

Arytmia komorowa zagrażająca życiu w przebiegu skojarzonego leczenia propafenonem i sotalolem

Life-threatening ventricular arrhythmia during simultaneous administration of propafenone and sotalol

Wojciech Gilewski, Dorota Bednarska, Władysław Sinkiewicz

Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. J. Biziela, Bydgoszcz

Abstract

A case of a patient treated with antiarrhythmic drugs for ventricular arrhythmia occurring after viral infection of the respiratory tract is presented. In the course of preliminary cardiologic examination no organic heart disease was diagnosed. Due to numerous ventricular extrasystolic beats (16 500 per day) and short runs of non-sustained ventricular tachycardia (maximum of 4 subsequent beats) propafenone was introduced. Persistent arrhythmia was a reason for adding sotalol to that treatment in an outpatient clinic. After three weeks of such treatment the patient presented cardiac arrest in the mechanism of ventricular tachycardia and fibrillation. Successful resuscitation and drug discontinuation led to complete resolution of the life-threatening arrhythmia. No inducible complex ventricular arrhythmia was observed during electrophysiologic examination.

Key words: sotalol, propafenone, ventricular arrhythmia

Kardiologia Polska 2009; 67: 916-920

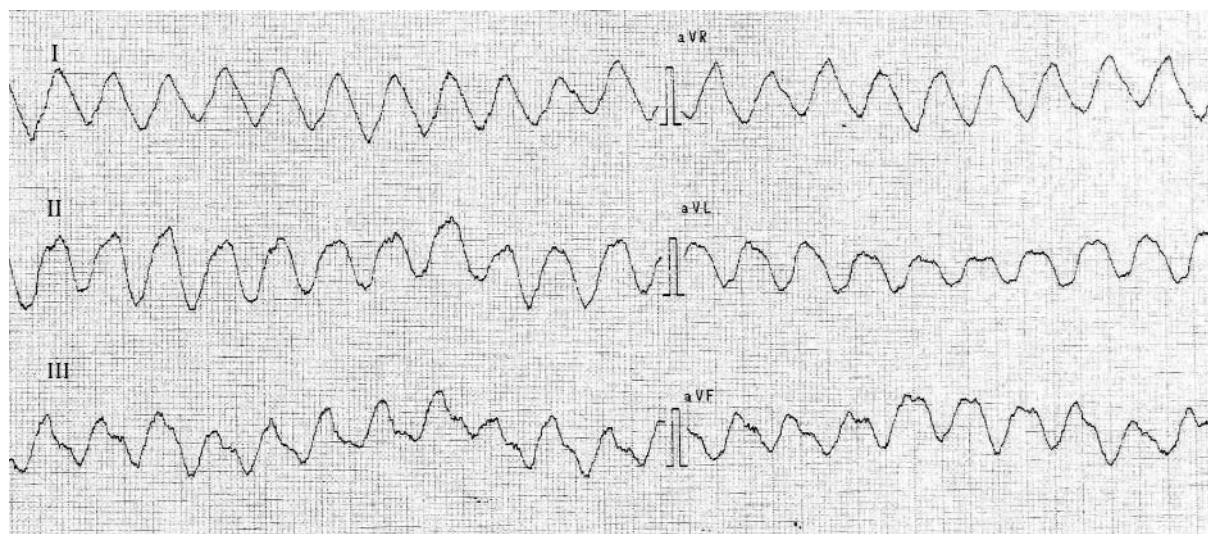
Opis przypadku

Mężczyzna 45-letni został przyjęty do szpitala powiatowego z powodu niespecyficznego bólu w klatce piersiowej, którym towarzyszyły objawy infekcji wirusowej w postaci bólów stawowo-mięśniowych i stanów podgorączkowych. Podczas elektrokardiograficznej próby wysiłkowej na bieżni ruchomej nie stwierdzono upośledzenia rezerwy wieńcowej przy obciążeniu 10,1 MET. W trakcie testu zarejestrowano jednak ekstrasystolię komorową ustępującą w III etapie protokołu wg Bruce'a. W związku z tym wykonano 24-godzinne badanie holterowskie EKG, które potwierdziło obecność u chorego licznych (ponad 16,5 tys.) dodatkowych pobudzeń komorowych, w tym 6 epizodów częstoskurczu komorowego (maksymalnie 4 następujących po sobie pobudzeń komorowych). Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych łącznie z poziomem hormonów tarczycy były prawidłowe, z wyjątkiem podwyższonego poziomu cholesterolu LDL. Badanie echokardiograficzne nie ujawniło żadnych nieprawidłowości. Pacjentowi zalecono przyjmowanie metoprololu o kontrolowanym uwalnianiu w dawce 1 × 25 mg, atorwastatyny

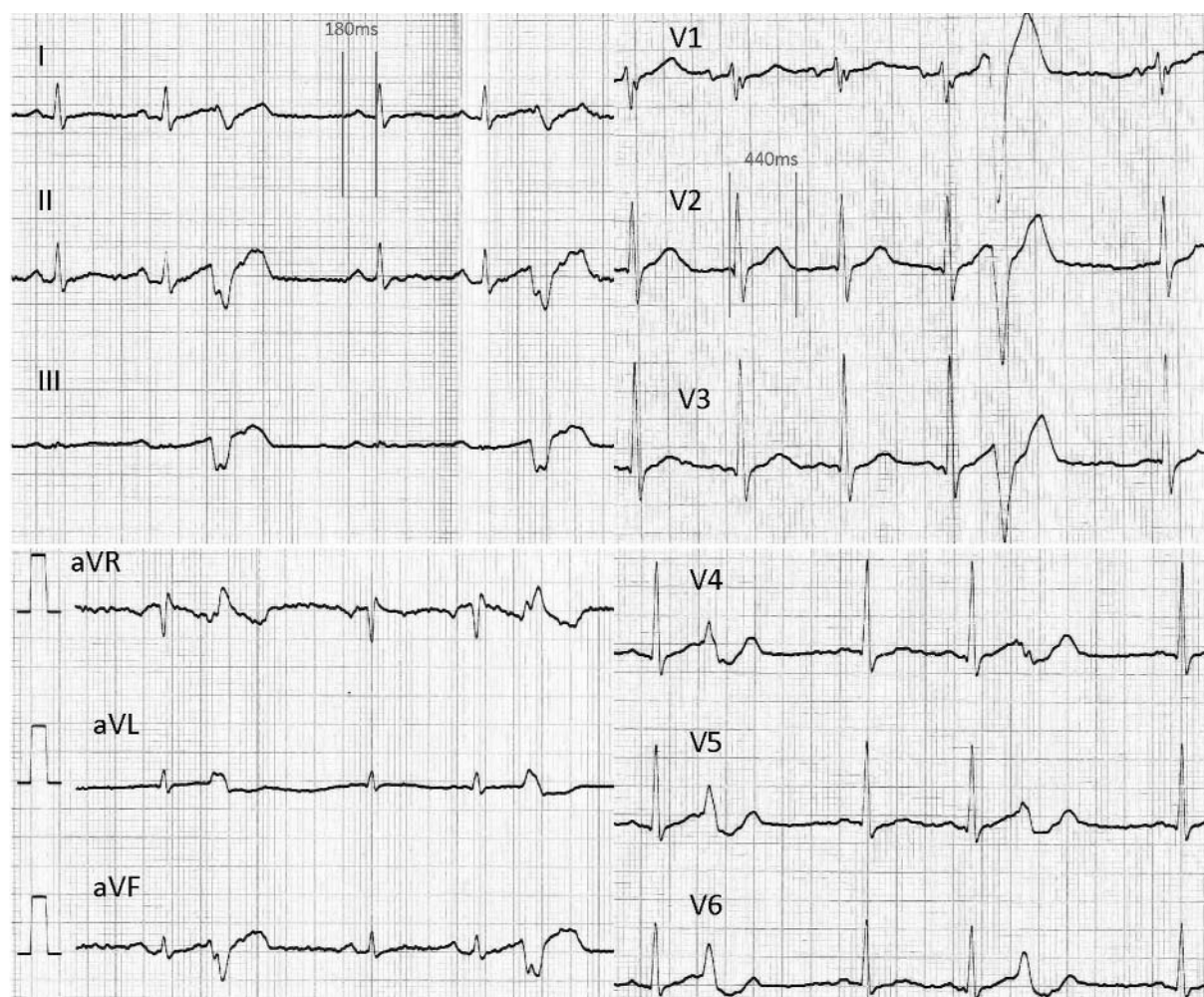
20 mg na noc, kwasu acetylosalicylowego w dawce kardiologicznej oraz preparatu magnezu i potasu. Zaplanowano kolejną hospitalizację, podczas której na oddziale szpitala powiatowego włączono do leczenia propafenon w dawce 3 × 150 mg. Wykonane w ramach kontroli dotychczasowego leczenia badanie holterowskie EKG wykazało znacznie mniejszą liczbę pobudzeń komorowych (ponad 2,5 tys.) z 3 epizodami bigeminy komorowej. Wobec utrzymywania się nadal licznych ekstrasystolii komorowych zamieniono metoprolol na sotalol w dawce dobowej 120 mg. Po ok. 20 dniach takiego leczenia chorego przywieziono do izby przyjęć z objawami wstrząsu kardiogenego. W EKG wykazano częstoskurcz z szerokimi zespołami QRS, niereagujący na zastosowane leczenie zachowawcze: liginokainą, amiodaron, siarczan magnezu i chlorek potasu. Wykonano kardiowersję elektryczną, po której powrócił rytm zatokowy zaburzony liczną ekstrasystolią komorową typu R/T. Chorego przekazano na Oddział Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego w celu poszerzenia diagnostyki. W pierwszej dobie po przyjęciu do sali intensywnego nadzoru kardiologicznego dwukrotnie wystąpiło zatrzymanie krążenia wywołane trzepotaniem i migotaniem komór, któ-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Wojciech Gilewski, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. J. Biziela, ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz, tel.: +48 52 365 52 67, faks: +48 52 370 05 31, e-mail: wgilewski@wp.pl



Rycina 1. Trzepotanie komór o częstotliwości 300/min. Zapis przed reanimacją. Przesuw papieru 50 mm/s



Rycina 2. Rytm zatokowy o częstotliwości 79/min. Normogram. Odstęp PQ 180 ms, QT 440 ms, QTc (korygowany metodą Bazetta) 505 ms. Zespoły rSrs' w odprowadzeniu V₁ o czasie trwania 120 ms. Pobudzenia dodatkowe komorowe o kształcie bloku lewej odnogi pęczka Hisa z krótkim czasem sprzężenia (ok. 320 ms) układające się okresowo w trigeminię komorową. Zapis po skutecznej defibrylacji. Przesuw papieru 25 mm/s

re skutecznie defibrylowano (Rycina 1.). Odstawiono dotychczasowe leki antyarytmiczne, podawano dożylnie siarczany magnezu i chlorek potasu. Przez kolejne 2 dni obserwowano w EKG liczną ekstrasystolię komorową układającą się okresowo w trigeminię komorową (Rycina 2.). Wykonana koronarografia nie wykazała zmian w naczyniach wieńcowych. Do leczenia włączono metoprolol, którego dawkę zwiększono stopniowo do 150 mg na dobę oraz utrzymano leczenie statyną. Wobec prawidłowego wyniku echokardiografii, nieobecności istotnych zaburzeń rytmu w badaniu holterowskim (25 pojedynczych pobudzeń komorowych) oraz podczas próby wysiłkowej przy obciążeniu 16 MET mężczyznę wypisano do domu z zaleceniem zgłoszenia się do pracowni elektrofizjologii. W badaniu elektrofizjologicznym podczas programowanej stymulacji przedsionków oraz komór z wierzchołka i z drogi odpływu prawej komory nie udało się wywołać istotnej arytmii. Podczas testu flekainidowego również nie indukowano komorowych zaburzeń rytmu serca. Chorego wypisano do domu z zaleceniem przyjmowania metoprololu CR w dawce 200 mg na dobę.

Omówienie

Propafenon został zsyntetyzowany w 1970 r. i początkowo zarejestrowano go do leczenia komorowych zaburzeń rytmu serca. Jego działanie antyarytmiczne związane jest głównie z hamowaniem szybkiego prądu sodowego w fazie 0 depolaryzacji kardiomiocytów, w związku z czym został zakwalifikowany do klasy IC wg Vaughana Williama.

Propafenon wykazuje powinowactwo do receptorów beta-adrenergicznych, działając chrono-, ino- i dromotropowo ujemnie. W EKG osób stosujących ten lek można więc stwierdzić: zwolnienie częstotliwości rytmu serca, wydłużenie odstępu PQ oraz poszerzenie zespołów QRS. Wobec niewielkiego wpływu na funkcję kanałów potasowych i wapniowych w kardiomiocytach w zasadzie nie obserwuje się wydłużenia odstępu QT [1]. W wytycznych ACC/AHA/ESC z 2006 r. propafenon znajduje się w klasie IA jako lek służący do przywracania rytmu zatokowego u chorych z migotaniem przedsionków trwającym krócej niż 7 dni oraz w IIaB jako lek zapobiegający nawrotom tej arytmii po kardiowersji [2]. Lek ten nie został jednak uwzględniony w wytycznych dotyczących leczenia arytmii komorowych wydanych przez te same towarzystwa kardiologiczne również w 2006 r. [3]. Jest to związane z wynikami badań klinicznych CAST [4] (dotyczącego leków grupy IC – enkainidu i flekainidu) oraz CASH [5], w których stwierdzono istotnie wyższą śmiertelność w grupie leczonej propafenonem z powodu złośliwych komorowych zaburzeń rytmu serca.

Sotalol jest lekiem wydłużającym czas trwania potencjału czynnościowego oraz okres refrakcji komórek mięśnia sercowego, przez co został zaliczony do III grupy wg Vaughana Williama. Jego izomer lewoskrętny (l-sotalol) wykazuje nioselektywne właściwości beta-adrenolityczne. Skuteczność i ryzyko działań niepożądanych sotalolu zależą od dawki oraz bradykardii, jaką lek wywołuje. W EKG można zaobserwować istotne zwolnienie czynności serca (o ok. 25%), niewielkie wydłużenie odcinka ST

Tabela I. Czynniki wpływające na właściwości proarytmiczne leków klasy IA i III oraz IC wg Vaughana Williama

| Leki z grupy IA i III | Leki z grupy IC wg Vaughana Williama |
|---|--|
| długi odstęp QT (QTc \geq 460 ms) | poszerzone zespoły QRS (> 120 ms) |
| wrodzony zespół długiego QT | współistniejący częstoskurcz komorowy |
| organiczna choroba serca, istotny przerost mięśnia lewej komory | organiczna choroba serca |
| upośledzona funkcja lewej komory | upośledzona funkcja lewej komory |
| hipokaliemia/hipomagnezemia | |
| ptęć żeńska | |
| dysfunkcja nerek | |
| bradykardia: | szybka czynność komór: |
| 1) (wywołany lekami) zespół chorej zatoki lub blok przedsionkowo-komorowy | 1) podczas wysiłku fizycznego |
| 2) (wywołany lekami) powrót rytmu zatokowego | 2) podczas szybkiego przewodzenia przedsionkowo-komorowego |
| 3) pobudzenia ektopowe zmieniające odstęp R-R w sekwencji „krótki-długi” | |
| szybkie zwiększanie dawki leku | wysoka dawka, kumulacja leku |
| wysoka dawka (sotalol, dofetylid), kumulacja leku | |
| dodanie leku: | dodanie leku: |
| 1) diuretyku | 1) działającego inotropowo ujemnie |
| 2) innych leków antyarytmicznych wydłużających odstęp QT | |
| 3) leków nieantyarytmicznych z listy www.torsades.org | |
| arytmia w wywiadzie | |
| nadmierne wydłużenie QT po włączeniu leku | nadmierne poszerzenie zespołu QRS (> 150%) |

(o 12–13%) i proporcjonalne do dawki wydłużenie odstępu QT. U chorych po zawale serca sotalol zmniejsza dyspersję QTc [6]. W badaniu SWORD [7] udowodniono, że prawoskrętny izomer sotalolu (d-sotalol) nasila arytmie niedokrwienne i poreperfuzyjne, w odróżnieniu od d,l-sotalolu, który poprzez działanie beta-adrenolityczne skutecznie je wygasza. W obecnie obowiązujących zaleceniach dotyczących migotania przedsionków [2] sotalol znajduje zastosowanie głównie jako lek zapobiegający nawrotom napadowego migotania przedsionków (klasa IIa) u osób bez lub z minimalną chorobą serca, jeżeli wyjściowy nieskorygowany QT wynosi mniej niż 460 ms. Po wszczęciu ICD [3] z powodu częstoskurczu komorowego sotalol może być włączony u osób z niewydolnością serca (klasa I) i dysfunkcją lewej komory po zawale mięśnia sercowego (klasa IIa) w celu zmniejszenia liczby wyładowań wysokonapięciowych. Można rozważyć zastosowanie sotalolu w arytmogennej kardiomiopatii prawokomorowej, gdy wszczęcie ICD jest niemożliwe (klasa IIa). Oddzielnym wskazaniem do zastosowania sotalolu dożylnie jest

nawracający jednokształtny nieutrwalony częstoskurcz komorowy (klasa IIa) zarówno idiopatyczny, jak i wynikający z choroby wieńcowej. W przewlekłym leczeniu chorych bez wskazań do ICD zaleca się jednak inne leki beta-adrenolityczne lub inhibitory kanałów wapniowych oraz ablację.

Przy poszukiwaniu przyczyn zaburzeń rytmu serca często pomocny jest model trójkąta Coumela, w którym do wystąpienia arytmii niezbędne są trzy czynniki: podłoże, czynnik wyzwalający oraz modulujący jej przebieg układ autonomiczny. W omawianym przypadku prawdopodobnym podłożem arytmii mogło być zapalenie mięśnia sercowego w przebiegu infekcji wirusowej. Dodatkowe pobudzenia komorowe z krótkim czasem sprzężenia (320 ms) i charakterystycznym obrazem R na T (Rycina 2.) z dużym prawdopodobieństwem wywołały częstoskurcz komorowy. Trudno natomiast bezsprzecznie wykazać „winnego” omawianej arytmii. Proarytmiczny efekt stosowania wielu leków antyarytmicznych jest powszechnie znany od czasu włączenia do terapii naparstnicy w 1785 r. przez Williama Witheringa. We wspomnianych wytycznych



Rycina 3. Rytm zatokowy o częstotliwości ok. 55/min. Normogram. Zespoły rsr' w odprowadzeniu V₁. Odstęp QT 440 ms, QTc 423 ms, QRS 100 ms

AHA/ACC/ESC z 2006 r. dotyczących migotania przedsionków [2] wyszczególniono czynniki predysponujące do proarytmii komorowej zależnej od leków (Tabela I). U omawianego chorego nie stwierdzano ani organicznej choroby serca, ani zmian w EKG (Rycina 2.), które mogłyby indukować (poza ekstrasystolią komorową potraktowaną jako wskazanie do leczenia) wystąpienie groźnych zaburzeń rytmu serca w momencie włączenia sotalolu do leczenia (klasa III wg Vaughana Williama). Wydłużenie odstępu QT (do 440 ms, QTc obliczone z EKG na Rycinie 2. wynosi 505 ms) po zastosowaniu tego leku, przy obecności komorowych pobudzeń dodatkowych o krótkim czasie sprzężenia mogło wywołać groźne komorowe zaburzenia rytmu. Niewykluczone, że proarytmiczny efekt sotalolu został wzmocniony w wyniku stosowania propafenonu. Wykładnikiem elektrokardiograficznym działania tego leku może być poszerzenie zespołów QRS do 120 ms i wydłużenie odstępu PQ do 180 ms (Rycina 2.) w porównaniu ze stwierdzonym po odstawieniu leku czasem trwania QRS ok. 90–100 ms i PQ 160 ms (Rycina 3.). Wiadomo, że propafenon może zwolnić częstotliwość częstoskurczu komorowego, jak również prowadzić do jego przejścia w trzepotanie i migotanie komór, które wówczas są bardziej odporne na elektroterapię [3].

Wnioski

Pacjenci z komorowymi, nieistotnymi klinicznie zaburzeniami rytmu serca są liczną grupą w praktyce lekarzy podstawowej i specjalistycznej opieki zdrowotnej. W ostatnich latach znacznie zmniejszyło się zastosowanie leków antyarytmicznych w tej patologii. Wiąże się to z wynikami dużych badań klinicznych i powstaniem nowych, opartych na nich wytycznych sygnowanych przez towarzystwa kardiologiczne. W opisywanym przypadku zalecono choremu jednoczesne przyjmowanie leków antyarytmicznych z różnych grup. Należy pamiętać, że propafenon nie znajduje się obecnie w standardach leczenia komorowych za-

burzeń rytmu serca. Szczególnie niebezpieczne okazało się jednak u tego chorego zastosowanie sotalolu bez kontroli odstępu QT. Pomimo dużej wiedzy na temat mechanizmów działania tych leków na kardiomiocyt, trudno przewidzieć, jaki mogą mieć wpływ na serce danego chorego podczas jednoczesnego stosowania.

Piśmiennictwo

1. Kułakowski P. Propafenon. In: Ceremużyński L (ed.). Główne leki kardiologiczne. *Polskie Towarzystwo Kardiologiczne*, Warszawa 2001; 236-44.
2. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27: 1979-2030.
3. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. 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.
4. 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. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
5. Kuck K, Cappato R, Siebels J, et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102: 748-54.
6. Kaczmarewicz S. Sotalol. In: Ceremużyński L (ed.). Główne leki kardiologiczne. *Polskie Towarzystwo Kardiologiczne*, Warszawa 2001; 245-55.
7. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* 1996; 348: 7-12.