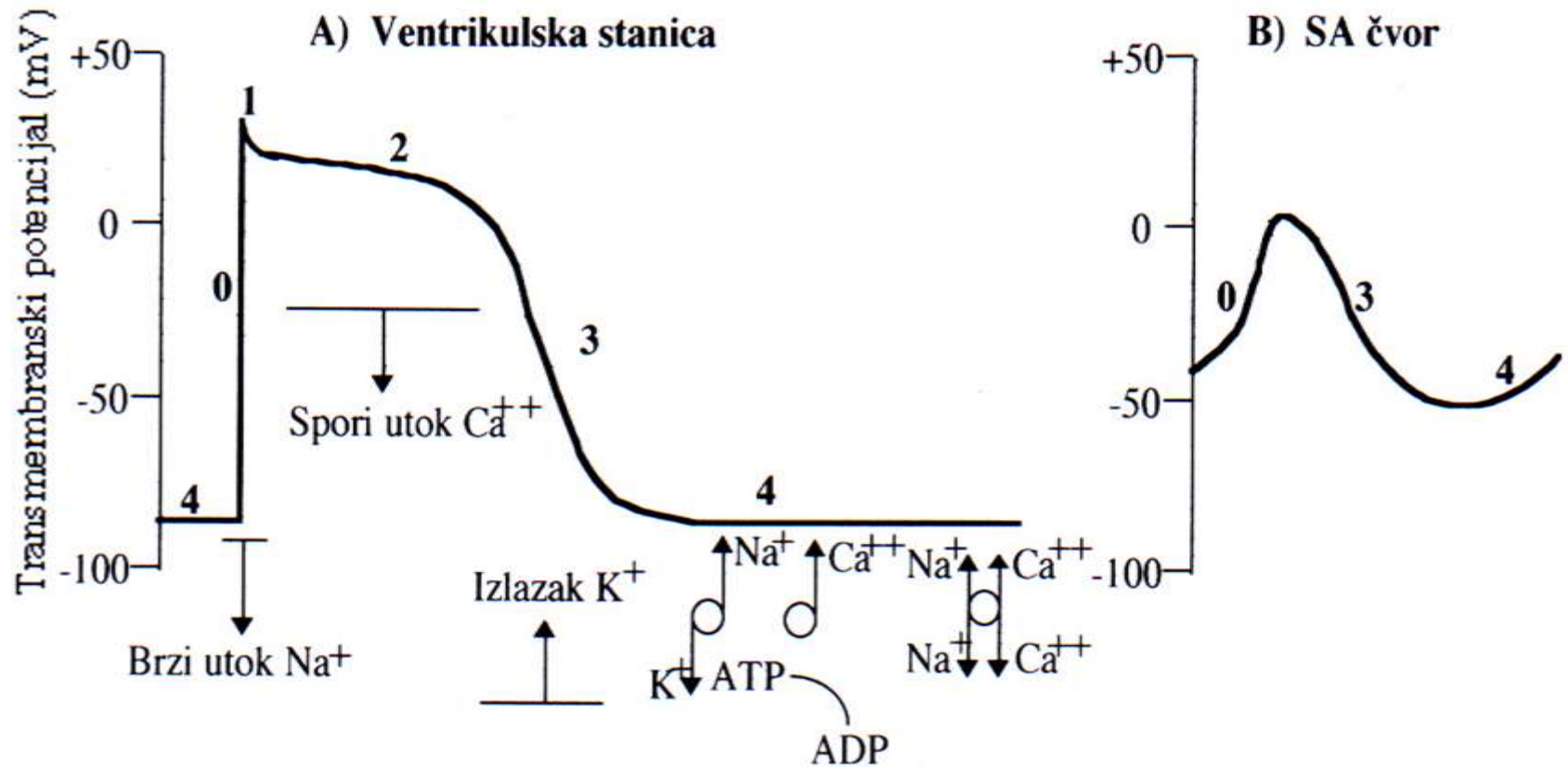


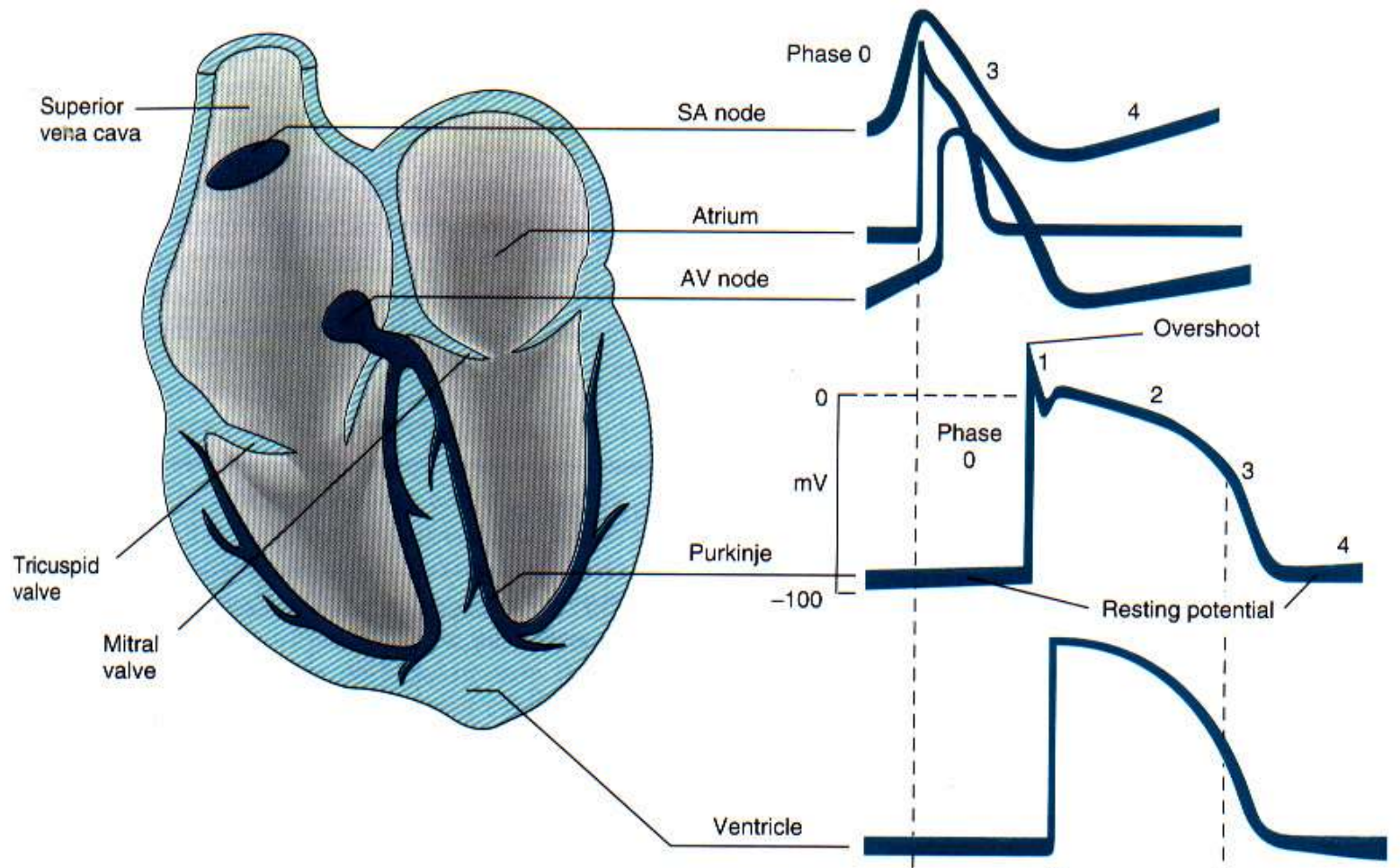
ANTIARITMICI

Aritmije

- ▣ Veliki problem u kardiologiji
- ▣ Benigne i maligne aritmije
- ▣ Supraventrikularne aritmije
 - Fibrilacija atriya
 - Undulacija atriya
 - PSVT
- ▣ Ventrikularne aritmije
 - Ventrikularna tahikardija
 - Ventrikularna fibrilacija

Akcijski potencijal



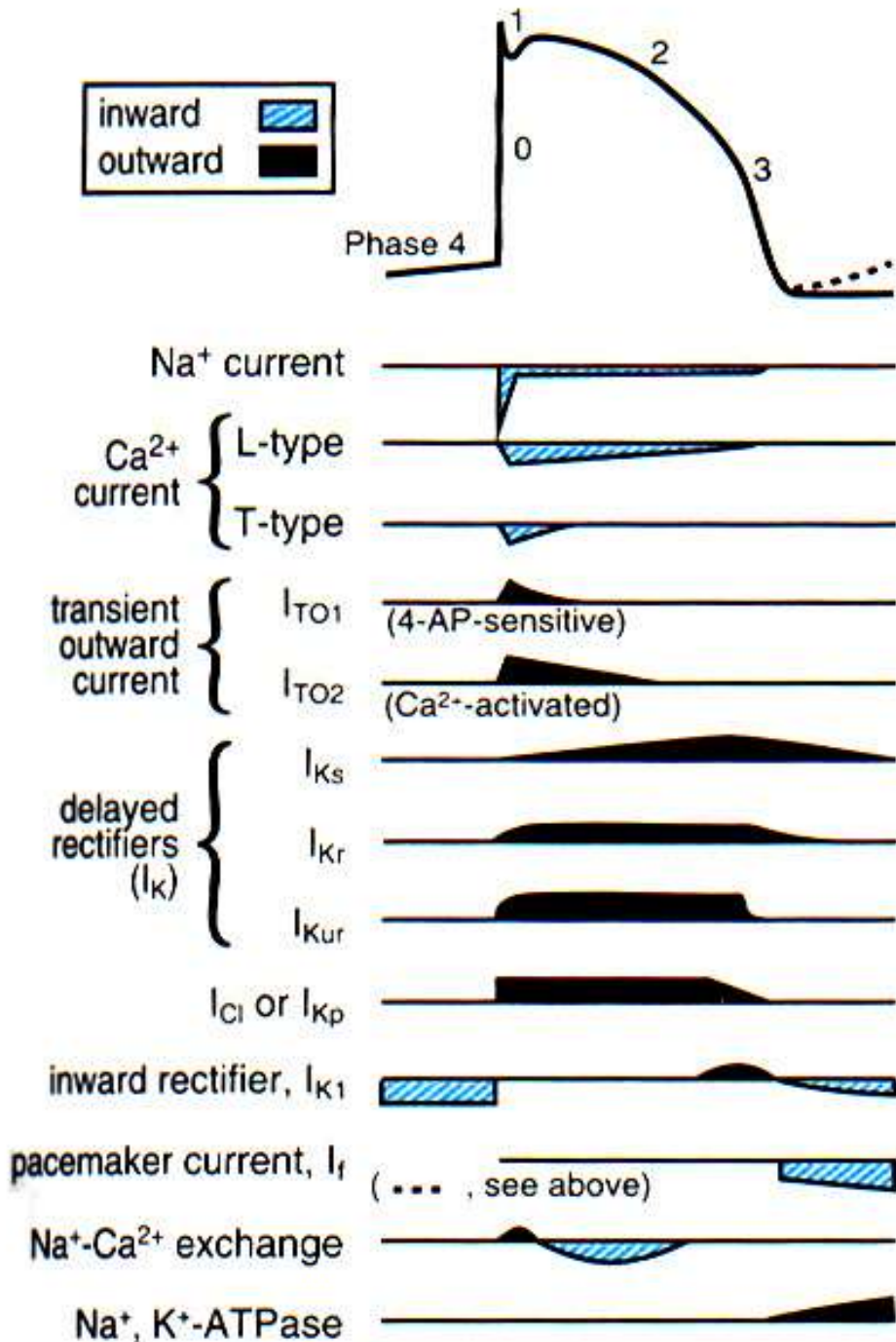


Action potential phases

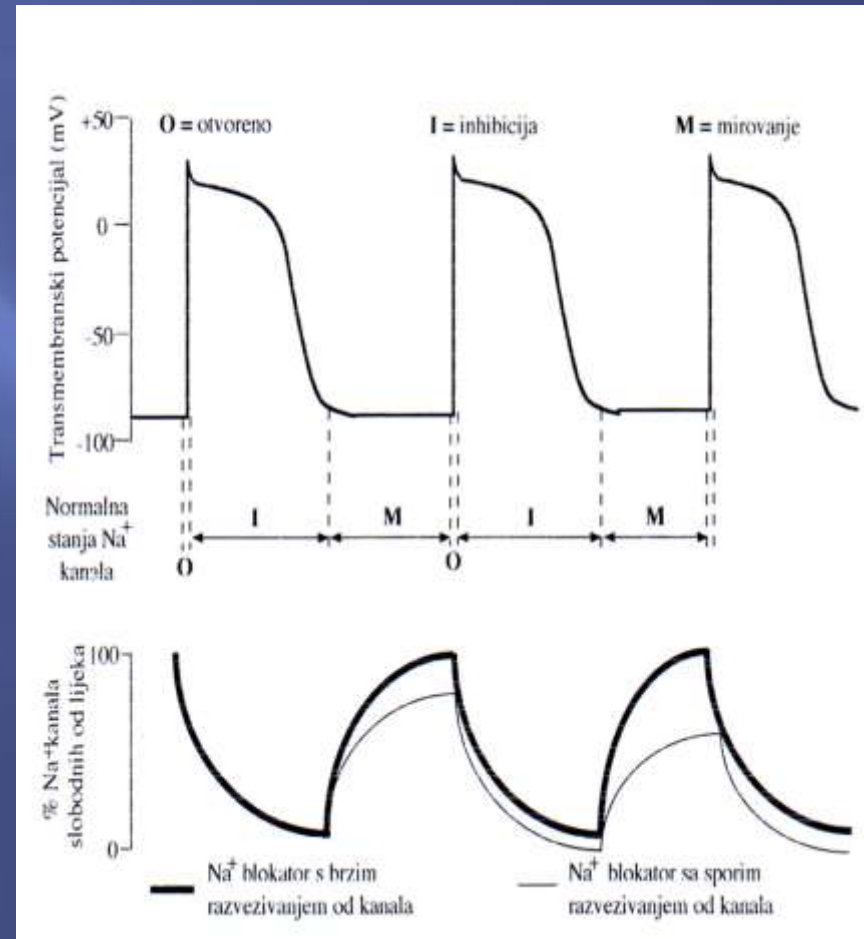
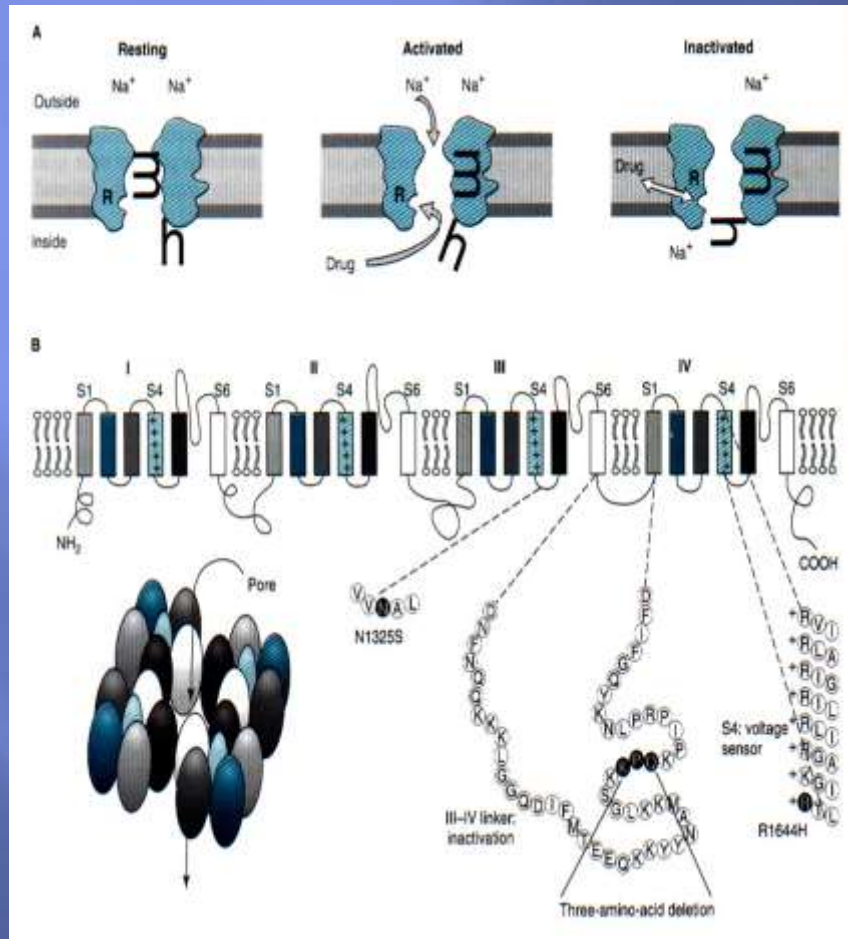
- 0: Upstroke
- 1: Early-fast repolarization
- 2: Plateau
- 3: Repolarization
- 4: Diastole

200 ms

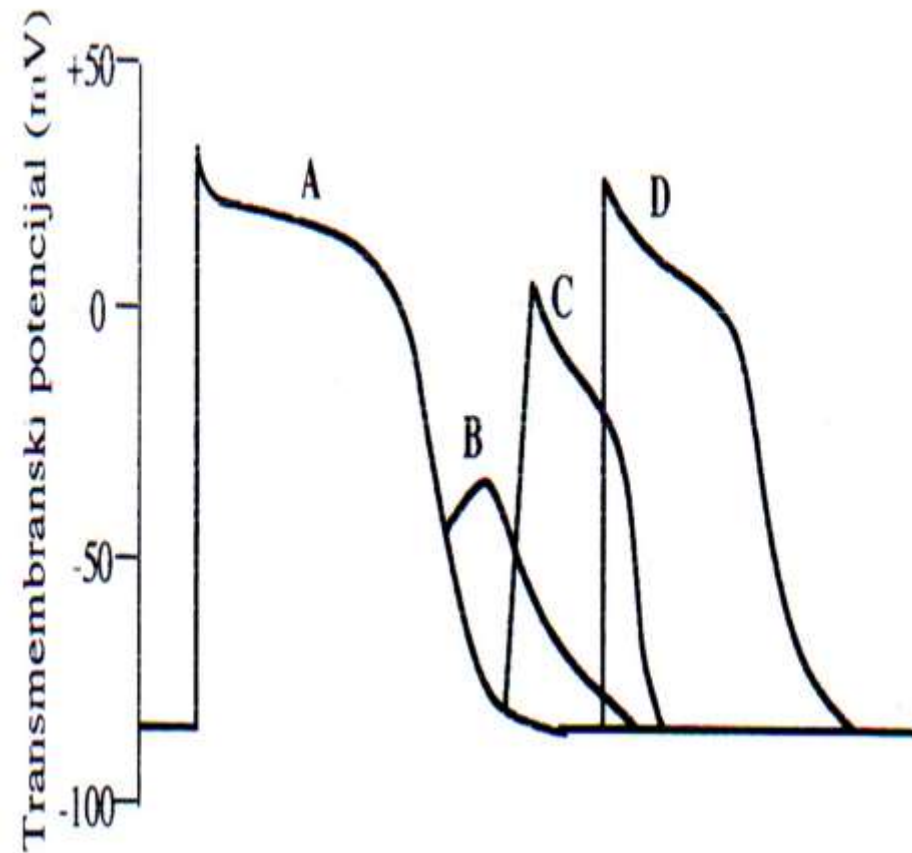
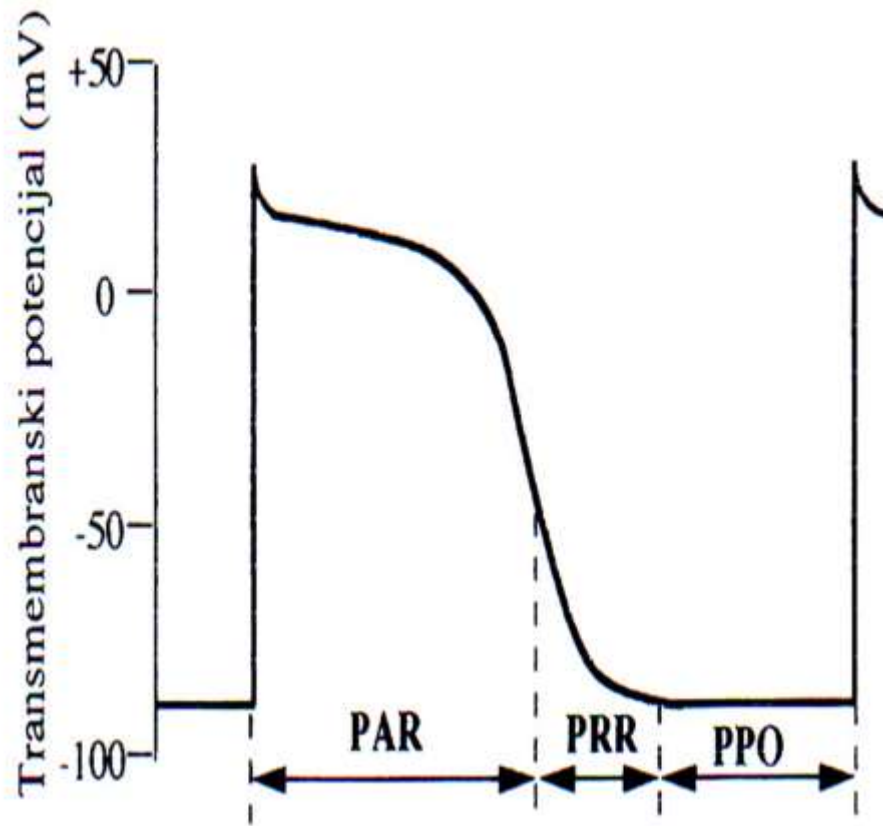
Odnos između akcijskog potencijala i ionskih struja koja ga oblikuju



Na kanali



Refrakternost



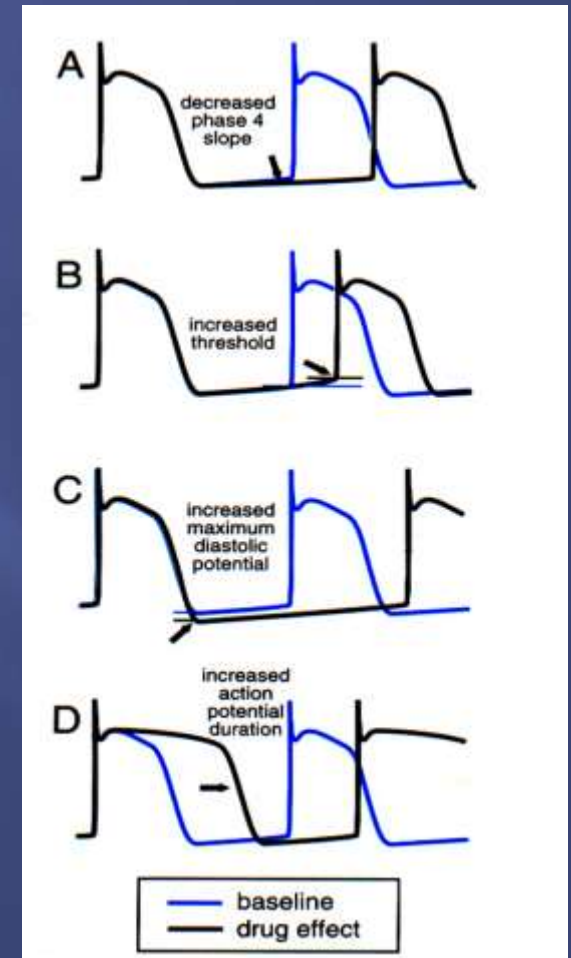
UZROCI I MEHANIZMI NASTANKA ARITMIJA

- ▣ Ishemija, hipoksija, acidoza ili alkalozna, poremećaji elektrolita, preveliko izlaganje katekolaminima, utjecaj autonomnog živčanog sustava, toksičnost lijekova (npr. digitalisa ili antiaritmika), prerastegnutos srčanih niti, prisutnost ožiljkastog ili drugačije oštećenog tkiva
- ▣ (1) poremećaja u nastanku podražaja
- ▣ (2) poremećaja u provođenju podražaja
- ▣ (3) njihove kombinacije

MEHANIZMI NASTANKA ARITMIJA

▣ Poremećaj nastanka podražaja: ubrzana automacija

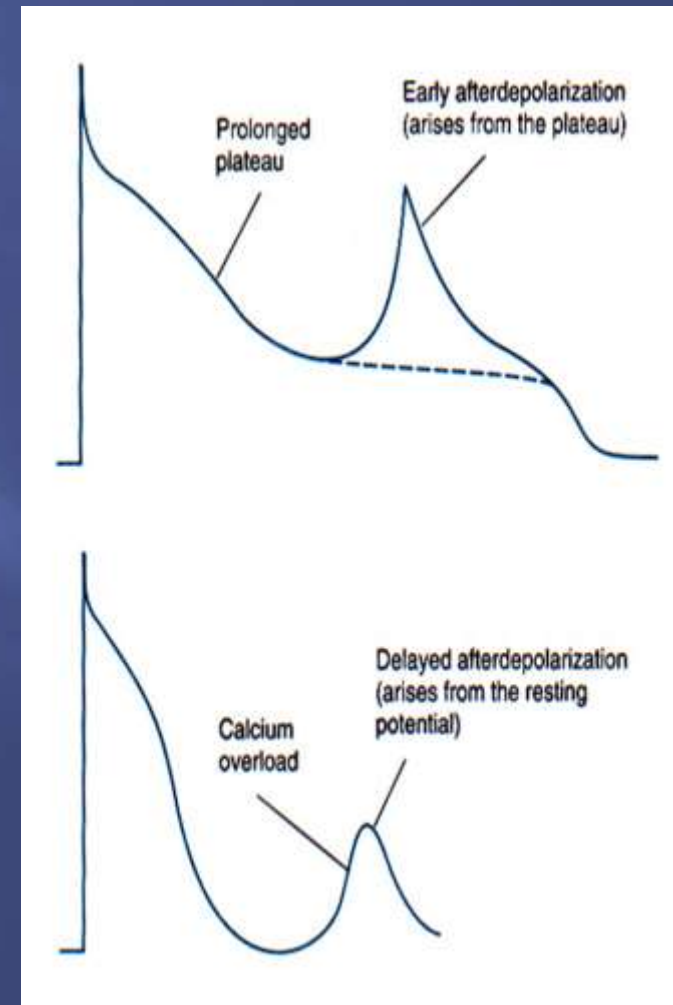
- ▣ 4 načina za usporavanje pacemaker ritma:
 - ▣ 1. Usporenje faze 4AP (beta blokatori)
 - ▣ 2. Podizanje tresholda (Na^+ , Ca^{++} blok.)
 - ▣ 3. Povećanje MDP (Ach, Adenosine)
 - ▣ 4. Produljenje AP (Blokada K^+ kanala)



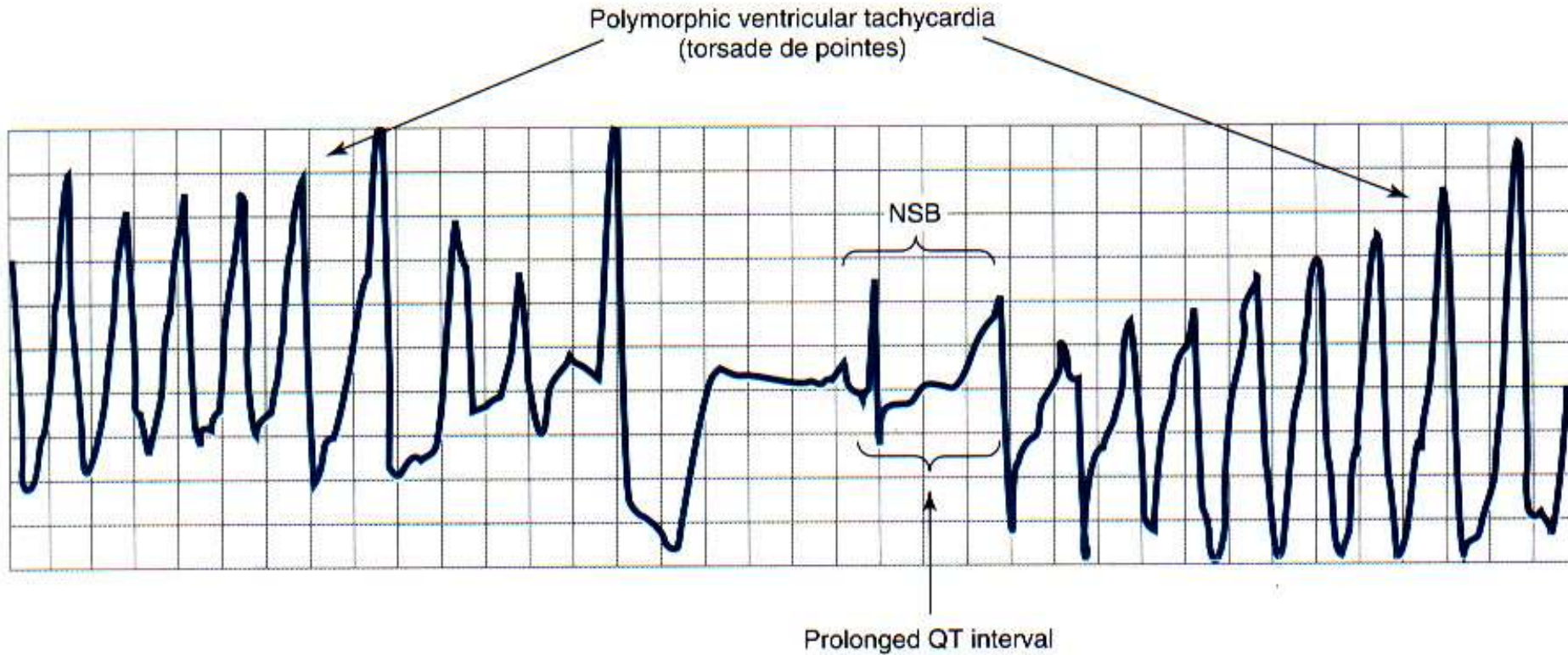
MEHANIZMI NASTANKA ARITMIJA

- Poremećaj nastanka podražaja: potaknuta (triggered) automacija
- EAD (spori ritam, hipokalijemija, lijekovi)
- Th. pristup: skraćenje AP (pacing, isoproterenol, Mg^{++})

- DAD (Ca^{++} nakupljanje, brzi ritam, digitalis, ish - reperfuzija)
- Th. pristup: inhibicija naknadnih potencijala, digitalis - Ca^{++} blokatori, podizanje tresholda - kinidin npr.)



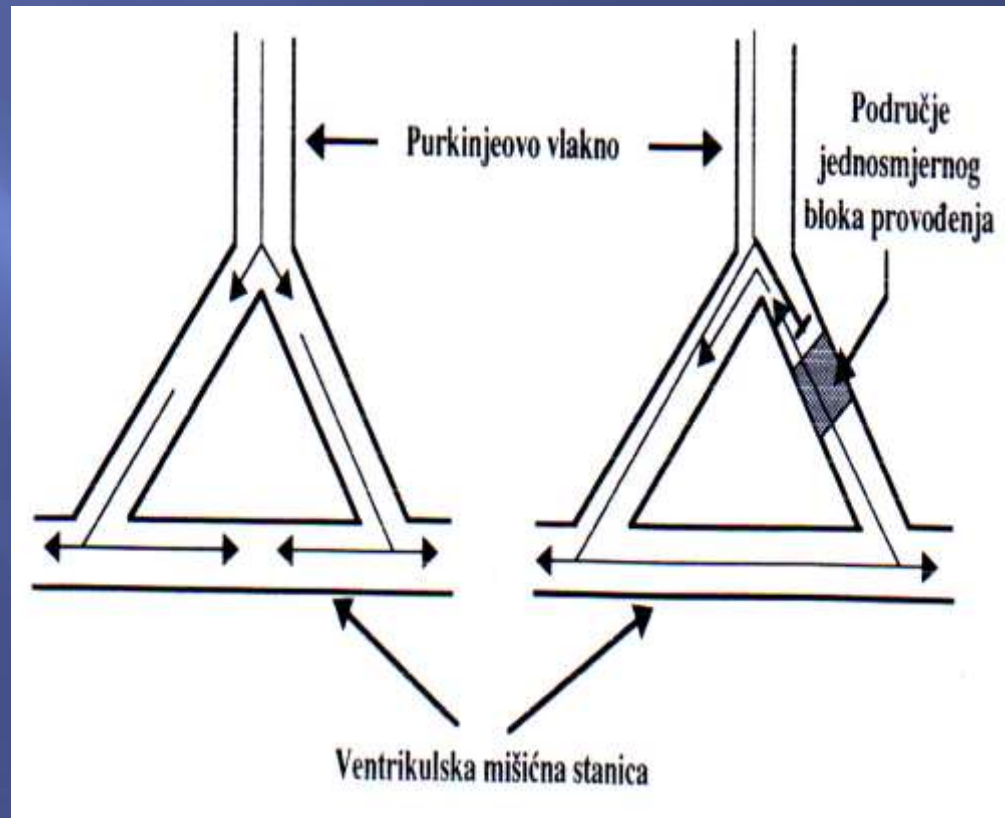
SINDROM PRODUŽENOG QT INTERVALA



EAD kao osnova za nastanak polimorfne ventrikulske tahikardije
Torsades de Pointes

MEHANIZMI NASTANKA ARITMIJA

- ▣ Poremećaj provođenja podražaja:
- ▣ AV blok
- ▣ Reentry (kružno samopodraživanje)
 - WPW, ožiljci
- ▣ Th. pristup: blokada Na i Ca



ANTIARITMICI

Tablica 4.4. Klasifikacija antiaritmika

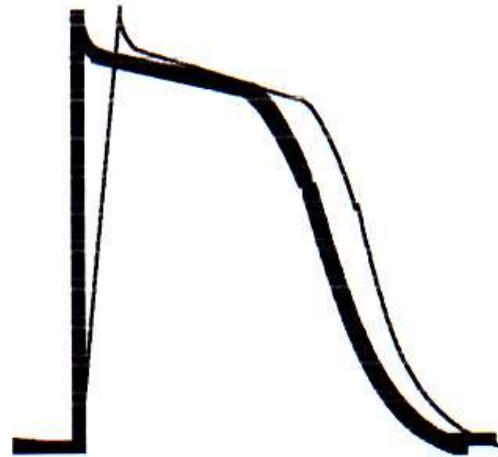
Skupina	Osnovni učinak	Lijekovi
I	Blokada Na ⁺ kanala	
I.A.	(vrijeme oporavka Na ⁺ kanala 1-10 s)	kinidin, prokainamid, dizopiramid
I.B.	(vrijeme oporavka Na ⁺ kanala <1s)	lidokain, meksiletin, fenitoin, tokainid
I.C.	(vrijeme oporavka Na ⁺ kanala >10 s)	enkainid, flekainid, propafenon
II.	Blokada β-adrenergičnih receptora	propranolol, sotalol *
III.	Produženo trajanje akcijskog potencijala (najčešće blokadom K ⁺ kanala)	amiodaron, bretilij
IV.	Blokada Ca ⁺⁺ kanala	verapamil diltiazem

* sotalol je neselektivni β-blokator pa je svrstan u II. skupinu, dok ga neki svrstavaju u III. skupinu jer znatno produžava trajanje akcijskog potencijala (v. tekst)

ANTIARITMICI I. SKUPINE

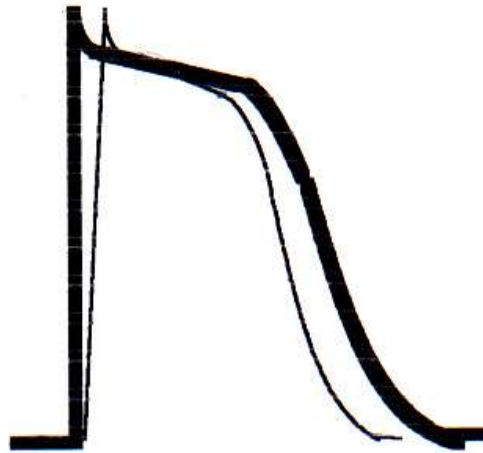
Na⁺ blokatori

PODSKUPINA I A



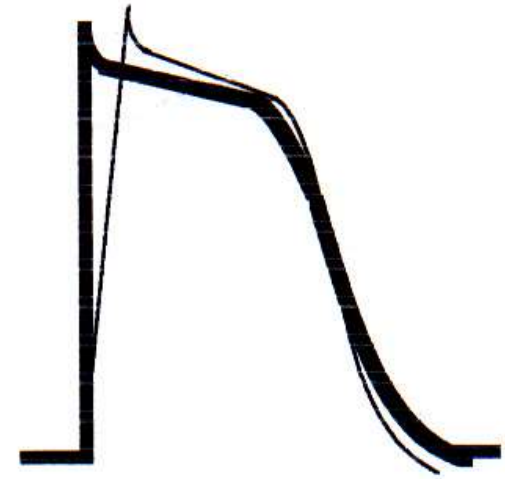
Prolongiranje akcijskog potencijala (kinidin, npr.)

PODSKUPINA I B



Skraćenje akcijskog potencijala (lidokain, npr.)

PODSKUPINA I C



Trajanje akcijskog potencijala nepromjenjeno (propafenon, npr.)

— bez lijeka

— s lijekom

Glavni elektrofiziološki učinci: Usporenje provođenja u brzim vlaknima, podizanje praga okidanja, produženje refrakternosti

KINIDIN

- ▣ Djelovanje: Blokada Na⁺ kanala u otvorenom stadiju, blokada K⁺ kanala, anti alfa adrenergički učinci, antimuskarinski (vagolitički) učinci
- ▣ Elektrofiziološki učinci: produženje refrakternosti, suprimira podražljivost, usporava provodljivost (više u depolariziranom tkivu) širi QRS, Produljenje AP-potencira blokadu Na⁺ kanala; usporavanje re -entry frekvencije i tahikardija
- ▣ Indikacije: Razne aritmije, poglavito atrijska fib. I flutter, vent. Tah.
- ▣ Nepoželjni učinci: vagolitički učinci nadvladaju membranske - ubrzano AV provođenje (kombinacije s ver., beta blok., digitalis), ubrzan ritam; vazodilatacija i hipotenzija, torsades de pointes (reverse use dependent učinak); cinhonizam, povećanje razine digoksina, proljevi.

PROKAINAMID

- Djelovanje: Slično kinidinu, bez vagolitičkih i anti alfa adrenergičkih učinaka, slabi ganglioplegički učinci (iv upotreba - hipotenzija)
- Elektrofiziološki učinci: produženje refrakternosti, suprimira podražljivost, usporava provodljivost, produljenje AP
- Indikacije: aritmije atriya i klijetki, akutni tretman najčešće, lijek 2-3 izbora za postinfarktne ventrikulske aritmije
- Nepoželjni učinci: zbog kratkog $t_{1/2}$ (oko 3 h) često doziranje, oralna i parenteralna primjena, hipotenzija, torsades de pointes povezan s NAPA metabolitom koji ima dug poluvijek i izlučuje se bubrezima (oprez bubrežna funkcija), eritematoidni lupus syndrom, antinuklearna protutijela...

DIZOPIRAMID

- ▣ Učinci dizopiramida vrlo su slični onima prokainamida i kinidina
- ▣ Antimuskarinski učinci na srce
- ▣ **Neželjeni učinci:** negativni inotropni učinci, retenciju urina, suhoću usta, zamagljen vid, opstipaciju i pogoršanje postojećeg glaukoma
- ▣ Liječenje ventrikularnih aritmija

LIDOKAIN

- ▣ Djelovanje: blokada Na^+ kanala u aktiviranom i inaktiviranom stanju, s brzom disocijacijom. Skraćuje trajanje AP, efikasan pri većim frekvencijama i ishemiji.
- ▣ Elektrofiziološki učinci: QT može biti kraći, u atrijima neučinkovit, aktivan u depolariziranom tkivu
- ▣ Samo parenteralna primjena (najbolje infuzija), brza preraspodjela nakon bolus doze, individualna doziranja, izražen fenomen prvog prolaska kroz jetru, vezanje za alfa 1 kiseli glikoprotein
- ▣ Indikacije: Postinfarktne ventrikulske aritmije i nakon kirurških zahvata na srcu, nakon kardioverzije. Za liječenje, ne profilaksu!
- ▣ Nepoželjni učinci: neurološki znakovi nakon predoziranja, zatajenje srca, asistolija

MEKSILETIN

- ▣ Oralno aktivni srodnik lidokaina
- ▣ Liječenje ventrikularnih aritmija, neuropatske boli
- ▣ Neželjeni učinci: neurološki poremećaji, uključujući tremor, zamagljen vid i letargiju, mučnina

FLEKAINID

- ▣ Djelovanje: blokatori Na⁺ kanala spore disocijacije, blokada i K⁺kanala
- ▣ Elektrofiziološki učinci: na trajanje AP dvojaki: Purkinjeova vlakna skraćuje (blokada kasnog utoka Na) u kardiomiocitima produžuje
- ▣ Indikacije: SVT i fibrilacija atriya bez organske bolesti srca, prevencije ekstrasistolije postinfarktno (CAST studija)
- ▣ Nepoželjni učinci: povećanje smrtnosti tijekom liječenja

PROPAFENON

- ▣ **Djelovanje:** strukturno sličan propranololu, slaba beta blokirajuća aktivnost, sličan flekainidu po potentnosti u blokadi Na⁺ kanala
- ▣ **Indikacije:** uglavnom supraventrikulske aritmije
- ▣ **Nepoželjni učinci:** metalan okus, opstipacija, pogoršanje srčanog zatajenja, širenje QRS kompleksa

ANTIARITMICI II. SKUPINE

Beta adrenergički blokatori

- ▣ Propranolol, atenolol, metoprolol, bisoprolol, nebivolol, carvedilol, sotalol, esmolol – intravenska primjena
- ▣ Glavni elektrofiziološki učinci: Usporavanje faze 4 AP; usporenje provođenja i povećanje refrakternosti u AV čvoru; smanjenje Ca^{++} nagomilavanje, EAD, DAD, smanjenje srčane frekvencije kao “antidot” za toksične učinke Na^{+} blok.

ANTIARITMICI III. SKUPINE

lijekovi koji produžuju AP

- ▣ Glavni elektrofiziološki učinci:
 - neselektivni blokatori K^+ kanala (K^+ je ključni ion za određivanje memb. Potencijala, pacemakera, trajanje AP)
 - produženje refrakternosti
 - smanjenje heterogenosti u razini refrakternosti - važno za prekidanje reentry aritmija)
 - pojačanje kontrakcije
- ▣ Smanjenje energije za kardioverziju

Amiodaron

- Djelovanje: neselektivna blokada K^+ , blokada Na^+ kanala inaktiv., slaba blokada Ca^{++} utoka i neselektivna beta i alfa blokada
- Elektrofiziološki učinci: Produženje AP (čak i pri većim frekv, inhibitor automacije, usporenje sinus ritma, usporenje AV provođenja, produžava refrakternost u atriju, av i ventriklu, vazodilatacija
- Intravenska i per os primjena, saturacijske doze -10 g

Amiodaron

- ▣ Indikacije: rekurentne rezistentne vent. Tahikardije (mijenja ga ICD), atrij. fibrilacije
- ▣ Ne interfirira s preživljenjem u bolesnika s organskim bolestima srca
- ▣ Nepoželjni učinci: vrlo lipofilan, akumulacija u tkivima (rožnica, koža), plućna fibroza, GI (opstipacija 20%), inhibitor CYP, interakcije s drugim lijekovima, T1/2 13-103 dana, rijetke torsade!!!, bradikardija, AV blok, hipo i hipertireoza, tromboflebitis na mjestu primjene

DRONEDARON

- ▣ Analog amiodarona bez joda
- ▣ Promjena mijenja učinak na metabolizam tiroksina i poluvijek eliminacije
- ▣ Indikacije: FA
- ▣ Manje nuspojava – štitnjača, pluća

VERNAKALANT

- ❑ Blokira kalijске i natrijske kanale
- ❑ Produžuje efektivno refrakterno razdoblje atrija i usporava provođenje kroz AV čvor, ne mijenja efektivno refrakterno razdoblje ventrikla
- ❑ Ne pokazuje učinke na frekvenciju srca
- ❑ Indikacija: FA
- ❑ Štetni učinci - smetnje okusa, kihanje, parestezije, kašalj i hipotenziju

SOTALOL

- ▣ **Djelovanje:** beta adrenergička blokada i blokada K⁺ kanala
- ▣ **Elektrofiziološki učinci:** Produženje AP , i antiadrenergički učinci (usporava automaciju, prolongira refrakternost i usporava provođenje u AV čvoru, ne usporava provođenje u brzim tkivima)
- ▣ Primjenjuje se recemična smjesa, razlike u l i d sotalolu
- ▣ **Indikacije:** Upotrebljiv za atrijske i ventrikulske aritmije. Po većini studija bolji ili jednak Na⁺ blokatorima, defibrilacija
- ▣ **Nepoželjni učinci:** produženje QT intervala, antiadrenergički učinci, oprez pri bubrežnom slabljenju, torsade

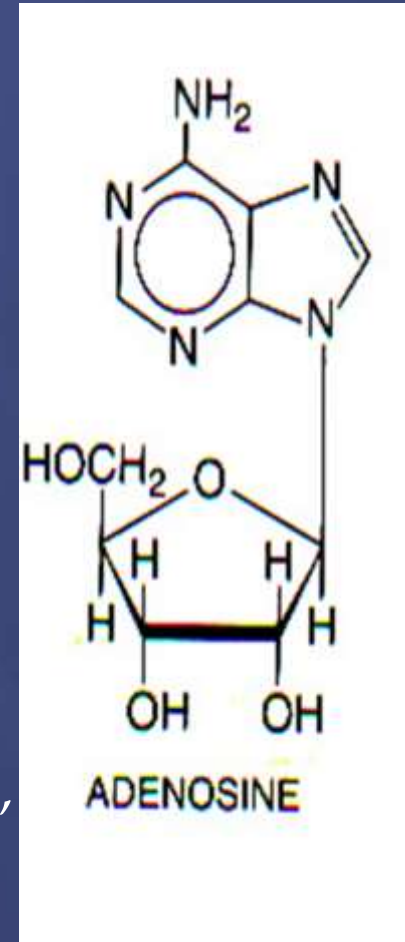
ANTIARITMICI IV. SKUPINE

Blokatori Ca⁺⁺ kanala

- ▣ VERAPAMIL
- ▣ Glavni elektrofiziološki učinci: blokada aktiviranih i inaktiviranih Ca⁺⁺ kanala, aktivnost izraženija u tkivu koje brže okida, koje je dijelom depolarizirano, i gdje su spori AP.
- ▣ Usporava SA i AV čvor (zbog hipotenzije refleksna tahikardija maskira učinak), supresija EAD i DAD, vazodilatacija
- ▣ Jetrni metabolizam, t_{1/2} 7 h, izražen fenomen prvog prolaska kroz jetru
- ▣ Indikacije: SVT za usporenje odgovora klijetki, reentry koji uključuje AV čvor, DAD izazvane ventrikulske aritmije (ne ostale, kraćenje AP)
- ▣ Nuspojave (ovisne od dozi): opstipacija, per. edemi, blokovi provođenja, negativni inotropni učinci, ne kod VA

OSTALI ANTIARITMICI

- ▣ ADENOZIN:
- ▣ Prirodni nukleozid u tijelu – kratak poluvijek
- ▣ Učinci: skraćenje AP atrijske aktivacijom struje K^+ , skraćenje AP i hiperpolarizacija SA čvora antiadrenergički učinci (blokada adenilat ciklaze i smanjenje cAMP); inhibicija struje Ca^{++} (refrakternost AV čvora)
- ▣ Indikacije: lijek izbora za SVT , atrijske tahikardije (poremećaji automacije, ne i reentry)
- ▣ Primjena : I.V. bolus doza, $t_{1/2}$ nekoliko s
- ▣ Opres: dipiridamol - metil ksantini
- ▣ Nuspojave – crvenilo, lica, bol u prsima, bronhospazam, av blok



OSTALI ANTIARITMICI

- ▣ MAGNEZIJ:
- ▣ Učinkovit u hipomagnezemiji ali i kod normalnih Mg⁺⁺ koncentracija
- ▣ Mehanizmi ??? (učinci na Na/K ATP-azu, različite kanale)
- ▣ Indikacije: digitalis inducirana aritmija, torsades de pointes, nekad postinfarktno (1g i.v. tijekom 20 min)
- ▣ KALIJ: depolarizacija membranskog potencijala mirovanja i stabilizacija membranskog potencijala
- ▣ KARDIOAKTIVNI GLIKOZIDI: digitalis

NAČELA KLINIČKE UPORABE ANTIARITMIKA

- ▣ Mala terapijska širina
- ▣ **Koristi i rizici**
- ▣ Terapijski pristup:
 - **Ukloniti uzrok aritmija** - hipoksija ili poremećaj elektrolita
 - **Postaviti dijagnozu** – vrsta aritmije
 - **Utvrđiti početno stanje** - strukturno oštećenja srca
 - **Preispitati potrebu za liječenjem**
 - Način primjene antiaritmika