

Postępowanie z chorymi zagrożonymi nagłą śmiercią sercową. Farmakoterapia

STRESZCZENIE

Zapobieganie nagłej śmierci sercowej, która stanowi główną przyczynę zgonów sercowych, jest ważnym problemem klinicznym. Szczególnie zagrożone nagłym zgonem sercowym są osoby po zawale serca i z niewydolnością serca, u których zaobserwowano epizody komorowych zaburzeń rytmu. Do niedawna farmakoterapia, mająca na celu zapobieganie złośliwym arytmiom komorowym i nagłym zgonom sercowym, opierała się jedynie na klasycznych lekach antyarytmicznych. Obecnie, z uwagi na niską skuteczność i liczne działania niepożądane, leki te, oprócz β -adrenolityków, są mniej chętnie zalecane. W grupie chorych po zawale serca i z niewydolnością serca można rozważyć przewlekłą terapię amiodaronem lub sotalolem (a nie innymi lekami antyarytmicznymi), pod warunkiem że zastosowany wcześniej β -adrenolityk nie był skuteczny. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia polekowego zespołu wydłużonego QT i częstoskurczu typu *torsade de pointes*, u osób przyjmujących sotalol lub amiodaron należy okresowo wykonywać EKG z oceną QTc. W związku z rozczarowaniem klasycznymi lekami antyarytmicznymi, w zapobieganiu nagłej śmierci sercowej coraz większą uwagę zwraca się na leki o tak zwanym potencjalnym działaniu antyarytmicznym (inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny, antagoniści receptora aldosteronu, statyny), które w wielu badaniach zmniejszyły ryzyko nagłego zgonu sercowego.

słowa kluczowe: nagła śmierć sercowa, komorowe zaburzenia rytmu, leki antyarytmiczne, polekowy zespół wydłużonego QT

WSTĘP

Zdecydowana większość zgonów w Polsce to zgony sercowe oraz spowodowane chorobami nowotworowymi. Za ponad 60% wszystkich zgonów sercowych odpowiada nagła śmierć sercowa. W znacznej części przypadków jest ona spowodowana złośliwymi arytmiami ko-

morowymi — utrwalonym częstoskurczem komorowym i migotaniem komór. Nagła śmierć sercowa występuje u osób z wcześniej rozpoznaną patologią serca (może być jej pierwszym objawem) oraz u osób bez uchwytnej choroby serca. U większości osób zmarłych nagle (70%) stwierdza się organiczną

Małgorzata Szwoch,
Grzegorz Raczak

II Katedra Kardiologii,
Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca
Akademii Medycznej
w Gdańsku



Za ponad 60% wszystkich zgonów sercowych odpowiada nagła śmierć sercowa

Adres do korespondencji:
dr med. Małgorzata Szwoch
II Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca
Akademia Medyczna w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk
tel.: (058) 349-39-10
tel. kom.: 604-110-163
e-mail: mszwoch@mp.pl

Copyright © 2007 Via Medica
ISSN 1897-3509

**”
β-adrenolityki
są skuteczne
w zapobieganiu
komorowym zaburzeniom
rytmu i w prewencji
nagłej śmierci sercowej**

chorobą serca, najczęściej chorobę niedokrwinną. Ryzyko nagłego zgonu sercowego zwiększa także dysfunkcja skurczowa lewej komory serca. Jest to powszechnie uznany, jeden z najsilniejszych wskaźników zagrożenia nagłą śmiercią sercową. Oczywiście, wystąpienie arytmii komorowych w takiej grupie chorych wskazuje na szczególnie duże zagrożenie nagłym zgonem. Zatem w grupie pacjentów z chorobą wieńcową i niewydolnością serca bardzo istotna jest ochrona przed złośliwymi komorowymi zaburzeniami rytmu. Włączanie leków antyarytmicznych do terapii przewlekłej nie jest jednak oczywiste i wymaga dużej rozwagi ze względu na ograniczoną skuteczność tych leków i potencjalne ryzyko działań niepożądanych. Podejmowane strategie leczenia przeciwaritmicznego wybiegają daleko poza działanie klasycznych leków antyarytmicznych. W niniejszym artykule omówiono grupy leków o udokumentowanym lub potencjalnie korzystnym działaniu przeciwaritmicznym. Zwrócono także uwagę na groźne działania niepożądane niektórych leków antyarytmicznych.

SCHYLEK KLASYCZNYCH LEKÓW ANTYARYTMICZNYCH

Klasyczne leki antyarytmiczne wykazują swoje działanie dzięki modyfikacji właściwości elektrofizjologicznych serca. Ten efekt działania był podstawą podziału Vaughana-Williamsa, w którym wyróżniono cztery główne grupy leków antyarytmicznych (tab. 1).

Wbrew oczekiwaniom w badaniach randomizowanych nie wykazano korzyści ze stosowania klasycznych leków antyarytmicznych w zapobieganiu nagłym zgonom sercowym. Ponadto obserwowano potencjalnie groźne działania niepożądane tych leków, na przykład efekty proarytmiczne, szczególnie wśród osób z chorobą wieńcową i niewydolnością serca. Jedynym wyjątkiem są β-adrenolityki, które są skuteczne w zapobieganiu komorowym zaburzeniom rytmu i w prewencji nagłej śmierci sercowej. Ponadto wiążą się z niewielkim ryzykiem działań niepożądanych.

■ **Leki należące do klasy I**

Leków klasy I nie należy zalecać u chorych po zawale serca lub u osób z niewydolnością krążenia [1].

■ **Leki należące do klasy II (β-adrenolityki)**

Leki β-adrenolityczne są podstawowymi lekami antyarytmicznymi stosowanymi w celu zapobiegania złośliwym arytmiom komorowym i nagłym zgonom sercowym [1]. Działanie antyarytmiczne tej grupy leków wynika między innymi z przesunięcia równowagi przywspółczulno-współczulnej autonomicznego układu nerwowego w kierunku aktywacji przywspółczulnej oraz z ich działania przeciwniedokrwiennego.

Leki β-adrenolityczne stosowane u osób po zawale serca, zmniejszają ryzyko

Tabela 1

Klasyfikacja leków antyarytmicznych według Vaughana-Williamsa

Grupa leków	Główny mechanizm działania	Przykłady
I	Blokada kanału sodowego	
IA		Chinidyna, dizopyramid, ajmalina
IB		Lidokaina, meksyletyna
IC		Flekainid, propafenon, morycyzyna, enkainid
II	Blokada receptorów β-adrenergicznych	β-adrenolityki
III	Blokada kanału potasowego	Amiodaron, sotalol, ibutyliid, dofetylid
IV	Blokada kanału wapniowego	Werapamil, diltiazem

nagłej śmierci sercowej o 30–50% [2]. Podobne zmniejszenie ryzyka nagłych zgonów sercowych zaobserwowano u osób z niewydolnością serca. W jednej z metaanaliz wykazano istotne zmniejszenie ryzyka nagłej śmierci sercowej i śmiertelności całkowitej, natomiast nie stwierdzono istotnego zmniejszenia ryzyka zgonu spowodowanego niewydolnością serca, co wskazuje, że główną korzyścią ze stosowania β -adrenolityków jest ochrona przed złośliwymi arytmiami komorowymi i prewencja nagłej śmierci sercowej [3].

Leki β -adrenolityczne należy stosować u chorych po zawale serca i z niewydolnością serca, między innymi w celu zapobiegania nagłym zgonom sercowym [4]. Leków tych nie należy stosować w przypadku astmy oskrzelowej, hipotonii, objawowej bradykardii, retencji płynów (obrzęki, zastój nad polami płucnymi). Istotne jest stopniowe zwiększanie dawki leku β -adrenolitycznego do dawki zwalniającej spoczynkową akcję serca do 50–60/min w chorobie wieńcowej lub do dawki docelowej w niewydolności serca, na przykład 10 mg bisoprololu, 200 mg metoprololu, 50 mg karwedilolu na dobę [5].

■ **Leki należące do klasy III**

Sotalol

Obecnie uważa się, że w przypadku braku efektu wcześniej włączonego metoprololu lub innego „klasycznego” leku β -adrenolitycznego można rozważyć zastosowanie sotalolu, aby zapobiec objawowym arytmiom komorowym. Natomiast nie zaleca się stosowania sotalolu w celu prewencji nagłej śmierci sercowej u osób z bezobjawowym nieutrwalonym częstoskurczem komorowym [1].

Sotalolu nie należy stosować u osób ze znacznie upośledzoną kurczliwością lewej komory (frakcja wyrzutowa [EF, *ejection fraction*] < 35%). U osób przyjmujących ten lek należy okresowo wykonywać EKG z oceną odstępu QT ze względu na ryzyko nadmier-

nego wydłużenia QT i związanego z tym polimorficznego częstoskurczu komorowego. Zostanie to dokładniej omówione w dalszej części artykułu.

Amiodaron

Dotychczas najbardziej obiecujący lek spośród leków antyarytmicznych — amiodaron — nie spełnił pokładanych w nim nadziei. W badaniu *HeFT-Sudden Cardiac Death in Heart Failure: Trial of Prophylactic Amiodarone vs Implantable Defibrillator Therapy* (SCD-HeFT), oceniającym wpływ amiodaronu na redukcję zgonów wśród chorych z niewydolnością serca zagrożonych nagłą śmiercią sercową (NYHA II–III, EF \leq 35%) stwierdzono, że efekt amiodaronu był porównywalny z placebo (odpowiednio 28% i 29% zgonów, $p = 0,53$) [6]. Również w badaniach obejmujących chorych po zawale serca nie zaobserwowano przekonujących korzyści z zastosowania amiodaronu. Choć wykazano, że stosowanie amiodaronu u chorych po zawale serca zmniejsza ryzyko nagłej śmierci sercowej, to jednak nie obserwowano istotnej redukcji ryzyka śmiertelności ogólnej [7, 8]. W związku z tym nie zaleca się stosowania amiodaronu u wszystkich osób o zwiększonym ryzyku nagłej śmierci sercowej, na przykład z pozawałową dysfunkcją lewej komory i bezobjawowym nieutrwalonym częstoskurczem komorowym. Stosowanie tego leku można rozważyć w celu zapobiegania objawowym arytmiom komorowym, w przypadku braku efektu włączonego wcześniej leku β -adrenolitycznego [1]. W przeciwieństwie do sotalolu amiodaron można stosować u chorych ze znacznie upośledzoną kurczliwością lewej komory serca.

Należy zwracać uwagę na możliwe powikłania terapii amiodaronem, takie jak: zaburzenia funkcji tarczycy, nadmierne wydłużenie odstępu QT, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie wątroby, zapalenie nerwu wzrokowego, polineuropatia, błękitne zabarwienie skóry, zwiększona wrażliwość skóry



W przeciwieństwie do sotalolu amiodaron można stosować u chorych ze znacznie upośledzoną kurczliwością lewej komory serca

na światło. Oznaczanie hormonów tarczycy (fT4 i TSH [*thyroid-stimulating hormone*]) oraz enzymów wątrobowych (ALAT [*alanine aminotransferase*], ASPAT [*aspartate aminotransferase*]) zaleca się przed włączeniem leku, a następnie co pół roku. Stwierdzenie nadczynności tarczycy, oprócz sytuacji stosowania leku ze wskazań życiowych, oznacza konieczność odstawienia amiodaronu. Lek należy także odstawić w przypadku stwierdzenia hepatotoksycznego działania amiodaronu. Badanie RTG klatki piersiowej powinno się wykonywać co roku — w przypadku stwierdzenia śródmiąższowego zapalenia płuc wynikającego z toksycznego wpływu amiodaronu (uznanego za bardzo niebezpieczne powikłanie) należy włączyć kortykosteroidy, a często także odstawić amiodaron. Badanie okulistyczne wykonuje się w przypadku wystąpienia objawów ze strony narządu wzroku — stwierdzenie zapalenia nerwu wzrokowego oznacza konieczność odstawienia amiodaronu (złogi rogówkowe nie są patologią nakazującą modyfikację terapii). Ze względu na tendencję do przebarwień skóry pacjentom należy odradzać opalanie oraz zalecać stosowanie filtrów ochronnych przed promieniowaniem UV [9].

■ **Leki należące do klasy IV (werapamil i diltiazem)**

Nie zaleca się stosowania tych leków w zapobieganiu złośliwym arytmiiom komorowym, poza nielicznymi wyjątkami, na przykład u osób z częstoskurczem komorowym z drogi odpływu prawej komory stosuje się te leki z dużym powodzeniem.

NOWA NADZIEJA W PREWENCJI NAGŁEJ ŚMIERCI SERCOWEJ

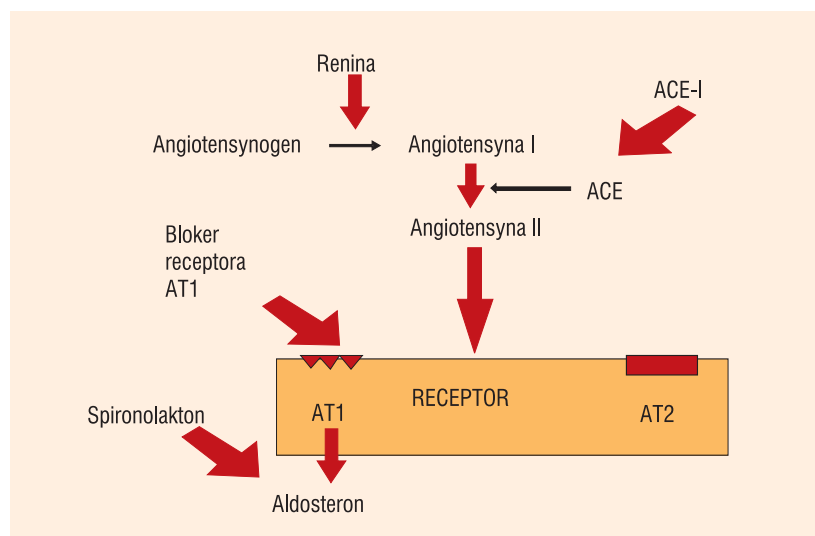
— **LEKI POTENCJALNIE ANTYARYTMICZNE**

Ze względu na rozczarowanie klasycznymi lekami antyarytmicznymi (za wyjątkiem β -adrenolityków) zwrócono uwagę na leki pozbawione działania elektrofizjologicznego, które dzięki różnym mechanizmom mogą zapobiegać arytmiiom komorowym i nagłym zgonom sercowym. Do takich leków należą inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), blokery receptora angiotensyny, antagoniści receptora aldosteronu i statyny.

■ **Inhibitory konwertazy angiotensyny**

Podstawowym mechanizmem działania inhibitorów ACE jest zmniejszenie przekształcania nieaktywnej angiotensyny I w aktywną angiotensynę II oraz zwiększenie stężenia bradykininy (ryc. 1). Ponadto leki te pośrednio powodują zmniejszenie wydzielania aldosteronu z nadnerczy oraz zmniejszają aktywność adrenergiczną. Dzięki takiemu działaniu dochodzi do poprawy parametrów hemodynamicznych, mniejsze są zaburzenia elektrolitowe (mniejsze ryzyko hipokaliemii i hipomagnezemu), równowaga współczulno-przywspółczulna ulega przesunięciu na korzyść przywspółczulnej, zmniejsza się remodeling mięśnia sercowego i jego niedokrwienie. To wszystko powoduje, że miokardium staje się mniej podatne na wystąpienie złośliwych arytmii komorowych.

Antyarytmiczne właściwości inhibitorów ACE potwierdzono w wielu badaniach klinicznych [10, 11]. Korzyści ze stosowania in-



Rycina 1. Leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron
ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny, ACE-I — inhibitory konwertazy angiotensyny

hibitorów ACE w prewencji nagłej śmierci sercowej wykazano głównie w badaniach obejmujących chorych z niewydolnością serca i po zawale serca [12]. U pacjentów z tymi schorzeniami obserwuje się wzmożoną aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*) i układu współczulnego, która może ulec stłumieniu dzięki inhibitorom ACE.

Jak wspomniano wyżej, ze względu na redukcję ryzyka śmiertelności całkowitej, w tym nagłej śmierci sercowej, inhibitory ACE zaleca się u wszystkich chorych po zawale serca i z niewydolnością serca, o ile nie ma przeciwwskazań [13]. Bezwzględny przeciwwskazaniem do rozpoczynania terapii inhibitorem ACE są obustronne zwężenie tętnic nerkowych oraz obrzęk naczynioruchowy, który wystąpił po wcześniejszej próbie stosowania leku z tej grupy. Inhibitorów ACE nie należy stosować u kobiet w ciąży. Podczas leczenia inhibitorem ACE dopuszcza się niską wartość skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) (< 90 mm Hg), jeśli nie powoduje ona objawów klinicznych. Należy pamiętać o kontroli czynności nerek: przed rozpoczęciem leczenia, 1–2 tygodnie po każdym zwiększeniu dawki, po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy oznaczać stężenie kreatyniny i elektrolitów. U osób ze stwierdzoną wcześniej dysfunkcją nerek kontrole powinny się odbywać częściej. Ważne jest dążenie do stosowania dużych dawek leków, które były skuteczne w wieloośrodkowych randomizowanych badaniach klinicznych [5].

■ **Blokery receptora angiotensyny**

Powstawanie najważniejszej substancji układu RAA — angiotensyny II — odbywa się głównie przy udziale enzymu konwertującego. Wiadomo jednak, że również kilka innych enzymów, takich jak chymaza, katepsyna, trypsyna i tonina, uczestniczy w przekształcaniu angiotensyny I w angiotensynę II. Niektórzy autorzy sugerują, że w pewnych warunkach nawet 80–90% angiotensyny II może powstawać w tkankach serca niezależ-

nie od enzymu konwertującego. Stosowanie inhibitorów ACE może nie wystarczyć, aby w pełni zahamować niekorzystny wpływ angiotensyny II. Wydaje się, że niekorzystne działania angiotensyny II, w tym działania proarytmiczne, można ograniczyć, stosując inhibitory receptora angiotensyny AT1 (ryc. 1).

Na podstawie przeprowadzonych dużych badań klinicznych można stwierdzić, że blokery receptora angiotensyny są prawdopodobnie tak samo skuteczne w prewencji nagłej śmierci sercowej jak inhibitory ACE [14, 15]. Ponadto w jednej z analiz *post hoc* badania *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension* (LIFE) bloker receptora angiotensyny — losartan — okazał się bardziej skuteczny niż atenolol w prewencji śmierci z przyczyn arytmicznych, zmniejszając ryzyko nagłego zgonu sercowego o 49% ($p = 0,027$) [16]. Należy jednak zwrócić uwagę, że losartan porównywano z atenololem, podczas gdy korzyści w zapobieganiu nagłej śmierci sercowej udokumentowano dla innych β -adrenolityków: propranololu, timololu, metoprololu i karwedilolu. Należy przeprowadzić dalsze badania oceniające korzyści z zastosowania blokerów receptora angiotensyny w porównaniu z wyżej wymienionymi β -adrenolitykami.

Stosowanie blokerów receptora angiotensyny wiąże się z małym ryzykiem powikłań. Podczas przyjmowania tych leków kaszel występuje rzadziej niż w przypadku inhibitorów ACE. Nie stwierdzono natomiast różnicy w zakresie częstości występowania dysfunkcji nerek — kontrola czynności nerek jest równie ważna jak w wypadku inhibitorów ACE [5].

■ **Antagoniści receptora aldosteronu**

Pełna supresja niekorzystnych działań układu RAA wymaga nie tylko zahamowania wpływu angiotensyny II, lecz także aldosteronu. Stężenie aldosteronu można głównie zmniejszyć przy użyciu inhibitorów ACE i blokerów receptora angiotensyny. Jednak mimo stosowania



Inhibitory ACE zaleca się u wszystkich chorych po zawale serca i z niewydolnością serca



Stosowanie blokerów receptora angiotensyny wiąże się z małym ryzykiem powikłań

tych leków może dojść do ponownego podwyższenia stężenia aldosteronu [17]. Zjawisko to nazwano ucieczką aldosteronu (*aldosterone escape*). Zastosowanie antagonisty receptora aldosteronu umożliwia pełniejsze ograniczenie niekorzystnych działań tego hormonu (ryc. 1).

W kilku pracach wykazano zmniejszenie częstości arytmii komorowych pod wpływem antagonistów receptora aldosteronu [18, 19]. Mogło mieć na to wpływ zmniejszenie włóknienia i przerostu mięśnia sercowego, poprawa funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory, nasilenie wychwytu zwrotnego noradrenaliny, poprawa funkcji śródbłonna oraz zapobieganie hipokaliemii i hipomagnezemu. W dwóch dużych badaniach, obejmujących chorych z ciężką niewydolnością serca (NYHA III–IV, EF \leq 35%) i dysfunkcją pozawalową lewej komory, wykazano, że leki blokujące receptor aldosteronu zapobiegają nagłym zgonom sercowym (redukcja ryzyka o 20–30%) i zmniejszają ryzyko śmiertelności całkowitej [20, 21]. Obecnie w tych grupach chorych zaleca się stosowanie antagonistów receptora aldosteronu.

Przed włączeniem spironolaktonu należy sprawdzić stężenie potasu i kreatyniny — stężenie potasu powinno wynosić $< 5,0$ mEq/l, a stężenie kreatyniny — $< 2,5$ mg%. Po 4–6 dniach od włączenia leku należy ponownie ocenić wartości potasu i kreatyniny. Jeśli stężenie potasu będzie wynosiło 5,0–5,5 mEq/l, należy zmniejszyć dawkę leku o połowę, a jeśli $> 5,5$ mEq/l — odstawić lek [5].

■ Statyny

Dotychczas w pełni nie wyjaśniono mechanizmu potencjalnego antyarytmicznego wpływu statyn.

Zdecydowana większość danych dotyczących roli statyn w zapobieganiu arytmii komorowym pochodzi z badań obejmujących chorych z implantowanym kardiowerterem-defibrylatorem serca. W pierwszym obserwacyjnym badaniu z 2000 roku de Sutter i wsp. [22] wykazali, że w grupie 78 pacjentów z chorobą wieńcową

i wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem serca nawracające złośliwe arytmie komorowe występowały istotnie rzadziej w przypadku stosowania leku obniżającego stężenie lipidów niż placebo. Spostrzeżenia te zostały potwierdzone w jednej z subanaliz wielośrodkowego, randomizowanego badania *Amiodarone Vs Implantable Defibrillators (AVID)*. Ryzyko nawrotu złośliwych arytmii komorowych było o 40% mniejsze w grupie, w której stosowano leki obniżające stężenie lipidów niż w grupie przyjmującej placebo. Terapia hipolipemizująca wiązała się także z istotną redukcją zgonów z wszystkich przyczyn i zgonów sercowych [23]. Zbieżne wyniki uzyskano w subanalizie badania *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT II)* [24]. Natomiast Riahi i wsp. [25] w obserwacyjnym badaniu obejmującym 95 osób z implantowanym kardiowerterem-defibrylatorem serca nie wykazali korzyści ze stosowania statyn w zakresie zapobiegania złośliwym arytmiiom komorowym.

Aby dokładnie ocenić wpływ leków obniżających stężenie lipidów na arytmie komorowe i prewencję nagłej śmierci sercowej, należy przeprowadzić duże, randomizowane, kontrolowane placebo badania. Obecnie wydaje się, że w prewencji nagłego zgonu sercowego, obok innych leków potencjalnie antyarytmicznych powinno się stosować statyny.

Terapia statyną jest przeciwwskazana w przypadku upośledzonej funkcji wątroby, u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji, oraz u kobiet w ciąży. Przed włączeniem statyny należy oznaczyć stężenie ALAT, ASPAT i CK, a następnie powtórzyć te badania co 3–6 miesięcy. W przypadku trzykrotnego wzrostu ALAT ponad górną granicę normy albo 10-krotnego wzrostu CK ponad górną granicę normy lub w razie wystąpienia bólu mięśniowego należy odstawić lek.

„APETYCZNA” ALTERNATYWA LEKÓW ANTYARYTMICZNYCH — KWASY TŁUSZCZOWE OMEGA-3

Do wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 należą: kwas linolenowy (zawarty



**Przed włączeniem
spironolaktonu należy
sprawdzić stężenie
potasu i kreatyniny**

głównie w oleju rzepakowym i orzechach włoskich) oraz kwas eikozapentaenowy i dokozaheksaenowy (pochodzące z tłustych ryb morskich i owoców morza). Ich odpowiednia ilość w diecie wywiera dobroczynny wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

W wielu pracach wykazano, że uzupełnienie diety o przynajmniej jeden posiłek rybny tygodniowo lub przyjmowanie kapsułek z olejem rybnym (1 g/d.) zmniejsza śmiertelność całkowitą oraz śmiertelność z przyczyn kardiologicznych, w tym przede wszystkim redukuje ryzyko nagłego zgonu sercowego [26–28]. Na podstawie wyników największego prospektywnego randomizowanego badania, oceniającego skuteczność kwasów tłuszczowych omega-3 w redukcji incydentów sercowo-naczyniowych u osób po niedawno przebyłym zawale serca — *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI), Prevention Study*, można wysunąć wniosek, że lecząc 164 osoby przy użyciu kwasów tłuszczowych omega-3 przez rok, ratujemy jedną osobę od nagłej śmierci sercowej [27]. W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono natomiast zmniejszenia częstości ponownych zawałów serca niezakończonych zgonem.

Jak wspomniano wyżej, działanie antyarytmiczne kwasów tłuszczowych omega-3 wykazano w grupie chorych po niedawno przebyłym zawale serca. Niestety, w ostatnio przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono korzyści z zastosowania kwasów tłuszczowych omega-3 [29, 32]. Za takie wyniki może odpowiadać fakt, że do tych badań włączono osoby, które w odległej przeszłości przebyły zawał serca i u których groźne komorowe zaburzenia rytmu nie wiązały się z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego. Prawdopodobnie głównie przed powstałymi w takich warunkach arytmiami chronią kwasy tłuszczowe omega-3. Aby określić grupy chorych, w których stosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 zmniejsza ryzyko nagłej śmierci sercowej, należy przeprowadzić dalsze badania.

Zalecając choremu przyjmowanie kwasów tłuszczowych omega-3, należy podkreślić, że

Tabela 2

Zawartość EPA i DHA w wybranych gatunkach ryb

Gatunek ryby	Porcja (w gramach) dostarczająca 1 g EPA + DHA
Flądra	198
Halibut	85–213
Łosoś atlantycki	43–99
Makrela	57–241
Pstrąg	85
Sardynki	57–85
Śledź	57
Tuńczyk w puszcze	113–340

EPA — kwas tłuszczowy eikozapentaenowy, DHA — kwas tłuszczowy dokozaheksaenowy

spożywane ryby powinny być tłuste, a nie chude. Nie zaleca się spożywania ryb smażonych, które mają nieznaczny zawartość kwasu eikozapentaenowego i dokozaheksaenowego. W tabeli 2 przedstawiono wielkość porcji ryby zawierającą 1 g kwasu eikozapentaenowego i dokozaheksaenowego. Spożywanie ryb przez dłuższy czas może być trudne, na przykład ze względu na nawyki kulinarne, ograniczony dostęp do ryb lub wysokie koszty. W związku z tym Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (AHA, *American Heart Association*) dopuszcza przyjmowanie kapsułek zawierających olej rybny [31].

POLEKOWY ZESPÓŁ WYDŁUŻONEGO QT

Stosując leki antyarytmiczne należące do klasy IA oraz III według Vaughana-Williamsa, należy pamiętać o ryzyku wystąpienia zespołu wydłużonego QT. Trzeba przy tym zaznaczyć, że nieznaczne wydłużenie odstępu QT jest oczekiwanym efektem leków klasy IA oraz III i nie stanowi wskazania do odstawienia leku. Polekowy zespół wydłużonego QT występuje w przypadku wydłużenia odstępu QT pod wpływem leku do ponad 550–600 ms, co predysponuje do polimorficznego częstoskurczu komorowego, nazywanego *torsade de pointes*. Odstawienie leku powoduje normali-

”
**Polimorficzny
częstoskurcz komorowy
z wydłużonym
odstępem QT nazywa się
torsade de pointes**

zając odstęp QT (< 440 ms) [32]. *Torsade de pointes* ma zdolność do samoograniczenia się i w takim przypadku objawia się jedynie kołataniami serca, zasłabnięciem lub omdleniem. Niekiedy jednak prowadzi do migotania komór i powoduje nagły zgon sercowy.

Ryzyko wystąpienia polimorficznego częstoskurczu komorowego jest różne dla poszczególnych leków antyarytmicznych. W przypadku chinidyny i dofetylidu wynosi aż 3–5%, w przypadku sotalolu — 2–4% [33]. Natomiast amiodaron, chociaż w znacznej części przypadków powoduje wydłużenie odstępu QT > 500 ms, rzadko jest przyczyną *torsade de pointes* [34]. Stwierdzono, że kobiety są bardziej narażone na wystąpienie polimorficznego częstoskurczu komorowego niż mężczyźni. Ryzyko *torsade de pointes* wzrasta w pewnych warunkach: w przypadku hipokaliemii, hipomagnezacji, hipokalcemii, niedokrwienia mięśnia sercowego, bradykardii, stosowania leków blokujących izoenzym CYP3A4 cytochromu P450. Jest większe u osób starszych, z niewydolnością krążenia, przerostem mięśnia sercowego, z zaburzeniami funkcji wątroby i niewydolnością nerek [35]. Zatem u osób obarczonych wieloma czynnikami ryzyka leki antyarytmiczne należy stosować szczególnie ostrożnie. Ważne jest utrzymywanie stężenia potasu na górnej granicy normy. Szczególnej uwagi wymagają pacjenci z niewydolnością nerek, którzy przyjmują sotalol. Lek ten wydala się przez nerki, więc niedostosowanie dawki leku do stopnia upośledzenia funkcji nerek grozi kumulacją leku w organizmie i wystąpieniem *torsade de pointes*. Stosując leki antyarytmiczne, należy również zwrócić uwagę na inne leki przyjmowane przez chorego, które także mogą powodować wydłużenie odstępu QT, a w połączeniu z lekami przeciwarrytmicznymi mogą znacznie zwiększać ryzyko polimorficznego częstoskurczu komorowego. Do leków tych należą między innymi makrolidy, imidazole przeciwgrzybicze, leki przeciwhistaminowe i przeciwpsychotyczne [36]. W tabeli 3 przedstawiono wybrane leki wydłużające odstęp QT.

Tabela 3

Wybrane leki wydłużające odstęp QT

Leki antyarytmiczne

Klasa IA — chinidyna, dizopyramid, ajmalina

Klasa III — sotalol, amiodaron, dofetylid, ibutyliid

Antybiotyki, leki przeciwwirusowe i przeciw pasożytnicze

Makrolidy — erytromycyna, klarytromycyna i inne

Trimetoprym — sulfametoksazol (= biseptol)

Chinolony — grepafloksacyna, moksyfloksacyna

Amantadyna

Pentamidyna

Leki przeciwgrzybicze

Imidazole — ketokonazol, itrakonazol i inne

Leki przeciwhistaminowe

Terfenadyna, astemizol, difenhydramina

Diuretyki

Indapamid

Leki przeciwdepresyjne

Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne — amitryptylina, imipramina

Leki przeciwpsychotyczne

Tiorydazyna, chlorpromazyna, risperidon, haloperidol

Inne

Cisaprid

Ostatnio zwraca się uwagę na genetyczne predyspozycje do wystąpienia zespołu wydłużonego QT wywołanego lekami. Stwierdzono, że u 5–10% pacjentów, u których wystąpił indukowany lekami *torsade de pointes*, występują mutacje charakterystyczne dla wrodzonego zespołu wydłużonego QT. U osób tych należy rozpoznać subkliniczną formę wrodzonego zespołu *long QT*. Zatem stosując leki antyarytmiczne u członków rodzin z wrodzonym zespołem wydłużonego QT, należy zachować szczególną ostrożność — osoby te mogą się charakteryzować więk-

szym ryzykiem wystąpienia polimorficznego częstoskurczu komorowego [37].

Chcąc zminimalizować ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*, należy oceniać długość odstępu QT. Odstęp QT mierzy się od początku zespołu QRS do końca załamka T, przez uśrednienie pomiarów z 3–5 cykli serca. Należy wybrać odprowadzenie, w którym najlepiej uwidacznia się koniec załamka T. Załamki U powinno się uwzględniać w pomiarze wyłącznie wtedy, gdy zlewają się z załawkami T. Ze względu na wydłużenie odstępu QT przy wolniejszej akcji serca i skracanie przy szybszej akcji serca zaleca się jego korygowanie względem częstości akcji serca (tzw. QTc). W tym celu stosuje się zazwyczaj równanie Bazetta, które przedstawia iloraz odstępu QT i pierwiastka kwadratowego z odstępu R–R. Podstawiane do wzoru wartości odstępu QT i R–R należy wyrazić w sekundach.

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{R-R}}$$

Przykład:

Odstęp QT = 350 ms = 0,35 s

Akcja serca 70/min → odstęp R–R = 857 ms = 0,875 s

Po podstawieniu do wzoru:

$$QT_c = 0,35 / \sqrt{0,875} = 0,37 \text{ s} = 370 \text{ ms}$$

Badanie EKG z oceną QTc należy wykonać przed włączeniem leku antyarytmicznego oraz po jego włączeniu. Ryzyko wystąpienia *torsade de pointes* wydaje się największe w okresie kilku pierwszych dni po zastosowaniu leku. Jeśli przed włączeniem leku stwierdzi się wydłużenie QTc > 450 ms u mężczyzny i > 460 ms u kobiet, należy w miarę możliwości unikać jego zastosowania, chociaż nie jest to bezwzględne przeciwwskazanie. Z kolei jeśli podczas podawania leku antyarytmicznego odstęp QT wydłuży się ponad 500 ms, należy rozważyć odstawienie leku [38]. Ryzyko *torsade de pointes* istotnie wzrasta w przypadku wydłużenia pod QTc wpływem leku > 500 ms (lub w przypadku wydłużenia QTc o > 25% w stosunku do wartości wyjściowej) [37].

Okresowe wykonywanie EKG z oceną QTc powoduje, że terapia amiodaronem a szczególnie sotalolem (stosowanymi ciągle jeszcze dość często w celu zapobiegania objawowym arytmiiom komorowym), jest znacznie bezpieczniejsza.

PIŚMIENNICTWO

- ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace* 2006; 8: 746–837.
- Olsson G., Wikstrand J., Warnold I. i wsp. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. *Eur. Heart J.* 1992; 13: 28–32.
- Cleophas T.J., Zwinderman A.H. B-blockers and heart failure: meta-analysis of mortality trials. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 39: 383–388.
- Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. i wsp. Expert consensus document on b-adrenergic receptor blockers. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1341–1362.
- Task Force Report ESC. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1527–1560.
- Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. i wsp. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 225–237.
- Julian D.G., Camm A.J., Franqin G. i wsp. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet* 1997; 349: 667–674.
- Cairns J.A., Connolly S.J., Roberts R., Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Lancet* 1997; 349: 675–682.
- Goldschlager N., Epstein A.E., Naccarelli G. i wsp. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. *Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1741–1748.
- Di Pasquale P., Paterna S., Cannizzaro S., Bucca V. Does captopril treatment before thrombolysis in acute myocardial infarction attenuate re-

- perfusion damage? Short-term and long-term effects. *Int. J. Cardiol.* 1994; 43: 43–50.
11. Hattori Y., Atsushi S., Hiroaki F., Toyama J. Effects of cilazapril on ventricular arrhythmia in patients with congestive heart failure. *Clin. Ther.* 1997; 19: 481–486.
 12. Domanski M.J., Exner D.V., Borkowf C.B. i wsp. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 598–604.
 13. Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. i wsp. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2004, 25: 1454–1570.
 14. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. i wsp. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial — the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–1587.
 15. Dickstein K., Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 752–760.
 16. Lindholm L.H., Dahlof B., Edelman J.M. i wsp. Effect of losartan on sudden cardiac death in people with diabetes: data from the LIFE study. *Lancet* 2003; 362: 619–620.
 17. Staessen J., Lijnen P., Fagard R. i wsp. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J. Endocrinol.* 1981; 91: 457–465.
 18. Denis B., Dimitriou R., Machecourt J. i wsp. Hyperaldosteronism in the acute phase of myocardial infarction. Effects of its treatment on the prevention of ventricular fibrillation. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 1984; 77: 35–40.
 19. Ramires F.J., Mansur A., Coelho O. i wsp. Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2000; 85: 1207–1211.
 20. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. i wsp. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709–717.
 21. Pitt B., White H., Nicolau J. i wsp. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1309–1321.
 22. De Sutter J., Tavernier R., De Buyzere M. i wsp. Lipid lowering drugs and recurrences of life-threatening ventricular arrhythmias in high-risk patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 766–772.
 23. Mitchell L.B., Powell J.L., Gillis A.M. i wsp. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 81–87.
 24. Vyas A.K., Guo H., Moss A.J. i wsp. Reduction in ventricular tachyarrhythmias with statins in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 769–773.
 25. Riahi S., Schmidt E.B., Christensen J.H. i wsp. Statins, ventricular arrhythmias and heart rate variability in patients with implantable cardioverter defibrillators and coronary heart disease. *Cardiology* 2005; 104: 210–214.
 26. Burr M.L., Fehily A.M., Gilbert J.F. i wsp. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757–761.
 27. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447–455.
 28. Albert C.M., Hennekens C.H., O'Donnell C.J. i wsp. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23–28.
 29. Raitt M.H., Connor W.E., Morris C.M. i wsp. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators. A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2884–2891.
 30. Brouwer I.A., Zock P.L., Camm A.J. i wsp. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators. The study on omega-3 fatty acids and ventricular arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 2613–2619.
 31. Kris Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J. American Heart Association. Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 2747–2757.
 32. Roden D.M., Viswanathan P.C. Genetics of acquired long QT syndrome. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 2025–2032.
 33. Lehmann M.H., Hardy S., Archibald D. i wsp. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation* 1996; 94: 2535–2541.
 34. Lazzara R. Amiodarone and torsades de pointes. *Ann. Intern. Med.* 1989; 111: 549–551.
 35. Gowda R.M., Khan I.A., Wilbur S.L. i wsp. Torsade de pointes: the clinical considerations. *Int. J. Cardiol.* 2004; 96: 1–6.
 36. Vohra J. Drug-induced prolonged repolarisation (acquired long QT syndrome) arrhythmias. *Heart Lung. Circ.* 2003; 12 (supl. 2): S85–S89.
 37. Roden D.M. Role of the electrocardiogram in determining electrophysiologic end points of drug therapy. *Am. J. Cardiol.* 1988; 62: 34H–38H.
 38. Al-Khatib S.M., LaPointe N.M., Kramer J.M., Califf R.M. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003; 289: 2120–2127.