



BÖLÜM 20

Sınıf III Antiaritmik İlaçlar

Deniz DEMİRCİ¹

GİRİŞ

Vaughan-Williams sınıf III antiaritmik ajanlar esas olarak kardiyak aksiyon potansiyelinin süresini ve dolayısıyla refrakter periyodu uzatarak etki gösterir (1, 2). Bu sınıfta daha yaygın olarak bilinen moleküller amiodaron, sotalol, dofetilid ve bretilyumdur(1, 2). Ancak Vaughan-Williams sınıflandırmasının güncellenmesi ve yeni moleküllerin geliştirilmesi bu grupta hem yeni alt gruplar oluşmuştur hem de yeni ajanlar eklenmiştir (3).

Sınıf III antiaritmik ajanlar, optimal tedavi edici dozlarda Faz 0'ın hızına, amplitüdüne ve istirahat membran potansiyeline dokunmadan hızlı hücrelerde (Purkinje lifleri ve ventrikül miyokard hücreleri gibi), aksiyon potansiyelinin devam süresini ve efektif refrakter periyodu uzatmaktadır (4). Uzama esas olarak repolarizasyon fazının (faz 3) yavaşlatılmasından ileri gelir. QT süresini uzatırlar. Bu olay miyokard dokusunda geçilmeli doğrultucu potasyum akımının hızlı komponenti olan I_{Kr} akımını voltaja ve zamana bağımlı bir şekilde selektif olarak bloke etmelerine bağlıdır. Efektif refrakter periyodun uzatılması miyokard dokusunda aritminin kaynağını teşkil eder ve sürekli dolanan reentrant depolarizasyon

dalgasının öncü kısmının dolanım yolu üzerindeki miyokard dokusunun refrakter fazda bulma olasılığını artırır, böylece aritmi ortadan kaldırılır.

Sınıf III antiaritmik ajanlar sınıf I ilaçlarının aksine sodyum kanallarına dokunmazlar ve bu nedenle iletimi bozmazlar. QRS süresini ancak hafif derecede uzatırlar. Ayrıca ikincil etkileri de bulunur örneğin sotalol, beta-adrenerjik reseptör blokörüdür. Bretilyum adrenerjik nöron blokörüdür (4).

Günümüzde K^+ kanal alt tiplerine ilişkin artan bilgi birikiminden kaynaklanan orijinal Vaughan Williams sınıflandırmasını takip ederek büyük ilerleme kaydedildi. Ayrıca α ve yardımcı β alt birimleri, K^+ kanallarının özellikle kalp bölgelerinde seçici lokalizasyonu ve bu kanalların AP rekoverisi ve membran potansiyeli stabilizasyonundaki rolleri hakkında daha fazla şey bilinmektedir(3).

Sınıf III ajanlar membran potansiyeli tarafından düzenlenen bir veya birkaç potasyum kanalını seçici olarak bloke ederler (geçici dışa doğru akım I_o , gecikmiş doğrultucu akım I_K ve doğrultucu içe doğru akım I_{K1}). Fizyolojik koşullar altında, bir ligand (örneğin ATP'ye bağımlı) tarafından düzenlenen potasyum kanallarının blokajı,

¹ Doç. Dr., İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, dddemirci@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1571-7034

Sınıf III grubunda olmasına karşın yüksek dozlarda Sınıf I ilaçlar gibi hızlı sodyum akımını (faz 0) kısmen inhibe eder. Ayrıca sınıf IV ilaçlar gibi kalsiyum kanal blokaj etkisi az da olsa vardır. Yine bu dozlarda B adrenerjik reseptörleri kompetitif olmayan şekilde az doza bloke eder. Vazodilatör etkisi nedeniyle parenteral verildiğinde kan basıncını düşürebilir(4).

Biyo-yararlanımı çok değişkenlik gösterir (%20-80). Vücutta dokulara (yağ dokusu, akciğerler, çizgili kaslar, karaciğer, dalak vb.) büyük ölçüde bağlanır, 5000 litre sanal dağılım hacmine ulaşabildiği hesaplanmıştır (4). Eliminasyon yarı ömrü 40-63 gündür. Ağızdan verildiğinde etkisi geç başlar. Hızlı etki için intravenöz yoldan verilmesi gerekir. Enteropatik döngüye girer, aşırı doz durumlarında atılımı hızlandırmak için ağızdan kolestiramin verilebilir.

Kardiyovasküler yan etkileri hipotansiyon (intravenöz verildiğinde belirgin olur), bradikardi, sinoatriyal blok A-V bloktur. Nadiren torsades de pointes, ventriküler taşikardi ve kardiyojenik şok oluşturabilir. Amiodaron kendisi torsades oluşturma olasılığı olsa da sınıf Ia grubunun neden olduğu torsades de pointes tedavisinde amiodaron kullanılabilir.

Kalp dışı yan etkileri fototoksik ışık duyarlılığı, uyku bozukluğu, istirahatte tremor, tiroid fonksiyon bozukluğu (hipotiroidizm, hipertiroidizm) ciltte gri veya mavimsi diskolaraysan, serum ALT düzeyinin yükselmesi ve karaciğerde yağ infiltrasyonu, pulmoner alveolit ve korneada mitroopasitiler (6).

Amiodaronun bazı önemli ilaç etkileşimleri mevcuttur. Beta bloker ve kalsiyum kanal blokerlerinin kal üzerine etkilerini artırır. Digoksin düzeyini artırır. Varfarinin antikoagülan etkisini artırır, sıklıkla varfarin dozunun azaltılması gerekir.

Sotalol

B bloker etkinliğinden bağımsız olarak sınıf III antiaritmik etki gösterir. Bu antiaritmik etkisi IKr tipi potasyum akımlarını azaltarak repolarizasyonu uzatmasına bağlıdır. Daha az proaritmik etsi nedeniyle sınıf I ajanlara göre daha sık tercih edilir (4, 7).

Ağız yoluyla alındığında biyoyararlanımı tamdır. Eliminasyonu daha çok böbreklerden atılım yoluyla. Yarı ömrü kişiler arasında farklılıklar gösterir (6-15 saat). Böbrekten atıldığı için böbrek yetmezliği olanlarda doz azaltılması gerekir. Yine yaşlılarda doz azaltılmalıdır.

En sık görülen yan etkileri; halsizlik, nefes darlığı, düşük kalp hızları, daha az olarak da kalp yetmezliği semptomlarında kötüleşme, hipotansiyon ve depresyondur. Beta bloker kontrendike olan hastalarda sotalol kullanılmaması gerekir. Depolarizasyonu uzatma etkisi olan diğer ilaçlar gibi torsades te pointes oluşturma riski vardır (4).

SONUÇ

Anti-aritmik ilaç gruplandırması yeni ilaçlar ve yeni etki yollarının keşfi ile güncellenmektedir. Klasik sınıflandırma içinde yer alan sınıf III anti aritmik ilaçlar çeşitli özellikleri ile ön plana çıkmaktadır. Amiodaron ve sotalol ülkemizde sıklıkla tercih edilen sınıf III anti-aritmik ilaçlardır. Bu ilaçların etkileri ve potansiyel yan etkilerini iyi bilmek uygun tedavi planlamaları açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Frumin H, Kerin NZ, Rubenfire M. Classification of antiarrhythmic drugs. Journal of clinical pharmacology. 1989;29(5):387-94.
2. Redetzki HM. The classification of antiarrhythmic drugs. The Journal of the Louisiana State Medical Society : official organ of the Louisiana State Medical Society. 1989;141(5):17-9.
3. Lei M, Wu L, Terrar DA, Huang CL. Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs. Circulation. 2018;138(17):1879-96.
4. Kayaalp O. [Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji]. Pelikan Yayıncılık. 2009;19:415-35.
5. Brendorp B, Pedersen O, Torp-Pedersen C, Sahebzadah N, Kober L. A benefit-risk assessment of class III antiarrhythmic agents. Drug safety. 2002;25(12):847-65.
6. Drvota V, Carlsson B, Haggblad J, Sylven C. Amiodarone is a dose-dependent noncompetitive and competitive inhibitor of T3 binding to thyroid hormone receptor subtype beta 1, whereas disopyramide, lignocaine, propafenone, metoprolol, dl-sotalol, and verapamil have no inhibitory effect. Journal of cardiovascular pharmacology. 1995;26(2):222-6.
7. Kojic D, Radunovic A, Bukumiric Z, Rajsic S, Susic M, Maric M, et al. Idiopathic premature ventricular complexes treatment: Comparison of flecainide, propafenone, and sotalol. Clinical cardiology. 2023.