

Farmakologisk arytmi behandling

Behandlingen af hjertearytmier har de seneste ti år undergået en række markante ændringer. De væsentligste årsager hertil har været:

- En erkendelse af at en række antiarytmiske lægemidler i sig selv indebærer en risiko for provokation af alvorlige ventrikulære arytmier (proarytmier), særligt såkaldt torsade de pointes ventrikulær takykardi (se Box 1).
- Fremkomsten af alternativer til medikamentel behandling af en række takyarytmier i form af såkaldte kateterablationer.
- Endvidere er der inden for det seneste år publiceret resultater fra to større undersøgelser vedrørende behandlingsstrategi for atrieflimren, den hyppigste takyarytmi.

Disse forhold har forståeligt nok affødt en del usikkerhed vedrørende behandling af forskellige arytmier, præparatvalg samt hvilket regi, behandlingen bør foregå i. Nærværende oversigt har til formål at beskrive arytmi behandling i et perspektiv set fra almen praksis.

Inddeling af arytmier

Ekstrasystoli af supraventrikulær eller ventrikulær oprindelse er de hyppigste årsager til palpitationer.

Inddeling af takyarytmier (Fig 1)
Ventrikulære takykardier (VT) er uafhængige af atriernes aktivitet. På ekg ses et ensartet udseende af breddede QRS-komplekser i en

given ekg-afledning. En hyppig årsag til VT er iskæmisk hjertesygdom.

Ved supraventrikulære (egentlig: non-ventrikulære) takykardier er mekanismerne flere. Fælles er dog, at atrier og/eller AV-knude er bestemmende for takykardiens vedligeholdelse. AV-knudens rolle er essentiel ved AV-nodal re-entry takykardi og ortodrom takykardi hos patienter med Wolff-Parkinson-Whites (WPW)-syndrom, en tilstand med en ekstra ledningsbane mellem atrier og ventrikler. Disse to takykardier er de hyppigste årsager til paroxysmisk supraventrikulær takykardi. Ved AV-nodal re-entry takykardi er mekanismen en re-entrycirkel nær AV-knuden og ved ortodrom WPW-takykardi en re-entrycirkel, som inddrager atrier, det normale ledningssystem, ventrikler og den accessoriske ledningsbane.

Supraventrikulære takykardier, hvor mekanismen alene er af atrial oprindelse, omfatter atrieflimren, atrieflagren og ektopisk atrial takykardi. AV-knuden bidrager ikke til arytmiens vedligeholdelse, men spiller en afgørende rolle for hjertefrekvensen under takykardien. Frekvensregulerende farmaka mindsker overledningen i AV-knuden.

Box 1.

Risiko for proarytmi er øget hos:

- Personer med strukturel hjertesygdom, herunder herteinsufficiens
- Hypokaliæmi, hypomagnesiæmi
- Samtidig behandling med andre QT-forlængende farmaka
- Kvinder

Juli 2004

Farmakologisk arytmi behandling side 1

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

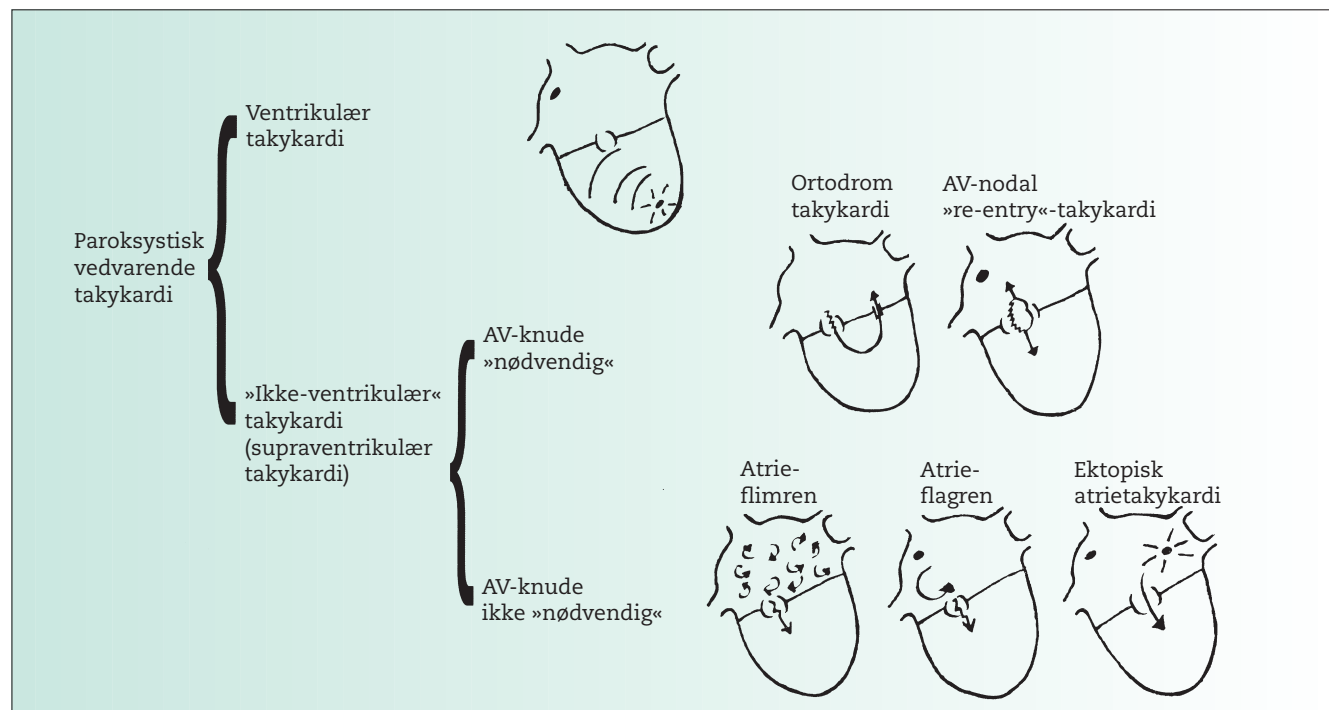
Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

Fig. 1. Klinisk inddeling af paroksysisk takykardi i ventrikulære og ikke-ventrikulære takykardier – supraventrikulære takykardier (SVT). Sidstnævnte inddeles efter hvorvidt AV-knuden er en essentiel komponent i arytymekanismen eller ej.



Bradyarytmier inddeles efter, om funktionsforstyrrelsen sidder i sinusknude eller AV-knude og vil ikke blive gennemgået nærmere her, da medikamentel behandling af disse er obsolet, og den anerkendte terapi er pacemakerbehandling.

Inddeling af antiarytmika

Antiarytmika inddeles sædvanligvis efter Vaughan-Williams' klassifikation. Til praktisk klinisk brug i en tid, hvor antallet af forskellige anvendte antiarytmika er begrænset, kan følgende inddeling bruges:

Antiarytmika med ingen eller meget begrænset proarytmisk risiko: Beta-blokkere undtagen sotalol (se nedenfor), calciumantagonister og digoxin. For disse gælder som hovedregel, at ambulant indledning af behandling uden telemetri er forsvarlig. Der gælder forholdsregler som nævnt for det enkelte lægemiddels præparatbeskrivelse, og forsigtighed må særligt iagttages ved tendens til bradykardi, hjertesvigt samt ved kombinationsbehandling.

Antiarytmika med proarytmisk risiko og/eller anden markant bivirkningprofil: Sotalol, flekainid, propafenon og amiodaron. For disse gælder som hovedregel, at indledning af behandling kun bør ske under telemetrisk overvågning pga. risikoen for uønskede arytmier samt for at kunne erkende ekg-ændringer, som kan varsle sådanne. Anbefalet indlæggelsestid er sædvanligvis 2-3 dage, men yder ingen garanti mod fremtidige proarytmier. Da amiodarons proarytmiske evne er beskeden, indledes behandlingen af og til ambulant.

Visse antiarytmika – adenosin, lidokain og magnesium – bruges kun intravenøst og omtales ikke nærmere. Kinidin anvendes yderst begrænset og vil heller ikke blive omtalt nærmere. Mexiletin og disopyramid er afregistreret.

Atrieflimren

Atrieflimren er den hyppigste arytmi, som kræver behandling. Prævalensen er stærkt stigende

med alderen. Mindre end 1 % af personer under 60 år har atrieflimren, medens mere end 6 % over 80 år har arytmien. Arytmien forekommer i en lang række kliniske sammenhænge med eller uden associeret hjertesygdom og kan derfor være en mere eller mindre væsentlig faktor for det samlede sygdomsbillede. En simpel klassifikation af atrieflimren er derfor ofte utilstrækkelig til at beskrive problemstillingen, men selve arytmien rubriceres i dag ud fra de »tre p'er«:

- **Paroksysisk:** Spontan, selvterminerende anfald af atrieflimren.
- **Persisterende:** Atrieflimren, som kun kan bringes til ophør ved DC kardiovertering eller farmakologisk antiarytmisk behandling.
- **Permanent:** Vedvarende atrieflimren, hvor opnåelse af sinusrytme enten ikke er mulig, eller hvor patient/læge har besluttet, at kardiovertering ikke er indiceret.

Atrieflimren er en hyppig årsag til indlæggelse på medicinske og kardiologiske afdelinger og har betydelig indvirkning på morbiditet og mortalitet. Atrieflimren er en almindelig årsag til apopleksi på baggrund af emboli. De mange-facetterede problemer knyttet til behandlingen af atrieflimren er behandlet i en international klaringsrapport fra 2001 og i en dansk rapport under Dansk Cardiologisk Selskab fra 2003. Behandlingsrekommandationer for antitrombotisk behandling er tidligere givet i Rationel Farmakoterapi (2000/6) samt i en klaringsrapport fra 2002 og vil ikke blive nærmere berørt her. Det skal dog nævnes, at data fra de nedenfor omtalte studier (AFFIRM og RACE) tyder på, at man næppe længere bør skelne mellem permanent og anfaldsvis forekommende (dvs. paroksyttisk eller persisterende) atrieflimren i vurderingen af risiko for fremtidig apopleksi.

Behandlingsstrategien har ofte været at opnå og fastholde sinusrytme med DC kardiovertering og/eller brug af *antiarytmika*, som tillige har *potentiell proarytmisk effekt* – sotalol, flekainid, propafenon og amiodaron. Denne strategi – *rytme-kontrol* – har været anset for bedre end *frekvenskontrol* opnået med betablokkere, calciumantagonister og/eller digoxin. Rationalet har været en formodning om, at sinusrytme er at foretrække ud fra et hæmodynamisk synspunkt, kan mindske symptomer, vil indebære mindre risiko for stroke og evt. muliggøre ophør med antikoagulationsbehandling, hvis normal rytme kunne fastholdes.

AFFIRM-studiet var et amerikansk multicenter studie, hvor de to nævnte strategier blev sammenlignet. Patienterne var overvejende ældre personer med risikofaktorer for tromboemboli. Patienterne

skulle ved inklusionen acceptere randomisering til én af de to strategier. I begge grupper anbefaledes AK-behandling. 4.060 patienter blev inkluderet. Undersøgelsen viste, at der ikke var statistisk signifikant forskel i mortalitet mellem de to grupper, men en tendens til flere dødsfald i rytmekontrolgruppen. Hyppigheden af tromboemboliske komplikationer var ens i de to grupper. Flertallet af apopleksitilfælde indtraf hos patienter, der ikke var i AK-behandling eller havde INR under 2,0. Der var ingen signifikant forskel i livskvalitet. Om end ingen af behandlingsstrategierne synes optimale, må det konkluderes, at de to strategier er ligeværdige. RACE studiet var et mindre, lignende hollandsk studie, hvor konklusionen var den samme.

Farmaka til frekvenskontrol

Digoxin har en beskeden, hæmmende virkning af AV-knudens overledning. Under hensyntagen til det snævre terapeutiske spektrum er det anvendeligt til frekvensregulation, uanset om venstre ventrikels funktion er normal, nedsat eller ukendt. Det er ikke vist, at digoxin har konverterende eller recidivprofylaktisk effekt!

Betablokkere og calciumantagonister (verapamil og diltiazem) er mere effektive til at regulere ventrikelfrekvensen end digoxin, som de evt. kan kombineres med. Sotalol bør dog ikke anvendes til ren frekvenskontrol pga. risiko for proarytmi. Forsigtighed bør udvises ved kendt eller mistænkt nedsat venstre ventrikelfunktion. Valg af præparat bør også styres af evt. ledsagende sygdomme og tilstande, eksempelvis iskæmisk hjertesygdom, hjerteinsufficiens eller kronisk obstruktiv lungesygdom. Der sigtes mod en frekvens < 90/min i hvile og < 110/min under let til moderat fysisk aktivitet.

Farmaka til rytmekontrol

Betablokkere (undtagen sotalol) har en vis – beskeden – recidivprofylaktisk effekt og bør være førstevalg, da der ikke er risiko for proarytmi.

Sotalol har ingen konverterende effekt, men en vis recidivprofylaktisk effekt. Visse studier har dog skabt tvivl, om effekten er større end konventionelle betablokkere. Risiko for proarytmi – torsade de pointes ventrikulær takykardi – er ca. 2 %.

Propafenon og flekainid (Klasse Ic)

Tabel 1. Behandling af arytmier.

Atrieflimren	Rytmekontrol	DC-konvertering og/eller antiarytmika: Betablokker inkl. sotalol ^a Propafenon ^a og flekainid ^a (Klasse 1c) Amiodaron ^b
	Frekvenskontrol	Digoxin, evt. i kombination med betablokker (ikke sotalol) eller verapamil (evt. diltiazem)
	Non-farmakologisk	Evt. kateterablation
Atrieflagren		Som ved atrieflimren (ved behandling med propafenon og flekainid dog altid i kombination med frekvensregulerende præparat). Evt. kateterablation.
Paroksyttisk supraventrikulær takykardi		Specialistopgave: Evt. farmakologisk behandling eller kateterablation (se tekst)
Supraventrikulære og ventrikulære ekstrasystoler		Evt. betablokker (ikke sotalol) til symptomatiske patienter
Ventrikulær takykardi		Specialistopgave: Farmakologisk behandling eller ICD (se tekst)

a: bør påbegyndes under indlæggelse. b: kan evt. påbegyndes ambulant.

har både konverterende og recidivprofylaktisk effekt.

Amiodaron må pga. bivirkningsprofilen kun udleveres til sygehuse samt efter ordination af speciallæger i kardiologi. Amiodaron er det mest effektive antiarytmikum mod atrieflimren.

Indledning af behandling med sotalol, propafenon og flekainid bør foregå under indlæggelse med telemetri i mindst to døgn. Amiodaron kan eventuelt indledes ambulant.

Non-farmakologisk behandling

Patienter med paroksysatisk eller persisterende atrieflimren, som er svært symptomatiske, kan tilbydes kateterablationsbehandling med kurativt sigte. Behandlingen tilsigter, at lungevenerne isoleres elektrisk fra venstre atrium.

Atrieflagren

Arytmien forekommer ofte hos patienter, som tillige har atrieflimren. Atrieflagren er vanskeligere at behandle antiarytmisk end atrieflimren. Behandlingsprincipperne er som for atrieflimren, dog bør evt. propafenon/flekainidbehandling altid kombineres med frekvensregulerende præparat for at forhindre episoder med 1:1 atrioventrikulær overledning. Behandling med klasse 1c antiarytmika kan reducere flagrefrekvensen i atrieerne fx fra 250 til 220 slag/min. En velfungerende AV-knude vil så kunne overlede alle atriale aktiveringer, hvor der forinden typisk vil have været 2:1 overledning. Patienter med recidiverende symptomatisk atrieflagren eller atrieflagren med episodisk 1:1 overledning og dermed meget hurtig ventrikelfrekvens bør henvises til kateterablation.

Paroksysatisk supraventrikulær takykardi

Kateterablation er i dag den foretrukne behandling ved recidiverende takykardier af WPW-syndrom, AV-nodal re-entry takykardi og ektopisk atrial takykardi. Af og til kan farmakologisk behandling dog være indiceret. Det kan dreje sig om patienter med sjældne anfald, som i perioder ønsker profylaktisk behandling eller anfaldsbehandling, eller patienter, hvor kateterbehandling ikke ønskes eller ikke har været mulig. Behandlingen er en specialistopgave.

Behandling med lægemidler uden potentiel proarytmisk effekt anbefales: Betablokker (undtagen sotalol), calciumantagonist eller digoxin. Ved WPW-syndrom med delta-tak på ekg under sinusrytme er calciumantagonist og digoxin kontraindiceret. Årsagen er flere kasuistiske meddelelser om en uhensigtsmæssig forbedring af den ekstra ledningsbanes overlednings egenskaber med risiko for særdeles hurtig ventrikelfrekvens i tilfælde af atrieflimren.

Supraventrikulære og ventrikulære ekstrasystoler

Asymptomatiske personer skal ikke behandles. Til symptomatiske patienter forsøges betablokker (evt. også sotalol). Antiarytmika med proarytmisk effekt frarådes. Undtagelsesvist kan kateterablation søges.

Ventrikulær takykardi

Der er tale om en sjælden arytmie, som er potentielt livstruende. Behandlingen, som er en specialistopgave, afhænger af ætiologi, venstre ventrikelfunktion og symptomer. Farmakologisk behandling givet på symptomindikation om-

fatter betablokkere, sotalol eller amiodaron, kun undtagelsesvist flekainid.

Principperne for valg af behandling bestemmes i høj grad af ætiologi samt venstre ventrikels funktion mhp. en vurdering af risiko for fremtidige livstruende arytmier. Ved risiko for sådanne er den accepterede behandling i dag ICD (implanterbar cardioverter defibrillator), som er en pacemakerlignende enhed, der er i stand til at bryde ventrikulære takykardier og ventrikelflimren med pace-impulser eller elektrisk stød. Antiarytmika kan evt. gives som adjuverende behandling.

Dansk Cardiologisk Selskab har for nylig udgivet en klaringsrapport, hvor det anbefales at overveje udredning mhp. profylaktisk ICD af patienter med tidligere myokardieinfarkt, nedsat venstre ventrikelfunktion (venstre ventrikulær udrykningsfraktion mindre end 0,35) og korte, asymptomatiske ventrikulære takykardier. Disse patienter anbefales henvist til elektrofysiologisk undersøgelse samt koronararteriografi. Patienter med provokerbar ventrikulær arytmie rekommanderes ICD, da flere studier tyder på høj risiko for livstruende arytmie, som kan behandles af ICD'en, og en mortalitetsreducerende effekt af denne behandling.

Steen Pehrson
Jesper Hastrup Svendsen
Hjertecentret, Rigshospitalet

Litteraturreferencer kan fås ved henvendelse til Institutet eller på www.irf.dk.

Dine patienter kan læse om
hjerterytmeforstyrrelser
på
www.medicinmedfornuft.dk