

THUỐC CHỐNG LOẠN NHỊP

BS. DƯƠNG THỊ NGỌC LINH
BM DƯỢC LÝ- ĐH Y DƯỢC TP. HỒ CHÍ MINH

MỤC TIÊU

- Trình bày được Giải phẫu & Sinh lý hệ thống dẫn truyền của tim.
- Mô tả cơ chế bệnh sinh của rối loạn nhịp tim – một số rối loạn nhịp thường gặp.
- Thuốc chống loạn nhịp: trình bày được phân loại nhóm theo **Vaughan William**, kể tên được 2-3 thuốc trong nhóm, cơ chế tác dụng, ứng dụng, tác dụng không mong muốn của mỗi nhóm thuốc.

NỘI DUNG

- Giải phẫu và sinh lý hệ thống dẫn truyền
 - Điện sinh lý của Tim
- Rối loạn nhịp: định nghĩa, cơ chế, phân loại
- Thuốc chống loạn nhịp: Nhóm I, II, III, IV
 - Các thuốc khác: Digitalis, Adenosin, Magnesium, Potassium
- Tác dụng không mong muốn của các thuốc chống loạn nhịp

Giải phẫu & Sinh lý hệ thống dẫn truyền của Tim

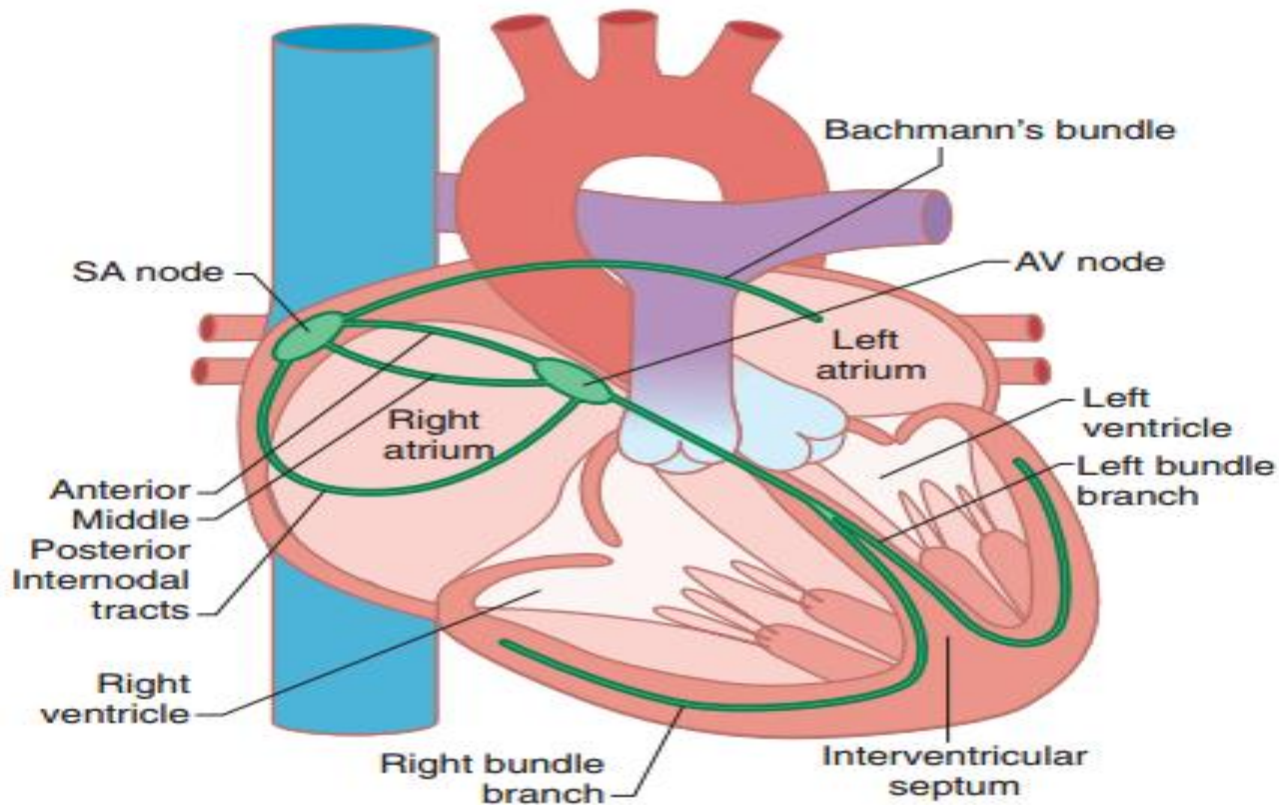


FIGURE 52-2. Cardiac anatomy. Cardiac anatomy comprises electrical and structural components. The electrical impulse that directs cardiac contraction originates in the sinoatrial (SA) node and is rapidly conducted through the atria by specialized conduction tracts. The impulses merge at the atrioventricular (AV) node where, after a brief pause, they are rapidly conducted into the ventricles through the bundle of His, which is composed of specialized Purkinje cells. Blood moves from the atria into the ventricles through the tricuspid and mitral valves during diastole. During systole, blood from the ventricles is pumped into the pulmonary artery and aorta through the pulmonic and aortic valves.

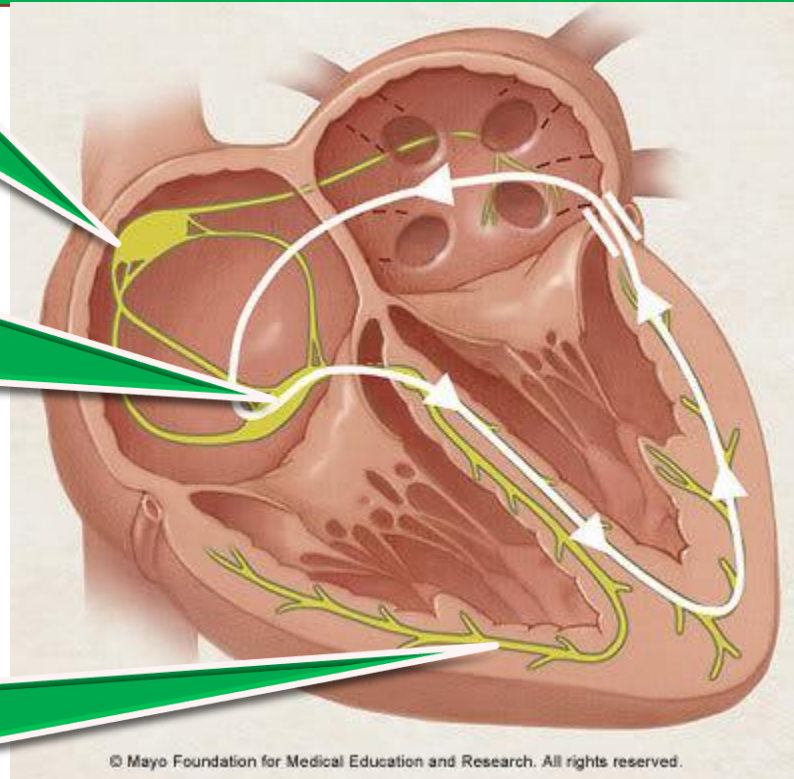
Giải phẫu & Sinh lý hệ thống dẫn truyền của Tim

Hệ thống dẫn truyền của Tim

1- **SA node** tạo điện thế động và xung động này lan truyền đến tâm nhĩ và nút nhĩ thất AV node

2- **AV node** làm chậm dẫn truyền xung động từ nhĩ xuống thất. Xung động theo bó His đi đến mạng lưới Purkinje

3- **Mạng lưới Purkinje** dẫn truyền xung động đến tâm thất



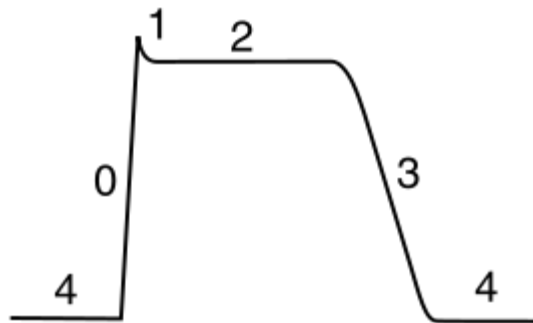
Ngoài ra còn có sự dẫn truyền xảy ra giữa các tế bào cơ tim.

Khi một tế bào cơ tim bị khử cực, tế bào kế cạnh sẽ bị khử cực theo.

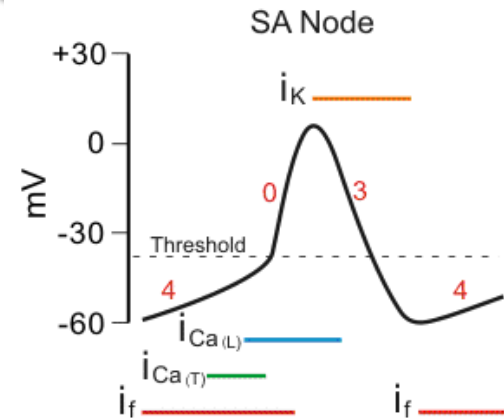
Tuy nhiên sự khử cực giữa tầng nhĩ và thất chỉ xảy ra thông qua hệ thống dẫn truyền của AV node hay đường dẫn truyền phụ.

Điện thế động của Tim (Action Potential)

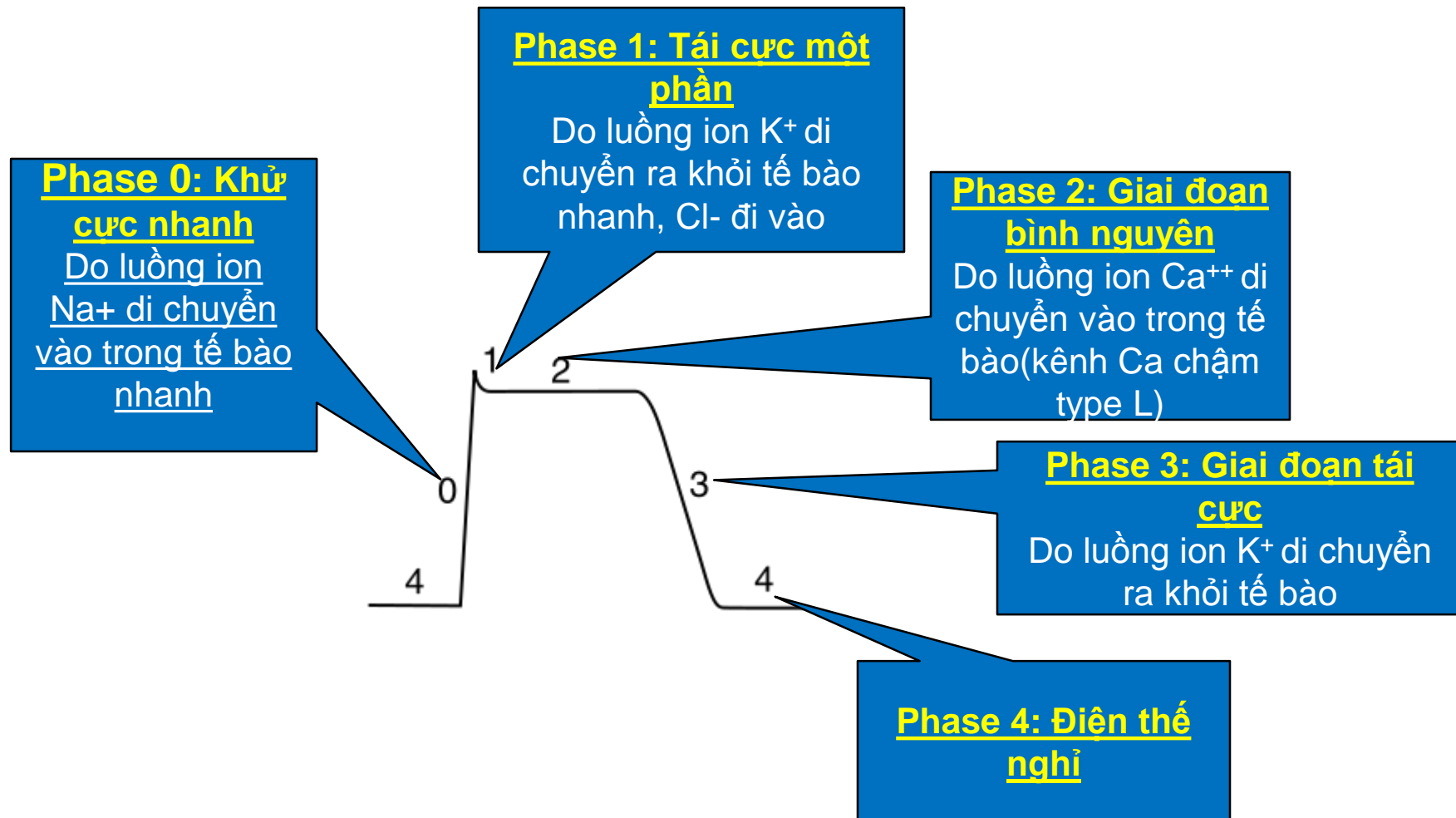
- Trong các tế bào cơ tim ở tâm nhĩ, Purkinje và tâm thất điện thế động bao gồm 5 Phase



Trong các tế bào cơ tim ở SA node và AV node, điện thế động bao gồm 3 Phase



Điện thế động của tế bào không chủ nhp



Lưu ý: Độ dốc của Phase 0 = Vận tốc dẫn truyền (Conduction Velocity)

Điện thế động của tế bào chủ nhịp

Phase 0: Đô dốc (upstroke):

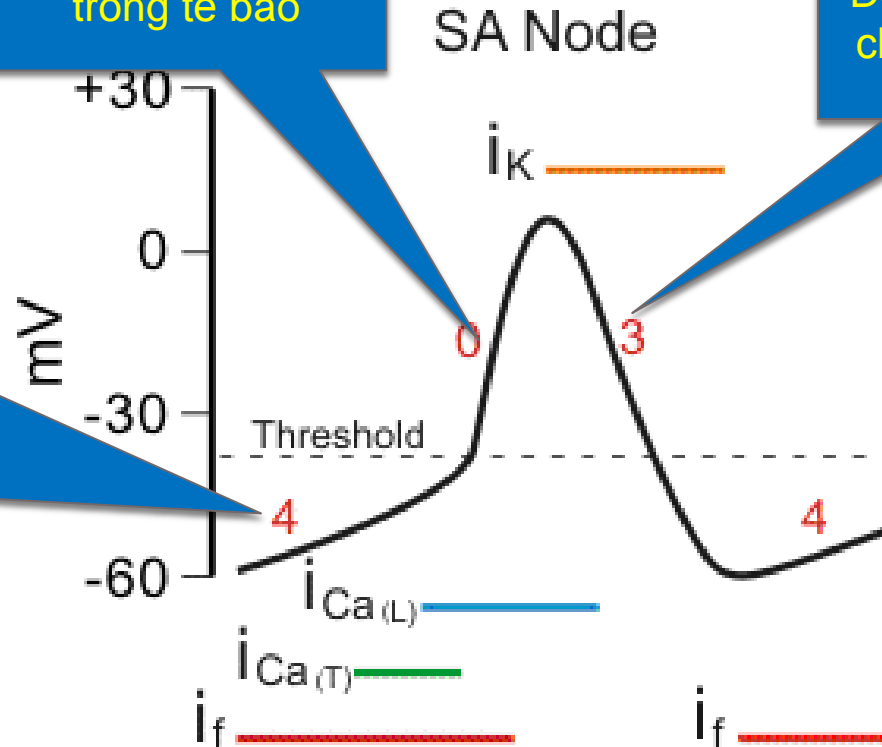
Do luồng ion Ca^{++} di chuyển vào trong tế bào

Phase 3: Giai đoạn tái cực

Do luồng ion K^+ di chuyển ra khỏi tế bào

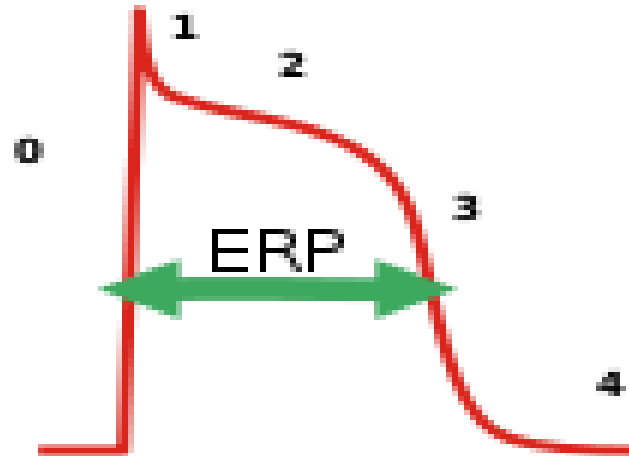
Phase 4: Điện thế chủ nhịp (pacemaker potential)

Luồng ion Na^+ đi vào
Luồng ion K đi ra
Luồng ion Ca đi ra cho đến khi tế bào chạm ngưỡng để về Phase 0



Các tế bào chủ nhịp có điện thế màng tế bào không ổn định nên có thể tự động tạo điện thế động

Giai Đoạn Trơ Hiệu Quả Effective refractory period (ERP)



Còn được gọi là giai đoạn trơ tuyệt đối (ARP) :

- Trong giai đoạn này tế bào không thể bị kích thích
- Xảy ra giữa Phase 0 và Phase 3

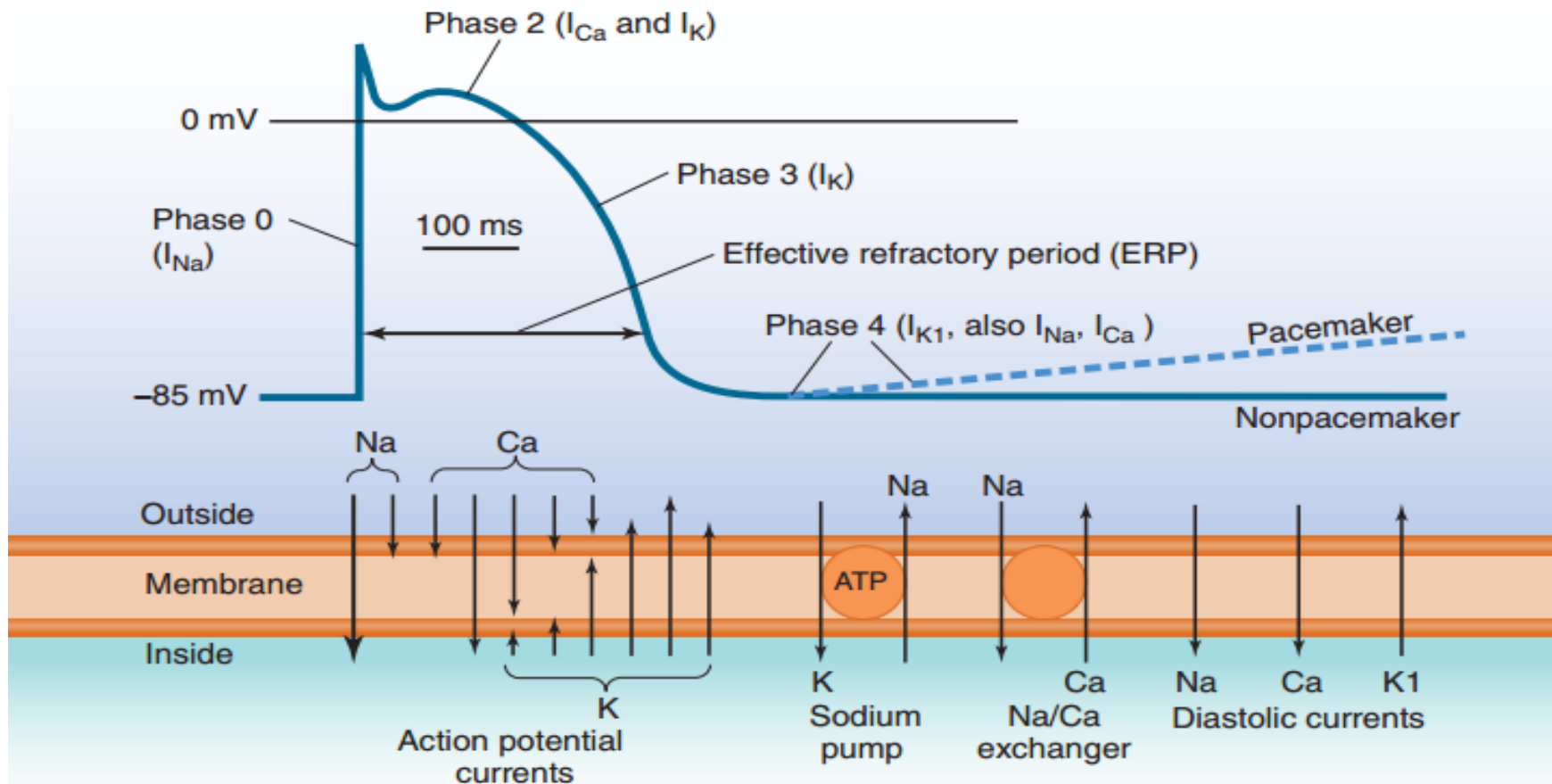


FIGURE 14-3 Components of the membrane action potential (AP) in a typical Purkinje or ventricular cardiac cell. The deflections of the AP, designated as phases 0–3, are generated by several ionic currents. The actions of the sodium pump and sodium–calcium exchanger are mainly involved in maintaining ionic steady state during repetitive activity. Note that small but significant currents occur during diastole (phase 4) in addition to the pump and exchanger activity. In non-pacemaker cells, the outward potassium current during phase 4 is sufficient to maintain a stable negative resting potential as shown by the solid line at the right end of the tracing. In pacemaker cells, however, the potassium current is smaller and the depolarizing currents (sodium, calcium, or both) during phase 4 are large enough to gradually depolarize the cell during diastole (*dashed line*). ATP, adenosine triphosphate.

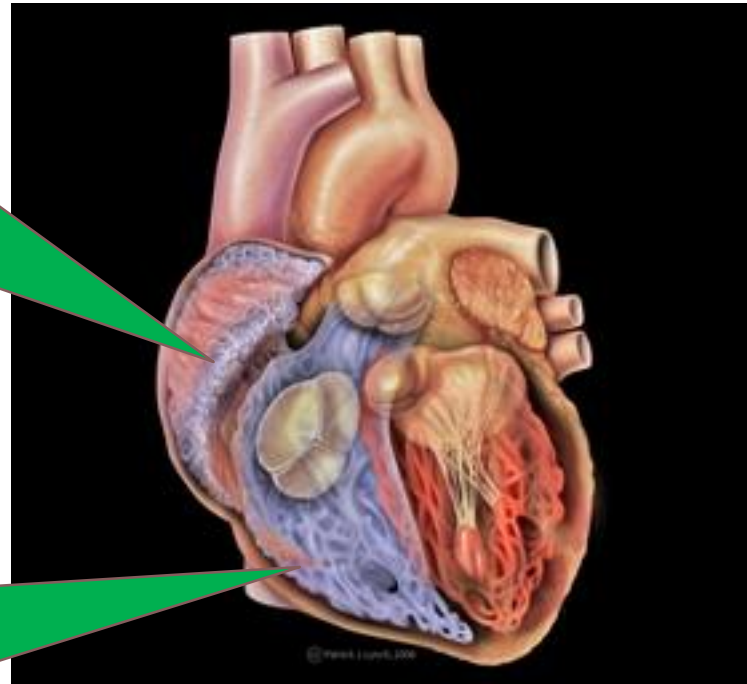
Tác động điều hòa nhịp tim của hệ thần kinh tự động

**Nút xoang, Nút nhĩ thất
Hệ thần kinh giao cảm (Beta 1) và phó giao cảm (M1)**

Rối loạn nhịp là bất thường ở vị trí phát xung động hay dẫn truyền

Nếu rối loạn nhịp xảy ra ở tâm nhĩ, SA node, hoặc AV node thì gọi là loạn nhịp trên thất

Nếu rối loạn nhịp xảy ra ở tâm thất thì gọi là loạn nhịp thất



Rối loạn nhịp là bất thường ở vị trí phát xung động hay dẫn truyền

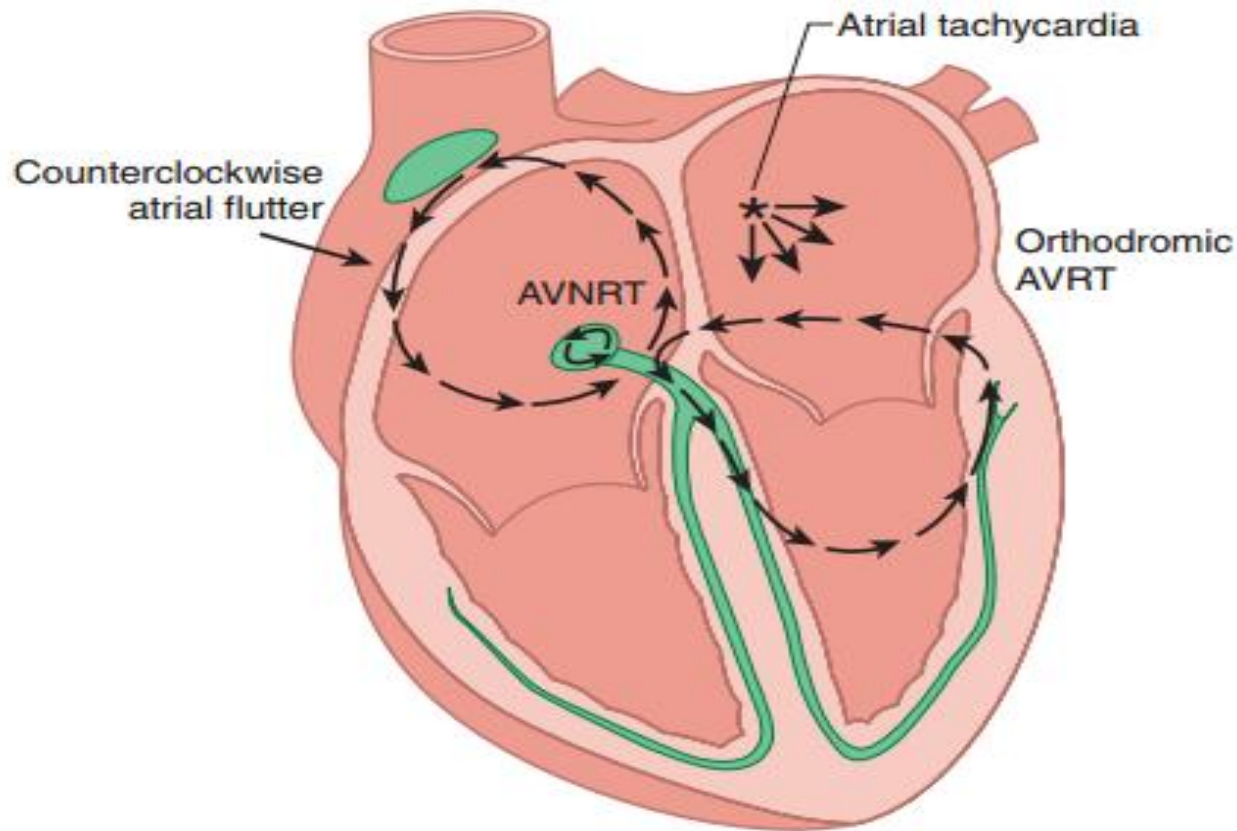
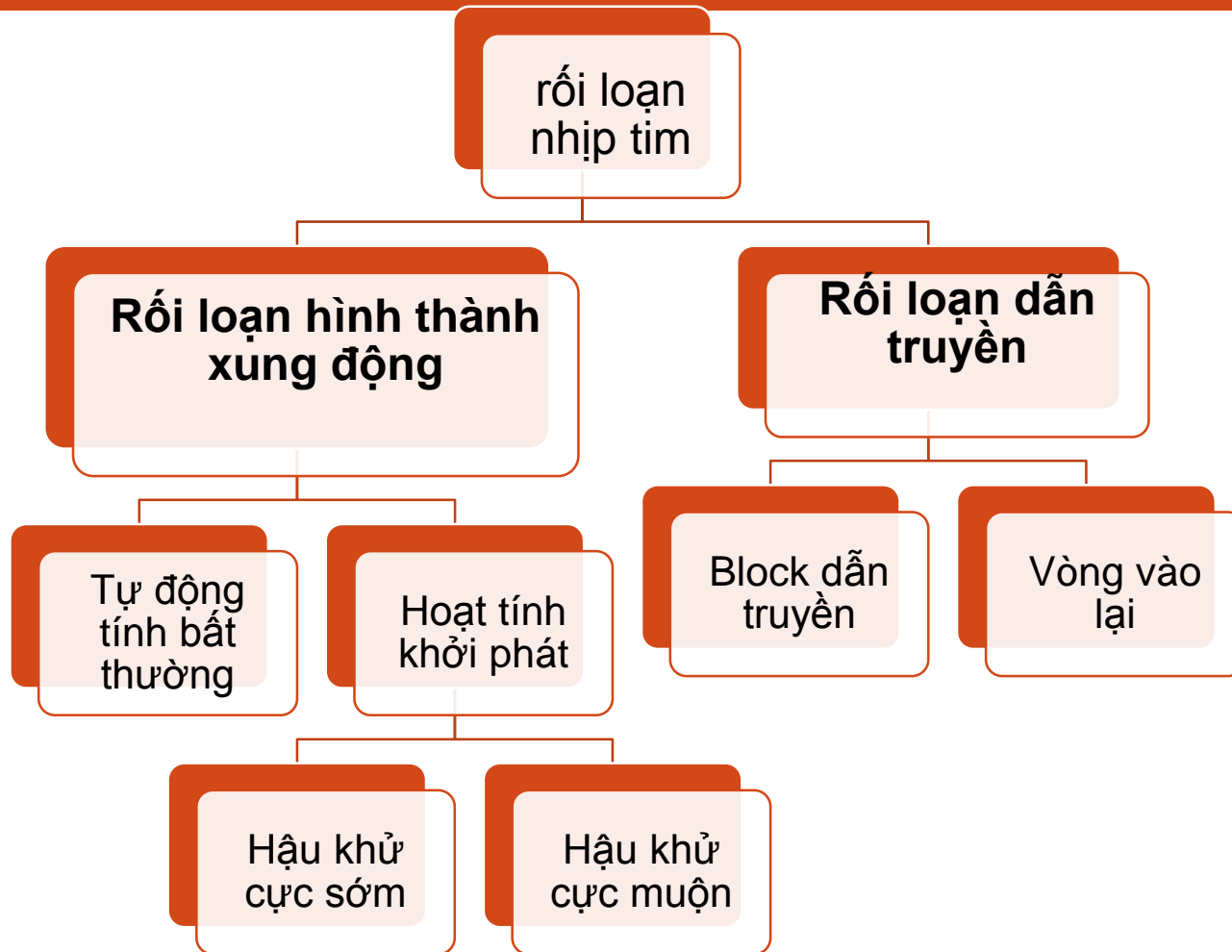


FIGURE 64-15. Diagram of the site and mechanism of common forms of supraventricular tachycardia. AVNRT = atrioventricular nodal re-entrant tachycardia; AVRT = atrioventricular re-entrant tachycardia.

Cơ chế bệnh sinh của rối loạn nhịp tim

- **Rối loạn hình thành xung động**
- **Rối loạn dẫn truyền**

Cơ chế bệnh sinh của rối loạn nhịp tim



Rối loạn hình thành xung động

- Không có tín hiệu từ chủ nhĩ
- Xuất hiện ổ chủ nhĩ lạc chỗ
 - Có thể sinh ra từ các tế bào dẫn truyền
 - Nút xoang (SA node) nắm vai trò chủ nhĩ, nếu nút xoang phát xung quá chậm sẽ tạo điều kiện cho các tế bào khác nắm vai trò chủ nhĩ.
 - Thường xảy ra khi tế bào bị tổn thương (Thiếu máu cục bộ)

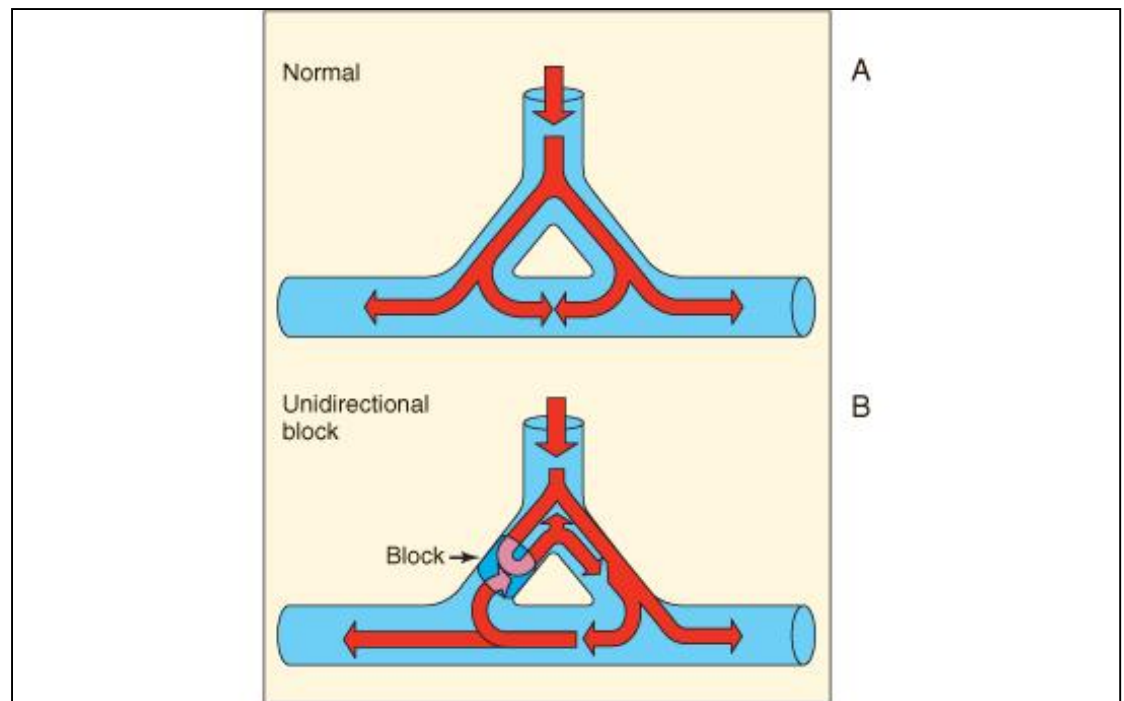
Rối loạn dẫn truyền

Dẫn đến

Nhịp tim chậm (block AV)

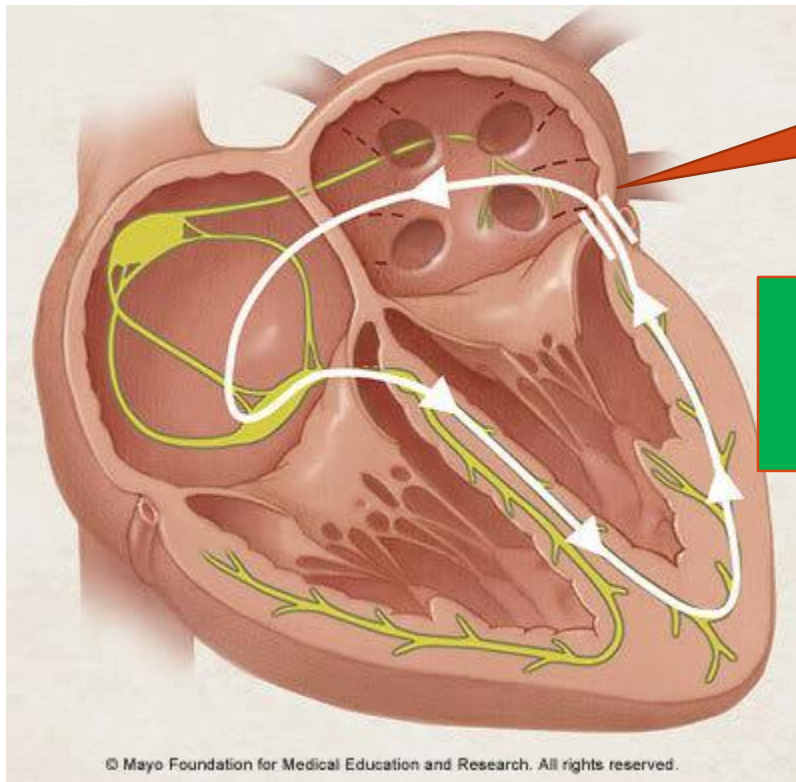
Nhịp tim nhanh (SVT- vòng vào lại)

Vòng
vào lại



Bất thường về giải phẫu học của hệ thống dẫn truyền

Đường dẫn truyền phụ bó Kent



- Tần xuất thấp trong dân số
- Kích thích sớm → Wolf-Parkinson-White Syndrome (WPW)

Rối Loạn Nhịp Trên Thất

- Nhịp nhanh xoang
- Nhịp nhanh nhĩ
- Cuồng nhĩ
- Rung nhĩ
- Ngoại tâm thu nhĩ

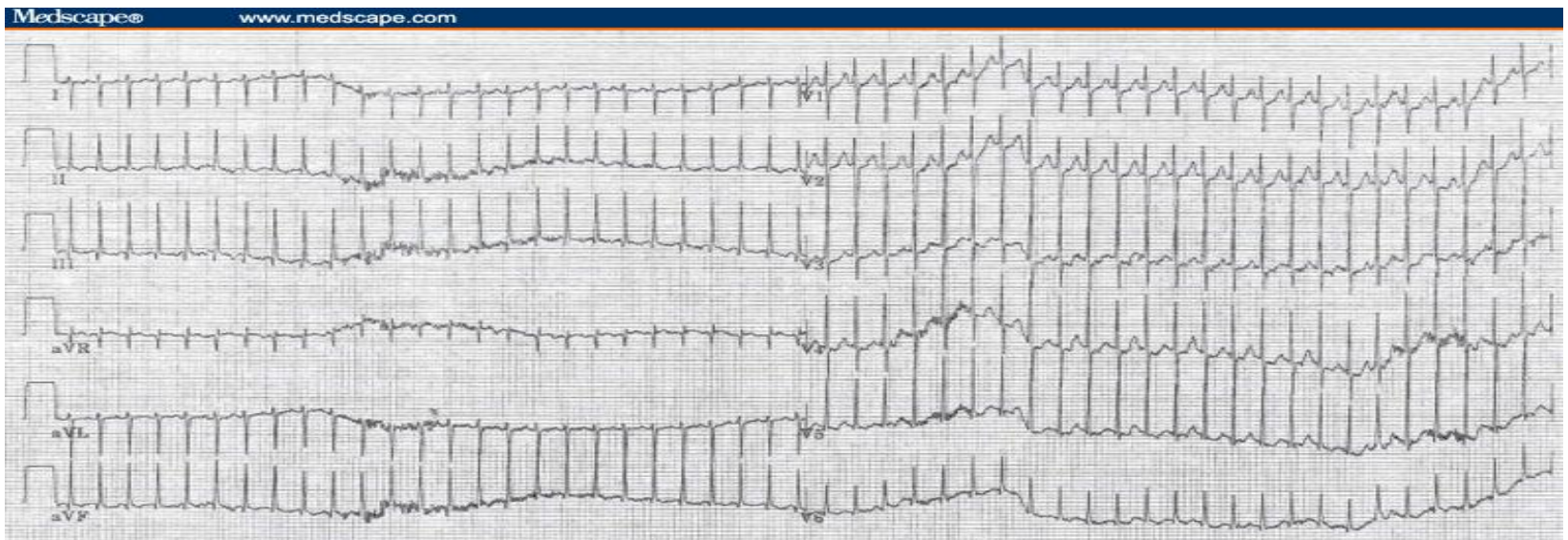
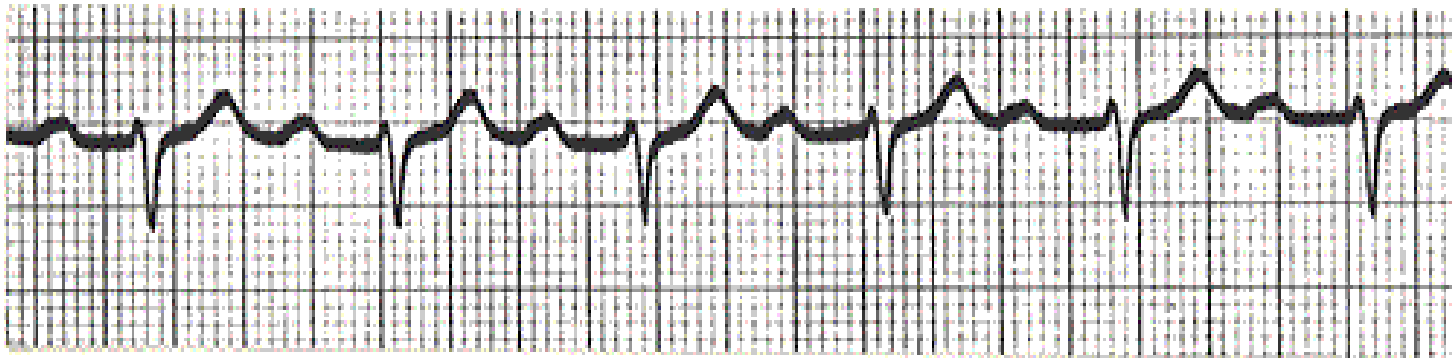
Block Nhĩ Thất

- Bloc nhĩ thất độ I
- Bloc nhĩ thất độ II
- Bloc nhĩ thất độ III

Rối Loạn Nhịp Thắt

- Ngoại tâm thu thắt
- Nhịp nhanh thắt
- Rung thắt

ECG



Thuốc Chống Loạn Nhịp

- Mục tiêu:
 - Phục hồi nhịp xoang và dẫn truyền
 - Phòng ngừa các biến chứng nguy hiểm của các rối loạn nhịp

Phần lớn các thuốc chống loạn nhịp là pro-arrhythmic (Có thể gây rối loạn nhịp tiềm tàng)

Đôi nét về lịch sử

- Đầu 1920: Wenkerbach mô tả về trường hợp dùng vỏ cây Cinchona->Quinidine được dùng như thuốc CLN
- 1950: Lidocain dùng điều trị RLN
- 1970-80: Flecainide, propafenone...
- 1990: Amiodarone
- Gần đây: Ibutilide, dofetilide...

Cơ Chế Thuốc Chống Loạn Nhịp

- Giảm vận tốc dẫn truyền (Conduction Velocity)
- Thay đổi thời gian trơ hiệu quả (ERP)
- Ức chế tự động tính bất thường (tăng ngưỡng điện thế màng tế bào hoặc giảm độ dốc pha 4 của tế bào tạo nhịp)

Phân Loại Thuốc Chống Loạn Nhịp

- Phân loại thành 4 nhóm theo *Vaughan William, dựa trên tác động của chúng trên điện thế động của tế bào cơ tim- kênh ion và thụ thể .*
- Phân loại theo *Sicilian Gambit dựa trên các đặc tính của thuốc (ít sử dụng trên lâm sàng do phức tạp)*

Phân Loại	Cơ chế	Tác Động	LƯU Ý
I	Na⁺ channel blocker	Thay đổi độ dốc của phase 0	Có thể xóa bỏ nhịp nhanh do vòng vào lại
II	β blocker	Giảm nhịp tim và giảm vận tốc dẫn truyền	Có thể tác động gián tiếp vào sự dẫn truyền của K và Ca
III	K⁺ channel blocker	1. ↑ thời gian điện thế động (APD duration) Hay thời gian gian trở hiệu quả (ERP). 2. Làm chậm tái cực.	Ức chế vòng vào lại
IV	Ca⁺⁺ channel blocker	Làm chậm tần số nút xoang ở Phase 4	↓ Giảm vận tốc dẫn truyền của SA và AV node

CLASS I (Na⁺-channel blockers)

Disopyramide (IA) NORPACE

Flecainide (IC) TAMBOCOR

Lidocaine (IB) XYLOCAINE

Mexiletine (IB) MEXITIL

Procainamide (IA) PRONESTYL, PROCAN

Propafenone (IC) RYTHMOL

Quinidine (IA) QUINIDEX

CLASS II (β-adrenoreceptor blockers)

Esmolol BREVIBLOC

Metoprolol LOPRESSOR, TOPROL-XL

Propranolol INDERAL

CLASS III (K⁺ channel blockers)

Amiodarone CORDARONE, PACERONE

Dofetilide TIKOSYN

Dronedarone MULTAQ

Sotalol BETAPACE, SORINE

CLASS IV (Ca²⁺ channel blockers)

Diltiazem CARDIZEM, CARTIA XT, DILACOR XR, DILTIA XT,

Verapamil CALAN, COVERA-HS, ISOPTIN SR, VERELAN

OTHER ANTI-ARRHYTHMIC DRUGS

Adenosine ADENOCARD, ADENOSCAN

Digoxin LANOXIN

Figure 17.1
Summary of antiarrhythmic drugs.

Sicilian Gambit

DRUG	CHANNELS						RECEPTORS				PUMPS	CLINICAL EFFECTS			ECG EFFECTS		
	NA			Ca	K	I _K	α	β	M ₂	P	Na-K ATPase	Left ventricular function	Sinus Rate	Extra-cardiac	PR interval	QRS width	JT interval
	Fast	Med	Slow														
Lidocaine	○											→	→	⊗			↓
Mexiletine	○											→	→	⊗			↓
Tocainide	○											→	→	●			↓
Moricizine	I																
Procainamide		A			⊗												
Disopyramide		A			⊗					○							
Quinidine		A			⊗		○			○							
Propafenone		A						⊗									
Flecainide			A		○												
Encainide			A														
Bepiridil	○			●	⊗												
Verapamil	○			●			⊗										
Diltiazem				⊗													

Bretylium							●		□	□					→	↓	○			↑
Sotalol							●		●						↓	↓	○	↑		↑
Amiodarone	○						○	●	⊗	⊗					→	↓	●	↑		↑
Alinidine								⊗	●						?	↓	●			
Nadolol												●			↓	↓	○	↑		
Propranolol	○											●			↓	↓	○	↑		
Atropine											●				→	↑	⊗	↓		
Adenosine											□				?	↓	○	↑		
Digoxin											□	●			↑	↓	●	↑		↓

Relative potency of block: ○ Low ⊗ Moderate ● High

□ = Agonist ▣ = Agonist/Antagonist

A = Activated state blocker

I = Inactivated state blocker

Phân nhóm 1

- Ước chế kênh Na (pha 0)
- Tùy tác động lên vận tốc dẫn truyền và thời kì trơ của mô tim-> chia làm 3 nhóm

Tác động vừa phải lên
kênh K^+

Phân nhóm I

IA

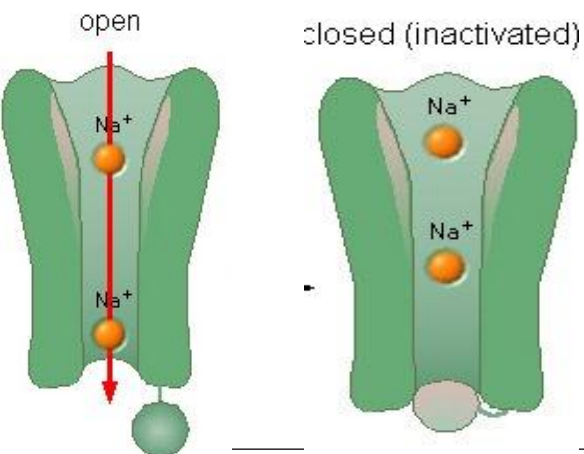
IB

IC

Tác động trên kênh
 Na^+ đang mở hay
bất hoạt

Tác động \downarrow vận tốc dẫn truyền ở tế bào cơ
tim (tâm nhĩ, tâm thất, và mạng lưới Purkinje)

Thuốc sẽ tương tác
nhiều hơn nếu các
kênh ion Na^+ đang
mở hay bất hoạt (đặc
biệt khi tần số kích
càng cao, thời gian
kích thích càng dài)
và ít tương tác các
kênh ion ở trạng thái
nghỉ của các tế bào
không bị kích thích



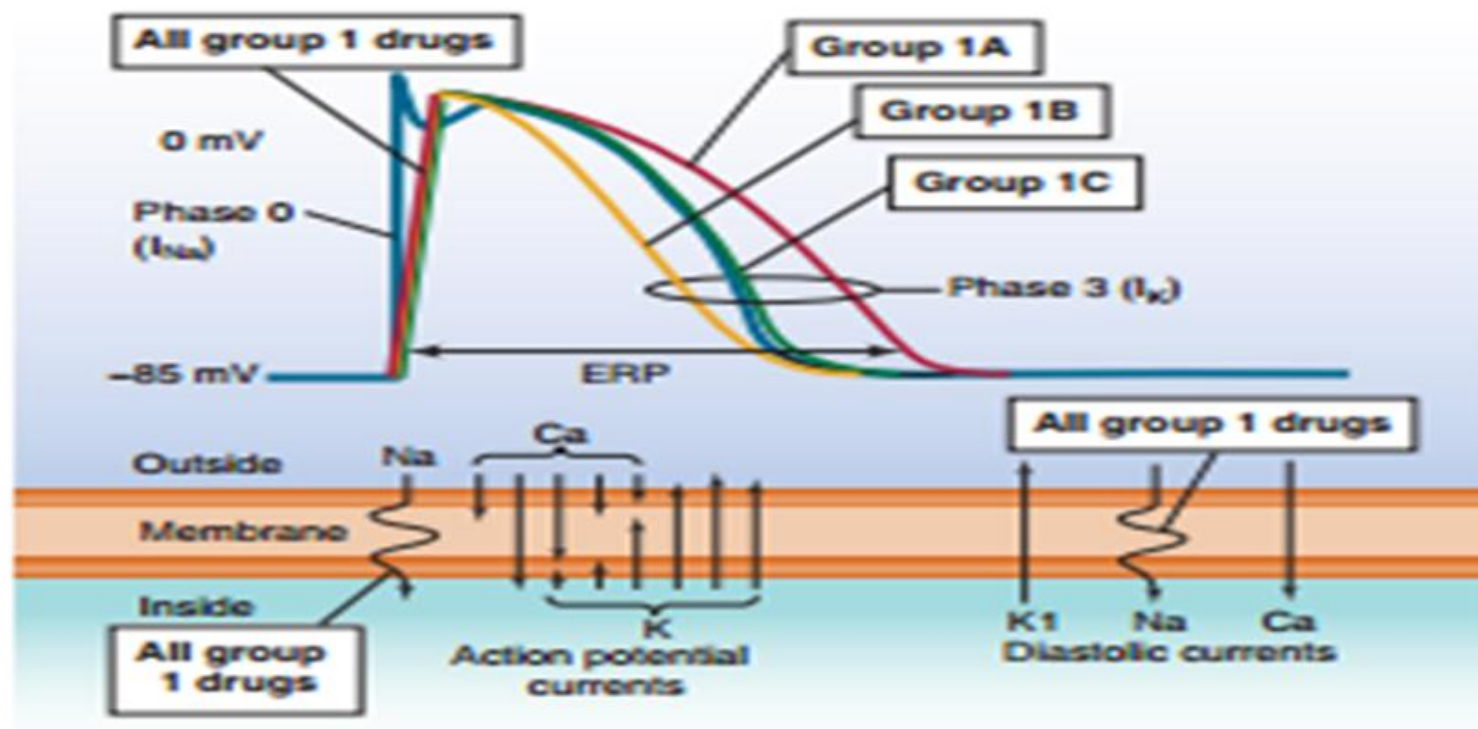


FIGURE 14-4 Schematic diagram of the effects of group 1 agents. Note that all group 1 drugs reduce both phase 0 and phase 4 sodium currents (wavy lines) in susceptible cells. Group 1A drugs also reduce phase 3 potassium current (I_K) and prolong the action potential (AP) duration. This results in significant prolongation of the effective refractory period (ERP). Group 1B and group 1C drugs have different (or no) effects on potassium current and thus shorten or have no effect on the AP duration. However, all group 1 drugs prolong the ERP by slowing recovery of sodium channels from inactivation.

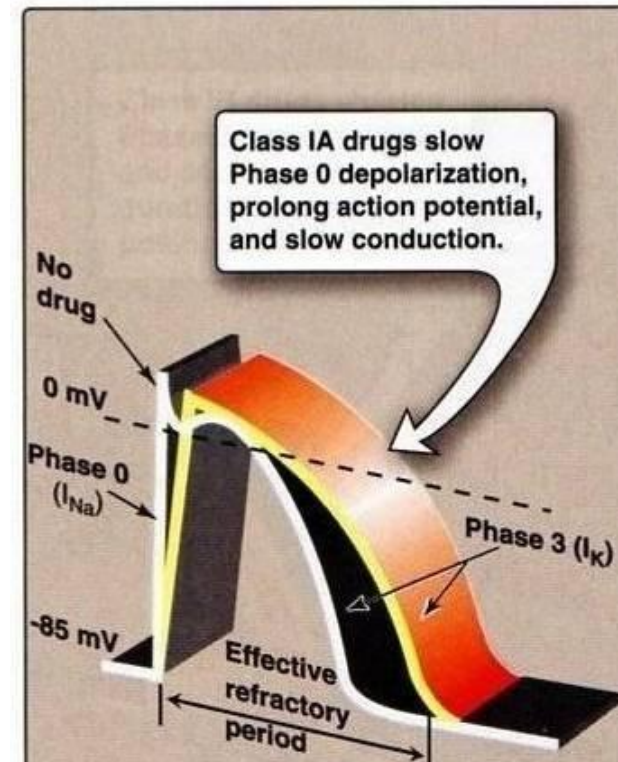
Nhóm IA

Cơ chế tác động

Quinidine

Procainamide

- Phong bế kênh Na^+ nhanh
- Làm chậm sự tăng của Phase 0 (Quá trình khử cực)
→ ↓ vận tốc dẫn truyền
- Tăng thời gian điện thế động của cơ tim (APD) và Thời gian trơ hiệu quả (ERP)
- Đồng thời block kênh Kali



Cơ chế tác động

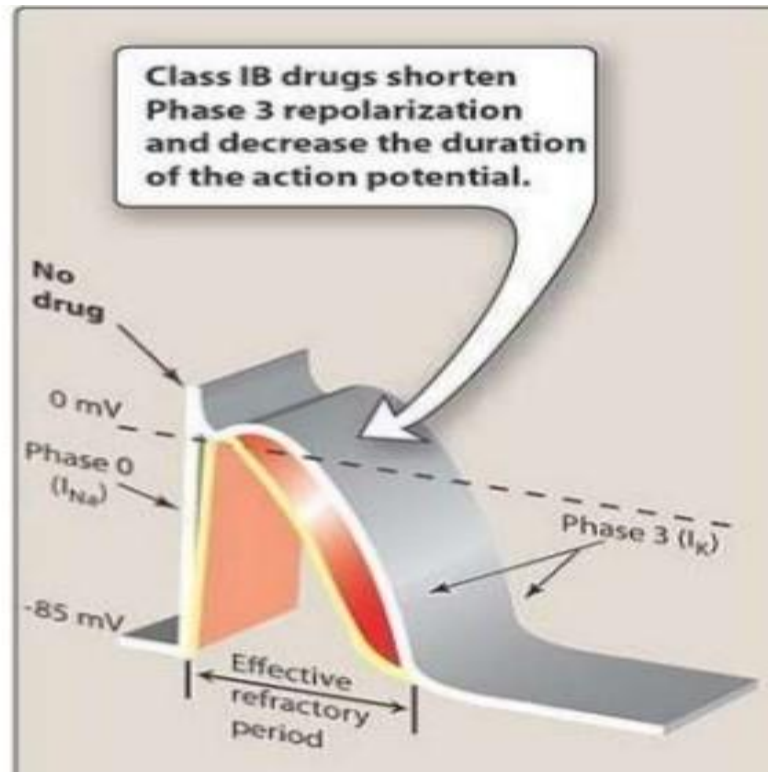
Nhóm IB

Lidocaine

Mexiletine

Tocainide

- Thuốc làm ngắn Phase 3 (Quá trình tái cực)
- ↓ thời gian điện thế động của cơ tim (APD)



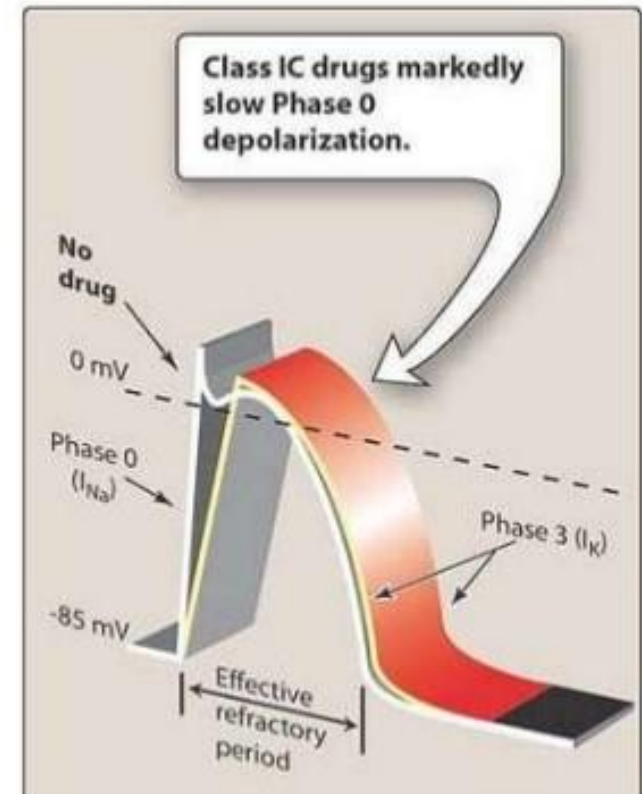
Nhóm IC

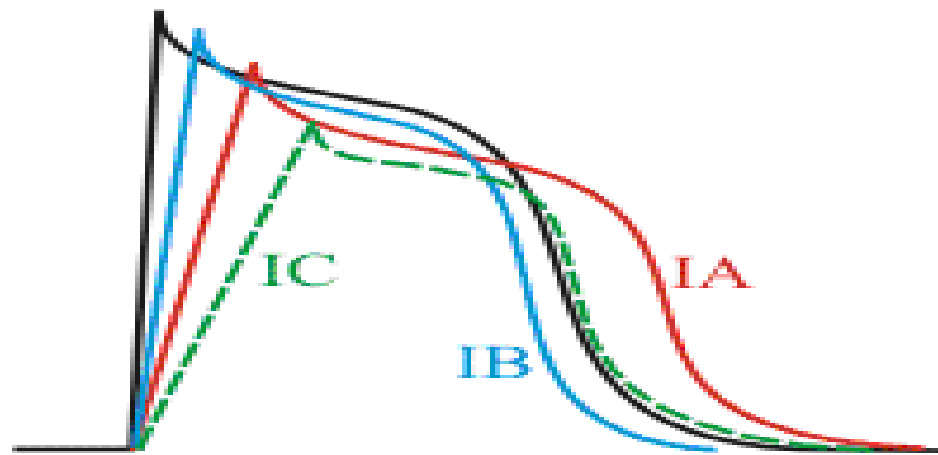
Flecainide

Propafenone

Cơ chế tác động

- Thuốc làm chậm Phase 0 (Quá trình tái cực)
- Không tác động trên thời gian điện thế động của cơ tim (APD)





Ventricular Action Potential

- Class IA: e.g., quinidine
 - Moderate Na^+ -channel blockade
 - \uparrow ERP
- Class IB: e.g., lidocaine
 - Weak Na^+ -channel blockade
 - \downarrow ERP
- Class IC: e.g., flecainide
 - Strong Na^+ -channel blockade
 - \rightarrow ERP

Nhóm II (β -adrenergic blockers)

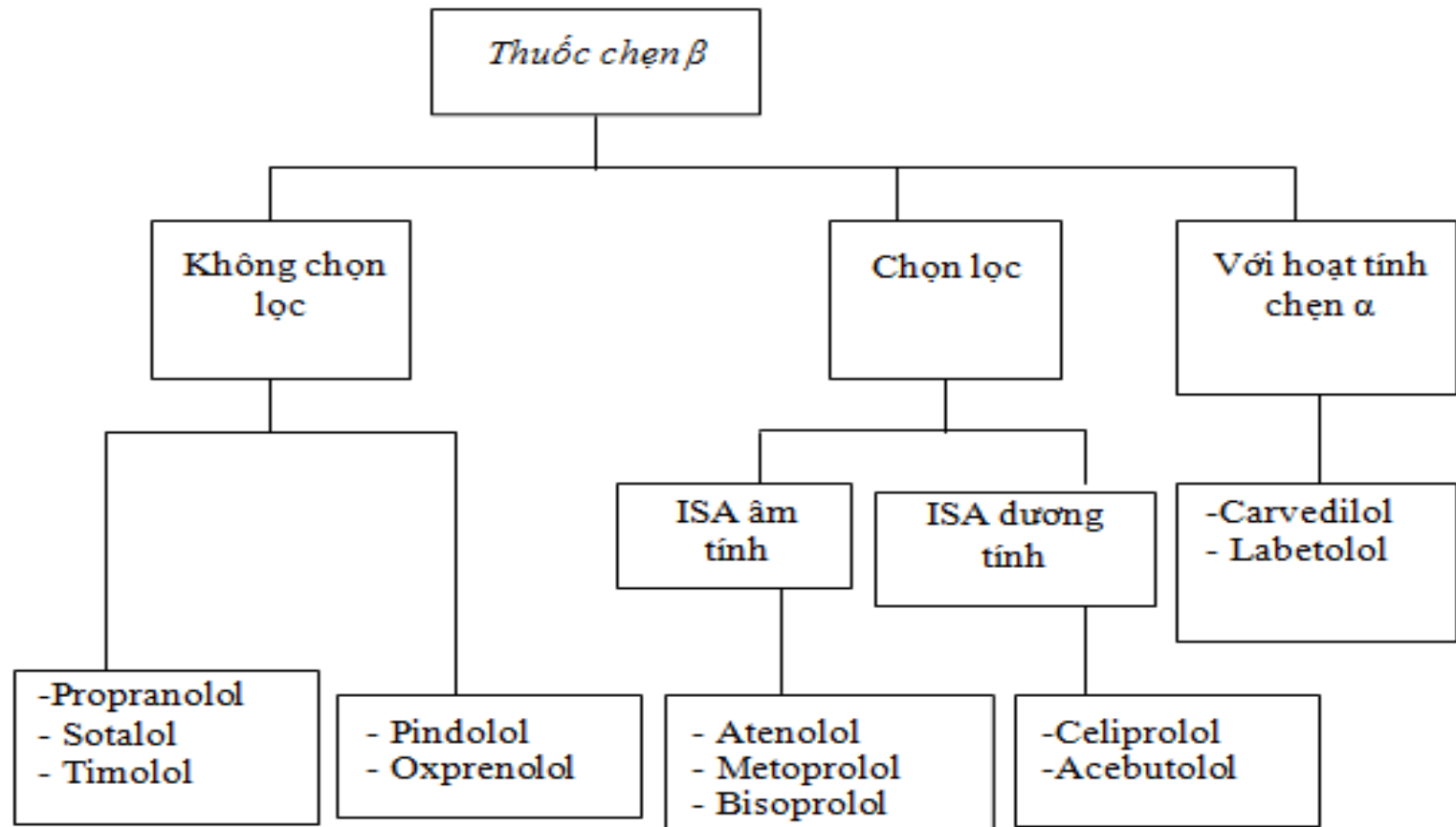
Cơ chế tác động

- ⊙ Giảm co bóp cơ tim và chậm nhịp tim.
- ⊙ Kéo dài dẫn truyền nhĩ thất
- ⊙ Giảm tái cực Phase 4 \rightarrow Ức chế tự động tính (của ổ phát nhịp lạc chỗ)

Ứng dụng

- ⊙ Điều trị các rối loạn nhịp do vận động
- ⊙ Rung nhĩ và cuồng nhĩ.
- ⊙ Nhịp nhanh bộ nối.
- ⊙ Giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim.
- ⊙ Giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân ngừng tim đột ngột.

Các thuốc Nhóm II

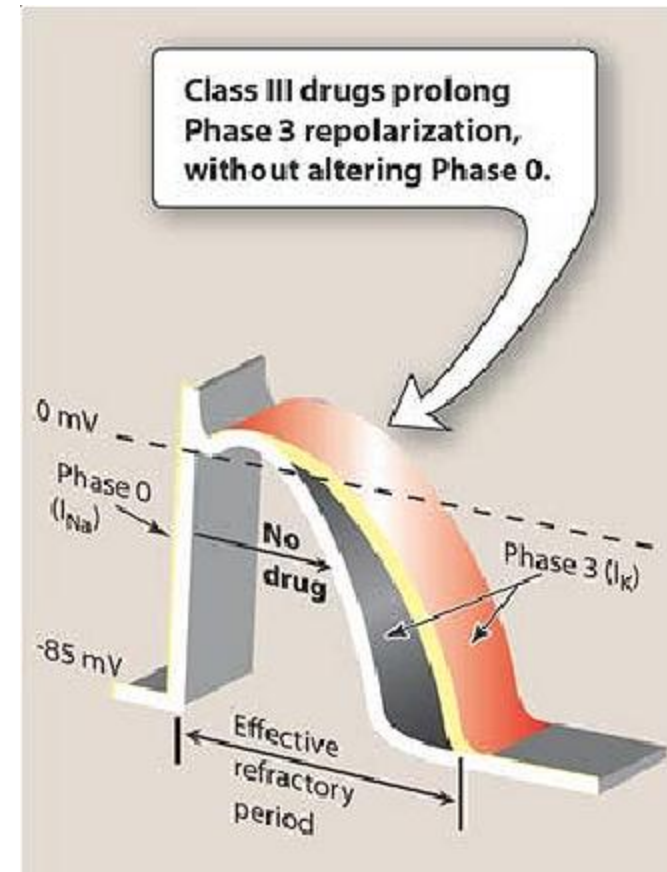


Sơ đồ 1. Các loại thuốc chẹn beta

Nguồn: Khaled Albouaini, Mohammed Androm, et al, International Journal of COPD 2007: 2(4) 535-540

Nhóm III K^+ blockers

- Kéo dài Phase 3 (Tái cực)
- Không làm thay đổi Phase 0
- Cơ chế tác động chưa rõ nhưng được cho là phong bế kênh K



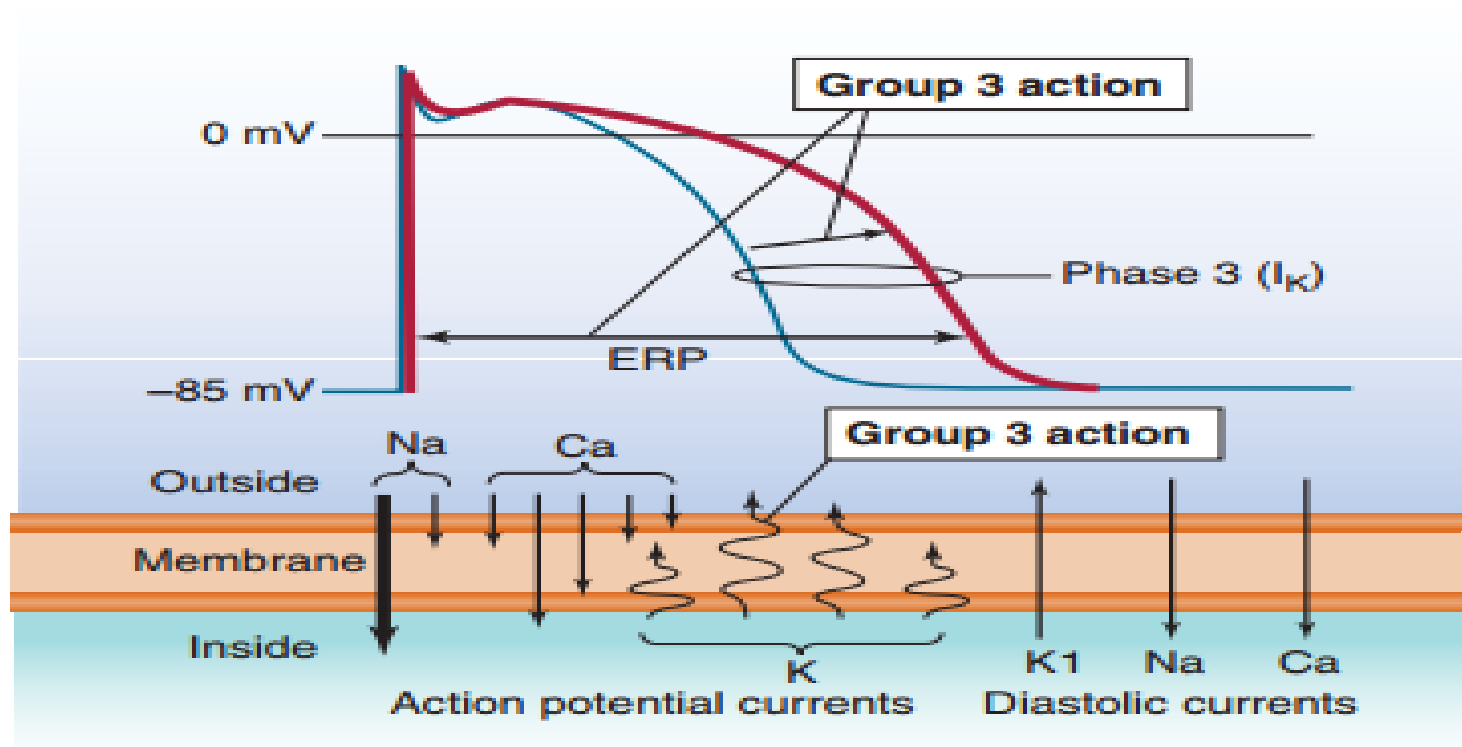
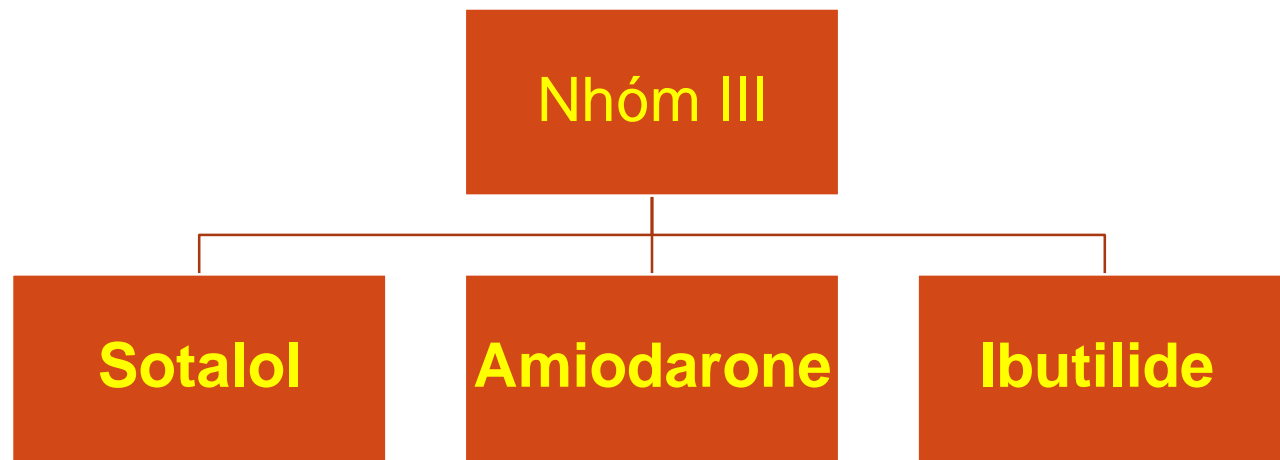


FIGURE 14–5 Schematic diagram of the effects of group 3 agents. All group 3 drugs prolong the AP duration in susceptible cardiac cells by reducing the outward (repolarizing) phase 3 potassium current (I_K , wavy lines). The main effect is to prolong the effective refractory period (ERP). Note that the phase 4 diastolic potassium current (I_{K1}) is not affected by these drugs.



Ứng dụng:

- Rối loạn nhịp thất đặc biệt rung thất hoặc nhịp nhanh
- Rối loạn nhịp nhanh trên thất
- Amiodarone (Cordarone): nhiều tác dụng phụ

Amiodarone (Cordarone)

- Amiodarone là thuốc có nhiều tác dụng và vẫn chưa được hiểu rõ
- Thuốc dễ được các mô hấp thụ, đặc biệt là mô mỡ
- $T_{1/2} = 60$ ngày
- Ức chế men P450
- Tác dụng chính: Kéo dài thời gian điện thế động và tính trơ

Độc tính

- Phổ biến: Rối loạn tiêu hóa, run cơ, thất điều, chóng mặt, cường giáp, nhược giáp, suy tim, suy gan....
- Lắng đọng ở giác mạc
- Nguy hiểm: xơ hóa phổi ở 2-5% bệnh nhân

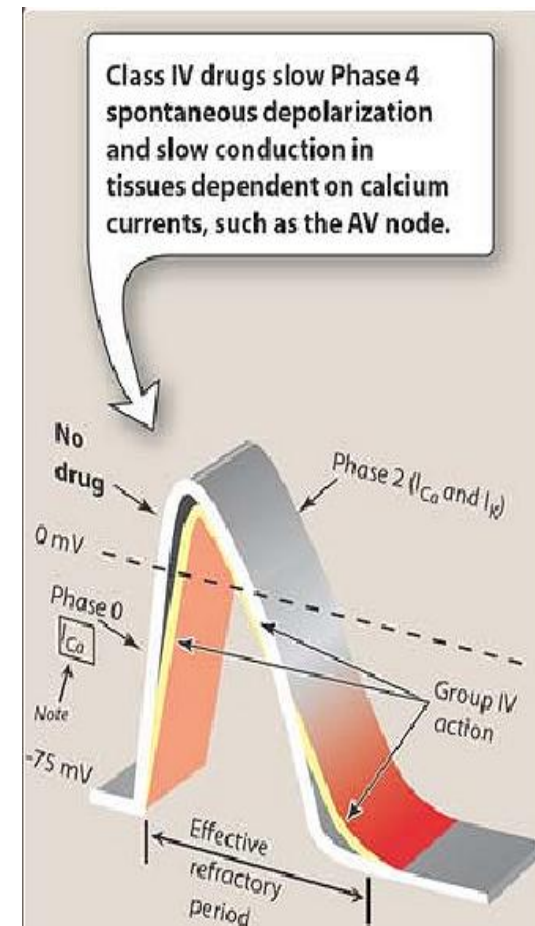
Nhóm IV (Calcium Channel Blockers)

- ❖ Calcium channel blockers: giảm dòng ion Ca^{2+} đi vào tế bào dẫn đến giảm sự tái cực tự động của nút xoang (phase 4)
- ❖ Thuốc cũng làm chậm dẫn truyền Ca^{2+} ở nút AV.

(verapamil & diltiazem)

Tác động trên tim, không tác động trên mạch máu.

- ❖ Nhóm Dihydropyridine không được sử dụng trong rối loạn nhịp vì chúng chỉ tác động trên mạch máu.



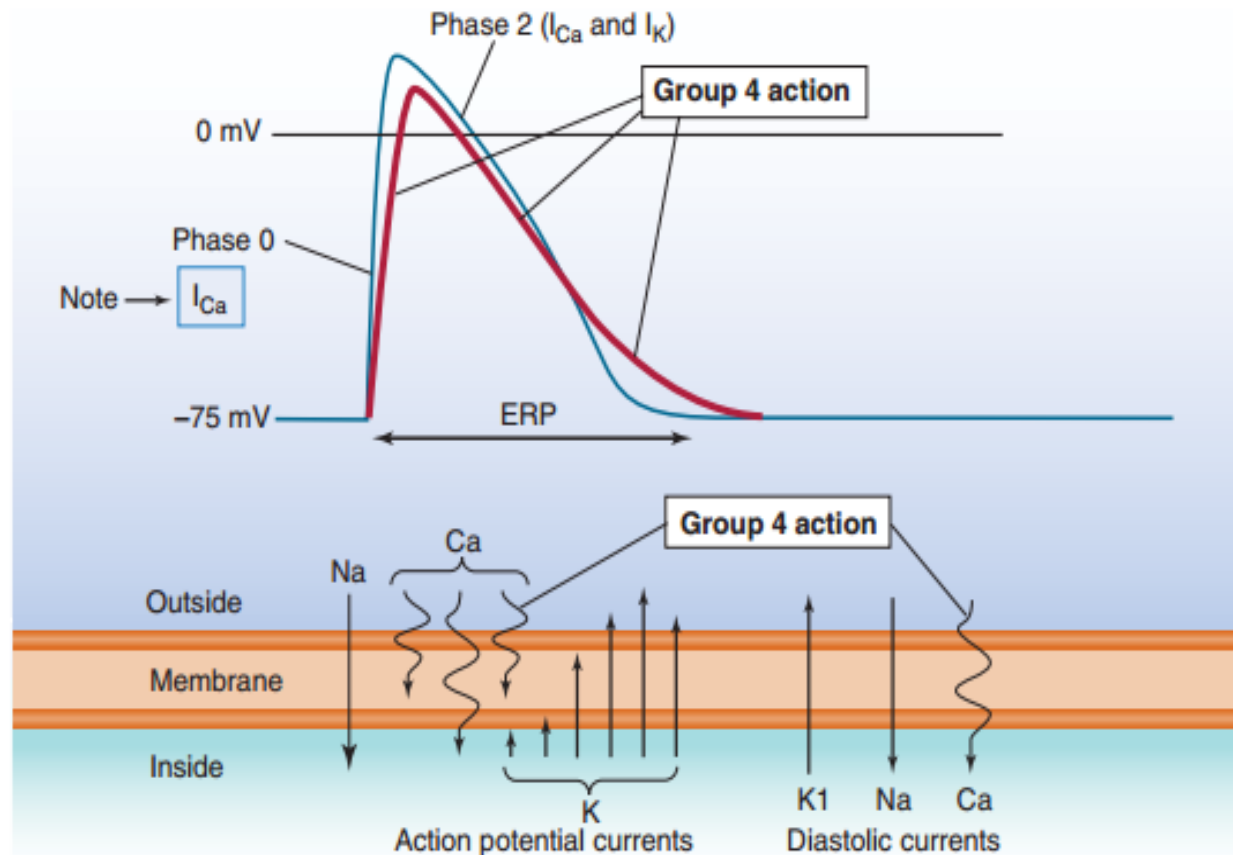


FIGURE 14-6 Schematic diagram of the effects of group 4 drugs in a calcium-dependent cardiac cell in the AV node (note that the AP upstroke in this figure is due mainly to calcium current). Group 4 drugs reduce inward calcium current during the AP and during phase 4 (wavy lines). As a result, conduction velocity is slowed in the AV node and refractoriness is prolonged. Pacemaker depolarization during phase 4 is slowed as well if caused by excessive calcium current. ERP, effective refractory period.

Cơ chế tác động

- ⦿ Thuốc gắn vào kênh Canxi đang mở → ngăn quá trình tái cực
- ⦿ Thuốc kéo dài ERP của AV node → ↓ dẫn truyền các xung động từ nhĩ xuống thất

Ứng dụng

- ❑ Hiệu quả trên rối loạn nhịp nhĩ hơn rối loạn nhịp thất
- ❑ Điều trị nhịp nhanh trên thất: cuồng nhĩ và rung nhĩ

Chống chỉ định

- ❑ Chống chỉ định ở các bệnh nhân có các bệnh tim nền vì tác dụng ức chế co bóp cơ tim

Tác dụng không mong muốn

- ❑ Chậm nhịp tim,
- ❑ Vô tâm thu đặc biệt khi kết hợp với β -adrenergic blockers

Tác dụng không mong muốn TCLN

- Ngoài tim mạch:
 - Quinidine: tiêu chảy, cinchonism(đau đầu, chóng mặt, ù tai)...
 - Amiodarone: xơ phổi...
 - Lidocain: ù tai...
 - Procainamide: lupus...
 - Tính kháng cholinergic (Anticholinergic) (Ia): khô miệng, nhìn mờ, bón, bí tiểu...
 - Tác động lên hệ thần kinh trung ương (Ib): kích thích, trầm cảm, co giật...

Tác dụng không mong muốn TCLN

- Gây rối loạn nhịp: tăng tần suất 1 RLN đã có trước đó, kéo dài RLN(kéo dài tái cực, thay đổi tính chất vòng vào lại)
 - Cuồng nhĩ: quinidine, flecainide...
 - Xoắn đỉnh:quinidine, sotalol.../hạ K,Mg
 - Nhịp nhanh thất kéo dài(incessant ventricular tachycardia): encainide, flecainide
- Tác dụng tim mạch khác: rối loạn nhịp chậm, suy tim nặng....

Các thuốc chống rối loạn nhịp khác

Adenosine và ATP

- Adenosine là nucleoside nội sinh. ATP là tiền chất của nó- khi tiêm vào cơ thể sẽ thoái giáng thành Adenosine.
- Adenosine tương tác **A₁-purinergic receptors** và kích hoạt kênh K trên màng tế bào
 - Tăng khử cực nút SA, giảm độ dốc pha 4 của các tế bào này, rút ngắn diện thê hoạt động tế bào nhĩ
 - Giảm độ dốc pha 0 của tế bào nút AV ->ức chế dẫn truyền của nút AV.

Các thuốc chống rối loạn nhịp khác

Adenosine

- Thuốc đầu tay trong điều trị nhịp nhanh trên thất kịch phát.
- Chỉ sử dụng bằng bolus tĩnh mạch.
- Thời gian tác động rất ngắn 15 giây.
- Ít tác dụng phụ: khó thở, bừng mặt, đau ngực thoáng qua

Các thuốc chống rối loạn nhịp khác

Magnesium

- Cơ chế tác dụng chưa rõ-> ảnh hưởng lên $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$, kênh Na^+ , một số kênh K^+ và Ca^{++} .
- Thuốc hiệu quả trong xoắn đỉnh tái phát và rối loạn nhịp do Digitalis.

Potassium

- Bình thường hóa sự chênh lệch của nồng độ ion K^+ bên trong tế bào

Các thuốc chống rối loạn nhịp khác

Digitalis

- Tăng trương lực phó giao cảm, giảm trương lực giao cảm-> thay đổi tự động tính.
- Giảm thời gian dẫn truyền, tăng thời gian trơ của AV node.
- Chỉ định: giảm tần số thất trong rung nhĩ, cuồng nhĩ
- TDKMM: liều điều trị và ngộ độc gần nhau
 - Nhức đầu, buồn nôn...
 - Nhịp chậm, block NT, nhịp nhanh thất...

Các thuốc chống rối loạn nhịp khác

Digitalis

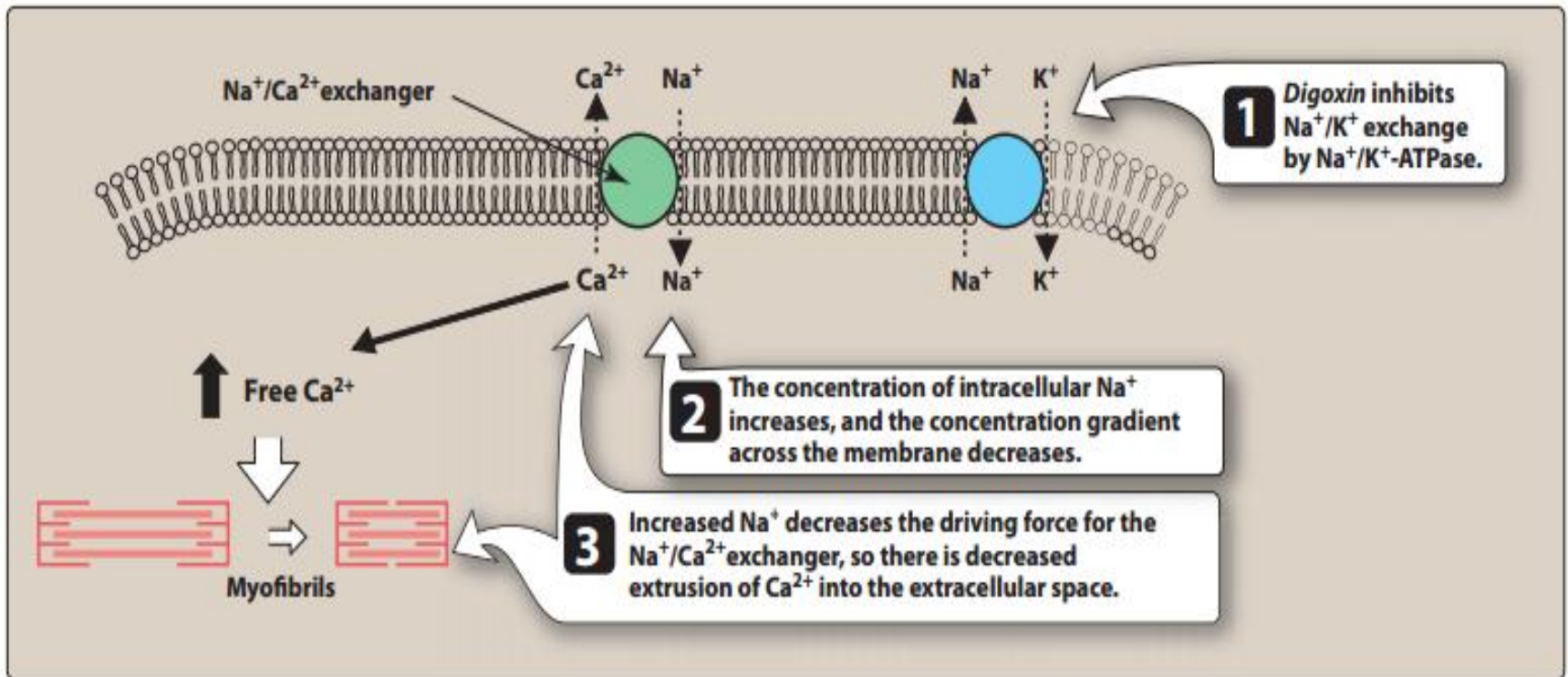


Figure 16.8

Mechanism of action of *digoxin*. ATPase = adenosine triphosphatase.

This common arrhythmia involves multiple ectopic foci of atrial cells, creating a chaotic movement of impulses through the atria. The ventricular response is rapid (100–150 beats per minute) and irregular. Cardiac output is decreased and exercise intolerance is common.

β -Blockers are used in atrial fibrillation, because they decrease heart rate and promote conversion to sinus rhythm. Long-term, low-dose anticoagulant therapy reduces the risk of stroke that is associated with atrial fibrillation.

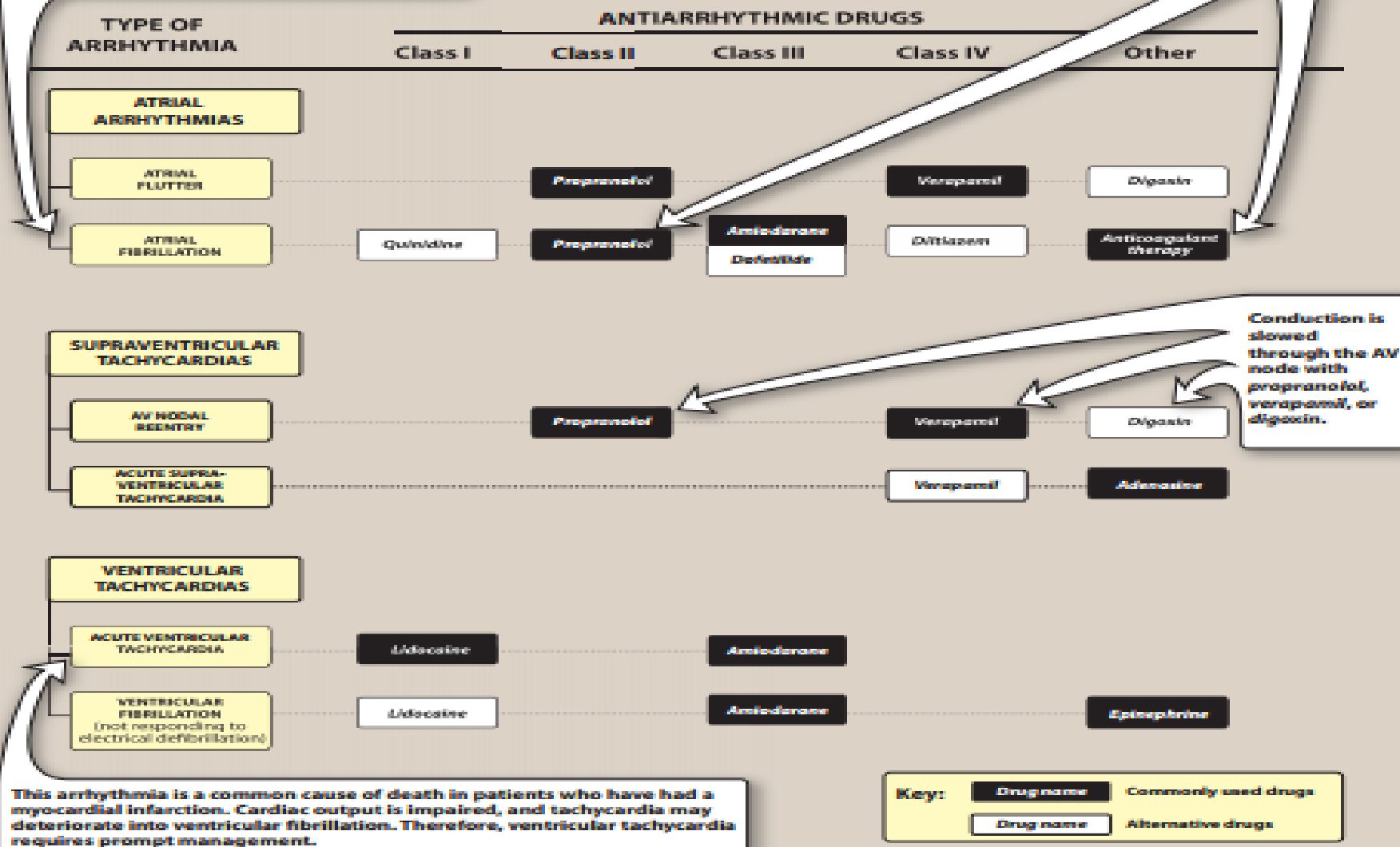


Figure 17.2

Therapeutic indications for some commonly encountered arrhythmias. AV = atrioventricular.

KẾT LUẬN

- Hầu hết các thuốc chống loạn nhịp đều có thể gây rối loạn nhịp (pro-arrhythmia)
- Phân loại các nhóm thuốc theo **Vaughan William, dựa trên tác động của chúng trên điện thế động của tế bào cơ tim** đơn giản hóa hiệu quả của thuốc nên dễ nhớ và dễ ứng dụng trên lâm sàng

CLASSIFICATION OF DRUG	MECHANISM OF ACTION	COMMENT
IA	Na ⁺ channel blocker	Slows Phase 0 depolarization in ventricular muscle fibers
IB	Na ⁺ channel blocker	Shortens Phase 3 repolarization in ventricular muscle fibers
IC	Na ⁺ channel blocker	Markedly slows Phase 0 depolarization in ventricular muscle fibers
II	β-Adrenoreceptor blocker	Inhibits Phase 4 depolarization in SA and AV nodes
III	K ⁺ channel blocker	Prolongs Phase 3 repolarization in ventricular muscle fibers
IV	Ca ²⁺ channel blocker	Inhibits action potential in SA and AV nodes

Figure 17.4

Actions of antiarrhythmic drugs. SA = sinoatrial; AV = atrioventricular.

DRUG SUMMARY TABLE: Antiarrhythmic Drugs

Subclass	Mechanism of Action	Clinical Applications	Pharmacokinetics	Toxicities, Interactions
Group 1A				
Procainamide	Use- and state-dependent block of I_{Na} channels • some block of I_K channels. Slowed conduction velocity and pacemaker activity • prolonged action potential duration and refractory period	Atrial and ventricular arrhythmias, especially after myocardial infarction	Oral and parenteral • oral slow-release forms available Duration: 2-3 h	Increased arrhythmias, hypotension, lupus-like syndrome
<i>Disopyramide</i> : similar to procainamide but longer duration of action; toxicity includes antimuscarinic effects and heart failure <i>Quinidine</i> : similar to procainamide but toxicity includes cinchonism (tinnitus, headache, gastrointestinal disturbance) and thrombocytopenia				
Group 1B				
Lidocaine	Highly selective use- and state-dependent I_{Na} block; minimal effect in normal tissue; no effect on I_K	Ventricular arrhythmias post-myocardial infarction and digitalis-induced arrhythmias	IV and IM Duration: 1-2 h	Central nervous system (CNS) sedation or excitation
<i>Mexiletine</i> : similar to lidocaine but oral activity and longer duration of action				
Group 1C				
Flecainide	Selective use- and state-dependent block of I_{Na} • slowed conduction velocity and pacemaker activity	Refractory arrhythmias	Oral Duration: 20 h	Increased arrhythmias • CNS excitation
Group 2				
Propranolol	Block of β receptors; slowed pacemaker activity	Postmyocardial infarction as prophylaxis against sudden death ventricular fibrillation; thyrotoxicosis	Oral, parenteral Duration: 4-6 h	Bronchospasm • cardiac depression, atrioventricular (AV) block, hypotension (see Chapter 10)
<i>Metoprolol</i> : similar to propranolol but β_1 -selective <i>Esmolol</i> : selective β_1 -receptor blockade; IV only, 10-min duration. Used in perioperative and thyrotoxicosis arrhythmias				

Subclass	Mechanism of Action	Clinical Applications	Pharmacokinetics	Toxicities, Interactions
Group 3				
Amiodarone	Strong I_K block produces marked prolongation of action potential and refractory period. Group 1 activity slows conduction velocity • groups 2 and 4 activity confer additional antiarrhythmic activity	Refractory arrhythmias • used off-label in many arrhythmias (broad spectrum of therapeutic action)	Oral, parenteral Half-life and duration of action: 1–10 wk	Thyroid abnormalities, deposits in skin and cornea, pulmonary fibrosis, optic neuritis • torsades is rare with amiodarone
Sotalol	I_K block and β -adrenoceptor block	Ventricular arrhythmias and atrial fibrillation	Oral Duration: 7 h	Dose-related torsades de pointes • cardiac depression
Ibutilide	Selective I_K block • prolonged action potential and QT interval	Treatment of acute atrial fibrillation	Ibutilide is IV only Duration: 6 h	Torsades de pointes
Dofetilide	Like ibutilide	Treatment and prophylaxis of atrial fibrillation	Oral Duration: 7 h	Torsades de pointes
Group 4				
Verapamil	State- and use-dependent I_{Ca} block slows conduction in AV node and pacemaker activity • PR interval prolongation	AV nodal arrhythmias, especially in prophylaxis	Oral, parenteral Duration: 7 h	Cardiac depression • constipation, hypotension
Diltiazem	Like verapamil	Rate control in atrial fibrillation	Oral, parenteral Duration: 6 h	Like verapamil
<i>Dihydropyridines: calcium channel blockers but not useful in arrhythmias; sometimes precipitate them</i>				
Miscellaneous				
Adenosine	Increase in diastolic I_K of AV node that causes marked hyperpolarization and conduction block • reduced I_{Ca}	Acute nodal tachycardias	IV only Duration: 10–15 s	Flushing, bronchospasm, chest pain, headache
Potassium ion	Increase in all K currents, decreased automaticity, decreased digitalis toxicity	Digitalis toxicity and other arrhythmias if serum K is low	Oral or IV	Both hypokalemia and hyperkalemia are associated with arrhythmogenesis. Severe hyperkalemia causes cardiac arrest
Magnesium ion	Poorly understood, possible increase in Na^+/K^+ ATPase activity	Digitalis arrhythmias and other arrhythmias if serum Mg is low	IV	Muscle weakness • severe hypermagnesemia can cause respiratory paralysis

Tài liệu tham khảo

- Bài giảng Giải phẫu học-BM Giải phẫu học ĐHYD TP HCM
- Bệnh học tim mạch- Phạm Nguyễn Vinh
- Sinh lý học- BM Sinh lý ĐHYD TP HCM
- Katzung & Trevor's Pharmacology Examination and Board Review, 10th 2013
- USMLE Step 1, Lecture Notes Anatomy 2010
- USMLE Step 1, Lecture Notes Physiology 2010
- USMLE Step 1, Lecture Notes Pharmacology 2010
- Braunwald's Heart Disease- A textbook of cardiovascular medicine 2012 Expert
- Goldberger's clinical electrocardiography - a simplified approach 2013 Expert