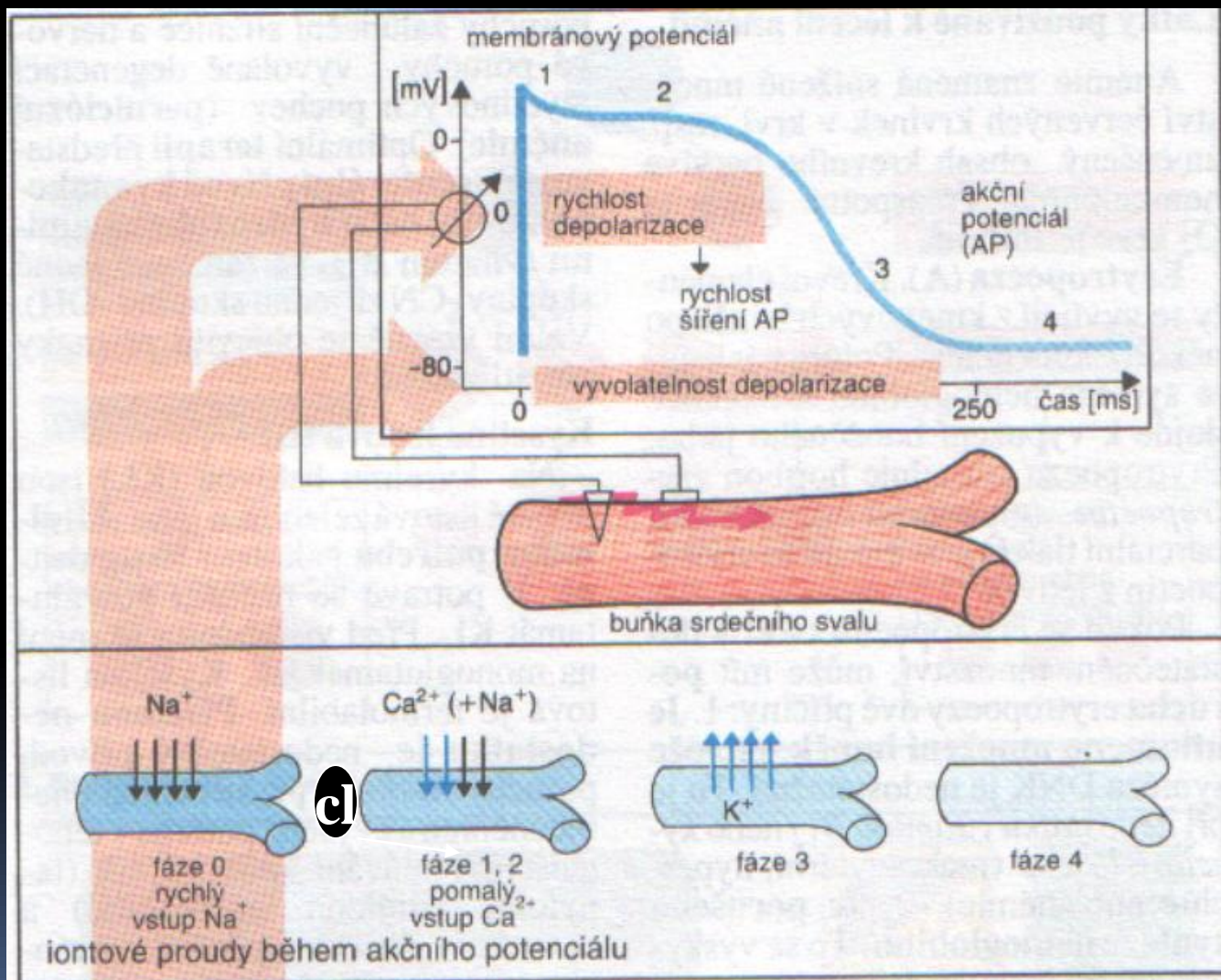


ANTIARITMICI



Akcioni potenciál



otvoreni

inaktivni

U mirovanju

Uticaj vegetativnog nervnog sistema na srce

- **Simpatikus:**
- Pozitivno hronotropno- ubrzanje nastajanja impulsa u SA čvoru
- Pozitivno dromotropno-ubrzanje sprovođenja kroz AV čvor
- Pozitivno batmotropno-povećanje nadražljivosti
- **Parasimpatikus**
- Negativno hronotropno

Uzroci aritmija

- Stres –tahikardija, tahiaritmija
- Fizički napor- bradikardija
- Oštećenje sprovodnog sistema
- Strukturno oštećenje miokarda –potencijalnio fatalne aritmije
- Lekovi (H₁ antihistaminici II gen, astemizol, terfenadin – produžavaju P – Q interval -torsades de pointes (ventrikularna fibrilacija), AV blok (I,II,III),...
- Principi terapije: kada aritmije smanjuju snagu miokarda

Antiarritmici

- 1. Antiarritmici tipa lokalnih anestetika
- 2. Beta adrenergički blokatori
- 3. Amiodaron, sotalol, bretilijum, ibutilid, dofetilid
- 4. Antagonisti kalcijumovih kanala
- Nespecifični antiarritmici: adrenalin, atropin, digoksin, kalijum, soli magnezijuma
- Povoljan odnos rizik/korist prisutan jedino kod amiodarona i adrenergičkih beta blokatora



Antiaritmici I grupe

1a: hinidin, prokainamid, disopiramid

1b: lidokain, meksiletin, fenitoin

1c: flekainid, enkainid, propafenon



Antiaritmici 1 grupe: amfifilne molekule (Na kanali)

- Mala specifičnost dejstva
- 1A podgrupa : kinidin, prokain amid, dizopiramid
- hinidin: peroralna primena; $t^{1/2}$ 4-6 sati. Metabolizam u jetri.
- ND: antiholinergik
- hinidinska sinkopa (torsades de pointes) hinidinsko pijanstvo, cinhonizam –cinhona alkaloidi (tinitus, gubitak sluha, poremećaj vida, glavobolja, konfuzija, psihoza)
- kardiodepresivno dejstvo, proaritmogeno dejstvo

Antiaritmici 1 grupe: amfifilne katjonske molekule (Na kanali)

- Indikacije: svi oblici tahiaritmija
- KO: AV blok
- interakcije – hinidin potencira toksičnost digoksina (↓ klirens digoksina)
- lekovi koji ↑ Q-T interval značajno potenciraju proaritmogenost hinidina
- ↓ K potencira proaritmogenost hinidina

1a: Prokain amid - amidna veza - značaj

- Oralna primena. $t_{1/2}$ 3 sata.
- M – N acetil transferaza - spori acetilatori-SSL
- Neželjena delovanja: artritis, artralgijske.
kardiodepresivno, proaritmogeno dejstvo (bradikardija, torsades de pointes); i.v. – hipotenzija
- agranulocitoza
- Indikacije: akutne ventrikularne aritmije (PA je alternativa lidokainu)
- KO: AV blok

Prva B podgrupa: lidokain, meksiletin, fenitoin

- Lidokain: efekt prvog prolaska kroz jetru
metabolizam u jetri $T_{1/2}$ 1-2 sata
- Mehanizam dejstva: pokazuje afinitet za Na kanale u ishemijskom području (produženje refrakternog perioda)
- ne menja elektrofiziološke osobine normalnog tkiva

Prva B podgrupa: lidokain

- Neželjena dejstva: KVS - izražena kardiodepresija, proaritmogeno dejstvo, hipotenzija
- NS – faza ekscitacije - parestezije, konvulzije
- faza depresije – depresija respiratornog i vazomotornog centra

Indikacije: komorske aritmije, 50 – 100 mg/15 min; i.v. infuzija 1 – 4 mg/min

KO: AV blok

meksiletin

- 1B: Meksiletin- strukturno sličan lidokainu, stabilan posle per os primene
- ind – komorske aritmije posle AIM
- mala th širina – nadražaj CNS-a – tremor, ataksija, poremećaj vida, konfuzija
- u odnosu na druge antiaritmike – manje je proaritmogen



fenitoin

- 1b: Fenitoin: peroralna primena
- više od 80% vezano za proteine plazme $t_{1/2}$ 12-36 časova
- Metabolizam u jetri, mogućnost zasićenja enzima (nelinearna kinetika eliminacije)
- Induktor mikrozomalnih enzima.

fenitoin

- Neželjena delovanja:
 - CNS - nistagmus, diplopija
 - Periferna neuropatija
 - **hiperplazija gingiva**
 - poremećaj metabolizma D vitamina
 - sniženje koncentracije folata
-
- Indikacije: trovanje kardi tonicima-pretkomorski flater ili fibrilacija; ventrikularne aritmije

1C grupa: flekainid, enkainid, propafenon

- Blokada Na kanala, snažna depresija o faze,
- Peroralna primena, metabolizam u jetri. Poluvreme izlučivanja 11 časova flekainid, 2-3 časa enkainid.
- Neželjena dejstva: iznenadna srčana smrt, izraženo depresivno kardiogeno dejstvo, poremećaj vida
- Indikacije: ventrikularne i SV aritmije
- Propafenon - „tableta u džepu“ – zaustavlja napad SVPT


II grupa: beta adrenergički blokatori

- Blokada hronotropnog i batmotropnog delovanja (SA i AV čvor)
- ↑ praga nadražaja
- Snižavaju nagib 4 faze akcionog potencijala
- Indikacije - lekovi izbora kod PE, ST
- metoprolol, propranolol, esmolol

III grupa antiaritmika


produžavaju trajanje AP jer blokiraju K kanale;
↑ refrakternog perioda – osnova za aritmije
uzrokovane reentry mehanizmom



- Sotalol: beta blokator - produženje akcionog potencijala: pretkomorske i ventrikularne aritmije (tordases de pointes).
- ↑ mortaliteta kod pacijenata nakon AIM i sa SI

- 
- Amjodaron: blokada natrijumovih kanala u inaktivnom stanju. Najizraženije delovanje na produženje akcionog potencijala. Blokada K kanala-produženje AP
 - Blokada Ca kanala, blokada beta receptora
 - 3 opsežne KS pokazale da je to jedini antiaritmik I i III grupe čija duža primena ne povećava mortalitet

amjodaron

- Farmakokinetika. Peroralna primena. $t_{1/2}$ do 100 dana. Terapijski efekat posle 15-30 dana; sporo prestaje dejstvo (45 dana posle prekida th), koncentruje se u miokardu.
- Neželjena dejstva: depoziti kristala joda u korneji i koži (fotosenzibilizacija), poremećaj rada štitne žlezde
- CNS – nesanica, košmari, halucinacije
- i.v. – kardiodepresija, SI, hipotenzija; proaritmogenost manja u odnosu na druge antiaritmike

- 
- Indikacije: sve vrste aritmija
 - Interakcije: povećava konc. digoksina za 50%
 - Ø sa lekovima koji \uparrow Q – T interval
 - ibutilid i dofetilid – čisti blokatori K kanala
 - ind – prevođenje AF u sinusni ritam
 - neefikasni kod komorskih aritmija

- 
- IV grupa: kalcijumski antagonisti:
 - verapamil, diltiazem
 - Indikacije, pretkomorske tahiaritmije
- 

Ostali antiaritmici

- adenzin: inhibiše AV sprovodljivost.
- indikacije: paroksizmalna supraventrikularna tahikardija
- način primene:

- magnezijum: modifikacija propustljivosti jonskih kanala: digitalisne aritmije, akutni infarkt

- kalijum: povišenje koncentracije smanjuje brzinu sprovođenja nadražaja i skraćuje refrakterni period

Terapija aritmija

- **Sinusna bradikardija-**
parasimpatikomimetici: atropin, ipratropin,
izoprenalin, eklektrostimulator
- **Zastoj srca- adrenalin**
- **Sinusna tahikardija, ekstrasistole-**
simpatikolitici: beta adrenergički blokatori
- **Pretkomorska fibrilacija: glikozidi digitalisa**
verapamil

Ventrikularne ekstrasistole: prokain amid, lidokain, hinidin, fenitoin, amjodaron

- Ventrikularna tahikardija: lidokain (propafenon i prokain amid), kardioverzija
- Ventrikularna fibrilacija: defibrilator
- AV blok: atropin, izoprenalin

Aritmije kao posledica interakcije lekova

- Teži oblici bradikardije:
- Beta blokatori
- blokatori Ca kanala
- Kardiotonici
- Antiaritmici I i III grupe
- Klonidin
- Metildopa i digoksin

Aritmije kao posledica interakcije lekova

- Inhibitori CYP_{3A4}
- Makrolidi, ketolidi, antigljivični azoli, inhibitori HIV proteaze
- + H₁ antihistaminici (astemizol, terfenadin)
- + cisaprid
- Produžavanje Q – T intervala kao osobina lekova:
 - Ciprofloksacin, sparfloksacin
 - Telitromicin
 - palonosetron

Aritmije kao posledica interakcije lekova

- Citostatici:
- Doksorubicin – pretkomorska tahikardija
- Gemcitabin (Ca pankreasa)
- Lekovi koji potenciraju nastanak aritmija utičući na elektrolite:
 - diuretici

Aritmije kao posledica interakcije lekova

- Triciklični antidepresivi
- Antiholinergički efekti
- Direktni efekti blokade alfa adrenergičkih receptora
- Blokada Na kanala (quinidinelike membrane-stabilizing effects)
- Produžavanje Q – T intervala

Aritmije kao posledica interakcije lekova

- Antipsihotici – produžavanje Q – T intervala
- Tioridazin
- Haloperidol, droperidol
- Klozapin, olanzapin
- Risperidon
- Opijati – metadon, fentanil, meperidin
- NSAID – hronična primena