

Rytmihäiriölääkkeet

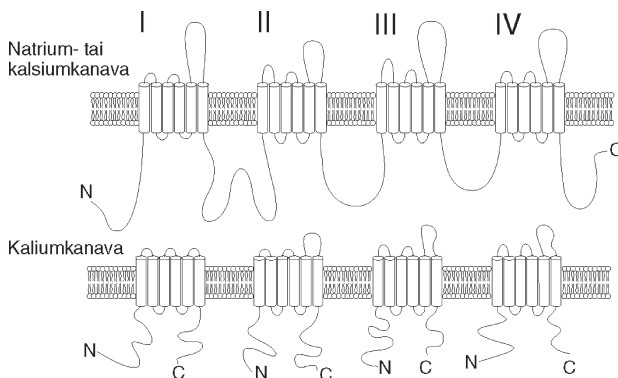
Ionivirrat johtoratojen ja sydänlihaksen sähköisessä toiminnassa

Sydämen sähköinen toiminta johtuu ionien virtauksista ärsyntyvien (depolarisoituvien) solujen solukalvoilla. Hydrofiiliset natrium-, kalium- ja kalsiumionit pääsevät lipofiilisen solukalvon vesitätteisten aukkojen, ionikanavien läpi. Aukon läpäisevyyden määrää solukalvon jännite (voltage dependence, jänniteohjaus), siihen liittyvät reseptorit G-proteiinien välityksellä (reseptorihjaus) sekä aika, joka on kulunut kanavan aukeamisesta (time dependence).

Ärsyntyvän solun normaali lepojännite (noin -90 mV) depolarisoituu, kun soluun virtaa positiivisesti varautuneita natrium- ja kalsiumioneja. Kalvojännite repolarisoituu, kun depolarisaation avaat kanavat sulkeutuvat ja kun solusta virtaa ulos kaliumioneja. Repolarisaatioon saattaa liittyä myös kloridi-ionien soluunvirtaus.

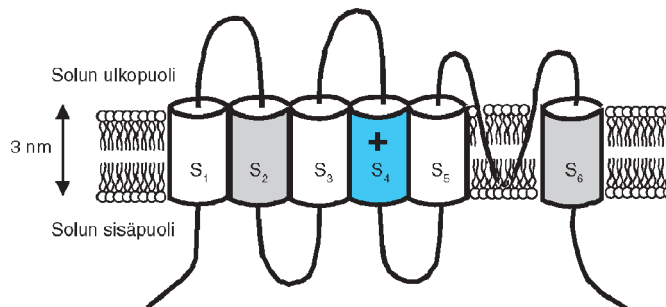
Rakenteellisesti ionikanavat ovat neljästä osasta koostuvia tetrameerejä, jotka ovat kovalenttisesti toisiinsa sitoutuneita muissa paitsi kaliumkanavassa (kuvat 32-1 ja 32-2). Natriumkanava on toimiesaan vuoron perään auki (open), inaktiivinen (closed inactive) tai kiinni (closed resting) (kuva 32-3). Kanavan kaksi sulkeutunutta tilaa eroavat siten, että kiinni oleva kanava on valmis uuteen aktivaatiosykliin, kun taas inaktiivinen kanava ei avaudu depolarisaatiossa. Inak-

- *ionikanavien rakenne ja toiminta*



Kuva 32-1. Natrium- ja kalsiumkanavat ovat kovalenttisesti toisiinsa sitoutuneiden alayksiköiden tetrameerejä, jotka kukin muodostuvat kuudesta solukalvon läpäisevästä osasesta. Kaliumkanavassa on myös kuusi alayksikköä, joiden sidokset ovat löyhempiä (ei-kovalentteja). Tämän on arveltu ainakin osittain selittävän kaliumkanavien monimuotoisuuden.

Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkkeineet



Kuva 32-2. Ionikanavan monomeerin rakenne. Kanavaproteiinin S_4 -osassa on runsaasti positiivisesti varautuneita aminohappoja. Se tunnistaa kalvojännitteen muutoksen ja avaa kanavan solukalvon depolarisaatiossa. Osat S_5 ja S_6 ja niitä yhdistävä peptidi muodostavat ionikanavan seinämät.

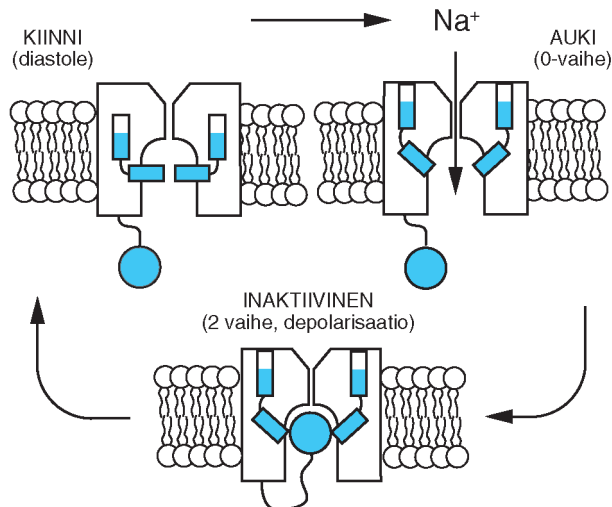
tiiviset natriumkanavat vastaavat elektrofysiologisesti todettavaa refraktariaikaa.

Solukalvon depolarisaatio aiheuttaa samalla sekä natriumkanavan avautumisen että sen inaktivoitumisen. Koska avautuminen on nopeampi tapahtuma (0,1 ms) kuin inaktivaatio (1 ms), seurauksena on natriumin nopea sisäänvirtaus ja sitä seuraavista jännitetapahtumista riippumaton kanavan sulkeutuminen inaktiiviseen tilaan (refraktaaritila). Inaktiivisen natrium- ja myös kalsiumkanavan hidas sulkeutuminen kiinni-tilaan edellyttää kaliumin ulosvirtauksesta aiheutuvaa repolarisaatiota.

- *depolarisaatio*
 - *nopea*
 - *hidas*

Sydämen depolarisoituvat solut voidaan jakaa hitaan (kalsiumvälitteisen) ja nopean (natriumvälitteisen) depolarisaation ryhmiin. Spontaania hidasta depolarisaatiota tapahtuu sinussolmukkeessa (SA-solmuke) ja eteis-kammiosolmukkeessa (AV-solmuke), kun taas myokardiumin johtoradoissa depolarisaatio on nopeaa. Sinusolmukkeen kalsiumkanava säätelee spontaanin depolarisaation taajuutta. Nopean vasteen alueet eivät normaalisti depolarisoidu itses-

Kuva 32-3. Natriumkanava voi olla toiminnallisesti kolmessa tilassa. Diastolen aikana sen sulkee kanavan sisällä oleva portti, jonka avautuvuutta positiivisesti varautunut S_4 -alaysikkö säätelee. Depolarisaatiossa solun positiivemmaksi muuttunut jännite työntää positiivisesti varautuneet kanavan elementit solun pintaa kohti, jolloin ionikanavan portti (m gate) aukeaa nopeasti 0,1 ms:n aikana ja natriumia virtaa solun sisään. Aktiopotentialin tasannevaiheessa (2. vaihe) solunsisäinen kanavaproteiinin segmentti (h gate, kuvan pallo) inaktivoi kanavan noin 1 ms:n kuluttua avautumisesta. Kanavan aukeaminen ja sen inaktivaatio alkavat samasta depolarisaatio-ärsykkeestä. Ionivirran mahdollistaa se, että inaktivaatio on kanavan aukeamista 10 kertaa hitaampi tapahtuma. Kun solu repolarisoituu lepopotentiaalın tasolle, inaktiivinen kanava sulkeutuu hitaasti kiinni-tilaan.



32. Rytmihäiriölääkkeet

tään. Jos sinussolmukkeen toiminta kuitenkin häiriytyy, eteis-kammiosolmuke pystyy myös tuottamaan sinussolmukkeen säätlemää hitaamman spontaanin depolarisaation. Herätteen leviämisen kannalta distaaliset alueet pystyvät myös spontaaniin hitaaseen depolarisaatioon johtoratojen vaurioituessa, jolloin ne voivat ottaa ylempiä tahdistinalueita hitaamman tahdistimen tehtävän. Myös iskeemisesti tai muutoin vaurioitunut sydämen lihaskudos saattaa muuttua tahdistinsolujen kaltaiseksi.

Sydämen repolarisaatio syntyy pääasiassa kaliumin virratessa ulos useiden erityyppisten kaliumkanavien kautta. Ihmisten kaliumkanavien rakenteista vastaa ainakin 10 eri geeniä, ja samassa solussa on lukuisia ominaisuuksiltaan erilaisia kaliumkanavia. Kaliumkanavien moninaisuutta on selitetty niiden tetrameeristen komponenttien löyhillä (ei-kovalenttisilla) sidoksilla, joiden vuoksi ne voivat esiintyä erityyppisinä yhdistelminä (kuva 32-1). Monimuotoisuuden osoitukseksi taulukossa 32-1 on esitetty tunnettuja kaliumkanavatyyppejä.

- *repolarisaatio*

Taulukko 32-1. Solukalvon kaliumkanavia.

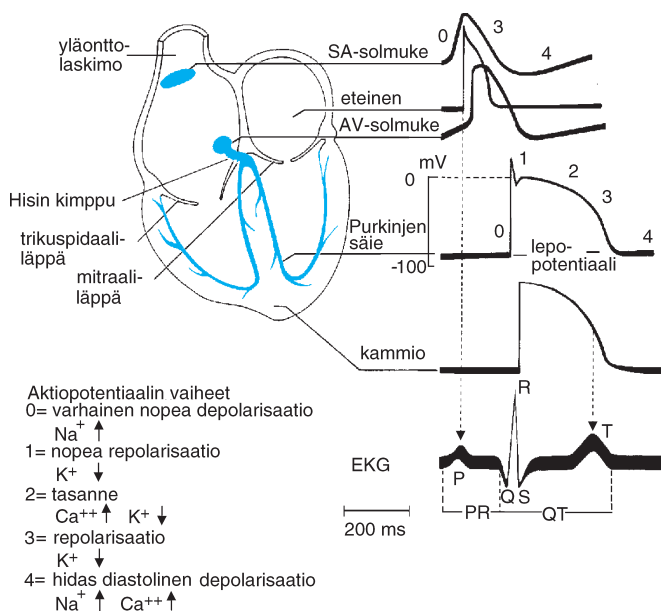
Kanavatyyppi	Virta	Huomautuksia
K_{VR} (delayed rectifier)	$I_{K(V)}$	Avautuu depolarisaatiosta tasannevaiheen lopulla, aloittaa repolarisaation. Inaktivaatio repolarisaatiossa.
K_{VR} (rapid delayed rectifier)	$I_{K(VR)}$	Nopeasti aktivoituva osa sydämen delayed rectifier -virtausta. Sotaloli ja kinidiini salpaavat.
K_A (transient outward current)	$I_{K(A)}$	Avautuu depolarisaatiossa ja sulkeutuu nopeasti (100 ms). Aiheuttaa depolarisaation 1.vaiheen. Kinidiini salpaa.
K_{IR} (inward rectifier)	$I_{K(IR)}$	Avoimna hyperpolarisaatiossa. Pitää yllä lepopotentiaalia. Sulkeutuu depolarisaatiossa magnesiumin sisäänvirtauksesta.
BK_{Ca} , IK_{Ca} , SK_{Ca} (Ca^{2+} :n aktivoima kaliumkanava)	$I_{BK(Ca)}$ $I_{IK(Ca)}$ $I_{SK(Ca)}$	Käytetään myös nimeä maksikaliumkanava
K_{Na}	$I_{K(Na)}$	Aktivoituu kun sytosolin natriumpitoisuus suurenee
K_{ACh}	$I_{K,ACh}$	Asetyylikoliini ja adnosiini avaavat G_i -proteiinin välityksellä. Hyperpolarisoi lepopotentiaalia. Lyhentää eteisen aktiopotentiaalia.
Arakidonihapolle herkkä kaliumkanava	–	Arakidoni- ja muut rasvahapot aktivoituvat erityisesti matalassa pH:ssa.
K_{ATP} :lle herkkä kaliumkanava	$I_{K(ATP)}$	Lidokaiini ja glibeklamidi sulkevat, pinasidiili avaa. ATP estää avautumisen.

Tahdistinherätteen synty ja leviäminen sydämessä

Kuvassa on 32-4 on esitetty sydämen sähköisten tapahtumien yhteys ionivirtoihin ja EKG-mittaukseen. Sydänlihaksen supistusta tahdistaa spontaaniin depolarisaatioon kykenevä sinussolmukkeen erikoistunut hermokudos. Koska sillä on suuri spontaani depolarisaationopeus, sillä on määräävä asema sydämen tahdistajana. Sinussolmukkeen sähköinen ärsyke leviää eteisen lihaskudosta pitkin eteis-kammiosolmukkeeseen ja tästä eteenpäin johtoratoja (Hisin kimppu, Purkinjen säikeet) pitkin kammioiden lihaskudokseen. Kammion lihaskudos kykenee eteislihaksen tavoin levittämään ärsykettä solusta toiseen. Sydämen lihassolut muodostavat syncytiumin, joka on sähköisesti yhtä kudosta. Eteis- ja kammiolihasten välillä on sähköärsytykseltä eristävä sidekudos, jonka Hisin kimppu lävistää. Jos sinussolmuke vaurioituu, pystyy eteis-kammiosolmuke toimimaan tahdistajana, mutta sen depolarisaatio on hitaampi. Kammioiden johtoradat pystyvät korvaavaan spontaaniin toimintaan erittäin hitaalla taajuudella.

- *hidas depolarisaatio (vaihe 4)*

Terve sydänlihas on 0-vaihetta edeltävässä diastolen 4. vaiheessa sähköisesti inaktiivinen, koska depolarisaatio ei avaa inaktivoituneita (refraktaarivaiheessa olevia) natriumkanavia. Sen sijaan tahdistinsoluissa ja johtoradoissa tapahtuu hidasta spontaania depolarisaatiota, jolloin soluun virtaa kalsiumia (tyypin T kalsiumkanava) ja natriumia, samalla kun kaliumin ulosvirtaus estyy. Seurauksena on hidas lepojännitteen (-90 mV) muuttuminen positiivisemmaksi.



Kuva 32-4. Sydämen sinus- ja eteis-kammiosolmukkeen, johtoratojen ja sydänlihaksen depolarisaation ajallinen yhteys EKG-rekisteröintiin. Ylöspäin suuntautuva nuoli (\uparrow) kuvaa ulkotilasta soluun suuntautuvaa ionivirtaa. Vastavasti alaspäin suuntautuva nuoli (\downarrow) kuvaa solusta ulospäin suuntautuvaa ionivirtaa.

32. Rytmihäiriölääkkeet

Autonomisella hermostolla on suuri vaikutus tahdistinsolujen spontaaniin 4. vaiheen depolarisaatioon. Sympaattisesta hermopäätteestä vapautuva noradrenaliini ja verenkierron adrenaliini jyrkentävät β_1 -reseptorin välityksellä diastolisen depolarisaation nousukulmaa lisäämällä kalsiumin soluunvirtausta, jolloin lihassolujen ja kammioiden johtoratojen Na-kanavan aukaiseva kynnyspotentiaali saavutetaan nopeammin ja syke tihenee.

Parasympaattisen hermon asetyylikoliini stimuloi sydämen muskariini M_2 -reseptoreita, jotka G-proteiinivälitteisesti vähentävät cAMP:n pitoisuutta ja kalsiumin soluunvirtausta sekä hyperpolarisoivat lisäämällä kaliumin ulosvirtausta. Lopputuloksena on spontaanin depolarisaation taajuuden pieneneminen sinussolmukkeessa ja johtumisen hidastuminen eteis-kammiosolmukkeessa. Voimakas parasympaattinen vagaalinen heijaste voi aiheuttaa monien sekuntien kestoisen sydämenlyöntien taukoamisen terveelle henkilölle. Sen selittää sinussolmukkeen voimakas hyperpolarisaatio ja johtumisen estyminen.

Kun hidas depolarisaatio saavuttaa kynnysarvon (-60 mV), avautuvat nopeat natriumkanavat ja solun jännite depolarisoituu nopeasti positiiviseksi (vaihe 0). Sydänlihaksessa ei fysiologisesti ole eteis-kammiosolmukkeen hidasta depolarisaatiovaihetta, vaan saatuaan sähköisen herätteen johtoradoista solu depolarisoituu nopeasti lepotentiaalilin tasolta jännitteeltään positiiviseksi.

Sydänlihaksen aktiopotentiaalilin 0-vaiheen lopussa jännite pienee suurimman positiivisen potentiaaliarvon jälkeen aluksi nopeasti, jolloin muodostuu lyhytkestoinen piikki. Tämä johtuu Na-kanavien sulkeutumisesta ja nopeasti ohimenevästä kaliumin ulosvirtauksesta. Vaihetta 1 ei ole spontaaniin depolarisaatioon kykenevissä kudoksissa.

Nopean depolarisaation jälkeen sydänlihaksen jännite jää positiiviseksi 200–500 ms:n ajaksi. Tämä on pitkä aika verrattuna hermokudoksen koko aktiopotentiaalilin kestoon (10 ms). Tasanne on ennen kaikkea seurausta jo 0-vaiheessa avautuneiden jännitteen säätelien kalsiumkanavien (L-tyypin Ca^{2+} -kanava) kautta tapahtuvasta kalsiumin sisäänvirtauksesta. Kalsiumkanava aukeaa, kun solu on depolarisoitunut tasolle -40 mV ja sulkeutuu hitaasti 200–300 ms:n kuluessa. Kalsiumin sisäänvirtausta tasapainottaa kaliumin ulosvirtaus useiden erityyppisten kanavien kautta. Rytmihäiriöiden kehittymisen kannalta tasannevaiheelle tärkeä on kaliumkanava, jonka ATP sulkee. ATP:n puutostiloissa (iskemia) tämä kanava pysyy auki, mikä lyhentää tasanteen kestoa.

Jännite repolarisoituu tasanteen aikana negatiiviseen suuntaan kalsiumkanavien sulkeutuessa, jolloin useiden erityyppisten kaliumkanavien ionivirtaukselle (repolarisaatio) ei ole vastavoimaa.

o *sympaattisen stimulaation vaikutus*

o *parasympaattisen stimulaation vaikutus*

• *nopea depolarisaatio (vaihe 0)*

• *nopea repolarisaatioheilahdus (vaihe 1)*

• *tasanne (vaihe 2)*

• *repolarisaatio (vaihe 3)*

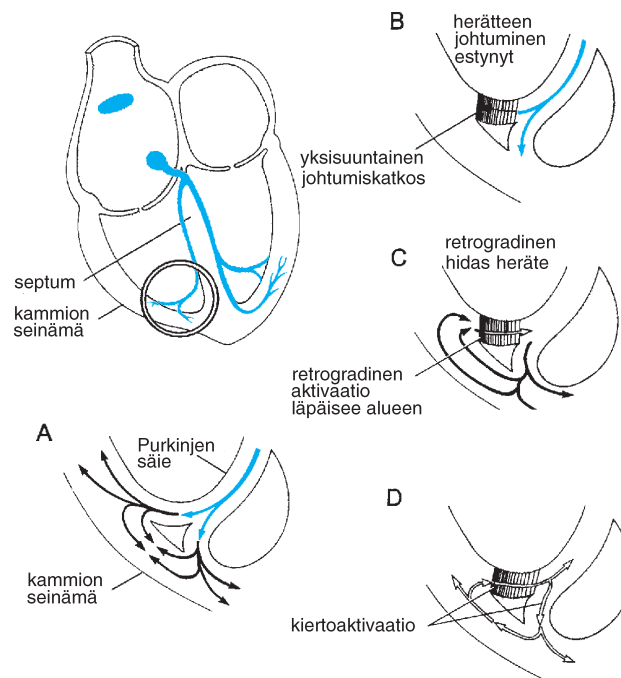
Rytmihäiriöiden syntymekanismit ja lääkehoidon periaatteet

- *syyt*

Eräitä synnynnäisiä poikkeavuuksia (ionikanavien sairaudet, ylimääräiset johtoradat) lukuun ottamatta rytmihäiriöt eivät ole itsenäisiä tautitiloja, vaan oire jostakin perusprosessista. Rytmihäiriöitä aiheuttavia sairauksia ovat mm. sepelvaltimotauti, sydänlihassairaudet, läppien sairaudet, sydäntulehdus ja eräät systeemisairaudet. Lisäksi vaikuttavia tekijöitä ovat mm. elektrolyyttihäiriöt, verenkierron kuormittuminen ja lääkkeiden haittavaikutukset eli proarytmia.

- *mekanismit*

Rytmihäiriöt syntyvät joko lisääntyneen automatismin, jälkidepolarisaation tai kiertoaktivaation mekanismeilla. Kiertoaktivaatio on tavallisin pitkäkestoisen takyarytmian synty tapa (kuva 32-5). Useimmat rytmihäiriölääkkeet vaikuttavat salpaamalla solukalvon natrium-, kalium- tai kalsiumkanavia. Beetasalpaus hidastaa spontaanissa depolarisaatiossa kalsiumin sisäänvirtausta. Sydämen hidastuslyöntisyyttä voidaan nopeuttaa muskariinin salpaajilla. Digitalisglykosideja voidaan käyttää myös rytmihäiriöiden hoidossa. Niiden vaikutus perustuu solukalvon Na^+/K^+ -ATPaasin salpaukseen. Viime vuosien aikana on pyritty kehittämään natriumkanavaa salpaavien lääkkeiden (jäljempänä ryhmä I) sijalle selektiivisesti kaliumkanavaa (ryhmä III) salpaavia lääkkeitä.



Kuva 32-5. Kiertoaktivaation periaate. Normaalisti Purkinjen säikeissä haarautuneet herätteet tavoittavat samanaikaisesti proksimaalisen lihaskudoksen (A). Jos herätteen johtuminen estyy haarautumakohdan toisessa osassa (B), palaa terveen haaran kautta normaalisti välitynyt heräte takaisinpäin (retrogradisesti) alueelle, jossa johtuminen on estynyt ja läpäisee sen (C). Tällöin haarauman katkoskohdasta retrogradisesti palannut impulssi etenee taas anterogradisesti haarauman tervettä osaa pitkin aiheuttaen kiertoaktivaation (D).

Rytmihäiriölääkkeiden luokittelu

Taulukossa 32-2 on esitetty rytmihäiriölääkkeiden luokittelu Vaughan Williamsin mukaan sekä eri aineiden vaikutuksia reseptoreihin ja ionikanaviin. Useilla lääkkeillä on monenlaisia vaikutuksia, niin että sama lääke voidaan periaatteessa sijoittaa useampaan eri luokkaan.

Ryhmään I kuuluvien lääkkeiden päävaikutus on depolarisaation aiheuttavan natriumkanavan salpaus, jolloin aktiopotentiaalin 0-vaihe hidastuu ja solun ärsyyntymiseen tarvitaan entistä suurempi (negatiivisempi) lepopotentiaali. Aktiopotentiaalin alkamiseksi tarvittava depolarisaatiotaso muuttuu positiivisemmaksi (herätekyynnys suurenee) ja herätteen johtumisnopeus vähenee. Hitaan vasteen soluissa spontaani depolarisaatio hidastuu.

Ryhmän I alaryhmiin A, B ja C kuuluvien aineiden teho on erilainen avoimiin ja inaktivoituneisiin natriumkanaviin. Myös kanavan salpauksen kehittymisen ja palautumisen nopeudet eroavat ryhmien ja lääkkeiden välillä. Ryhmän I aineet vaikuttavat vaihtelevasti repolarisaatiosta vastaavaan kaliumkanavaan. Se näkyy niiden erilaisina vaikutuksina aktiopotentiaalin keston, voimakkaimpana alaryhmässä IA.

Taulukko 32-2. Rytmihäiriölääkkeiden vaikutus ionivirtoihin ja reseptoreihin. A = avonainen ionikanava, I = inaktiivinen ionikanava. M₂ = muskariinireseptori, A₁ = adenosinireseptori, + = heikko vaikutus, ++ = kohtalainen vaikutus, +++ = voimakas vaikutus, α = α-adrenerginen reseptori, β = β-adrenerginen reseptori

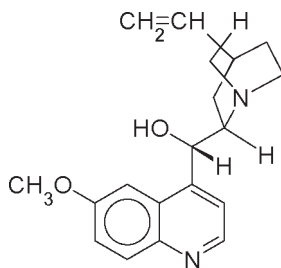
Vaughan Williamsin jaottelu	Aine	Ionivirtojen esto			I _K	I _{Ca}	Reseptorien salpaus			
		I _{Na}					α	β	M ₂	A ₁
		Vaikutus	Salpauksen voimakk. eri tiloihin	Salpauksen kesto						
IA	Kinidiini	A	++	++	+	+	+			+
	Disopyramidi	A			+					+
IB	Lidokaiini	I	+	+						
	Meksiletiini	I								
IC	Propafenoni	A/I	+++	+++					+	
	Flekainidi	A			+	+				
II	Propranololi						++ (epäsuora)			+++
III	Sotaloli				+++		++ (epäsuora)			+++
	Amiodaroni		+		+++	+	+		+	
IV	Verapamiili	+				+++	+			
	Diltiatseemi					+++				
Muut	Atropiini									+++
	Adenosiniini									+++

Ryhmä IA

Ryhmän IA aineet hidastavat 0-vaiheen depolarisaatiota. Johtumisnopeus pienenee kohtalaisesti. Ryhmän aineet hidastavat repolarisaatiota estämällä kaliumin ulosvirtausta, jolloin aktiopotentialin kesto ja refraktaariaika pitenevät.

Kinidiini

- vaikutukset



Kinidiini

Kinidiini on malarian hoidossa käytetyn kiniinin d-isomeeri. Kinidiini vaikuttaa sähköiseen aktiivisuuteen lamaan automatiikkaa sinussolmukkeessa ja ektooppisissa tahdistinsoluissa, vähentämällä aktiopotentialin nousunopeutta ja pidentämällä hieman aktiopotentialin kestoa. Refraktaarivaihe pitenee selvästi eteisissä ja jonkin verran myös kammioissa. Hypokalemia lisää ja hyperkalemia heikentää kinidiinin kaliumin ulosvirtausta salpaavaa vaikutusta. Sinussolmukkeen tahdistusnopeus ei yleensä hidastu merkittävästi. Tähän katsotaan olevan osuutta kinidiinin antikolinergisellä vaikutuksella (M_2 -salpaus), joka kompensoi tilannetta. EKG:ssä PQ-aika saattaa pidentyä, QRS-kompleksi leviää ja QT-aika pitenee. Kinidiinillä on muiden ryhmän IA lääkkeiden tavoin lievä negatiivinen inotrooppinen vaikutus sydämeen.

Kinidiiniä käytetään mm. eteisvärinän siirtämisessä sinusrytmiin ja sinusrytmin ylläpitämisessä. Sitä voidaan myös käyttää Wolff-Parkinson-Whiten (WPW) oireyhtymässä.

- haittavaikutukset

Yleisimpiä kinidiinin haittavaikutuksista ovat maha-suolikanavan oireet ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Näiden vuoksi hoidon joutuu keskeyttämään jopa 30 % potilaista. Lievän liikannon oireina esiintyy korvien soimista (tinnitus) ja kuulohäiriöitä, huimausta, päänsärkyä, näköhäiriöitä ja psyykkisiä oireita. Herkistymäreaktiona esiintyy kuumetta, nokkosrokkoa sekä harvoin trombosytopeniaa ja leukopeniaa. Myös hemolyyttistä anemiaa on kuvattu.

- o kardiovaskulaariset

Kinidiinihoidon vakavimmat komplikaatiot ovat kardiovaskulaarisia: sinus pysähdys, eteis-kammiokatkos, asystole, kammiotakykardia ja kammiovärinä. Pidentyneeseen QT-aikaan liittyvä kääntyvien kärkien kammiotakykardia (torsades de pointes) aiheuttaa hetkellisiä tajuttomuuskohtauksia ja voi johtaa kammiovärinään. Kaikki ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa.

- vasta-aiheet

Vasta-aiheena kinidiinihoidolle ovat toisen ja kolmannen asteen eteis-kammiokatkokset, digitalismyrkytys sekä vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

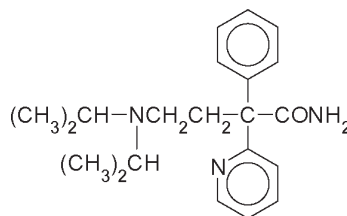
Valmisteita

Chinidini sulfas, kinidiinisulfaatti (Kinidin Duretter®, Kiniduron®)

Disopyramidi

Disopyramidilla on samanlainen elektrofysiologinen vaikutus kuin kinidiinillä: se pienentää aktiopotentiaalin amplitudia ja hidastaa sen nopeaa nousuvaihetta, hidastaa johtumisnopeutta ja pidentää refraktaariaikaa. Myös spontaani depolarisaatio estyy. Se tehoaa sekä kammio- että eteissyntyisiin rytmihäiriöihin. Disopyramidilla on voimakas antikolinerginen vaikutus ja sydäntä lamaava vaikutus. Antikolinerginen vaikutus kompensoi suoraa lamaavaa vaikutusta ja sinussolmukkeen syketiheys ja johtuminen eteis-kammiosolmukkeessa nopeutuvat.

Disopyramidin selvin subjektiivinen haitta on sen antikolinerginen vaikutus. Suun kuivumista, ummetusta, virtsan retentiota ja näköhäiriöitä on raportoitu. Negatiivinen inotrooppinen vaikutus voi provosoida ennestään sydänsairaille sydämen vajaatoiminnan. Kääntyvien kärkein kammiotakykardia on myös mahdollinen. Disopyramidi aiheuttaa myös varsin usein pahoinvointia, oksentelua ja ripulia.



Disopyramidi

- *haittavaikutukset*

Valmisteita

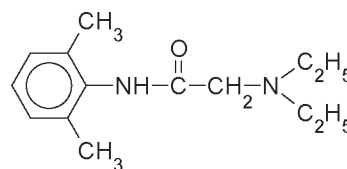
Disopyramidum, disopyramidi
(Disomet®, Durbis®)

Ryhmä IB

Ryhmän IB aineille on ominaista depolarisaatiotaajuuden mukaan määräytyvä natriumkanavien salpaus. Ne salpaavat etenkin tiheällä taajuudella toimivia tai pitkään depolarisoituneita ja siten inaktiivisia natriumkanavia. Natriumkanavan salpaus tehostuu sykkeen tiheessä ja solujen ollessa depolarisoituneina. Salpauksen kesto on niin lyhyt, että normaalilla syketaajuudella inaktivoituneen kanavan salvannut aine dissosioituu pois ennen seuraavaa depolarisaatiota. Ryhmän IB lääkkeet hidastavat 0-vaiheen depolarisaatiota minimaalisesti, mutta lyhentävät aktiopotentiaalia ja refraktaariaikaa. Repolarisaation nopeutuminen johtuu kaliumin ulosvirtauksen lisääntymisestä, mikä lyhentää aktiopotentiaalin kestoa. Ryhmään IB kuuluu myös epilepsialääke fenytoiini, jonka harvinainen käyttöaihe on ollut digitalismyrkytyksen aiheuttamat kammioarytmiat.

Lidokaiini

Lidokaiini lyhentää aktiopotentiaalin kestoa ja hidastaa spontaania depolarisaatiota 4. vaiheessa muuttamatta kynnysjännitettä. Siten automatiikka vähenee. Lidokaiini ei vaikuta eteis-kammiojohtumisaikaan. Iskeemisen sydämen johtoradassa, etenkin Purkinjen säikeissä, johtumisnopeus kuitenkin hidastuu. Lidokaiinin parhaat vaikutukset tulevat esille kammiooperäisissä takyarytmioissa, jotka syntyvät hapen puutteesta.



Lidokaiini

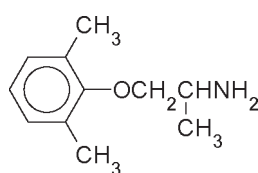
Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkeaineet

- *haittavaikutukset*

Lidokaiinin hemodynaamiset haittavaikutukset ovat vähäisemmät kuin ryhmän IA lääkkeiden. Keskushermostoperäisiä sivuvaikutuksia esiintyy pitoisuuden kasvaessa yli terapeuttisen alueen: pahoinvointia, uneliaisuutta, kiihtymystä, psyykkisiä muutoksia, epileptisiä kohtauksia ja tajunnan häiriintymistä. Lidokaiinin metabolia on maksan verenvirtauksesta ja metaboliakyvystä riippuva, mikä tulee huomioida lidokaiinin annosta ja infuusionopeutta määritettäessä.

Valmisteita

Lidocainum, lidokaiini (Lidocard®)



Meksiletiini

Valmisteita

Mexiletinum, meksiletiini (Mexiti®)

Meksiletiini

Meksiletiini on rakenteeltaan lidokaiinin johdos, ja sen pääasiallinen käyttöaihe ovat kammioperäiset takyarytmiat. Meksiletiini pidentää johtumisaikaa Purkinjen säikeissä lievästi. Kuten lidokaiinia, myös meksiletiiniä siedetään poikkeuksellisen hyvin hemodynaamisesti. Sen sijaan meksiletiini aiheuttaa runsaasti maha-suolikanavan oireita ja neurologisia sivuvaikutuksia. Myös trombosytopeniaa, tumavasta-aineiden lisääntymistä sekä lievää maksaentsyymiarvojen nousua on esiintynyt meksiletiinihoidon yhteydessä.

Ryhmä IC

Ryhmän IC aineet hidastavat voimakkaasti 0-vaiheen depolarisaatiota ja kammioiden johtumisnopeutta. Ryhmän aineet salpaavat voimakkaasti kaikissa tiloissa olevia natriumkanavia. Tästä johtuu, että ne eivät salpaa valikoivasti aktivoituneita Na-ionikanavia ja vaikuta siten erityisesti tiheän syketaajuuden aikana kuten ryhmän IB aineet. Ryhmän IC aineet eivät vaikuta repolarisaatioon eivätkä aktiopotentiaalien kestoon.

Flekainidi

- *vaikutus*

Flekainidi hidastaa nopeita natriumkanavia sekä eteisten tasolla että kammioissa ja Purkinjen säikeissä. Se ei merkittävästi vaikuta aktiopotentiaalien kestoon. Flekainidi hidastaa johtumista eteiskammiosolmukkeessa sekä etenkin Hisin kimpussa ja Purkinjen säikeissä. EKG:ssä PR-väli saattaa pidentyä ja QRS-kompleksi levenee ja QT-aika pitenee. Se estää johtumista ylimääräisissä johtoradoissa ja tautien aiheuttamissa sydänlihaksen kiertoradoissa. Flekainidi ei mainittavasti pidennä eteisten eikä kammioiden refraktaariaikaa.

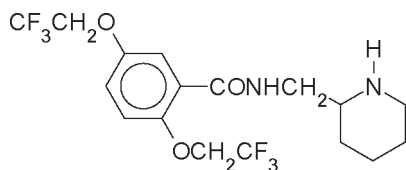
- *haittavaikutukset*

Sivuvaikutuksena esiintyy huimausta, pyöräytystä ja näköhäiriöitä, pahoinvointia ja oksentelua. Negatiivinen inotrooppinen vaikutus on melko voimakas. Flekainidi voi aiheuttaa kammiotakykardiaa ja kammiövärinää sydänsairauksissa, mutta proarytmia on hyvin vähäistä ilman sydänsairautta.

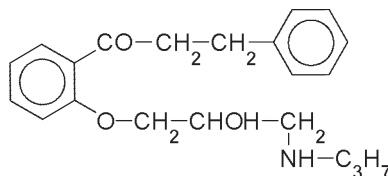
Valmisteita

Flecainidi acetat, flekainidiasetaatti (Tambacor®)

32. Rytmihäiriölääkkeet



Flekainidi



Propafenoni

Propafenoni

Päävaikutuksensa natriumkanavan salpauksen lisäksi propafenoni saattaa suurina annoksina pidentää aktiopotentiaalin kestoa, ja sen vuoksi se on joskus luokiteltu ryhmän IA aineeksi. QRS-kompleksi levenee EKG:ssä mutta QT-aika ei juuri pitene. Propafenonia suositellaan sekä kammioperäisten että eteisperäisten rytmihäiriöiden hoitoon ja myös Wolff–Parkinson–Whiten oireyhtymän (WPW) rytmihäiriöihin, joissa se salpaa ylimääräistä johtorataa.

Sivuvaikutuksena esiintyy ruokahaluttomuutta, pahoinvointia ja karvasta makua suussa sekä neurologisina oireina näön hämärtymistä, päänsärkyä ja huimausta. Negatiivinen inotrooppinen vaikutus voi tulla esille, etenkin jos sydänlihas on ennestään vaurioitunut.

- vaikutukset

- haittavaikutukset

Valmisteita
Propafenonum, propafenoni
(Rytmonorm®)

Ryhmä II

Ryhmään II kuuluvat β -reseptorin salpaajat, jotka estävät sympaattisen hermoston liika-aktiivisuutta. Beetasalpaus estää välillisesti kalsiumin sisäänvirtausta spontaanissa depolarisaatioissa. Sinussolmukkeeseen herätenopeus ja spontaani diastolisen depolarisaatio (vaihe 4) hidastuu. Johtuminen eteis-kammiosolmukkeessa hidastuu.

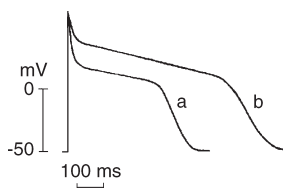
Hyvin suurina pitoisuuksina eräät β -reseptorin salpaajat (esim. propranololi) estävät myös nopean natriumkanavan toimintaa. Tällä luokan I vaikutuksella ei ole kliinistä merkitystä.

Yksittäisten β -reseptorin salpaajien ominaisuuksia on selostettu luvussa 15. Rytmihäiriöiden liittyminen sepelvaltimosairauteen tai kohonneeseen verenpaineeseen lisää beetasalpaajien käyttökelpoisuutta takyarytmioiden hoidossa. Käytön vasta-aiheita ovat sairaus sinussolmuke, hidas sydämen syketaajuus, II ja III asteen eteis-kammiokatkokset ja I asteen katkos, kun epäillä distaalisen johtoradan sairautta.

- vaikutus

- vasta-aiheet

Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkeaineet



Kuva 32-6. Ryhmän III aineiden vaikutus eristetyn Purkinjen säikeen aktiopotentiaaliin. a = kontrolli, b = sotalolia lisätty pitoisuus 10^{-5} M.

Ryhmä III

Ryhmän III aineet pidentävät aktiopotentiaalin palautumisvaihetta. Ryhmän aineilla ei ole vaikutusta natriumkanaviin nopeassa 0-vaiheen depolarisaatiossa. Toisaalta repolarisaatiossa kaliumin ulosvirtaus estyy ja aktiopotentiaali pitenee (kuva 32-6). Ryhmän aineista sotaloli kuuluu beetasalpaajana samalla ryhmään II ja amiodaronilla on myös ryhmien I ja IV aineiden ominaisuuksia.

Sotaloli

Sotalolilla on muista β -reseptorin salpaajista poiketen selviä III ryhmän antiarytmisiä ominaisuuksia. Aktiopotentiaalin kesto ja -väli pitenevät annoksen mukaan. Aktiopotentiaalin piteneminen johtuu kaliumkanavien salpauksesta, joka viivästyttää repolarisaatiota. QT-ajan voimakasta pitenemistä ja kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa on esiintynyt joskus jopa terapeuttisilla pitoisuuksilla. Pitkäaikaishoidossa tulisikin siksi EKG:ssä seurata QT-ajan kehittymistä.

Valmisteita

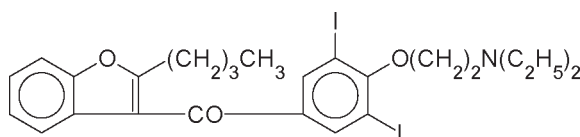
Sotalolum, sotaloli (Sotacor®, Sotalin®, Sotalol Alpha® , Sotalol Generics®)

Amiodaroni

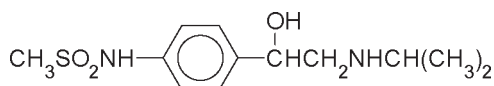
Amiodaroni on erittäin tehokas lääke eteisperäisten rytmihäiriöiden ja WPW:n oireyhtymän hoitoon sekä vaikeasti hoidettaviin kammiooperäisiin rytmihäiriöihin. Kliinistä käyttöä rajoittavat aivan poikkeukselliset farmakokineettiset ominaisuudet, kuten erittäin hidas eliminaatio (25–60 vrk). Lääkkeellä on myös lukuisia haittavaikutuksia, jotka estävät pitkäaikaista käyttöä.

- vaikutus

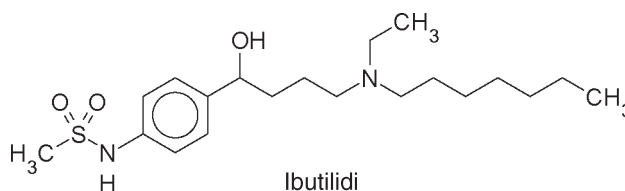
Amiodaroni pidentää aktiopotentiaalin kestoja kokonaisuudessaan vaikuttamatta merkittävästi aktiopotentiaalin synty nopeuteen. Kaikissa sydämen kudoksissa havaitaan merkittävä refraktaariajan pite-



Amiodaroni



Sotaloli



Ibutilidi

32. Rytmihäiriölääkkeet

neminen. EKG:ssä sinustaajuus hidastuu ja PQ-aika ja QT-aika pidentyvät. Laskimoon annetun ruiskeen jälkeen ei näitä oraaliseen hoitoon liittyviä vaikutuksia kuitenkaan havaita. Laskimoon annettu amiodaroni laskee verenpainetta ja vähentää verenkierron ääreisvas- tusta ja koronaariverenkierron vastusta.

Pitkäaikaiseen amiodaronin käyttöön liittyviä sivuvaikutuksia ovat ummetus ja ruokahaluttomuus, unettomuus, vapina ja huonontunut muisti, sarveiskalvon saostumat, jotka kuitenkin häviävät hoidon keskeyttämisen jälkeen. Valoherkkyttä ja ihon värjäytymistä siner- täväksi esiintyy. Kilpirauhasen sairaudet ja toiminnanhäiriöt ovat yleisiä lääkkeen sisältämän jodin vuoksi. Kääntyvien kärkien kam- miotakykardia on QT-ajan voimakkaaseen pitenemiseen nähden har- vinaista.

Valmisteita

Amiodaronum, amiodaroni
(Cordarone®)

- *haittavaikutukset*

Ibutilidi

Ibutilidi on uusi ryhmän III rytmihäiriölääke, joka pidentää aktio- potentiaalin kestoa ja viivästyttää repolarisaatiota. Sitä käytetään akuutin eteisvärinän tai -lepatuksen kääntämiseen sinusrytmiksi. Sil- lä on selvä proarytmisen vaikutus ja se voi aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardian. Sen vuoksi sitä voidaan käyttää vain yksikössä, jossa on sydänvalvontaosaston valmiudet. Muina kardiiovaskulaari- sina sivuvaikutuksina ibutilidi voi aiheuttaa eteis-kammiokatkoksia, bradykardiaa, pidentynyttä QT-aikaa ja hypotensiota.

Valmisteita

Ibutilidum, ibutilidi (Corvert®)

Ryhmä IV

Ryhmän IV aineet salpaavat aktiopotentiaalin tasannevaiheessa (vaihe 2) ja spontaanissa depolarisaatiossa (vaihe 4) hitaita jännit- teen säätelemiä L-tyypin kalsiumkanavia. Kalsiumista riippuva tah- distinsolujen spontaani depolarisaatio hidastuu ja tasannevaiheen kesto lyhenee. Sydänlihaksen supistusvoima heikkenee Ryhmän IV aineet hidastavat sinussolmukkeen toimintaa ja pidentävät eteis- kammiosolmukkeen johtumis- ja toipumisaikaa. Vaikka on arveltu, että kalsiumkanavan salpaus estäisi depolarisoituneen myokardiu- min aiheuttamia rytmihäiriöitä, kalsiumkanavan salpaajat eivät tehoa kammioperäisiin rytmihäiriöihin kuin poikkeustapauksissa.

Verapamiili ja diltiatseemi

Kalsiumkanavan salpaajia käsitellään yleisesti luvussa 34. Rytmihäiriölääkkeinä niistä käytetään verapamiilia ja diltiatseemia. Veri- suonten laajentajina käytettävät kalsiumkanavan salpaajat vaikuttavat vähemmän sydämen johtoratoihin. Esimerkiksi nifedipiinin voimak-

Valmisteita

Verapamilum, verapamiili (Isoptin®,
Tarka®, Vermin®, Verpacor®, Verpamil®)
Diltiazemum, diltiatseemi (Cardizem®,
Dilmin®, Dilpral®, Dilzem®)

- *sydänvaikutukset*

kaat verisuonia laajentavat ominaisuudet dominoivat ja peittävät sydänlihakseen ja johtumiseen liittyviä vaikutuksia.

Aktiopotentiaalın 2. vaiheessa tapahtuvan hitaan kalsiumin sisäänvirtauksen esto johtaa sinussolmukkeen nopeuden vähenemiseen, johtumisen hidastumiseen eteis-kammiosolmukkeessa ja negatiiviseen inotrooppiseen vaikutukseen. Verapamiili ja diltiatseemi pienentävät aktiopotentiaalın amplitudia eteis-kammiosolmukkeen eteisen puoleisilla alueilla mutta eivät alempana. Kliinisesti kalsiumkanavan salpaajat ovat käyttökelpoisia monissa eteisperäisissä rytmihäiriöissä. Ne ovat varsin tehokkaita paroksysmaalisissa eteis-kammiosolmukkeiden kautta kiertävissä takykardioissa. WPW-oireyhtymän hoitoon kalsiumkanavan salpaajat eivät sovellu, koska ne nopeuttavat johtumista oikoradassa ja tihentävät pre-eksitaation aikaansaamaa eteisvärinää. Verapamiilin pidentää refraktaariaikaa erityisesti eteis-kammiosolmukkeessa.

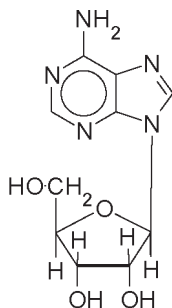
- *käyttö*

Verapamiilia voidaan antaa laskimoon supraventrikulaaristen takykardiakohtausten hoitoon. Verapamiilin annossa laskimoon tulee olla erityisen varovainen silloin, kun potilaan hoidossa on käytetty eteis-kammiosolmukkeiden johtumista hidastavia lääkkeitä kuten digoksiinia ja beetasalpaajia.

Vaughan Williamsin jaotteluun kuulumattomia lääkkeitä

Adenosiini

- *vaikutus*



Adenosiini

Adenosiini on kaikissa soluissa esintyvä ATP:n metabolian lopputuote. Adenosiinireseptorin stimulaatio estää G_i -proteiinin välityksellä adenyylaattisyklaasia, jolloin adrenergisten reseptorien ohjaama kalsiumin virtaus soluun vähenee hitaan vasteen soluissa. Sydämen depolarisoituissa soluissa adenosiinireseptorien stimulaatio hyperpolarisoi G_i -proteiinin välityksellä lisäämällä kaliumin ulosvirtausta ($I_{K,ACH}$). Depolarisaation vaihe 4 hidastuu sinussolmukkeessa ja aktiopotentiaalın kesto lyhenee. Impulssin muodostuminen ja johtuminen estyy sinus- ja eteis-kammiosolmukkeissa. Vaikka adenosiinilla ei ole normaalisti vaikutuksia kammioihin, se estää adrenergisestä stimulaatiosta johtuvaa kammiotakykardiaa.

Koska adenosiinin puoliintumisaika veressä on erittäin lyhyt (1–2 sekuntia), sitä käytetään nopeina injektioina, jolloin vaikutus ilmenee 10–20 sekunnin kuluttua. Käyttöaihe on paroksysmaalinen supraventrikulaarinen takykardia silloin, kun rytmihäiriö johtuu eteis-kammiosolmukkeiden kautta tapahtuvasta kiertoaktivaatiosta. Adenosiini ei korjaa tiloja, joihin ei liity eteis-kammiosolmukkeiden kiertoaktivaatio (eteisvärinä, eteislepatus). Adenosiini supistaa myös keuhkoputkia ja laajentaa verisuonia.

Valmisteita
Adenosinum, adenosiini (Adenocor®)

32. Rytmihäiriölääkkeet

Adenosiini eliminoituu veressä punasoluihin spesifisen kuljetusmekanismin kautta, ja sitä metaboloit myös verenkierrossa adenosiinideaminaasi. Munuaiset tai maksa eivät osallistu eksogeenisesti annetun adenosiinin eliminoimiseen.

Nopean eliminaation vuoksi adenosiinin haittavaikutukset rajoittuvat yleensä nopeasti ohimenevään punoitukseen, huimaukseen ja hengenahdistukseen. Vaikutustavan luonnollisena seurauksena voi esiintyä hetken aikaa asystole. Vaikean keuhkoputkien supistumisen riskin vuoksi adenosiinia ei pidä antaa astmaatikoidelle. Adenosiinia ei myöskään pidä käyttää eteis-kammiokatkoksesta tai sairas sinus -oireyhtymässä. Dipyridamoli voimistaa adenosiinin vaikutusta estämällä sen takaisinottoa soluihin. Metyyliksantiinit (teofylliini, kofeiini) salpaavat adenosiinireseptoreita, mikä saattaa heikentää hoidon tehoa.

- *kinetiikka*

- *haittavaikutukset*

Digoksiini

Digoksiinia ja muita sydänglykosidejä on kuvattu tarkemmin luvussa 31. Sydänglykosidien käyttö rytmilääkkeinä pohjautuu pääasiallisesti suoraan sydämen elektriseen toimintaan kohdistuvaan, osaksi autonomiseen hermostoon kohdistuvaan vaikutukseen.

Johtumisen hidastuminen eteis-kammiosolmukkeessa on pääasiallisin syy toivottuun vasteeseen eli kammiorytmin hidastumiseen eteisvärinä- ja eteislepatuspotilailla. Sinussolmukkeen toiminnan hidastuminen välittyy pääasiassa vagushermon kautta. Purkinjen säikeissä digitalis lisää johtumisnopeutta hoitoannoksinakin. Toksisen suuri pitoisuus nopeuttaa diastolisen depolarisaation 4. vaihetta ja lisää siten sydämen automatiata ja voi provosoida tiheytyneen nodaalirytmän ja kammiooperäisiä rytmihäiriöitä.

Valmisteita
Digoxinum, digoksiini (Digoxin®)

Rytmihäiriölääkkeiden farmakokinetiikka

Rytmihäiriölääkkeiden farmakokineettisiä ominaisuuksia on esitetty taulukossa 32-3. Solunulkoisessa nesteessä vallitseva, plasmasta mitattava pitoisuus näyttää korreloivan verraten hyvin lääkkeiden rytmihäiriöitä estävään tehoon. Tämä suhde on osoitettu selvästi kinidiini- ja lidokaiinihoidossa. Viitteellinen terapeutinen pitoisuus-alue on empiirisesti määritetty myös muille rytmihäiriölääkkeille. Koska taudinkuvan erojen takia toivottu hoitovaste ei aina ole saavutettavissa ja toisaalta rytmihäiriölääkkeiden terapeutinen leveys on pieni, on tärkeää, että pitkäaikaista hoitoa pyritään täsmentämään pitoisuusmäärityksin. Rytmihäiriölääkkeiden terapeutisia pitoisuuksia plasmassa on esitetty taulukossa 32-4.

- *pitoisuuden määrittäminen*

Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkeaineet

Taulukko 32-3. Rytmihäiriölääkkeiden farmakokinetiikkaa.

Lääke	Hyötyosuus p.o. %	Jakautumistila Vd (l/kg)	Sitoutuminen proteiineihin (%)	T _{1/2} (h)
Kinidiini	80	2,7	80–90	4–7
Disopyramidi	80–90	1,3	Annoksesta riippuvainen	4–8
Lidokaiini	35	1,3	50–70	1–2
Meksiletiini	> 90	5,5–9	63–75	9–12
Fenytoiini	98	0,6	89	~ 24 (Annoksesta riippuvainen)
Flekainidi	> 90	8–9	48	7–22
Propafenoni	5–12	3	> 95	6
Amiodaroni	22–86	Erittäin suuri	> 95	Useita vrk-viikkoja
Sotaloli	> 80	1,5	0	7–18
Verapamiili	20–35	4,3	90	2–6
Diltiatseemi	24–43	3	70	3–6

Rytmihäiriölääkkeiden interaktiot

Digoksiinin pitoisuus veressä ja melkoisella varmuudella myös sen toksisuus lisääntyvät etenkin kinidiinin mutta myös verapamiilin ja amiodaronin samanaikaisen käytön seurauksena. Kinidiinihoidon yhteydessä digoksiiniannos on syytä vähentää puoleen, ja kaikissa em. tapauksissa digoksiinin annostelu tulee ohjata seerumin digoksiinipitoisuuksien mukaisesti.

Amiodaroni vahvistaa antikoagulanttien vaikutusta annoksen suuruuden mukaisesti. Entsyymi-induktiota aiheuttavat lääkkeet, kuten barbituraatit, rifampisiini ja fenytoiini, nopeuttavat ilmeisesti useinkin pääasiassa maksassa metaboloituvan lääkeaineen eliminoitumista. Tällöin kinidiini, disopyramidi ym. metaboloituvat rytmihäiriölääkkeet saattavat menettää hoitotehoaan. Toisaalta kinidiini hidastaa polymorfisen metabolian tutkimisessa käytettävän debrisoikiinin hydroksylaatiota estämällä maksan mikrosomaalisen entsyymijärjestelmän isoentsyymiä CYP2D6. Tästä seuraa vääriä posi-

Taulukko 32-4. Rytmihäiriölääkkeiden viitteellisiä ohjepitoisuuksia plasmassa ylläpitohoidon aikana.

Lääke	Pitoisuus, µmol/l	mg/l
Kinidiini	3–11	1–3
Disopyramidi	9–15	3–5
Lidokaiini	8–22	2–5
Meksiletiini	2,8–11,2	0,5–2
Flekainidi	0,4–2	0,2–1
Amiodaroni	0,8 –3,5	0,5–3

Propafenonin pitoisuus on ylläpitovaiheessa vaihdellut alueella 0,2–5,3 µg/l ja amiodaronin alueella 0,5–3 mg/l. Näiden lääkkeiden ja kalsiuminestäjien pitoisuuksien suhteesta hoitovasteeseen ei ole luotettavia tietoja.

32. Rytmihäiriölääkkeet

Taulukko 32-5. Rytmihäiriölääkkeiden suhteellisen tehon vertailua. SVT = supraventrikulaarinen takykardia, EV = eteisvärinä, PSVT = paroksimaalinen supraventrikulaarinen takykardia, WPW = Wolff–Parkinson–White oireyhtymä, SI/KLL = sydäninfarktin yhteydessä ilmenevät kammiolisälyönnit, KLL=kammiolisälyönnit, VT = kammiotakykardia. EM = ei määritetty, + = minimaalinen teho, ++++ = erittäin tehokas, ? = yksittäisten tulosten mukaan mahdollisesti tehokas, – = ei tehoa.

	SVT/EV	PSVT	WPW	SI/KLL	KLL (krooninen)	VT/ sydämen pysähdys	Kuolleisuus
Kinidiini	++	++	++	++	++	+	↑↓
Disopyramidi	+	+	++	+	++	+	EM
Lidokaiini	–	–	–	+++	+	+	EM
Meksiletiini	–	–	–	+	++	+	↑↓
Propafenoni	++	+	+++	EM	++++	++	EM
Flekainidi	++	–?	+++	EM	++++	++	↑
Sotaloli	++	?	?	++	++	+++	↓
Amiodaroni	++	++	++	++	++	+++	↓
Verapamiili	+	+++	?	–	–	–	↑↓
Diltiatseemi	+	+++	?	–	–	EM	–

tiivisia tuloksia hitaiden hapettajien etsinnässä. Yhteiskäytössä kiniidiini saattaa estää myös muiden CYP2D6:n kautta metaboloituvien rytmihäiriölääkkeiden (propafenoni, flekainidi, meksiletiini, propranololi, timololi ja metoprololi) eliminaatiota.

Myös elektrolyytitasapaino saattaa vaikuttaa rytmilääkkeiden tehoon. Yleisesti hyperkalemia lisää ja hypokalemia vähentää rytmilääkkeiden aiheuttamia elektrofysiologisia vaikutuksia. Lääkkeitä käytettäessä tulisi niin elektrolyytti- kuin happo-emästasapainokin saattaa mahdollisimman normaaliksi.

Rytmihäiriölääkkeiden kliininen käyttö

Lääkehoidon tavoitteena on ennusteeltaan ja hemodynaamisesti vakavien rytmihäiriöiden hoito ja esto. Tämä onnistuu parhaiten akuutissa tilanteessa, kun rytmihäiriön syy on korjautuva tai rajoittuva tila, esim. sydänlihaksen iskemia. Pitkäaikaishoidossa rytmihäiriöiden hoito ei aina paranna elinajan ennustetta. Taulukossa 32-5 on esitetty rytmihäiriölääkkeiden tehoa erilaisissa tiloissa. Taulukossa 32-6 on lueteltu rytmihäiriölääkkeiden sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Taulukko 32-6. Rytmihäiriölääkkeiden sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia (Vaughan-Williamsin jaon mukaan).

LUOKKA I	LUOKKA II	LUOKKA III	LUOKKA IV
Proarytmisen vaikutus Negatiivinen inotrooppinen vaikutus	Sinusbradykardia AV-katkos	Sinusbradykardia Torsades de pointes	AV-katkos Negatiivinen inotrooppinen vaikutus
Johtumisen estyminen infranodaalisesti	Vasemman kammion toiminnan huonontuminen (jos sympaattisesta tonuksesta riippuvainen)		
Torsades de pointes (IA)			

- *eteisvärinä* Eteisvärinä huonontaa aivojen ja sydämen verenvirtausta sekä lisää tromboemboolian riskiä. Nykyinen lääkehoito estää eteisvärinää vain noin 30 %:lla potilaista. Ryhmän IA lääke kinidiini on meta-analyysien mukaan lisännyt eteisvärinäpotilaiden kuolleisuutta. Ryhmän IC aineet (flekainidi ja propafenoni) ovat kinidiinin kanssa samaveroisia tai hieman tehokkaampia eteisvärinän hoidossa. Niillä on kinidiiniä harvemmin proarytmisiä vaikutuksia lievissä sydänsairauksissa, mutta sydämen vajaatoiminnassa ne voivat aiheuttaa vakavia kammioarytmioita. Beetasalpaajan käyttö saattaa vähentää ryhmän IC lääkkeiden proarytmisiä vaikutuksia. Sotaloli on teholtaan kinidiinin veroinen ja mahdollisesti hieman turvallisempi. Amiodaroni on tehokkain eteisvärinän estolääke, mutta sen käyttöä rajoittavat monet eri elimiin kohdistuvat haittavaikutukset. Usein eteisvärinän hoidossa tyydytään kammioiden lyöntitiheyden hillitsemiseen digoksiinilla ja β -reseptorin ja kalsiumkanavan salpaajilla.
- *kammioperäiset rytmihäiriöt* Antiarytmiset lääkkeet tehoavat melko huonosti kammioperäisiin rytmihäiriöihin. Niiden hyöty on varsin rajallinen, jos sydämen pumppaustoiminta on heikentynyt (ejektiofraktio alle 30 %). Kammioperäisiä lisälyönnejä ehkäisevä hoito ryhmän IC lääkkeillä (enkainidi ja flekainidi) on lisännyt kuolleisuutta sydäninfarktin jälkitilassa. Toisaalta amiodaroni on hieman vähentänyt kuolleisuutta sydäninfarktin jälkeisessä kammioperäisten rytmihäiriöiden hoidossa. Beetasalpaajilla ei ole proarytmisiä vaikutuksia ja niillä on hyvin dokumentoitu sydänperäisiä äkkikuolemia vähentävä vaikutus infarktin jälkeen. Elektrofysiologisella testauksella on voitu löytää tehokas kammioarytmioita estävä lääkitys noin 30 %:lle potilaista.
- *katetriablaatio* Rytmihäiriölääkkeiden sijasta on supraventrikulaarisia takykardiota alettu hoitaa katetriablaation avulla. Eteisvärinän kammiotajuus voidaan myös hallita eteis-kammiooliitoksen katkaisun ja sydämentahdistimen avulla. Katetriablaatio soveltuu myös joihinkin kammioperäisiin rytmihäiriöihin. Äkkikuoleman vaaran aiheuttavaa kammiotakykardia ja uusiutuvaa kammiovärinää voidaan hoitaa kirurgisesti potilaalle asennettavan rytmihäiriötahdistimen avulla

Ilari Paakkari ja Lauri Toivonen