

داروهای ضد آریتمی

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران



خلاصه مقاله

داروهای ضد آریتمی برای درمان آریتمی حاد به صورت بولوس داخل وریدی و برای پروفیلاکسی طولانی مدت از راه خوراکی مصرف می‌شوند، این داروها برحسب اثرشان روی پتانسیل عمل سلول قلبی به چهارگروه تقسیم می‌شوند. بعضی از داروهای گروه I، پتانسیل عمل را طولانی، بعضی دیگر کوتاه کرده و بعضی دیگر مدت پتانسیل عمل را تحت تاثیر قرار نمی‌دهند. داروهای گروه II و III و IV نیز اثرات متفاوت روی پتانسیل عمل دارند. برحسب توانایی این داروها در درمان آریتمی‌های دهلیزی و بطنی این داروها را به دو گروه طیف بار یک (گروه IV و گروه IB) و طیف گسترده (گروه IA، IC، گروه II و گروه III) تقسیم می‌کنند. گروه IV عمدتاً در آریتمی‌های فوق بطنی و گروه IB در آریتمی‌ها بطنی موثرند. بقیه داروها، هم در آریتمی‌های فوق بطنی و هم بطنی موثرند. امیدارون برای آریتمی‌های تهدیدکننده زندگی داروی انتخاب اول است. در درمان سریع تاکیکاردی بطنی، لیدوکائین داخل وریدی داروی

انتخاب اول است. برای کم کردن تعداد ضربانات بطنی در فیبریلاسیون و فلوتر دهلیزی، دیژیتال، وراپامیل، دیلتiazم، بتا-بلاکرها و امیدارون موثرند. دیژیتال در این مورد داروی انتخابی است ولی در

خرداد ۷۳، شماره ۵، سال پنجم، رازی ۷

داروهای ضدآریتمی تغییرات ویژه‌ای در ECG ایجاد می‌کنند که مهمترین آنها کاهش یا افزایش ریت قلب، طولانی شدن فاصله PR، پهن شدن QRS، و طولانی شدن فاصله RT هستند. این داروها اثرات جانبی قلبی و غیرقلبی ایجاد می‌کنند. از عوارض قلبی اثر تضعیفی روی میوکارد (بجز دیژیتال و امیودارون)، بلاک، برادیکاردی و ایست بطنی، ایجاد آریتمی جدید یا بدتر کردن آریتمی موجود و سرعت بخشیدن ریت بطن در فلوتر دهلیزی می‌باشند. از اثرات جانبی غیرقلبی این داروها می‌توان به اثرات روی چشم‌ها، پوست، غده تیروئید، سیستم عصبی مرکزی و اعصاب محیطی، کبد و ریه اشاره نمود، گاهی بجای یک داروی ضدآریتمی، از چند داروی ضدآریتمی همزمان استفاده می‌شود. وقتی دیگوکسین با کینیدین، امیودارون یا وراپامیل مصرف شود باید برای جلوگیری از مسمومیت با دیگوکسین دوز آن کاهش داده شود. در مقاله به تداخل اثرهای سوء داروهای ضدآریتمی اشاره شده است.

در خاتمه مکانیسم اثر ضدآریتمی دیژیتال (که یک اثر مرکزی است) و موارد مصرف و چگونگی مصرف آن در آریتمی‌های بحث شده است.

داروهای ضدآریتمی

غیر از چند مورد استثناء، داروهای ضدآریتمی که در درمان آریتمی حاد بکار می‌روند همان داروهایی هستند که برای پروفیلاکسی آریتمی‌های راجعه (recurrences) بکار گرفته می‌شوند. برای یک حمله حاد، دارو معمولاً بصورت بولوس داخل وریدی مصرف می‌شود که یک غلظت بالا و قابل تحمل را بطور زودگذر ایجاد می‌کند که غالباً به تاکیکاردی خاتمه خواهد داد. اما پروفیلاکسی طولانی مدت،

مواردی که فیبریلاسیون و فلوتر دهلیزی با سیندرم WPW کمپلکس شده باشد ممنوع است. غیر از لیدوکائین و اجمالین که فقط داخل وریدی مصرف می‌شوند بقیه داروهای ضدآریتمی، هم فرم خوراکی و هم تزریقی وریدی دارند.



مستلزم مصرف خوراکی داروهای ضدآریتمی با غلظت خونی کمتر دارو است. همین موضوع دلیل بر موفقیت نسبتاً کم پروفیلاکسی طولانی مدت با داروهای ضدآریتمی است (که معمولاً بیش از ۳۰ تا ۳۵ درصد نمی‌باشد).

داروهای ضدآریتمی برحسب اثرشان روی پتانسیل عمل سلول قلبی، در ۴ گروه قرار می‌گیرند. این طبقه‌بندی براساس اثرات دارو روی رشته‌های قلبی حیوانی است که در حمام عضو تحت تاثیر دارو قرار می‌گیرد. مشخصات الکتروفیزیولوژیک چهار گروه داروی ضدآریتمی در شکل (۱) نشان داده شده است.

داروهای گروه I

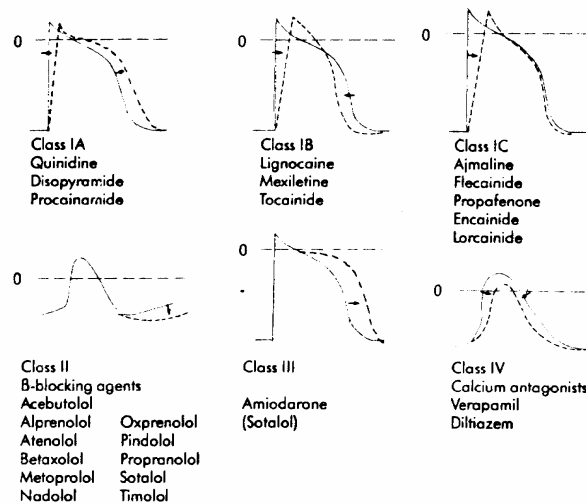
اثر مشترک این داروها تضعیف سرعت بالارفتن

مرحله صفر (Phase zero) پتانسیل عمل است. این داروها با مهار کانال سریع سدیم بعنوان عوامل تثبیت‌کننده غشاء عمل می‌کنند. داروهای ضدآریتمی گروه I با توجه به اثرات دیگرشان روی مدت پتانسیل عمل به زیرگروه‌های مختلف تقسیم می‌شوند:

۱- داروهای گروه IA: داروهای این گروه مدت اثر پتانسیل عمل را طولانی می‌کنند. کینیدین، دی‌زیوپیرامید و پروکائین آمید متعلق به این گروه هستند.

۲- داروهای گروه IB: داروهای این گروه مدت پتانسیل عمل را کوتاه می‌کنند. مثال برای این داروها لیدوکائین، منزیلین (mexiletine) و توکائینید (tocainide) می‌باشند. دی‌فنیل هیدانتوئین نیز که مشهور به متوقف کردن تاکیکاردی‌های ناشی از دیریتال است، متعلق به این گروه می‌باشد.

۳- داروهای گروه IC: این داروها مدت پتانسیل



شکل ۱: طبقه‌بندی داروهای ضدآریتمی براساس اثر مشخص آنها روی پتانسیل عمل. این شکل اثر داروهای گروه I و III را روی پتانسیل عمل سلولهای بطنی و اثر داروهای گروه II را روی پتانسیل عمل گره SA و اثر داروهای گروه IV را روی سلولهای گره AV نشان می‌دهد.

عمل را تحت تاثیر قرار نمی‌دهند. پروپافنون و فلکائینید از داروهای این گروه هستند. سایر داروهای این گروه تحت بررسی هستند و در بعضی از کشورها برای مصرف تأییدیه دریافت کرده‌اند مثل اینکائینید، لورکائینید و اجمالین.

داروهای گروه II

داروهای این گروه مسدودکننده گیرنده‌های بتا هستند. این داروها تاثیر عوامل سمپاتومیمتیک روی پتانسیل عمل را مهار می‌کنند. اضافه کردن یک عامل سمپاتومیمتیک به حمام عضوی که در داخل آن Cardiac fiber نصب شده باعث افزایش سرعت بالا رفتن مرحله صفر و تند شدن شیب مرحله ۴ (دیاستول) سلول پیشرو (پیس میکر) می‌شود. افزایش یک داروی گروه II قبل از آن، باعث خنثی شدن این اثرات سمپاتومیمتیک خواهد شد یعنی کاهش سرعت بالا رفتن مرحله صفر و پهن شدن شیب مرحله ۴ (دیاستول)

داروهای گروه III

داروهای این گروه، مدت پتانسیل عمل را بدون اینکه سرعت بالا رفتن مرحله صفر تحت تاثیر قرار بگیرد. طولانی می‌کنند. امیودارون تنها داروی این گروه است که با داشتن یک چنین اثری بعنوان اثر اصلی، بطور رایج برای درمان دراز مدت بکار می‌رود. سوتالول، علاوه بر اثر بتا- بلاگری خود، پتانسیل عمل را نیز طولانی می‌کند. برتیلیوم، دارویی که در اصل برعلیه فیبریلاسیون بطنی بکار می‌رفت، یک اثر گروه سومی دارد ولی بخاطر اثرات جانبی بصورت هیپوتانسیون وضعیتی، فقط برای درمان حاد در حالت درازکش سودمند است.

داروهای گروه IV

داروهای این گروه مسدودکننده‌های کانال کلسیم هستند که ورود کلسیم از طریق غشاء سلولی را تحت تاثیر قرار می‌دهند. این مکانیسم بویژه فعالیت سلولهای پیشرو گره AV را که بیشتر از سدیم به ورود آهسته کلسیم وابسته هستند، تحت تاثیر قرار می‌دهد. وراپامیل و دیلتیازم متعلق به این گروه هستند. سایر داروهای مسدودکننده کانالهای کلسیم مثل نیفدپین و نی‌کاردپین داروهای ضدآریتمی نیستند زیرا اثر کمی روی ورود کلسیم از عرض غشاء سلولهای قلبی را دارند.

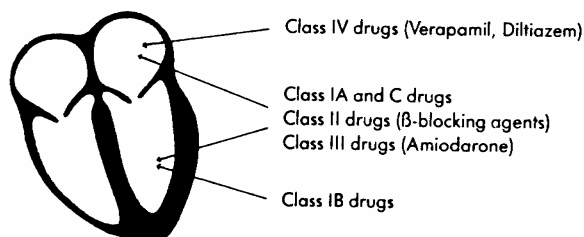
داروهای ضدآریتمی متعدد هستند و داروهای جدید در راه. برای مجرب شدن درباره نحوه مصرف، کارائی و اثرات جانبی، هرکلینیسین بایستی خود را محدود به "testing battery" از داروها بکند که حاوی یک یا دو دارو از هر کدام از گروههای هفت‌گانه ضدآریتمی (IA, IB, IC, II, III, IV) و گلیکوزیدهای دیژیتال (معمولاً دیگوسکین یا دیژیتوکسین)، باشد.

ویژگی داروهای ضدآریتمی

با توجه به توانایی درمانی داروهای ضدآریتمی در درمان آریتمی‌های دهلیزی و بطنی، این داروها می‌توانند به دو دسته طیف باریک و طیف گسترده تقسیم می‌شوند (شکل ۲):

۱- داروهای طیف باریک با اثر روی اکستراسیستول و تاکیکاردی‌های دهلیزی (فوق بطنی) یا بطنی.

الف - داروهایی که اثرات اصلی آنها روی اکستراسیستول‌ها و تاکیکاردی‌های فوق بطنی است و اثری روی آریتمی‌های بطنی ندارند: شامل داروهای



شکل ۲: داروهای طیف باریک و طیف گسترده

هسپرتروفیک با تاکیکاردی گهگیر بطنی یا فیبریلاسیون

ب - در سیندرم WPW با حملات مکرر فیبریلاسیون و فلوتر دهلیزی تا موقعی که ترتیب جراحی داده شود.

ج - در بیماری ایسکمیک مزمن قلب با فیبریلاسیون گهگیر بطنی (aborted cardiac death syndrome) موقعی که استفاده از یک Cardioverter/defibrillator اتوماتیک قابل کاشت (AICD implant) عملی نباشد.

د - در بیماری ایسکمیک مزمن قلبی با تاکیکاردی گهگیر بطنی، اگر بیمار برای جراحی یا برای AICD مناسب نباشد.

برای تاکیکاردی های WPW، داروهای IC (اجمالین، پروپافنون، فلکائینید) و داروی سمی تر گروه III (امیودارون) موثرترین درمان دارویی آریتمی فرض شده اند:

برای سیندرم Long QT با حملات torsade de pointes ventricular tachycardia و برای تاکیکاردی بطنی ناشی از کار بدنی، داروهای بتا-بلاکر (داروهای گروه II) داروهای اولین انتخاب هستند.

در درمان سریع تاکیکاردی بطنی، لیدوکائین داخل وریدی بخاطر کارایی زیاد و سمیت کم و نیمه عمر

گروه IV (آنتاگونیست های کلسیم یعنی وراپامیل و دلیتازم) هستند. دو مورد استثناء درباره عدم کارایی اینها در تاکیکاردی بطنی می تواند تاکیکاردی بطنی از نوع fascicular و احتمالاً تاکیکاردی بطنی منومورفیک در بیماران جوان باشد.

ب - داروهایی که اثر اصلی آنها روی اکستراسیستولها و تاکیکاردی بطنی است و هیچ اثری روی آریتمی فوق بطنی ندارند: شامل گروه IB (لیدوکائین، مزلیتین و توکائینید) هستند.

۲ - داروهای طیف گسترده با اثر درمانی روی اکستراسیستولها و تاکیکاردی های فوق بطنی و بطنی. یعنی گروه IA (کینیدین، دیسوپیرامید و پروکائین آمید)، داروهای گروه IC (اجمالین، پروپافنون و فلکائینید)، داروهای گروه II (بتا-بلاکرها) و داروهای گروه III (امیودارون) هستند.

امیودارون احتمالاً موثرترین دارو بین همه داروهاست ولی از بعضی جنبه ها خیلی سمی است. بیشتر پزشکان و مؤلفین مایلند آنرا داروی آخرین وهله (drug of last resort) در نظر بگیرند. اما اثرات درمانی با قدرت امیودارون باعث شده که برای آریتمی های قلبی تهدیدکننده زندگی داروی انتخاب اول باشد:

الف - در کاردیومیوپاتی بویژه کاردیومیوپاتی

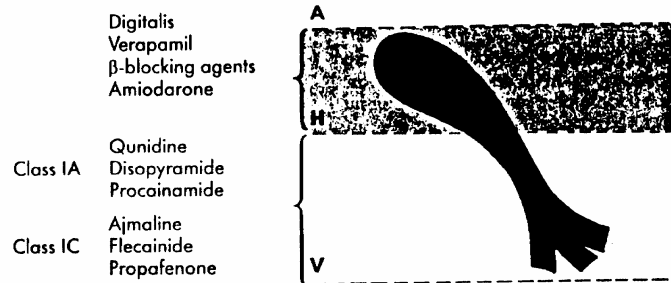
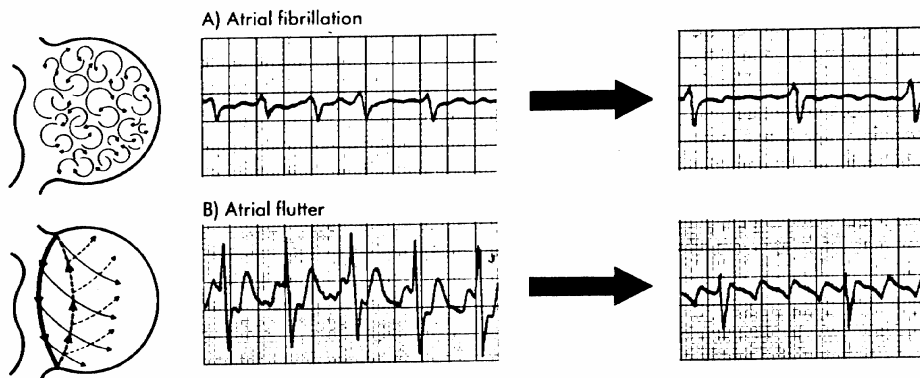
کوتاهش داروی انتخاب اول شده است. در حالیکه، اغلب داروهای ضدآریتمی می‌توانند هم داخل وریدی و هم خوراکی مصرف شوند، لیدوکائین (از داروهای گروه IB) و اجمالین (از داروی گروه IC) فقط برای مصرف داخل وریدی می‌باشند.

کم کردن تعداد ضربانات بطنی در فیبریلاسیون و فلوتر دهلیزی

دیژیتال، وراپامیل، دیلتیازم، بتا-بلاکرها و

امیودارون، انتقال موج AV را مهار و ریت بطنی را در فیبریلاسیون و فلوتر دهلیزی آهسته می‌کنند (شکل ۳).

دیژیتال معمولاً داروی انتخابی است زیرا اثری مرکب از آهسته کردن ریت بطن و اینوتروپ مثبت دارد. اما در فیبریلاسیون و فلوتر دهلیزی کمپلکس شده با سیندرم WPW، دیژیتال ممنوع است زیرا ممکن است هدایت در AV را از طریق مسیر فرعی بیشتر کند. برای این مورد، امیودارون می‌تواند داروی



شکل ۳: اثر داروهای ضدآریتمی روی سیستم هدایتی AV. فقط داروهایی که فاصله AH را در الکتروکاردیوگرام دسته هیس طولانی می‌کنند توانایی آهسته کردن ریت بطنی در فیبریلاسیون و فلوتر دهلیزی را دارند. در موقع درمان فیبریلاسیون و فلوتر دهلیزی با کینیدین و دی‌زیپرامید، به علت یک اثر واگولیتیک، یک افزایش در ریت بطنی مشاهده می‌شود.

انتخابی باشد.

ثابت در درمان با امیودارون است. با داروهای گروه I بوژه IA (کینیدین و دیزوپیرامید) و سوتالول نیز درجات متغیری از طولانی شدن QT مشاهده می‌شود.

اثر داروهای ضدآریتمی روی ECG

درمان با داروی ضدآریتمی معمولاً همراه با تغییرات ویژه‌ای در ECG است. تغییراتی که با دوزهای درمانی (غیرسمی) داروهای ضدآریتمی مشاهده می‌شود (شکل ۴) عبارتند از:

الف - ریت قلب: با داروهای گروه II (بتا- بلاکرها) کاهش در ریت قلب در اثر یک برادیکاردی سینوسی ($40-60/min$) یک اتفاق عادی است و می‌تواند در طول درمان با داروهای گروه III (امیودارون) و داروهای IV (وراپامیل و دلتیازم) نیز ایجاد شود. در موقع درمان با کینیدین یا دیزوپیرامید غالباً افزایش جزئی در ریت سینوس دیده می‌شود.

ب - فاصله PR: طولانی شدن PR به اندازه $0/02$ تا $0/04$ ثانیه در طول درمان با دیژیتال، داروهای گروه II (بتا- بلاکرها)، داروهای گروه IV (وراپامیل و دلتیازم)، داروهای گروه III (امیودارون) عادی است و می‌تواند با داروهای گروه IC (مثل فلکائینید و پروپافنون) دیده شود.

ج - کمپلکس QRS

در طول درمان با داروهای گروه IA (کینیدین، دیزوپیرامید و پروکائین آمید) یا داروهای گروه IC (فلکائینید و پروپافنون) پهنای کمپلکس QRS غالباً ۱۰ تا ۲۰ درصد زیاد می‌شود. پهن شدن QRS با اندازه ۲۵ تا ۵۰ درصد یا با اندازه $0/14$ ثانیه یا بیشتر اختطاری برای عوارض آریتمیک تهدیدکننده است و قطع مصرف دارو یا یک کاهش دوز را می‌طلبد.

د - فاصله QT

طولانی شدن قابل توجه فاصله QT یک یافته

■ اثرات جانبی داروهای ضدآریتمی

مصرف داروهای ضدآریتمی همراه با اثرات جانبی گسترده قلبی و غیرقلبی است که بعضی از آنها دردسرها و شدید هستند.

A- اثرات جانبی قلبی

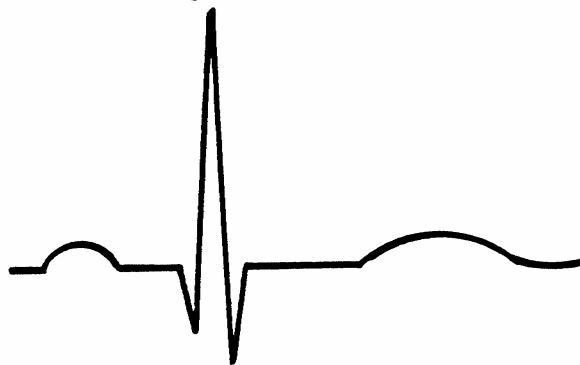
الف - اثر تضعیفی میوکاردی: بجز دیژیتال که نیروی انقباضی را زیاد می‌کند (اثر اینوتروپیک مثبت) و امیودارون که اثری روی نیروی انقباضی میوکارد ندارد (از لحاظ اینوتروپی خنثی است)، همه داروهای ضدآریتمی نیروی انقباضی را تضعیف می‌کنند (اثر اینوتروپیک منفی)، اثر تضعیف میوکاردی با دیزوپیرامید و بتا- بلاکرها بیشترین و فلکائینید (گروه IC) متوسط و در نهایت بالیدوکائین و مزبلیتین خوراکی یا توکائینید حداقل می‌باشد. در بیماران با کارایی قلبی در حد مرز سالم و نارسا (borderline cardiac performance)، اثر تضعیفی روی میوکارد می‌تواند از لحاظ بالینی نگران‌کننده باشد زیرا نارسایی بطنی مخفی می‌تواند به ادم ریوی و یا شوک پیشرفت نماید. هیپوتانسیون یا شوک مربوط به گشاد شدن عروق با مصرف پروکائین آمید و کینیدین دیده می‌شود.

ب - بلاک، برادیکاردی و ایست بطنی: بلاک SA و بلاک AV از نوع Proximal ممکن است با بتا- بلاکرها، وراپامیل و دلتیازم و امیودارون اتفاق بیافتد. بلاک AV از نوع distal بیشتر با داروهای گروه IA و IC اتفاق می‌افتد در حالیکه داروهای گروه IB

1) PR tends to widen with all drugs except Class IB



2) QRS widens with Class IA and IC drugs



3) QT widens with Class III and IA drugs

شکل 4: تغییرات ECG در طول درمان با ضدآریتمی

و اکستراسیستول است، گاهی همین داروها ممکن است آریتمی را باشند بطوریکه آریتمی موجود را که برای درمان آن بکار می‌روند بدتر کنند و یا آریتمی جدید و غالباً شدیدتر ایجاد کنند.

۱- بدتر کردن آریتمی موجود

درمان با یک داروی ضدآریتمی ممکن است اکستراسیستول‌ها را از لحاظ فرکانس و درجه بفرنجی (complexity) بدتر کند. در درمان تاکیکاردی، اثر ناخواسته داروی ضدآریتمی ممکن است بصورت: تسریع در سرعت، فرکانس یا طولانی‌تر شدن حملات، پیشرفت از تاکیکاردی گهگاهی (Paroxymal) به تاکیکاردی مداوم (incessant) یا تبدیل یک تاکیکاردی منومورفیک به مولتی فورم یا فیبریلاسیون، باشد.

(لیدوکائین، مزیلتین و توکائینید) کمتر باعث اختلالات هدایتی می‌شوند. بیماران با سابقه غش (fainting) مربوط به حملات بلاک AV و SA، که در آنها تقریباً همه داروهای ضدآریتمی می‌توانند تمایل به بلاک ناشی از حملات Stokes - Adams را بدتر کنند، بیشتر در خطر این نوع عارضه هستند. ثبت یک bundle branch block در بیماری، بدون علایم همزمان بلاک AV یا سابقه fainting، برای آغاز درمان با داروی ضدآریتمی یک مورد منع مصرف نیست ولی داروهای گروه IB (مزیلتین و توکائینید) بعنوان داروی انتخابی ترجیح دارند زیرا روی هدایت داخل بطنی کمتر اثر داشته یا اثری ندارند.

ج - آریتمی زائی: با اینکه هدف داروهای آنتی آریتمی متوقف کردن یا جلوگیری کردن از تاکیکاردی

۲- ایجاد آریتمی‌های جدید

داروی ضد آریتمی ممکن است موجب بوجود آمدن انواع آریتمی بطنی از آریتمی‌های بی‌خطر بدون علامت تا آریتمی‌های خطرناک شدید آکشنده شوند بعنوان مثال اکستراسیستولهای بطنی با complexity و فرکانس متغیر، تاکیکاردی بطنی و فیبریلاسیون. با همه داروهای گروه I خطر تبدیل تاکیکاردی‌های بطنی مولتی فورم به فیبریلاسیون وجود دارد. از این نقطه نظر، داروهای گروه IC (فلکائینید و انکائینید بیشترین خطر را دارند ولی داروهای IA و در نهایت IB نیز عاری از خطر نیستند. آریتمی‌زایی با داروهای ضد آریتمی مخصوصاً در بیماران مسن، بیماران با غلظت پتاسیم کم و بیمارانی که قبلاً داروهای متعدد از جمله ضد آریتمی‌ها را گرفته‌اند مطرح است. بیماران مبتلا به تاکیکاردی‌های بطنی شدید و تهدیدکننده که مقاوم به دارو باشد بیشتر از بیماران با تاکیکاردی دهلیزی یا اکستراسیستول بطنی بدون بیماری قلبی عمده، در مقابل آریتمی‌زایی داروها آسیب پذیرند. بیمارانی که سکتة حاد قلبی داشته و اکستراسیستول بطنی کمپلکس دارند گروه در خطر زیاد (high risk) برای آریتمی‌زایی داروهای ضد آریتمی هستند.

□ **تغییرات ECG و خطر آریتمی‌زایی:** با همه داروهای گروه I (IA, IB, IC) پهن شدن پیشرونده QRS می‌تواند نشانه افزایش خطر آریتمی‌زایی باشد ولی غالباً عوارض آریتمی بدون تغییرات ECG بوجود می‌آید. با داروهای گروه IA و امیودارون و سوتالول، حملات تاکیکاردی بطنی torsade de pointes معمولاً با طولانی شدن اولیه فاصله QT همراه است (شکل ۵). اما، طولانی کردن فاصله QT یک خاصیت ثابت و قابل انتظار اثر ضد آریتمی این داروها

بدون ارتباطی بین خطر تاکیکاردی بطنی torsade de pointes و یک افزایش بحرانی فاصله QT می‌باشد.

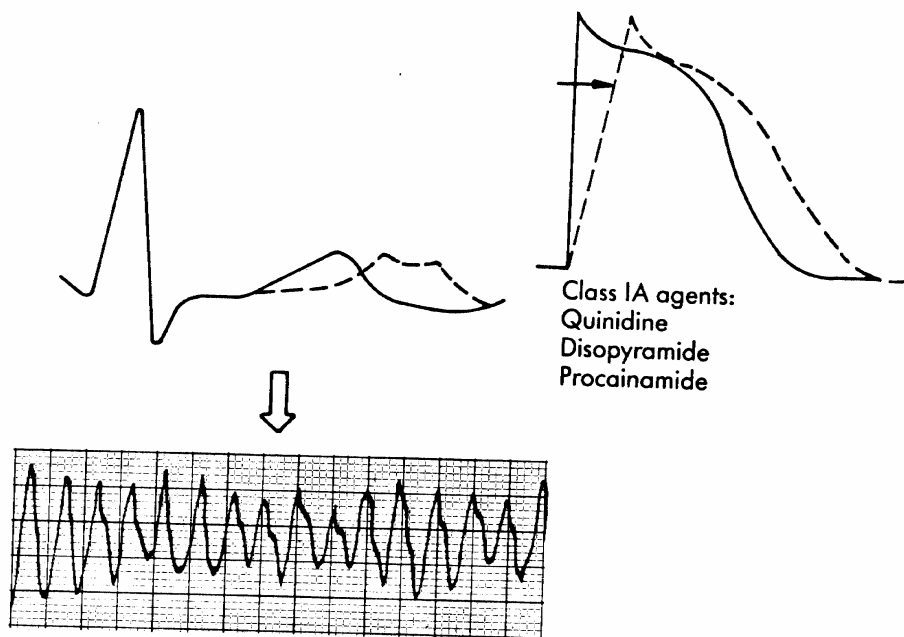
□ **غلظت پلاسمائی دارو و خطر آریتمی‌زایی:** عوارض آریتمی‌زایی با غلظت‌های بالای محدوده درمانی طبیعی بیشتر است ولی در اکثریت موارد، اثرات آریتمی‌زایی با غلظت‌هایی از دارو ایجاد می‌شود که در محدوده درمانی است. در نتیجه گرچه غلظت پلاسمائی دارو برای روشن کردن سمیت مهم است ولی برای پیش‌بینی اثرات جانبی آریتمی‌زایی ارزش محدودی دارد.

د- تسریع ریت بطنی در فلوتر دهلیزی: درمان فلوتر دهلیزی با داروهای گروه I ممکن است باعث افزایش ناگهانی در ریت بطن از زیر صد ضربان در دقیقه به بالای ۲۰۰ ضربان در دقیقه شود. این عارضه غالباً با داروهای واگولیتیک گروه IA (کینیدین و دیزوپیرامید) گزارش شده است. موارد زیادی نیز توسط داروهای گروه IC (فلکائینید و پروپافنون) گزارش شده ولی با داروهای گروه IB (لیدوکائین) موارد کمی گزارش شده است.

توضیح برای این نوع عارضه این است که کاهش در ریت فلوتر همراه با کاهش معادلی در تمایل به کاهش هدایت امواج دهلیزی در AV است. بعلاوه کینیدین و دیزوپیرامید اثرات واگولیتیک روی گروه AV دارند. با دیژیتالیزه کردن بیمار قبل از درمان با داروهای گروه IA و IC خطر هدایت ۱:۱ می‌تواند کم شود.

B- اثرات جانبی غیر قلبی

بعضی از اثرات جانبی غیر قلبی عادی تر داروهای



شکل ۵: طولانی شدن QT با حمله تکیکاردی بطنی torsade de points ناشی از داروهای گروه I (کینیدین، دیزوپیرامید و پروکائین آمید). طولانی شدن فاصله QT یک اثر ثابت درمان با داروهای گروه IA است.

میکرودپوزیتها وابسته به دوز بوده و پس از مدتی (وقتی درمان قطع شد) ناپدید می‌شوند. معاینات روتین چشم لازم نیست.

۲- پوست: تقریباً در ۲۰ درصد بیماران حساسیت به نور با بثورات یا پیگمانتاسیون پوستی ایجاد می‌کند. آبی شدن صورت (بویژه بینی) در موارد کمی مشاهده می‌شود.

۳- غده تیروئید: گاهی گواتر یا میکزودم ایجاد می‌شود. وقوع تیروتوکسیکوز از ۲ تا ۱۰ درصد گزارش شده است. در همه بیماران که بمدت طولانی تحت درمان با امپودارون قرار می‌گیرند مانیتورینگ یا

گروه I در جدول (۱) مندرج هستند. اثرات جانبی غیرقلبی گروه II (بتا-بلاکرها) و گروه IV (وراپامیل، دیلتیازم) کم بوده و بخوبی شناخته شده هستند و در اینجا بحث نمی‌شوند.

اثرات جانبی غیرقلبی داروهای گروه III (امپودارون) خیلی عادی است و غالباً مزاحم و گاهی تهدیدکننده زندگی بیمار هستند. اعضاء مختلف می‌توانند توسط این دارو آسیب ببینند:

۱- چشم‌ها: در طول درمان طولانی، تقریباً در همه بیماران میکرودپوزیت‌های قرنی‌ای دیده می‌شود ولی اینها بندرت در دید تاثیر می‌گذارند. این

دارو	عوارض غیر قلبی
دیزوپیرامید	خشکی دهان، مشکل تخلیه مثانه، احتباس ادرار، تاری دید، یبوست، تهوع، درد معدی، استفراغ، بثورات جلدی
فلکائینید	دوار سر، سرگیجه، سبک‌سری، دوبینی، تاری دید، تهوع و استفراغ
لیدوکائین	خواب‌آلودگی، پارستزی، اختلال در تکلم، عدم تعادل، حملات تشنجی کانونی و عمومی
مزلیتین	تهوع، نیستاگموس، خواب‌آلودگی، پارستزی، آتاکسی و لرزش
پروکائین‌آمید	درد مفاصل، SLE، بثورات پوستی، تب، برافروختگی، تضعیف دماغی، دوارسر، سردرد، تشنجات
پروپافنون	اختلالات گوارشی، عدم تعادل، سردرد، کوله‌استاز، تشنجات
کینیدین	اسهال، تهوع، وزوز کردن گوش، آسیب شنوایی، سرگیجه، دوبینی، ترس از نور، بثورات جلدی، تب، خونریزی‌های کوچک در زیر پوست

جدول (۱): اثرات جانبی غیر قلبی داروهای ضدآریتمی گروه I

یا نفس تنگی مربوط به تقلا، سرفه بدون خلط و گاهی تب ناچیز است. یافته‌های رادیوگرافیک شامل تغییرات بینابینی منتشر دو طرفه و ارتشاح‌های آلوئولی نقطه نقطه یا منتشر می‌باشند. به دنبال قطع مصرف دارو بهبودی خودبخودی ممکن است دیده شود. درمان با کورتیکواستروئیدها توصیه شده و ظاهراً در تعدادی از بیماران موفق بوده است. برای بیمارانی که تحت درمان با دوز بالای امیودارون هستند هر ماه کنترل با اشعه X توصیه شده است. وقتی آریتمی با دارو کنترل شد درباره به حداقل رساندن دوز نگهدارنده دارو در درمان طولانی مدت باید جدی عمل شود.

توام درمانی با داروهای ضدآریتمی

توام درمانی با داروهای ضدآریتمی با این فرض مورد مصرف قرار می‌گیرد که قدرت آنتی‌آریتمی

پاییدن عمل تیروئید ضروری است. مانیتورینگ بیماران برای مدتی پس از قطع مصرف دارو نیز باید ادامه یابد زیرا تیروتوکسیکوز گاهی با ۶-۸ ماه تاخیر ایجاد می‌شود.

۴- سیستم عصبی مرکزی: لرزش، آتاکسی، اختلال خواب، احساس خستگی.

۵- اعصاب محیطی: نوروپاتی محیطی با علائم شدید حسی حرکتی معمولاً در بیماران با دوزهای نگهدارنده بالا ایجاد می‌شود.

۶- کبد: غالباً افزایش در آنزیمهای کبدی و بندرت هپاتیت.

۷- ریه‌ها: در موارد نادری بیماران تحت درمان با امیودارون ایجاد پنومونیت بینابینی می‌کند که به فیروز ریوی خطرناکی پیشرفت می‌کند. این عارضه بیشتر با دوزهای بزرگ (۴۰۰ تا ۸۰۰ میلی‌گرم در روز) و درمان طولانی دیده می‌شود. علائم اولیه شامل دیسپنه

نتیجه	تداخل با	دارو
افزایش غلظت دیگوکسین افزایش اثر اینوتروپیک منفی و / یا کم شدن هدایت AV آریتمی زایی، تضعیف هدایت SA و AV، اضافه شدن اثر اینوتروپیک منفی هیپوتانسیون، اضافه شدن اثر اینوتروپیک منفی افزایش خطر تاکیکاردی بطنی trosade de pointes اگر هیپوکالمی، خطر تاکیکاردی بطنی trosade de pointes افزایش غلظت کینیدین افزایش اثر ضدانعقادی	دیگوکسین سایر داروهای گروه IA داروهای گروه IC بتابلاکرها، وراپامیل امیودارون، سوتالول مدرها وراپامیل وارفارین	کینیدین
افزایش اثر اینوتروپیک منفی و / یا تضعیف هدایت AV هیپوتانسیون، افزایش اثر اینوتروپیک منفی تشدید اثر آنتی کولینرژیک کاهش اثر آنتی کولینرژیک	سایر داروهای گروه IA بتابلاکرها، وراپامیل آنتی کولینرژیک پیریدوستیکمین	دیزوپیرامید
کاهش کلیرنس کبدی لیدوکائین سمیت لیدوکائین	بتابلاکرها سایمتیدین هالوتان	لیدوکائین
	تداخل های سوء کم	توکائینید
	تداخل های سوء کم	مزلیتین
افزایش تضعیف هدایت SA و AV افزایش اثر اینوتروپیک منفی آریتمی زایی، تضعیف هدایت SA و AV و / یا افزایش اثرات اینوتروپیک منفی افزایش غلظت فلکائینید	بتابلاکرها، وراپامیل، دپلتیازم، دیگوکسین بتابلاکرها، کینیدین، دیزوپیرامید داروهای گروه IA امیودارون	فلکائینید
مثل فلکائینید	مثل فلکائینید ولی تداخل با امیودارون گزارش نشده است	پروپافنون
خطر آریتمی بطنی tarsade de pointes	مدرها، داروهای گروه IA امیودارون، TCA، فنوتیازین ها	سوتالول
خطر آریتمی بطنی torsade de pointes افزایش غلظت دیگوکسین افزایش غلظت فلکائینید	مدرها، داروهای گروه IA سوتالول TCA، فنوتیازین ها دیگوکسین فلکائینید	امیودارون
افزایش تضعیف هدایت SA و AV افزایش جزئی غلظت دیگوکسین	بتابلاکرها، زیادی دیگوکسین دیگوکسین	وراپامیل

جدول (۲): تداخل های سوء داروهای ضدآریتمی

می تواند اضافه شود ضمن اینکه اثرات جانبی حداقل مانده و یا بطور قابل توجهی زیاد نشوند. گزارش شده که داروهای گروه I (کینیدین یا مزیتین) و یک بتا- بلاکر و همچنین یک داروی گروه IA (کینیدین) و یک داروی گروه IB (مزیتین) و بالاخره امیودارون و یک داروی گروه IB (مزیتین) تداخل ضدآریتمی سودمندی دارند. با مصرف اکثر داروهای دیگر بصورت توام و حتی توام درمانی های یاد شده، توجه محتاطانه به خطر اثرات سوء لازم است. یک قاعده سودمند این است که باید از مصرف توام داروهای با اثرات جانبی یکسان خودداری شود زیرا که اثرات جانبی با هم جمع می شوند مثل:

□ داروهای یک زیرگروه

□ داروهای پروآریتمیک (گروه IA و IC)

□ داروهایی که فاصله QT را طولانی می کنند (گروه IA، سوتالول و امیودارون).

مصرف توام دیگوکسین با کینیدین، امیودارون یا وراپامیل باعث کاهش دفع کلیوی دیگوکسین می شود (به ترتیب ۵۰، ۳۰، ۱۰ تا ۱۵ درصد). لذا دوز روزانه دیگوکسین باید به همان نسبت کم شود تا از مسمومیت با دیگوکسین اجتناب شود.

در جدول ۲ تداخل اثرهای شدید بین داروهای ضدآریتمی مختلف و بین داروهای ضدآریتمی و سایر داروها را نشان می دهد.

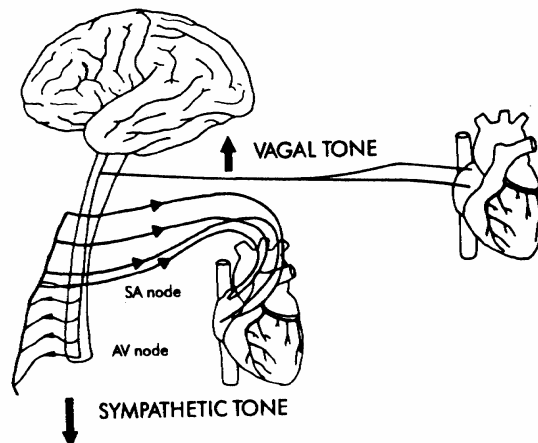
دیژیتال

نحوه اثر: اثر ضدآریتمی دیگوکسین و دیژیتوکسین و سایر ترکیبات دیژیتال از طریق سیستم عصبی مرکزی واسطه گری می شود (شکل ۶). این داروها هم در گره AV و هم در SA تونواگ را افزایش و تون سمپاتیک را کاهش می دهند.

موارد مصرف: دیژیتال از طریق اثرش روی هدایت در AV، پاسخ بطن به فیبریلاسیون و فلوتر دهلیزی را آهسته می کند. باین دلیل و بخاطر اثر اینوتروپیک مثبت آن، داروی انتخاب اول برای کنترل ریت بطن هم در فیبریلاسیون و فلوتر حاد و هم مزمن شده است. دیژیتال همچنین با درمان درازمدت در درمان فیبریلاسیون و فلوتر گهگیر دهلیزی مصرف می شود. درمان با دیژیتال معمولاً از عود جلوگیری نمی کند ولی می تواند ریت بطنی قابل قبول در ضمن حملات تازه را بیمه کند. برای فلوتر دهلیزی گهگیر که با یک داروی گروه I درمان می شود، دیژیتالیزه کردن می تواند یک حفاظی بر علیه هدایت یک به یک AV باشد. در سیندرم WPW، دیژیتال می تواند هدایت در مسیر فرعی AV را سرعت بخشد و بعنوان یک قاعده نباید به چنین بیمارانی تجویز شود. یک مورد استثناء اطفالی هستند که در آنها بنظر می رسد دیژیتال خوب تحمل شده و شدت موثر است.

دیگوکسین پرمصرف ترین ترکیبات دیژیتال است. دارای نیمه عمر سرمی کوتاه ۱/۵ روزه است. این دارو عمدتاً بدون تغییر از کلیه ها دفع می شود و فقط حدود ۲۰٪ از راههای غیرکلیوی دفع می شود. داروی آلترناتیو (دیژیتوکسین) نیمه عمر طولانی ۶ تا ۷ روزه دارد که درمان مسمومیت با آن را پیچیده تر می کند، دیژیتوکسین عمدتاً در کبد متابولیزه شده و از روده دفع می شود.

دوزاژ: دیگوکسین در موارد فوریت بصورت یک دوز حمله لازم است تا گیرنده های دیژیتال را در عضلات اسکلتی سرتاسر بدن اشباع و به بافت نفوذ کند. دوز حمله به سه یا چهار قسمت تقسیم شده و در ۲۴ ساعت مصرف می شود. اگر لزومی برای اثر فوری نباشد، دوز حمله می تواند حذف و جای خود را به



شکل ۶: اثر ضدآریتمی دیژیتال از طریق سیستم عصبی مرکزی واسطه‌گری می‌شود.

بی‌خطر، اکستراسیستول‌های بطنی و بلاک SA یا بلاک AV درجه اول یا Mobitz type در درجه دوم و تاکیکاردی و فیبریلاسیون بطنی تهدیدکننده بیمار می‌باشند. این آریتمی‌ها گاهی با پیش‌درآمدهای غیرقلبی (تهوع، استفراغ، اسهال، تاری دید و بندرت اختلال دید رنگها (هاله‌های سبز و زرد در اطراف نورها) خبر داده می‌شود و غالباً آریتمی تنها تظاهر سمیت دیژیتال است. کم بودن پتاسیم و منیزیم خون و زیاد بودن کلسیم خون حساسیت به دیژیتال و خطر ایجاد آریتمی را زیاد می‌کند. اثرات غیرقلبی آن شامل بی‌میلی به غذا، تهوع، استفراغ، اسهال، تاری دید و گاهی دید با ته‌رنگ زرد یا سبز می‌باشند، ژینکوماستی یک طرفه یا دو طرفه گزارش شده ولی یک عارضه نادر است.

مأخذ:

Sandoe, E & Sigurd, B. *Antiarrhythmic drugs*, in: *Arrhythmia, A Guide to clinical Electrocardidogy*, 71-82, 1991.

آغاز با دوز نگهدارنده روزانه بدهد. حالت یکنواخت معمولاً در عرض یک هفته ایجاد خواهد شد (اگر بیمار کلیه طبیعی داشته باشد). مهم‌ترین عامل تعیین کننده دوز نگهدارنده روزانه، عمل کلیوی است. برای تخمین دوز نگهدارنده لازم است به جداولی مراجعه می‌شود که از یک طرف براساس کره آتی‌نین سرم، سن، وزن بدن و جنس و از طرف دیگر براساس کلیرانس کره آتی‌نین تنظیم شده‌اند. در افراد مختلف تغییرات قابل توجهی وجود دارد و دوز باید تحت همه شرایط برای افراد تنظیم شود.

دیژیتوکسین: دیژیتالیزه کردن با دیژیتوکسین معمولاً همیشه با یک دوز حمله شروع می‌شود زیرا در غیر اینصورت بیش از یک ماه طول می‌کشد که به یک غلظت یکنواخت پلاسمایی برسد. دوز نگهدارنده این دارو معمولاً با کلیه‌های آسیب دیده زیاد تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد.

اثرات جانبی: آریتمی‌های قلبی مشاهده شده بعنوان سمیت دیژیتال شامل برادیکاردی سینوسی