

# Historie a současnost klinického použití verapamilu, beta-blokátorů a jejich vzájemné kombinace v arytmologii

Peter Hanák, Radek Jančár, Marcel Heczko, Radim Kryza

Interní oddělení, Městská nemocnice Ostrava, Ostrava, Česká republika

Hanák P, Jančár R, Heczko M, Kryza R. **Historie a současnost klinického použití verapamilu, beta-blokátorů a jejich vzájemné kombinace v arytmologii.** *Cor Vasa* 2011;53:559–562.

Přehled kombinovaného použití verapamilu, bisoprololu a moxonidinu u 22letého muže při léčbě hypertenze s následným, významně symptomatickým proarytmogenním účinkem dané léčby. Kasuistika přináší celé spektrum sekundárních – iatrogenních arytmií. U daného případu lze nalézt jak poruchu tvorby a vedení vzruchu, tak i aktivaci náhradních center automacie, ektopická ložiska automacie. Dané dysrytmie byly plně reverzibilní, s restitucí sinusového rytmu do 48 hodin po vysazení proarytmogenních antihypertenziv. Terapeutické použití kombinace verapamilu s beta-blokátory v arytmologii představuje rizikovou léčbu, která by se měla provádět jen za hospitalizace při trvalém monitoringu s pozvolnou titrací dávky (především beta-blokátoru), za předpokladu selhání jiných forem léčby.

**Klíčová slova:** Verapamil – Beta-blokátory – Kombinovaná léčba – Arytmie – Proarytmogenní účinek

Hanák P, Jančár R, Heczko M, Kryza R. **Historical and current clinical usage of verapamil, beta-blockers and their mutual combinations in arrhythmology.** *Cor Vasa* 2011;53:559–562.

Review of combinations of verapamil, bisoprolol and moxonidine in 22-year-old hypertensive man is presented, and significant symptomatic pro-arrhythmogenic effect of this treatment is mentioned. Whole range of secondary – iatrogenic – arrhythmias is described in this case report. Disordered impulse formation and conduction, activation of alternate pacemakers and ectopic pacemakers were all seen in this patient. The observed dysrhythmias were fully reversible, with a restitution of sinus rhythm within 48 hours of pro-arrhythmogenic antihypertensives discontinuation. Therapeutic use of the combination of verapamil and beta-blockers in arrhythmology is risky; this combination should only be used during hospitalization with permanent monitoring and slow dose titration (especially with beta-blockers), provided that other forms of treatment had failed.

**Key words:** Verapamil – Beta-blockers – Combined treatment – Arrhythmia – Pro-arrhythmogenic effect

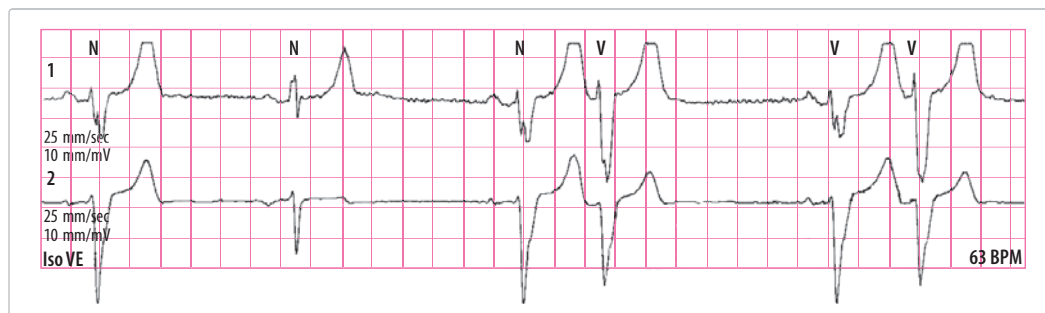
**Adresa:** MUDr. Peter Hanák, Interní oddělení, Městská nemocnice Ostrava, Nemocniční 20, 728 80 Ostrava, e-mail: gamandan@yahoo.com

## Kasuistika

Předkládáme případ 22letého muže (hmotnost 101 kg, výška 197 cm, BMI 26) s juvenilní arteriální hypertenzí. Farmakoterapie hypertenze byla zahájena v 19 letech věku pacienta. Terapie byla řízena ambulantním kardiologem, v jehož režii pacient podstoupil komplexní vyšetření vylučující sekundární hypertenzi. Před hospitalizací v našem zdravotnickém zařízení dlouhodobě užíval jedenkrát denně fixní kombinaci 240 mg verapamilu/4 mg trandolaprilu a moxonidin 0,4 mg. Přibližně dva týdny před přijetím na naše oddělení přidal praktický lékař k medikaci 5 mg bisoprololu jednou denně pro nedostatečnou kompenzaci TK. Po deseti dnech užívání posílené medikace začal pacient pozorovat zhoršení výkonnosti, slabost, závratě. Postupně se přidaly epizody mlhavého vidění a zatmění před očima. Pro tyto potíže byl vyšetřen oftalmologem, který vyloučil organickou

poruchu visu. Během vyšetření byla naměřena vysoká hodnota krevního tlaku (200/90 mm Hg). Pacient byl indikován k holterovskému vyšetření, bez specifikace jeho typu.

Při analýze záznamu holterovského EKG byla zjištěna celá řada srdečních arytmií vysvětlujících symptomy pacienta. Poruchy tvorby vzruchu v SA uzlu reprezentovaly epizody junkční bradykardie s frekvencí kolem 30/min (řádově v desítkách minut). Poruchu vedení vzruchu dokumentovala AV blokáda I. stupně. Dále se objevovaly jednotlivé uniklé junkční a různorodě vázané polymorfní komorové extrasystoly (obrázek 1). Na stripech EKG holterovského vyšetření (obrázek 2) bylo možno pozorovat časnou následnou depolarizaci, patrně způsobenou velmi pomalou srdeční frekvencí (nejspíše ve 2. fázi repolarizační části akčního potenciálu). EKG holterovské vyšetření nezachytilo žádnou komorovou tachykardii.



Obrázek 1  
EKG – porucha  
nitrokomorového  
vedení s následnou  
komorovou ektopií

Vzhledem k záchytu až desetisekundové zástavy sinuso-  
vého uzlu – „sinus arrest“ (obrázek 3) – byl pacient vyzván  
k hospitalizaci rovnou z pracovního procesu. Zajímavá je  
skutečnost, že ani takto dlouhá asystolická pauza nevedla  
u pacienta k poruše vědomí.

Pacient byl přijat na monitorované lůžko našeho  
intermediárního kardiologického oddělení. Na vstupním  
EKG byl komplex QRS rozšířen na 100 ms s morfologií  
inkompletního bloku pravého Tawarova raménka, srdeční  
osa byla semihorizontální.

Během EKG monitoringu byla základním rytmem  
sinusová bradykardie ve frekvenčním rozmezí 40–50/min,  
s četnými polymorfními komorovými extrasystolami.

Bradykardizující medikace byla kompletně vysazena  
(verapamil, bisoprolol i moxonidin). Do dvou dnů došlo  
k ustálení stabilního sinusového rytmu, ke zkrácení QRS  
na 80 ms, komorová ektopie se vyskytovala již jen zcela  
sporadicky. V terapii hypertenze jsme ponechali pouze  
25 mg losartanu jednou denně.

Krevní tlak pacienta se dále pohyboval kolem  
140/75 mm Hg. Echokardiografie prokázala hraniční šíři  
septa při dobré systolické funkci LK, dopplerovské vyšetření  
renálních tepen vykazovalo normální nález, laboratorní nálezy  
byly bez pozoruhodností. Pátý den hospitalizace byl pacient  
propuštěn domů.

V dalším kardiologickém sledování nebyla zachycena  
významná srdeční arytmie, výkonnost se vrátila do nor-  
málu. Ke zlepšení kompenzace hypertenze byla navýšena  
dávka losartanu a přidána malá dávka hydrochlorothiazidu  
ve fixní kombinaci.

## Verapamil a blokátory $\beta$ -adrenergních receptorů

Verapamil – blokátor  $\text{Ca}^{2+}$  kanálů – je derivát odvozený  
z fenylalkylaminů zařazovaný mezi antiarytmika IV. skupi-

ny dle Vaughana-Williamse. První praktická demonstrace  
blokady  $\text{Ca}^{2+}$  kanálů je připisována A. Fleckensteinovi  
a spol. v roce 1967.

Primárním léčebným využitím verapamilu byl antian-  
ginózní účinek u pacientů s ICHS, brzy po jeho zavedení  
do klinické praxe se objevují i údaje o jeho antiarytmickém  
účinku.

Antiarytmický účinek je zaměřen především na sinoatri-  
ální (SA) a atrioventrikulární (AV) uzel, jejichž aktivace je  
založena na kalciovém proudu. Buňky SA uzlu vytvářejí akční  
potenciály, podmíněné pohybem  $\text{Ca}^{2+}$  iontů přes buněčnou  
membránu, přičemž verapamil prodlužuje refrakterní fázi  
a snižuje frekvenci výskytu impulsů v daném uzlu.<sup>1</sup> Verapamil  
také potlačuje sklon k diastolické depolarizaci v buňkách SA  
uzlu,  $v_{\max}$  ve fázi 0 akčního potenciálu, prodlužuje kondukční  
čas a relativní i absolutní refrakterní periodu AV uzlu.<sup>2</sup>

Skupina D. M. Kliklera zkoumala po dobu patnácti let  
vliv verapamilu na vedení vzruchu AV uzlem a mecha-  
nismus terminací arytmií.<sup>3</sup> Jejich závěry platné a používané  
dodnes je možno vidět v *tabulce 1*.

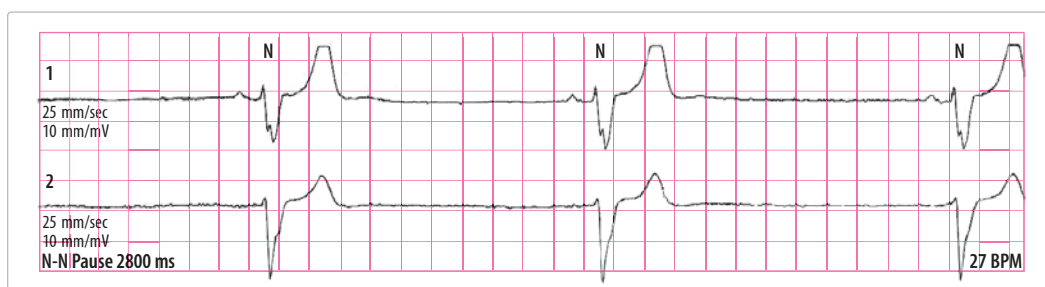
Beta-blokátory kompetitivně antagonizují účinky sympa-  
tické stimulace na  $\beta$ -adrenergních receptorech (II. třída dle  
Vaughana-Williamse). První klinicky užívaný beta-blokátor,  
propranolol byl syntetizován v roce 1964.<sup>4</sup>

V současné době mají beta-blokátory významně široké  
užití a jasné indikace v léčbě kardiologicky nemocných jak  
v primární, tak i v sekundární prevenci.<sup>5-7</sup>

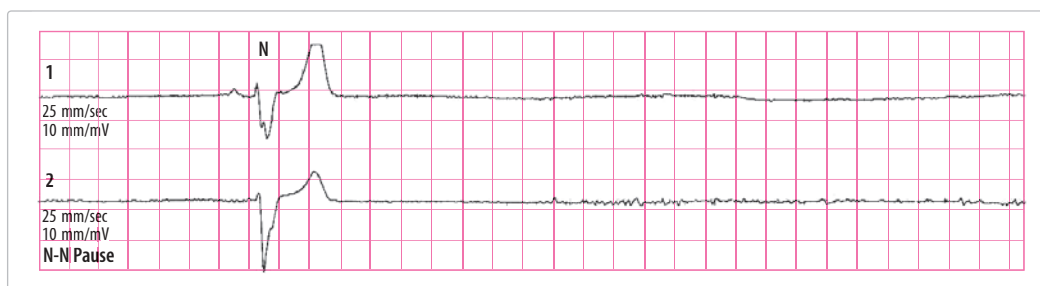
Beta-blokátory účinkují na různých úrovních převodního  
srdečního systému. Depresorický vliv beta-blokátorů na SA  
uzel lze jednoduše dokumentovat zpomalením měřené  
srdeční frekvence. Elektrofyzilogicky lze daný účinek  
prokázat zpomalením SACT, SNRT a cSNRT.

Z bradykardizujících účinků nejvíce dominuje negativní  
dromotropní účinek na úrovni AV uzlu.

Kromě SA a AV uzlu zpomalují beta-blokátory  
spontánní automaticitu i v Purkyňových vláknech, tedy



Obrázek 2  
EKG – časná  
následná depolari-  
zace LK způsobená  
iatrogenně



Obrázek 3  
EKG – „sinus arrest“

v dalších strukturách, které jsou ovlivněny adrenergním tonem. Studie na zvířecích modelech také prokázaly, že chronická blokáda  $\beta$ -receptorů prodlužuje trvání akčního potenciálu jak v síních, tak i v komorách pracovního myokardu.<sup>8</sup> Na druhé straně beta-blokátory neovlivňují převodní systém srdečních komor s minimálním účinkem na šíři komplexu QRS.<sup>9</sup> Stručné shrnutí jejich praktického použití v arytmologii<sup>10-17</sup> je uvedeno v *tabulce 2*.

Zásadní postavení beta-blokátorů mezi antiarytmiky utvrdily až výsledky studie CAST. Při hodnocení podskupiny nemocných se systolickou dysfunkcí LK a EFLK < 40 % byli srovnáváni nemocní, kteří užívali beta-blokátory, placebo, antiarytmika (encainid, flecainid a moricizin) a kombinaci antiarytmika s beta-blokátory. Nejnížší mortalita byla zjištěna u nemocných léčených pouze beta-blokátory, následovala skupina léčená beta-blokátory i antiarytmiky. Vyšší mortalita byla u skupiny placebové a nejvyšší u skupiny léčené antiarytmikem.<sup>18</sup>

### Kombinované použití verapamilu s beta-blokátory v kardiologické praxi

Nejstarší kombinované použití beta-blokátoru s verapamilem nacházelo uplatnění v léčbě ischemické choroby srdeční. V 70. a 80. letech minulého století bylo u pacientů s rezistentní formou anginy pectoris při maximální dávce beta-blokátoru v terapii doporučeno přidání blokátoru kalciových kanálů. Z tehdy běžně užívaných přípravků si udržoval prvenství verapamil. Bezpečnostní profil dané kombinace byl dostatečně vysoký, jak vyplynulo z výsledků tehdejších malých krátkodobých studií.<sup>19</sup> Riziko akutního srdečního selhání představuje především kombinace přípravků podaných i.v.

Dodnes uznávaným mechanismem nežádoucích účinků společného použití verapamilu a beta-blokátoru je vzájemné potencionování účinek na kontraktilitu a kondukční systém

srdce (tzv. farmakodynamická interakce). Obě léčiva mají silně negativní inotropní účinek, což je vlastnost, která představuje absolutní kontraindikaci vzájemného použití u pacientů se systolickou dysfunkcí levé komory.<sup>20</sup>

Výzkumný tým I. N. Findlaye v 80. letech minulého století zkoumal klinický a farmakodynamický účinek verapamilu, beta-blokátoru a jejich vzájemné kombinace v dvojité zaslepené, placebem kontrolované srovnávací studii u pacientů s limitující anginou pectoris. Jako nežádoucí účinek terapie byly u 27 % pacientů zachyceny významné bradyarytmie, které vedly k vyřazení ze studie.<sup>21,22</sup> Na základě této studie Findlay formuloval názor, že zahájení kombinované léčby uvedenými antiarytmiky může být uskutečněno jen za hospitalizace při monitorování srdečního rytmu a doporučil pozvolnou individuální titraci dávky léčiva (především beta-blokátoru).

Verapamil interaguje s beta-blokátory i farmakokineticky, konkrétně u hepatálně metabolizovaných beta-blokátorů, kdy zvyšuje jejich sérovou koncentraci. Také eliminační poločas verapamilu se prodlužuje v kombinaci s lipofilními beta-blokátory. Avšak podstatné je, že zásadní nežádoucí účinky (nejen arytmologické) dané kombinace jsou závislé na dávce a plazmatické koncentraci obou léčiv.<sup>23</sup>

Odpověď pacientů na jednotlivé beta-blokátory a časově i na verapamil se může lišit v závislosti na rozdílné farmakogenetice jednotlivců. Jedna z 15 osob vykazuje nadměrnou reaktivitu na standardní dávku beta-blokátoru (tzv. pomalý metabolizátor). Příčinou je skutečnost, že biotransformace zprostředkovaná enzymy CYP450 vykazuje genetickou variabilitu (polymorfismus), která ovlivňuje pacientovu odpověď na určité léčivo.<sup>24</sup>

Tabulka 1 Použití verapamilu v arytmologické praxi

- Terminace paroxysmální reciproční AV tachykardie (i.v. forma)
  - spojené jen se samotným AV uzlem
  - asociované s preexcitací (zablokování re-entry mechanismu v samotném AV uzlu)
- Zpomaluje a kontroluje komorovou odpověď u fibrilace síní
- Zvyšuje stupeň bloku AV uzlu u flutteru síní, příležitostně vede k verzi na sinusový rytmus
- Profylaxe AV re-entry tachykardie (p.o. forma)
- Terapie benigních, tzv. verapamil-senzitivních komorových arytmií (verapamil je užitečný u komorových tachyarytmiích tam, kde arytmie vychází z Purkyňových vláken).<sup>3</sup>

Tabulka 2 Použití beta-blokátorů v arytmologické praxi

- Ovlivňují AV převod u sínových tachyarytmií a u flutteru/fibrilaci síní<sup>10</sup>
- Snižují recidivy paroxysmů fibrilace síní (tzv. antifibrilační vliv při FIS na základě „farmakologické remodelace“ intraatriálních buněk)<sup>11</sup>
- Zvyšují signifikantně „fibrilační práh“ u komorových arytmií<sup>12-15</sup>
- Ovlivňují adrenergní „trigger“ aktivitu komorových arytmií vycházejících z RVOT<sup>16</sup>
- Terapie SV arytmií zahrnujících do re-entry okruhu AV uzlu (tachykardie u WPW syndromu, AV nodální tachykardie)
- Terapie u arytmií asociovaných s feochromocytomem, případně anestetikem halotanem
- Terapie arytmií při hypertyreóze a intoxikaci digitalisem s tachyarytmiemi<sup>17</sup>
- Použití při excesivní adrenergní hyperstimulaci (např. u nadměrného cvičení, vystupňovaných emocí nebo abúzu kokainu)

Vyšší plazmatické koncentrace beta-blokátoru u „pomalých metabolizátorů“ je vystavují vyššímu riziku nežádoucích účinků. Dle Wutkeho a spol. jde při dlouhodobé léčbě metoprololem až o pětinasobně vyšší riziko.<sup>25</sup> U pacientů s danou farmakogenetikou je kombinovaná léčba beta-blokátory a verapamilem naprosto nevhodná.

## Diskuse

Námi prezentovaná kasuistika je příkladem nesprávného použití verapamilu a beta-blokátoru v rámci kombinované léčby hypertenze. V daném případě vedla k významnému proarytmogennímu účinku s výskytem závažných bradyarytmií. Zřejmě mladý věk a dobré adaptační mechanismy organismu pacienta byly důvodem, že nedošlo k poruchám vědomí a eventuálnímu závažnému poranění.

V rámci léčby hypertenze se kombinace verapamilu s beta-blokátorem jednoznačně nedoporučuje. Důvodem je výskyt významných arytmií, které posouvají poměr „risk versus benefit“ ve prospěch neadekvátního rizika.

Obě léčiva mají dodnes významné postavení v léčbě arytmií. Jejich vzájemnou kombinaci lze za zcela konkrétních podmínek použít i dnes. V rámci praxe se nabízí možnost přidání verapamilu k chronické léčbě beta-blokátory při paroxysmech AV re-entry tachyarytmií, při nedostatečně kontrolované frekvenci u fibrilace nebo flutteru síní. Také u mladších pacientů na udržovací dávce verapamilu v rámci prevence recidiv paroxysmů AVNRT lze při nezvládnutelném paroxysmu tachykardie přidat do medikace nárazově beta-blokátory. Mimo arytmologii je dodnes v kardiologické praxi zažitá vzájemná kombinace beta-blokátoru a verapamilu při léčbě hypertrofické kardiomyopatie. Předpokládá se synergie kombinace negativně inotropního a chronotropního účinku beta-blokátoru a pozitivně lusitropního (zlepšující diastolické plnění) účinku verapamilu. V současné době však neexistují přesvědčivé důkazy pro danou kombinovanou léčbu.<sup>26</sup>

## Závěr

Verapamil i beta-blokátory patří dodnes k nejvýznamnějším antiarytmikům; verapamil především v léčbě supraventrikulárních re-entry tachyarytmií a beta-blokátory jako základní antiarytmika u naprosté většiny tachyarytmií. Terapeutické použití kombinace verapamilu s beta-blokátory představuje rizikovou léčbu, která může najít uplatnění výhradně u pacientů s dobrou systolickou funkcí LK, a to jen za hospitalizace při trvalém monitoringu s pozvolnou titrací dávky (především beta-blokátoru), a to za předpokladu selhání jiných forem léčby.

## Literatura

1. Lincová D, Farghali H, et al. Základní a aplikovaná farmakologie. Praha: Galén, 2002:218–223.

2. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart disease. 6th ed. New York: W. B. Saunders Company, 2001:736.
3. Krikler DM. Verapamil in arrhythmia. Br J Clin Pharmacol 1986;21:183S–189S.
4. Řiháček I, Souček M, Fráša P. Betablokátory v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Med Prax 2005;2:58–61.
5. Vítovec J, Špinar J. Betablokátory. In: Špinar J, Vítovec J, et al. Ischemická choroba srdeční. Praha: Grada, 2003:281–285.
6. Widimský J. Betablokátory v léčbě srdečního selhání. In: Widimský J, et al. Srdeční selhání. Praha: Triton, 2003:213–232.
7. Widimský J. Betablokátory. In: Widimský J, et al. Hypertenze. Praha: Triton, 2004:251–271.
8. Raine AE, Vaughan Williams EM. Adaption to prolonged  $\beta$ -blockade of rabbit atrial, Purkinje and ventricular potentials, and of papillary muscle contraction. Time-course of development of and recovery from adaption. Circ Res 1981;48:804–812.
9. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart Disease. 6th ed. New York:W.B. Saunders Company, 2001:730.
10. Hombach V, Braun V, Hopp H, et al. Electrophysiological effects of cardio-selective and non-cardioselective  $\beta$ -adrenoreceptor blockers with and without ISA at rest and during exercise. B J Clin Pharmacol 1982;13:285S–293S.
11. Workman A, Kathleen K, Russel J, et al. Chronic beta-adrenoreceptor blockade and human atrial cell electrophysiology:evidence of pharmacological remodelling. Cardiovasc Res 2003;58:518–525.
12. Anderson JL, Rodier HE, Green LS. Comparative effects of beta adrenergic blocking drugs on experimental ventricular fibrillation threshold. Am J Cardiol 1983;51:1196–1202.
13. Parker GW, Michael LH, Hartley CJ, et al. Central beta adrenergic mechanisms may modulate ischemic ventricular fibrillation in pigs. Circulation Res 1990;66:259–270.
14. Lown B, Verrier RL, Rabinowitz SH. Neural and psychologic mechanisms and problems of sudden cardiac death. Am J Cardiol 1977;39:890–892.
15. Skinner JE, Lie JT, Entman ML. Modification of ventricular fibrillation latency following coronary artery occlusion in the conscious pig: the effects of psychological stress and beta-adrenergic blockade. Circulation 1975;51:656–667.
16. Estrada JC, Darbar D. Clinical use of and future perspectives on antiarrhythmic drugs. Eur J Clin Pharmacol 2008;64:1139–1146.
17. Vítovec J, Špinar J, et al. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. 2. vyd. Praha: Grada Publishing, 2004:248.
18. Lukl J, Heinc P, et al. Moderní léčba arytmií. Praha: Grada, 2001:154–155.
19. McGourty JC, Silas JH, Solomon SA. Tolerability of combined treatment with verapamil and beta blockers in angina resistant to monotherapy. Postgrad Med J 1985;61:229–232.
20. Wayne VS, Harpet RW, Laufer E, et al. Adverse interaction between beta-adrenergic blocking drugs and verapamil – report of three cases. Aust N Z J Med 1982;12:285–289.
21. McInnes GT, Findlay IN, Murray GD, Dargie HJ. Calcium antagonists and beta blockers. J R Soc Med 1983;62:69–75.
22. Fidlay IN, MacLeod K, Fillem G, Elliott AT, et al. A double blind placebo controlled comparison of verapamil, atenolol, and their combination in patients with chronic stable angina pectoris. Br Heart J 1987;57:336–343.
23. McCourty JC, Silas JH, Tucker GT, Lennard MS. The effect of combined therapy on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of verapamil and propranolol in patients with angina pectoris. Br J Clin Pharmacol 1988;25:349–357.
24. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. N Engl J Med 2003;348:529–537.
25. Wuttke H, Rau T, Heide R, et al. Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment. Clin Pharmacol Ther 2005;78:536–544.
26. Vojáček J, Kettner J. Klinická kardiologie. Hradec Králové: Nucleus HK, 2009:460.

Došlo do redakce: 30. 3. 2010

Přijato: 30. 6. 2011