

# Περίπτωση σοβαρής δυσλειτουργίας μόνιμου βηματοδότη, φαρμακευτικής αιτιολογίας

## ➤ Παναγιώτης Ν. Μάργος

Έπιμελητής Α', Α' Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιά "Άγιος Παντελεήμων"

## Νικόλαος Π. Μπαρμπατζᾶς

Είδικευόμενος Ίατρος, Α' Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιά "Άγιος Παντελεήμων"

## Νικόλαος Π. Μάργος

Φοιτητής Ίατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Έπιστημονικός Συνεργάτης Α' Καρδιολογικής Κλινικής Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιά "Άγιος Παντελεήμων"

## Ήλιος Γ. Πατσιώτης

Είδικευόμενος Ίατρος, Α' Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιά "Άγιος Παντελεήμων"

## Άθανάσιος Ι. Κρανίδης

Συντονιστής Διευθυντής, Α' Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιά "Άγιος Παντελεήμων"

## Είσαγωγή

**Η** δυσλειτουργία μόνιμου βηματοδότη σε βηματοδοξεαρτώμενους ασθενείς είναι μία κατάσταση άπειλητική για τη ζωή και χρήζει άμεσης διερεύνησης (έλεγχος μέσω προγραμματιστή, interrogation), ώστε να ακολουθήσει αιτιολογική ή έστω καθ' αρχήν υποστηρικτική αντιμετώπιση για τη σταθεροποίηση του καρδιακού ρυθμού. Τα αίτια δυσλειτουργίας μπορεί να είναι παροδικά ή μόνιμα. Μπορεί να αφορούν στη βηματοδοτική συσκευή αυτή καθ' έαυτή (π.χ. θραύση ήλεκτροδίου, πλήρης ένεργειακή έξάντληση) ή τόν φέροντα όργανισμό (π.χ. σοβαρές ήλεκτρολυτικές διαταραχές – όξέωση, επίδραση φαρμάκου επί του ούδοϋ βηματοδότησης). Άνάλογα με τις δυνατότητες αντιμετώπισής της, ή δυσλειτουργία μπορεί να όδηγήσει άλλοτε σε έπαναρρύθμιση τών παραμέτρων βηματοδότησης, με έπακόλουθη έντατική παρακολούθηση

του άσθενούς, και άλλοτε σε έπανεπέμβαση επί του βηματοδοτικού συστήματος.

Περιγράφουμε περίπτωση παροδικής και ιδιαίτερα άπειλητικής δυσλειτουργίας μόνιμου βηματοδότη σε υπερέλικα άσθενή, ή όποια αντιμετώπιστηκε έπαρκώς με συντηρητικά μέσα. Άναφέρονται τα αίτια και συζητώνται τρόποι άποφυγής άνάλογων προβλημάτων σε άσθενείς με μόνιμο βηματοδότη.

## Περιγραφή περίπτωσης

Άσθενής, 92 έτών (θήλυ), με μόνιμο διεστιακό βηματοδότη (DDDR St Jude Medical, άρχική έμφύτευση πρό έπταετίας, λόγω πλήρους κολποκοιλιακού άποκλεισμού), παραπέμφθηκε στο καρδιολογικό ΤΕΠ για καρδιολογική έκτίμηση από τόν αντίστοιχο παθολογικό, όπου είχε άρχικά μεταφερθεί, λόγω πτώσης έπιπέδοϋ συνείδησης (stupor). Έκ του λοιπού άτομικού άναμνηστικού: λήψη φλεκαϊνίδης (φαρμακοτεχνική

μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης - 200 mg ημερησίως, λήψη ανά 12ωρο σε δύο δόσεις των 100 mg) λόγω επεισοδίων παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής και λήψη νευρολογικής αγωγής (μεμαντίνη 10 mg ημερησίως, κουετιαπίνη 400 mg ημερησίως).

Από τη συνεκτίμηση του ιστορικού της παρούσας νόσου (έμετοι, διαρροϊκό σύνδρομο, τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης περί των 85 mmHg και oligουρία τις τελευταίες δύο ημέρες) και των εργαστηριακών εύρημάτων (άνοδος ούριας, κρεατινίνης, μεταβολική όξεωση, κάλιο ορού 4,7 mEq/l) τέθηκε η διάγνωση της προνεφρικής όξεϊας νεφρικής ανεπάρκειας (ΟΝΑ) και έτέθη I.V. ένυδάτωση.

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα του ΤΕΠ (Εικόνα 1) ανέδειξε εικόνα δυσλειτουργίας βηματοδότη, με διαλείπουσα άποτυχία κοιλιακής σύλληψης, τα δε διαστήματα QRS και QT ήσαν ιδιαίτερα διευρυμένα (περί τα 400 και 900 ms, αντίστοιχα). Ο έλεγχος με προγραμματιστή ανέδειξε ούδω κοιλιακής βηματοδότησης 5V/0.5ms, με διαλείπουσα απώλεια σύλληψης έως τα 3V/0.5 ms και πλήρη απώλεια σύλληψης κάτωθεν των 3V/0.5 ms (ή ασθενής εισήχθη με προγραμματισμένη σταθερή έξοδο κοιλιακής βηματοδότησης 3.5V/0.5 ms σε λειτουργία DDD 60/100 bpm). Διαπιστώθηκαν, επίσης, ικανοποιητική ενεργειακή επάρκεια της συσκευής και ικανοποιητικές τιμές αντιστάσεων των δύο ηλεκτροδίων (402 Ω και 487 Ω για το κολπικό και το κοιλιακό ηλεκτρόδιο, αντίστοιχα). Έγινε προσωρινή ρύθμιση των παραμέτρων λειτουργίας, ώστε να προκαλείται σταθερή κοιλιακή σύλληψη (έξοδος κοιλιακού ηλεκτροδίου 5V/1ms, Εικόνα 2). Ο άδρος υπερχοκαρδιογραφικός έλεγχος (φορητό μηχάνημα, επί κλίνης) ανέδειξε ελαφρά επηρεασμένη συστολική απόδοση άριστερης κοιλίας (LVEF=45%), χωρίς λοιπά αξιόλογα εύρηματα.

Παρά την άνοδο των τιμών αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά πλαίσια, ως αποτέλεσμα της ένυδάτωσης και της επακόλουθης I.V. χορήγησης ντοπαμίνης, η ασθενής παρέμεινε ανουρική με σταθερή την ΗΚΓραφική εικόνα της έντονης παράτασης του QRS-T συμπλέγματος (διατηρήτο ωστόσο ή σταθερή σύλληψη του κοιλιακού ηλεκτροδίου). Μετά από δύο συνεδρίες αιμοκάθαρσης, η ΗΚΓραφική εικόνα βελτιώθηκε (Εικόνα 3A) και ακολούθησε

κλινική βελτίωση με αναστροφή της ΟΝΑ (σταδιακή επάνοδος διούρησης σε φυσιολογικά πλαίσια, πτώση τιμών ούριας και κρεατινίνης) και βελτίωση της νευρολογικής εικόνας στα πρό της παρούσας νόσου πλαίσια (άποδρομή stupor, άποκατάσταση έπικοινωνίας και κινητικότητας).

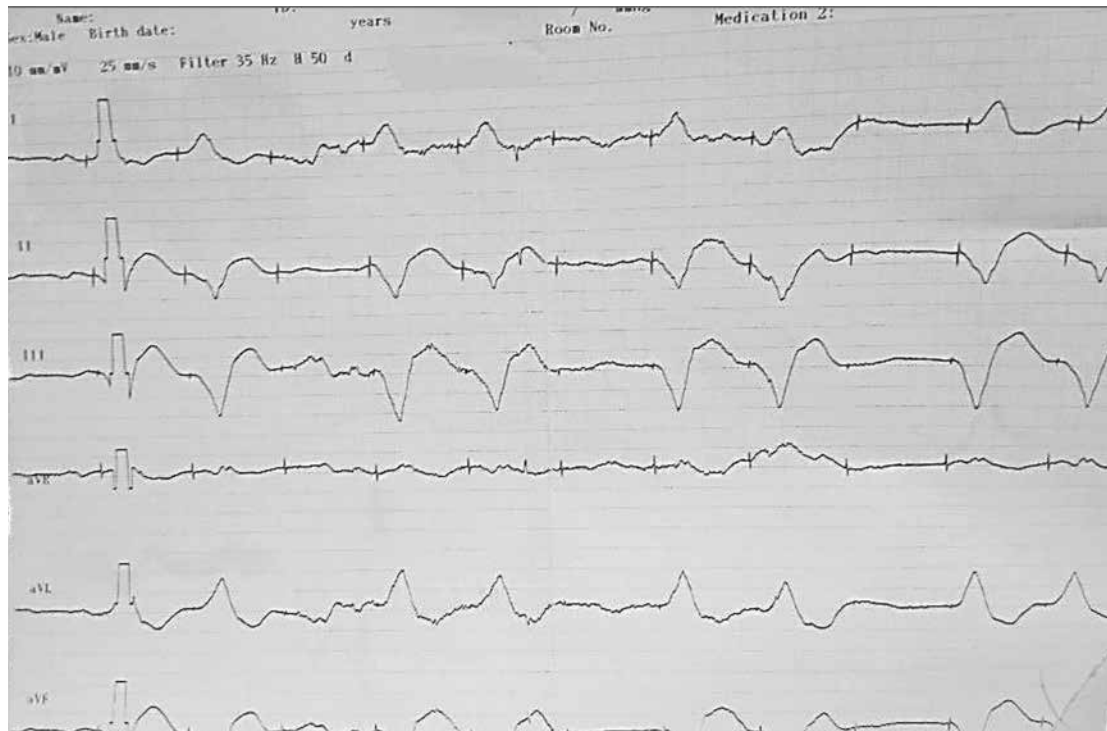
Επανελέγχος της βηματοδοτικής συσκευής ανέδειξε αυτή τη φορά ικανοποιητικό ούδω κοιλιακής βηματοδότησης (1.25V/0.5 ms, βηματοδοεξαρθωμένη ασθενής, Εικόνα 3B). Αποδεκτές ήσαν και οι μετρήσεις του κολπικού ηλεκτροδίου (P wave 0.7 mV, ούδω κολπικής βηματοδότησης 0.75V/0.5 ms, το κολπικό ηλεκτρόδιο δεν είχε έλεγχο στη όξεϊα φάση της δυσλειτουργίας). Η έξοδος του κοιλιακού ηλεκτροδίου ρυθμίστηκε ξανά στα 3.5V/0.5 ms. Η ασθενής έζηλθε με καλή κλινικοεργαστηριακή εικόνα και με την οδηγία για διακοπή φλεκαϊνίδης και κουετιαπίνης. Συνεστήθη επίσης καρδιολογικός και νευρολογικός επανελέγχος.

### Συζήτηση

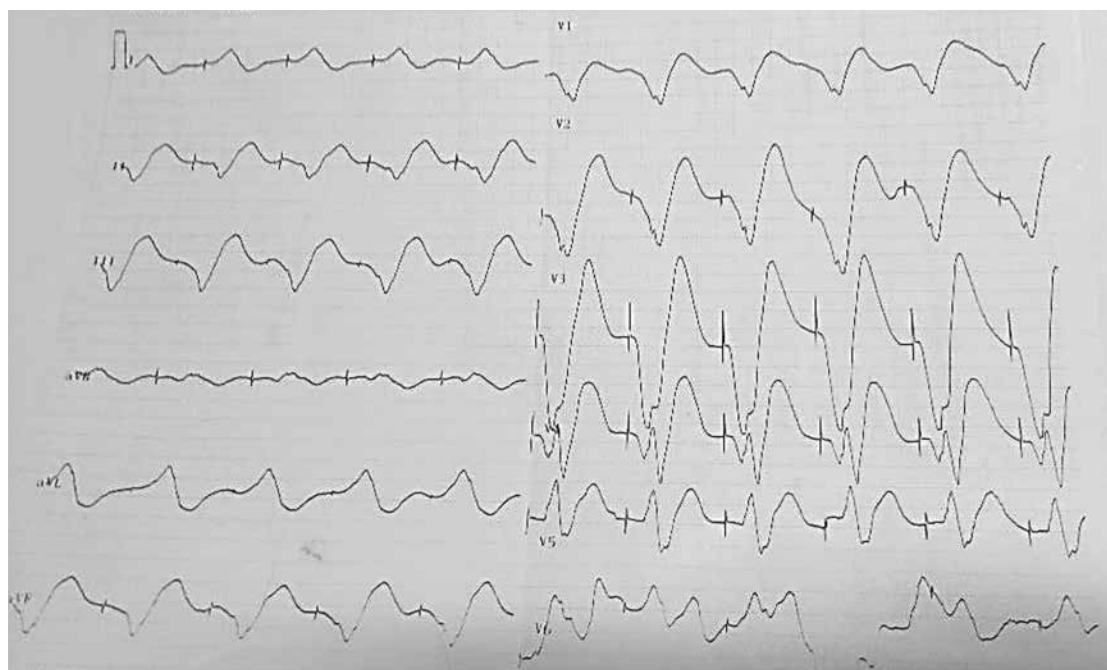
Η ιδιαίτερα θορυβώδης ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα της ασθενούς κατά την είσαγωγή της βελτιώθηκε κατ' αρχήν με την αύξηση του δυναμικού λειτουργίας του κοιλιακού ηλεκτροδίου, που εξασφάλισε τη σταθερή κοιλιακή σύλληψη σε κάθε βηματοδοτική εκπόλωση, παρέμεινε όμως ή δυνητικά άρρυθμιόγόνος παράταση του QT διαστήματος, σε συνδυασμό με τη σοβαρή κλινική εικόνα (stupor, ΟΝΑ).

Η φλεκαϊνίδα, ως φάρμακο της κατηγορίας IC, είναι γνωστό ότι ένοχοποιείται για ένιοτε σημαντική άνοδο του ούδω βηματοδότησης και για γενικά ήπια παράταση του QT διαστήματος, όμως σε τοξικά επίπεδα μπορεί να προκαλέσει μεγάλη διεύρυνση και του QRS διαστήματος<sup>1-3</sup>. Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα της κατηγορίας IA και III είναι εκείνα που παρατείνουν σημαντικά το QT διάστημα, ενώ αυξάνουν ήπια ή καθόλου τον ούδω βηματοδότησης. Αντιθέτως, τα φάρμακα των κατηγοριών Ib, II και IV δεν έχουν ιδιαίτερη επίδραση στις παραμέτρους αυτές<sup>4</sup> (Πίνακας 1).

Τα δύο νευρολογικά φάρμακα, που έλάμβανε η ασθενής κατ' οίκον, δεν σχετίζονται άμεσα με την άνοδο ούδω βηματοδότησης. Όμως, η κουετιαπίνη



**Εικόνα 1.** Ήλεκτροκαρδιογράφημα εισαγωγής. Διαλείπουσα άπώλεια σύλληψης του κοιλιακού ήλεκτροδίου σε έξοδο 3.5V/0.5 ms και σημαντική διεύρυνση τών διαστημάτων QRS και QT (βλέπε κείμενο για την έρμηνεία).



**Εικόνα 2.** Ήλεκτροκαρδιογράφημα με σταθερή σύλληψη του κοιλιακού ήλεκτροδίου, μετά από τη ρύθμιση λειτουργίας του σε ύψηλή έξοδο, 5V/1ms, άμεσα μετά την εισαγωγή.

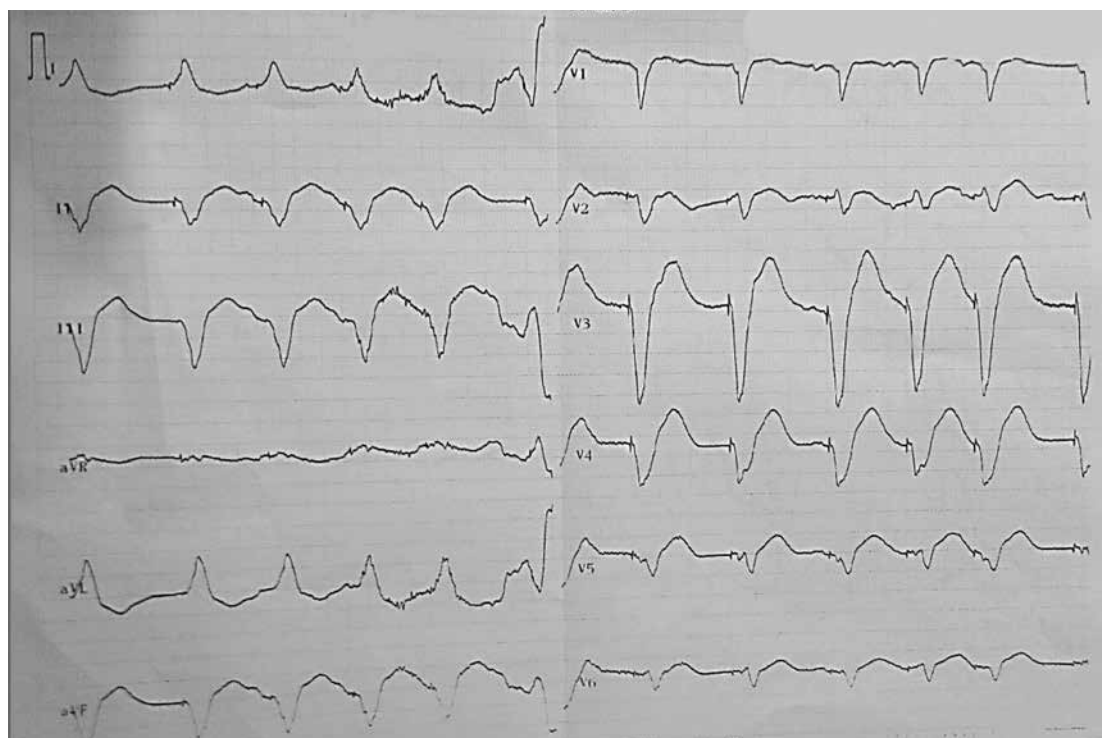
(άντιψυχωσικό φάρμακο, ανταγωνιστής D1 και D2 υποδοχέων ντοπαμίνης, 5-HT1A και 5-HT2 υποδοχέων σεροτονίνης, καθώς και τών A1 και A2 αδρενεργικών υποδοχέων) είναι επίσης γνωστό, ότι προκαλεί παράταση του QT διαστήματος<sup>5</sup> (όπως εν προκειμένω και η φλεκαϊνίδη). Η μεμαντίνη (άνταγωνιστής της N-μεθυλ D-ασπαράτης), που χορηγείται με βασική ένδειξη τη νόσο Alzheimer, δέν φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές, αν και σε πρόσφατη βιβλιογραφική αναφορά ένοχοποιείται και αυτή για περίπτωση παράτασης του QT διαστήματος<sup>6</sup>. Πλήν της φαρμακευτικής άγωγής, στην αύξηση του QT διαστήματος πιθανώς συνέβαλε και η όξέωση, με τις συνοδές ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπερφωσφαταιμία, υπασβεστιαίμια). Στην έκδήλωση τοξικότητας της φλεκαϊνίδης φαίνεται να συνέβαλαν, άφενός η άδόκιμη έπιλογή της φαρμακοτεχνικής μορφής παρατεταμένης άποδέσμευσης σε δύο διαιρεμένες δόσεις ήμερησίως (τονίζεται ο χρόνος ήμισείας ζωής του φαρμάκου στις 12-17 ώρες, με νεφρική κυρίως απέκκριση), άφετέρου η άλληλεπίδραση τών συγχορηγούμενων φαρμάκων, σε επίπεδο ήπατικού μεταβολισμού.

Στην άσθενή μας η δεδομένη παρουσία άναστρέψιμων αίτιών, για την άρχική έντονα παθολογική ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα (δράση φλεκαϊνίδης, κουεπαπίνης και πιθανώς και μεμαντίνης, με θεωρητικά αύξημένα επίπεδα στο αίμα λόγω όλιγουρίας έπι ONA, μεταβολική οξέωση) έπέβαλε, όπως και έγινε, είδική άντιμετώπιση (ένυδάτωση, χορήγηση ντοπαμίνης, αίμοκάθαρση), με άποτέλεσμα την πλήρη άρση της άμεσα άπειλητικής για τη ζωή παθολογίας της παρούσας νόσου, τόσο σε κλινικοεργαστηριακό όσο και σε ηλεκτροκαρδιογραφικό επίπεδο.

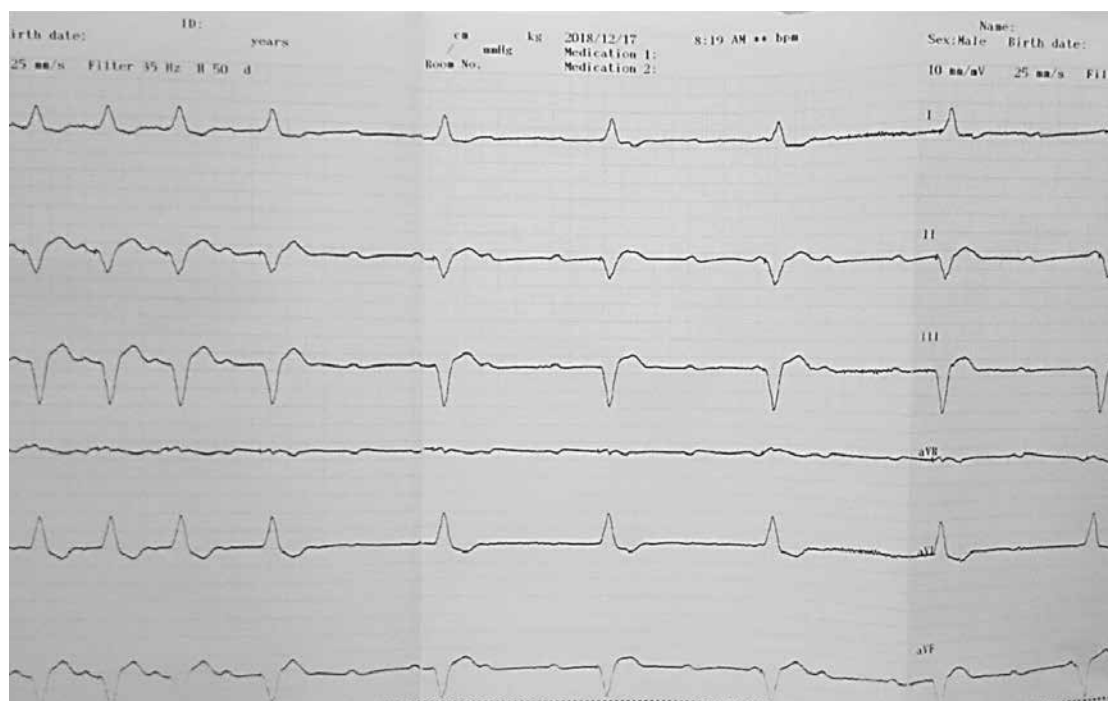
Ίδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει για τη φλεκαϊνίδη, η όποία χορηγείται κυρίως για την πρόληψη ύποτροπών κολπικής μαρμαρυγής, σε άσθενείς που έχουν ήδη έκδηλώσει έπεισόδια της άρρυθμίας αυτής, με βασική προϋπόθεση την άπουσία όργανικής καρδιοπάθειας, όπου, ως γνωστό, η πιθανή προαρρυθμική της δράση γίνεται έντονότερη και δυναμικά άπειλητική για τη ζωή. Σε υπερήλικες άσθενείς, όπως είναι και η άσθενής που περιγράφουμε, η χρήση της φλεκαϊνίδης πρέπει να άποφεύγεται, για τούς έξής λόγους: Άκόμα και αν η υπερηχοκαρδιογραφική

εικόνα σε συνδυασμό με τo ιστορικό άποκλείουν την παρουσία κλινικά άξιόλογης όργανικής καρδιοπάθειας, η πιθανότητα αίφνίδιας έκδήλωσης σοβαρής καρδιακής νόσου (κυρίως με τη μορφή του όξέος ίσχαιμικού έπεισοδίου) είναι ύψηλή και η προαρρυθμία μπορεί να έκδηλωθεί άπρόβλεπτα και άνεξέλεγκτα. Έπίσης, η νεφρική κάθαρση είναι έξ όρισμού μειωμένη σε υπερήλικες άσθενείς, άκόμη και με τιμές ούριας και κρεατινίνης έντος φυσιολογικών όρίων, όποτε και η νεφρική άποβολή του φαρμάκου είναι μειωμένη, κάτι που οδηγεί σε αύξηση του χρόνου ήμισείας ζωής, εύνοώντας έτσι τη συσσώρευση και την τοξικότητά του<sup>3</sup>. Τέλος, η άναπόφευκτη πολλές φορές πολυφαρμακία της προχωρημένης ήλικίας, λόγω συννοσηροτήτων, αύξάνει τις φαρμακευτικές άλληλεπιδράσεις και τη συσσωρευτική τοξικότητα, ώστε να έπιβάλλεται να είμαστε ιδιαίτερα προσεκτικοί στην έκτίμηση της άσφάλειας και της σχέσης κόστους – όφέλους, για κάθε νέο φάρμακο που προσθέτουμε στην άγωγή ένος υπερήλικα άσθενούς.

Η περίπτωση της άσθενούς αυτής, μάς υπενθυμίζει ότι η προαρρυθμική δράση τών αντιαρρυθμικών, και δη αυτών της όμάδας Ic, έκδηλώνεται κλινικά, όταν συνυπάρχουν πολλαπλοί παράγοντες, που άπειλούν την έφεδρεία άναπόλωσης (repolarization reserve) και αύξάνουν την πιθανότητα έκδήλωσης κλινικής προαρρυθμίας. Στην προκειμένη περίπτωση συνυπήρχαν η ήπια δυσλειτουργία της άριστερης κοιλίας, τo θήλυ φύλο, η μεγάλη ήλικία, η νεφρική δυσλειτουργία, η ίστική ύποξία, λόγω της χαμηλής άρτηριακής πίεσης, και η συγχορήγηση άλλων προαρρυθμικών φαρμάκων. Η σωστή έπιλογή αντιαρρυθμικού φαρμάκου, δοσολογικού σχήματος και φαρμακοτεχνικής μορφής, θα μπορούσε να οδηγήσει σε άποφυγή της προαρρυθμίας ή έστω στην ταχύτερη άντιμετώπιση της ήδη έκδηλωθείσας στην άσθενή μας. Η άποφυγή της προαρρυθμίας, κατά την είδική αντιαρρυθμική άγωγή, πρέπει να είναι μέριμνα όλων τών θεραπόντων ιατρών, δεδομένου ότι οι άλληλεπιδράσεις της αντιαρρυθμικής άγωγής με άλλα φάρμακα, ιδίως έπι τη βάση συννοσηροτήτων, είναι έξαιρετικά συνήθεις. Έκτος άπο τά βιβλιογραφικά δεδομένα και τις κατευθυντήριες οδηγίες, πολύτιμη βοήθεια για τόν κλινικό



A



B

**Εικόνα 3.** Ήλεκτροκαρδιογραφήματα μετά την κλινικοεργαστηριακή βελτίωση της άσθενους.

**A.:** Μείωση της διάρκειας των διαστημάτων QRS και QT σε 280 και 600 ms, αντίστοιχα, μείωση του ού-  
 δου βηματοδότησης από 5V/0.5 ms σε 1.25V/0.5 ms και σταθερή σύλληψη του κοιλιακού ήλεκτροδίου  
 σε έξοδο 3.5V/0.5 ms. **B.:** Σε προσωρινή λειτουργία VVI 30 bpm, αναδεικνύεται ο υποκείμενος πλήρης  
 κολποκοιλιακός αποκλεισμός (βηματοδοεξαρτώμενη άσθενής).

Ταξινόμηση Vaughan Williams	Αντιαρρυθμικό φάρμακο	Έπίδραση στον ουδό βηματοδότησης
Ia	Κινιδίνη Προκαϊναμίδη Άσμαλίνη Δισοπυραμίδη	↑ ↑ ~ ↑↑ ↑ ↑
Ib	Λιδοκαΐνη Φαιντοΐνη Μεξιλετίνη	→ → ↑
Ic	Προπαφαιρόνη Φλεκαϊνίδη	↑↑↑ ↑↑↑
II	Προπρανολόλη	→
III	Άμιωδαρόνη Σοταλόλη	→ →
IV	Βεραπαμίλη	→
---	Δακτυλίτιδα	→ ~ ↓

Πίνακας 1. Έπίδραση αντιαρρυθμικών φαρμάκων επί του ουδού βηματοδότησης<sup>4</sup>.

ίατρο ἀποτελοῦν καὶ οἱ εἰδικοὶ γιὰ τὸ σκοπὸ αὐτὸ ἰστότοποι (π.χ. [www.torsades.net/Drugs.html](http://www.torsades.net/Drugs.html)).

Πρέπει νὰ τονιστεῖ ἐπίσης καὶ ἡ ἀναγκαιότητα συστηματικοῦ ἠλεκτροκαρδιογραφικοῦ ἐλέγχου, πρὸ καὶ μετὰ τὴν ἔναρξη θεραπείας, μὲ φάρμακα ποὺ εἶναι γνωστὸ ὅτι παρατείνουν τὸ QT διάστημα<sup>7</sup>. Ἐκ τῶν οὐκ ἄνευ εἶναι καὶ ἡ ἀναφορὰ γιὰ ἀποφυγὴ συγχορήγησης φαρμάκων ποὺ παρατείνουν τὸ QT διάστημα. Ἐπίσης, καλὸ εἶναι νὰ ἐλέγχεται καὶ νὰ ἐπανελέγχεται ὁ οὐδὸς βηματοδότησης σὲ ἀσθενεῖς μὲ μόνιμο βηματοδότη πρὸ καὶ μετὰ τὴν ἔναρξη χορήγησης φλεκαϊνίδης ἢ ἄλλου φαρμάκου τῆς κατηγορίας IC, ὥστε νὰ ἀποφευχθοῦν ἀντίστοιχα φαινόμενα σημαντικῆς αὐξησης οὐδοῦ βηματοδότησης καὶ δυσλειτουργίας τῆς συσκευῆς, ὅπως

συνέβη στὴν ἀσθενή μας.

Συμπερασματικά, ἡ τοξικὴ φαρμακευτικὴ δράση ἐπὶ τῶν ἠλεκτροκαρδιογραφικῶν καὶ βηματοδοτικῶν παραμέτρων πρέπει νὰ εἶναι γνωστὴ, ὥστε νὰ προλαμβάνεται ἢ ἔστω νὰ ἀντιμετωπίζεται ἔγκαιρα καὶ ἀποτελεσματικὰ κάθε δυσάρεστη καὶ δυνητικὰ ἐπικίνδυνη γιὰ τὴ ζωὴ κατάσταση, ἀντίστοιχη μὲ αὐτὴ ποὺ περιγράφουμε. Ἡ ἄμεση δυνατότητα διενέργειας πλήρους ἐλέγχου (interrogation) τῶν βηματοδοτικῶν συσκευῶν καὶ ἡ ἄμεση πρόσβαση σὲ δεδομένα σχετικὰ μὲ τὴν τοξικότητα καὶ τὶς ἀλληλεπιδράσεις τῶν συγχορηγούμενων κάθε φορὰ φαρμάκων εἶναι ἰδιαίτερης σημασίας γιὰ τὴ σωστὴ ἀξιολόγηση καὶ ἀντιμετώπιση ἀντίστοιχων κλινικῶν προβλημάτων. ■

**› ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. A.Apps, C.P.Miller, S.Fellows et al. Cardiac devices with class 1C antiarrhythmics: a potentially toxic combination. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015: bcr2015210598.
2. Hellestrand KJ, Burnett PJ, Milne JR et al. Effect of the antiarrhythmic agent flecainide acetate on acute and chronic pacing thresholds. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1983;5(1):892-9.
3. Π. Μάργος, Α. Κρανίδης: Φλεκαϊνίδη. "Ένα παλαιό αντιαρρυθμικό στη διάθεση του Έλληνα Καρδιολόγου. *Καρδιά και Άγγεια*, Μάρτιος – Απρίλιος 2014, σελ.108-113.
4. T. Ishikawa. Effects of Anti-arrhythmic Drugs for Pacing Threshold and Defibrillation. Threshold *J Arrhythmia* 2011; 27(3): 239-41.
5. M. Hasnain, W. Victor, R. Vieweg et al. Quetiapine, QTc interval prolongation, and torsade de pointes: a review of case reports. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2014; 4(3): 130-138.
6. H.Takehara, Y. Suzuki, T. Someya. QT prolongation associated with memantine in Alzheimer's disease. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2015;69: 238-240.
7. Π. Μάργος, Ν. Μάργος, Μ. Μαριόλης και συν.: Συγγενές σύνδρομο μακροῦ QT: Από τη διάγνωση στη θεραπεία. *Καρδιά και Άγγεια*, Ιούλιος – Αύγουστος 2016, σελ.272 - 79.



Νεκρή Φύση με Καλάθι με Μήλα

*Vincent van Gogh*