



BÖLÜM 64

GRUP I ANTİ ARTİMİK İLAÇLAR

Ercan ÇEĞİLLİ ¹

GİRİŞ

Ritim bozukluğu tedavisinde kullanılan anti-aritmik ilaçlar etkilerini genel olarak hücre membranında bulunan sodyum, potasyum, kalsiyum kanalları ya da beta-adrenerjik reseptörlerin bloke edilmesi ile gösterirler. Bu ilaçların etkileri yaş, kalp hızı, alttan yatan yapısal kalp hastalığı, miyokardiyal hasarın varlığı, hücre membran potansiyelinin durumu, hücre dışı sıvıdaki iyon bileşimi, aritmojenik substrat gibi birçok faktöre bağlıdır (1). Başlangıçta ventriküler aritmilerin (VA) tedavisi için geliştirilen bu ilaçlar, sonraki dönemlerde atriyal fibrilasyon ritim kontrolünde de kullanıma girmiştir.

Vaughan Williams sınıflandırması, Lei ve arkadaşları tarafından 1970 yılında tanıtılmasından bu yana anti-aritmik tedavileri sınıflandırmak için en yaygın olarak kullanılan sistemdir (2). Temelde, baskın hücresel elektrofizyolojik etkilerine göre 4 ana sınıfa ayrılan anti-aritmik ilaçlar 2018 yılında yayınlanan güncelleme ile grup 0, V, VI, VII'nin eklenmesi ile 8 ayrı başlık olarak tekrar düzenlenmiştir (3). Bu sınıflamadaki bazı ilaçlar ana molekülden farklı etki gösteren aktif metabolitlere sahiptirler ve aynı sınıftaki tüm ilaçlar aynı etkiye sahip değildir.

GRUP 1 ANTİ-ARİTMİK İLAÇLAR

Anti-aritmik ilaçlar esas olarak kardiyak aksiyon potansiyelinin çeşitli fazlarında iyon hareketini yavaşlatırlar. Kardiyak aksiyon potansiyellerinin faz 0'ına etki eden grup 1 anti-aritmik ilaçlar hızlı sodyum kanal blokerleridir. Grup 1 anti-aritmik ilaçlar temel olarak 1A, 1B, 1C olarak üç gruba ayrılmakla beraber son güncellemede geç sodyum kanalları blokajı da dahil edilmiştir (Tablo 1) (3).

Tablo 1. Vaughan Williams anti-aritmik ilaç sınıflandırması

Revize edilmiş Vaughan Williams anti-aritmik ilaç sınıflandırması (özet)

Sınıf 1 voltaj kapılı Na kanal blokerleri

Sınıf 1a (orta ayrışma)	Kinidin, Disopiramid, Prokainamid
Sınıf 1b (hızlı ayrışma)	Lidokain, Meksilitin
Sınıf 1c (yavaş ayrışma)	Propafenon, Flekainid
Sınıf kimliği (geç akım)	Ranolozin

Özel durumlar dışında, sodyum kanal blokerlerinin ventriküler taşikardi (VT) ve ani kardiyak ölümün (AKÖ) önlenmesinde sınırlı bir rolü vardır; VT/AKÖ' ü tedavi etmek için sodyum ka-

¹ Uzm. Dr., Arnavutköy Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, ercancegilli@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6343-1383

çalışmasında miyokard enfarktüsü sonrası tedavi başlanan hastalarda aritmi ve mortalitenin arttığı saptanmıştır (26).

Flecainide'in , Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi (CPVT) ilaç tedavisinin sıklıkla etkisiz olduğu potansiyel olarak ölümcül kalıtsal bir aritmi sendromudur. Flekainidin, kardiyak ryanodin reseptörü aracılı Ca (2+) salınımını inhibe ederek CPVT'de kullanılabileceği gösterilmiştir. (7,27-28). Flecainide ayrıca konvansiyonel ilaç tedavisi (β-bloker) ile kontrol edilmeyen CPVT'li hastalarda egzersize bağlı ventriküler aritmileri azaltmıştır (27). Flecainide, fetal taşikardinin, özellikle supraventriküler taşikardinin sonlandırılmasında digoksin ve sotalolden üstün bulunmuştur (29).

Propafenon paroksizmal supraventriküler taşikardi, AF, spontan PVC, sürekli olmayan ve sürekli ventriküler taşikardilerin tedavisinde endikedir. Propafenon pacing eşiğini yükseltir ancak defibrilasyon eşiğini minimum düzeyde etkier (10). Klinik deneyim flekainid ile sınırlı olduğundan dolayı yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda kullanılmadığı ve gebelik sırasında propafenon yerine flekainid kullanımı tercih edilmelidir (13).

Sınıf Id anti-aritmik ilaçlar

Spesifik geç sodyum akımını bloke eden, antianjinal ajan olarak geliştirilmiş ancak anti-aritmik aktiviteye sahip olan ranolazinin 2018'de son güncelleme ile yeni bir alt sınıf olarak tanımlanmıştır (3). Klinik verilerin yetersiz olmasına karşı 12 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, ranolazinin 11 hastada ilaca dirençli VT/VF'de ICD şoklarını azalttığı bulunmuştur (30). ICD implantasyonu yapılmış yüksek riskli hastalarda ranolazinin etkinliğinin araştırıldığı bir diğer çalışmada (RAID: Ranolazine in high-risk patients with implanted cardioverter-defibrillators) ranolazinin ile VT'de önemli bir azalma sağlamasına karşın sekonder sonlanım noktası analizlerinde, ranolazinin uygulaması, artmış mortalite kanıtı ol-

maksızın ICD tedavisi gerektiren tekrarlayan VT veya VF'de anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (31).

SONUÇ

Beta blokerler ilaçlar hariç, randomize kontrolü çalışmalarda VA için anti-aritmik ilaçların ani kardiyak ölümün birincil veya ikincil önlenmesi için verildiğinde sağ kalımı artırdığına dair bir kanıt yoktur. Bununla birlikte, bu ilaçların kullanımını bazı hastalarda aritmileri kontrol etmek ve semptomları iyileştirmek için gereklidir. Anti-aritmik ilaç kullanımı, çoklu elektrofizyolojik etkileri ile pro-aritmik özellikleri akılda bulundurularak her hasta özel olarak değerlendirilerek başlanmalıdır

KAYNAKLAR

1. Adalet K, Nişancı Y. Anti-Aritmik ilaçlar içinde Kamil Adalet (Ed). Klinik Kardiyoloji içinde İstanbul:İstanbul Tıp Kitapevi, 2013 p. 687-704
2. EM, V. W. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. Journal of Clinical Pharmacology, 1984;24(4):129-147
3. Lei M, Wu L, Terrar DA, et al. Modernized classification of cardiac antiarrhythmic drugs. Circulation, 2018;138(17):1879-1896.
4. Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M, et al. Amiodarone, lidocaine, or placebo in out-of-hospital cardiac arrest. New England Journal of Medicine, 2016;374(18): 1711-1722.
5. Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, et al. Gene-specific therapy with mexiletine reduces arrhythmic events in patients with long QT syndrome type 3. Journal of the American College of Cardiology, 2016;67(9):1053-1058
6. Belhassen B, Rahkovich M, Michowitz Y, et al. Management of Brugada syndrome: thirty-three-year experience using electrophysiologically guided therapy with class IA antiarrhythmic drugs. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology, 2015;8(6):1393-1402
7. Watanabe H, Chopra N, Laver D, et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. Nature medicine, 2009;15(4):380-383.
8. Hohnloser Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longás-Tejero MA, et al. 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
9. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart

- Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP)(vol 20, pg 731, 2018). *EUROPACE*, 2018;20(5):738-738.
10. Miler JM, Ziper DP therapy for cardiac arrhythmias in Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Peter Libby(ed), Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10th Edition. Elsevier Saunders 2015. p. 685-720
 11. Starmer CF, Grant AO, Strauss HC. Mechanisms of use-dependent block of sodium channels in excitable membranes by local anesthetics. *Biophysical Journal*, 1984; 46(1):15-27.
 12. Yang F, Hanon S, Lam P, et al. Quinidine revisited. *The American Journal of Medicine*, 2009;122(4):317-321.
 13. Wright JM, Page RL, Field ME. Antiarrhythmic drugs in pregnancy. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2015;13(12):1433-1444.
 14. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76
 15. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. Policy Conferences (committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation); North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, 2001;104(17):2118-2150.
 16. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, et al.. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 19;45(8):1251-8.
 17. Adler A, Fourey D, Weissler-Snir A, et al. Safety of Out-patient Initiation of Disopyramide for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Patients. *J Am Heart Assoc*. 2017;26:6(6)
 18. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace*. 2018;01;20(5):731-732an.
 19. Ortiz M, Martín A, Arribas F, et al. PROCAMIO Study Investigators. Randomized comparison of intravenous procainamide vs. intravenous amiodarone for the acute treatment of tolerated wide QRS tachycardia: the PROCAMIO study. *Eur Heart J*. 2017;01;38(17):1329-1335.
 20. Komura S, Chinushi M, Furushima H, et al. Efficacy of procainamide and lidocaine in terminating sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Circ J*. 2010 May;74(5):864-9
 21. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2016;05;133(14):e471-505.
 22. Obeyesekere MN, Klein GJ. Preventing sudden death in asymptomatic Wolf-Parkinson-White patients. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 2018;4(4): 445-447.
 23. Anderson JL. Clinical implications of new studies in the treatment of benign, potentially malignant and malignant ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*. 1990;65:36B-42B.
 24. Li G, Zhang L. The role of mexiletine in the management of long QT syndrome. *Journal of Electrocardiology*, 2018;51(6): 1061-1065.
 25. Bos JM, Crotti L, Rohatgi R. K, et al. Mexiletine shortens the QT interval in patients with potassium channel-mediated type 2 long QT syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2019;12(5):e007280.
 26. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;21;324(12):781-8
 27. Van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011;57(22), 2244-2254.
 28. Bannister ML, MacLeod KT, George CH. Moving in the right direction: elucidating the mechanisms of interaction between flecainide and the cardiac ryanodine receptor. *Br J Pharmacol*. 2022 Jun;179(11):2558-2563.
 29. Alsaied T, Baskar S, Fares M, et al. First-Line Antiarrhythmic Transplacental Treatment for Fetal Tachyarrhythmia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;15:6(12)
 30. Bunch TJ, Mahapatra S, Murdock D, et al. Ranolazine reduces ventricular tachycardia burden and ICD shocks in patients with drug-refractory ICD shocks. *Pacing and clinical electrophysiology*, 2011;34(12):1600-1606.
 31. Zareba W, Daubert JP, Beck CA, et al. Ranolazine in high-risk patients with implanted cardioverter-defibrillators: the RAID trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018; 72(6), 636-645.