

Az antiaritmiás gyógyszerek klinikai alkalmazásának farmakológiai alapjai

VARRÓ ANDRÁS, FAZEKAS TAMÁS

Korábban és az utóbbi években több közlemény ismertette az antiaritmiás gyógyszerek hatásmechanizmusát (29, 30, 64, 65, 66, 73, 75, 88, 92, 98, 102, 104, 106, 123, 124, 126). A jelen fejezet célja a gyakorló orvos számára is érthető módon áttekinteni az antiaritmiás gyógyszerek hatásmódjával és osztályozásával kapcsolatos legújabb ismereteket. Ehhez röviden ismertetni kell ezen gyógyszerek akcióspotenciál-időtartamra, refrakter periódusra, automáciára és ingerületvezetésre, valamint az ezek háttérben álló transzmembrán ioncsatorna-funkciókra kifejtett hatásait. A megértéshez szükséges élettani és kórélettani jelenségek részletes leírását e könyv 2. fejezetében találja meg az olvasó.

A szívritmuszavarok kialakulása az ingerképzés és/vagy az ingerületvezetés zavarával hozható összefüggésbe (116). Vannak azonban olyan aritmiák is, amelyek mechanizmusában mindkét elektropatológiai jelenségnek szerep jut. A kóros ingerképzés egyik jellegzetes típusa a korai utódepolarizáció (early afterdepolarization = EAD), amely a szívizom repolarizációját megnyújtó gyógyszerek alkalmazása során fellépő hosszú-QT szindrómával és *torsades de pointes* kamrai tachycardiával van oki összefüggésben: a ritmuszavart ingerképzési zavar (az EAD) indítja el, és ingerületvezetési zavar (intramuralis reentry) tartja fenn (90). Egy másik jellegzetes ingerképzési zavar a késői utódepolarizáció, (DAD delayed afterdepolarization = DAD), amely a szívizomsejtek kalciummal való túltelítődése („ Ca^{2+} -overload”) után fordul elő (33, 47, 48), és a digitáliszmérgezést vagy myocardialis ischaemiát/reperfúziót kísérő kamrai aritmiák forrása lehet. Újabb kutatások hasonló mechanizmust feltételeznek a korai utódepolarizáció kialakulásának speciális eseteiben is (62). Példának okáért a paroxysmalis pitvarfibrilláció elindításában kucsfontosságú szerepet játszó, pulmonális visszérszájadékokban korai és késői utódepolarizációt.

Az ingerületvezetés zavarán alapuló aritmiák túlnyomó többsége reentryn, azaz az ingerület visszatérésén és körforgásán alapul. A reentry-mechanizmus kialakulásának legfontosabb feltétele az egyirányú ingerületvezetési blokk (1. ábra). A refrakteritást (effektív refraktív periódus=ERP) egyrészt a repolarizáció sebessége, vagyis az akciós potenciál időtartama (API), másrészt a Na^+ -csatornák reaktiválhatósága határozza meg. Ez utóbbi késleltetésével ugyanis elérhető, hogy az ERP felülmúlja az API-t, és ún. *posztrepolarizációs refrakteritás* alakuljon ki. Az is köztudott, hogy a repolarizáció időtartamát az antiaritmiás gyógyszerek szívizomrosttípustól függően megnyújthatják, vagy rövidíthetik. Az ERP megnyújtásával bizonyos esetekben a reentry típusú tachyarrhythmiák megelőzhetők, ill. felfüggeszthetők (2A ábra). Az ingerületvezetést a Na^+ , ill. egyes szívizomrégiókban (sinus- és AV-csomó) a Ca^{2+} -csatornák működése, a szívizomsejtek passzív tulajdonságai és az intercelluláris kapcsolódás (cell-to-cell coupling) határozzák meg. A jelenleg használatos antiaritmiás gyógyszerek jelentős része a Na^+ - és/vagy Ca^{2+} -csatornák gátlása révén az ingerületvezetést gátolja, és a reentry-típusú tachyarrhythmiát úgy szünteti meg, hogy az egyirányú blokkot kétirányúvá változtatja (2B ábra). Miután a repolarizációs időt és ERP-t, valamint az ingerületvezetés sebességét a különféle transzmembráncsatornákon átfolyó ionáramok határozzák meg, érthető, hogy a ritmuszavarok kezelésére használt gyógyszerek hatásmechanizmusában az ioncsatornákra kifejtett hatásnak kiemelkedő jelentősége van (3. ábra). Ezen utóbbi tulajdonságaikban rejlő különbségek alapján került sor az antiaritmiás szerek és hatások osztályozására is.

Az antiaritmiás hatások klasszifikációja

Az antiaritmiás gyógyszerhatásokat mechanizmusuk alapján többféleképpen is osztályozni lehet. A leggyakrabban használt klasszifikáció kidolgozása Vaughan Williams nevéhez fűződik, aki az antiaritmiás szív-elektrofiziológiai hatásokat (és nem a gyógyszereket!) négy (109) osztályba sorolta (1. táblázat). Ezt követően a farmakológiai és kardiológiai szakirodalom már nem az antiaritmiás hatásmechanizmusokat, hanem a legjellemzőbbnek vélt tulajdonság alapján az antiaritmiás gyógyszereket sorolta be a Vaughan Williams által ajánlott rendszerbe, ami félreértések alapjául szolgált és elterelte a figyelmet arról, hogy a jelenleg használatos antiaritmiás szerek túlnyomó része többfajta elektrofiziológiai hatással rendelkezik. A klasszifikáció ilyen értelmezése és alkalmazása a meglévő bonyolult helyzet egyszerűsítését szolgálta, az egyes sajátságok önkényes kiemelésével azonban hátráltatta számos komplex hatásmechanizmusú antiaritmiás gyógyszer (pl. amiodaron) elektrofarmakológiai hatásának megértését. Részben ez a magyarázata annak, hogy az 1991-ben közzétett és azóta többször átdolgozott Sicilian Gambit (94) prominens szerzőcsoportja az antiaritmiás szerek merőben új alapelvekre épülő csoportosítására tett javaslatot. A Sicilian Gambitben részletezett megközelítési mód lényege röviden az, hogy az antiaritmiás gyógyszereket az aritmia kialakulásáért felelős mechanizmus ún. vulnerabilis paraméterének befolyásolása alapján osztályozza (2. táblázat). Ez a sok tekintetben újszerű felfogás kétségkívül számol az antiaritmiás gyógyszerek sokszor igen komplex hatásmódjával, betegágy melletti gyakorlati felhasználását azonban jelentős mértékben megnehezíti az a tény, hogy a klinikai tachyarrhythmiák celluláris elektrofiziológiai mechanizmusait ma még nem ismerjük kellőképpen. Épp ezért ebben a fejezetben a hagyományos Singh-Vaughan Williams-csoportosítás elveit követjük, hangsúlyozva, hogy a klasszifikáció körüli szakmai viták mind a mai napig nem jutottak nyugvópontra. Az antiaritmiás gyógyszerek klinikai farmakológiájának és terápiás felhasználásának e fejezetben nem taglalt szempontjait kézikönyvek tárgyalják (88, 108).

I. osztályú antiaritmiás hatás

Az I. osztályú antiaritmiás **hatás** a transsarcolemmalis Na^+ -beáramlás gátlásán alapszik (56, 67, 79, 83, 109, 130). A hatásukat ilyen módon kifejtő farmakonok a szívizomsejt Na^+ -csatornához kötődnek, amelyek ezt követően a fiziológiás inger hatására kevésbé nyílnak meg. Ez az ingerületvezetési sebesség csökkenését (79, 88) vagy teljes gátlását eredményezi, és az EKG QRS-komplexusának kiszélesedését idézheti elő. Ilyen hatásmóddal rendelkezik az antiaritmiás gyógyszerek jelentős része.

A use-dependencia és a moduláltreceptor-teória

A myocardialis depolarizáció és ingerületvezetés fő meghatározói, a sarcolemmalis Na^+ -csatornák, háromféle funkcionális állapotban lehetnek: nyugalmi (zárt), aktív (nyitott) és inaktív (zárt) (4. ábra). A csatornák minden szív ciklus során ismétlődően keresztülmennek az említett állapotváltozásokon. Az ún. moduláltreceptor-elmélet szerint (40, 41) a jelenleg ismert antiaritmiás gyógyszerek kötődésének erőssége a Na^+ -csatornákon feltételezett receptorhoz azok funkcionális állapotától függ. Aktív és inaktív állapotban a gyógyszerek affinitása a receptorhoz nagy, és ilyenkor a gyógyszerkötődés dominál, míg nyugalmi

állapotban az affinitás kicsi, és a disszociáció kerül előtérbe (4. ábra). Ennek az lesz a következménye, hogy magas szívfrekvenciánál vagy korai extrasystole fellépésekor a Na^+ -csatorna-blokkolók hatása felerősödik (5. ábra; *use-dependencia*), lassú szívfrekvencia fennállásakor pedig gyengül vagy megszűnik. Jelentős eltérések vannak az egyes Na^+ -csatorna-gátlók között a frekvencia-függés vonatkozásában (9, 11, 12, 50, 52, 55, 70, 86, 98, 99, 100), amelynek az a fő oka, hogy az egyes Na^+ -csatorna-gátló szerek kötődésének és csatornáról való leválásának sebessége különbözik (5. ábra). A kötődés (τ_{on}) és leválás (τ_{rec}) sebességét jellemző *időállandók* értéke a gyógyszermolekula lipidoldékonyságától és molekulatömegétől függ (9, 19, 20).

Vannak olyan antiaritmikumok (pl. lidokain, mexiletin, amiodaron), amelyek leválási időállandója (9, 11, 50, 70, 74, 98) az elektromos diasztole normális időtartamához (600-700 ms) képest viszonylag rövid (<500 ms). Így a gyógyszer mennyiség, amely fiziológiás szívfrekvenciánál az akciós potenciál időtartama alatt (aktív+inaktív állapotban) a Na^+ -csatornához kötődött, a diasztole alatt (nyugalmi állapotban) mind le tud válni a receptorról (5. ábra). Ennek az lesz a következménye, hogy az ilyen hatástípusú szerek csak akkor gátolják a Na^+ -csatornákat és az ingerületvezetést, ha az elektromos diasztole időtartama lényegesen megrövidül, mint pl. korai extrasystole fellépésekor vagy tachycardiában. A Na^+ -csatorna-gátló szerek többségének (kinidin, disopyramid, propafenon, flekainid) leválási kinetikája (9, 12, 52, 55, 98, 99, 100) sokkal lassúbb (néhány másodperc vagy perc), így normális szívfrekvencia idején sem csökken az akciós potenciálok alatt felhalmozódó gátlóhatás (5. ábra). Ez vélhetően azzal a kedvezőtlen elektrofiziológiai hatással jár együtt, hogy az ilyen szerek fiziológiás szívfrekvenciánál is jelentős mértékben csökkentik az ingerületvezetés sebességét és biztonságát. A use-dependencia jelensége nem korlátozódik a Na^+ -csatorna-gátló gyógyszerekre, hiszen fennállását az AV-nodalis ingerületvezetést lassító hatás tekintetében az L-típusú Ca^{2+} csatornákra is bizonyították (pl. verapamil) (41, 63, 97).

Egyre gyarapodó ismereteink és a forgalomba hozott nagyszámú új Na^+ -csatornablokkoló elektrofiziológiai jellemzése nyilvánvalóvá tette, hogy ezen készítmények hatásai között gyakran lényeges különbségek tapasztalhatók. Ez a felismerés vezetett az I. típusú antitachyarrhythmias hatás szubklasszifikációjához (I/A, I/B, I/C) (9, 37).

I/A hatástípus

I/A típusú antiaritmias hatásról akkor beszélünk, ha a terápiás töménységben jelen lévő gyógyszer nemcsak a gyors depolarizációért felelős Na^+ -csatornát gátolja, hanem egy vagy több repolarizáló K^+ -áramot is (16, 39, 43, 78, 82, 88, 119, 128). A gátlóhatás következtében a szívizom tömegének döntő többségét kitevő pitvari és kamrai munkaizomrostok akciós potenciáljának gyors depolarizációs (0) fázisa lelassul, és az akciós potenciálok amplitúdója is csökken. Az egyidejű K^+ -csatorna-gátlás a repolarizáció (3. fázis) megnyúlását eredményezi. Az említett hatások eredményeképpen a kamrai aktivációs idő EKG-ekvivalense, a QRS-komplexum és a repolarizáció időtartamát tükröző QT/QTc intervallum már fiziológiás szívfrekvenciánál is megnyúlik. A moduláltreceptor-teória értelmében a Na^+ -csatorna-blokk magasabb szívfrekvenciánál erősebb (*use-dependencia*), de fiziológiás szív ciklushossznál is számottevő. Ennek az a magyarázata, hogy a Na^+ -csatorna kötőhelyéről nyugalmi állapotban (diasztole alatt) leváló gyógyszermolekulák a normális szív ciklus időtartamához képest viszonylag lassan (5-30 s) disszociálnak (10, 11, 98). Következésképp (5. ábra), már normális szívfrekvenciánál is a Na^+ -csatornák jelentős hányada gátlás alá kerül, és ez a hatás a szívfrekvencia növekedésével tovább erősödik. Ugyancsak jellemző az I/A típusú hatásra, hogy mérsékelten ugyan, de növekszik az ERP/API (akciós potenciál időtartam)-hányados, ami azzal áll összefüggésben, hogy e szerek hatására az inaktív

csatornaállapot nyugalomban történő visszatérése negatívabb membránpotenciálnál következik be, mint a kezelés előtt (l. részletesebben később, 6A ábra-t). I/A típusú antiaritmiás hatással rendelkező gyógyszer a kinidin (a gyors hatású/gyorsan felszívódó kinidinszulfátot Magyarországon kivonták a forgalomból) a prokainamid, a disopyramid, és a Magyarországon nem használt cibenzolin.

I/B hatástípus.

I/B antiaritmiás hatás esetén nincs K^+ -csatorna-gátlás, így a kamrai munkaizomrostok repolarizációjának időtartama nem változik, vagy kismértékben rövidül. Ez a repolarizációt gyorsító hatás jelentős Purkinje-rostokban és M-sejtekben (98, 101), és az akciós potenciálok platófázisa alatt is nyitva maradó, lassan inaktiválódó (15, 35) ún. window ("háttér") Na^+ -csatornák (2, 49) gátlásával hozható összefüggésbe (13, 18). Az így ható szerek a moduláltreceptor-teória szerint szintén frekvenciafüggő módon gátolják a Na^+ -csatornákat, a frekvencia-dependencia jellege azonban eltér az I/A hatástípusú szerekétől (5. ábra). A B típusú gyógyszerek disszociációja (50, 98, 101) a Na^+ -csatorna receptorról nyugalmi állapotban is viszonylag gyors (100-400 ms), úgyhogy normális időtartamú diasztole alatt az akciós potenciál idején kötődő gyógyszer-molekula leválik a receptorról. A következménye, hogy fiziológiás szívfrekvenciánál, normálisan polarizált, egészséges szívizomban nem érvényesül a Na^+ -csatorna-gátló és ingerületvezetést deprimáló hatás (5. ábra). Kifejezett Na^+ -csatorna-gátlás jön viszont létre rövid kapcsolási idejű extrasystoléknál vagy tachycardia fennállásakor, ilyenkor ugyanis a szív ciklus rövidülése döntően a diasztole megrövidüléséből származik. Említésre méltó, hogy részlegesen depolarizált (sérült) szívizomban ezen szerek diasztolés disszociációja lassúbb, mint normális membránpotenciál esetén (41). Ráadásul a sérült, részlegesen depolarizált szívizomterületeken a Na^+ -csatornák jelentékeny része inaktív állapotban van, ami kedvez az ilyen szerek receptorális kötődésének. Az elmondottak alapján érthető, hogy az I/B jellegű antiaritmiás hatás elsősorban a sérült, részlegesen depolarizált (pl. ischaemiás) myocardium-területeken érvényesül. Fiziológiás szívfrekvenciánál a kamrai aktivációs (QRS) és repolarizációs (QT) idő számottevően nem változik, tachycardia idején azonban a QRS-komplexus kiszélesedhet. Az I/A hatásmechanizmus mellett az I/B típusúnál a gyógyszer-molekulák Na^+ -csatornáról történő viszonylag gyors disszociációja is magyarázatul szolgál arra, hogy az API-tartományhoz képest az ERP jelentősen megnyúlik, azaz posztrepolarizációs refrakteritás (részletesen később, 6C ábra) (10) alakulhat ki. I/B típusú antiaritmiás szer a lidokain, a mexiletin, a phenytoin és a nálunk nem hozzáférhető tokainid.

I/C hatástípus

Az I/C típusú antiaritmiás hatás már fiziológiás szívfrekvencia-tartományban is igen erős Na^+ -csatorna-gátlást és ingerületvezetés-depressziót eredményez, amit, az I/A hatáshoz hasonlóan, az e szerek Na^+ -csatornáról történő lassú diasztolés leválásával (5-180 s) magyarázunk (11, 12, 55, 98). Az I/A hatástípussal ellentétben az I/C antiaritmikumok terápiás koncentrációban sem idéznek elő számottevő változást a munkaizomrostok repolarizációjában, a Purkinje-rostokban azonban – az I/B hatáshoz hasonlóan – rövidítik az API-t (55, 98). Az I/C antiaritmiás szerek normális szívfrekvencia során kismértékű, tachycardia során azonban jelentős QRS-kiszélesedést okoznak, és mérsékelten megnyújtják a QT-szakaszt is, az utóbbi EKG-intervallum meghosszabbodása azonban rendszerint csekély mértékű, és döntően a QRS-komplexum kiszélesedéséből származik. Az I/C hatástípusú antiaritmiás gyógyszerek közé tartozik a flekainid, a propafenon, a prajmalin, az enkainid, a

moricizin (ethmozin) és a lorcainid. A flekainiddal, enkainiddal és moricizinnel végzett és szignifikáns mortalitásnövekedés miatt félbeszakított CAST I.- és CAST II.-vizsgálatok kiábrándító eredményeinek ismeretében nyomán a lassú kinetikájú Na^+ -csatorna-blokkolókat posztinfarktusos kamrai tachyarrhythmiákban és koszorúér-betegségek társuló szívritmuszavarokban nem alkalmazzuk, ezen gyógyszercsoport jelenlegi indikációs területe a supraventricularis tachyarrhythmiák (pitvarfibrilláció, pitvarlebegés, paroxymalis supraventricularis tachycardia) kezelése.

Pitvarszelektív I. osztályú antiaritmiás hatás

Újabban kimutatták, hogy a pitvari szívizomsejtek Na^+ -csatornáinak inaktivációja mintegy 15 mV-tal negatívabb potenciáltartományba esik, mint a kamraizomé (7). Mivel a pitvarizom nyugalmi potenciálértéke hozzávetőleg 5 mV-tal pozitívabb, a kamraizoménál, így a pitvari rostok Na^+ -csatornáinak normál körülmények között a kamraizomhoz képest nagyobb hányada van inaktív állapotban. Mivel a Na^+ -csatorna gátlók általában erősebben kötődnek az inaktív Na^+ -csatornához, ezért hatásuk pitvari rostokon erősebb, mint a kamraizomzatban. A közelmúltban kifejlesztett, antianginás tulajdonságokkal is rendelkező gyógyszer, a ranolazin (7, 120), úgy tűnik, erősebben gátolja a pitvari, mint a kamrai Na^+ -csatornákat és ez a hatása felülmúlja a lidokainét (7). Ezzel összhangban a ranolazin pitvaron a kamrán megfigyeltekhez képest erősebb posztrepolarizációs refrakterszak-megnyúlást vált ki (7). Érdemes megjegyezni, hogy a ranolazin, a lidokainnal ellentétben, nyújtja a API-t is, amely vélhetően eddig nem tisztázott K^+ csatorna gátló hatásra utal.

Refrakteritás, posztrepolarizációs refrakteritás

Refrakteritásnak, pontosabban effektív refrakter periódusnak (ERP) nevezzük azt a *legrövidebb* időtartamot, amely után a szívizomsejt az előző akciós potenciált követően újra ingerelhetővé válik. A refrakteritás az egyik legfontosabb elektrofiziológiai paraméter, melynek farmakológiai megnyújtásával az ingerület visszatérésén alapuló reentry-tachycardiák túlnyomórészt megelőzhetőek és/vagy megszüntethetőek (2A ábra). Az ERP-t egyrészt az akciós potenciál és a repolarizáció időtartama határozza meg, a membránpotenciálnak ugyanis kellően negatív értékre kell visszatérnie ahhoz, hogy a szívizomsejtek Na^+ -csatornáinak szükséges hányada az inaktív állapotból visszakerüljön a nyugalmi, ingerelhető állapotba. Ez alapján érthető, hogy a repolarizáció megnyújtása (III. típusú antiaritmiás hatás) az ERP meghosszabbodását eredményezi (6B ábra).

A 6A ábrán szemléltetjük, hogy ERP-megnyúlás API-meghosszabbodás *nélkül* is létrejöhet. A Na^+ - és Ca^{2+} -csatorna-gátlók döntő többsége ugyanis oly módon befolyásolja a sarcolemmalis kationcsatornák működését, hogy megnehezíti az inaktív állapotból a nyugalomba való visszatérést. Ahhoz ugyanis, hogy az ioncsatornák elegendő hányada visszatérhessen az inaktívból a nyugalmi állapotba, a kezelés előttihez képest „negatívabb” membránpotenciál elérése, vagyis teljesebb repolarizáció szükséges (6A ábra). Ezen felül fontos körülmény az is, hogy az inaktívból a nyugalmi állapotba való visszatéréshez még a kellően negatív membránpotenciál-érték elérése után is el kell telnie bizonyos időnek. Ezt a visszatérési sebességet ("recovery"-kinetika) Na^+ - és Ca^{2+} -antagonista gyógyszerekkel lassítani lehet. Az elmondottak eredményeképpen az ERP időtartama meghaladhatja az API-ét, az ERP/API-hányados megnövekedhet és ún. *posztrepolarizációs refrakteritás* állhat elő (6C ábra). Ilyen jellegű ERP-megnyúlást általában véve az IB hatástípusú antiaritmiás szerek

idéznek elő, de esetenként megfigyelhető posztrepolarizációs refrakteritás I/A és I/C típusú Na^+ -csatorna-gátlók adagolásakor is.

II. osztályú antiaritmiás hatás

A II. osztályú antiaritmiás hatás a szimpatikus hatás csökkentésének az eredménye. Bizonyítottnak tekinthető ugyanis, hogy a fokozott szimpatikus izgalom a pitvari és kamrai aritmiák keletkezését egyaránt elősegíti. Gyakorlati szempontból az ilyen módon ható, fontosabb gyógyszerek szinte kivétel nélkül a β -adrenerg-receptorok kompetitív antagonistái, amelyek közül antiaritmiás és antifibrilláns indikációval leggyakrabban a propranolol, a metoprolol, a bisoprolol és az atenolol alkalmazzuk. A β_1 -receptorok izgatása egy serkentő G-protein (G_s) közvetítésével aktiválja az adenilcikláz-ciklikus adenzinmonofoszfát (cAMP) másodlagos hírvivőrendszerét, ami az intracelluláris cAMP-koncentráció növekedéséhez vezet. A cAMP cytosolikus töménységének emelkedése mai ismereteink szerint protein-kináz A-t aktivál és ATP-bontás révén bizonyos ioncsatornák foszforilációjához vezet, ami fokozza az L-típusú Ca^{2+} -áramot (I_L), az automatizációért felelős, Na^+ által közvetített pacemakeráramot (I_f ; 17), és az ún. késői egyenirányító K^+ -áram (I_K) lassú komponensét (I_{Ks}) (4, 34). Az elmondottakból következik, hogy a β -adrenoceptorok gátlása ezen ionáramok közvetett modulációjával a szimpatikus idegrendszer tónusának függvényében befolyásolja a szívizomszövet olyan alapvető elektrofiziológiai tulajdonságait mint az automatizáció, az ingerületvezetés, a repolarizáció és refrakteritás, valamint a fibrilláció hajlam. Példának okáért az antiadrenerg *d,l*-sotalol (89) és amiodaron (104) nemcsak közvetlen I_{Kr} -gátló tulajdonsága (14, 103) révén nyújtja meg a repolarizációt, hanem a cAMP-dependens I_{Ks} -áram csökkentése révén az adrenergizalomra visszavezethető repolarizáció-rövidülést is ellensúlyozza. A β -adrenerg receptorok gátlása ezen felül csökkenti a Ca^{2+} túltelítődés káros hatását is. E példa arra is rávilágít, hogy az antiaritmiás szerek hatásmechanizmusa nemritkán rendkívül komplex, és az ilyen gyógyszerek nem illeszthetők be minden esetben a merev klasszifikációs rendszer(ek)be.

III. osztályú antiaritmiás hatás

A hatásukat ilyen mechanizmussal kifejtő vegyületek – *d*-sotalol, bretylium, dofetilid, ibutilid, (krónikusan adagolt) amiodaron – legjellemzőbb sajátossága a szívizomsejtek (pitvari és kamrai munkaizomzat, Purkinje-rostok) repolarizációs fázisának jelentős nyújtása és a sarcolemma egy vagy több K^+ -csatornájának gátlása révén (3. ábra) (14, 32, 53, 71, 75, 89, 93). A kizárólag III. típusú hatással rendelkező szerek a gyors depolarizációért felelős Na^+ -áramot nem befolyásolják, következésképpen nincs intraventriculáris ingerületvezetést gátló hatásuk. A kamraizomzat K^+ -csatornáinak gátlása az EKG QT-intervallumának megnyúlásához vezet, az aktivációs (QRS-i) idő azonban nem változik. A jelenleg ismert csaknem valamennyi III. osztályú antiaritmiás vegyület repolarizációt és ERP-t megnyújtó hatása valamelyik K^+ -csatorna gátlásának az eredménye. Ami az egyes K^+ -csatornákat illeti, a repolarizáció-megnyúlás (3. ábra) az ún. késői egyenirányító K^+ -csatorna (I_K) gyors (I_{Kr}) ultragyors (I_{Kur}) és/vagy lassú (I_{Ks}) komponensének (84, 127), a befelé egyenirányító K^+ -áramnak (I_{K1}) vagy az átmeneti (tranzien) K^+ -áramnak (I_{to}) a gátlása nyomán egyaránt felléphet (8, 16, 32), s valójában nem ritka, hogy egy antiaritmiás szer egyidejűleg *több* K^+ -csatornát is gátol (kinidin, disopyramid: I_K , I_{to} , $I_{K,ATP}$ prokainamid: I_K , $I_{K,ATP}$, azimilid: I_{Kr} , I_{Ks} , I_{to} , nagy töménységben I_{Ca-L} , tedisamil: I_{Na} , I_{to} , I_{Kr}) (39, 43, 88, 119). Kamrai munkaizom- és Purkinje-rostokban elsősorban az I_{Kr} gátlásával érhető el terápiásan is kiaknázzható repolarizáció- és ERP-megnyúlás, míg pitvarizomzatban az I_{Kr} mellett az I_{to} , $I_{K,ACh}$ és I_{Kur} okoz számottevő API-meghosszabbodást. Néhány farmakon esetében fennáll a lehetőség, hogy az I_{K1} -áram gátlása is szerepet játszik a III. osztályú antiaritmiás hatás kialakulásában

(75). A III. osztályú pitvari antiaritmiás hatás sajátos formája az I/C típusú Na^+ -csatorna-gátló flekainid által előidézett (121) repolarizáció-megnyúlás, amelyet Wang és mtsai a következőképpen magyaráztak (121). Tartósan nagy szívfrekvenciánál (mint pl. pitvarfibrillációban) a Na^+ -csatornák túlfolyása miatt megnő az intracelluláris Na^+ -koncentráció, amely serkenti a sarcolemmalis Mg^{2+} -dependens Na^+/K^+ -ATPáz ("Na⁺/K⁺-pumpa") működését; ezen aktív membrántranszport-mechanizmus elektrogén, mivel három Na^+ intracelluláris térből történő eltávolítása csupán két K^+ szívizomsejtbe történő bevitelével, azaz repolarizáló kationáram fellépésével és az API másodlagos rövidülésével jár együtt. A Na^+ -beáramlást gátló flekainid (és feltehetően a többi hasonló hatásmechanizmusú szer is) mérsékli az intracelluláris Na^+ -felhalmozódást, s következményesen csökken a Na^+/K^+ -pumpa aktivitásnövekedése, és az arra visszavezethető repolarizáció-rövidülés. Elképzelhető, hogy ez a közvetett, repolarizációt megnyújtó, a Na^+/K^+ -pumpamechanizmuson keresztül érvényesülő hatás, az I_{to} - és I_{Kr} -áramok gátlása (21, 43, 82) mellett, hozzájárul az I/A és I/C típusú antiaritmiás (kinidin, disopyramid, flekainid, propafenon) pitvarremegésben vitathatatlan terápiás hatásához.

Fordított szívfrekvencia-függés (reverz rate-dependencia)

A jelenleg ismeretes repolarizációt frekvenciafüggő módon megnyújtó, K^+ -csatorna-gátló hatással rendelkező antiaritmiás szerek csaknem kivétel nélkül erőteljesebben nyújtják a repolarizáció időtartamát kis szívfrekvenciánál, mint gyors szív működésnél (*reverse rate-dependencia*) (89, 101). Ez a jelenség különösen kifejezett a subendocardialis Purkinje-rostokban és a midmyocardialisan elhelyezkedő ún. M-sejtekben (1). A refrakteritás fordított frekvenciafüggő viselkedésének két hátrányos következménye is van. Egyrészt az ilyen gyógyszerek repolarizációt és ERP-t megnyújtó hatása éppen akkor nem érvényesül kellőképpen, amikor arra szükség volna, azaz kórosan nagy szívfrekvenciánál (tachycardiában). Másrészt, bradycardiánál vagy hosszú RR-intervallum után extrém mértékű repolarizáció-megnyúlás következhet be, amely korai utódepolarizációhoz és *torsades de pointes* típusú kamrai tachycardiához vezethet. A repolarizáció-megnyúlás fordított frekvenciafüggő viselkedésének elektrofiziológiai mechanizmusa ma még tisztázatlan. Az egyik régi, de még ma is leggyakrabban idézett hipotézis (7A ábra) Jurkiewicz és Sanguinetti nevéhez fűződik (46), akik tengerimalacból izolált kamrai munkaizomrostokon végzett kísérletek eredményei alapján feltételezték, hogy az I_{K} áram gyors komponensének (I_{Kr}) gátlása gyors és lassú szívfrekvenciánál egyaránt az API megnyúlását eredményezi. Ennek az az oka, hogy az I_{Kr} a repolarizáció befejeződése után olyan gyorsan deaktiválódik, hogy nem játszik szerepet a frekvenciafokozódás okozta API-rövidülésben. A lassú komponens (I_{Ks}) azonban a repolarizáció befejeződése után csak viszonylag lassan deaktiválódik (300-700 ms), és feltehetően fontos szerepet játszik a frekvenciafokozódás kapcsán létrejövő "adaptív" API-rövidülésben. Ha egy gyógyszer szelektíven az I_{Kr} áramot gátolja (sotalol, ibutilid, dofetilid), akkor magas szívfrekvenciánál az I_{Ks} repolarizációt rövidítő, kumulatív hatása érvényesül, amely ellensúlyozza az I_{Kr} -gátlásból fakadó API-megnyúlást, azaz tachycardia idején ERP-meghosszabbodás nem jön létre. Alacsony szívfrekvencia, hosszabb diasztole esetén azonban az I_{Ks} teljesen deaktiválódik és API-prolongációt ellensúlyozó szerepe már nem érvényesül, így az I_{Kr} -gátló hatás egyre fokozódó repolarizáció-megnyúlást eredményez. Ez a hipotézis felvetette annak lehetőségét, hogy szelektív I_{Ks} -gátlás révén a *reverse rate-dependencia* klinikailag kedvezőtlen jelensége elkerülhető volna, és ilyen módon előnyösebb tulajdonságú III. antiaritmiás osztályhatás lenne elérhető (46). Ezt a feltételezést azonban sem az

experimentális, sem a klinikai vizsgálatok nem erősítették meg (45, 105, 115). Az I_{Ks} gátlása ugyanis normális szimpatikus tónus fennállásakor egyrészt nem vált ki számottevő repolarizáció-megnyúlást (45, 105, 115), másrészt [az LQT1 szindrómához hasonlóan (107)] a repolarizációs rezerv beszűkítéséhez vezet és fokozhatja a proaritmia-kockázatot is.

Egy másik feltevés szerint a *reverse rate-dependencia* – a moduláltreceptor-teória analógiájára (7C ábra) – a K^+ -csatorna-blokkolók ioncsatorna-konformációtól függő kötődésével és disszociációjával áll összefüggésben (16, 124).

Egy harmadik feltételezés (7B ábra) abból a kísérletes megfigyelésből származik, amely szerint a dofetilid és a kinidin I_{Kr} -gátló hatása nagymértékben csökken az extracelluláris K^+ -koncentráció növekedésével, ill. az említett gyógyszerek I_{Kr} -gátló hatása nő, ha az extracelluláris K^+ -koncentráció kicsi (129). Magas szívfrekvenciánál ugyanis a szívizomsejtek közvetlen környezetét alkotó extracelluláris rés (*cleft*) K^+ -koncentrációja a K^+ -kiáramlás miatt emelkedik, és ezért ilyenkor az I_{Kr} -gátlás gyengül, ami az API-megnyúlás mérséklődését eredményezi. Ez a hipotézis összhangban van azzal a klinikai megfigyeléssel, hogy az I_{Kr} -t gátló gyógyszerek torsadogen hatása hypokalaemiában felerősödik.

Legújabban a fordított frekvenciafüggő repolarizáció-megnyúlás magyarázatát a szívizom repolarizációs folyamatával, az abban résztvevő káliumáramok kinetikai viszonyaival (7D ábra) és az akciós potenciálok konfigurációjával hozták összefüggésbe (77, 114). Ezzel van összhangban az a korábbi megfigyelés, amely szerint korábban Ito és Surawicz (44) a *reverse rate-dependencia* magyarázatára feltételezték, hogy az akciós potenciál alatt fokozatosan aktiválódó I_K mintegy pozitív feedback mechanizmus révén szab határt a lassú szívfrekvencia következtében fellépő repolarizáció-megnyúlásnak. Az I_K áram gátlása ezen mechanizmus kiiktatásával eredményezné a *reverse rate-dependencia* kialakulását.

Pitvarszelektív III. osztályú antiaritmiás hatás

Az utóbbi években, elsősorban a pitvarifibrilláció prevalencia-növekedése miatt olyan gyógyszerek kifejlesztése került az érdeklődés előterébe, amelyek a pitvari repolarizációt és refrakteritást oly módon nyújtják meg, hogy közben a kamrai repolarizáció időtartamát nem befolyásolják. Így a pitvari aritmiák (fibrilláció, lebegés) kezelése közben a gyógyszer esetleges kamrai proaritmiás (torsadogen) hatása kiküszöbölhető volna. Erre az antiaritmiás hatásmechanizmusra akkor számíthatunk, ha a pitvari repolarizációt olyan ioncsatornák gátlásával nyújtjuk meg, amelyek nem vagy csak igen gyengén expresszálódnak és működnek a kamraizomban. Ezen ioncsatornák közé tartozik az ultragyors késői egyenirányító (I_{Kur}) és az acetilkolin függő (I_{KAch}) káliumáram. A gyógyszerfejlesztési kutatások ilyen irányokban intenzíven folynak több vegyület jelenleg is a kipróbálás szakaszában van, mint például az (ambasilid, AVE 0118, AVE 1231, ISQ-1, XEN D 0101, NIP-151 (6, 58, 66, 76, 96, 127). A használatos gyógyszerek közül az amiodaronnak és a mindmostanáig több prospektív, véletlen kiválasztású betegvizsgálatban szintén viszonylag jól vizsgázó dronedaronnak jelentős I_{KAch} gátló hatása van, (36) amely vélhetően hozzájárul e gyógyszerek kedvező hatásához pitvarfibrillációban. Az I_{Kur} -gátlás pitvari repolarizációt megnyújtó hatása ugyanis kifejezettebb krónikus pitvarfibrillációban, azaz elektromos remodelling után, mint sinusritmusban (125).

Érdekesnek tűnő, kifejlesztés alatt álló gyógyszer a vernakalant (RSD 1235), amelynek I_{Kur} , I_{to} és I_{Kr} gátló sajátsága mellett I/B típusú Na^+ csatorna gátló tulajdonsága is van (81) és hatásosnak ígérkezik a pitvarfibrilláció kezelésében (81).

IV. osztályú antiaritmiás hatás

A Vaughan Williams klasszifikáció IV. osztályát a feszültségfüggő, L-típusú Ca^{2+} -csatornákat gátló gyógyszerek alkotják. A transsarcolemmalis Ca^{2+} -belépést blokkoló ún. Ca^{2+} -antagonisták elektrofiziológiai hatása elsősorban a Ca^{2+} -dependens depolarizáció révén aktiválódó szívmemóriákban (sinus- és AV-csomó) érvényesül. Ennek tudható be, hogy terápiásan is kiaknázható antiaritmiás hatásuk csak azokban a tachycardia-formákban van, amelyek érintik a sinuatrialis és/vagy AV-junkcionális szívmemóriaterületet (sinuatrialis reentry-tachycardia, AV-csomó és AV-reciprok tachycardia). Az L-típusú Ca^{2+} csatornák blokkolása ezen felül gátolja a Ca^{2+} túltelítődés káros hatásait is. Meg kell említeni, hogy antitachyarrhythmias aktivitással kizárólag *a nem* dihidropiridin típusú szerves és szervetlen Ca^{2+} -antagonisták (verapamil, diltiazem és származékaik, magnézium) rendelkeznek. Mint már szóba került, a Ca^{2+} -csatorna-gátlás is frekvenciafüggő jelenség (97), amelyet a Na^{+} -csatorna-gátláshoz hasonlóan a moduláltreceptor-teória (41) segítségével lehet értelmezni.

Az antiaritmiás szerek aritmogén (proaritmiás) hatása

A tachyarrhythmias leküzdésére használt gyógyszerek kevés kivétellel maguk is súlyos aritmias okozhatnak (27): a meglévő ritmuszavar rosszabbodását vagy új, addig nem észlelt aritmia megjelenését idézhetik elő (*proaritmiás hatás*). Az 1989-ben napvilágot látott CAST tanulmány megrázóan bizonyította, hogy az I/C hatástípusú flekainid és enkainid a placebohoz hasonlítva szignifikánsan növelte a posztinfarktusos betegek teljes és kardialis mortalitását. A halálozás növekedését feltehetően a hirtelen szívhalálhoz vezető kamrafibrilláció gyakoribbá válása okozta, *a profibrilláns hatás* hátterében pedig valószínűleg a kamrai ingerületvezetés reentryt facilitáló depressziója állt. A reentry keletkezési mechanizmusa értelmében ugyanis, ha egy sérült szívmemóriaterületen az impulzus – akár lassú, decrementalis vezetéssel is – még át tud jutni, egyirányú blokk és körforgáson alapuló aritmia nem alakul ki; ha azonban valamilyen behatásra (pl. Na^{+} -csatorna-gátló gyógyszer + tranziens akut ischaemia) az ingerületvezetés tovább romlik (38), egyirányú blokk és reentry-típusú aritmia jelentkezik (8. ábra). Az elmondottak alapján érthető, hogy mindazok az ingerületvezetést gátló, I. típusú szerek, amelyek bizonyos körülmények között képesek megszüntetni reentry-tachycardiát, *más elektropatológiai miliőben* súlyos proaritmiát (VT/VF) válhatnak ki.

Az API-t meghosszabbító (I/A és III. osztályú) antiaritmiás gyógyszerek bizonyos körülmények (hypokalaemia, bradycardia, veleszületett hosszú-QT szindróma) között a repolarizációt túlzottan megnyújthatják (fordított rate-dependencia): korai utódepolarizáció és a megnövekedett kamrai repolarizációs inhomogenitás következtében kialakuló *torsades de pointes* VT-t provokálhatnak (e mechanizmus részletesebb leírása a könyv 2. és 21. fejezetében megtalálható).

Az akut szívmemóri-ischaemia elektrofiziológiai következményei

Akut myocardium-ischaemia során a szívmemóriasejtek ATP-tartalma csökken, ADP-koncentrációja pedig növekszik. Ennek hatására az ún. ATP-függő K^{+} -csatornák ($\text{I}_{\text{K,ATP}}$) megnyílnak (68), ami az intracelluláris K^{+} kiáramlásához és az extracelluláris tér K^{+} -koncentrációjának növekedéséhez vezet. Ez utóbbi a Nernst- és Goldman-Hodgkin-Katz-egyenletek értelmében depolarizációt eredményez. A depolarizáció következményeképpen a

Na⁺-csatornák egy része inaktív állapotban marad, ami csökkenti a gyors Na⁺-áramot, a depolarizáció/ingerületvezetés sebességét és biztonságát. Ez bizonyos körülmények között ingerületvezetési blokkot és reentryt válthat ki. Az ischaemia által előidézett depolarizáció egy másik fontos következménye, hogy a legtöbb Na⁺-csatorna-gátló antiaritmiás szer kötődése a csatornához inaktív állapotban jelentősen megnő (4. ábra), és így ezen szerek depolarizációt és ingerületvezetést gátló hatása erősödik. Az ATP-függő K⁺-csatornák (I_{K,ATP}) megnyílása és az extracelluláris K⁺-koncentráció növekedése az ischaemiás szívizomterületen nagymértékben rövidíti a szívizomsejtek repolarizációját és az ERP-t, amely így aritmiák forrása lehet. Érdekes ebben a vonatkozásban az a megfigyelés, hogy néhány antiaritmiás gyógyszer (kinidin, cibenzolin, disopyramid, bretylium) az I_{K,ATP} gátlása (3. ábra) révén képes mérsékelni mind az intracelluláris K⁺-vesztést, mind pedig a heveny ischaemia aritmogén, akciós potenciált rövidítő hatását (128).

Az antiaritmiás szerek közvetlen hatása a szívizom kontraktilitására

A farmakoterápiában használatos antiaritmiás szerek többsége befolyásolja a szívizom kontraktilis erejét. A Na⁺-csatorna-gátlás általában negatív inotrop hatású, ilyenkor ugyanis a szívizomsejtekbe beáramló Na⁺ mennyisége és intracelluláris koncentrációja csökken (42). A kisebb intracelluláris Na⁺-töménység a Na⁺/Ca²⁺-cseremechanizmus közvetítésével a szívizom-összehúzódáshoz elengedhetetlenül szükséges cytosolikus Ca²⁺-koncentráció és kontraktilis erő csökkenéséhez vezet. Több antiaritmiás gyógyszer (3. ábra) gátolja a befelé irányuló lassú Ca²⁺-áramot (31, 39, 69, 82, 85), melynek következménye úgyszintén a csökkent intracelluláris Ca²⁺-tartalom és az azzal együtt járó negatív inotrop hatás. Szem előtt kell tartani azt is, hogy mind a Na⁺-, mind a Ca²⁺-csatorna-gátló hatások frekvenciafüggőek, és így elsősorban azok a szerek lesznek negatív inotrop hatásúak, amelyek ezen depolarizáló kationcsatornák működését már a normális szívfrekvencia-tartományban gátolják, azaz lassú leválási kinetikával rendelkeznek (pl. kinidin, flekainid, verapamil). Érthető, hogy a (β-adrenerg-receptorgátló antiaritmikumok a szimpatikus hatás csökkentése révén gyengítik a szívizom kontraktilis erejét. *In vitro* kísérletes adatok azt bizonyítják, hogy a repolarizációt megnyújtó antitachyarrhythmiás szerek (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) mérsékelt fokú pozitív inotrop hatással rendelkeznek (53, 93). A pozitív inotropia hátterében feltehetően az áll, hogy a hosszabb repolarizáció, azon belül is elsősorban a platófázis alatt több Na⁺ és Ca²⁺ lép be a szívizomsejtbe (53, 93), ill. a pozitív membránpotenciál miatt a Na⁺/Ca²⁺-csereáram kevesebb Ca²⁺-ot pumpál ki a szívizomsejtből. Mivel az organikus szívbetegségekhez társuló systolés funkciókárosodás mértéke a túlélés egyik legfontosabb meghatározó tényezője, alapos okunk van feltételezni, hogy a CAST tanulmányban vizsgált Na⁺-csatorna-gátlók mortalitást növelő hatásához azok negatív inotrop tulajdonsága is hozzájárulhatott. Ennek ellenkezőjét feltételezhetjük az amiodaronról, tartós orális Cordarone-terápia során ugyanis a LVEF ischaemiás és nem ischaemiás eredetű congestív szívelégtelenségben egyaránt nő. A systolés funkciót előnyösen befolyásoló K⁺-csatorna-gátlókkal kapcsolatban viszont olyan adatok láttak napvilágot, amelyek a diastolés kamraműködés rosszabbodásának (negatív lusitrop hatás) lehetőségét vetik fel.

Egyéb celluláris szintű antiaritmiás hatások

Mint arról korábban már szó esett, a szívizomsejtek API-jának növelése a Vaughan Williams-klasszifikáció III. típusú antiaritmiás hatásának minősül, és jelenleg is aktívan kutatott területnek számít. Ez a tény nem mond ellent annak az elméletileg is sokrétűen alátámasztott klinikai megfigyelésnek, miszerint bizonyos kórformákban a repolarizáció

rövidítése/gyorsítása is antiaritmiás hatású. Ez elsősorban akkor fordul elő, amikor veleszületett vagy szerzett hosszú-QT szindrómában a szívizomsejtek repolarizációja túlzottan lelassul. Hosszú-QT szindrómában különösen nagymértékű repolarizáció-megnyúlás fordulhat elő az eredendően is hosszú API-val rendelkező subendocardialis Purkinje- és midmyocardialis M-sejtekben. Idekívánkozik, hogy a szelektív I_{Kr} -gátló tulajdonsággal rendelkező gyógyszerek (dofetilid, sotalol, ibutilid) lassú szívfrekvenciánál sokkal nagyobb mértékben nyújtják meg a Purkinje- és M-sejtek API-ját, mint a kamrai munkaizomrostokét (89). Az extrém mértékű API-meghosszabbodás korai utódepolarizációhoz, kamrai transmuralis repolarizációs diszperziónövekedéshez és torsades de pointes VT hez vezet. Az elmondottak alapján könnyű belátni, hogy ilyen esetekben a kamrai repolarizáció rövidítése antiaritmiás hatású. Repolarizáció-rövidülést Purkinje-rostokban egyrészt a reziduális "window" vagy lassan inaktiválódó Na^+ -áram gátlásával (lidokain, mexiletin, amiodaron) (26, 54, 101), másrészt az $I_{K,ATP}$ aktiválásával (nicorandil, pinacidil, cromakalim) lehet elérni. Az amiodaron viszonylag kicsi (< 1 %) torsadogen aktivitása feltehetően a Purkinje-rostok repolarizációjának EAD-képződést megelőző rövidülésével van összefüggésben, és ismert az is, hogy nicorandil adásával a veleszületett és szerzett hosszú-QT szindrómában megfigyelhető EAD és torsades de pointes VT megszüntethető (20. és 21. fejezet).

Az antiaritmiás szerek hatása a késői utódepolarizációra

A késői utódepolarizáció oka a szívizomsejtek Ca^{2+} -túlterhelése (33, 47). A Ca^{2+} -mal telített sarcoplasmaticus reticulum képtelen a feleslegben jelen lévő kation adekvát lekötésére és kezelésére, s a Na^+/Ca^{2+} -csereáram (59) aktiválása révén az akciós potenciál lezajlása után fellépő, késői utódepolarizációt vált ki, amely elérve a küszöbpotenciált szintjét, extrasystolét okozhat (47). Késői utódepolarizáció által triggerelt aritmiák például a digitálismérgezéshez társuló pitvari és kamrai tachycardiák ritmuszavarok. A DAD kioltására és az azon alapuló triggerelt tachycardiák kezelésére érthető módon a Na^+ - és Ca^{2+} -beáramlást gátló szerek egyaránt alkalmasak (80. 122), a klinikai gyakorlatban azonban a digitális-túladagoláshoz társuló kamrai tachyarrhythmiák gyógyszeres szuppressziójára csaknem kizárólag I/B hatástípusú antiaritmiás szereket (lidokain, phenytoin) és iv. magnéziumot ($MgSO_4$, $MgCl_2$) alkalmazunk. Az $I_{K,ATP}$ -aktivátorok (pl. nicorandil, pinacidil) késői utódepolarizációt csökkentő/megszüntető hatása feltehetően az ilyen szerek hyperpolarizáló hatásával hozható összefüggésbe (54).

A sarcoplasmaticus reticulum calstabin nevű fehérjéje örökletes defektusához társuló kamrai tachykardia kezelésére kifejlesztés alatt álló gyógyszerjelölt a JTV519 (66, 51), amely a betegeken a diasztole alatt gátolja a Ca^{2+} káros kiszivárgását a sarcoplasmaticus reticumból és az ennek következtében kialakuló DAD-ok fellépését akadályozza. Újabban felvetődött a Na^+/Ca^{2+} -csereáram direkt gátlásának jótékony hatása is a Ca^{2+} túlterhelés következtében fellépő aritmiák (EAD, DAD) kezelésére (62).

Az adenzin- és a muszkarinreceptorok izgatása

Az utóbbi években az AV-csomót érintő paroxysmalis reentry-tachycardiák (AVNRT, AVRT) megszüntetésére gyakran adunk gyors intravénás bolusban adenzint (6-12 mg) igen jó (> 90%) hatásfokkal (28). A nukleozid a sarcolemmalis adenzin (A_1 -) receptorok izgatása révén fejt ki hatását úgy, hogy egy pertussisérzékeny, gátló jellegű guanin-nukleotid fehérjét (G_i) aktivál. A G_i -aktiváció egyrészt az adenil-cikláz gátlása révén az intracelluláris cAMP-

koncentráció csökkenését és a cAMP-függő ionáramok (L-típusú Ca^{2+} -áram, I_{Ks} , I_{f}) másodlagos gátlását idézi elő (3. ábra). Másrészt az adenzin által kiváltott G_i -aktiváció serkenti az acetil-kolin- (ACh-) függő K^+ -áramot ($I_{\text{K,ACh}}$) (57, 61, 118), ami sinoatrialis, pitvari és AV-nodalis szívizomsejtekben a sarcolemma hyperpolarizációjával és a repolarizáció rövidülésével jár együtt. Hasonló hatást okoz az is, hogy újabb eredmények szerint az adenzin serkenti az ATP-érzékeny K^+ -esatornák működését is (57, 61). A Ca^{2+} -csatorna-gátlás és a hyperpolarizáció csökkenti a sinus-automáciát és lassítja az AV nodalis ingerületvezetést (61, 118). A Ca^{2+} -dependens, lassú depolarizációs mechanizmussal aktiválódó nodalis szívizomterületek elektromos tevékenységének depressziója megmagyarázza, miért van az adenzinnak negatív kronotrop/dromotrop hatása, és hogyan képes felfüggeszteni az SA- és AV-nodalis régiót érintő reentry-tachycardiákat. Újabban az adenzinévál jóval hosszabb hatástartamú A_1 -receptor agonista gyógyszereket is kifejlesztettek, mint amilyen pl. a tecadenoson (25). A paraszimpatikus stimuláció a muszkarinerg M_2 -receptorok izgalma révén az adenzinéhoz sok tekintetben hasonló hatásokat hoz létre, amit a vagomimetikus digitális adagolásakor terápiásan is kihasználunk.

Az antiaritmiás gyógyszerek hatása az automáciára

Az antiaritmiás gyógyszerek a nomotop és heterotop ingerképzést többféle mechanizmussal befolyásolhatják (9. ábra). Minden olyan gyógyszeres beavatkozás, amely csökkenti a spontán diasztolés depolarizáció meredekségét (pl. propranolol, kinidin, ivabradin 9D ábra), pozitív irányba tolja el a küszöbpotenciált (pl. kinidin; 9C ábra), negatívabbá teszi a maximális diasztolés (nyugalmi) potenciált (pl. adenzin; 9D ábra), vagy megnyújtja a pacemakersejt API-ját (pl. *d*-sotalol; 9B ábra), növeli a ciklushosszt, azaz csökkenti az ingerképzés frekvenciáját. Ellentétes irányú változások természetesen az automácia fokozódását idézik elő. Automáciacsökkenés, ill. -fokozódás leggyakrabban az I_{f} , I_{Na^+} , $I_{\text{K,ACh}}$ és I_{K} - áramok gátlásával vagy serkentésével érhető el (13, 72, 87, 93, 118). Az utóbbi években kifejlesztett I_{f} (pacemaker-áramot) a pacemaker áramot gátló szerek, mint a szívfrekvencia csökkentő zatebradin (5) és ivabradin (5, 24, 95, 110, 111) terápiás hatása aritmiában azonban egyelőre nem bizonyított kellőképpen. Ezt az antiaritmiás mechanizmust az alinidinnel végzett vizsgálatok alapján később Vaughan Williams V. osztályú antiaritmiás hatásmódként klasszifikálta (110, 111), amely azonban nem vált általánossá az irodalomban.

Az ingerületvezetés biztonságának javítása

A reentry típusú tachyarrhythmiákat nemcsak az ingerületvezetés gátlásával (I. osztályú antiaritmiás hatás), vagyis az egyirányú blokk bidirekcionálissá alakításával lehet kioltani, hanem az ingerületvezetés biztonságának javításával és az egyirányú blokk megszüntetésével is. Ilyen mechanizmussal ható gyógyszerrel egyelőre nem rendelkezünk, újabb kísérletes adatok azonban arra utalnak, hogy néhány antiaritmiás hatással rendelkező peptid (23), köztük az *AAP10* (23) és rotigaptide (ZP123) (3), javítja a szívizomsejtek közötti elektromos kapcsolódásban (cell-to-cell coupling) fontos szerepet játszó gap junction-csatornák működését (22, 23). Ezen peptidekről az *in vivo* detektálható antiaritmiás hatáson kívül azt is kimutatták, hogy akut ischaemiában csökkentik az aktivációs inhomogenitást (22). Legújabb, még megerősítésre váró adatok szerint a sotalol is rendelkezik ilyen tulajdonsággal.

Mivel a gap junction-csatornák működését az intracelluláris Ca^{2+} szint növekedése gátolja a beta receptorok blokkolása és L-típusú Ca^{2+} csatornák gátlása Ca^{2+} túlterhelésben az intracelluláris Ca^{2+} szint csökkentése révén az ingerületvezetés biztonságát javíthatja.

Endogén antiaritmiás anyagok

Az egyik legerőteljesebb antiaritmiás beavatkozás az ischaemiás prekondicionálás (60, 112, 113). Habár az ischaemiás prekondicionálás kardioprotektív hatásának mechanizmusát még ma sem ismerjük pontosan, feltételezzük, hogy akut myocardialis ischaemiában során olyan endogén anyagok (bradykinin, nitrogén-monoxid, adenozin, eikozanoidok, cGMP stb.) szabadulnak fel (60, 112), amelyek antiischaemiás és/vagy antiaritmiás hatással rendelkeznek. A kutatómunka ezen a rendkívül ígéretes területen nagy erővel folyik, hiszen az endogén kardioprotektív anyagok azonosítása új farmakoterápiás lehetőségek kifejlesztésével kecsegtet.

Összefoglalás

A legfontosabb antiaritmiás elektrofiziológiai mechanizmusokat áttekintve megállapíthatjuk, hogy e gyógyszerek többsége egyidejűleg többféle antiaritmiás hatással rendelkezik. Egyelőre nincsenek kellő mélységű ismeretek arra nézvést, hogy egy komplex mechanizmusú antiaritmiás gyógyszer és klinikai aritmia esetében melyik elektrofarmakológiai hatás tartható terápiás szempontból optimálisnak. Ebből többek között az is következik, hogy az ilyen gyógyszerek rugalmatlan klasszifikációs rendszerbe történő besorolása nem mindig hasznos. Véleményünk szerint, a hétköznapi gyakorlat szempontjából, leginkább annak a farmakoterápiás szemléletnek van létjogosultsága, amelyik egyfajta átmenetet képvisel a hagyományos *Vaughan Williams-klasszifikáció*, és az újabb *Sicilian Gambit* megközelítési módja között, és amely világosan ráirányítja a figyelmet, hogy az antitachyarrhythmiás gyógyszert rendelő orvosnak ismernie kell az aritmiák keletkezési és fennmaradási mechanizmusát és az általa alkalmazott gyógyszer valamennyi elektrofarmakológiai tulajdonságát, hiszen szinte minden ezidáig használatos farmakológiai beavatkozás a beteg pillanatnyi állapotától és az aritmia, illetve a gyógyszer mechanizmusától függően egyaránt lehet antiaritmiás, illetve proaritmiás következményű.

Irodalom

1. ANTZELEVITCH C, SICOURI S, LITOVSKY SH, LUKAS A, KRISHNAN SC, DI DIEGO JM, GINTANT GA, LIU DW: Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. *Circ Res* 69:1427-1449, 1991.
2. ATTWELL D, COHEN I, EISNER D, OHBA M, OJEDA C: The steady-state TTX-sensitive ("window") sodium current in cardiac Purkinje fibers. *Pflügers Arch* 379:137-142, 1979.
3. AXELSEN LN, HAUGAN K, STAHLHUT MM, KJOLBYE AL, HENNAN JK, HOLSTEIN-RATHLOU NH, PETERSEN JS, NIELSEN MS: Increasing gap junctional coupling: a tool for dissecting the role of gap junctions. *J Membr Biol* 216: 23-35, 2007.
4. BENNETT P, MCKINNEY L, BEGENISICH T, KASS RS: Adrenergic modulation of the delayed rectifier potassium channel in calf cardiac Purkinje fibers. *Biophys J* 49:839-848, 1986.
5. BIOS P, GUINAMARD R, CHEMALY AE, FAIVRE JF, BESCOND J: Molecular regulation and pharmacology of pacemaker channels. *Curr Pharm Des* 13: 2338-2349, 2007.
6. BOSCH RF, MILEK IV, POPOVIC K, MERMI J, MEWIS C, KÜHLKAMP V, SEIPEL L: Ambasilide prolongs the action potential and blocks multiple potassium currents in human atrium. *J Cardiovasc Pharmacol* 33:762-771, 1999.
7. BURASHNIKOV A, DI DIEGO JM, ZYGMUNT AC, BELARDINELLI L, ANTZELEVITCH C: Atrium-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation. Differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of Ranolazine. *Circulation* 116:1449-1457, 2007.
8. BUSCH AE, HERZER T, TAKUMI T, KRIPPEIT-DREWS P, WALDEGGER S, LANG F: Blockade of human I_{Ks} channels expressed in *Xenopus* oocytes by the novel Class III antiarrhythmic NE-10064. *Eur J Pharmacol* 264:33-37, 1994.
9. CAMPBELL TJ: Importance of physico-chemical properties in determining the kinetics of the effects of Class I antiarrhythmic drugs on maximum rate of depolarization in guinea-pig ventricle. *Br J Pharmacol* 80:33-40, 1983.
10. CAMPBELL TJ: Kinetics of onset of rate-dependent effects of Class I antiarrhythmic drugs are important in determining their effects on refractoriness in guinea-pig ventricle, and provide a theoretical basis for their subclassification. *Cardiovasc Res* 17: 344-352, 1983.
11. CAMPBELL TJ: Resting and rate-dependent depression of maximum rate of depolarization (V_{max}) in guinea pig ventricular action potentials by mexiletine, disopyramide, and encainide. *J Cardiovasc Pharmacol* 5:291-296, 1983.
12. CAMPBELL TJ, VAUGHAN WILLIAMS EM: Voltage- and time-dependent depression of maximum rate of depolarization of guinea-pig ventricular action potentials by two new antiarrhythmic drugs, flecainide and lorcaïnide. *Cardiovasc Res* 17:251-258, 1983.

13. CARMELIET E, SAIKAWA T: Shortening of the action potential and reduction of pacemaker activity by lidocaine, quinidine and procainamide in sheep cardiac Purkinje fibers. An effect on Na or K currents? *Circ Res* 50:257-272, 1982.
14. CARMELIET E: Electrophysiologic and voltage clamp analysis of the effects of sotalol on isolated cardiac muscle and Purkinje fibers. *J Pharmacol Exp Ther* 232:817-825, 1985.
15. CARMELIET E: Slow inactivation of the sodium current in rabbit cardiac Purkinje fibers. *Pflügers Arch* 408:18-26, 1987.
16. CARMELIET E: Use-dependent block of the delayed K⁺ current in rabbit ventricular myocytes. *Cardiovasc Drug Ther* 7:599-604, 1993.
17. CHANG F, GAO J, TROMBA C, COHEN I, DIFRANCESCO D: Acetylcholine reverses effects of beta-agonists on pacemaker currents in canine cardiac Purkinje fibers, but has no direct action. A difference between primary and secondary pacemakers. *Circ Res* 66: 633-636, 1990.
18. COLATSKY TJ: Mechanisms of action of lidocaine and quinidine on action potential duration in rabbit cardiac Purkinje fibers. An effect on steady-state sodium current? *Circ Res* 50:17-27, 1982.
19. COURTNEY KR: Interval-dependent effects of small antiarrhythmic drugs on excitability of guinea-pig myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 12:1273-1286, 1980.
20. COURTNEY KR: Quantifying antiarrhythmic drug blocking action potentials in guinea-pig papillary muscle. *J Mol Cell Cardiol* 15:749-757, 1983.
21. DELPÓN E, VALENZUELA C, PÉREZ O, CASIS O, TAMARGO J: Propafenone preferentially blocks the rapidly activating component of delayed rectifier K⁺ current in guinea pig ventricular myocytes. Voltage-independent and time-dependent block of the slowly activating component. *Circ Res* 76:223-235, 1995.
22. DHEIN S, MANICONE N, MÜLLER A, GERWIN R, ZISKOVEN U, IRANKHAHI A, MINKE C, KLAUS W: A new synthetic antiarrhythmic peptide reduces dispersion of epicardial activation recovery interval and diminishes alterations of epicardial activation patterns induced by regional ischemia. A mapping study. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 350:174-184, 1994.
23. DHEIN S, TUDYKA T: Therapeutic potential of antiarrhythmic peptides. Cellular coupling as a new antiarrhythmic target. *Drugs* 49:851-859, 1995.
24. EL CHEMALY A, MAGAUD C, PATRI S, JAYLE C, GUINAMARD R, BOIS P: The heart rate-lowering agent ivabradine inhibits the pacemaker current I_(f) in human atrial myocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18: 1190-1196, 2007.
25. ELLENBOGEN KA, O'NEILL G, PRYSTOWSKY EN, CAMM JA, MENG L, LIEU HD, JERLING M, SHREENIWAS R, BELARDINELLI L, WOLFF AA, FOR THE TEMPEST STUDY GROUP: Trial to evaluate the management of paroxysmal supraventricular tachycardia during an electrophysiology study with tecadenoson. *Circulation* 111:3202-3208, 2005.
26. ESCANDE D, THURINGER D, LE GUERN S, COURTEIX J, LAVILLE M, CAVERO I: Potassium channel openers act through and activation of ATP-sensitive K⁺ channels in guinea-pig cardiac myocytes. *Pflügers Arch* 414:669-675, 1989.
27. FAZEKAS T, SMEETS JLRM, WELLES HJJ: Az antiaritmiás gyógyszerek aritmogén hatása. A proaritmiák korszerű klinikai szemlélete. *Orv Hetil* 132:2243-2248, 1991.

28. FAZEKAS T, LISZKAI G: Az adenozin szív-elektrofiziológiai hatásai és klinikai alkalmazása. *Orvosi Hetilap* 140:1219-1226, 1999.
29. FAZEKAS T, CSANÁDI Z: A szívritmuszavarok kezelése. In: *Klinikai bizonyítékok*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1-358, 2004.
30. FAZEKAS T: A szívritmuszavarok gyógyszeres kezelésének jelenlegi lehetőségei és távlatai. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 10:115-124, 2005.
31. FEI L, GILL JS, MCKENNA WJ, CAMM AJ: Effects of propafenone on calcium currents in single ventricular myocytes of guinea-pig. *Br J Pharmacol* 109:178-182, 1993.
32. FERMINI B, JURKIEWICZ NK, JOW B, GUINOSSO PJ JR, BASKIN EP, LYNCH JJ JR, SALATA JJ: Use-dependent effects of the Class III antiarrhythmic agent NE-10064 (azimilide) on cardiac repolarization: block of delayed rectifier potassium and L-type calcium currents. *J Cardiovasc Pharmacol* 26:259-271, 1995.
33. FERRIER GR, SAUNDERS JH, MENDEZ C: A cellular mechanism for generation of ventricular arrhythmias by acetylstrophanthidin. *Circ Res* 32:600-609, 1973.
34. GADSBY DC: Beta-adrenoceptor agonists increase membrane K⁺ conductance in cardiac Purkinje fibers. *Nature* 306:691-693, 1983.
35. GINTANT GA, DATYNER NB, COHEN IS: Slow inactivation of a tetrodotoxin-sensitive current in canine cardiac Purkinje fibers. *Biophys J* 45:509-512, 1984.
36. GUILLEMARE E, MARION A, NISATO D, GAUTIER P: Inhibitory effects of dronedarone on muscarinic K⁺ current in guinea pig atrial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 36: 802-805, 2000.
37. HARRISON DC: Antiarrhythmic drug classification: new science and practical applications. *Am J Cardiol* 56:185-187, 1985.
38. HEISLER BE, FERRIER GR: Proarrhythmic actions of flecainide in an isolated tissue model of ischemia and reperfusion. *J Pharmacol Exp Ther* 279: 317-324, 1996.
39. HIRAOKA M, SAWADA K, KAWANO S: Effects of quinidine on plateau currents of guinea-pig ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 18:1097-1106 1986.
40. HONDEGHEM LM, KATZUNG BG: Time- and voltage-dependent interactions of antiarrhythmic drugs with cardiac sodium channels. *Biophys Biochim Acta* 472: 373-398, 1977.
41. HONDEGHEM LM, KATZUNG BG: Antiarrhythmic agents: the modulated receptor mechanism of action of sodium and calcium channel-blocking drugs. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 24:387-423, 1984.
42. HONERJÄGER P, LOIBL E, STEIDL I, SCHÖNSTEINER G, ULM K: Negative inotropic effects of tetrociotoxin and 7 Class I antiarrhythmic drugs in relation to sodium channel Mockade. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 332:184-195, 1986.
43. IMAIZUMI Y GILES WR: Quinidine-induced inhibition of transient outward current in cardiac muscle. *Am J Physiol* 253:H704-H708, 1987.
44. ITO S, SURAWICZ B: Effect of tetraethylammonium chloride on action potential in cardiac Purkinje fibers. *Am J Physiol* 241:H1390-H1404, 1981.
45. JOST N, VIRÁG L, BITAY M, TAKÁCS J, LENGYEL CS, BILICZKI P, NAGY ZS, BOGÁTS G, LATHROP DA, PAPP JGY, VARRO A: Restricting expressive

- cardiac action potential and QT prolongation. A vital role for I_{Ks} in human ventricular muscle. *Circulation* 112: 1392-1399, 2005.
46. JURKIEWICZ NK, SANGUINETTI MC: Rate-dependent prolongation of cardiac action potentials by a methanesulfonanilide Class III antiarrhythmic agent. Specific block of rapidly activating delayed rectifier K^+ current by dofetilide. *Circ Res* 72:75-83, 1993.
 47. KARAGUEUZIANN HS, KATZUNG BG: Voltage clamp studies of transient inward current and mechanical oscillations induced by ouabain in ferret papillary muscle. *J Physiol* 327:255-271, 1982.
 48. KASS RS, LEDERER WJ, TSIEN RW, WEINGART R: Role of calcium ions in transient inward currents and aftercontractions induced by strophanthidin in cardiac Purkinje fibres. *J Physiol* 281:187-208, 1978.
 49. KIOSUE T, ARITA M: Late sodium current and its contribution to action potential configuration in guinea pig ventricular myocytes. *Circ Res* 64:389-397, 1989.
 50. KOJIMA M, ICHIYAMA M, BAN T: Frequency-dependent effects of phenytoin on the maximum upstroke velocity of action potentials in guinea-pig papillary muscles. *J Mol Cell Cardiol* 18:711-721, 1986.
 51. KUMAGAI K, NAKASHIMA H, GONDO N, SAKU K: Antiarrhythmic effects of JVT-519, a novel cardioprotective drug, on atrial fibrillation/flutter in a canine sterile pericarditis model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14:880-884, 2003.
 52. LANGENFELD H, WEIRICH J, KÖHLER C, KOCHSIEK K: Comparative analysis of the action of Class I antiarrhythmic drugs (lidocaine, quinidine, and prajmaline) in rabbit atrial and ventricular myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 15:338-345, 1990.
 53. LATHROP DA: Electro-mechanical characterization of racemic sotalol and its optical isomers on isolated canine ventricular trabecular muscles and Purkinje strands. *Can J Physiol Pharmacol* 63:1506-1512, 1985.
 54. LATHROP DA, NÁNÁSI PP, VARRÓ A: In vitro cardiac models of dog Purkinje fiber triggered and spontaneous electrical activity: effects of nicorandil. *Br J Pharmacol* 99:119-123, 1990.
 55. LE JH, ROSEN MR: Use-dependent actions and effects on transmembrane action potentials of flecainide, encainide, and ethmozine in canine Purkinje fibers. *J Cardiovasc Pharmacol* 18:285-292, 1991.
 56. LEE KS, HUME JR, GILES W, BROWN AM: Sodium current depression by lidocaine and quinidine in isolated ventricular cells. *Nature* 291:325-327, 1981.
 57. LI GR, FENG J, SHRIER A, NATTEL S: Contribution of ATP-sensitive potassium channels to the electrophysiological effects of adenosine in guinea-pig atrial cells. *J Physiol* 484: 629-642, 1995.
 58. LINZ DK, AFKHAM F, ITTER G, RÜTTEN H, WIRTH KJ: Effect of atrial electrical remodeling on the efficacy of antiarrhythmic drugs: comparison of amiodarone with $I_{(Kr)}$ - and $I_{(to)}/I_{Kur}$ -blockade in vivo. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18: 1313-1320, 2007.
 59. MECHMANN S, POTT L: Identification of Na-Ca exchange current in single cardiac myocytes. *Nature* 319:597-599, 1986.

60. MILLAR CGM, BAXTER GF, THIEMERMANN C: Protection of the myocardium by ischaemic preconditioning: mechanisms and therapeutic implications. *Pharmacol Ther* 69:143-151, 1996.
61. MUBAGWA K, MULLANE K, FLAMENG W: Role of adenosine in the heart and circulation. *Cardiovasc Res* 32:797-813,1996.
62. NAGY ZA, VIRÁG L, TÓTH A, BILICZKI P, ACSAI K, BÁNYÁSZ T, NÁNÁSI P, PAPP JG, VARRÓ A: Selective inhibition of sodium-calcium exchanger by SEA-0400 decreases early and delayed after depolarization in canine heart. *Br J Pharmacol* 143:827-831, 2004.
63. NATTEL S, TALAJIC M, QUANTZ M, DEROODE M: Frequency-dependent effects of amiodarone on atrioventricular nodal function and slow-channel action potentials: evidence for calcium channel-blocking activity. *Circulation* 76:442-449, 1987.
64. NATTEL S, SINGH BN: Comparative mechanisms of action of antiarrhythmic drugs. In: *Electropharmacological control of cardiac arrhythmias. To delay conduction or to prolong refractoriness?* SINGH BN, WELLENS HJJ, HIRAOKA M (Eds.). Futura Publishing Co., Mount Kisco, NY 207-224, 1994.
65. NATTEL S, KNELLER J, ZOU R, LEON LJ: Mechanisms of termination of atrial fibrillation by Class I antiarrhythmic drugs: evidence from clinical, experimental, and mathematical modeling studies. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14.Suppl:S133-S139, 2003.
66. NATTEL S, CARLSSON L: Innovative approaches to anti-arrhythmic drug therapy. *Nature Drug Discovery* 5: 1034-1049, 2006.
67. NILIUS B, BENNDORF K, MAKWARDT F: Effects of lidocaine on single cardiac sodium channels. *J Mol Cell Cardiol* 19:865-874, 1987.
68. NOMA A, SHIBASAKI T: Membrane current through adenosine-triphosphate-regulated potassium channels in guinea-pig ventricular cells. *J Physiol* 363:463-480, 1985.
69. ONO K, KIYOSUE T, ARITA M: Comparison of the inhibitory effects of mexiletine and lidocaine on the calcium current of single ventricular cells. *Life Sci* 39:1465-1470, 1986.
70. OSHITA S, SADA H, KOJIMA M, BAN T: Effects of tocainide and lidocaine on the transmembrane action potentials as related to external potassium and calcium concentrations in guinea-pig papillary muscles. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 314:67-82, 1980.
71. PAPP JGY, VAUGHAN WILLIAMS EM: The effect of bretylium on intracellular cardiac action potentials in relation to its anti-arrhythmic and local anaesthetic activity. *Br J Pharmacol* 37:380-390, 1969.
72. PAPP JGY, VAUGHAN WILLIAMS EM: A comparison of the antiarrhythmic actions of ICI 501 72 (-)-propranolol and their effects on intracellular cardiac action potentials. *Br J Pharmacol* 37:391-399, 1969.
73. PAPP JGY: Az antiarrhythmiás szerek celluláris elektrofiziológiai hatásairól. *Cardiol Hung* 24 (Suppl 2):3-8, 1995.
74. PAPP JG, NÉMETH M, KRASSÓI I I, MESTER L, HÁLA O, VARRÓ A: Differential electrophysiologic effects of chronically administered amiodarone on

- canine Purkinje fibers versus ventricular muscle. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 1 :287-296, 1996.
75. REES S, CURTIS M: Which cardiac potassium channel subtype is the preferable target for suppression of ventricular arrhythmias? *Pharmacol Ther* 69:199-217, 1996.
 76. REGAN CP, STUMP GL, WALLACE AA, ANDERSON KD, McINTYRE CJ, LIVERTON NJ, LYNCH JJ. Jr: In vivo cardiac electrophysiologic and antiarrhythmic effects of an isoquinoline I_{Kur} blocker, ISQ-1, in rat dog, and nonhuman primate. *J Cardiovasc Pharmacol* 49: 236-245, 2007.
 77. ROCCHETTI M, BESANA A, GURROLA GB, POSSANI LD, ZAZA A: Rate dependency of delayed rectifier currents during the guinea-pig ventricular action potential. *J Physiol* 534: 721-732, 2001.
 78. RODEN DM, BENNETT PB, SNYDERS DJ, BALSER JR, HONDEGHEM LM: Quinidine delays I_K activation in guinea pig ventricular myocytes. *Circ Res* 62: 1055-1058, 1988.
 79. RODEN D: Antiarrhythmic drugs. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th Edition. HARDMAN YG et al (Eds). McGraw-Hill, New York, 839-874, 1996.
 80. ROSEN MRM, DANILLO P: Effects of tetrodotoxin, lidocaine, verapamil and AHR-2666 on ouabain-induced delayed afterdepolarizations in canine Purkinje fibers. *Circ Res* 46:117-124, 1980.
 81. ROY D, ROWE BH, STIELL IG, COUTU B, IP JH, PHANEUF D, LEE J, VIDAILLET H, DICKINSON G, GRAMT S, EZRIN AM, BEATCH GN, CRAFT INVESTIGATORS: A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel antiarrhythmic of recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 44: 2355-2361, 2004.
 82. SALATA JJ, WASSERSTROM A: Effects of quinidine on action potentials and ionic currents in isolated canine ventricular myocytes. *Circ Res* 62:324-337, 1988. '
 83. SANCHEZ-CHAPULA J, TSUDA Y, JOSEPHSON IR: Voltage- and use-dependent effects of lidocaine on sodium current in rat single ventricular cells. *Circ Res* 52:557-565, 1983.
 84. SANGUINETTI MC, JURKIEWICZ NK: 'Two components of cardiac delayed rectifier K^+ current. *J Gen Physiol* 96:195-215,1990.
 85. SCAMPS F, UNDROVINAS A, VASSORT G: Inhibition of I_{Ca} in single frog cardiac cells by quinidine, flecainide, ethmozin and ethacizin. *Am J Physiol* 256 C549-C559, 1989.
 86. SHIRAYAMA T, INOUE D, INOUE M, TATSUMI T, YAMAHARA Y, ASAYAMA J, KATSUME H, NAKAGAWA M: Electrophysiological effects of sodium channel blockers on guinea pig left atrium. *J Pharmacol Exp Ther* 259:884-893, 1991.
 87. SNYDERS DJ, VAN BOGAERT P-P: Alinidine modifies the pacemaker current in sheep Purkinje fibers. *Pflügers Arch* 410:83-91, 1987.
 88. STANTON MS: Class I antiarrhythmic drugs: Quinidine, procainamide, disopyramide, lidocaine, mexiletine, tocainide, phenyloin, moricizine, flecainide, propafenone. In *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*. ZIPES DP, JALIFE J (Eds). WB Saunders Co., Philadelphia, 1296-1317, 1995.

89. STRAUSS HC, BIGGER JT, HOFFMAN BF: Electrophysiological and beta-receptor blocking effects of MJ 1999 on dog and rabbit cardiac tissue. *Circ Res* 26:661-678, 1970.
90. SURAWICZ B: Electrophysiologic substrate of torsade de pointes: Dispersion of repolarization or early afterdepolarizations? *J Am Coll Cardiol* 14:172-184, 1989.
91. SZABÓ B, KOVÁCS T, LAZZARA R: Role of calcium loading in early afterdepolarizations generated by Cs⁺ in canine and guinea pig Purkinje fibers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 6:796-812, 1995.
92. TAMARGO J, CABALLERO R, GÓMEZ R, VALENZUELA C, DELPON E: Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res* 62:9-33, 2004.
93. TANDE PM, BJORNSTAD H, YANG T, REFSUM H: Rate-dependent Class III antiarrhythmic action, negative chronotropy, and positive inotropy of a novel I_K blocking drug, UK-68, 798: potent in guinea pig but no effect in rat myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 16:401-411, 1990.
94. THE TASK FORCE OF THE WORKING GROUP ON ARRHYTHMIAS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY: The "Sicilian Gambit". A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Eur Heart J* 12:1112-1131, 1991.
95. THOLLON C, BEDUT S, VILLENEUVE N, COGE F, PIFFARD L, GUILLAUMIN JP, BRUNEL-JACQEMIN C, CHOMARAT P, BOUTIN JA, PEGLION JL, VILAINE JP: Use-dependent inhibition of hHCN4 by ivabradine and relationship with reduction in pacemaker activity. *Br J Pharmacol* 150: 37-46, 2007.
96. TROTTER BW, NANDA KK, KETT NR, REGAN CP, LYNCH JJ, STUMP GL, KISS L, WANG J, SPENCER RH, KANE SA, WHITE RB, ZHANG R, ANDERSON KD, LIVERTON NJ, McINTYRE CJ, BESHORE DC, HARTMAN GD, DINSMORE CJ: Design and synthesis of novel isoquinoline-3-nitriles as orally bioavailable Kv1.5 antagonists for the treatment of atrial fibrillation. *J Med Chem* 49: 6954-6957, 2006.
97. UEHARA A, HUME JR: Interactions of organic calcium channel antagonists with calcium channels in single frog atrial cells. *J Gen Physiol* 85:621-647 1985.
98. VARRÓ A, ELHARRAR V, SURAWICZ B: Frequency-dependent effects of several Class I antiarrhythmic drugs on V_{max} of action potential upstroke in canine cardiac Purkinje fibers. *J Cardiovasc Pharmacol* 7:482-492, 1985.
99. VARRÓ A, KNILANS TK, NÁNÁSI PP, RABLOCZKY G, LATHROP DA: Concentration- and rate-dependent electrophysiological effects of restacorin on isolated canine Purkinje fibres. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 342:691-697, 1990.
100. VARRÓ A, LATHROP DA, SURAWICZ B: Effects of propranolol on premature action potentials in canine Purkinje and ventricular muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 16:757-763, 1990.
101. VARRÓ A, LATHROP DA: Sotalol and mexiletine: combination of rate-dependent electrophysiological effects. *J Cardiovasc Pharmacol* 16:557-567, 1990.
102. VARRÓ A, SURAWICZ B: Effect of antiarrhythmic drugs on membrane channels in cardiac muscle. In *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. FISCH C, SURAWICZ B (Eds). Elsevier, New York-Amsterdam-London-Tokyo, 277-296, 1991.

103. VARRÓ A, VIRÁG L, L, PAPP JGY: Comparison of the chronic and acute effects of amiodarone on the calcium and potassium currents in rabbit isolated cardiac myocytes. *Br J Pharmacol* 117:1181-1186, 1996.
104. VARRÓ A, FAZEKAS T, PAPP JGY: Amiodaron 1994. *Cardiol Hung* 24:5-17, 1995.
105. VARRÓ A, BALÁTI B, IOST N, TAKÁCS J, VIRÁG L, LATHROP DA, LENGYEL CS, TÁLOSI L, PAPP JGY: The role of the delayed rectifier component I_{Ks} in dog ventricular muscle and Purkinje fibre repolarization. *J Physiol* 523: 67-81, 2000.
106. VARRÓ A, BILICZKI P, IOST N, VIRÁG L, HÁLA O, KOVÁCS P, MÁTYUS P, PAPP JGY: Theoretical possibilities for the development of novel antiarrhythmic drugs. *Curr Medicinal Chem.* 11:1-11, 2004.
107. VARRÓ A, PAPP JGY: Low penetrance, subclinical congenital LQTS: concealed LQTS or silent LQTS? *Cardiovasc Res* 70: 404-406, 2006.
108. VARRÓ A: Antiarrhythmiás szerek. In *Farmakológia és Farmakoterápia I.: III. A szív, az érrendszer és a vese gyógyszerterana.* Gyires K, Fürst Zs. (Eds). *Medicina*, 252-274, 2007.
109. VAUGHAN WILLIAMS EM: Classification of anti-dysrhythmic drugs. *Pharmacol Ther* 1: 115-138, 1975.
110. VAUGHAN WILLIAMS EM: A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 24:129-147, 1984.
111. VAUGHAN WILLIAMS EM: Antiarrhythmic action of specific bradycardiac agents. *Eur Heart J* 8.Suppl:17-18, 1987.
112. VÉGH Á, SZEKERES L, PARRATT JR: Local intracoronary infusions of bradykinin profoundly reduce the severity of ischemia-induced arrhythmias in anaesthetized dogs. *Br J Pharmacol* 104:294-295, 1991.
113. VÉGH A, PAPP JGY, PARRATT JR: Prevention by dexamethasone of the marked antiarrhythmic effects of preconditioning induced 20 h after rapid cardiac pacing. *Br J Pharmacol* 113:1081-1082, 1994.
114. VIRÁG L, ACSAI K, IOST N, ZAZA A, PAPP JGY, VARRÓ A: The role of I_{Kr} and I_{K1} in the reverse use-dependency. *J Mol Cell Cardiol* 36: 768, Abs.no: 162, 2004.
115. VOLDERS PG, STENGL M, VAN OPSTAL JM, GERLACH U, SPATJENS RL, BEEKMAN JD, SIPIDO KR, VOS MA: Probing the contribution of I_{Ks} to canine ventricular repolarization: key role for beta-adrenergic receptor stimulation. *Circulation* 107: 2753-2760, 2003.
116. WALDO AL, WIT AL: Mechanisms of cardiac arrhythmias. *Lancet* 341:1189-1193, 1993.
117. WALSH KB, BEGENISICH TB, KASS RS: Beta adrenergic modulation of cardiac ion channels. Differential temperature sensitivity of potassium and calcium currents. *J Gen Physiol* 93:841-854, 1989.
118. WANG D, SHRYOCK JC, BELARDINELLI L: Cellular basis for the negative dromotropic effect of adenosine on rabbit single atrioventricular nodal cells. *Circ Res* 78:697-706, 1996.

119. WANG DW, KIYOSUE T, SATO T, ARITA M: Comparison of the effects of Class I anti-arrhythmic drugs, cibenzoline, mexiletine and flecainide on the delayed rectifier K^+ current of guinea-pig ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 28:893-903, 1996.
120. WANG GK, CALDERON J, WANG SY: State- and use dependent block of muscle Nav1.4 and neuronal Nav1.7 voltage-gated Na^+ channel isoforms by Ranolazine. *Mol Pharmacol* 2007. Dec 13 (Epub ahead of print)
121. WANG Z, FERMINI B, NATTEL S: Mechanism of flecainide's rate-dependent actions on action potential duration in canine tissue. *J Pharmacol Exp Ther* 267:575-581, 1993.
122. WASSERSTROM JA, FERRIER GR Effects of phenytoin and quinidine on digitalis-induced oscillatory afterpotentials, aftercontractions, and inotropy in canine ventricular tissues. *J Mol Cell Cardiol* 14:725-736, 1982.
123. WEHRENS XHT, LEHNART SE, MARKS AR: Ryanodine receptor-targeted anti-arrhythmic therapy. *Ann NY Acad Sci* 1047:366-375, 2005.
124. WEIRICH J: Frequency-dependent action of antiarrhythmic drugs: the useful concept of periodical ligand binding. *Basic Res Cardiol* 87:205-214, 1992.
125. WETTWER E, HÁLA O, CHRIST T, HEUBACH JF, DOBREV D, KNAUT M, VARRÓ A, RAVENS U: Role of I_{Kur} in controlling action potential shape and contractility in the human atrium: influence of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 110: 2299-2306, 2004.
126. WIJFFELS MC, CRIJNS HJ: Recent advances in drug therapy for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14.Suppl.:S40-S47, 2003.
127. WIRTH KJ, BRENDDEL J, STEINMEYER K, LINZ DK, RÜTTEN H, GÖGELEIN H: In vitro and in vivo effects of the atrial selective antiarrhythmic compound AVE1231. *J Cardiovasc Pharmacol* 49:197-206, 2007.
128. WU B, SATO T, KIYOSUE T, ARITA M: Blockade of 2,4-dinitrophenol-induced ATP sensitive potassium current in guinea pig ventricular myocytes by Class I antiarrhythmic drugs. *Cardiovasc Res* 26:1095-1101, 1992.
129. YANG T, RODEN DM: Extracellular potassium modification of drug block of I_{Kr} Implication for torsade de pointes and reverse use-dependence. *Circulation* 93:407-411, 1996.
130. YATANI A, AKAIKE N: Blockade of the sodium current in isolated single cells from rat ventricle with mexiletine and disopyramide. *J Mol Cell Cardiol* 17:467-476, 1985.

1 táblázat

Az antiaritmiás hatások Vaughan Williams-féle osztályozása

| | Celluláris hatás | Ioncsatorna-hatás | EKG-hatás | Gyógyszerek |
|--|--|---|---|--|
| I. osztály Nátriumcsatorna gátlás | | | | |
| I/A | - A depolarizációs fázis gátlása már fiziológias szívfrekvenciánál is érvényesül - A repolarizáció megnyújtása | - lassú leválási kinetika (> 1s) - K-csatorna-gátlás | -A QRS-komplexus kiszélesítése - A QT-intervallum megnyújtása | kinidin prokainamid disopyramid cibenzolin |
| I/B | -A depolarizációs fázis gátlása csak magas frekvenciánál és/vagy részlegesen depolarizált szívizomban -Az akciós potenciál időtartamának mérsékelt rövidítése | - gyors leválási kinetika (<1s) | -Fiziológias frekvenciánál a QRS- és QT-idő nem változik | lidokain mexiletin phenytoin amiodaron (akut) |
| I/C | -A depolarizációs fázis erős gátlása már fiziológias szívfrekvenciánál is, a repolarizáció időtartamának érdemi befolyásolása nélkül | - lassú leválási kinetika (>5s) | -A QRS komplexus - A QT-távolság mérsékelt megnyújtása, amely a QRS meghosszabbítása következménye | flekainid propafenon enkainid prajmalin |

II. osztálySzimpatikus tónust
csökkentő hatás-cAMP-függő ioncsatornák
működésének csökkentése növelése-RR-távolság
metoprololpropranolol

bisoprolol
esmolol
amiodaron
propafenon
d, l-Sotalol

III. osztályRepolarizációt gátló
hatás-Az akciós potenciál
időtartamának jelentős
megnyújtása

-A K-csatornák gátlása

-A QT-intervallum
megnyújtásaibutilid
bretylumsotalol
amiodaron
(krónikus)
dofetilid
ambasilid
tedisamil
azimilid

IV. osztályKalciumcsatornát
gátló hatás-A „lassú válasz” típusú -Az L-típusú Ca-csatornák
akciós potenciálok gátlása use-dependens gátlása-RR-távolság
növeléseverapamil
diltiazem
-PQ-távolság
megnyújtásacibenzolin
propafenon
amiodaron
kinidin
adenozin
tecadenoson

Ábrák

1. ábra. A reentry-mechanizmus vázlatos ábrázolása.

Az ábra A része az egészséges viszonyokat ábrázolja, ahol körbefutó ingerület nem jön létre. Az ábra B részén látható elágazódás (pl. Purkinje-rost-kamrai munkaizomsejt csatlakozás) egyik szarában szívizomsérülés következtében anterográd ingerületvezetési blokk alakul ki, és az ingerület az elágazódás másik ösvénye felől terjed rá a sérült szívizomterületre. Ha az ilyen (retrográd) módon terjedő impulzus ingerületvezetési sebessége elég lassú és az effektív refrakter szak eltelte után ér vissza a sérülés előtt elhelyezkedő myocardiumhoz, körbefutó ingerület, reentry alakul ki

2. ábra. A Na^+ -csatorna-gátló (I. osztályú) hatás eredménye reentry típusú aritmiában (A). A Na^+ -csatorna-gátló gyógyszerek az ingerületvezetés gátlása révén a retrográd vezetést is továbbbrontják, és az egyirányú ingerületvezetési blokkot kétirányúvá változtatják, ami az aritmia megszűnését eredményezi. A repolarizációt megnyújtó (III. osztályú) antiaritmiás hatás eredménye reentry-típusú tachyarrhythmiákban (B); a repolarizációt megnyújtó gyógyszerek a szívizomsérülés előtti területen is meghosszabbítják a repolarizációt. A retrográd úton lassan visszatérő ingerület a sérült szívizomrészt elhagyva az ép myocardiumot a megnyúlt refrakter szak miatt nem tudja depolarizálni és a reentry-aritmia megszűnik.

3. ábra. Az ábra *bal felső részén* egy pitvar izomrost akciós potenciálja látható. A számok az akciós potenciál egyes fázisait jelzik. Az akciós potenciál alatt a membránpotenciál-változást előidéző transzmembrán ioncsatorna-áramok vannak vázlatosan feltüntetve. A lefelé irányuló nyilak a szívizomsejtbe történő kationmozgást (*inward* áram), míg a felfelé mutató nyilak a szívizom sejtből az extracelluláris térbe történő kationmozgást (*outward* áram) jelölik. A római számok a Vaughan Williams-klasszifikáció szerinti osztályokat jelölik.

A *jobb oldali táblázatban* az individuális ionáramokat befolyásoló gyógyszereket tüntettük fel. Az ionáramok rövidítései: I_{Na} = befelé irányuló Na^+ -áram, I_{Ca} = befelé irányuló Ca^{2+} -áram, I_{K1} = befelé egyenirányító K^+ -áram, $I_{\text{K(Ach)}}$ = acetilkolinfüggő K^+ áram, I_{to} = átmeneti kifelé irányuló K^+ -áram, I_{Kur} = késői egyenirányító kifelé irányuló K^+ -áram ultragyors komponense, I_{Ks} = késői egyenirányító, kifelé irányuló K^+ -áram lassú komponense, I_{Kr} = késői egyenirányító, kifelé irányuló K^+ -áram gyors komponense, $I_{\text{K(ATP)}}$ = ATP-érzékeny K^+ áram, I_{f} = befelé irányuló pacemaker- Na^+ -áram.

4. ábra. A moduláltreceptor-hipotézis vázlatos rajza.

Az akciós potenciál gyors felszálló szára alatt (0 fázis) a Na^+ -csatornák nyitott aktív állapotban vannak, és ilyenkor a Na^+ -csatorna-gátló gyógyszer-molekulák csatorna-receptorokhoz való kötődése áll előtérben a disszociációval szemben. Hasonló a helyzet az akciós potenciál platófázisa alatt (2 fázis), amikor a Na^+ -csatornák zárt

inaktív állapotban vannak. A repolarizáció lezajlása után, az elektromos diasztole (4 fázis) során a csatornák egy "másfajta" zárt, ún. nyugalmi állapotban vannak, amikor a Na^+ -csatorna-gátló gyógyszermolekulák leválása a receptorról nagymértékben felülmúlja a kötődés mértékét.

5. ábra. A use-dependens Na^+ -csatorna-gátló gyógyszerhatások vázlatos magyarázata
Az ábra *bal felső részén* az 1. és 2. akciós potenciálok a normális sinusritmusú frekvenciát jelzik. A 3. és 4. akciós potenciál korai extrasystolét vagy valamilyen tachycardia kezdetét illusztrálja: az ábra *középső részén* az A, I, NY, betűk az akciós potenciál megfelelő fázisa szerint az aktív, inaktív és nyugalmi Na^+ -csatorna-állapotokat tüntetik fel. Az ábra *bal alsó részén* a Na^+ -csatorna-gátlás mértéke az akciós potenciál, illetve szív ciklus megfelelő fázisainak függvényében. A 0% esetében a Na^+ -csatornák kivétel nélkül gyógyszermentes állapotban vannak, 100%-nál pedig valamennyi Na^+ -csatornához gyógyszermolekula kötődik, és így a gyógyszerhez kötött és nem kinyitható állapotban van. Az ábra *jobb oldalán* néhány Na^+ -csatorna-gátló antiaritmiás gyógyszer kötődési és leválási kinetikai időállandóit tüntettük fel az irodalomban fellelhető adatok alapján. Felhívjuk a figyelmet a Na^+ -csatorna-gátló gyógyszerek között meglévő nagyfokú különbségekre, ezek ugyanis nagymértékben meghatározzák az egyes gyógyszerek use-dependens Na^+ -csatorna-gátló hatásának jellegét (részletesebb magyarázat a szövegben).

6. ábra. A refrakteritás gyógyszeres megnyújtásának vázlatos ábrázolása.
Az első esetben (A) a flekainid úgy változtatja meg a Na^+ -csatornák működését, hogy a csatornák újraingerlődéséhez szükséges hányada (szaggatott vonal) az eredeti állapotánál negatívabb feszültségtartományban nyíljon ki. Ez változatlan repolarizáció mellett a refrakter szak mérsékelt megnyúlását eredményezi. Sotalol jelenlétében (B) a Na^+ -csatornák működése változatlan, tehát a Na^+ -csatornák újraingerléséhez szükséges hányada ugyanannál a feszültségnél nyílik ki, így a refrakteritásnövekedés kizárólag a repolarizáció megnyújtásából fakad. A harmadik esetben (C) egy gyors kötődési és leválási kinetikával jellemezhető Na^+ -csatorna-gátló gyógyszer (pl. mexiletin) hatását illusztráljuk. Az A panelen feltüntetett hatáson kívül ebben az esetben még egy másik mechanizmus is említendő. Ekkor ugyanis az akciós potenciál alatt viszonylag nagymértékű Na^+ -csatorna-gátlás alakul ki, amely viszonylag gyorsan meg is szűnik. Ez azt eredményezi, hogy a korábban már említett módon (5. ábra), normális szívfrekvenciánál ingerületvezetés-gátlás nem jön létre. Közvetlenül az akciós potenciál lezajlása után azonban még egy rövid ideig a Na^+ -csatorna-gátlás olyan nagyfokú lehet, hogy a Na^+ -csatornák újraingerlődéséhez szükséges kellő hányada (szaggatott vonal) még gátlás alatt áll. Ez további refrakteritás-megnyúlást, ún. posztrepolarizációs refrakteritást okoz. Kevésbé adottak ezen jelenség kialakulásának feltételei olyan Na^+ -csatorna-gátló gyógyszerek esetén (pl. flekainid), amelyek Na^+ -csatorna-gátló tulajdonságát lassú kötődési és leválási kinetika jellemzi, hiszen olyan mértékű Na^+ -csatorna-gátlás, amely a szaggatott vonallal jelzett gátlóhatást meghaladná, normális szívfrekvenciánál is már túlzott mértékű ingerületvezetés-lassulást okozna.

7. ábra. A fordított frekvenciafüggő repolarizáció-megnyúlás („revers rate dependencia”) feltételezett mechanizmusai. A Sanquinetti-hipotézis: Az I_{Ks} lassú aktivációja és deaktivációja miatt magas szívfrekvenciánál az I_{Ks} áram akkumulációja következik be, azaz az I_{Ks} ioncsatornák tekintélyes része nyitott állapotban marad. Ezzel ellentétben az I_{Kr} ioncsatornákon keresztül folyó áram gyors aktivációjuk és deaktivációjuk miatt még magas szívfrekvencia mellett sem akkumulálódik. Ez azzal a következménnyel járhat, hogy az I_{Kr} gátlás repolarizációt nyújtó hatását a magas szívfrekvencia miatt megnövekedett I_{Ks} áram ellensúlyozná. Ez a hatás azonban lassú szívfrekvenciáknál már nem érvényesülhet.

B. Roden-hipotézis. Magas szívfrekvencia a sejtéből történő fokozott K^+ kiáramlás miatt a sejtmembrán körül K^+ -akkumulációt okoz, amely csökkenti a káliumcsatorna-gátló gyógyszer kötődését és repolarizáció megnyújtó hatását. A lassú szívfrekvencia ellentétes hatású, azaz fokozza a gyógyszer repolarizációt megnyújtó hatását.

C. Hondeghem-Katzung-hipotézis: A moduláltreceptor-teória szerinti nátriumcsatorna-gátló frekvenciafüggő hatásokhoz hasonló, de eltérő irányultságú mechanizmust feltételezve, a káliumcsatorna-gátló gyógyszerek kötődése és hatása magas szívfrekvenciánál csökkenne és lassú szívfrekvenciánál fokozódna.

D. A reverz frekvenciafüggő repolarizáció-megnyúlás mechanizmusa az I_{Kr} és I_{K1} áramok belső kinetikai tulajdonságai következtében. Az I_{Kr} (és I_{K1}) áramok a plató fázis kezdetén viszonylag gyengék, azonban a plató fázis végén és a 3. fázisú repolarizáció során fokozatosan felerősödnek. Az ábrán látható függőleges szaggatott vonallal jelzett időpontban megmérhető I_{Kr} és I_{K1} áramok nagyobbak, rövidebb (1), mint hosszabb (2 és 3) akciós potenciálok esetében hiszen a sejtek egyre negatívabb potenciáltartományba kerülnek, amely feltétele ezen csatornák nyitott állapotának. Ha tehát bármilyen jellegű repolarizációt megnyújtó behatás érvényesül – mint például a gyors nátriumcsatornák lassú inaktivációjának növekedése veleszületett LQT3 szindrómában –, a repolarizációt megnyújtó hatás felerősödik, hiszen a repolarizációt elősegítő káliumáramok (I_{Kr} és I_{K1}) az adott időpontokban gyengébbek hosszabb (2 és 3), mint rövidebb (1) akciós potenciál esetében.

8. ábra. A Na^+ -csatorna-gátló (I. osztályú) antiaritmiás hatás potenciális aritmogén mechanizmusának vázlatos ábrázolása.

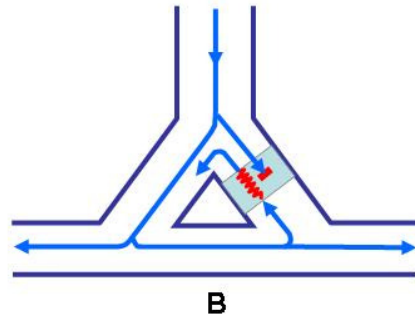
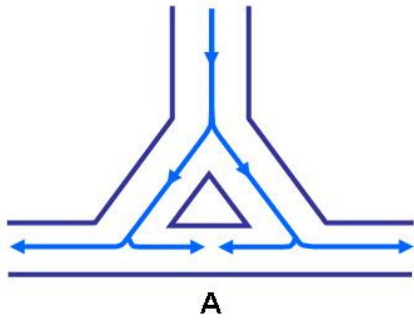
Az *A panel* azt mutatja, hogy egy szívizom-elágazásban az ingerületvezetés sérülés (pl. ischaemia) miatt lelassul, de még átjut a károsodott szakaszon, és a másik ösvényen idejuttató ingerülettel összeütközve kioltják egymást; így körbefutó ingerület, reentry nem alakul ki. Ha azonban az ischaemia által előidézett ingerületvezetés depressziójához hozzáadódik egy Na^+ -csatorna-gátló gyógyszer negatív dromotrop hatása (*B panel*), egyirányú blokk keletkezhet, és ezáltal reentry-aritmia alakulhat ki.

9. ábra. A nomotop és heterotop ingerképzés gyógyszeres befolyásolásának vázlatos rajza.

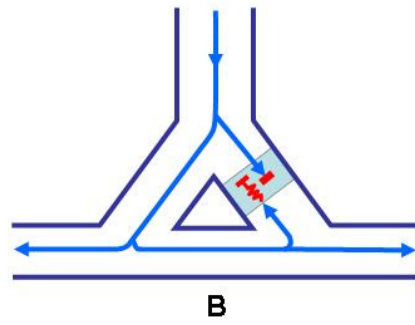
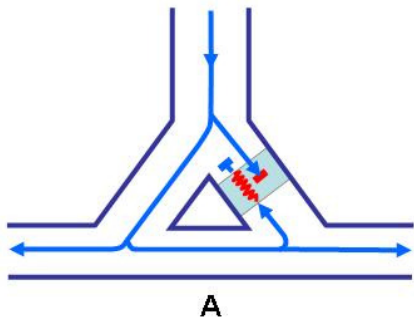
Az *A*-val jelzett folyamatos fekete vonal spontán működő Purkinje-rost akciós potenciálja. Ha az akciós potenciál időtartama megnyúlik (pl. solalol hatására), ez változatlan diasztolés depolarizáció és ingerküszöb mellett a ciklushossz megnyúlását eredményezi (piros vonal, *B*). Ha az elektromos ingerküszöb a működőképes Na^+ -

csatornák számának csökkentése miatt a pozitív feszültségtartomány felé tolódik el (pl. kinidin, flekainid), szintén ciklushossz-megnyúlás jön létre (kék vonal, C). Abban az esetben, ha a repolarizáló K^+ -csatornák permeabilitása fokozódik (pl. adenzin hatására), hyperpolarizáció jön létre, ami szintén ciklushossz-növekedést idéz elő (sárga vonal, D). Ugyancsak frekvencialassulást vált ki a spontán diasztolés depolarizáció meredekségének közvetlen (ivabradin, kinidin) vagy indirekt (propranolol, adenzin) csökkentése, amely az I_f pacemakeráram és az I_{k1} -áram gátlásának következménye (zöld vonal, D).

1. ábra.

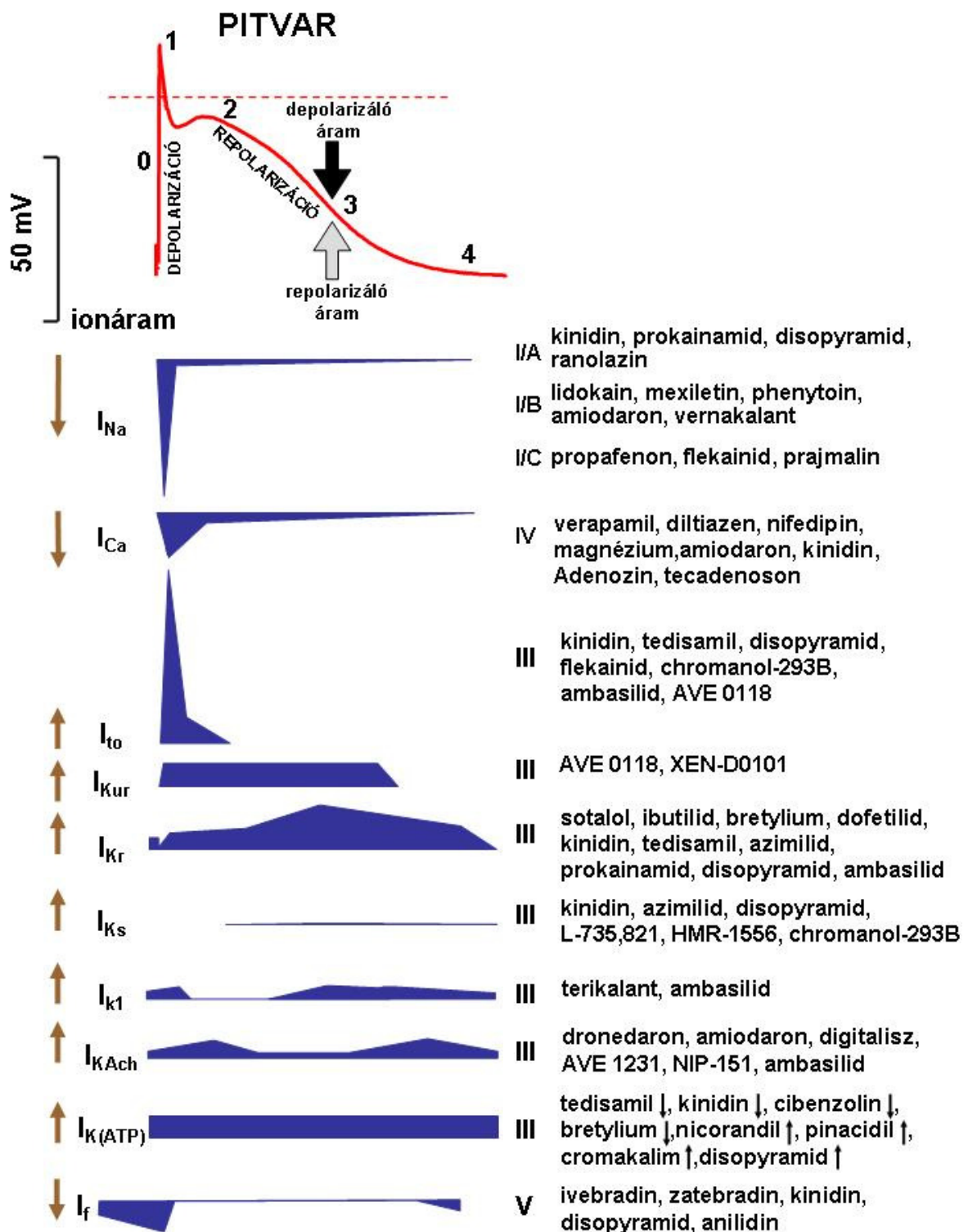


2. ábra



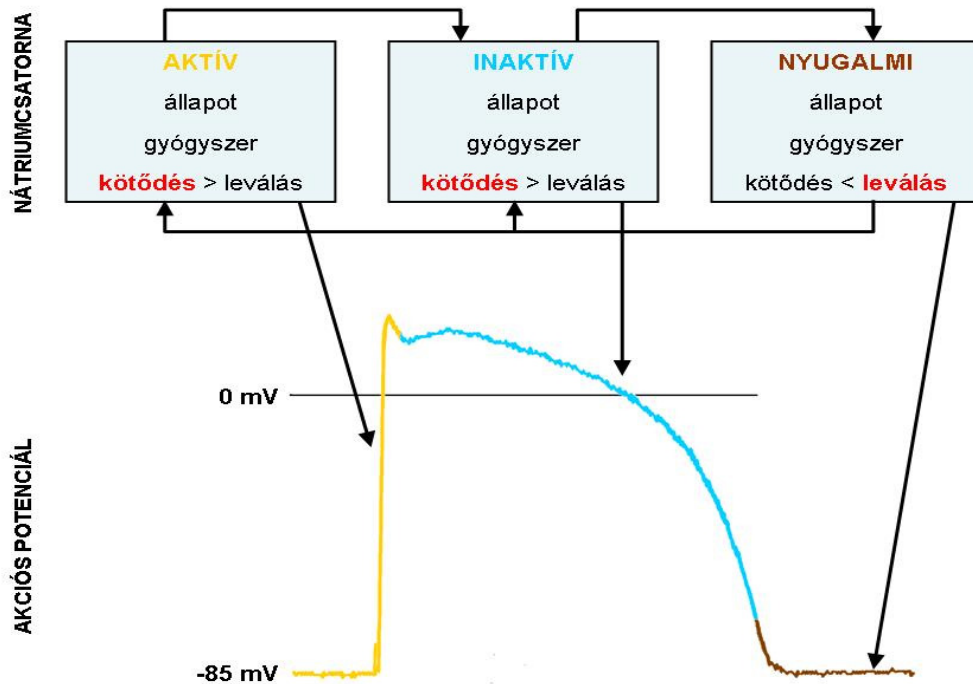
x.2

3. ábra



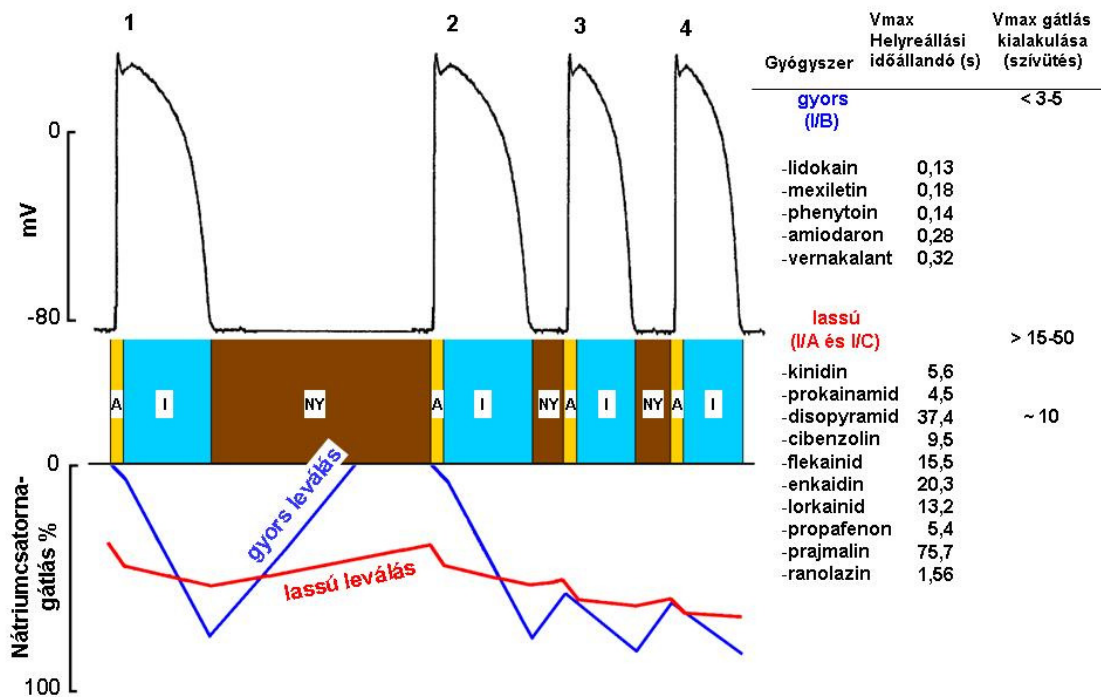
x.3

4. ábra

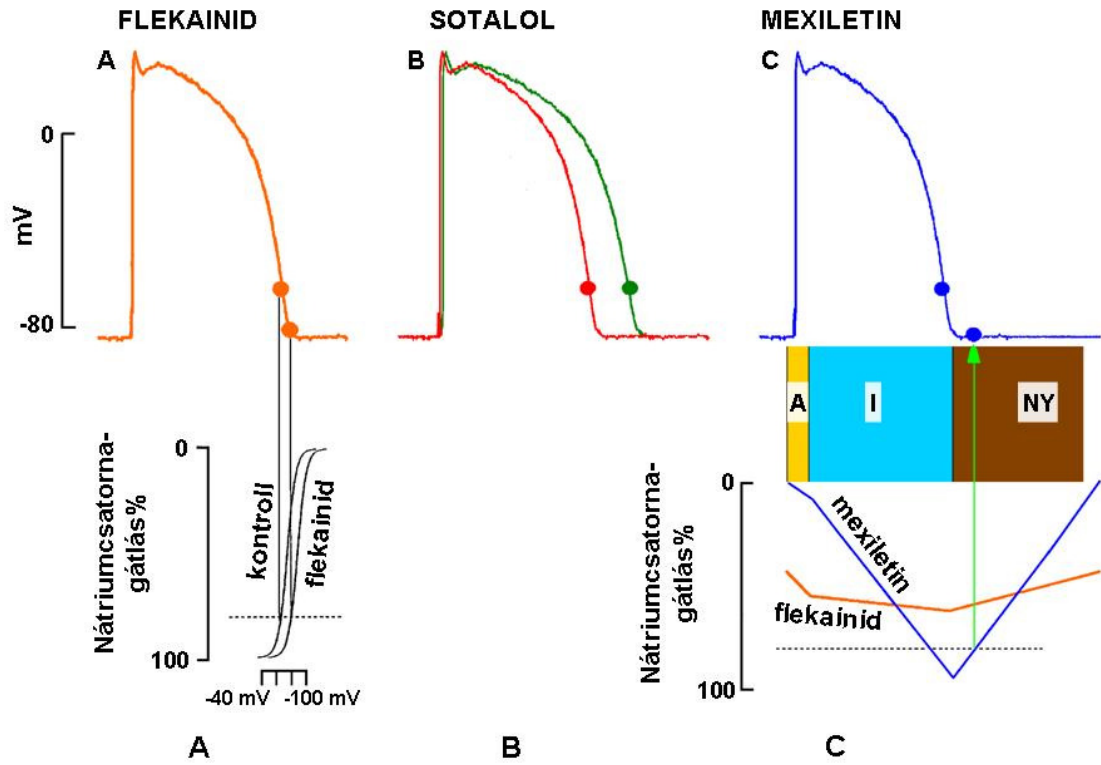


x.4

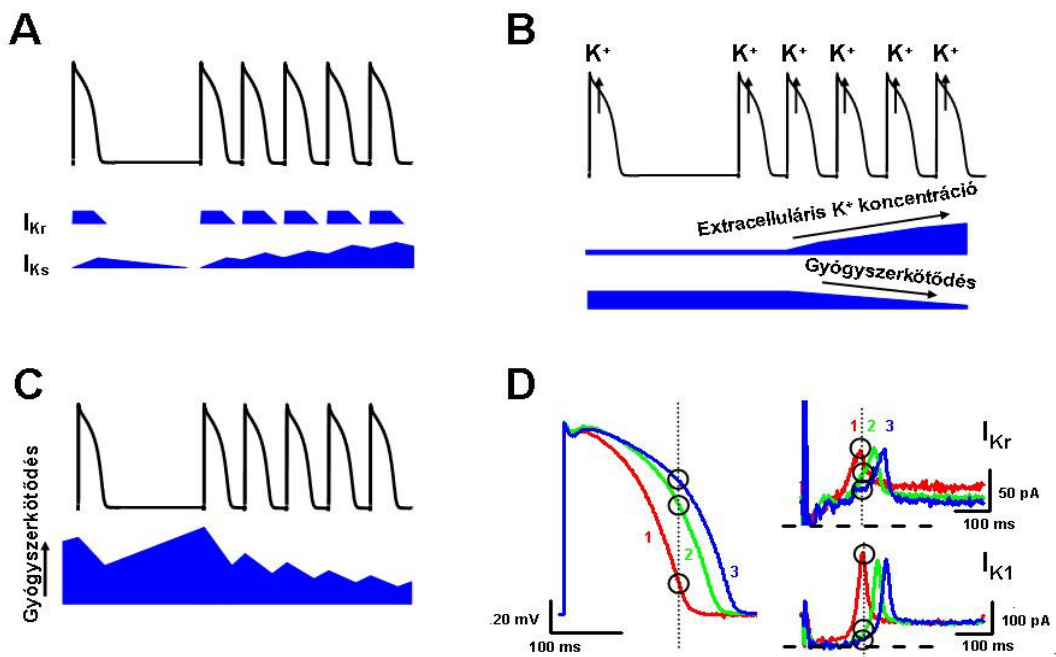
5. ábra



6. ábra



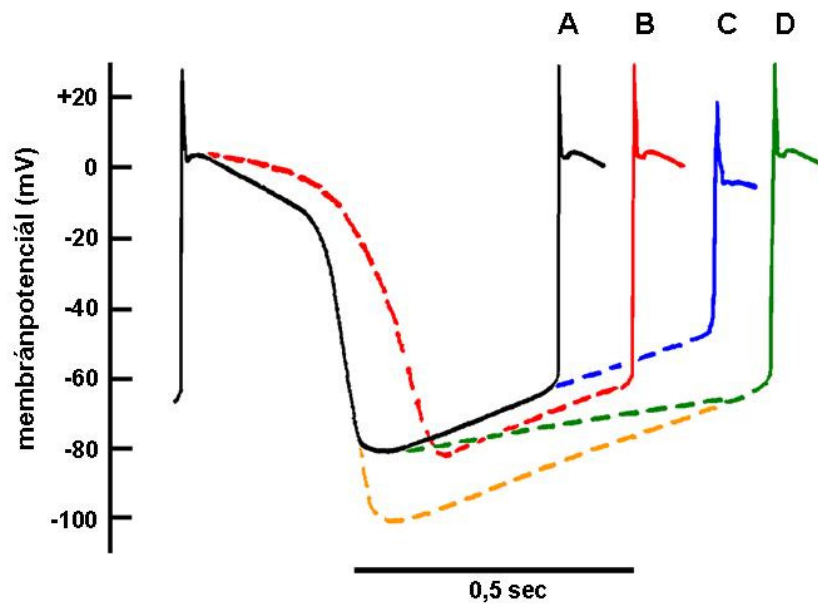
7. ábra



8. ábra



9. ábra



x.9