

## Antiarritmici

### *Antiarrhythmic agents*

**Marinko Bilušić, Antonija Bilušić**

Poliklinika Bonifarm

10000 Zagreb, Hondlova 2/10

**Sažetak** Iako danas postoje i druge metode liječenja aritmija (kateterska ablacija, elektrostimulacija srca i sl.), antiaritmici su i dalje najčešće upotrebljavana terapija u prevenciji i liječenju nepravilnog ritma srca. Kako bi uspjeh liječenja aritmija bio što veći, nužno je poznavati način na koji antiaritmici modificiraju i iniciraju provođenje impulsa kroz srce, kao i odrediti omjer koristi i rizika za svakog bolesnika posebno. Osobito je važno imati na umu nuspojave, proaritmogeno djelovanje i interakcije antiaritmika s drugim lijekovima.

**Ključne riječi:** antiaritmici, aritmije, liječenje, nuspojave

**Summary** Although there are other methods of treating arrhythmias (catheter ablation, heart electro stimulation etc.), antiarrhythmic agents are used most often in the prevention and treatment of irregular heart rhythms. To ensure efficient treatment of arrhythmias, it is necessary to know the way antiarrhythmic agents modify and initiate cardiac impulse conduction, as it is to determine the risk-benefit ratio for each patient. It is particularly important to be aware of side effects, proarrhythmic effects and the interaction of antiarrhythmic agents with other medicaments.

**Key words:** antiarrhythmic agents, arrhythmias, treatment, side effects

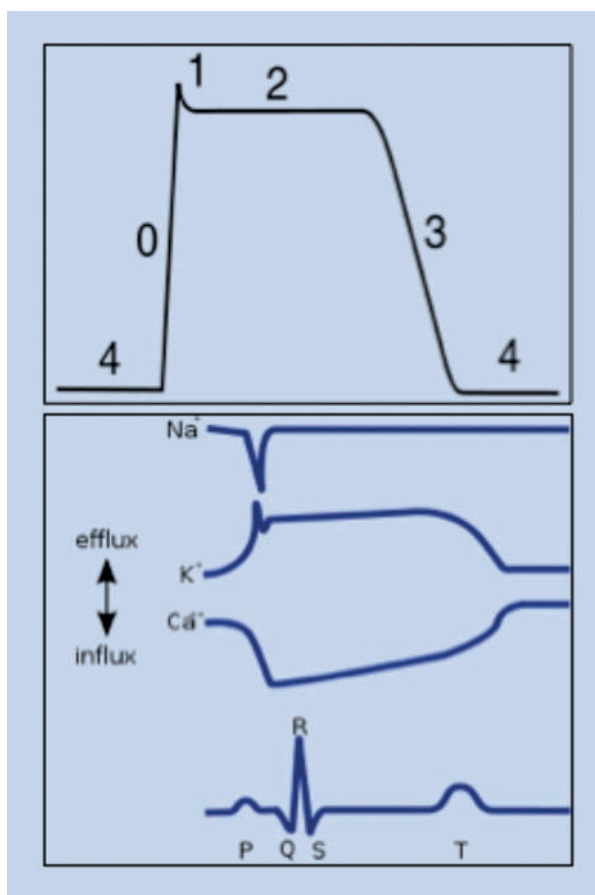
Krajnji cilj primjene antiaritmika jest uspostava pravilnog ritma srca. Čak i kada konverzija u sinusni ritam nije moguća, antiaritmici mogu biti korisni u prevenciji pojave teških ili čak letalnih aritmija. Svi antiaritmici direktno ili indirektno mijenjajući provođenje iona kroz staničnu membranu, mijenjaju fizikalne osobine akcijskog potencijala. Podjela antiaritmika prema mehanizmu djelovanja nije jednostavna zbog toga što pojedini antiaritmik može imati i vrlo često ima, više načina djelovanja. Prema danas nešto izmijenjenoj i široko prihvaćenoj *Vaughan Williams*ovoj podjeli antiaritmici su razvrstani u skupine prema svom predominantnom mehanizmu djelovanja. Najbolji je primjer amiodaron koji spada u skupinu III (blokatori kalijevih kanala) *Vaughan Williams*ove podjele premda djeluje i na adrenergične receptore, kao i na natrijske i kalcijevske kanale. Zbog tog razloga za liječenje svake aritmije na raspolaganju je više antiaritmika. Koji će antiaritmik biti lijek prvog izbora ovisi, naravno, o etiologiji i vrsti aritmije, hemodinamskom stanju bolesnika te o vjerojatnosti pojave nuspojava i mogućim interakcijama pojedinog antiaritmika s drugim lijekovima. Prilikom liječenja aritmija preporučuje se primjena monoterapije. Ako se postizanjem donje terapijske koncentracije lijeka u plazmi nije postigao željeni učinak, dozu lijeka treba adekvatno povisivati prije nego što se utvrdi da je primijenjeni antiaritmik nedjelotvoran i započne primjena drugog antiaritmika. Kombinacija antiaritmika dolazi u obzir tek nakon što se primjenom monoterapije ni-

je postigao željeni učinak. Djelovanje antiaritmika na srce može se očitovati smanjenjem ili povećanjem brzine provođenja impulsa kroz srce, promjenom ekscitabilnosti stanica srca te suprimiranjem abnormalnih automatizama. Poznato je da antiaritmici imaju i proaritmogene učinke (pogoršanje postojećih ili izazivanje novih aritmija) osnova kojih je u samome mehanizmu djelovanja antiaritmika na način da pretjerano uspori ili produlje refrakternost stanične membrane potičući time izbjavanje abnormalnih električnih impulsa. Stoga je potrebna detaljna evaluacija bolesnika koji se liječe antiaritmikima kako bi se na vrijeme uočile neželjene reakcije (1-6).

### *Mehanizam djelovanja antiaritmika*

Kratki prikaz nastanka akcijskog potencijala u srcu koristan je za lakše razumijevanje načina djelovanja antiaritmika, s obzirom na to da svaki antiaritmik utječe na akcijski potencijal srca. Kada se stanična membrana podraži, naglo postane propusna za ione, otvaraju se brzi natrijski kanali (ioni natrija ulaze u stanicu) te se stanica depolarizira, nastaje strmi uspon krivulje akcijskog potencijala (faza 0). Na kraju faze 0 započinje repolarizacija (faza 1) kratkim strmim padom (ioni kalija izlaze iz stanice) te se na-

stavlja daljnjim izlaskom iona kalija iz stanice i ulaskom iona kalcija u stanicu (faza 2). Pojačanim izlaskom iona kalija iz stanice brzo se dovršava faza repolarizacije te stanica dosegne svoj prvobitni transmembranski gradijent (faza 3). Tijekom faze 3 akcijskog potencijala stanica prelazi iz stanja apsolutne, a zatim i relativne refrakternosti u stanje podražljivosti (faza 4) (1-3). Većina antiaritmika usporava uspon faze 0 šireći QRS-kompleks, dok neki antiaritmici više djeluju na produljenje repolarizacije i refrakternog perioda (produljenje QT-interval). Postoje velike razlike u načinu djelovanja i mjestu djelovanja antiaritmika, stoga su i nuspojave karakteristične ne samo za skupine antiaritmika nego za svaki lijek posebno (slika 1).



Slika 1. Akcijski potencijal u srcu  
A - faze akcijskog potencijala: 0 - brza depolarizacija, 1 - djelomična depolarizacija, 2 - plato, 3 - repolarizacija, 4 - "pacemaker" potencijal.  
B - Pripadajuće promjene u membranskoj provodljivosti za Na, K i Ca s odgovarajućim EKG-om

## Klasifikacija antiaritmika

Antiaritmike svrstavamo prema nadopunjenoj Vaughan Williamsovoj podjeli u pet glavnih skupina (6):

### I. skupina (blokatori natrijskih kanala)

**I.a skupina** – kinidin, prokainamid, dizopiramid, moricizin

**I.b skupina** – lidokain, tokainid, meksiletin, fenitoin

**I.c skupina** – propafenon, enkainid, flekainid, lorkainid

**II. skupina** (blokatori beta-adrenergičnih receptora) – alprenolol, propranolol, esmolol, atenolol, bisoprolol, metoprolol, oksprenolol, pindolol, timolol

**III. skupina** (blokatori kalijevih kanala) – amiodaron, sotalol, dronedaron, ibutilid, dofetilid

**IV. skupina** (blokatori kalcijevih kanala) – verapamil, diltiazem, galopramil, nimodipin, tiapamil

**V. skupina** (lijekovi s drugim ili nepoznatim mehanizmima djelovanja) – adenozin, digitalis, atropin, elektroliti (soli magnezija i kalija).

## I. skupina (blokatori natrijskih kanala)

Lijekovi iz ove skupine blokiraju brze natrijske kanale vežući se na njih, usporavajući akcijski potencijal i provođenje impulsa kroz radnu muskulaturu srca. Posljedično tomu usporava se uspon akcijskog potencijala (faza 0) te se usporava provođenje impulsa kroz radnu muskulaturu srca. Budući da depolarizacija u SA i AV-čvorovima ne ovisi o brzim natrijskim kanalima, lijekovi ove skupine ne usporavaju provođenje impulsa u nodusima, dapače svojim indirektnim djelovanjem inhibiraju vagalni učinak na srce te ubrzavaju provođenje impulsa u AV-čvoru. Za skupinu I antiaritmika, s osnovnom zajedničkom značajkom da blokiraju brze transmembranske Na<sup>+</sup> kanale, vezan je tzv. *rate-dependence* (*frequency-dependence*) fenomen koji se temelji na činjenici da njihova antiaritmijaska aktivnost raste s porastom frekvencije srca. Ovaj je učinak najjače izražen u I.b skupini. To je glavni razlog što su predstavnici ove skupine znatno učinkovitiji u liječenju tzv. "brzih" nego "sporih" tahiaritmija.

Iako svi antiaritmici I. skupine blokiraju brze natrijske kanale, među njima postoje određene razlike vezane uz njihov utjecaj na akcijski potencijal srca i na refrakterni period. Sukladno tomu ovo bi bile osnovne značajke pojedinih podskupina:

- I.a skupina: produljuju i akcijski potencijal i refrakterni period
- I.b skupina: skraćuju i praktički ne mijenjaju oblik akcijskog potencijala
- I.c skupina: usporavaju provođenje impulsa i znatno smanjuju stupanj depolarizacije.

Zaključno antiaritmici I. skupine:

- smanjuju maksimalnu brzinu depolarizacije
- povisuju prag podražljivosti
- usporavaju provodljivost duž Hisova snopa i Purkinjeovih vlakana
- usporavaju uspostavljanje ponovne reaktivnosti membrane mišićnih stanica srca.

## I.a skupina

Osim što blokiraju brze transmembranske Na<sup>+</sup> kanale zbog čega dolazi do produljenja akcijskog potencijala, antiaritmici ove skupine pokazuju blokirajući učinak i na naponske K<sup>+</sup> kanale čime produljuju i refrakterni period mišićnih stanica srca (tablica 1).

Tablica 1. Osnovne značajke antiaritmika I.a skupine

Elektrofiziološka svojstva srčanih mišićnih stanica	Učinci antiaritmika I.a skupine
Automatizam	suprimiran
Brzina provođenja impulsa	usporena
Refrakterni period	produljen
Prag podražljivosti	povišen
QT-interval	produljen
QRS-kompleks	proširen

Važno je napomenuti da predstavnici ove skupine izazivaju smanjenje kontraktilnosti srca ovisno o dozi (negativno inotropno djelovanje) o čemu treba voditi računa kod njihove primjene bolesnicima s oslabljenom funkcijom srca. Isto tako imaju i antikolinergičko djelovanje te ih treba primjenjivati s posebnim oprezom u bolesnika s hiperplazijom prostate (opasnost od retencije urina) i bolesnika s glaukomom.

Indikacijsko područje su im uglavnom supraventrikularne i ventrikularne tahikardije i tahiaritmije u čijoj osnovi stoji promijenjen automatizam srca, kao i tzv. *reentry* mehanizam te kod poremećaja ritma uzrokovanog patološkom vodičkom aktivnosti.

*Kinidin* uz blokirajuće djelovanje na brze natrijske kanale ima blokirajući učinak i na alfa-adrenergične receptore. Unatoč dobrom antiaritmijom učinku rijetko se rabi zbog svoje izražene toksičnosti (dispepsija, smetnje vida i sluha, glavobolja, hipotenzija, trombocitopenička purpura, "torsade de pointes" itd.).

*Prokainamid* ne djeluje na alfa-adrenergične receptore, ali zato ima učinke koji blokiraju ganglije čime može izazvati značajnu hipotenziju. Učinkovito zaustavlja maligne aritmije.

*Moracizin* (etmozin) za razliku od prethodna dva ima najslabije izražen negativni inotropni učinak.

## I.b skupina

Antiaritmici I.b skupine također blokiraju brze transmembranske Na<sup>+</sup> kanale, međutim za razliku od I.a i I.c skupine oni puno selektivnije djeluju na oštećene miocite i na taj način suprimiraju patološku aktivnost ektopičnih centara. U terapijskim koncentracijama nemaju učinka na sinusni čvor, niti na elektrofiziološke procese u samom atriju. Isto tako nemaju praktički nikakav učinak na AV-provodljivost, međutim u *His-Purkinjeovu* sustavu (ponajprije u *Purkinje-*

*ovim* vlaknima) značajno usporavaju brzinu spontane dija-stoličke depolarizacije i brzinu provođenja impulsa, skraćuju trajanje akcijskog potencijala, kao i trajanje efektivnoga refrakternog perioda (tablica 2).

Tablica 2. Osnovne značajke antiaritmika I.b skupine

Elektrofiziološka svojstva srčanih mišićnih stanica	Učinci antiaritmika I.b skupine
Automatizam	suprimiran
Brzina provođenja impulsa	povećana, ili nije značajnije promijenjena
Refrakterni period	skraćen
Prag podražljivosti	suprimirana kasna spora depolarizacija
QT-interval	nepromijenjen ili skraćen
QRS-kompleks	nepromijenjen

Posebna značajka antiaritmika I.b skupine je u tome što se tijekom diastole većina Na<sup>+</sup> kanala normalno polariziranih (zdravih) stanica miokarda brzo oslobađa ovih lijekova tako da antiaritmici I.b skupine praktički nemaju značajnijeg učinka na elektrofiziološku aktivnost normalnog tkiva srca. U isto vrijeme brzi transmembranski Na<sup>+</sup> kanali depolariziranih kardiomiocita ostaju tijekom diastole blokirani. To je razlog izražene učinkovitosti ovih lijekova kod poremećaja ritma zbog nagle ishemije miokarda. Zbog istog razloga antiaritmici I.b skupine ne smanjuju kontraktilnost miokarda te imaju vrlo slabu proaritmogenu aktivnost.

U kliničkoj se praksi antiaritmici I.b skupine najčešće rabe u liječenju ventrikularnih ES i ventrikularnih tahikardija, uključujući i bolesnike sa svježim infarktom miokarda.

*Lidokain* uz blokirajuće djelovanje na natrijske kanale povećava propusnost membrane za ione kalija i na taj način ubrzava proces repolarizacije i skraćuje plato akcijskog potencijala. Međutim, stupanj skraćivanja platoa polarizacije veći je od stupnja skraćivanja efektivnoga refrakternog perioda tako da u konačnici imamo relativno povećanje efektivnoga refrakternog perioda. *Lidokain* se primjenjuje samo intravenski zbog vrlo malene bioraspodivnosti nakon oralne primjene (< 3%) jer je izražen metabolizam u jetri (učinak "prvog prolaza").

*Meksiletin* je po svojoj strukturi derivat lidokaina, međutim zbog dobre bioraspodivnosti pogodan je i za peroralnu primjenu.

*Fenitoin* iako učinkovit kod supraventrikularnih i ventrikularnih tahiaritmija, rijetko se rabi kao antiaritmik zbog svoje izražene toksičnosti i slabe podnošljivosti. Značajna je njegova primjena kod predoziranja srčanim glikozidima.

## I.c skupina

Antiaritmici I.c skupine snažni su blokatori brzih transmembranskih Na<sup>+</sup> kanala i sukladno tomu najdulje blokiraju ove kanale (> 10 s) uz izraženo smanjenje maksimal-

ne brzine depolarizacije tijekom faze 0 akcijskog potencijala. Oni produljuju vrijeme provođenja impulsa, međutim budući da nemaju nikakav utjecaj na prolazak K<sup>+</sup> iona kroz membranu, za razliku od prethodne dvije skupine, antiaritmici I.c skupine ne mijenjaju trajanje akcijskog potencijala (tablica 3).

Tablica 3. Osnovne značajke antiaritmika I.c skupine

Elektrofiziološka svojstva srčanih mišićnih stanica	Učinci antiaritmika I.c skupine
Automatizam	suprimiran ili nepromijenjen
Brzina provođenja impulsa	usporena
Refrakterni period	nepromijenjen
Prag podražljivosti	nepromijenjen
QT-interval	nepromijenjen
QRS-kompleks	proširen

Antiaritmici ove skupine također imaju izražen negativni inotropni učinak.

U kliničkoj praksi najčešće se rabe u liječenju različitih supraventrikularnih, ali i ventrikularnih tahikardija i tahiaritmija, uključujući i tahikardije zbog WPW sindroma.

*Propafenon* uz elektrofiziološku aktivnost specifičnu za I.c skupinu izražava i blokirajuće učinke na beta-adrenergične receptore čime produljuje efektivni refrakterni period atrioventrikularnog dijela.

## II. skupina (blokatori beta-adrenergičnih receptora)

Njihovo djelovanje temelji se na supresiji autogene aktivnosti kateholamina srca (noradrenalina i adrenalina). Svoj učinak izazivaju blokiranjem  $\beta_1$ -adrenergičnih receptora na staničnoj membrani kako provodne tako i kontraktilne muskulature srca. Učinci su vidljivi na SA i AV-čvoru, kao i na ektopičnim vodičima ritma. Beta-blokatori:

- smanjuju aktivnost SA-čvora
- smanjuju provodljivost
- produljuju efektivni refrakterni period AV-čvora
- usporavaju anterogradno i retrogradno provođenje impulsa kroz aberantne putove.

Učinci  $\beta$ -blokatora nisu osobito izraženi u fiziološkim uvjetima, međutim u uvjetima nagle ishemije i oštećenja miokarda njihovi učinci postaju izraženi, što je i logično s obzirom na masovno oslobađanje kateholamina u takvim stanjima. Stoga se  $\beta$ -blokatori smatraju vrlo korisnim lijekovima u prevenciji iznenadne koronarne smrti. Isto tako se smatraju korisnim u prevenciji *reentry* aritmija koje nastaju u miokardu ventrikula u uvjetima ishemije.

U srednjim terapijskim dozama  $\beta$ -blokatori ne pokazu-

ju značajnije učinke na transmembranski transport iona. Međutim u višim dozama neki mogu suprimirati brzi ulazak natrija i na taj način djeluju kao stabilizatori stanične membrane.

Proaritmogena aktivnost  $\beta$ -blokatora vrlo je slaba, međutim primjena neodgovarajuće doze može izazvati izraženu bradikardiju, ventrikularnu bigeminiju, paroksizmalnu ventrikularnu tahikardiju.

## III. skupina (blokatori kalijevih kanala)

Predstavnici ove skupine antiaritmika međusobno se razlikuju po specifičnosti djelovanja, međutim zajednički im je učinak blokiranja naponskih transmembranskih kalijevih kanala tijekom faze repolarizacije i na taj način dovode do produljenja akcijskog potencijala i produljenja refrakternog perioda kardiomiocita. Isto tako u određenoj mjeri usporavaju automatizam SA i AV-čvora.

Na EKG-u se ovi učinci između ostalog očituju produljenjem QT-intervalu.

U kliničkoj praksi indicirani su za liječenje supraventrikularnih i ventrikularnih tahiaritmija i ekstrasistola. Iznimka je bretilijum (nije kod nas registriran) koji se primjenjuje samo u intenzivnim jedinicama u hitnim kardiološkim stanjima gdje se pokazao vrlo učinkovitim u prevenciji i liječenju fibrilacije ventrikula.

*Amiodaron* je antiaritmik kompleksnog mehanizma djelovanja koji uz blokiranje kalijevih kanala u određenoj mjeri pokazuje učinke i svih ostalih skupina antiaritmika kao npr.

- blokirajuće učinke i na brze natrijske kanale
- određena beta-blokatorska aktivnost
- ima neka svojstva blokatora kalcijevih kanala.

Trenutačno se smatra najučinkovitijim antiaritmikom u kliničkoj praksi, djelotvornim praktički u svim oblicima tahiaritmija.

Budući da ima velik broj nuspojava, njegova je primjena ograničena. Neke od nuspojava povezane su sa sadržajem joda u njegovoj kemijskoj strukturi, a nekima je mehanizam nepoznat. Od teških nuspojava vezanih uz primjenu amiodarona među češće se ubrajaju hipotiroidizam ili hipertiroidizam, intersticijska plućna fibroza, alveolarni pneumonitis, poremećaji vida, proaritmogeni učinci itd. Zbog toga bi se amiodaron trebalo koristiti samo kada je njegova primjena strogo indicirana.

*Sotalol* kao i amiodaron ima svoje specifičnosti. Kao što mu samo ime sugerira on ima značajnu beta-blokatorsku aktivnost. U kliničkim uvjetima rabi se u sličnim indikacijama kao i amiodaron, tj. za liječenje različitih ventrikularnih i supraventrikularnih tahiaritmija, kao i u prevenciji iznenadne koronarne smrti u bolesnika sa svježim infarktom miokarda, iako je po svojoj učinkovitosti ipak nešto slabiji od amiodarona. Međutim, s druge strane spektar nuspojava sotalola je u odnosu prema onom amiodarona zanema-

riv i uglavnom se temelji na  $\beta$ -blokatorskim učincima (bradikardija, hipotonija, glavobolja, bronhospazam itd.).

Zadnjih godina u kliničkoj praksi pojavljuje se sve više tzv. "pravih" antiaritmika III. skupine čija se antiaritmijaska aktivnost temelji na blokiranju transmembranskih kalijevih kanala. Uglavnom se rabe za supraventrikularne poremećaje ritma, a najznačajniji predstavnik je *ibutilid*.

#### IV. skupina (blokatori kalcijskih kanala)

Iako se u skupinu blokatora kalcijskih kanala ubraja veći broj lijekova, samo verapamil i diltiazem imaju izraženiju aktivnost blokiranja "sporih" transmembranskih  $Ca^{2+}$  kanala stanične membrane provodne muskulature srca SA i AV-čvora. Posljedično verapamil i diltiazem usporavaju automatizam SA-čvora i provođenje impulsa te povećavaju refrakterni period AV-čvora.

Njihovo se djelovanje u EKG-u može očitovati produljenjem PQ-intervalu.

U kliničkoj praksi indicirani su za liječenje različitih oblika supraventrikularnih tahikardija i tahiaritmija, uključujući fibrilaciju i undulaciju atrijske. Pritom se mora napomenuti da se ne bi smjeli rabiti kod fibrilacije ili undulacije atrijske izazvane WPW sindromom, budući da mogu provocirati nastanak fibrilacije ventrikula.

#### V. skupina (lijekovi s drugim ili nepoznatim mehanizmom djelovanja)

Adenozin je endogeni nukleozid s vrlo kratkim vremenom poluživota (10 s). Primjenjuje se intravenski u bolusu za liječenje supraventrikularnih aritmija. Zbog učinka na AV-čvor koristan je u liječenju paroksizmalnih supraventrikularnih tahikardija u kojima je AV-čvor dio akcesornog puta (npr. *Wolf-Parkinson-Whiteov* sindrom). Nuspojave ade-

nozina su većinom povezane s vazodilatacijskim učinkom, primjerice pad krvnog tlaka, crvenilo, glavobolje. Primjena adenozina je kontraindicirana kod bolesnika s II. ili III. stupnjem AV-bloka. Adenozin antagonizira djelovanje teofilina (7).

*Elektroliti* se rabe za liječenje aritmija uzrokovanih hipomagnezijom (< 1,5 mg/dl) ili hipokalemijom (< 3,5 mg/dl), poput supraventrikularnih tahikardija i ventrikularne tahikardije i fibrilacije. Magnezijev sulfat primjenjuje se intravenski, a kalijev klorid oralno ili intravenski (8-10).

*Digitalis* povećava kontraktilnost srca, smanjuje brzinu provođenja impulsa kroz AV-čvor te parasimpatičkom aktivnošću smanjuje broj otkucaja srca. Zbog pozitivnog inotropnog djelovanja dugo je bio lijek izbora za liječenje kroničnog zatajenja srca. Međutim, kasnije su kliničke studije pokazale da su pozitivni učinci prihvatljivi samo kod nižih terapijskih koncentracija (< 1 ng/ml), dok su više koncentracije spojene s povećanjem broja i težine nuspojava tako da ukupan omjer koristi i rizika postaje neprihvatljiv. U kombinaciji s diureticima i vazodilatatorima poboljšava istisnu frakciju srca, smanjuje plućnu kongestiju i edem. Koristan je za kontrolu frekvencije ventrikula u bolesnika s fibrilacijom atrijske, jer reducira provođenje impulsa kroz AV-čvor i time smanjuje ventrikularnu tahikardiju. Za postizanje terapijske koncentracije digitalisa u krvi potrebno je nekoliko dana, stoga se na početku liječenja može davati doza zasićenja (digitalizacija) kako bi se što prije postigla terapijska koncentracija lijeka u krvi. Toksični učinci digitalisa mogu se pojaviti već pri koncentraciji iznad 1,2 ng/ml. Zbog dugog vremena poluživota (40 h) postoji opasnost od njegove kumulacije, osobito kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Glavne nuspojave ovog lijeka su aritmije srca, atrijska tahikardija i atrioventrikularni blok. Primjena digitalisa je kontraindicirana u bolesnika s hipokalemijom, smetnjama provođenja impulsa te bolesnika s *Wolff-Parkinson-Whiteovim* sindromom (11).

*Atropin* antagonizira djelovanje parasimpatikusa na srce. Terapijske indikacije su mu sinusna bradikardija i AV-bloкови uzrokovani pretjeranom vagusnom stimulacijom. Prekomjerno doziran atropin može uzrokovati tahikardiju, kserostomiju, urinarnu retenciju, zamućen vid i konstipaciju. Atropin je kontraindiciran kod bolesnika s glaukomom.

## Literatura

1. KLABUNDE RE. Cardiovascular Pharmacology Concepts: Antiarrhythmic drugs, available at: <http://www.cvpharmacology.com/antiarrhy/antiarrhythmic.htm>
2. ROSEN MR, HOFFMAN BF. Circulatio Research: Mechanisms of Action of Antiarrhythmic Drugs. *Am Heart J* 1973;32:1-8.
3. BARIĆ LJ. Elektrokardiografija u praksi. 1993.
4. VRHOVAC B i sur. Interna medicina; Poremećaji ritma i provođenja, 2008;471-81.
5. BULJEVIĆ B. Racionalni pristup bolesniku s aritmijom srca, *Medicus* 2003;12(1):91-100.
6. VAUGHAN WILLIAMS EM. "Classifying antiarrhythmic actions: by facts or speculation". *J Clin Pharmacol* 1992;32:964-77.
7. CONTI JB, BELARDINELLI L, UTTERBACK DB, CURTIS AB (March). Endogenous adenosine is an antiarrhythmic agent. *Circulation* 1995;91:1761-7.
8. BRUGADA P (July 2000). Magnesium: an antiarrhythmic drug, but only against very specific arrhythmias. *Eur Heart J* 2000;21:1116.
9. HOSHINO K, OGAWA K, HISHITANI T, ISOBE T, ETO Y (October 2004). Optimal administration dosage of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome. *J Am Coll Nutr* 2004;23:497S-500S.
10. HOSHINO K, OGAWA K, HISHITANI T, ISOBE T, ETOH Y (April 2006). "Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome". *Pediatr Int* 2006;48(2):112-7.
11. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group *N Engl J Med* 1997;Feb 20;336:525-33.

### Adresa za dopisivanje:

Marinko Bilušić, dr. med.  
 Poliklinika Bonifarm  
 10000 Zagreb, Hondlova 2/10  
 e-mail: mbilusic@bonifarm.hr

### Primljeno / Received

13. 10. 2010.  
 October 13, 2010

### Prihvaćeno / Accepted

25. 10. 2010.  
 October 25, 2010