

Antiarytmika (antidysrytmika)

Odstraňují nebo potlačují poruchy srdečního rytmu způsobené odchylkami v normální tvorbě a vedení srdečního vzruchu.

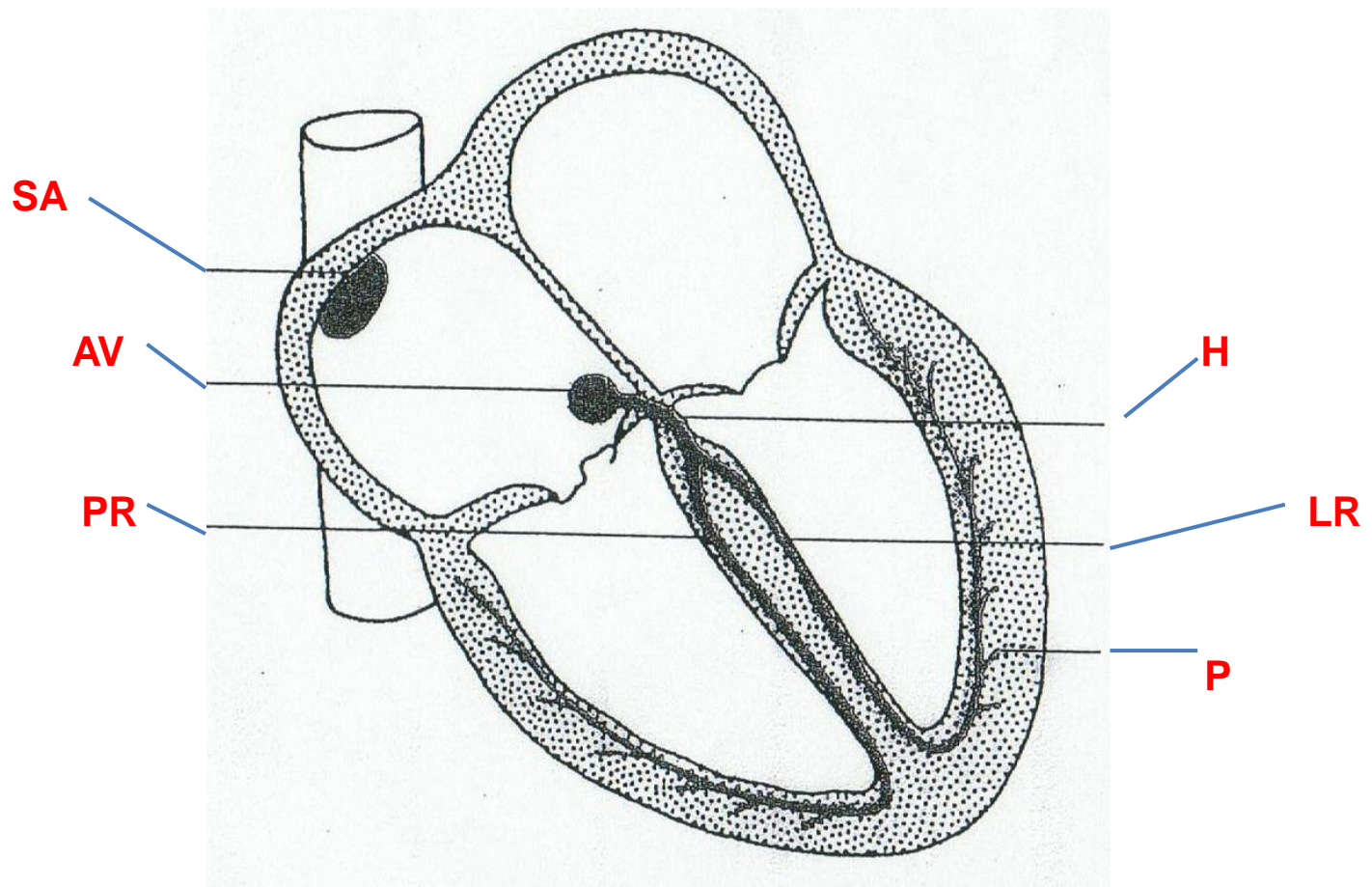
Přímo nebo nepřímo mění průběh vzruchu; přesněji řečeno, mění průběh elektrického potenciálu v buňkách, které se podílejí na vzniku arytmií.

Fyziologie tvorby a vedení vzruchu v srdci

Antiarytmika:

- ovlivňují **vzrušivý** proces, probíhající v **převodním** srdečním systému,
a v **kontraktilní** srdeční svalovině,
- na buněčné úrovni je podkladem vzruchu **vznik akčního potenciálu (AP)**.

Převodní systém srdeční (vznik srdeční kontrakce)



SA – sinoatriální uzel (**udavatel** rytmu), AV – atrioventrikulární uzel, H – Hisův svazek,
PR, LR – pravé a levé rameno Tawarovo, P – Purkyňová vlákna

AP určuje napěťová a časová aktivita iontových kanálů:

- depolarizace,
- respektive repolarizace buněčné membrány,
- vstup a výstup iontů membránou.

Iontové kanály se mohou vyskytovat v různých funkčních stavech:

- v klidovém,
- v otevřeném,
- a v inaktivovaném.

Akční potenciál - způsobují iontové proudy (**Na, K, Ca**), které jsou řízeny specifickými podněty (elektrickým napětím, koncentrací iontů, metabolicky aj.), a dochází ke změně transmembránového potenciálu.

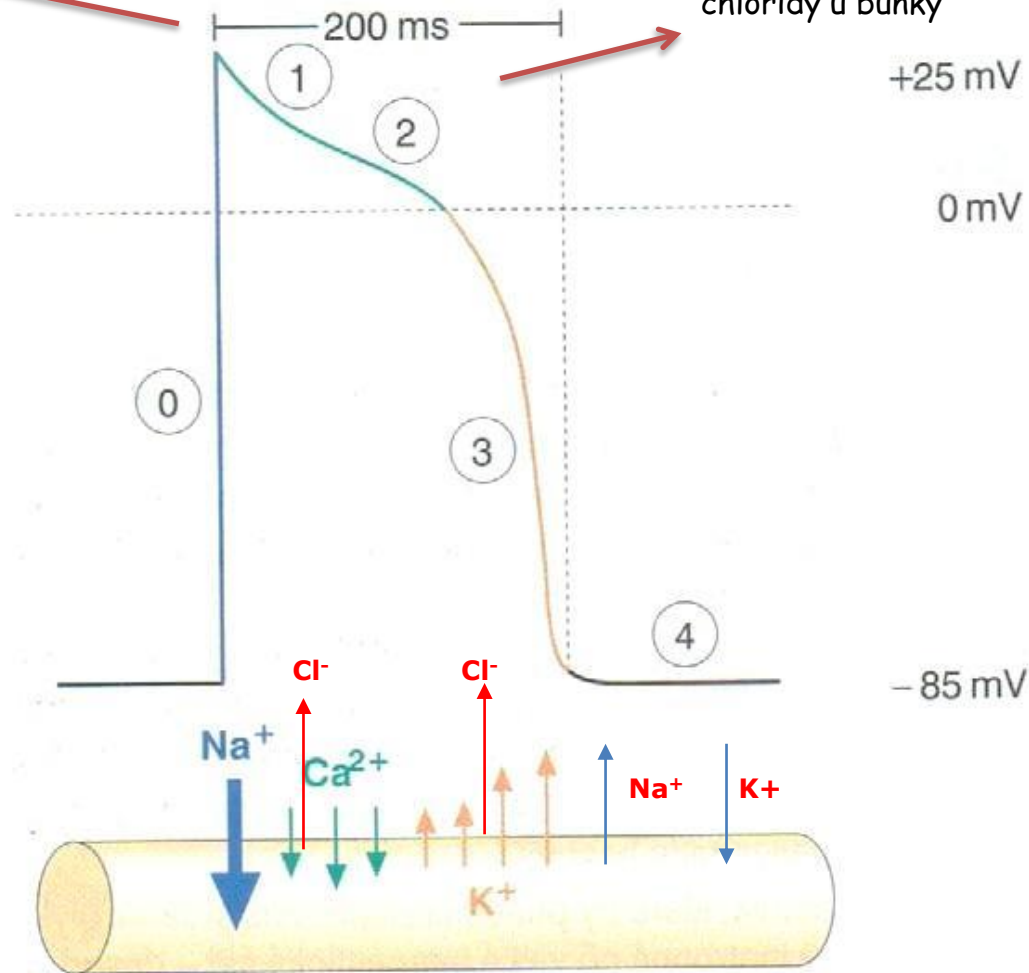
Klidová fáze - hlavní význam pro udržení *klidového potenciálu* membrány mají **ionty draslíku**, které jsou otevřené, zatímco sodíkové a jiné kanály jsou uzavřené. Je aktivně udržována především **Na⁺ / K⁺ -ATPasou** (**K⁺ vyšší intracelulárně a Na⁺ extracelulárně**).

Klidový potenciál membrány tj. rozdíl napětí na obou stranách buněčné membrány, je přibližně -90 mV u rychle depolarizovaných buněk svalových a přibližně -60 mV u pomaly depolarizovaných buněk **převodního systému** (vnitřek membrány je proti zevní straně elektronegativní).

Akční potenciál buňky myokardu

f. 1 časná repolarizace
- draslík proudí z buňky

období plató, depolarizace přerušena - Ca do buňky, chloridy u buňky



Lüllmann, H. a kol. Farmakologie a toxikologie, Grada 1999, překlad, str. 184

Arytmie

Arytmie vznikají na podkladě **patofyziologických** mechanismů:

- poruchy tvorby nebo vedení vzruchu,
- anebo kombinace obou.

Příčiny poruch srdečního rytmu:

- strukturní **změny** (postižení) srdečního svalu,
 - změny **vnitřního** prostředí,
- **onemocnění** projevující se např. anémií a hypoxií,
- časté je působení i některých **farmak** i jiných látek s proarytmogénním účinkem.

Podle rychlosti srdeční činnosti:

- na **tachyarytmie** (rychlá a nepravidelná srdeční činnost - vyšší než 100 za min.),
- a **bradyarytmie** (zpomalení nepravidelné srdeční frekvence - pod 60 za min.)

Podle lokalizace poruchy se dělí na:

- **supraventrikulární** (týkající se oblasti nad srdeční komorou, tedy síní a síňokomorového přechodu),
- **ventrikulární** (komorové) a
- **sínusová**

Podle typu dysrytmií:

- **bradykardie** - srdeční frekvence je velmi nízká,
- **tachykardie** - srdeční frekvence je příliš vysoká,
- **arytmie** - frekvence nepravidelná.

Při odchylkách u tvorby sinusového rytmu (je určován SA uzlem):

- sínusové bradykardie, tachykardie, arytmie.

Při předčasné tvorbě vzruchů:

- extrasystoly, předsíňové a komorové kmitání.

Z poruch vodivosti:

- zpomalení nebo **blokování** vzruchu převodního systému (důležité jsou poruchy vedení mezi předsíněmi a komorami **(poruchy a-v, částečná nebo úplná a-v blokáda)**).

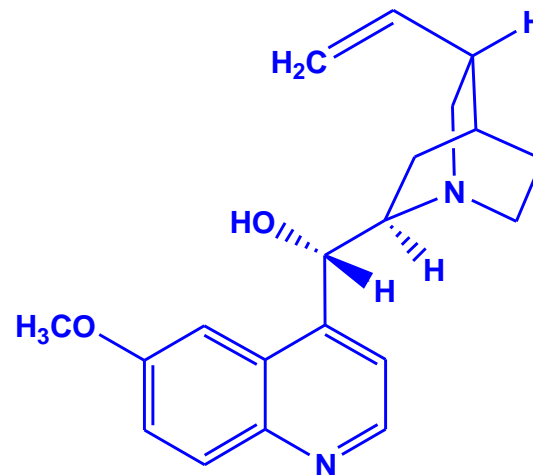
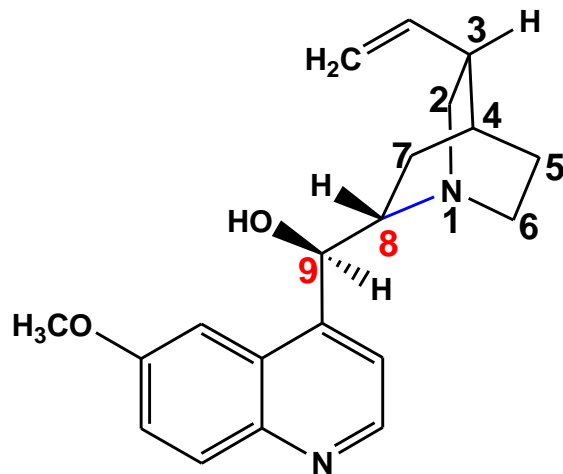
Třídění antiarytmik podle Vaughana-Williamse

třída	mechanismus	zástupce
I	blokáda Na⁺-kanálu	
Ia	prodloužení depolarizace	chinidin, disopyramid, prokainamid
Ib	zkrácení depolarizace	lidokain, mexiletin, tokainid
Ic	depolarizace nezměněna	flekainid, lorkainid, propafenon
II	blokáda β-receptorů	propranolol, atenolol aj.
III	blokáda K⁺-kanálu, zpomalení repolarizace	amiodaron, sotalol
IV	blokáda Ca²⁺-kanálu	verapamil, diltiazem ¹⁰

Antiarytmika třídy Ia - prodloužení depolarizace

- **blokuje** sodíkový kanál - **snižují** strmou vzestupu AP potenciálu ve fázi 0,
- a **blokuje** draslíkový kanál a tím **prodlužují** trvání AP a **zpomalují** repolarizaci.

Ia - prodloužení depolarizace



RUBANOVÉ ALKALOIDY

(-)-8S,9R **Chinin**

(+)-8R,9S **Chinidin** - v kůře chinovníku

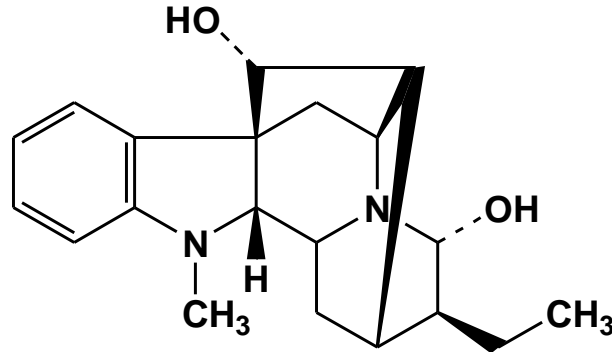
(*Cinchona officinalis* L.)

Cinchonin

Cinchonidin

Indikace: farmakologická kardioverze (elektrický výboj upraví rytmus srdce) fibrilace a flutteru síní.

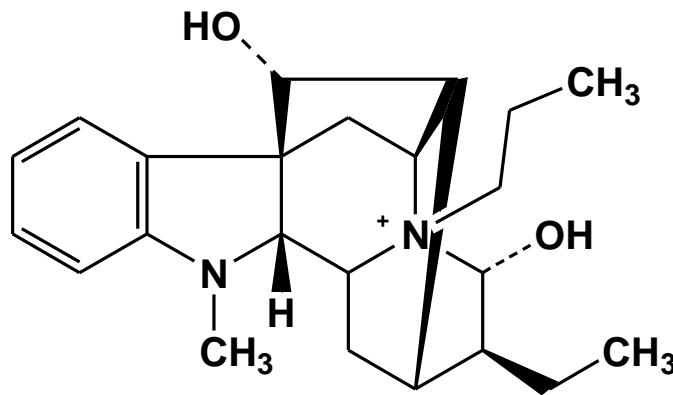
Ajmalin (reserpin) - rauwolfiový alkaloid, farmakologický účinek je srovnatelný s chinidinem



MÚ: Ia - prodloužení depolarizace

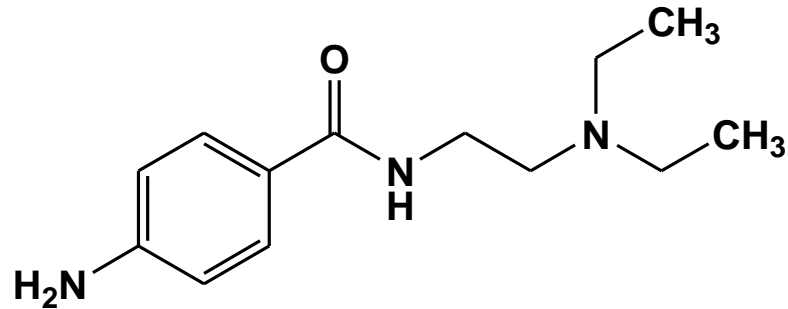
Indikace: supraventrikulární paroxysmální tachykardie a některé ventrikulární tachyarytmie.

Prajmalin - hydrogenvínan je p.o. dobře vstřebán, méně časté jsou u něho i nežádoucí poruchy GIT

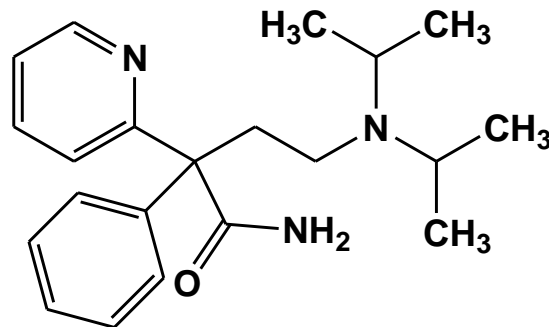


Indikace: je vhodnou perorální alternativou za ajmalin u paroxysmálních tachykardií a extrasystol předsíní.

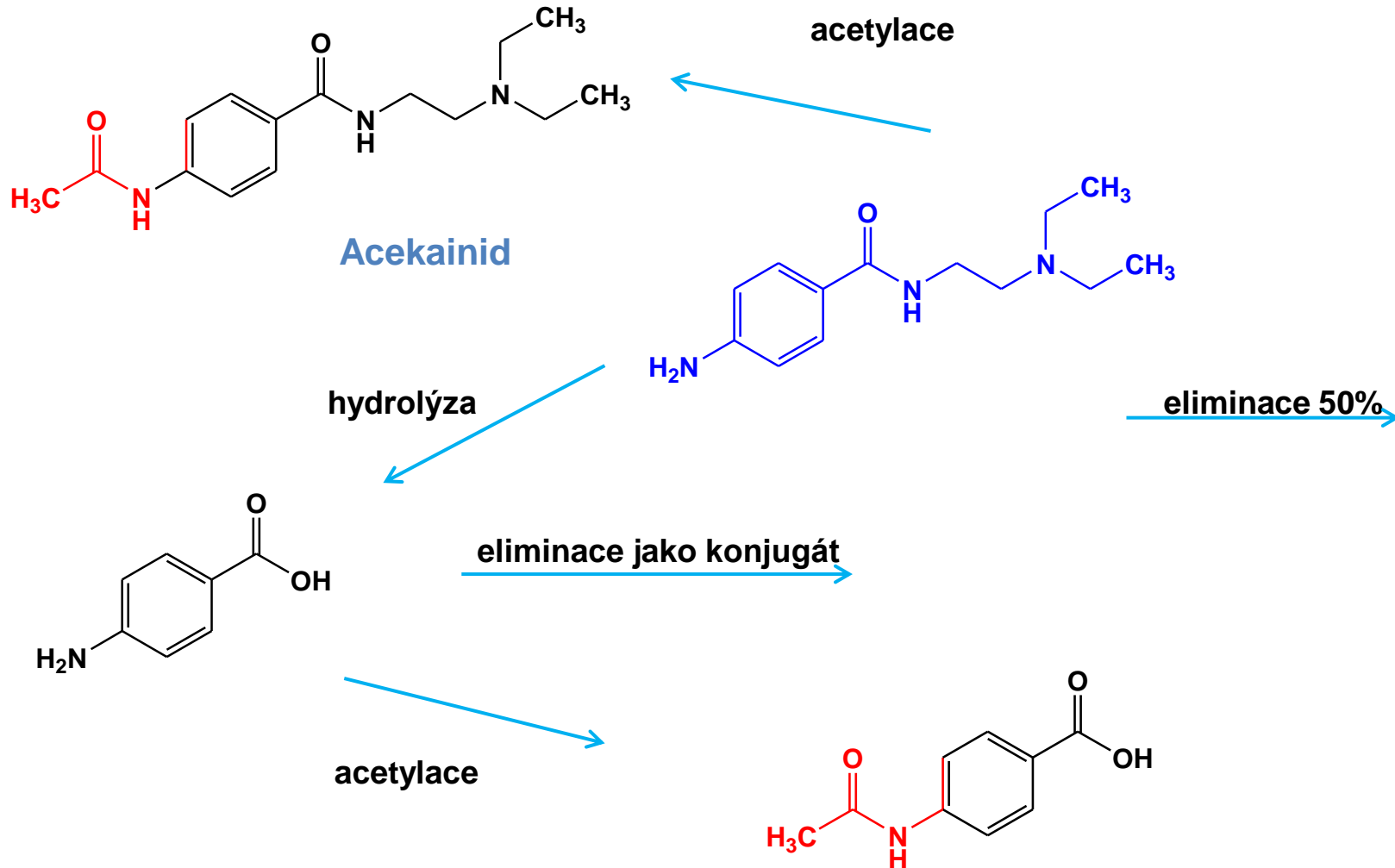
Prokainamid - je účinný v léčbě komorových i supraventrikulárních arytmií



Disopyramid - potlačuje supraventrikulární i komorové tachykardie.

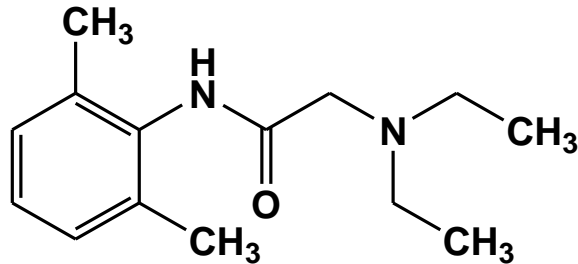


Prokainamid - metabolismus

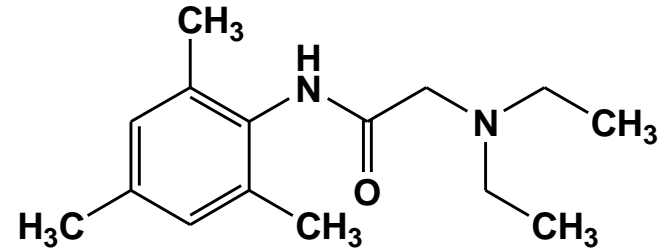


Antiarytmika třídy Ib - zkrácení depolarizace

Lidokain



Trimekain

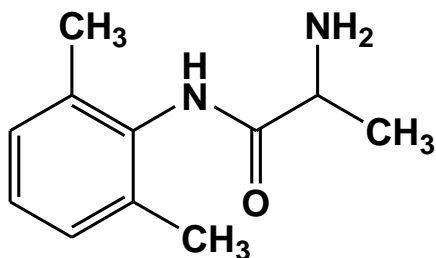


I.v. aplikace a **krátkodobý** účinek - rychlý metabolismus - **desalkylace**.

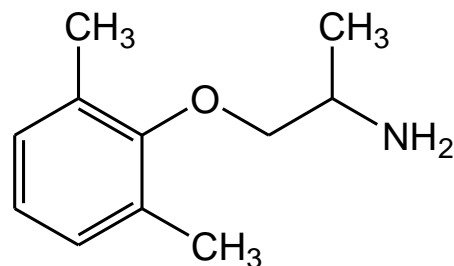
Indikace: podávají se převážně nitrožilně u akutních stavů komorových arytmií, u nestabilní anginy pectoris a infarktu myokardu.

Chemicky stabilní látky, působí i po perorálním podání (bazická substituce)

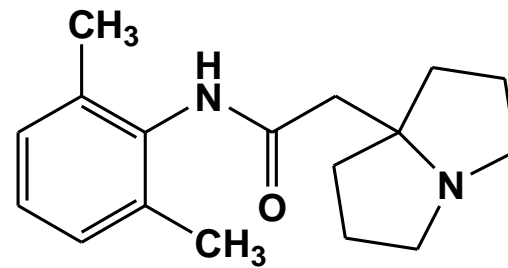
Tokainid



Mexiletin



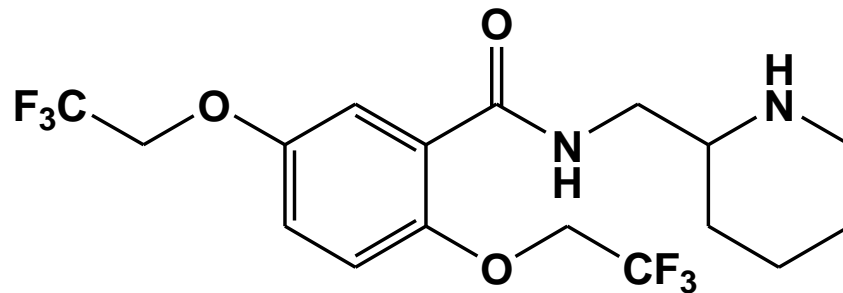
Indikace: při ventrikulárních extrasystoliích



Pilsikainid - stabilní látka

Antiarytmika třídy Ic - depolarizace **nezměněna**

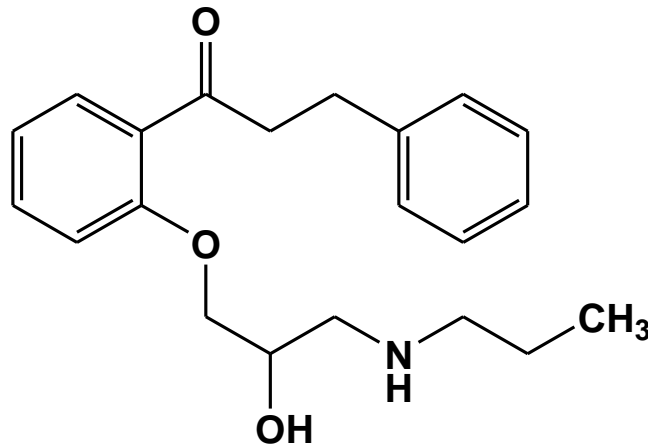
Flekainid - je v organismu podstatně **stálejší** jako prokainamid, perorálně je dobře vstřebán s dostupností až 95%



Indikace: tachyarytmie různého typu.

Propafenon - výrazně blokuje sodíkový kanál

Vedlejší projevy: centrální, poruchy GIT, pro mírný β -adrenolytický efekt je kontraindikací chronický obstrukční syndrom dýchacích cest.



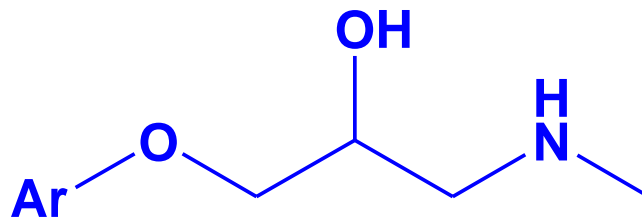
Indikace: tachykardie, sinusové a komorové tachyarytmie a fibrilace síní.

Antiarytmika třídy II - β -adrenolytika

Léčba arytmií:

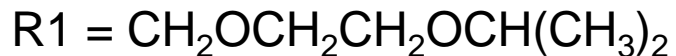
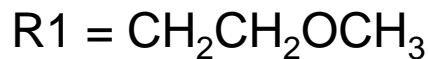
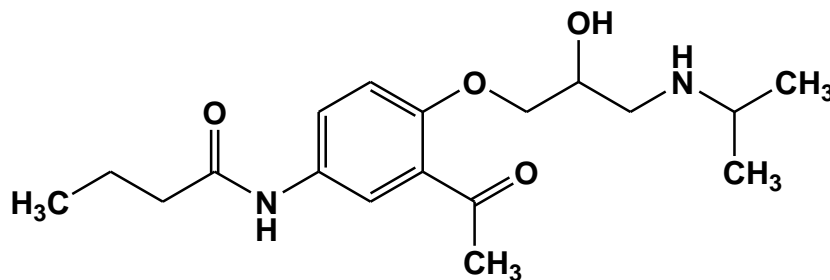
- využívá se jejich **negativně** chronotropný a negativně dromotropný efekt (v AV uzlu) a MSA na myokard,
- snižují **zvýšenou** stimulaci sympatiku, **zvyšují** tonus vagu a **zvyšují** fibrilační práh,
- **antiischemické** působení - snižuje se spotřeba kyslíku v myokardu a při bradykardii se prodlužuje diastola.

Aryloxyaminopropanoly



Indikace: vhodné k léčení supraventrikulárních tachykardií.

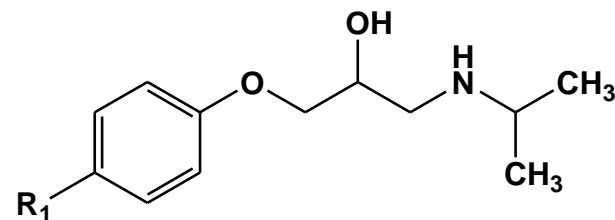
Acebutolol



Atenolol

Metoprolol

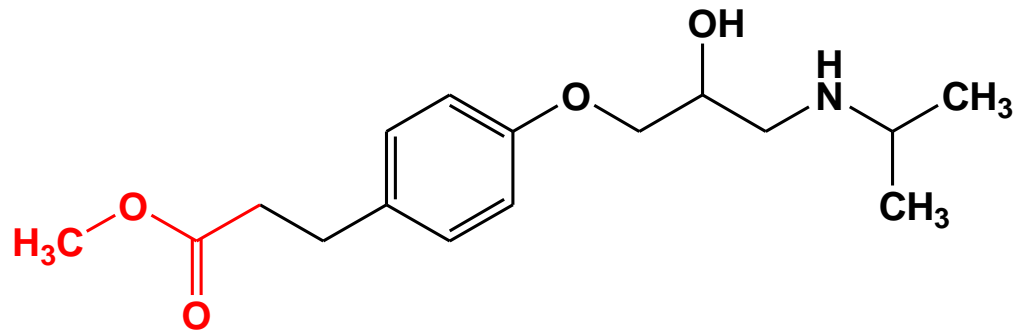
Bisoprolol



Ultrakrátko působící estery

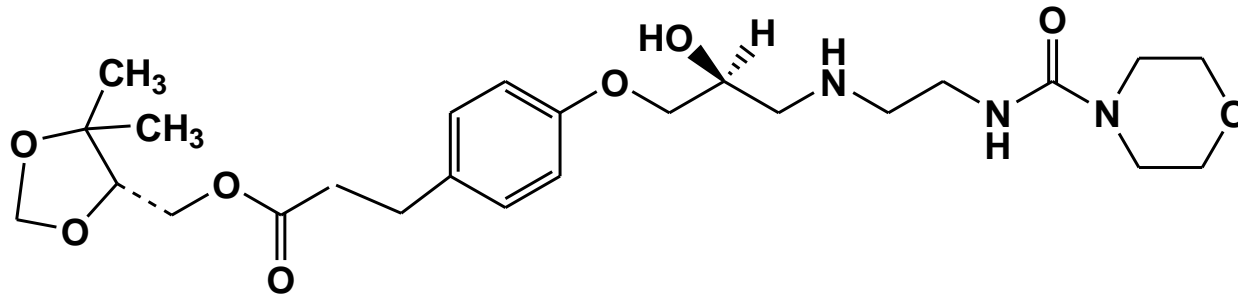
Esmolol – (S)-(-), kardioselektivní β_1 -blokátor - **rychlý** nástup účinku a krátké působení.

Při infuzní aplikaci účinek nastupuje velmi rychle a po ukončení infuze během 10-20 minut **odeznívá**.



Indikace: akutní supraventrikulární arytmie - nad srdečními komorami (fibrilace a flutter síní a sinusová tachykardie), arytmie provázející infarkt myokardu.

Landiolol - kardioselektivní β -blokátor.



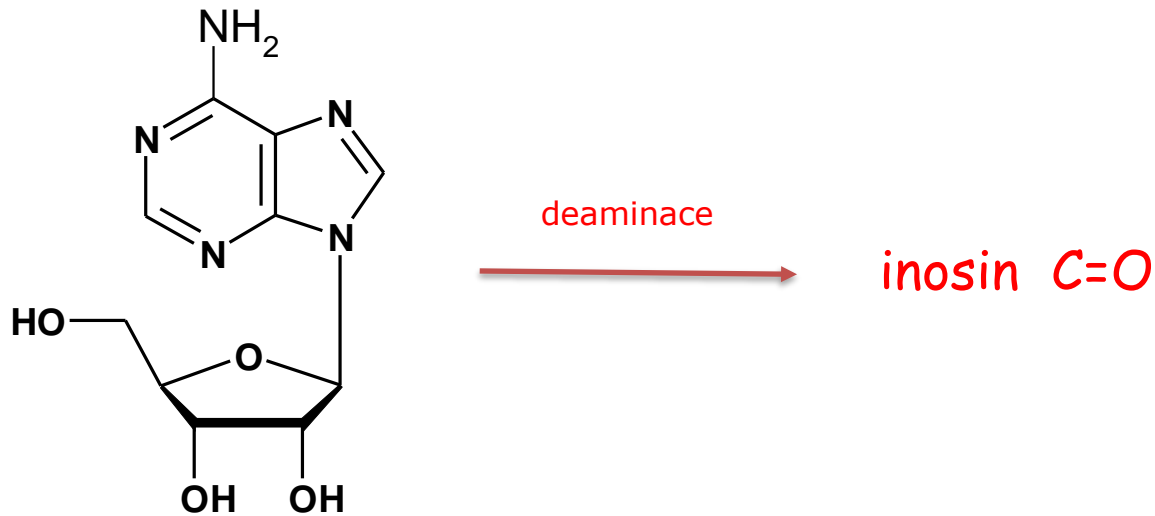
Indikace: tachykardie v průběhu operace

Antiarytmika třídy III

- **Blokují** draslíkové kanály s následným **prodloužením** akčního potenciálu, tlumí vliv sympatiku (brzdí repolarizaci).
- V současnosti je na tuto skupinu soustředěna **největší** pozornost.
 - Blokují repolarizaci

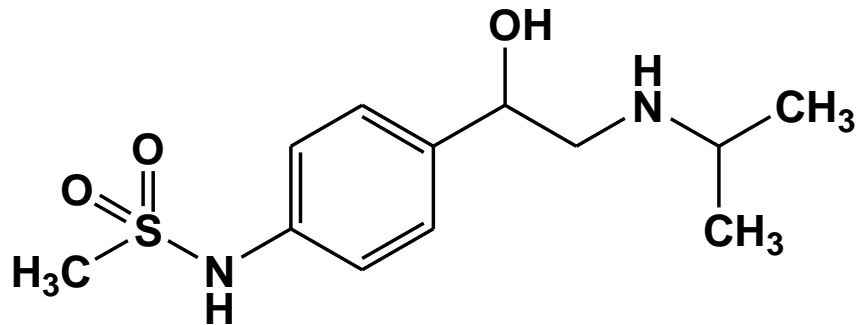
Adenosin – neuromediator, **reguluje** TK v mozku a v ledvinách, ve formě trifosfátu slouží organismu jako **zdroj** energie.

MÚ: blokuje přenos vzruchů ze srdečních síní na komory, účinná terapie arytmií, při nichž se extrémně rychle šíří AP ze síní na komory a způsobuje výrazné zrychlení tepové frekvence. Vazbou na A_1 receptor aktivuje G_i kaliový kanál.



Indikace: paroxysmální supraventrikulární tachykardie, podává se i.v., účinkuje velmi rychle a krátce (jen několik vteřin).

Sotalol - **duální** mechanismus účinku - slabá betaadrenolytická aktivita a schopnost **silně inhibovat** draslíkové kanály.

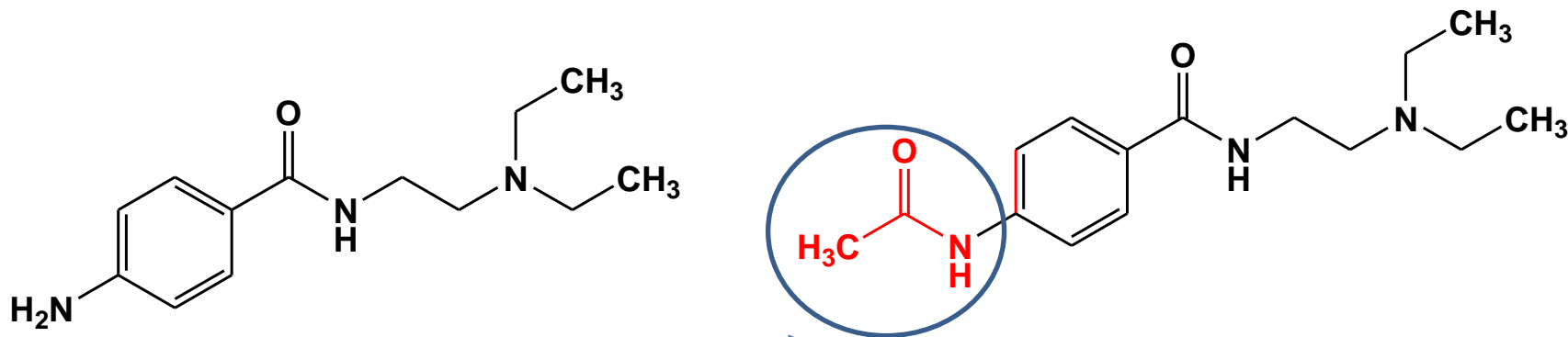


Indikace: supraventrikulární i ventrikulární tachyarytmie.

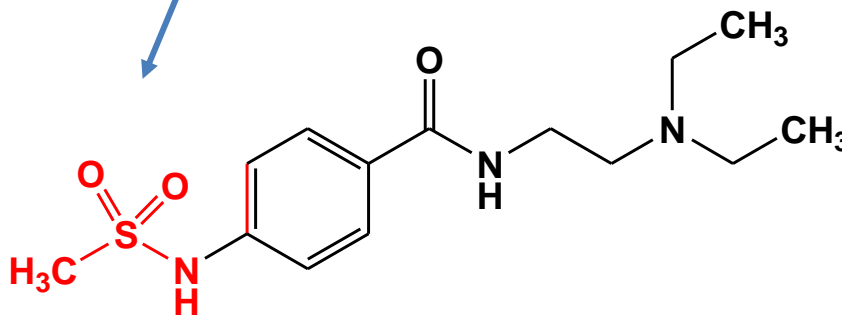
Prokainamid

metabolizmus

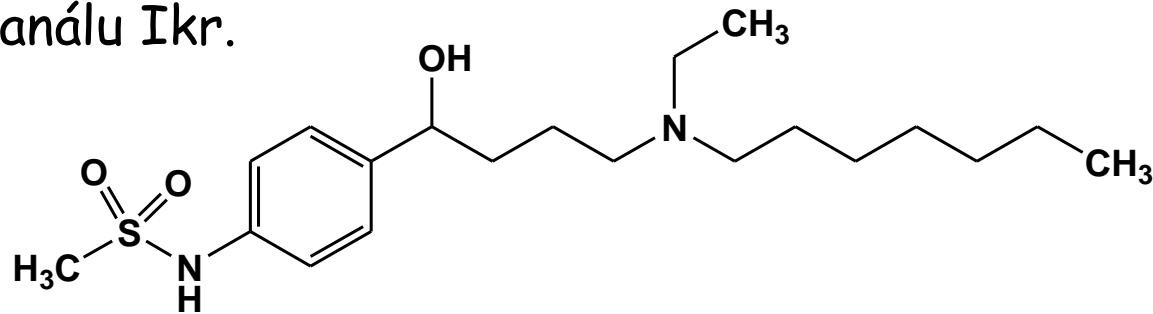
Acekainid (blokuje K⁺)



Sematilid - antiarytmický účinné „ilidy“ na bázi antagonizmu K⁺

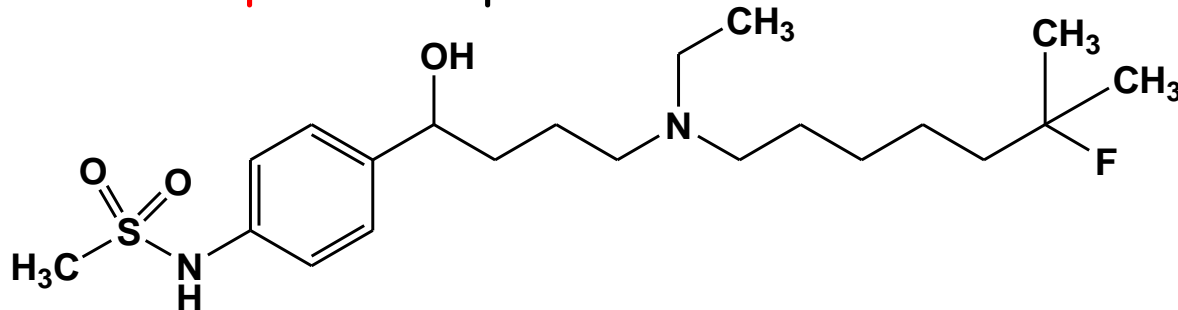


Ibutilid - **prodlužuje** akční potenciál myokardu síní i komor je silným inhibitorem kanálu Ikr.

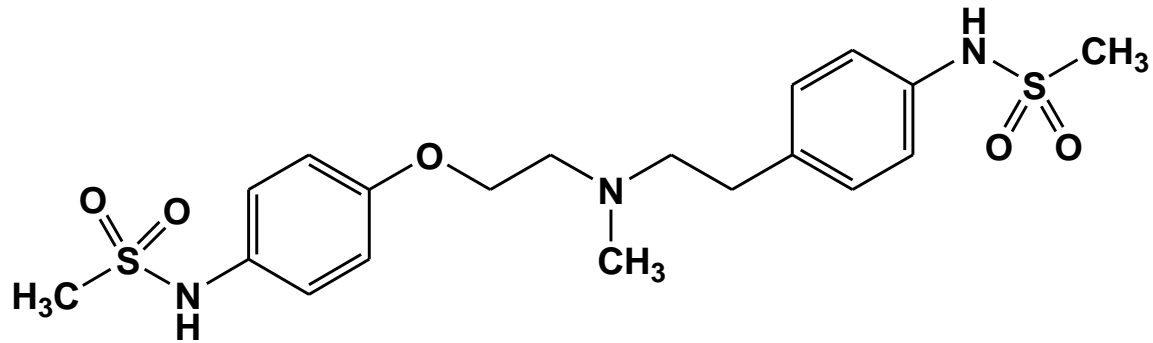


Indikace: rychlá úprava srdečního rytmu po vzniklé fibrilace nebo flutteru síní.

Trecetilid - má vhodné **perorální** podání s delší dobou účinnosti



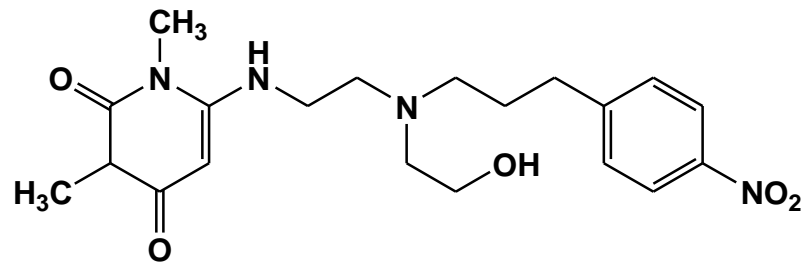
Dofetilid – působí **selektivně** pouze na kaliové kanály (kanál I_{Kr}, neovlivňuje Na Ca kanály)



Indikace: k udržení sinusového rytmu po kardioverzi (fibrilace nebo flutter síní, jestliže jiná antiarytmika selhala).

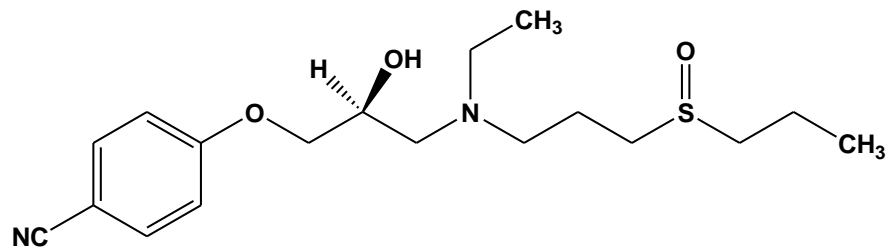
Studium nových aryloxyaminopropanolů - blokátory draslíkového kanálu

Nifekalant - účinné antiarytmikum u ventrikulárních arytmií



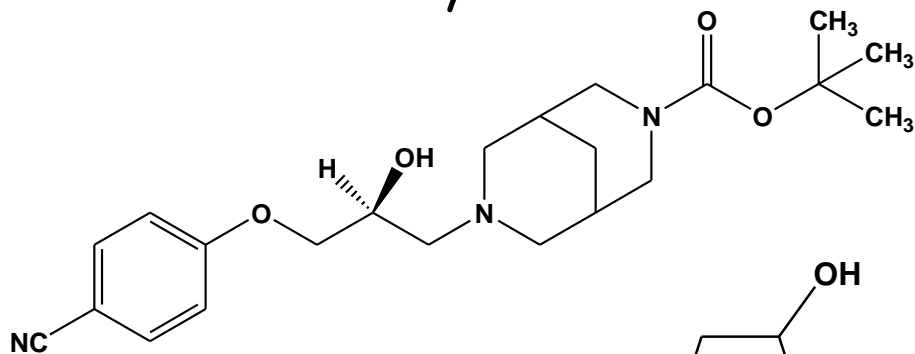
Antiarytmika - betalytika - inhibice K⁺

Almokalant

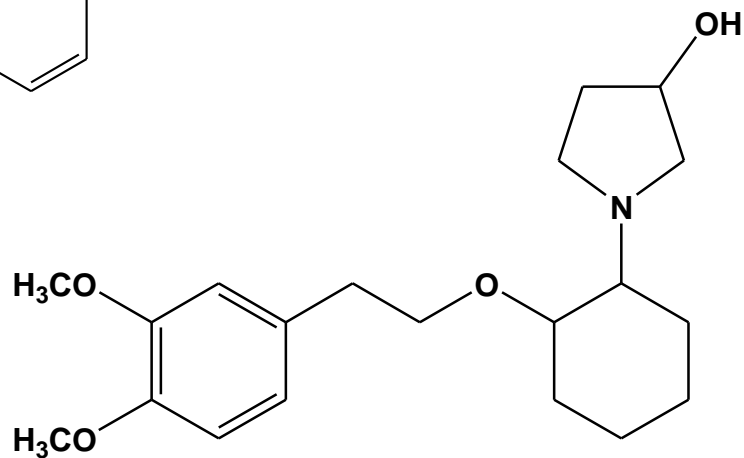


Paroxymální a supraventrikulární tachykardie

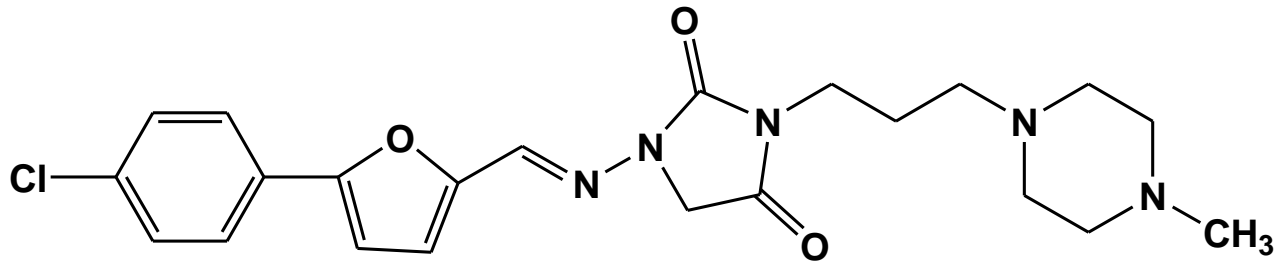
Adekalant



Vernakalant

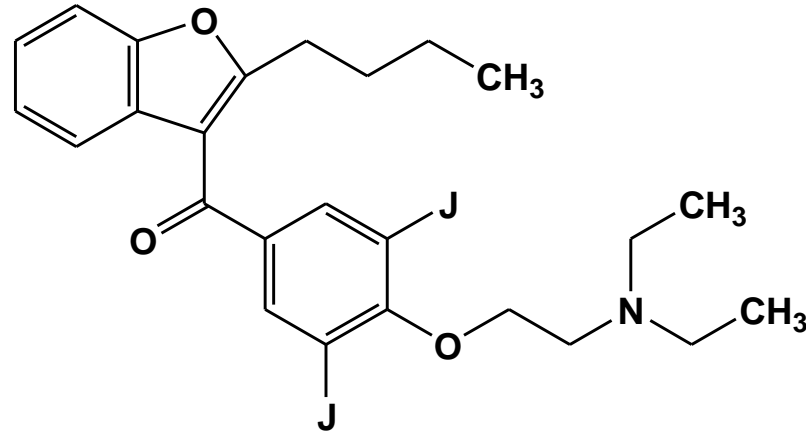


Azimilid - blokuje **pomalý** kanál I_{ks} a **rychlý** kanál I_{kr} (sotalol, dofetilid – blokují I_{kr})



Indikace: k udržení sinusového rytmu po kardioverzi (jestliže jiná antiarytmika selhala).

Amiodaron - blokuje kromě K^+ kanálů také Na^+ a Ca^{2+} -kanály.

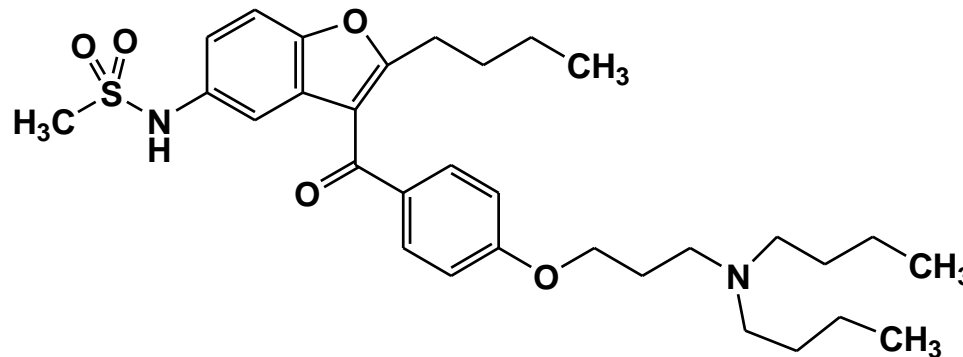


Indikace: je antiarytmikem supraventrikulárních a život ohrožujících ventrikulárních arytmií, kde jiná léčiva účinkují nedostatečně.

NÚ: nejzávažnější jsou zejména poruchy funkce štítné žlázy, proarytmické působení a hepatotoxicita.

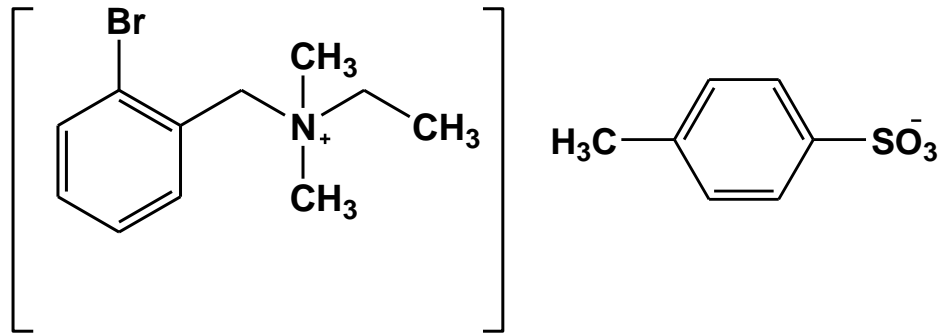
Dronedaron

- je **multikanálový** blokátor, který působí inhibicí jak draslíkových kanálů směřujících ven z buňky,
- tak kanálů sodíkových a kalciových směřujících do buněk.



Indikace: stabilních pacientů, kteří mají v anamnéze **nepermanentní fibrilaci** síní nebo tímto onemocněním trpí v **současnosti**, jako prevence rekurence (recidiva) fibrilace síní nebo ke snížení komorové frekvence.

Bretylium-tosylát - jako kvartérní amoniová sloučenina je perorálně špatně vstřebávána, podává se **injekčně**.



Indikace: u hospitalizovaných pacientů u fibrilací a ventrikulárních tachykardií, když jiná antiarytmika selhávají.

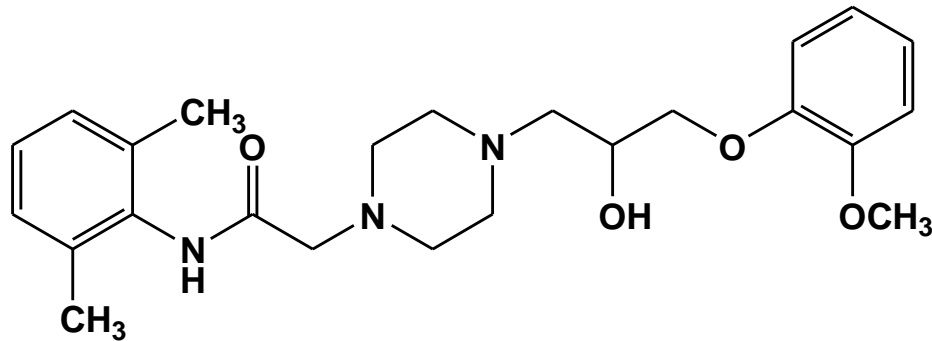
Antiarytmika třídy IV - blokáda Ca^{2+}

Jejich antiarytmický účinek je **významný** zejména v sinoatriálním a atrioventrikulárním uzlu, jejichž aktivace je závislá převážně na **kalciovém** proudu.

Prodlužují refrakterní fázi a **snižují** frekvenci výskytu impulsů v sinoatriálním uzlu.

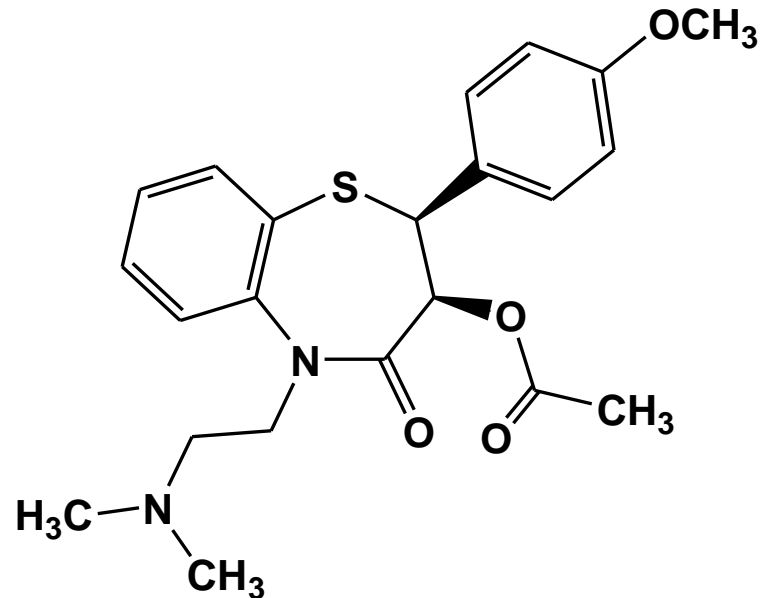
Mají také **vazodilatační** působení a působí negativně inotropně.

Ranolazin



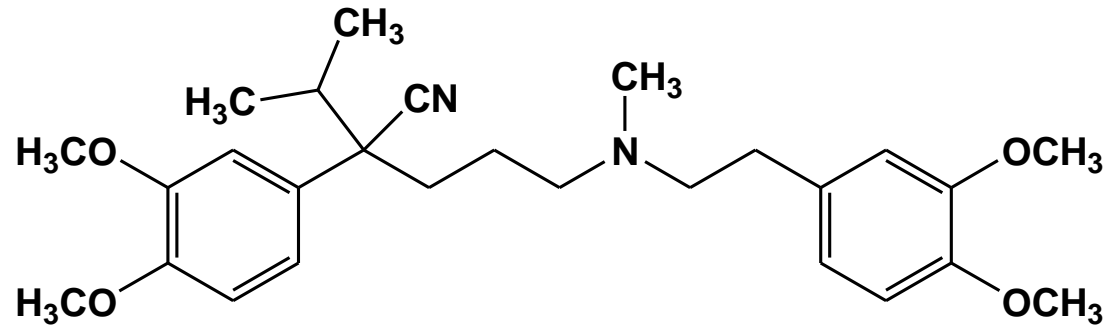
Indikace: je indikován jako přídatná terapie pro symptomatickou léčbu pacientů se stabilní anginou pectoris, u nichž je primární léčba např. betablokátory a/nebo blokátory vápníkových kanálů nedostatečně účinná nebo ji pacient nesnáší.

Diltiazem



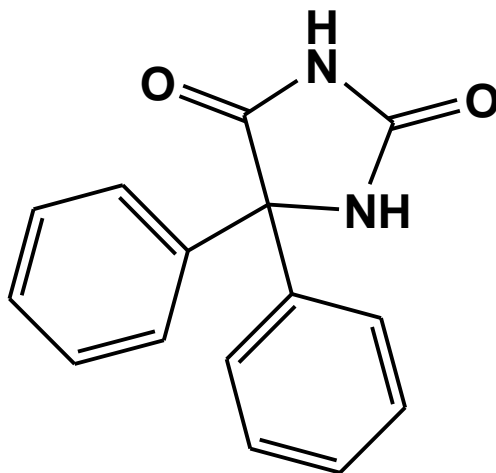
Indikace: v injekční aplikaci antidysrytmikum u paroxysmální supraventrikulární tachykardie.

Verapamil, Galopamil



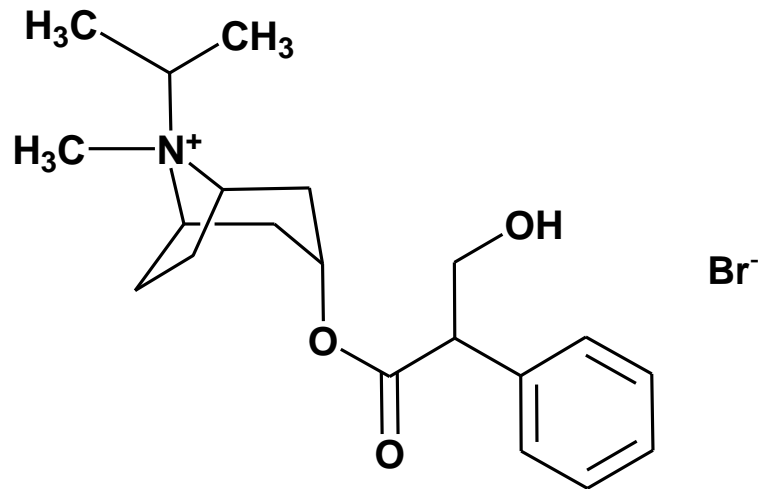
Indikace: poruchy srdečního rytmu, zejména supraventrikulárních tachykardií, fibrilace a flutteru síní.

Fenytoin - in vitro inhibuje natriové, ale i kalciové kanály.



Indikace: používá se jednak jako **antiepileptikum** a jako **antiarytmikum** při arytmiích vyvolaných digitalisovými glykosidy.

Ipratropium – bromid – při dlouhodobém podávání vyvolá zvýšení srdeční frekvence



Indikace: při p.o. nebo i.v. aplikaci je antiarytmikem u bradyarytmií.