

# Antiarritmiás szerek

Dr. Drimba László Péter

DE-OEC Farmakológiai és Farmakoterápiai  
Intézet

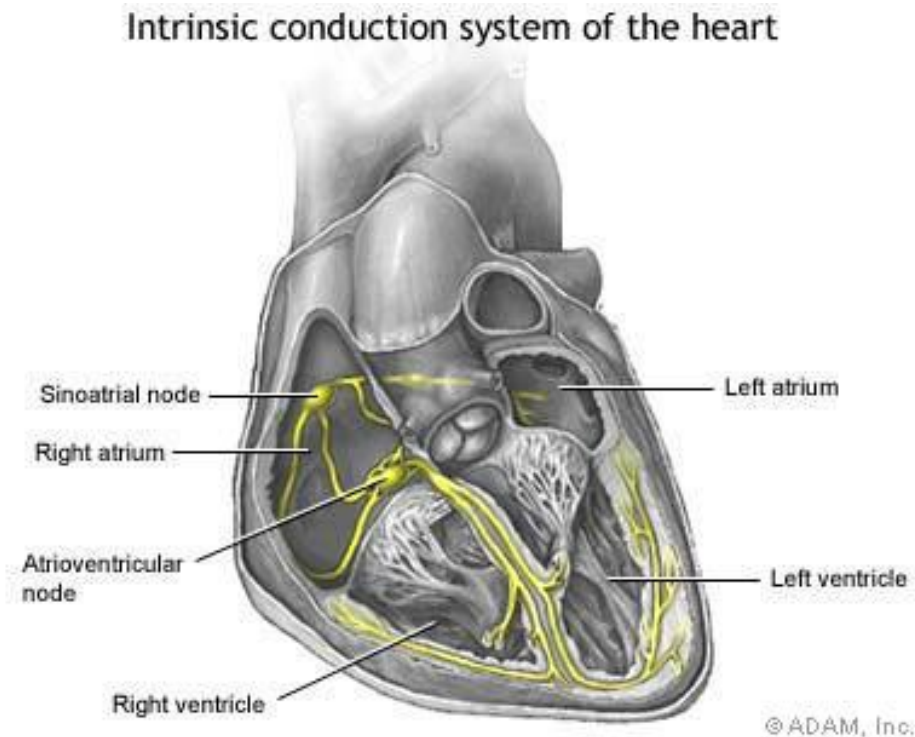
# Elektrofiziológia

Sinus ritmus:

- Sinus csomó
- Pitvar
- AV csomó
- His-köteg
- Tawara-szár
- Purkinje-rostok
- Subend.-Subepic.

Elektrofiz. tul.-k:

- pacemaker sejt/munkaizomrost
- ff.  $\text{Na}^+$  csat.-k (nyia.-ia.-nyua.)
- hosszú AP (plateau)
- Refrakteritás ( $\text{Na}^+$  csat. inaktiváltsága)



# Elektrofiziológia

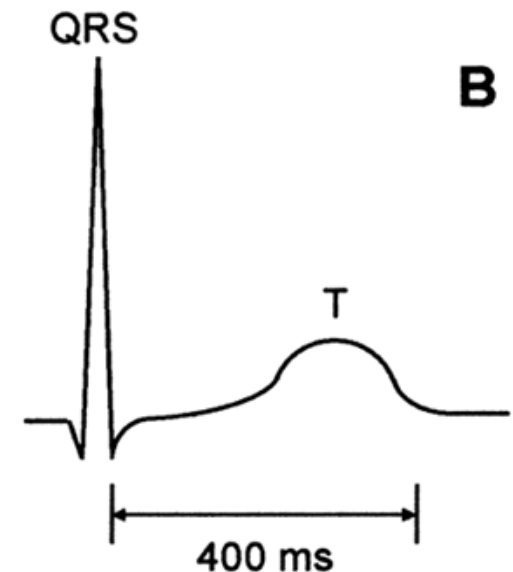
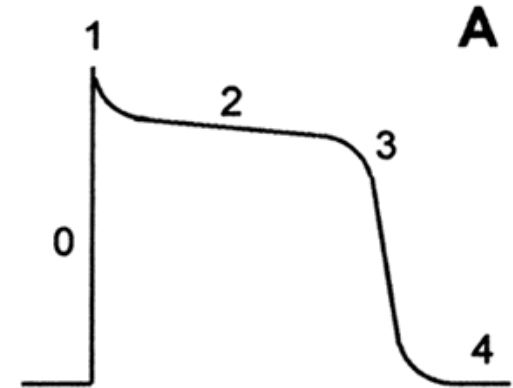
0. fázis: rapid/gyors depolarizáció  
gyors ff. $\text{Na}^+$  csatorna, (bef.  $\text{Na}^+$  áram)

1. fázis: parc./részleges repolarizáció  
inakt. gyors ff. $\text{Na}^+$  csatorna  
transziens outward áramok  $\{I_{\text{TO1}}, I_{\text{TO2}}\}$   
(kif.  $\text{Ca}^{2+}$  áram)

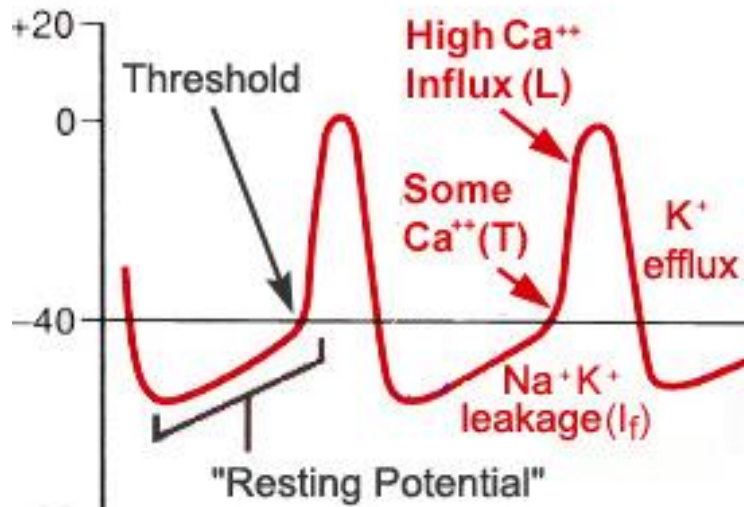
2. fázis: „plateau” fázis  
L-típus  $\text{Ca}^{2+}$  csat. (bef.  $\text{Ca}^{2+}$  áram)  $\{I_{\text{Ca}^{2+}}\}$ ,  
slow delayed rectifier  $\text{K}^+$  csat.  $\{I_{\text{Ks}}\}$  (kif.  $\text{K}^+$  áram)  
rapid delayed rectifier  $\text{K}^+$  csat.  $\{I_{\text{Kr}}\}$  (kif.  $\text{K}^+$  áram)  
 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  antiport-NCX (kif.  $\text{Na}^+$ / bef.  $\text{Ca}^{2+}$ )

3. fázis: repolarizáció  
slow delayed rectifier  $\text{K}^+$  csat.  $\{I_{\text{Ks}}\}$  (kif.  $\text{K}^+$  áram)  
rapid delayed rectifier  $\text{K}^+$  csat.  $\{I_{\text{Kr}}\}$  (kif.  $\text{K}^+$  áram)  
inward rectifier  $\text{K}^+$  csat.  $\{I_{\text{K1}}\}$  (kif.  $\text{K}^+$  áram)

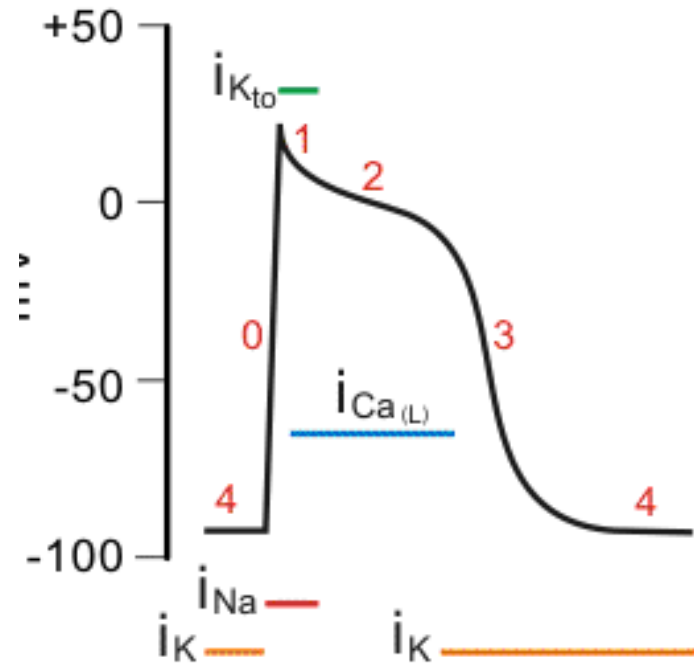
4. fázis: hyperpolarizáció  
slow delayed rectifier  $\text{K}^+$  csat.  $\{I_{\text{Ks}}\}$  (kif.  $\text{K}^+$  áram)  
inward rectifier  $\text{K}^+$  csat.  $\{I_{\text{K1}}\}$  (kif.  $\text{K}^+$  áram)  
 $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-áz (kif.  $\text{Na}^+$ /bef.  $\text{K}^+$ )



## Pacemaker sejtek



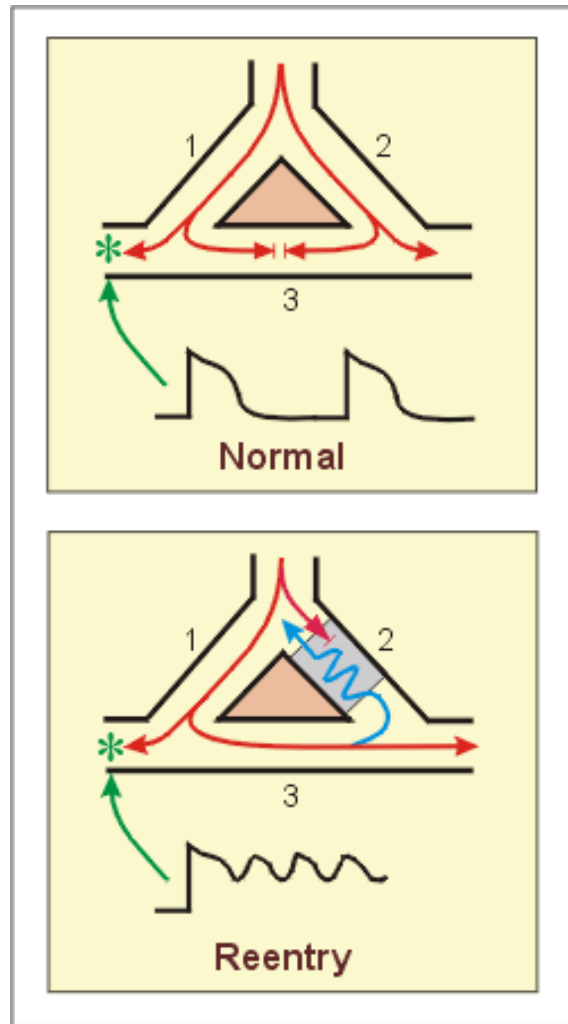
## Munkaizomrostok



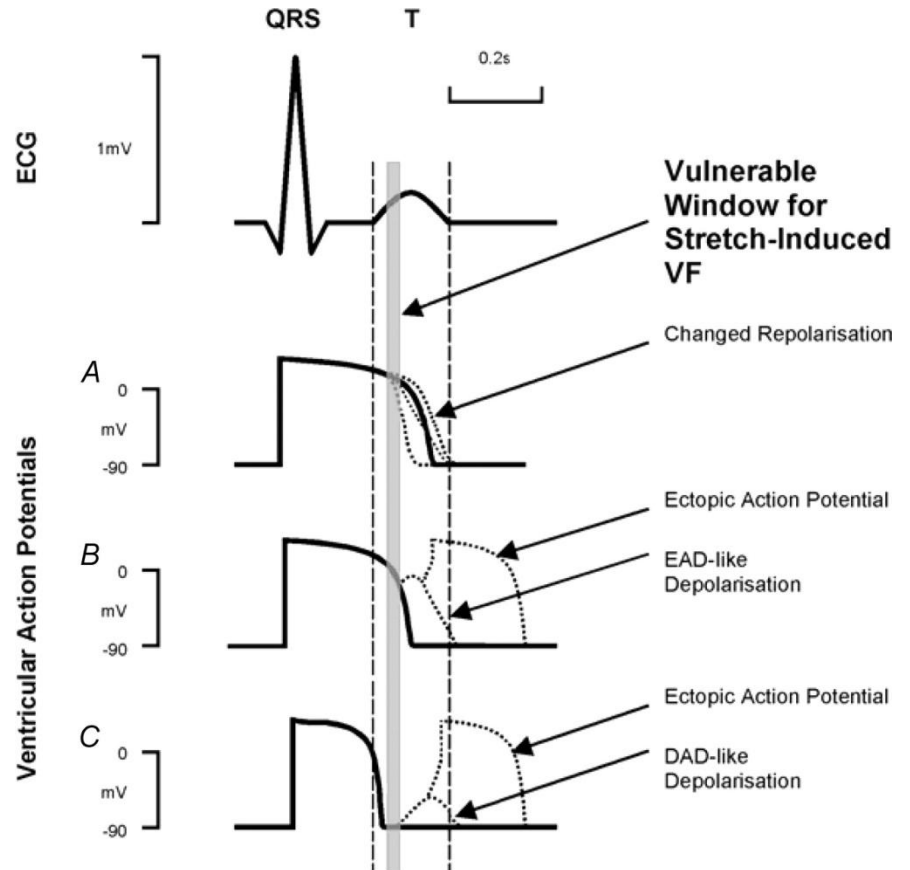
# Patomechanizmus

- Felosztás:
  - Ingerképzési zavar
    - Triggerelt aktivitás
      - Korai utódepolarizáció (EAD)
      - Késői utódepolarizáció (LAD/DAD)
  - Ingervezetési zavar
    - Re-entry
    - szárblokk (BTSZB, JTSZB....)
    - AV-blokk
- Arritmogén tényezők:
  - ischemia/anoxia
  - elektrolitzavar
  - sav-bázis zavar
  - gyógyszer
    - digitális
    - $\beta$ -blokkoló
    - $\text{Ca}^{2+}$  csat. blokkoló
    - antiarritmiás szerek
    - katecholaminok
    - TCA, antipszichotikumok, antihisztaminok, prokinetikus szerek

# Re-entry



# Triggerelt aktivitás



# Osztályozás

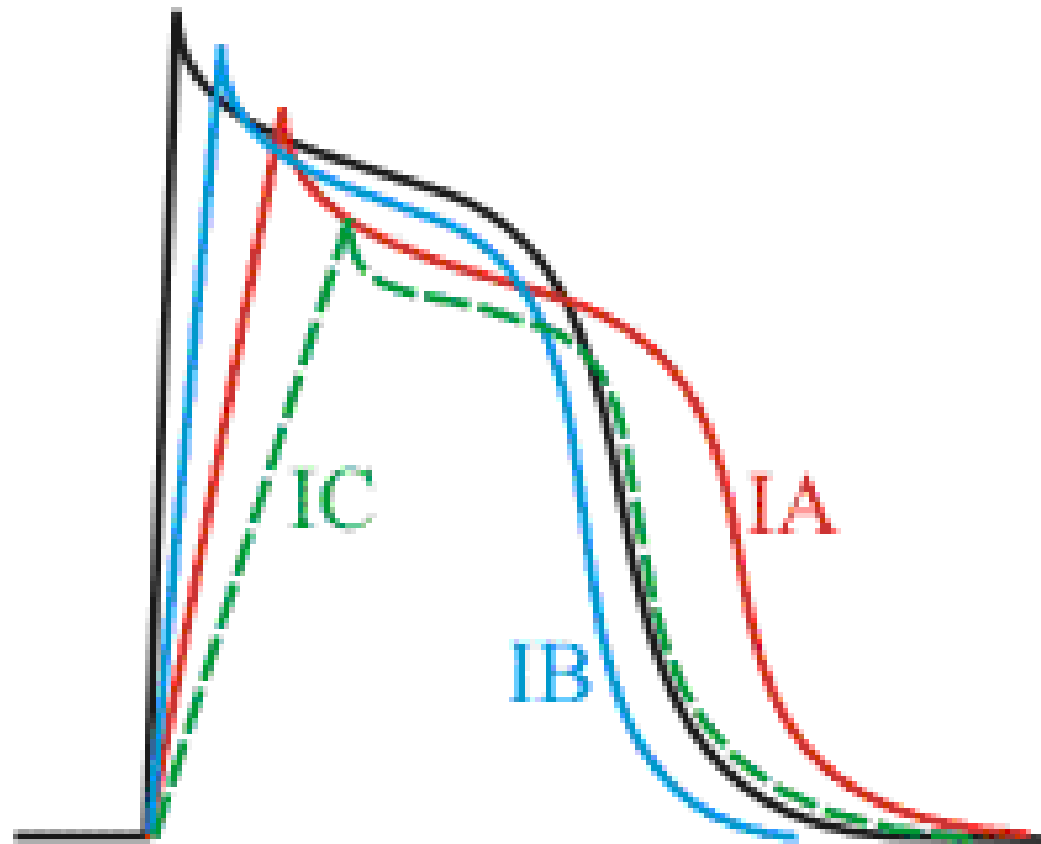
- Vaughan Williams
  - Class I ( $\text{Na}^+$  csat. blokk)
    - Class Ia:
      - kinidin, procainamid, dysopyramid
    - Class Ib:
      - lidocain, mexiletin
    - Class Ic:
      - propafenon, flecainid
  - Class II ( $\beta$ -R blokkolók)
    - szelektív/nem-szelektív  $\beta$ -R blokkolók
  - Class III. ( $\text{K}^+$  csat. blokk.)
    - amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetilid, vernakalant, ibutilid
  - Class IV. ( $\text{Ca}^{2+}$  csat. blokk.)
    - verapamil, diltiazem
  - Class V. (egyéb)
    - adenozin, atropin, adrenalin, dopamin, isoprenalin, digoxin,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$
- Sicilian Gambit

# Antiaritmiás hatás

- Hogyan csökkenthetem a spontán depolarizációt?
  - akciós potenciál ingerküszöbét növelem!
  - akciós potenciál hosszát növelem!
  - hiperpolarizációt nyújtom
  - hiperpolarizációt (max.) növelem



# Class I.



Ventricular Action Potential

# Class I.

szelektív ( $\text{Na}^+$ ) /nem szelektív ( $\text{Na}^+, \text{K}^+, \text{Ca}^{2+}$ ) blokk. t.m. {+} áram

- Ia (nem szelektív  $\text{Na}^+, \text{K}^+$  csat. blokk)

kinidin:

- Kinin származéka
- $\text{AP} \uparrow$ ,  $\text{ERP} \uparrow$ ,  $\text{AP. ampl.} \downarrow$ , ingerküszöb  $\uparrow$
- $\rightarrow$  automácia  $\downarrow$ , ingervezetés  $\downarrow$ , ingerlék.  $\downarrow$
- i.v. alk. (először): paradox kinidin hatás =  $\text{HR} \uparrow$ 
  - reflex tachycardia
  - antimuszkarin (vagolízis) hatás ill.  $\alpha$ -R blokk – baroreceptor reflex  $\uparrow$
  - $t_{\text{dissz.}}$ : 3s
  - th.: verapamil i.v. (RR miatt nem  $\beta$ -R blokk.)
- Th.: SV aritmiák <USA> (P.fibr., P.flutter), Ventr. aritmiák
- CYP2D6 inhibitor: digitalis-val, morphin-val NE!
- Tox.:
  - $\text{QT} \uparrow \rightarrow \text{TdP}$
  - hasmenés, syncope
  - vagolítikus hatás miatt  $\rightarrow$  (+) kronotróp, (+) dromotróp
- Th.: 200-400-500! mg

# Class I.

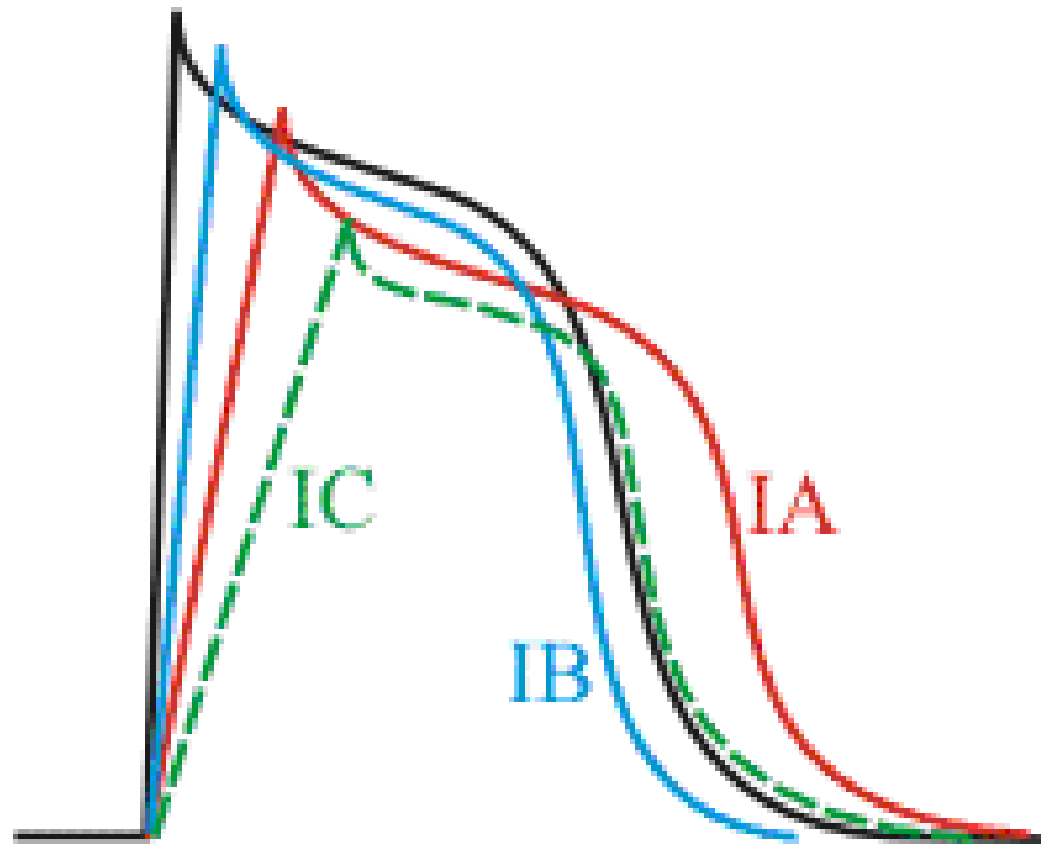
## procainamid:

- procain (ld.: aneszt.)
- AP↑, ERP↑, AP. ampl.↓, ingerküszöb↑
- hat.: procainamid < kinidin
- nincs anti-muszkarin hatás, ill.  $\alpha$ -R blokk.
  - de! i.v. ↑ dózis: adr.ggl.blokk.: hypotónia!
- Th.: SV,V aritmiák
  - AMI-ban (Sust.VT)
- Tox.: metabol.: NAPA (n-acetyl procainamid)
  - chr. alk. során: PP+NAPA= antigén → SLE-hez hasonló tünetek
  - QT↑→TdP

## dysopyramid:

- AP↑, ERP↑, AP. ampl.↓ → ingervez.↓, ingerképz.↓, ingerlék.↓
- hat.: dysopyramid > kinidin
- anti-muszkarin hatás
- (-) inotróp hatás = kardiodepreszív!→ card. decomp.-ban NE!
- Th.:SV, V aritmiák (Hypertroph. cardiomyopath.)
- Tox.: anti-muszkarin tünetek (ld.:atropin)

# Class I.



Ventricular Action Potential

# Class I.

- Ib (szelektív Na<sup>+</sup> csat. blokk)

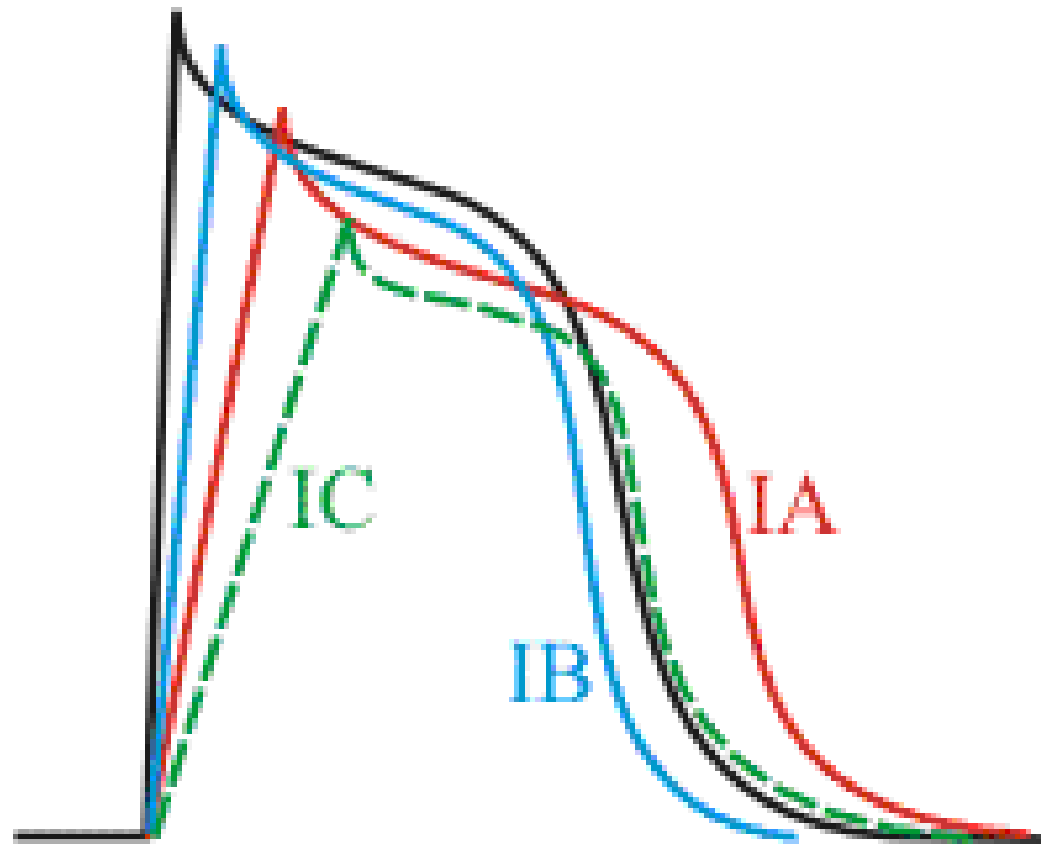
lidocain:

- blokk. inakt. Na<sup>+</sup> csat. → AP – v. ↓
- ingerlék. ↓
- „use-dependent” hatás
  - aff. ↑ inakt. csat.-hoz (depolarizált állapotú myocard.)
  - HR ↑ esetén effektívebb
- „rapid kinetika” - ( $t_{\text{dissz}} < 1\text{s}$ )
- csak i.v.! (1mg/kg)
- Th.: Ventr. aritmia (AMI)
  - AP ↓ → isch. myocardium-ban korrigálja a lassú ingervezetést → re-entry ↓
- Mh.:
  - KIR tünetek: paresthesia, convulsio, szédülés

mexiletin:

- „kogenerikum”
- bioavailab.: mexiletin > lidocain (3%)
- orális alkalmazás
- Th.: 200-400 mg

# Class I.



Ventricular Action Potential

# Class I.

- Ic (nem szelektív Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> csat. blokk.):

propafenon

- AP nem v. ↑ (K<sup>+</sup> csat. blokk ellenére)
- lassú kinetika – AP „laposabb” – ingervezetés lassul
- szerk.-i hasonlóság: propranolol (β-R blokk.)
- Th: pitvarfibr. → sinusritm.

flecainide

- AP nem v. ↑ (K<sup>+</sup> csat. blokk ellenére)
- lassú kinetika → (-) dromotróp
- Th.: SV aritmiák
- M.h.: pro-arritmiás!!! (CAST)

# Class II.

## $\beta$ -blokkolók

- $\beta$ -adrenoceptor blokk
- Hatásmech.:
  - SA, AV csomó  $\rightarrow$  (-) kronotróp, (-) dromotróp
  - CICR  $\downarrow \rightarrow$  DAD  $\downarrow$
- szelektív
  - bisoprolol (Concor), metoprolol (Betaloc), atenolol, esmolol
- nemszelektív
  - propranolol, pindolol
- Th.: SV aritmiák (AMI, post-AMI) – profilaktikusan is
- Tox.:
  - hypotonia, bradycardia, AV-blokk asthma, szedáció, fáradékonyság
- Javítja a túlélést!!! – CAST!!!

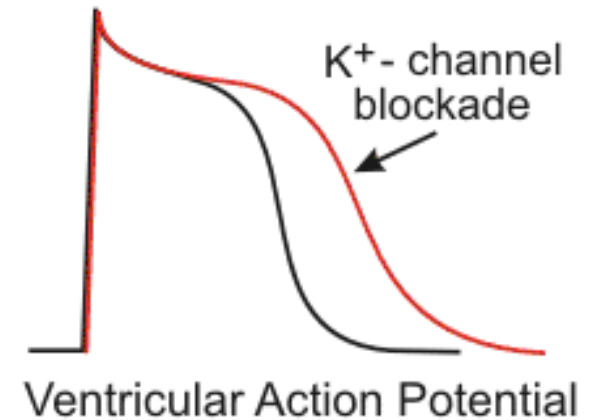


# Class III.

- blokk.  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  csat.

amiodaron:

- szerk.: tiroxinhoz hasonlít (I atom!), lipofil
- hatásmech.:
  - blokk. ff.  $Na^+$  csat.,  $Ca^{2+}$  csat.,  $K^+$  csat.,
  - $AP \uparrow$ ,  $ERP \uparrow$ ,  $QT \uparrow$ ,  $QRS \uparrow$ , refrakteritás nő
- $T_{1/2}$ : 80 nap!!! → telíteni! (300mg/20min alatt, majd 600-800mg/nap)
- Th.: SV, V aritmiák, ALS (VT, VF)
- Mh.:
  - hypotonia ( $\alpha$ -R blokk.,  $Ca^{2+}$  csat. blokk)
  - pulm. fibrosis (>400mg/nap)
  - szöveti akkumul.: cornea, bőr
  - pajzsmirigy diszfunkc.!



# Class III.

## dronedaron

- amiodaron szerk.-i analógja (nincs benne I atom!)
- blokk. Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> csat., Ca<sup>2+</sup> csat.,  $\beta$ -R
- T<sub>1/2</sub>: 24h
- Th.: Pitv. fibr.!
- Mh.: csökkentett!
- kevésbé effektív

## sotalol

- blokk. K<sup>+</sup> csat., Ca<sup>2+</sup> csat.,  $\beta$ -R
- AP $\uparrow$ , ERP $\uparrow$ , QT $\uparrow$ , QRS $\uparrow$ , HR $\downarrow$ , AV $\downarrow$
- Th.: SV, V aritmiák (80-320mg napi 2x)
- Mh.: pro-aritmiás (EAD $\uparrow$ →TdP!)

## ibutilide, dofetilide

- szelektív I<sub>kr</sub> blokkoló
- Th.: sinus ritm. fenntartás cardioversio után (pitvarfibr., VT)

# Class IV.

## Ca<sup>2+</sup> csat. blokkolók

- L-típusú Ca<sup>2+</sup> csat. blokk.
- DHP nem hatásos.....
- SA csomó/AV csomó (Ca<sup>2+</sup> szerepe!)
- spontán diszotolés depolarizáció lassul!
- (-) kronotróp, (-) dromotróp

## verapamil

- aktivált/inaktivált csat.-hoz kötődik
- Th.: SV ritmuszavar (5-10 mg i.v.)

Ventr. aritmiában NE!→VT, hypertonia

- Mh.:
  - perif. vasodil.!→barorec. reflex! (HR↑)
  - AV-blokk, bradycardia
  - digoxinnal együtt veszélyes! (szérumcc. digoxin!↑)

## diltiazem

- hasonló hatások!

# Class V. (egyéb)

## adenozin

- agonista  $A_1R$ -on ( $G_i$  akt.!)  $\rightarrow$  cAMP $\downarrow$  -  $Ca^{2+}$  $\downarrow$  - DAD $\downarrow$
- hatás: SA csomó/AV csomó
  - (-) kronotróp, (-) dromotróp
- $T_{1/2}$ : 10 sec!!! (gyorsan adni!)
- Th.: SV aritmiák (PSVT!)
- Mh.: mellkasi fájdalom, „flushing” dyspnoe, collaps.
- Theophyllinnel együtt NE! (nincs hatás)

## Mg<sup>2+</sup>

- bivalens kation ( $Ca^{2+}$ )
- $Ca^{2+}$  helyettesítés, de! nincs CICR!
- Th.: TdP (2g  $MgSO_4$  i.v. 10 perc alatt!)
  - TCA
  - Antipszichotikum
  - Class III. szerek

# Class V. (egyéb)

## atropin

- paraszimpatolítikum!
- mAChR antagonista
- Th.: bradycardia/ AV blokk
- 500ug/dos. →  $\Sigma$ :3 mg-ig

## adrenalin

- katecholamin
- $\beta, \alpha$  R agonizmus
- Th.: bradycardia/AV blokk (atropin refrakter esetekben) → 2-10ug/min

## isoprenalin

- szimpatomimetikum
- $\beta_1, \beta_2$  agonista
- Th.: III. fokú AV blokk

## digoxin

- Id.: szívglikozidok

# Klinikum

## (peri-arrest aritmiák, ALS)

### Ritmuszavarok:

1. Ingerképzési zavarok
  - bradycardia
  - tachycardia
  - stb.....
2. Ingervezetési zavarok
  - AV blokk
  - szárblokk

Kísérő tünetek, okok!!!!

# Antiaritmiás kezelés előtt megfontolni...

1. Provokáló tényezők: ld. előbb
2. Megállapítani a kezelés célját:
  1. szimptomatikus/aszimptomatikus aritmia
  2. CAST: B-blokkoló, amiodaron
3. Betegorientált terápia:
  1. proaritmiás hatás figyelembe vétele
  2. plazma cc. monitorozása
  3. egyéb betegségek
4. Időben dinamikusan változó/alkalmazkodó terápia

# Bradycardia/AV blokk protokoll

HR<60/min – tolerábilis

HR<40/min – intolerábilis

## Atropin

– 500ug-ként 3 mg-ig (hatás függvényében!)

## Adrenalin

– 2-10 ug/min (ha nem hat az atropin!)

## Isoprenalin

– III. fokú AV blokk esetén

## Pacemaker



# Tachycardia protokoll

HR>100/min – tolerábilis

HR>150/min – intolerábilis

## keskeny QRS

### reguláris

sinus tachycardia:

- Okot kell kezelni!
- (ritkán B-blokkoló)

PSVT:

- Vagus manőver
- Adenozin (6-12-12 mg)
- (B-blokkoló)
- (Ca<sup>2+</sup> csat. blokkoló)

WPW szindróma:

- amiodaron
- B-blokk, Ca<sup>2+</sup> blokk. NE!!!

### irreguláris

PF:

- friss/perziszt.
- tachycard (per.):RR kontroll
  - B-blokk/Ca<sup>2+</sup> csat. blokk
- Antikoag.!!!
- tachycard. friss:
  - cardioversio
    - amiodaron,kinidin
    - propafenon
    - 100/200/300J

## széles QRS

### reguláris

VT:

- amiodaron
- ha nincs pulzus:ALS

BTSZB/JTSZB:

nem kell kezelni!  
ismerd fel!

### irreguláris

PF szárblokkal!