

Anti-aritmik ilaçlar

Prof. Dr. Öner Süzer
www.onersuzer.com
osuzer@istanbul.edu.tr

Son güncelleme: 02.10.2006

Konuşma planı

- Bu konuda anlatılacak ilaçların toplu tanıtımı
- Aritmiler hakkında temel bilgiler
- Anti-aritmik ilaçlar hakkında bilgi

Sınıf 1 antiaritmik ilaçlar (Na⁺ kanal blokerleri)

1a

- Disopiramid (Norpace)
- Kinidin (Quinocardine)
- Prokainamid (*Pronestyl*)

1b

- Aprindin (*Fiboran*)
- Fenitoin (Epanutin)
- Lidokain (Aritmal)
- Meksiletin (Mexitil)
- Tokainid (*Tonocard*)

1c

- Enkainid (preparatı yok)
- Flekainid (*Tambocor*)
- Morisizin (*Ethmozine*)
- Lorkainid (*Remivox*)
- Propafenon (Rytmonorm)

3

Sınıf 2 antiaritmik ilaçlar (β-blokerler)

- Asebutolol (Prent)
- Esmolol (Brevibloc)
- Metoprolol (Beloc)
- Pindolol (Apo-Pindolol)
- Propranolol (Dideral)
- Sotalol (Darob)

4

Sınıf 3 antiaritmik ilaçlar (K⁺ kanal blokerleri)

- Amiodaron (Cordarone)
- Bretilyum (Bretylol)
- Dofetilid (Tikosyn)
- İbutilid (Convert)
- Sotalol (Darob)

5

Sınıf 4 antiaritmik ilaçlar (Ca⁺⁺ kanal blokerleri)

- Bepridil (Vasacor)
- Diltiazem (Diltizem)
- Verapamil (Isoptin)

6

Diğer antiaritmik ilaçlar

- Adenozin (*Adenocard*)
- Digoksin (Digoxin)
- Kalsiyum (Calcium Sandoz)
- Magnezyum sülfat (jenerik)
- Potasyum klorür (jenerik)

7

Aritmiler ve temel bilgiler I

- **Aritmi** (disritmi), normal sinüs ritminden herhangi bir sapma ve kalp atımlarındaki herhangi bir düzensizliktir. Kalp atımları düzensiz olmasa da, kalbin hızındaki artma veya azalmalar da aritmi olarak kabul edilir.
- EKG'de **normal sinüs ritmi** düzenli P, QRS ve T dalgaları ile karakterizedir. Normal sinüs ritmi, sinüs düğümündeki pacemaker hücrelerde oluşan düzenli spontan aksiyon potansiyellerinin kalp içindeki ileti sistemleri vasıtasıyla önce atriuma daha sonra da atriyoventriküler (AV) nod aracılığıyla ventriküllere iletilmesiyle gerçekleşir.

8

Aritmiler ve temel bilgiler II

- **AV intervali**, atrial sistol ve ventriküler sistol başlangıçları arasındaki zamandır.
- **PR intervali**, elektrokardiyografide P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin başlangıcına kadar olan süredir. Atrial depolarizasyon ve AV nodda iletili süresi hakkında fikir verir. Normal koşullarda 0.12-0.20 saniyedir (ortalama, 70 atım dakikalık kalpte 0.18 saniye; 130 atım dakikalık kalpte ise 0.14 saniyedir). PR intervali ile ölçülen aslında AV intervalidir.
- **QRS süresi**, ventriküler depolarizasyon ve atrial repolarizasyon süresi hakkında fikir verir. Normal koşullarda ortalama 0.08 saniyedir. 0.10 saniyeye kadar değerler normal kabul edilir.

9

Aritmiler ve temel bilgiler III

- **QT intervali**, elektrokardiyografide QRS kompleksi başından T dalgası sonuna kadar geçen süredir. Ventriküllerdeki elektrik aktivitesinin toplam süresini verir (ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon sürelerinin toplamı). Normal koşullarda ortalama 0.40 saniyedir. 0.43 saniyeye kadar değerler normal kabul edilir. Uzaması ventriküler erken atım olasılığını artırır.
- **ST intervali (QT-QRS)**, ventriküler repolarizasyon süresini verir. Normal koşullarda ortalama 0.32 saniyedir.

10

Aritmiler ve temel bilgiler II

- **Maksimum depolarizasyon hızı**, tek hücreden aksiyon potansiyeli kaydedildiğinde başlangıç dönemdeki en dik yükseliştir ($+dV/dT_{maks}$). Aksiyon potansiyeli başlangıcında sodyum kanallarının en çok açık bulunduğu ana denk gelir.
- **Refrakter periyod**, bir aksiyon potansiyeli tamamlandıktan sonra yeni bir aksiyon potansiyeli başlayabilmesi için geçmesi gereken minimum süredir.

11

Aritmilerin nedeni

- After-depolarizasyon gecikmesi sonucu **ektopik atımların tetiklenmesi** (hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonu anormal artarsa).
- Kısmi iletim bozukluğu sonucu **reentry** (hücre nekrozuna bağlı iletim bloğu ve ters yönde iletim oluşması sonucu). Bu durumda uyarı ters yönde ilerleyerek iletim yoluna tekrar girer ve ektopik atıma neden olur.
- **Ektopik pacemaker aktivitesi** (sempatik sistem artırır).
- **Kalp bloğu** (AV nodu veya ventriküler iletim sisteminde hasar nedeniyle).
- Aritmi tedavisinde kullanılan tüm ilaçlar aritmiye neden olabilir.

12

Aritmilerin klinik sınıflandırılması ve tanımlanması I

- Orijinin yerine göre (supraventriküler, ventriküler).
- Kalp hızına göre (bradikardi, taşikardi).
- **Atrial fibrilasyon (AF)**, atriumlarda normal ritmik kasılmaların yerini hızlı düzensiz kas seyirmelerinin aldığı durumdur. Ventriküller, atriumların bozuk ritimli bombardımana düzensiz kasılmalarla cevap verir.
- **Supraventriküler taşikardi (SVT)**, atrium veya atriyoventriküler düğümdeki merkezlerden kaynaklanan hızlı ritimlerdir.

13

Aritmilerin klinik sınıflandırılması ve tanımlanması II

- **Ventriküler erken atım** (ventriküler ekstrasistol, VES), sinüs ritmi sürerken, ventrikül içinde bir yerden çıkan kalp atımıdır.
- **Ventriküler taşikardi (VT)**, ardarda en az üç erken atımın gerçekleşmesidir.
- **Ventriküler fibrilasyon (VF)**, QRS ve T dalgalarının ayırt edilemediği hızda ventriküler taşikardidir.

14

Aritmilerin klinik sınıflandırılması ve tanımlanması III

- **Torsade de pointes**, elektrokardiyografide ilerleyici değişikliklerle birlikte 5-20 atımda bir QRS ekseninde sabit bir dalgalanma görülen paroksizmal ventriküler taşikardidir. Uzun QT sendromları Torsade de pointes'e neden olabilir.
- **Wolff-Parkinson-White sendromu**, bazen paroksizmal taşikardi ile birlikte olan tipik bir elektrokardiyografik paterndir: kısa PR aralığı (0.1 saniye ya da daha az), uzamış QRS kompleksi ve buna eklenmiş başlangıç komponenti (delta dalgası).

15

Uzun QT sendromlarına yol açan bazı ilaçlar

Amiodaron	Klorpromazin
Amitriptilin	Kotrimoksazol
Astemizol	Maprotilin
Bepridil	Pentamidin
Desipramin	Probukol
Difenhidramin	Prokainamid
Disopiramid	Risperidon
Dofetilid	Sisaprid
Doksepin	Sotalol
Eritromisin	Sparfloksasin
Grepafloksasin	Terfenadin
Haloperidol	Tiotiksen
İbutilid	Tiyoridazin
İmipramin	Trifluoperazin
Kinidin	Ziprasidon
Klomipramin	

16

Aritmilere yol açan bazı ilaçlar

Adenozin	Ketanserin
Antiasetikolin esterazlar	Lityum
Astemizol	Papaverin
Atropin	Pentamidin
β blokerler	Probukol
Daunorubisin	Sempatomimetikler
Digoksin	Sisaprid
Doksorubisin	Teofilin
Emetin	Terfenadin
Eritromisin	Tiroid hormonları
Fenotiazinler	Trisiklik antidepresanlar
Guanetidin	Verapamil

17

Antiaritmik ilaçlar (Vaughan Williams sınıflaması)

- **Sınıf 1:** Voltaj duyarlı Na^+ kanallarını blokerleri.
- **Sınıf 2:** β -adrenerjik antagonistler.
- **Sınıf 3:** K^+ kanal blokerleri.
- **Sınıf 4:** Ca^{2+} kanal blokerleri.

18

Antiaritmik ilaçlar (Vaughan Williams sınıflaması)

- **Sınıf 1:** Voltaj duyarlı Na⁺ kanallarını blokerleri. Faz 0 çıkışı baskırlar.
- **Sınıf 2:** β-adrenerjik antagonistler. Faz 4'de depolarizasyon oluşumunu baskırlar.
- **Sınıf 3:** K⁺ kanal blokerleri. Faz 3 repolarizasyonu uzatırlar.
- **Sınıf 4:** Ca²⁺ kanal blokerleri. AV iletimi yavaşlatırlar, refrakter periyodu uzatırlar.

19

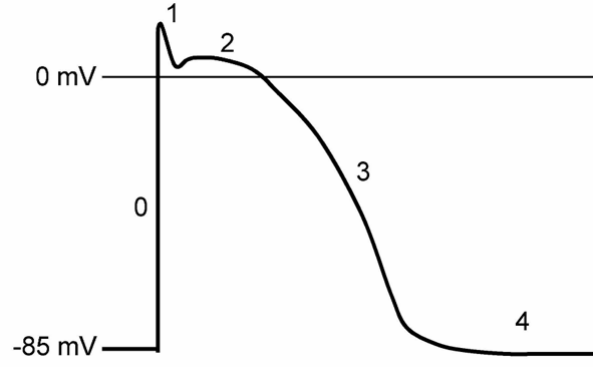
Sınıf 1 antiaritmik ilaçlar

Voltaj duyarlı Na⁺ kanallarını bloke eden ilaçlar:

- **1a**, kinidin, prokainamid, disopiramid
- **1b**, aprindin, lidokain, fenitoin, meksiletin, tokainid
- **1c**, flekainid, enkainid, lorkainid
- Sınıf 1 antiaritmik ilaçlar, aksiyon potansiyeli süresine etkileri ve sodyum kanalı ile ilişkilerinin kinetik farklılıklarına göre alt gruplarına ayrılırlar.
- Aksiyon potansiyeli süresini, Sınıf 1a uzatır, Sınıf 1b kısaltır, Sınıf 1c ise değiştirmez veya minimal uzatır.
- 1b grubu, sodyum kanallarına hızla bağlanıp hızla ayrılır; 1c, yavaş bağlanıp yavaş ayrılır; 1a grubunun etkileri ikisinin arasındadır.

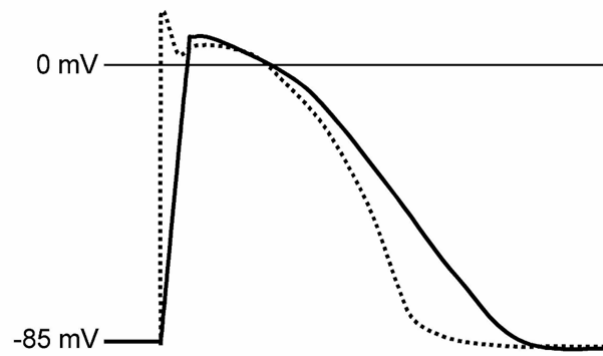
20

İlaçsız kayıt



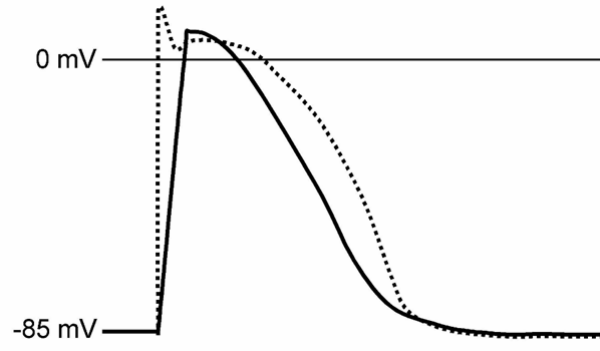
21

Sınıf 1a etkisi



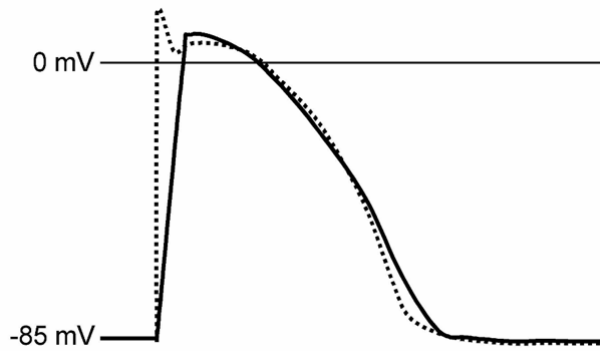
22

Sınıf 1b etkisi



23

Sınıf 1c etkisi



24

Sınıf 1a antiaritmik ilaçlar

- **Kinidin:** Sınıf 1a'nın prototipidir. Oral ve İV kullanılır. Tüm aritmi tiplerinde, kullanılabilir. Özellikle kronik kullanımlarda tercih edilir. Hasta sinüs nodlarını baskılayabilir; antikolinerjik ve direkt depresan etkidir. Baş ağrısı, vertigo, tinnitus, işitme kaybı, bulanık görme ile karakterize çinkonizm; ayrıca, kardiyak depresyon, gastrointestinal irritasyon ve alerjik reaksiyonlara (örn. trombositopenik purpura, lökopeni, dissemine intravasküler koagülasyon, döküntüler) neden olabilir.
- **Disopiramid:** Oral yolla kullanılır. Kinidine benzer etkilidir. Periferik nöropati yapabilir.
- **Prokainamid:** Oral ve İV kullanılır. Kinidine benzer etkilidir. Miyokard infarktüsünün akut fazındaki aritmilerde kullanılabilir. İlaça bağlı SLE ve perikardit yapabilir.

25

Sınıf 1b antiaritmik ilaçlar

- **Lidokain:** Sınıf 1b'nin prototipidir. İV kullanılır. Hasta sinüs nodlarını baskılayabilir. Ventriküler taşiaritmilerde (örn. defibrilasyona cevap vermeyen ventriküler taşikardi) ve prematüre ventriküler erken atımlarda ve miyokard infarktüsü sonrası görülen ventriküler aritmilerin tedavi ve profilaksisinde ilk seçenek ilaçlardandır. Atrial aritmilerin tedavisinde etkisizdir, ancak digoksin intoksikasyonunun neden olduğu atrial ve ventriküler aritmilerin tedavisinde faydalı olabilir.
- **Meksiletin** ve **tokainid:** Lidokaine benzer etkili ilaçlardır. Oral yolla kullanılırlar.
- **Fenitoin:** Digoksin entoksikasyonunun yol açtığı aritmilerin tedavisinde etkili olabilir. Oral ve İV kullanılır.

26

Sınıf 1c antiaritmik ilaçlar

- **Flekainid:** Sınıf 1c'nin prototipidir. Oral yolla kullanılır. Atrial ve ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılsa da özellikle *Wolff-Parkinson-White* sendromunda faydalıdır. Sol ventrikül fonksiyonları bozulmuş hastalarda ve koroner arter hastalarında kullanılmamalıdır.
- **Enkainid** ve **lorikainid**, flekainide benzer özellikte ilaçlardır.
- **Propafenon:** Oral yolla kullanılır. Sodyum kanal bloker etkisinin özellikleri flekainide benzer ancak, etkili olduğu aritmiler kinidine daha fazla yakındır. Propafenonun ayrıca β -bloker, Ca^{2+} kanal blokeri ve amiodaron benzeri etkileri de vardır.
- **Morisizin:** Oral yolla kullanılır. Morisizin, Sınıf 1c içinde yer alsa da aslında herhangi bir Sınıf 1 alt grubuna dahil değildir. 1a'lar gibi QT intervalini uzatır, 1b'ler gibi aksiyon potansiyeli süresini kısaltır, 1c'ler gibi PR intervalini uzatır. Ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılır. Plazma yarılanma ömrü 2-6 saattir ancak aktif metabolitlerin yarı ömrü çok daha uzundur.

27

Sınıf 2 antiaritmik ilaçlar

- (β -blokerler)
- **Propranolol:** β -blokerlerin prototipidir. Oral ve İV yolla kullanılabilir. Atrial aritmiler ve sinüs taşikardisi tedavisinde kullanılır. β -adrenerjik antagonistlerin miyokard infarktüsünden sonra kullanılması yaşam süresini uzatır, ancak Sınıf 1 ilaçlar ventriküler erken atımlı hastalarda, elektrokardiyogramı normale çevirmelerine rağmen yaşam süresini kısaltırlar.
- **Esmolol:** İV yolla kullanılır. En kısa etkili β -bloker olması aritmilerde kullanımında avantaj sağlar. Özellikle sinüs taşikardisinde ve supraventriküler taşikardilerde tercih edilir. Antiaritmik olarak kullanıldığı dozlarında kardiyak depresan etkiler oluşmaz ve hipotansiyon yapmaz.

28

Sınıf 3 antiaritmik ilaçlar (miyokardın refrakter periyodunu uzatanlar)

29

Sınıf 3 antiaritmik ilaçlar I

- (K⁺ kanal blokerleri, miyokardın refrakter periyodunu uzatanlar)
- **Amiodaron:** Oral ve İV yolla kullanılabilir. Etkilerinin, tüm sınıflardan antiaritmik ilaçların etkilerine benzerliği vardır. Tüm aritmiler üzerine etkili olsa da özellikle başka ilaçlara rezistan ventriküler ekstrasistol ve atrial fibrilasyon tedavisinde kullanılır.
- Kardiyopulmoner resüsitasyonda ventriküler fibrilasyon defibrile edildikten sonra kullanılacak en önemli ilaçlardandır. Miyokardı deprese etmemesi bir avantajdır. Kardiyak kontraktilite bozuksa (ejeksiyon fraksiyonu <%40) ilk seçilecek antiaritmik ilaçtır.
- En uzun plazma yarılanma ömrüne sahip antiaritmik ilaç olduğu için kararlı durum konsantrasyonuna çabuk ulaşmak için önce yükleme dozu verilir, sonra idame dozuna geçilir.
- QT intervalini uzatan diğer ilaçlarla birlikte verilmesi, ciddi bradikardi ve atrioventriküler blok riski oluşturabilmesi nedeniyle tavsiye edilmez. Hasta sinüs nodlarını baskılayabilir. Ayrıca, periferde T₄-T₃ dönüşümünü inhibe eder, hipotiroidi ve guatr oluşturur. Periferik nöropati ve psödötümör serebriye de yol açabilir.

30

Sınıf 3 antiaritmik ilaçlar II

- **Bretilyum:** Sadece acil durumlarda, özellikle lidokain ve kardiyoversiyona cevap vermeyen ventriküler fibrilasyon tedavisinde İV yolla kullanılır. Sınıf 3 etkinin yanı sıra nonselektif β -bloker etkisi de vardır. Endojen noradrenalin salgılanmasının başlangıçta yaptığı stimülasyonu depresyon izler. Özellikle iskemik hücrelerde aksiyon potansiyeli süresini uzatır. Bu etkileriyle ventriküler aritmiler ortaya çıkartabilir. Uzun süre kullanımı pulmoner alveolit ve fibrozis, ayrıca tükürük bezinde şişme yapabilir.
- **Sotalol:** Oral kullanılır. Sınıf 3 etkinin yanı sıra nonselektif β -bloker etkisi de vardır. Hızlı atrial fibrilasyon ve flutter başta olmak üzere supraventriküler ve ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılabilir.
- **İbutilid ve dofetilid:** Saf Sınıf 3 (K^+ kanal blokeri) etkili ilaçlardır. İbutilid İV, dofetilid oral yolla kullanılır. Atrial flutter ve atrial fibrilasyon tedavisinde kullanılırlar.

31

Sınıf 4 antiaritmik ilaçlar (Ca^{++} kanal blokerleri)

32

Sınıf 4 antiaritmik ilaçlar

(Ca²⁺ kanal blokerleri)

- **Verapamil:** AV iletimi yavaşlatır ve efektif refrakter periyodu uzatır. Direkt etkisiyle sinüs nodunu yavaşlatır. Özellikle supraventriküler taşikardilerde ve sinüs taşikardisinde oral veya İV kullanılır.
- **Diltiazem:** Oral ve İV yolla kullanılabilir. Kullanım endikasyonları verapamile benzerdir ancak kalp üzerinde ondan daha az etkilidir. Anjina pektoris ve aritmi riski birlikteyse tercih edilir.

33

Diğer antiaritmik ilaçlar I

- **Digoksin:** Özellikle hızlı geçişli atrial fibrilasyon tedavisinde kullanılır.
- **Atropin:** Sinüs bradikardisi tedavisinde kullanılır.
- **Adrenalin:** Kardiyak arrest ve asistoli tedavisinde İV, intrakardiyak veya endotrakeal (damar yolu mevcut değilse) yolla kullanılır.

34

Diğer antiaritmik ilaçlar II

- **Kalsiyum:** Hiperkalemiyle oluşan aritmilerin tedavisinde yavaş İV yolla kullanılır.
- **Magnezyum sülfat:** Ventriküler aritmilerin tedavisinde yavaş İV yolla kullanılır.
- **Potasyum:** Hipokalemiye bağlı aritmilerin tedavisinde yavaş İV infüzyonla kullanılır.
- **Adenozin:** Paroksizmal supraventriküler taşikardinin sinüs ritmine çevrilmesi için kullanılır. *Wolff-Parkinson-White* sendromunda olduğu gibi aksesuar baypas yollarının bulunması durumunda da etkilidir. Etkisinin çok kısa süreli olması ve kardiyak depresan etkisinin bulunmaması avantajdır. Öncelikle *Valsalva* manevrası gibi bir vagal manevranın denenmesi, manevra sinüs düğümüne dönmede başarılı olmazsa adenozin uygulanması önerilir. Kısa etkili olduğu için profilaksizde kullanılmaz.

35

Diğer antiaritmik ilaçlar III

- **Bradikardiler** (örn. kalp bloğu) kalp pili, **taşikardiler** kardiyoversiyon gerektirebilir.
- **Sıvı elektrolit** (özellikle potasyum, kalsiyum, magnezyum) ve **asit baz** (özellikle asidoz) **dengesi bozuklukları** da aritmi sebebi olabilir. Tedavi etiyolojiye ve sıvı elektrolit ve asit-baz dengesinin sağlanmasına yönelik olmalıdır.

36

Antiaritmik ilaçların ilk seçenek kullanımları

Sınıf		AF	SVT	VES	VT	VF
1a	Kinidin			+	+	
	Lidokain			+	+	+
2	Esmolol	+	+		+	
	Metoprolol	+			+	
	Propranolol	+			+	
3	Amiodaron			+	+	
4	Diltiazem	+	+			
	Verapamil	+	+			
Diğer	Adenozin		+			

37

Antiaritmik ilaçların aritmilerdeki yararlılıkları ve kullanımları I

Sınıf	İlaç	Aritmilerde yararlılık		Kullanımları
		Supraventriküler	Ventriküler	
1a	Disopiramid	+	+++	AF, VT
	Kinidin	+	+++	AF, VT, VF
	Prokainamid	+	+++	AF, VT, VF
1b	Fenitoin	0*	+	Digital aritmileri
	Lidokain	0*	+++	VT, VF, digital aritmileri
	Meksiletin	0	+++	VT, VF
	Tokainid	0	+++	VT, VF
1c	Flekainid	+	++++	AF, SVT
	Propafenon	+	+++	AF, SVT
1	Morisizin	0	+++	VT, VF

* Digitalin yol açtığı supraventriküler aritmilerde yararlıdır.

38

Antiaritmik ilaçların aritmilerdeki yararlılıkları ve kullanımları II

Sınıf	İlaç	Aritmilerde yararlılık		Kullanımları
		Supraventriküler	Ventriküler	
2	Esmolol	+	+	AF, SVT
	Metoprolol	+	+	AF, SVT, VT, VF
	Propranolol	+	+	AF, SVT, VT, VF
3	Amiodaron	+++	+++	AF, VT, VF
	Bretilyum	0	+	VT, VF
	Sotalol	+++	+++	AF, VT, VF
4	Diltiazem	++	0	AF, SVT
	Verapamil	+++	0	AF, SVT
Dğer	Adenozin	++++	0	SVT
	Digoksin	+	0	AF, SVT

39

Gelecek ders...

40

Antianjinal ilaçlar

Prof. Dr. Öner Süzer
www.onersuzer.com
osuzer@istanbul.edu.tr

Teşekkürler