

Marek KLOCEK
Agnieszka SKRZEK
Danuta CZARNECKA

Farmakoterapia zaburzeń rytmu serca u kobiet - co wiemy, czy mamy wybór?

I Klinika Kardiologii, Elektrokardiologii
Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego,
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Danuta Czarnecka

Dodatkowe słowa kluczowe:

zaburzenia rytmu serca
leki antyarytmiczne
polekowa proarytmia
zespół długiego QT
migotanie przedsionków
częstoskurcz komorowy
torsade de pointes

Additional key words:

cardiac dysrhythmias
antiarrhythmic drugs
proarrhythmic phenomenon
long QT syndrome
atrial fibrillation
ventricular tachycardia
torsade de pointes

W pracy przedstawiono podstawowe różnice epidemiologiczne, elektrofizjologiczne i terapeutyczne zaburzeń rytmu serca u płci żeńskiej. Typowymi dla płci żeńskiej zaburzeniami rytmu serca są nieadekwatna tachykardia zatokowa i zespół ortostatycznej tachykardii, częściej występuje też nawrotny częstoskurcz z węzła przedsionkowo-komorowego. U kobiet obserwuje się również dłuższy czas trwania odstępu QT i większą skłonność do polekowych arytmii komorowych indukowanych wydłużonym odstępem QTc. Migotanie i trzepotanie przedsionków, choć występują u kobiet znacznie rzadziej niż u mężczyzn, to przebieg arytmii jest często bardziej uciążliwy, cele terapeutyczne trudniejsze do osiągnięcia, a rokowanie mniej korzystne. Aktualne wytyczne nie zalecają odmiennego postępowania w leczeniu arytmii nadkomorowych i komorowych u kobiet i mężczyzn. Nie wykazano istotnego wpływu płci na skuteczność starszych (beta-adrenolityki, amiodaron, sotalol) i nowych leków antyarytmicznych (dronedaron, iwabradyna, wernakalant, ranolazyna), chociaż profil bezpieczeństwa tych leków u kobiet może być różny i zależeć od wpływu na czas trwania odstępu QT. W pracy opisano aktualny stan wiedzy na temat leków antyarytmicznych, które mogą być preferowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca u kobiet w różnych sytuacjach klinicznych.

Od wielu lat, również w naszym kraju zwraca się uwagę na odmienności w rodzaju i częstości zaburzeń rytmu serca u kobiet w porównaniu z mężczyznami [1,2]. Już prawie 100 lat temu opisano charakterystyczny dla kobiet dłuższy czas trwania odstępu QT oraz wyższą spoczynkową częstość serca. Następne obserwacje kliniczne wykazały większą skłonność do określonych rodzajów arytmii u płci żeńskiej, np. częstoskurczu nawrotnego z węzła przedsionkowo-komorowego (AVNRT) czy polekowego częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* (TdP). Przyczyny odrębności zaburzeń rytmu serca zależnych od płci oraz możliwe implikacje kliniczne i terapeutyczne tych różnic są wciąż przedmiotem badań.

Dominujące rodzaje zaburzeń rytmu serca u kobiet

U kobiet w porównaniu z mężczyznami

The paper presents basic epidemiological, electrophysiological and therapeutical differences of cardiac arrhythmias depended on gender. Inadequate sinus tachycardia, orthostatic tachycardia syndrome and atrioventricular nodal reentrant tachycardia are more common in women as well as prolongation of QT interval and proarrhythmic phenomenon (especially torsade de pointes). Atrial fibrillation, although significantly less common in women, is more onerous, therapeutic aims are worse to achieve and outcomes are less favourable than in men. European guidelines do not recommend different pharmacological treatment of supraventricular and ventricular arrhythmias in relation to gender. Older antiarrhythmic drugs (beta-adrenolytics, amiodarone, sotalol) and as well as newer ones (dronedaron, ivabradine, vernakalant and ranolazine) seem to have the same influence on arrhythmias both in men and women, although their long-term safety may be different and depend on influence on QT interval. The paper presents the state of the art of antiarrhythmic drugs that might be preferred among woman in different clinical situations.

zaobserwowano większą skłonność do występowania tachyarytmii, a mniejszą do bradyarytmii. Czynność węzła zatokowego jest u kobiet szybsza, co może wynikać z właściwości samego węzła, niższej wydolności fizycznej kobiet, mniejszej masy ciała i serca oraz wpływu hormonów płciowych, które zmieniają właściwości elektrofizjologiczne węzła zatokowego, uwrażliwiając go na działanie amin katecholowych [1]. Charakterystyczna dla płci żeńskiej jest więc tachykardia zatokowa i zespół ortostatycznej tachykardii, które występują przede wszystkim u młodszych 20–45 letnich kobiet bez towarzyszącej organicznej choroby serca lub schorzeń układowych [1].

Kobiety mają większą od mężczyzn skłonność do nadkomorowych zaburzeń rytmu serca. Ze względu na częstsze występowanie częstoskurczy nadkomorowych w okresie okołomiesiączkowym uważa

Adres do korespondencji:
Dr hab. med. Marek Kłoczek,
I Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii
Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego,
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków
tel. 12 4247300, fax. 12 4247320
e-mail: marek.klocek@wp.pl

się, że są zależne od wpływu hormonów luteinizujących (progesteronu). Zależność taką wykazuje np. AVNRT, który stwierdza się 2-krotnie częściej u kobiet, a z kolei częstoskurcz przedsionkowo-komorowy (AVRT) występuje u nich 2-krotnie rzadziej niż u mężczyzn [3].

Badania epidemiologiczne wskazują, że chociaż migotanie i trzepotanie przedsionków u kobiet występuje prawie 2-krotnie rzadziej niż u mężczyzn (np. w badaniu Framingham 7% kobiet vs 14% mężczyzn) [4], to przebieg tych arytmii jest u nich bardziej uciążliwy z powodu częstszych napadów (trwających dłużej i z wyższą częstością serca), trudności w utrzymaniu rytmu zatokowego po kardiowersji i większej śmiertelności z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych [5,6]. Wiadomo, że czynniki sprzyjające napadom migotania i trzepotania przedsionków są różne u obu płci. U mężczyzn dominującą przyczyną migotania lub trzepotania przedsionków jest choroba niedokrwienna serca, natomiast u kobiet niewydolność serca po przebytych zawałach i wady zastawkowe, zwłaszcza wada mitralna. Ponadto, u starszych kobiet częściej niż u mężczyzn występuje choroba węzła zatokowego, głównie pod postacią zespołu tachykardia-bradykardia.

Generalnie komorowe zaburzenia rytmu serca występują u kobiet istotnie rzadziej niż u mężczyzn i mają mniejsze znaczenie prognostyczne [1]. Wyjątkiem są częstoskurcze komorowe towarzyszące wrodzonemu i nabytemu zespołowi długiego QT (LQTS), które zmiennie częściej dotyczą płci żeńskiej [2, 7, 8]. U podłoża złośliwych komorowych zaburzeń rytmu u kobiet leżą także inne przyczyny niż u mężczyzn, u których dominuje uszkodzenie serca przez chorobę niedokrwienną. Kobiety mogą doznać złośliwych arytmii komorowych w przebiegu kardiomiopatii rozstrzeniowej i przerostowej, arytmogennej kardiomiopatii prawej komory, wad serca, przewlekłej niewydolności serca, a nawet bez strukturalnej choroby serca (np. w przebiegu anginy Prinzmetala).

Wydłużony odstęp QT i zjawisko proarytmii polekowej

Jedną z najważniejszych różnic w zapisie ekg między mężczyznami a kobietami jest długość odstępu QT, który jest dłuższy u kobiet. Odstęp QT jest odzwierciedleniem czynności elektrycznej komór i odpowiada czasowi trwania potencjałów czynnościowych (depolaryzacji i repolaryzacji) w kardiomiocytach. W warunkach fizjologicznych czas trwania odstępu QT zależy przede wszystkim od częstości rytmu serca (QT_c). W okresie dojrzewania QT_c u mężczyzn ulega skróceniu i zwykle pozostaje krótszy do około 55 r.ż. o około 10-20 ms niż u kobiet. U pacjentów w wieku podeszłym nie obserwuje się zależności od płci istotnych różnic w czasie trwania odstępu QT [10]. Różnica w długości odstępu QT między kobietami i mężczyznami jest zatem największa w przedziale wieku 15-55 lat i wtedy mają one największą skłonność do polekowych arytmii komorowych indukowanych wydłużonym odstępem QT_c, zwłaszcza częstoskurczy komorowych typu *torsade de pointes* [1, 2, 10].

U kobiet częściej niż u mężczyzn występuje wrodzony zespół długiego QT (LQTS) [8]. Listę najważniejszych leków wydłużających odstęp QT przedstawiono w tabeli I. Udokumentowano między innymi zwiększoną częstość proarytmii u kobiet leczonych sotalolem [11, 12], dlatego zaleca się stosowanie mniejszych dawek tego leku u płci żeńskiej, a w uzasadnionych przypadkach włączanie tego leku w trakcie hospitalizacji pod kontrolą EKG oraz unikania jednoczesnego stosowania innych leków wydłużających odstęp QT (niektórych antybiotyków, czy leków przeciwdepresyjnych).

Farmakoterapia zaburzeń rytmu serca u kobiet

Nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu serca mogą towarzyszyć wszystkim chorobom serca. Gdy występują, powodując określone objawy, stają się przyczyną zwiększonej chorobowości, częstych hospitalizacji i pogarszają jakość życia oraz rokowanie. Wiele lat doświadczeń terapeutycznych, które przynosiły często zaskakujące wyniki w postaci zmiany pozycji danego leku w praktyce klinicznej, pokazało, że większość leków stosowanych w leczeniu zaburzeń rytmu serca charakteryzuje umiarkowana skuteczność antyarytmiczna, przy równoczesnym ryzyku proarytmii i działań niepożądanych [13].

Aktualne wytyczne najważniejszych towarzystw kardiologicznych nie zalecają odmiennego postępowania w leczeniu arytmii nadkomorowych i komorowych u kobiet i mężczyzn [14, 15]. Skuteczność leków antyarytmicznych jest podobna u obu płci [6]. Odrębnie należy jednak postępować w leczeniu kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią, w czasie których należy zachować szczególną ostrożność w doborze leków antyarytmicznych z uwagi na potencjalny niekorzystny ich wpływ na rozwój pre- i postnatalny [16]. Dane płynące z badań oceniających wpływ żeńskich hormonów płciowych na występowanie arytmii mogą również mieć swoje implikacje terapeutyczne, ale dotychczas nie znalazły odzwierciedlenia w wytycznych.

Leczenie farmakologiczne nadkomorowych zaburzeń rytmu serca

W przypadku występowania objawowych przedwczesnych nadkomorowych skurczów dodatkowych i/lub tachykardii

zatokowej, należy eliminować ewentualne czynniki wywołujące, do których należą nadużywanie kofeiny, alkoholu, palenie tytoniu, zażywanie sympatykomimetyków, narkotyków (np. amfetamina, kokaina, marihuana) oraz obecność niektórych stanów chorobowych (np. nadczynność tarczycy, niedokrwistość, gorączka, guz chromochłonny). Podstawę terapii stanowią leki beta-adrenolityczne, które cechują się wysokim profilem bezpieczeństwa i skutecznością antyarytmiczną, zmniejszając zarówno liczbę nadkomorowych jak i komorowych zaburzeń rytmu serca oraz ryzyko nagłego zgonu sercowego w różnych grupach chorych, tak z prawidłową, jak i upośledzoną czynnością skurczową lewej komory serca. Niegroźne pobudzenia dodatkowe występują u kobiet często w spoczynku i stają się rzadsze podczas wysiłku.

Napadowy nawrotny częstoskurcz węzłowy oraz częstoskurcz przedsionkowo-komorowy zależny od drogi dodatkowej przy braku zaburzeń hemodynamicznych można przerwać za pomocą manewrów zwiększających napięcie nerwu błędnego (próba Valsalwy, masaż zatoki tętnicy szyjnej). Jeżeli zabiegi zwiększające napięcie nerwu błędnego zawiodą, to chorym stabilnym hemodynamicznie należy w celu przerwania częstoskurczu podać dożylnie leki antyarytmiczne. Lekami z wyboru są adenozyne [zalecenie klasy I/A] lub niedihydropirydynowi antagoniści wapnia - diltiazem i werapamil [zalecenie klasy I/A]. Zaletą adenozyne, w porównaniu ze stosowanymi dożylnie blokerami kanału wapniowego lub beta-adrenolitykami jest szybki początek działania i krótki okres półtrwania [15]. Do potencjalnych działań niepożądanych adenozyne należy wywołanie migotania przedsionków (1-15%), które zazwyczaj jest przemijające, ale może stanowić problem u chorych z preekscytacją komorową. Adenozyne należy unikać u chorych z astmą oskrzelową [14].

Przy braku skuteczności adenozyne można podać dożylnie metoprolol [14]. W długotrwałym leczeniu częstoskurczy nadkomorowych (SVT) zaleca się stosowanie digoksyny lub metoprololu/propranololu, a w razie ich nieskuteczności należy rozważyć zastosowanie doustnie sotalolu lub flekainidu. W razie dalszej nieskuteczności wymienionych w leczeniu SVT, jako ostatnią opcję przed włączeniem amiodaronu,

Tabela I
Wybrane leki wydłużające odstęp QT.
Drugs that are known to prolong QT interval.

Rodzaj leków	Preparaty*
Antyarytmiczne	ajmalina, amiodaron, chinidyna, bretylium, dizopiramid, ibutyliid, prokainamid, propafenon, sotalol
Przeciwhistaminowe	loratydyna, terfenadyna
Przeciwbakteryjne	erytromycyna, klarytromycyna, moksyflokscyna, sparfloksacyna, spiramycyna, trimetoprym
Antymalaryczne	amanladyna, chinidyna, chlorochina
Psychotropowe	amitriptylina, chlorpromazyna, dezypramina, dosepina, droperydol, imipramina, haloperydol, hydroksyzyna, sertralina, tiorydazyna, węgiel litu
Inne	cizapryd, ketokonazol, wazopresyna

*pełna lista tych leków na www.torsade.org.

można rozważyć zastosowanie doustne propafenonu lub prokainamidu. W sytuacji, gdy częstoskurcz nadkomorowy powoduje niestabilność hemodynamiczną, metodą z wyboru jest kardiowersja elektryczna w krótkim znieczuleniu ogólnym [14].

W przypadku wystąpienia ogniskowego częstoskurczu przedsionkowego można próbować uzyskać powrót rytmu zatokowego kardiowersją elektryczną, ewentualnie farmakologicznie za pomocą flekainidu, propafenonu lub sotalolu. Częstoskurcze przedsionkowe są arytmiami trudniejszymi w terapii niż częstoskurcze o charakterze re-entry. Mają większą tendencję do nawrotów i utrwalania się, ponieważ występują zwykle na podłożu uszkodzenia organicznego mięśnia serca. Celem farmakoterapii jest kontrola częstości rytmu, którą można uzyskać przy pomocy beta-adrenolityków oraz naporstnicy. W przewlekłej profilaktyce nawrotów można stosować propafenon lub sotalol [14].

Nieadekwatna tachykardia zatokowa jest trwałym przyspieszeniem spoczynkowego zatokowego rytmu serca, bez związku ze stopniem lub nieproporcjonalnie do stopnia obciążenia fizycznego, emocjonalnego czy farmakologicznego. Kobiety stanowią ok. 90% chorych z nieadekwatną tachykardią zatokową [14]. Wskazuje się na 2 główne mechanizmy nieadekwatnej tachykardii zatokowej: nasilony automatyzm węzła zatokowego i nieprawidłową autonomiczną regulację węzła zatokowego, z nadmiernym napięciem współczulnym i zmniejszonym napięciem przywspółczulnym. Leczenie farmakologiczne chorych zależy przede wszystkim od występujących objawów. Użyteczne mogą być beta-adrenolityki, które powinno się stosować jako leki pierwszego rzutu u większości chorych [klasa zaleceń I/C], a w następnej kolejności werapamil i diltiazem [klasa zaleceń IIa/C] [14].

Jak wspomiano wcześniej, u kobiet znacznie częściej niż u mężczyzn występuje zespół tachykardii ortostatycznej, który należy do szerokiego spektrum zaburzeń wynikających z dysfunkcji układu autonomicznego. Zespół tachykardii ortostatycznej rozpoznaje się u osób z objawami występującymi w pozycji stojącej i ustępującymi po przyjęciu pozycji leżącej, u których stwierdza się nasiloną przedłużającą się tachykardię zatokową (przyspieszenie rytmu o >30/min w porównaniu z wartością wyjściową lub >120/min) w ciągu 10 minut po przyjęciu pozycji pionowej w teście pochyleniowym, bez hipotonii ortostatycznej i jakichkolwiek objawów neuropatii autonomicznej [14]. Główne objawy występujące u chorych z zespołem tachykardii ortostatycznej to: kołatanie serca, zmęczenie, upośledzona tolerancja wysiłku, stany przedomdleniowe, uczucie ciągłego zimna, drżenia oraz zawroty głowy. U większości takich chorych stosuje się leczenie zachowawcze – niefarmakologiczne (zwiększenie objętości wypijanych płynów ze zwiększoną podażą soli i trening oporowy [klasa zaleceń IIa/B]) oraz u wybranych chorych leczenie farmakologiczne (beta-adrenolityki – bisoprolol lub fludrokortyzon [klasa zaleceń IIa/B]) [14].

Migotanie przedsionków (AF) jest najczęściej występującym zaburzeniem rytmu

serca, którego częstość rośnie z wiekiem. W młodszych grupach wiekowych AF obserwuje się kilkakrotnie częściej u mężczyzn niż kobiet, natomiast po 75 roku życia nie stwierdza się zwykle istotnych różnic w odniesieniu do płci. Częstość występowania AF wzrasta wraz z obecnością towarzyszących schorzeń układu sercowo-naczyniowych, jak nadciśnienie tętnicze, otyłość, choroba niedokrwienna serca, cukrzyca, przewlekła choroba nerek czy przewlekła niewydolność serca. Według wytycznych ESC z 2012 r. wybór strategii leczenia AF nie zależy od płci [17]. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne powinno koncentrować się na identyfikacji potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia arytmii, zapobieganiu kolejnym napadom, redukcji objawów oraz zapobieganiu powikłaniom, zwłaszcza zakrzepowo-zatorowym.

W celu zapobiegania nawrotom arytmii u chorych z nadciśnieniem tętniczym, bez przerostu lewej komory serca i/lub bez choroby organicznej serca jako lek pierwszego wyboru zaleca się propafenon lub sotalol. Natomiast u chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca zaleca się dronedaron lub amiodaron. We wspomnianych wytycznych ESC dotyczących postępowania w migotaniu przedsionków klasyczne beta-adrenolityki (metoprolol, bisoprolol, karwedilol, propranolol) zalecane są do kontroli częstości rytmu komór u chorych z przetrwałym lub utrwalonym AF ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową lub przewlekłą niewydolnością serca [17]. Również w przypadku konieczności uzyskania kontroli częstości komór u kobiet w ciąży z migotaniem przedsionków należy rozważyć beta-adrenolityk (najlepiej metoprolol) lub zastosowanie niedihydropirynowego antagonisty wapnia (werapamil). Z kolei u chorych mało aktywnych fizycznie zaleca się stosowanie w tym celu glikozydów naporstnicy.

Niewątpliwie większe nadzieje wiązano jeszcze kilka lat temu z dronedaronem, który np. w badaniu ATHENA u chorych z napadowym lub przetrwałym AF zmniejszył częstość nieplanowanych hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [18]. Niestety w kolejnym badaniu PALLAS u chorych z utrwalonym AF oraz z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie leczonej dronedaronem stwierdzono zwiększenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [19]. Ostatecznie w wytycznych ESC z 2012 roku poświęconych postępowaniu w AF zaleca się stosowanie dronedaronu jako leku o umiarkowanej skuteczności u chorych z nawracającym AF – napadowym lub przetrwałym (zalecenie klasy I/A), a lek ten jest przeciwwskazany w utrwalonym AF [17]. Dronedaron można więc stosować u pacjentów z napadowym lub przetrwałym AF bez choroby strukturalnej serca, z nadciśnieniem tętniczym zarówno z, jak i bez przerostu lewej komory oraz u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Należy pamiętać, że dronedaron jest przeciwwskazany w ciąży i w okresie karmienia piersią z uwagi na często obserwowane działania niepożądane (wydłużenie odstępu QT, bradykardia,

upośledzenie funkcji wątroby), teratogenne działanie w badaniach na zwierzętach oraz nieznany jak dotąd wpływ na rozwój embrionalny ludzkiego zarodka i brak danych na temat wydzielania do mleka matki [20].

Stosowane dotychczas leki antyarytmiczne mogą stwarzać ryzyko wyzwolenia groźnych arytmii komorowych i nagłego zgonu sercowego. Z tego powodu zwrócono uwagę na cząsteczki oddziałujące selektywnie na przedsionki wydłużając ich repolaryzację (blokery kanałów potasowych IKur i IKAch), a nie wywierające wpływu na repolaryzację komór i czas trwania odstępu QT. Wprowadzonym niedawno do lecznictwa i jednocześnie najlepiej zbadanym lekiem z tej grupy jest wernakalant. Lek blokuje kanały potasowe IKur, Ito i IKAch oraz kanał sodowy zależny od częstości i napięcia, selektywnie wydłużając w przedsionkach czas trwania potencjału czynnościowego i okres refrakcji. W badaniu AVRO – którego wyniki opublikowano w 2011 r. – dzięki podaniu wernakalantu versus amiodaronu u chorych z AF trwającym 3–48 godzin uzyskano 10-krotnie większy odsetek chorych z powrotem rytmu zatokowego (51,7% wernakalant vs 5,2% amiodaron) w czasie 90 minut [21]. W wytycznych ESC u pacjentów bez choroby strukturalnej serca z AF o niedawnym początku wernakalant jest jednym z leków zalecanych do przeprowadzenia kardiowersji farmakologicznej AF (zalecenie klasy I/A) [17]. Lek ten można również rozważyć u chorych ze strukturalną chorobą serca umiarkowanego stopnia, ale bez hipotensji, niewydolności serca w klasie III lub IV NYHA, przebytego w ciągu ostatnich 30 dni ostrego zespołu wieńcowego lub istotnej stenozы aortalnej (zalecenie IIb/B).

Do nowych, obiecujących leków antyarytmicznych stosowanych już w terapii, a jednocześnie będących obiektem licznych badań klinicznych należą ranolazyna i iwabradyna. Ranolazyna jest przede wszystkim lekiem o działaniu przeciwdławicowym [22]. Jednak w czasie kolejnych badań zwrócono uwagę na jej właściwości antyarytmiczne, zwłaszcza u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi (redukcja częstości migotania przedsionków i groźnych arytmii komorowych) oraz na korzystne działanie zapobiegające napadom AF u chorych po przebytych zabiegach kardiochirurgicznych [23]. Przepuszczalnie wynika to z wpływu ranolazyny – która nieznacznie wydłuża też odstęp QT – na eliminację występowania wczesnych i późnych potencjałów następczych.

Iwabradyna jest lekiem wybiórczo hamującym prąd If w węźle zatokowym, co wpływa na częstość rytmu serca. W obszarze farmakoterapii zaburzeń rytmu serca obserwowano, że iwabradyna działa korzystnie u chorych z nieadekwatną tachykardią zatokową, powodując zwolnienie częstotliwości rytmu i zmniejszenie objawów [24]. Efekt działania iwabradyny na zwolnienie rytmu jest zależny od dawki, choć przy dawkach przekraczających terapeutyczne (2 x 7,5 mg) obserwuje się efekt plateau. W ostatnich zaleceniach ESC dotyczących postępowania w niewydolności serca iwabradyna znalazła miejsce w kontroli częstości rytmu serca u pacjentów z rytmem zatokowym i

niewydolnością serca (NYHA II-IV, EF < 35% oraz HR >70/min) w połączeniu z beta-adrenolitykiem, inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę i antagonistą receptora mineralokortykoidowego (klasa IIa/B) lub w przypadku nietolerancji beta-adrenolityków (klasa IIb/C) [25]. Obniżenie częstotliwość rytmu serca u chorych z niewydolnością serca prowadzi do zmniejszenia obciążenia serca oraz zużycia tlenu przez mięsień sercowy. Iwabradyna nie wpływa na kurczliwość lub repolaryzację komórek. Nie działa też na czas przewodnictwa przedsionkowo-komorowego i wewnątrzkomorowego oraz prawdopodobnie traci skuteczność w razie wystąpienia tachyarytmii (np. SVT, VT). Dlatego nie zaleca się jej stosowania u pacjentów z migotaniem przedsionków. Należy również unikać iwabradyny u pacjentów z wydłużonym odstępem QT gdyż redukcja HR może nasilić to zaburzenie, choć nie udowodniono dotychczas wpływu iwabradyny na czas trwania QTc [26]. Iwabradyna jest przeciwwskazana w ciąży i w okresie karmienia piersią. Aktualnie brakuje większych randomizowanych badań oceniających skuteczność iwabradyny w leczeniu występujących często u kobiet tachykardii zatokowej oraz zespołu ortostaticznej tachykardii, choć opisy przypadków czy doniesienia jednoosobowe sugerują skuteczność i dobrą tolerancję leku w tych zaburzeniach [27-29]. Problemem jest również mała reprezentatywność płci żeńskiej w wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach z zastosowaniem iwabradyny – w badaniu BEAUTIFUL [29] uczestniczyło tylko 17% kobiet, a w badaniu SHIFT kobiety stanowiły 24% badanej populacji chorych z niewydolnością serca [30].

Leczenie farmakologiczne komorowych zaburzeń rytmu serca

Klasyfikacja leków przeciwarrytmicznych zaproponowana przez *Vaughana-Williamsa* [15] jest nadal wykorzystywana, pomimo zastrzeżeń dotyczącej jej aktualności. Jednak obecnie wiele leków uwzględnionych w tej klasyfikacji stosuje się rzadko, niektóre leki łączą w sobie mechanizmy działania kilku klas, a nowe leki antyarytmiczne w ogóle się w niej nie mieszczą.

Wiele lat temu w badaniu CAST wykazano, że leki antyarytmiczne klasy I zwiększają śmiertelność u chorych po zawale serca, co spowodowało większe zainteresowanie klinicystów lekami klasy III. Jednak wraz z upływem czasu i gromadzeniem doświadczeń terapeutycznych tylko niewiele leków, tak klasy I czy III utrzymało swoje znaczenie praktyczne. W leczeniu przewlekłym różnych arytmii największe znaczenie mają: amiodaron, dizopiramid i dofetylid (dwa ostatnie nie w Polsce), flekainid (praktycznie niestosowany w Polsce), propafenon i sotalol oraz ostatnio dronedaron. Lek ten stosuje się głównie u chorych z AF w celu utrzymania rytmu zatokowego. W leczeniu komorowych zaburzeń rytmu (szczególnie w przypadku choroby strukturalnej serca) pozostają na dominujących pozycjach sotalol i amiodaron.

Zasady leczenia komorowych zaburzeń rytmu serca zawarto w opublikowanych w 2006 roku wspólnych wytycznych Euro-

pejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i amerykańskich towarzystw naukowych: AHA i ACC [15]. Obecnie powszechnie przyjmuje się prognostyczny podział arytmii komorowych na łagodne (przedwczesne pobudzenia komorowe), potencjalnie złośliwe (nieutralizowany częstoskurcz komorowy - nsVT) i złośliwe (utrwalony częstoskurcz komorowy – VT lub migotanie komór - VF), co determinuje pilność i zakres leczenia. W złośliwych arytmiiach komorowych głównym elementem leczenia jest pierwotna lub wtórna profilaktyka nagłego zgonu sercowego przy pomocy leków poprawiających przebieg niewydolności serca oraz jak najpełniejsza rewaskularyzacja wieńcowa i implantacja kardiowertera-defibrylatora (ICD). Ze względu na wyniki wielu badań klinicznych podnoszących zasadność takiego postępowania, aktualnie w leczeniu złośliwych arytmii komorowych zmniejszyło się znaczenie klasycznych leków antyarytmicznych, ponieważ cechują się zmienną, co najwyżej umiarkowaną skutecznością, mogą powodować określone działania niepożądane, a nawet działać proarytmicznie. Przed wdrożeniem leczenia farmakologicznego należy ocenić, w jakim stopniu arytmia zaburza komfort życia chorego i jak wpływa na rokowanie. Należy równocześnie dążyć do ustalenia przyczyny występujących komorowych zaburzeń rytmu serca.

W farmakoterapii arytmii komorowych najskuteczniejszym lekiem antyarytmicznym jest amiodaron, który poza właściwościami elektrofizjologicznymi klasy III, ma też właściwości klasy I, II i IV. Z drugiej strony lek ten cechuje duża liczba działań niepożądanych i powikłań, dotyczących głównie funkcji tarczycy, zwiłknienia płuc, tworzenia mikrodepozytów w rogówkach, nadwrażliwości skóry na światło, neuropatii, hipotonii przy stosowaniu dożylnym i innych. Amiodaron stosuje się w utrwalonym VT u kobiet i mężczyzn z organiczną chorobą serca szczególnie, gdy obecna jest dysfunkcja lewej komory i nie można zastosować ICD lub pacjent nie wyraża zgody na jego wszczepienie, a także u chorych z wszczepionym ICD, gdy występują liczne nawroty VT/VF lub epizody „burz elektrycznych” (w tej grupie chorych, amiodaron bywa też stosowany dla prewencji nieuzasadnionych interwencji, wywołanych napadami migotania przedsionków) oraz w razie objawowego nieutralizowanego VT opornego na leki beta-adrenolityczne. W terapii przewlekłej zaleca się kojarzenie amiodaronu z beta-adrenolitykiem.

Jednakże amiodaron, dla którego we wcześniejszych badaniach i metaanalizach sugerowano korzystny wpływ na nagły zgon sercowy, w badaniu SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure) w grupie pacjentów z niewydolnością serca NYHA III w porównaniu z placebo nie wykazywał różnicy we wpływie na śmiertelność [31]. Sotalol, podobnie jak amiodaron, jest skuteczny w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu, wywiera natomiast większy efekt proarytmiczny i nie dowiedziono, aby w sposób wyraźny zwiększał przeżycie [15]. Dlatego obecnie oba te leki rozważa się jako alternatywę dla beta-adrenolityku w razie jego nieuteczności u pacjentów z komorowymi

zaburzeniami rytmu, którzy nie spełniają kryteriów kwalifikacji do stosowania kardiowertera-defibrylatora.

Komorowe zaburzenia rytmu serca występują najczęściej u kobiet i mężczyzn z organiczną chorobą serca. Wytyczne wskazują na możliwości różnych rozwiązań farmakoterapeutycznych. W ostrej fazie zawału serca można stosować dożylnie leczenie amiodaronem (zalecenie klasy IIa/C) lub lidokainą lub sotalolem (zalecenie klasy IIb/C) w przypadku utrwalonego jednokształtnego częstoskurczu komorowego, który nawraca lub jest oporny na kardiwersję. Jeśli występują w ostrej fazie zawału serca nieutralizowane jednokształtne częstoskurcze komorowe należy rozważyć (zalecenie klasy IIa/C) dożylnie leczenie beta-adrenolitykiem, sotalolem lub amiodaronem. Trzeba przy tym pamiętać, aby nie stosować sotalolu czy amiodaronu, jeżeli wyjściowo wydłużony jest odstęp QT, a sotalolu i beta-adrenolityków u chorych z bradykardią, niewyrównanym układem krążenia lub niską frakcją wyrzutową lewej komory serca. Beta-adrenolityki lub amiodaron dożylnie należy stosować w ostrej fazie zawału serca - z podobnymi zastrzeżeniami jak wspomniane wcześniej - w przypadku wielokształtnych częstoskurczów komorowych (zalecenie klasy I) [32].

Z kolei u chorych z upośledzeniem czynności lewej komory po przebyłym zawale serca należy rozważyć stosowanie amiodaronu, często w połączeniu z beta-adrenolitykiem, jeśli występują objawy powodowane przez częstoskurcz komorowy oporny na sam beta-adrenolityk (zalecenie klasy IIa/B), albo rozważyć zastosowanie w tym samym wskazaniu sotalolu, u chorych, którzy nie reagują na beta-adrenolityki (zalecenie klasy IIa/C). Podawanie amiodaronu jest też uzasadnione dla złagodzenia objawów spowodowanych nawrotami hemodynamicznie stabilnego częstoskurczu komorowego u chorych z upośledzoną czynnością lewej komory po zawale serca, którzy nie mogą mieć lub odmawiają wszczepienia kardiowertera-defibrylatora (zalecenie klasy IIa/C). Natomiast nie jest wskazane profilaktyczne stosowanie leków antyarytmicznych (amiodaronu lub sotalolu) w celu zmniejszenia śmiertelności u chorych bezobjawowych z nieutralizowanymi komorowymi zaburzeniami rytmu, jak i stosowanie jakichkolwiek leków z klasy Ic u chorych po zawale serca [15].

U chorych z wszczepionym ICD, u których występują nawracające częstoskurcze komorowe lub migotanie komór i w konsekwencji częste wyładowania urządzenia („burza elektryczna”) konieczne jest stosowanie leków antyarytmicznych (amiodaron, lidokaina), a w razie ich nieskuteczności rozważenie wykonania ablacji RF substratu arytmii komorowej. Skuteczny może być również sotalol [33] lub połączenie beta-adrenolityku z amiodaronem.

W przewlekłym leczeniu zespołu długiego QT mają zastosowanie beta-adrenolityki [34], zarówno u chorych bezobjawowych z odstępem QTc \geq 470 ms, jak i objawowych z udokumentowanym częstoskurczem komorowym lub przebyłym migotaniem komór (zalecenie klasy I), a także u bezobjawowych chorych z LQTS i czasem trwania QTc \leq 470 ms (zalecenie klasy IIa). Nie ma

obecnie danych wskazujących na przewagę w leczeniu LQTS kardioselektywnych lub niekardioselektywnych beta-adrenolityków. Wskazuje się jednak na potrzebę stosowania tych leków w maksymalnej tolerowanej dawce oraz unikanie nagłego zaprzestania terapii zwiększającego ryzyko wystąpienia groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca. Eksperci wskazują również na beta-adrenolityki, zwłaszcza nadolol i propranolol w leczeniu wielokształtnego częstoskurczu komorowego zależnego od katecholamin (zalecenie klasy I). Terapię taką, w połączeniu z zaleceniem ograniczania wysiłku fizycznego należy prowadzić także u bezobjawowych nosicieli mutacji (zalecenie klasy IIa) [34].

Kilka lat temu został wprowadzony do leczenia dronedaron, lek o podobnym mechanizmie działania do amiodaronu (hamowanie prądów sodowych, potasowych i wapniowych, czyli cechy klasy I, III i IV oraz właściwości antagonistyczne wobec receptorów alfa i beta-adrenergicznych - cechy klasy II). Dronedaron, przeznaczony głównie do leczenia pacjentów z migotaniem przedsionków cechuje się istotnie krótszym od amiodaronu okresem półtrwania (1-2 dni) i nie zawiera w cząsteczce jodu. Po publikacjach wyników kolejnych badań (np. badania ANDROMEDA), wskazania tego leku zostały istotnie ograniczone, a w grupie pacjentów z objawową niewydolnością serca jest przeciwwskazany [35]. Wytyczne ESC z 2012 roku poświęcone postępowaniu w AF zalecają zatem dronedaron jako lek o umiarkowanej skuteczności u chorych z napadowym lub przetrwałym po kardiowersji AF (zalecenie klasy I/A). Lek jest natomiast przeciwwskazany w utrwalonym AF [17]. Dronedaron można stosować u pacjentów z AF bez choroby strukturalnej serca, z nadciśnieniem tętniczym z lub bez przerostu lewej komory oraz u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Dla chorych z niewydolnością serca praktycznie jedynym zalecanym lekiem jest amiodaron. Należy jeszcze raz podkreślić, że leki antyarytmiczne klasy III nie powinny być stosowane u kobiet w przypadku wydłużonego odstępu QTc.

Podsumowanie

Odrębności zaburzeń rytmu serca u kobiet w porównaniu z mężczyznami dotyczą różnic w częstości występowania poszczególnym arytmii, ich przebiegu klinicznego oraz oddziaływania niektórych leków na składowe elektrofizjologiczne (wydłużanie odstępu QT). Leczenie komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca u kobiet rekomendowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne nie różni się od ogólnie przyjętego sposobu postępowania. Wyjątek stanowi grupa kobiet w ciąży, dla której powstały odrębne wytyczne postępowania, również w arytmiach. Zagadnienia związane ze specyfiką zaburzeń rytmu serca u kobiet i ich postulowany związek z różnymi czynnikami wymagają dalszych badań. Wciąż można dostrzec słabą reprezentację kobiet w porównaniu do mężczyzn w dużych badaniach klinicznych oceniających korzyści z leczenia zaburzeń rytmu serca.

Piśmiennictwo

1. **Świątecka G.**: Zaburzenia rytmu serca. [w:] Świątecka G. (red): Choroby serca u kobiet. *Via Medica*, Gdańsk 2000; 333-345.
2. **Zaręba W.**: Zespół wydłużonego QT i polekowy częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes. [w:] Świątecka G., Kornacewicz-Jach Z. (red.): Choroby serca u kobiet. Wyd. II. *Via Medica*, Gdańsk 2007; 524-535.
3. **Rodriguez L M, de Chillou C, Schläpfer J, Metzger J, Balyan X. et al.**: Age at onset and gender of patients with different types of supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 1992; 70: 1213-1215.
4. **Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB. et al.**: Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952.
5. **Suttorp MJ, Kingma JH, Koomen EM, van't Hof A, Tijssen JG. et al.**: Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function. *Am J Cardiol.* 1993; 71: 710-713.
6. **Wolbrette D, Patel H.**: Arrhythmias and woman. *Curr Opin Cardiol.* 1992; 70: 36-43.
7. **Ebert SN, Liu XK, Woosley RL.**: Female gender as a risk factor for drug-induced cardiac arrhythmias: evaluation of clinical and experimental evidence. *J Women's Health* 1998; 7: 547-557.
8. **Locati EH, Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincenti GM. et al.**: Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation* 1998; 97: 2237-2244.
9. **Taneja T, Mahner BW, Hassman R, Goldberger J, Kadish A.**: Effects of sex and age on electrocardiographic and cardiac electrophysiological properties in adults. *Pacing Clinical Electrophysiology* 2001; 24: 16-21.
10. **Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, Calhoun HP, Berenson GS. et al.**: Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol.* 1992; 8: 690-695.
11. **Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, Quart B, MacNeill DJ.**: Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation* 1996; 94: 2535-2541.
12. **Kuhlkamp V, Mermi J, Mewis C, Seipel L.**: Efficacy and proarrhythmia with the use of d,l-sotalol for sustained ventricular tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1997; 29: 373-381.
13. **Thireau J, Pasquie JL, Martel E, Le Guennec JY, Richard S.**: New drugs vs. old concepts: A fresh look at antiarrhythmics. *Pharmacol Ther.* 2011; 132: 125-145.
14. **Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H. et al.**: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias — executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 1493-1531.
15. **Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B. et al.**: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death — executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2099-2140.
16. **Regitz-Zagrosek V, Blomstrom-Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R. et al.**: Wytyczne ESC dotyczące postępowania w chorobach sercowo-naczyniowych u kobiet w ciąży. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w chorobach sercowo-naczyniowych u kobiet w ciąży. *Kardiol Pol.* 2011; 69(Supl. 7): 341-400.
17. **Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D. et al.**: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2719-2747.
18. **Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL. et al.**: ATHENA Investigators: Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 360: 668-678.
19. **Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M. et al.**: Dronedarone in high risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2268-2276.
20. **Camm AJ, Savelieva I.**: Dronedarone for the treatment of non-permanent atrial fibrillation: National Institute for Health and Clinical Excellence guidance. *Heart* 2013; 99: 1476-1480.
21. **Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC. et al.**: A randomized active controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 313-321.
22. **Hawwa N, Menon V.**: Ranolazine: clinical applications and therapeutic basis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013; 13: 5-16.
23. **Tagarakis GI, Aidonidis I, Daskalopoulou SS, Simopoulos V, Liouras V. et al.**: Effect of ranolazine in preventing postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary revascularization surgery. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014; 11: 988-991.
24. **Cappato R, Castelvecchio S, Ricci C, Bianco E, Vitali-Serdoz L. et al.**: Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo controlled, double blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60: 1323-1329.
25. **McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M. et al.**: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J.* 2012; 33: 1787-1847.
26. **Roubille F, Tardif JC.**: New therapeutic targets in cardiology: heart failure and arrhythmia: HCN channels. *Circulation* 2013; 127: 1986-1996.
27. **Cal L, Rebecchi M, Sette A, Martino A, de Ruvo E. et al.**: Efficacy of ivabradine administration in patients affected by inappropriate sinus tachycardia. *Heart Rhythm.* 2010; 7: 1318-1323.
28. **McDonald C, Frith J, Newton JL.**: Single centre experience of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace* 2011; 13: 427-430.
29. **Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R.**: BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-816.
30. **Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I. et al.**: SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-885.
31. **Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL. et al.**: Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005; 352: 225-237.
32. **Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawale serca z przelwałym uniesieniem odstępu ST.** *Kardiol Pol.* 2012; 70(Supl. 6): 255-318.
33. **Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, Tao B, Saksena S. et al.**: Prevention of implantable defibrillator shocks by treatment with sotalol. d,l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1855-1862.
34. **Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER. et al.**: HRS/EHRA/APHS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes: document endorsed by HRS, EHRA and APHS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPIC in June 2013. *Heart Rhythm.* 2013; 12: 1932-1963.
35. **Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gøtzsche O, Lévy S. et al.**: Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2678-2687.