

Antiarytmiset lääkkeet kammiovärinän (VF) ja pulssittoman kammiotakykardian (VT) hoidossa

Jouni Kurola, Antti Hedman

American Heart Associationin (AHA) ja European Resuscitation Councilin (ERC) vuonna 2000 yhdessä julkaisemien suositusten (1) mukaan antiarytmisiä lääkkeitä voidaan käyttää elvytyksen aikaisen kammiovärinän (VF) ja pulssittoman kammiotakykardian (VT) hoidossa. Nopea defibrillaatio on tärkein potilaan selviämiseen vaikuttava yksittäinen tekijä ja antiarytmiset lääkkeet tarjoavat vain marginaalisen lisähyödyn. Suosituksissa ovat keskeisessä asemassa amiodaroni ja lidokaiini. Prokaiinamidi ja sotaloli ovat edelleen mukana, mutta käytännössä niistä tiedetään elvytyksen aikaisessa hoidossa liian vähän, jotta varsinaisia suosituksia voitaisiin antaa. Magnesiumilla on keskeinen asema eritoten todennetun hypomagnesemian yhteydessä tulevan kammiovärinän hoidossa, mutta muuten sen merkitys VF /VT:n hoidossa lienee vähäinen. Mono- tai polymorfisen pulssillisen VT:n lääkehoito poikkeaa selvästi elvytyksen aikaisesta hoidosta, ja sitä ei käsitellä artikkelissa.

Suosituksien taustaa

Elvytyksen yhteydessä annettavien lääkkeiden tehosta on vaikea tehdä satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia, koska sairaalasta kotiin selvinneiden osalta pienenkin eron havaitsemiseksi tutkimukseen olisi saatava hyvin suuri määrä potilaita. Tällainen onnistuu useimmiten ainoastaan monikeskustutkimuksessa, joiden käyttö sinällään lisää vaikeasti hallittavien sekoittavien tekijöiden määrää. Tällaista tutkimusta antiarytmisten lääkkeiden käytöstä ja tehosta elvytyksen yhteydessä ei ole olemassa. Parhaat tutkimukset käsittelevät VF / VT- potilaiden selviytymistä elossa sairaalasta, mutta tutkimuksia kotikuntoiseksi toipumisesta ei ole. AHA:n ja ERC:n antamat suositukset pyrkivät niin lähelle näyttöön perustuvia elvytysohjeita kuin mahdollista. Se, milloin näyttö katsotaan riittäväksi jää aina myös lukijan vastuulle (2). Suosituksissa pitäydytään eri hoitointerventioissa viisiportaiseen luokitukseen, silloin

kun ylipäänsä ko. hoitotoimesta voidaan antaa suositus (taulukko 1).

Amiodaroni

Amiodaroni on Vaughan-Williamsin luokituksen mukaan ryhmä III rytmihäiriölääke. Sen pääasiallinen vaikutus on repolarisoivien kalium-kanavien kautta tapahtuvan kalium-ionien ulosvirtauksen salpauksesta johtuva aktiopotentiaalien ja efektiivisen refraktaariajan piteneminen. Sen seurauksena QT-aika pitenee. Amiodaronista johtuva proarytmia (tavallisimmin kääntyvien kärkien kammiotakykardia) on kuitenkin harvinaista (1 %). Amiodaronin vaikutukset ovat moninaiset ja sillä on myös muiden antiarytmien vaikutuksia. Se salpaa ei-kilpailevasti sekä alfa- että beeta-adrenergisiä reseptoreita (ryhmä II vaikutus), joka tulee esille eritoten nopeasti annetussa infuusiossa tai bolusannostelussa. Nopeiden natriumkanavien (ryhmä I) ja hitaiden kalsiumkanavien (ryh-

Luokka I	Hoitointerventiot aina hyväksyttäviä, turvallisia ja erittäin käyttökelpoisia - perustuvat yhteen tai useampaan randomoituun kontrolloituun tutkimukseen (RCT), jotka tuloksiltaan yhtenevät
Luokka II a	Hoitointerventiot ovat hyväksyttäviä, turvallisia ja käyttökelpoisia. - perustuvat useampaan ei-RCT tutkimukseen, jotka tuloksiltaan yhtenevät - yleensä "intervention of choice"
Luokka II b	Hoitointerventiot ovat hyväksyttäviä, turvallisia ja käyttökelpoisia - perustuvat ei-RCT tutkimuksiin, joiden näyttöarvo kohtuullinen - yleensä mahdollisuus tai vaihtoehto hoidolle
Luokka "Epäselvä"	Hoitointerventiot voivat olla hyväksyttäviä, mutta on liian vähän näyttöä lopullisesta hyödystä - ei haittaa - alustavia tutkimustuloksia - liian vähän tutkimustuloksia
Luokka III	Hoitointerventiot eivät ole hyväksyttäviä, ei näyttöä hyödystä ja mahdollisesti haittaa

mä IV) salpaus selittää suurelta osin amiodaronin syketaajuutta laskevan ja eteis-kammiojohtumista hidastavan vaikutuksen. Amiodaroni hidastaa sydänlihaksen ärtyvyyttä mutta ei juuri vaikuta intraventrikulaariseen johtumiseen. Lisäksi sillä on anti-iskeemisiä ominaisuuksia suorasta koronaaridilataatiosta, perifeerisen vastuksen vähenemisestä ja sykkeen hidastumisesta johtuen.

Amiodaroni on rasvaliukoinen ja sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. Nopean annon yhteydessä sen pitoisuus saavuttaa huippunsa muutamassa minuutissa. Suuren jakautumistilavuuden takia pitoisuus pienenee jo 30 minuutin kuluttua noin 10 %:iin huippuarvosta (3). Se metaboloituu sytokromi P450-järjestelmän kautta ja erittyy sapen mukana. Amiodaronin liuotinaine on nykyisin kaupallisessa valmisteessa polysorbaatti 80, johon on liitetty osa amiodaronin hypotensiivisestä vaikutuksesta. Tärkeä on huomata myös se, että amiodaroni liukenee ainoastaan glukosiliuokseen.

Amiodaroni sai uusissa suosituksissa luokan II b paljolti ARREST- tutkimuksen takia. Siinä VF-potilaat satunnaistettiin 3 DC:n ja 1 mg adrenaliinin jälkeen ryhmiin, jossa toinen sai 300 mg amiodaronia (n=246) ja toinen polysorbaatti 80:tä (n=258). Tavoittamisviiveissä ei ollut eroa, kuten ei myöskään elvytystoimenpiteissä muutoin. Tutkimus oli suunniteltu näyttämään eron elossa sairaalaan selviytyneiden osalta. Amiodaroniryhmästä selvisi 44 % elossa sairaalaan verrattuna 34 %:n placeboryhmään. Sairaalahoido-

vaihetta ei oltu standardoitu, ja kaikkia alueen sairaaloita käytettiin. 13.4 % amiodaroniryhmän potilaista selvisi sairaalasta kotiin verrattuna 13.2 %:iin placeboryhmän osalta. On huomattava, että 66 % amiodaroniryhmän potilaista sai lisäksi muuta antiarytmistä lääkitystä amiodaronin annon jälkeen, käytännössä lidokaiinia. Amiodaroniryhmässä lisäksi esiintyi enemmän hoitoa vaativaa bradykardiaa ja hypotensiota (4). Eläinkokeissa amiodaronin on todettu lisäävän VF-kynnystä, mutta se ei tule esille välittömästi bolusannostelun jälkeen toisin kuin lidokaiinilla (5,6). Tosin se on pitkäkestoisempi kuin lidokaiinilla. Tämä eroavaisuus voi olla merkityksellinen mikäli molempia lääkkeitä käytetään VF:n hoidon aikana (kuten ARREST- tutkimuksessa)

Uudet ohjeet suosittelevat amiodaronin käyttöä pitkittyneen tai uusiutuvan kammiovärinä hoidossa adrenaliinin annon jälkeen mikäli toinen 3 iskun sarja epäonnistuu. Aikuispotilaan kerta-annos on 300 mg:n bolus (5 mg / kg), mikäli bolusannostelu joudutaan toistamaan voidaan antaa 150 mg lisää. Tarvittaessa voidaan sydämen käynnistyttyä jatkaa infuusiolla tavallisesti 1000-1200 mg / vrk ad 2000 mg / vrk.

Lidokaiini

Lidokaiini kuuluu Vaughan-Williams luokituksen mukaan ryhmään IB. Se salpaa nopeita natrium-kanavia. Sen vaikutuksesta aktiopotentiaalilin kesto ja efektiivinen refraktaariaika lyhenevät. Lidokaiini ei pidennä QT- aikaa. Se vähentää His-

Purkinjen systeemin automatismia ja voi estää kammiovärinää vähentämällä organisoituneen aktivaatorintaman fragmentoitumista heterogeenisiksi aalloiksi. Vaikutukset tulevat esille erityisesti sydänlihasiskemian aikana. Toisaalta hypokalemia vähentää lidokaiinin vaikutusta merkittävästi. Lidokaiinilla ei ole juuri vaikutusta sinus- eikä eteis-kammiosolmukkeeseen eikä sillä ole merkittävää negatiivista inotrooppista tai hypotensiivista vaikutusta. Lidokaiinin jakautumistilavuus on suuri, mutta infuusiomuotoisena sen puoliintumisaika pitenee 24 h:n jälkeen 2 vuorokauden koska se itse inhiboi omaa maksan metaboliaansa. Lidokaiinin toksisuus on hyvin tunnettu. Toksisuuden merkinä ilmenee keskushermosto-oireita, tetaniaa sekä bradykardiaa. Toksisuus ei tavallisesti ilmene pelkästään bolusnostelussa.

Lidokaiinia on käytetty VF:n ja VT:n hoidossa pitkälti historiallisista syistä. Se on ollut laajalti saatavana ja sitä on pidetty suhteellisen turvalisena. Tutkimuksia sen tehosta on vähän. Lidokaiinin on todettu nostavan kammiovärinäkyntä lyhytaikaisesti (6). Kaksi tutkimusta, jotka vertasivat lidokaiinia ja bretyyliä (ei käytössä Suomessa) eivät todenneet eroa näiden lääkkeiden välillä (7,8). Retrospektiivisessä, ei-randomoidussa tutkimuksessa tutkittiin 1212 potilaan selviämistä. Niillä potilailla (n= 185), jotka saivat lidokaiinia spontaani verenkierro palautui 45 %:lle verrattuna 24 %:en, jotka eivät saaneet (n=105). Sama ero oli havaittavissa sairaalaan selvinneiden osalta (38 % vs. 18 %), mutta ei sairaalasta kotiutuneiden osalta (9).

Lidokaiini kuuluu suosituksissa pitkittyneen / toistuvan kammiovärinän hoidossa luokkaan "epäselvä". Sen annostelu on alkuun 1.0–1.5 mg / kg, jatkossa uusintaboluksen annos on 0.5 – 0.75 mg / kg. Totaalivuorokausiannos ei saisi ylittää 3 mg / kg. Infuusiota elvytyksen aikana ei suositella, mutta se voidaan aloittaa tarvittaessa verenkierro palaututtua. Mikäli sitä käytetään yli 24 h, tulee tehdä pitoisuusmääritykset.

Muut

Prokaiiniamidi on Vaughan-Williamsin luokituksen mukaan kinidiin kaltainen ryhmän IA lääke. Prokaiiniamidi ei ole käytössä Suomessa, eikä varsinaisia suosituksia sen käytöstä elvytyksen aikaisen VF:n / VT:n hoidossa ole. Yksi retrospektiivinen prokaiiniamidin käyttöä puoltava 20 potilaan tutkimusaineisto on olemassa (10).

Sotaloli on beetasalpaaja, joka suurina annoksina (väh. 240-320 mg) on ryhmä III lääke kuten amiodaroni. Sotalolin proarytmiset vaikutukset ovat annosriippuvaisia mutta on osoitettu että ne voivat tulla esille jo pienemmilläkkin annoksilla (11). Sotalolin merkitys rytmihäiriöiden hoidossa verrattuna muihin beetasalpaajiin on vähemmän. Sotalolilla on defibrillatiokynnystä maldaltava vaikutus. Ei ole kuitenkaan olemassa tutkimuksia jotka osoittaisivat sen hyödylliseksi VF:n / VT:n hoidossa.

Muiden beetasalpaajien käytöstä elvytyksen aikana on myös hyvin vähän näyttöä. Ne kuuluvat ilman muuta elvytetyn potilaan jatkohoitoon, jos taustalla on sydänlihasiskemia. Käytettäessä yhdessä lidokaiinin tai amiodaronin kanssa tulee noudattaa varovaisuutta.

Hypomagnesemia voi laukaista hoitoresistentin kammiovärinän tai kääntyvien kärkien kammiotakykardian, ja tässä tilanteessa sen käyttö elvytyksen aikana on perusteltua. Rutiininomaisesta käytöstä ei näyttäisi olevan hyötyä kahden prospektiivisen, randomoidun tutkimuksen mukaan (12,13).

Kuinka käyttää antiarytmisiä lääkkeitä elvytyksen yhteydessä?

Kammiovärinän / pulssittoman kammiotakykardian ensisijaislääke aikuispotilaalla on 1 mg adrenaliinia. Mikäli VF / VT jatkuu toisen 3 DC:n jälkeen, antiarytmista lääkityksen antoa tulee harkita. Toinen tavallinen indikaatio antiarytmiselle lääkitykselle on sydämen käynnistymisen jälkeen uusiva VF / VT. Antiarytmista lääkitystä tulee käyttää varoen, jos primaarirytmänä on ollut asystole tai pulssiton rytmi, vaikka jossain vaiheessa elvytystä indusoituisi kammiovärinä.

Mikäli potilas saa monitoroituna kammiovärinän tai pulssittoman kammiotakykardian, ja defibrillaatio päästään suorittamaan viiveettä, defibrilloidaan ad 6 kertaa, ja tulee harkita amiodaronin tai lidokaiinin antamista. Adrenaliinin käyttö ensisijaislääkkeenä tässä tilanteessa voi laukaista pahenevan kammiovärinäkierteen.

Lopuksi

Nykyisen tiedon valossa näyttää siltä, että minäkään antiarytmisen lääkkeen vaikuttavuudesta lopulliseen selviämiseen ei ole näyttöä. Tärkeää on myös huomata se tosiseikka, että VF / VT-potilaan selviämisessä varhainen defibrillaatio on keskeisessä asemassa, ja antiarytmisten lääkkeiden

oikealla ja viisaalla käytöllä voidaan saavuttaa mahdollisesti vain hieman lisäarvoa. Toisaalta niiden väärällä käytöllä voidaan saada aikaan jopa haittaa ja lääkkeiden käyttöön voi liittyä potentiaalisesti merkittäviä sivuvaikutuksia. Nykyiset tutkimukset puoltavat amiodaronin käyttöä annettuna adrenaliinin jälkeen pitkittyneen tai toistuvan VF:n / VT:n hoidossa, koska sen on todettu parantavaan todennäköisyyttä selvitä hengissä sairaalaan. Lidokaiinin osalta tutkimuksiin perustuva kova näyttö puuttuu, ja sitä tuskin tästä halvasta lääkkeestä saadaankaan. Koska lääkkeiden paremmuudesta ei ole toistaiseksi selkeää näyttöä, lidokaiinilla on edelleen paikkansa tilanteissa, jossa amiodaronia ei ole saatavissa tai sen käyttöön muutoin joudutaan harvoin tai siihen liittyvät riskit halutaan välttää.

Kirjallisuusviitteet

- Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: International consensus on science. *Circulation* 2000; 102: Suppl 8.
- Uusaro A, Ruokonen E. Milloin näyttö riittää? *Finnanest* 2000; 33: 119-121.
- Raatikainen PMJ, Huikuri HV. Amiodaroni rytmihäiriöiden hoidossa. *Duodecim* 1998; 114: 1923
- Kudenchuck PJ, Cobb LA, Copass MK, ym. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999; 341: 871-8.
- Chen BP, White CM, Fan C, ym. The effect of amiodarone on the ventricular fibrillation threshold. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 832-7.
- Chow MS, Kluger J, DiPersio DM, ym. Antifibrillatory effects of lidocaine and bretylium immediately postcardiopulmonary resuscitation. *Am Heart J* 1985; 110: 938-43.
- Olson DW, Thompson BM, Darin JC. A randomised comparison study of bretylium tosylate and lidocaine in resuscitation of patients from out-of-hospital ventricular fibrillation in a paramedic system. *Ann Emerg Med* 1984; 13: 807-10.
- Haynes RE, Chinn TL, Copass MK. Comparison of bretylium tosylate and lidocaine in management of out-of-hospital ventricular fibrillation: a randomised clinical trial. *Am J Cardiol* 1981; 49: 353-6.
- Herlitz J, Ekstrom L, Wennerblom B, ym. Lidocaine in out-of-hospital ventricular fibrillation: does it improve survival? *Resuscitation* 1997; 33: 199-205.
- Stiell IG, Wells GA, Herbert PC, ym. Association of drug therapy with survival in cardiac arrest: limited role of advanced cardiac life support drugs. *Acad Emerg Med* 1995; 2: 264-273.
- Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, ym. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: Sotalol vs. bisoprolol. *Eur Heart J* 2001; 22: 1504-1510.
- Thel MC, Armstrong AL, McNulty SE, ym. Randomized trial of magnesium in in-hospital cardiac arrest. *Lancet* 1997; 350: 1272-1276.
- Fatovich DM, Rentice DA, Dobb GJ. Magnesium in cardiac arrest. *Resuscitation* 1997; 35: 237-241.

Jouni Kurola, erikoislääkäri
anestesiologian ja tehohoidon klinikka, KYS
Antti Hedman, kardiologian erikoistuva lääkäri
sisätautien klinikka, KYS



Kuva: Juhani Lassander