

ŁUKASZ KAPIŃSKI

Arytmie w niewydolności serca

Arrhythmias in Heart Failure

Katedra i Klinika Kardiologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat zaburzeń rytmu serca w przewlekłej niewydolności serca (p.n.s.) z uwzględnieniem zagadnień epidemiologicznych, patogenetycznych i znaczenia prognostycznego. Spośród wszystkich zgonów w przebiegu p.n.s., około 50% to zgony nagłe spowodowane komorowymi zaburzeniami rytmu. Przyjmuje się, że pojedyncze przedwczesne pobudzenia komorowe oraz pary takich pobudzeń również mogą zwiększać zagrożenie nagłym zgonem. Do mechanizmów prowadzących do powstania komorowych zaburzeń rytmu serca należą: późne następne potencjały, fale rytmu nawrotnego oraz zwiększony automatyzm, a czynniki predisponujące to: czynniki mechaniczne (uszkodzenie organiczne mięśnia serca oraz wzrost napięcia włókien Purkiniego), aktywacja neuroendokrynną, niedokrwienie mięśnia serca, zaburzenia elektrolitowe oraz czynniki jatrogenne w postaci leków, w tym antyarytmicznych. W zapobieganiu arytmii ważną rolę odgrywa prawidłowe leczenie p.n.s. oraz choroby podstawowej będącej jej przyczyną. W terapii należy uwzględnić utrzymanie prawidłowego stężenia elektrolitów w surowicy. Badania wykazały, że inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE I) znacznie zmniejszają śmiertelność ogólną oraz częstość występowania epizodów arytmii komorowej u chorych na p.n.s., bez wpływu jednak na nagłe zgony sercowe. Stosowanie u chorych na p.n.s. powikłaną zaburzeniami rytmu serca leków antyarytmicznych jest bardzo ograniczone. Leki te, poza nielicznymi wyjątkami, nie tylko nie zapobiegają nagłym zgonom sercowym i nie wydłużają życia pacjentów, lecz zwiększają śmiertelność u tych chorych w następstwie działania proarytmicznego i inotropowo ujemnego (Klasa Ia). Leki blokujące receptory β skutecznie działają antyarytmicznie i zmniejszają zarówno śmiertelność całkowitą, jak i częstość występowania nagłych zgonów sercowych. Wśród leków klasy III: d,l-sotalol i dofetilid nie wpływały na przeżywalność chorych, podczas gdy d-sotalol zwiększał śmiertelność. Amiodaron ze względu na możliwość interakcji na wielu poziomach jest lekiem pierwszego rzutu w terapii p.n.s. powikłanej komorowymi zaburzeniami rytmu serca. Z badań STAT-CHF i GESICA wynika, że chociaż skutecznie zmniejsza częstość występowania incydentów arytmii komorowej, to nie potwierdzono korzyści zastosowania leku w aspekcie zmniejszenia całkowitej śmiertelności. Spośród leków antyarytmicznych najlepsze wyniki w leczeniu ciężkich dysrytmii komorowych u chorych na p.n.s. uzyskano po stosowaniu karwedilolu i amiodaronu; oba te leki najskuteczniej zapobiegały nagłym zgonom u chorych, u których przed leczeniem spoczynkowa częstość serca była $> 90/\text{min}$. Ich stosowanie powinno być poprzedzone badaniami diagnostycznymi (EKG metodą Holtera, badanie zmienności rytmu serca i wrażliwości baroreceptorów, echokardiografia, badanie elektrofizjologiczne), które pozwolą na ocenę rodzaju zaburzeń rytmu serca i zagrożeń hemodynamicznych spowodowanych tymi zaburzeniami oraz na ocenę korzyści płynących z leczenia. Chociaż zalecenia nie dają odpowiedzi na pytanie, czy implantacja kardiowertera-defibrylatora (ICD) może skutecznie przedłużyć życie chorym na p.n.s., to wyniki randomizowanych badań (MADIT II) pokazują, że w grupie osób po zawale mięśnia sercowego z małą frakcją wyrzutową ($< 30\%$) profilaktyczne wszczepienie ICD zmniejsza częstość występowania nagłego zgonu sercowego i może być traktowane jako zalecany sposób leczenia. Wyniki obecnie prowadzonych badań pozwolą na ocenę, czy implantacja ICD ma wpływ na długoterminową poprawę rokowania u chorych na p.n.s. (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 6, 1263–1270).

Słowa kluczowe: arytmie, niewydolność serca, leczenie farmakologiczne, kardiowerter-defibrylator.

Abstract

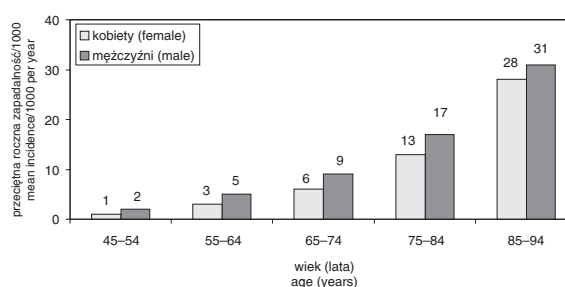
The purpose of this article is to present an overview of arrhythmias in patients with heart failure and discuss their prevalence, pathogenesis, prognostic significance, and trials that have formed the current therapies presently used. Heart failure (HF) is a chronic, progressive condition with a poor prognosis. Approximately 50% of deaths due to HF, especially in mild to moderate cases, are sudden and are thought to be caused by ventricular tachycardia. However, premature ventricular contractions and couplets parallel severity of HF and have been associated with increased mortality risk as opposed to dysrhythmic death. Ventricular arrhythmogenesis results from many mech-

anisms (after depolarizations, reentry, and enhanced automaticity) and preconditions (electrophysiologic abnormalities, neuroendocrine activation, electrolyte imbalance, scar from an ischemic event in ischemic cardiomyopathy, fibrosis in dilated cardiomyopathy, hemodynamic abnormalities, and HF medical management). In order to prevent disarrhythmic complications, the appropriate treatment of HF and of the underlying cardiac disease are very important. Therapeutical approaches should include maintenance of electrolyte equilibrium. ACE-inhibitors significantly reduce the incidence of arrhythmic episodes and global death in heart failure patients, but their impact on sudden death appears to be limited. The general use of antiarrhythmic drug therapy for symptomatic ventricular arrhythmias is not recommended, as these drugs have been shown to increase mortality in patients with severe congestive heart failure due to proarrhythmic or negative inotropic effects (e.g. class Ia). Betablockers exert a favorable antiarrhythmic action without increasing proarrhythmia and reduce both total mortality and sudden death. Among class III agents: d,l-sotalol and dofetilide have a neutral effect on survival rate, whereas d-sotalol increases mortality. Amiodarone, with its complex electrophysiological profile is a first-line drug in HF because of its efficacy and good myocardial tolerance. However, the benefits of amiodarone therapy in terms of reduction of global mortality have not been demonstrated, especially in view of the discordance between the results of the STAT-CHF and GESICA trials. Overall trial data suggests that the most effective antiarrhythmic medication in patients with ventricular arrhythmias and heart failure to prevent sudden cardiac death are carvedilol and amiodarone, however the benefits are the greatest in case of the rest heart rate being higher than 90/min. It ought to be also highlighted, that the use of antiarrhythmic therapy should be preceded by diagnostic procedures, such as: electrocardiographic Holter monitoring, evaluation of heart rate variability and baroreceptors' sensitivity, echocardiography and when needed electrophysiological investigation, which enables evaluation of arrhythmias and their potential negative hemodynamic influence in the context of risk-benefit ratio of antiarrhythmic medication. Implantable cardioverter-defibrillators (ICDs) markedly reduce sudden cardiac death in patients with ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. In patients with advanced heart failure, however, the ICD may not markedly extend survival. Recently analyzed data from Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) have consistently shown that it is the sickest patient who benefits the most from ICD therapy. Patients with markedly depressed ejection fraction (< 30%), poor New York Heart Association functional class, and advanced age have been identified as those who really need ICD therapy. Studies of implantable cardioverter-defibrillators in patients with moderate to severe heart failure have been launched and will provide necessary answers to the question of whether a reduction in sudden death will translate into a reduction of all-cause mortality (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 6, 1263–1270).

Key words: arrhythmias, heart failure, pharmacological treatment, implantable cardioverter-defibrillator.

Przewlekła niewydolność serca (p.n.s.) jest końcowym stadium wielu chorób układu sercowo-naczyniowego: nadciśnienia, choroby niedokrwiennej serca, wad nabytych, cukrzycy i kardiomiopatii. Jedną z przyczyn wzrostu zapadalności na p.n.s. jest niewłaściwe postępowanie w stanach predysponujących. Tylko właściwe leczenie, a nie łagodzenie dolegliwości, może tę sytuację zmienić. Inną, równie ważną przyczyną wzrostu zapadalności jest zmiana profilu wiekowego populacji. Ten czynnik jest szczególnie znaczący w krajach Europy Zachodniej, krajach skandynawskich oraz w USA. Badania przeprowadzone w USA (Framingham Study) [1] wykazują, że liczba wykrywanych p.n.s. podwaja się z każdą dekadą życia z niewielką przewagą mężczyzn (ryc. 1). Średnio na p.n.s. choruje 1% populacji powyżej 75. roku życia, co stanowi 10% populacji ogólnej. Mimo znacznych postępów w leczeniu, p.n.s. jest nadal chorobą obciążoną dużym ryzykiem nagłej śmierci. Jedną z najważniejszych jej przyczyn są zaburzenia rytmu serca. Według różnych źródeł zaburzenia rytmu serca występują u 80–90% chorych na p.n.s.. W kilku niezależnie przeprowadzonych badaniach wykazano, że u 86% chorych wystąpiły przedwczesne pobudzenia komorowe (p.p.k.), u 58% utrwalone częstoskurcze komorowe (u.c.z.k.) lub napadowe częstoskurcze komorowe

(n.c.z.k.), u 33% migotanie przedsionków oraz częstoskurcze nadkomorowe u 57%. Spośród p.p.k. w 30% były to pary tych pobudzeń, jednoogniskowe pobudzenia komorowe o częstotliwości ponad



Ryc. 1. Zapadalność na przewlekłą niewydolność serca z uwzględnieniem wieku i płci

Fig. 1. Incidence of chronic heart failure by age and sex

1000/24 h u 26% oraz pobudzenia różnokształtne u 18% chorych [2, 3]. Arytmie w postaci częstoskurczów komorowych, migotania komór, bradyarytmii i rozkojarzenia elektromechanicznego u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca są często przyczyną nagłego zgonu pochodzenia sercowego. Zagrożenie nagłym zgonem wzrastało wraz ze spadkiem LVEF oraz przy częstotliwości serca > 130/min., a najwięcej nagłych zgonów występo-

wało przy częstości $\geq 200/\text{min}$. Nie stanowiły zagrożenia n.cz.k. $< 130/\text{min}$., zwłaszcza u chorych z frakcją wyrzutową lewej komory $> 35\%$. Częstość występowania nagłych zgonów nie zwiększała się również u chorych z p.p.k. jednoogniskowymi, różnokształtnymi lub występującymi parami, była natomiast większa u chorych na chorobę niedokrwienną serca i u chorych z frakcją wyrzutu lewej komory $< 30\%$ [4–7].

Przyczyny arytmii występujące u chorych na przewlekłą niewydolność serca są złożone. Czynniki predysponujące można podzielić na kilka grup. Są to czynniki mechaniczne, zaburzenia elektrolitowe, procesy związane z mechanizmami kompensacyjnymi w przewlekłej niewydolności krążenia oraz czynniki jatrogenne, jakimi są leki. Czynniki mechanicznymi są: uszkodzenie organiczne mięśnia serca oraz wzrost napięcia włókien Purkyniego. Pierwsze może być spowodowane przez zawał, procesy zapalne toczące się w mięśniu sercowym, a także jego przewlekłe niedokrwienie. Zmiany te powodują powstanie w mięśniu sercowym obszarów o zwolnionym przewodzeniu. Fala pobudzenia, trafiając na obszar niepobudliwy, zostaje przewidziona innym torem, a po wstecznym wnikięciu z pewnym opóźnieniem w obszar objęty blokiem jednokierunkowym może spowodować rytmy nawrotne objawiające się potencjalnie niebezpiecznymi częstotkurczami komorowymi.

Pętla rytmu nawrotnego może powstać w różnych miejscach mięśnia sercowego. Najczęściej jest to granica zdrowych i uszkodzonych komórek mięśnia sercowego oraz połączenie włókien Purkyniego z uszkodzonymi kardiomiocytami. Innym bardzo ważnym czynnikiem mechanicznym usposabiającym do wystąpienia arytmii u chorych na p.n.s. jest rozciągnięcie i wzrost napięcia włókien Purkyniego [8–10]. Zaburzenie to występuje u chorych na kardiomiopatię rozstrzeniową i przerostową oraz pod wpływem stymulacji adrenergicznej zwiększającej kurczliwość mięśnia sercowego i całkowity opór obwodowy. Mechanizm tego zjawiska polega na częściowej depolaryzacji błon komórkowych włókien Purkyniego, co usposabia do zwiększania automatyzmu ośrodków ektopowych. Niedokrwienie mięśnia sercowego jest następnym istotnym czynnikiem arytmogennym u chorych na p.n.s. Beztlenowa glikoliza, która jest wynikiem niedotlenienia komórek mięśnia sercowego, powoduje spadek stężenia związków wysokoenergetycznych i, co za tym idzie, spadek aktywności pompy sodowo-potasowej ATP-azo-zależnej. Skutkiem tego jest ucieczka wewnątrzkomórkowego potasu oraz wewnątrzkomórkowy wzrost stężenia wapnia i hiperpolaryzacja błony komórkowej, a także wzrost stężenia produktów

beztlenowej przemiany materii i zwiększenie wrażliwości na działanie endogennych katecholamin. Zaburzenia te powodują spadek potencjału spoczynkowego oraz skrócenie okresu refrakcji, czego wynikiem mogą być miejscowe zaburzenia przewodzenia i pojawienie się patologicznej bodźcotwórczości i rytmów nawrotnych [11]. Klinicznie zaburzenia te wyrażają się występowaniem przedwczesnych pobudzeń komorowych oraz częstotkurczów komorowych, szczególnie u chorych z kardiomiopatią niedokrwienną. Do wystąpienia u chorych na p.n.s. komorowych zaburzeń rytmu przyczyniają się również mechanizmy kompensacyjne, umożliwiające utrzymanie prawidłowej pojemności minutowej serca, w tym głównie wzmożone napięcie układu współczulnego i układu renina–angiotensyna–aldosteron. Stężenie noradrenaliny u chorych na p.n.s. przekracza kilkakrotnie stężenie tego hormonu u osób zdrowych. Noradrenalina hamuje czynność pompy Na/K ATP-azo-zależnej, przez co zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie Na i Ca oraz zmniejsza stężenie K w komórce. Hormon ten ponadto zwiększa zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen [9, 12]. Noradrenalina i adrenalina mogą również przyczyniać się do powstania hipokalemii, zwiększając glikemię i insulinemię, co powoduje wnikanie K do wnętrza komórek. Wszystkie te czynniki usposabiają do zwiększonego automatyzmu ośrodków ektopowych, obniżając próg migotania komór. Pobudzony u chorych na p.n.s. układ RAA wyzwała lub nasila zaburzenia rytmu serca wskutek hipokalemii i hipomagnezemia wywołanej wtórnym aldosteronizmem oraz wzrostem oporu obwodowego spowodowanego działaniem angiotensyny II [13, 14]. Stwierdzono również, że przyczyną zaburzeń rytmu serca może być spadek wysycenia tlenem krwi tętniczej, szczególnie w godzinach nocnych [15]. Duże znaczenie w wyzwalaniu zaburzeń rytmu serca u chorych na p.n.s. przypisuje

Tabela 1. Częstość występowania działań proarytmicznych leków antyarytmicznych

Table 1. Prevalence of proarrhythmic activity of antiarrhythmic agents

Lek (Drug)	%
Amiodaron	2–5
Chinidyna	2–20
Diksopyramid	1–6
Enkaimid	15–37
Flekainid	4–33
Lignokaina	–
Meksyletyna	7–20
Prokainamid	9–21
Propafenon	5–15
Werapamil	–

Tabela 2. Zalecane leki u chorych na przewlekłą zastoinową niewydolność serca powikłaną zaburzeniami serca

Table 2. Pharmacological treatment recommended for patients with chronic heart failure complicated with arrhythmias

Zaburzenia rytmu serca (Arrhythmias)	Zalecane leki (Recommended drugs)
Pobudzenia komórkowe jednoogniskowe różnokształtne lub pary pobudzeń komorowych	inhibitor enzymu konwertującego (ACE I)
Napadowe częstoskurcze komorowe o częstości skurczów > 130 do 200/min	ACE I, doraźnie propafenon lub ksylokaina, amiodaron u chorych z częstym występowaniem częstoskurczów komorowych
Napadowe częstoskurcze komorowe o częstości skurczów serca > od 200/min	ACE I i amiodaron lub ostrożnie propafenon
Utrwalony częstoskurcz komorowy	ACE I i amiodaron
Pobudzenia komorowe R/T	ACE I, propafenon lub lek β -adrenolityczny

się stosowanym lekiem, a zwłaszcza lekiem moczopędnym. Wykazano, że już po 5 dniach stosowania pochodnych benzotiadiazyn oraz diuretyków pętlowych u 42% leczonych stwierdzono hipokalemię, u 37% hipomagnezemię, a u 52% chorych wewnątrzkomórkowy niedobór potasu i u 43% niedobór magnezu [16, 17]. Hipokalemię stwierdzano także u tych chorych na p.n.s., u których nagle przerwano podawanie inhibitorów ACE. W tej grupie chorych wzrost częstości występowania arytmii należy tłumaczyć, niezależnie od niedoboru potasu, zwiększonym stężeniem endogennych katecholamin [18]. Hipokalemia i hipomagnezemia działają arytmogennie w związku z hiperpolaryzacją błon komórkowych. Niedobór tych elektrolitów wywołują najczęściej przedwczesne pobudzenia komorowe, a u chorych leczonych jednocześnie glikozydami naparstnicy częstoskurcze komorowe. Spośród leków działających inotropowo dodatnio, oprócz glikozydów nasercowych, arytmogennie mogą działać amrinon i milrinon. Ich działanie, zwiększające częstość występowania arytmii, zależy prawdopodobnie od wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP oraz nagłego wzrostu zapotrzebowania na tlen i występuje u około 3% leczonych [19]. Przenaparstnicowanie wywołuje u 40% chorych, oprócz bloków przedsionkowo-komorowych lub zatokowo-predsionkowych, trudne do leczenia częstoskurcze zatokowe z blokiem lub częstoskurcze węzłowe. Zaburzenia także mogą wystąpić u chorych z prawidłowym stężeniem glikozydów naparstni-

cy we krwi, lecz ze współistniejącą hipokalemią, hipomagnezemią, hiperkalcemią oraz u osób z niedoczynnością tarczycy. Do leków o silnym działaniu arytmogennym należą również leki antyarytmiczne, jak: chinidyna, prokainamid, dizopiramid, flekainid, tokainid [20]. Zjawisko to wykazywano u 4–37% leczonych lekami antyarytmicznymi. Przez proarytmiczne działanie tych leków rozumie się nasilenie arytmii, z powodu których były stosowane, pojawienie się nowych zaburzeń rytmu oraz przewodnictwa serca. Do czynników usposabiających do proarytmicznego działania leków antyarytmicznych zalicza się nabyte lub wrodzone wydłużenie odstępu QT, przekroczenie w surowicy stężeń leczniczych stosowanego leku antyarytmicznego, niedobory elektrolitowe oraz jednoczesne stosowanie takich leków, jak: cymetydyna, teofilina i trójcykliczne leki przeciwdepresyjne. Leki o najsilniejszym działaniu proarytmicznym wraz z częstością występowania działania proarytmicznego przedstawiono w tabeli 1. Do innych leków o działaniu arytmogennym, które mogą być stosowane u chorych na p.n.k. ze względu na inne współistniejące choroby zalicza się teofilinę, cymetydynę, fenotiazyny i inhibitory MAO. Teofilina wywoływała częstoskurcze przedsionkowe i rzadziej komorowe u 8–16 % leczonych, szczególnie u upośledzoną wentylacją płucową [21].

Leczenie dysrytmii u chorych na p.n.s. ze współistniejącymi zaburzeniami rytmu serca jest trudne, gdyż zmiany hemodynamiczne, biochemiczne i hormonalne w przebiegu choroby podstawowej mogą nasilać występujące zaburzenia rytmu serca. Towarzyszący spadek ukrwienia wątroby i upośledzone ukrwienie nerek zmniejsza metabolizm i wydalanie leków, a wzrost stężenia leków antyarytmicznych może usposabiać do ich proarytmicznego i kardiodepresyjnego działania. W leczeniu należy uwzględnić utrzymanie prawidłowych stężeń elektrolitów w surowicy. W wielu ośrodkach leczenie rozpoczyna się podawaniem soli magnezu, który przez wpływ na pompę sodowo-potasową ATP-azo-zależną ma normalizować stężenie wewnątrzkomórkowego potasu. U chorych, u których zaburzenia rytmu nasilają się w godzinach nocnych zwiększa się w tych godzinach objętość podawanego tlenu, nawet przy prawidłowym u nich wysyceniu tlenem krwi tętniczej [15]. Przeprowadzane leczenie niewydolności krążenia z dysrytmiami serca bez stosowania leków antyarytmicznych przedłużało czas przeżycia pacjentów. Przyjmuje się, że takie leczenie zmniejsza liczbę zaburzeń rytmu serca lub/i zapobiega ich występowaniu. Przedłużony czas przeżycia wynikał z wpływu na mechanizmy podłoża niearytmicznego. Spośród licznych leków stosowanych w niewydolności krążenia powikłanej zabu-

zrzeniami rytmu serca najkorzystniejsze wyniki uzyskano w czasie stosowania inhibitorów enzymu konwertującego. Leki te bowiem umiarkowanie zwiększają pojemność minutową serca przy niewielkim zwolnieniu częstości skurczów serca, nie zwiększają zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, zmniejszają w surowicy stężenie endogennych amin katecholowych, zwiększają stężenie potasu i zmniejszają częstość występowania przedwczesnych pobudzeń komorowych i częstoskurczów komorowych. Wykazano, że kaptopryl zmniejszał o 27% częstość występowania przedwczesnych pobudzeń komorowych jednoogniskowych, o 43% pobudzeń komorowych występujących parami, a liczba napadów częstoskurczów komorowych zmniejszyła się z 13/h przed leczeniem do 5/h po leczeniu [22]. U chorych na p.n.s. III lub II stopnia leczonych przez 12 tygodni enalaprylem o 76% zmniejszyła się liczba nadkomorowych zaburzeń rytmu serca, o 71% liczba przedwczesnych pobudzeń komorowych jednoogniskowych, a o 82% liczba pobudzeń komorowych występujących parami, liczba epizodów częstoskurczów komorowych zaś zmniejszyła się średnio z 24,2 przed leczeniem do 0,4 po leczeniu; stężenie potasu w surowicy wzrosło o 0,33 mmol/l [23]. W innych badaniach wykazano, że kaptopryl stosowany przez 14 dni zmniejszał o 40% stężenie noradrenaliny w surowicy chorych na p.n.s., lizynopryl zaś zmniejszał stężenie tego hormonu o 47%. Oba te leki zwiększały ponadto w limfocytach gęstość receptorów α i β -adrenergicznych [24].

W przypadku utrwalonego migotania przedsionków zawsze należy rozważyć wykonanie kardiowersji elektrycznej, chociaż powodzenie zabiegu może zależeć od czasu trwania arytmii i wielkości lewego przedsionka. Nie ma jednak dowodów, że u chorych na p.n.s. i z utrwalonym migotaniem przedsionków przywrócenie i utrzymanie rytmu zatokowego jest postępowaniem skuteczniejszym niż zapewnienie odpowiedniej kontroli częstości rytmu serca. Amiodaron może przywrócić rytm zatokowy i poprawić skuteczność kardiowersji elektrycznej. Jedynymi lekami antyarytmicznymi stosowanymi w celu utrzymania rytmu zatokowego u chorych z migotaniem przedsionków i chorych na p.n.s. powinien być amiodaron lub – jeśli jest dostępny – dofetylid [25]. U chorych z utrwalonym migotaniem przedsionków i chorych na przewlekłą p.n.s. należy zawsze rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli tylko nie ma przeciwwskazań. W przypadku, gdy nie wykonywano kardiowersji lub była ona nieskuteczna, jest ponadto konieczne zapewnienie kontroli częstości rytmu serca. U chorych bezobjawowych można stosować leki blokujące receptory β , glikozydy naparstnicy lub ich skojarzenia. U cho-

rych, u których występują objawy kliniczne, lekiem z wyboru są glikozydy naparstnicy. W przypadku stosowania digoksyny lub doustnego leku przeciwzakrzepowego wraz z amiodaronem może być konieczna modyfikacja dawkowania.

Stosowanie u chorych na p.n.s. powikłane chorobowymi zaburzeniami rytmu serca leków antyarytmicznych jest bardzo ograniczone. Leki te bowiem, poza nielicznymi, nie zapobiegały nagłym zatrzymaniom krążenia, nie wydłużały długości życia leczonych chorych. Dotyczyło to również tych chorych, u których skuteczność leku antyarytmicznego potwierdzano badaniami elektrofizjologicznymi [26]. W większości ośrodków stosuje się leki antyarytmiczne wtedy, kiedy u chorego z niewydolnością serca występują przedwczesne pobudzenia komorowe R/T o częstości ≥ 300 /h lub częstoskurcze komorowe o częstości > 140 /min oraz u chorych, u których częstoskurcze komorowe zmniejszają istotnie ukrwienie mózgu lub są przyczyną niewydolności nerek, niedokrwienia mięśnia sercowego lub obniżenia ciśnienia tętniczego skurczowego poniżej 12 kPa [27]. Brak wpływu leków przeciwaritmicznych na długość życia chorych na p.n.s., mimo korzystnego ich działania na zaburzone procesy elektrofizjologiczne komórek serca, jest spowodowane przez działanie proarytmiczne i kardiodepresyjne i wydłużenie QT. Z tego właśnie powodu leki antyarytmiczne grupy I, takie jak: chinidyna, dizopiramid, meksyletyna, tokainamid, prolekofen, flekainamid i morycyzyna zwiększały śmiertelność chorych na p.n.s. [28]. Oceniając wpływ leków antyarytmicznych grupy II na śmiertelność i częstość występowania nagłych zgonów u chorych na p.n.s., stwierdzono, że karwedilol, zaliczany do nieselektywnych leków blokujących receptory β III generacji, zmniejszał częstość występowania częstoskurczów komorowych lub migotania komór z 25 do 9% oraz częstość występowania omdleń i nagłych zgonów sercowego pochodzenia [29].

D-sotalol – lek o właściwościach grupy III leków antyarytmicznych poddano próbie w programie SWORD [30]. Zwiększał śmiertelność chorych na p.n.s. klasy II i III z LVEF $< 40\%$. Spośród innych leków tej grupy w leczeniu ciężkich i zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca, w tym napadów utrwalonych częstoskurczów komorowych u chorych na p.n.s. jest stosowany amiodaron. W programie GESICA [31], w którym leczeniem objęto 516 chorych z III i IV klasą czynnościowej niewydolności krążenia według NYHA, wykazano, że amiodaron w dawce 300 mg/dobę zmniejszał śmiertelność ogólną o 28%, ryzyko nagłej śmierci o 27%, a po 2 latach przeżyło 59% chorych leczonych amiodaronem i 45% chorych z grupy kontrolnej. W innym programie – STAT-CHF

[32] objęto 674 chorych na p.n.s. z frakcją wyrzutową lewej komory $< 40\%$, u których częstość występowania p.p.k. była $> 10/\text{min}$. Spośród badanych 336 osób było leczonych amiodaronem, a 338 traktowano jako grupę kontrolną. Stwierdzono, że amiodaron u 78% chorych o ponad 80% hamował występowanie p.p.k., a po 2 tygodniach leczenia tym lekiem częstość występowania n.cz.k. zmniejszała się z 77–33%. W grupie kontrolnej n.cz.k. występowały nadal u około 80% chorych. W grupie leczonej amiodaronem po 6 miesiącach frakcja wyrzutowa lewej komory wzrosła o 8,8% w porównaniu z 3,3% w przypadku placebo. Amiodaron nie zmniejszał jednak śmiertelności ogólnej tych chorych. Wykazano, że po 2 latach leczenia amiodaronem śmiertelność ogólna wynosiła 69,4%, a u chorych z grupy kontrolnej 70,8%. Nagłe zgony wykazano u 85% chorych leczonych amiodaronem, a u 81% chorych z grupy kontrolnej.

Porównując wyniki badań, uzyskane w programie STAT-CHF i GESICA, należy przyjąć, że amiodaron zmniejsza u chorych na p.n.s. częstość występowania p.p.k. i n.cz.k., dotyczy to szczególnie chorych na kardiomiopatię niespowodowaną chorobą niedokrwienną serca, ale nie wydłuża życia leczonych chorych.

W innym programie [33], którym objęto 127 chorych z frakcją wyrzutową lewej komory $< 35\%$ i z dysrytmią komorową klasy II i IV według Lowna, 61 chorych nie było leczonych środkami antyarytmicznymi, a 66 leczono przez 12 miesięcy amiodaronem. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że amiodaron zmniejsza śmiertelność ogólną i częstość występowania nagłych zgonów. Śmiertelność ogólna u chorych leczonych amiodaronem wynosiła bowiem 10,5%, a wskaźnik częstości występowania nagłych zgonów 7%. W grupie kontrolnej natomiast śmiertelność ogólna wynosiła 28,6%, a wskaźnik częstości występowania nagłych zgonów 20,4%.

W Danii były prowadzone badania randomizowane o kryptonimie DIAMOND z wykorzystaniem nowego leku – dofetilidu, które obejmowały chorych na p.n.s. Ogólna śmiertelność u chorych leczonych dofetilidem w porównaniu z grupą kontrolną nie różniła się i wynosiła 27%. Choć dofetilid umożliwiał konwersję rytmu z migotania przedsionków do rytmu zatokowego i zmniejszał częstość napadów migotania, to jednak QT w porównaniu z placebo wydłużał się i u 3,2% pacjentów wystąpiły *torsade de pointes*.

U chorych na p.n.s. w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu serca jest doraźnie stosowana lignokaina i propafenon, ze względu jednak na upośledzoną wskutek niewydolności krążenia wątrobową przemianę tych leków ich dawki po 12-go-

dziennym leczeniu powinny być zmniejszane. W tabeli 2. przedstawiono zalecane leki u chorych na p.n.s.. Uwzględniając niepożądane działanie leków antyarytmicznych, należy przyjąć, że leki antyarytmiczne klasy II lub III mogą być stosowane tylko u chorych z zaburzeniami rytmu, które stwarzają duże zagrożenie nagłym zgonem sercowego pochodzenia, np. takie jak: częstoskurcz komorowy utrwalony oraz nieutrwalony częstoskurcz komorowy i wieloogniskowe przedwczesne pobudzenia komorowe. U chorych z upośledzoną czynnością skurczową lewej komory istotnie pogarszają one hemodynamikę krążenia. Stosowanie tych leków powinno być poprzedzone badaniem diagnostycznym, które pozwoli na ocenę rodzaju zaburzeń rytmu serca i zagrożeń hemodynamicznych spowodowanych zarówno tymi zaburzeniami, jak i na ocenę korzyści płynących z zaplanowanego leczenia [34]. Do badań tych zalicza się: holterowskie monitorowanie zaburzeń rytmu serca, w spoczynku i po wysiłku, ocenę echokardiograficznych struktur mięśnia sercowego i jego czynności skurczowej i rozkurczowej, badanie zmienności rytmu serca i wrażliwości baroreceptorów, a u chorych z ciężkimi komorowymi zaburzeniami rytmu również wykonanie badań elektrofizjologicznych, choć ich przydatność do oceny skuteczności stosowanych leków antyarytmicznych jest zbliżona do skuteczności metody holterowskiej. Spośród leków antyarytmicznych najbardziej bezpieczne w leczeniu ciężkich dysrytmii komorowych u chorych na p.n.s. są karwedilol i amiodaron, przy czym oba leki najskuteczniej zapobiegały nagłym zgonom u tych chorych, u których przed leczeniem częstość serca badana w spoczynku była wyższa niż 90/min.

Chociaż zalecenia [35] nie dają odpowiedzi na pytanie, czy implantacja kardiowertera-defibrylatora (ICD) może skutecznie przedłużyć życie chorym na p.n.s., dyskusja na ten temat toczy się nieprzerwanie praktycznie od chwili, kiedy po raz pierwszy zwrócono uwagę, że to właśnie chorzy na p.n.s. mogą najbardziej skorzystać z ICD [36].

Wyniki badania MADIT II są interesującym przyczynkiem do tej dyskusji. Celem tego badania była ocena, czy profilaktyczne wszczepienie ICD (bez konieczności wcześniejszego wykonywania badania elektrofizjologicznego w celu wyindukowania arytmii komorowych) obniży śmiertelność w grupie chorych po zawale serca z LVEF $< 30\%$. Badanie zostało przedwcześnie zakończone, gdyż w grupie randomizowanej do ICD ryzyko zgonu było o 31% niższe w porównaniu z grupą leczoną standardowo [37]. Autorzy uznali, że wyniki te upoważniają do sformułowania przekonującego wniosku: „u chorych po zawale serca z zaawansowanym zaburzeniem lewej komory profilaktyczne

wszczepienie ICD poprawia rokowanie i powinno być traktowane jako zalecany sposób leczenia”.

W towarzyszącym badaniu MADIT II artykule redakcyjnym Bigger [38] przedstawił znacznie bardziej pragmatyczny pogląd, stwierdzając m.in., iż obecnie należy przede wszystkim starać

się w populacji chorych na p.n.s. wybrać tych chorych, u których korzyści z ICD zrównoważą ryzyko i niedogodności związane z implantacją oraz uzasadnią aspekty ekonomiczne tej wciąż bardzo kosztownej formy leczenia.

Piśmiennictwo

- [1] National Heart, Lung and Blood Institute: Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. 1990. Bethesda 1992.
- [2] **Meinertz T, Hofmann T, Kasper W, Treese N, Bechtold H, Stienen U, Leitner ER, Andresen D, Meyer J:** Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984, 53, 902-907.
- [3] **Von Olshausen K, Schafer A, Mehmel HC, Schwarz F, Serges J, Kubler R:** Ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1984, 51, 195-201.
- [4] **Bigger JT:** Why patients with congestive heart failure die: arrhythmies and sudden cardiac death. *Circulation* 1987, 75, Suppl. IV, 28-35.
- [5] **Chakko CS, Gheorghiade M:** Ventricular arrhythmias in severe heart failure: incidence, significance and effectiveness of antiarrhythmic therapy. *Am Heart J* 1985, 109, 497-504.
- [6] **Pratt CM, Eaton T, Francis M, Woobet S, Mahmarian J, Roberts R, Young JB:** The inverse relationship between baseline left ventricular ejection fraction and outcome of antiarrhythmic therapy: a dangerous imbalance in the risk-benefit ratio. *Am Heart J* 1989, 118, 433-440.
- [7] **Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Fetters JK, Leier CV:** Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984, 54, 147-152.
- [8] **Dean JW, Lab MJ:** Arrhythmia in heart failure: the role of mechanically induced changes in electrophysiology. *Lancet* 1989, 1, 1309-1312.
- [9] **Podrid PJ, Fuchs T, Candinas R:** Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation* 1990, 82, Suppl. 1, 1103-1113.
- [10] **Taggart P, Sutton P, John R, Lab M, Swanton H:** Monophasic action potential recordings during acute changes in ventricular loading induced by the Valsalva manoeuvre. *Br Heart J* 1992, 67, 221-223.
- [11] **Witt AL, Bigger JT:** Possible electrophysiological mechanism for lethal arrhythmias accompanying myocardial ischemic and infarction. *Circulation* 1975, 52, Suppl. III, 96-115.
- [12] **Halawa B:** Wpływ noradrenaliny na szybkość upływu sodu przez błony komórkowe granulocytów i stężenia sodu w granulocytach u osób zdrowych. *Pol Tyg Lek* 1988, 43, 272-274.
- [13] **Arora RB, Somani P:** Ectopic arrhythmia provoking action of aldosterone. *Life Sci* 1962, 5, 215-218.
- [14] **Castaigne A:** Consideration of aldosterone in congestive heart failure arrhythmias and sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1990, 65, 39-40.
- [15] **Davies SW, John LM, Wedzicka JA, Lipkin DP:** Overnight studies in severe chronic left heart failure: arrhythmias and oxygen desaturation. *Br Heart J* 1991, 65, 77-83.
- [16] **Cleland JG, Dargie HJ:** Arrhythmias, catecholamines and electrolytes. *Am J Cardiol* 1988, 62, 55-59A.
- [17] **Wester O, Dyckner T:** Intracellular electrolytes in cardiac failure. *Acta Med Scand* 1986, Suppl. 707, 33-36.
- [18] **Packner M, Lec WH:** Provocation of hyper- and hypokalemic sudden death during treatment with and withdrawal of converting-enzyme inhibition in severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1986, 57, 347-351.
- [19] **DiBianco R:** Acute positive inotropic intervention: The phosphodiesterase inhibitors. *Am Heart J* 1991, 121, 1871-1875.
- [20] **Brugada P, Wellens HJ:** Arrhythmogenesis of antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1988, 61, 1108-1111.
- [21] **Bittar G, Friedman HS:** The arrhythmogenicity of theophylline. *Chest* 1991, 99, 1415-1420.
- [22] **Cleland JGK, Dargie HJ, Hodsman GP, Bau SG, Robertson JL, Morton JJ, East BW, Murray GD, Gillen G:** Captopril in heart failure: a double blind controlled trial. *Br Heart J* 1984, 52, 530-535.
- [23] **Webster MW, Fitzpatrick MA, Nicholls MG, Ikram H, Wells JE:** Effect of enalapril on ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985, 56, 566-569.
- [24] **Halawa B:** Zaburzenia rytmu serca u chorych na przewlekłą zatokową niewydolność krążenia. *Pol Tyg Lek* 1993, 48, 87-90.
- [25] **Hynes BJ, Luck JC, Wolbrette DL, Bhatta L, Khan M, Samii S, Naccarelli GV:** Atrial fibrillation in patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2003, 18, 32-38.
- [26] **Wilson JR:** Use of antiarrhythmic drugs in patients with heart failure: clinical efficacy, hemodynamic results and relation to survival. *Circulation* 1987, 75, Suppl. IV, 64-73.
- [27] **Komorowe zaburzenia rytmu serca w różnych sytuacjach klinicznych. Postępowanie. Kardiologia Polska** 1992, 36, 174.
- [28] **Ravid S, Podrid PJ, Lampert S, Lown B:** Congestive heart failure induced by six of the newer antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 1989, 1, 1326-1330.
- [29] **Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, Kukin MT, Schwartz B, Penn J, Medina N, Yushak M, Horn E, Katz SD:** Double-blind, placebo-controlled study of long-term efficacy of carvedilol in patients with severe heart failure. *Circulation* 1995, 92, 1499-1506.

- [30] **Canum AJ, de Ruyter H, Freidman PL, MacNeil DJ, Pist B, Pratt CM, Schwartz PJ:** Survival with oral d-sotalol in patients with left dysfunction after myocardial infarction (the SWORD trial). *Am J Cardiol* 1995, 75, 1023–1027.
- [31] **Doval HC:** For Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina (GESICA). Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994, 344, 493–498.
- [32] **Singh SN:** Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995, 333, 77–82.
- [33] **Garguichevich JJ, Ramos JL, Gambarte A, Gentile A, Hanad S, Scapin O, Sirena J, Tibaldi M, Toplikar J:** Effect of amiodarone therapy on mortality in patients with left ventricular dysfunction and asymptomatic complex ventricular arrhythmias. Argentina pilot study of sudden death and amiodarone (EPAMSA). *Am Heart J* 1995, 130, 494–500.
- [34] **Landers MD, Reiter MJ:** General principles of antiarrhythmic therapy for ventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1997, 80, 31–44G.
- [35] **Remme WJ, Swedberg K:** Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001, 22, 1527–1560.
- [36] **Fogoros RN, Elson JJ, Bonnet CA:** Efficacy of the automatic implantable cardioverter-defibrillator in prolonging survival in patients with severe underlying cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 1990, 16, 381–386.
- [37] **Moss AT, Zareba W, Hall WJ:** Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002, 346, 877–883.
- [38] **Bigger JT:** Expanding indications for implantable cardiac defibrillators. *N Engl J Med*. 2002, 346, 931–933.

Adres do korespondencji:

Łukasz Karpiński
ul. Grunwaldzka 100/9
50-357 Wrocław
futuredream@poczta.fm

Praca wpłynęła do Redakcji: 7.03.2005 r.

Po recenzji: 15.04.2005 r.

Zaakceptowano do druku: 29.04.2005 r.

Received: 7.03.2005

Revised: 15.04.2005

Accepted: 29.04.2005