



Az antiaritmiás szerek evolúciója, használata a kardiológiai intenzív terápiában

Zima Endre

Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím: Dr. Zima Endre, 1122 Budapest, Városmajor utca 68. E-mail: zima.endre@gmail.com

A szívritmuszavarok incidenciája az életkor előrehaladtával, társbetegségek számával arányosan növekszik, az aritmiák az intenzív kezelés során a morbiditást és a mortalitást növelhetik. A ritmuszavarok gyakorisága és a potenciálisan súlyos kimenetel is indokolja az antiaritmiás gyógyszerpaletta fejlesztését. Az intenzív osztályokon, magas szintű őrzőkben kezelt betegek kis része alapvetően maga a ritmuszavar miatt kerül akut kezelésre, jelentősebb részük azonban az intenzív kezelést indokoló alapbetegség mellett szenved el szekunder ritmuszavart. Az antiaritmiás kezelés alapja az alapbetegség ismerete, az aritmia-mechanizmus feltérképezése. A nem ismert szívbetegséggel bíró betegek de novo aritmiája esetében alapvető a strukturális ok és az összes precipitáló faktor felmérése és korrigálása. Az aritmiák gyógyszeres kezeléséhez ismerni kell a szívizomsejtek elektrofiziológiai tulajdonságait, az aritmiák patomechanizmusait és a gyógyszer-hatástant. A számos, hosszú idő alatt kifejlesztett antiaritmiás szer történeti sarokpontjait foglalja össze e közlemény. A legtöbb szer ma már nem használható: az idő folyamán, elsősorban nagy randomizált vizsgálatokra alapozva, illetve kardiovaszkuláris, proaritmogén és nem szív-ér rendszeri mellékhatások miatt kizselektálódtak. A gyógyszeres kezelésben elsősorban a bétareceptor-blokkolók, az amiodaron használható széleskörűen, mind szupraventrikuláris, mind kamrai tachyaritmiák akut kezelésében az intenzív osztályon.

Kulcsszavak: aritmiák, intenzív kezelés, antiaritmiás szerek fejlődése, proaritmia

Antiarrhythmic agents: evolution and usability in the cardiac intensive care

The incidence of arrhythmias is increasing in parallel with age and the number of underlying diseases of the patients. Arrhythmias may aggravate the risk of further morbidity and mortality. The occurrence and potentially fatal outcome urges the development of antiarrhythmic agents. Intensive or high dependency care is indicated by primary arrhythmia in a lower ratio of the cases, though a relatively high percentage of the patients treated in the intensive care unit due to their underlying diseases develop secondary arrhythmias. The fundamentals of antiarrhythmic drug treatment is to reveal the etiology and arrhythmia mechanisms. Patients with de novo arrhythmia should be investigated to find structural etiology and precipitating factors. Before drug treatment one should know the basic electrophysiological properties of cardiac cells, patomechanism of arrhythmias and pharmacology. This manuscript gives an overview on the historical milestones of the development of antiarrhythmic agents. Most of these drugs are not in use any more or contradicted due to the cardiovascular, proarrhythmic and non-cardiac side effects. In the present the most effective antiarrhythmics to treat both supraventricular and ventricular arrhythmias in the intensive care are beta-receptor blockers and amiodarone.

Keywords: arrhythmias, intensive care, evolution of antiarrhythmic agents, proarrhythmia

Bevezetés

A szívritmuszavarok megfelelő kezelése nagy jelentőséggel bír mind a populációs gyakorisága, mind a morbiditás és mortalitás-növelő hatása miatt. Az aritmiák kezelési lehetőségei egyrészt invazív, nonfarmakológiai eljárások (katéteres abláció, pacemaker, implantálható

kardioverter defibrillátor beültetés), másrészt nem invazív, gyógyszeres kezelési stratégiák. A ritmuszavarok gyakorisága és a potenciálisan súlyos kimenetel is indokolja az alapvetően (újra) szerény lehetőségekkel rendelkező gyógyszeres terápia fejlesztését. Az eddigi kevés, igazán pozitív eredmény hátterében az aritmiák kezelésére használt gyógyszerek alkalmazhatósága áll.

Szívritmuszavarok az intenzív osztályon

Az intenzív osztályokon, magas szintű őrzőkben kezelt betegek kis része alapvetően maga a ritmuszavar miatt kerül akut kezelésre, jelentősebb részük azonban az intenzív kezelést indokoló alapbetegség miatt áll kezelés alatt, és a potenciális aritmia már szekunder módon alakulhat ki. Az intenzív terápiát igénylő betegek aritmiájának kezelése általánosságban nehezebb, noha az aritmia megjelenése nem különbözik egy „csak” aritmia miatt felvett betegétől. Az aritmiák gyakoriak az átlagpopulációban és a kritikus állapotú betegeknek. A leggyakoribb forma a szupraventrikuláris tachycardia (SVT), mely gyakorisága kongesztív szívelégtelenségben 40%, kritikus állapotú betegeknek 15% körüli (3). Intenzív osztályos ellátás és anesztézia alatt mintegy 12% az aritmia előfordulási esélye, kardiovaszkuláris betegek esetén akár 30%-ra is emelkedik. Az SVT legnagyobb arányban pitvarfibrilláció (AFib), kisebb arányban pitvari flutter (AFu) és unifokális pitvari tachycardia. Az SVT ritkán oka az intenzív osztályos felvételnek, de gyakran már a felvétel első 2 napján kialakul. A kritikus állapotú – elsősorban szepikus és légzési elégtelen – betegek esetén kialakuló SVT igazoltan magasabb mortalitással hozható összefüggésbe. E betegeknek az SVT kialakulását potenciáló faktor az életes kor, ismert, igazolt szívbetegség, diasztolés szívelégtelenség emelkedett pulmonalis artériás éknyomással. Az aritmiák kiváltó oka a nem megfelelő miokardiális oxigénigény-ellátás egyensúly, alacsony vérnyomás, perctérfogat és következményes perifériás oxigénellátás, valamint a célszervek károsodásából adódó gázcsere-defektus, illetve oliguria és elektrolitzavar, veseelégtelenség, májbetegség, már ismert korábbi ritmuszavar vagy aritmia szubsztrát (1). A légzési elégtelenség mellett emelkedő széndioxid kamrai extraszisztolákat generálhat. Hypoxaemia előbb adrenerg hatáson keresztül tachycardizál, majd a progresszív hipoxia bradycardizál, akár aszisztóliát is okozhat.

Keringéstámogató gyógyszerek közül a pozitív inotróp ágensek tachycardizálnak, illetve proaritmiás hatásuk is lehet, elsősorban AFib-t okozhatnak. Ugyancsak nehézséget jelent, hogy számos, az alapbetegségből adódó faktor emeli a szimpatikotóniát, reflex-tachycardiát okozva, például infekcióhoz társuló láz, vazodilatáció, vérzéshez társuló hypovolaemia, fájdalom, vagy éppen az intenzív osztályos környezet és beavatkozások (pl. intubáció, invazív eljárások).

Általános megállapítás, hogy a hypokalaemia mind pitvari, mind kamrai aritmiát okozhat, digitálisszal együtt elsősorban kamrai ritmuszavart generálhat (1).

Rövidítések:

AAD: antiaritmiás szerek; AFib pitvarfibrilláció; AFu: pitvari flutter; APD: akciós potenciál időtartam; AVNRT: AV-nodális reentry tachycardia; AVRT: AV reentry tachycardia; CABG: coronaria aoric bypass grafting; DAD: késői utódepolarizáció; DC sokk: direct current shock; EAD: korai utódepolarizáció; ICD: implantálható kardioverter defibrillátor; LVEF: bal kamrai ejekciós frakció; SNRT: sinus nodális reentry tachycardia; STEMI: ST-elevációs miokardiális infarktus; SVT: szupraventrikuláris tachycardiák; VT: kamrai tachycardia; VF: kamrafibrilláció

Az irodalomban megoszlanak a vélemények a kritikus állapotú betegek szinte kötelezően megjelenő elektrolit-zavaraival kapcsolatban: noha sok közlés szerint az alacsonyabb szérumszintű magnézium- és káliumszintek nem prediktorai az SVT kialakulásának, mégis a gyakorlatban mindig az élettani normálszint elérése a cél. Különösen érdemes erre törekedni azon idős szívbetegeknél, akiknél az esetlegesen szükséges katekolamin-támogatás miatt igen magas az AFib incidenciája. Azon betegek, akik súlyos szívbetegségben szenvednek és laktát-acidózisuk is kialakul, magasabb kockázatúak aritmia kialakulása szempontjából, mert a súlyos acidózis csökkenti a myocardium aritmia-küszöbét (2).

Bradycardiát okozhat a paraszimpatikus tónus fokozódása szemészeti, hasúri beavatkozások kapcsán, hasúri nyomás fokozódásával, fájdalommal. A bradycardia emelheti a bradydependens kamrai ritmuszavarok előfordulását, ám előbbi paraszimpatolitikus és pozitív kronotróp gyógyszerekkel megfelelően kezelhető (2).

Sebészeti beavatkozásokat követő aritmiák az intenzív osztályon

A posztoperatív SVT elsősorban AFib, kisebb arányban AFu, illetve pitvari tachycardia formájában jelenik meg, 11-40%-ban CABG-t, és akár 50%-ban billentyűműtétet követően. A leggyakoribb aritmia-típus, amely ellátást és akár kórházi felvételt is igényel. Incidenciája az életkorral nő, +5% 70 éves kor felett, de életkortól függetlenül magasabb elhízottakban és obstruktív alvási apnoe betegeknek. Balkamra-diszfunkció esetén férfiaknál akár 4,5-szeresre, nőknél 5,9-szeresre emelkedik a kockázat, a szívelégtelenségben jellemző pitvari falfeszülés és fibrosis okozta elektromos és ioncsatorna-remodelling miatt.

Nem szívsebészeti műtéteknél a perioperatív perfúzió-zavar, a sebészi és aneszteziológiai beavatkozások miatti endogén és exogén keringő katekolaminok és következményes hypokalaemia, peritonitis, anémia, húgyúti fertőzés, cerebrovaszkuláris történet, tüdőembólia, gasztrointesztinális vérzés is lehet kiváltó tényező (4–6).

A szívsebészeti betegek aritmia mechanizmusához ebben a betegpopulációban a nem szívsebészeti betegek kockázati tényezőihez hozzáadódik a perikardiális inflammáció vagy effúzió, a pericardium, illetve a myocardium direkt mechanikus inzultusa, a megemelkedett szérumszintű katekolaminszintek, volumen-shift és a

posztoperatív vegetatív változások. További kockázat: korábbi AFib-epizód, magas életkor, posztoperatív bétablokkoló-elvonás. Az aritmogenezisben ugyancsak szerepet kap az aorta zsírképleteinek eltávolítása, amely a vagális innervációt csökkenti (7, 8).

CABG-műtétet mintegy 1-6%-ban követhet stroke, a posztoperatív pitvari tachyritmiák háromszorosra emelik az esélyt. Nem növeli azonban a kockázatot a koszorúér-betegség súlyossága, a posztoperatív iszkémia, az aortás cross-clamp vagy az extrakorporális keringés időtartama, illetve a myocardium-védelem módszere. A fennálló tachyritmia következménye lehet a hemodinamikai instabilitás, hosszas inotróp kezelés, intraaortikus ballonpumpa-kezelés igénye, antikoagulációs igény és fokozott vérzéskockázat miatti reoperáció igénye.

Szívsebészeti műtét után jelentkező, DC-sokkot vagy gyógyszeres kezelést igénylő kamrai aritmia akár a betegek 23%-ában előfordulhat, ám malignus, nehezen uralható kamrai tachycardia (VT) vagy kamrafibrilláció (VF) elsősorban a csökkent bal kamra ejekciós frakciójú (LVEF) és a katekolamin infúziót igénylő posztoperatív alacsony perctérfogat szindrómás betegek esetében jön létre (9).

Akut koronária szindrómához társuló aritmiák

Akut ST-elevációs miokardiális infarktusz (STEMI) esetén AFib akár 21%-ban is előfordulhat, amely lehet már meglévő, vagy új keletű. STEMI és AFib együttes megjelenése rosszabb prognózisú a sinusritmusban levő STEMI-betegekével szemben (10).

Akut koronária szindrómában a vezető halál a VT, illetve VF. A tünetek kezdetétől számított első 4 órában mintegy 4-18%-ban alakulhat ki, kórházi felvételt követően mintegy 5%-os az előfordulási gyakoriság (primer VF) az első 4 órában. A később megjelenő VT/VF elsősorban balkamra-elégtelenség, illetve kardiogén sokk mellett jön létre (szekunder VT/VF). A béta-blokkoló bevezetése, a trombolitikus éra, majd a katéteres revaszkularizáció az incidenciát jelentősen redukálta, de önmagában az akut STEMI-betegek 6-8%-ában jelenhet meg hemodinamikailag releváns VT vagy VF (10–14).

Az akut infarktuszánál 3,6-9,8 %-ban AV-blokk léphet fel, kezelésében elsőként választandó antibradykardia szer az atropin.

A gyógyszeres kezelést meghatározó aritmia-mechanizmusok

Az antiaritmiás kezelés alapja az alapbetegség ismerete, az aritmia pontos diagnózisát alátámasztó mechanizmus feltérképezése. A nem ismert szívbetegséggel bíró betegek de novo aritmiája esetében mindig alapvető a strukturális ok felmérése. Intenzív

osztályon a ritmuszavarok kezelésében az általános antiaritmiás elvek követendők, de előbb vagy párhuzamosan az összes precipitáló faktor korrigálendő, mert ezek fennmaradásával az aritmia-rekurrencia igen magas.

Az aritmiák gyógyszeres kezelésében alapvetően ismerni kell az szívizomsejtek elektrofiziológiai tulajdonságait, amelyek meghatározzák a ciklikus depolarizációt-repolarizációt, azaz az akciós potenciált. A sejtek felszínén található ioncsatorna-fehérje-komplexek határozzák meg az egyes sejtek akciós potenciáljának formáját és időtartamát, amelyek az antiaritmiás gyógyszeres kezelés molekuláris célpontjai. Az ioncsatornák funkcióját számos faktor képes modulálni: csatornafehérjék genetikai mutációja és expressziója, vegetatív tónus, elektrolit-eltérések és acidózis, akut hipoxia, iszkémia és reperfúzió, miokardiális hegképződés, exogén proaritmiás hatású gyógyszerek és katekolaminok (14). Abnormális automácia az a mechanizmus, amellyel valamilyen patológiás folyamat által részben depolarizált sejtekben impulzus alakul ki. A kevésbé negatív nyugalmi potenciál a fázis4 depolarizáció normál ionáramait és a pacemaker-potenciált inaktíválja.

Triggerelt aktivitáson alapuló abnormális ingerképzés a membránpotenciál oszcillációján alapul, amelyet egy megelőző akciós potenciál vált ki. 2 típusa ismert: korai és késői utodepolarizáció (EAD ill. DAD). Előbbi az akciós potenciál 2-3. fázisában, utóbbi a depolarizáció végeztével jöhet létre.

Reentry talaján is alakulhat ki ritmuszavar, amelynek alapja 2 eltérő ingerületvezetési sebességű anatómiai szubsztrát, amely egyikén egy extraszisztólia unidirekcionális blokkot, azaz refrakteritást vált ki. Amíg a másik vezetőkötegen az ingerület eléri a már refrakter-időszakából „visszatérő”, depolarizálható fázisba kerülő köteget, az retrográd vezetést biztosít, amely az ingerületet az előbbi területre vezeti vissza, önmagába visszatérő elektromos kört alkotva.

A Sicilian Gambit besorolásának megfelelő táblázat az alábbiakban részletezi a mechanizmus szerint javasolt terápiás gyógyszercsoportot (1. és 2. táblázat) (15–18).

Antiaritmiás gyógyszerek (AAD) történeti áttekintése

Az első antiaritmiás szerként az Andokban őshonos kínafa (*Cinchona officinalis*) alkaloidákat tartalmazó kergét, az ún. „Jezsuita kergét” írták le. Előbb használták általános lázcsillapítónak, majd 1630 körül felismerték, hogy a gyógynövény malária kezelésében hatékony. 1749-ben *Jean-Baptiste de Sénac* végzett kutatásokat a *Cinchona* kivonattal és megfigyelte annak antiaritmiás hatását. Az antiaritmiás hatású alkaloidákat 1860-ra izolálták, de az antiaritmiás hatást csak 1912-ben tudta egyértelműen igazolni *Karel Frederik Wenckebach*, miután egy világotutazó kereskedő betege azt állította,

1. TÁBLÁZAT. Ritmuszavarok mechanizmusai és a kívánt antiaritmiás gyógyszerhatás – automatia és triggerelt aktivitás (18)

| Mechanizmus | Ritmuszavar | Kívánt antiaritmiás hatás | Gyógyszercsoportok |
|---|---|--|---|
| Fokozott automatia <i>Normális</i> | Inappropriate sinus tachycardia Unifokális pitvari tachycardia | Depolarizáció csökkentése a IV. fázisban | Béta-blokkolók Na-csatorna-blokkolók |
| Fokozott automatia <i>Abnormális</i> | Unifokális pitvari tachycardia Akkcelerált idioventrikuláris ritmusok Posztinfarktusos kamrai tachycardia | Hiperpolarizáció elősegítése vagy a depolarizáció csökkentése a IV. fázisban | Ca/Na-csatorna-blokkolók Muszkarin-agonisták |
| Triggerelt aktivitás | | | |
| Korai utódepolarizáció (EAD) | Torsades de pointes KT Digitális okozta aritmiák | Akciós potenciál rövidítése vagy EAD elnyomása | Szívfrekvencianövelő béta-agonisták, vagy vagolitikus ágensek, Ca-csatorna-blokkolók, |
| Késői utódepolarizáció (DAD) | Egyes kamrai tachycardia típusok | Ca-többlet csökkentése vagy DAD elnyomása | béta-blokkolók, Mg Ca/Na-csatorna-blokkolók, béta-blokkolók, adenozin |

2. TÁBLÁZAT. Ritmuszavarok mechanizmusai és a kívánt antiaritmiás gyógyszerhatás – Re-entry (18)

| Re-entry: Na-csatorna dependens | | | |
|---------------------------------|--|---------------------------------------|-----------------------|
| Hosszú excitábilis rés | Típusos pitvari flutter AVRT Monomorf VT | Vezetés és excitabilitás csökkentése | Na-csatorna-blokkolók |
| Rövid excitábilis rés | Atípusos pitvari flutter Pitvarfibrilláció AVRT Polimorf és monomorf VT Tawara-szár re-entry Kamrafibrilláció | Refrakteritás nyújtása | K-csatorna-blokkolók |
| Re-entry: Ca-csatorna dependens | | | |
| | AVNRT AVRT VT | Vezetés és ingerelhetőség csökkentése | Ca-csatorna-blokkolók |

hogyan irreguláris szívverése ritmusos lett a Java-szigeteki őslakos „doktor” tanácsára Cinchona-ból származó kinin bevétele után. *Wenckebach Einthoven* elektrofiziológiai laborjában EKG-regisztrátummal tudta bizonyítani a kinin hatására helyreálló sinusritmust egy betegen, bár többszöri próbálkozás után. 1918-ban *Frey* tanulmányozta a négy legfontosabb cinchona (kinidin, kinin, cinchonin, cinchoidin) hatását AFib-ban és végeredményben a kinidint találta közülük a leeffektívebb hatóanyagának (19–21).

Az 1930-as években a szívsebészet úttörője, *Claude Beck* írta le a peri- és posztoperatív aritmiák gyakori megjelenését. Ezt a problémát *Frederick R. Mautz* vizsgálta kísérleteiben, majd 1936-ban publikálta eredményeit. Tanulmányaiban a nyálkahártyákról gyorsan felszívódó, és ismert a szívre ható kokain-gyógyszercsaládot választotta. A procain, amely növeli a kamrai szívizomzat excitatorikus ingerküszöbét, megelőzi az esetlegesen kialakuló extraszisztolákat, és *Mautz* állatkísérleteiben hatékonyabbnak bizonyult, mint a kokain, továbbá kinidinhez hasonló hatását is sikerült igazolni. *Mautz* javallotta, hogy ha a szív egy bonyolult műtét során túlzottan aritmiássá

válik, intraperikardiális procain injekcióval szüntessék a ritmuszavart. A második világháború után kezdték általánosan alkalmazni a klinikumban a procaint, de a szervezet észteráz enzimeit miatti rövid életideje és a központi idegrendszeri mellékhatásai behatárolták a klinikai használhatóságot. 1951-ben mutatták be az észterázrezisztens procain-analógot, a procainamidot, amely mai napig aktív klinikai használatban van. Krónikus aritmiakezelésre nem használható, mivel növeli az SLE-like szindróma kialakulásának kockázatát és idegrendszeri mellékhatása ugyancsak gyakori (22–23).

Löfgren, a Stockholmi Egyetemen tanító fiatal svéd kémikus 1943-ban fedezte fel az általa xylocainnak nevezett új lokális anesztetikumot, amely 1948-tól lidocain néven került gyártásba és azóta tartó mindennapos orvosi felhasználásba. Később kiderült a hatóanyagról, hogy intravénásan beadva antiaritmiás hatással bír. 1950-ben írtak le egy esetet, miszerint szívkatéterezés közben sikeresen alkalmazták a szert DC-sokk mellett VF megszüntetésére (24).

Később számos, különösen szívsebészeti esetekben demonstrálták a lidocain hatékonyságát kamrai tachy- aritmiákban. *Flensted-Jensen és Sandøe* vizsgálata szerint a lidocain nagy hatékonysággal használható kamrai extraszisztolék és DC-sokkal kombinálva VT-k esetében is (25).

Később azonban kiderült, hogy hiába szüntetheti a VT-s epizódokat a lidocain, növelheti az összességében infarktus következtében kialakuló VT esetén. Mindennapos használata visszaszorult az amiodaron intravénás hatását mutató kísérletek megjelenését követően. A lidocain májban történő metabolizmusa korlátozza annak orális alkalmazását.

Az addig ismert antiaritmiás szerek mellékhatásai miatt a kutatók újabb, az 5-ös típusú nátriumcsatornán ható antiaritmiás szereket kísérleteztek ki, amelyek sorra jelentek meg a hidegháború alatt.

Az egyre növekvő számú antiaritmiikum első rendszeresítését *Singh és Vaughan Williams* dolgozták ki elektrofiziológiai tulajdonságaik alapján, négy különböző – ezen belül I.A, I.B, II., III., IV. csoportot hoztak létre (26) (3. táblázat).

3. TÁBLÁZAT: Az antiaritmiás szerek Vaughan–Williams szerinti besorolása (26, 27, 28)

| Antiaritmiás szer | Osztályozás | Indikáció | Hatásmechanizmus | IV/PO |
|-----------------------|--------------------------------|---|---|--------------|
| Ajmalin | I.A | WPW, VT, Brugada teszt | 5-ös típus Na ⁺ -csatorna alfaalegység-gátló (slows cond. velocity, prolongs ADP) | IV |
| Disopyramid | | VT, AFib, HCM | | PO |
| Procainamid | | életet veszélyeztető aritmiák esetén: SVT, VT, preexcitációs AFib | | IV/PO |
| Quinidin | | AFib, AFlu, VT/VF | | IV/PO |
| Lidocain | I.B | VT/VF | 5-ös típus Na ⁺ -csatorna alfa-alegység gátló (no effect on cond. velocity, may shorten ADP) | IV |
| Mexiletin | | súlyos VT/VF | | PO |
| Phenytoin | | SVT, VT/VF | | IV/PO |
| Tocainid | | VT/VF | | PO |
| Encainid | I.C | AFib, AFlu, VT/VF | 5-ös típus Na ⁺ -csatorna alfaalegység-gátló (slows conduction, may prolongs ADP [mild]) | |
| Flecainid | | VT/VF, atr. aritmia, SVT, AVNRT | | |
| Moricizin | | VES, nonsustained VT | | |
| Propafenon | | nonvalvularis AFib, PAF, parox. SVT, VT/VF | | |
| Nadolol | II. (non-szelektív β-blokkoló) | nonvalvularis AFib | β ₁ és β ₂ nem szelektív gátlása | PO |
| Propranolol | | nonvalvularis AFib, SVT, VT, digitalis intox. vagy catecholamin többlet miatti tachyarrhythmia | | PO |
| Sotalol | | nonvalvularis AFib, AFib, súlyos VT/VF | | IV/PO |
| Timolol | | ma már csak glaukóma esetén* | | ophtalmic |
| Acebutolol | II. (szelektív β-blokkoló) | VES, VT/VF | β ₁ szelektív gátlása | PO |
| Atenolol | | VT/VF, SVT | | PO |
| Betaxolol | | glaukóma és hipertenzió | | PO/ophtalmic |
| Bisoprolol | | VES., nonvalvularis AFib, SVT, perioperatív aritmiák | | PO |
| Esmolol | | SVT, intra- v. posztoperatív tachycardia, nonvalvularis AFib, nem kompenzativ sinus tachycardia | | IV |
| Metoprolol | | SVT, tachyarrhythmia | | IV/PO |
| Amidaron | III. | nonvalvularis AFib, SVT, VF, recurrens hameodinamikailag nem stabil VT | K ⁺ -csatorna blokkolók | IV/PO |
| Dofetilid | | rekurrens tünetes AFib, tünetes AFlu | | PO |
| Dronedaron | | nonvalvularis AFib | | PO |
| Ibutilid | | gyakorian beálló nonvalvularis AFib, AFlu | | IV |
| Sotalol | | nonvalvularis AFib, AFlu, súlyos ventricularis aritmiák | | PO |
| Vernakalant | | nonvalvularis AFib | | IV |
| Diltiazem | IV. | nonvalvularis AFib, AFlu, PSVT | Ca ²⁺ -csatorna blokkolók | PO |
| Verapamil | | nonvalvularis AFib, AFlu, PSVT | | PO |
| Adenozin | nem besorolható | PSVT, SVT | A ₁ - és A ₂ -purin receptor akt. | IV |
| Digitoxin/ Digoxin | | krónikus AFib | | IV/PO |
| Magnézium-szulfát | | SVT, VT/VF | | IV/PO |

Néhány új és nagyon hatékony nátriumcsatorna-blokkoló gyógyszer, úgymint encainid és flecainid felfedezésével *Harrison és munkatársai* egy harmadik alcsoportot, az I.C osztályt adta hozzá a rendszerezéshez (27).

Az antiaritmiás szerek utolsó csoportja ezen klasszifikációs séma szerint a IV. osztályba tartozó kalciumcsatorna-blokkolók (28).

A fenitoin egy neurológiában használt görcsoldó, amely I. B osztályra jellemző antiaritmiás hatással is bír, emiatt potenciális lehetőségként jön szóba tartós kamrai aritmiák kezelésénél, amikor más szerek ellenjavallottak vagy nem elérhetőek (29, 30).

A vegyület első leírása 1908-ban történt, *Biltz* benzilt használva szintetizálta a fenitoint. *Dox és Thomas*, két kémikus hipnotikus szerek kikísérletezése közben létrehozta a fenitoint, mint a barbiturátsav egyik fenilezett derivátumát. Megállapították, hogy a fenitoinnak nincsen hipnotikus hatása, éppen ezért évekig nem foglalkoztak vele. Később a tudomány fejlődésével kiderült, hogy egy potens antiepileptikumnak nem kell hipnotikus hatással bírnia, így *Putnam* végigpróbálta az összes olyan ismert vegyületet, ami szerkezetében hasonlít a fenobarbitálhoz, ismét eljutva a fenitoinhoz. 1936-ban igazolta görcsoldó tulajdonságát állatokon, azonban csak a következő évben lett az eredmény publikálva. Klinikai hatékonysága 1937-ben bizonyossá vált, azonban 1938-ig nem jelent meg publikációban az eredmény. 1938-ban jelent meg a szer a gyógyszerpiacra is (31–33).

A fenitoin antiaritmiás hatását a szívizomsejtek és a Purkinje-rostok membránján a nátrium-csatornák keresztül fejt ki. Csökkenti a depolarizáció maximális sebességét, növeli az effektív refrakter periódust. Elsősorban az iszkémiás kamrai myocardium ektópiás aktivitását tudja csökkenteni. 1950–1970 között gyakran használt antiaritmikum volt, de a kevésbé toxikus szerek megjelenésével háttérbe szorult.

A *Vaughan-Williams* szerint I. C osztályba sorolható moricizin-hidroklorid 1964-ben a Szovjetúnióban lett először szintetizálva és továbbiakban használva, majd 1990-ben, a hidegháború lezárulásával az Egyesült Államokban is klinikai kivizsgálás alá került, ami alapján jóváhagyták, mint életet veszélyeztető kamrai aritmiák kezelésére használható gyógyszert. A hatóanyag kémiailag nem függ össze semmilyen manapság használatban levő antiaritmiás szer szerkezetével, fenotiazin származék, azonban nem vált ki dopamin-antagonista aktivitást, viselkedési és autonóm idegrendszeri hatást. Az antiaritmiás hatás kiváltásához szükséges dózis számos és változatos mellékhatással jár. A CAST-study rámutatott arra, hogy hiába nyomja el a szer a tünetmentes kamrai befogott ütések, nem javítja szignifikánsan a vizsgált betegcsoport mortalitását, így a moricizinnel végzett vizsgálatot idejekorán megszakították. Ez a mérföldkő vizsgálat mutatott rá arra, hogy az antiaritmiás gyógyszerek esetében is mennyire fontos mérlegelni a kezelés előnyös hatásait, valamint an-

nak kockázatait. A szert 2007-ben proaritmiás hatása és pénzügyi okok miatt kivonták a forgalomból (34).

A disopyramidot 1977-ben mutatták be az Egyesült Államokban. A disopyramid csökkenti a szív automáciáját, növeli a refrakter periódust és lassítja az ingervezetést. Mellékhatása a myocardium deprimáló, kontraktilitás-csökkentő és antikolinerg hatás, ezért szívelégtelenségben használata ellenjavallt. A szer kiválóan alkalmazható speciális esetekben hipertrófiás cardiomyopathiához kapcsolódó tachyaritmiákban, de paroxizmális AFib-ban is. A klinikai vizsgálatok során a disopyramid adása összefüggött az aminosztransferáz és alkalikus foszfatáz szérumszintjének növekedésével, azonban széles körű használata ellenére nagyon ritkán okoz tünetes, klinikai májkárosodást (35, 36).

Szükségessé vált a lidocainhoz hasonló szerkezeti és antiaritmiás tulajdonságokkal bíró vegyületek fejlesztése. Így vált elérhetővé az antiaritmiás gyógyszeres terápiában a tocainid 1984-ben és a mexiletin 1986-ban. A lidocain strukturális analógja, a tocainid kikerüli a májmetabolizmust és orálisan adva a biohasznosulása közel 100%. A kamrai aritmiáknak a megelőzésében és a terápiájában hatékony szerként mutatták be miokardiális infarktus után, mind rövid- és hosszú távú beállítással. Hatása a krónikus komplex ektópiás kamrai ütések elnyomásában nyilvánul meg, így megelőzi a malignus VT-k kialakulását, AFib és AFlu esetén azonban nem használható antiaritmikumként (37).

A *Vaughan Williams* I.B osztályba sorolt szerek toxicitása dóziszfüggő, mégis gyakori a potenciálisan életet veszélyeztető mellékhatások megjelenése. A gyógyszerelés felfüggesztésével ezek a mellékhatások gyorsan szűnnek. A lidocain, tocainid és mexiletin általános mellékhatásai szédülés, zavartság, görcsroham, légzésdepresszió, gasztrointesztinális tünetek. Kardiovaszkuláris mellékhatás a magasfokú AV-blokk, negatív inotróp hatás, hipotónia, aszisztólia. A tocainidnek és mexiletinnek proaritmiás hatása is ismert. A szerek eliminációja romlik szívelégtelenségben, tocainidé ve-seelégtelenségben, lidocainé és mexiletiné májelégtelenségben.

1963-ban *Vaughan Williams* kimutatta, hogy egy az eddigiektől teljesen különböző gyógyszer, a béta-adrenerg-receptor-blokkoló pronethanol szintén antiaritmiás aktivitással rendelkezik, hasonlóan a disopyramidhoz és a kinidinhez. Későbbiekben ez a béta-receptor-blokkolók számos formájának fejlesztését indította el (38). A béta-blokkolók a mai napig ismert, az egyik leghatékonyabb mortalitást csökkentő „gyógyszercsalád”.

Jelenleg a klinikai gyakorlatban igen kevés nátriumcsatorna-blokkolót alkalmazunk a ritmuszavarok gátlására, a számos antiaritmiás vizsgálat ellenére. Az alkalmazott gyógyszerek alacsony száma összefügg a Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST), a CAST-II tanulmány és sok kisebb vizsgálatok eredményeivel (39, 40). A nátriumcsatorna-blokkoló antiaritmiás szerek hatéko-

nyan gátolhatják a ritmuszavarokat, ez azonban nem feltétlenül javítja a túlélési arányt miokardiális infarktust követően (41).

A Cardiac Aritmia Suppression Trial (CAST) tisztán igazolta a korábban hatékonynak és jótékonynak tartott antiaritmiás szerek potenciálisan végzetes mellékhatását. A vizsgálatot a tervezettnél korábban leállították, mivel a 3 vizsgált I.A szer közül az enkainid és a flekainid ágán 3,6-szoros aritmia halálozást, illetve nem végzetes keringésmegállást igazoltak (39, 40).

Az 1980–1990-es évek során az akciós potenciál időtartamát és a refrakteritást nyújtó gyógyszerek (pl. a III. osztályú káliumcsatorna-blokkoló szerek) fejlesztése került előtérbe. Ennek hátterében az I. típusú szereknek a CAST eredményét is negatívan befolyásoló proaritmiás hatása, másrészt a sotalol és amiodaron klinikai hatékonysága áll. Ezt erősítették a hosszú távú, amiodaronnal kapcsolatos tanulmányok, amelyek a szer posztinfarktusos aritmia eredetű halálozást csökkentő hatékonyságát bizonyították béta-blokkolóval való együtt adás esetén. (42–44).

A káliumcsatornák a nyugalmi membrán potenciált stabilizálják, szabályozzák a sejtek repolarizációs folyamatait. Feszültségfüggő káliumáramok, úgymint késői rektifikáló és befelé rektifikáló káliumcsatornák, az acetilkolin által szabályozott csatorna együtt határozzák meg a membrán elektromos állapotát.

A nátriumcsatorna-blokkolókkal kapcsolatos klinikai vizsgálatokhoz hasonlóan a sotalolt és amiodaront alkalmazó tanulmányok igazolták, hogy hatékonyan csökkentik a kamrai extraszisztolék számát és a mortalitást, azonban ritkán megnyúlhat a QT-intervallum, amely torsades de pointes (TdP) aritmia fellépéséhez vezethet (43–46).

Ugyanakkor más közlemények arra utalnak, hogy az antiaritmiás gyógyszerek, mint például az amiodaron „kevert” ioncsatorna-blokkoló tulajdonságának köszönhető az aritmia kiváltását mérséklő hatás (47, 48).

Az amiodaron és a sotalol klinikai vizsgálatok által igazolt egyértelmű hatékonysága ellenére számos egyéb, kizárólag III. osztályú szert is vizsgáltak a gyógyszerfejlesztések során: a dofetilid, az ibutilid, az azimilid rendkívül hatékony, ioncsatorna szelektív blokkolók, amely révén AFib és AFu ellenes hatással is rendelkeznek, valamint kamrai tachyritmiák esetén is hatékonyak (49, 50). A dofetilid szelektíven blokkolja a késői rektifikáló káliumáram gyors komponensű csatornáját (I_{Kr}) (51). Az ibutilid nem csupán az I_{Kr} -t blokkolja, hanem egyidejűleg fokozza a nátrium-áramot, az azimilid pedig számos káliumcsatornát blokkol (52). Az azimilid az I_{Kr} -t és a késői rektifikáló káliumáram lassú komponensű csatornáját (I_{Ks} -t) is blokkolja (53). A III. osztályú szerek kifejlesztésén túlmenően olyan gyógyszerek létrehozása a cél, amelyek egyidejűleg több ioncsatornát blokkolnak a szívben. A káliumcsatorna-blokkoló önmagában történő alkalmazásának korlátja lehet az APD megnyúlása, amely bradycardiát eredményezhet,

mindemellett hatékonyak a megnyúlt APD fenntartásában lassú szívfrekvencia esetén. Magas szívfrekvencia mellett ezeknek a szereknek a hatékonysága jelentősen csökken, ez a „reverse use-dependence” jelenség (54, 55).

Kizárólag az amiodaron nem rendelkezik ezzel a hatással, és máig ez a legpotensebb antiaritmiás gyógyszer a kezünkben, amelyet mind SVT, mind VT/VF esetén igen jó effektussal alkalmazni tudunk (56).

Antiaritmiás szerek mellékhatásai és veszélyei

Az antiaritmiás szerek széles körű használatával felismerésre került potenciális proaritmiás hatás, nem kardiovaszkuláris mellékhatások miatt közülük számos gyógyszer ma már nem, vagy csak korlátozott indikációval alkalmazható (57, 58).

A proaritmia definíciószerűen a Holterrel vagy terheléses vizsgálattal igazolt VES-szám emelkedést, a klinikai aritmia súlyosbodását, vagy kamrai ritmuszavarok, bradycardia megjelenését jelenti. A leggyakrabban közvetlenül a gyógyszer indítása után jelenik meg a nem kívánt hatás, de a késői aritmia-megjelenés sem elhanyagolható probléma, amely alapja a gyógyszer-indukálta QT-megnyúlás, illetve a nátriumcsatorna-blokkoló hatás. Utóbbiak közül a hosszan tartó blokkoló hatással bírók a legproaritmiásabbak, elsősorban a lassú szívfrekvencia és lassú vezetés mellett (I.C flekainid, propafenon). Azon nátriumcsatorna-blokkolóknál, amelyeknél gyors a blokk időállandója és a blokk elsősorban magas kamrafrekvencia mellett kifejezettebb, kisebb a proaritmiás hatás (I.B lidocain, mexiletin). III. osztályú AAD és a kinidin proaritmiás hatása elsősorban a QT-intervallum megnyúlásától függ.

Az egyik elsőként leírt proaritmiát, a „kinidin-szinkopét” nem tartós VF, illetve polimorf VT okozza. Gyógyszertípustól függően 5,9-15,8%-ban fordulhat elő proaritmiás hatás az antiaritmiás szerek esetében.

A proaritmia mechanizmusa egyrészt az ingervezetés lassításán és az abnormális automatáción alapul. A vezetés lassításával és lokális unidirekcionális blokk létrehozásával egy funkcionális reentry-szubsztrát jöhet létre, amely képes lesz „felvenni”(excitábilis rés) és vezetni az automatáciából származó elektromos hullámfrontot, amit nem olt ki a reentry-kör refrakter része (azaz elég lassan vezetődik). Az AAD-k egyike sem gyorsítja a vezetést, sőt, az erőteljesebb lassító hatás magasabb proaritmiás kockázattal jár együtt.

Az effektív refrakter periódus nyújtása (I.A, III. osztályú AAD) az antiaritmiás hatást az excitábilis rés elnyomásán keresztül fejti ki, azaz a hullámfront a refrakter periódust eléri, „kioltódik”, és a proaritmiás hatásuk is csökken ezáltal. Az I.B szerek a refrakter periódus rövidítésével magasabb proaritmiás hatással bírnak. Az abnormális automatáciát az AAD-k jelentős része el tudja

nyomni, kivéve, ha az korai utódepolarizáción (early after-depolarisation, EAD) alapuló triggerelt aktivitás. I.A és III. AAD-k és számos nem AAD tudja növelni az EAD megjelenési gyakoriságát, amely a frekvencialassítás és a QT-megnyúlás miatt növeli a proaritmiás hatást. Az EKG-n ilyenkor bizarr T-U-hullámok, VES, illetve kamrai aritmiák, elsősorban TdP jelennek meg. Minden antiaritmiás szer a vezetés lassításával és az automatia elnyomásával bradycardiát is okozhat, ezek közül a digoxin különösen fontos, mivel a késői utódepolarizáción (delayed, DAD) alapuló triggerelt aktivitást váltja ki.

Ugyancsak nem elhanyagolható szempont, hogy a különböző ioncsatorna támadáspontú AAD-k kombinációja exponenciálisan növeli a proaritmiás hatást.

Szegedi munkacsoport igazolta, hogy az önmagában adagoltan nem vagy minimálisan proaritmiás I_{Kr} (gyors komponensű késői Kálium-egyenirányító) blokkoló dofetilid és az I_{Ks} (lassú komponensű késői Kálium-egyenirányító) blokkoló HMR-1556 kombinációja QT_c -nyújtó hatású és ezzel együttesen jelentkező magas torsadogen hatást hoz létre (59).

Az ugyancsak I.A osztályú, korábban WPW és kamrai tachycardia kezelésére használt alkaloida, az ajmalin ma már döntően a Brugada-szindróma diagnózisának felállításában jut szerephez. Intravenásan adva ST-elevációt vált ki $V_{1,3}$ elvezetésekben az érintett betegeknél. Antiaritmiás gyógyszerek proaritmiás hatásait fokozó tényezők a toxikus gyógyszer-szint kialakulását segítő tényezők: időskor, szív-, vese-, májelégtelenség, aritmia szubsztrát, digoxin kezelés, elektroliteltérések, bradycardia, hasonló hatású AAD-k együttes adása.

Antiaritmiás kezelés az intenzív osztályon 2017-ben – Mi maradt a kezünkben?

A kezelés módja intravénás, per os kezelés vagy ezek kombinációja. A kezelés módja lehet profilaktikus, telítő és fenntartó. Hemodinamikailag instabil vagy extrém tünetekkel rendelkező beteg azonnali kardioverziót igényel. Stabil betegeket lehet gyógyszeresen kezelni.

Intenzív osztályon észlelt SVT ellátása, frekvenciakontrollja

Antiaritmiás szerekkel csak akkor lehet ellátni a beteget akut aritmia esetén, ha stabil a keringése. Digoxin ritkán ad megfelelő frekvenciakontrollt, elsősorban a fokozott endogén szimpatikotónia és az esetleges exogén katekolaminok miatt, de kihasználható a lassan kialakuló pozitív inotrop hatása (60).

Szérumszinttől függetlenül az intravénásan (iv.) adagolt magnézium megfelelő frekvenciakontrollt biztosíthat, azonban vazodilatáció, hipotónia is együtt jár vele. Keringési elégtelenség miatt katekolamin-támogatásban részesített betegeknél az amiodaron megfelelő frekvenciakontrollt biztosított (61).

Hemodinamikailag stabil betegeknél a béta-blokkolók alkalmazása jelenleg az elsőként választandó frekvenciakontrollra (62).

Supraventricularis tachyaritmiák kezelése (62)

Sinus tachycardia

A terápia az aritmia okának megszüntetését (pl. hipovolémia, láz, anémia, hyperthyreosis) célozza. Béta-blokkolók, kalciumcsatorna-gátlók, ivabradin szükséges lehet a frekvenciakontrollhoz. Refrakter esetben sinuscsomó modifikálás megfontolandó katéteres ablációs módszerrel.

Sinus nodális re-entry tachycardia (SNRT)

Vagus manőver vagy iv. adott adozin sikeresen terminálhatja. „Rapid atrial pacing” szintén alkalmazható ilyen esetben. Béta-blokkolók, kalciumcsatorna-gátlók és digoxin a rekurrencia megelőzésében lehetnek hasznosak. Abláció csupán ritkán szükséges.

Pitvari flutter (AFlu)

Terápiája nagyban hasonlít a AFib esetéhez. Kamrai frekvenciakontroll érdekében béta-blokkolók, kalciumcsatorna-gátlók használata javasolt I.A és I.C terápia bevezetéseként. Utóbbiak javítják az AV-csomó ingervezetését vagolitikus hatásuk által, továbbá olyan szintre csökkentik a pitvari frekvenciát, hogy potenciálisan 1:1 AV-vezetést hoznak létre, amely eredménye magasabb kamrafrekvencia, ezért béta-blokkolókkal való kombinációjuk javasolt.

Antiaritmiás szerek alkalmazása elektromos kardioverző előtt elősegítik a beavatkozás utáni sinusritmus fennmaradását és csökkentik a AFlu-ból AFib-ba történő konverziót. „Rapid atrial pacing” nyitott szívűtét után epikardiális pitvari elektródán keresztül, illetve pacemakeres betegnél pitvari elektródán keresztül lehetséges. A cavotricuspidalis isthmus radiofrekvenciás ablációja 90% feletti hatékonysággal hosszú távon megszünteti a AFlu-t.

Multifokális pitvari tachycardia

A terápia a ritmuszavar etiológiai betegségét célozza, itt az antiaritmiás szereknek kisebb szerep jut. Kalciumcsatorna-blokkolók magasabb dózisban, illetve amiodaron hasznosnak bizonyulhat. Elektrolit egyensúly fenntartása, különösképpen megfelelő kálium- és magnéziumszintek elősegítik a multifokális tachyaritmia megelőzését.

AV-nodális re-entry tachycardia (AVNRT)

Igazolt AVNRT esetén a radiofrekvenciás abláció 95%-os sikerrel alkalmazható, valamint elkerülhető a hosszú távú szuppresszív gyógyszeres terápia. Béta-blokkolók, kalciumcsatorna-gátlók, digoxin és adozin lassítják vagy blokkolják az anterográd lassú pályákat, míg I.A és I.C osztályú antiaritmiás sze-

rek lelassítják a vezetést a retrográd gyors pályán. Akut ellátásban az adenzin az elsővonalbeli antiaritmias szer az AVNRT terminálásában, azonban csak intravénásan adható és nagyon rövid, 6-9 másodperces féléletidővel rendelkezik. Intravénás vagy orális béta-blokkolók, kalciumcsatorna-gátlók másodrangú szerként használatosak, ha adenzin nem bizonyul sikeresnek. Elektromos kardioverzió megfontolandó instabil hemodinamikai állapotú, tünetes betegek esetében. Alacsony energiájú 10-50 J kardioverzió alkalmas AVNRT terminálásához.

AV re-entry tachycardia (AVRT)

Mindkét típusú AVRT (orthodrom, antidrom), keskeny QRS-sel járó tachycardia AV-csomó dependens, ezért az AV-csomót blokkoló terápiára és vagus manőverekre jól reagál. Transzvéns vagy transoesophagealis pitvari ingerlés is képes az ilyen típusú tachycardiát terminálni. Az adenzin effektív orthodrom és antidrom AVRT esetén, de AFib esetén *Wolff–Parkinson–White-szindrómában* életet veszélyeztető lehet, mivel az akcesszorikus köteg lassítás nélkül vezeti a kamrákra a magas frekvenciájú AFib-t, VF-t eredményezve.

Széles QRS-sel jár a tachycardia, ha az orthodrom AVRT aberránsan vezetődik a kamrákra, illetve ha az AVRT antidrom formájú, vagy pitvari aritmia (AT/AFu/AFib) anterográd vezetődik egy akcesszorikus pályán. Ilyen esetben a széles QRS mechanizmusának meghatározása gyakran nehéz, ezért az accessoricus pálya vezetését lassító szerek alkalmazandók: procainamid, flecainid, sotalol vagy amiodaron. Az anterográd accessoricus pályán levezetődő pitvari aritmia nem AV-csomó dependens, ezért AV-csomót blokkoló terápiák ineffektívek, mindemellett potenciálisan kamrai ritmuszavart generálhatnak. Perzisztáló tachycardia esetén, szinkronizált elektromos kardioverzió használata a választandó terápia. Radiofrekvenciás abláció 85-98%-ban sikeres az accessoricus nyaláb lokalizációjától függően.

Akut AFib frekvenciakontrollja

Frekvenciakontroll céljából béta-blokkolók, digoxin, diltiazem vagy verapamil adása javasolt AFib-betegeknek, ha a LVEF >40%, azonban alacsonyabb EF esetén csak béta-blokkolók és/vagy digoxin. Ezen szerek kombinálására lehet szükség a megfelelő szívfrekvencia-célérték elérése érdekében. Hemodinamikailag instabil vagy súlyosan csökkent LVEF esetén amiodaron adható akutan a szívfrekvencia csökkentésére.

AFib ritmuskontrollja, kardioverziója

Hemodinamikailag instabil AFib esetén akut esetben elektromos kardioverzió javasolt. Perzisztens vagy tar-

tósan perzisztens tünetes AFib-betegeknél javasolt elvégezni az elektromos vagy gyógyszeres kardioverziót. Az elektromos kardioverzió sikerének növelése és a rekurrencia megelőzése céljából amiodaron, flecainid, ibutilid vagy propafenon előkezelés javasolt.

Amennyiben strukturális és/vagy iszkémiás szívbetegség áll fenn, amiodaronnal javasolt végezni az AFib kardioverzióját. Iszkémiás vagy strukturális szívbetegség hiányában flecainiddel, propafenonnal vagy vernakalanttal, ibutiliddel végezhető gyógyszeres kardioverzió újonnan felismert Afib esetén.

Szívűtét utáni posztoperatív AFib megelőzése céljából a perioperatív időszakban béta-blokkolók adása javasolt szájon át, és indokolt lehet a perioperatív időszakban amiodaron-profilaxis folytatása (62).

Ventricularis tachyaritmiák kezelése

Általánosságban elmondható hogy a VT-k kezelését a hemodinamikai állapot határozza meg. Elektromos kardioverzió választandó elsőként az instabil állapotú betegeknél.

Stabil betegeknél specifikus antiaritmias kezelés beállítása mellett az etiológia tisztázása és az alapbetegség kezelése (pl. iszkémia esetén revaszkularizáció, illetve a fennálló szívelégtelenség kezelése), az elektrolitegyensúly korrigálása javasolt.

Pulzus nélküli VT és VF esetében kardioverzió/defibrilláció javasolt 200-360 J energiával. Fontos a minőségi kardiopulmonalis reszuscitáció, effektív mellkaskompresszióval, minimális megszakítással. Az ERC 2015 ajánlása szerint akut gyógyszeres terápia az intravénás amiodaron, másodvonalonban lidocain. Elkeseredett esetekben jön csak szóba a procainamid, béta-blokkolók adása.

Amiodaron választandó ismételt VT/VF-epizódok esetében. Amiodaron mellett másodvonalonbeli szerként lidocain ajánlott balkamra-diszfunkcióval rendelkező betegek esetében (bal kamrai ejekciós frakció <40%). Lidocain iszkémiás eredetű VT-ben is adható. Procainamid stabil monomorf VT esetében effektívebben biztosít korai frekvenciacsökkenést és konverziót mint az amiodaron, de hipotonizáló, negatív introp hatása miatt csak harmadvonalonbeli szerként javasolt. Béta-blokkolók akut koronária szindróma esetében javallottak ritmuszavar megelőzésében. Bradycardia-dependens VT esetén ideiglenes pacemakerrel magasabb frekvencia beállítása is szükséges lehet. Gyógyszer-proaritmia okozta VT esetében az ágens elhagyása, esetleg antidotum adása szükséges. III. osztályú ágensek és béta-blokkolók hatásosak profilaktikus terápiaként. A hirtelen szívhalál megelőzésében átütő mortalitáscsökkentést az implantálható kardioverter defibrillátorok hoztak. Az antiaritmias gyógyszeres terápia főként a ritmuszavarok rekurrenciájának csökkentésében, kiegészítésként hatásos az ICD mellett. Kalcium-blokkolók használata idiopátiás bal kamra

VT-ben vezethet eredményre. Radiofrekvenciás abláció a VT típusától függően lehet hatásos (62).

Akut koronária szindrómához társuló VT/VF megelőzése és ellátása

Béta-blokkolók adása javasolt visszatérő, iszkémiás eredetű polimorf VT esetén, ugyancsak elsővonalszerű szerként ajánlott intravénás amiodaron adása. Per os béta-blokkoló kezelés megfontolandó a kórházi kezelés során, majd a későbbiekben is minden akut koronária szindrómán átesett betegen, amennyiben kontraindikáció nincs. Intravénás lidocain adása szóba jön visszatérő VT kezelésére, amennyiben a béta-blokkoló és az amiodaron hatástalan vagy kontraindikált (63).

Következtetések

A számos, nagy erőfeszítéssel, hosszú idő alatt kifejlesztett antiaritmiás szer közül a legtöbb szer ma már nem használható: az idő folyamán, elsősorban nagy randomizált vizsgálatokra alapozva, illetve kardiovaszkularis, proaritmogén és nem szív-ér rendszeri mellékhatások miatt kizselektálódtak. Ugyancsak beszűkíti az indikációs kört amennyiben a beteg iszkémiás szívbetegségben, dilatatív cardiomyopathiában is szenved. A gyógyszeres kezelésben elsősorban a bétareceptor-blokkolók, az amiodaron használható széleskörűen, mind szupraventrikuláris, mind kamrai tachyritmiák akut kezelésében az intenzív osztályon. A kezelés szofisztikált beállításában figyelembe kell venni a gyógyszer-interakciókat, potenciális proaritmiás hatást és az aritmia kialakulásának körülményeit, mechanizmusát.

Irodalom

1. Artucio H, Pereira M. Cardiac arrhythmias in critically ill patients: epidemiologic study. *Crit Care Med* 1990; 18: 1383–8.
2. Nordrehaug JE, Johannessen KA, von der Lippe G. Serum potassium concentration as a risk factor of ventricular arrhythmias early in acute myocardial infarction. *Circulation* 1985; 71: 645–9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.71.4.645>
3. Ommen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med* 1997; 336: 1429–34. <https://doi.org/10.1056/NEJM199705153362006>
4. Walsh SR, Tang T, Wijewardena C, et al. Postoperative arrhythmias in general surgical patients. *Ann R Coll Surg Engl* 2007 Mar; 89(2): 91–5. <https://doi.org/10.1308/003588407X168253>
5. Atlee JL. Perioperative cardiac dysrhythmias: diagnosis and management. *Anesthesiology* 1997; 86: 1397–424. <https://doi.org/10.1097/00000542-199706000-00026>
6. Ellenbogen KA, Chung MK, Asher CR, Wood MA. Postoperative atrial fibrillation. *Adv Card Surg* 1997; 9: 109–30.
7. Perzanowski C, Gandhi S, Pai RG. Incidence and predictors of atrial fibrillation after aortic repairs. *Am J Cardiol* 2004; 93: 928–30. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.12.039>
8. Falk RH. Medical progress: atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;

- 344: 1067–78.
9. Ferraris VA, Ferraris SP, Gilliam HS, et al. Predictors of postoperative ventricular dysrhythmias: a multivariate study. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1991; 32: 12–20.
10. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009; 30: 1038–1045. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn579>
11. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction: an overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993; 270: 1589–95. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510130095038>
12. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the thrombolytic era: GISSI-2 results. *Circulation* 1993; 87: 312–22. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.87.2.312>
13. Solomon SD, Ridker PM, Antman EM. Ventricular arrhythmias in trials of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 1993; 88: 2575–81. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.88.6.2575>
14. Shah M, Akar FG, Tomaselli GF. Molecular basis of arrhythmias. *Circulation* 2005; 112: 2517–29. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.494476>
15. Hoffman BF, Rosen MR. Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. *Circ Res* 1981; 49: 1–15.
16. Binah O, Rosen MR. Mechanisms of ventricular arrhythmias. *Circulation* 1992; 85 (suppl 1): 25–31.
17. Wit AL, Cranefield PF. Reentrant excitation as a cause of cardiac arrhythmias. *Am J Physiol* 1978; 235: H1–17.
18. The Sicilian gambit: a new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 1991; 84: 1831–51.
19. Burch GE, DePasquale NP (1990). A history of electrocardiography. San Francisco: Norman
20. Katz LN. Quinidine. *Journal of the American Medical Association* 1948; 136: 1028.
21. Nattel S, Singh BN. Evolution, mechanisms, and classification of antiarrhythmic drugs: focus on Class III actions. *Am J Cardiol* 1999; 84:11R–19R. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)00697-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00697-9)
22. Mark LC, Kayden HJ, Steele JM, et al. The physiological disposition and cardiac effects of procainamide. *J Pharmacol Exp Ther* 1951; 102: 5–15.
23. Hollman A. Procain and procainamide. *Heart* 1992; 67: 143–143. <https://doi.org/10.1136/hrt.67.2.143>
24. Southworth JL, McKusick VA, Pierce EC, Rawson FL. Ventricular fibrillation precipitated by cardiac catheterization. Complete recovery of a patient after 45 minutes. *J Amer Med Assoc* 1950; 143: 717. <https://doi.org/10.1001/jama.1950.02910430009003>
25. Flensted-Jensen E, Sandøe E. Lidocaine as an antiarrhythmic agent. *Acta Medica Scandinavica* 1969; 185: 297–302. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1969.tb07337.x>
26. Vaughan Williams EM. Classification of anti-arrhythmic drugs. In: Sandoe E, Flensted-Jensen E, Oleson KH, editors. *Cardiac arrhythmias*. Sweden: Astra; 1970. P. 449–472. https://doi.org/10.1007/978-3-642-73666-7_2
27. Harrison DC, Winkle RA, Sami M, Mason JW. Encainide: a new and potent antiarrhythmic agent. In: Harrison DC, editor. *Cardiac arrhythmias: a decade of progress*. Boston: GK Hall Medical Publishers; 1981. P. 315–330. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(80\)90212-4](https://doi.org/10.1016/0002-8703(80)90212-4)
28. Singh BN, Vaughan Williams EM. A fourth class of antidysrhythmic action? Effect of verapamil on ouabain toxicity, on atrial and ventricular intracellular potentials, and on other features of cardiac function. *Cardiovasc Res* 1972; 6: 109–119. <https://doi.org/10.1093/cvr/6.2.109>
29. Harris AS, Kokernot RH. Effects of diphenylhydantoin sodium

- and phenobarbital sodium upon ectopic ventricular tachycardia in acute myocardial infarction. *Am J Physiol* 1950; 163: 505–516.
30. Glazko AJ. Discovery of Fenitoin. *Therapeutic Drug Monitoring* 1986; 8: 490–497.
31. Biltz H. Über die konstitution der einwirkungsproducte von substituierten harnstoffen auf benzil und über einige neue methoden zur dartzstellung der 5.5-diphenyl-hydantoine. *Der D Chem Gasselshift* 1908; 41: 1379–93. <https://doi.org/10.1002/cber.190804101255>
32. Wang LW, Subbiah RN, Kilborn MJ, Dunn RF. Fenitoin: an old but effective antiarrhythmic agent for the suppression of ventricular tachycardia. *The Medical Journal of Australia* 2013; 199: 209–211. <https://doi.org/10.5694/mja13.10224>
33. Eddy JD, Singh SP. Treatment of cardiac aritmias with fenitoin. *Br Med J* 1969; 4: 270–273. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5678.270>
34. Clyne CA, Estes NAM, Wang PJ. Moricizine; *N Engl J Med* 1992; 327: 255–260. <https://doi.org/10.1056/NEJM199207233270407>
35. Sneader W. (2006). *Drug discovery: a history*. Chichester: John Wiley & Sons.
36. Pugsley MK. Antiarrhythmic drug development: Historical review and future perspective. *Drug Development Research* 2002; 55: 3–16. <https://doi.org/10.1002/ddr.10036>
37. Kreeger RW, Hammill SC. New Antiarrhythmic Drugs: Tocainide, Mexiletine, Flecainide, Encainide, and Amiodarone. *Mayo Clinic Proceedings* 1987; 62: 1033–1050. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)65077-0](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)65077-0)
38. Bowman WC, Rand MJ. Peripheral adrenergic mechanisms. In: *Textbook of pharmacology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1980. P. 11.1–11.49.
39. CAST Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406–412.
40. CAST-II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 227–233. <https://doi.org/10.1056/NEJM199207233270403>
41. Myerburg RJ, Kessler KM, Chakko S, et al. Future evaluation of antiarrhythmic therapy. *Am Heart J* 1994; 127: 1111–1118. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(94\)90097-3](https://doi.org/10.1016/0002-8703(94)90097-3)
42. Vaughan Williams EM. Adaptation to prolonged interruption of sympathetic drive, and protection against sudden death. In: *Riemersma RA, Oliver N, editors. Catecholamines in the nonischemic and ischemic myocardium*. Amsterdam: North-Holland Biomedical Press; 1982. P. 145–153.
43. Cairns JA, Connolly SJ, Gent M, Roberts R. Post-myocardial infarction mortality in patients with ventricular premature depolarizations. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Pilot Study. *Circulation* 1991; 84: 550–557. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.84.2.550>
44. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet* 1997; 349: 667–674. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09145-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09145-3)
45. McKibbin JK, Pocock WA, Barlow JB, et al. Sotalol, hypokalaemia, syncope, and torsade de pointes. *Br Heart J* 1984; 51: 157–162. <https://doi.org/10.1136/hrt.51.2.157>
46. Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, et al. The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 31: 115–172. [https://doi.org/10.1016/0033-0620\(88\)90014-X](https://doi.org/10.1016/0033-0620(88)90014-X)
47. Nattel S. Antiarrhythmic drug classifications. A critical appraisal of their history, present status, and clinical relevance. *Drugs* 1991; 41: 672–701. <https://doi.org/10.2165/00003495-199141050-00002>
48. Takanaka C, Singh BN. Barium-induced nondriven action potentials as a model of triggered potentials from early after depolarizations: significance of slow channel activity and differing effects of quinidine and amiodarone. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 213–221. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90205-4](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90205-4)
49. Colatsky TJ, Follmer CH. K⁺ channel blockers and activators in cardiac arrhythmias. *Cardiovasc Drug Rev* 1989; 7:199–209. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3466.1989.tb00527.x>
50. Katritsis D, Camm AJ. New class III antiarrhythmic drugs. *Eur Heart J* 1993, 14S: 93–99. https://doi.org/10.1093/eurheartj/14.suppl_H.93
51. Saliba WJ. Dofetilide (Tikosyn): a new drug to control atrial fibrillation. *Cleve Clin J Med* 2001; 68: 353–363.
52. Lee KS. Ibutilide, a new compound with potent class III antiarrhythmic activity, activates a slow inward Na⁺ current in guinea pig ventricular cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262: 99–108.
53. Abrol R, Page RL. Azimilide dihydrochloride: a new class III anti-arrhythmic agent. *Expert Opin Investig Drugs* 2000.; 9:2705–2715. <https://doi.org/10.1517/13543784.9.11.2705>
54. Janse MJ. To prolong refractoriness or to delay conduction (or both)? *Eur Heart J* 1992; 13(Suppl F): 14–18.
55. Colatsky TJ, Spinelli W, Follmer CH. Molecular mechanisms of potassium channel block by antiarrhythmic drugs. In: Singh BN, Wellens HJJ, Hiraoka M. editors. *Electropharmacological control of cardiac arrhythmias*. New York: Futura Publishing; 1994. P. 335–359.
56. Singh BN. Amiodarone: historical development and pharmacological profile. *Am Heart J* 1983; 106: 788–799. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(83\)90002-9](https://doi.org/10.1016/0002-8703(83)90002-9)
57. Campbell TJ. Proarrhythmic actions of antiarrhythmic drugs: a review. *Aust NZ J Med* 1990; 20: 275–82. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.1990.tb01039.x>
58. Dhein S, Muller A, Gerwin R, et al. Comparative study on the proarrhythmic effects of some antiarrhythmic agents. *Circulation* 1993; 87: 617–30. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.87.2.617>
59. Lengyel C, Varró A, Tábori K, Papp JG, Baczkó I. Combined pharmacological block of I_{Kr} and I_{Ks} increases short-term QT interval variability and provokes torsades de pointes. *British Journal of Pharmacology* 2007; 151(7): 941–951. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707297>
60. Nasraway SA, Rackow EC, Astiz ME, et al. Inotropic response to digoxin and dopamine in patients with severe sepsis, cardiac failure and systemic hypoperfusion. *Chest* 1989; 95: 612–15. <https://doi.org/10.1378/chest.95.3.612>
61. Holt AW. Hemodynamic responses to amiodarone in critically ill patients receiving catecholamine infusions. *Crit Care Med* 1989; 17: 1270–6.
62. Downey RA. Tachyarrhythmias. In: *Manual of cardiovascular medicine*. Eds. Griffin BP, Topol EJ, Nair D, Ashley K. 2009 Lippincott Williams &Wilkins; p. 294–318.
63. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016; 18: 1609–1678. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
64. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36: 2793–867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>