

Bölüm 56

ANTIARİTMİK İLAÇLAR

İbrahim ERSOY¹

GİRİŞ

Anti-aritmik ilaçlar (AAİ), kalbin elektriksel özelliklerini değiştirerek etki ederler bunu kimi zaman kardiyak aksiyon potansiyeli uzatarak, kimi zaman iletimi hızını düşürerek, kimi zaman da fokal otomasiteyi azaltarak veya hepsinin birleşimiyle başarırlar. 1988'de akut miyokard enfarktüsü sonrası ventriküler aritmilerin tedavisinde anti-aritmik ilaçların etkinliğinin ilk gösterildiği CAPS (Cardiac Arrhythmia Pilot Study) çalışması büyük heyecan yaratmıştı (1). Ancak AAİ'lerin masum olduğuna dair iyimserlik CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) çalışması ile darbe aldı (2). Sonraki dönemlerde bu ilaçların yüksek riskli seçilmiş hastalarda faydalı olabileceğine dair kanı yaygınlaştı. Başlangıçta ventriküler aritmilerin tedavisi için geliştirilen bu ilaçlar, sonraki dönemlerde atriyal fibrilasyon ritm kontrolüne kaymıştır.

Çoğu ilacın atriyum ve miyokard dokusuna özel reseptörlere etki ettiği düşünülse de istenmeyen ciddi yan etkileri ortaya çıkmıştır. Buna en çarpıcı örnekler; sınıf IA ve sınıf III ilaçların polimorfik ventriküler taşikardiyi kolaylaştırması ve sınıf IC ilaçların atriyoventriküler iletiyi uzatması ve QRS süresini genişleterek monomorfik ventriküler taşikardiye neden olması gösterilebilir. 44 çalışmanın irdelendiği geniş çaplı bir meta-analizde tüm AAİ'lerin artmış pro-aritmik etkilerinin olduğu görülmüş (3).

Bin dokuz yüz yetmişlerde AAİ için yapılan Vaughan Williams sınıflaması aksiyon potansiyeli-

li üzerine etkilerine göre temellendirilmişti sonradan spesifik iyon kanalları ve beta reseptörleri hedef alan moleküllerle kapsam genişletilmiştir (4). Yeni sınıflama konunun ilerleyen bölümünde detaylandırılacaktır.

Aynı tip bir disritminin tedavisi verirken alttan yatan yapısal kalp hastalığı, aritmojenik substrat ve tetikleyici faktörler, hastadan hastaya değişebilmektedir. Bu değişkenler ile AAİ, aritminin sonlandırılabilmesi, yeni aritmilere neden olması (pro-aritmik etki) veya tedavi edilmeye çalışılan aritminin alevlenmesi gibi istenmeyen sonuçlara da zemin hazırlar.

O yüzden mortalite riski yüksek aritmilerde katater ablasyonu ve implante edilebilir kardiyovertör defibrilatör (ICD) gibi sofistike yöntemler, öncelikli tercih olurken benign aritmilerde AAİ'ler anahtar tedavi yöntemi olabilir.

Anti-Aritmik İlaçların Mekanizması ve Sınıflaması

Bilinen çoğu AAİ, baskın özelliği olan direkt aksiyon potansiyeli üzerine etkisine ek olarak farklı mekanizmalarla da işlev görür. Ancak sınıflandırmaya tabi tutulurken baskın elektrofizyolojik mekanizma göz önüne alınır.

Vaughan Williams sınıflandırma sistemi 2018 güncellenmiş, dört klasik sınıfa ek yeni alt sınıflar ve sınıflar da eklenmiştir (4). Eski sınıflamada dört grubu içermektedir;

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, iersoytr@hotmail.com

dolayı ilaç infüzyonu kesilse de en az 4 saat yakın EKG takibi yapılmalıdır. Atriyal fibrilasyon ve flutter tedavisinde kullanılabilir, preeksite atriyal fibrilasyon durumunda da etkili bir ajandır. 1mg/lık dozu 10 dakikada infüzyon olarak uygulanır. Potasyum ve magnezyum eksikliğinde ventriküler fibrilasyon ihtimali artar.

Sotalol, potasyum kanal blokeri aynı zamanda non-selektif beta-bloker özelliği gösteren ilaçtır. Atriyum ve ventrikülde aksiyon potansiyelinde uzama ve sinüs hızında AV iletimde azalma gibi elektrofizyolojik etkileri vardır. Biyoyararlanım %100'e yakındır. Yarı ömrü 10-16 saate yakındır. Böbrek yetmezliğinde ciddi toksisite oluşabilir. TorsaDePointes(TdP) riski sebebiyle QT aralığı yakın takip edilmelidir. Sotalol, ventriküler taşikardilerde, atriyal fibrilasyonda, AVNRT, AVRT tedavisinde ve önlenmesinde kullanılabilir. Uzun QT sendromunda, astımda, AV blokta, hasta sinüs sendromunda kullanımı kontrendikedir. Yorgunluk, uykusuzluk, baş ağrısı, ishal, bulantı ve kusma yan etkileri görülebilir.

Vernekalant, potasyum kanallarının erken aktivasyonu ve sodyum kanallarını bloke ederek etki gösterir. Yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir. Temel olarak karaciğerden metabolize edilir. Atriyal fibrilasyon medikal kardiyoversiyonunda etkili bir ilaçtır. 10 dakika içinde 3mg/kg dozunda infüzyon yapılır. 24 saatte 5mg/kg dozunu geçmemelidir. QT uzama, sinüs bradikardisi, AV blok görülebilir. Ciddi aort darlığı, hipotansiyon, sınıf 3-4 kalp yetersizliği, akut koroner sendromlarda kullanımı kontrendikedir.

Sınıf IV: Yeni sınıflama bu gruba kalsiyum tutucu modülatörler olarak adlandırmış ve beş alt gruba ayırmıştır. Alt grupları içerisinde kalsiyum kanal blokerleri en bilinenidir. Verapamil, diltiazem göre SA ve AV nod üzerinde daha baskın yavaşlatıcı etkiye sahiptir. Ayrıca nifedipinin kalp üzerinde ufak elektrofizyolojik etkileri de vardır. Verapamil ve diltiazem sinüs hızını yavaşlatıp refrakterlik süresini arttırabilirler. AV nod üzerinde iletim hızını düşürüp PR intervalini uzatırlar. Ayrıca sol ventrikül fonksiyonlarını baskılayabilirler.

SONUÇ

Anti-aritmik ilaçlar kalpteki iyon kanallarını ve reseptörleri hedef alarak onların fonksiyonlarını genelde baskılayarak etkiler.

Anti-aritmik ilaç sınıflaması ajanların baskın özelliğine göre yapılmıştır. Ancak klinik kullanımımızda olan ilaçların neredeyse tümü etkisi birkaç hedef üzerinden gösterir.

Anti-aritmik ilaç kullanımı, her hastaya özel olarak değerlendirilerek; çoklu elektrofizyolojik etkileri ile pro-aritmi mi anti aritmi mi klinik sonucuna ulaşacağı kestirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Anti-aritmik ilaçlar, sınıflama, pro-aritmi,

KAYNAKÇA

1. Greene HL, Richardson DW, Barker AH, Roden DM, Capone RJ, Echt DS, et al. Classification of deaths after myocardial infarction as arrhythmic or nonarrhythmic (the Cardiac Arrhythmia Pilot Study). The American journal of cardiology. 1989;63(1):1-6.
2. Ruskin JN. The cardiac arrhythmia suppression trial (CAST). Mass Medical Soc; 1989.
3. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longás-Tejero MA, Mahé I, Bergmann J-F. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. Archives of internal medicine. 2006;166(7):719-28.
4. Lei M, Wu L, Terrar DA, Huang CL. Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs. Circulation. 2018 Oct 23;138(17):1879-96. PubMed PMID: 30354657. Epub 2018/10/26. eng.
5. Koruth JS, Lala A, Pinney S, Reddy VY, Dukkipati SR. The Clinical Use of Ivabradine. Journal of the American College of Cardiology. 2017 Oct 3;70(14):1777-84. PubMed PMID: 28958335. Epub 2017/09/30. eng.
6. Banavalikar B, Shenthar J, Padmanabhan D, Valappil SP, Singha SI, Kottayan A, et al. Clinical and Electrophysiological Correlates of Incessant Ivabradine-Sensitive Atrial Tachycardia. Circulation Arrhythmia and electrophysiology. 2019 Aug;12(8):e007387. PubMed PMID: 31345093. Epub 2019/07/28. eng.
7. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. The New England journal of medicine. 2014 Sep 18;371(12):1091-9. PubMed PMID: 25176136. Epub 2014/09/02. eng.
8. Snyders D, Bennett P, Hondeghem L. Mechanisms of drug-channel interactions. The heart and the cardiovascular system: scientific foundations/Fozzard, HA [edit]; et al[edit]1992. p. 2165-93.
9. Hondeghem LM, Katzung BG. Antiarrhythmic agents: the modulated receptor mechanism of action of sodium and calcium channel-blocking drugs. Annual review of pharmacology and toxicology. 1984;24:387-423. PubMed PMID: 6203481. Epub 1984/01/01. eng.

10. Perry JC, Garson Jr A. Flecainide acetate for treatment of tachyarrhythmias in children: review of world literature on efficacy, safety, and dosing. *American heart journal*. 1992;124(6):1614-21.
11. Rossenbacker T, Priori SG. The Brugada syndrome. *Current opinion in cardiology*. 2007;22(3):163-70.
12. Antzelevitch C, Nesterenko V, Shryock JC, Rajamani S, Song Y, Belardinelli L. The role of late I Na in development of cardiac arrhythmias. *Voltage Gated Sodium Channels*: Springer; 2014. p. 137-68.
13. Podrid PJ, Fuchs T, Candinas R. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation*. 1990;82(2 Suppl):I103-13.
14. Naccarelli GV, Lukas MA. Carvedilol's antiarrhythmic properties: therapeutic implications in patients with left ventricular dysfunction. *Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer-Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease*. 2005;28(4):165-73.
15. Malik A, Masson R, Singh S, Wu W-C, Packer M, Pitt B, et al. Digoxin discontinuation and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(5):617-27.
16. Hondeghem L, Snyders D. Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go. Reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence. *Circulation*. 1990;81(2):686-90.
17. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, Olshansky B, Singh B, Collard HR, et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart rhythm*. 2007 Sep;4(9):1250-9. PubMed PMID: 17765636. Epub 2007/09/04. eng.
18. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *Jama*. 2007 Sep 19;298(11):1312-22. PubMed PMID: 17878423. Epub 2007/09/20. eng.
19. Desai AD, Chun S, Sung RJ. The role of intravenous amiodarone in the management of cardiac arrhythmias. *Annals of internal medicine*. 1997 Aug 15;127(4):294-303. PubMed PMID: 9265430. Epub 1997/08/15. eng.
20. Scheinman MM, Levine JH, Cannom DS, Friehling T, Kopelman HA, Chilson DA, et al. Dose-ranging study of intravenous amiodarone in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. The Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. *Circulation*. 1995 Dec 1;92(11):3264-72. PubMed PMID: 7586313. Epub 1995/12/01. eng.
21. Clemon HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol*. 1998 Mar 1;81(5):594-8. PubMed PMID: 9514456. Epub 1998/03/26. eng.
22. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2005 May 5;352(18):1861-72. PubMed PMID: 15872201. Epub 2005/05/06. eng.
23. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Dec 2;64(21):e1-76. PubMed PMID: 24685669. Epub 2014/04/02. eng.
24. Darkner S, Chen X, Hansen J, Pehrson S, Johannessen A, Nielsen JB, et al. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIODARONE after CATHETER ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *European heart journal*. 2014 Dec 14;35(47):3356-64. PubMed PMID: 25182250. Epub 2014/09/04. eng.
25. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *The New England journal of medicine*. 2007 Sep 6;357(10):987-99. PubMed PMID: 17804843. Epub 2007/09/07. eng.
26. Varro A, Takacs J, Nemeth M, Hala O, Virag L, Iost N, et al. Electrophysiological effects of dronedarone (SR 33589), a noniodinated amiodarone derivative in the canine heart: comparison with amiodarone. *British journal of pharmacology*. 2001 Jul;133(5):625-34. PubMed PMID: 11429385. Pubmed Central PMCID: PMC1572824. Epub 2001/06/29. eng.
27. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, Decosterd LA, Galleyrand J, Gaud C, et al. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology*. 2007 Dec;64(6):785-91. PubMed PMID: 17662087. Pubmed Central PMCID: PMC2198776. Epub 2007/07/31. eng.
28. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009 Feb 12;360(7):668-78. PubMed PMID: 19213680. Epub 2009/02/14. eng.
29. Zafar MU, Santos-Gallego CG, Smith DA, Halperin JL, Badimon JJ. Dronedarone exerts anticoagulant and antiplatelet effects independently of its antiarrhythmic actions. *Atherosclerosis*. 2017 Nov;266:81-6. PubMed PMID: 28992468. Epub 2017/10/11. eng.
30. Mounsey JP, DiMarco JP. Cardiovascular drugs. Dofetilide. *Circulation*. 2000 Nov 21;102(21):2665-70. PubMed PMID: 11085972. Epub 2000/11/22. eng.