



# BÖLÜM 17

## Antiarritmik İlaçlar Genel Sınıflama

Hatice TAŞKAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Antiarritmik ilaçlar hücre zarındaki iyon kanalları, hücre ve dokuya olan etkileri ile ritim bozukluklarının tedavisinde kullanılır(1).

Mevcut antiarritmik ilaç tedavi kökeni , Fransız bir doktor olan Jean-Baptiste de Sénac tarafından 1700'lerde kalp çarpıntılarını tedavi etmek için kinidin içeren kınakına kabuğu kullanılması ile başlar(2, 3).Kınakının aktif antiarritmik bileşeni olan kinidin 1918'de Walter Frey tarafından tanımlanmıştır(4).

Kinidin ve dijitaler, aritmi mekanizmaları veya antiarritmik etkileri tam olarak bilinmeden, ampirik olarak kullanılan, referans antiarritmik ilaçlardır(5).

Transmembran aksiyon potansiyellerinin kaydı, iyon kanalı özelliklerinin keşfi,aritmiyi başlatmak, sürdürmek ve sonlandırmak için programlanmış elektriksel stimülasyon gibi modern elektrofizyolojik tekniklerin evrimi, lidokain, beta-adrenerjik blokerler,kalsiyum kanal blokerleri ve repolarizasyonu uzatan ilaçların test edilmesi antiarritmik tedavinin gelişimini sağlamış ancak potansiyel olarak hayatı tehdit eden proarritmi, senkop ve kalp dışı organ toksisitesi gibi yan etkiler, yeni ilaç geliştirilmesini zorlaştırmıştır(4-6).

Antiarritmik ilaç sayısı arttıkça , rasyonel bir çerçeveye sağlamak adına klinik olarak kullanılan ajanların ve yeni geliştirilen ajanların elektrofizyolojik etkilerine,kardiyak aksiyon potansiyeline ve iyon kanalı özelliklerine göre ayrı gruplara ayrılabilmesi gerekliliği oluşmuştur (7).

İlk sınıflandırma Singh ve Vaughan Williams tarafından 1970 yılında geliştirilmiş, 1971 yılında Hoffman ve Bigger tarafından yeni antiarritmik ajanlarla yapılan çalışmalara dayandırılan yeni bir sınıflandırma sistemi önerilmiştir(8, 9)

Antiarritmik ilaçların şu anda kabul edilen sınıflandırması, iki sistemin bir hibridizasyonu olan le Singh ve Vaughan Williams sınıflamasına dayanmaktadır(7).

Vaughan Williams sınıflamasında ilaçların değil antiarritmik özelliklerinin kategorize edilmesi,antiarritmik ilaçların birden fazla iyon kanalı , reseptör veya pompa üzerinde etki gösterebilme özelliği,ilaçların sadece kardiyak doku üzerindeki etkilerine dayanması ,antiarritmik ilaçların yapısal kalp hastalıklarında farklı etki gösterme özellikleri dikkate alınmadığından 1991 yılında yayınlanan Sicilian Gambit sınıflaması,aritmi mekanizması, aritminin değiştirilebilir özelliği,değişebilir özelliği etkileyebilecek hedef, hedef üzerine etkili

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Kars Harakani Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, haticetaskan@gmail.com, ORCID İD: 0000-0001-8309-6076

## Sınıf VI (Gap Junction Kanal Blokerleri)

Araştırılan ilaçlar karbenoksolon ve rotigaptiddir. Aksiyon potansiyeli iletimi, konneksin yarı kanallarından oluşan gap-junction aracılığı ile hücreler arası yerel devre akımı yayılımına bağlıdır (17). Karbenoksolon, ventriküler/atriyal iletimi ve atrioventriküler iletimi azaltan bir konneksin bloke edici peptid analogu; rotigaptid konneksin açıcı ajandır (27). Bu sınıfın aritmi tedavisinde klinik olarak onaylanmış bir endikasyonu yoktur.

## Sınıf VII (Kaynağa Yönelik Hedef Modülatörleri)

Bu ilaçlar anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), statinler, omega 3 yağ asitlerinden oluşur. Sınıf VII , orijinal Vaughan Williams sınıflamasında belirli ilaçların belirli iyon kanalları üzerindeki kısa dönem etki yaklaşımı ile çelişen, doku yapısı yeniden modelleme ve sonuç olarak daha uzun vadeli değişiklikleri kapsama ihtiyacından kaynaklanır. Fibrotik değişim, enfarktüs sonrası iyileşmeye eşlik eder ve potansiyel olarak kronik skarla ilişkili aritmi, atrial fibrilasyon ve bazı Na<sup>+</sup> kanalopatilerine yol açar (28,29). Deneysel çalışmalar renin-anjiyotensin-aldosteron inhibitörlerinin, omega-3 yağ asitlerinin ve statinlerin bu tür elektrofizyolojik ve/veya yapısal yeniden modellenmeyi önlediğini göstermiştir (10,29).

## SONUÇ

Burada sunulan antiaritmik ilaçların klasik ve güncellenmiş sınıflaması, ilaçların elektrofizyolojik etkilerine yönelik görüşleri özetlemektedir.

Vaughan Williams sınıflamasının revize edilmiş sınıflaması, ilaçların klinik etkileriyle tutarlı olmasının yanında araştırılmakta olan yeni ilaçlarla ilgili çalışmalara sınıflandırma için çerçeve sağlar (10).

## KAYNAKLAR

1. Dan G-A, 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). *Ep Europace*. 2018;20(5):731-2an.
2. Schert D, Schott A. The localization of the site of origin and the spread of extrasystoles. Chap 10. In, *Extrasystoles and Allied Arrhythmias*, Chicago. Year Book Medical Publishers. 1973;p529-59.
3. Lüderitz B. History of the disorders of cardiac rhythm: Futura Publishing Company Armonk; 1995.
4. Nattel S, Singh BN. Evolution, mechanisms, and classification of antiarrhythmic drugs: focus on class III actions. *The American journal of cardiology*. 1999;84(9):11-9.
5. Rosen MR, Janse MJ. Concept of the vulnerable parameter: the Sicilian Gambit revisited. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2010;55(5):428-37.
6. Hanley CM, Robinson VM, Kowey PR. Status of antiarrhythmic drug development for atrial fibrillation: new drugs and new molecular mechanisms. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016;9(3):e002479.
7. Pugsley MK. Antiarrhythmic drug development: historical review and future perspective. *Drug development research*. 2002;55(1):3-16.
8. Drill VA, DiPalma JR. Drill's pharmacology in medicine: McGraw-Hill; 1971.
9. Vaughan Williams E. Classification of antiarrhythmic actions. *Antiarrhythmic drugs*. 1989:45-67.
10. Lei M, Wu L, Terrar DA, Huang CL-H. Modernized classification of cardiac antiarrhythmic drugs. *Circulation*. 2018;138(17):1879-96.
11. mechanisms. SGAnattcoadbotaoa. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Circulation*. 1991;84:1831-51.
12. King GS, Goyal A, Grigороva Y, Hashmi MF. Antiarrhythmic medications. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2022.
13. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(14):e91-e220.
14. Jones B, Burnand C. Antiarrhythmic drugs. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2021;22(5):319-23.
15. Ziff OJ, Kotecha D. Digoxin: The good and the bad. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2016;26(7):585-95.
16. Eichhorn EJ, Gheorghide M. Digoxin. *Progress in cardiovascular diseases*. 2002;44(4):251-66.

17. LEI, Ming, et al. Modernized classification of cardiac antiarrhythmic drugs. *Circulation*, 2018, 138.17: 1879-1896
18. Mangoni ME, Nargeot J. Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol Rev.* 2008; 88:919-982. doi:10.1152/physrev.00018.2007
19. Biel M, Wahl-Schott C, Michalakis S, Zong X. Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function. *Physiol Rev.* 2009; 89:847-885. doi:10.1152/physrev.00029.2008
20. Zellerhoff S, Hinterseer M, Felix Krull B et al. Ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2010; 382:483-486.
21. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation.* 2004; 109:1674-1679. doi:10.1161/01.CIR.0000118464.48959.1C.
22. Roden D. Antiarrhythmic drugs. Brunton L, Knollman B, Hilal-Dandan R, eds. In: *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. New York: McGrawHill; 2006:899-932.
23. Salvage SC, Chandrasekharan KH, Jeevaratnam K, Dulhunty AF, Thompson AJ, Jackson AP, Huang CL. Multiple targets for flecainide action: implications for cardiac arrhythmogenesis. *Br J Pharmacol.* 2018; 175:1260-1278. doi:10.1111/bph.13807
24. Campbell TJ, Vaughan Williams EM. Voltage- and time-dependent depression of maximum rate of depolarisation of guinea-pig ventricular action potentials by two new antiarrhythmic drugs, flecainide and lorcaïnide
25. Chorin E, Hu D, Antzelevitch C, Hochstadt A et al. Ranolazine for congenital long-QT syndrome type III. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2016; 9:e004370.
26. Eder P, Molkentin JD. TRPC channels as effectors of cardiac hypertrophy. *Circ Res.* 2011 Jan 21;108(2):265-72. [PubMed: 21252153]
27. Kurtenbach S, Kurtenbach S, Zoidl G. Gap junction modulation and its implications for heart function. *Front-Physiol.* 2014;5:82. [PMC free article: PMC3936571] [PubMed: 24578694]
28. Dobrev D, Nattel S. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. *Lancet.* 2010; 375:1212-1223. doi:10.1016/S0140-6736(10)6
29. Nattel S, Maguy A, Le Bouter S, Yeh YH. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. *Physiol Rev.* 2007; 87:425-456. doi:10.1152/physrev.00014.2006