

Antiarrhythmics

Dr. Shadi HOMSI

28.8.2016

Antiarrhythmics

➤ “pacemaker” cells:

- Specialized cells in the heart that exhibit **automaticity**.
- **Intrinsically** generate rhythmic action potentials in the absence of external stimuli.
- Differ from other myocardial cells in showing a **slow, spontaneous depolarization during diastole (phase 4)**.
- This depolarization is **fastest in the (SA) node**.

➤ **Dysfunction of impulse generation or conduction** at any of a number of sites in the heart can cause an abnormality in cardiac rhythm called “**arrhythmias**” .

➤ Arrhythmias present as a family of disorders with a variety of symptoms.

Antiarrhythmic drugs

➤ Antiarrhythmic drugs can **modify impulse generation and conduction**

- to **prevent** arrhythmias from occurring
- or to **reduce symptoms** of arrhythmias.

➤ Many of the antiarrhythmic agents have dangerous **proarrhythmic actions**.

❖ تستطيع مضادات اللانظميات القيام بتعديل توليد أو توصيل الضربات وذلك بهدف منع حصول اللانظميات أو إنقاص أعراضها.

❖ العديد من مضادات اللانظميات تمتلك أفعال ما قبل تنظيمية خطيرة.

CLASS I (Na⁺-channel blockers)

Disopyramide (IA) NORPACE
Flecainide (IC) TAMBOCOR
Lidocaine (IB) XYLOCAINE
Mexiletine (IB) MEXITIL
Procainamide (IA) PRONESTYL
Propafenone (IC) RHYTHMOL
Quinidine (IA) QUINIDEX, QUINAGLUTE

CLASS II (β-adrenoreceptor blockers)

Atenolol TENORMIN
Esmolol BREVIBLOC
Metoprolol LOPRESSOR, TOPROL-XL

CLASS III (K⁺ channel blockers)

Amiodarone CORDARONE, PACERONE
Dofetilide TIKOSYN
Dronedarone MULTAQ
Ibutilide CORVERT
Sotalol BETAPACE, SORINE

CLASS IV (Ca²⁺ channel blockers)

Diltiazem CARDIZEM, CARTIA XT
Verapamil CALAN, ISOPTIN SR, VERELAN

OTHER ANTIARRHYTHMIC DRUGS

Adenosine ADENOCARD
Digoxin LANOXIN
Magnesium sulfate

CLASSIFICATION OF DRUG	MECHANISM OF ACTION	COMMENT
IA	Na ⁺ channel blocker	Slows Phase 0 depolarization in ventricular muscle fibers
IB	Na ⁺ channel blocker	Shortens Phase 3 repolarization in ventricular muscle fibers
IC	Na ⁺ channel blocker	Markedly slows Phase 0 depolarization in ventricular muscle fibers
II	β-Adrenoreceptor blocker	Inhibits Phase 4 depolarization in SA and AV nodes
III	K ⁺ channel blocker	Prolongs Phase 3 repolarization in ventricular muscle fibers
IV	Ca ²⁺ channel blocker	Inhibits action potential in SA and AV nodes

Figure 20.4

Actions of antiarrhythmic drugs. SA = sinoatrial; AV = atrioventricular.

CLASS I ANTIARRHYTHMIC DRUGS

- Act by **blocking** voltage- sensitive **sodium (Na⁺) channels**.
- Their use has declined due to their **proarrhythmic effects**.
- The class I drugs have been **subdivided into 3 groups** according to their **effect on the duration of the ventricular action potential**.

الزمرة الأولى من مضادات اللانظميات

- ❖ تعمل على إحصار قنوات الصوديوم الحساسة للفلوتاغ
- ❖ تراجع استخدامها نتيجة تأثيراتها ما قبل النظامية.
- ❖ تقسم إلى 3 تحت مجموعات بحسب تأثيراتها على فترة كمون الفعل البطيني.

11

Class IA antiarrhythmic drugs:

- **Quinidine, procainamide, and disopyramide**
- **Quinidine is the prototype class IA drug.**
- Because of their **concomitant class III activity**, they can **precipitate arrhythmias** that can progress to ventricular fibrillation.

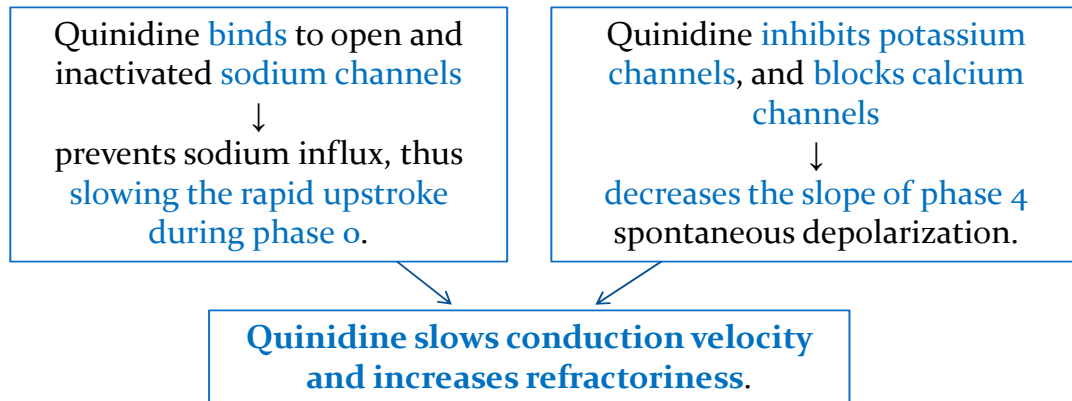
الزمرة IA من مضادات اللانظميات

- ❖ الكينيدين، بروكائيناميد، ديزوبيراميد.
- ❖ يعتبر الكينيدين النمط الأولي لهذه المجموعة.
- ❖ يمكنها أن تتركس اضطراب النظم الذي يمكن أن يتطور إلى رجفان بطيني، نتيجة فعاليتها المتزامنة مع الزمرة III.

13

Class IA antiarrhythmic drugs:

1. Mechanism of action:



➤ Quinidine also has mild α -adrenergic blocking and anticholinergic actions.

❖ يرتبط الكينيدين على قنوات الصوديوم المفتوحة والمغلقة مما يؤدي إلى منع دخول الصوديوم وبالتالي إبطاء الطور صفر.

❖ يثبط الكينيدين قنوات البوتاسيوم ويحجب قنوات الكالسيوم فينقص من انحدار الطور الثالث (نزع الاستقطاب التلقائي).

❖ بالنتيجة، يبطئ الكينيدين سرعة التوصيل ويزيد فترة العصيان.

❖ للكينيدين أيضا تأثير حاجب لمستقبلات ألفا، وتأثيرات مضادة كولينية.

14

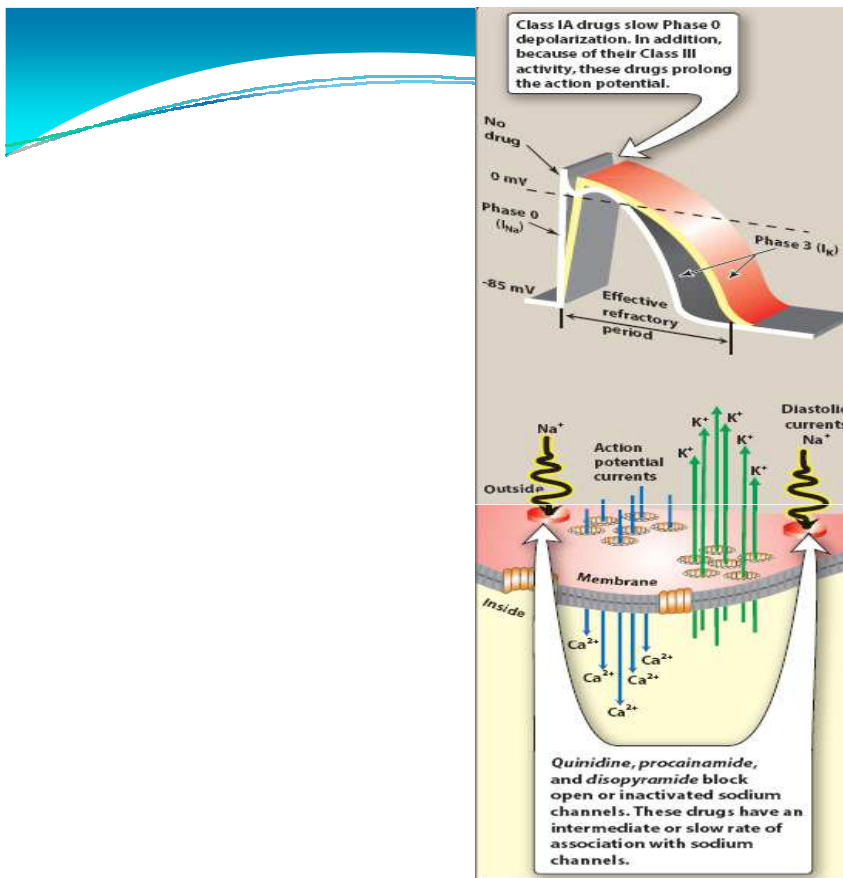


Figure 20.5

Schematic diagram of the effects of class IA agents. I_{Na} and I_K are transmembrane currents due to the movement of Na⁺ and K⁺, respectively.

Class IA antiarrhythmic drugs:

1. Mechanism of action:

- Procainamide and disopyramide have
 - actions similar to those of quinidine.
 - less anticholinergic activity associated with procainamide and more with disopyramide.
 - No α -blocking activity.
- Disopyramide produces a negative inotropic effect that is greater than the weak effect exerted by quinidine and procainamide, and unlike the other drugs, it causes peripheral vasoconstriction.

❖ البروكائيناميد و ديزوبيراميد لديهما تأثيرات مشابهة للكينيدين، وفعالية مضادة كولينية أقل منه للبروكائيناميد وأعلى منه لـ ديزوبيراميد، ولا يمتلكان فعالية حاجبة لمستقبلات ألفا.

❖ يحرض ديزوبيراميد تأثير سلبي على قلووية عضلة القلب أكبر من تأثيرات الاثنين الآخرين. كما يسبب تقبض وعائي محيطي غير موجود لدى الأدوية الأخرى من المجموعة.

16

3. Pharmacokinetics:

- **Quinidine**
 - rapidly and almost completely absorbed after oral administration.
 - extensive metabolism by the hepatic CYP3A4, to active metabolites.
- **Procainamide**
 - relatively short duration of action of 2 to 3 hours.
 - A portion of procainamide is acetylated in the liver to NAPA, which prolongs the duration of the action potential.
 - NAPA has properties and side effects of a class III drug.
- **Disopyramide**
 - well absorbed after oral administration.
 - metabolized in the liver by CYP3A4 to several inactive metabolites.
 - About half of the drug is excreted unchanged by the kidneys.

❖ الكينيدين: يمتص بشكل سريع وشبه كامل بعد الإعطاء الفموي. ويستقلب بشكل شديد كبديا إلى مستقلبات فعالة بواسطة CYP3A4.

❖ بروكائيناميد: يمتلك فترة تأثير قصيرة نسبيا (2-3 سا). يستقلب جزء منه إلى مركب NAPA الذي يطيل فترة كمون الفعل وله خواص الزمرة الثالثة.

❖ ديزوبيراميد: امتصاصه جيد بعد الإعطاء الفموي. يستقلب كبديا بواسطة CYP3A4 إلى مستقلبات غير فعالة، وي طرح جزء كبير منه كلويا دون أي تغيير.

18

4. Adverse effects:

- Large doses of **quinidine** may induce the **symptoms of cinchonism** (blurred vision, tinnitus, headache, disorientation, and psychosis).
- IV administration of **procainamide** may cause **hypotension**.
- **Disopyramide** has the most **anticholinergic adverse effects** of the class IA drugs (dry mouth, urinary retention, blurred vision, and constipation).
- **Drug interactions** are common with quinidine since it is an **inhibitor of both CYP2D6 and P-glycoprotein**.
- Both quinidine and disopyramide should be used with **caution with potent inhibitors of CYP3A4**.

- ❖ يمكن أن تسبب الجرعات العالية من الكينيدين أعراض الانسمام بالكينا (الرؤية المشوشة، تكرر، صداع، ارتباك، ذهان).
- ❖ يمكن أن يسبب الإعطاء الوريدي لبروكائيناميد انخفاض بالضغط.
- ❖ يمتلك ديزوبيراميد تأثيرات مضادة كولينية أكثر من غيره (جفاف فم، احتباس سوائل، تشوش رؤية، إمساك).
- ❖ التداخلات الدوائية شائعة مع الكينيدين لكونه مثبط لكل من CYP2D6 and P-glycoprotein.
- ❖ يجب استعمال كل من الكينيدين و ديزوبيراميد بحذر مع المثبطات القوية لـ CYP3A4.

19

Class IB antiarrhythmic drugs:

- **Lidocaine and mexiletine**
- The class IB agents **rapidly associate and dissociate from sodium channels**. Thus, the actions of class IB agents are manifested **when the cardiac cell is depolarized** or firing rapidly.
- The class IB drugs are useful in **treating ventricular arrhythmias**.

- ❖ **ليدوكائين، ميكسليتئين**: ترتبط وتفك ارتباطها بسرعة على قنوات الصوديوم وبالتالي فإن تأثيرات أدوية الزمرة IB تظهر عند نزع الاستقطاب السريع للخلية القلبية.
- ❖ أدوية هذه الزمرة مفيدة في علاج اضطرابات النظم البطينية.

1. Mechanism of action:

- sodium channel blockade,
 - shorten phase 3 repolarization
 - decrease the duration of the action potential.
- ❖ تقوم هذه الأدوية بإحصار قنوات الصوديوم.
 - ❖ تؤدي إلى قصر فترة الطور 3 (عود الاستقطاب)
 - ❖ تنقص فترة كمون الفعل.

20

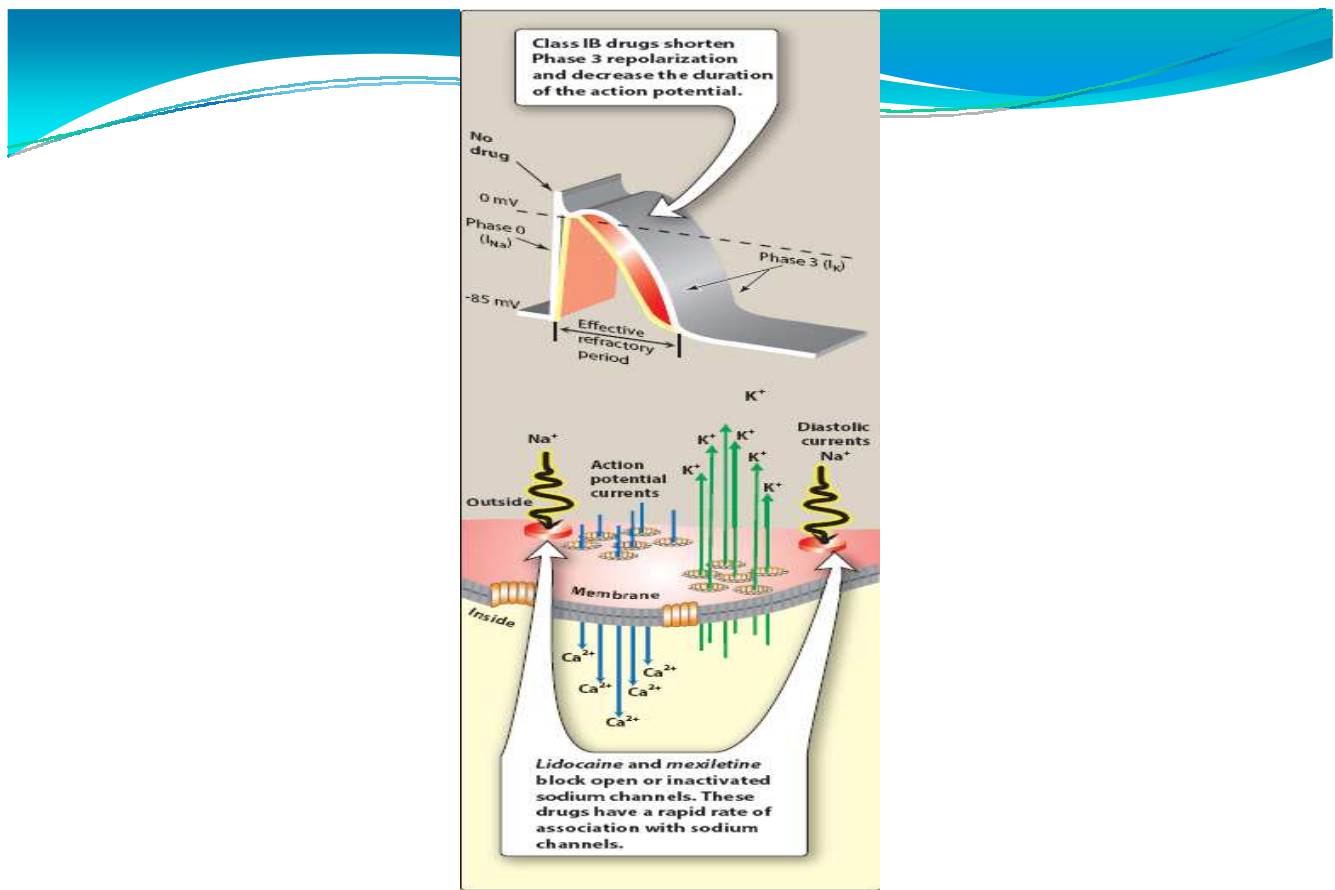


Figure 20.6
Schematic diagram of the effects of class IB agents. I_{Na} and I_K are transmembrane currents due to the movement of Na⁺ and K⁺, respectively.

21

3. Pharmacokinetics:

- Lidocaine
 - given IV because of extensive first-pass transformation by the liver with oral administration.
 - The drug is dealkylated to two less active metabolites, primarily by CYP1A2 with a minor role by CYP3A4.
- Mexiletine
 - well absorbed after oral administration.
 - metabolized in the liver primarily by CYP2D6 to inactive metabolites
 - excreted mainly via the biliary route.

❖ **ليدوكاين:** يعطى وريدياً لأنه يعاني من استقلاب كبدي شديد بالمرور الأول الكبدي بعد الإعطاء الفموي.

❖ **ميكسيليتين:** امتصاصه جيد بعد الإعطاء الفموي، ويستقلب كبدياً بواسطة CYP2D6 إلى مستقلبات غير

فعالة، وي طرح بشكل رئيسي بالطريق الصفراوي.

4. Adverse effects:

- Lidocaine
 - has a fairly **wide therapeutic index**.
 - has **no negative inotropic effect**.
 - **CNS effects** include nystagmus (early indicator of toxicity), drowsiness, slurred speech, agitation, confusion, and convulsions.
- Mexiletine
 - has a **narrow therapeutic index**
 - **caution** when administering the drug with **inhibitors of CYP2D6**.
 - **Nausea, vomiting** are the most common adverse effects.

❖ **ليدوكاينين:** يمتلك هامش علاجي واسع. لا يمتلك تأثيرات سلبية على قلووية القلب. تأثيرات عصبية مركزية تشمل راحة العين، نعاس، ثقل اللسان، ارتباك، اختلاجات.

❖ **ميكسيليتين:** يمتلك هامش علاجي ضيق. يجب الحذر عند تناوله مع مثبطات **CYP2D6**. أكثرها شيوعا الغثيان والإقياء.

24

D. Class IC antiarrhythmic drugs:

- **Flecainide and propafenone**
- These drugs **slowly dissociate from resting sodium channels** and show **prominent effects even at normal heart rates**.
- Serious **doubts on the safety** of the class IC drugs.

❖ **فليكائينيد وبروبافينون.**

❖ تتفصل هذه الأدوية ببطء عن قنوات الصوديوم في حالة الراحة وتبدي تأثيراتها حتى على معدلات ضربات القلب الطبيعية.

❖ هناك شك في أمان استعمال هذه المجموعة من مضادات اللانظميات.

25

D. Class IC antiarrhythmic drugs:

1. Mechanism of action:

- Flecainide
 - suppresses phase 0 upstroke in Purkinje and myocardial fibers.
 - marked slowing of conduction in all cardiac tissue, with a minor effect on the duration of the action potential and refractoriness.
 - \uparrow threshold potential $\rightarrow \downarrow$ Automaticity.
- Propafenone, slows conduction in all cardiac tissues.

❖ فليكائينيد: يثبط طور صفر في ألياف بوركنجي والألياف القلبية، مما يؤدي إلى أبطاء التوصيل في

كل النسيج القلبي، مع تأثير أقل على فترة كمون الفعل وفترة العصيان.

❖ كما يزيد عتبة الكمون مما ينقص التلقائية.

❖ بروبافينون: يبطئ التوصيل في كل الأنسجة القلبية.

26

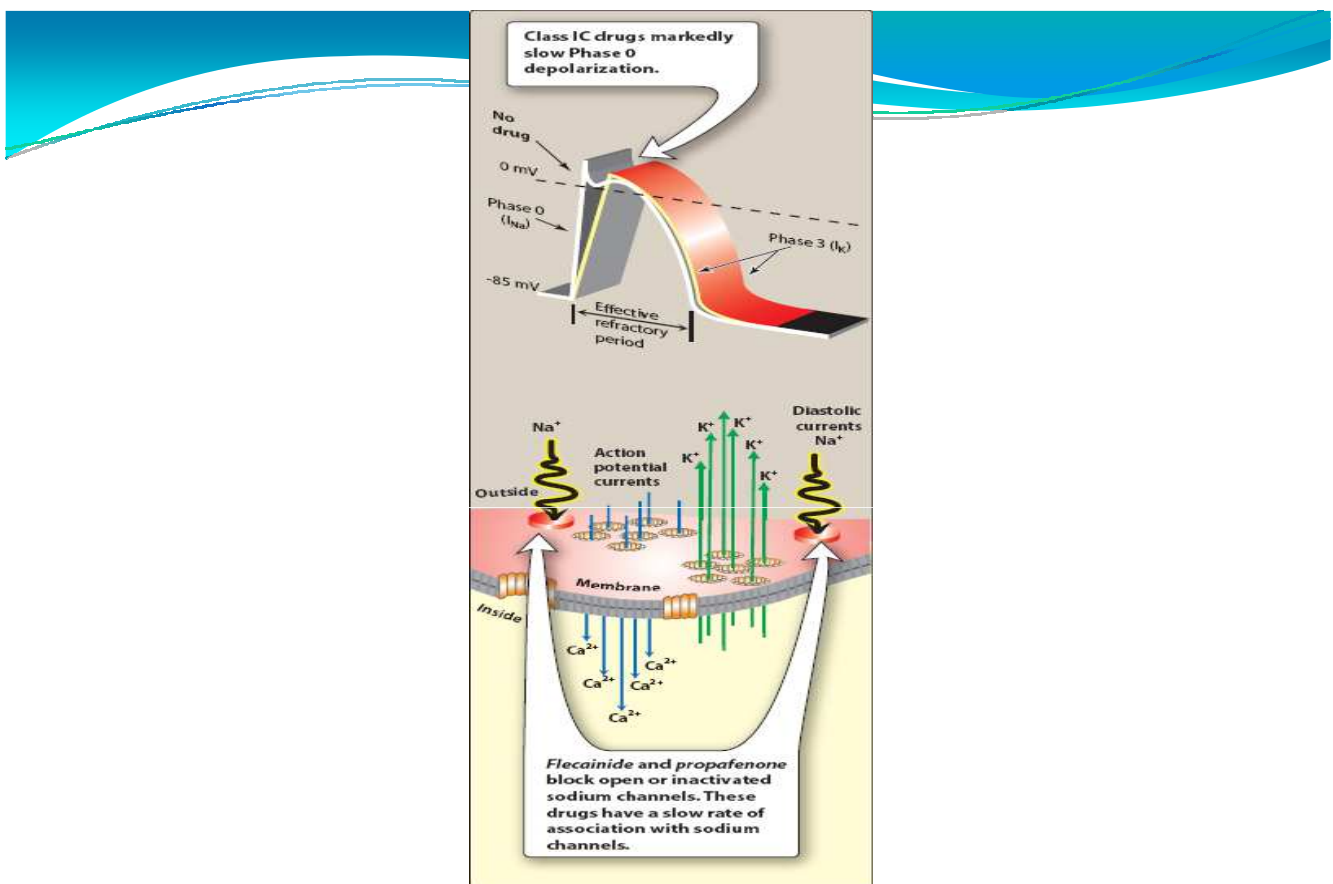


Figure 20.7

Schematic diagram of the effects of class IC agents. I_{Na} and I_K are transmembrane currents due to the movement of Na^+ and K^+ , respectively.

27

3. Pharmacokinetics:

- Flecainide
 - absorbed orally
 - metabolized by CYP2D6
 - mostly eliminated renally, and dosage adjustment required in renal disease.
- Propafenone
 - metabolized to active metabolites primarily via CYP2D6, and also by CYP1A2 and CYP3A4.
 - The metabolites are excreted in the urine and the feces.

❖ **فليكائينيد:** يمتص فمويًا، يستقلب بواسطة CYP2D6 ، يطرح كلويًا ولا بد من ضبط الجرعات في حالة الأمراض الكلوية.

❖ **بروبافينون:** يستقلب بواسطة CYP2D6 إلى مستقلبات فعالة وكذلك بواسطة CYP1A2 و CYP3A4، وتطرح المستقلبات في البول والبراز.

29

4. Adverse effects:

- Flecainide is generally well tolerated, with blurred vision, dizziness, and nausea occurring most frequently.
- Propafenone has a similar side effect profile, but it may also cause bronchospasm due to its β -blocking effects.

❖ **فليكائينيد:** جيد التحمل بشكل عام، مع تشوش بالرؤية، دوخة، غثيان.

❖ **بروبافينون:** له نفس التأثيرات الجانبية ويمكن أن يسبب تقيض قصبات نتيجة تأثيراته الحاجية لمستقلبات بيتا.

30

CLASS 11 ANTIARRHYTHMIC DRUGS

- are β -adrenergic antagonists, or β -blockers.
- These drugs **diminish phase 4 depolarization** → depress automaticity, **prolong AV conduction**, and **decrease heart rate and contractility**.
- useful in
 - treating **tachyarrhythmias** caused by increased **sympathetic** activity.
 - for **atrial flutter and fibrillation** and for **AV nodal reentrant tachycardia**.
 - prevent life-threatening ventricular arrhythmias following a myocardial infarction.

❖ الزمرة الثانية من مضادات اللانظميات تشمل بعض حاصرات مستقبلات بيتا.
❖ تنقص هذه الأدوية زوال الاستقطاب في طور الرابع، مما يؤدي إلى إنقاص التلقائية، وإطالة زمن التوصيل الأذيني البطيني، وينقص معدل ضربات القلب والقلوصية.
❖ تفقد هذه الأدوية في علاج اللانظميات التسارعية الناجمة عن زيادة الفعالية الودية. في حالات الرفرفة والرجفان الأذيني وتسرع القلب الناجم عن عود الدخول في العقدة الأذينية البطينية. ولمنع اللانظميات البطينية المهددة للحياة الناجمة عن احتشاء العضلة القلبية.

31

CLASS 11 ANTIARRHYTHMIC DRUGS

- Metoprolol
 - the β -blocker **most widely used** in the treatment of cardiac arrhythmias.
 - extensively metabolized in the liver primarily by **CYP2D6** and **has CNS penetration**
- Esmolol
 - a **very-short-acting β -blocker**
 - used for **intravenous** administration in **acute arrhythmias** that occur during **surgery or emergency situations**.
 - It has a **fast onset** of action and a **short half-life**.
 - rapidly **metabolized by esterases** in red blood cells.
 - there are **no pharmacokinetic drug interactions**.

❖ **ميثوبرولول:** حاصر بيتا الأكثر استخداما في علاج اللانظميات القلبية. يستقلب بشدة كبديا بواسطة **CYP2D6** ويمكنه العبور إلى الجهاز العصبي المركزي.

❖ **إيزمولول:** حاجب بيتا قصير مدة التأثير جدا. يعطى وريديا في حالات اضطراب النظم الحاد والذي يحدث أثناء الجراحة أو في الحالات الاسعافية. يمتلك بدء تأثير سريع وعمر نصفي قصير. يستقلب بواسطة أنزيم **esterases** في الكريات الحمراء. وليس له تداخلات دوائية متعلقة بالحركية الدوائية.

32

CLASS III ANTIARRHYTHMIC DRUGS

- Class III agents **block potassium channels** and, thus, **diminish the outward potassium current** during repolarization of cardiac cells.
- These agents **prolong the duration of the action potential without altering phase 0** of depolarization or the resting membrane potential.
- they **prolong the effective refractory period**, increasing refractoriness.
- All class III drugs **have the potential to induce arrhythmias**.

❖ أدوية الزمرة الثالثة هي حاصرات قنوات البوتاسيوم ، وهي تنقص تيار البوتاسيوم الخارج من الخلايا القلبية خلال فترة عود الاستقطاب.

❖ تطيل هذه الأدوية فترة كمون الفعل دون تغيير الطور صفر (نزع الاستقطاب) أو كمون الغشاء في حالة الراحة.
❖ تطيل فترة العصيان الفعالة مما يزيد العصيان.

❖ جميع أدوية الزمرة الثالثة تمتلك القدرة على تحريض اللانظميات.

33

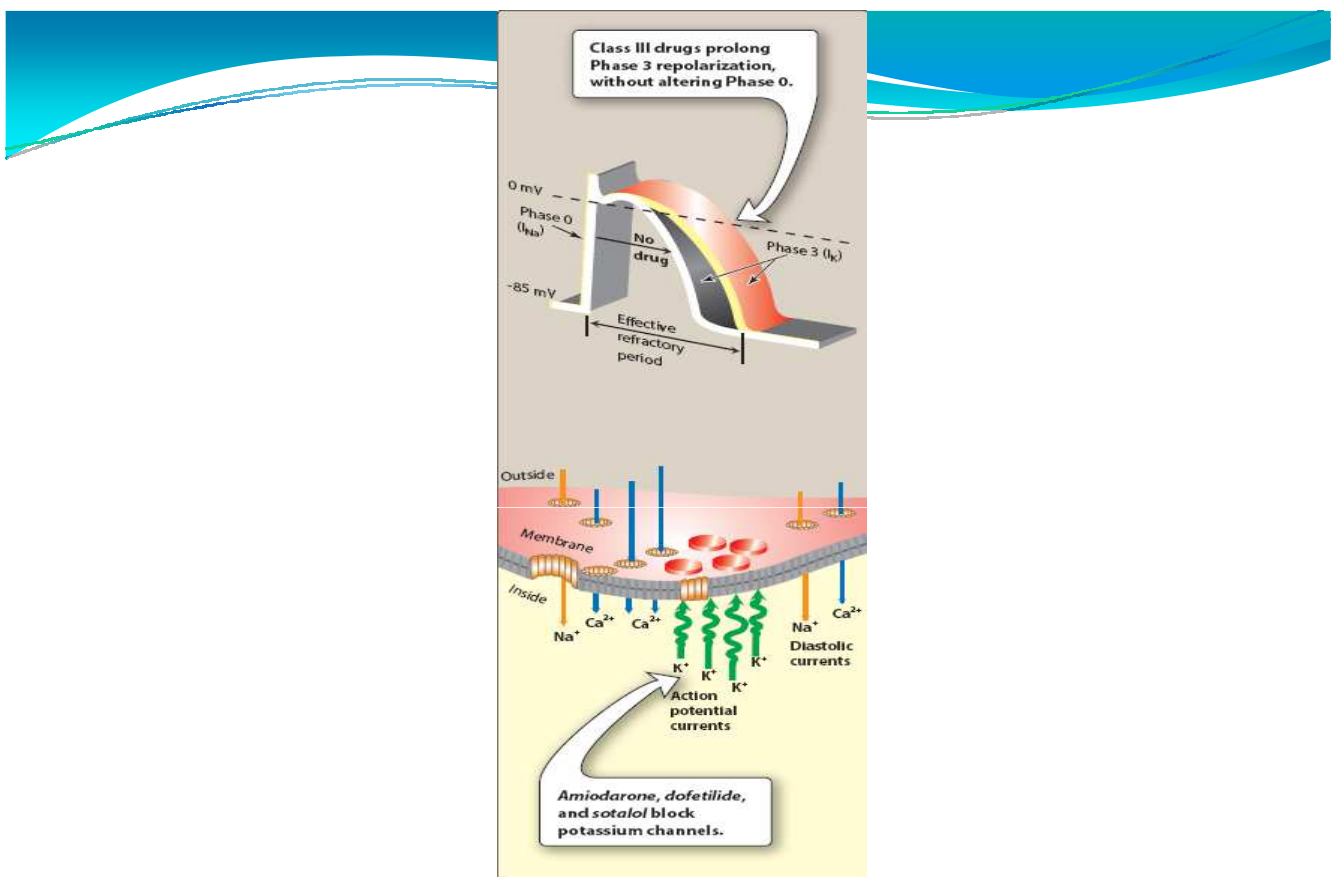


Figure 20.8
Schematic diagram of the effects of class III agents. I_{Na} and I_K are transmembrane currents due to the movement of Na⁺ and K⁺, respectively.

34

A. Amiodarone

1. Mechanism of action:

- Amiodarone contains iodine and is related structurally to thyroxine.
- It has complex effects, showing class I, II, III, and IV actions, and α -blocking activity.
- Its dominant effect is prolongation of the action potential duration and the refractory period by blocking K^+ channels.

❖ يحتوي الأميودارون اليود في تركيبه ويتعلق بنيويا بالتيروكسين.

❖ له تأثيرات معقدة، مبدئياً أفعال الزمر الأربعة، إضافة إلى فعالية حاصرة لمستقبلات ألفا.

❖ تأثيره الأساسي هو إطالة فترة كمون الفعل وفترة العصيان عن طريق حجب قنوات البوتاسيوم.

35

3. Pharmacokinetics:

- Amiodarone is incompletely absorbed after oral administration.
- have a prolonged half-life of several weeks
- distributes extensively in adipose tissue.
- Full clinical effects may not be achieved until months after initiation of treatment, unless loading doses are employed.

❖ يمتص الأميودارون بشكل غير كامل بعد الإعطاء الفموي.

❖ عمره النصفى طويل يمتد لعدة أسابيع.

❖ يتوزع بشكل كبير في الأنسجة الشحمية.

❖ التأثيرات السريرية لا تظهر بشكل كامل حتى بعد بدء العلاج بعدة أشهر مالم تعطى جرعات داعمة.

37

4. Adverse effects:

- Amiodarone shows a variety of **toxic effects**, including **pulmonary fibrosis**, **neuropathy**, **hepatotoxicity**, optic neuritis, blue-gray skin discoloration, and **hypo- or hyperthyroidism**.
- use of low doses and close monitoring reduce toxicity.
- Amiodarone is subject to numerous **drug interactions**,
 - since it is **metabolized by CYP3A4**
 - and serves as an **inhibitor of CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, and P-gp**.

❖ يبدي الأميودارون تأثيرات سمية واسعة منها التليف الرئوي والاعتلال العصبي و السمية الكبدية والتهاب العصب البصري وتصبغ الجلد وفرط أو قصور الدرق.

❖ استعمال الجرعات المنخفضة منه ومراقبة المريض عن قرب تنقص السمية.

❖ يبدي عدة تأثيرات (تداخلات) دوائية لكونه يستقلب بواسطة **CYP3A4**، كما أنه مثبط لكل من **CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, and P-gp**.

38

C. Sotalol

- Sotalol, although a **class III** antiarrhythmic agent, also has **potent nonselective β -blocker activity**.
- Sotalol blocks a rapid outward potassium current, known as the delayed rectifier.
- This blockade **prolongs both repolarization and duration of the action potential**, thus **lengthening the effective refractory period**.

❖ سوتالول مع كونه من مضادات اللانظميات من الزمرة الثالثة، يمتلك فعالية قوية حاصرة لمستقبلات بيتا غير انتقائي.

❖ يمنع السوتالول الخروج السريع لتيار شوارذ البوتاسيوم.

❖ هذا الإحصار يطيل كل من فترة عود الاستقطاب وفترة كمون الفعل، وبهذا يطيل فترة العصيان الفعالة.

39

C. Sotalol

- Sotalol is used for **maintenance of normal sinus rhythm** in patients with **atrial fibrillation**, **atrial flutter**, and in the treatment of **ventricular arrhythmias**.
- can cause the **typical adverse effects associated with β -blockers** but has a low rate of adverse effects when compared to other antiarrhythmic agents.
- The dosing interval should be extended in patients with renal disease, since the drug is renally eliminated.

❖ يمكن أن يسبب التأثيرات الجانبية النمطية لحاصرات بيتا لكنه أقل تأثيرات جانبية مقارنة مع مضادات اللانظميات الأخرى.

❖ يجب مبالغة الجرعات في حالات أمراض الكلية لكون إطراره كلوي.

40

D. Dofetilide

- Dofetilide is a **pure potassium channel blocker**.
-
- The **half-life** of this oral drug is **10 hours**.
- The drug is mainly excreted unchanged in the urine.
- Drugs that inhibit active tubular secretion are contraindicated.

❖ دوفيتيليد هو حاصر قنوات البوتاسيوم صرف.

❖ يبلغ عمره النصفى 10 ساعات عند إعطائه فمويًا.

❖ يطرح بشكل رئيسي في البول دون تغيير.

❖ لا يعطى مع الأدوية المثبطة للإفراز النيبى.

41

CLASS IV ANTIARRHYTHMIC DRUGS

- **nondihydropyridine calcium channel blockers verapamil and diltiazem.**
- Verapamil shows greater action on the heart than on vascular smooth muscle, and diltiazem is intermediate in its actions.
- In the heart, **verapamil and diltiazem bind only to open depolarized voltage-sensitive channels**, thus **decreasing the inward current carried by calcium**.
- They **prevent repolarization until the drug dissociates from the channel**, resulting in a **decreased rate of phase 4 spontaneous depolarization**.
- These drugs are therefore **use-dependent**.
- They also **slow conduction in tissues that are dependent on calcium currents**, such as the **AV and SA nodes**.

❖ تشمل الزمرة الرابعة حاصرات قنوات الكالسيوم غير الانتقائية (فيراباميل وديلتيازيم).

❖ في القلب، يرتبط كل منهما على قنوات الكالسيوم الحساسة للفرق الجهد المفتوحة ومنزوعة

الاستقطاب، فتتوقف تيار شوارز الكالسيوم الداخل .

❖ تعيق هذه الأدوية عود الاستقطاب حتى يفصل الدواء عن قنوات الكالسيوم مما يقلل سرعة

نزع الاستقطاب التلقائي في طور الرابع.

❖ تبطئ هذه الأدوية أيضا التوصيل في الأنسجة المعتمدة على تيارات الكالسيوم مثل العقدة

الجيبية الأذينية والأذينية البطينية.

42

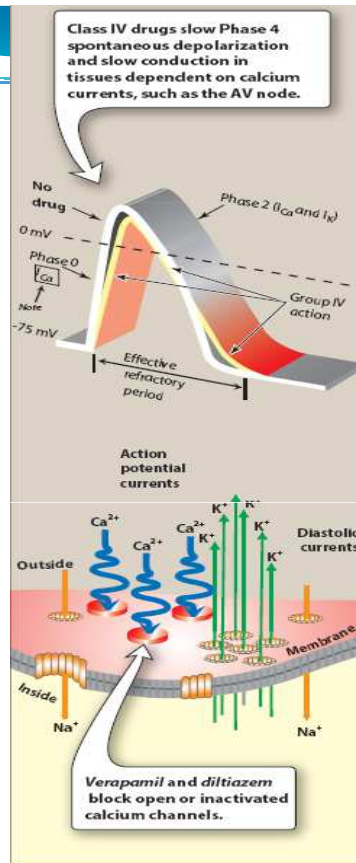


Figure 20.9

Schematic diagram of the effects of class IV agents. I_{Ca} and I_K are transmembrane currents due to the movement of Ca^{2+} and K^+ , respectively.

43

CLASS IV ANTIARRHYTHMIC DRUGS

- These agents are more effective against atrial than against ventricular arrhythmias.
- They are useful in treating reentrant supraventricular tachycardia and in reducing the ventricular rate in atrial flutter and fibrillation.
- Dosage adjustments may be needed in patients with hepatic dysfunction.
- Both agents are also inhibitors of CYP_{3A4}, as well as substrates and inhibitors of P-glycoprotein.
- As such, they are subject to many drug interactions.

❖ هذه الأدوية أكثر فعالية في حالات اللانظميات الأذينية منها في حالات اللانظميات البطينية.

❖ يجب ضبط الجرعات لدى مرضى القصور الكبدي.

❖ كلا الدوائين مثبط لـ CYP_{3A4} ، كما أنهما ركائز ومثبطات لـ P-glycoprotein. وبهذا تخضع لتداخلات دوائية كثيرة.

44

OTHER ANTIARRHYTHMIC DRUGS

A. Digoxin

- Digoxin inhibits the Na⁺/K⁺-ATPase pump,
 - ultimately shortening the refractory period in atrial and ventricular myocardial cells
 - prolonging the effective refractory period in the AV node
 - diminishing conduction velocity in the AV node.
- Digoxin is used to control ventricular response rate in atrial fibrillation and flutter.
- At toxic concentrations, digoxin causes ectopic ventricular beats that may result in fibrillation.

❖ يثبط الديجوكسين مضخة صديوم بوتاسيوم، فتتقصّر فترة العصيان في الخلايا القلبية الأذينية والبطينية، وتطيل

فترة العصيان الفعال في العقدة الأذينية البطينية، وتنقص من سرعة التوصيل في العقدة الأذينية البطينية.

❖ التراكم السمية من الديجوكسين خارج انقباض بطيني مما قد يسبب رجفان بطيني.

45

B. Adenosine

- Adenosine is a **naturally occurring nucleoside**,
- at **high doses**, the drug **decreases conduction velocity**, **prolongs the refractory period**, and **decreases automaticity in the AV node**.
- Intravenous adenosine is the drug of choice for abolishing acute supraventricular tachycardia.
- It has **low toxicity** but causes flushing, chest pain, and hypotension.
- Adenosine has an **extremely short duration of action** (approximately 10 to 15 seconds) due to **rapid uptake** by erythrocytes and endothelial cells.

❖ الأدينوزين هو نيكليوزيد محدث طبيعيًا.

❖ بالجرعات العالية ينقص سرعة التوصيل، ويطيل فترة العصبان، وينقص التلقائية في العقدة الأذينية البطينية.

❖ يعطى وريديا في حالة التسرع فوق البطيني الحاد.

❖ سميته قليلة، لكنه يسبب تبيغ جلدي، ألم صدري، انخفاض ضغط.

❖ يمتلك فترة تأثير قصيرة جدا (10-15 ثانية) بسبب قبطها السريع من الكريات الحمراء والخلايا البطانية.

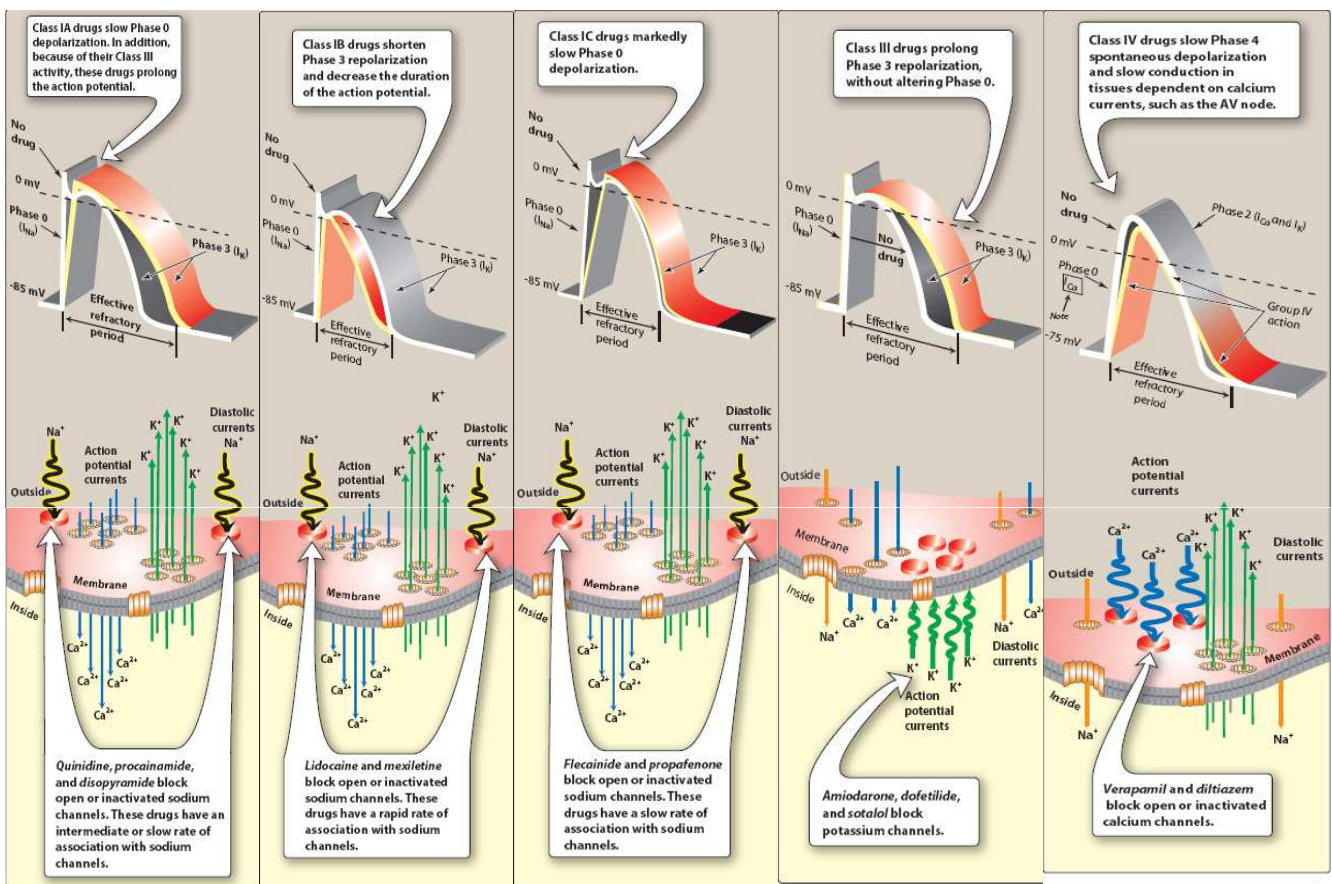


Figure 20.5
Schematic diagram of the effects of class IA agents. I_{Na} and I_K are transmembrane currents due to the movement of Na^+ and K^+ , respectively.

Figure 20.6
Schematic diagram of the effects of class IB agents. I_{Na} and I_K are transmembrane currents due to the movement of Na^+ and K^+ , respectively.

Figure 20.7
Schematic diagram of the effects of class IC agents. I_{Na} and I_K are transmembrane currents due to the movement of Na^+ and K^+ , respectively.

Figure 20.8
Schematic diagram of the effects of class III agents. I_{Na} and I_K are transmembrane currents due to the movement of Na^+ and K^+ , respectively.

Figure 20.9
Schematic diagram of the effects of class IV agents. I_{Ca} and I_K are transmembrane currents due to the movement of Ca^{2+} and K^+ , respectively.