

Herzblock

Antiarrhythmika

**H. Todt, Institut für Pharmakologie; hannes.todt@meduniwien.ac.at
18.5.2004**

Pharmaka und Herzrhythmusstörungen

- antiarrhythmische Wirkung - Antiarrhythmika - ↓ Rhythmusstörungen
- proarrhythmische, arrhythmogene Wirkung - ↑ Rhythmusstörungen
- Beide Wirkqualitäten **nicht trennbar!**
- In den letzten Jahren Paradigmenwechsel in der Elektropharmakologie

Eingeschränkte Bedeutung der Antiarrhythmika da häufig proarrhythmisch > nicht nur die Verringerung von Arrhythmien ist wichtig sondern auch die Verlängerung der Überlebenszeit der Patienten - Keine EKG-Kosmetik!

Gesteigertes Augenmerk auf potentiell proarrhythmische Effekte einer Vielzahl von Pharmaka - z.B. Langes QT - Torsade de Pointes

Das Reizbildungs-/Leitungssystem des Herzens

- Sinusknoten - Schrittmacher
- AV-Knoten - bremst Erregung ab - ermöglicht Entleerung der Vorhöfe zur Ventrikelfüllung - wichtiger Angriffspunkt von Pharmaka (β -Blocker, Calciumantagonisten) - Siebwirkung
- His-Purkinjesystem - schnelle Reizleitung - Aktivierung der Ventrikelmuskulatur

Modulation kardialer Elektrophysiologie im EKG

- Verringerung der Erregungsleitungsgeschwindigkeit im AV-Knoten (β -Blocker, Calciumantagonisten) > \uparrow PQ-Strecke
- Verringerung der Erregungsleitungsgeschwindigkeit im Ventrikel (Natriumkanalblocker) > \uparrow QRS Dauer
- Verlängerung der Aktionspotentialdauer im Ventrikel (Klasse III-Antiarrhythmika, viele Pharmaka mit K-Kanalblock als unerwünschte Nebenwirkung) > \uparrow QT Zeit

Spannungsabhängige Ionenkanäle

Zielstrukturen für Pharmaka mit antiarrhythmischer/proarrhythmischer Wirkung - daher Grundlage antiarrhythmischer und proarrhythmischer Effekte

Eigenschaften spannungsabhängiger Ionenkanäle

- Selektivität für bestimmte Ionenspezies - Selektivitätsfilter - Natriumkanäle - Calciumkanäle - Kaliumkanäle etc.
- Öffnungs- und Schließverhalten - "Gating"

Kanäle besitzen Tore: Öffnungstor; Inaktivierungstor

Die Position dieser Tore (offen-geschlossen) ist vom Potentialunterschied zwischen Intra- und Extrazellulärraum abhängig (wird von Spannungssensoren in den Kanälen überprüft)

Spannungsabhängige Zustände von Ionenkanälen

- *Ruhezustand* (bei sehr negativen Membranpotential) - Öffnungstor geschlossen, Inaktivierungstor offen - Öffnungstor bereit zur Öffnung bei Potentialveränderung – Kanal nicht-leitend
- *Offenzustand* (bei positiven Membranpotential "Depolarisation") - Öffnungstor offen/Inaktivierungstor offen - Kanal leitend
- *Inaktivierungszustand* (bei positiven Membranpotential "Depolarisation" - entsteht innerhalb von wenige Millisekunden "automatisch" nach Offenzustand) - Inaktivierungstor geschlossen - Kanal nichtleitend - im Unterschied zum Ruhezustand kann der Kanal **nicht** geöffnet werden - Basis für Refraktärität

Der Übergang vom Inaktivierungszustand (Kanal kann nicht geöffnet werden) zum Ruhezustand (Kanal kann wieder geöffnet werden) erfolgt wenn das Zellinnere von einem wenig negativen (oder positiven) zu einem stark negativen Potential zurückgekehrt ist ("Repolarisation").

Dieser Vorgang wird als ERHOLUNG VON DER INAKTIVIERUNG bezeichnet und ist Grundlage der Beseitigung der Refraktärität (Unerregbarkeit) von reizbarem Gewebe!

Spannungsabhängige Ionenkanäle unterscheiden sich also in Bezug auf

- Selektivität (Natriumkanäle/Calciumkanäle)
- Gatingverhalten
 - Geschwindigkeit des Öffnungs und Schließverhaltens (Natriumkanäle öffnen schnell/ Calciumkanäle langsam > Unterschiedliche Leitungsgeschwindigkeit in differenten Anteilen des spezifischen Reizleitungssystems
 - Spannungsabhängigkeit des Öffnungs und Schließverhaltens (bei welchem Potential öffnen/inaktivieren Kanäle)

DIE MODULATION DES GATINGVERHALTENS IST GRUNDLAGE DER ANTIARRHYTMISCHEN UND PROARRHYTMISCHEN WIRKUNG VON PHARMAKA

z.B. Natriumkanalblocker/Calciumkanalblocker verzögern die Erholung von der Inaktivierung in Natriumkanälen/Calciumkanälen > Verringerung des Natriumeinstroms/Calciumeinstroms

Ruhemembranpotential - Aktionspotential

Ruhemembranpotential

- Na/K ATPase > hohe Kaliumkonzentration intrazellulär, hohe Natriumkonzentration extrazellulär; **energieabhängig**
- Ausstrom von K über Kaliumkanäle > Zelle wird innen negativ ~ -80 mV
- Bei Energiemangel (Myokardischämie) wird Ruhemembranpotential positiver > spannungsabhängige Kanäle (Natrium/Calciumk.) gehen in inaktiven Zustand über > Verringerung der Erregungsleitungsgeschwindigkeit > Gewebe wird refraktär

Aktionspotential

- Phase 0 - Natrium/Calciumeinstrom - Depolarisation - Steilheit der Phase 0 bestimmt Erregungsleitungsgeschwindigkeit
- Phase 1 - kurzer Kaliumausstrom
- Phase 2 - Calciumeinstrom - Aktivierung kontraktile Elemente - Kontraktion
- Phase 3 - Kaliumausstrom über Kaliumkanäle - Repolarisation - Natrium/Calciumkanäle erholen sich von der Inaktivierung > Ende der Refraktärzeit
- Phase 4 - langsame Depolarisation in Schrittmachergewebe (Sinus/AV-Knoten) - "diastolische Depolarisation" - je steiler desto schneller der Schrittmacherrhythmus

Einfluß der Modulation von Ionenkanälen auf die elektrischen Eigenschaften des Gewebes

- Block von Ionenkanälen, die für die rasche Aufstrichphase des Aktionspotentials (Phase 0) verantwortlich sind (Natriumkanäle im Myokard, Calciumkanäle im Sinus/AV-Knoten)

> Verringerung der Erregungsleitungsgeschwindigkeit

- Block von Ionenkanälen, die für die Repolarisation (Phase 3) verantwortlich sind

> Verlängerung der absoluten Refraktärzeit

Verringerung der Erregungsleitungsgeschwindigkeit sowie Verlängerung der Refraktärzeit sind die Basis antiarrhythmischer (aber auch proarrhythmischer) Substanzwirkungen.

Wichtige Arrhythmie-mechanismen

- Verringerte Automatie

Vagus > Acetylcholin > M2-Rezeptor Aktivierung > Gi-Protein > Aktivierung eines K-Kanals (GIRK) > Hyperpolarisation > Frequenzabnahme - Bradykardie

therapeutischer Ansatz: M-Rezeptor Antagonisten (Parasympathikolytika, Atropin)

- Erhöhte Automatie

- erhöhter Sympathikotonus – Vermehrter Calciumeinstrom in der Diastole - ↑Anstiegssteilheit der diastolischen Depolarisation – Frequenzerhöhung (Sinustachykardie)

therapeutischer Ansatz: ↓ Aktivität von Calciumkanälen (Calciumkanalblocker, β-Blocker)

Adenosin > Aktivierung von A₁ Adenosin-rezeptoren > Gi > GIRK > Hyperpolarisation

Wichtige Arrhythmiemechnanismen

- Frühe Nachdepolarisationen

Verlängerung der Aktionspotentialdauer > Aktivierung von Einwärtsströmen während der Repolarisation (über Calciumkanäle) > Frühe Nachdepolarisationen > Torsade de Pointes Arrhythmien

therapeutischer Ansatz: Verkürzung der Aktionspotentialdauer - Mexiletin

Block von Calciumkanälen (Magnesium)

- Späte Nachdepolarisationen

bei intrazellulärer Calciumüberladung > Ausstrom von Calcium aus sarkoplasmatischem Retikulum während Diastole > ↑ Natrium - Calcium - Austausch > Einwärtsstrom während Diastole = "späte Nachdepolarisation" (durch positiv inotrope Pharmaka, Reperfusionsarrhythmien)

therapeutischer Ansatz: Verhinderung der Aktivierung von Calciumkanälen (β-Blocker)

Kreisende Erregungen ("Reentry")

Pathomechanismus häufiger Rhythmusstörungen: Vorhoftachykardien, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardien!

- Voraussetzung: Zone langsamer Leitung + unidirektionaler Block (Ischämie, Narben, akzessorische Leitungsbahnen)
- häufig ausgelöst durch früh einfallende Extrasystolen (R-auf-T Phänomen)

therapeutischer Ansatz

- Verringerung der Leitungsgeschwindigkeit durch Block von Natriumkanälen (Klasse I Antiarrhythmika)

Überführung unidirektionaler Blöcke in bidirektionale Blöcke

Verringerung der "Umdrehungsgeschwindigkeit" der Kreiserregungen > ↓ Frequenz >

Verbesserung der Hämodynamik

- Verlängerung der Refraktärzeit durch Block von Kaliumkanälen (Klasse III Antiarrhythmika)

Verhinderung des Einfalls früher Extrasystolen (kein Auslöser - protektive Wirkung)

Verlängerung der Refraktärstrecke (=Leitungsgeschwindigkeit x Refraktärzeit) > kreisende Erregung sistiert

Alle elektropharmakologischen Interventionen können sowohl antiarrhythmisch als auch proarrhythmisch wirken:

- Verringerung der Erregungsleitungsgeschwindigkeit (Klasse I)
proarrhythmisch durch Verkürzung der Refraktärstrecke

- Verlängerung der Refraktärzeiten (Klasse III)
durch Verlängerung der Aktionspotentialdauer erhöhte Wahrscheinlichkeit des Auftretens
früher Nachdepolarisationen > Torsade de Pointes Arrhythmien

<u>Klasse</u>	Wirkmechanismus	Pharmaka
I	Na-Kanalblocker; Verzögerung der Leitungsgeschwindigkeit	Chinidin, Lidocain, Propafenon
II	β -Adrenozeptor-Antagonisten, (β -Rezeptorenblocker); Hemmung der arrhythmogenen Wirkung von Katecholaminen	Propranolol, Metoprolol, Pindolol
III	Kaliumkanalblocker; Verzögerung der Repolarisation, Verlängerung der Refraktärzeit	Sotalol, Amiodaron, neue Substanzen
IV	Calciumkanalblocker; Leitungsverzögerung und Refraktärzeitverlängerung im Sinusknoten und im AV-Knoten	Verapamil, Diltiazem

Klasse I-Antiarrhythmika - Subklassifikation

Einteilungskriterien:

1. Ausmaß der Frequenzabhängigkeit der leitungsverzögernden Wirkung (\uparrow QRS)
2. Wirkung auf das QT-Intervall (Gleichzeitige Kaliumkanalblockade)

Klasse Ia

- mittelgradige Frequenzabhängigkeit
- Block von Kaliumkanälen $>$ Verlängerung der Aktionspotentialdauer $>$ \uparrow QT $>$ Torsade de Pointes Arrhythmien!

Klasse Ib

- starke Frequenzabhängigkeit
- kein Block von Kaliumkanälen
- Block von spätem Natriumeinstrom während der Plateauphase: Verkürzung des Aktionspotentials (\downarrow QT) $>$ gegen Torsade de Pointes Arrhythmien wirksam

Klasse Ic

- keine frequenzabhängige Wirkung
- kein Effekt auf Aktionspotentialdauer

Weitere wichtige "Klasseneigenschaften"

- alle Klasse I Antiarrhythmika sind negative inotrop - cave Herzinsuffizienz!
- Erhöhung der Reiz- und Defibrillationsschwelle
- können bei Vorhof- und ventrikulären Rhythmusstörungen angewandt werden - wichtige Ausnahme: Klasse 1b - nur bei ventrikulären Rhythmusstörungen wirksam
- Verschlechtern die Prognose bei prophylaktischer Gabe in der Postinfarktperiode

Klasse Ia

- **CHINIDIN**

1. anticholinerge (vagolytische) Wirkung

paradoxe Chinidinwirkung

Mundtrockenheit, Glaukom, Harnverhaltung.

2. α -Adrenoceptor Blockade: Vasodilatation und Hypotonie

NW: Cinchonismus (Kopfschmerz, Verwirrtheit, Seh- u. Hörstörungen, Tinnitus), gastrointest
Störungen, insb. Diarrhoen, allergisch Reaktionen,

Verabreichung ausschließlich oral (i.v.: Hypotonie!)

DISOPYRAMID:

ähnlich Chinidin - ausgeprägte anticholinerge Wirkung

AJMALIN

Leitungsdepression bevorzugt in den *schnell leitenden* Anteilen des Reizleitungs-Systems:

His-Purkinjesystem

- Therapie von Präexzitationssyndromen (Wolff-Parkinson-White Syndrom; Kent Bündel)
- Demaskierung eines Brugada Syndroms (= Rechtsschenkelblock+ST Hebung)
- nur i.v.

PRAJMALIUMBITARTRAT

- Ankopplung eines Propylrestes an Ajmalin: Steigerung der Löslichkeit und verbesserte enterale Resorption.
- Verabreichung: p.o. möglich

Klasse 1b

LIDOCAIN

- Leitungsverzögerung besonders ausgeprägt bei Verringerung des Ruhemembranpotentials in ischämischen Gewebe .
- Durch Verkürzung der Repolarisation Suppression von frühen Nachpotentialen (LQT).
- Orale Gabe wegen ausgeprägten first-pass Metabolismus und gastrointest. Unverträglichkeit nicht möglich.

NW: ZNS!- Parästhesien, Schwindel, Agitation, Konvulsionen.

Intraventrikuläre Leitungsstörungen, Bradykardie

Indikation: Akuttherapie von ventrikulären Infarktarrhythmien

Verabreichung: nur i.v.

MEXILETIN

- strukturelle Ähnlichkeit zu Lidocain - äquivalente lokalanästhetische Wirkung.
- orale + i.v. Verabreichung möglich
- NW: wie Lidocain

Klasse 1b

PHENYTOIN:

Antiepileptikum (zentral dämpfende Wirkung)

zusätzlich zur Na Kanal Blockade soll ein kompetitiver Antagonismus mit Digitalis an der Na K ATP ase bestehen > Hauptindikation: Digitalis induzierte Arrhythmien

Klasse 1c

PROPAFENON

- geringfügige β -blockierende Wirkung +Ca antagonistische Wirkung

Pharmakokinetik: genetischer Polymorphismus – 10% der Bevölkerung „Poor metabolizer“ -

$\uparrow\beta$ -Blockade, proarrhythmische Wirkung

Verabreichung: p.o, i.v.

FLECAINID

CAST Studie: Verabreichung in der Postinfarktperiode: Erhöhte Sterblichkeit gegenüber Placebogruppe. Seither starke Einschränkung der Verabreichung von Klasse I Antiarrhythmika.

Klasse III - Antiarrhythmika

Sotalol

- β -Adrenoceptor Antagonist (nicht selektiv, Razemat! – nur L-Form β -blockierend)
- selektiver Block einer Subpopulation von Kaliumkanälen: I_{Kr} - steuert die Repolarisation bei niedrigen Herzfrequenzen.
- Verlängerung der Aktionspotentialdauer (\uparrow QT-Dauer) mit reverser Frequenzabhängigkeit > Effekt wird umso stärker je geringer die Herzfrequenz (da Block von I_{Kr})
- \uparrow Refraktärzeiten in Vorhöfen und Ventrikel
- Durch die Kombination Kl III-Wirkung und β -Blockade kommt es zu Abfall der Sinusfrequenz + Verlängerung der AV-Überleitung (Zunahme der PQ-Strecke)

Pharmakokinetik: 70-90% unverändert renal ausgeschieden

UAW: Bradykardie – cave! Kombination mit Kl. III Wirkung > Torsade de pointes!

Neue Klasse III Antiarrhythmika

Dofetilid

Hochselektiver I_{Kr} Blocker. Reverse Frequenzabhängigkeit der QT Verlängerung. Fälle von Torsade de pointes sind aufgetreten. Zugelassen zur Konversionstherapie von persistierendem Vorhofflattern bei Patienten mit Kontraindikationen für elektrische Kardioversion.

- Suche nach Wirkstoffen, die eine frequenzunabhängige Verlängerung der Aktionspotentialdauer verursachen

Azimilide

blockiert sowohl I_{Kr} als auch I_{Ks} . QT-Verlängerung nicht frequenzabhängig. In klinischer Erprobung.

Ibutilid

Blockiert I_{Kr} und aktiviert einen späten Na^+ Einwärtsstrom. QT-Verlängerung nicht frequenzabhängig. Zugelassen zur akuten Konversion von Vorhofflimmern/fluttern

Amiodaron

- Komplexe Wirkung - alle antiarrhythmischen Klassen
- Großer Unterschied zw. Akuteffekten und Effekten bei Langzeittherapie.
- hochpotentes Antiarrhythmikum, trotz vieler Nebenwirkungen häufig verabreicht da kaum negativ inotrop.

Wirkungen bei Akutgabe:

- Block von Na und Ca Kanälen - Verringerung der Leitungsgeschwindigkeit im AV Knoten bei nur minimalen Effekt auf Refraktärzeiten im Muskelgewebe oder His Purkinje System. **Keine QT-Verlängerung! QRS Verlängerung bei hohen Frequenzen (Klasse Ib Wirkung).**

Wirkungen bei Langzeittherapie:

- Frequenzunabhängige Verlängerung der Aktionspotentialdauer/QT in in allen kardialen Geweben.

Amiodaron und Schilddrüsenstoffwechsel:

Ein Molekül Amiodaron enthält 2 Jodmoleküle die 37% des Molekulargewichtes beinhalten.

Chemische Struktur ähnelt Schilddrüsenhormon.

1. Inhibition der peripheren T₄>T₃ Konversion.
2. Inhibition der zellulären Aufnahme von T₃.
3. Verminderung der Bindung von T₃ an nukleäre Rezeptoren
4. Inhibition der Synthese von Schilddrüsenhormon durch anorgan. Jod

Hypothyreoidismus entsteht bei 5-22% der behandelten Patienten, Hyperthyreoidismus bei 2-10%.

- Die Entstehung einer (latenten) Hypothyreose trägt möglicherweise zur antiarrhythmischen Wirkung bei!

Pharmakokinetik von Amiodaron

Metabolismus: 100% metabolisiert. Hauptmetabolit: Desethylamiodaron (aktiver Metabolit !)

Verteilungsvolumen: 66l/kg! Anreicherung vor allem in Fettgewebe, Leber, Lunge.

Nach chronischer Therapie extrem lange Halbwertszeiten: 14-53 Tage, hohe interindividuelle Variabilität. Noch länger ist die terminale HWZ des Metaboliten Desethylamiodarone (31-110d).

Die volle Wirkung setzt 4-14 d nach Beginn der Therapie ein und dauert bis zu 45 d nach Absetzen an.

Nebenwirkungen von Amiodaron

- Mikroablagerungen in der Kornea
- Lungenfibrose
- Leberschädigung
- ZNS (Schwindel, Tremor, periphere Neuropathien)
- Photosensibilisierung
- Hypothyreose
- Hyperthyreose
- gastrointestinale Störungen

Dronedarone

Neuentwicklung - strukturell ähnlich Amiodaron, aber ohne Iod – keine Schilddrüsennebenwirkungen, weniger lipophil als Amiodaron und möglicherweise weniger proarrhythmisch. Klinische Studien im Laufen.

Klasse II Antiarrythmika: β -Adrenoceptor Antagonisten - " β -Blocker"

Agonisten des sympathischen Nervensystems: Catecholamine (Adrenalin, Noradrenalin)

agonistische Wirkungen:

- α -Rezeptoren: Vasokonstriktion
- β_1 -Rezeptoren: positiv chrono-, ino-, dromotrop
- β_2 -Rezeptoren: Vasodilatation, Bronchodilatation

β -Blocker: kompetitive Antagonisten an β -Rezeptoren des sympathischen Nervensystems

Antagonisten: Rezeptoren werden besetzt ohne sie zu "aktivieren" (reine Antagonisten). Partielle Agonisten können einen Teil der Rezeptoren "aktivieren" = intrinsische Aktivität = partiell agonistische Aktivität.

kompetitiv (competition=Wettstreit): Antagonist kann durch hohe Konzentration des Agonisten vom Rezeptor verdrängt werden und umgekehrt.

" β -Blocker" - Pharmakodynamik

Antagonismus an β_1 -Rezeptoren:

- Negativ ino-, chrono-, dromotrop - Verringerung des O₂ Verbrauchs, Verlängerung der Diastolendauer
- Verminderung der Reninfreisetzung in der Niere

Elektrophysiologische Wirkungen der β -Blocker

- ↓ Erregungsleitungsgeschwindigkeit und ↑ Refraktärzeit im Sinus- und AV-Knoten
- EKG: Verlängerung der PQ-Strecke
- Keine Effekte im Vorhof- und Ventrikelmyokard

" β -Blocker" - Pharmakodynamik

β -Blocker antagonisieren folgende arrhythmogene Wirkungen von Katecholaminen

A. indirekt Sinustachykardie > \uparrow O₂ Verbrauch > **Ischämie** > Arrhythmien

B. direkt - elektrophysiologische Effekte

1. gesteigerte Automatie (Sinusknoten, AV-Knoten, His-Purkinjesystem).

- a. gesteigerte Aktivität ektoper Schrittmacher (His-Purkinjesystem) > **Extrasystolie**.
- b. \uparrow Ca²⁺-Einstrom > Ca²⁺- Überladung der Zellen > späte Nachpotentiale > **getriggerte**

Arrhythmien

2. Reentrytachykardien:

- a. Verkürzung der Refraktärzeiten > Inhomogenitäten der Refraktärität > **Reentrytachykardie**.
- b. \uparrow Ca²⁺-Einstrom an Zellen mit erniedrigten Ruhemembranpotential > erhöhte Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Zonen langsamer Leitung ("slow response") > **Reentrytachykardie** .

β -Adrenoceptor Antagonisten - " β -Blocker" - Indikationen

- Sinusknotentachykardien, bes. bei Hyperthyreose, hyperkinetischem Herzsyndrom
- supraventrikuläre Tachykardien (Frequenzkontrolle durch Erhöhung der Siebwirkung des AV-Knotens)
- ventrikuläre Extrasystolen
- adrenerg ausgelöste ventrikuläre Tachykardien
- Bei Postinfarktpatienten und bei Patienten mit Herzinsuffizienz verringern β -Blocker (ohne ISA) die Inzidenz von plötzlichem Herztod!
- Bestimmte Formen von angeborenem LQT

Keine Kombination mit Calciumkanalblockern vom Verapamiltyp oder Diltiazemtyp!

Klasse IV - Calciumkanalblocker, "Calciumantagonisten"

Block sogenannter L-type ("large, long lasting current") - Ca Kanäle:

- Verringerung der Erregungsleitungsgeschwindigkeit und Verlängerung der Refraktärzeiten im Sinusknoten und AV-Knoten (Erhöhung der Siebwirkung des AV-Knoten)
- EKG: Verlängerung der PQ-Strecke
- Keine Effekte im Vorhof- und Ventrikelmyokard
- Wirkung an Gefäßen: Dilatation der großen Koronargefäße und der Widerstandsgefäße > cave: coronary steal
Keine Wirkung am venösen System

Calciumkanalblocker, "Calciumantagonisten"

- Nifedipin-Typ (Dihydropyridine) – keine Herzwirkung – kein Antiarrhythmikum
- Diltiazem-Typ (Benzothiazepine), Verapamil-Typ (Phenylalkylamine)
Vasodilatation + Herzwirkung

Indikationen

- supraventrikuläre Tachykardien (Frequenzkontrolle)

Vorsicht bei Kombination mit β -Blockern > AV Block!

Adenosin

- entsteht ubiquitär im Organismus beim Abbau der Adeninnucleotide. Extrem kurze Halbwertszeit (unter 10 ms).
- Aktivierung eines G_i -modulierten K^+ Kanals über A_1 Adenosinrezeptoren

elektrophysiologische Wirkungen von Adenosin:

Verringerung der Sinus- und ventrikulären Automatie

Verkürzung der Refraktärzeiten in den Vorhöfen

Verlängerung der AV-Überleitung

- Verabreichung als i.v. Bolus

Indikation: paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien (AV-Reentry), Belastungsinduzierte ventrikuläre Tachykardie

Diagnostik: Abgrenzung von reinen atrialen Reentrytachykardien von solchen mit dem AV Knoten als Teil der Kreiserregung.

UAW: Bradykardie, Bei Vorhofflimmern/fluttern mit tachykarder Kammerfrequenz kann es über eine Verkürzung der Vorhofrefraktärzeiten zu Erhöhung der Tachykardiefrequenz kommen.

Vasodilatation - Flush

Magnesium

physiologische Bedeutung:

- Kofaktor von **ATP**. Veränderungen des intrazellulären Mg Spiegels könnten die ATP Speicher regulieren. Daher sind normale Mg Spiegel lebenswichtig.
- wichtiger Kofaktor für die Einwärtsgleichrichterfunktion der **K Kanäle**.
- blockiert Calciumeinstrom und moduliert das intrazelluläre Ca handling.

Elektrophysiologisch ähnelt die Wirkung von Mg der von Kalziumantagonisten.

Verbindung von Störungen des Mg und des Ca Haushalts:

- **Mg-Mangel** geht meist auch mit einem **Mangel an Kalium und Calcium** einher - typische klinischen Zeichen einer Hypocalciämie: Parästhesien, Muskelkrämpfe.
- Wenn eine Hypokaliämie therapierefraktär ist liegt häufig ein Mg Mangel zugrunde.

Magnesium

pharmakologische Bedeutung:

- Hypomagnesiämie prädisponiert für LQT und Torsades de Pointes Arrhythmien > Therapie mit Mg i.v.
- Bei Myokardinfarkt besteht häufig ein Magnesiummangel > Korrektur.
- Mg bringt für Infarktpatienten ohne Hypomagnesiämie keinen Vorteil.

Langes QT-Syndrom

Prädisponiert zu Torsade de pointes Arrhythmien

- genetische Formen – Kanaldefekte (Natrium- und Kaliumkanäle) selten
- erworbene Formen – meist durch Pharmaka, die den I_{Kr} blockieren – höhere Prävalenz bei Frauen (Testosteron verkürzt das QT Intervall – protektiv bei Männern)

Therapie

- **Verkürzung des QT Intervalls durch Erhöhung der Herzfrequenz:**
transiente Schrittmachertherapie; Sympathomimetika (Isoprenalin)
- **Direkte Verkürzung des QT Intervalls**
Klasse Ib Antiarrhythmika (Lidocain, Mexiletin)
- β -Blocker
- Magnesium i.v.

Elektrophysiologie der Herzglykoside

- Aktivierung Zentraler Vaguskerne > Erhöhung der Siebwirkung des AV-Knotens > Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern
- Durch Hemmung der Na/K ATP ase intrazellulärer K Verlust – Abfall des Membranpotentials – gesteigerte Erregbarkeit/erhöhte Automatie
- ↑ intrazelluläres Calcium > späte Nachpotentiale > ventrikuläre Exstrystolen/Tachykardie