



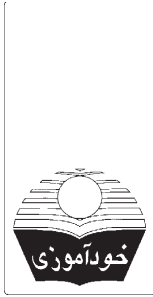
## فارماکولوژی داروهای ضد آریتمی کلاس I و III طبقه بندی و گان ویلیام

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

اهداف بازآموزی این مقاله:

- پس از مطالعه این مقاله باید بتوان پاسخگوی سئوالات زیر شد:
- عوامل مختلف مختل کننده ریتم سینوس کدام ها هستند و چگونه می توان ریتم نرمال قلب را برقرار نمود؟
- از لحاظ بالینی آریتمی به چند نوع تقسیم می شود؟
- ویژگی های ریتم قلب در ارتباط با جریان کلسیم چیست؟
- پدیده های اساسی ایجاد کننده آریتمی کدام ها هستند؟
- داروهای ضد آریتمی به چند گروه تقسیم می شوند. هر گروه شامل کدام داروها است و با چه مکانیسمی اثر ضد آریتمی خود را ایجاد می کنند؟
- روش های غیر فارماکولوژیک برای درمان آریتمی ها کدام هستند؟
- تفاوت داروهای مختلف کلاس I در چیست و این داروها در درمان چه نوع آریتمی ها مصرف می شوند؟
- نکات مهم درباره فارماکوکینتیکس داروهای ضد آریتمی کلاس I کدامند؟
- اثرات جانبی مهم داروهای ضد آریتمی کلاس I کدامند؟
- داروهای ضد آریتمی کلاس I با چه داروهایی ایجاد تداخل اثر خطرناک می کنند؟
- موارد مصرف بالینی داروهای ضد آریتمی کلاس III کدامند؟
- اثر فارماکولوژیک دیگر داروهای ضد آریتمی کلاس III (غیر از اثر ویژه کلاس III) چیست؟
- نحوه درمان یک بیمار مبتلا به cardiac arrest چگونه است؟
- نکات مهم درباره فارماکوکینتیکس داروهای ضد آریتمی کلاس III کدامند؟
- تداخل اثرهای مهم داروهای کلاس III با داروهای دیگر کدامند؟



ریتم سینوس می‌تواند به وسیله بیماری‌های قلبی یا توسط اثر بعضی از داروها یا هورمون‌های موجود در جریان خون مختل شود. از بیماری‌هایی که موجب ایجاد اختلال در ریتم قلب می‌شود بیماری‌های ایسکمیک قلبی هستند و مرگ پس از سکته قلبی عمدتاً نتیجه فیبریلاسیون بطنی است (تا نقص در انقباض عضله قلب). از داروهایی که می‌توانند ریتم سینوس را مختل بکنند می‌توان به دیژیتال و کینیدین و بتا-بلاکرها و از هورمون‌هایی که ایجاد آریتمی می‌کنند می‌توان به هورمون‌های تیروئید اشاره نمود.

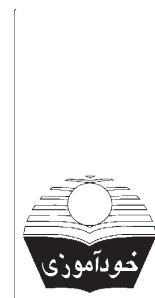
داروهای ضد آریتمی برای برقرار کردن ریتم قلبی نرمال مصرف می‌شوند. این داروها می‌توانند در مواردی که آریتمی علامت قابل توجهی داشته باشد برای درمان آن به کار روند و در مواردی نیز برای جلوگیری از آریتمی مصرف می‌شوند به شرطی که سودمندی پروفیلاکتیک آن‌ها بیشتر از اثرات سوء آن‌ها باشد. آریتمی‌ها با احساس تپش قلب و یا سنکوپ (از بین رفتن هوشیاری به علت کم شدن خون‌رسانی به مغز) مشخص می‌شوند. تشخیص آن‌ها توسط ECG می‌باشد. آریتمی‌ها می‌توانند بر حسب محل خیزگاه (site of origin) و یا بر حسب تاثیرگذاری در تعداد ضربان قلب (کاهش یا افزایش در ریت قلب) تقسیم‌بندی شوند. در مورد اول خیزگاه ممکن است فوق بطنی یا supraventricular (دهلیزی،

ریتم سینوس می‌تواند به وسیله بیماری‌های قلبی یا توسط اثر بعضی از داروها یا هورمون‌های موجود در جریان خون مختل شود. از بیماری‌هایی که موجب ایجاد اختلال در ریتم قلب می‌شود بیماری‌های ایسکمیک قلبی هستند و مرگ پس از سکته قلبی عمدتاً نتیجه فیبریلاسیون بطنی است (تا نقص در انقباض عضله قلب). از داروهایی که می‌توانند ریتم سینوس را مختل بکنند می‌توان به دیژیتال و کینیدین و بتا-بلاکرها و از هورمون‌هایی که ایجاد آریتمی می‌کنند می‌توان به هورمون‌های تیروئید اشاره نمود.

داروهای ضد آریتمی برای برقرار کردن ریتم قلبی نرمال مصرف می‌شوند. این داروها می‌توانند در مواردی که آریتمی علامت قابل توجهی داشته باشد برای درمان آن به کار روند و در مواردی نیز برای جلوگیری از آریتمی مصرف می‌شوند به شرطی که سودمندی پروفیلاکتیک آن‌ها بیشتر از اثرات سوء آن‌ها باشد. آریتمی‌ها با احساس تپش قلب و یا سنکوپ (از بین رفتن هوشیاری به علت کم شدن خون‌رسانی به مغز) مشخص می‌شوند. تشخیص آن‌ها توسط ECG می‌باشد. آریتمی‌ها می‌توانند بر حسب محل خیزگاه (site of origin) و یا بر حسب تاثیرگذاری در تعداد ضربان قلب (کاهش یا افزایش در ریت قلب) تقسیم‌بندی شوند. در مورد اول خیزگاه ممکن است فوق بطنی یا supraventricular (دهلیزی،

### ■ مشخصات ویژه ریتم قلب در ارتباط با جریان کلسیم

از آنجایی که ریتم خودبه‌خودی قلب توسط پیس‌میکر (گره SA) آغاز می‌شود و در این سلول‌ها جریان سریع سدیم وجود نداشته و به جای آن جریان کلسیم ( $Ca^{2+}$  current) مسئول آغاز و ایجاد پتانسیل عمل (AP) می‌باشد و نیز وقتی موج دپولاریزاسیون به گره AV می‌رسد و در آنجا نیز جریان سریع سدیم وجود ندارد، کلسیم مسئول آغاز و ایجاد AP می‌باشد. و بالاخره چون در سلول‌های قلبی در طول مرحله پلاتو پتانسیل عمل، مقدار زیادی کلسیم وارد سلول‌های قلبی می‌شود باین جهت از بین

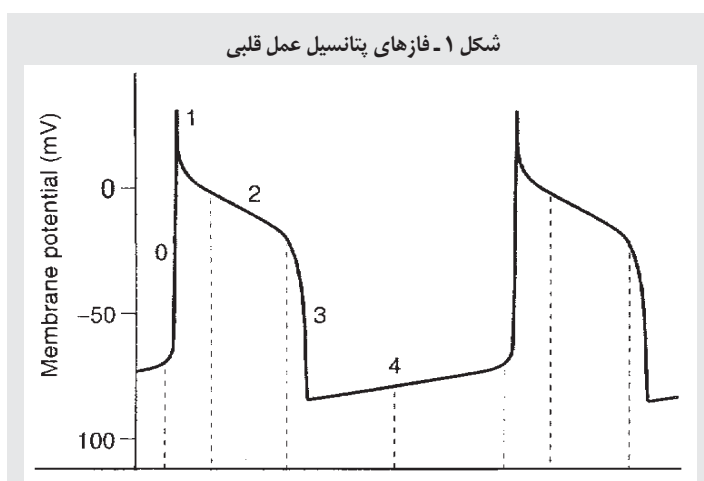


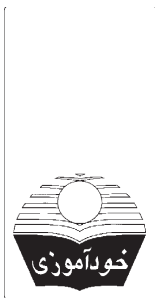
(این نوع کانال کلسیم در CNS فراوان است). فعال شدن کانال‌های کلسیم T-type در اواخر دیاستول در فعالیت پیس‌میکری در گره SA نیز شرکت می‌کنند.

### ■ پتانسیل عمل سلول‌های قلبی

پتانسیل عمل سلول‌های قلبی شامل ۵ فاز (فاز 0، 1، 2، 3 و 4) می‌باشد (شکل ۱). وقتی پتانسیل آستانه به حدود  $-60\text{ mV}$  می‌رسد جریان سدیم از طریق کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ ایجاد فاز صفر یا fast depolarisation می‌کند. اگر غشا بیش از چند میلی‌ثانیه دپولاریزه بماند کانال‌های سدیم دوباره بسته شده و به حالت inactivated در می‌آیند و تا موقعی که غشا دپولاریزه نشده دوباره باز نمی‌شوند. چون بافت گرهی (یعنی گره‌های SA و AV) کانال سدیم ندارند

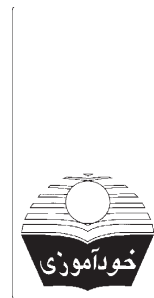
کانال‌های یونی دخیل در تحریک‌پذیری الکتریکی، کانال‌های کلسیم نقش بارزی دارند. دو نوع کانال متفاوت کلسیم در قلب وجود دارند. کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ که در غشا سیتوپلاسمی سلول‌ها مستقر بوده و در کنترل ریت و ریتم قلب مهم هستند و کانال‌های درون سلولی (intracellular channels) مثل گیرنده‌های ریانودین و کانال‌های کلسیم فعال شونده توسط  $IP_3$  (اینوزیتول تری فسفات) که در انقباض میوکارد مهم می‌باشند. از کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ دو نوع یعنی L-type و T-type در غشا سلول‌های قلب وجود دارند که نوع L در نواحی ویژه هدایتی در adult working myocardium و نوع T در هدایت قلبی در دوران تکامل جنینی و در طول پرولیفراسیون میوسیت قلبی مهم می‌باشند





هستند). کانال‌های کلسیم از لحاظ کیفی فعال شدن و غیرفعال شدن وابسته به ولتاژ مشابه کانال‌های سدیم بوده ولی تایم کورس آن‌ها آهسته‌تر است. فاز 3 یا رپولاریزاسیون موقعی آغاز می‌شود که  $Ca^{2+}$  - Current غیرفعال می‌شود یعنی کانال‌های کلسیم به حالت inactive در می‌آیند و در عوض جریان پتاسیم ( $K^+$ ) فعال شده و پتاسیم از سلول خارج و باعث رپولاریزاسیون می‌شود. کلسیمی که در طول فاز 2 به سلول‌ها وارد شده و باعث افزایش  $[Ca^{2+}]_i$  شده باعث افزایش خروج  $K^+$  از کانال‌هایی نیز می‌شود که این کانال‌ها با تحریک گیرنده‌های موسکارینی توسط استیل‌کولین باز می‌شوند. فاز 4 یا پتانسیل پیس میکر، عبارت از یک دپولاریزاسیون در طول دیاستول است. در حالت طبیعی، فقط در بافت گرهی و بافت هدایت کننده قلب، این نوع دپولاریزاسیون وجود دارد و با کامبینیشن یا ائتلافی از افزایش inward current و کاهش outward current در طول دیاستول ایجاد می‌شود. این ائتلاف معمولاً در گره SA بیشتر از جاهای دیگر فعال است و بدین جهت SA به عنوان پیش‌رو یا پیس میکر کل قلب عمل می‌کند. در سلول‌های گره SA هدایت زمینه‌ای به سدیم ( $Na^+$  background conductance) بیشتر از میوسیت‌های دهلیزی و بطنی است که این منجر به زیاد بودن inward current می‌شود. فعال شدن کانال‌های کلسیم نوع T در SA در اواخر دیاستول نیز به فعالیت پیس میکر کمکی می‌کند. جریان‌های outward نیز در این فاز کم می‌شوند.

منحنی AP آن‌ها فاقد فاز 0 است. در این بافت‌ها جریان کلسیم به داخل مسئول آغاز و ایجاد پتانسیل عمل است. در این بافت‌ها سرعت هدایت در مقایسه با رشته‌های پورکنژ آهسته است ( $5 \text{ cm/s}$  در مقایسه با  $200 \text{ cm/s}$ ). زمان تحریک ناپذیری در این نواحی که فاقد fast inward current هستند، طولانی‌تر از نواحی دیگر یعنی نواحی که دارای fast inward current بوده و هدایت سریع دارند، می‌باشد. علت این امر این است که برگشت از حالت inactivation در کانال‌های کلسیم خیلی آهسته‌تر از برگشت inactivation کانال‌های سدیم است. لذا در این نواحی سلول‌ها خیلی سریع رپولاریزه شده و مجدداً به حالت قابل تحریک در می‌آیند (مگر این‌که ناحیه ایسکمیک باشد که توقف کانال در حالت inactive بیشتر می‌شود). در بافت‌های گرهی کانال‌های کلسیم دیرتر به حالت قابل تحریک در می‌آیند. فاز 1 با فاز پارشیال رپولاریزاسیون با خاتمه جریان سدیم همراه است. فاز 2 یا پلاتو از inward  $Ca^{2+}$  current نتیجه می‌شود و علت طولانی بودن آن، این است که در این حالت که غشا دپولاریزه است هدایت  $K^+$  به خارج سلول‌ها حداقل است و لذا  $K^+$  کافی برای برقرار کردن پتانسیل استراحت غشا از سلول‌ها خارج نمی‌شود و ورود مقدار کمی  $Ca^{2+}$  به داخل سلول‌ها باعث ابقا پلاتو می‌شود و تا موقعی که کانال‌های کلسیم به حالت باز (open) یا فعال هستند یعنی به حالت inactive تبدیل نشده‌اند کلسیم وارد سلول‌ها می‌شود. (در این فاز کانال‌های سدیم هم در حالت inactivated

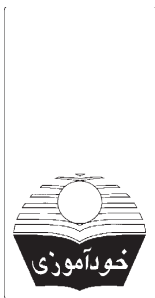


## ■ پدیده‌های اصلی منتهی شونده به اختلال ریتم قلب

آریتمی‌های قلبی عمدتاً با پیدایش فعالیت پیس‌میکری غیر طبیعی یا غیر طبیعی شدن انتقال موج ایجاد می‌شوند. چهار پدیده اصلی در ایجاد اختلالات پاتولوژیک یا ناشی از دارو در ریتم قلب دخیل هستند که شامل DAD (delayed after – depolarisation)، ورود مجدد (re-entry)، فعالیت پیس‌میکری نابجا (اکتوپیک) و بلاک قلبی (heart block) هستند. علت اصلی DAD بالا رفتن  $[Ca^{2+}]_i$  است که باعث می‌شود به دنبال AP، یک سری پتانسیل عمل‌های غیر طبیعی ایجاد شوند که ابتدا کوچک بوده ولی به تدریج بزرگ شده و به پتانسیل‌های کامل تبدیل می‌شوند. لازم به یادآوری است که در پیس‌میکر طبیعی، وقتی دیپولاریزاسیون دیاستولی به آستانه می‌رسد AP آغاز می‌شود ولی در سلول‌های غیرپیس‌میکری، در حالت نرمال دیپولاریزاسیون دیاستولی ایجاد نمی‌شود و اگر موجی از قسمت‌های دیگر به آن‌ها نرسد ساکت باقی می‌مانند، ولی در شرایط خاصی بالا رفتن کلسیم داخل سلولی، باعث ایجاد DAD می‌شود. کلسیم داخل سلولی می‌تواند به علت بالا رفتن کلسیم خارج سلولی افزایش یافته (در طول پلاتو کلسیم بیشتری وارد سلول شود) و یا با مصرف زیاد بعضی از داروها (مثل گلیکوزیدهای قلبی، نورآدرنالین، تئوفیلین) کلسیم درون سلول

افزایش یابد.

علت re-entry به وجود آمدن بلاک هدایت یک جهته (unidirectional) در قسمتی از بافت قلب است. در حالت طبیعی، موج در هر دو جهت هدایت شده و پس از فعال کردن بطن‌ها، مستهلک می‌شود زیرا به وسیله بافت تحریک ناپذیر احاطه می‌گردد. وقتی یک ناحیه آسیب دیده، که بلاک یک طرفه ایجاد می‌کند، وجود داشته باشد، شرایطی را به وجود می‌آورد که یک موج بتواند continuous cirvulation داشته و منجر به re-exciting میوکارد شده و پدیده re-entry ایجاد کند. زیرا زمان تحریک ناپذیری ناحیه آزرده طولانی است و لذا وقتی موج به آنجا می‌رسد مستهلک شده ولی در طرف مقابل که بافت سالم است موج سیر پیدا کرده و وقتی از راه طولانی‌تری به ناحیه آزرده می‌رسد با زمان تحریک پذیری آن ناحیه مواجه شده و لذا جریان مداوم و مکرر رخ می‌دهد. علت به وجود آمدن ناحیه آزرده با زمان تحریک ناپذیری طولانی، آسیب میوکارد است که باعث کاهش جریان سدیم می‌شود. از آنجایی که سلول‌های ناحیه آزرده در زمان دیاستول تا حدودی دیپولاریزه هستند (بیشتر کانال‌های سدیم هنوز در حالت inactive هستند) کمتر اجازه عبور به سدیم داده شده و لذا تحریک مجدد نمی‌شوند. در شرایطی فعالیت پیس‌میکری غیر طبیعی در نواحی دیگر قلب شبیه سلول‌های SA پیدا می‌شود. فعالیت پیس‌میکری اکتوپیک (نابجا) می‌تواند با فعالیت سمپاتیک تقویت شود. نورآدرنالین با تحریک گیرنده‌های  $\beta_1$  -



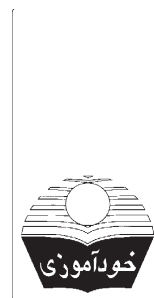
می‌شود و با ایمپلنت کردن پیس‌میکر مصنوعی درمان می‌شود.

### ■ داروهای ضد آریتمی

در درمان فارماکولوژیک آریتمی، از داروهای ضد آریتمی استفاده می‌شود. این داروها می‌توانند بر مبنای طیف اثر خود به دو گروه (داروهای موثر در آریتمی‌های دهلیزی یا بطنی و داروهای موثر در آریتمی‌های دهلیزی و بطنی) تقسیم شده و یا بر مبنای تاثیرشان روی کانال‌ها و گیرنده‌ها تقسیم‌بندی شوند. در سال ۱۹۷۰، این داروها بر حسب اثر الکتروفیزیولوژیک خود تقسیم‌بندی شدند که به تقسیم‌بندی Vaughan – William معروف شده است (جدول ۱). عده‌ای از داروهای ضد آریتمی نمی‌توانند در تقسیم‌بندی وگان ویلیام قرار گیرند و لذا به طور جداگانه تحت عنوان داروهای ضد آریتمی و unclassified in the Vaughan Williams system طبقه‌بندی می‌شوند (جدول ۲).

غیر از درمان فارماکولوژیک، درمان‌های غیر فارماکولوژیک برای درمان آریتمی وجود دارند، که شامل pacing یا کار گذاشتن pacemaker و کاردیوورشن الکتریکی (electrical cardioversion) که توسط شوک با جریان مستقیم (DC) روی سینه یا از طریق implanted device انجام می‌شود. در این روش دستگاه الکترونیکی به نام defibrillator از طریق الکترودهایی که روی سینه گذاشته

آدرنوسپتور، باعث افزایش دیپولاریزاسیون در فاز ۴ شده و در نتیجه شیب فاز ۴ را در نواحی خاموش قلب زیاد کرده و باعث می‌شود در آن‌ها ریتم خودبه‌خودی پیدا شود. بسیاری از تاکی‌آریتمی‌ها می‌توانند با افزایش فعالیت سمپاتیک آغاز شوند (مثل فیبریلاسیون دهلیزی گهگیر یا PAF). درد شدید در مواقع سکتة قلبی نیز با تحریک سمپاتیک باعث آزاد شدن آدرنالین از غدد فوق کلیوی می‌شود که مشابه فعالیت سمپاتیک عمل می‌کند. بلاک قلبی از فیبروزه شدن یا آسیب ایسکمیک سیستم هدایتی (غالباً گره AV) ایجاد می‌شود. در بلاک قلبی، هدایت یک موج به‌ویژه از دهلیز به بطن مشکل پیدا می‌کند. این نوع اختلال می‌تواند زودگذر یا دائمی باشد. بلاک‌های قلبی معمولاً به نوع درجه یک، درجه دو یا درجه سه تقسیم‌بندی می‌شوند. هارت بلاک AV درجه یک از نوع خفیف بوده و در آن زمان هدایت طولانی می‌شود ولی همه امواج هدایت می‌شوند. در نوع درجه دو، هدایت موج از AV نسبی است و تعدادی از امواج به بطن نمی‌رسند لذا بطن‌ها با تعداد کمتری می‌زنند. در هارت بلاک درجه سه، هدایت از AV به‌طور کامل قطع می‌شود و بین فعالیت دهلیزها و بطن‌ها هیچ نوع ارتباطی وجود ندارد و آسیستول بطنی و مرگ می‌تواند اتفاق افتد مگر آن‌که یک پیس‌میکر بطنی فعال شود. به این نوع هارت بلاک complete heart block نیز اطلاق می‌شود. در هارت بلاک sporadic complete heart block بیپوشی ناگهانی (حمله استوکس آدامس) ایجاد

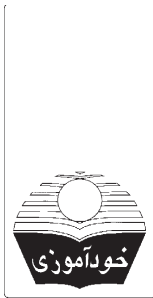


جدول ۱ - Vaughan - William classification of antiarrhythmics

<p><b>Class: Na<sup>+</sup> channel blockers</b></p> <p><b>Class IA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Disopyramide</li> <li>■ Procainamide</li> <li>■ Quinidine</li> </ul> <p><b>Class II: Beta - blockers</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Propranolol</li> <li>■ Metoprolol</li> </ul> <p><b>Class III: K<sup>+</sup> channel blockers</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Amiodarone</li> <li>■ Dofetilide</li> <li>■ Ibutilide</li> <li>■ Sotalol</li> </ul> <p><b>Class IV: Ca<sup>2+</sup> channel blockers</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Verapamil</li> <li>■ Diltiazem</li> </ul>	<p><b>Class IB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lidocaine</li> <li>Tocainide</li> <li>mexiletine</li> </ul>	<p><b>Class IC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Flecainide</li> <li>Moricizine</li> <li>propafenone</li> </ul>
--	---	--

جدول ۲ - Antidysrhythmic drugs unclassified in the Vaughan Williams' system

Drug	Use
Atropine	Sinus bradycardia
Adrenaline (epinephrine)	Cardiac arrest
Isoprenaline	Heart block
Digoxin	Rapid atrial fibrillation
Adenosine	Supraventricular tachycardia
Calcium chloride	Ventricular tachycardia due to hyperkalaemia
Magnesium chloride	Ventricular fibrillation, digoxin toxicity



داروهای کلاس I مشترک است ولی از لحاظ تاثیر روی طول پتانسیل عمل با هم یکسان نیستند و لذا به سه گروه Ia و Ib و Ic تقسیم می‌شوند. داروهای کلاس Ia پتانسیل عمل را طولانی می‌کنند. داروهای کلاس پتانسیل عمل را کوتاه و داروهای کلاس طول پتانسیل عمل را تغییر نمی‌دهند. در عضله ایسکمیک طول زمان دپولاریزاسیون زیادتر است یعنی کانال‌ها آهسته‌تر از حالت open به refractory و نهایتاً به حالت resting تغییر حالت دهند. به عبارت دیگر در نواحی ایسکمیک کانال‌ها مدت طولانی‌تر باز یا غیرفعال هستند و لذا این نواحی زمان تحریکی ناپذیری طولانی‌تری دارند. داروهای کلاس Ia و Ib به حالت open یا refractory (غیرفعال) کانال‌ها بیشتر از حالت

می‌شوند ایجاد شوک روی قلب می‌کند. این روش به جای داروهای ضدآریتمی در موارد اورژانس به کار می‌روند. روش غیرفارماکولوژیک دیگر انجام دادن عمل جراحی برای از بین بردن مسیر هدایت‌کننده انحرافی است.

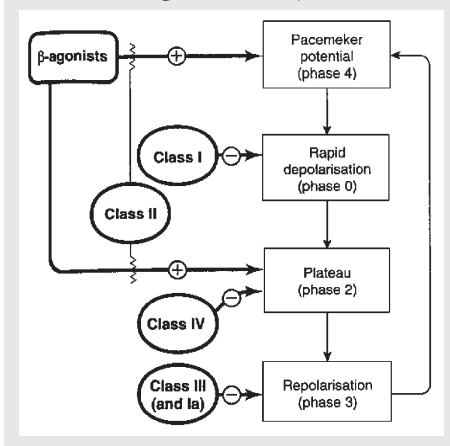
### ■ اثر داروهای ضدآریتمی روی فازهای مختلف AP قلبی

داروهای ضدآریتمی کلاس I روی فاز 0 اثر مهاری دارند. داروهای ضدآریتمی کلاس Ia و III اثر مهاری روی فاز 3 دارند. داروهای ضدآریتمی کلاس IV اثر مهاری روی فاز 2 دارند. تحریک گیرنده های  $\beta_1$  - آدرنوسپتور باعث افزایش دپولاریزاسیون دیاستولی (افزایش شیب فاز 4) شده و نیز با افزایش cAMP در سلول‌های قلبی باعث افزایش  $Ca^{2+}$  current می‌شود. داروهای ضدآریتمی کلاس II با بلاک گیرنده های  $\beta_1$  - آدرنوسپتور، اثر آگونیست های  $\beta_1$  - آدرنوسپتور روی فازهای 2 و 4 را کاهش می‌دهند (شکل ۲).

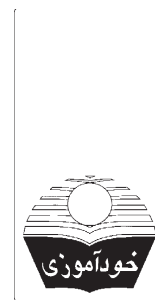
### ■ مکانیسم اثر داروهای ضدآریتمی کلاس I

این داروها با اتصال به جایگاه‌هایی در ساب یونیت آلفا، کانال‌های سدیم را بلاک می‌کنند. به طوری که اشاره شد اثر اصلی آن‌ها روی AP، کم کردن سرعت دپولاریزاسیون در طول فاز 0 است. با این که اساس عملکرد همه

شکل ۲- اثر داروهای ضدآریتمی روی فازهای مختلف پتانسیل عمل قلبی







می‌کنند. کینیدین در ضمن با مهار  $K^+$  current که عامل ایجاد رپولاریزاسیون است باعث طولانی شدن مدت AP می‌شود (شکل ۳) و لذا بلاک یک طرفه را دو طرفه می‌کند در حالی که لیدوکائین احتمالاً با مهار جریان سدیم بک‌گراند باعث کم شدن مدت دپولاریزاسیون (یعنی تسریع رپولاریزاسیون) می‌شود (شکل ۳). (در بافت ایسکمیک جریان سدیم بک‌گراند باعث طولانی شدن دپولاریزاسیون می‌شود). این اثر در بافت سالم می‌تواند باعث کم شدن طول AP و حتی افزایش استعداد آریتمی شود ولی باعث طولانی شدن فاصله QT نمی‌شود. در بافت ایسکمیک که زمان دپولاریزاسیون طولانی تر است لیدوکائین با کوتاه کردن آن بلاک یک طرفه را از بین می‌برد. لیدوکائین در آریتمی‌های دهلیزی موثر نیست که علت آن خیلی کوتاه بودن AP در دهلیزها است. چون کانال‌ها مدت بسیار کمی در حالت inactivated هستند لذا لیدوکائین نمی‌تواند در یک زمان تعداد کافی از کانال‌های سدیم را بلاک کند.

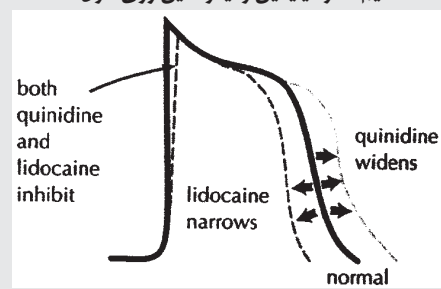
داروهای ضدآریتمی کلاس Ic مثل فله کائینید نیز کانال‌های سدیم را بلاک می‌کنند ولی جریان پتاسیم را تحت تاثیر قرار نمی‌دهند و لذا طول AP بطن را زیاد نکرده و فاصله QT را افزایش نمی‌دهند.

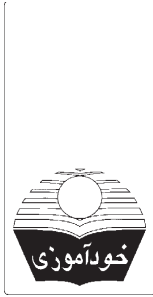
سرعت association و dissociation داروهای کلاس Ic به کانال سدیم و از کانال سدیم آهسته است. در حالی که این سرعت‌ها برای لیدوکائین

resting (استراحت) متصل می‌شوند. بنابراین، این داروها، بافت غیر سالم (ایسکمیک، آریتمیک) را بیشتر از بافت سالم تحت تاثیر قرار می‌دهند زیرا کانال‌های آن‌ها زمان طولانی تری در حالت open یا inactivated هستند. به عبارت دیگر، هر چه کانال‌ها بیشتر در حالت فعال یا غیرفعال باشند درجه بلاک آن‌ها با این داروها بیشتر خواهد بود که به این نوع بلاک use – dependent block می‌گفته می‌شود. این داروها در حالت open و inactive بهتر به گیرنده‌ها باند می‌شوند زیرا کانال‌های یونی در بافت آریتمیک مدت طولانی تری در حالت باز یا غیرفعال هستند.

داروهای ضدآریتمی کلاس Ia مثل کینیدین و داروهای ضدآریتمی کلاس Ib مثل لیدوکائین هر دو کانال سریع سدیم را مهار می‌کنند (اثر عمومی کلاس I) ولی این دو دارو کانال سدیم را به ترتیب در حالت open و inactivated مهار می‌کنند. هر دو دارو سرعت بالا رفتن AP را مهار

شکل ۳- اثر کینیدین و لیدوکائین روی کانال سریع سدیم - اثر کینیدین و لیدوکائین روی طول AP





زیاد و برای کینیدین کم تر می باشد. با وجود این که داروهای کلاس Ic طول پتانسیل عمل را تغییر نمی دهند دارای خاصیت proarrhythmic هستند و لذا مصرف آن ها محدود به آریتمی هایی است که به داروهای دیگر مقاوم هستند. علت این امر این است که این داروها ویژگی اتصال به حالت inactivated کانال سدیم را ندارند و لذا می توانند بافت سالم را نیز به راحتی تحت تاثیر قرار داده و لذا در همه سلول های تحریک پذیر کاهش فعالیت ایجاد کنند.

■ **مصارف بالینی داروهای ضد آریتمی کلاس I**

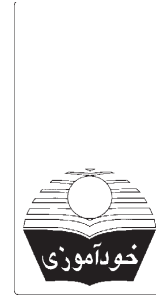
داروهای ضد آریتمی کلاس Ia و Ic در درمان آریتمی های دهلیزی و بطنی مصرف می شوند ولی داروهای ضد آریتمی کلاس Ib فقط برای درمان آریتمی های بطنی موثرند. مورد مصرف داروهای Ia شامل PVC، AF، VT و PAT می باشند. داروهای کلاس Ic در درمان آریتمی های بطنی تهدید کننده زندگی مصرف می شوند. فله کائینید همچنین در درمان AF و تاکیکاردی سوپراونتریلاتور در بیمارانی که without structural heart disease هستند به کار می رود. پروپافنون در درمان فیبریلاسیون گهگیر دهلیزی نیز مصرف می شود.

لیدوکائین در درمان تاکیکاردی بطنی و فیبریلاسیون بطنی پس از MI مصرف می شود. تاکیکاردی بطنی متوالی بیش از ۳۰ ثانیه به نام

### ■ فارماکوکینتیکس داروهای

#### ■ ضد آریتمی کلاس I

داروهای کلاس Ia (کینیدین، دیزوپیرامید و پروکائین آمید) همگی از راه خوراکی جذب می شوند. از داروهای کلاس Ib (لیدوکائین، توکائینید و مکسی لتین) لیدوکائین از راه خوراکی موثر نیست زیرا تقریباً به طور کامل



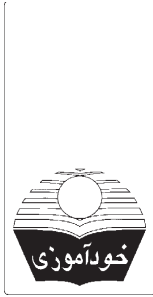
توسط متابولیسم عبور اول حذف می‌شود و لذا فقط از راه داخل وریدی برای درمان آریتمی مصرف می‌شود ولی توکائینید و مکسی لتین به خوبی از راه خوراکی جذب می‌شوند. از داروهای کلاس Ic (فله کائینید، موری سیزین و پروپافنون) فله کائینید جذب خوراکی بسیار خوب داشته، موری سیزین جذب خوب و پروپافنون جذب کم دارد.

در ارتباط با متابولیسم و دفع داروهای کلاس Ia، پروکائین‌آمید در کبد به N - استیل پروکائین‌آمید تبدیل می‌شود که یک متابولیت فعال است که از کلیه‌ها دفع می‌شود. چون در افراد آهسته استیله کننده، پروکائین‌آمید خوب استیله نمی‌شود لذا عارضه شبه لوپوس اریتماتوز در آن‌ها بیشتر دیده می‌شود. کینیدین در کبد عمدتاً با هیدروکسیله شدن متابولیزه می‌شود و لذا در نارسایی کبدی، غلظت خونی آن افزایش می‌یابد ولی در نارسایی کلیوی و قلبی مشکلی ایجاد نمی‌شود. دیزوپیرامید نیز در کبد متابولیزه و از طریق کلیه و کبد دفع می‌شود.

از داروهای کلاس Ib، لیدوکائین در کبد متابولیز می‌شود و به طوری که اشاره شد متابولیسم عبور اول بالایی دارد. هر نوع آسیب کبدی یا کاهش جریان خون کبدی باعث افزایش غلظت خونی لیدوکائین می‌شود. لیدوکائین دو متابولیت فعال به نام منواتیل گلیسین گزلیداید و گلیسین گزلیداید تولید می‌کند. محدوده

درمانی برای لیدوکائین ۱/۵ تا ۵ میکروگرم در میلی لیتر است و باید در بیماران مبتلا به CHF، شوک، سیروز کبدی و در بیماران مسن سرعت انفوزیون آن کاهش یابد. نیمه عمر انتشار لیدوکائین حدود ۱۰ دقیقه و نیمه عمر حذف آن حدود ۲ ساعت است، ولی اگر در اثر CHF، پس از MI یا در اثر مصرف  $\beta$ -بلاکرها خون کمتری به کبد برسد نیمه عمر دارو افزایش یافته و دارو در بدن تجمع می‌یابد. با بیش از ۲۴ ساعت انفوزه شدن، نیمه عمر لیدوکائین حدود ۳ ساعت است. لیدوکائین ابتدا باید به صورت بولوس تزریق شود و چون فاز انتشار آن ۱۰ دقیقه است به دنبال بولوس وریدی مدت اثر کوتاه خواهد داشت باید یک دوز بولوس دیگر بعد از ۱۰ دقیقه تزریق شود. وقتی ریتم سینوس برقرار شد اگر نیاز به ابقا اثر ضدآریتمی باشد درمان با انفوزیون آن ضروری می‌باشد. کمتر از ۱۰ درصد لیدوکائین بدون تغییر از ادرار دفع می‌شود ولی دفع کلیوی آن در حذف متابولیت‌های فعال آن مهم می‌باشد. مکسی لتین دارای حجم توزیع بزرگ بوده و حذف آن عمدتاً کبدی است. توکائینید از ادرار به صورت کونژوگه و بدون تغییر (۴۰ درصد) دفع می‌شود.

از داروهای کلاس Ic، پروپافنون و موری سیزین عمدتاً حذف کبدی دارند ولی فله کائینید ۷۵ درصد از کبد و ۲۵ درصد از کلیه دفع می‌شود.



## ■ اثرات جانبی داروهای ضد آریتمی کلاس I

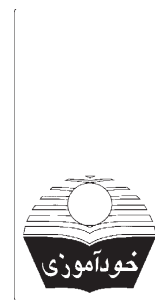
با همه داروهای ضد آریتمی کلاس Ia فاصله QT طولانی شده و خطر Torsade de pointes وجود دارد که این اثر نتیجه طولانی شدن AP است. این خاصیت با داروهای کلاس III خیلی بیشتر است.

دیزوپیرامید اثر آنتی کولینرژیک شدید و اثر اینوتروپ منفی دارد و لذا می تواند ایجاد احتباس ادراری، خشکی دهان، تاری دید و نارسایی قلب و هیپوتانسیون بکند. اثر آنتی کولینرژیک و اینوتروپ منفی کینیدین و پروکائین آمید خیلی کمتر از دیزوپیرامید است. پروکائین آمید و کینیدین معمولاً باعث اختلال دستگاه گوارش (تهوع، استفراغ و اسهال) و هیپوتانسیون می شوند. پروکائین آمید گاهی همراه با ایجاد آگرانولوسیتوز، سیندرم شبه لوپوس می باشد. ممکن است بیماران با این دارو ANA مثبت (positive antinuclear antibody) نشان داده و از راش، آرترالژی و آرتريت شکایت کنند. از عوارض جانبی دیگر کینیدین ترومبوسیتوپنی و سینکونیسیم (سردرد، سرگیجه و تی نی توس) هستند. از داروهای ضد آریتمی کلاس Ib، جدی ترین اثر جانبی لیدوکائین روی CNS (خواب آلودگی، عدم تعادل و تشنجات) ایجاد می شود که مسئول این اثر جانبی متابولیت های آن هستند. روی CVS نیز اثر کرده و ایجاد هیپوتانسیون و کولاپس

جریانی می کند. توکائینید و مکسی لتین هر دو اثرات گوارشی (تهوع و استفراغ) و اثرات CNS (سرگیجه و پارستزیا) می کند. توکائینید در ۱۵ درصد موارد ایجاد راش کرده و ممکن است ایجاد آگرانولوسیتوز کند. داروهای ضد آریتمی کلاس Ic، همگی سرگیجه و تهوع ایجاد می کنند. موری سیزین می تواند باعث کرختی اطراف دهان و افوریا شود. همه داروهای ضد آریتمی می توانند پروآریتیمیک باشند.

## ■ مکانیسم اثر داروهای ضد آریتمی کلاس III

داروهای ضد آریتمی کلاس III (آمیودارون، سوتالول، ایبوتی لاید و دوفه تی لاید) همگی کانال های پتاسیم را مهار می کنند و بنابراین طول AP را زیاد کرده و مرحله رپولاریزاسیون را طولانی می کنند. داروهای این کلاس اثرات فارماکولوژیک دیگری نیز دارند. آمیودارون کانال های سدیم و کلسیم و گیرنده های  $\beta$ -آدرنرژیک را نیز بلاک می کند. هدایت در گره AV را کند کرده و ریت قلب را آهسته می کند. سوتالول یک  $\beta$ -بلاکر غیرانتخابی نیز هست. ایزومر L سوتالول مسئول اثر  $\beta$ -بلاکری دارو بوده ولی ایزومرهای L و D فعالیت ضد آریتمی کلاس III را دارا هستند یعنی با مهار جریان پتاسیم باعث طولانی شدن AP و فاصله QT می شوند. سایر داروهای  $\beta$ -بلاکر فاقد این اثر



می‌باشند. سوتالول موجود در بازار مصرف از نوع راسمیک است و مثل آمیودارون توانایی ایجاد تورساده دپوپینتس دارد ولی فاقد سایر اثرات جانبی آمیودارون می‌باشد. مصرف آن در بیمارانی که مصرف  $\beta$  - بلاکرها ممنوع نباشد با ارزش است.

### ■ موارد مصرف بالینی داروهای ضدآریتمی کلاس III

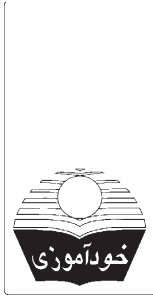
آمیودارون در کانورشن و ابقا AF به NSR (ریت سینوس نرمال) و نیز در درمان آریتمی بطنی مصرف می‌شود. سوتالول در درمان آریتمی بطنی و ابقا NSR پس از تبدیل از AF به کار می‌رود. ایبوتی لاید برای کانورشن سریع AF و AFI (فلوتر دهلیزی) به NSR به کار می‌رود. دوفله‌لی تایید برای کانورشن AF یا AFI به NSR به کار می‌رود. بنابراین ملاحظه می‌شود که از بین داروهای این کلاس آمیودارون و سوتالول برای درمان VF و برای خاموش کردن ضربانات اکتوپیک بطنی به کار می‌روند ولی هر ۴ دارو برای کانورشن AF و AFI به NSR یعنی آریتمی‌های دهلیزی و ابقا ریتم نرمال سینوس به کار می‌روند.

اگر بیماری با MI در بیمارستان بستری شده و در یک لحظه ملاحظه شود که unresponsive شده (فشار خون قابل اندازه‌گیری نبوده و نبض ندارد) و ECG نشان دهد که به VF رفته است باید چگونه درمان شود؟ دستورالعمل انجمن

قلب امریکا (AHA) برای ایست قلبی این است که ابتدا باید ۳ شوک به بیمار داده شود (الکتریکال دفیبریلیشن همراه با فشار روی سینه و وصل کردن ست iv). پس از شوک، ۱mg اپی نفرین تزریق شده و مجدداً شوک داده می‌شود. اگر هنوز بیمار در VF باشد این بار داروهای ضدآریتمی مثل آمیودارون، لیدوکائین یا پروکائین‌آمید تزریق می‌شود. در این مورد آمیودارون دارویی است که ابتدا توصیه می‌شود. وقتی بیمار تجدید حیات شد ضدآریتمی ادامه داده می‌شود تا بیمار more stable شود. بعداً درباره این که داروی ضدآریتمی Long term مصرف شود یا بجای آن‌ها دفیبریلاتور اتوماتیک implant شود بررسی می‌گردد.

### ■ فارماکوکینتیکس داروهای ضدآریتمی کلاس III

آمیودارون نسبتاً خوب (۴۰ تا ۶۰ درصد) از راه خوراکی جذب می‌شود. این دارو به صورت تابلت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرمی و آمپول‌های ۵۰mg در هر میلی‌لیتر در دسترس است. آمیودارون از راه خوراکی پس از چند هفته اثرش آغاز می‌شود. نیمه عمر این دارو در اکثر بیماران که به طور مداوم آن را دریافت می‌کنند حدود ۵۰ روز است. حجم توزیع آمیودارون به علت بائند شدن شدید به پروتئین‌ها (PB=۹۶٪) و شدیداً لیپوفیلیک بودن آن بزرگ



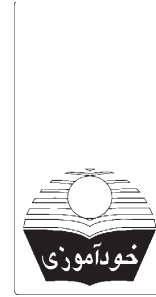
## ■ عوارض جانبی داروهای ضد آریتمی

### کلاس III

آمیودارون و سایر داروهای ضد آریتمی کلاس III می‌توانند باعث طولانی شدن فاصله QT و افزایش خطر تorsade دوپوینتس شوند. از عوارض دیگر آمیودارون ناهنجاری تیروئیدی (هیپو - یا هیپرتیروئیدیسم)، بسرادیکساردی، رسوب روی قرنیسه (میکرودپوزیت های corneal)، عوارض گوارشی (تهوع و یبوست)، سمیت کبدی، فتوسنسیتیویته (حساسیت به نور) و بدرنگ شدن پوست (gray - blue discoloration) می‌باشد. از اثرات مربوط به CNS آمیودارون می‌توان به بی‌اشتهایی، تره‌مور، پارستزی و بی‌خوابی اشاره نمود. جدی‌ترین عارضه آن pulmonary fibrosis است که بروز آن آهسته است و می‌تواند برگشت‌ناپذیر باشد. این عارضه در ۵ تا ۱۰ درصد بیماران اتفاق می‌افتد و وابسته به دوز است. به این جهت به بیماران تحت درمان با آمیودارون رادیوگرافی سینه و تست‌های فانکشن ریه توصیه می‌شود و ضمناً توصیه می‌شود که وجود سرفه خشک، دیسپنه و کاهش وزن را زودتر گزارش کنند. تقریباً ۴ ماه پس از قطع مصرف آمیودارون اثرات جانبی آن فروکش می‌کنند. از عوارض جانبی سوتالول، خستگی، دیسپنه، برادیکاردی و سردرد هستند. می‌تواند در بیماران مبتلا به آسم و بیماران مبتلا به انسدادی مزمن ریه

است. این دارو در بافت‌هایی که پرفیوژن زیاد دارند (مثل ریه، کبد و طحال) تجمع می‌یابد. به خاطر بزرگ بودن نیمه عمر دارو، چند هفته طول می‌کشد تا غلظت دارو به رینج درمانی (۱ تا ۲/۵ میکروگرم در میلی‌لیتر) برسد و لذا در آریتمی‌های تهدید کننده زندگی نیاز به تزریق یک دوز حمله است که از طریق یک ورید مرکزی تزریق می‌شود (از وریدهای محیطی می‌تواند ایجاد فلبیت نماید).

آمیودارون در کبد به یک متابولیت فعال (داتیل آمیودارون) تبدیل می‌شود که سهم آن در اثر ضد آریتمی دارو به خوبی روشن نشده است. راه اصلی دفع آمیودارون از طریق صفرا است که سیکل روده‌ای کبدی نیز دارد. به علت نداشتن دفع کلیوی، در بیمارانی که آسیب فانکشن کلیوی دارند نیازی به کاهش دوز آمیودارون نمی‌باشد. دفع ایبوتی لاید نیز مثل آمیودارون کبدی است و لذا در بیماران با کلیه نارسا نیازی به تعدیل دوز نمی‌باشد، ولی دفع سوتالول و دوفه‌تی لاید کلیوی است و مصرف این داروها در بیماران با کلیه نارسا (کلیرنس کره‌آتی نین کمتر از ۳۰ تا ۴۰ میلی‌لیتر در دقیقه) ممنوع است. سوتالول فقط از راه خوراکی مصرف می‌شود و جذب آن از راه خوراکی ۹۰ تا ۱۰۰ درصد است. ایبوتی لاید فقط از راه داخل وریدی ولی دوفه‌تی لاید فقط از راه خوراکی مصرف شده و ۹۰ تا ۱۰۰ درصد از دستگاه گوارش جذب می‌شود.



(مثل ترفنادین و آستمیزول) خطر ایجاد تورساده دوپوینتس را افزایش می‌دهند. لوراتادین، فکسوفنادین و سستی ریزین آلترناتیوهای سالم هستند. ۴ - مصرف توام آمیودارون با دیگوکسین، پروکائین‌آمید، کینیدین، وارفارین و تئوفیلین باعث افزایش غلظت خونی این داروها و در نتیجه افزایش اثرات آن‌ها می‌شود. از آنجایی که نیمه عمر آمیودارون طولانی است، چند هفته یا چند ماه پس از قطع مصرف آن خطر اتفاق افتادن تداخل‌های دارویی وجود دارد.

(COPD) ایجاد برونکواسپاسم بکند. از عوارض جانبی Ibutilide ایجاد آریتمی، بلاک AV، سردرد، هیپوتانسیون و برادیکاردی هستند. از عوارض جانبی Dofetilide، سردرد، سرگیجه، بی‌خوابی، راش، تهوع، اسهال و آریتمی (VT و تورساده دوپوینتس) هستند. مصرف این دارو همراه داروهایی که سیتوکرم P450 را مهار می‌کنند و در نتیجه باعث افزایش غلظت دوفه‌تی‌لاید در خون می‌شوند ممنوع است.

### ■ تداخل اثرهای مهم داروهای ضدآریتمی کلاس I و III با داروهای دیگر

داروهای ضدآریتمی Ia و III با داروهایی که فاصله QT را طولانی می‌کنند (مثل سیزاپراید) ایجاد آریتمی تهدید کننده زندگی از جمله تورساده دوپوینتس می‌کنند (اثر additive طولانی شدن فاصله QT)

۲- داروهای ضدآریتمی Ia و III با بعضی از فلوروکینولون‌ها که فاصله QT را زیاد می‌کنند (مثل Sparfloxacin و Grepafloxacin) خطر آریتمی قلبی از جمله تورساده دوپوینتس را افزایش می‌دهند. سایر فلوروکینولون‌ها که این خاصیت را ندارند به عنوان آلترناتیو مصرف می‌شوند.

۳- داروهای ضدآریتمی کلاس Ia و III با H<sub>1</sub>-بلاک‌هایی که فاصله QT را طولانی می‌کنند

#### زیرنویس‌ها

- PVC = premature ventricular contraction  
AF = atrial fibrillation  
VT = ventricular tachycardia  
PAT = paroxysmal atrial tachycardia  
MI = myocardial infarction  
NSR = normal sinus rhythm  
BPH = benign prostatic hypertrophy

#### منابع

1. Ellsworth AJ et al, Medical Drug reference, Amiodarone, 2002; 40-42.
2. Opie LH, Drugs for the heart, Antiarrhythmic Agents, 1997; 207-246.
3. Rang HP et al, The heart, pharmacology, 2003; 264-278.
4. Yong KY. Antiarrhythmic: class I & III Agents, Blueprints pharmacology, 2004; 6-11.