

Antiarytmika

Lydia Melchior VT-06

Bakgrund

- Många antiarytmika har använts länge, men majoriteten av de som används idag är ganska nya.
- Dagens forskning har lett till kunskap om den cellulära bakgrunden till arytmier, men den generella approachen är empirisk.
- Många antiarytmika ökar mortaliteten.

Bakgrund

- Alla antiarytmika verkar genom att ändra jonflöde i exciterbar vävnad i myocardet.
- De tre viktigaste jonerna är Na^+ , Ca^{++} och K^+ . Antiarytmika kan klassificeras genom deras förmåga att blockera flöde av en eller flera av dessa joner över membranen i hjärtmuskelceller.
- Vid akut arytmi är det vanligare med elektrokonversion än med farmaka.

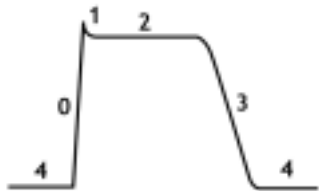
Singh-Vaughan Williams Klassifikation

- Baserad på elektrofysiologisk effekt.
- Många droger passar dock inte in perfekt i systemet.

Singh-Vaughan Williams Klassifikation

I	Natriumkanalblockad
Ia	Förlänger repol.
Ib	Förkortar repol.
Ic	Liten effekt på repol.
II	β -adrenerg blockad
III	Förlänger repol. (K ⁺)
IV	Calciumkanalblockad
V	Olika effekter

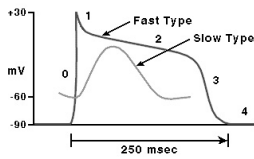
Aktionspotential i icke-konduktiv vävnad



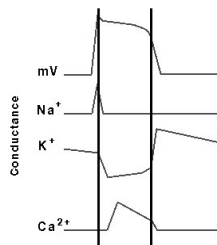
Aktionspotential

- 0: depolarisation
 - Snabba Na⁺-kanaler öppnas när tröskelpotentialen (-70mV) nås.
- 1: partiell repolarisation
 - Stängning av Na⁺-kanaler
- 2: Platå fas
 - Långsamma Ca⁺⁺-kanaler öppna
- 3: Repolarisation
 - Ca⁺⁺-kanaler stängs och K⁺-kanaler öppnas, vilket leder till massivt utflöde av K⁺
- 4: Vilomembranpotential

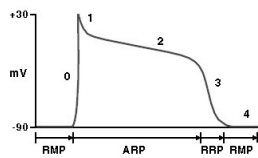
Aktionspotential i konduktiv vävnad (grön)



Förändring i jonkonduktans under aktionspotential



Refraktärperiod



Pacemakerpotential

- Oviktig i ickekonduktiv vävnad.
- I konduktiv vävnad (SA och AV noderna) depolariseras pacemakerpotentialen gradvis under diastole, tills tröskelpotentialen nås, vilket resulterar i en spike.
- Konduktiv vävnad fyrar alltid AP med varierande frekvens (de har "intrinsic firing capacity"). SA fyrar snabbast, och får därför rollen som pacemaker.
- Icke-konduktiv vävnad behöver impuls för att depolarisera (utom vid vissa patologiska tillstånd)
- I konduktiv vävnad är depolarisationen inte lika beroende av Na⁺ kanaler, utan av långsamt inflöde av Ca⁺⁺

Arytmityper

Delayed after depolarisation

- Normally, non pacemaker cells don't fire unless they receive a signal from the pacemakers.
- In this condition, non conducting cells have a slow, rising phase 4, which allows them to fire without a signal from the pacemaker.
- It is due to an increase in intracellular Ca^{++} which increases the pacemaker potential.
- Conditions which can lead to an increased intracellular Ca are:
 - Treatment with Cardiac glycosides
 - Increased sympathetic tone (adrenergic stress)
 - Myocardial ischemia

Re-entry

- Re-entry occurs when a heart muscle fibre is made to contract immediately after its refractory period, by the same impulse which caused its contraction in the first place. Normally, this does not occur because the muscle fibre is still in the refractory phase.
- The best example of re-entry is when there are 2 different pathways for an action potential. As the action potential separates to depolarise the 2 different pathways, it meets again. Re entry occurs when there is a blockage of one of these pathways.
- The action potential which passes through the unblocked pathway can circle back and depolarise part of the blocked pathway, if this is no longer refractory.
- Drugs which prolong the refractory period (e.g. class III drugs) are effective at preventing re entry.

Abnormal pacemaker activity

- The pacemaker is the tissue which has the fastest rate of firing. Normally, this is the SA node. Sometimes, other tissues in the heart can assume the role of pacemaker
- The main predisposing factors are similar to those in delayed after depolarisation:
 1. β -adrenoceptor stimulation
 - Causes increase in Ca^{++} levels
 2. Myocardial ischemia
 - There is a reflex increase in sympathetic tone as a result of poor perfusion. This increase in sympathetic tone increases Ca^{++} levels
 - Also, ischemia affects the Na^+ pump which requires ATP to extrude Na out of the cell, against its concentration gradient. If this pump fails to work (due to lack of ATP) Na^+ concentrations increase in the cell, resulting in depolarisation.

Heart block

- Damage to nodal tissue (e.g. during a myocardial infarct), prevents conduction of the signal to other parts of the heart.
- The areas of the heart which normally rely on this signal start to beat independently, under the action of their own pacemakers.
- A myocardial infarct damages nodal tissue by:
 - Causing fibrosis
 - Causing ischemia in the area of conduction tissue

- Clinically, arrhythmias are classified according to:
 - 1. Their site of origin (atrial or ventricular)
 - 2. Whether they cause bradycardia or tachycardia

Antiarytmika

Singh-Vaughan Williams Klassifikation

I	Natriumkanalblockad
Ia	Förlänger repol.
Ib	Förkortar repol.
Ic	Liten effekt på repol.
II	β -adrenerg blockad
III	Förlänger repol. (K ⁺)
IV	Calciumkanalblockad
V	Olika effekter

Klass I

- Blockerar natriumkanaler
 - Genom att binda α -subenheten
- Detta inhiberar aktionspotentialens propagering i många exciterbara celler.
- Effekten är att den maximala depolarisationshastigheten (V_{max}) minskas under fas 0.
- Viktiga vid behandling av arytmier där Na⁺ kanaler är viktiga (icke-nodal vävnad)

Klass I

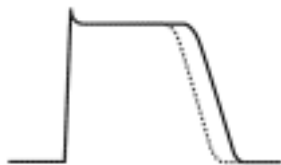
- Centralt begrepp: use-dependent blockad.
- Detta gör att klass I läkemedel kan blockera högfrekvent excitation utan att hindra normal rytm.
- Natriumkanaler finns i tre former:
 - Vilande
 - Öppna
 - Refraktära

- Natriumkanaler byter state från vilande till öppna som svar på depolarisation. Aktivering.
- Förlängd depolarisation (ex. ischemi) gör att kanalerna långsammare går från öppna till refraktära.
- Klass I läkemedel binder starkast till öppna eller refraktära kanaler -> use dependence.

Klass Ib

- Ex. lignocain
- Associerar och dissocierar snabbt.
- Binder till öppna kanaler under fas 0
- Dissociation sker i god tid innan nästa aktionspotential.
- Prematura hjärtslag hindras eftersom kanalerna fortfarande är blockerade.
- Binder också till refraktära kanaler -> spec. för skadad vävnad (ex. ischemi)

Klass Ib



Klass Ic

- Associerar och dissocierar mycket långsammare.
 - Steady-state blockad som inte varierar under hjärtykeln.
- Ej specifika för skadad vävnad (refraktära kanaler)
- Generell reduktion av retbarhet.
- Inh. Konduktion i His-Purkinje -> förlänger QRS

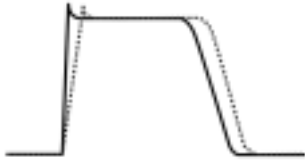
Klass Ic



Klass Ia

- Effekt mitt emellan Ib & Ic.
- Förlänger dessutom repolarisation.

Klass Ia



Klass II

β -adrenoceptor antagonister

- Ex propranolol
- Används vid stressinducerad takykardi eller ischemiinducerade arytmier, då det finns ökad sympatisk aktivitet.

Sympatikuseffekter i hjärtat

- Vad gör NA med hjärtat?
 - Ökar depol. i fas 4 (ökar alltså automaticiteten i ickekonduktiv vävnad)
 - Ökar den långsamma inåströmmen av Ca^{++}
 - Efter depolarisation
 - Ökar AV konduktionshastighet

Klass III - amiodarone

- Amiodarone
- Okänd verkningsmekanism
- Förlänger aktionspotentialen, och ökar därmed refraktärperioden.
- Är därför användbara för att förebygga ventrikulära och supraventrikulära arytmier.

Klass III amiodarone

- Används lite pga många bieffekter:
 - Lång halveringstid (10-100 dagar)
 - Ackumuleras i vävnad ->
 - Cornea: upplagring, synstörningar. Reversibelt
 - Hud: Fotosensitivitet, utslag
 - Thyroidea: hypo- eller hyperthyroidism (pga högt jodinhåll)
 - Leverskador

Klass III - Sotalol

- Ett klass III läkemedel som även är en β -antagonist (klass II).
- L isomeren är en β -antagonist.
- Både D och L formerna ger klass III effekter.
- **Bieffekter**
 - Färre än för amiodarone.
 - Bieffekterna är resultat av β -blockaden (ex bronkkonstriktion, minskad hjärtaktivitet)

III



IV

- Verapamil
- Blockerar späningskänsliga Ca^{++} kanaler.
- Mer selektiva för hjärtvävnad än annan vävnad (ex vaskulär glatt muskulatur).
- Förkortar fas 2 (platåfas) genom att minska inflödet av Ca^{++} . Detta leder till:
 - Hämning av prematura ektopiska hjärtslag genom att förhindra fas 4 depolarisation.
 - Minskning av hjärtkontraktilitet.
- Effektiva vid behandling av förmakstakykardier, men ej ventrikeltakykardier.
- Används ej tillsammans med β -blockerare eftersom de har additiv effekt när det gäller hjärtdepression.
- Används ej om det finns underliggande störning i hjärtkontraktilitet.

Övriga farmaka

- Digoxin
- Adenosin
- Atropin

Digoxin

- Hjärtglykosid
- Positiv inotropi (ökar kontraktionskraften) & förlängsammad AV-överledning.
- Sensitiserar AV noden för vagalt input
 - => Förstärker parasympatisk aktivitet i hjärtat
- Ökat CO (resultat av ökad inotropi) minskar sympatisk aktivitet
- Reflextvaret på försämrad kontraktilitet är att öka sympatisk drive på hjärtat
 - Detta kan leda till arytmier
 - Därför minskar risken för arytmier om sympatisk aktivitet reduceras.
- Används för att minska ventrikelhastighet vid FF
- Stoppas alltså inte FF, utan förlängsammad AV-överledning så att de impulser som når ventriklarna är färre

Adenosin

- Produceras endogent och är en viktig kemisk mediator (ex i lunga & hjärta).
- Verkar på A₁-receptorer för att förlängsamma AV-överledning
- Dessa receptorer är kopplade till samma K⁺-kanal som aktiveras av ACh. Adenosin hyperpolariserar den konduktiva vävnaden.
- Används akut (intravenöst) för att reversera supraventrikulära takykardier.
- Kortvarig effekt: 20-30s
- Bieffekter:
 - Flushing (vasodilatation)
 - Bronkospasm
 - yrsel
 - illamående

Atropin

- Muskarinerg antagonist
- Blockerar parasympatikus effekter i hjärtat.
- Används för att behandla sinusbradykardi
