

PROARYTMIA — PARADOX KLINICKEJ KARDIOLÓGIE

PELLA J., STANČÁK B., NOVOTNÝ R.

PROARRHYTHMIA — PARADOX IN CLINICAL CARDIOLOGY

On the basis of both literature data and our own experience, the review analyzes the problem of proarrhythmia. The origin of proarrhythmia is determined by: left ventricular function, coronary bloodflow, autonomous nervous system tonus, the presence of hidden lesions of the conductive system of the heart or the presence of accessory tracts, antiarrhythmic therapy or other therapy with cardiotropic preparations and the state of the internal environment. Each antiarrhythmic drug can evoke proarrhythmia. Regarding the therapy of current proarrhythmia, the competitive preference is ascribed to those antiarrhythmic drugs which are quickly eliminated. Regarding both the antiarrhythmic therapy and the possible occurrence of proarrhythmia in patients with ischaemic heart disease, the administration of Beta-blockers seems to be mostly prospective. (*Fig. 3, Ref. 11.*)

Key words: arrhythmia, proarrhythmia, antiarrhythmic drugs.

Bratisl Lek Listy 1997; 98:594–596

Problematika proarytmie je v klinickej kardiológii už dlho známa. Výsledky štúdií CAST I a CAST II (Cardiac Arrhythmia Suppression Trials) poukázali na zvýšenú mortalitu pacientov liečených antiarytmikami triedy IA a IC oproti chorým liečeným placebom (CAST, 1989; Echt a spol., 1991). Tieto štúdie viedli ku kritickému pohľadu na preventívnu antiarytmickú liečbu, výsledky štúdií pomohli rozlišovať medzi účinnou a neúčinnou antiarytmickou liečbou a v konečnom dôsledku poukázali na riziko proarytmie. Zároveň hádam naznačili aj ďalšie smery budúceho výskumu v arytmológii.

Prakticky každé antiarytmikum môže vyvolať proarytmiu. Dostatočne známe sú proarytmické účinky digitálisovej intoxikácie, alebo idiosynkrázia na chinidín nezávislá od dávky (Seltrer, 1964).

Mechanizmus srdcových arytmii je v podstate dvojaký: „re-entry“ alebo porušená automacia. Ten istý mechanizmus sa uplatňuje aj v prípade proarytmie. Definícia proarytmie je problémom

V prehľadovom referáte analyzujeme na základe vlastných skúseností a údajov z literatúry problematiku proarytmie. Na vzniku proarytmie sa zúčastňuje: zmena funkcie ľavej komory, koronárneho prietoku, tonusu autonómneho nervového systému, skryté lézie vodivého systému srdca alebo prítomnosť akcesórnych dráh, antiarytmická liečba alebo iná liečba kardiotropnými látkami a zmeny vnútorného prostredia. Každé antiarytmikum môže vyvolať proarytmiu. Pri liečbe už vzniknutej proarytmie sa preferujú antiarytmiká, ktoré sa veľmi rýchlo odbúravajú. Podávanie betablokátorov z hľadiska antiarytmickej liečby, ale aj z hľadiska možného výskytu proarytmie u pacientov s ischemickou chorobou srdca sa zdá najperspektívnejšie. (*Obr. 3, lit. 11.*)

Kľúčové slová: arytmia, proarytmia, antiarytmiká.

Bratisl. lek. Listy, 98, 1997, č. 11, s. 594–596

aj preto, lebo musíme odlišiť, či ide o efekt antiarytmika, alebo ide o spontánnu variabilitu základnej arytmie (Josephson, 1993). Viacerí autori uvádzajú tieto kritériá proarytmického účinku antiarytmika (Morganroth a Horowitz, 1984; Poser a spol., 1985):

1. desaťnásobné zvýšenie počtu komorových extrasystol v pokoji, keď predtým bol počet komorových extrasystol za hodinu 10–50. Keď bol počet komorových extrasystol väčší ako 300 za hodinu, proarytmickým efektom je trojnásobné zvýšenie počtu komorových extrasystol;

2. vznik novej komorovej tachyarytmie (KT), keď predtým nebola u pacienta nikdy evidovaná;

3. KT spočiatku hemodynamicky dobre tolerovaná začne byť hemodynamicky zle tolerovaná;

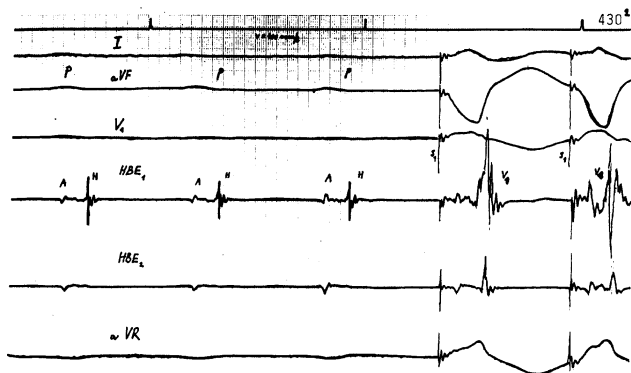
4. komorová tachykardia (VT) je oveľa ľahšie indukovateľná extrastimuláciou ako pred podaním antiarytmika a prakticky ju nemožno ukončiť stimulačnými technikami (tzv. „incessant VT“);

5. proarytmickým efektom antiarytmika je zmena nepretrvávajúcej VT na pretrvávajúcu VT.

Poarytmia je často výsledkom postupu non lege artis pri aplikácii antiarytmik.

Medzi proarytmické účinky väčšina autorov nezaraďuje od dávky závislý negatívne dromotropný účinok antiarytmika — si-

III. interná klinika Fakultnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach
The IIIrd Internal Clinic, L. Pasteur's Faculty Hospital, Košice
Address for correspondence: J. Pella, MD, PhD, III. interná klinika, Rastislavova 43, 041 66 Košice, Slovakia.
Phone: +421.95.6222 5251, Fax: +421.95.6222 167



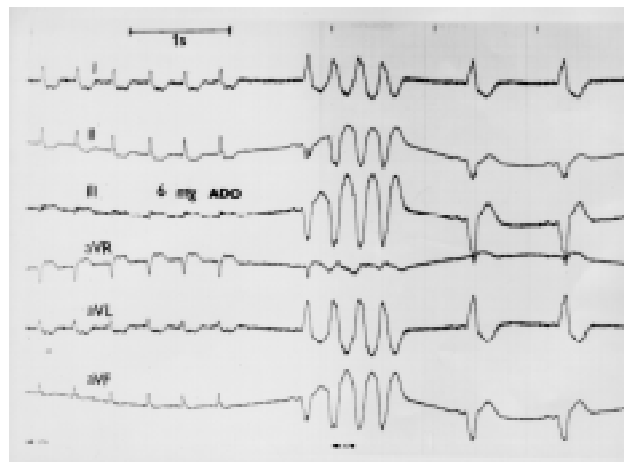
Obr. 1. Kompletná infrahisálna blokáda po 50 mg gilurymalu intravenózne pri latentnej lézii HPS. HPS — Hisov—Purkyňov systém, I, aVF, V₁, aVR — štandardné zvody, HBE₁, HBE₂ — elektrogram Hisovho zväzku, S₁ — stimulačný artefakt (stimulácia pravej komory).
Fig. 1. A complete infrahisal block after intravenously applied 50 mg of gilurymal. Latent lesion of HPS. HPS — His—Purkyne system, I, aVF, V₁, aVR — standard leads, HBE₁, HBE₂ — His bundle electrogram, S₁ — stimulation artefact (stimulation of right ventricle).

nusová bradykardia a suprahisálna átrioventrikulárna blokáda (Josephson, 1993).

Závažnejším „proarytmickým“ efektom antiarytmík sú nežiaduce účinky antiarytmík pri nerozpoznaných léziách vodivého systému srdca, alebo v prítomnosti akcesórnych dráh. Ide o závažnú sinusovú bradykardiu pri dysfunkcii sinoatriálneho uzla a aplikácii betablokátorov. Aplikácia gilurymalu intravenózne v štandardnej dávke môže vyvolať kompletnú infrahisálnu blokádu pri latentnej lézii Hisovho—Purkyňovho systému (obr. 1). Po adenzíne môže vzniknúť recipročná átrioventrikulárna tachykardia spôsobená diferencovaným účinkom adenzínu na átrioventrikulárny uzol a skrytú dráhu (Dougherty a spol., 1993). Pri nevhodnej liečbe paroxyzmálnej supraventrikulárnej tachykardie pri WPW-syndróme môže vzniknúť po podaní adenzínu fibrilácia komôr (Exner a spol., 1995). Adenzín v určitej počte prípadov pôsobí predliekne proarytmogénne na predsieni (vznik fibrilácie predsieni) a výsledkom po anterogradnej blokade v átrioventrikulárnom uzle môže byť fibrilácia komôr pri WPW-syndróme — ostáva zrýchlená vodivosť pri fibrilácii predsieni cez akcesórnu dráhu.

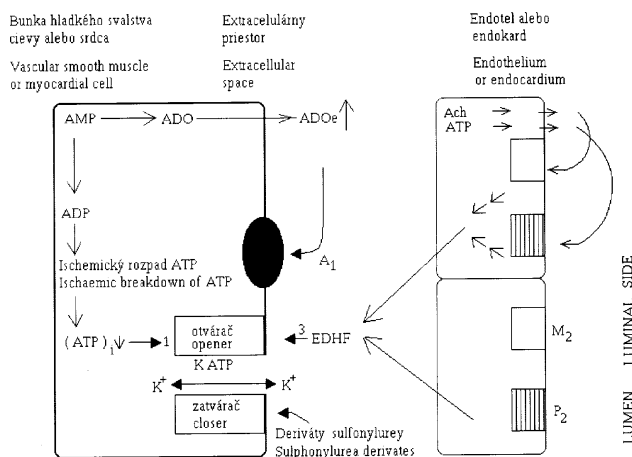
V užšom zmysle slova zaraďujeme pod proarytmie iba KT (Josephson, 1993). KT ako proarytmia môže vzniknúť pri liečbe samých komorových arytmií, alebo pri liečbe supraventrikulárnych tachyarytmí. Ako sme už uviedli vyššie, mechanizmus týchto proarytmí je dvojaký (Josephson, 1993):

1. a) Torsade de pointes na báze spúšťajúcej aktivity (triggered activity). Ide o polymorfnú komorovú tachykardiu združenú s predĺženým intervalom QT a spôsobenú EAD (early afterdepolarizations). Typickým predstaviteľom je chinidín (Poser a spol., 1985), patrí tu však vôbec celá I. skupina antiarytmík podľa Vaughanovej—Williamsovej klasifikácie a III. a IV. skupina antiarytmík podľa tej istej klasifikácie. Polymorfná VT nezávisí od dávky antiarytmika a zhoršuje sa pri námahe (Josephson, 1993). Proarytmia sa zvýrazní u chorých, u ktorých sa pri námahe ešte predĺži už predĺžený korigovaný interval QT (Josephson, 1993). Je dôležité uvedomiť si, že antiarytmiká III. skupiny, ale aj ostatné (napríklad



Obr. 2. Zrušenie recipročnej AV nodálnej tachykardie a vznik normálneho sínusového rytmu po 6 mg adenzínu aplikovaného intravenózne. Neskôr objavenie sa tzv. „sine wave-like tachycardia“. Komorová fibrilácia vznikla neskôr — po intravenóznom aplikovaní 12 mg adenzínu. ADO — adenzín, I, II, III, aVR, aVL, aVF — štandardné zvody.

Fig. 2. Termination of reciprocal AV nodal tachycardia after intravenously applying 6 mg of adenosine. Occurrence of normal sinus rhythm and then a short run of sine wave-like tachycardia. Ventricular fibrillation originated later — after intravenously applying 12 mg of adenosine. ADO — adenosine, I, II, III, aVR, aVL, aVF — standard leads.



Obr. 3. Otvorenie I_{KATP} počas ischemie: 3 rozdielne mechanizmy. AMP — adenzínmonofosfát, ADP — adenzíndifosfát, ATP — adenzíntrifosfát, ADO_e — extracelulárny adenzín, ADO_i — intracelulárny adenzín, A₁ — adenzínový receptor v myokardiálnej bunke, EDHF — z endotelu derivovaný hyperpolarizačný faktor, Ach — acetylcholin, P₂ — purínergický receptor (receptor pre endogénny alebo exogénny ATP), M₂ — muskarínový receptor, K⁺ATP-kanál — od ATP závislý K⁺-kanál.

Fig. 3. Opening of I_{KATP} during ischemia: 3 different mechanisms. AMP — adenosine monophosphate, ADP — adenosine diphosphate, ATP — adenosine triphosphate, ADO_e — extracellular adenosine, ADO_i — intracellular adenosine, A₁ — adenosine receptor in myocardial cell, EDHF — endothelium-derived hyperpolarizing factor, Ach — acetylcholine, P₂ — purinergic receptor (receptor for endogenous or exogenous ATP), M₂ — muscarinic receptor, K⁺ATP-channel — ATP dependent potassium channel.

chinidín), selektívne blokujú určité K^+ -kanály, a tak predlžujú akčný potenciál a môžu vyvolať EAD. V liečbe takejto proarytmie (okrem vynechania rizikového antiarytmika a prípadnej korekcie vnútorného prostredia sú preto možné aplikácie medikamentov, ktoré otvárajú K^+ -kanály (vagolytiká, betaagonisty)). Druhou možnosťou sú preparáty, ktoré blokujú samu spúšťajúcu aktivitu (blokáda kanála Ca^{2+} a Na^+ : betablokátory, Ca^{2+} antagonisty a Mg^{2+}). Samozrejme antitachykardická stimulácia nebude účinná. Niektorí autori pripúšťajú, že nemôžeme pri torsade de pointes vylúčiť ani mechanizmus multifokálnej abnormálnej automaticity alebo mechanizmus reentry (Janse, 1992).

b) Digitálisom indukované proarytmie sú na báze DAD (delayed afterdepolarizations). V liečbe okrem vynechania digitálistu sa uplatnia preparáty blokujúce kanály Ca^{2+} a Na^+ .

2. Komorové tachykardie na báze reentry (alebo jednosmerného spomalenia až blokády intraventrikulárnej vodivosti) (Josephson, 1993). Môžu ich spôsobovať antiarytmiká IA a IC a III. skupiny podľa Vaughanovej—Williamsovej klasifikácie (Josephson, 1993). VT väčšinou závisí od dávky antiarytmika a fyzická záťaž ju takisto môže vyvolať. Pri liečbe antiarytmikami III. skupiny platí, že maximálny efekt je pri vyššej dávke a priamo úmerný zníženiu frekvencie akcie srdca. Vtedy je aj riziko proarytmie najvyššie — je časová rezerva na neúmerne predlžovanie repolarizácie blokádou hlavných K^+ -kanálov von z bunky. Pri vyššej frekvencii akcie srdca a aplikácii tej istej skupiny antiarytmik (III. skupina) sa riziko proarytmie podstatne znižuje. Na báze reentry poznáme dva hlavné druhy VT (Josephson, 1993):

a) monomorfná VT — tento typ proarytmie zvýšením dávky antiarytmika môže zase vymiznúť, ďalším zvyšovaním dávky sa však môže znova objaviť — napríklad prokaínamid (Josephson, 1993). Monomorfnú VT môžeme prechodne ukončiť stimuláciou „overdrive“ a táto tachykardia reaguje na elektrickú kardioverziu (Josephson, 1993);

b) „sine wave-like“ tachykardia (obr. 2) — tento typ proarytmie nereaguje na „overdrive“ stimuláciu, ale ani na elektrickú kardioverziu. Závisí jednoznačne od dávky a veľkou výhodou (z hľadiska možnosti liečby vzniknutej proarytmie) je rýchle odbúranie antiarytmika. Považuje sa za najmalígnejší typ proarytmie (Josephson, 1993).

V závere práce by sme chceli pozornosť sústrediť na K^+ -kanály v bunke a koncentrácie K^+ intracelulárne a extracelulárne. Pohyby K^+ dovnútra a von z bunky, jeho intracelulárne a extracelulárne koncentrácie sú veľmi dôležité pre vznik tachyarytmie. K^+ status je veľmi ovplyvňovaný často súčasne aplikovanými inými medikamentmi (digoxín, diuretiká, deriváty sulfonylurey atď.).

V súčasnosti poznáme minimálne 7 K^+ -kanálov a každé antiarytmikum pravdepodobne účinkuje na ten-ktorý K^+ -kanál (Colatsky a spol., 1990). Na obrázku 3 je znázornený K^+ I_{K-ATP} -kanál (I_{K-ATP}). Za normálnych okolností je v uzavretom stave a K^+ teda nevystupuje z bunky a nehyperpolarizuje bunkovú membránu. Pri vonkajšom podnete — napríklad pri ischémii dôjde k otvoreniu tohto kanála na základe 3 rozdielnych mechanizmov (Smits a Thein, 1995):

1. zníženie intracelulárnej koncentrácie ATP priamo otvára tento kanál,

2. pri ischémii sa zvyšuje extracelulárna koncentrácia adenosínu a výsledkom je pôsobenie adenosínu na receptor A_1 a otváranie tohto kanála cestou G-regulačného proteínu,

3. pri ischémii endotelové bunky uvoľňujú z endotelu derivovaný hyperpolarizačný faktor (EDHF), ktorý takisto otvára tento kanál a hyperpolarizuje bunkovú membránu výstupom K^+ z bunky.

Antiarytmiká III. skupiny majú najmohutnejší účinok na K^+ -kanály (hlavne blokáda výstupu K^+ z bunky). Pretože nepôsobia preferenčne na I_{K-ATP} , nebudú také účinné v prevencii tachyarytmie ischemického pôvodu. Tam budú účinnejšie betablokátory, alebo deriváty sulfonylurey, alebo medikamenty, ktoré priamo zlepšujú prietok koronárnym riečiskom. Okrem samej intervencie (farmakologickej alebo nefarmakologickej) pri terapii ischemických reentry VT z hľadiska prognózy hlavnú úlohu má stav koronárneho prietoku a funkcia ľavej komory. Podávanie betablokátorov u týchto pacientov (samozrejme, pokiaľ nie sú jednoznačne kontrindikované) bude veľmi efektívne a z hľadiska proarytmie sa zdá najperspektívnejšie.

Literatúra

The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). Investigators, preliminary report, effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *New Engl. J. Med.*, 321, 1989, s. 406—412.

Colatsky T.J., Follmer Ch.H., Starmer F.: Channel specificity in antiarrhythmic drug action. *Circulation*, 82, 1990, s. 2235—2242.

Dougherty A.H., Gilman J.K., Wiggins S. a spol.: Provocation of atrioventricular reentry tachycardia: a paradoxical effect of adenosine. *Pace*, 16, 1993, s. 8—12.

Echt D.S., Liebson P.R., Mitchell L.B. a spol.: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *New Engl. J. Med.*, 324, 1991, s. 781—788.

Exner D.V., Muzyka T., Gillis A.M.: Proarrhythmia in patients with the Wolff—Parkinson—White syndrome after standard doses of intravenous adenosine. *Ann. Intern. Med.*, 122, 1995, s. 351—352.

Janse M.J.: Putting the Sicilian Gambit to the test. *Europ. Heart J.*, 13, 1992, s. 30—37.

Josephson M.E.: Clinical cardiac electrophysiology. Techniques and interpretations. Philadelphia, Lea and Febiger 1993, 839 s.

Morganroth J., Horowitz L.N.: Flecainide — its proarrhythmic effect and expected changes on the surface electrocardiogram. *Amer. J. Cardiol.*, 53, 1984, s. 893—903.

Poser R.F., Podrid P.J., Lombardi F. a spol.: Aggravation of arrhythmias induced by antiarrhythmic drugs during electrophysiologic testing. *Amer. Heart J.*, 110, 1985, s. 4—16.

Seltzer A., Wray H.W.: Quinidine syncope. *Circulation*, 30, 1964, s. 17—26.

Smits P., Thein T.: Cardiovascular effect of sulfonylurea derivatives. Implications for the treatment of NIDDM? *Diabetologia*, 38, 1995, s. 116—121.

Do redakcie došlo 16.1.1996.