

FARMAKOTERAPIE TACHYARYTMIÍ

prof. MUDr. Jan Lukl, DrSc.

I. interní klinika FN a UP, Olomouc

I když se radiofrekvenční katetrové ablace čím dál více uplatňují jako kauzální léčba především u supraventrikulárních tachykardií, zůstávají základem akutní i dlouhodobé léčby farmakoterapie antiarytmicky působící léky. V praxi je užitečné antiarytmika klasifikovat podle jejich účinku na uzlové blokátory, zpomalující vedení v atrioventrikulárním (AV) uzlu, a na tzv. stabilizátory, stabilizující elektrické děje v síních, přídatných drahách a komorovém myokardu. V článku je rovněž uvedena nová klasifikace tachyarytmií do čtyř skupin podle pravidelnosti a frekvence komor při tachykardii a podle šířky komorového komplexu. Uváděny jsou rovněž vhodné postupy léčby u jednotlivých skupin tachyarytmií.

Klíčová slova: tachyarytmie, terapie, antiarytmika, antikoagulace.

PHARMACOTHERAPY TACHYARRHYTHMIAS

Although radiofrequency catheter ablations has evolved increasingly and represent an effective causal modality of treatment of supraventricular tachycardias, antiarrhythmic drugs still remain a basis for acute and chronic pharmacological treatment. In everyday clinical practise it is useful to classify antiarrhythmics according to their properties as 1/ AV node blocking agents, slowing the conduction through the AV node, and 2/ stabilizing agents that effectively stabilize electrical events in the atria, accessory pathways and in the ventricles. A new classification of tachyarrhythmias into four groups according to their regularity, frequency, and QRS width is discussed in the current article. Appropriate therapeutical action in each group of arrhythmias is also stated.

Key words: tachyarrhythmias, therapy, antiarrhythmic drugs, anticoagulation.

Úvod

V posledních dvou desetiletích se v oblasti léčby tachyarytmií (TA) dostává do popředí metoda radiofrekvenční katetrové ablace, která je dnes zcela dominující formou léčby hlavně u supraventrikulárních tachykardií. Re-ziduální indikační prostor pro farmakoterapii tachyarytmií je tedy skromný a lze jej dále členit na akutní léčbu záchvatu TA, farmakologickou prevenci záchvatů TA u nemocných s nezdařenou ablací nebo primárně odmítajících ablací. Širokou indikační oblastí pro farmakoterapii zůstává fibrilace síní, kde jsou ablační metody spíše ve stádiu klinického výzkumu, a dále komorové tachykardie (KT), kde je z bezpečnostních důvodů i po eventuální ablací indikována implantace ICD a farmakoterapie zde představuje doplňkovou léčbu sloužící ke snížení frekvence výbojů (1).

Klasifikace antiarytmik

Známa a stále používaná klasifikace antiarytmik podle Vaughana Williamse do 4 tříd má určité nedostatky v tom, že nezahrnuje některé antiarytmicky působící léky (např. adenosin, digoxin) (2). Tento nedostatek měla řešit nová klasifikace, tzv. Sicilský gambit, kde byly všechny známé antiarytmicky působící léky rozříděny podle tzv. vulnerabilního místa (iontové kanály, pumpy a receptory), na kterém se jejich antiarytmický efekt realizuje (3). Jejich skutečný význam je spíše v oblasti teoretického studia farmakologie antiarytmik než v klinické praxi.

Pro klinickou praxi se jako nejvýhodnější jeví čistě „utilitaristická“ klasifikace antiarytmik

podle srdeční struktury, na kterou chceme antiarytmicky působit. Tato klasifikace rozděluje antiarytmicky působící léky na dvě skupiny po 4 lécích, a sice na „uzlové blokátory“ (adenosin, nondihydropyridinové blokátory kalcia, betablokátory a digoxin), zpomalující vedení v atrioventrikulárním uzlu, a na „stabilizátory“, stabilizující elektrické děje v síních a komorách, resp. v přídatných drahách (trimecain, propafenon, sotalol a amiodaron) (tabulka 1). Tato klasifikace má tu výhodu, že s 8 léky v ní obsaženými vystačíme téměř u všech nemocných. Ani tato klasifikace však není absolutně přesná – trimecain nepůsobí v síních ani přídatných drahách, sotalol a amiodaron jsou pro své betablokující vlastnosti též slabými uzlovými blokátory (4).

Klasifikace tachyarytmií

Dnešní možnosti intrakardiálního pohledu na tachyarytmie (TA) pomocí elektrofyzilogického vyšetření jednoznačně prokázaly nespolehlivost jejich diagnózy a potažmo i klasifikace z povrchového ekg. Proto zde uvádím orientační klasifikaci TA na podkladě tří snadno zjistitelných parametrů (pravidelnost rytmu, šířka QRS a frekvence komor). Jedná se

o jednoduchou klasifikaci TA do 4 skupin (dvě skupiny supraventrikulárních a dvě skupiny komorových tachyarytmií) (tabulka 2), která sice umožňuje určitou nepřesnost v diagnóze TA, ale za předpokladu dodržení doporučených terapeutických kroků neumožňuje jejich nesprávnou léčbu (5).

Supraventrikulární tachykardie

V 1. skupině SVT jsou zařazeny pravidelné tachykardie se štíhlým QRS. Patří sem atrioventrikulární nodální reentry tachykardie (AVNRT), atrioventrikulární reentry tachykardie (AVRT), sinusová reentry a nepříměšená sinusová tachykardie, monofokální nebo reen-

Tabulka 2. Klasifikace tachyarytmií podle šíře QRS, pravidelnosti rytmu a frekvence komor

Supraventrikulární tachyarytmie

1. skupina: pravidelný rytmus, štíhlé QRS
AVNRT, AVRT, SIT, UFST, FLS 2:1
2. skupina: nepravidelný rytmus, frekvence komor do 220/min.
FS, nepr. FLS, MFST

Komorové tachyarytmie

1. skupina: pravidelný rytmus, široké QRS
MMKT
2. skupina: nepravidelný rytmus, komorová frekvence nad 220/min.
PMKT, FK

Vysvětl.: AVNRT – atrioventrikulární nodální reentry tachykardie, AVRT – atrioventrikulární reentry tachykardie, SIT – sinusová tachykardie, UFST – unifokální síňová tachykardie, FLS – flutter síní, FS – fibrilace síní, MFST – multifokální síňová tachykardie, MMKT – monomorfní komorová tachykardie, PMKT – polymorfní komorová tachykardie, FK – fibrilace komor

Tabulka 1. Dělení antiarytmik podle místa účinku

Uzlové blokátory	Stabilizátory
adenosin	trimecain
antagonisté kalciových kanálů	propafenon
betablokátory	sotalol
digoxin	amiodaron

try síňová tachykardie a flutter síní s pravidelným převodem (FLS) (obrázek 1).

Diagnózu TA v této skupině lze upřesnit podle vztahu intervalu PR a RP. Do skupiny TA s $PR > RP$ patří typická AVNRT a AVRT, do skupiny TA s $PR < RP$ patří sinusová tachykardie, monofokální síňová tachykardie a atypická AVNRT. Mezi TA s nezřetelnou P vlnou a tedy neurčitelným poměrem PR/RP lze řadit AVNRT s P vlnou zcela skrytou v QRS a pravidelně převáděný FLS (většinou 2:1) (tabulka 3).

Tabulka 3. Klasifikace pravidelných supra-ventrikulárních tachyarytmií podle vztahu PR a RP intervalu

$PR > RP$	typ. AVNRT, AVRT
$PR < RP$	atyp. AVNRT, SiT, UFST
$PR/RP ?$	FLS 2:1

Vysvětl.: AVNRT – atrioventrikulární nodální reentry tachykardie, AVRT – atrioventrikulární reentry tachykardie, SiT – sinusová tachykardie, UFST – unifokální síňová tachykardie, FLS – flutter síní, FS – fibrilace síní

Akutní terapie. Prvním krokem by měla být masáž karotického sinu, druhým krokem aplikace adenosinu v dávce 6–18 mg i.v. a třetím krokem aplikace verapamilu v dávce 5–10 mg i.v. Každý z těchto kroků může přispět zpomalením vedení v atrioventrikulárním uzlu buď k upřesnění diagnózy (demaskováním síňové aktivity zpomalením komorové frekvence u FLS a síňové tachykardie), nebo ke skokovitému ukončení paroxysmu tachykardie (AVNRT, AVRT a reentry sinusová a síňová tachykardie) – obrázek 2.

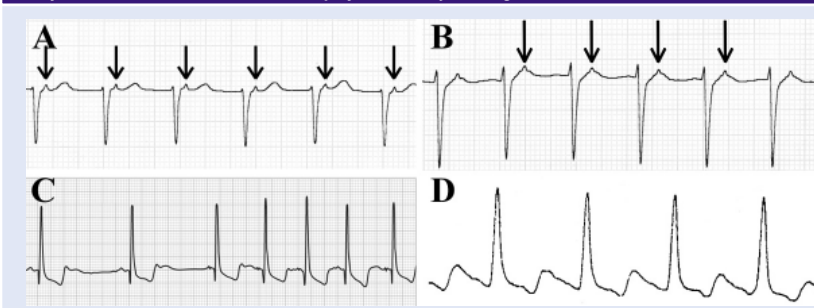
Dlouhodobá léčba. Suverénní dlouhodobou léčbou pravidelných SVT této skupiny je radiofrekvenční ablace, která má u všech TA 1 skupiny účinnost okolo 95%. U nemocných s neefektní ablací, odmítajících ablační zákrok, nebo k překlenutí doby do ablace používáme jako léky první volby uzlové blokátory v dávkách, jak je uvedeno v tabulce 4. Při jejich neúčinnosti lze použít např. propafenon v dávce 450–600 mg denně.

Ve 2. skupině SVT jsou zařazeny nepravidelné TA s komorovou frekvencí nižší než 220/min., a to bez ohledu na šíři QRS. Zahrnují tedy SVT s aberovaným QRS a nemocné s bloádou Tawarových ramének. Hranice komorové frekvence 220/min je dána maximální převodní kapacitou AV uzlu. Patří sem především fibrilace síní (FS), multifokální síňová

Tabulka 4. Příklady dávek některých uzlových blokátorů

betaxolol	20 mg 1x denně per os
verapamil	240 mg/den per os
digoxin	0,125–0,250 mg per os/den

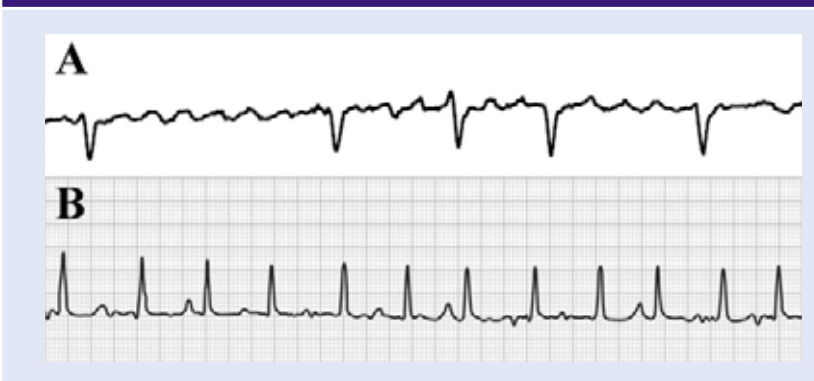
Obrázek 1. Příklady pravidelných supra-ventrikulárních tachykardií. A – typická atrioventrikulární nodální tachykardie, B – atrioventrikulární reentry tachykardie, C – unifokální síňová tachykardie, D – flutter síní 2:1. Šipky naznačují retrográdní síňovou aktivitu



Obrázek 2. Diferenciální diagnóza supra-ventrikulárních tachykardií pomocí adenosinu. A – zpomalení flutteru síní s demaskací flutterových vln, B – skokové ukončení atrioventrikulární nodální reentry tachykardie s přechodem do sinusového rytmu



Obrázek 3. Fibrilace síní (A) a multifokální síňová tachykardie (B) jako příklady nepravidelných supra-ventrikulárních tachykardií, snadno viditelná aktivita síní v podobě fibrilačních vlnek



tachykardie a nepravidelně převáděný flutter síní. Jejich diferenciální diagnóza z povrchového ekg je poměrně snadná, protože aktivita síní je při nepravidelné komorové frekvenci dobře viditelná (obrázek 3).

Akutní terapie. Při hemodynamické závažnosti těchto tachykardií provádíme v akutní fázi paroxysmu elektrickou kardioverzi. Léčba FLS s nepravidelným převodem je stejná, jak bylo popsáno v 1. skupině. U fibrilace síní by kardioverze neměla být pro riziko trombembolie prováděna, trvá-li déle než 48 hodin (6). Prvním cílem farmakoterapie by mělo být zpomalení komorové frekvence („rate control“), k čemuž používáme nitrožilně nebo perorálně podané uzlové blokátory. U nemocných s FS bez srdeční slabosti podáváme např. verapamil, u nemocných

s výraznější srdeční slabostí je nejvhodnější nitrožilní podání digoxinu.

Dlouhodobá léčba fibrilace síní. Několik studií v posledních letech prokázalo (7), že obě možné strategie, tzn. kontrola srdeční frekvence a kontrola rytmu (snaha o verzi a udržení sinusového rytmu) jsou prognosticky rovnocenné. Podle těchto studií bychom kontrole rytmu měli dávat přednost u symptomatických nemocných bez těžší systolické dysfunkce levé komory. Kontrolu frekvence provádíme uzlovými blokátory (např. digoxin, verapamil, betaxolol) v takových dávkách, aby se klidová frekvence komor pohybovala kolem 80/min. (8). Kontrolu rytmu můžeme provádět elektrickou kardioverzí a podáváním tzv. stabilizátorů (např. propafenon, sotalol, amiodaron) v dávkách, které uvádí tabulka 5. K me-

Tabulka 5. Příklady perorálního dávkování některých stabilizátorů

propafenon	450–900 mg/den
sotalol	160–360 mg/den
amiodaron	200 mg/den

točím směřujícím k trvalé kontrole srdečního rytmu patří selektivní ablace fibrilace síní. Je zatím indikována hlavně u symptomatických nemocných s idiopatickou fibrilací síní. Nedílnou součástí obou strategií by měla být trvalá antikoagulace nemocných s rizikovými faktory tromboembolie (tabulka 6). Nemocní bez těchto rizikových faktorů mohou být léčeni antiagregancii (většinou postačí anopyrin 400 mg denně). Slibným lékem se jeví ximelagatran, což je přímý inhibitor trombinu, při jehož podávání nejsou zapotřebí laboratorní kontroly (9). Léčba vzácnější multifokální sínové tachykardie je obdobná jako u FS.

Tabulka 6. Rizikové faktory tromboembolie u fibrilace síní

- revmatická vada srdeční
- srdeční selhání
- prodělaný ischemický iktus
- arteriální hypertenze
- diabetes mellitus
- věk nad 65 let

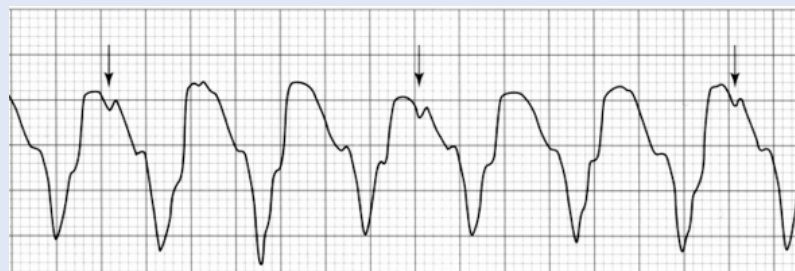
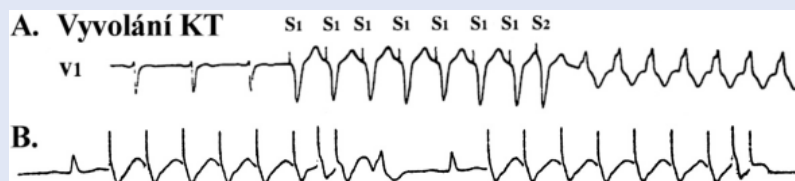
Komorové tachykardie 1. skupiny. Jde o pravidelné tachykardie s širokým komorovým komplexem. Patří sem monomorfní komorové tachykardie (MMKT) (obrázek 4). Pravidelné tachykardie se širokým komorovým komplexem mohou mít i supraventrikulární původ (aberrace komorového komplexu, raménková blokáda, akcesorní dráhy). Tyto tachykardie spadají do této skupiny úmyslně, protože je bezpečnější je považovat za komorové tachykardie a podle toho je i léčit (5).

Akutní léčba. Při hemodynamické závažnosti provádíme vždy elektrickou kardioverzi. V ostatních případech podáváme stabilizátory (trimecain, propafenon, amiodaron i. v.) v dávkách uvedených v tabulce 7. Při neúspěšné farmakologické verzi provádíme elektrickou kardioverzi.

Dlouhodobá léčba. Řada studií prokázala (10), že nejbezpečnější léčbou MMKT, vyskytující se mimo akutní onemocnění srdeční (prvních 48 hodin infarktu, myokarditida) nebo provokovaných jinými reverzibilními příčinami (hypokaliémie, intoxikace léky) je implantace kardioverteru-defibrilátoru (ICD).

Tabulka 7. Příklady nitrožilních dávek některých stabilizátorů

trimecain	100–200 mg i. v. (bolus)
propafenon	1–2 mg/kg váhy i. v.
amiodaron	300 mg i. v.

Obrázek 4. Monomorfní komorová tachykardie s naznačenými P vlnami disociovanými od rozšířených komorových komplexů (šipky)**Obrázek 5. Princip testování antiarytmika programovanou stimulací komor spočívající v ověření vlivu antiarytmika na vyvolatelnost komorové tachykardie. A – vyvolání komorové tachykardie bez léčby, B – nevyvolání komorové tachykardie programovanou stimulací při léčbě amiodaronem****Obrázek 6. Příklady polymorfních komorových tachyarytmií. A – polymorfní komorová tachykardie, B – fibrilace komor**

Přesto je zatím podle doporučení pracovní skupiny pro arytmie a kardiostimulaci ČKS (11) přípustná dlouhodobá léčba stabilizátory (většinou sotalol nebo amiodaron), zabrání-li tyto léky vyvolatelnosti MMKT programovanou stimulací komor (obrázek 5). Další možnou léčbou MMKT je radiofrekvenční ablace, pro její nejistý výsledek je však i po ní indikována implantace ICD.

Komorové tachykardie 2. skupiny. V této skupině jsou nepravidelné tachyarytmie s frekvencí komor nad 220/min. Hovoříme o polymorfních komorových tachykardiích,

řadíme sem i elektrokardiograficky nezaměnitelnou fibrilaci komor (obrázek 6).

Léčba akutního záchvatu. U polymorfních komorových tachyardií, ke kterým řadíme i tzv. torsade de pointes, musíme především vyloučit proarytmický efekt léků (antiarytmika, léky prodlužující interval QT) a okamžitě je vysadit. V léčbě nakupených paroxysmů je doporučováno infuzní podávání magnézie, infuze isoprenalinu a léčba tzv. overdrivingem, tj. rychlou stimulací komor dočasným stimátorem (12). Jedinou účinnou léčbou fibrilace komor je elektrická defibrilace.

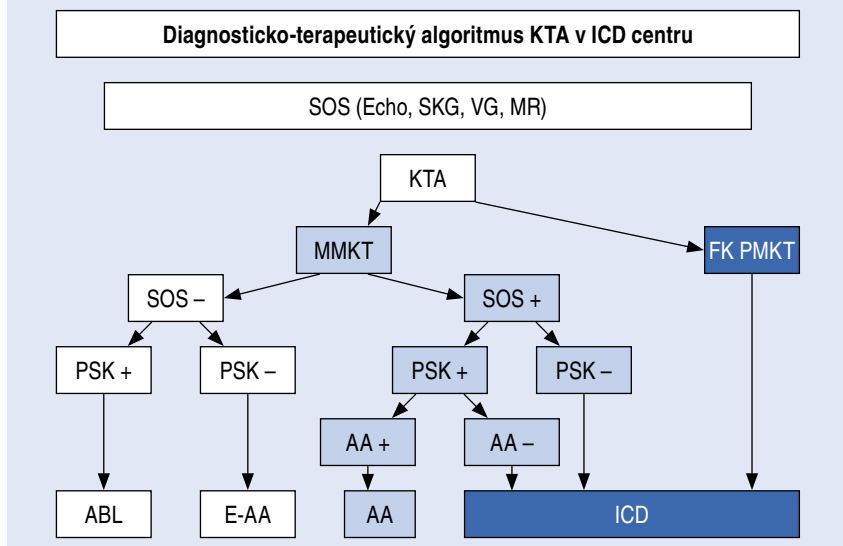
Dlouhodobá léčba

V dlouhodobé léčbě těchto arytmí je po vyloučení přechodných příčin (akutní infarkt, vliv léků a iontová dysbalance) zcela suverénní implantace ICD. K omezení počtu výbojů a pro zlepšení kvality života nemocných je tato

léčba často doplňována antiarytmiky, nejčastěji amiodaronem. (1)

Algoritmus diagnostiky a léčby nemocných s komorovými tachykardiemi v implantačním centru ukazuje obrázek 7.

Obrázek 7. Diagnosticko-terapeutický algoritmus u komorových tachyarytmií (KTA) v centru implantujícím ICD. Vysvětlivky: SOS – strukturální srdeční onemocnění, SKG – selektivní koronarografie, VG – ventrikulografie, MR – magnetická rezonance, PSK – programovaná stimulace komor, ABL – radiofrekvenční ablace, AA – antiarytmika, E-AA – empirická léčba antiarytmiky, FK – fibrilace komor, PMKT – polymorfní komorová tachykardie, MMKT – monomorfní komorová tachykardie



Literatura

1. Shah BR, Russo A, Kuntz C, et al. Changing patterns in antiarrhythmic drugs use in implantable cardioverter defibrillator patients over the last decade. *PACE* 2001; 24: 649.
2. Vaughan Williams EM. Significance of classifying antiarrhythmic action since the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 123–135.
3. Schwartz PJ, Zaza A. The Sicilian Gambit revisited – theory and practice. *Eur Heart J* 1992; 13: 23–29.
4. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart disease. WB Saunders comp (eds). Philadelphia, USA, 2001; p 729.
5. Buxton AE, Marchlinski FE, Doherty JU: Hazards of intravenous verapamil for sustained ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*, 1987; 59: 1107.
6. Laupacis A, Albers G, Dunn M, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1992; 102 (Suppl 4): 426S–433S.
7. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFIRM) investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–1833.
8. Brignole M, Menozzi C. Control of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation: drug or ablation? *PACE* 1996; 18: 348–356.
9. Mayer O. Ximelagatran (Exanta) – nové antikoagulans v léčbě fibrilace síní. *Cor Vasa* 2004; 46: 582–586.
10. Anderson JL, Hallstrom AP, Epstein AE, et al. Design and results of the Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillators (AVID) registry. *Circulation* 1999; 99: 1692–1699.
11. Táborický M. Zásady pro implantace kardiostimulátorů a implantabilních kardioverterů-defibrilátorů pracovní skupiny pro arytmiie a kardiostimulaci České kardiologické společnosti. *Cor Vasa* 2002; 43: K32–K41.
12. Nguyen PT, Scheinman MM, Seger J. Polymorphous ventricular tachycardia: clinical characterization, therapy, and the QT interval. *Circulation* 1986; 74: 340–349.