

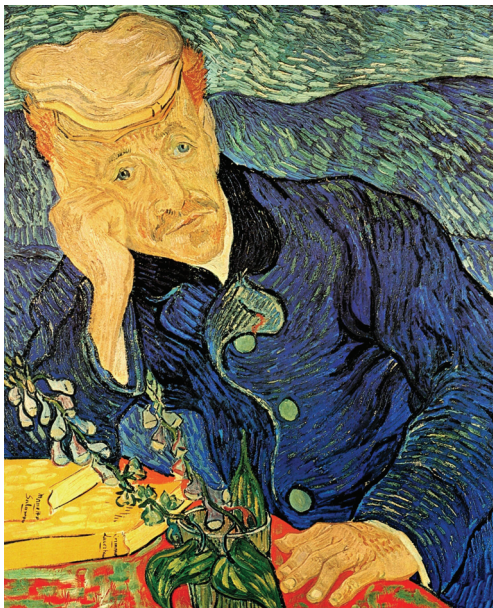
UTVIKLINGEN AV ANTIARYTMIKA – EN HISTORIE MED FORVIKLINGER.

*Knut Gjesdal og Eivind S. Platou, Kardiologisk avdeling,
Oslo Universitetssykehus Ullevål*

De antiarytmiske medikamenters historie er lang og dramatisk. Den rommer glitrende kliniske observasjoner og sunt skjønn, men også faglig blindhet, grådighet og svindel, med tusener av dødsfall i kjølvannet. Fader Holberg var særdeles legekritisk, og hans lille vers kan også leses med proarytmi i tankene:

Liber IV, 60. *Om Doktor Christen* (i originalen «*medicus Theodoricus*»):

*Den Doktor Christen kan en Sygdom strax fordrive;
Den Syge la 'er han dø, saa faaer ej febr'en Fod.
Den sørgend' Ænke da han saadan Trøst kan give:
Jer Mand han døde vel, men febr'en ham forlod¹.*



Figur 1. Dette bildet av van Goghs lege dr. Gachet med revebjellen kan tolkes som eksempel på digitalisindusert gulsyn. Bildet ble for øvrig solgt hos Christies for 82 millioner \$ i 1990.

Digitalis

Historien om William Withering, som var lydhør overfor en døende urtekone, er vel kjent². Vi må tro at suksessen skyldes at revmatiske vitier var så vanlige på den tiden, og at kombinasjonen av raskt overledet atrieflimmer og sekundær høyresvikt var ideelt mål for digitalis' dromo- og inotrope egenskaper (dromotrop - ledningstid). Overdoser var vanlige, med proarytmier (typisk arietakykardi med blokk) og ledsagende gulsyn (xantopsi) (figur 1). Digitalis tilhører antiarytmika klasse V (andre antiarytmika, heriblant Na⁺K⁺ATPase-hemmere)³.

Fremdeles er det bekymring om at digitalis nok gir symptomlindring, men kanskje til en pris av økt dødelighet⁴.

Kinin-kinidin

En hollandsk plantasjeieier (eller kanskje var han kaptein på en ostindiafarer) oppsøkte Karel Frederik Wenckebach for mageplager. Han hadde også atrieflimmer som ble oppdaget av Wenckebach. "Ikke noe problem", sa mannen, "det forsvinner alltid når jeg har malaria." Dermed kom Wenckebach på sporet av kinin og senere enantiomeren kinidinetts effektive virkning på atrieflimmer⁵. Nederlenderen Wenckebach endte sin karriere som professor i Wien, berømt også for Wenckebach-blokk og Wenckebachs atriebunt mellom sinus- og AV-knuten. Helt frem til 1974 fikk man i Norge Wenckebachs piller, en kombinasjon av kinidin og folium digitalis (noen oppskrifter med tilskudd av fenemal, koffein, extractum belladonnae og til og med stryknin)⁶. De forsvant etter noen dødsfall pga. for kraftig effekt av folium digitalis: alkaloidkonsentrasjonen i bladene var for uberegnelig.

For å drive bort atrieflimmer fikk pasientene på 1960 og -70-tallet kini-

din opptrappet til det ga øresus. Da var dosen høy nok (alt for høy), og pasientene konverterte ofte til sinusrytme. Mange opplevde imidlertid de beryktede "kinidinsynkopene" som Rokseth og Storstein viste var ultrasnask, potensielt livstruende proarytmier⁷. Deres funn ble bekreftet av andre, og en tre ganger økt dødelighet ble funnet hos dem som brukte kinidin som residivprofylakse (metaanalyse i 1990⁸).

En pasient berettet for noen år siden om at hun hadde fått anbefalt en fin naturmedisin fra Sør-Amerika. Men hun fikk så mye hjerteklapp at hun sluttet raskt. Og hun kunne bekrefte at medisinen var bitter ...

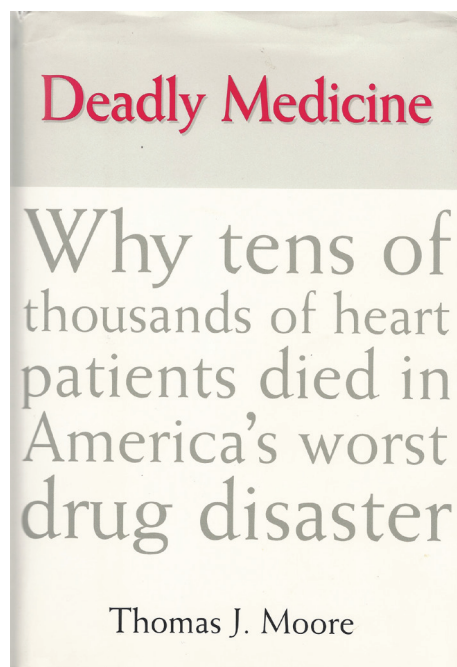
Akutt infarktbehandling

Den senere fredsprisvinneren Bernhard Lown introduserte herteovervåkingsavdelingen i Boston i 1965 - ettersom defibrillatoren som han hadde vært med på å utvikle, gjorde det mulig å redde infarktpasienter som fikk ventrikkelflimmer. Allerede året etter var en overvåkingsstue i gang på VIII avdeling ved Ullevål sykehus. Før pasientene fikk sin ventrikkelflimmer hadde de ofte økende ventrikulær arytmi (Lowns grader I-IV⁹), og dette indiserte, mente man, antiarytmisk behandling. Ved en tilfældighet var lidokainets antiarytmiske effekt blitt oppdaget et tiår før, og det kunne fjerne eller redusere disse arytmiene. Profylaktisk bruk av lidokain var derfor vanlig ved akutt infarkt gjennom 70- og 80-tallet. Og vi trodde på det - ganske lenge. Det var en del bekymringer i miljøet, og Velebits¹⁰ publisering og andre¹¹ satte fingeren på begrepet proarytmi. Noen grupper mente at det var like bra å behandle pasientene hjemme, for mortaliteten var lik¹². Det er mulig at lidokainbehandlingen reduserte gevinsten av overvåkingen. Ved en senere gjennomgang av ventrikkelflimmerereksemplene på overvåkingen på Ullevål sykehus viste det seg at de fleste registreringene var *torsades des pointes*, altså tegn på proarytmisk effekt. I 1996 forsvant anbefalingene om bruk av lidokain (klasse III-indikasjon, dvs. ikke anbefalt) fra de amerikanske retningslinjene for infarktbehandling, og lidokain i rutinebruk er fortsatt frarådet¹³. Metaanalyser har ikke vist dokumentasjon av nytten, og det er

sannsynlig at medisinen har gjort mer skade enn nytte.

Primærprevensjon av postinfarktarytmier

Man visste at pasienter som hadde mye ventrikulære arytmier etter et hjerteinfarkt, hadde økt forekomst av plutselig hjertedød. Det var godt dokumentert at klasse I-antiarytmika undertrykte ventrikulære ekstrasystoler (VES), og på 70- og 80-tallet ble titusener postinfarktpasienter behandlet slik uten at det forelå kontrollerte kliniske studier som viste at det var bra¹⁴. Bare noen få var skeptiske¹⁰. Det var derfor ikke enkelt å få i gang *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)*. De med store infarkter "måtte behandles", og ble ikke med. De screened hadde VES som forsvant på encainid, flekainid eller moricizine, og disse responderne ble så randomisert til placebo eller behandling med "det effektive" medikamentet. Studien måtte avsluttes før tiden på grunn av stort antall endepunkter, og overraskelsen var stor da det viste seg å



Figur 2. Thomas Moores bok fra 1995 levner verken legemiddelindustrien, utprøverne eller myndighetene mye ære.

være overdødelighet i encainid- og flekainidarmene¹⁵. Dette var et nådestøt mot bruk av klasse I-medikamenter etter hjerteinfarkt. En forklaring på at det går så galt hos denne pasientgruppen kan være at medisinen bremser ledningshastigheten, men i ulik grad i ischemisk og friskt vev. Når det så blir iskemi, vil ubalansen i hjertet forsterkes av medisinen, og nye reentrykretser kan oppstå.

Residivprofylakse mot postinfarktarytmier

I 1967 kom den første rapporten om programmert elektrisk stimulering av hjertet: reentryarytmier kunne kontrollert startes og stoppes¹⁶. Da His-buntregistrering kom¹⁷, fikk vi verktøy til å kartlegge arytmier som hadde permanent substrat, dvs. de som ikke var sekundære til iskemi, veggstrekk eller ionekanalforstyrrelser. Dette ble tiden for sekvenstesting av antiarytmika mot residiv av ventrikulære postinfarktarytmier. Ventrikkeltakykardi ble startet og stan- set med programmert stimulering. Så ga man medikament intravenøst og forsøkte å inducere arytmien igjen. Hvis den ikke lenger kunne utløses, antok vi at medisinen ville fungere. Medikamenterkonsentrasjonen i blod ved virksom dose ble målt og veiledet doseringen av peroral medisin. Mexilitin, prokainamid, disopyramid og flekainid er alle Na⁺-kanalblokkere (klasse I-antiarytmika) som ble brukt slik. Behandlingen sviktet ofte, særlig hvis det ble iskemi, men det var det beste vi hadde. Den medikamentelle behandling av ventrikkelarytmier hos postinfarktpasientene skiftet til ICD på 1990-tallet (i 1993 gikk vi over til pectorale implantater). Betablokkerne hadde dessuten gjort sitt inntog for bruk etter infarkt¹⁸, under infarkt¹⁹ og ved hjertesvikt²⁰. De betegnes som klasse II-antiarytmika, men hovedvirkningen er indirekte via påvirkning av hjertets oksygenbehov, blodtrykk og hormoner.

Utviklingen av klasse III-antiarytmika.

Amiodaron ble utviklet som antianginøst middel (det har kalsiumblokkerende og antiadrenerg effekt) inntil Vaughan Williams og

Bramah Singh tok tak i fenomenet at pasientene med amiodaron fikk så rolig hjerterytme. Bramah Singh disputerte på klasse III antiarytmisk effekt i 1970, og Vaughan Williams kom med sin antiarytmika-klassifikasjon²¹. Men pasientene ble blå (man fikk det alternative slagordet "better blue than dead"), tyreotoksikose, myksødem og lungeproblemer. Og så ble man ikke kvitt det (flere måneders halveringstid). Otto Orning kom med beskrivelsen "farlig, farlig, men herlig, herlig" etter en sang hvor man tenkte på helt andre ting. Og klasse I-antiarytmika gjorde sitt store inntog, og amiodaron ble skjøvet til side.

I sine omfattende studier av virkemåten til antiarytmika hadde Vaugham-Williams og Bramah Singh plassert amiodaron i klasse III (medikamenter som forlenger aksjonspotensialet)²². Amiodaron er imidlertid en multikanalhemmer, og det var logisk å prøve å rendyrke klasse III-konseptet. Det viste seg å være en blindgate. Når de repolariserende K⁺-kanalene blokkeres, blir aksjonspotensialene lange, og det oppstår Ca⁺⁺-medierte oscillasjoner i membranpotensialet og dermed triggede etterpotensialer og polymorfe ventrikkeltakykardier, samme mekanisme som ved lang QT-tidssyndrom. Sotalol kom rundt 1980, lansert som en vanlig betablokker. Det er imidlertid en racemisk blanding: l-sotalol er en uselektiv betablokker, og d-sotalol et rent klasse III-medikament. Bruk av d-sotalol alene ble en katastrofe²³. Flere andre lovende klasse III-medikamenter har blitt oppgitt på veien mot registrering på grunn av dokumenterte eller fryktede proarytmier. Pfizers dofetilid mot atrieflimmer nådde lengst før det stoppet. Ibutilid, som kan gis iv. mot atrieflutter, er fortsatt i bruk. Proarytmifaren (torsades og ventrikkelflimmer) er imidlertid betydelig, men kompenseres ved at det bare gis som bolusdoser, har svært kort halveringstid og pasienten overvåkes til medikamentet er ute.

Kalsiumkanalblokkere (klasse IV)

Fra midten av 60-årene ble verapamil studert. Det ble lansert som en slags betablokker, men snart skjønte en at spen-

ningsavhengige kalsiumkanaler var angrepspunktet. Hovedindikasjonene for kalsiumkanalblokkere var hypertensjon og angina pectoris, men i dag benyttes både verapamil og diltiazem mest for sine effekter på pacemakercellene, hvis impulsgenerering og ledningsevne svekkes (negativ krono- og dromotropi)²⁴. De virker på en rekke atriearytmier og sjeldne ventrikkelarytmier og bremser AV-knuten. Mange bruker dem som forebyggende mot atrieflimmer, men her har de ingen effekt.

Multikanalblokkere

Amiodaron er klassikeren som fortsatt brukes til tross for sine betydelige bivirkninger. Kombinasjonen av K⁺-kanalblokkade, Na⁺-kanalblokkade, Ca⁺⁺-kanalhemning og en antisympatikusvirkning gir god antiarytmisk effekt og hindrer de fleste proarytmier. Bruken blir likevel begrenset fordi de klassiske supraventrikulære takykardier nå fortrinnsvis behandles med radiofrekvensenergi (kateterablasjon)²⁵ og ventrikkelarytmiasientene skal dekkes med ICD²⁶ (men må av og til få amiodaron i tillegg). Hovedindikasjonen i dag blir derfor atrieflimmer, og her er det stadig et marked. Kateterablasjon er fortsatt kostbart og gir hyppige, til dels alvorlige komplikasjoner. Legemiddelfirmaene jakter intenst etter medikamenter med større effekt på ariet enn på ventriklene. Dronedaron per os og vernakalant til injeksjon er eksempler på slike som brukes hhv. mot atrieflimmerresidiv og for konvertering. Men det er kommet restriksjoner på bruk av dronedaron pga. farlige bivirkninger. Vernakalant er nå etablert for konvertering av atrieflimmer. Flere andre nye antiarytmika er kommet langt i sin utvikling.

Konklusjoner

Med et forbehold for digitalis, er vi rimelig sikre på at dagens medikamentelle arytmibehandling er nyttig. Historien har lært oss at randomiserte kontrollerte kliniske studier bør inn tidlig i utviklingen av ny behandling, og at bruk av surrogatmål som endepunkt kan være katastrofal. Proarytmier er trusselen ved alle nye antiarytmika²⁷. Historien viser også hvilken enorm investering som

ligger bak utviklingen av et nytt medikament og hvilket sjansespill det er.

Referanser

- 1 Stien R. «At spørge med lægerne» - om Holbergs epigrammer om leger og sykdom. Tidsskr Nor Lægeforen 2003;123:1896-9
- 2 Withering W. An account of the foxglove and some of its medical uses with practical remarks on dropsy and other diseases." M.Swinney, Birmingham 1785
- 3 Vaughan Williams EM. Classification of antidysrhythmic drugs. Pharmacol Ther B, 1975;1:115-38
- 4 Gjesdal K, Feyzi J, Olsson SB. Digitalis - a dangerous drug in atrial fibrillation? An analysis of the SPORTIF III and V data. Heart 2008;94:191-6
- 5 Wenckebach, KF. Die unregelmässige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung. Leipzig und Berlin: Verlag von Wilhelm Engelmann, 1914
- 6 Cullhed I. Serendipitet en insikt om oväntade samband. Läkartidningen 2003;100:1248-1249
- 7 Rokseth R, Storstein O. Quinidine therapy of chronic auricular fibrillation. The occurrence and mechanism of syncope. Arch Intern Med. 1963;111:184-9
- 8 Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. Circulation 1990;82:1106-16
- 9 Lown B, Fakhro AM, Hood WB Jr, et al. The coronary care unit—new perspectives and directions. JAMA 1967;199:188-98
- 10 Velebit V, Podrid P, Lown B, Cohen BH, Graboyes TB. Aggravation and provocation of ventricular arrhythmias by antiarrhythmic drugs. Circulation 1982;65:886
- 11 Platou ES, Orning OM, Amlie JP. Arytmier utløst av antiarytmika - torsades de pointes. Tidsskr. nor lægefor 1987;107:1899-1901
- 12 Mather HG, Morgan DC, Pearson NG, Thorne MG, Lawrence CJ, Riley IS. Myocardial infarction: a comparison between home and hospital care for patients. British Medical Journal, 1976;1:925-929
- 13 Van de Werf F, Bax J, et al. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2008;29:2909-45
- 14 Lie KI, Wellens HJJ, Van Capelle FJ, et al. Lidocaine in the prevention of primary ventricular fibrillation. N Engl J Med 1974;291:1324-6
- 15 Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Car-

- diac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-8
- 16 Durrer D, Schoo L, Schuilenburg RM, et al. The role of premature beats in the initiation and the termination of supraventricular tachycardias in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 1967;36:644-62
 - 17 Scherlag BJ, Lau SH, Helfant RH. Catheter technique for recording His bundle activity in men. *Circulation* 1969;39:13-8
 - 18 Pedersen TR. The Norwegian Multicenter Study of Timolol after Myocardial Infarction. *Circulation* 1983;67:149-53
 - 19 Yusuf S, Peto R, Bennett D. Early intravenous atenolol treatment in suspected acute myocardial infarction: preliminary report of a randomised trial. 1980;316:273-6
 - 20 Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993;342:1441-6
 - 21 Vaughan Williams EM. Classification of antidysrhythmic drugs. *Pharmacol Ther B*, 1975;1:115.
 - 22 Platou ES, Gjesdal K. Historien om amiodaron (men Rocambole var ikke død). *Hjerteforum* 2011;24:119-24
 - 23 Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* 1996;348:7-12
 - 24 Nayler WG, Dillon JS. Calcium antagonists and their mode of action: an historical overview. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;21 Suppl 2:97S-107S
 - 25 Budde TH, Breithardt G, Borggreve M, et al. Erste Erfahrungen mit der Hochfrequenzstrom ablation der AV Leitungssystems beim Menschen. *Z Kardiol* 1987;76:204-10
 - 26 Mirowski M, Reid PR, Mower MM, et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator. *N Engl J Med* 1980;303:322-5
 - 27 Platou ES, Orning OM, Amlie JP. Arytmier utløst av antiarytmika - torsades de pointes. *Tidsskr Nor Lægefor* 1987;107:1899-1901

