

SOTALOLEM INDUKOVANÁ SETRVALÁ KOMOROVÁ TACHYKARDIE U NEMOCNÉ S POKROČILÝM SELHÁNÍM LEDVIN

MUDr. Michaela Zenáhlíková, MUDr. Filip Málek, MUDr. Rostislav Polášek, MUDr. Pavel Stanka, MUDr. Rudolf Špaček, CSc.

III. Interní – kardiologická klinika, Kardiocentrum FNKV a 3. LF UK, Praha

Autoři předkládají kazuistiku 65leté nemocné s pokročilým selháním ledvin na podkladě diabetické nefropatie, u níž byla v roce 1998 zahájena terapie redukovanou dávkou sotalolu z indikace paroxysmální supraventrikulární tachykardie a fibrilace síní. U pacientky došlo navzdory použití redukované dávky sotalolu k prodloužení QTc intervalu a k výskytu setrvalé monomorfní a polymorfní komorové tachykardie, která vyžadovala opakovanou farmakologickou a elektrickou kardioverzi. Po přerušení terapie sotalolem a opakovaných hemodialýzách došlo u nemocné ke zkrácení QTc intervalu a vymizení epizod komorové tachykardie.

Úvod

Sotalol je účinné antiarytmikum, které má vlastnosti neselektivního betablokátoru bez vnitřní sympatomimetické aktivity a blokátoru draslíkových kanálů (7, 8).

V posledních letech se stal populární alternativou zejména v léčbě supraventrikulárních arytmií. Jeho podávání však není prosto určitých rizik. Vedlejší nežádoucí účinky sotalolu souvisí jednak s betablokádou, kdy při terapii vzniká riziko bradykardie, zhoršení srdečního selhání nebo hypotenze. Terapie sotalolem je však spojena i s rizikem vzniku polymorfní komorové tachykardie typu torsades des pointes (TdP), která je způsobena prodloužením QT intervalu na EKG (6). TdP se vyskytuje asi u 2,4 % všech osob užívajících sotalol z jakékoliv indikace (1). Riziko vzniku této arytmie je závislé na dávce. Zahájení léčby sotalolem by proto mělo probíhat za monitorování EKG a kontrol QT intervalu během hospitalizace. Doporučená úvodní dávka je 80 mg dvakrát denně se zvýšením do maximální dávky 240–320 mg denně (7). Z farmakokinetického hlediska je významné, že sotalol je lék čistě hydrofilní, který je vylučován ledvinami. U osob s pokročilou ledvinovou nedostatečností vzrůstá významně plazmatický poločas, a to při snížení glomerulární filtrace pod 10 ml/min až na 40–45 hodin (2).

Prevencí kumulace léku v organizmu a následných nežádoucích proarytmogenních účinků je snížení dávky na 50–25 % (1).

Popis případu

Dne 1. 7. 1998 byla na I. interní kliniku FNKV a 3. LF UK v Praze přijata k zahájení hemodialyzační léčby 65letá pacientka s pětiletou anamnézou arteriální hypertenze a s diabetem mellitem II. typu s orgánovými komplikacemi léčeným perorálními antidiabetiky a inzulinoterapií. V r. 1993 prodělala cévní mozkovou příhodu s levostrannou hemiparézou, v r. 1998 byla u pacientky provedena strumektomie pro hypertyreózu s následnou substituční léčbou tyroxinem. Při přijetí byly při fyzikálním vyšetření u nemocné zjištěny masivní otoky dolních končetin, kardiomegalie, krevní tlak 150/85, na EKG byl při přijetí sinusový rytmus, tepová frekvence 56/min, blok levého raménka Tawarova, atrioventrikulární (AV) blok I. stupně s PQ 200–220 msec, QRS 140 msec, QT 520 msec. U pacientky byla zahájena

dialyzační léčba a první dialýza proběhla bez komplikací. Při druhé hemodialýze 3. 7. došlo ke vzniku paroxysmu pravidelné tachykardie se širokými komplexy QRS typu LBBB s frekvencí 170/min. Byla provedena farmakologická kardioverze metipranolem intravenózně na sinusový rytmus. Následující den během 3. hemodialýzy došlo ke vzniku paroxysmu fibrilace síní s rychlou odpovědí komor 140/min. Opět byla provedena úspěšná farmakologická kardioverze, tentokrát 50 mg ajmalinu intravenózně. K prevenci recidivy arytmie byla zahájena léčba sotalolem. První 3 dny byla aplikována dávka 80 mg dvakrát denně, další dny byla dávka redukována na 40 mg dvakrát denně. Ve dnech od 4. do 6. 7. byla u pacientky prováděna hemodialýza obden, od 6. 7. již jednou za 3 dny. Následně byla pacientka přeložena z jednotky intenzivní metabolické péče na standardní oddělení, kde dále probíhala hospitalizace do 13. 7. bez komplikací.

V 5 hodin ráno 13. 7. byla u pacientky zjištěna nesetřvalá monomorfní komorová tachykardie (KT), která se klinicky manifestovala presynkopou. Pacientka byla přeložena na koronární jednotku. Na EKG bylo zjištěno prodloužení QTc intervalu – 562 msec (EKG1). Při terapii trimekainem a magnéziem intravenózně se opakovaly recidivující paroxysmy jak monomorfní komorové tachykardie (EKG2), tak i polymorfní komorové tachykardie typu torsades des pointes (EKG3). Proto byla zahájena léčba izoprenalinem intravenózně. Navzdory této terapii docházelo k recidivám setřvalé komorové tachykardie s nutností elektrické kardioverze. Po elektrické kardioverzi však opět došlo k paroxysmu setřvalé monomorfní komorové tachykardie. Proto bylo podáno bretylium v dávce 250 mg intravenózně. Po této terapii se již arytmie neopakovala. Při monitorování EKG byly dále zachyceny pouze zcela ojedinělé monomorfní KES a postupně došlo ke zkrácení QTc intervalu z 600 msec (EKG4) na 540 msec. Chronický blok LBBB a AV blok I. stupně zůstaly beze změny. Byla zahájena léčba metoprololem, při které se udržoval sinusový rytmus s přiměřenou tepovou frekvencí. Pacientka byla vyšetřena echokardiograficky s nálezem hraniční velikosti levé komory srdeční (60/40 mm) se synergickou kinetikou, normální systolickou funkcí s ejekční frakcí levé komory 60 %, dilatací levé síně (48 mm), normální velikostí pravé komory a stopovým perikardiálním výpotkem. Následný prů-

běh hospitalizace byl již bez komplikací a pacientka byla propuštěna v dobrém zdravotním stavu, hemodynamicky stabilní do ambulantní péče s nutností pravidelné hemodialýzy dvakrát týdně. Při terapii metoprololem v dávce 50 mg dvakrát denně je bez poruch srdečního rytmu s dobrou kvalitou života.

Diskuze

Sotalol hydrochlorid je ve vodě rozpustná, racemická směs d- a l-izomeru ve vzájemném poměru 1:1. Za betablokující účinek je odpovědná zejména l-izoforma (50× účinnější než d- izomer). Účinek antiarytmika III. třídy podle klasifikace Vaughana-Williamse, tj. schopnost blokovat draslíkový kanál, mají izomery oba. Tyto vlastnosti dávají sotalolu zvláštní postavení. Má menší kardiodepresivní účinek než většina ostatních betablokátorů a minimálně prochází hematoencefalickou bariérou. Biologická dostupnost perorálně podaného sotalolu je vysoká (100 % vstřebané dávky) a je dána zejména dobrou resorpcí. Po aplikaci na lačno se vstřebává cca 90 %, po jídle průměrně 75–80 % podané dávky. Po vstřebání nedochází k efektu prvního průchodu (first pass effect) ani k biotransformaci na aktivní metabolity. V krevní plazmě se lék zcela zanedbatelně váže na bílkoviny krevní plazmy a má poměrně malý distribuční prostor, který činí 2,0 l/kg. Vylučuje se nezměněný ledvinami. Plazmatický poločas vylučování u zdravých osob činí asi 10–15 hodin. Při omezené funkci ledvin klesá ledvinné vylučování a vzrůstá poločas vylučování v plazmě (tabulka 1) (5). Obvyklé dávkování sotalolu je 160–320 miligramů ve dvou až třech denních dávkách. Podle clearance kreatininu lze dávkovací interval upravit (tabulka 3).

Riziko kumulace sotalolu se snižuje redukcí dávky tak, aby odpovídala závažnosti renální insuficience, to je na asi 50–25 % dávky původní (tabulka 2).

Sotalol je účinný v léčbě supraventrikulárních i komorových arytmií. Jeho proarytmogenní účinek je dán bloádou beta1 a beta2 receptorů a prodloužením QT intervalu.

Tabulka 1. Poločas vylučování sotalolu v závislosti na funkci ledvin

Funkce ledvin	
normální	6–12 hodin
lehce snižená	10–14 hodin
terminální selhání	42 hodin
během hemodialýzy	7 hodin

Tabulka 2. Dávkování sotalolu podle clearance kreatininu, respektive podle sérové koncentrace kreatininu

clearance kreatininu (ml/min)	> 30	< 30
hladina kreatininu v séru (μmol/l)	< 220	> 220
počáteční dávka (mg)	160	160
udržovací dávka (mg)	80	25

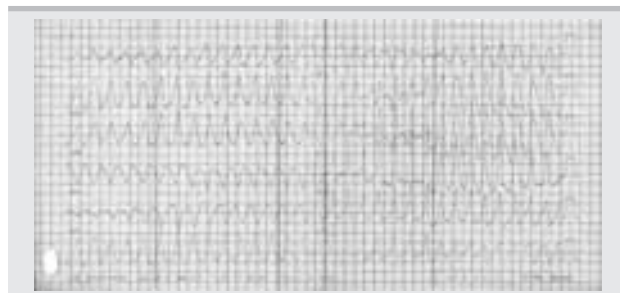
Tabulka 3. Dávkovací intervaly sotalolu podle clearance kreatininu

clearance kreatininu (ml/min)	dávkovací interval (hod)
> 60	12
30–60	24
10–30	36–48
< 10	individuálně

Obrázek 1.



Obrázek 2.



Obrázek 3.



Obrázek 4.



lu. Přestože u sotalolu nejsou známy farmakokinetické interakce s jinými léky, existují interakce farmakodynamické s antiarytmiky nebo jinými léky prodlužujícími QT interval (např. cisaprid, chinidin, disopyramid).

Stupeň prodloužení QT intervalu předpovídající vznik polymorfni komorové tachykardie typu torsades des pointes (TdP) není zcela zřejmý, v literatuře je uváděná hodnota QT větší než 600 msec. Dalším možným ukazatelem rizika vzniku arytmiie je disperze QT intervalu (QTd).

Tento ukazatel se stanovuje jako rozdíl mezi nejdelším a nejkratším QT intervalem na 12svodovém elektrokardiogramu. Rozdíl větší než 100 msec koreluje s rizikem vzniku arytmiie (1, 3).

Závěr

Sotalol je účinné a v klinické praxi oblíbené antiarytmikum, které slouží k terapii a prevenci supraventrikulárních a komorových tachykardií. Tento lék má jedinečné farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti. Racemická směs d- a l-sotalolu působí jako antiarytmikum II. i III. třídy podle Vaughana-Williamse. Použitelnost sotalolu snižuje jeho silný proarytmický potenciál, který je závislý na dávce, je velmi individuální u konkrétního pacienta a zvyšuje se při kumulaci látky v organismu u jedinců se sníženou funkcí ledvin.

Literatura

1. Anderson, J. L., Prystowsky E. N. (1999): Sotalol An important new antiarrhythmic. *American Heart Journal*, March 137(3): 388–409.
2. Borchard U. (1996): *Klinische Pharmakologie der Beta-Rezeptorenblocker* (3. aktualisierte Auflage). Aesopus Verlag, Basel, 32–39.
3. Dancy D, Wulffhart Z, McEwan P. (1997): Sotalol-induced torsades de pointes in patient with renal failure. *Can J Cardiol* 13 (1): 55–58.
4. Kautzner J, Čihák R, Bytešník J. (2001): Pokroky v elektrofyzilogii: Katetri-zační ablace srdečních arytmií. *Cor Vasa* 43 (5): 225–231.
5. Knauf H, Schaefer-Korting M, Mutschler E. (1981): Pharmakokinetik und biologische Wirkdauer von beta-Rezeptorenblockern bei Niereninsuffizienz. *Internist* 22: 616.
6. Opie LH. (1987): Torsades de pointes induced by sotalol. *Am J Cardiol* 60: 1216–1217.
7. Suchopár, J. et al. (1999): *Remedia Compendiu* 98.
8. Štefja M. (1998): *Kardiovaskulární terapie*. V: *Kardiologie, druhé přepracované a doplněné vydání*. Grada Publishing 215.

Jak ukazuje naše kazuistika, ke vzniku polymorfni komorové tachykardie následkem prodloužení QT intervalu může dojít u nemocných s renálním selháním i přes redukci dávky sotalolu podle clearance kreatininu. Na riziko kumulace sotalolu v organismu musíme proto u nemocných s renální insuficiencí myslet, případně sotalol nahradit lékem, u kterého je riziko proarytmie významně nižší. Vhodné jsou například selektivní lipofilní betablokátory typu metoprololu nebo amiodaron. Při neúspěchu farmakoterapie nesmíme zapomínat na možnosti současné nefarmakologické léčby (4).