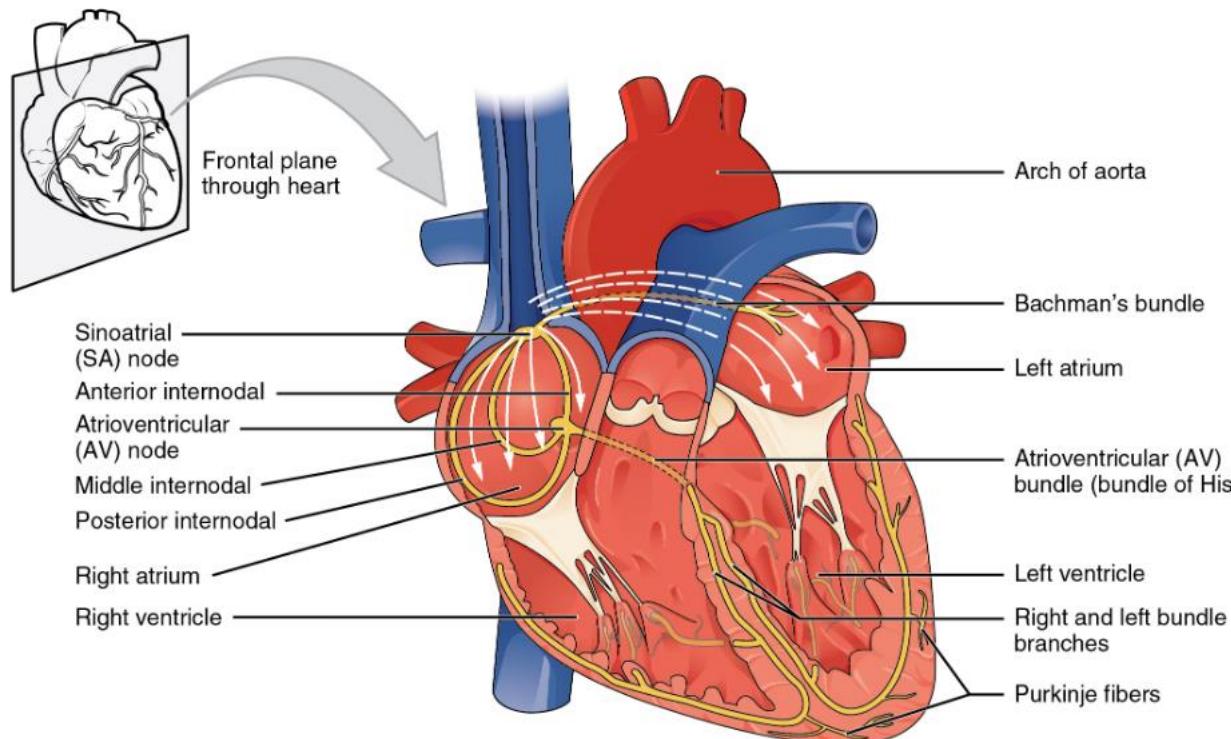
Farmakológia, ÁOK IV évf.

---

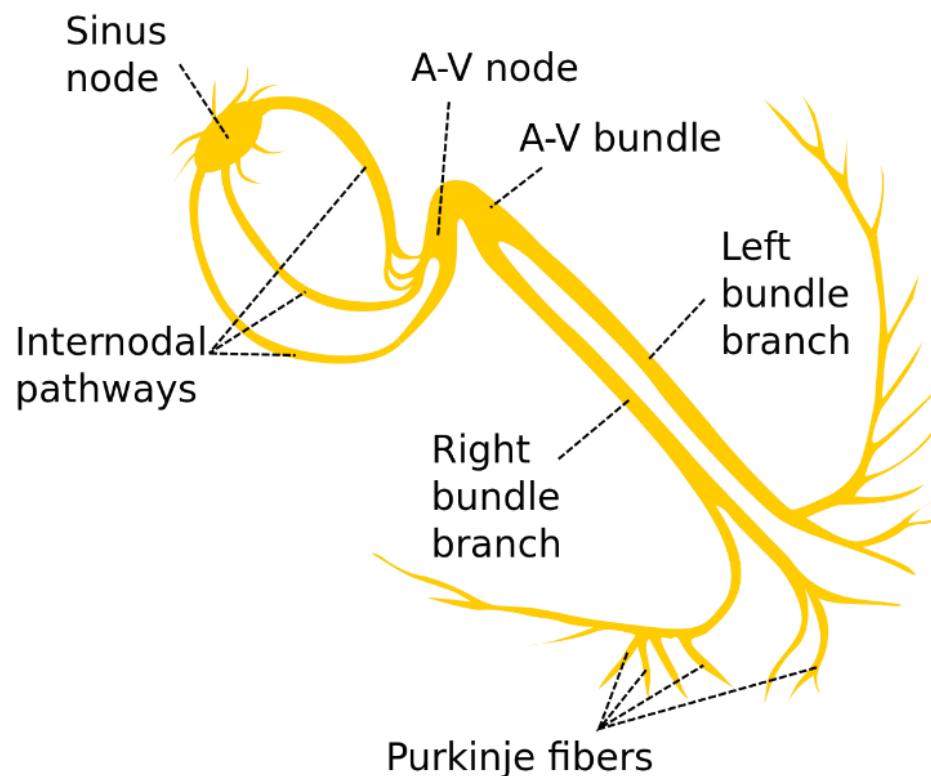
Priksz Dániel



# Az ingerületkeltő- és vezető rendszer felépítése

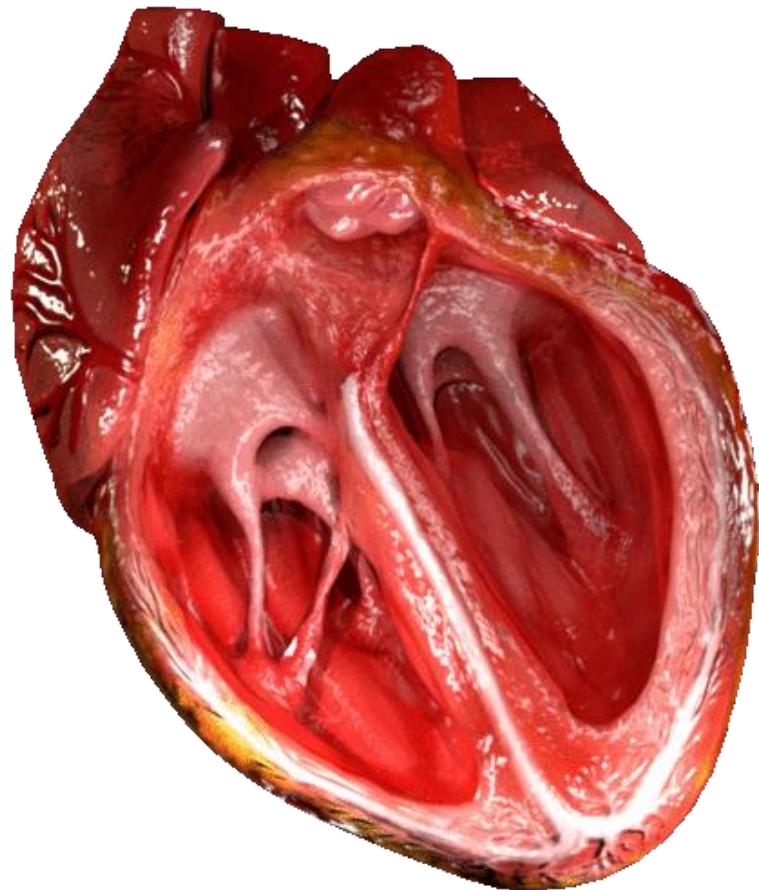


- Nodális szövet (1%) és kontraktilis szövet (miociták - munkaizomzat)
- A szívizom különleges tulajdonsága, hogy önállóan képes az ingerképzésre



- Az ingerületkeltő- és vezető rendszer részei:
  - szinuszcsomó,
  - Atrio-ventrikulris csomó(AV),
  - His-köteg,
  - Tawara-szárak,
  - Purkinje-rostok

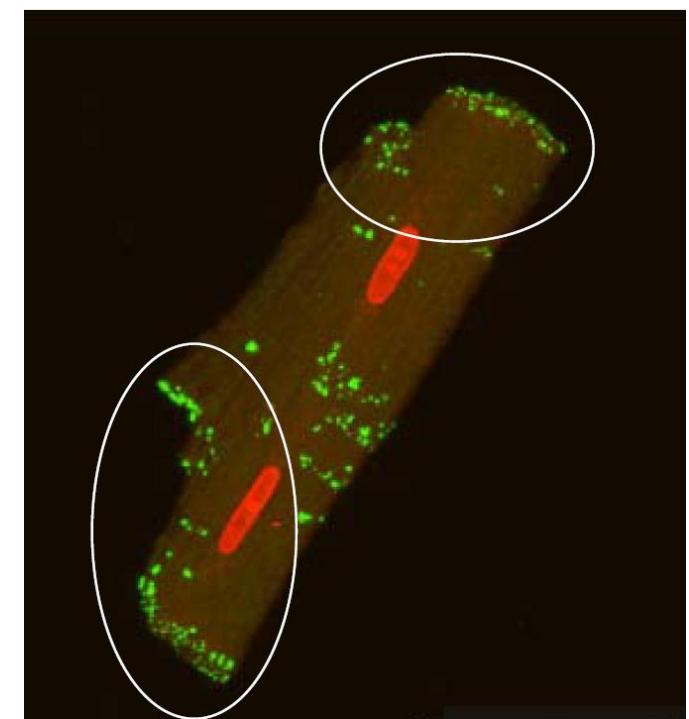
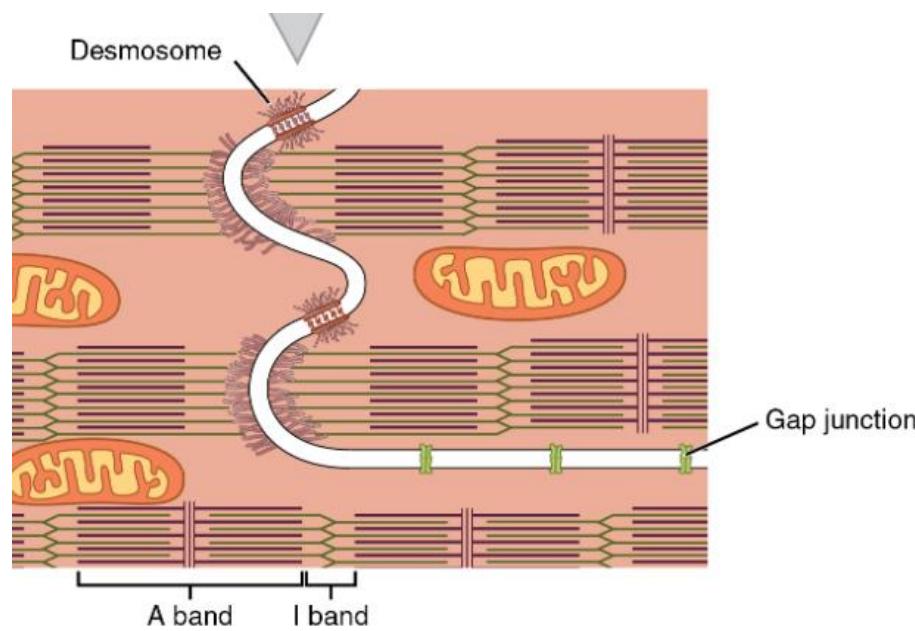
# Automácia



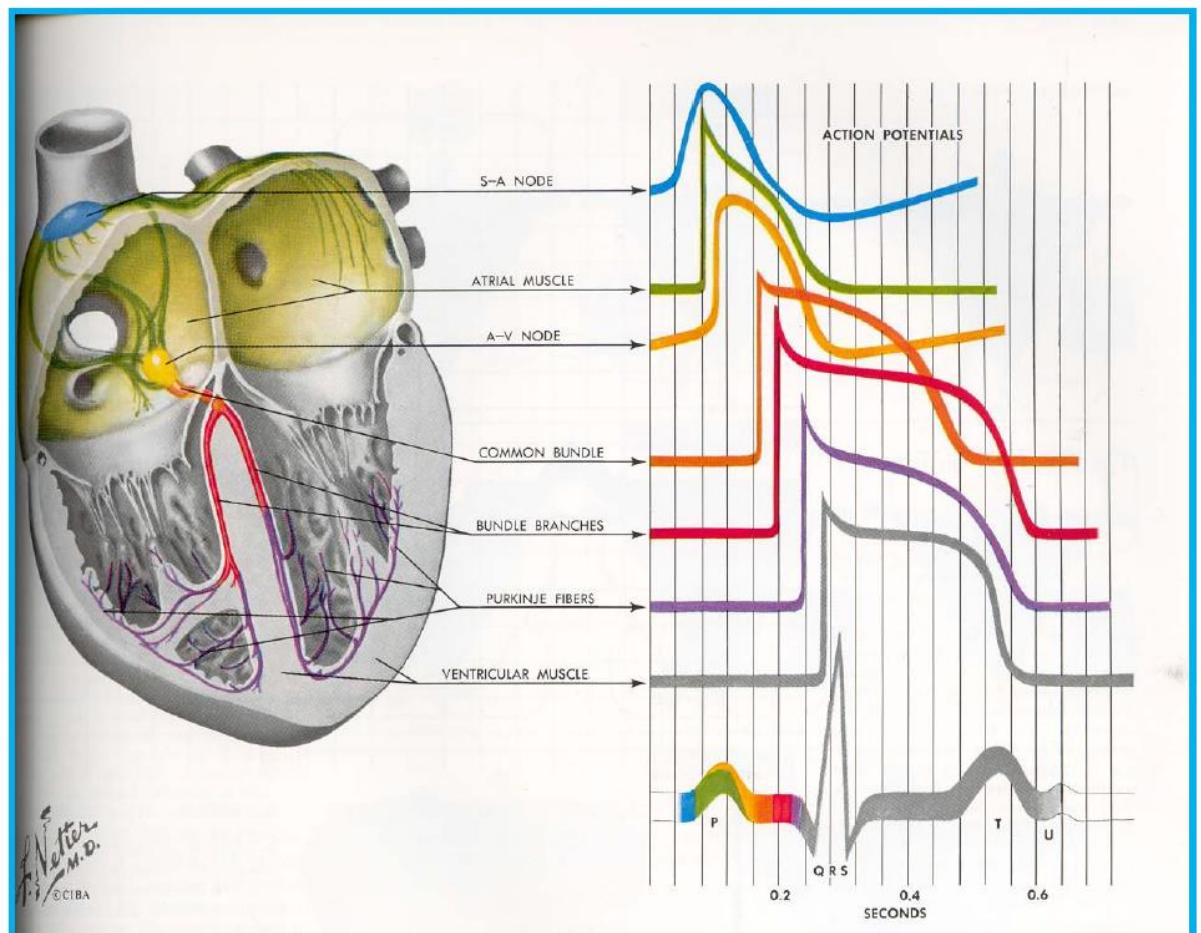
- A ritmikus összehúzódások magában a szívben keletkeznek (**automácia**)
- A szív a beidegzés teljes hiányában is képes funkcióját ellátni (szívátültetés)
- Az automácia alapja a spontán diasztolés depolarizáció

Syncytium:

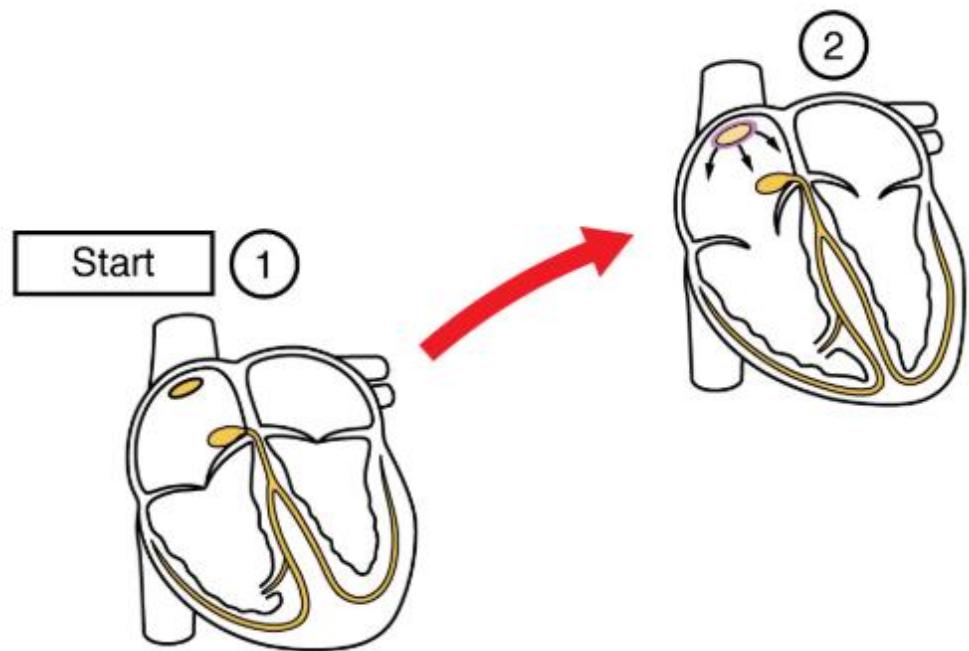
- minden sejt szorosan, gap junction-ökkel kötődik a szomszédoshoz,  
egységes egészként működik



# Szinuszcsomó mint pacemaker

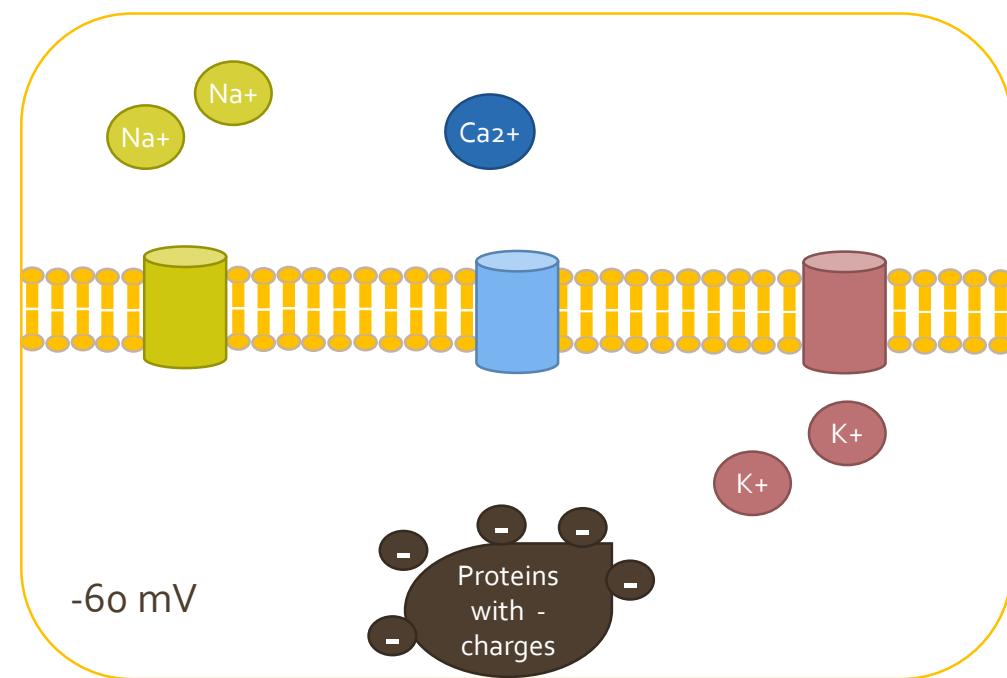


- 8 mm hosszú és 2 mm vastagságú **sinuscsomó** a jobb pitvarban a vena cava superior beszájadzásánál helyezkedik el
- Fiziológiás pacemaker
- A legkevésbé negatív membránpotenciál (-50 mV), nem stabil
- Endokrin és idegi szabályozás hiányában: 100 bpm
- Normál szinuszritmus: 72 bpm



# Mi a mögöttes mechanizmus?

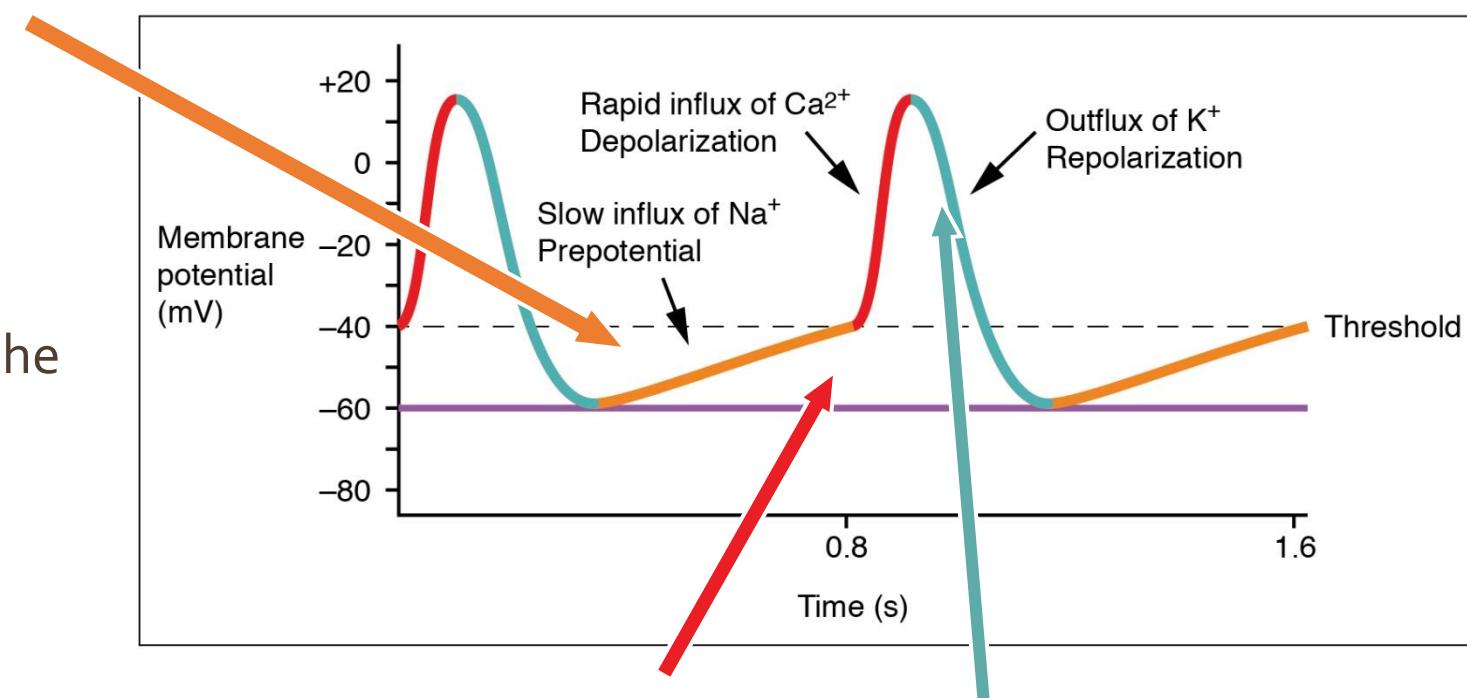
- A nodális szövet sejtjeinek nyugalmi potenciálja nem stabil
- hiperpolarizációra nyíló nem specifikus kationcsatornák ( $I_f$ , „funny current”,  $\text{Na}^+$ )
- megindítja a sejt depolarizációját (-60 - -40 mV).
- lassú diasztolés depolarizáció „pacemaker potenciál” (ritmusgeneráló potenciálk)



Furthermore, SAN (and AV) lack  $I_{K_1}$ , a  $\text{K}^+$  ion channel that maintains the resting membrane potential in atrial and ventricular tissue.



SAN spontaneously regenerate APs

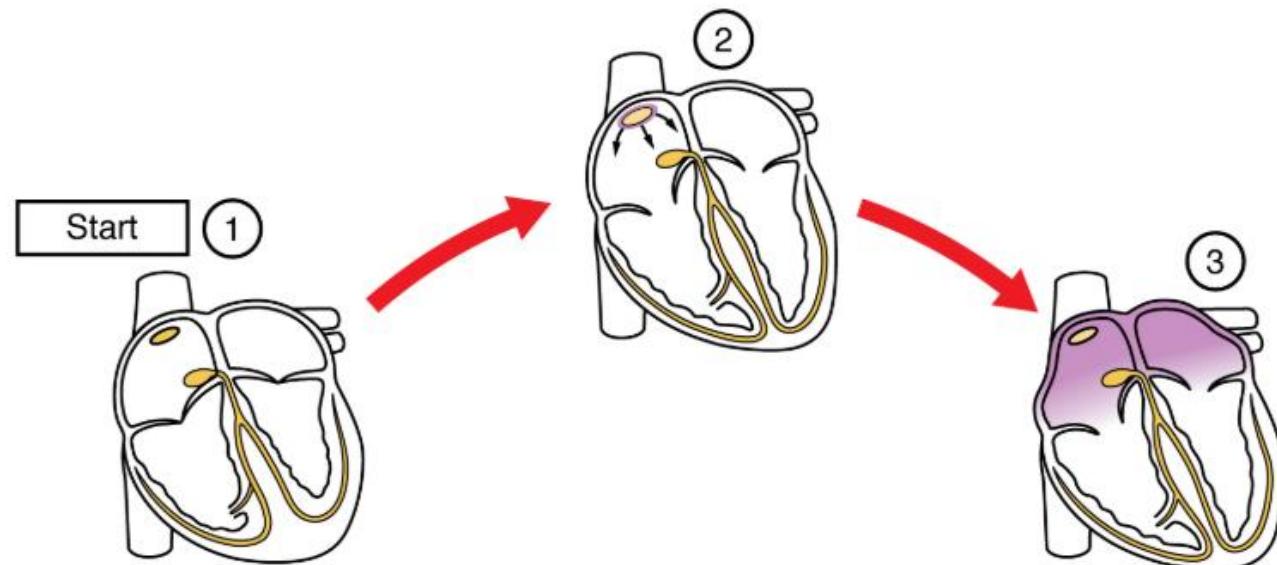


Lassú AP  
(sinus, AV)

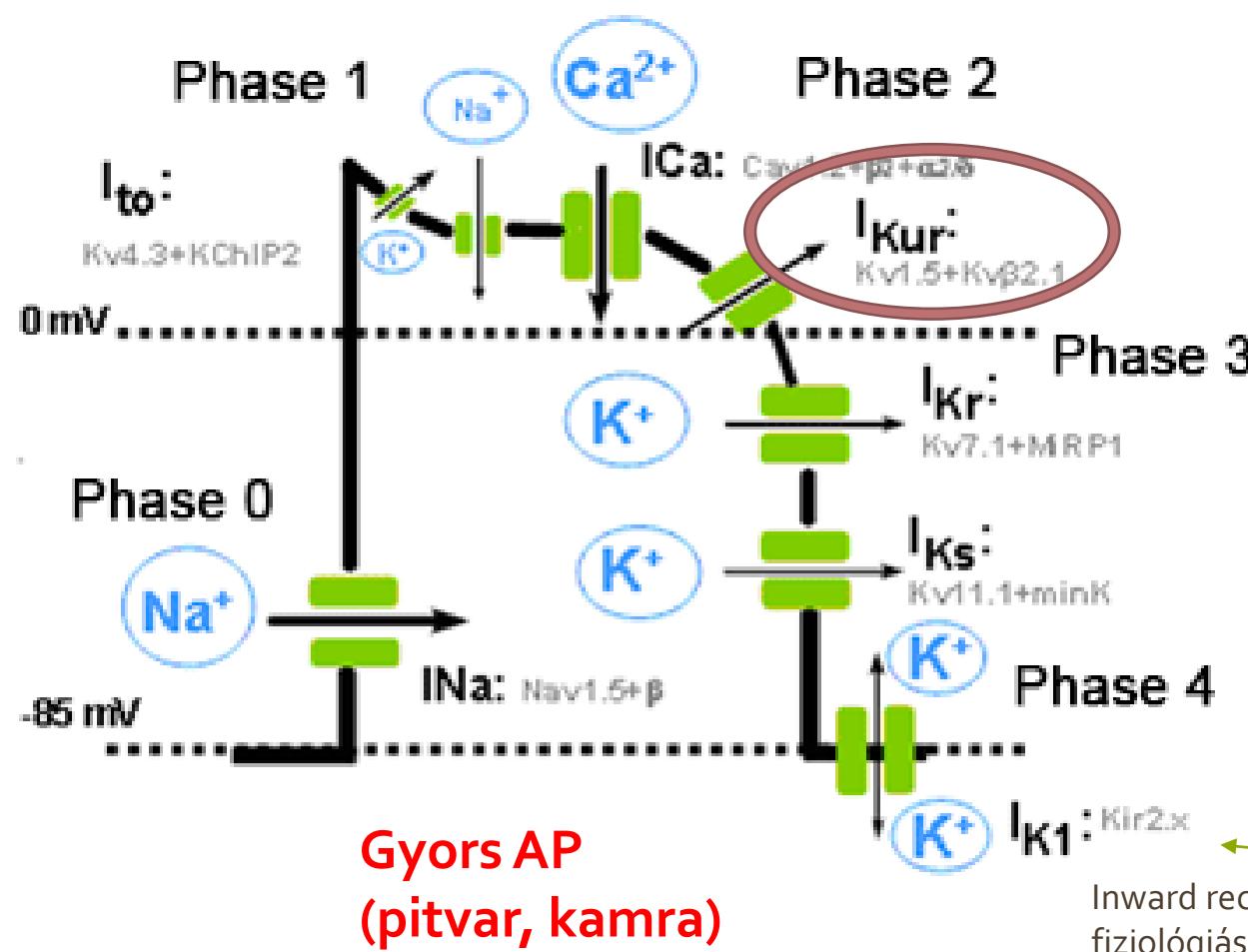
Előbb a membrán **tranziens  $\text{Ca}^{2+}$ -csatornái** nyílnak. A membránpotenciál ezt követően eléri az L típusú  **$\text{Ca}^{2+}$ -csatornák** nyitási küszöbértékét (a rajtuk keresztül folyó áram  $I_{\text{Ca,L}}$ , felelős az akciós potenciál felszálló száráért..

Az akciós potenciál felszálló szakaszának végén nyílnak a membrán késői  $\text{K}^+$ -csatornái, megindítják a repolarizációt

# Pitvari AP



- Internodális pályák (Bachmann-féle köteg)
- „gyors” akcioós potenciál
- Gyors depolarizáció ( $\text{Na}^+$ ), plató, repolarizáció



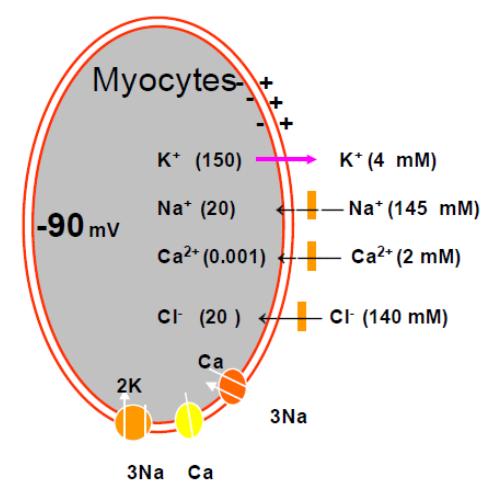
- A kontraktilis apparátus sejtjei (miociták) nyugalmi membrán potenciálja stabilabb (-80 mV pitvari, -90 mV kamrai)

RMP  $\approx \text{K}^+$  Equilibrium potential

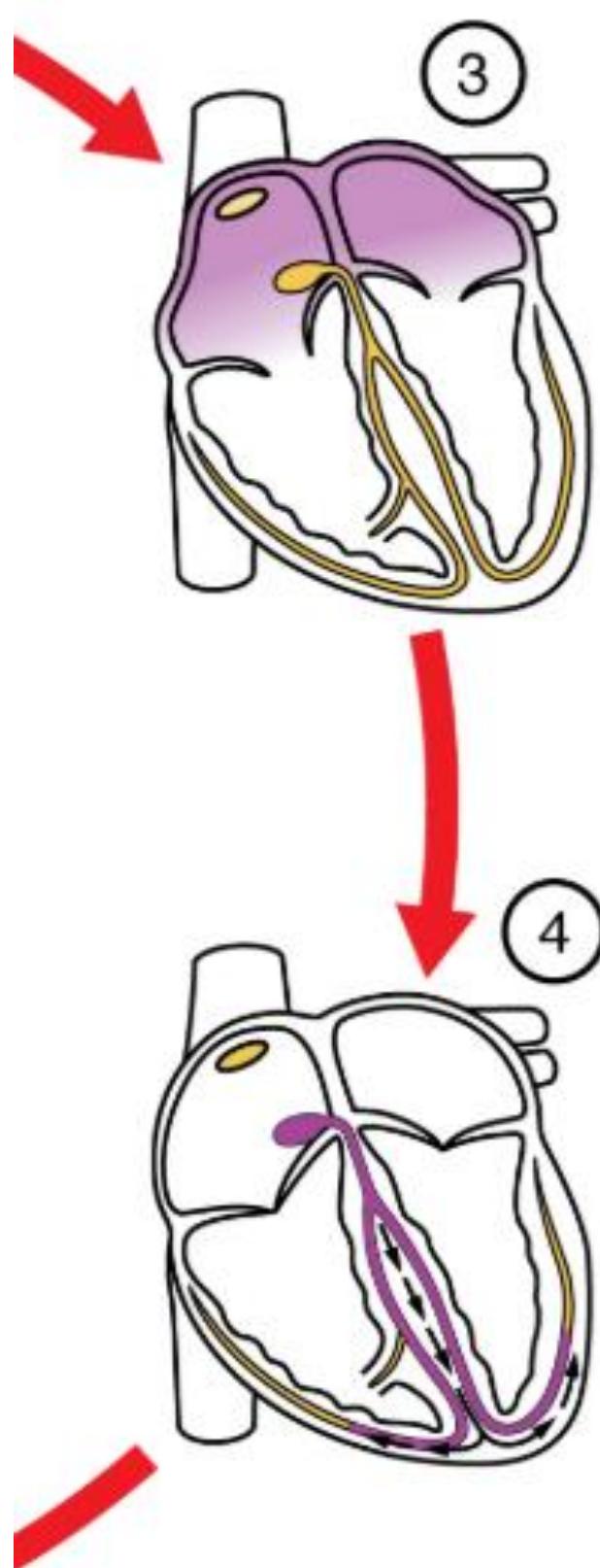
Nernst equation:

$$E_K = -61 \log[\text{K}^+]_i / [\text{K}^+]_o = -96 \text{ mV}$$

Inward rect., de mivel fiziológiásan a MP pozitívabb mint a  $E_K$ , outward áram folyik, stabilizálja a MP-t

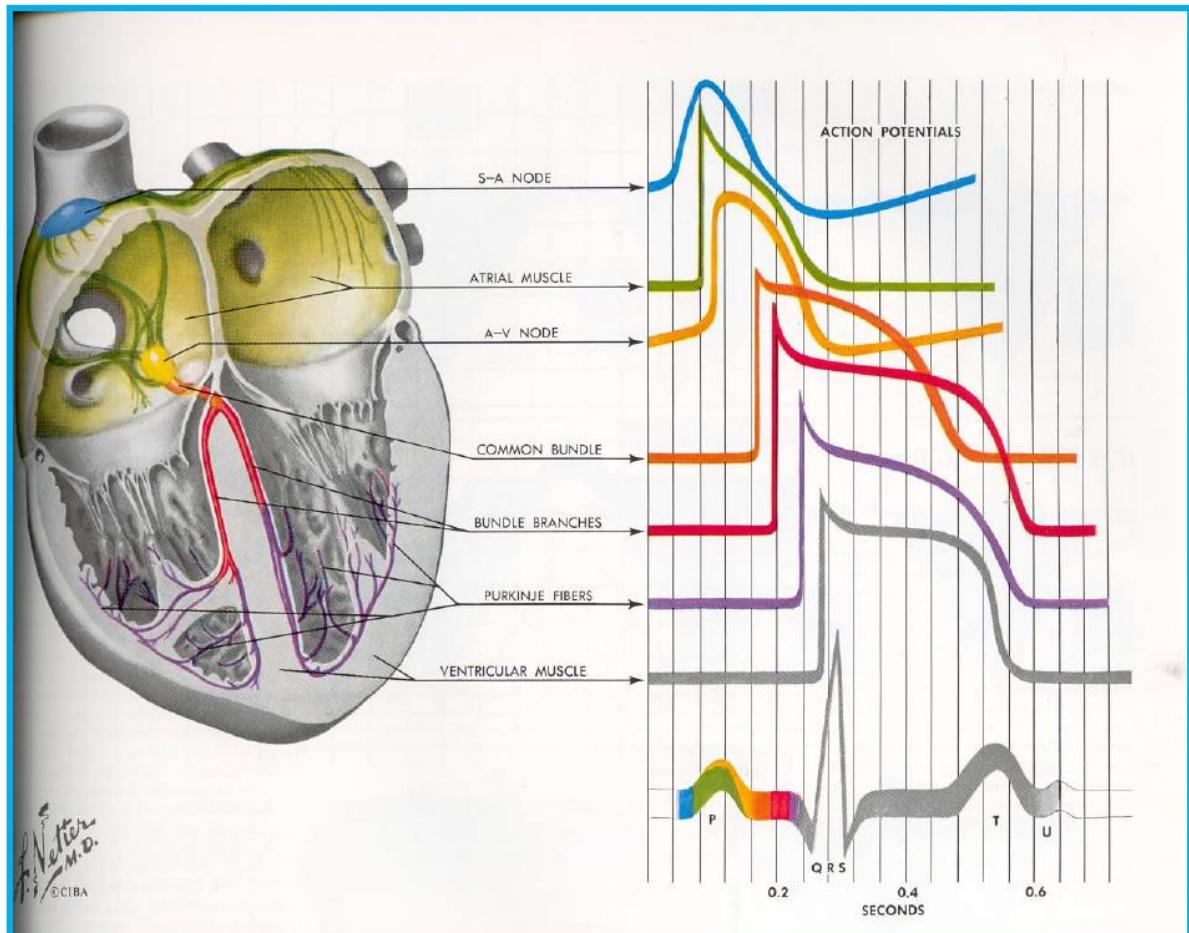


# Az AV-csomó

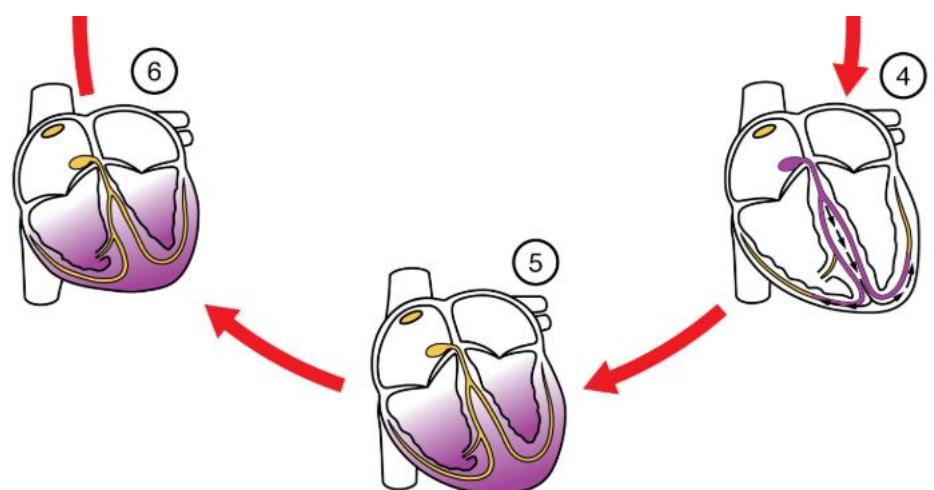


- Az emlőösszívben a pitvarokat és a kamrákat rostos-inas gyűrű, az **annulus fibrosus cordis** választja el
- A szív így két különálló syncytiumból áll
- A kapu „őrzője az AV csomó
- Az **AV-csomó** emberben mintegy 22 mm hosszú,  $10 \times 3$  mm keresztmetszetű nodalis szövet
- diasztolés depolarizáció azonban lassabban fejlődik ki, így elektromos ritmusát a sinuscsomó ritmusa vezérli
- Az AV-csomóban az ingerület jelentős késést szenved ( $0,1$  sec) – kevés a gap junction – lassan vezet
- nagy élettani jelentősége van: ez biztosítja, hogy a kamrai szisztole csak a pitvari összehúzódás befejeződését követően induljon meg
- Frekvencia-szűrés (kontroll) a kamrák felé
  - Extrém körülmények között is az AV-csomó maximum 220 bmp-es frekvenciát vezet át (max. HR egy fiatal felnőttben)
  - A sinuscsomó ingerképzésének hiányában az AV-csomó veszi át a ritmusgenerátor szerepét, és a szív 40–55/perc frekvenciával ver.

# His-köteg, Tawara-szárak, Purkinje rostok

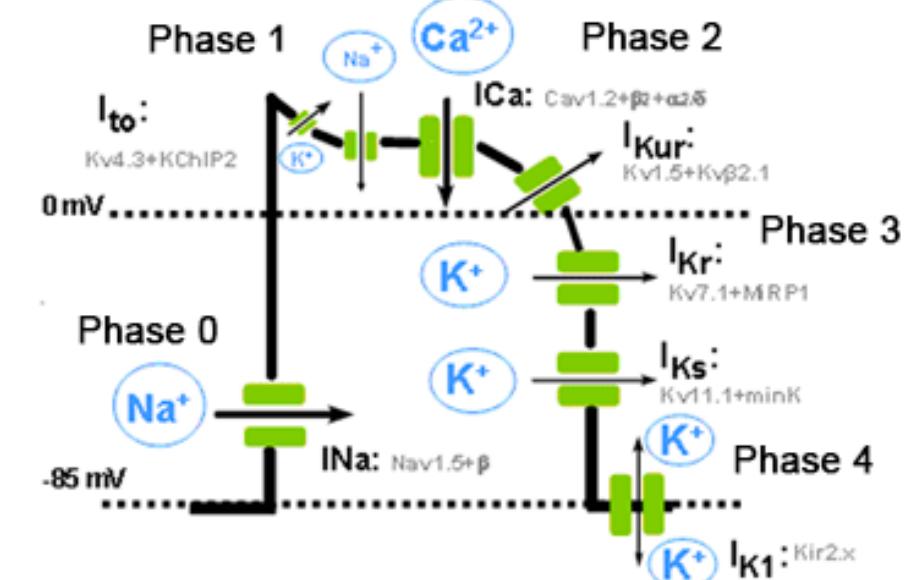
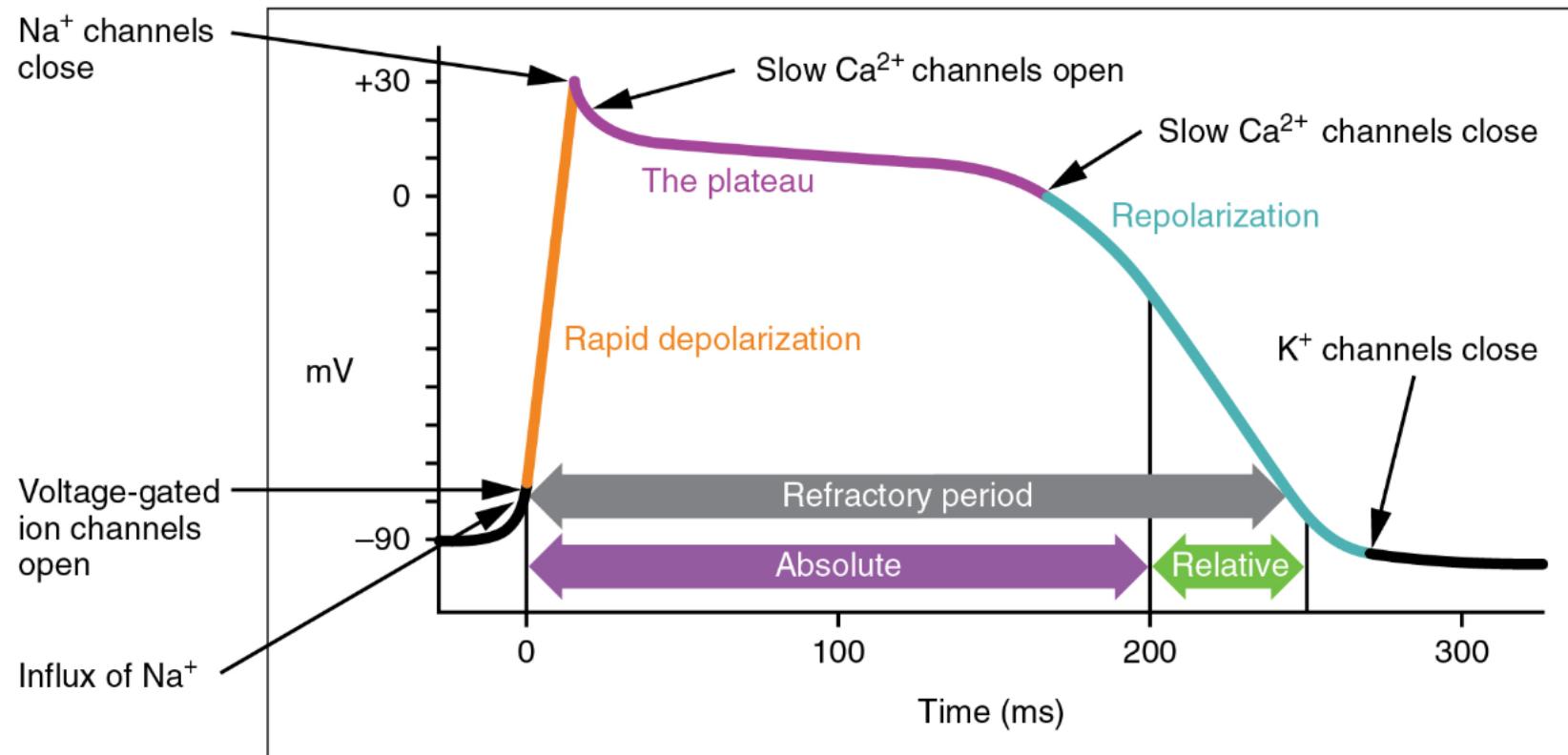


- Az AV-csomótól a **His-köteg, Tawara-szárak** és **Purkinje-rostok** (gyors akciós potenciál) vezetik nagy sebességgel az ingerületet az ugyancsak gyors akciós potenciálú kamrai myocytákhoz
- Purkinje: pacemaker potenciál lehet
- A His-kötegben, Tawara-szárakban és a Purkinje-rostokban a nagy amplitúdójú akciós potenciál miatt az ingerület gyorsan terjed:
- a His-kötégtől az ingerület 0,08 s alatt jut el a kamrai myocytákhoz.



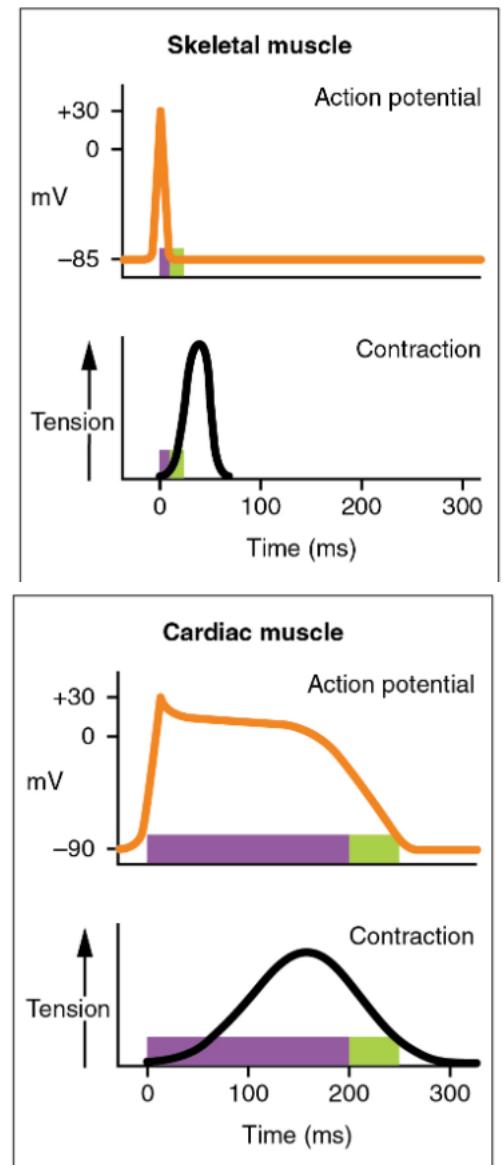
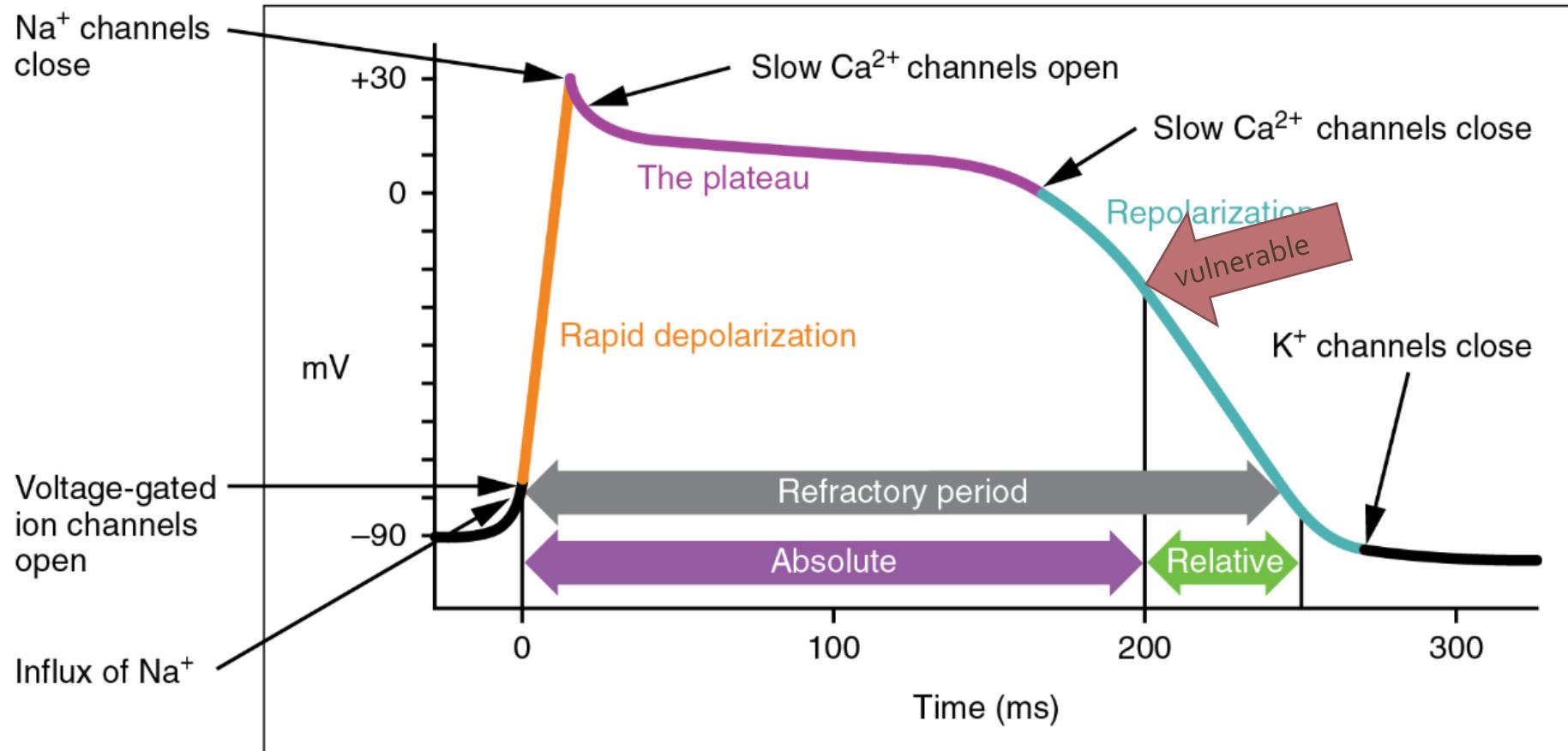
- Az út hosszúsága, továbbá a vezetési sebesség eltérései miatt a kamra nem minden része aktiválódik egyidőben
- utoljára a potero-bazális terület

# Kamrai potenciálok



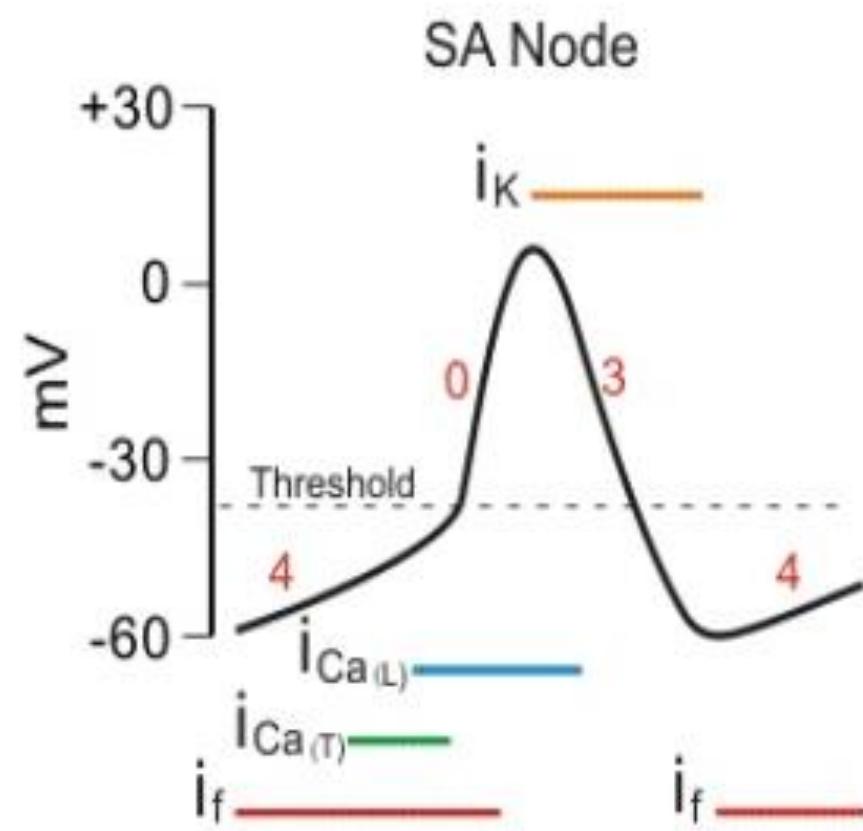
- A pitvari és kamrai myocyták, valamint az ingerületvezető rendszer sejtjeinek membránpotenciálja a diasztolé stádiumában megközelíti a K+-ok egyensúlyi potenciálját
- A membrán depolarizálása nyitja a gyors feszültségfüggő Na+-csatornákat, a befelé irányuló Na+-áram (INa) okozza az akciós potenciál felszálló fázisát (upstroke)
- korai repolarizációs fázis (korlátozott repolarizáció) követi: ennek hátterében tranziens, kifelé vezető (más néven korai)K+-csatornák nyitása áll
- A Ca<sup>2+</sup>-áramért főként az L típusú Ca<sup>2+</sup>-csatornák felelősek. Ez a szakasz az akciós potenciál platófázisa
- a befelé irányuló Ca<sup>2+</sup>-áram többé-kevésbé ellensúlyozza a kifelé irányuló K+-áramot
- A depolarizáció hatására nyílnak a lassan nyíló (késői) egyenirányító K+-csatornák és a kifelé irányuló K+-áram lassan repolarizálja a membránt. ( $I_K$ )(HERG)

# A szív refrakter állapota

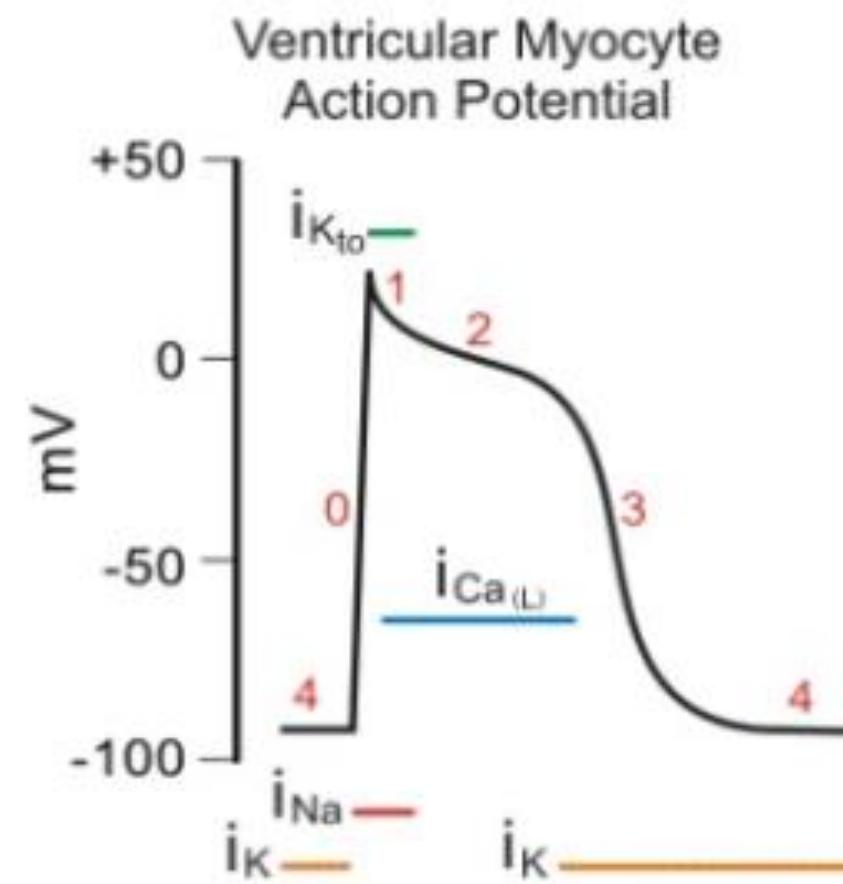


- A kamrai myocytákban nincs spontán diasztolés depolarizáció: a membránpotenciál ép kamraizomzatban stabil.
- A gyors feszültségfüggő Na<sup>+</sup>-csatornák inaktiválódnak, és ebben az állapotban maradnak, a repolarizációjig
- Ennek következtében a szívizom refrakter állapotban van, ingerelhetetlen.
- abszolút refrakter szakaszt követő relatív refrakter szakaszban az ingerküszöbnél nagyobb intenzitású ingerek már képesek akciós potenciál, ill. kontrakciós válasz kiváltására
- **A hosszú refrakter szak nélkül extraszisztolek alakulnának ki ( a szívizom nem tetanizálható!)**
- **Több antiarhythmiás szer az ERP-t nyújtja**

# Lassú vs. gyors akciós potenciál

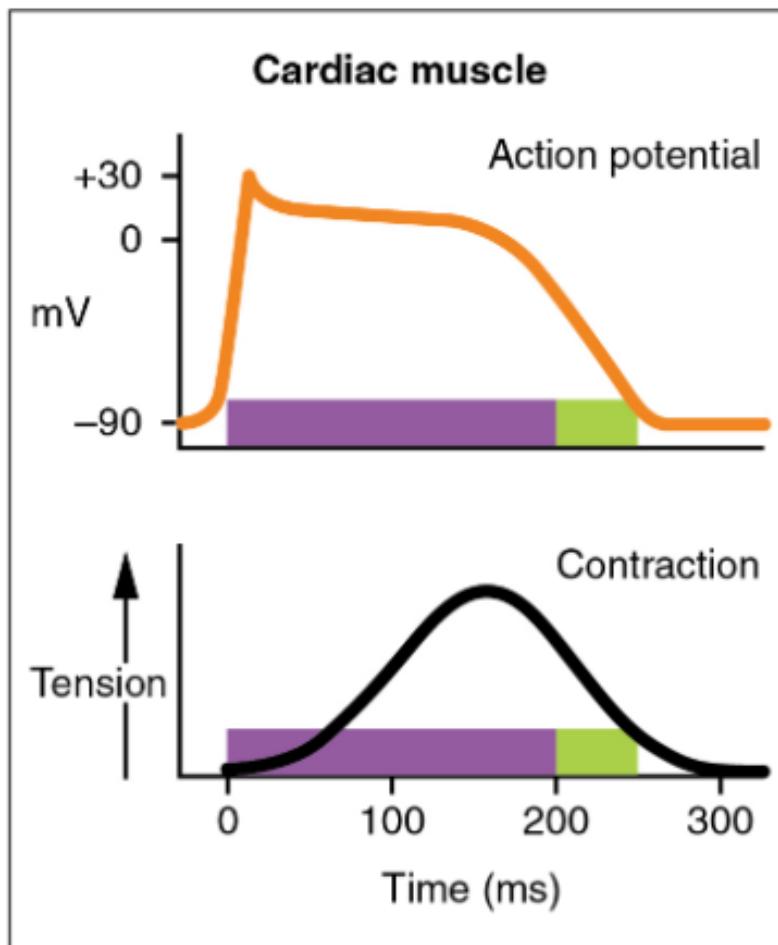


- Upstroke: L-type Ca csatorna

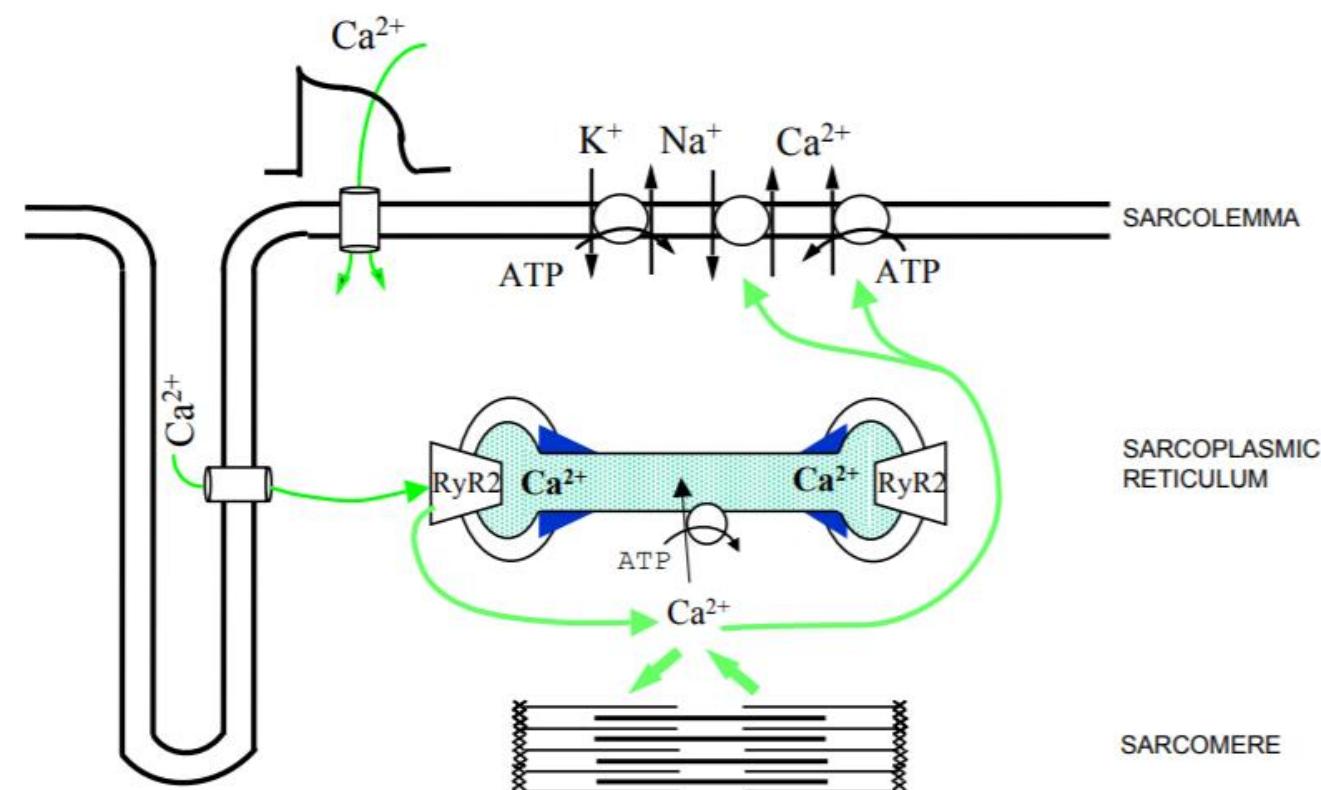


- Upstroke: VG Na csatorna

# Az excitáció-kontrakció kapcsolata (elektromechanikai csatolás) – eredménye a szívizom systoles kontrakciója



## $\text{Ca}^{2+}$ induced $\text{Ca}^{2+}$ release



A szív myocytáinak összehúzódását akciós potenciáljuk hozza létre (excitációs-kontrakciós kapcsolat).

Akciós potenciál alatt a myoplasma  $\text{Ca}^{2+}$ -koncentrációja emelkedik, és  $\text{Ca}^{2+}$ -traniens alakul ki. Az összehúzódást a myoplasma emelkedett  $\text{Ca}^{2+}$ -koncentrációja váltja ki.

A  $\text{Ca}^{2+}$ -koncentráció emelkedésének két forrása van.

1. az extracelluláris tér: az extracelluláris  $\text{Ca}^{2+}$ -ok a plazmamembrán L típusú  $\text{Ca}^{2+}$ -csatornáin keresztül

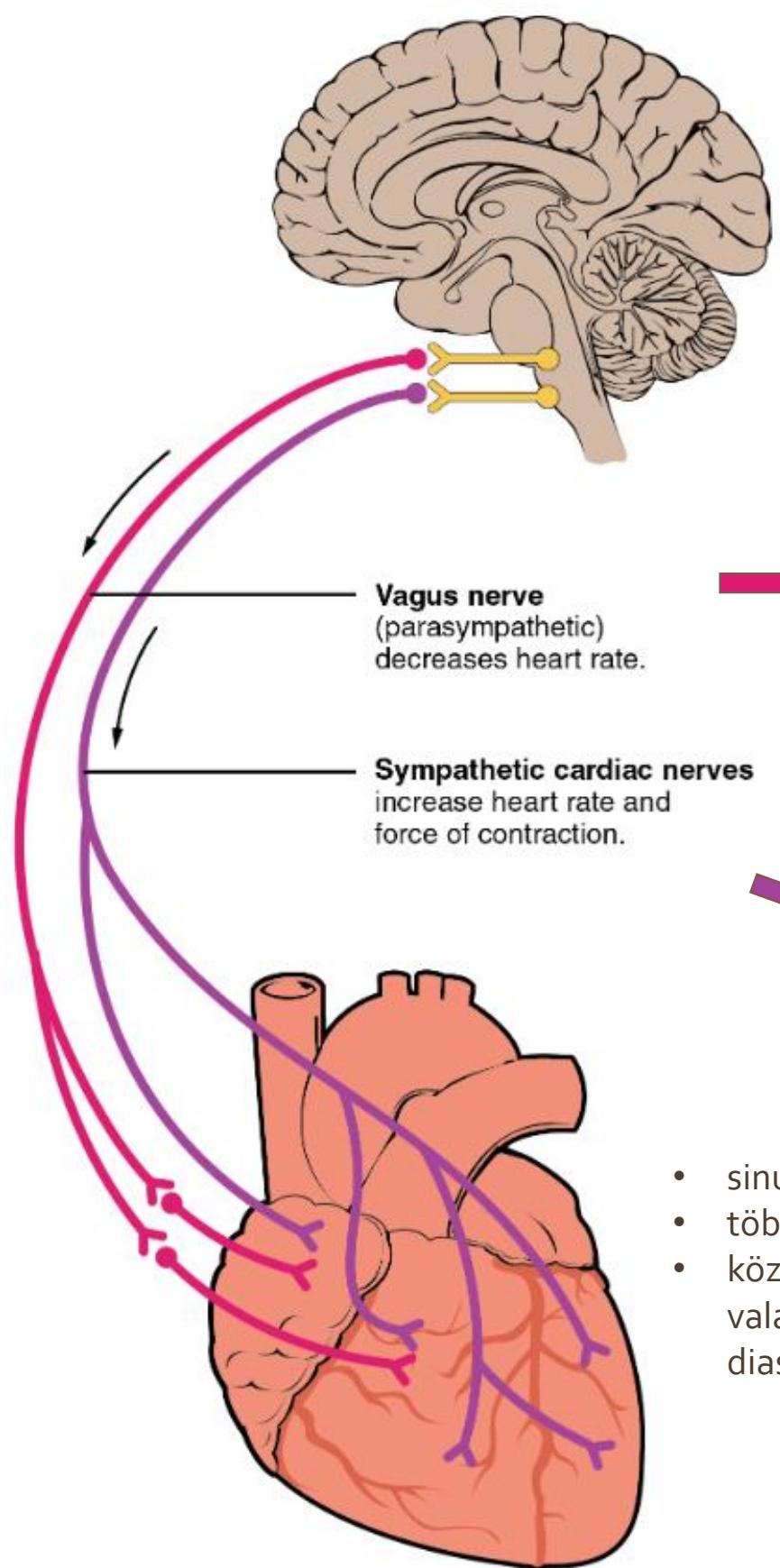
2. a sarcoplasma-reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ -csatornáinak megnyílása

– aktin-miozin kereszthíd-ciklus

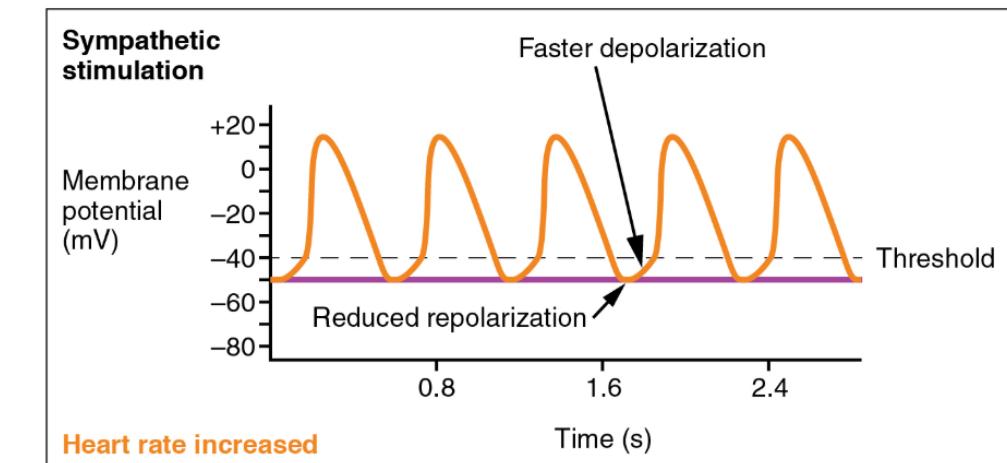
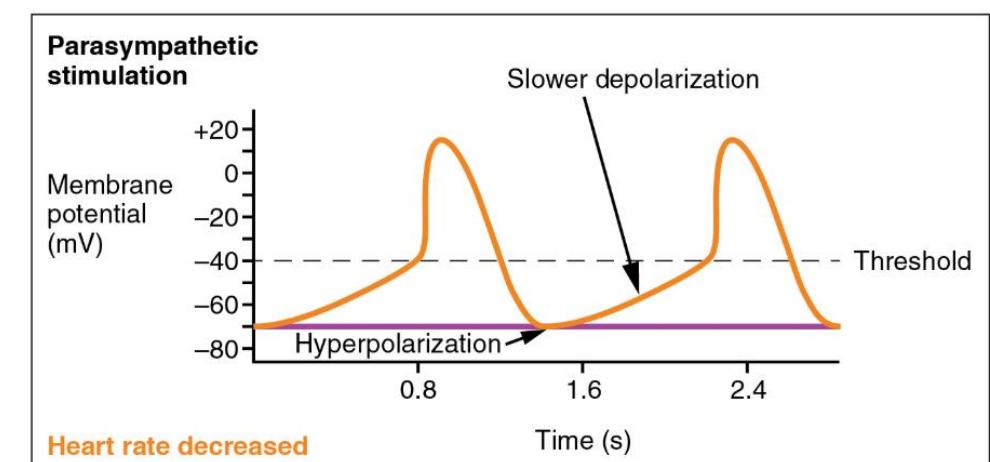
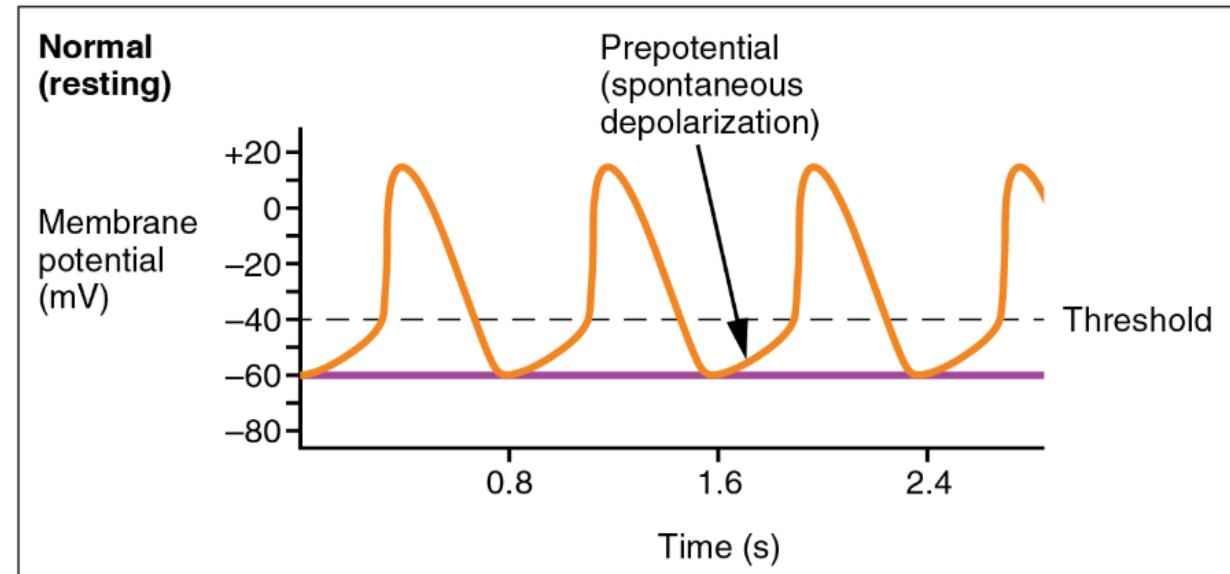
### A $\text{Ca}^{2+}$ ionok eltávolítása:

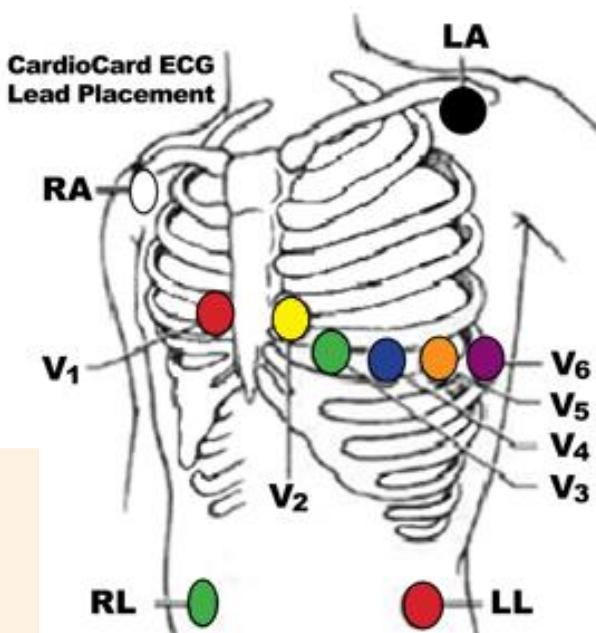
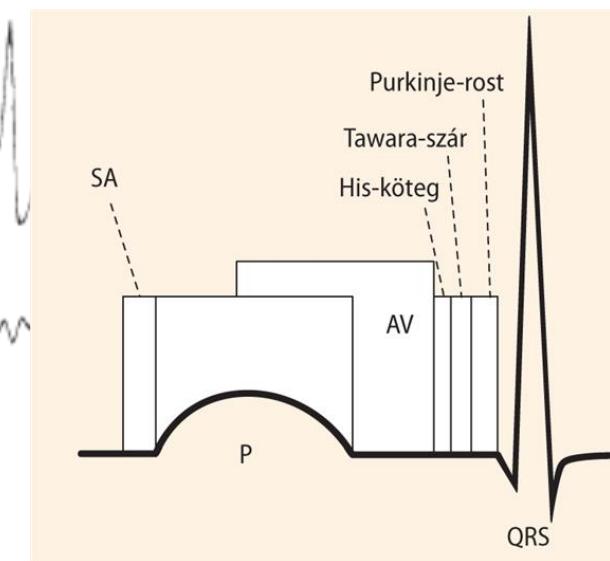
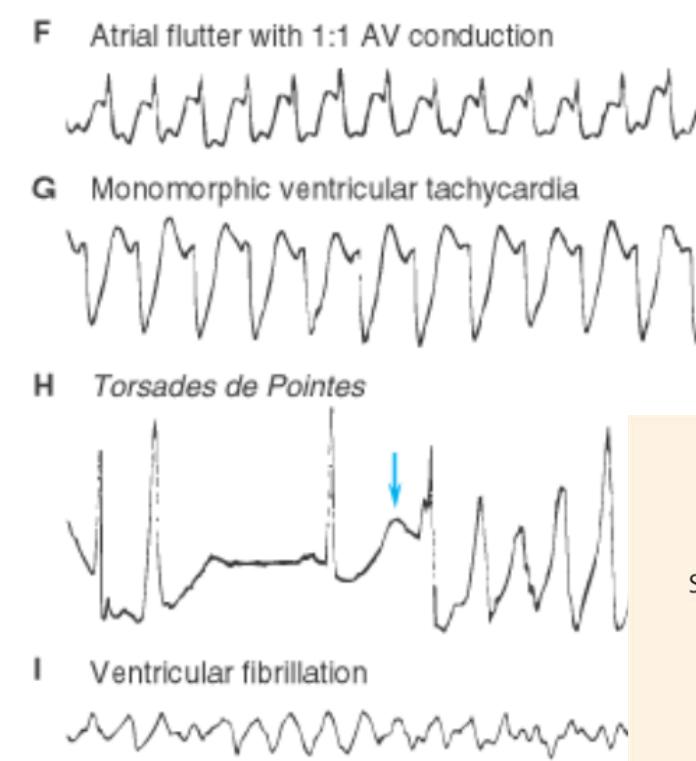
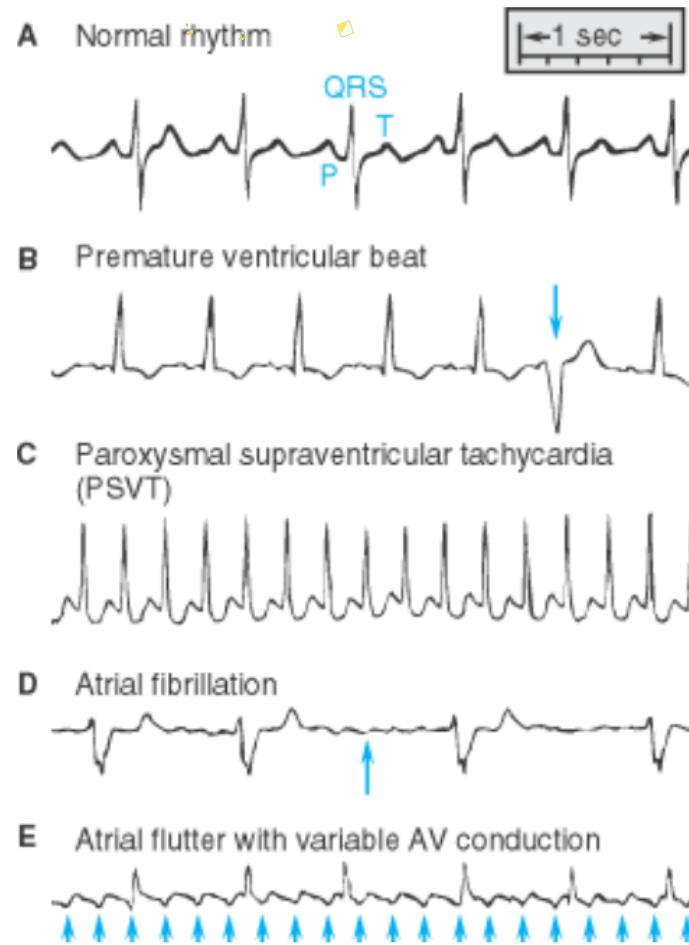
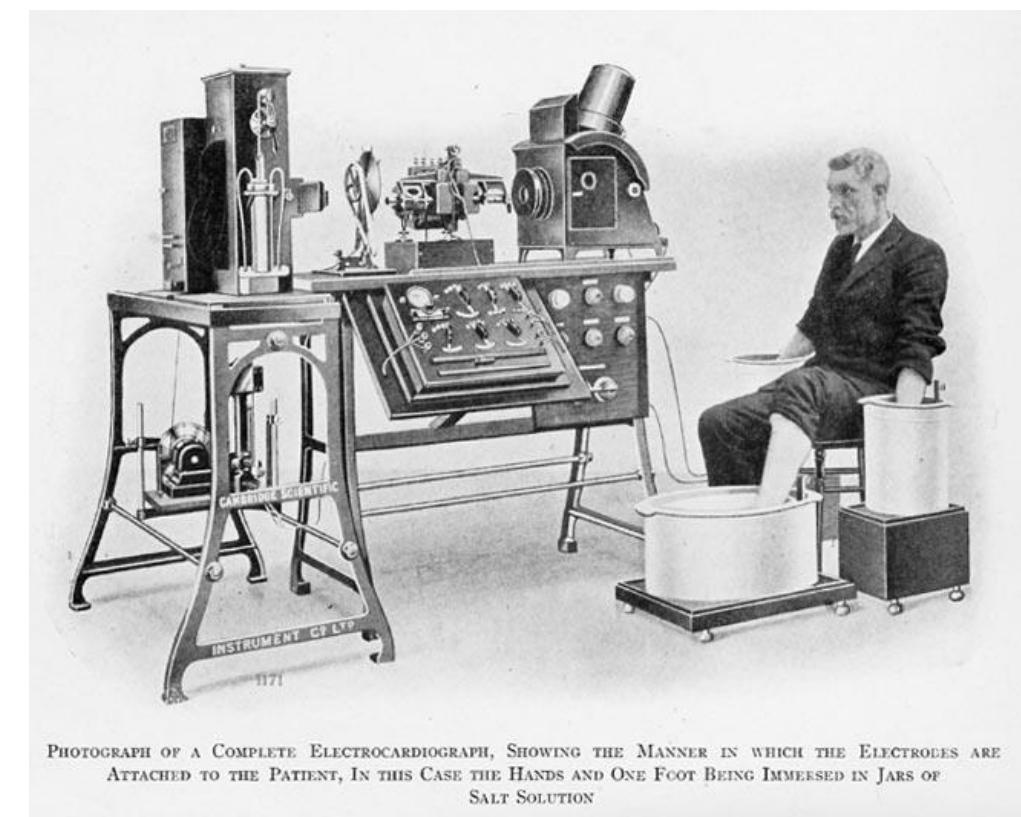
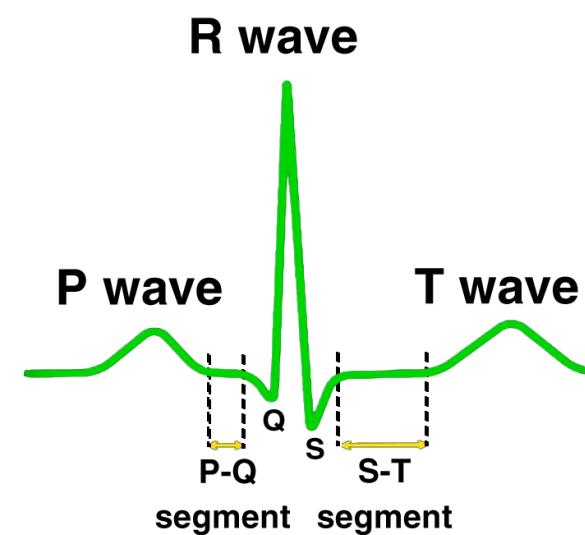
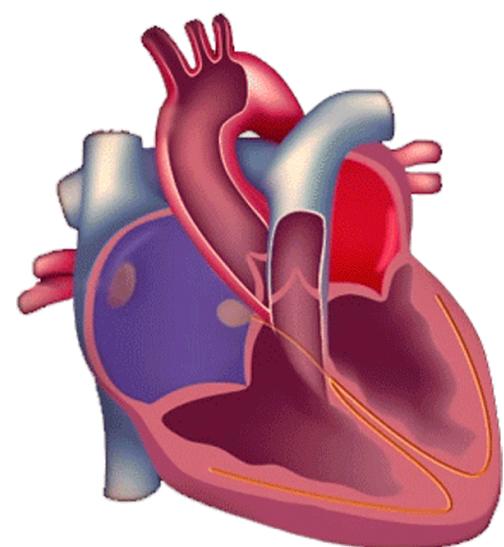
- SERCA 75%
- NCX 25 %

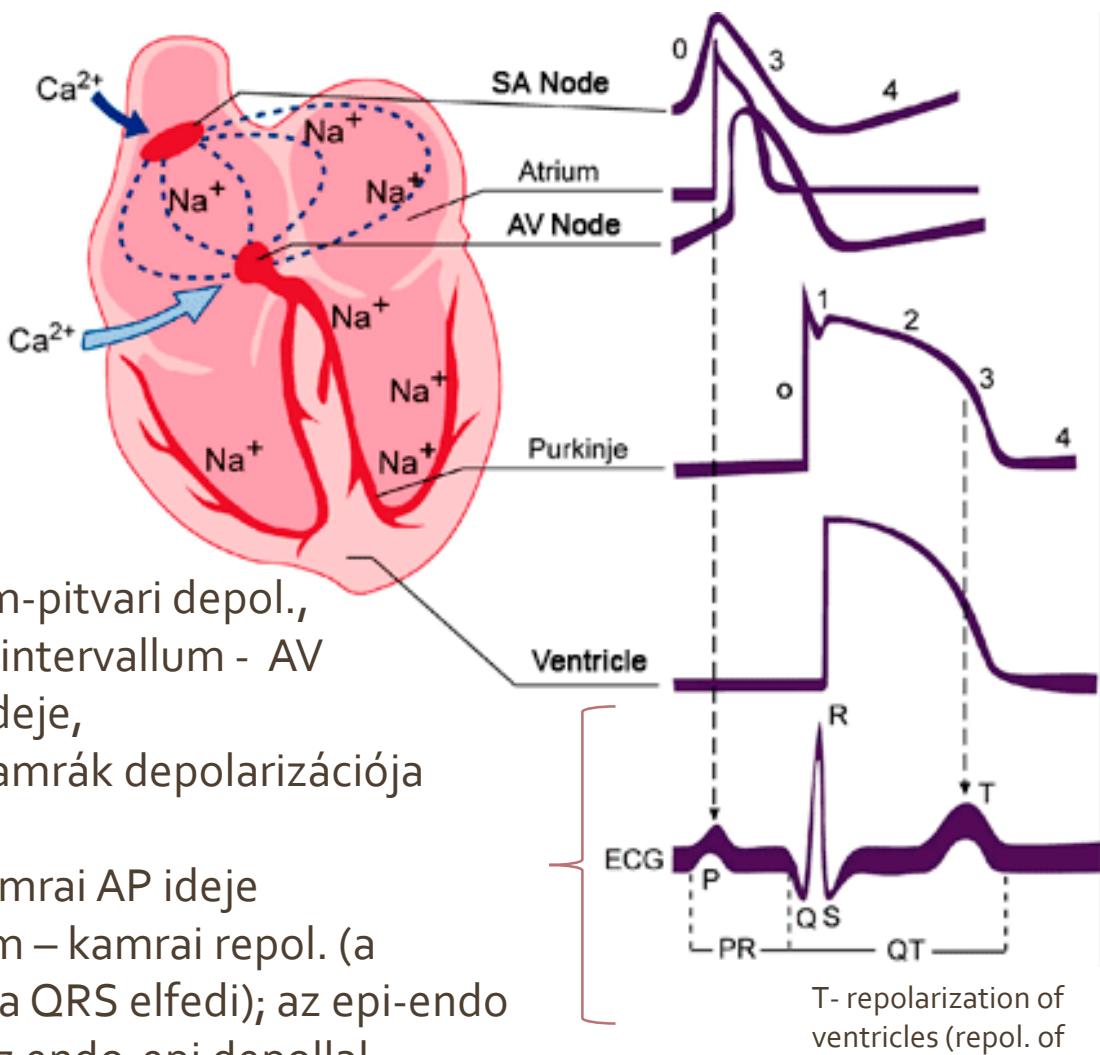
# Az autonóm beidegzés hatása



- muszkarinos ACh-receptorok közvetítik
- az If-áram csökkenése: az áram a szokásosnál negatívabb membránpotenciál-értéknél (azaz később) indul meg, és a diasztolés depolarizáció kevésbé meredek
- sinuscsomó sejtjein lévő  $\beta_1$ -receptorok
- többlet-cAMP képződik
- közvetlenül befolyásolja az If-áramot: valamivel meredekebb lesz a spontán diasztolés depolarizáció lefutása

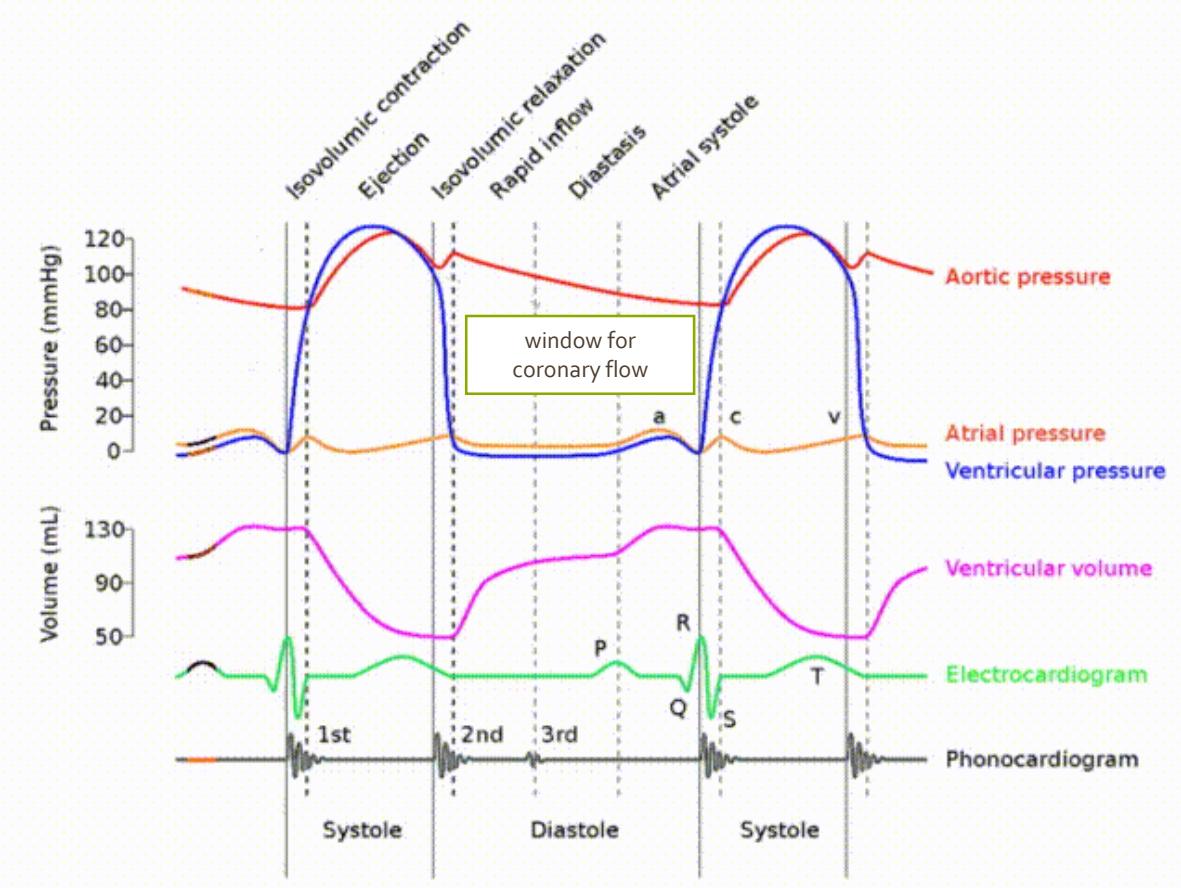
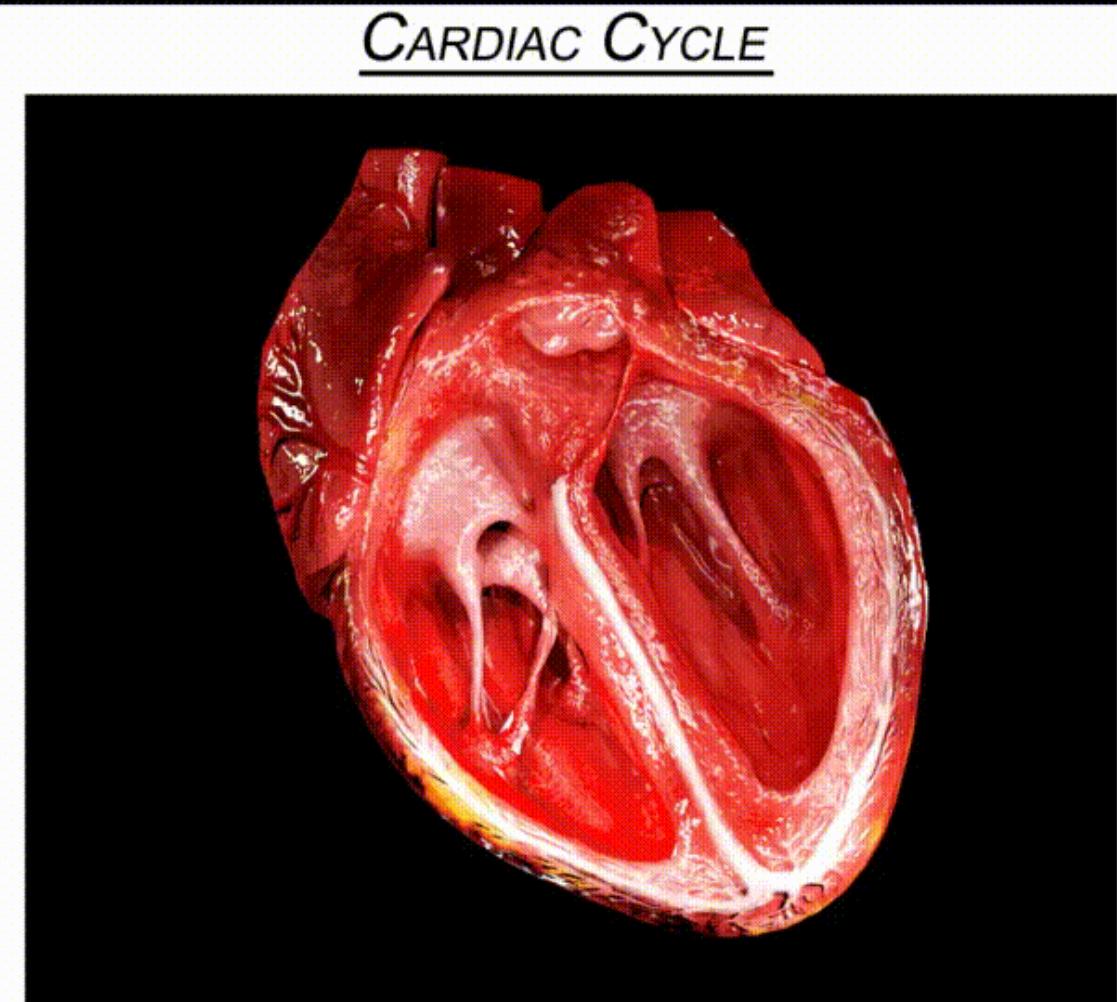
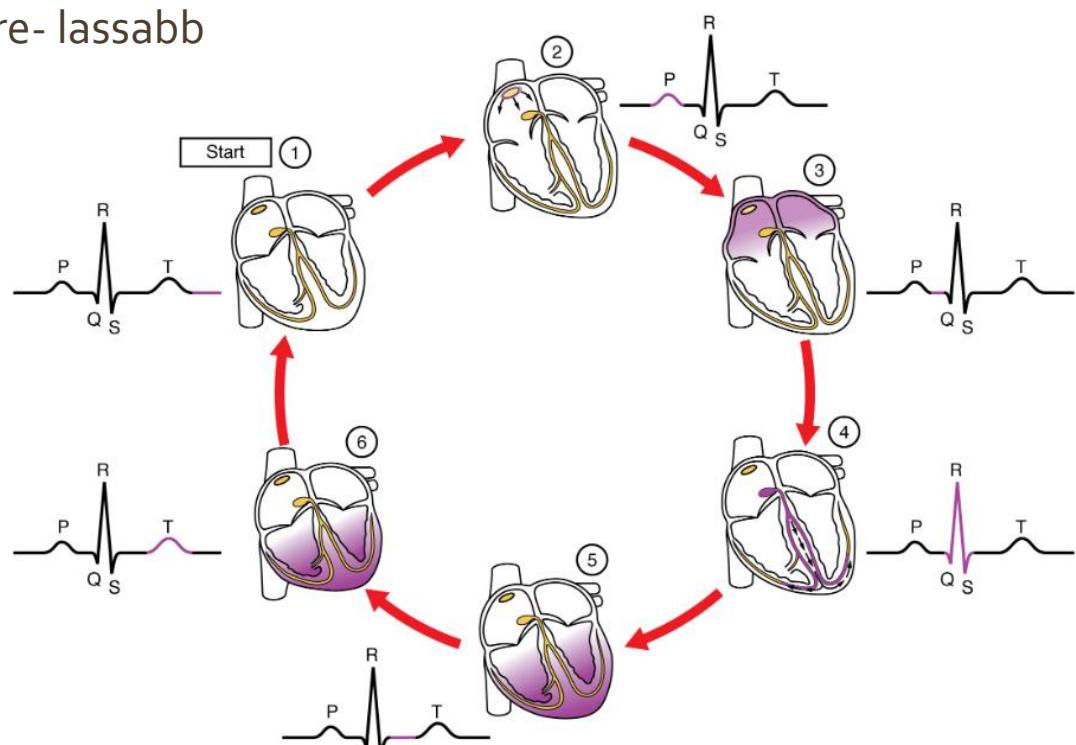




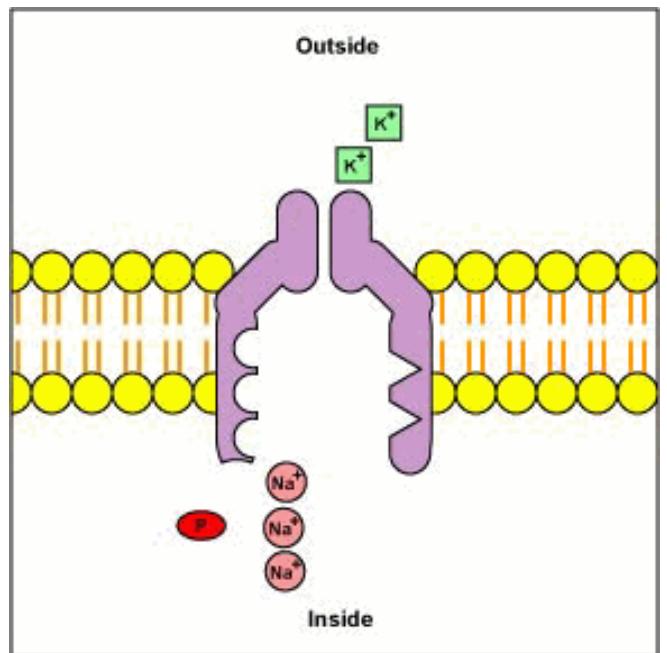


## EKG

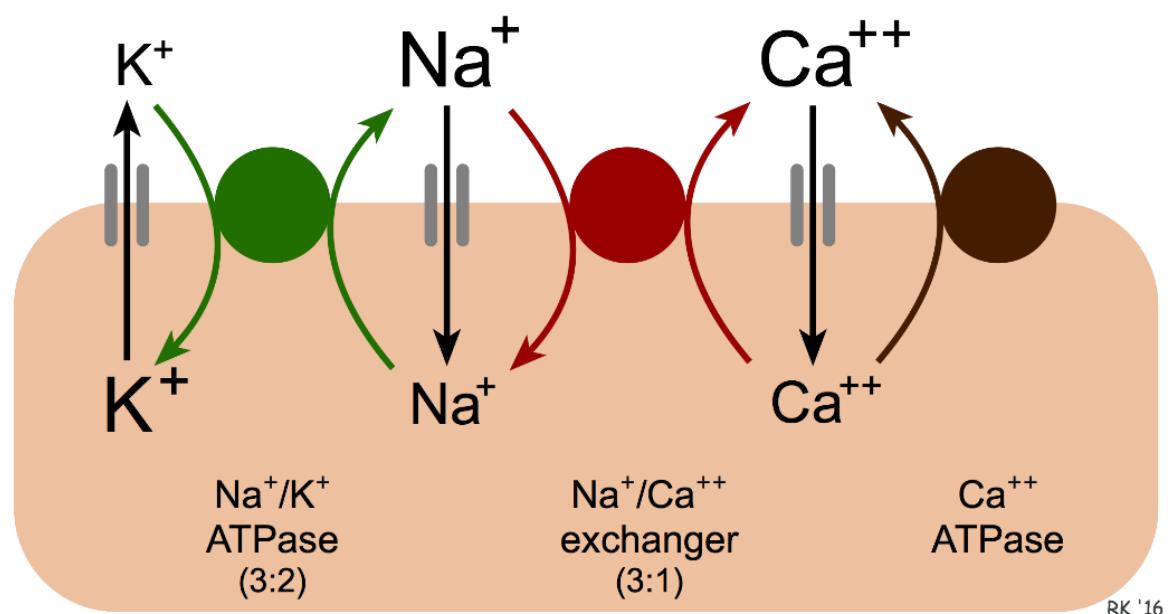
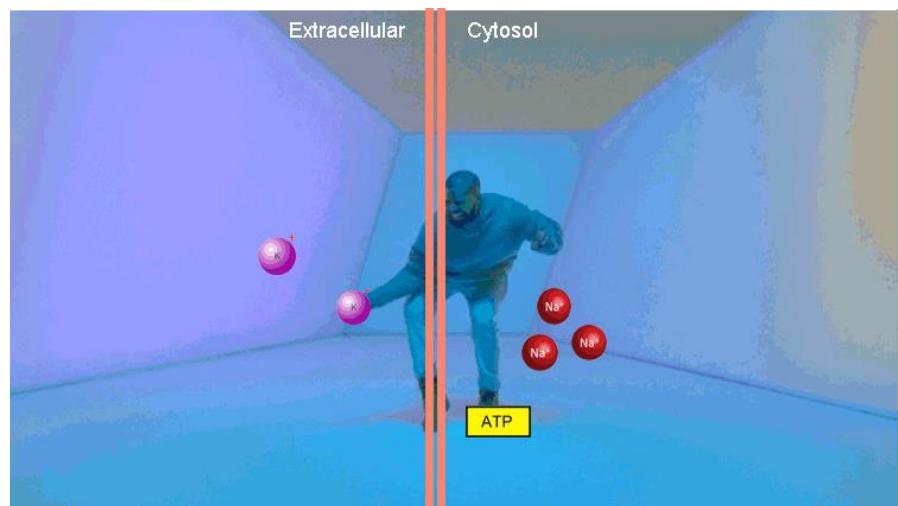
- (1) p-hullám-pitvari depol.,
- (2) PQ(PR)-intervallum - AV átvezetés ideje,
- (3) QRS – kamrák depolarizációja (átvezetés)
- (4) QT a kamrai AP ideje
- (5) T-hullám – kamrai repol. (a pitvarit a QRS elfedi); az epi-endo repol. az endo-epi depollal azonos irányú hullámot okoz); A repolarizáció nem terjed sejtről – sejtre- lassabb



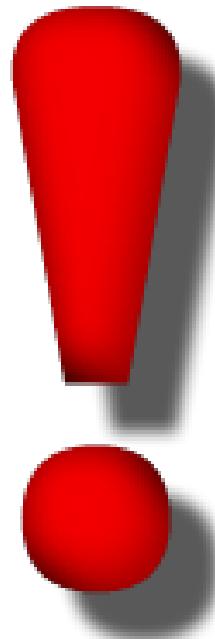
# Az intracelluláris homeosztázis fenntartása



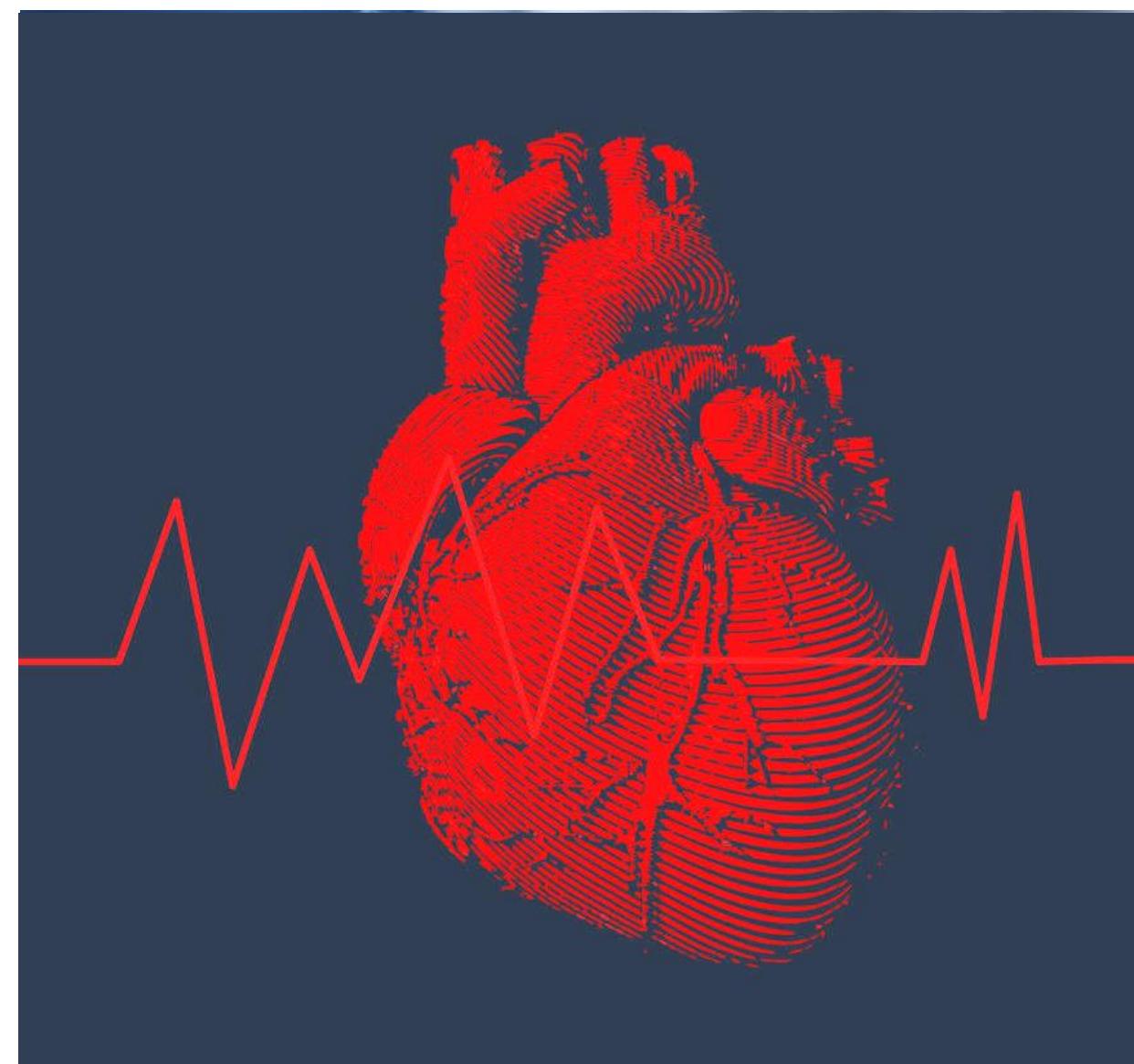
- $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATP-áz (mivel minden akciós potenciálnál a sejt  $\text{Na}^+$ -t „szerez és  $\text{K}^+$ -ot veszít”)
- SERCA ( $\text{Ca}^{2+}$  vissza az SR-be)
- NCX (nátrium-kálcium exchanger csere-mechanizmus)



RK '16



# Az arrhythmiák mechanizmusai



# Az aritmiák fő okai

„**Channelopathiák**” (cardiac channelopathies are caused by mutations affecting genes associated with various cardiac membrane channels)

Anatómiai eltérések, strukturális szívbetegség

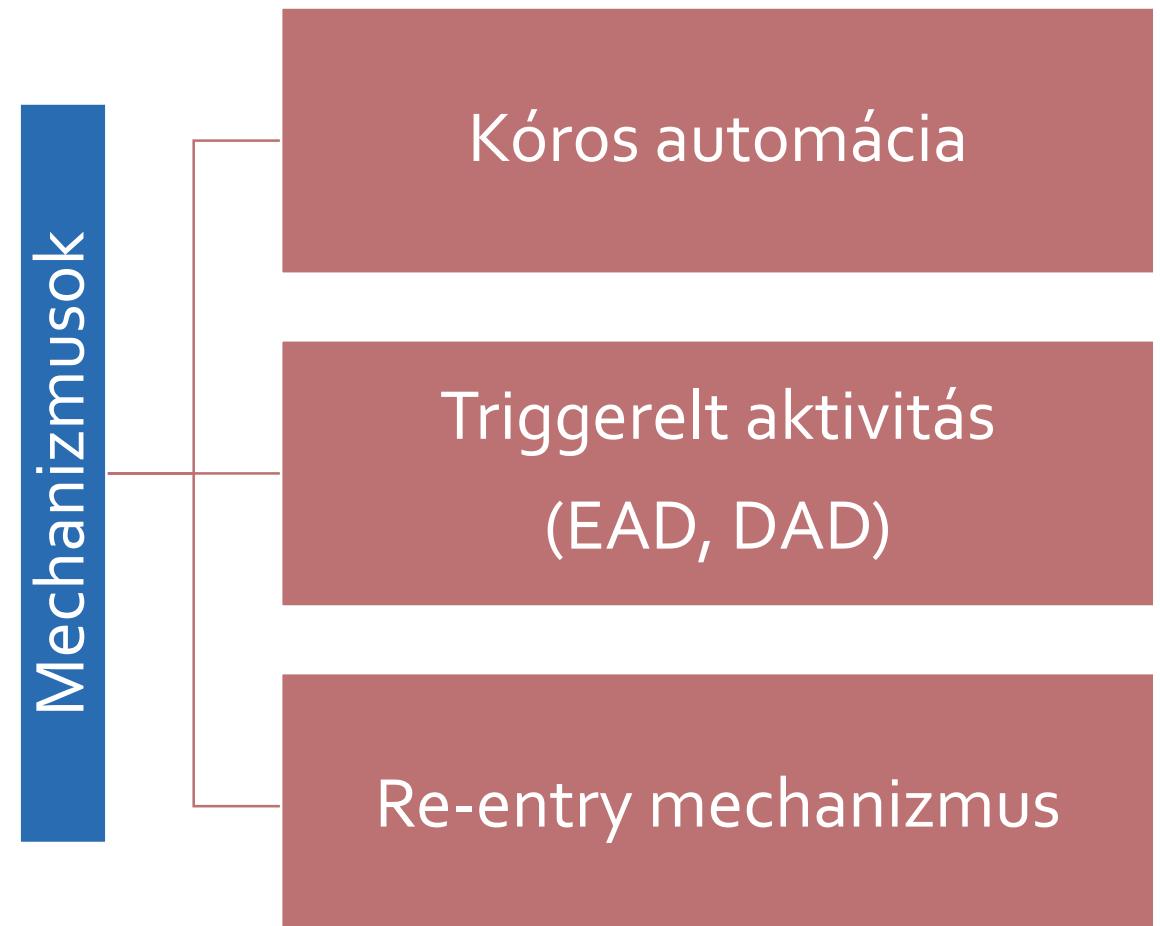
Más szívbetegségek, melyek electromechanikai remodelling-et okoznak (HF, post-AMI, HT, cardiomyopathia)

Ischemia  
Elektrolit-eltérések

Hormonális betegségek  
Gyógyszer-mellékhatás

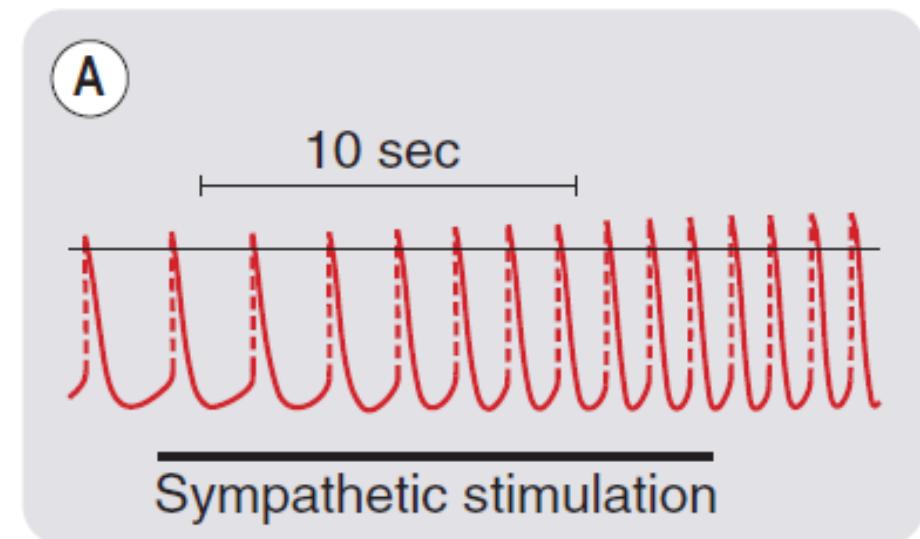
# Az aritmiák létrejöttének mechanizmusai

- az arrhythmiák keletkezését egyrészt az ingerképzés, másrészt az ingerületvezetés zavaraival magyarázhatjuk
- Clinically, arrhythmias are classified according to
  - The site of origin (ventricular, atrial, junctional)
  - The direction of change in the heartrate (brady-, tachy) – here we summarize tachy-arrhythmias

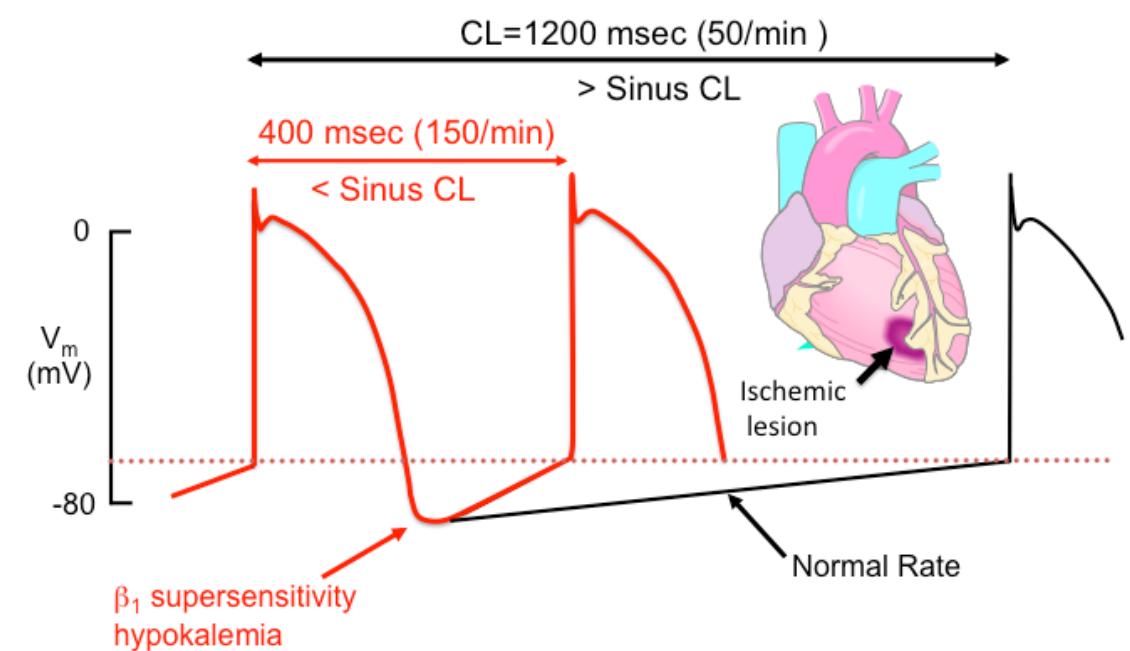


# 1. Megnövekedett/kóros automácia

- Az ingerképzés, illetve a szívfrekvencia-fokozódás létrejöhét a szív nomotrop (sinuscsomó) vagy heterotrop (AV-csomó és Purkinje-rostok) ingerképző helyeinek túlzott aktivitása eredményeképpen (automácia).
- Ez leggyakrabban cAMP-függő folyamatok következménye ( $\beta$ -adrenerg izgalom, hyperthyreosis, hypokalaemia)
- (hypokalaemia – hyperpolarizál, de nő a pacemaker aktivitás – kóros automácia, pl. a Purkinje rostokban)
- Nomotrop és heterotrop ingerképzés



## Ectopic Normal Automaticity



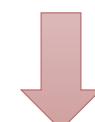
## 2. Triggerelt aktivitás

ezeknek az automáciáknak a beindításához előző akciós potenciálok szükségesek, amelyek kiváltják (triggerelik) az ezután már magától is fennálló ritmuszavart

Ha az utódepolarizáció amplitúdója eléri a küszöbpotenciált, akkor extrasystole váltódik ki, tachyarrhythmia alakulhat ki

### 2 fő típus: EAD, DAD

- EAD: ún. korai utódepolarizáció
- nagyfokú bradycardia, hypokalaemia, sérült szövet, LQT
- a szívizomsejtek, különösen a Purkinje-rostok és/vagy a mélyebben elhelyezkedő subepicardialis kamrai sejtek (M-sejtek) repolarizációja túlzott mértékben megnyúlik
- Ca<sup>++</sup>-áram újraaktiválódását feltételezik
- El.fiz. remodeling, K+-csat. down-reg.

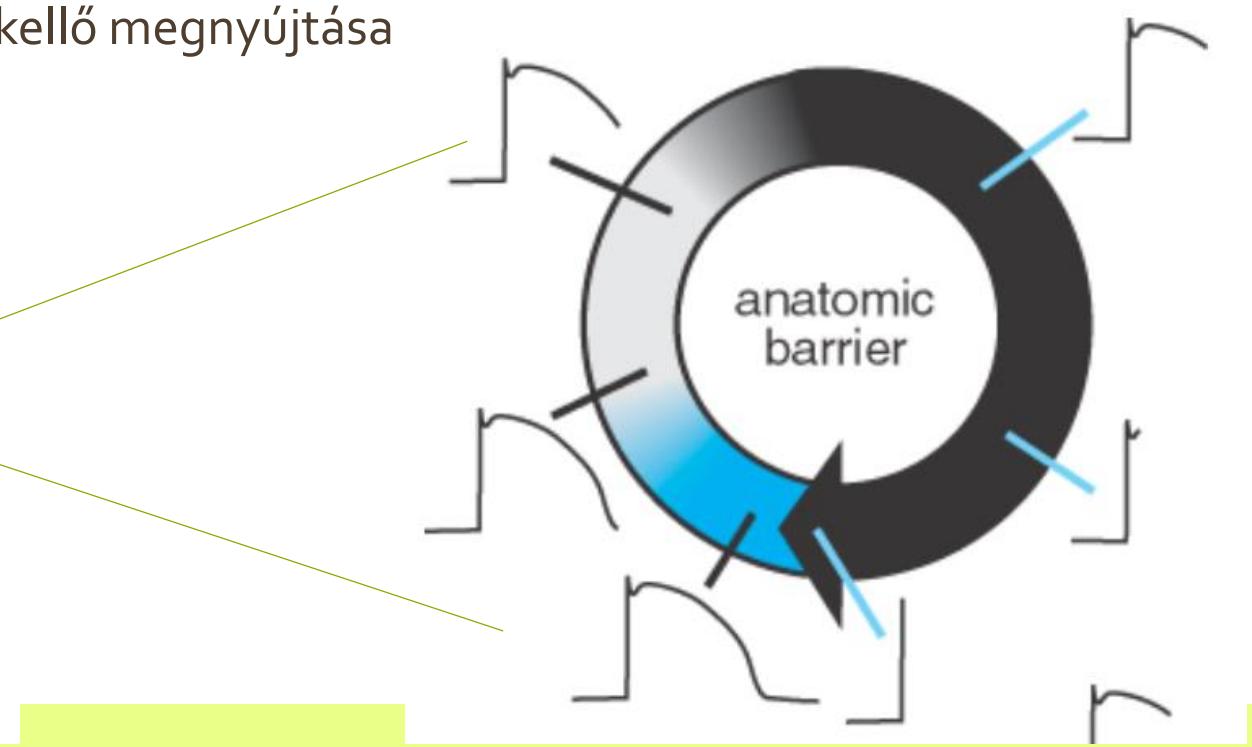
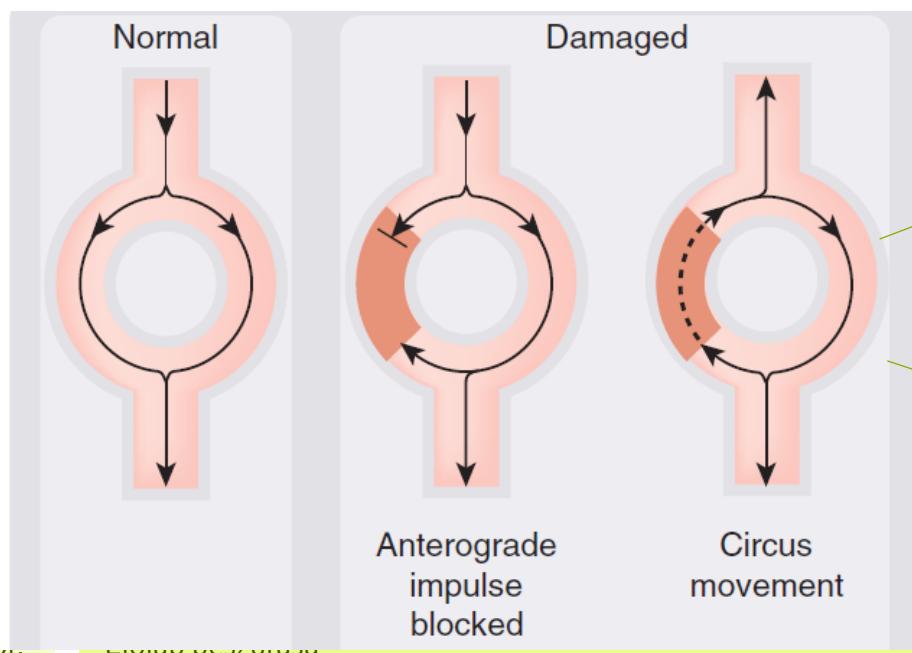


- DAD: ún. késői utódepolarizáció
- A késői utódepolarizáció oka a sejtek Ca<sup>++</sup>-nal való túltelítődése (ischaemia, digitalis-intoxikáció, HF), a gyorsabb szívműködés kedvez
- az arrhythmogen depolarizációs hullám az előző akciós potenciál repolarizációjának a lezajlása után keletkezik
- Na+/Ca<sup>++</sup> cseremechanizmuson keresztül depolarizál



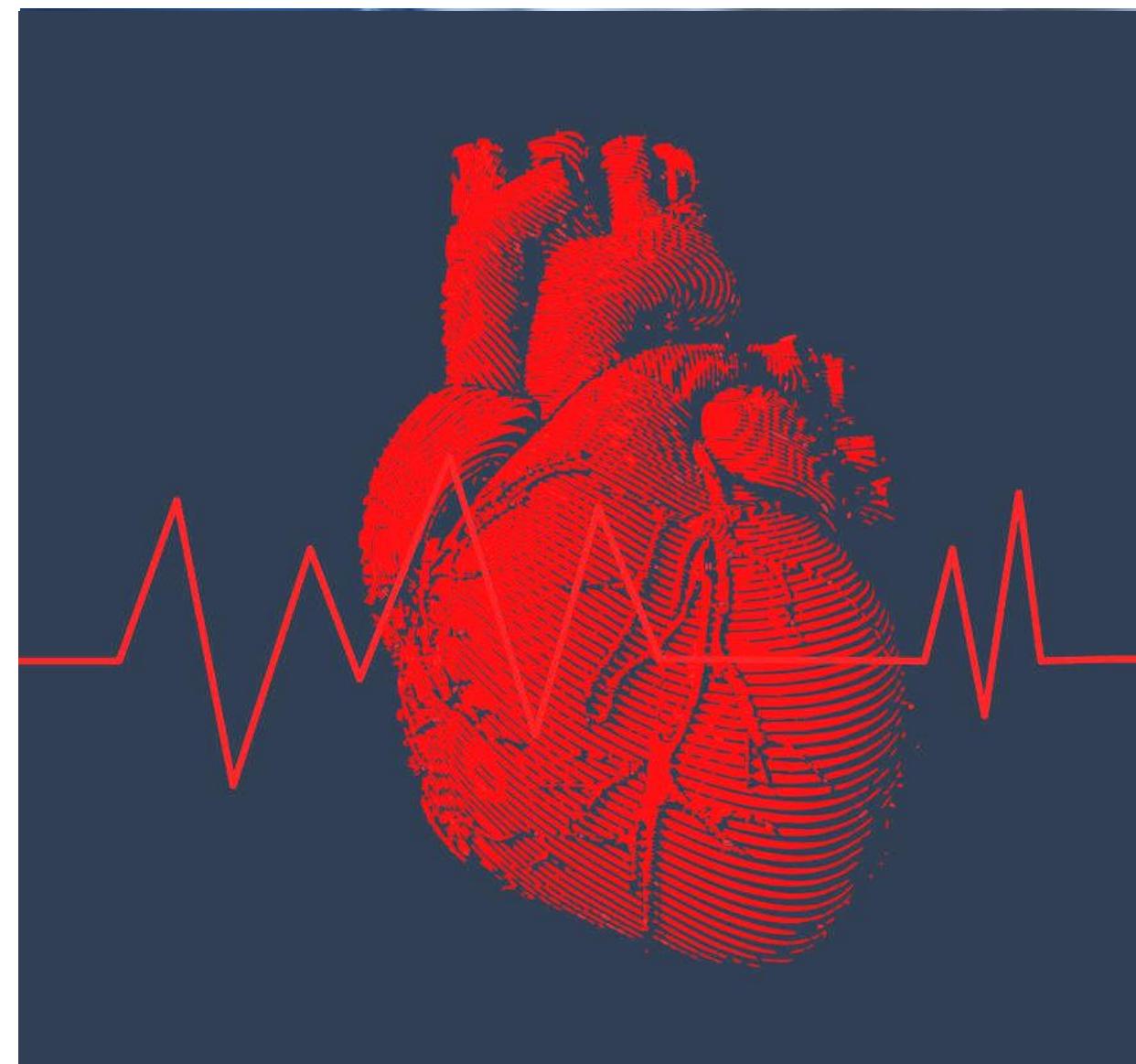
### 3. Re-entry

- Az ingerületvezetés zavarán alapuló arrhythmiákat a reentry (körbefutó ingerület) mechanizmussal magyarázhatjuk
- Normális körülmények között, mivel a szívizomban a refrakter szak kellően hosszú, az ingerület körbeforgása nem jön létre
- Anatómiai eltérés, vagy miokardium-sérülés (ischemia) következménye
- Sérült szívizomban előfordul, hogy az ingerületvezetés az egyik ágon anterográd irányban gátlódik, és így a rost retrográd irányból kerül ingerületbe (egyirányú blokk)
- Ha az ingerületvezetés a retrográd irányból kellően lassú, akkor előfordul, hogy a blokk előtti szívizomrész refrakter szaka már véget ért, és a szívizom újraingerlődik
- $\text{Na}^+$  csatorna,  $\text{Ca}^{2+}$  csatorna gátlása, vagy ERP kellő megnyújtása
- **Anatomically Defined Re-entry:** Re-entry can occur when impulses propagate by more than one pathway between two points in the heart,
- WPW sy. patients have **accessory connections** between the atrium and ventricle
- When the impulse re-enters the atrium, it then can re-enter the ventricle *via* the AV csomó, re-enter the atrium *via* the accessory pathway, and so on



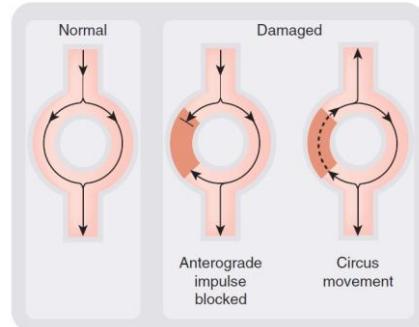
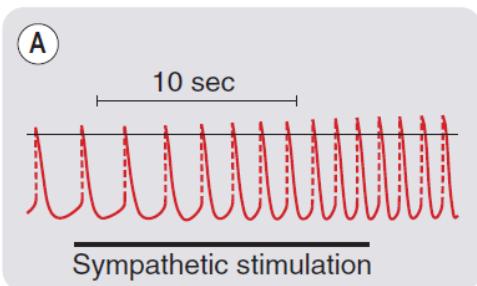


# Klinikai megjelenés



# Supraventricularis tachycardiák (SVT-k)

- A pitvari frekvencia nagyobb, mint 100bpm
- Eredhetnek a szinuszcsomóból, pitvari miocitákból, vbagy az AV-csomó körüli régióból
- Általában nem veszélyeztetik az életet
- Tünetek: palpitatio, presyncope, nehézlégzés
- Mechanizmus:
  - kóros automácia vagy
  - re-entry kör



## Osztályozás:

- Sinus tachycardia
- Sinoatrial nodal reentrant tachycardia
- Inappropriate sinus tachycardia
- Focal atrial tachycardia
- Pitvarlebegés - flutter
- Pitvafibrilláció
- AV nodal reentrant tachycardia (AVNRT)
- AV reciprocating tachycardia (AVRT)  
(és Wolff-Parkinson-White syndroma)

Sinoatrial

Pitvari

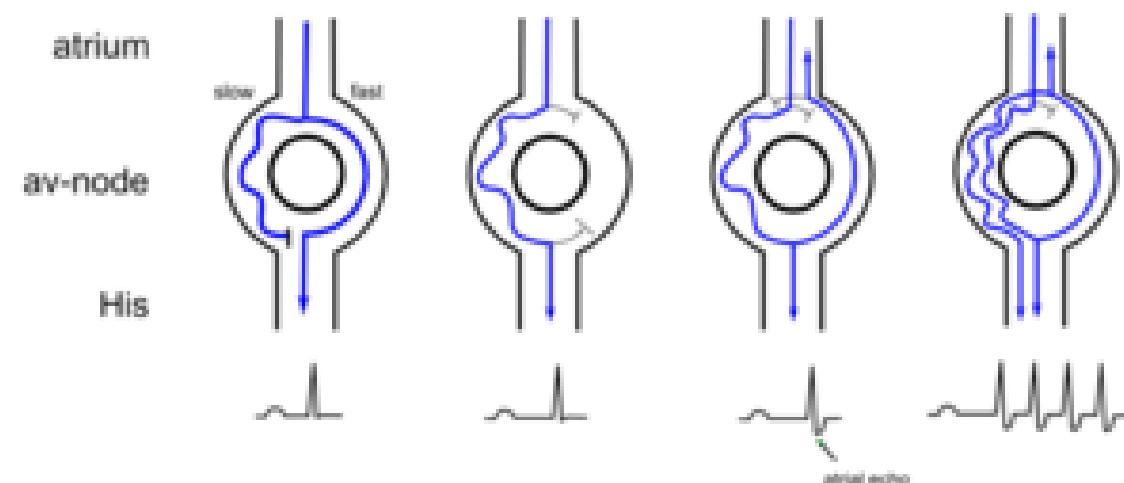
Atrio-  
ventricularis

általában „keskeny QRS” (120 ms) (kivéve: Tawara-szárablokkal járó formák)

# A leggyakoribb SVT-k

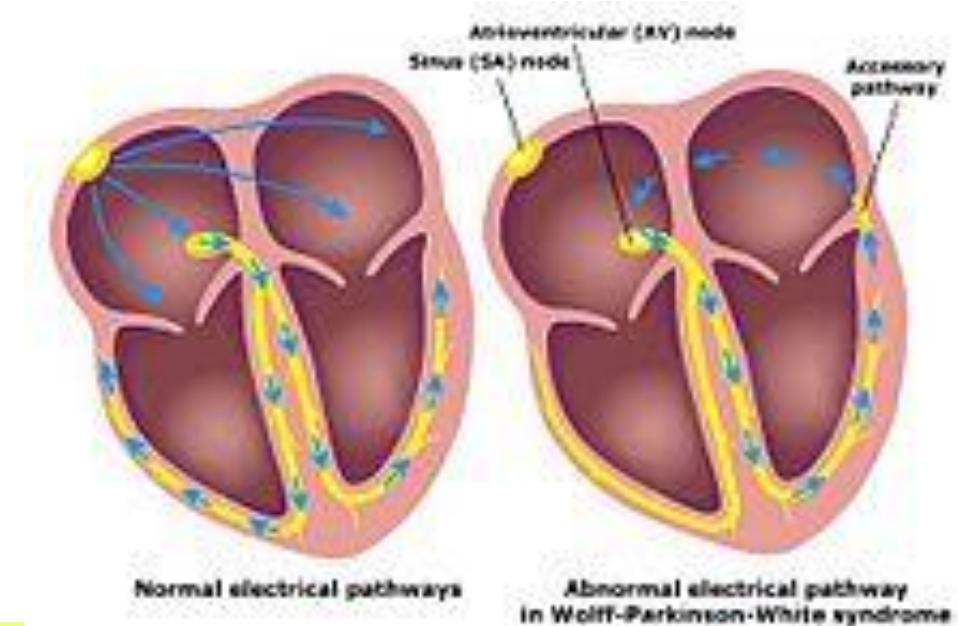
## AVNRT

- Leggyakoribb regularis supraventricular tachycardia (55%)
- Első epizód: korai 3oas, anxiózus fiatal nők, a diagnózis gyakran pánikroham
- Tünetek: rapid palpitatio, gyors nyaklüktetés, gombócérzés (j. ext. „békajel”) – a pitvarok és kamrák majdnem egyszerre kontrahálnak – a jobb pitvar a zárt tricuspidalis billentyű ellen a vena felé nyomja a vért
- HR 140 - 280 bpm
- Mechanizmus: re-entry kör az AV csomón belül (lassú-gyors), anatómiai elv. neg.
- Gyakran megszüntethető vagus-manőverrel (Valsalva, carotid massage, oculo-cardialis r.)



## AVRT (WPW)

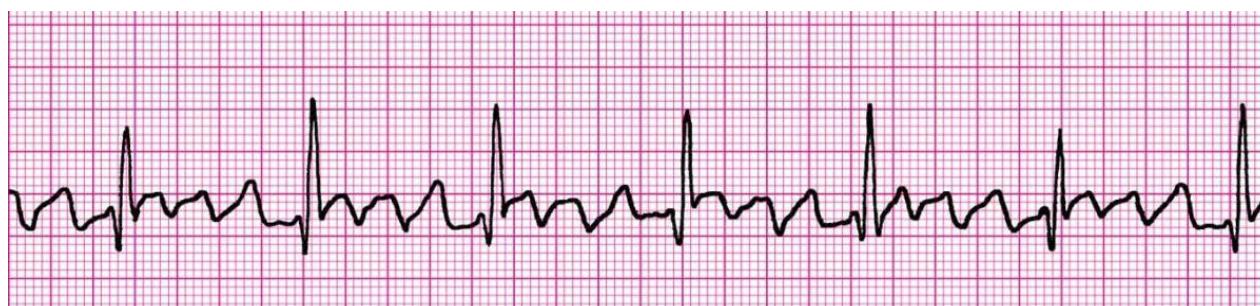
- 20-as életévek eleje, ffi-ban gyakoribb
- Anat. def. pitvar-kamrai járulékos (akszesszórius) köteg jelenléte (bundle of Kent)
- Szabályos palpitatio, negatív békajel
- Ha a anterográdan vezet a köteg, és pre-excitáció is megfigyelhető: WPW sy.
- Tipikus anatómiai makro-reentry
- Makroanat. ált. ép, de bizonyos anomáliák hajlamosítanak (Ebstein, persistens d. Botalli)
- 30 % paroxysmalis pitvarfibrillációt okoz
- Anterograd: fast, broad, irregular, QRS
- Gyakran megszüntethető vagus-manőverrel



# A leggyakoribb SVT-k

## Atrial flutter (pitvarlebegés)

- Az SVTk 10 %-a
- Az incidencia életkorral nő, ffi gyakoribb
- Együtt járhat pitvarfibrillációval
- A pitvarok csökkent kontrakciója miatt a vér pangása léphet föl: embolizáció hajlam fokozódik
- mechanizmus: reentry, elektrofiziológiai átépülés
- jellemző "flutter waves", (ECG f-hullámok), szabályos 200-300 frekvenciával
- Normál AV-csomó működés esetén: 2:1, 3:1, 4:1 arányú AV-blokk (gyx paradox hatás – 1:1-re változhat!)
- **A perzisztens forma (hónapok) tachycardia-indukálta cardiomyopathiát okozhat (LVEF csökken)**

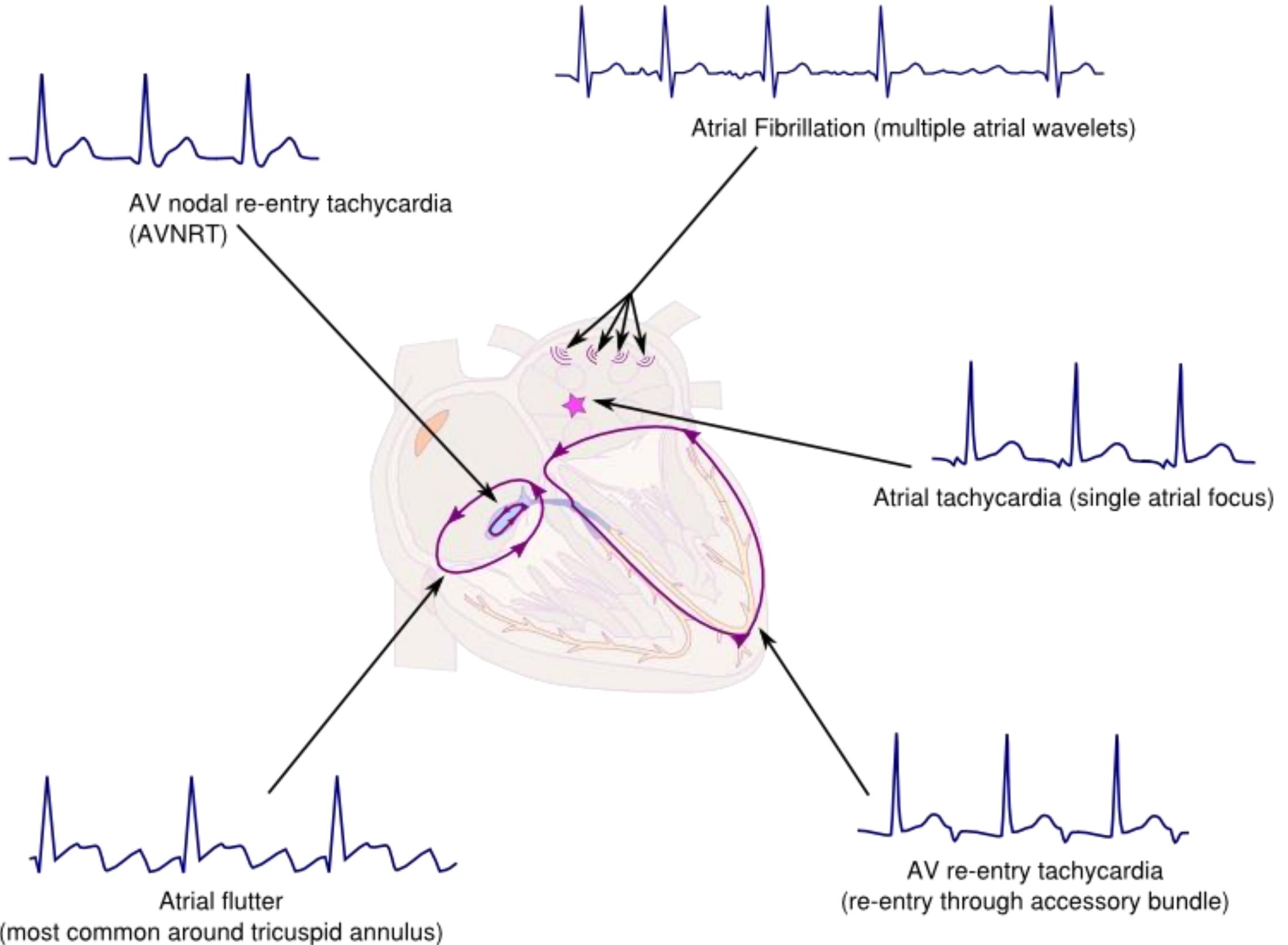


## Atrial fibrillation (pitvarremegés)

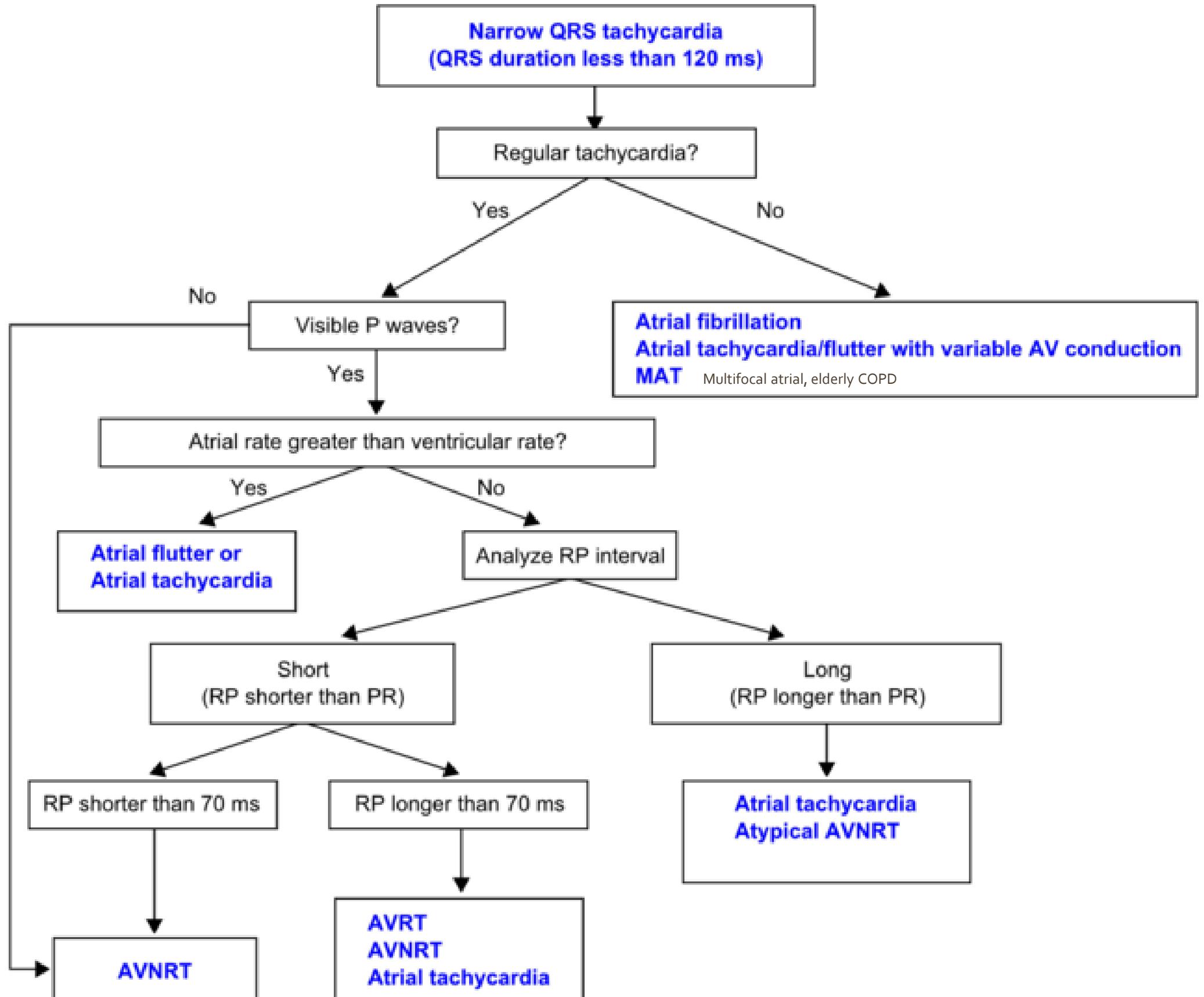
- A leggyakoribb SÚLYOS arrhythmia (2 % pop.)
- A gyors és szabálytalan pitvarelektromos tevékenység, szabálytalan kamrai frekvencia
- reentry
- **Remodelling**, maladaptáció, nehezen szüntethető, visszatér (L-Ca downreg.)
- Paroxysmalis, persistens, permanens
- hypercoaguabilitás, fülcse-thrombusok kialakulása – a szinusz-ritmus visszaállításakor nő meg az embolisatio veszélye! (stroke, mesenterialis vagy végtagi ischemia)
- CHADS<sub>2</sub> score (stroke rizikó)
- Anticoaguláció: i.v. heparin, s.c. LMWH, hosszú-távon: aspirin, warfarin
- Ritmuskontroll vagy frekvenciakontroll
- Új, célzott gyógyszer kellene (pl. Kur)



# Összefoglalás (SVT-k)



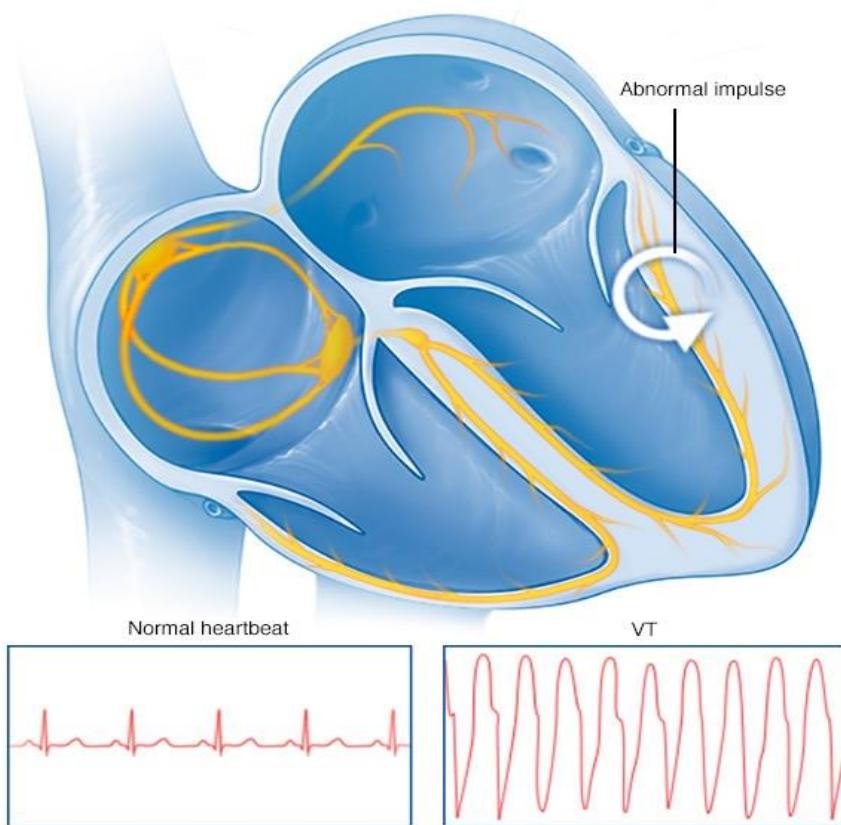
# Differenciáldiagnózis (keskeny QRS-ű TC)



# Kamrai (ventricularis) tachyarrhytmia

- Súlyosabb, életet veszélyeztető állapotok
- Szinte minden ún. széles-QRS arrhythmiák (QRS > 120 ms)
- (Diff Dg: lehet SVT is szárablokkal, de ha post-AMI: 95 %-ban VT lesz)
- Post-AMI, ischemiás hegesedés, (or coronary heart disease, aortic stenosis, cardiomyopathy, electrolyte problems (e.g., low blood levels of magnesium or potassium), inherited channelopathies)

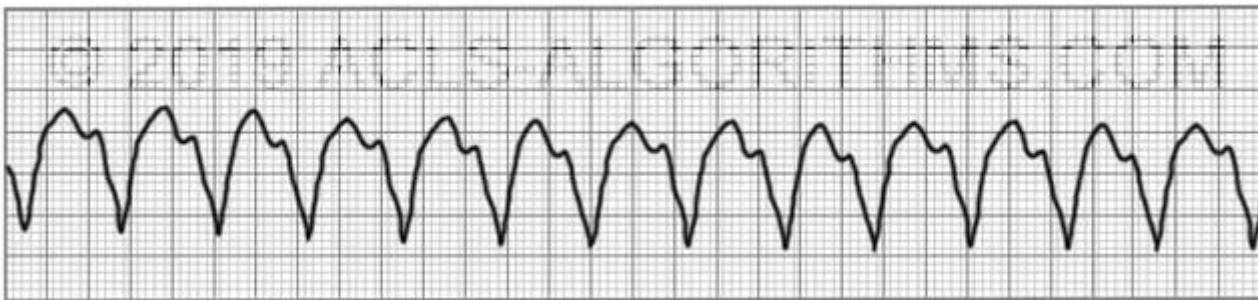
- **Ventricular tachycardia (V-tach or VT)** reguláris ritmus
  - mechanizmus: re-entry
  - Frekvencia: 100-300 bpm
  - Permanens (>30 sec) vagy nem
- **Monomorf** (stabil QRS morf.) (a miokardium hegesedésével összefüggő monomorf VT az AMI-túlélők körében jelentős halálok)
- **Polimorf** irreguláris, prolongált QTc intervallum
- Egy formája a torsade de pointes – potenciálisan fatalis



# Ventricular arrhythmias

## Monomorf VT

- Regularis széles QRS
- okok: Ischemia, DCM
- Palpitatio, fulladás, syncope, szívblokk



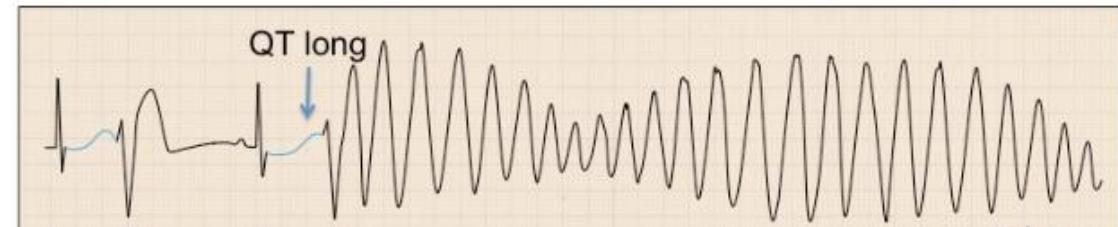
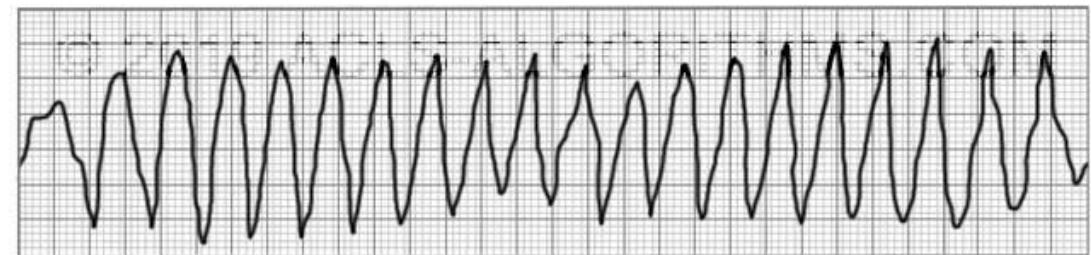
## Kamrafibrilláció

- Dezorganizált kamrai tevékenység, nincs pumpafunkció
- Fatalis, szívmegállásba torkollik
- can occur due to AMI, cardiomyopathy, Brugada syndrome, long QT syndrome, electric shock, or intracranial hemorrhage
- Treatment: defibrillation, másodjára: 300 mg i.v. amiodaron

## Polimorf VT

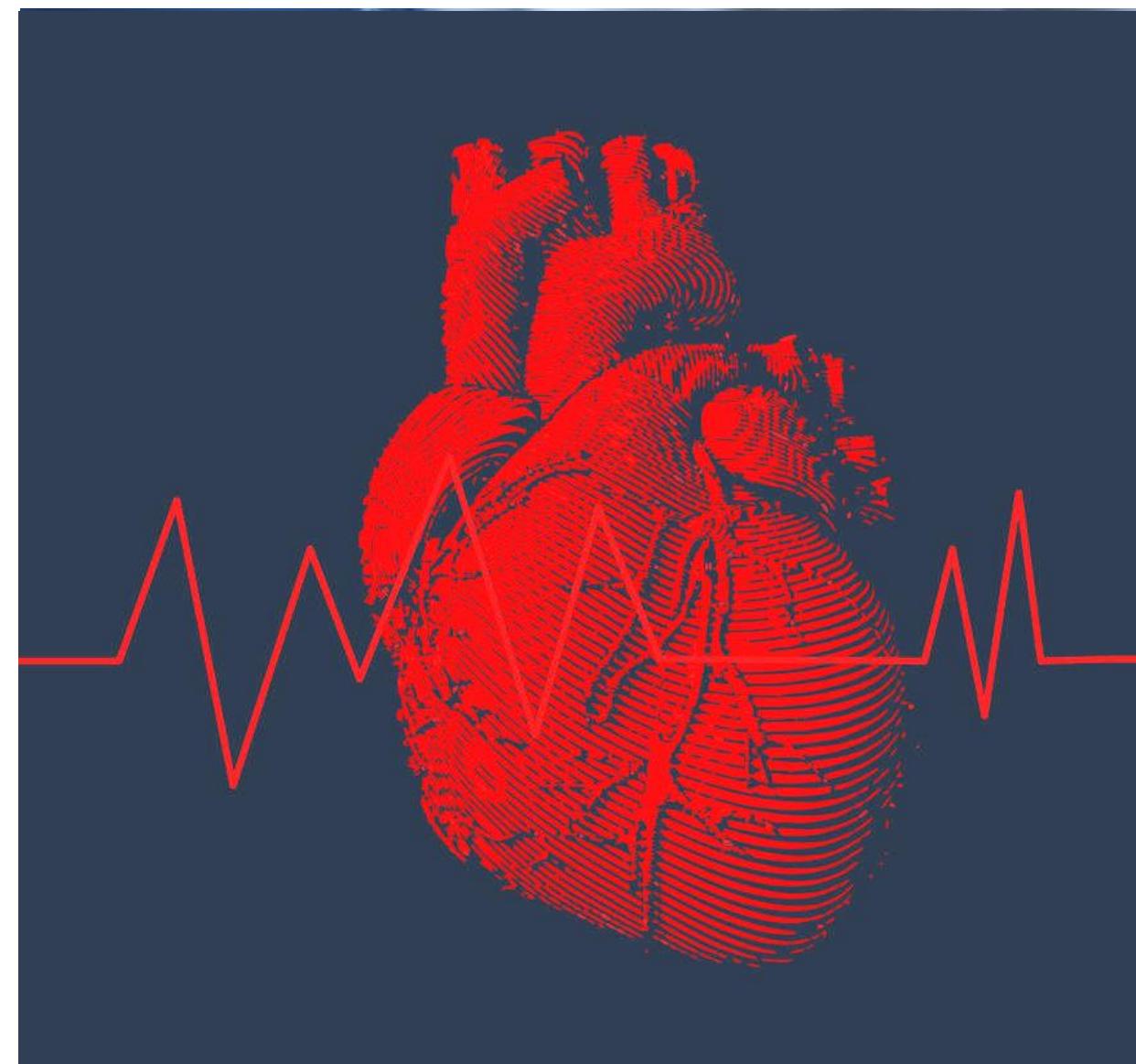
Irregularis, széles QRS

- okok: Long-QT syndroma, ischemia, bradycardia, arrest, Elektrolitzavarok: alacsony K+, alacsony Mg<sup>2+</sup>
- ha persistens: szívmegállást okozhat
- terápia: kardioverzió, elektrolitok rendezése





# Antiarrhythmiás kezelés



# Terápiás lehetőségek

1. Vagus manőverek (tranziens AV blokk (SVT-k))
2. **Antiarrhythmiás szerek**
3. elektromos kardioverzió (szinkronizált shock)
4. Defibrilláció (nem-szinkronizált; VF)

## Kuratív:

- katéterabláció, cryoablation
- ICD
- szérum-elektrolitzavarok (hypokalaemia, hypomagnesiaema), a hyperthyreosis rendezése

- Pontos diagnózis!
- Társbetegségek jelenléte, specifikus kontraindikációk szűrése
- Kockázat minimalizálása (pro-arrhythmiás gyógyszerek)
- Antikoaguláció!
- Elektrolitok monitorozása (plasma Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> és főképp K<sup>+</sup> szintek!)
- Some Arrhythmias Should Not Be Treated (CAST study)

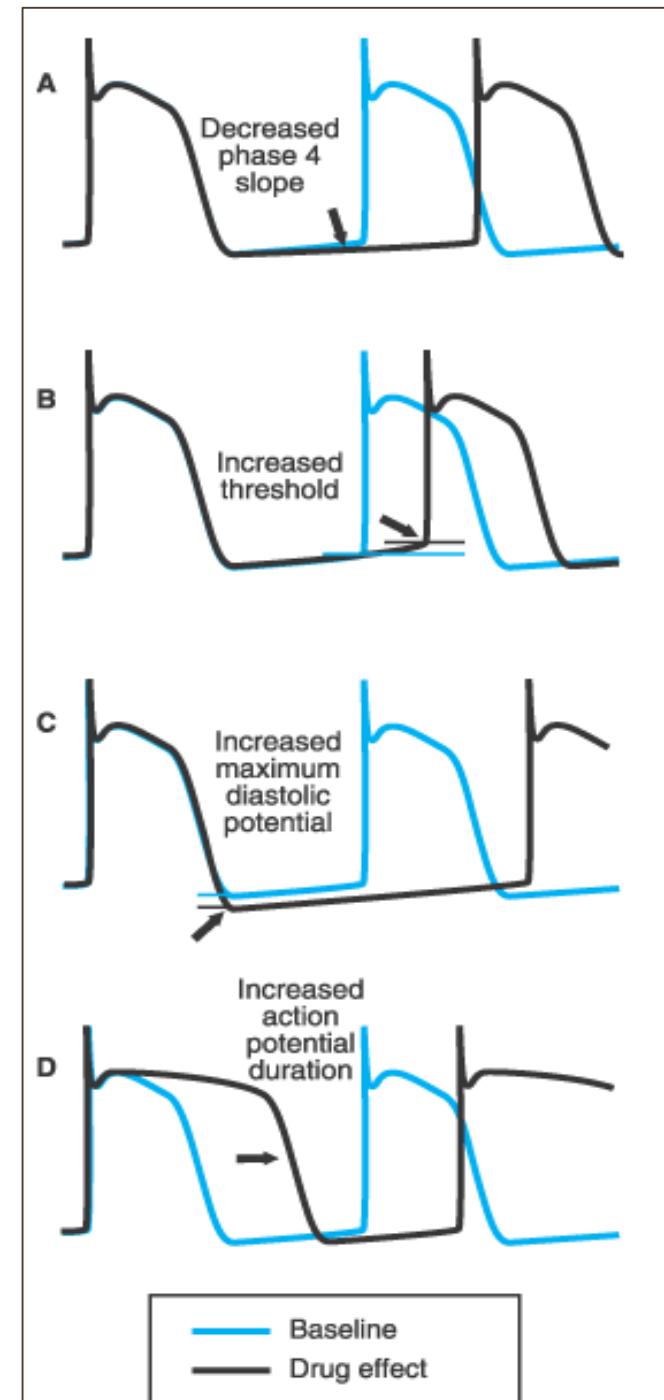


- **A beteget kezeld, ne az EKG-t!**

# Antiarrhythmic drugs

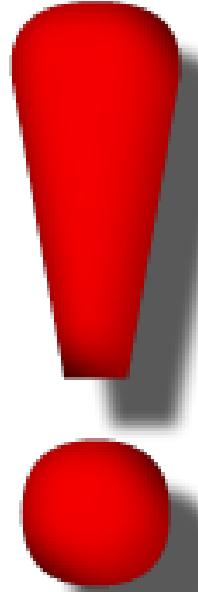
## Mechanisms:

- Outward current blocking
- AP prolongation/shortening
- Refractory period lengthening
- AV conduction slowing
- **Minden antiaarhythmic szer pro-arrhythmiás hatású is!**

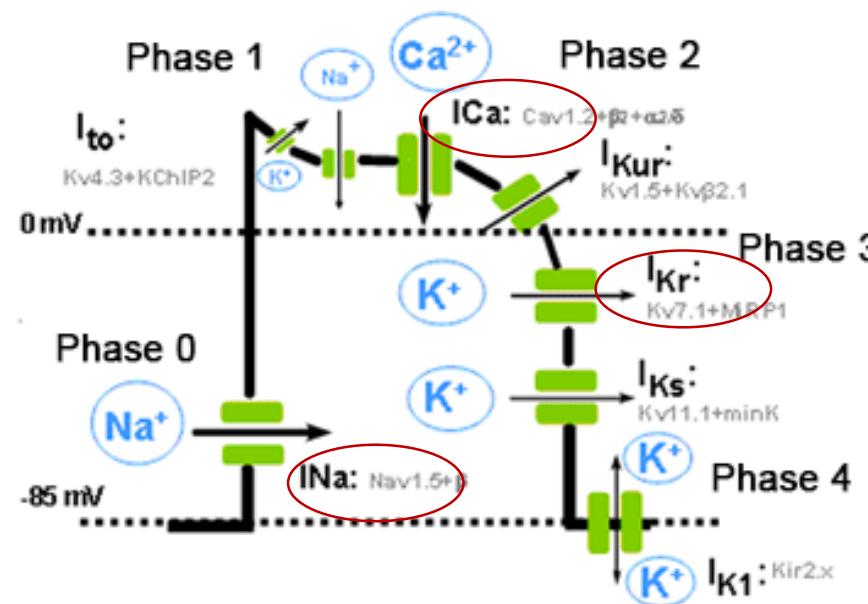


# Az antiarrhythmiás szerek osztályozása (Singh-Vaughan Williams)

## No Bad Boy Keeps Clean

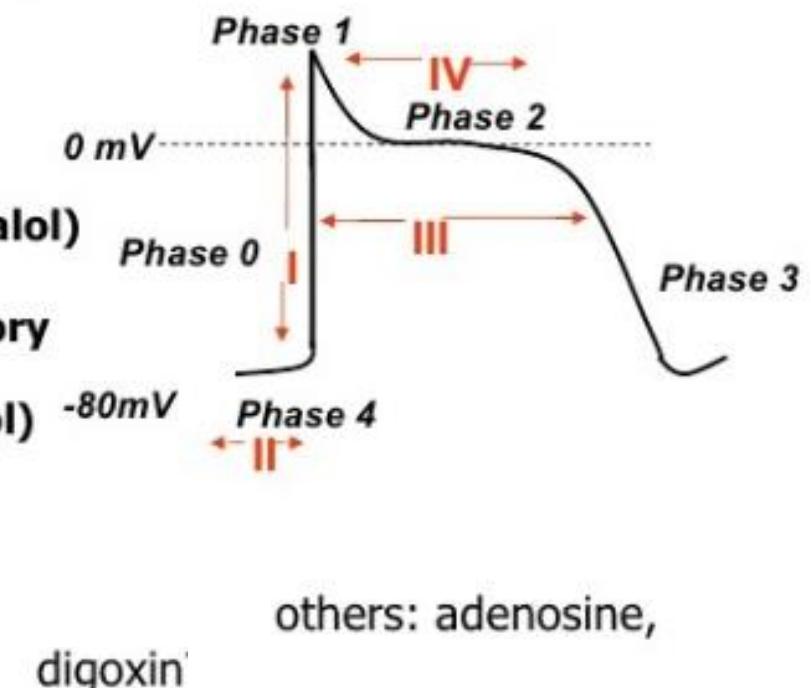


- A legismertebb csoportosítás Vaughan Williams –hez kötődik, 1970 (egyéb: SicilianGambit, Oxford)
- Eredetileg az antiarrhythmiás mechanizmusokat osztályozta
- A szerek az elektrofiziológiai hatásaik alapján beilleszthetőek
- Néhány gyógyszernek többféle hatása is van- nehezen illeszkednek



- **I. osztály:** fesz.függő Na-csatorna gátlók
  - Harrison-féle alcsoportok: Ia, Ib, Ic
- **II. osztály:** béta-receptor –blokkolók
- **III:** osztály: K+ csatorna gátlók, az AP-t prolongálják (ERP)
- **IV. osztály:** Ca-csatorna gátlók
- **V. osztály** (vagy egyéb szerek): nem illenek a fenti kategóriákba

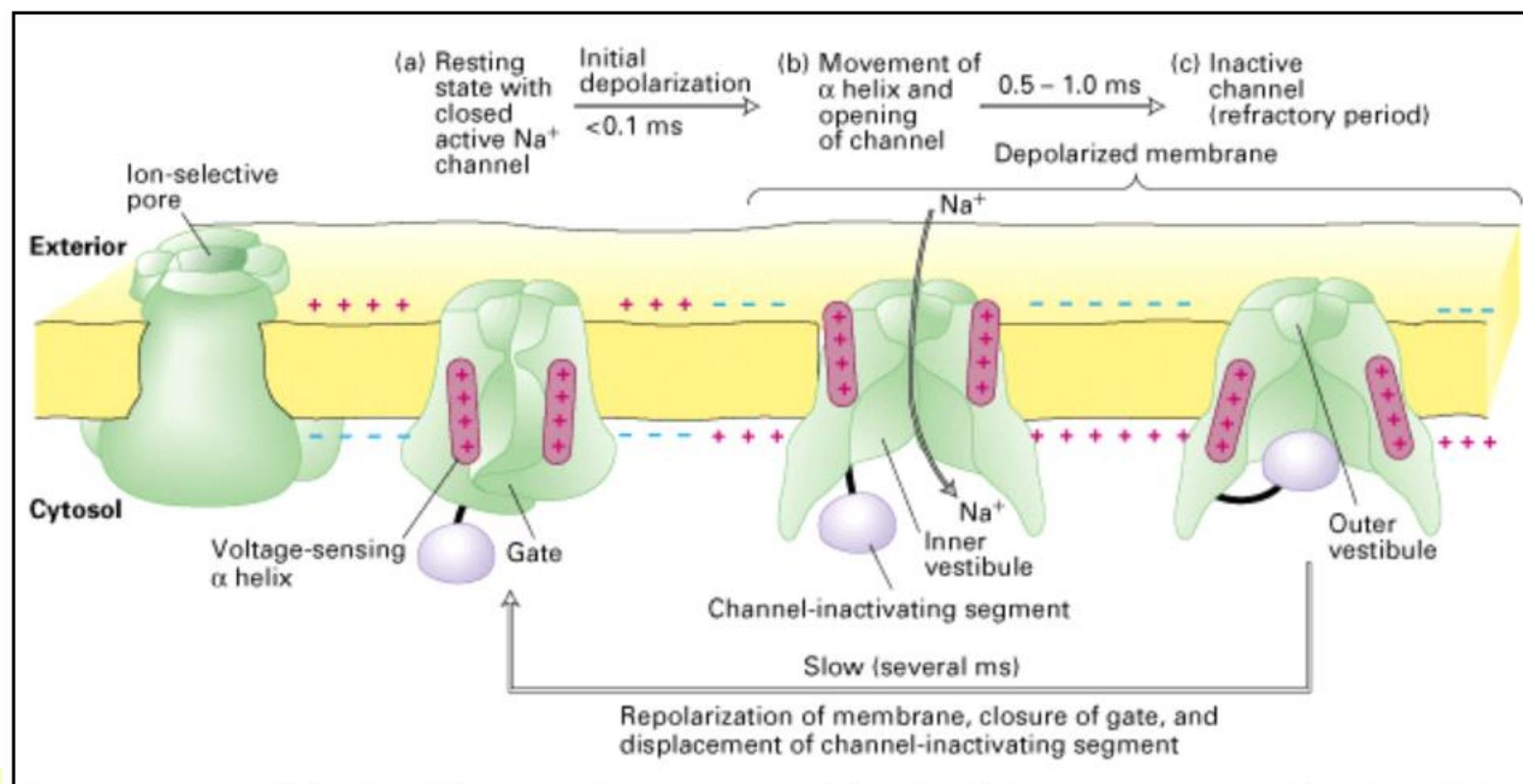
- **Class I: block sodium channels**
  - Ia (quinidine, procainamide, disopyramide) ↑AP
  - Ib (lignocaine) ↓AP
  - Ic (flecainide) ↔AP
- **Class II:  $\beta$ -adrenoceptor antagonists (propranolol, sotalol)**
- **Class III: prolong action potential and prolong refractory period (suppress re-entrant rhythms) (amiodarone, sotalol)**
- **Class IV: Calcium channel antagonists. Impair impulse propagation in nodal and damaged areas (verapamil, diltiazem)**



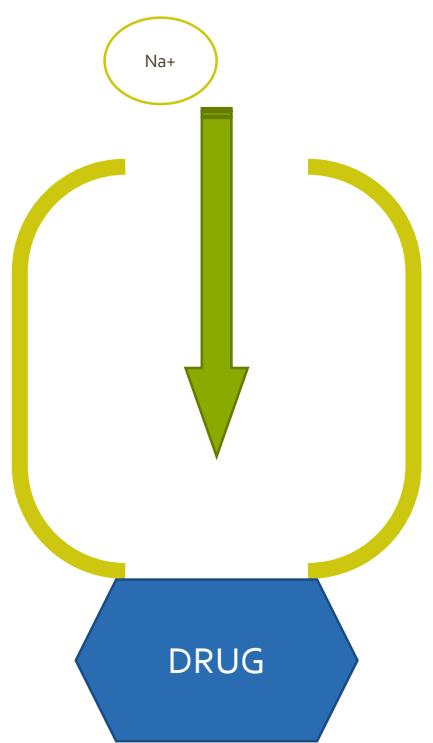
# I. osztály

- A modulált receptor teória szerint az antiaritmiás gyógyszerek affinitása a Na<sup>+</sup>-csatornákhoz a csatornák funkcionális állapotától függ
- A további alosztályok a receptorkötődés kinetikája szerint, az ún. ***use-dependencia elmélet alapján***:

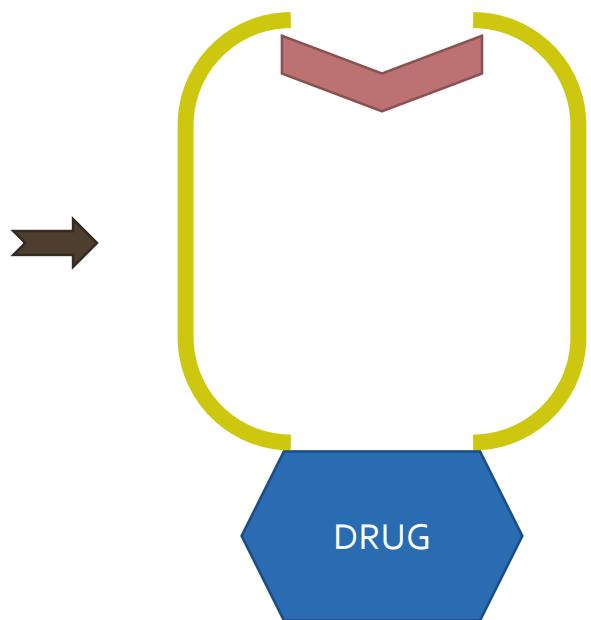
- a szív Na<sup>+</sup>-csatornái három lehetséges funkcionális állapotban lehetnek: nyugalmi, aktív és inaktív
- Aktív és inaktív állapotban a gyógyszerek affinitása a receptorhoz nagy, és így a gyógyszerkötődés dominál,
- míg nyugalmi állapotban az affinitás csekély, és így a disszociáció kerül előtérbe
- nagy szívfrekvenciánál, illetve korai extrasystolénál a Na<sup>+</sup>-csatorna-gátló szerek hatása erősödik („use-dependencia”), lassú szívfrekvenciánál pedig gyengül



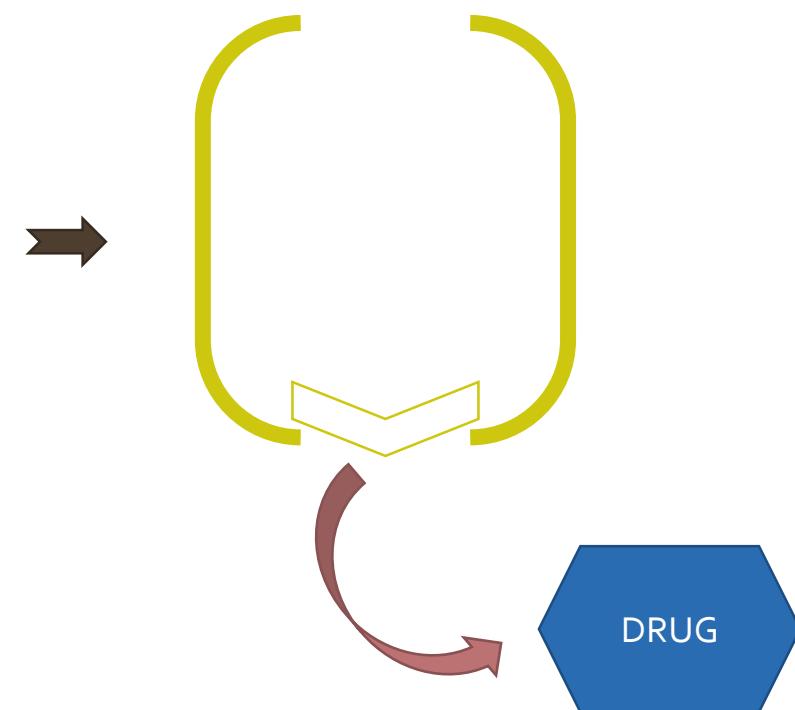
*Aktív*



*Inaktív*



*Nyugalmi*

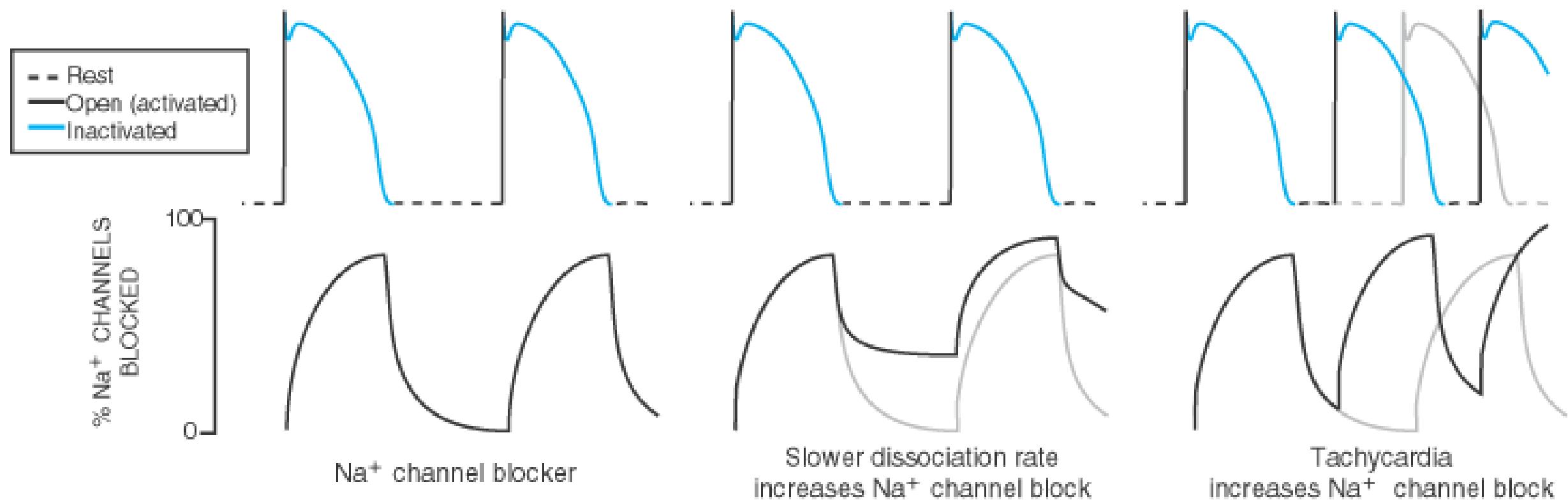


# Ia, Ib, Ic csoportok

- Eltéresek vannak azonban az egyes  $\text{Na}^+$ -csatorna-gátló gyógyszerek között a frekvenciafüggés jellegét és mértékét illetően
- Oka, hogy az egyes szerek  $\text{Na}^+$ -csatornán feltételezett receptorról való leválási (disszociációs) kinetikája egymástól nagyon eltérő

(a *use-dependencia Ca-csatorna gátlókra (IV)* is érvényes)

- Az IB szerek (például lidocain, mexiletin), leválási kinetikája a normál elektromos diastole időtartamához (kb. 500 ms) képest **gyors** (200–400 ms)
- Az IA és IC szerek (quinidin, procainamid, flecainid, propafenon) leválási kinetikája sokkal lassúbb, így normális szívfrekvenciánál alig fog csökkenni az akciós potenciálok alatt felhalmozódott gátló hatás
- normális élettani frekvenciánál is jelentős mértékben csökkentik az ingerületvezetést
- tachycardia idején a diastole időtartama lényegesen megrövidül, ekkor már az IB szerknek sincs ideje leválni a receptorról – hatásuk éppen ekkor érvényesül



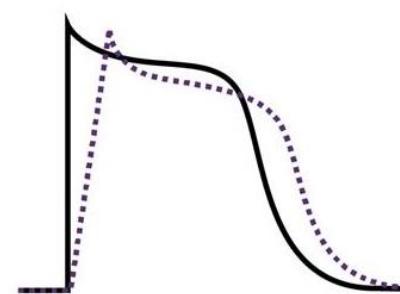
# Ia csoport– quinidine, procainamid, ajmalin, tokainid

- gátolják a szívizom  $\text{Na}^+$ -csatornáit, és már terápiás szinteken is gátolják a szívizomsejt valamelyik  $\text{K}^+$ -csatornáját,
- kiszélesítik a QRS-komplexust és megnyújtják a QT-intervallumot
- Prolongálják az AP-t
- viszonylag lassan (5–30 s) válnak le
- nagyobb szívfrekvenciák esetén még erősebb a blokk (use-dependencia), de már fisiológiai frekenciáknál is számottevő

## Quinidine

- Az antimaláriás kinin diasztereomere
- kiszélesíti az EKG-n a QRS-komplexust és megnyújtja a QT-t
- nagyobb adagban értágulatot okoz
- Vagolyticus antimuszkarin hatása révén in vivo fokozhatja a sinusfrekvenciát és az AV-átvezetés sebességét (PR csökken) – pitvarlebegést VT-vé alakíthatja
- **Mellékhatások:** Diarrhea thrombocytopenia
- cinchonizmus: fejfájás, tinnitus, QT-nyújtás, kaotikus kamrai tachycardiát (torsade de pointes) okozhat, Negatív inotrop hatása miatt kerülendő szívelégtelenségen

Class IA  
↑ERP  
↑AP duration



## Indikációk:

Ritkán haszn.

AF, VF

Procainamid:  
WPW

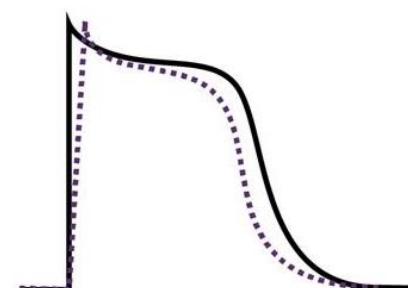
## Procainamid

Elektrofiziológiai szempontból a procainamid quinidinhez hasonlít  
mérsékelten megnyújtja a QT-távolságot,  
direkt negatív inotrop hatása is kevésbé kifejezett  
De: TdP, drug-induced lupus syndrome

# Ib csoport – lidocaine, mexiletine, phenytoin

- Az I/B típusú szerek disszociációja nyugalmi állapotban viszonylag gyors (100–400 ms)
- nincs K<sup>+</sup>-csatorna-gátló sajátságuk, így a kamrai munkaizomrostok repolarizációját nem változtatják meg, illetve csekély mértékben rövidítik (jelentős a Purkinje-rostokon)
- EKG-t norm. frekvenciánál nem befolyásolják.
- különösen hatásosak a sérült, részlegesen depolarizált szívizomterületeken (ischemia – hyperkalaemia – depol. - inaktív Na<sup>+</sup> csatornák - jó kötődés)

Class IB  
↓ERP  
↓AP duration



## Indikációk:

- Már nem rutinszerűen
- Csak kamrai arrhythm.
- AMI után

### Lidocaine (Lidicain-EGIS™)

- Rapid kinetics: Recovery from block is very rapid, so lidocaine exerts greater effects in depolarized (e.g., ischemic) and/or rapidly driven tissues
- akciós potenciálok időtartamát nem nyújtja meg, hanem rövidíti
- A rövidülés, amely igen kifejezett mértékű lehet a Purkinje-rostokon, (reziduális, lassan inaktiváló Na<sup>+</sup>-csatornák)
- i.v. 1-3 mg/kg
- Used in treatment of VT and prevention during and immediately after myocardial infarction
- However: due to increased risk of asystole, is not administered routinely

**Mexiletine** - first-pass metabolizmus kicsi, orálisan, krónikusan is adagolható

(„oralis lidocain”)

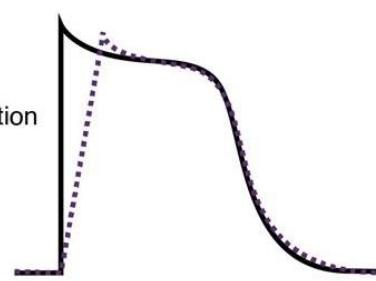
Kamrai extrasystolék, tachycardiák tartós kezelésére ajánlják

MH: ataxia, szédülés, zavartság, remegés és görcsök

# Ic csoport – propafenone, flecainide

- már fiziológiai szívfrekvenciánál is igen hatásos gátlói a szívizom  $\text{Na}^+$ -csatornáinak (legpotensebb gátlás)
- nem gátolják számottevő mértékben a repolarizációban legfontosabb szerepet játszó  $\text{K}^+$ -csatornákat
- kiszélesítik a QRS-komplexust és mérsékelten megnyújtják a QT-intervallumot.
- a QT-intervallum-megnyúlás csak csekély mértékű
- Gyógyszeres kardioverzióra (i.v. (2mg/ttkg)

Class IC  
Normal ERP  
Normal AP duration



Indikációk:

SVTk (AF) (WPW)

cardioversio

Post-AMI NEM!

## Propafenone (RYTMONORM™)

- PR aés QRS prolongálás
- Krónikusan szinus ritmus fenntartására (SVT, AF)
- 2 mg/kg or 450-600 mg per os

## Mellékhatások

- strukturális szívbetegség esetén kerülendő, HF exacerbációját okozhatja
- Pitvari flutterben a  $\text{Na}^+$  csatorna blokk csökkenti a pitvari frekvenciát, így normál AV csomó funkció mellett a 2:1 arányú blokk 1:1-re változhat, és a kamrai frekvencia még nőhet is!

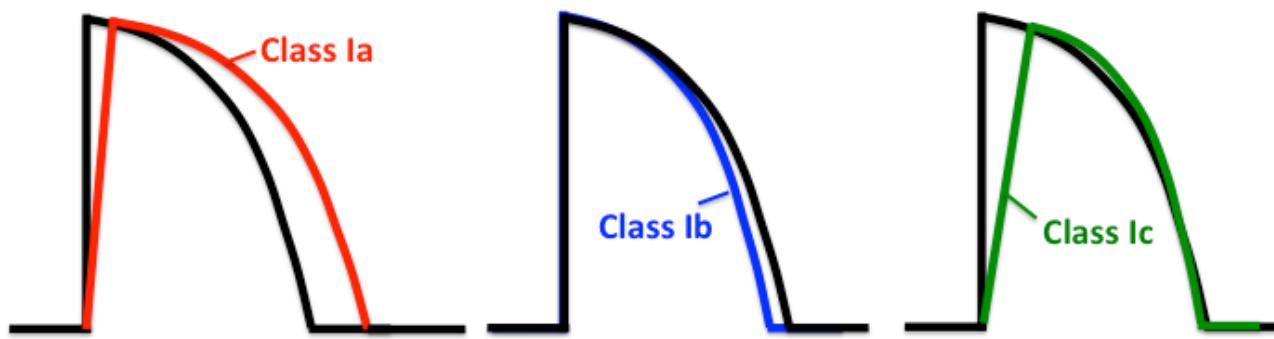
## Flecainide (TAMBOCOR)

- igen erőteljesen gátolja a  $\text{Na}^+$ -csatornákat, így a depolarizáció és az ingerületvezetés sebességét
- A CAST tanulmány alapján post-AMI páciensekben növelte a mortalitást
- Alkalmazása elsősorban supraventricularis arrhythmiákban megalapozott, pl. pitvarfibrillatio konverziója céljából, ekkor ugyanis a proaritmias komplikáció veszélye kicsi
- Strukturális szívbetegségben nem adható
- 2 mg/kg or 200-300 mg per os
- **Mellékhatások:** látászavar, proarrhytmias, LVEF csökkenhet

# Összehasonlítás

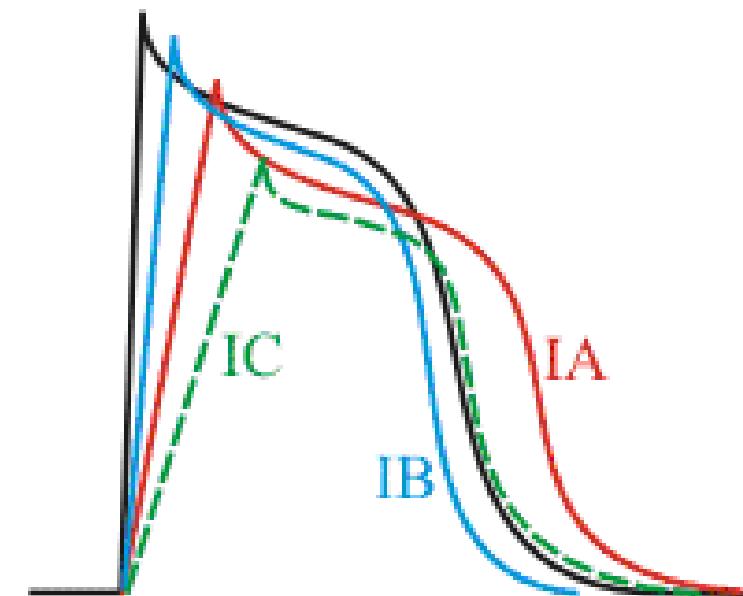
## Class I Antiarrhythmic Drug Effects

On the Ventricular Action Potential:



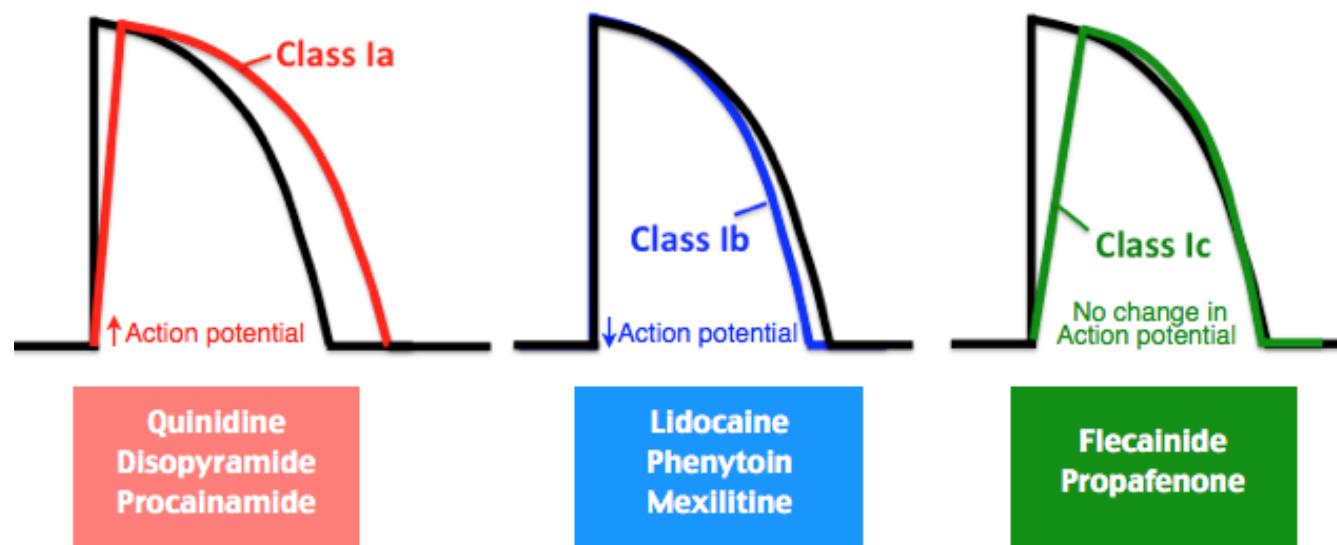
On the ECG:

↑QRS & ↑QT      ↓QT      ↑↑QRS



Ventricular Action Potential

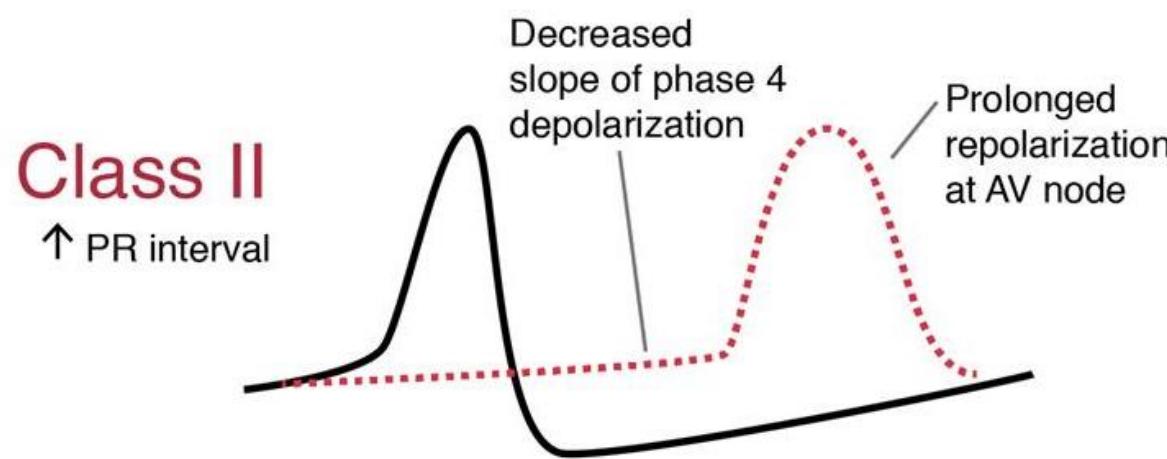
## Class I Antiarrhythmics Drug Effects



- Class IA: e.g., quinidine
  - Moderate Na<sup>+</sup>-channel blockade
  - ↑ ERP
- Class IB: e.g., lidocaine
  - Weak Na<sup>+</sup>-channel blockade
  - ↓ ERP
- Class IC: e.g., flecainide
  - Strong Na<sup>+</sup>-channel blockade
  - → ERP

## II. osztály – béta-blokkolók (metoprolol, propranolol, esmolol)

- $\beta_1$ -adrenerg receptorokon blokkolják a katekolaminok hatásait
- Csökkentik az i.c. cAMP szintet és a  $\text{Ca}^{2+}$  áramot
- Különösen hatásosak SVT-kben, mert lassítják az AV-átvezetést ( pitvari flutter, fibr. FREKVENCIAKONTROLLja)
- Mivel a megnövekedett szimpatikus tónus miatt a VT aMI után gyakori, a béta-blokkolók csökkentik a post-AMI mortalitást



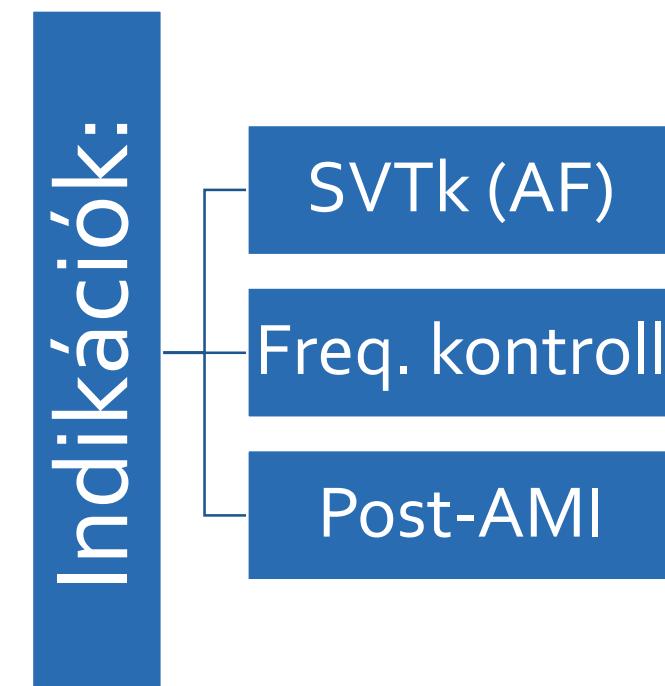
**Propranolol:** ha fokozott szimpatikus aktivitás tehető felelőssé (thyreotoxicosis, sinustachycardia, phaeochromocytoma, posztoperatív állapotok). Hatásos AV-csomót érintő reentry pályán (WPW)

**Esmolol:** eliminációs féléletidő (9 min) (50-200 ug/kg/min)

- i.v. esmolol hatásos ha gyors freq.kontroll szükséges (adrenerg blokád, pl. akut pitvarfib.)

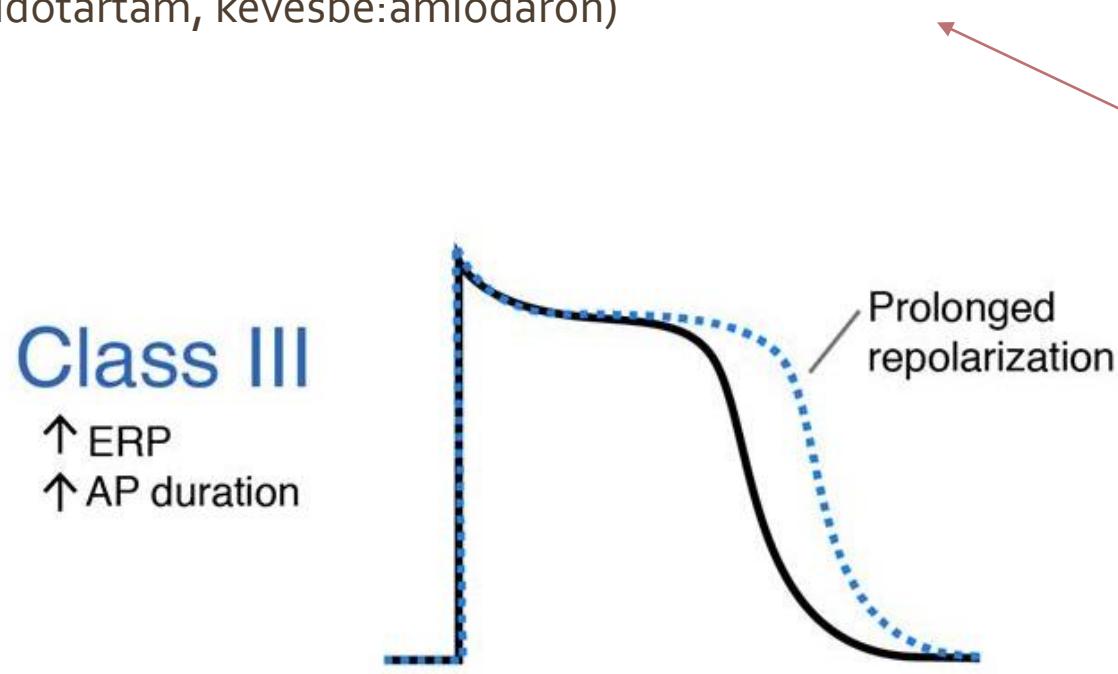
**Mellékhatások:** Fáradtság, bronchospazmus, hipotónia, impotencia, hyperglycemia elfedése, asthma!!

**Metoprolol** (Betaloc®) 100-200 mg per os



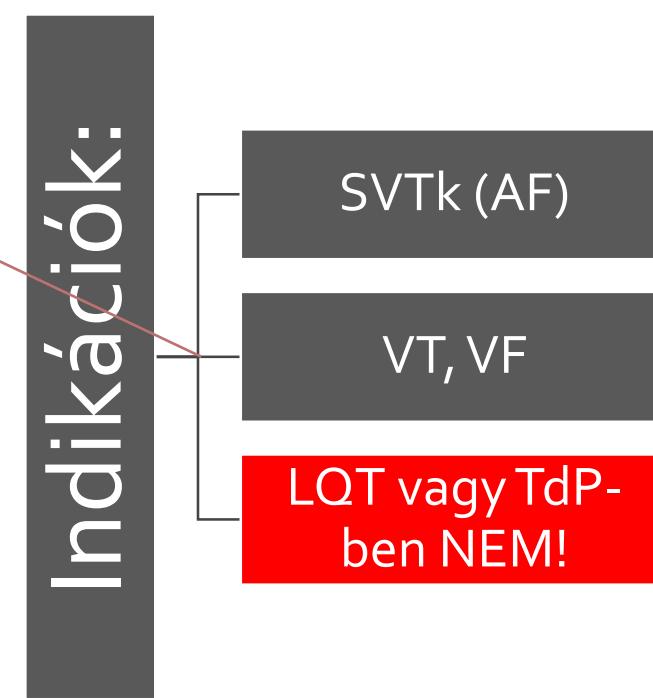
# III. osztály– (K<sup>+</sup>) amiodaron, sotalol<sub>(racém)</sub>, dofetilid, ibutilid

- szívizomsejtek repolarizációs fázisának jelentős lassítása és a K<sup>+</sup>-csatornájának (ált. a gyors késői egyenirányító I<sub>Kr</sub>) gátlása
- A vezetési sebességet nem bef.
- a fentiek miatt megelőzik a re-entry típusú arrhythmiákat
- Ez az **EKG QT-intervallumának megnyúlását eredményezi**, a QRS-komplexus kiszélesítése nélkül - EAD, torsad jöhet létre
- bizonyos körülmények között a repolarizációt túlzottan is megnyújtják (**fordított „use”-dependencia**) – (nagy frekvencián instabil APD időtartam, kevésbé:amiodaron)



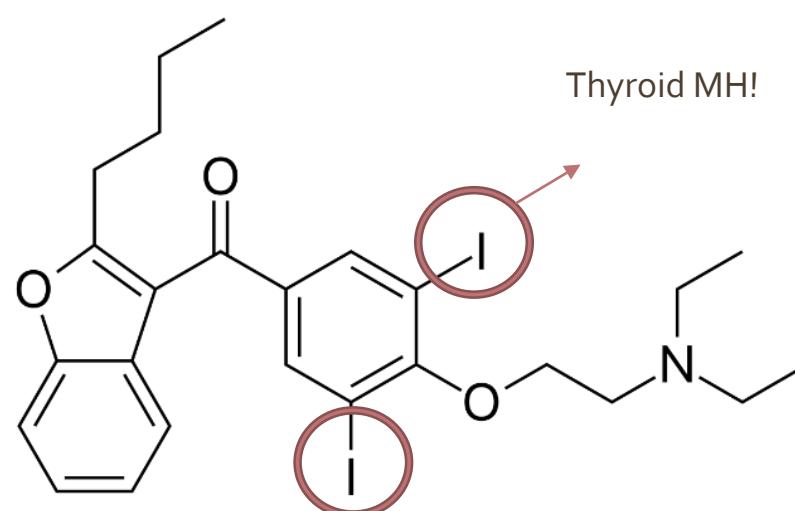
- Ibutilid – „tiszta” II-mas osztály (AP nyújtása)
- Különösen hatásos flutter-ben, ill. nagyban növeli a DC sikeres arányát (hibrid CV)
- Dofetilide – nem javította a mortalitást (DIAMOND study)

**K<sup>+</sup>-csatorna blokk – pitvari és kamrai re-entryk megelőzése**



# Amiodaron (Cordarone™)

- Nagyon széleskörűen használt ( mindenre is), a legtöbb arrhythmiában terápiás értékű, strukturális szívbetegségben is adható
- Többrétű hatásmechanizmus (DIRTY SZER)
  - Blokkolja a (inaktív) Na-csatornákat (**IB**)
  - Csökkenti a Ca-áramot
  - Blokkolja a tranziens outward delayed rectifier és inward rectifier K<sup>+</sup> áramot
  - Nemkompetitív adrenerg-blokkoló is (csak krónikusan)
  - nincs reverz „use”-dependencia
- DE! rengeteg mellékhatás: extrém lassan eliminálódik, nagyon lipofil, felhalmozódik



## Indikációk:

- I.v. csak centrális vénába, mert a periférián phlebitist okoz

**Mellékhatások:** Hypotensio, nausea

Hosszú-távon:

- corneális mikrodepozitumok
- Májfunkciós eltérések, idegrendszeri tünetek
- fotoszenzitivitás, „blue/gray-man” (+UV-metabolit)
- Hypo-vagy hyperthyreoidizmus
- **tüdőfibrózis** ritka, de fatális lehet(macrophag) – Rtg.
- (prolongálja a QT-t, ennek ellenére ritkán okoz torsad de pointest, mert nincs reverz use dependencia, t.i. kis- és nagy frekvencián is nyújtja az APD-t)

SVTk (AF), WPW

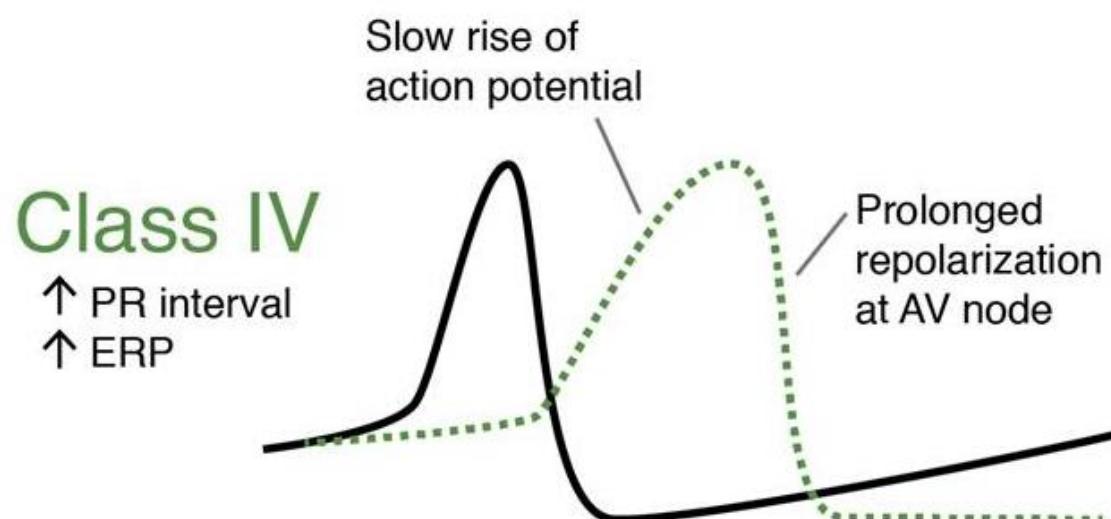
VT, VF

LQT vagy TdP-  
ben NEM!



# IV. osztály – Ca<sup>++</sup> csatorna blokkolók (verapamil, diltiazem)

- Nem-dihidropiridin-típus
- A Ca<sup>++</sup>-csatorna-blokkoló hatás eredményeképpen e szerek gátolják a „lassú válasz” típusú akciós potenciálok (sinus- és AV-csomó sejtjei, sérült kamrai sejtek) depolarizációját és ingerületvezetését. Így az AV-átvezetés gátolttá válik, és a sinusfrekvencia csökken
- PR nyúlik
- Csökkentik a szívizom kontraktilitását (contraind.: HF!)
- Habár a béta-blokkolóktól eltérően megmarad az endogén szimpatikus kontroll
- Az AV-átvezetés lassítása, SVT, frekvenciakontroll
- gátolják mind a korai, mind a késői utódepolarizációt

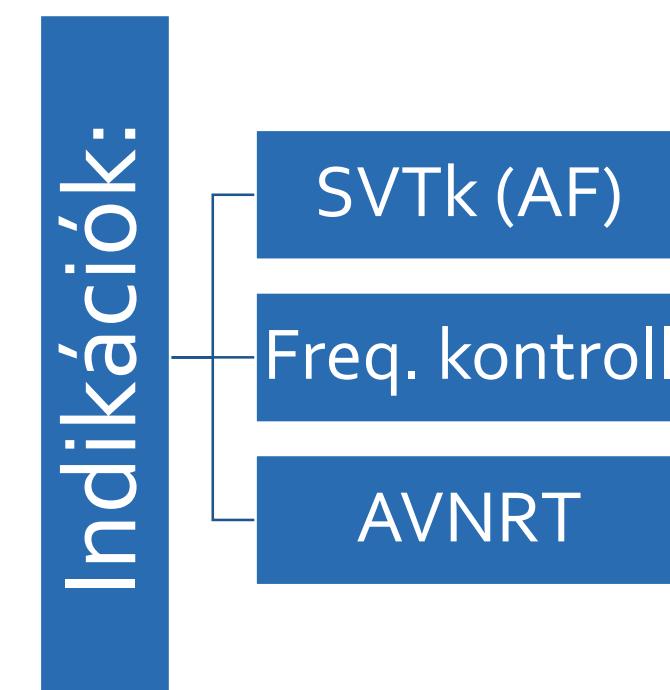


Indikáció, AV reentry, DAD-mediált VF,

- Időszakos freq.kontroll: Aflut, Afib
- Nem csökkentik a post-AMI mortalitást
- első vonalbeli szerek az AV-reentry mechanizmusú supraventricularis tachycardiákban

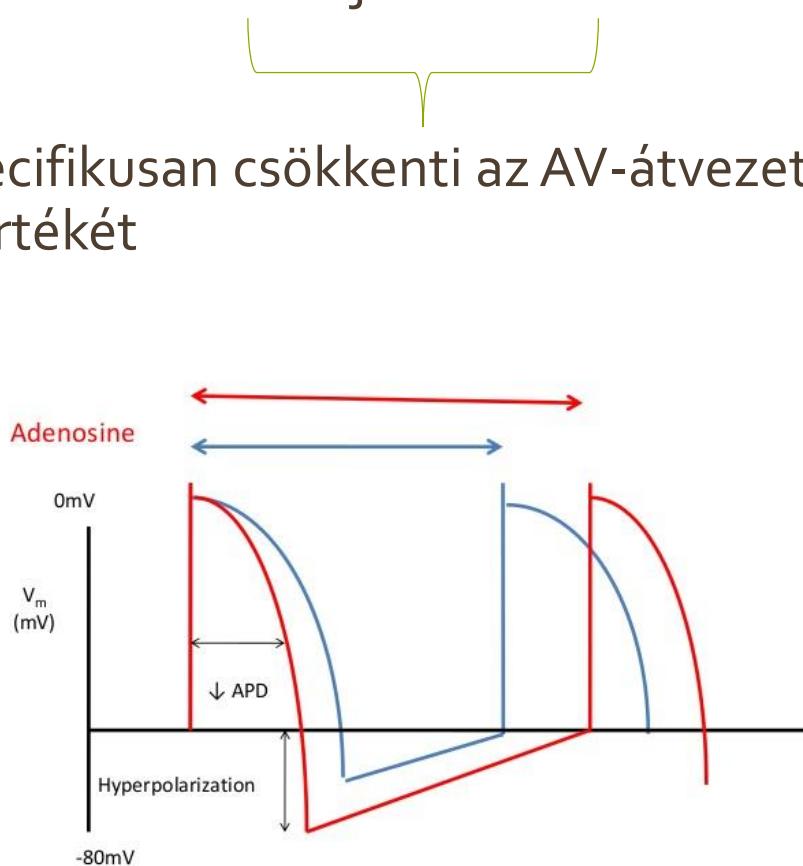
**Mellékhatások:** i.v.verapamil / diltiazem hipotenziót okoz, különösen bolusban

Súlyos sinus bradycardia / AV block lehet, különösen béta-blokkolóval együtt használva!



# Adenozin (Adenocor™ inj.)

- Endogén nukleozid (A<sub>1</sub> receptor, Gi)
- rapid i.v. bolus
- reentry supraventricularis arrhythmiák megszüntetésére
- Aktiválja a acetylcholine-sensitive K<sup>+</sup> áramot a sinus, AV-csomó, pitvarban, hiperpolarizáció – normál automácia csökkentése
- A Ca<sup>2+</sup> áram csökkentésével az AV-csomó átvezetést is lassítja
- Specifikusan csökkenti az AV-átvezetés mértékét

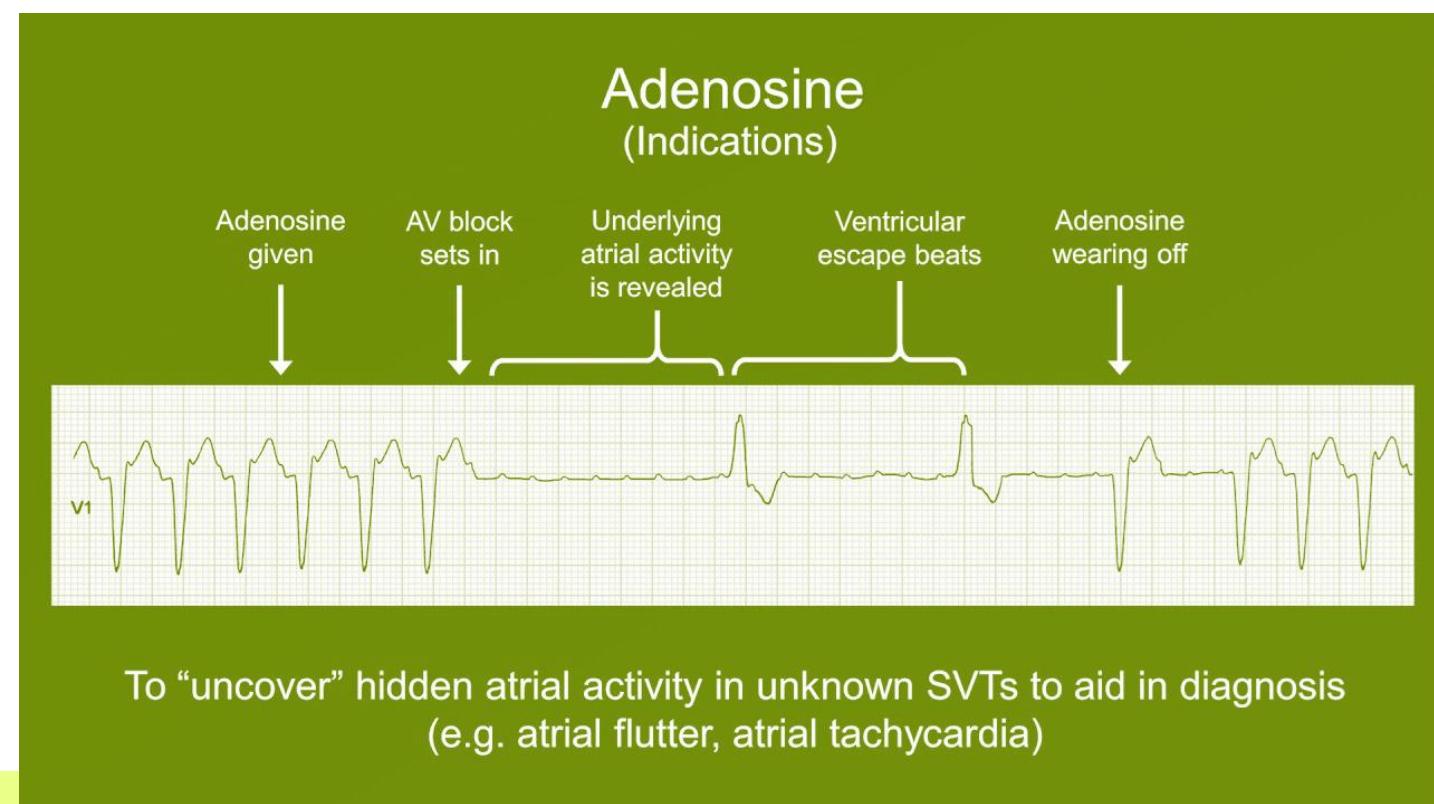


- 3/ 6 mg // 12 mg bolus, EKG monitorozás!
- Differenciál-diagnózisra:
  - AVNRT és AVRT- t megszünteti
  - Flutter – felfedheti az f hullámokat
  - Nincs hatása VT-ra (?)

**Mellékhatások:** csak rövid távú

Tranziens aszisztole előfordul, de ált, spontán szűnik

- Mellkas-szorítás, kipirulásra figyelmeztessük a beteget
- (Antidotum: aminophylline)

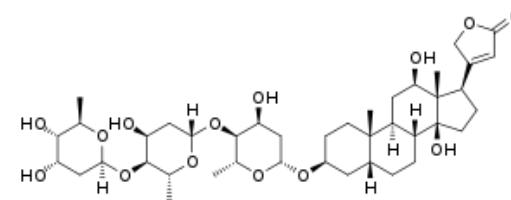
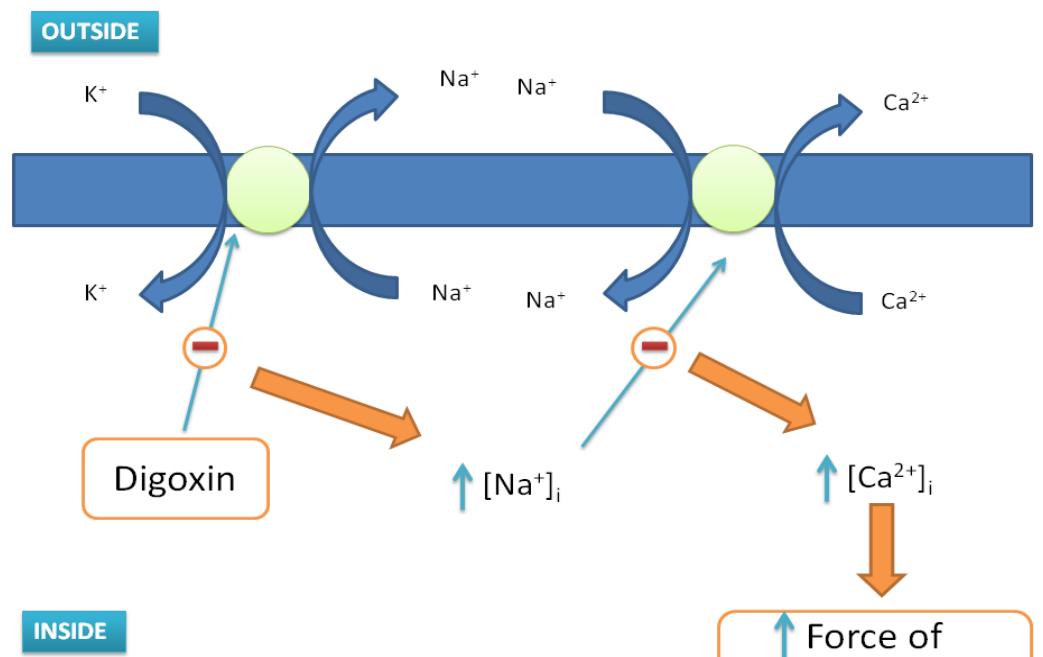


To “uncover” hidden atrial activity in unknown SVTs to aid in diagnosis  
(e.g. atrial flutter, atrial tachycardia)

# Digoxin

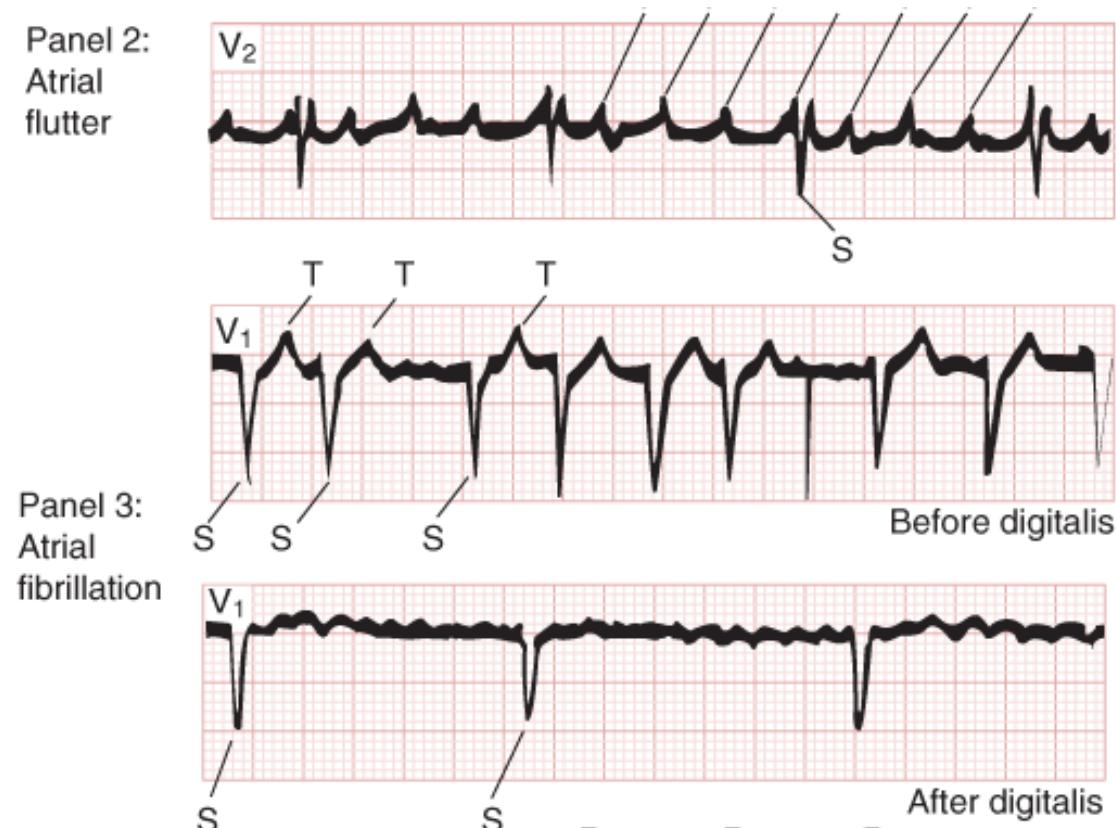
## Digoxin (Digoxin-RICHTER™)

- Növeli az automáciát, a szív kontrakciós erejét, pozitív inotróp
- Ugyanakkor vagusizgalmat okoz, csökkenti a  $\text{Ca}^{2+}$  áramot, lassítja az AV-átvezetést!
- Fő hatásai a pitvari AP rövidítése és az AV-átvezetés gátlása
- **Terápiás értékű AV és pitvari re-entryk megszüntetésében, védi a kamrákat SVT-k esetén**
- Különösen hatásos lehet szívelégtelenségben, amelyet más AV-blokkoló gyógyszerek még exacerbálhatnak is



MH: Arrhythmia, nausea, látászavarok, görcsök

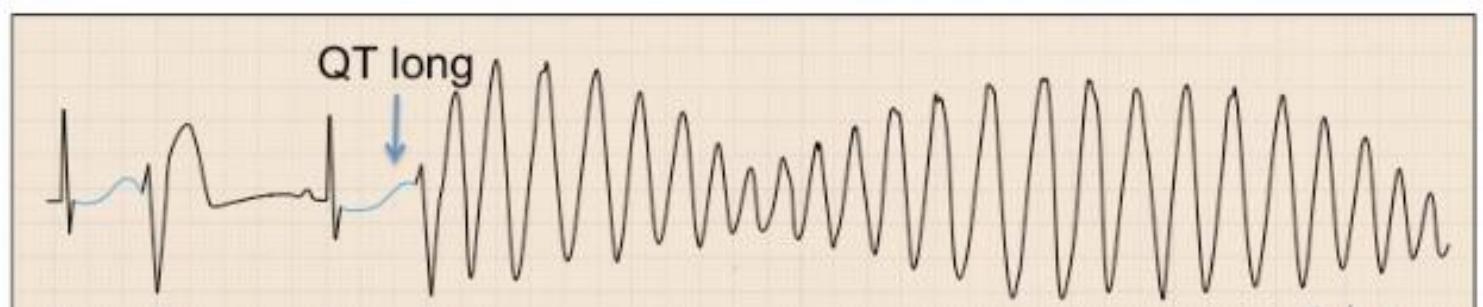
- A  $\text{Ca}^{2+}$  overload, DAD.mediált arrhythmiák keletkezhetnek (sinus, AV)
- Kontraindikáció: WPW, SSS
- Andidotum: DigiBIND



# Magnézium-szulfát

## MgSO<sub>4</sub> (MAGNESIUM SULFURICUM PHARMAMAGIST inj.)

- A magnéziumot eredetileg digitalis-intoxikációban használták
- hypomagnesiaemiás betegeken,
- hogy jótékony hatású normális plazma-magnéziumszint mellett is
- Gátolja a Ca<sup>++</sup>-csatornákat, a korai és késői utódepolarizációt (EAD, DAD)
- Elsőként választandó szer, lassan (10 perc alatt, mert kipirulást, hipotoniát) alatt iv. adva, torsade de pointes típusú kamrai tachycardiában



Ritmusról kontroll		p. os/iv.	Telítő adag	Napi fenntartó adag	Nega-tív in- intro-pia	TdP*	Kombináció	Kölcsön- hatás	Mellékhatás
<b>1. chinidin</b>		p. os	0,8–1,2 g/6 ó	600–1200 mg	+	+	béta- receptor- blokkoló	digitalis, verapamil	tenzióesés, thrompocyto- penia,
<b>2. propafenon</b>		p. os iv.	450–600 mg 75–150 mg	450–900 mg	+	–	béta- receptor- blokkoló	digitalis	tenzióesés, QRS- kiszélesedés
<b>3. flecainid</b>		p. os	200–300 mg	200–300 mg	+		bétablokkoló	amiodaron	
<b>4. sotalol</b>		p. os	–	160–320 mg	+	+			bradycardia
<b>5. dofetilid</b>		p. os	0,5 mg	0,5–1 mg	–	+			
<b>6. ibutilid</b>		iv.	1–2 mg/1 ó	–	–	+			bradycardia,
<b>7. amiodaron</b>		p. os iv.	5–7 mg/ttkg 1 óra alatt	100–400 mg	–	±	digitalis cumarin		pajzsmirigy
				1,2–1,8 g/nap					máj, tüdő, szem
<b>Frekvencia kontroll</b>									
<b>1. esmolol</b>		iv.	0,5 mg/kg 1 perc alatt	5–20 µg/kg/min	±	–			
<b>2. metoprolol</b>		iv. p. os	2,5–5 mg/2 p alatt (max. 15 mg összdózis)	4–6x ismételhető 50–200 mg	+	–	digitalis		
<b>3. verapamil</b>		iv. p. os	75–150 mg/ttkg/2 p alatt	6–8x ismételhető 120–240 mg	+	–		digitalis dofetilid, cimetidin, statin	
<b>4. digoxin</b>		iv. p. os	0,25–0,75 mg/2 ó 0,25–0,75 mg	0,125–0,25 mg	–	–	béta- receptor- blokkoló, verapamil	amiodaron propafenon verapamil, diltiazem, chinidin	bradycardia bigeminia emésztőrend szeritünetek
<b>5. amiodaron</b>			I. a ritmuskontrol Inál						

# Take home messages:

- Automácia, gyors/lassú akciós potenciálok
- Az arrhythmiák keletkezésének mechanizmusai: EAD, DAD, reentry
- Vaughan Williams –féle osztályozás!
- Az antiarrhythmicumok arrhytmiaát provokálhatnak (kockázat/haszon arány)

A beteget kezeld, ne az EKG-t!





Köszönöm a  
figyelmet!

