



KALP-DAMAR SİSTEMİNE ETKİLİ İLAÇLAR


Prof. Dr. Özlem Temiz-Arpacı

Ankara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı



ANTIARİTMİK İLAÇLAR

Kalbin elektriksel sisteminin her türlü bozukluğuna aritmi veya kalbin ritm-iletim bozukluğu denir. Kalbin ritm ve iletim bozukluklarının etiyolojilerinin bilinmesi, tedavilerinin ve prognostik önemlerinin belirlenmesi için çok önemlidir. Aritmiler; miyokardın hastalıklarına ve iskemisine, kapak hastalıklarına ve bunların miyokart üzerine olan etkilerine, perikardiyal hastalıklara, arteryel veya pulmoner hipertansiyon gibi nedenlere, konjenital kalp hastalıklarına, ilaçlara, elektrolit dengesizliklerine, hipoksiye, psikovejetatif faktörlere, nörolojik olaylara ve hastalıklara, hipertiroidiye, alkol ve kahve gibi içeceklere veya hiperreaktif karotid sinüs sendromu gibi bir hastalığa veya duruma bağlı olabilirler. Düzensiz kalp ritmini düzelten ve düzenleyen ilaçlara antiaritmik ilaçlar denir.



Yetiřkinlerde istirahat halinde kalp atımının dakikada 100'ün üzerine çıkması taşikardi, atım sayısının 60'ın altına inmesi bradikardi olarak bilinir. Aritmi, sinüs taşikardi (kalpte frekans artışı), sinüs bradikardi (frekans azalması) ve sinüs aritmi (frekansta sürekli iniş-ıkışlar) şeklinde görülür.

Antiaritmik ilaçlar etkilerini hücre membranlarından geçen iyon akışını direkt veya indirekt olarak düzenleyerek gösterirler.

Ritim bozukluklarını düzelten antiaritmik ilaçlar genel olarak iki başlık altında incelenir.

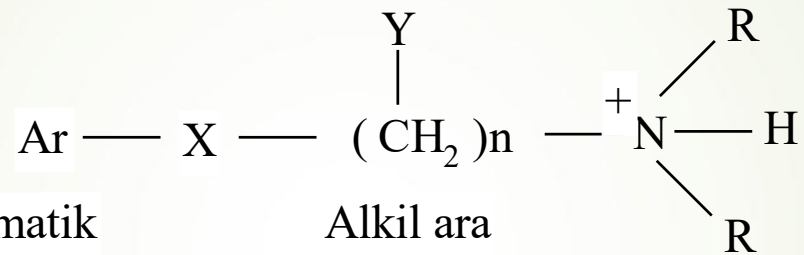
1. Tařiaritmi tedavisinde kullanılan ilaçlar
2. Bradiaritmi tedavisinde kullanılan ilaçlar

1. Taşıaritmî tedavisinde kullanılan ilaçlar:

1.1. Yapı spesifik ilaçlar: Reseptörle kompleks yaparak etki gösterirler. β -blokörler bu gruba örnek olarak verilebilir.

1.2. Yapı spesifik olmayan ilaçlar: Etkilerini miyokard hücre membranının belli bölgelerinde toplanarak gösterirler. Membran yüzey basıncında artışa neden olarak normal membran komponentlerinin normal biyolojik fonksiyonlarını yapmasını engeller.


Yapı spesifik olmayan antiaritmik bileşiklerin genel yapıları aşağıda verilmiştir. Bu bileşiklerin yapısal olarak lokal anesteziyelere ve β -blokörlere çok benzediği görülmektedir. Bileşikler lipofilik özellik taşıyan aromatik bir halka, iyonize olmuş amino grubu ve aromatik halka ile iyonize amino grubunu bağlayan alkil ara zincirden oluşmaktadır. Lipofilik aromatik grup, fosfolipidlerin alkil zincirleri ile etkileşirler. Ara alkil zinciri hidrojen bağı yapabilecek süstitüentler taşıırken, amino grubu fizyolojik pH 'da iyonize olabilecek karakterdedir ve anyonik gruplarla etkileşir.



Lipofilik aromatik
halka

Alkil ara
zincir

iyonize amino
grubu



Diğer bir sınıflandırmaya göre; Taşiaritmik ilaçlar kardiyak etki potansiyellerine göre sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmada bileşikler;

- A- Membran stabilize edici ilaçlar (sodyum kanal blokörleri),
- B- β -adrenerjik blokörler,
- C- aksiyon potansiyelini uzatan ilaçlar
- D- Seçici kalsiyum kanal blokörleri
- E- diğer antiaritmik bileşikler

olmak üzere beş grup altında incelenirler:

1. *Sınıf I* taşiaritmik ilaçlar (sodyum kanal blokörleri)


Bu grup ilaçların ayırt edici özellikleri kalp hücrelerinde faz 0 sırasında hücreye sodyum girişini yavaşlatmaları ve böylece faz 0'ın (Hızlı Na⁺ kanallarının açılması sodyumun hücre içine girişine neden olur ve depolarizasyon oluşur. Transmembran potansiyelinin 1-2 milisaniye içinde istirahat değerinden [yaklaşık -90 mV] pozitif değerlere [+20 - +30 mV] yükselir ve fırlama fazı adını alır. En kısa süren fazdır.) maksimum hızını ve doruk düzeyini düşürüp aksiyon potansiyeli amplitüdünü (genlik) azaltmalarıdır. Terapötik dozdan daha yüksek dozda lokal anesteziye etki yaparlar ve ayrıca miyokardın kontraktil (kasılma) gücünü deprese ederler. Bu grup ilaçların prototipi **kinidin**'dir. İkincil nitelikteki bazı etkilerine dayanarak: ***Sınıf IA***, ***Sınıf IB***, ve ***Sınıf IC*** olmak üzere üç alt gruba ayrılabilirler.

1.1. Sınıf IA alt grubu taşiaritmik ilaçlar

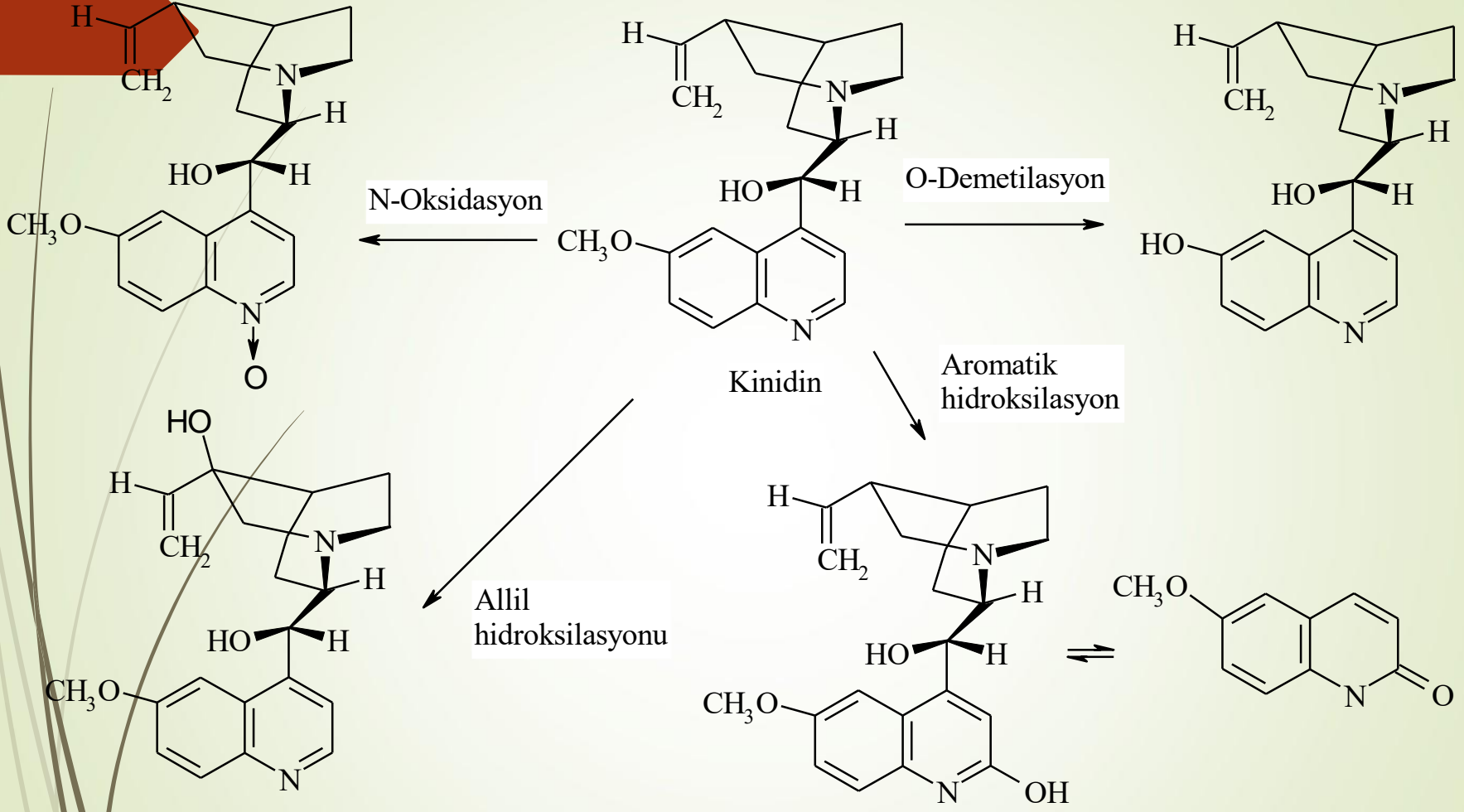
Kinidin benzeri etkili bileşikler olarak tanımlanabilirler. Aksiyon potansiyeli süresini uzatması ile karakterizedir. **Kinidin**den başka, **ajmalin**, **prajmallin**, ve **lorajmalin** gibi bazı Rauwolfia (indol) alkaloidleri, **prokainamid** ve **dizopramit** bu gruba girmektedir.

Kinidin+: LONGACOR Kapsül 275 mg [ADİLNA]

Antimalaryal bir ilaç olan kinin'in dekstro izomeridir. Geniş spektrumlu bir antiaritmik olarak kabul edilir. Negatif kronotrop etki yapar. Faz 0'ın hızını belirgin şekilde düşürür ve bu fazın sonunda membran potansiyelinin eriştiği düzeyi alçaltır. Aksiyon potansiyeli süresini uzatır. Antifibrilatuar etkisi vardır. Kinidinin yüksek dozlardaki direkt etkisi zayıf antikolinergik etkisini baskılar ve bradikardi ortaya çıkarken, düşük dozlarda bunun aksi olur ve taşikardi ortaya çıkar. Atriyum (kalbin kulakçık) flutteri, fibrilasyonu, ekstrasistoller, supraventriküler (kalbin karıncık) taşikardi hallerinde kullanılır. Kinidin, yan etkileri oldukça fazla olan bir ilaçtır. Kinidin verilen hastaların %30'unda yan etkiler görülür. Sıklıkla bulantı, kusma, diyare ve karın krampları yapar. Yüksek dozlarda çinkonizm, özellikle intravenöz kullanıldığında astmatik reaksiyon, hipotansiyon ve dolaşım kollapsı yapabilir.



Sülfat tuzu kinetik özelliklerinin iyi olması nedeniyle oral, glükuronat tuzunun çözeltisi ise intramüsküler veya intravenöz yolla kullanılabilir. Ortalama biyoyararlanım %70 kadardır. Ağızdan alındığında 1-2 saatte maksimum kan düzeyine ulaşır, etki 6-8 saat devam eder. Kinine benzer olarak nadiren alerjik reaksiyonlara sebep olur. Farmakokinetik olarak etkileşmesi nedeniyle digoksinin etkisinin artmasına neden olur. İlacın biyotransformasyonu, esas olarak karaciğerde gerçekleşir. %15-40 böbreklerden değişmeden atılır. Yarılanma ömrü 5 saattir. Biyotransformasyonu başlıca aromatik ve alilik hidroksilasyon, N-oksidasyon ve O-demetilasyonla gerçekleşir. Hidroksillenmiş ürünler üzerinden glükuronat konjugatları da oluşmaktadır.

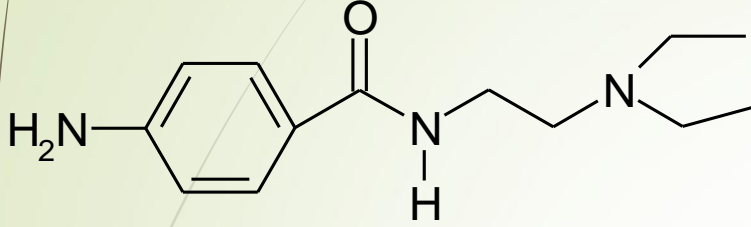


Kinidin: 6'-Metoksikinkonan-9-ol; 6-Metoksi- α -(5-vinil-2-kinuklidinil)-4-kinolin metanol

Rauwolfia (indol) alkoloitleri

İndol alkoloitlerinden ajmalin (rauwolfin) antiaritmik olarak kullanılır. Ajmalin, Rauwolfia serpentina bitkisinden rezerpinin yanında sekonder alkoloit olarak elde edilir ve kötü farmakokinetik özellikleri nedeniyle ancak parenteral kullanılabilir. Ajmalin yerine farmakokinetik özellikleri daha iyi olan ajmalin 4-propilbitartarat tuzu (prajmalin) ve lorajmalin kullanılabilmektedir. Etkileri kinidine benzer.

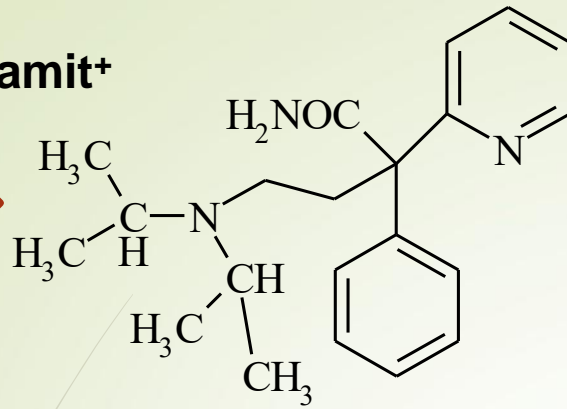
Prokainamid+



4-Amino-N-[2-(diethylamino)etil]benzamid

Kalpdeki çeşitli hücrelerin elektrofizyolojik özellikleri üzerine etkisi kinidinle aynıdır. Kinidinden daha zayıf antikolinergik etkiye sahiptir. Genelde normal kalpte bradikardi yapar. Oral alımını takiben gastrointestinal kanaldan hızlı bir şekilde absorbe olur. Yaklaşık %15 plazma proteinlerine bağlanır. Biyoyaralanımı %75, yarılanma ömrü 3 saattir. Supraventriküler ve ventriküler taşiaritmilerin tedavisinde oral yolla kullanılır. Kalple ilgili yan etkileri kinidine benzer, yüksek dozlarda ventriküler taşikardi ve paradoksit taşikardi yapabilir. Kinidinden daha az olmak kaydıyla bulantı, kusma, iştahsızlık ve diyare oluşturabilir. Antikolinergik etkisi nedeniyle antikolinesteraz tedavisi gören myastenia gravis hastalarında dikkatli olunmalıdır.

Dizopiramit+



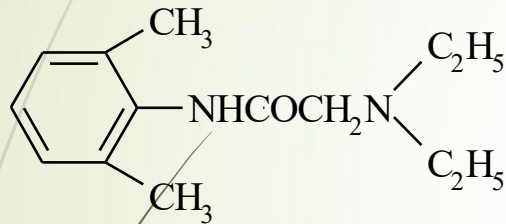
2-Fenil-2-(piridin-2-il)-4-diizopropilaminobütiramit

Yapısal olarak normetadona benzer. Ancak analjezik etkisinden çok antiaritmik etkisi ile tanınır. Etki profili kinidine benzer, miyokard hücresinde aksiyon potansiyelinin fırlama hızını azaltır, aksiyon potansiyeli ve refrakter periyodun süresini uzatır. Atriyoventriküler düğümde iletimi direkt etkisi ile yavaşlatır ancak antikolinergik etkisi bu etkiyi antagonize eder. Belirgin derecede negatif inotrop etki gösterir. İntravenöz yoldan verildiğinde daha belirgin olmak üzere miyokard kontraktilitesinin depresyonuna bağlı olarak kalp debisini düşürür ve hipotansiyon yapar. Bileşiğin kuvvetli antikolinergik etkileri atropin benzeri yan etkiler oluştururken, eğilimi olan hastalarda konjestif kalp yetmezliği gelişebilir. B-blokör ilaçlar dizopiramidin negatif inotropik etkisini kuvvetlendirdiğinden birlikte kullanılmamalı, böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda dozu düşürülmelidir. Gastrointestinal irritasyon, miyokard depresyonu, atriyoventriküler blok gibi yan etkileri vardır. Dizopiramid uygulamasının, daha fazla denenmiş ilaçlar olan kinidin ve prokainamid'e cevap vermeyen olgularda yapılması tavsiye edilir.

1.2. Sınıf IB alt grubu taşiaritmik ilaçlar

Özellikle ventriküler taşiaritmilerin tedavisinde kullanılırlar. Prematür ventriküler atış ve süreksiz ventriküler taşikardi olgularının %50'sini düzeltebilirler. Kinidin ve benzeri bileşiklere zıt olarak aksiyon potansiyeli süresini çok az etkileyen ilaçlardır.

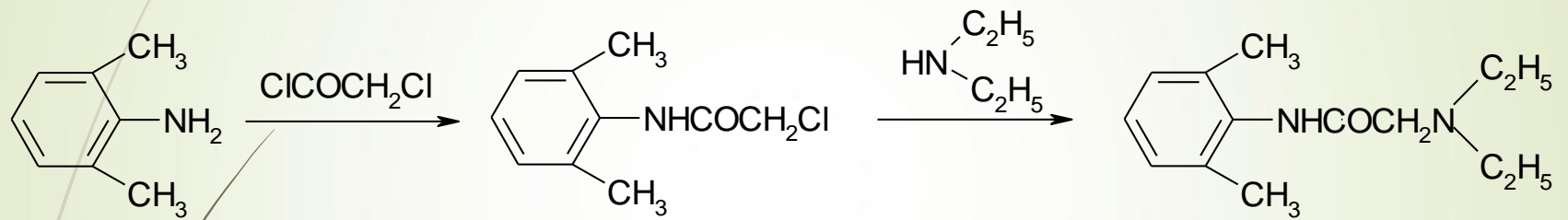
Lidokain+: ARİTMAL Ampul 20-100mg/ml (5 ml) [OSEL], JETMONAL Ampul 20-100mg/ml (5 ml) [ADEKA], JETMONAL Ampul 20mg/ml (10 ml) [ADEKA], JETOKAIN SIMPLEX Ampul 20mg/ml (2 ml) [ADEKA]



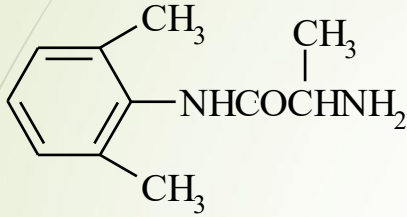
2-(Diethylamino)-N-(2,6-dimetilfenil)asetamit

Başlangıçta lokal anestezi olarak çıkarılmış ve sonradan antiaritmik olarak da kullanılmaya başlanılmıştır. Kalp cerrahisi, kalp kateterizasyonu ve akut myokard infarktusu sırasında gelişen akut ventriküler aritmilerin önlenmesinde ve ortadan kaldırılmasında intravenöz yoldan verilmek suretiyle başarı ile ve sık kullanılan bir ilaçtır. Atriyum kaynaklı aritmilere karşı etkisizdir. Dijital zehirlenmesine bağlı ventriküler aritmilere karşı kinidin ve prokainamidden fazla etkilidir. Kinidin ve prokainamid gibi spontan diastolik depolarizasyon hızını yavaşlatır. Ağızdan etkisizdir. Bu yüzden parenteral kullanılmalıdır. Parenteral kullanılan lidokainin %70'i plazma proteinlerine bağlanır. Erişkinlerde yarılanma ömrü 2 saat kadardır. Lokal anestezi olarak kullanılması gereken ve adrenalin veya diğer bir vazokonstriktör ilaç içeren lidokain müstahzarları antiaritmik olarak kullanılmamalıdır. Lidokain dar spektrumlu bir antiaritmiktir. Atriyal ve nodal kaynaklı aritmilere karşı etkisizdir. Dozu fazla gelirse uyuşukluk, ataksi, ajitasyon gibi SSS belirtilerine neden olur. Lidokain uygulaması sırasında gelişebilecek konvülsiyonlara karşı tiopental ve benzeri ilaçlar hazır bulundurulmalıdır.

Sentezi:



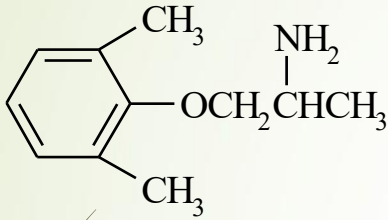
Tokainit+:



2-Amino-N(2,6-dimetilfenil)propiyonamit

Lidokainin karaciğerdeki ilk geçiş etkisine dayanıklı türevidir. Bu nedenle oral kullanılabilir. Yapıca lidokain ve meksiletine benzer. Ia alt-grubundaki ilaçlara cevap vermeyen ventriküler taşiaritmilere karşı etkili olabilir. %100 biyoyaralanım gösteren bir bileşiktir. Bileşiğin kullanımında tremor, görme bulanıklığı, bulantı, nadiren döküntü bildirilmiştir.

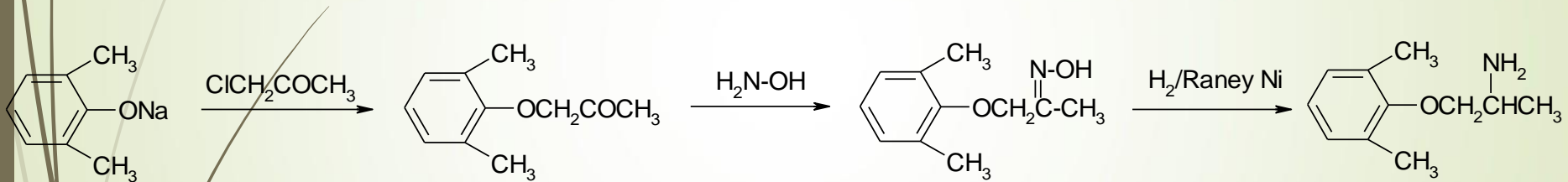
Meksiletin+: MEXİTİL Kapsül 200 mg [ECZACIBAŞI-ZENTİVA SAĞLIK ÜRÜNLERİ]



1-(2,6-Dimetilfenoksi)-2-propanamin

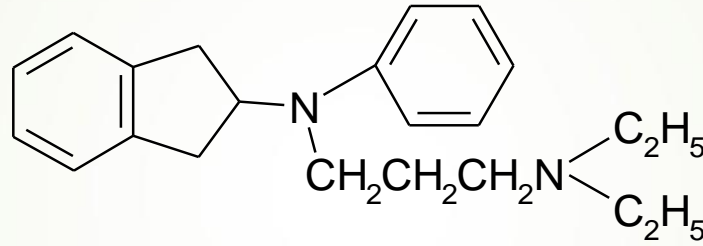
Tokainit gibi, lidokainin karaciğerdeki ilk geçiş etkisine dayanıklı türevidir. Tokainit ile benzer etkilere sahiptir. Ventriküler taşiaritmilerin, özellikle akut myokard infarktusu sırasında oluşanların tedavisinde kullanılır. Özellikle diyabetik nöropati ve sinir hasarlarında oluşan kronik ağrıyı iyileştirmede de önemli etkinliği olduğu gösterilmiştir. Oral alınan bileşiğin %90'ı mide-bağırsak kanalında absorbe edilir. EKG izlenerek intravenöz enjeksiyonla da kullanılabilir. Yan etkileri lidokain ve tokainite benzer; bulantı, kusma, bradikardi, hipotansiyon, ataksi, çarpıntı, tremor, hepatit, sarılık, kan bozuklukları görülebilir.

Sentezi: 2,6-Dimetilfenolün kloroaseton ile reaksiyonu sonucu oluşan 1-(2,6-dimetilfenoksi)-2-propanonun hidroksilaminle reaksiyonu sonucu oksimi hazırlanır. Oksim türevinin redüksiyonuyla meksiletin elde edilir.



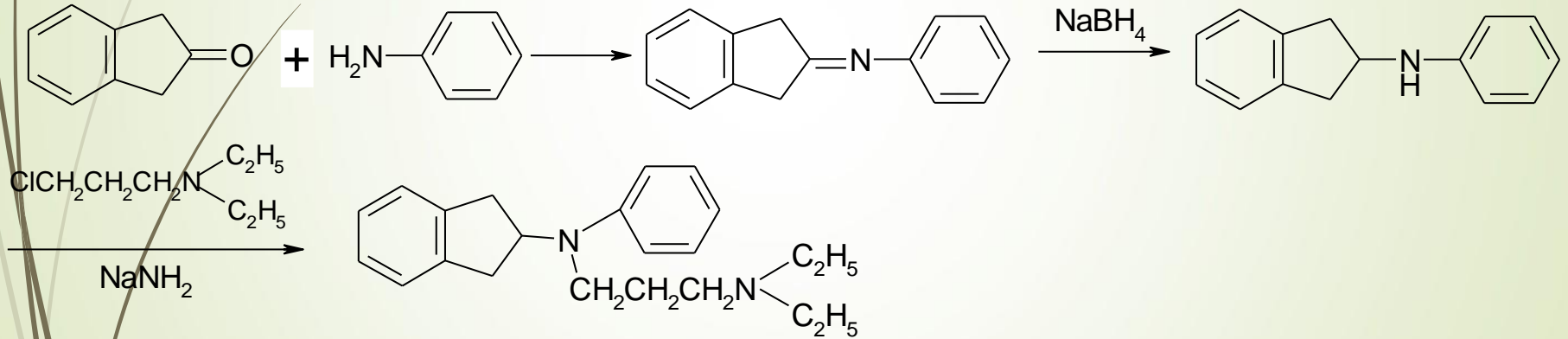
Aprindin⁺:

Son yıllarda tedaviye giren antiaritmiktir. Ayrıca kuvvetli lokal anestezik etkisi vardır.



N-[3-(Diethylamino)propil]-N-fenil-2-indanamin

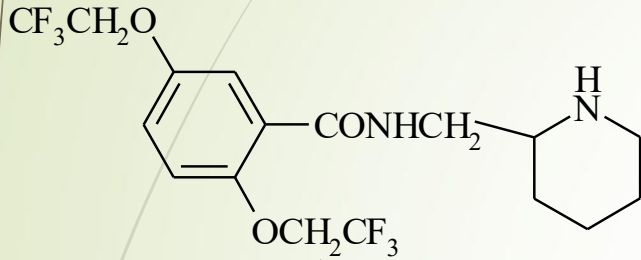
Sentezi: 2-indanon ve anilinın reaksiyonu ile elde edilen Schiff bazının sodyum borohidrür ile redüklendikten sonra sodyum amidür varlığında 3-dietilaminopropil klorür ile reaksiyona sokulmasıyla elde edilir. Yarılanma ömrü 20-30 saattir.



1.3. Sınıf IC alt grubu taşiaritmik ilaçlar

Ventriküler prematür atırlara ve taşikardilere karşı kullanılırlar; sürekli ventriküler taşikardi ve fibrilasyon olgularının ancak %25 kadarında supresyon sağlayabilirler. Bu alt gruptaki ilaçlar Purkinje liflerinin ve ventriküler myokard hücrelerinin depolarizasyon hızını azaltırlar ve iletimi yavaşlatırlar.

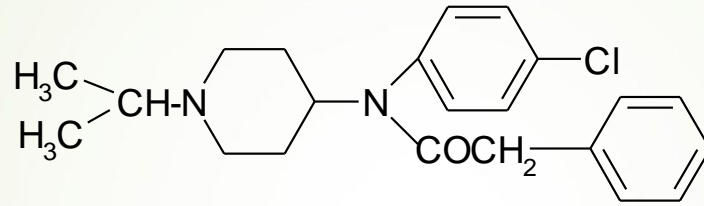
Flekainit+:



N-(2-Piperidinilmetil)-2,5-bis(2,2,2-trifloroetoksi)benzamid

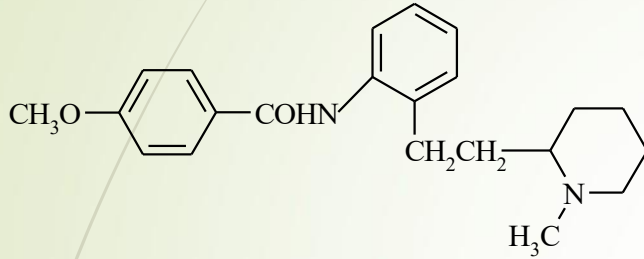
Pirimer olarak ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılan kuvvetli bir sodyum kanal blokörüdür. Sodyum kanallarının yanı sıra potasyum kanallarını da kuvvetli bir şekilde bloke ederek atriyal aritmilerde etkinlik gösterir. Miyokard enfarktüsü geçirmiş kişilerde kontrendikedir. Oral absorpsiyonu iyidir. Yaklaşık 20 saatlik bir yarılanma ömrüne sahiptir. Oral dozun büyük kısmı karaciğerde metabolize edilirken, %25'i idrarla değişmeden atılır.

Lorkainit+: Flekainit ile benzer özelliklere sahip bir ilaçtır.



1-İzopropil-4-[N-(4-klorofenil)-N-fenilasetil] aminopiperidin

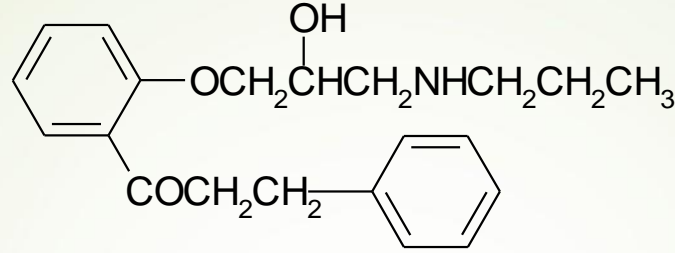
Enkainit+:



4-Metoksi-N-[2-[2-(1-metil-2-piperidinil)etil]fenil]benzamid

Diğer IC alt grubu antiaritmiklerle aynı özellikleri gösteren benzanilid türevi yeni bir bileşiktir. Mutad olarak kullanılan ilaçlara yeterli cevap vermeyen ventriküler ve kavşaksal aritmilerin tedavisinde kullanılır. Prematür ventriküler atışlara ve süreksiz ventriküler taşikardilere karşı kinidinden daha etkilidir. Enkainid ve flekainid miyokard enfarktüsü öyküsü olanlarda ve semptomsuz yada hafif semptom veren ventriküler aritmilerde kontraindikedirler. Enkainidin en sık görülen yan tesirleri baş dönmesi, baş ağrısı, bulanık ve anormal görmedir. Yarılanma ömrü 2-4 saat iken, aktif metabolitlerinin yarılanma ömrü 12 saattir. Bu durum uzun süreli tedavide göz önünde bulundurulmalıdır.

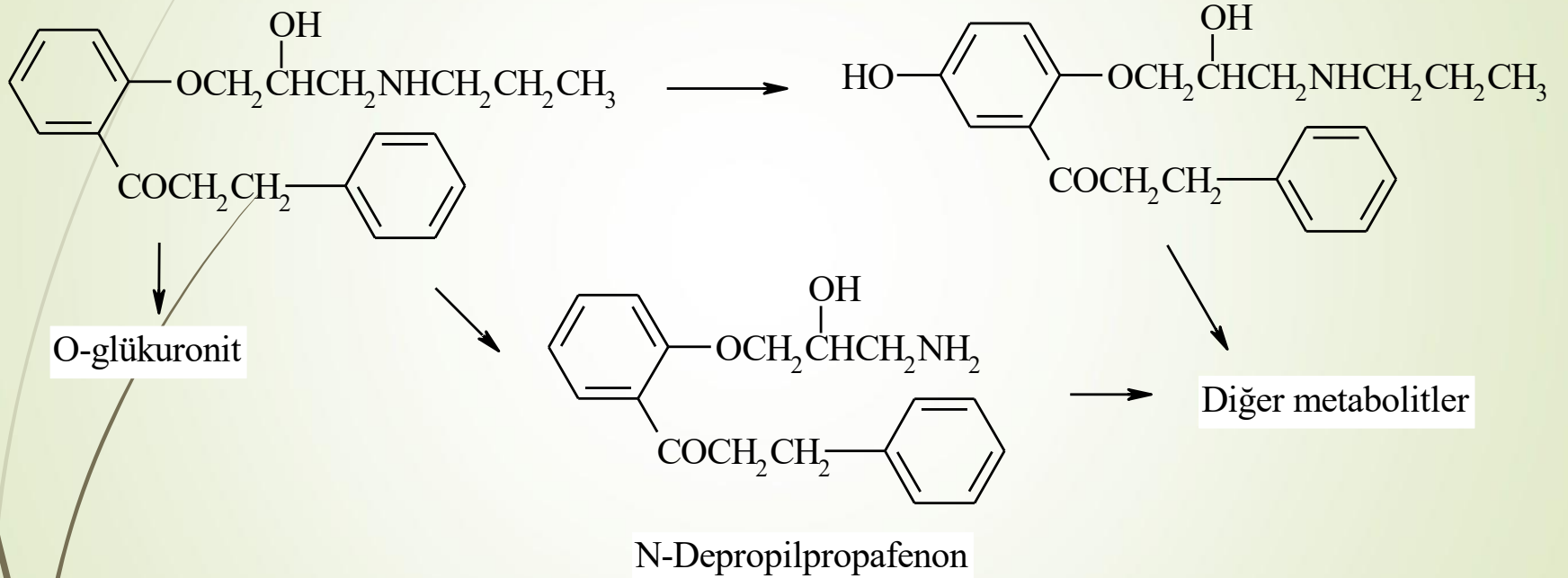
Propafenon+: RYTMONORM Ampul 3.5 mg/ml (20 ml) [ABBOTT],
RYTMONORM Film tb. 150-300 mg [ABBOTT]



1-[2-(2-Hidroksi-3-propilaminopropoksi)-fenil]-3-fenil-1-propanon

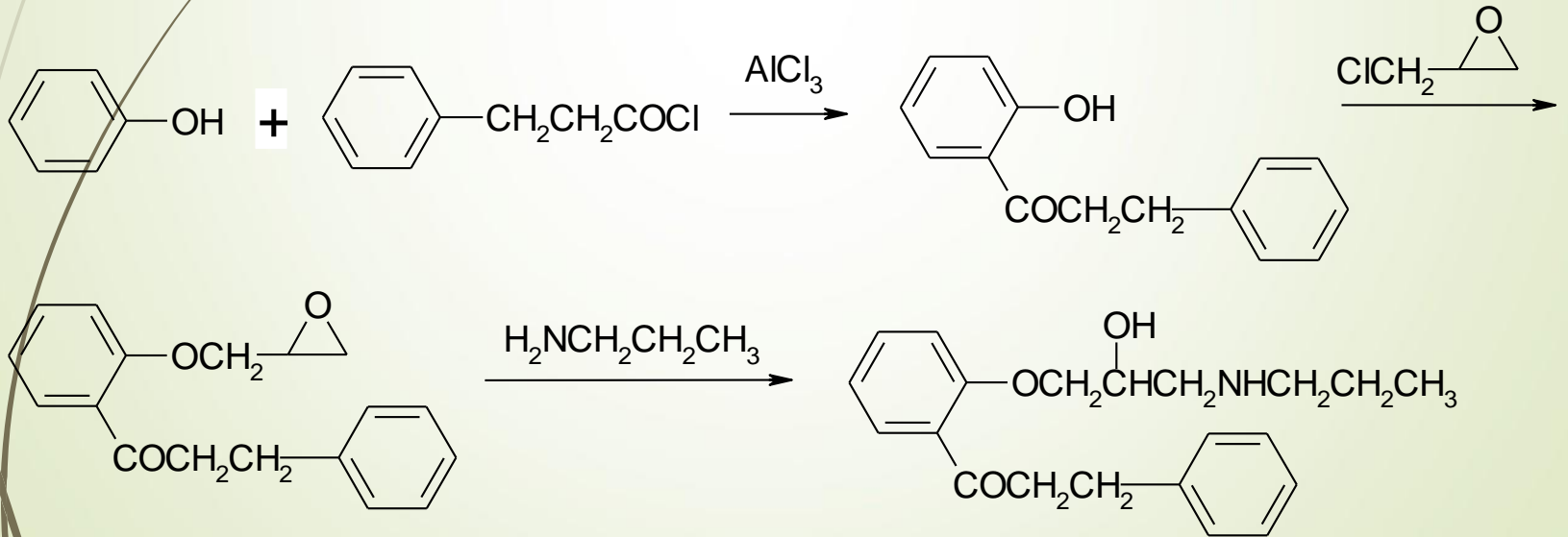
Karma etkili bir antiaritmiktir. Antiaritmik etkinin yanı sıra Propranolola yapıca benzerliği nedeniyle zayıf beta-bloker, Zayıf kalsiyum kanal antagonisti ve amiodaron benzeri aktivite gösterir. Ventriküler taşikardilerin, supraventriküler taşiaritmilerin ve Wolff-Parkinson-White sendromuna eşlik eden aritmilerin ortadan kaldırılmasında kullanılır. Oral verilişten sonra karaciğerde ileri derecede ilk-geçiş eliminasyonuna uğrar. Bileşiğin bazı metabolitleri antiaritmik etkinliğe sahiptir. Yaklaşık %20'si değişmeden atılan bileşik, esas olarak karaciğerde metabolize olduktan sonra %50'si feçes, %40'ı idrarla atılır.

Metabolizmasında, alkol grubunun glükuronat konjugatı, eter grubunun parçalanması, aromatik halkanın oksidasyonu ve fenilpropiyonik aside parçalanması, oksidatif deaminasyon ve dealkilasyondan oluşur.



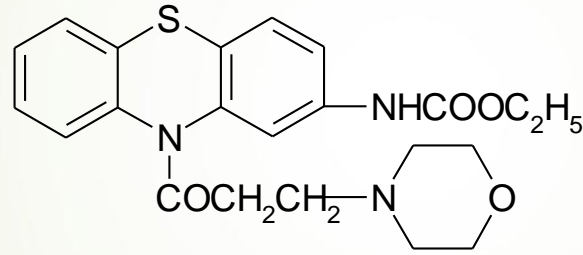
Bileşik negatif inotropik etkisi nedeniyle konjestif kalp yetmezliğini arttırabilir. Kardiyak ve diğer yan etkileri yavaş metabolize edici kişilerde daha sık ortaya çıkar. Diğer yan etkileri gastrointestinal bozukluklar, iştah azalması, parestezi ve görme bozukluğudur.

Sentezi: Fenol ve 3-fenilpropionilklorürden elde edilen 1-(2-hidroksifenil)-3-fenil-1-propanon, epiklorhidrin ile muamele edilir. Oluşan ürün, propilaminle reaksiyona sokulunca epoksit halkası açılır bileşik elde edilir.



Morasizin+:

Vasküler aritmilerin tedavisinde kullanılan antiaritmik bir fenotiyazin türevi bileşiktir. Aksiyon potansiyeli süresini uzatmayan nispeten güçlü bir sodyum kanal blokörüdür.



10-(3-Morfolin-4-il-propiyonil)fenotiyazin-2-karbamik asit etil esteri

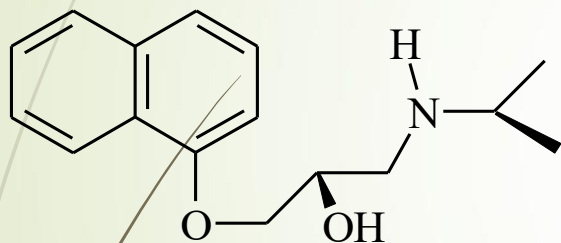
2. Sınıf II taşiaritmik ilaçlar (β -Adrenerjik reseptör blokörleri)

Bu grupta en çok kullanılan ilaçlar **propranolol⁺** ve **asebutolol⁺**'dür. Antiaritmik etkilerini iki mekanizma ile gösterirler:

- a) Kardiyak β -adrenoreseptörleri bloke ederek kateşolaminlere miyokardiyal cevabın inhibisyonu.
- b) Terapötik dozların üzerinde kullanıldığı durumlarda membran stabilize edici etkileri.


İlk etkileri otomatisitenin baskılanması, kalp atış hızı ve miyokardiyal kontraksiyonun azalması ve atriyoventriküler iletim uzamasına neden olur.

Propranolol+ DİDERAL® tb. 40 mg [SANOFİ-SYNTHELABO]



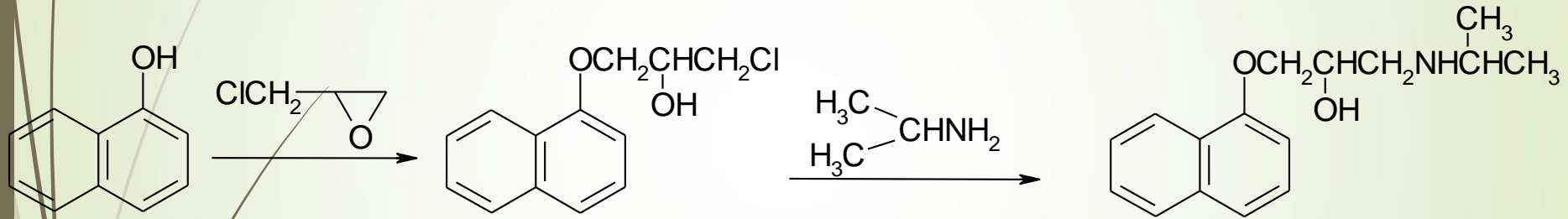
3-(1-Naftiloksi)-1-izopropilamino-2-propanol

Bu bileşik daha önce Antihipertansifler konusunda β -adrenerjik reseptör blokörlerinde karşımıza çıkmıştı. β -adrenerjik reseptör blokörü olan propranolol, **Sınıf II** antiaritmik ilaçların prototipidir ve bu grup içinde antiaritmik amaçla en fazla kullanılanıdır. Kalbin çeşitli kısımları üzerinde sempatoadrenal sistemin etkinliğini azaltır. Diğer bir deyişle bu ilaçlar, adrenerjik sinir ucundan salıverilen noradrenalin ile adrenal medulladan salgılanan adrenalinin kalp üzerindeki etkisini antagonize ederek antiaritmik etki yaparlar. Atriyoventriküler iletim hızını azaltır. Sinüs düğümünü yavaşlatır. Propranololun en önemli kullanılış yeri supraventriküler taşikardilerdir. Aynı zamanda digitallerin neden olduğu aritmilerin tedavisinde de etkilidir. Heyecan, stres, ekzersiz ve hipertiroidizm gibi sempatoadrenal aktivitenin arttığı durumlarda çıkan aritmilere karşı da etkilidir. Kalp glikozidleri ile zehirlenmelerde ortaya çıkan ventriküler aritmilere karşı oldukça etkilidir.



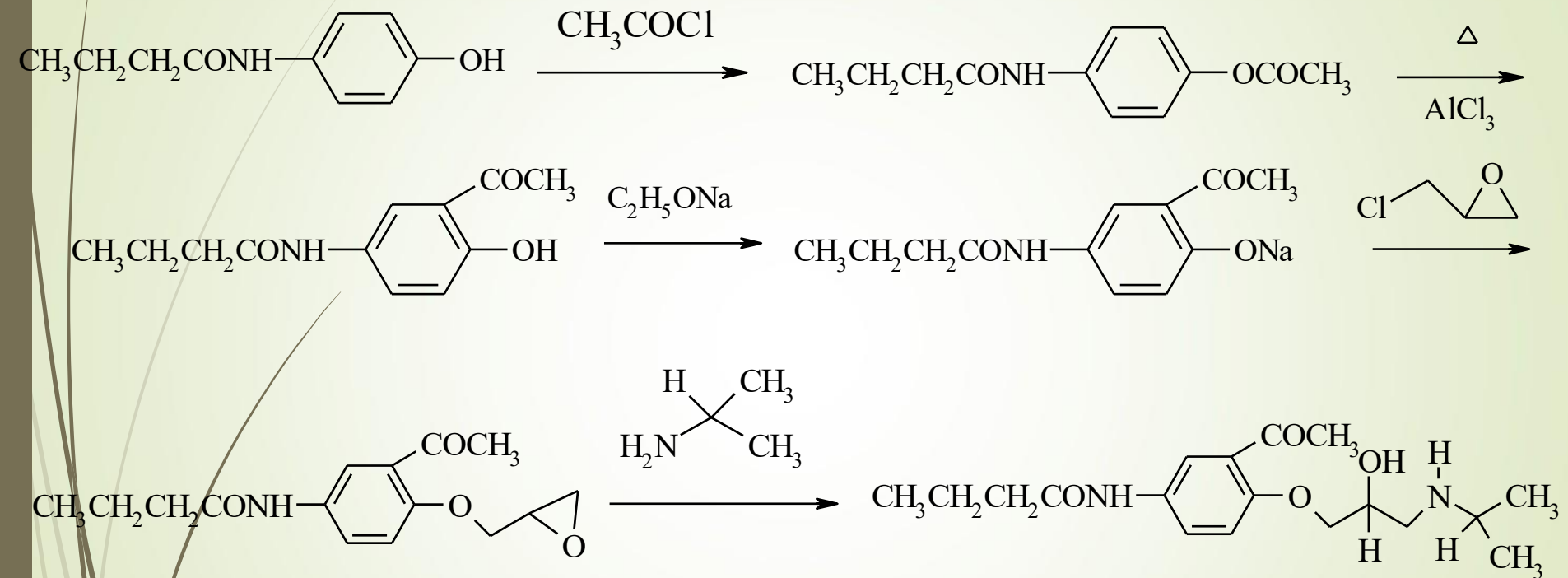
Propranolol oral alındığında absorbe edilen ilacın büyük kısmının karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrar. Acil durumlarda intravenöz yolla kullanılır. Propranololün akut miyokard enfarktüsündeki aritmilere karşı kullanılması önerilmez. Akut myokard enfarktüsünde negatif inotropik etkisi nedeniyle konjestif kalp yetmezliğine götürme tehlikesi vardır. Özellikle i.v. verildiğinde eğilimi olanlarda kolayca konjestif kalp yetmezliği ortaya çıkabilir.

Sentezi: 1-naftolün epiklorhidrinle reaksiyonu ile elde edilen 1-kloro-3-(1-naftiloksi)-2-propanolün izopropilaminle reaksiyona sokulmasıyla oluşur.



Asebutolol⁺: PRENT® tb. 200 mg [BAYER]

Bu bileşik daha önce Antihipertansifler konusunda β -adrenerjik reseptör blokörlerinde anlatılmıştı. Burada sentez yöntemi verilecektir. Asebutolol, N-(4-hidroksifenil)bütanamitten hareketle elde edilir. Bu bileşiğin asetil klorür ile muamelesi sonucu elde edilen N-(4-asetoksifenil)bütanamidin alüminyum klorürle ısıtılması sonucu N-(3-asetil-4-hidroksifenil)bütanamide ulaşılır. Bu bileşiğin önce sodyum etoksid ve epiklorhidrin, takiben izopropilamin ile muamelesi sonucu **Asebutolol⁺** elde edilir.

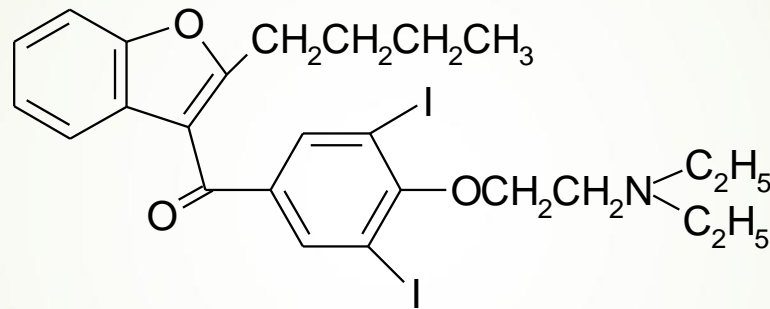


N-[3-Asetil-4-[2-hidroksi-3-(izopropil amino)propoksi]fenil]butanamit

3. *Sınıf III* taşiaritmik ilaçlar (Aksiyon potansiyelini uzatan ilaçlar)

Bu grupta **amiodaron**, **bretilyum** ve **sotalol** bulunmaktadır. Bu bileşikler ortak olarak faz O'ın hızını, amplitüdünü ve istirahat membran potansiyelini etkilemeden hızlı hücrelerde (Purkinje lifleri, ventrikül miyokard hücreleri) aksiyon potansiyeli devam süresini ve efektif refrakter periyodu uzatırlar. Bu olay esas olarak potasyum kanallarının inhibisyonuna ve repolarizasyon fazının (faz 3) yavaşlaması ile gerçekleşir. Bu bileşikler, diğer antiaritmiklere cevap vermeyen ventriküler taşikardi ve ventrikül fibrilasyonunun tedavisi için kullanılırlar.

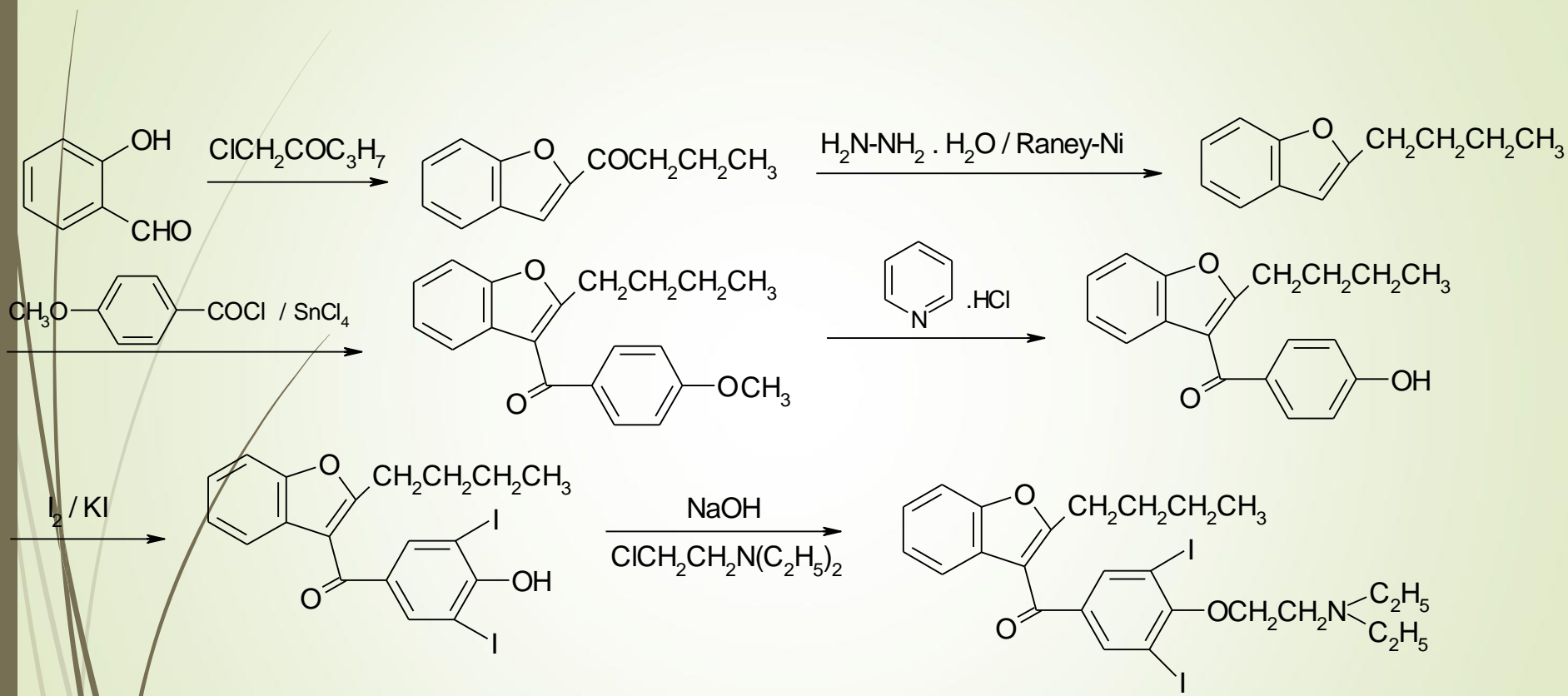
Amiodaron+: CARDARONE Bölünebilir tb. 200 mg [SANOFİ-AVENTİS],
CARDARONE Enjektabl solusyon i.v. 50 mg/ml (3 ml) [SANOFİ-AVENTİS]



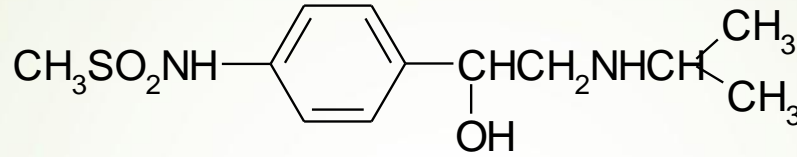
(2-Butil-3-benzofuranil)-[4-[2-(diethylamino)etoksi]-3,5-diiyodofenil] metanon

Amiadaron benzofuran yapısında, antiadrenerjik etkileri yanı sıra antianjinal ve antiaritmik etkileri de gösteren bir bileşiktir. Oral olarak supraventriküler ve ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılır. Terapötik dozlarda dışa yönelik geç potasyum akımını bloke ederek (faz 3) refrakter periyodu uzatır. Purkinje liflerinde aksiyon potansiyeli süresini kısaltır. Bazı sakıncaları nedeniyle; ancak, diğer antiaritmik ilaçlara cevap vermeyen ve yaşamı tehdit eden ventriküler taşiaritmilerin tedavisi için tercih edilir. En çok görülen yan etkileri fotosensitivite, hipo ve hipertiroidizm, pulmoner fibrozisdir. Ayrıca β -blokörlerin ve verapamilin kalp üzerindeki depresan etkilerini şiddetlendirir. Varfarinin antikoagülan etkisini artırır. Gastrointestinal kanaldan iyi absorbe olur ve tüm dokulara iyi dağılım gösterir. Etki süresi geç başlar ve uzun sürer. Terapötik cevap 1 haftadan 3 aya kadar varan sürede ortaya çıkar ve ilaç kesildikten sonra 1-7 hafta daha sürer.

Sentezi: 2-Hidroksibenzaldehidin klorometil propil keton ile muamelesinden oluşan 2-butanoil-1-benzofuranın raney nikeli katalizörlüğünde hidrazin hidratla redüklenmesi sonucu 2-bütil-1-benzofuran elde edilir. 2-Bütil-1-benzofuranın kalay tetraklorür varlığında 4-metoksibenzoil klorürle muamelesinden elde edilen 2-butil-3-(4-metoksibenzoil)-1-benzofuran, piridin HCl ile muamele edildiğinde metoksi grubu hidroksile dönüşür, takiben iyot/potasyum iyodürle reaksiyona sokulmasıyla 2-butil-3-(4-hidroksi-3,5-diiyodobenzoil)-1-benzofuran elde edilir. Bu bileşiğin alkali ortamda N,N-dietilaminoetil klorürle reaksiyona sokulmasıyla amiodarona ulaşılır.



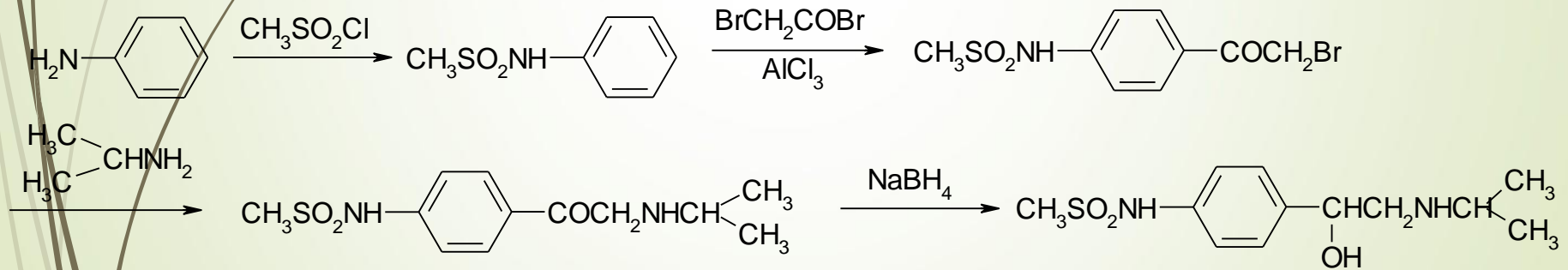
Sotalol⁺: TALOZİN tb. 80-160 mg [ADEKA], DAROB tb. 80 mg [ABBOTT], TALOZİN Ampul 10 mg/ml (4 ml) [ADEKA]



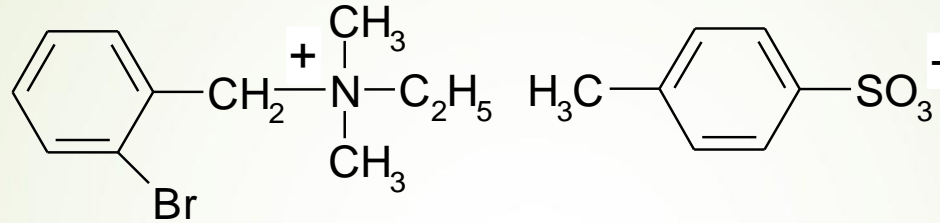
N-[4-[1-Hidroksi-2-[(1-metiletil)amino]etil]fenil]metansülfonamid

β -Adrenerjik blokör olarak geliştirilmiş bir ilaçtır. Selektif-olmayan, intrinsik (sempatomimetik) etkinliği ve membran stabilize edici özelliği bulunmaz. β -blokör etkisiyle sinoatriyal düğümü ve A-V düğümdeki iletimi yavaşlatırken, **sınıf III** etkisi ile atriyum, A-V düğüm, ventrikül myokard, Purkinje hücrelerinde repolarizasyonu yavaşlatır ve refrakter periyodu uzatır. Özellikle koroner kalp hastalığına bağlı veya koroner bay-pas ameliyatından sonra gelişen ventriküler taşiaritmilerin (fibrilasyon gibi) tedavisi ve nükslerinin önlenmesinde kullanılır. Plazma yarılanma ömrü 7-18 saattir. Böbrekler yoluyla atılır.

Sentezi: Anilin, metansülfonil klorürle reaksiyona sokulduğunda metansülfonanilid elde edilir. Bunun bromoasetil bromürle açillenmesi ile 4-bromoasetilmetansülfonanilid, izopropilaminle reaksiyonu ile 4-izopropilaminoasetil sülfonanilide ulaşılır. Bu bileşiğin sodyum borohidürle redüklenmesi sonucu sotalol elde edilir.



Bretilyum tosilat+:



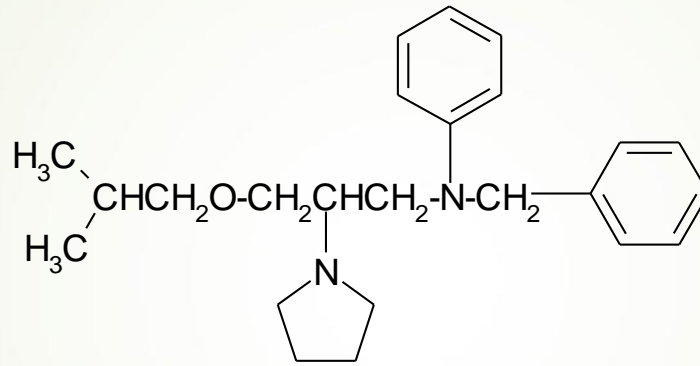
N-Etil-N-(2-bromobenzil)-N,N-dimetilamonyum p-toluensulfonat

Kuaterner amonyum türevi adrenerjik nöron blokörü bir bileşiktir. İntravenöz yoldan kullanılan **sınıf III** antiaritmik ilaçtır. Bununla beraber her biri iletimi kendine özgü bir şekilde modifiye ettiğinden **sınıf III** antiaritmikler birbiri yerine kullanılamazlar. İlk piyasaya çıkışı antihipertansif amaçlıdır. Hipotansif etkisine zamanla tolerans gelişmesi nedeniyle antihipertansif kullanımı terkedilmiştir. Lidokain ve prokainamid gibi rutin olarak kullanılan ilaçlara cevap vermeyen ventrikül fibrilasyonunun tedavisinde kullanılır.

4. *Sınıf IV* taşiaritmik ilaçlar (Kalsiyum antagonistleri)

Esas olarak sinoatriyal ve atriyoventriküler düğüm hücreleri gibi yavaş cevap veren kalp hücrelerinde yavaş depolarizasyondan sorumlu Ca^{+2} iyonunun hücre içine girişini inhibe ederler. Atriyoventriküler düğümde iletim hızı yavaşlar, refrakter periyot uzar. Supraventriküler impulsların atriyoventriküler düğümden geçişi engellenerek bu bölgede oluşan re-entry sona erer. Bu grup ilaçlar aynı zamanda *sınıf I* antiaritmik ilaçlara benzer olarak membran stabilize edici etkide göstermektedirler. Bu grup ilaçlara **verapamil⁺**, **nifedipin⁺**, **diltiazem⁺** ve **bepriidil⁺** örnek verilebilir. Bu grubun prototipi verapamildir. Bu grup ilaçlar antihipertansif bileşikler incelenirken kalsiyum antagonistleri kısmında ve diğer ilaçlar kısmında anlatılmıştı.

Bepriidil⁺: Verapamil⁺ gibi aktivite gösterir.



β-[(2-Metilpropiloksi)metil]-N-fenil-N-benzil-1-pirolidinetanamin
Benzil-(3-izobütoksi-2-pirolidin-1-il-propil)fenil amin

5. Diğer taşiaritmik bileşikler

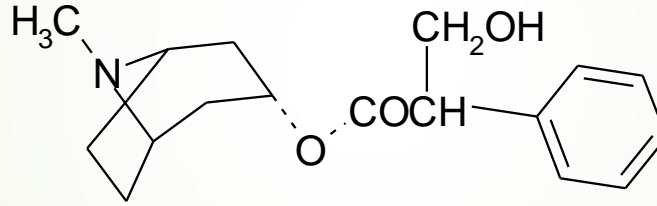
Kalp glikozitleri: Supraventriküler taşikardilerin tedavisinde ve ventriküler frekansı düşürmesi sonucunda atriyal fibrilasyonun tedavisinde kullanılırlar. Ancak ventriküler aritmilerin tedavisinde ventriküler fibrilasyon tehlikesine karşı kullanılmazlar. Digoksin ve dijitoksin bu amaçla kullanılan kalp glikozitleridir. Kalp yetmezliğinde kullanılan ilaçlar kısmında değinilmiştir.

Magnezyum: Manezyum tedavisi, dijitale bağlı aritmisi olan hastalarda hipomagnezemi varsa endikedir.


Otonomik ilaçlar: Fenilefrin ve metoksamin gibi sempatomimetik etkili vazokonstrüktör ilaçlar yavaş intravenöz injeksiyonla supraventriküler taşiaritmilerin tedavisinde kullanılırlar. Bu bileşikler, kan basıncını arttırarak baroreseptör refleks mekanizmasını uyarır ve kalpteki vagal tonusu arttırırlar. Vagal tonusun artması refrakter periyodun uzamasına neden olur. Kolinerjik ilaçlarda kalpte kolinerjik stimülasyona neden olarak vagal tonusun artmasına sebep olurlar.

6. Bradikardiyi tedavisinde kullanılan ilaçlar:

Atropin+: ATROPİN SÜLFAT Ampul 0.25-0.5-1 mg/ml (1ml) [DROGSAN], [GALEN], [OSEL], [BİOFARMA], Kombine: LOMOTİL tb. 0.025 mg [ALİRAİF], LOMOTİL Likit Solusyon 0.005 mg/ml [ALİRAİF]



α -(Hidroksimetil)benzen asetik asit 8-metil-8-aza-bisiklo[3.2.1]okt-3-il esteri



Solanaceae familyasından *Atropa belladonna* ve *Hyoscyamus niger* bitkilerinden alkali ortamda etanol ile ekstraksiyon yoluyla elde edilir. Parasempatolitik bir ilaçtır. Sinoatriyal ve atriyoventriküler düğüm üzerinden vagal (yavaş nabız, kan basıncındaki düşme) tonusu kaldırır, sinüs ritminin hızlanmasına ve normal atriyoventriküler iletim hızının artmasına neden olur. Sinüs bradikardi, atriyoventriküler blokların birinci tipinin tedavisinde, iskemi nedeniyle veya refleks olarak ileri derecede bradikardi ve kalp debisi gösteren akut miyokard enfarktüsü olgularında, digital zehirlenmesinde ortaya çıkan ağır bradikardilerde (kalbin atım hızının 60'ın altına inmesi durumu) kullanılmaktadır.

İzoproterenol+ ve betamimetik etkili diğer ilaçlar

Kalpte β -adrenerjik reseptörleri uyararak taşikardi oluştururlar. Atriyoventriküler iletimi hızlandırırılar ve kalp debisini arttıırırlar. İkinci ve üçüncü derece atriyoventriküler blokun tedavisinde kullanılırlar. **Efedrin+**, **İzoproterenol+**, **Metaproterenol+**, **Terbutalin+** gibi betamimetik ilaçların kalp üzerindeki etkileri, esas olarak bronkodilatör olarak kullanılan bu ilaçların yan etkileri olarak ortaya çıkmaktadır.

