

VOJENSKÉ ZDRAVOTNICKÉ LISTY

ROČNÍK LXVII

ČERVEN 1998

ČÍSLO 3

616.12-008.318

PROARYTMIE – MOŽNOSTI JEJÍHO ROZPOZNÁNÍ NEINVAZIVNÍMI METODAMI

¹Prof. MUDr. Vladimír PIDRMAN, DrSc., ¹MUDr. Petr PAŘÍZEK, ¹MUDr. Martin HODAČ, ²por. MUDr. Luděk HAMAN, ³MUDr. Petr TILŠER, ¹doc. MUDr. Miloslav PLESKOT, CSc., ⁴MUDr. Karla DOMINIKOVÁ, ⁴doc. MUDr. Karel BARTÁK, CSc.

¹II. katedra interních oborů LF UK a II. interní klinika FN, Hradec Králové
(vedoucí katedry a přednosta: doc. MUDr. Jan Bureš, CSc.)

²Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové
(rektor: plk. doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.)

³Oddělení kardiopulmonální a vaskulární diagnostiky FN, Hradec Králové
(vedoucí: MUDr. Petr Tilšer)

⁴Klinika tělovýchovného lékařství LF UK, Hradec Králové
(přednosta: doc. MUDr. Karel Barták, CSc.)

Úvod

Proarytmie (PA) znamená vznik nové arytmie nebo zhoršení již existující poruchy srdečního rytmu během antiarytmické terapie. Podmínkou je, že nejsou překročeny léčebné koncentrace antiarytmika, nejde tedy o jeho toxický efekt (9, 13). Skutečnost, že každé antiarytmikum může být arytmogenní a že nově vzniklá arytmie může podstatně zhoršit prognózu nemocného a být i příčinou jeho náhlé smrti, je z kazuistických prací známa již desítky let. V poslední době potvrdila rozpornost mezi supresivním antiarytmickým účinkem preventivně podávaného antiarytmika a úmrtností pacientů také řada velkých epidemiologických studií (1, 2).

Přestože v současné době je možno některé arytmie řešit invazivními metodami, zůstává (především u ektopických arytmií) farmakoterapie hlavním a nenahraditelným léčebným postupem. Je proto důležitým úkolem každé racionální antiarytmické léčby zjistit včas: 1. zda je léčba skutečně účinná a 2. odhalit eventuální arytmogenní efekt podávaného léku u daného pacienta a tím zaručit bezpečnost terapie, tj. včas odhalit proarytmii.

Cílem naší práce je prokázat do jaké míry je možno rozpoznat nebezpečí vznikající PA pomocí neinvazivních metod kardiologického vyšetření.

Soubor a metodika

Sledovali jsme výskyt známek PA u následujících vyšetření: klidové bazální EKG, zátěžové EKG, registrace pozdních potenciálů pomocí zprůměrovaného EKG-signálu s povrchu hrudníku a 24hodinové Holterovo monitorování. Výtežnost jednotlivé metodiky jsme hodnotili srovnáním dosažených výsledků s nálezem PA při elektrofyziologickém vyšetření včetně programované stimulace komor (dále PSK). Tato metoda je totiž obecně považována za nejpřesnějšího ukazatele PA.

V rámci studie bylo provedeno celkem 58 elektrofyziologických vyšetření u nemocných léčených antiarytmiky. V 51 případech (tj. 88 %) bylo možno provést kompletní testování, tj. opakované invazivní vyšetření při užívání antiarytmik. Tato skupina tvoří pochopitelně náš základní soubor. Dělíme ji v dalším na nemocné s pozitivním (TEST+) a s nega-

Tabulka 1

Základní charakteristika souboru

	Celkem	Z toho		Věk	Základní onemocnění			
	n	mužů	žen		ICHS	Vada	DKMP	IDIOPAT
TEST+	24	22	2	59 ± 13	18	1	2	3
TEST-	27	25	2	58 ± 9	23	1	1	2
NEINV	7	5	2	59 ± 12	6	-	-	1
Celkem	58	52	6	58 ± 12	47	2	3	6

TEST +: při elektrofyziologickém vyšetření pozitivní ukazatele proarytmie

TEST -: při elektrofyziologickém vyšetření nenalezeny ukazatele proarytmie

NEINV: po vstupním elektrofyziologickém vyšetření dále sledování jen neinvazivně

ICHS: ischemická choroba srdeční

DKMP: dilatovaná kardiomyopatie

tivním (TEST-) nálezem proarytmie při opakovaném vyšetření. U 7 nemocných (12 %) se nepodařilo elektrofyziologické vyšetření opakovat (buď pro dodatečný nesouhlas nemocného, nebo pro změnu jeho stavu vyžadující neodkladnou změnu léčebného postupu). Tito nemocní (NEINV) byli v dalším průběhu sledování jen neinvazivními metodami.

Tabulka 1 udává základní charakteristiku našeho souboru.

Námi používanou metodiku elektrofyziologického vyšetření srdce (včetně stimulačního programu) jsme již uveřejnili dříve (15). Za kritéria PA při PSK jsme považovali tyto ukazatele:

- méně agresivní stimulace (vznik diagnostické komorové tachykardie na nižším stimulačním stupni či při nižším počtu extrastimulů),
- změna KT (z nesetřvalé na setřvalou, vznik spontánní nebo incessantní KT, zvýšení frekvence KT),
- vznik výrazně symptomatické KT,
- nutnost elektrického výboje.

Standardní 12svodové EKG bylo pořízeno na přístroji Siemens Sicard 440.

Při hodnocení QTc intervalu a disperzity QTc jsme vycházeli z publikovaných prací, které se zabývaly vztahem k předpovědi rizika maligní komorové tachyarytmie (5, 7, 8).

Klidový QT interval byl ve všech případech měřen na standardním povrchovém 12svodovém záznamu EKG. Hodnota QTc byla vypočítána podle Bazettovy formule ($QTc = QT/\sqrt{RR}$, vše v ms). Disperzita QTc byla sledována podle změn QTc v po sobě jdoucích komplexech.

Holterovo monitorování bylo prováděno přístrojem TC 350, firma Q-Med, USA. Za klinická kritéria PA pokládáme spontánní vznik KT setřvalé nebo přechod KT nesetřvalé do setřvalé, vznik torsades de pointes, vznik komorové fibrilace nebo flutteru komor, vznik síňové tachykardie s blokem, zhoršení stávající arytmie, zvýšený počet extrasystol a zvýšené trvání, výskyt nebo frekvence KT.

Ergometrické vyšetření bylo prováděno stan-

dardním způsobem na Klinice tělovýchovného lékařství Fakultní nemocnice v Hradci Králové (doc. MUDr. K. Barták, CSc., MUDr. K. Dominiková). Byl hodnocen výskyt arytmií při a po námaze a přítomnost ischemických změn.

Pozdní komorové potenciály byly snímány ze 4 elektrod na povrchu hrudníku na zařízení vlastní konstrukce - oddělení kardiopulmonální a vaskulární diagnostiky FN Hradec Králové (prim. MUDr. P. Tilšer) (16).

V rámci vstupního vyšetření bylo provedeno také echokardiografické vyšetření a hodnocení vztah výskytu PA k hodnotě ejekční frakce levé komory srdeční.

Použitá farmakoterapie

Ve většině případů (u 35 pacientů) byl testován amiodaron v dávce 200–400 mg/den, u 13 nemocných propafenon v dávce 900 mg/den, u 5 nemocných kombinace amiodaron + propafenon, u zbývajících 5 pacientů byla sledována jiná antiarytmika nebo jejich kombinace.

Statistické zpracování

U kvantitativních hodnot je uveden průměr a směrodatná odchylka. Podíly sledovaných ukazatelů ve výběrových souborech jsou vyjádřeny v procentech. Významnost je určována testováním rozdílů mezi znakem výběrového souboru vyjádřeným v procentech a teoretickou hodnotou a testováním rozdílů mezi dvěma výběrovými podíly vyjádřenými v procentech s použitím t-testu.

Výsledky

Při PSK jsme našli některý z projevů PA u 58 vyšetření ve 24 případech. Nenalezli jsme závislost na hodnotě EF LK, pouze velmi nízké hodnoty pod

Tabulka 2

Vliv farmak na QTc intervaly

	Ø QTc [ms]	QTc < 450		QTc > 450		Ø Δ QTc [ms]
		n	%	n	%	
PSK+ (n=19)	419 ± 38	16	84,2	3	15,8	28 ± 23
PSK- (n=24)	429 ± 33	18	75,0	6	25,0	35 ± 28

QTc: korigovaný QT interval podle Bazettovy formule

PSK+: proarytmické ukazatele při programované stimulaci komor

PSK-: neprokázány proarytmické ukazatele při programované stimulaci komor

Tabulka 3

Nálezy neinvazivních metod ve srovnání s PSK

	Vyšetřeno	Pozitivní	% shody		% neshody	
			PSK+	PSK-	PSK+	PSK-
Holter	57	9 (15,5 %)	12,5	88,8	83,5	7,4
Pozdní pot.	40	27 (67,0 %)	54,1	33,3	12,5	48,1
Ergometrie	43	8 (18,6 %)	20,8	-	-	11,1

30 % ukazují na určitý trend vyššího rizika vzniku PA.

Při popisech klidových EKG křivek jsme nenalezli při kontrolních záznamech žádné změny proti vstupnímu vyšetření, pokud jde o vlnu P, interval PQ a komplex QRS. Za možný ukazatel elektrické nestability myokardu je považováno prodloužení intervalu QT, event. jeho disperzita v hrudních svodech.

Tabulka 2 ukazuje, že jsme nenalezli významné rozdíly mezi oběma testovanými skupinami jak v absolutních hodnotách QTc, tak v podílu nemocných s intervalem QTc delším či kratším než 450 ms. Nemocní s intervalem delším se vyskytovali nevýznamně častěji ve skupině bez známek PA při PSK. V našem souboru jsme nezaznamenali žádný abnormálně dlouhý interval QT (nad 500 ms). Abnormální disperzi intervalu QTc v hrudních svodech jsme zachytili pouze 1krát, a sice u nemocného bez známek PA při PSK. Ve stejné tabulce vidíme také hodnoty Δ QTc, tj. hodnotu rozdílu mezi trváním QTc při vstupním a kontrolním vyšetření. Nenalezli jsme významný rozdíl v tomto ukazateli mezi skupinou TEST+ a TEST-.

Tabulka 3 je shrnutím nálezů u tří neinvazivních metod a jejich vztahu k výsledkům PKS. Je zřejmé, že daleko nejvyšší procento pozitivních nálezů ukázalo vyšetření pozdních potenciálů. V 67 % všech záznamů byly pozdní komorové potenciály přítomny. Naproti tomu námi používaná kritéria positivity Holterova monitorování jsme našli jen u 9 vyšetřených a při zátěžovém testu jsme viděli ponáhlovou arytmiu jen u 8 nemocných. Přínos nálezu pozdních potenciálů pro klinickou praxi je

však výrazně modifikován při posouzení shody a neshody s pozitivitou PSK. Vidíme sice, že více než polovina LP je přítomna současně s pozitivitou PSK, avšak na druhé straně v téměř polovině (48,1 %) byly nalezeny LP u nemocných s negativní PSK. V dalších 12,5 % naopak chyběly LP přesto, že PSK kritéria proarytmie byly u těchto nemocných pozitivní. Specifita tohoto vyšetření je tedy velmi nízká a falešná pozitivita značná.

Pokud jde o ostatní dvě neinvazivní metody, je nález známek proarytmie u obou nízký - 15,5 % u Holterova monitorování a 18,6 % u zátěžového testu. Přitom v 84,5 % nebyly nalezeny žádné známky proarytmie na dynamickém abulantním EKG-záznamu, u nemocných s pozitivní PSK jen ve 12,5 % byla shoda obou ukazatelů. Falešná pozitivita byla však velmi nízká (7,4 %). Při hodnocení zátěžového testu jsou výsledky obdobné - jen 20,8 % je shodných s PSK+ a 11,1 % je falešně pozitivních.

Tabulka 4 shrnuje ty nálezy proarytmií, které jsme viděli při Holterově 24hodinovém monitorování EKG a které není možno korelovat s PSK. Vidíme, že nejčastěji to byla výrazná sinusová bradykardie (9krát). Poruchy vedení na úrovni A-V spojení jsme zachytili jen 4krát, vždy šlo o lehký stupeň poruchy - 3krát pouhé prodloužení síňokomorového vedení a 1krát AV blok II. stupně typu Mobitz I. Počet supraventrikulárních tachyarytmií, které bylo možno přisoudit účinku antiarytmických léků, jsme viděli vzácně - v celém souboru jen 2krát paroxysmální fibrilaci síní a u jednoho nemocného paroxysmy supraventrikulární tachykardie.

Tabulka 4

Proarytmie při Holterově monitorování bez vztahu k PSK

Typ (proarytmie)	Celkový počet	Léky			
		Amiodaron	Propafenon	β -blokátor	A + P
Sinusová bradykardie	9	4	2	2	1
AV blok I. stupně	3	1	-	-	2
AV blok II. st. (Mobitz I.)	1	1	-	-	-
Paroxysmální fibrilace síní	2	2	-	-	-
Paroxysmální SVT	1	-	1	-	-

Rozprava

Přestože je obecná diagnóza proarytmie jednoduchá a na první pohled jednoznačná (jde v podstatě o zhoršení stávající nebo vznik nové arytmie v průběhu antiarytmické léčby), není v konkrétním případě specifické arytmie její označení za PA jednoduché. Je to podmíněno především tím, že v průběhu léčení může docházet k výrazné spontánní variabilitě poruch rytmu. Nová arytmie může být také výrazem postupujícího onemocnění myokardu, zhoršení stupně kompenzace, změny vnitřního prostředí - a nemusí být proto v přímé souvislosti s podávaným léčivem, tj. nejde o proarytmii. Jsou proto hledána další, specifitější kritéria pro diagnózu PA - jak kvalitativní, tak kvantitativní.

Programovaná stimulace srdečních komor je metoda s vysokou senzitivitou, specificitou i reprodukcibilitou - posuzuje totiž přímo arytmogenní substrát myokardu. Při PSK jsou indukovány a následně rušeny neischemické komorové ektopické tachyarytmie pomocí extrastimulů zasahujících většinou do mechanismu návratného vzruchu (4, 6, 10). Lze tedy předpokládat zásadní přínos PSK k odhalování proarytmii, protože tento mechanismus - návratný vzruch - je podkladem řady proarytmii. PSK tak může odhalit proarytmii, která není poznatelná neinvazivními technikami.

Z našich výsledků vyplývá minimální přínos klidového EKG pro diagnózu PA. Nenalezli jsme žádné její kritérium ani při sledování jednotlivých částí EKG-záznamu, ani při výpočtu disperzity QTc v hrudních svodech, stejně tak jsme neviděli alespoň trend postupného prodlužování QT v průběhu terapie u nemocných s pozitivním nálezem PA při PSK. Jen zcela výjimečně, u jediného pacienta, jsme viděli abnormální disperzitu QT (45letý muž léčený propafenonem v dávce 900mg/den). Při PSK jsme však u tohoto nemocného neobjevili žádný ukazatel ohrožení proarytmii.

Při zátěžovém EKG se PA projeví hlavně bezprostředně po námaze. Podkladem je výrazné ovlivnění vegetativního systému podmíněné zátěží. Tento systém je některými antiarytmiky značně modifikován, a tak může zvýšit arytmogenicitu

zátěže (14). Naše zkušenosti opět nesvědčí pro významný přínos ergometrie pro diagnózu PA. Poruchy rytmu, které měly znaky svědčící pro proarytmii, jsme našli jen v 18 % vyšetření. Přitom jen ve 21 % byly v soulase PA při PSK a v 11 % byl výsledek zátěžového EKG falešně pozitivní (ve vztahu k PSK). Přínos této metody není tedy takový, aby opravňoval její provádění v této indikaci.

Nález pozdních komorových potenciálů předpokládá přítomnost oblasti zpomaleného intramyokardiálního vedení, které může být podkladem reentry okruhu. Další zpomalení vedení vzruchu antiarytmikem může proto snadno vyvolat jednostranný blok a iniciovat setrvalou KT (11, 12, 16). Naše poznatky jsou skeptické, pokud jde o možnost využití LP k diagnóze PA. Nalezli jsme sice vysoké procento LP (67 %), avšak téměř v polovině případů (48,1 %) šlo o nález falešně pozitivní ve vztahu k PSK.

Největším přínosem pro neinvazivní diagnostiku PA je 24hodinové Holterovo monitorování EKG, které zachycuje vzniklou spontánní proarytmii. V tabulce 3 sice zaznamenáváme jen menší přínos, pokud jde o ektopické komorové arytmie - viděli jsme jen 15,5 % známek PA, z toho jen 12,5 % je ve shodě s pozitivním PSK, na druhé straně je však nízké procento falešné positivity (7,4 %). Holterovo vyšetření však prokazuje určité proarytmie nezávislé na výsledcích PSK. Jsou to sinusová bradykardie a AV bloky a dále supraventrikulární arytmie.

Závěr

Závěrem můžeme shrnout, že z našich výsledků jednoznačně vyplývá, že neinvazivní metody nejsou schopny přinést spolehlivý průkaz PA. Na místě je pouze monitorování Holterovým systémem, které má sice malý předpovědní význam, záchyt je nízký ve vztahu k PSK, avšak pozitivní nález je cenný a přínosný - falešná pozitivita je nízká. Kromě toho můžeme pomocí tohoto vyšetření odhalit poruchy vedení a síňové proarytmie.

Za metodu, která má zdaleka největší význam, je

proto nutno pokládat pouze invazivní elektrofyziologické vyšetření srdce včetně PSK (3, 17, 18). Toto vyšetření bychom měli indikovat vždy, když jsme nuceni nemocného léčit dlouhodobě intenzivně antiarytmiky a kdy lze předpokládat vyšší riziko vzniku PA, tj. u stavů po kardiopulmonální resuscitaci, při organickém poškození srdce, při srdečním selhávání a nutnosti účinné antiarytmické léčby, při prodloužení bazálního QT, při výskytu PA v minulosti a při nesetřené KT, když selhává dosavadní farmakoterapie.

Souhrn

U 58 nemocných se závažnými poruchami srdečního rytmu intenzivně léčených antiarytmiky jsme provedli opakované elektrofyziologické vyšetření s cílem zjistit přítomnost proarytmie. Nalezli jsme ji 24krát. U tohoto souboru nemocných jsme zjišťovali možnost diagnózy proarytmie pouze pomocí neinvazivních vyšetřovacích metod.

Neinvazivní metody se ukázaly být ve vztahu k PSK pro diagnózu proarytmie nedostatečné. Zachyt známek proarytmie je nízký - 15,0 % u Holterova monitorování a 18,5 % u zátěžového EKG. Pozitivní korelace u obou ve srovnání s PSK je velmi nízká (12 %, resp. 20 %). U obou metodik je však nízká falešná pozitivita (7,4 %, resp. 11,0 %). Výhodou Holterova monitorování je, že může odhalit přítomnost síňových proarytmií. Pozdní potenciály mají tak velkou falešnou pozitivitu, že je v této indikaci nepokládáme za přínosné. Rovněž klidové EKG, včetně hodnocení změn intervalů QT a disperzity QTc v hrudních svodech, neprokázalo známky hrozící proarytmie.

Práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR 2948-3.

Literatura

1. CAST and CAPS Investigators: New insights into the definition and meaning of proarrhythmia during initiation of antiarrhythmic drug therapy from the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial and its pilot study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1994, vol. 23, p. 1130-1140.
2. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) investigators: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. Preliminary report. *N. Engl. J. Med.*, 1989, vol. 321, p. 406-412.

3. BIGGER, JT., - SAHAR, DI.: Clinical types of proarrhythmic response to antiarrhythmic drugs. *Am. J. Cardiol.*, 1987, vol. 59, p. 2E-9E.
4. BRUGADA, P., et al.: Significance of ventricular arrhythmias initiated by programmed ventricular stimulation: the importance of the type of ventricular arrhythmia induced and the number of premature stimuli required. *Circulation*, 1984, vol. 69, p. 87-92.
5. DAY, CP., - McCOMB, JM., - CAMPBELL, RWF.: QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br. Heart J.*, 1992, p. 39-41.
6. FISHER, JD.: Role of electrophysiologic testing in the diagnosis and treatment of patients with known and suspected bradycardias and tachycardias. *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 1981, vol. 24, p. 25-90.
7. FRANZ, MR.: Time for yet another QT correction algorithm? *Bazett and Beyond. JACC*, 1994, vol. 23, p. 1554-1556.
8. KARJALAINEN, J., et al.: Relation between QT intervals and heart rates from 40 to 120 beats/min in rest electrocardiograms of men and a simple method to adjust QT intervals values. *JACC*, 1994, vol. 23, p. 1547-1553.
9. KERIN, NZ., - SOMBERG, J.: Proarrhythmia: definition, risk factors, causes, treatment, and controversies. *Amer. Heart J.*, 1994, vol. 128, p. 575-585.
10. KUDENCHUK, P.J., et al.: Reproducibility of arrhythmia induction with intracardiac electrophysiologic testing: patients with clinical sustained ventricular tachyarrhythmias. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1986, vol. 7, p. 819-828.
11. KUHLKAMP, V., et al.: Efficacy and proarrhythmia with the use of d,l-sotalol for sustained ventricular tachyarrhythmias. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1997, vol. 29, p. 373-381.
12. LOMBARDI, FR., et al.: Effects of mexiletine, propafenone and flecainide on signal-averaged electrocardiogram. *Eur. Heart J.*, 1992, vol. 13, p. 517-525.
13. NACCARELLI, GV.: Proarrhythmie. 1st ed. Bingen. Publishing Partners Verlags GmbH, 1992.
14. NACCARELLI, GV., et al.: Occurrence of atrial flutter with 1:1 nodal conduction during encainide and flecainide therapy. *Circulation (abstract)*, 1989, vol. 80, p. II-634.
15. PLESKOT, M., - PIDRMAN, V., - TILŠER, P., - PAŘÍZEK, P., - ETTLEROVÁ, E.: Prognostický význam programované stimulace srdečních komor a její místo v testování účinku antiarytmické léčby. *Cor. Vasa*, 1994, vol. 36, p. 242-248.
16. PLESKOT, M., - TILŠER, P., - PIDRMAN, V., et al.: Pozdní komorové potenciály - vztah k výsledku programované stimulace srdečních komor, k výskytu komorových ektopických arytmií a k funkci levé komory srdce. *Vnitř. Lék.*, 1992, vol. 38, p. 555-561.
17. TORRES, V., - FLOWERS, D., - SOMBERG, JC.: The arrhythmogenicity of antiarrhythmic agents. *Am. Heart J.*, 1985, vol. 104, p. 1040-1047.
18. VELEBIT, V., et al.: Aggravation and provocation of ventricular arrhythmias by antiarrhythmic drugs. *Circulation*, 1982, vol. 65, p. 886-894.

Klíčová slova: Antiarytmická terapie; Proarytmie.

Do redakce došlo 9. 3. 1998