

Läkemedel mot rytmrubbningar (Antiarytmika)

Det elektrofysiologiska underlaget för den normala hjärtrytmen och dess kontroll är en del av fysiologin och finns också väl beskrivet i läroboken i farmakologi på sid 250 ff.. Kunskap om den normala elektrofysiologin i hjärtat är viktig för förståelsen av antiarytmiläkemedels verkan och biverkningar.

Arytmier och deras behandling har länge varit ett område som präglats av bristande kunskap om och förståelse av de bakomliggande elektrofysiologiska mekanismer som utlöser och vidmakthåller olika typer av arytmier. Under de senaste decennierna har nya tekniker lett till ökade kunskaper om cellulär och intercellulär elektrofysiologi under normala och patologiska omständigheter – t.ex. börjar vi nu förstå underlaget för den elektriska aktiviteten i jonkanaler och deras molekylära reglering, och också hur de styrs genetiskt. Även kliniskt har tekniker med långtidsinspelning av EKG och datoriserade analyser ökat förståelsen för olika arytmiers naturlhistoria, och utvecklingen fr.a. inom pacemakerområdet och s.k. arytmikirurgi har lett till starkt förbättrad behandling inom en del områden.

Till för ca 8-10 år sedan var det dominerande målet för antiarytmika olika kammararytmier, där målet var att förhindra uppkomsten av kammartakykardi och kammarflimmer, som är orsaken till plötslig hjärtdöd inte bara vid konstaterad hjärtischemi eller vid hjärtsvikt, som t.ex. efter infarkt, utan också hos många som ännu inte uppvisat kliniska tecken på hjärtsjukdom. Stora kliniska studier har emellertid visat att sådan farmakologisk antiarytmisk behandling som kan erbjudas snarast leder till en sämre prognos, medan elektrisk behandling med inopererade elektroder för shockbehandling av hjärtat när en farlig arytmie uppkommer varit mer framgångsrik (men givetvis endast kan användas i selekterade fall). Därmed har intresset för farmakologisk behandling av ventrikulära arytmier minskat, och inskränker sig numera till behandling av starkt symptomgivande arytmier (kammarextraslag eller korta kammartakykardier) och akutbehandling på sjukhus i samband med annan hjärtsjukdom (t.ex. myokardinfarkt).

Å andra sidan har intresset för en effektiv behandling av förmaksarytmier ökat, och då speciellt förmaksflimmer eftersom detta är en mycket vanlig arytmie i högre åldrar och orsakar mycket lidande för patienten och kostar sjukvårdsapparaten stora belopp. Det är därför idag en stor användning både av farmaka som reglerar kammarfrekvensen vid förmaksflimmer och av medel som kan konvertera förmaksflimmer tillbaka till normal sinusrytm, och som bidrar till att behålla den normala rytmen framöver.

Den fortfarande mest använda indelningen av antiarytmiska substanser baserar sig på en klassificering som gjordes av den engelske elektrofysiologen Vaughan Williams, och som senare kompletterats och utvidgats av andra. Det är dock viktigt att veta att denna indelning baserar sig på elektrofysiologiska effekter på kammarnivå, som var vad som intresserade dåtidens arytmologer. Försök till andra, mera heltäckande indelningar har gjorts, men de har blivit för komplicerade för att nå en mera allmän användning.

Vaughan Williams indelning identifierar fyra olika klasser av medel med antiarytmisk verkan av olika slag:

Klass I är s.k. natriumkanalshämmare, som fr.a. påverkar Fas 0 i aktionspotentialen, och medför bl.a. en minskad ledningshastighet.

Klass II är ämnen som minskar sympaticus inflytande på kammaren, alltså beta-blockerare.

Klass III ger en förlängd repolariseringsfas, fr.a. genom påverkan på aktionspotentialens Fas 2 och 3.

Klass 4, slutligen, omfattar medel som blockerar calciumeffekter i kammaren.

Klass I-medlen har senare fått uppdelas i underklasser beroende dels på tilläggs effekter på andra jonkanaler eller på att kinetiken för bindningen av medlen till natriumkanalens olika former är så olika att effekterna blir markant olika.

Den mest välkända natriumkanalsblockeraren är **lidokain**, som finns i Klass IB. Den används också som lokalanestetikum pga samma verkan på natriumkanaler i nervceller. Den har mycket snabb kinetik och påverkar därför knappast den normala kammarrytmen, men blockerar tidiga extraslag och snabba kammartakykardier. Lidokain kan inte användas peroralt pga snabb nedbrytning i levern. Den har påtagliga CNS-effekter i högre koncentrationer, som begränsar användningen vid arytmi, begagnas ibland vid behandlingen av status epilepticus. Som alla andra Klass I-medel har lidokain också en negativt inotrop effekt. Oralt verksamma Klass I-medel finns också, men har numera mycket liten användning.

Till Klass IA räknas klassiska antiarytmika som **kinidin**, prokainamid och disopyramid. De kännetecknas av en tilläggs effekt i block av kaliumkanaler, fr.a. den s.k. Ikr, vilket ger en förlängd repolariseringsfas och förlängd refraktärperiod. De har effekt på förmaksflimmer och kan behålla hjärtat i sinusrytm under längre tid, men kan framkalla proarytmi, s.k. torsades de pointes, som är starkt kopplad till Ikr-blockad. Kinidin har också mycket gastrointestinala biverkningar.

Klass IC omfattar medel som **flekainid** och enkainid, som är nyare medlemmar i Klass I-familjen. De har en mycket fastare bindning till kanalerna och dissocierar mycket långsamt, så effekten är markant även på den normala hjärtrytmen. De ger en kraftig påverkan på His-Purkinjesystemet och förlänger QRS i EKG. De kan också försvåra elektrisk defibrillering genom den kvarstående blockaden, och har en uttalad negativt inotrop effekt. Men de är mycket effektiva på att blockera extraslag, och kan också bryta förmaksflimmer och återställa normal sinusrytm. Den största användningen idag är just på denna indikation.

Alla Klass I-medel måste användas med stor försiktighet vid kroniskt bruk, särskilt vid förekomst av strukturell hjärtsjukdom (t.ex. infarkt, svikt, manifest ischemi, kammarhypertrofi) och endast på klara indikationer. I samband med hjärtischemi kan de framkalla kammartakykardi ock kammarflimmer.

Klass II – betablockerare behandlas i annat sammanhang. Här räcker att säga att deras användning är huvudsakligen för att åstadkomma en minskning av kammarfrekvensen, och för att minska stresspåverkan på hjärtat. Det senare kan bidra till att minska återkomst av förmaksflimmer och minska adrenergt utlösta kammarextraslag. Viktigaste användningen i detta sammanhang är emellertid att hålla nere hjärtfrekvensen vid ett manifest förmaksflimmer.

Klass III-medlen förlänger refraktärperioden i hjärtcellerna. Dagens medel verkar såväl på kammare som förmak, men förmaksselektiva medel är under utveckling. Mest känt medel är **amiodaron**, en jod-innehållande molekyl som togs fram för anginabehandling med tanken att blockera thyroxineffekter på hjärtat. Den har visat sig vara mycket effektiv både mot kammar- och förmaksarytmier, och har effekter inom alla de fyra klasserna i Vaughan Williams schema, men mest uttalat förlänger den repolariseringen och refraktäriteten. Den har

en ovanlig farmakokinetik med långsamt insättande effekt och mycket lång (veckor till månader) halveringstid, och dessvärre ett antal toxiska långtidsbiverkningar av allvarlig karaktär (t.ex. thyreoideapåverkan och uppkomst av lungfibros). Amiodaron synes däremot sällan eller aldrig framkalla torsades de pointes, vilket andra Klass III-medel gör, t.ex. sotalol, som är en betablockerare med Ikr-blockad som tilläggseffekt, och de nyare Ikr-blockerarna dofetilid och ibutilid.

Klass IV-medlen omfattar medel med effekt på calciumkanaler i hjärtat, fr.a. **verapamil** och diltiazem. Huvudeffekten, som används kliniskt, är en förlångsammad AV-överledning, vilket håller nere kammarfrekvensen vid förmaksflimmer och -fladder. De kan ge upphov till totalt AV-block, speciellt hos patienter med tidigare sjukdom i sinus- och/eller AV-knuta, och vid högre plasmakoncentrationer. De har, liksom klass I-medlen en negativ inotrop effekt som är av betydelse vid försämrad kammarfunktion (svikt). Verapamil är känt för att kunna ge obstipation.