

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

HRVOJE PINTARIĆ

**ELEKTROFIZIOLOŠKI PREDSKAZATELJI UČINKOVITOSTI
PROPAFENONA U PREVENCIJI KRUŽNE
ATRIOVENTRIKULARNE NODUSNE I ORTODROMNE
ATRIOVENTRIKULARNE TAHIKARDIJE**

DISERTACIJA

Zagreb, 2007.

SADRŽAJ

SADRŽAJ	1
ZAHVALA.....	1
1. UVOD.....	1
1.1. Klasifikacija i mehanizmi nastanka supraventrikularnih tahikardija	2
1.2. Anatomija provodnog sustava srca i supraventrikularne kružne tahikardije	5
1.2.1. Kružne atrioventrikularne nodusne tahikardije	8
1.2.2. Kružne atrioventrikularne tahikardije.....	14
1.2.2.1. Kružna ortodromna atrioventrikularna tahikardija.....	19
1.2.2.2. Kružna antidromna atrioventrikularna tahikardija	20
2. ELEKTROFIZIOLOŠKO ISPITIVANJE SRCA I INTRAKARDIJALNA ANALIZA KRUŽNE ATRIOVENTRIKULARNE NODUSNE I ORTODROMNE ATRIOVENTRIKULARNE TAHIKARDIJE	22
3. LIJEČENJE KRUŽNE ATRIOVENTRIKULARNE NODUSNE I ORTODROMNE ATRIOVENTRIKULARNE TAHIKARDIJE	35
3.1. Medikamentno liječenje	36
3.1.1. Propafenon.....	38
3.2. Kateterska radiofrekventna ablacija	40
3.3. Kirurško liječenje	41
4. POSTAVKE I CILJ ISTRAŽIVANJA	42
4.1. Ciljevi istraživanja.....	43
5. BOLESNICI I METODE	44
5.1. Bolesnici.....	44
5.2. Plan istraživanja i metode.....	46
5.3. Praćenje bolesnika.....	48
5.4. Statistička obrada.....	49

6.	REZULTATI.....	51
6.1.	Klinički podaci bolesnika na početku studije.....	51
6.2.	Analiza elektrokardiografskih i elektrofizioloških parametara.....	54
6.3.	Analiza elektrofizioloških parametara izazvanih tahikardija.....	58
6.4.	Praćenje bolesnika.....	62
7.	RASPRAVA	75
7.1.	Analiza elektrofizioloških parametara nakon intravenske primjene propafenona	77
7.2.	Utjecaj propafenona na izazvanu tahikardiju tijekom elektrofiziološkog ispitivanja	79
7.3.	Utjecaj propafenona na promatrane tahikardije tijekom praćenja.....	81
8.	ZAKLJUČCI.....	85
9.	SAŽETAK	87
10.	SUMMARY	90
11.	LITERATURA.....	93
12.	POPIS KRATICA.....	105
13.	POPIS PRILOGA.....	107
14.	ŽIVOTOPIS	111

Rad je izrađen _____

Voditelj rada: _____

Rad ima ____ *stranica.*

Redni broj rada:

ZAHVALA

Ovaj je rad nastao zahvaljujući prof. dr. sc. Dubravku Petraču koji je kod mene potaknuo zanimanje za aritmologiju i invazivnu kardiologiju.

Zahvaljujem svojoj obitelji koja me uvijek upućivala prema dobru.

Rad posvećujem Pavli, Tinu i Sanji koji daju značaj i smisao svemu što radim.

1

UVOD

Aritmijama srca nazivaju se promjene u automaciji ili provođenju impulsa, koje mogu nastati u svim dijelovima i sustavima srca.¹ Vrlo su česte u kliničkoj praksi. Jedna aritmija može u nekih osoba dovesti do značajnih simptoma i hemodinamskih posljedica (palpitacije, hipotenzija, omaglice, sinkope, zatajivanje srca, anginozni napadaji), a ponekad i iznenadne smrti, dok je kod drugih asimptomatska ili izaziva minimalne simptome. Prognostički su značajnije one koje se javljaju u bolesnom srcu.² Supraventrikularne tahikardije dugo su vremena shvaćane kao prolazne i gotovo nevažne aritmije. Tek su rezultati velikih epidemioloških studija pokazali da je uz veliku učestalost ovih aritmija u populaciji, prisutno i znatno narušavanje kvalitete života bolesnika i povećana stopa smrtnosti.³ Unazad dva desetljeća postupno su objašnjeni mehanizmi i anatomske strukture koje sudjeluju u nastanku i održavanju supraventrikularnih tahikardija i utvrđeni načini adekvatnog liječenja ovih aritmija.

1.1. Klasifikacija i mehanizmi nastanka supraventrikularnih tahikardija

Tahikardije koje nastaju proksimalno od bifurkacije Hisovog snopa klasificiraju se kao supraventrikularne, a one distalnije kao ventrikularne.⁴ Supraventrikularne tahikardije se, prema trajanju, mogu podijeliti na paroksizmalne (traju nekoliko sekundi do sati i spontano se konvertiraju), perzistentne (traju nekoliko dana do tjedana) te permanentne (traju više tjedana do godina). Sa kliničkog je stajališta izuzetno važna podjela supraventrikularnih tahikardija prema mjestu nastanka i mehanizmima (Tablica 1.1-1.).

Tablica 1.1-1. Podjela supraventrikularnih tahikardija prema mjestu nastanka i mehanizmima.

Tip tahikardije	Mehanizmi tahikardije		
Sinusna			
paroksizmalna	Kruženje podražaja		
neprikladna			Abnormalni automatizam
Atrijska			
paroksizmalna	Kruženje podražaja	Trigerirana aktivnost	Abnormalni automatizam
neprestalna	Kruženje podražaja		Abnormalni automatizam
AV nodusna			
spori – brzi oblik	Kruženje podražaja		
brzi – spori oblik	Kruženje podražaja		
neparoksizmalna	Kruženje podražaja		
Atrioventrikularna			
ortodromna	Kruženje podražaja		
antidromna	Kruženje podražaja		
Trajna spojna	Kruženje podražaja		
Atriofascikularna	Kruženje podražaja		
Nodoventrikularna	Kruženje podražaja		

Supraventrikularne se tahikardije javljaju u bolesnika svih dobi, ponekad kao posljedica srčane bolesti, no vrlo često i kao izolirani poremećaj srčanog ritma u mlađih osoba.⁵ Prema rezultatima epidemioloških studija incidencija se, u općoj populaciji, kreće oko 35/100 000 bolesnika godi-

šnje. Bolesnici koji boluju od supraventrikularnih tahikardija, a nemaju strukturne bolesti srca su mlađi i frekvencija tahikardije im je viša od bolesnika koji uz tahikardiju boluju i od neke druge kardiovaskularne bolesti.⁶ One nastaju i prekidaju se naglo, a ritam ventrikula je najčešće pravilan frekvencije od 100 do 250 u minuti. QRS kompleksi su u pravilu uski, no u nekim oblicima ovih tahikardija mogu biti i široki.^{7,8}

Tri su mehanizma kojima se objašnjava nastajanje tahikardija: patološki automatizam, triggerirana aktivnost te kruženje podražaja.⁹ U nekih je bolesnika vrlo teško odrediti mehanizam tahikardije, a u drugih ona nastaje jednim mehanizmom, a održava se drugim.¹⁰ Patološki automatizam relativno je rijedak mehanizam nastanka tahikardija (manje od 10%), a prvenstveno se javlja u akutno bolesnih osoba. Uzrok nastanka ovog mehanizma najčešće je u metaboličkom poremećaju (hipoksemija, hipokalemija, hipomagnezemija, poremećaj acidobaznog statusa, povišen tonus simpatikusa ili pri primjeni simpatikomimetika).¹¹ Tkiva koja mogu proizvoditi patološki automatizam nalaze se unutar miokarda atrija, u AV čvoru ili u krvnim žilama koje neposredno komuniciraju s atrijima (plućne vene te gornja i donja šuplja vena). U usporedbi sa stanicama u kojima fiziološki nastaje električni podražaj, kao što su stanice unutar sinusnog čvora, stanice sa patološkim automatizmom imaju ubranu dijastoličku depolarizaciju. Radi tog fenomena povećana je frekvencija odašiljanja električnih impulsa ektopičnog žarišta koje, umjesto sinusnog čvora, može postati neželjeni električni stimulator srca te tako uzrokovati tahikardiju.¹² Triggerirana aktivnost vrlo je rijedak mehanizam koji uzrokuje tahikardije, a nastaje kao posljedica naknadne depolarizacije stanice. Rane naknadne depolarizacije javljaju se u vrijeme treće faze akcijskog potencijala i pretežno su uzrokovane hipoksijom, dok se kasne naknadne depolarizacije pojavljuju u vrijeme četvrte faze akcijskog potencijala, poglavito kao posljedica djelovanja kateholamina ili glikozida digitalisa.¹³ Ako je električni podražaj naknadne depolarizacije dovoljno velik da dostigne prag podražaja, on može započeti raniji akcijski potencijal za vrijeme trajanja repolarizacije

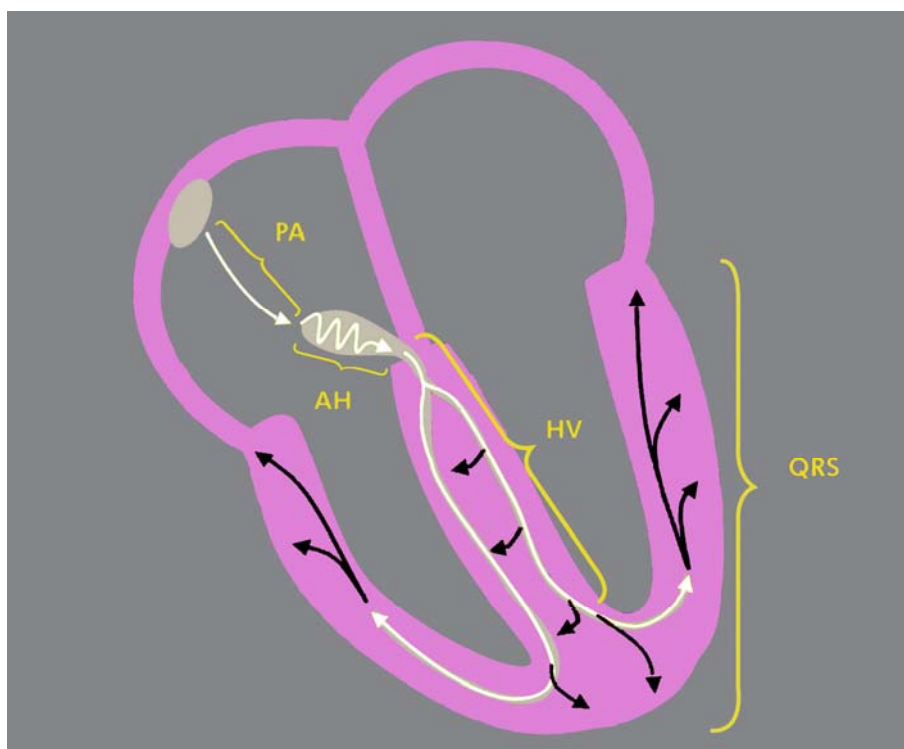
te tako pokrenuti aritmiju. Klinički značaj trigerirane aktivnosti još uvijek nije u potpunosti razjašnjen no smatra se da se njime može objasniti nastajanje nekih ventrikularnih tahikardija (aritmije kao posljedice intoksikacije glikozidima digitalisa, torsade de pointes).¹¹ Najčešći i najvažniji mehanizam nastanka supraventrikularnih tahikardija je kružni (eng. reentry). Javlja se u oko 80% bolesnika kao mehanizam tahikardije, a karakteristično je da srčani podražaj kruži preko anatomskih ili funkcionalnih aberantnih putova.¹⁴ U slučaju podvojenosti provodnog sustava, uz dekrementno provođenje električnog podražaja, u stanovitim uvjetima može nastati ponovno ulaženje podražaja u netom depolarizirano tkivo. Najvažnije patofiziološke karakteristike takvog električnog kruga su dužina puta, refrakterni periodi i brzina provođenja.¹⁵ Za uspostavu kruženja električnih podražaja mora biti ispunjeno nekoliko uvjeta: 1. dva puta širenja električnog podražaja (kraka tahikardije) moraju biti anatomski i funkcionalno povezana u proksimalnom i distalnom dijelu te na taj način činiti potencijalni električni krug, 2. jedan od putova mora imati značajno duži refrakterni period od drugog, 3. put sa kraćim refrakternim periodom mora provoditi električni impuls znatno sporije od drugog puta. Kruženje impulsa nastaje ako se raniji električni impuls provede putom s kraćim refrakternim periodom sporije i to za vrijeme dok je drugi put još uvijek refrakteran. Obzirom na sporo provođenje, drugi put postupno izlazi iz refrakternog perioda te se podražaj može njime provesti u suprotnom smjeru i na taj način zatvoriti električni krug tahikardije. Ciklus se tada ponavlja jer je prvi put, obzirom na kraći refrakterni period, već izašao iz refrakternosti i ponovno može provesti podražaj koji se u njega vraća. Posljednji uvjet za nastanak kružne tahikardije je da električni podražaj koji kruži opisanim krugom, u jednom trenutku izađe iz njega i dovede do depolarizacije miokarda atrija i ventrikula nadvladavajući normalan, sinusni ritam srca i fiziološke putove kruženja električnih podražaja.¹¹

Smisao otkrivanja mehanizama nastanka supraventrikularnih tahikardija od izuzetne je praktične važnosti za razvoj farmakološkog i nefarmakološkog liječenja tahikardija.^{16,17}

1.2. Anatomija provodnog sustava srca i supraventrikularne kružne tahikardije

Sinusni čvor je dio miokarda desnog atrija u kojem nastaje električni podražaj. Histo-
loški je izrazito heterogen, t.j. sastoji se od morfološki i elektrofiziološki različitih stanica.¹⁸ Središnji dio sinusnog čvora, odgovoran za elektrostimulacijsku ulogu, građen je od stanica s du-
ljim akcijskim potencijalom i bržom četvrtom fazom dijastoličke depolarizacije u odnosu na
druge stanice miokarda.^{19,20} Električni podražaj, nastao u sinusnom čvoru, do AV čvora se pre-
nosi preko desnog atrija. Prema klasičnoj teoriji tri su internodusna puta u desnom atriju (pred-
nji, srednji i stražnji) odgovorna za provođenje do AV čvora, a iz prednjeg se puta odvaja sno-
pic koji podražaj vodi u lijevi atrij, tzv. Bachmannov snop.²¹ Obzirom na činjenicu da ovi putovi
nisu specijalizirani već su tračci miokardnih i Purkinjeovih stanica, a električni se podražaj
može širiti i direktno preko mišićnog tkiva atrija, klasična je teorija u funkcionalom smislu upit-
na.²² AV čvor se nalazi neposredno iznad hvatišta septalnog zalistka trikuspidnog ušća, smješten
je subendokardijalno, a omeđen je sprijeda membranoznim djelom septuma, a straga ušćem ko-
ronarnog sinusa.²¹ U AV čvoru i neposredno oko njega nalaze se četiri vrste stanica; P-stanice,
prijelazne T-stanice, Purkinjeove stanice i stanice radne muskulature. Prema elektrofiziološkim
svojstvima AV čvor se dijeli na tri dijela: atrionodusni, nodusni i nodusno- Hisov dio.²³ U atrio-
nodusnom se dijelu internodusni putovi povezuju s prijelaznim stanicama AV čvora, u nodusnom
su prijelazne stanice, a nodusno-Hisov je mjesto gdje mrežasti raspored fibrila prelazi u uzdužne
snopove Purkinjeovih vlakana, koja kasnije prelaze u Hisov snop. Brzina širenja podražaja kroz
AV čvor je usporena, što omogućuje hemodinamski optimalan slijed kontrakcija atrija i ventri-
kula. Hisov snop, koji se nastavlja na AV čvor, sastoji se od uzdužnih Purkinjeovih stanica. Prok-
simalni dio snopa prolazi kroz središnji fibrozni prsten, a distalni se spušta gornjim rubom mišić-
nog dijela interventrikularnog septuma. Hisov se snop grana na lijevu i desnu granu. Lijeve

grana je kratka i dijeli se na dva fascikula; prednji i stražnji. Tijek desne grane Hisovog snopa je duž desne strane interventrikularnog septuma. U proksimalnom dijelu septuma prolazi subendokardno, u srednjoj trećini prodire u miokard, a u distalnom se dijelu vraća subendokardno. U području prednjeg papilarnog mišića trikuspidnog zalistka desna grana prelazi u grančice, koje završavaju gustom mrežom Purkinjeovih niti.²⁴



Slika 1.2-1. Shematski prikaz provodnog sustava srca i odgovarajućih intrakardijalnih elektrokardiografskih intervala.

Aberantni akcesorni putovi nastaju kao posljedica nepotpunog embrionalnog razvoja atrioventrikularnog prstena, što je ponekad genetski uvjetovano.²⁵ Akcesorni put, u literaturi poznat kao Kentov, mišićni je snopić karakteristikama nalik miokardu atrija, a može premostiti atrije i ventrikule na bilo kojem mjestu duž trikuspidnog ili mitralnog prstena, izuzev mjesta gdje se mitralni prsten nalazi neposredno uz aortu.² Takav je snopić najčešći uzrok kruženja podražaja u kru-

žnim atrioventrikularnim tahikardijama. Karakteristike provođenja podražaja u akcesornom putu (anterogradno, retrogradno ili dvojno) uvjetuju kako pojavu preekscitacije u standardnom elektrokardiogramu, tako i oblik tahikardije. Akcesorni putovi koji spajaju anterolateralni dio desnog atrija s vrškom desnog ventrikula i imaju svojstva provođenja podražaja slična AV čvoru, nazivaju se Mahaimova vlakna. Tradicionalno mišljenje da postoje dva spoja: nodoventrikularni i fascioventrikularni snop, pokazao se pogrešnim.²⁶ Elektrofiziološka ispitivanja provodnog sustava srca dokazala su da ovaj akcesorni put nije vezan uz AV čvor, nego završava u desnom ventrikulu neposredno uz desnu granu Hisova snopa ili se s njome spaja, a kruženje podražaja u tahikardiji odvija se isključivo u smjeru od atrija prema ventrikulu (anterogradno) preko akcesornog puta, a retrogradno preko AV čvora.^{27,28} Ovaj tip preekscitacijske tahikardije je rijedak (manje od 3%), a karakteristično je da se vrlo uspješno prekida intravenskom primjenom adenozina.^{28,29} Postojanje posteriornog intranodusnog puta, opisanog kao Jamesova vlakna također je dugo vremena bio predmetom suprotnih mišljenja.³⁰ Sindrom skraćenog PR intervala, bez prisustva delta vala u standardnom elektrokardiogramu, uz učestale paroksizme supraventrikularnih tahikardija kod tih bolesnika (Lown-Ganong-Lewineov sindrom), bio je smatran posljedicom postojanja ovog akcesornog puta.³¹ U današnje vrijeme prevladava mišljenje da se ne radi o specifičnom akcesornom putu, nego da je kod određenih osoba PR interval skraćen radi prirodnog, bržeg provođenja podražaja kroz AV čvor.³²

Obzirom na uske QRS komplekse i pravilne RR intervale, supraventrikulske su kružne tahikardije, do pred nekoliko desetljeća smatrane skupinom tahikardija vezanih isključivo uz atrije i AV čvor. Postupno otkrivanje mehanizama nastanka tahikardija i putova kruženja podražaja metodom elektrofiziološkog ispitivanja srca, ukazalo je na brojne pogreške u tradicionalnom shvaćanju. Danas je jasno da podražaji u brojnih oblika supraventrikularnih tahikardija kruže i preko dijelova miokarda ventrikula, a QRS kompleksi mogu biti uski ili široki.³³

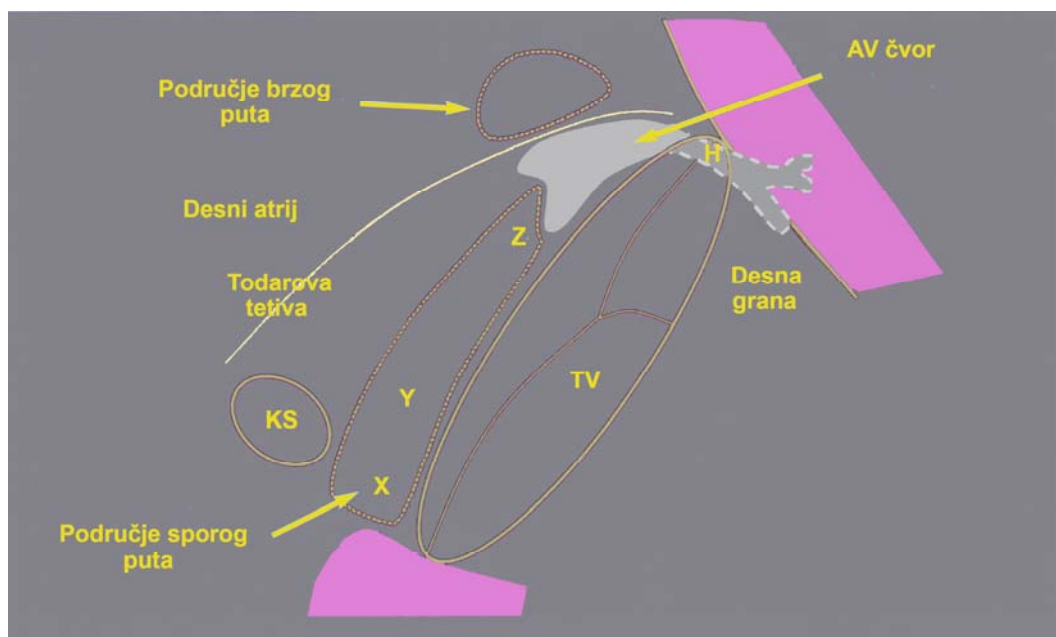
Kružne supraventrikularne tahikardije, prema anatomskim ili funkcionalnim putovima kruženja podražaja dijela se na:

1. sinusnu tahikardiju,
2. atrijsku tahikardiju,
3. nodusne tahikardije,
4. trajnu spojnu tahikardiju,
5. ortodromnu atrioventrikularnu tahikardiju,
6. antidromnu atrioventrikularnu tahikardiju,
7. atriofascikularnu tahikardiju,
8. nodofascikularnu tahikardiju.

1.2.1. Kružne atrioventrikularne nodusne tahikardije

Srčani podražaj može kružiti preko atrioventrikularnog čvora i okolnog atrijskog tkiva. Sporo putovanje impulsa, koji je fiziološka karakteristika nodusa, omogućuje da se i na tako anatomski relativno malom području lako realizira kružna struja s napadajima tahikardije. Takve se tahikardije nazivaju kružne atrioventrikularne (AV) nodusne tahikardije, a učestalost im je između 50-60% svih supraventrikularnih tahikardija, uz prevalenciju u svijetu od 2,25/1000 stanovnika.³⁴ Učestalost ove tahikardije ovisi o dobi i spolu. U dojenčadi i male djece iznimno je rijetka, što se tumači nezrelošću anatomskog supstrata. U većine bolesnika prvi se put javlja u adolescenciji i mlađoj dobi, a tahikardija je češće u žena. Kod kružne AV nodusne tahikardije depolarizacija atrijskog i ventrikularnog tkiva odvija se istovremeno te se atrijski kontrahiraju uz još uvijek zatvoreni mitralni i trikuspidni zalistak. Na taj se način gubi doprinos atrijskog dijastoličkog punjenja ventrikula pa bolesnici ovaj oblik tahikardije podnose lošije od drugih oblika supraventrikularnih tahikardija.^{2,35,36} Do nedavno se vjerovalo da kruženje pod-

ražaja nastaje unutar AV čvora, kao posljedica funkcionalne usporedne podjele unutar čvora na spori (alfa) i brzi (beta) put.³⁷ Teorija se zasnivala na činjenici da je dvojno atrioventrikularno provođenje prisutno kod većine bolesnika s ovom vrstom tahikardije, a da kod zdravih osoba u pravilu nije nađeno.³⁸ Novije su studije pokazale da kruženje podražaja nije vezano isključivo uz AV čvor.^{39,40} Smatra se da dvojno provođenje podražaja (spori i brzi put) postoje kod većine osoba, a odijeljeni su ušćem koronarnog sinusa. Posteriorno i kaudalno od AV čvora miokard atrija ima kraću refrakternost i podražaj provodi sporije, a posteriorno i kranijalno, uz dulju refrakternost, provodi brže.^{41,42}



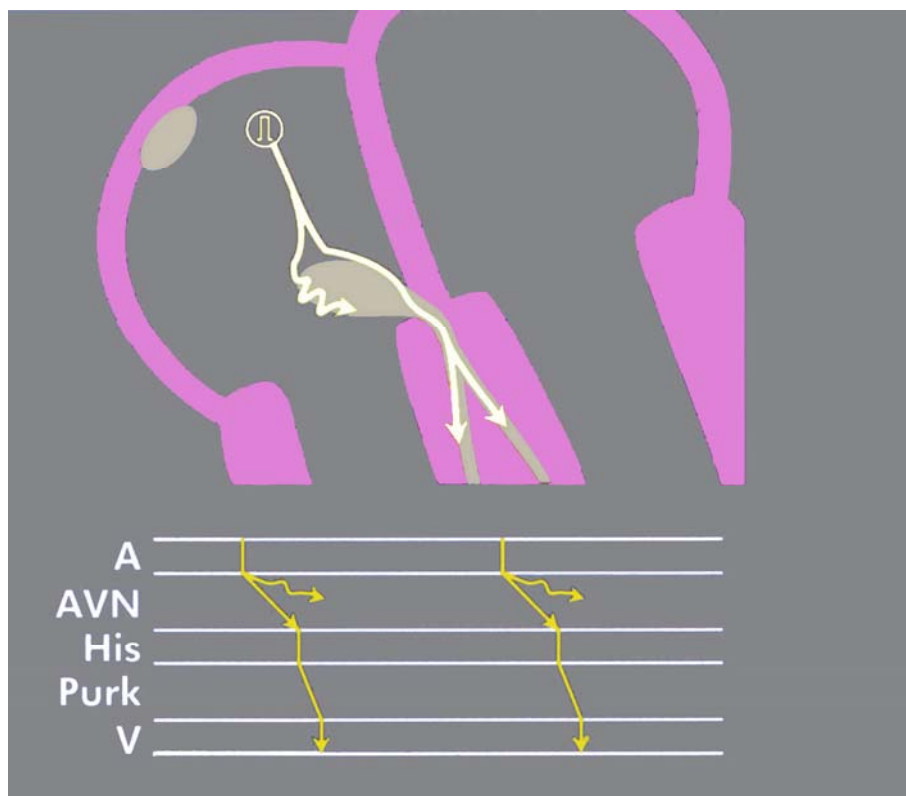
Slika 1.2-2. Prikaz anatomskih lokalizacija brzog i sporog puta provođenja u AV čvoru.

KS = koronarni sinus; TV = trikuspidna valvula

Nastanak kružne tahikardije određuje funkcionalni supstrat, naime različitosti ova dva puta kod bolesnika su izraženije nego kod zdravih osoba.^{40,43}

Kružna AV nodusna tahikardija javlja se u više oblika i elektrofiziološkim je studijama dokazano postojanje barem četiri oblika.⁴⁴ Najčešći je oblik ove tahikardije onaj, kod kojeg se

podražaj u silaznom smjeru odvija preko sporog, a u povratnom smjeru preko brzog puta (sporo-brzi oblik) i nalazi se u oko tri četvrtine bolesnika. Normalan se podražaj, u sinusnom ritmu, odvija preko brzog puta.

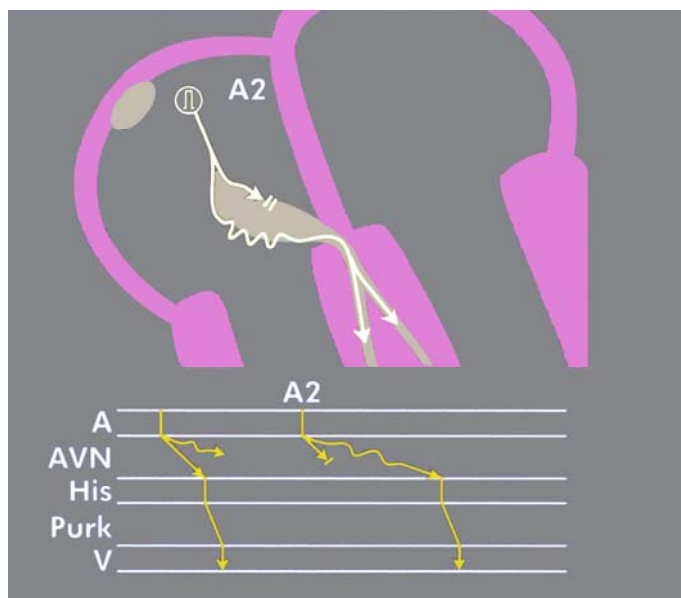


Slika 1.2-3. Prikaz provođenja podražaja kroz brzi put AV čvora.

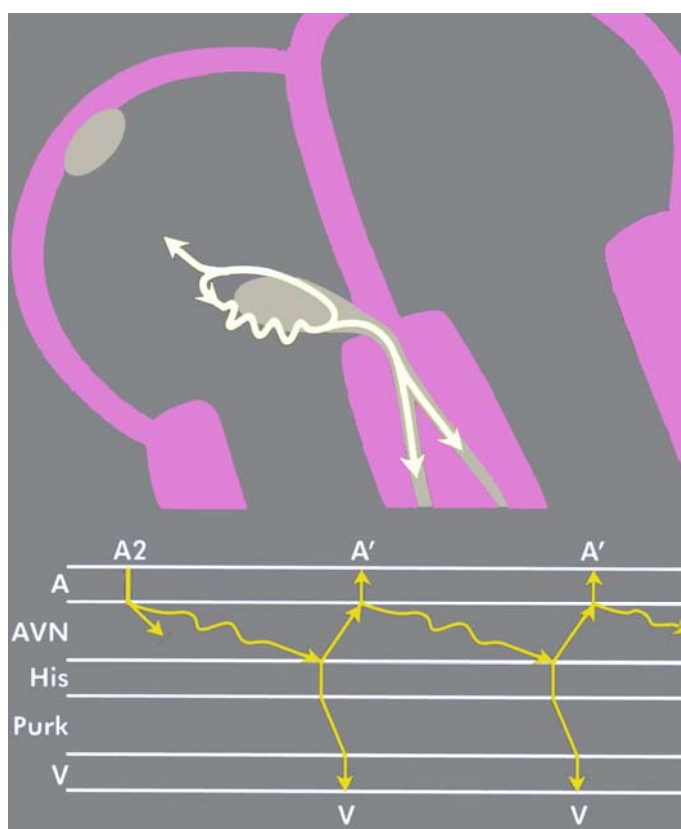
Provođenje kroz spori put je blokirano, obzirom da je on i dalje u fazi repolarizacije.

Kada atrijska ekstrasistola ili u laboratorijskim uvjetima atrijski ekstrastimulus budu blokirani u brzom putu, koji ima karakteristično duži refrakterni period, podražaj se provodi sporim putom.

U trenutku kada podražaj dostigne distalni dio AV čvora, može se retrogradno prenijeti brzim putom te tako započeti kruženje podražaja.



Slika 1.2-4. Prikaz provođenja podražaja kroz spori put AV čvora. Ekstrastimulus je blokiran u brzom putu koji ima duži refrakterni period te se podražaj provodi sporim putem.



Slika 1.2-5. Prikaz nastajanja kružne AV nodusne tahikardije.

Ako spori put, nakon što se ekstrastimulus brzim putem vrati u atrij više nije refrakteran, ponovo provodi podražaj anterogradno i započinje tahikardiju.

Drugi oblik ove tahikardije naziva se "atipični" oblik jer se brzi put koristi za anterogradno provođenje, dok se podražaj vraća sporim putem (brzo-spori oblik). Ova tahikardija obično započinje ventrikularnom ekstrasistolom, retrogradno bude blokirana u brzom putu, a provede se sporim. Anterogradno podražaj kruži brzim putem.

Preostala dva, vrlo rijetka oblika, nazivaju se sporo-spori oblik te lijevi sporo-brzi oblik.

Elektrokardiografske značajke sporo-brzog oblika kružne AV nodusne tahikardije su sljedeće:

1. frekvencija tahikardije kreće se od 150-300 otkucaja u minuti
2. QRS kompleks je, u pravilu, uzak.
3. P val je obično skriven unutar QRS kompleksa, obzirom na kratak RP interval (kraći od 0,07 s). Kada se P val vidi na standardnom elektrokardiogramu, može se prepoznati kao negativna defleksija unutar QRS kompleksa u drugom standardnom odvodu (pseudo S zubac) ili kao pozitivna defleksija (pseudo R zubac) u prvom prekordijalnom odvodu.⁴⁵ (slika 1.2-6.)

Ako se standardni elektrokardiogram snima u vrijeme početka tahikardije, moguće je vidjeti atrijsku ekstrasistolu, nakon koje slijedi produženi PR interval (prelazak na spori put provođenja) te u nastavku, tahikardija.

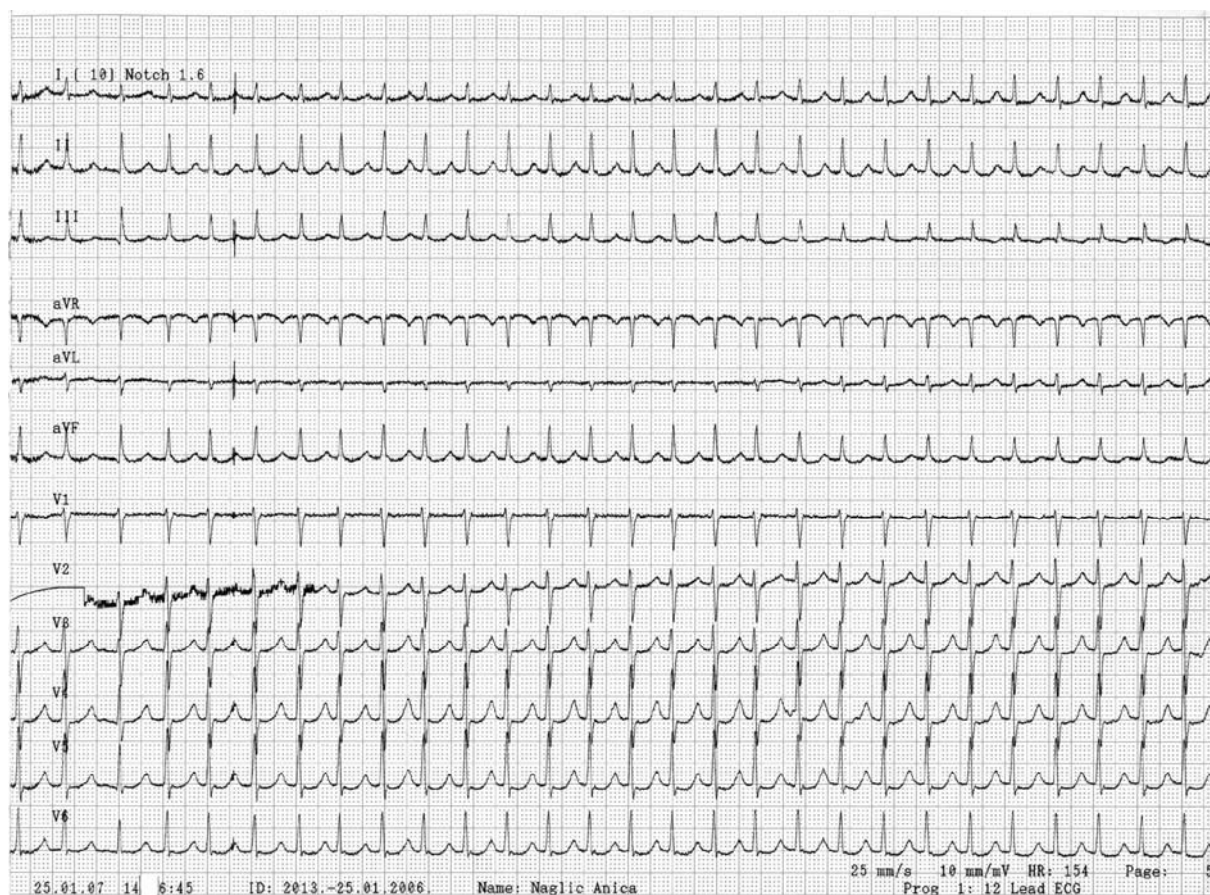
Brzo-spori oblik kružne AV nodusne tahikardije elektrokardiografski se ne razlikuje prema frekvenciji tahikardije, koja se također kreće od 150-300 otkucaja u minuti.

Početak je atipičnog oblika, međutim, različit i ako počinje atrijskom ekstrasistolom, ne slijedi je produženi PR interval. Retrogradni su P valovi dobro vidljivi, jer su izvan QRS kom-

pleksa, a po obliku su negativni u standardnim inferiornim odvodima (D2, D3, aVF) i u pre-kordijalnim lateralnim odvodima (V5, V6).

U svih oblika kružne AV nodusne tahikardije QRS kompleks može biti širok, ako je u sinusnom ritmu prisutan ili se tijekom tahikardije razvije, blok grane.⁸

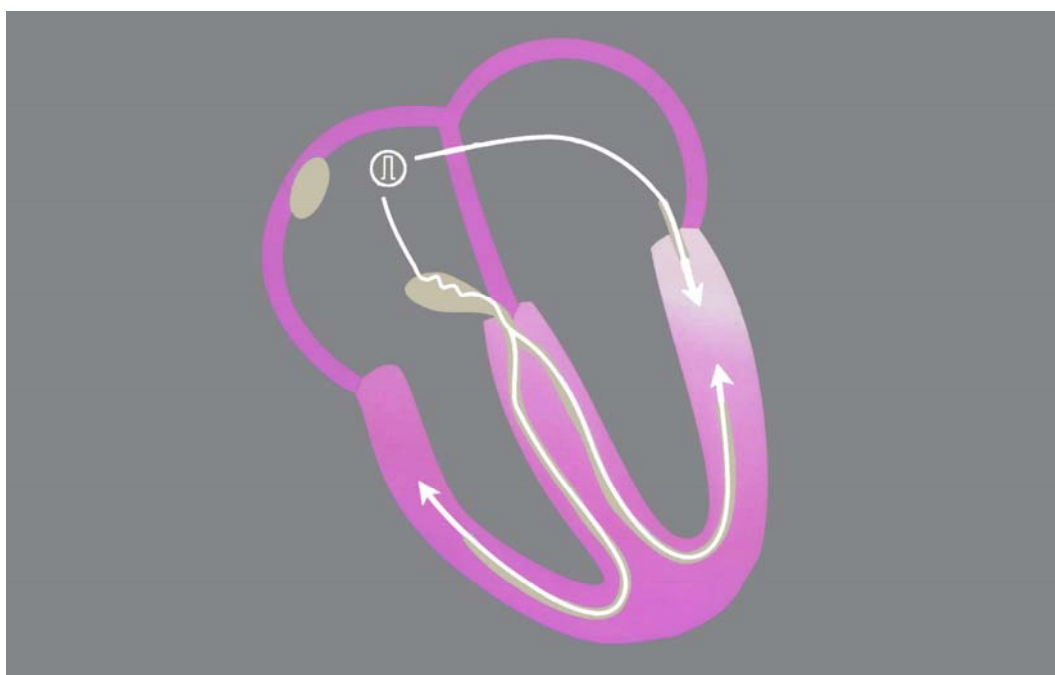
Rijetke oblike kružne AV nodusne tahikardije (sporo-spori oblik te lijevi sporo-brzi oblik) nije moguće sa sigurnošću razlikovati od drugih oblika supraventrikularnih tahikardija snimanjem standardnog elektrokardiograma, no moguće je i vrlo važno razlikovati ih tijekom elektrofiziološkog ispitivanja, prvenstveno radi pristupa liječenju kateterskom ablacijom.⁴⁶



Slika 1.2-6. Standardni elektrokardiogram bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom.

1.2.2. Kružne atrioventrikularne tahikardije

Aksesorni put, najčešće Kentov snop, koji je prirođena anomalija u razvoju provodnog sustava srca, može biti anatomska podloga za nastanak kružnih atrioventrikularnih tahikardija. Preekscitacija ventrikula je elektrokardiografski entitet koji ukazuje na dvojno provođenje podražaja od atrijske prema ventrikulima, kako kroz AV čvor, tako i akcesornim putem (slika 1.2-7.).



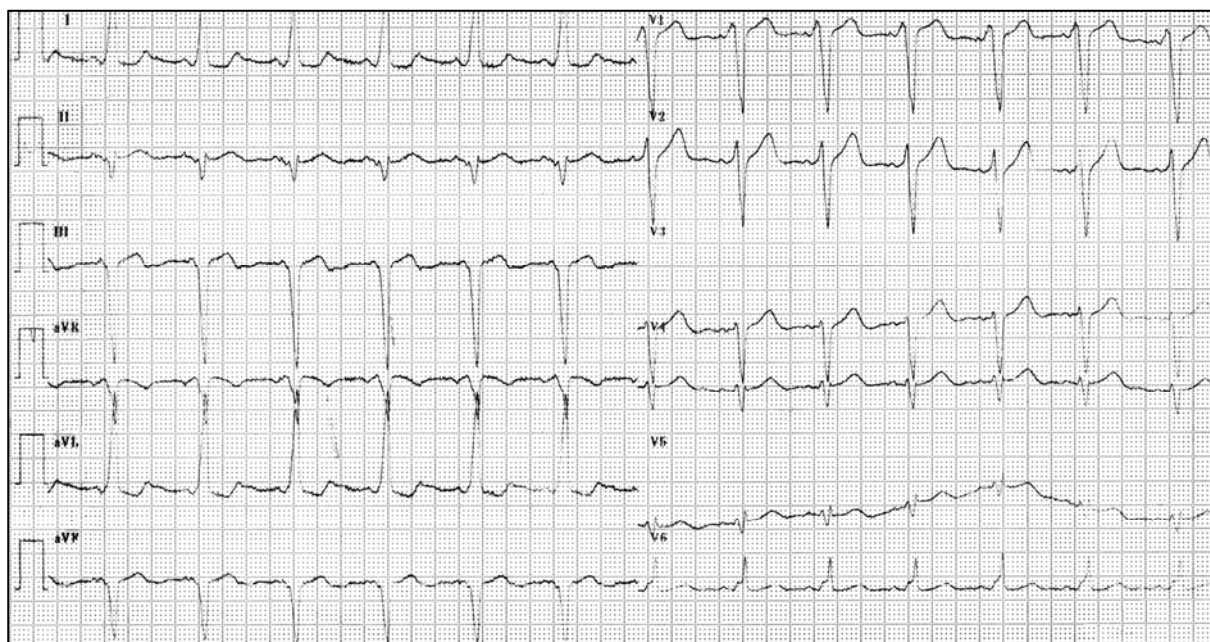
Slika 1.2-7. Prikaz provođenja podražaja kroz AV čvor i akcesorni put.

Veći dio ventrikula je depolariziran fiziološkim putem kroz AV čvor, a manji kroz udaljeniji akcesorni put.

Osobe kojima se postojanje ovog puta otkrije slučajno, rutinskim snimanjem standardnog elektrokardiograma, mogu biti asimptomatske tj. ne moraju imati tahikardija. Simptomatski bolesnici s tahikardijama uz prisustvo akcesornog puta boluju od Wolf-Parkinson-White-ovog sindroma. Prisustvo preekscitacije ventrikula, bez strukturne bolesti srca, ne pogoršava prognozu ovih pojedinaca i oni imaju malu vjerojatnost da će se tahikardija razviti.⁴⁷ U literaturi su, međutim, opisani i relativno rijetki slučajevi, gdje je prvi znak bolesti bila iznenadna sr-

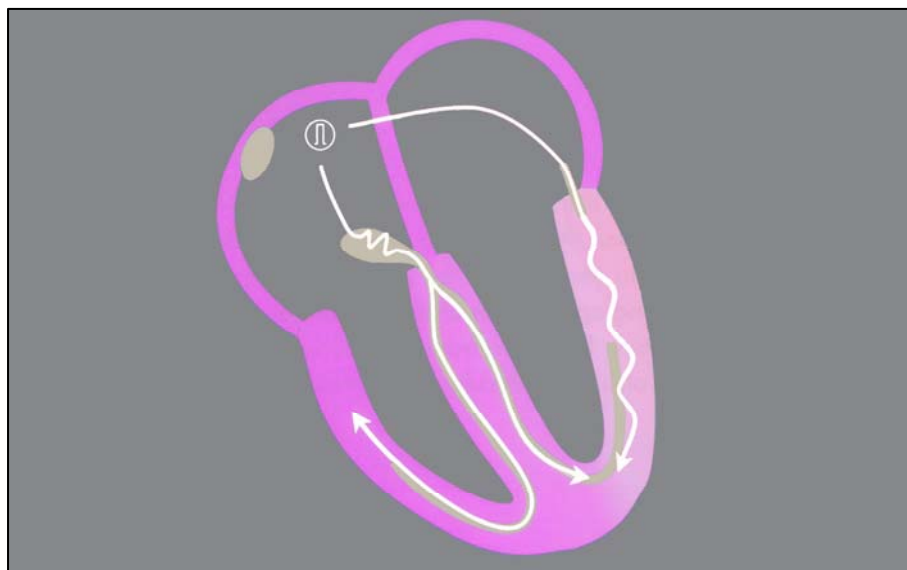
čana smrt.⁴⁸ Preeksitaciju ventrikula u općoj populaciji ima između 0,1% i 0,15% osoba.⁴⁹ Kliničke simptome kod novootkrivenih pojedinaca ima oko 50%. Učestalost preeksitacije je gotovo dvostruko veća u muškom nego li u ženskom spolu. Pojava aritmije u bolesnika sa akcesornim putem mijenja se u ovisnosti o dobi. Aritmije se učestalije javljaju u prvoj godini života, zatim u adolescenciji te konačno u kasnim pedesetim i šezdesetim godinama. Iako mehanizmi još uvijek nisu sasvim poznati, smatra se da važnu ulogu u dobnoj raspodjeli imaju: sazrijevanje provodnog sustava srca, veličina atrija u pubertetu te dodatne srčane bolesti u starijoj životnoj dobi.^{3,50} Elektrokardiografskom se pretragom preeksitacija ventrikula preko akcesornog puta može otkriti pojavom delta vala. Delta val se javlja vezan na P val, a odraz je ranije depolarizacije dijela miokarda ventrikula. Manji dio ventrikula depolariziran je preko akcesornog puta a veći dio preko AV čvora iz Hisova snopa. Omjer između mase miokarda depolarizirane preko jednog i drugog puta ovisi o položaju i elektrofiziološkim karakteristikama akcesornog puta. Povijesna elektrokardiografska podjela razlikuje dva glavna tipa preeksitacije: tip A (sternalno pozitivan tip) i tip B (sternalno negativan). U prvom tipu QRS kompleks je pozitivan u V1 odvodu dok je u drugom tipu QRS kompleks negativan u V1 i V2 odvodu (slika 1.2.-8.).

Ova podjela daje samo grubu elektrokardiografsku orijentaciju o lokalizaciji akcesornog puta. Delta val ne mora u standardnom elektrokardiogramu biti trajno prisutan, već se može javljati samo povremeno. Uzrok takvoj povremenoj pojavi delta vala najvjerojatnije leži u elektrofiziološkim karakteristikama akcesornog puta. Drugo se objašnjenje ovakve pojave zasniva na oscilacijama u autonomnom neurovegetativnom sustavu, za kojeg je poznato da djeluje na provođenje u AV čvoru. Kada je provođenje kroz AV čvor sporije, provođenje kroz akcesorni put je olakšano i obrnuto (slika 1.2.-9.).



Slika 1.2.-8. Standardni elektrokardiogram bolesnika sa preekscitacijom.

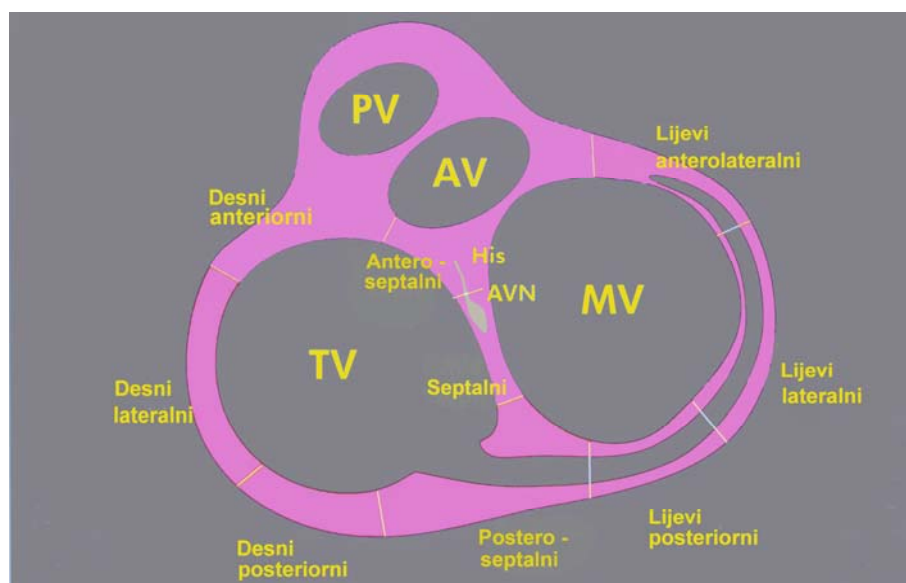
Pozitivan delta val je u odvodima D1, AVL i V6, a negativan je u II, III i aVF odvodima.



Slika 1.2.-9. Prikaz provođenja podražaja kroz AV čvor i akcesorni put.

Kada je provođenje kroz AV čvor usporeno, olakšano je provođenje kroz akcesorni put te se njime depolarizira veći dio ventrikula.

Novija podjela na deset anatomskih lokalizacija, u ovisnosti o orijentaciji preekscitacijskih QRS kompleksa u standardnom elektrokardiogramu izvan tahikardije, zasniva se na elektro-fiziološkim ispitivanjima bolesnika s preekscitacijom i danas se već smatra tradicionalnom.⁵¹



Slika 1.2.-10. Shematski prikaz atrioventrikularnog prstena i podjele akcesornih putova.

PV = pulmonalna valvula; AV = aortna valvula; TV = trikuspidna valvula; MV = mitralna valvula; AVN = AV čvor

Kružne atrioventrikularne tahikardije nastaju ako podražaj zatvara krug preko akcesornog atrioventrikularnog puta i AV čvora ili drugog akcesornog puta.⁵² Osnovna razlika između ove dvije tahikardije je da se kod tahikardija preko skrivenog akcesornog puta podražaj kroz taj put provodi u samo jednom smjeru, od ventrikula prema atrijsima, te se dijagnoza standardnom elektrokardiografskom pretragom teško može postaviti, jer nema znakova preekscitacije.⁵³

Bolesnici s kružnom AV tahikardijom u pravilu nemaju strukturnih bolesti srca, no pojava akcesornih putova ipak je učestalija u nekih kongenitalnih anomalija kao što su hipertrofična kardiomiopatija i Epsteinova anomalija. Klinička slika karakterizirana je pojavom brzih i pravilnih palpitacija, boli u prsima uz nedostatak zraka, presinkopama i rjeđe sinkopama. Kružna AV tahikardija obično počinje i prekida se naglo. Obzirom na činjenicu da u nekim situacijama nakon prekidanja tahikardije slijedi sinusna tahikardija, bolesnici imaju osjećaj da tahikardija postupno prolazi.

Približno polovina akcesornih putova u bolesnika sa ovom vrstom tahikardija može podražaj provoditi anterogradno (od atrijsa prema ventrikulu), dok ga skoro svi mogu provoditi retrogradno (od ventrikula prema atrijsu). Bolesnici sa anterogradnim provođenjem kroz akcesorni put imaju lošiju prognozu od onih bez tog provođenja, jer su ugroženi od razvoja fibrilacije ventrikula. Fibrilacija ventrikula, kao maligna aritmija, u ovih bolesnika obično nastaje kao posljedica fibrilacije atrijsa. Fibrilacija atrijsa je relativno česta aritmija u bolesnika sa kliničkom preekscitacijom, a javlja se za vrijeme kružnih tahikardija ili kao primarna aritmija. Ubrzani, kaotični električni podražaji iz atrijsa se prenose do ventrikula preko akcesornog puta. Tako izostaje usporenje podražaja preko AV čvora i može nastati električna nestabilnost ventrikula, s razvojem fibrilacije ventrikula.⁵⁴

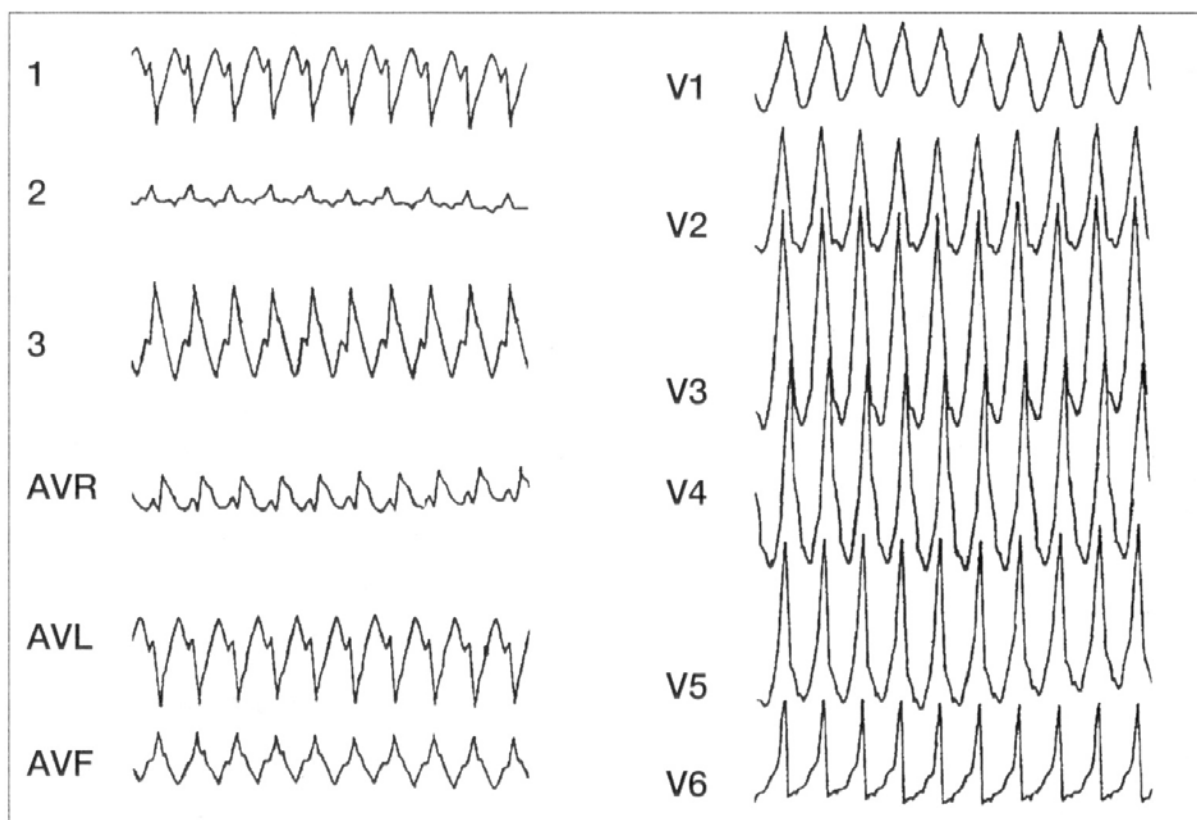
1.2.2.1. Kružna ortodromna atrioventrikularna tahikardija

Kružna ortodromna atrioventrikularna (AV) tahikardija je najčešći oblik atrioventrikularne tahikardije i javlja se u oko 35% bolesnika. Podražaj u tahikardiji anterogradno se širi preko atrioventrikularnog čvora, a retrogradno preko akcesornog puta. QRS kompleksi u pravilu su uski, izuzev ako se u sinusnom ritmu ili u tahikardiji javlja blok grane. Frekvencija ove tahikardije kreće se između 120 i 250 otkucaja u minuti. QRS komplekse na standardnom elektrokardiogramu slijede retrogradni P valovi. Pojava retrogradnog P vala u odnosu na prethodni QRS kompleks ovisi o karakteristikama retrogradnog provođenja preko akcesornog puta. Ako je provođenje usporeno P val se javlja kasnije, a ako je provođenje brzo, retrogradni se P val javlja u ranom dijelu ST segmenta.⁵⁵ Važnost u diferencijalnoj dijagnozi ovog oblika tahikardije i drugih supraventrikularnih tahikardija čini pojava bloka grane tijekom tahikardije. Ako se blok grane pojavi na istoj strani gdje je i akcesorni put, tahikardija će se usporiti za najmanje 30 milisekundi, dok pojava bloka grane neće utjecati na frekvencije tahikardije kad je akcesorni put smješten na suprotnoj strani od bloka grane. Frekvencija se, pri pojavi bloka grane, također neće mijenjati ako bolesnik ima septalni akcesorni put, ali niti kod nekih drugih oblika supraventrikularnih tahikardija (atrijske ili kružne AV nodusne takihardije). Na kružnu ortodromnu tahikardiju može se s velikom vjerojatnošću posumnjati ako je u elektrokardiogramu snimljen početak tahikardije, koji je izazvan ventrikularnom ekstrasistolom. Takav početak tahikardije sugerira da se ventrikularna ekstrasistola najvjerojatnije retrogradno provela akcesornim putom i započela kružne podražaja. Još je jedan elektrokardiografski parametar važan u razlikovanju ove tahikardije od drugih supraventrikularnih tahikardija. Radi se o tzv. električnom alteransu, promjenama amplituda QRS kompleksa tijekom tahikardije. Pojava ovog znaka pri nižim frekvencijama tahikardije govori u prilog kružne ortodromne AV tahikardije.

Oblik kružne AV tahikardije u kojoj se električni podražaj može provoditi samo retrogradno kroz akcesorni put, od ventrikula prema atrijima, naziva se i tahikardija preko skrivenog akcesornog puta. Takav se akcesorni put najčešće nalazi u posteroseptalnoj regiji. U elektrokardiogramu ovih bolesnika, u sinusnom ritmu, nema delta vala tj. nema znakova preeksitacije, a mehanizam se kruženja podražaja može dokazati jedino elektrofiziološkom pretragom.

1.2.2.2. Kružna antidromna atrioventrikularna tahikardija

Kad električni podražaj u tahikardiji anterogradno silazi preko akcesornog puta i retrogradno se vraća preko AV čvora, radi se o kružnoj antidromnoj AV tahikardiji. Druga, nešto rjeđa mogućnost retrogradnog provođenja podražaja je preko drugog akcesornog puta. Učestalost javljanja kružne antidromne AV tahikardije je znatno manja od ortodromne i kreće se između 8.6% i 9.6%.^{56,57} Obzirom da je provođenje električnog podražaja anterogradno preko akcesornog puta, bolesnici mogu biti ugroženi u slučaju pojave paroksizma fibrilacije atrijske. U fibrilaciji se atrijska često javlja vrlo brzi odgovor ventrikula, uz frekvenciju višu od 250/minuti, što je preduvjet za moguć razvoj fibrilacije ventrikula. Kružnu antidromnu AV tahikardiju izuzetno je važno razlikovati od ventrikularne tahikardije. Problem je posebno izražen radi elektrokardiografske karakteristike da P valovi mogu biti skriveni u QRS kompleksu. Kod ovog oblika tahikardije QRS kompleksi nemaju oblik bloka grane pa se na taj način može razlikovati od supraventrikularnih tahikardija s prisutnim blokom lijeve ili desne grane. Za postavljanje dijagnoze izuzetno je važno poznavanje standardnog elektrokardiograma izvan tahikardije, jer je u pravilu izražen delta val. Dokazano je da je za nastanak kružne antidromne AV tahikardije važna udaljenost između AV čvora i akcesornog puta i što je ona veća tahikardija lakše nastaje. Ovaj se pojava tumači postojanjem većeg kružnog toka za širenje električnog podražaja, koji pogoduje nastanku tahikardije.⁵⁵ (slika 1.2-11.)



Slika 1.2.-11. Standardni elektrokardiogram tahikardije sa širokim QRS kompleksom (kružna antidromna AV tahikardija s lijevim lateralnim akcesornim putom).

2

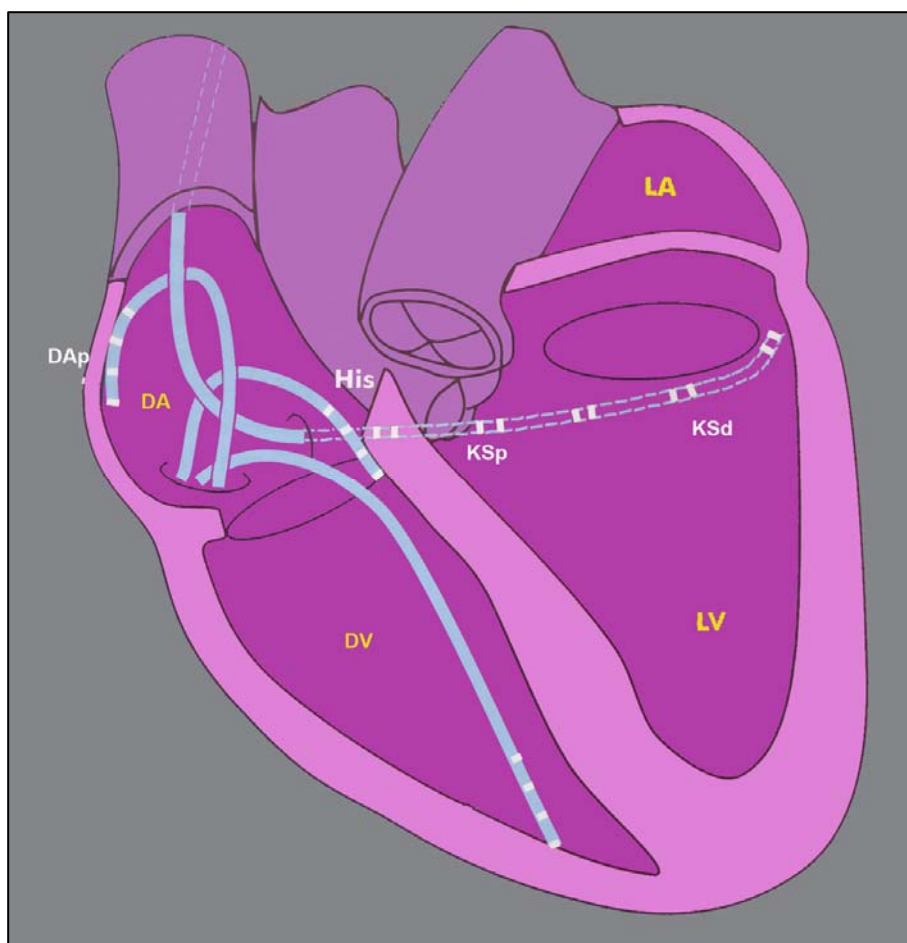
ELEKTROFIZIOLOŠKO ISPITIVANJE SRCA I INTRAKARDIJALNA ANALIZA KRUŽNE ATRIOVENTRIKULARNE NODUSNE I ORTODROMNE ATRIOVENTRIKULARNE TAHIKARDIJE

Elektrofiziološko ispitivanje srca invazivna je kardiološka metoda koja se primjenjuje kod bolesnika, kod kojih standardni elektrokardiogram i druge neinvazivne metode ne daju dovoljno podataka za dijagnozu i liječenje poremećaja srčanog ritma, što je čest slučaj sa supraventrikularnim tahikardijama.⁵⁸ Mogućnost izazivanja i prekidanja supraventrikularnih tahikardija u elektrofiziološkom laboratoriju činjenica je na kojoj se temelji dijagnoza.⁵⁹

Intrakardijalno ispitivanje provodnog sustava u kliničku praksu je uvedeno 1969. godine i u klasičnom obliku sastoji se od snimanja intrakardijalnog elektrokardiograma, stimulacije atrijske i ventrikularne te farmakološkog ispitivanja provodnog sustava.^{60.61}

Radi adekvatne analize tahikardija i putova kruženja električnog podražaja intrakardijalni elektrokardiogram je potrebno snimati iz sve četiri srčane šupljine. Iz toga se razloga postavljaju četiri elektrode koje se uvode punktirajući femoralne vene i jugularnu venu.

Elektrode se postavljaju u desni atrij, desni ventrikul, u područje Hisovog snopa te u koronarni sinus, kojim se prate električna zbivanja u lijevom atriju (slika 2.1.).



Slika 2.1. Standardno postavljanje elektroda u srece, tijekom elektrofiziološkog ispitivanja

LV = lijevi ventrikul; DV = desni ventrikul; KSp = proksimalni koronarni sinus; KSD = distalni koronarni sinus; HIS = područje Hisovog snopa; DA = desni atrij; DAp = proksimalni desni atrij; LA = lijevi atrij

Nakon postavljanja kateterskih elektroda, elektrofiziološkim ispitivanjem pokušava se odgovoriti na više ključnih pitanja:

1. na koji se način tahikardija može izazvati i prekinuti
2. kojim putovima u kružnim tahikardijama električni podražaj kruži srcem u sinusnom ritmu te u tahikardiji
3. da li su za kruženje podražaja dovoljni samo atrijski ili se akcesornim putovima u kruženje uključuju i ventrikuli
4. na koji način možemo liječiti tahikardiju.

Cilj elektrofiziološkog ispitivanja u bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom i kružnom ortodromnom AV tahikardijom je izazvati kliničku tahikardiju, analizirati njezine karakteristike i odrediti najbolji način liječenja.

Tijekom elektrofiziološkog ispitivanja srca istovremeno se snima standardni elektrokardiogram i intrakardijalni potencijali, uz programiranu stimulaciju atrijski i ventrikula.⁶²

Obzirom da se kateterske elektrode postavljaju u različite dijelove srca podaci o električnoj aktivnosti dobiju se iz onog dijela uz koji prijanja vrh elektrode. U ovisnosti o poremećaju srčanog ritma koji se ispituje, na različitim se mjestima provodi programirana stimulacija metodom povećanja frekvencije stimulacije ili primjenom jednog ili više ekstrastimulusa u osnovnom, najčešće sinusnom ritmu ili stimuliranom ritmu.

Programirana stimulacija ključna je u ispitivanju elektrofizioloških svojstava provodnog sustava srca i akcesornih putova. Stimulacijom se također ispituje mogućnost izazivanja srčanih aritmija te se analiziraju njihova elektrofiziološka svojstva. Kako se atrijskom stimulacijom određuju karakteristike provođenja kroz AV čvor i eventualno prisutan akcesorni put te njihova refrakternost, tako se elektrodom postavljenom u vrh desnog ventrikula određuje mogućnost ret-

rogradnog provođenja kroz AV čvor i akcesorni put te također i njihova refrakternost. U standardnom elektrokardiogramu vrijeme provođenja podražaja od atrijske do ventrikularne u sinusnom ritmu označava PR intervalom.

Sam P val označuje intraatrijsko provođenje dok PR interval uključuje cjelokupno atrio-ventrikularno provođenje, a iz standardnog se elektrokardiograma ne može vidjeti kako podražaj putuje kroz specifična tkiva provodnog sustava tj. AV čvor, Hisov snop i njegove grane.

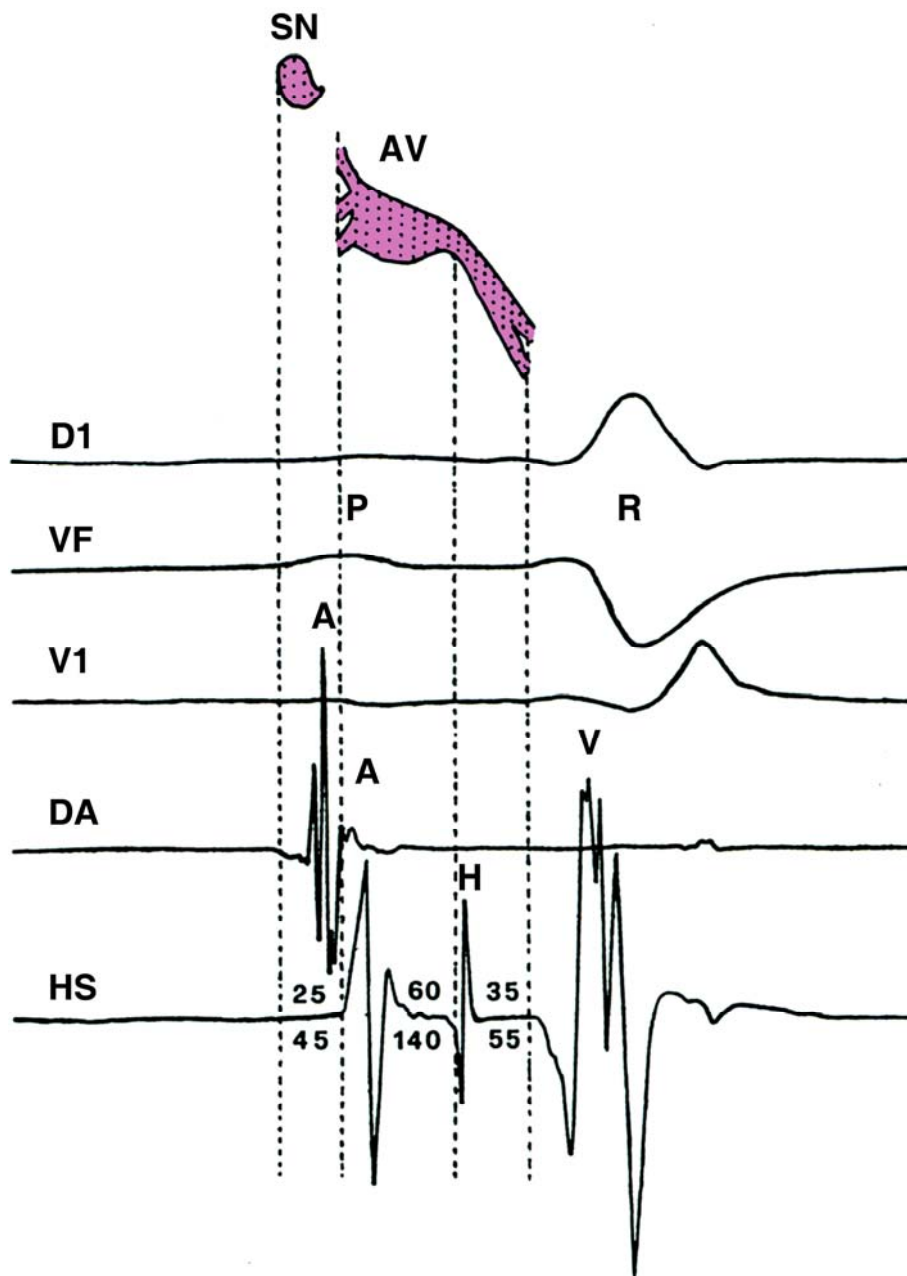
Intrakardijalnom analizom elektrokardiograma spomenuti se PR interval dijeli na tri intervala. Prvi je P-A interval koji se mjeri od početka P vala na površinskom elektrokardiogramu do prve defleksije A potencijala na elektrokardiogramu Hisova snopa te predstavlja provođenje podražaja kroz desni atrij. Raspon normalnih vrijednosti P-A intervala kreće se između 25 i 45 ms.^{63,64}

Sljedeći je A-H interval koji se mjeri od prve defleksije A potencijala do prve defleksije H potencijala na elektrokardiogramu Hisova snopa. Ovaj interval približno je vrijeme provođenja podražaja od donjeg dijela desnog ventrikula do početka Hisova snopa, a smatra se vremenom provođenja kroz AV čvor. Normalne vrijednosti ovog intervala kreću se u rasponu od 60-140 ms.⁶⁵

Autonomni živčani sustav neposredno utječe na A-H interval i to na način da ga povišeni tonus simpatikusa skraćuje, a parasimpatikusa produžuje. Vrijeme provođenja podražaja kroz His-Purkinjeov sustav naziva se HV interval, a mjeri se od prve defleksije H potencijala na elektrokardiogramu Hisova snopa do najranije aktivacije ventrikula na površinskom elektrokardiogramu. Vrijednosti ovog intervala kreću se između 35 i 55 ms.⁶⁶

Ako kod bolesnika postoji retrogradno provođenje kroz AV čvor stimulacijom ventrikula nakon potencijala ventrikula, a prije potencijala atrijske, javlja se H potencijal. Sam potencijal Hisova snopa je bifazična ili trifazična defleksija u trajanju do 25 ms. Na intrakardijalnom elek-

trokardiogramu nalazi se između potencijala atrija i ventrikula te tako dijeli PR interval standardnog elektrokardiograma na tri intervala.⁶⁷ (slika 2.2)



Slika 2.2. Prikaz odnosa između anatomske strukture provodnog sustava srca, standardnog elektrokardiograma i intrakardijalnih potencijala provođenja.

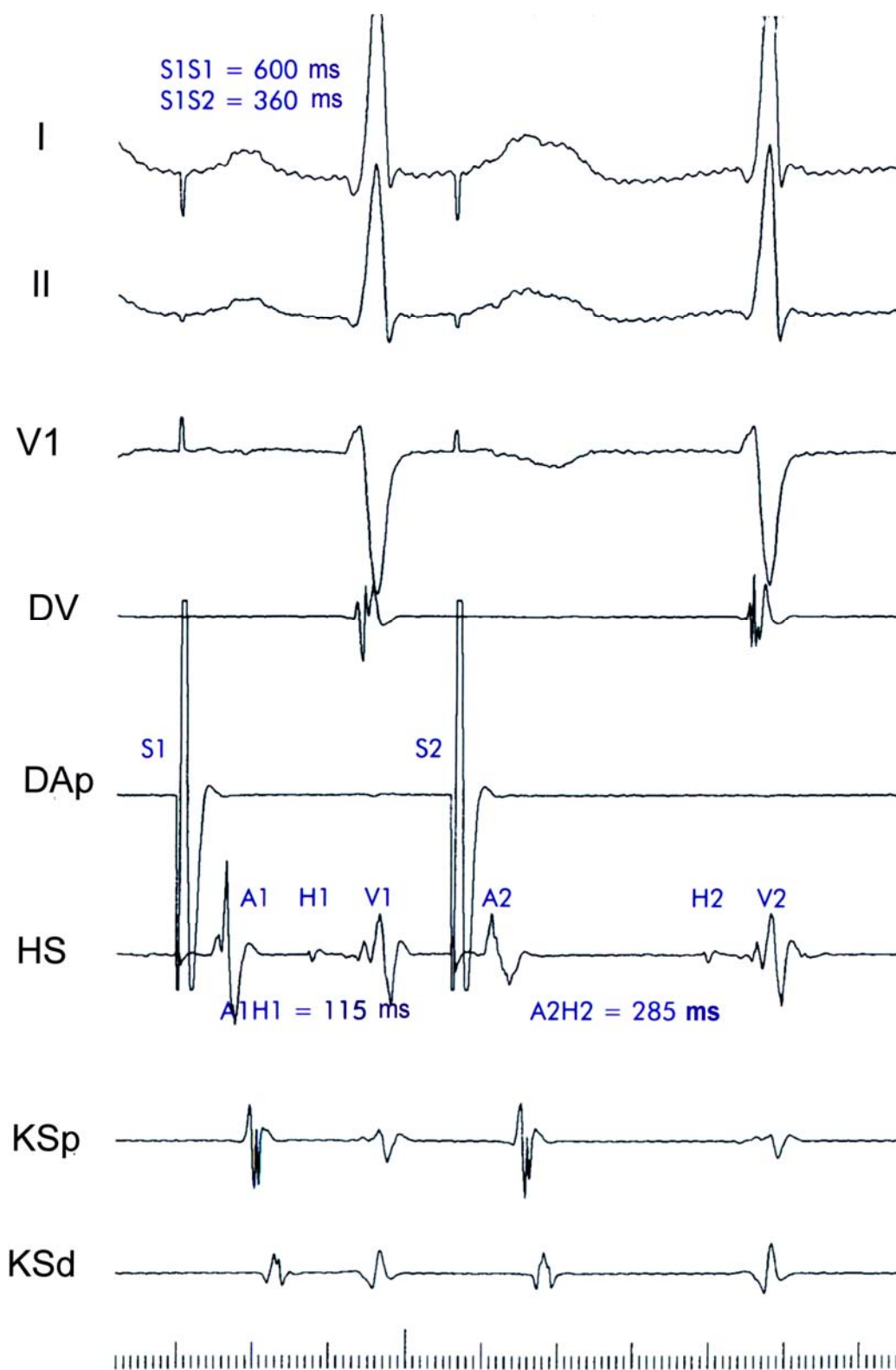
Raspon normalnih vrijednosti, izražen u ms, koji se koristi u našem laboratoriju prikazan je na elektrokardiogramu Hisova snopa.

Izuzev spomenutih mjera provodljivosti određenih segmenata provodnog sustava od jednake je važnosti određivanje njihove refrakternosti. Refrakterni period je vremenski interval koji slijedi nakon depolarizacije stanice, a u kojem stanica ne može ponovno biti depolarizirana. Efektivni refrakterni period najtočnije se podudara sa osnovnom definicijom. On je, naime, najdulji vremenski interval za vrijeme kojeg raniji ekstrastimulus ne može dovesti do ponovne depolarizacije.

Funkcionalni refrakterni period je najkraći vremenski interval u kojemu se dva električna podražaja mogu provesti kroz tkivo. Ovaj se refrakterni period smatra mjerom kako provodljivosti tako i refrakternosti tkiva.

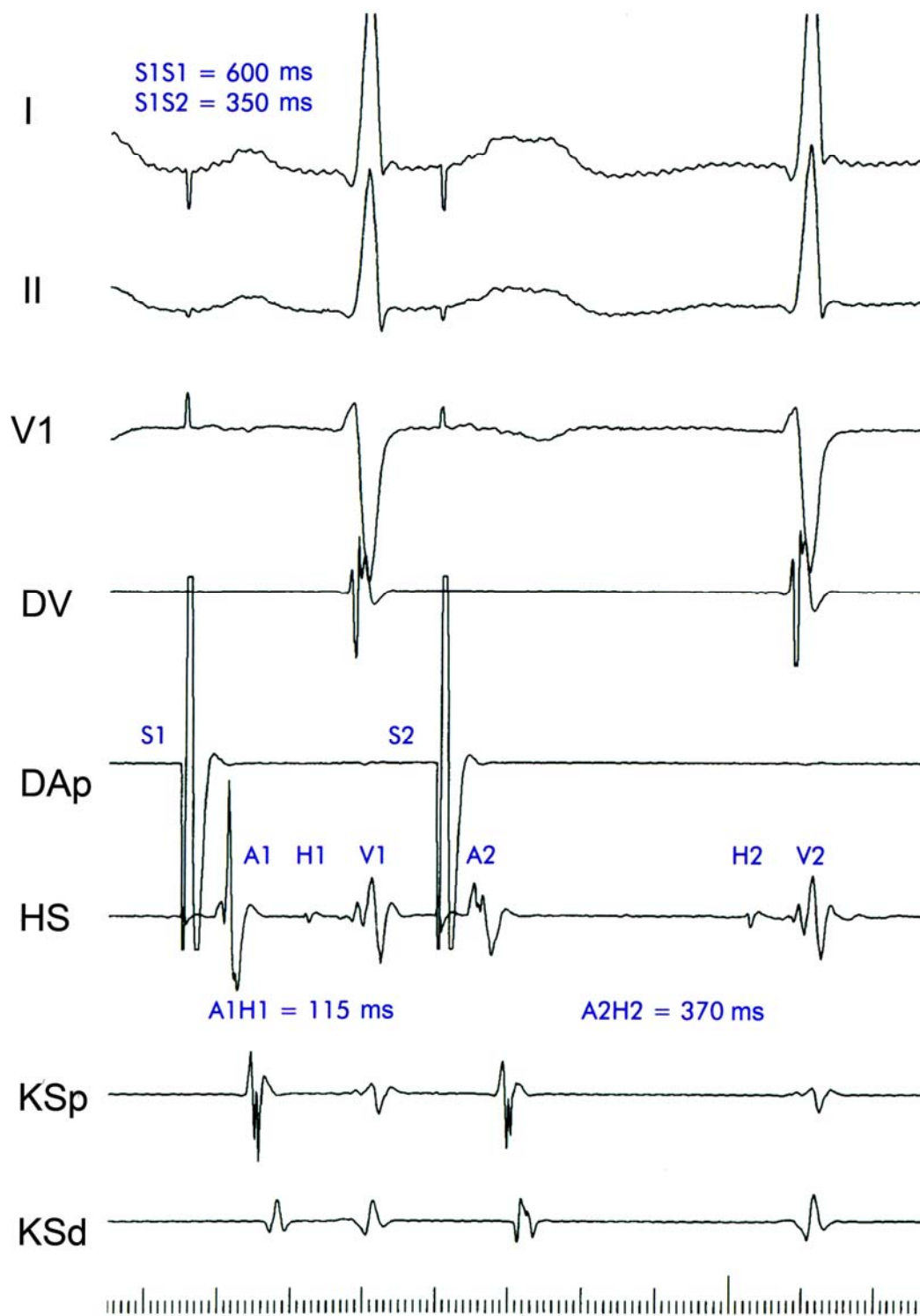
Pri elektrofiziološkom ispitivanju u bolesnika sa supraventrikularnim tahikardijama, izuzetno je važno odgovoriti na pitanje na koji se način tahikardija može izazvati te također s kojeg se mjesta u srcu ona može izazvati. Ako se tahikardija lakše izaziva stimulacijom ventrikula vrlo se vjerojatno radi o kružnoj AV tahikardiji, a mnogo je manja vjerojatnost da je u pitanju kružna AV nodusna tahikardija.

U najvećem broju slučajeva kružna AV nodusna tahikardija se izaziva ekstrastimulusima iz desnog atrija. Ključan se trenutak elektrofiziološke pretrage u bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom događa kad se ekstrastimulus iz atrija preko AV čvora više ne prenosi brzim (beta putom) (slika 2.3.), nego prelazi na spori (alfa put). To je trenutak kad može započeti kruženje podražaja (slika 2.4.).



Slika 2.3. Intrakardijalni elektrokardiogram: provođenje podražaja kroz brzi put AV čvora.

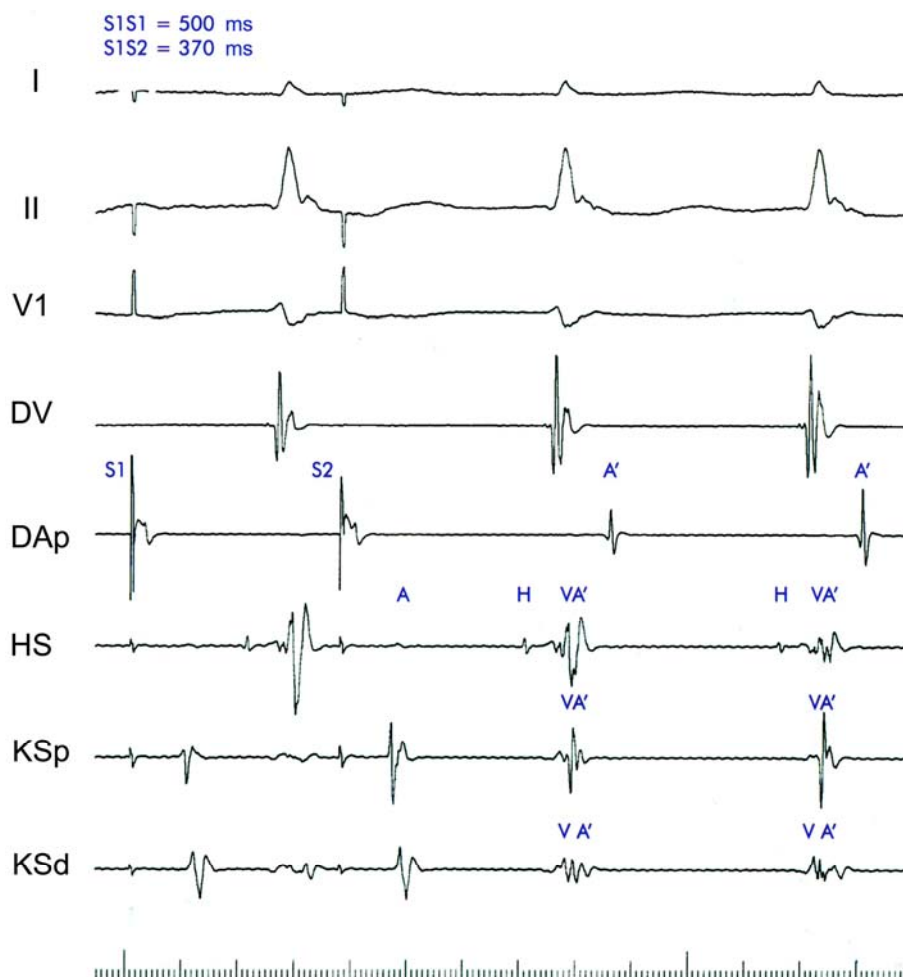
Atrij je stimuliran (S1S2=600 ms). Uz ekstrastimulus (S1S2= 360ms), AH interval je duži (A2H2) od onoga u stimulaciji (A1H1), zbog dekrementnog provođenja u AV čvoru.



Slika 2.4. Intrakardijalni elektrokardiogram: provođenje podražaja kroz spori put AV čvora.

Atrij je stimuliran (S1S2=600 ms). Atrijski ekstrastimulus (S2) je odaslan dok je brzi put još uvijek refrakterni (S1S2= 350ms) te se prenosi sporim putom. AH interval se nakon ekstrastimulusa produžio od 285 na 370 ms (produženje od 85 ms).

Do ove pojave dolazi zbog razlika u efektivnim refrakternim periodima ova dva puta, od kojih je refrakterni period sporog puta znatno kraći. U standardnom se elektrokardiogramu ova promjena anterogradnog puta provođenja uzrokovana ekstrastimulusom, manifestira produženjem PR intervala. Svaki slijedeći raniji ekstrastimulus također će moći uzrokovati kružne podražaja i tahikardiju, sve dok se ne dostigne efektivni refrakterni period sporog (alfa) puta. Na taj se način određuje zona tahikardije, kao vremenski period između efektivnog refrakternog perioda brzog i sporog puta. (slika 2.5)



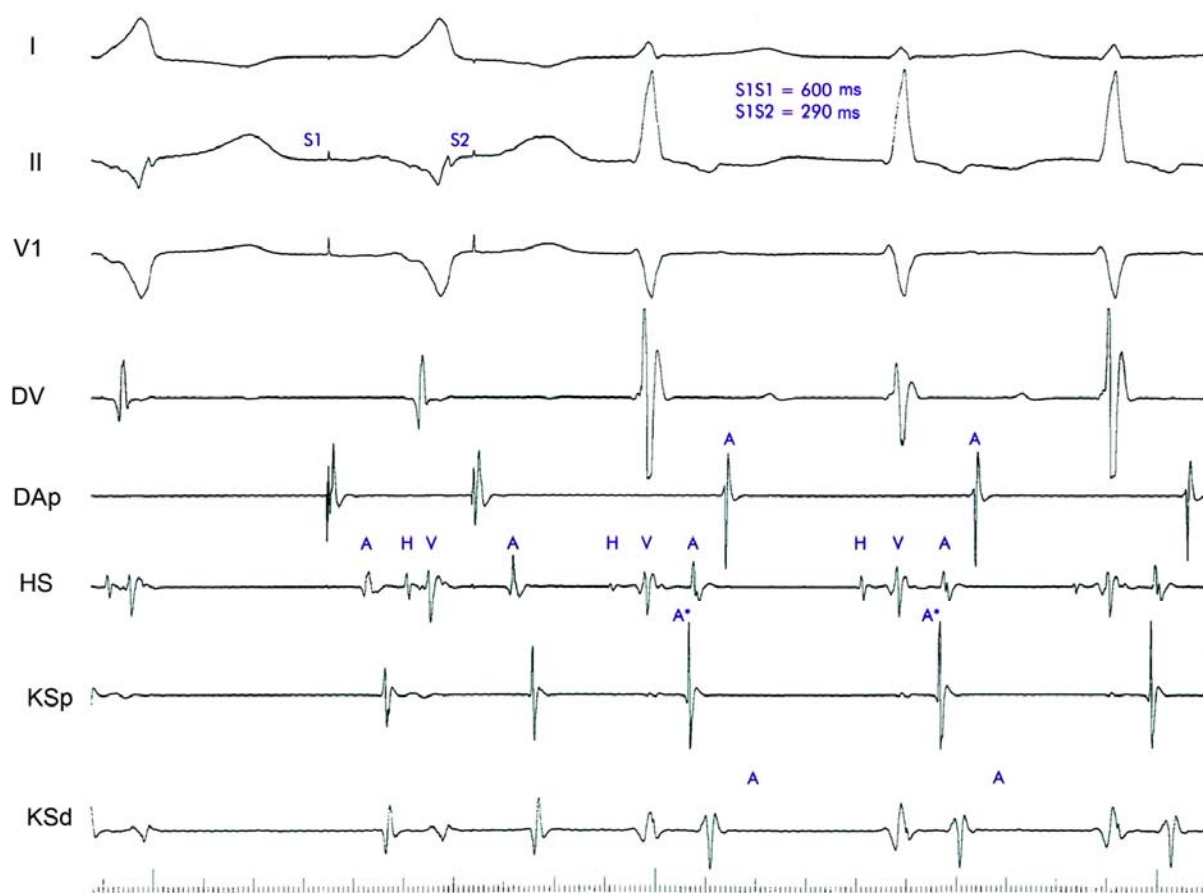
Slika 2.5. Intrakardijalni elektrokardiogram: nastajanje kružne AV nodusne tahikardije

Atrijski ekstrastimulus (S2) je proveden sporim putem te se vraća brzim. Retrogradno aktivirani potencijal atrija (A') se ponovno može provesti sporim putem te tako započinje tahikardiju.

Širina ove zone neposredno određuje mogućnost izazivanja tahikardije. Što je zona šira, veća je mogućnost da će ekstrasistola uzrokovati tahikardiju. Kružna AV nodusna tahikardija može se izazvati i postupnim povećanjem frekvencije stimulacije atrijske, a temelji se na istom patofiziološkom mehanizmu. Razlog, zašto se ova tahikardija relativno rijetko može izazvati ekstrastimulusom iz ventrikula, također leži u karakteristikama brzine provođenja i efektivnih refrakternih perioda brzog i sporog puta. Podražaj se iz ventrikula vraća do atrijske brzim putem, no u trenutku kada bi kroz spori put moglo započeti kruženje podražaja, on je u pravilu još uvijek refrakteran. Vrlo se rijetko kruženje podražaja može izazvati kada ekstrastimulus iz ventrikula bude interpoliran između dva sinusna podražaja. Tada se, naime, može dogoditi da se sljedeći sinusni podražaj umjesto brzim putem koji je i dalje refrakteran, prenese do ventrikula sporim putem i tako započne tahikardiju.

U kružnim AV tahikardijama mehanizam nastanka kruženja podražaja sličan je onom u kružnim AV nodusnim tahikardijama, a elektrofiziološke karakteristike brzog puta obično ima akcesorni put. Akcesorni put u pravilu ima sposobnost brzog provođenja podražaja uz relativno dug efektivni refrakterni period (slika 2.6.).

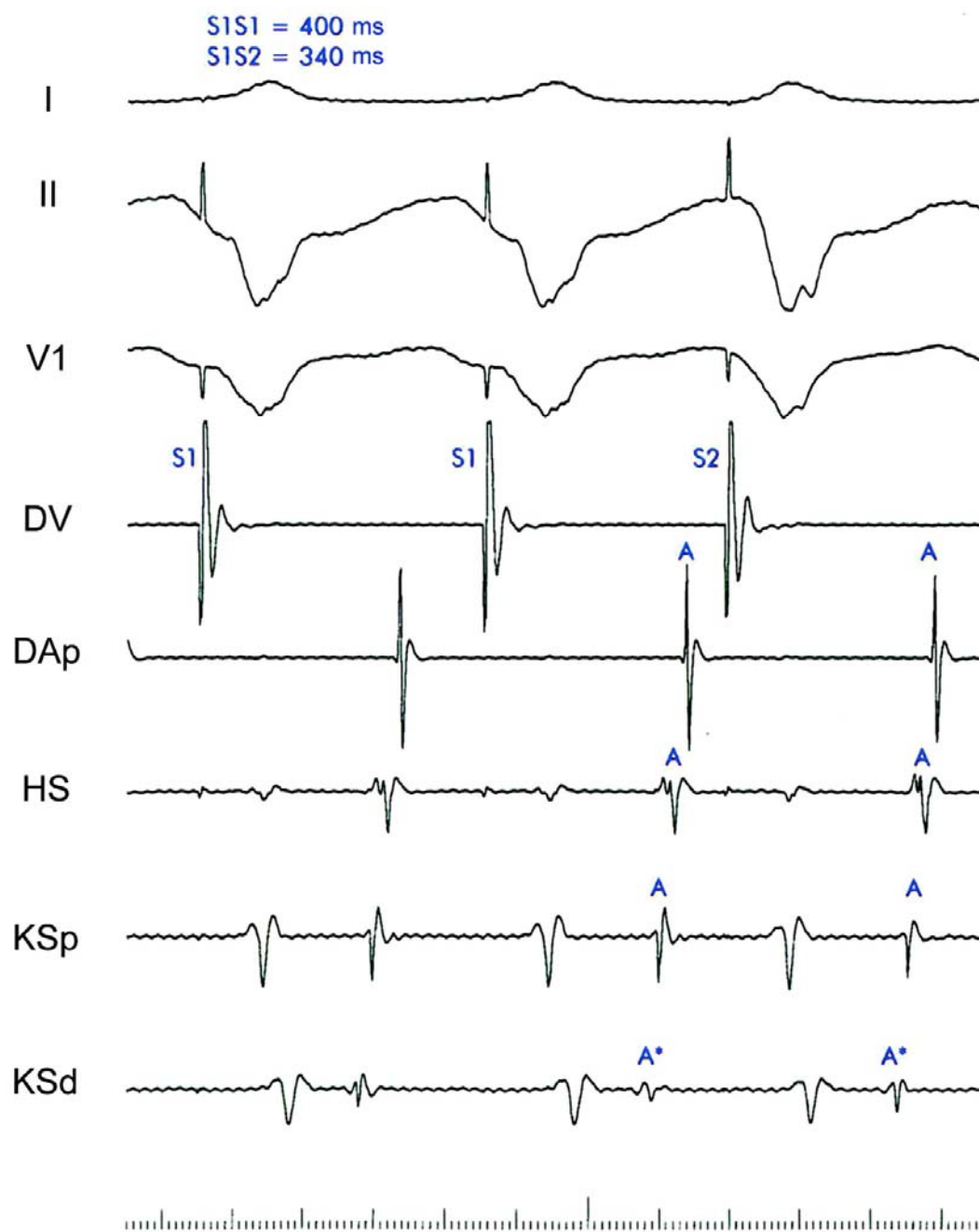
Ovaj oblik tahikardije može se, kako izazvati, tako i prekinuti ekstrastimulusima iz atrijske i ventrikula. Kruženje podražaja ekstrastimulusom iz atrijske najčešće započinje u trenutku kad električni podražaj stiže u periodu kad je akcesorni put refrakteran te se provodi kroz AV čvor. Kruženje podražaja tada započinje kroz akcesorni put, uz uvjet da je on do tada izašao iz refrakternosti. Ova se tahikardija vrlo lako izaziva i ekstrastimulusima iz ventrikula, jer se oni iz ventrikula prema atrijski provode akcesornim putem, što omogućava započinjanje tahikardije.



Slika 2.6. Intrakardijalni elektrokardiogram: započinjanje kružne ortodromne AV tahikardije

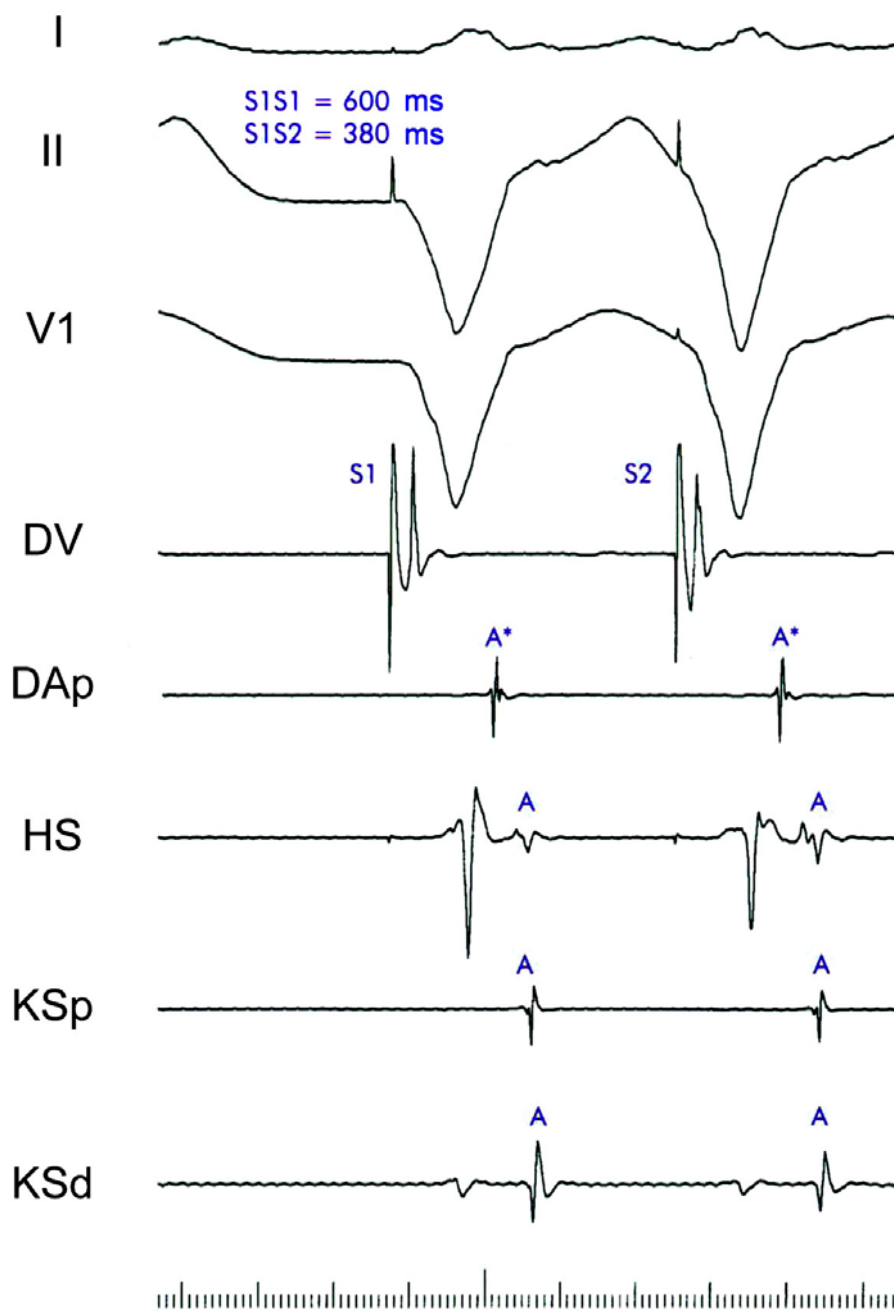
Atrijski ekstrastimulus (S1) je proveden do ventrikula uz preekscitaciju. Drugi atrijski ekstrastimulus (S2) je blokiran u akcesornom putu, a proveden je kroz AV čvor te u standardnom elektrokardiogramu nema preekscitacije. U trenutku kada podražaj u ventrikulu dolazi do akcesornog puta, on je izašao iz refrakternosti te ga provodi retrogradno do atrija (A*), čime započinje kruženje podražaja (tahikardija).

Određivanje točne lokalizacije akcesornog puta tijekom elektrofiziološke pretrage moguće je mjerenjima vremena aktivacije ventrikula za vrijeme anterogradnog te vremenima aktivacije atrija kod retrogradnog provođenja (slike 2.7 i 2.8.).



Slika 2.7. Programirana stimulacija ventrikula u bolesnika s lijevim lateralnim atrioventrikularnim akcesornim putom.

Najranija retrogradna aktivacija atrija (A*) zabilježena je u području distalnog koronarnog sinusa (KSd).



Slika 2.8. Programirana stimulacija ventrikula u bolesnika s desnim lateralnim atrioventrikularnim akcesornim putom.

Najranija retrogradna aktivacija atrija (A*) zabilježena je u području proksimalnog desnog atrija (DAp).

LIJEČENJE KRUŽNE ATRIOVENTRIKULARNE NODUSNE I ORTODROMNE ATRIOVENTRIKULARNE TAHIKARDIJE

Za uspješno liječenje supraventrikularnih tahikardija od najveće je važnosti postaviti točnu dijagnozu i otkriti mehanizme po kojem se tahikardije odvijaju. U tome je elektrofiziološko ispitivanje nezamjenjiva metoda, jer daje podatke o elektrofiziološkim svojstvima tahikardije i djelovanju terapijskih postupaka na tahikardiju.⁶⁸ Tri su moguća terapijska pristupa bolesnicima sa supraventrikularnim tahikardijama:

1. medikamentno liječenje
2. perkutana kateterska radiofrekventna ablacija
3. kirurško presijecanje akcesornog puta

Odluka o liječenju supraventrikularnih tahikardija ovisi o njihovoj učestalosti te simptomima koje uzrokuju. Unatoč činjenici da su mišljenja i dalje podijeljena, smatra se da se pa-

roksizmalne supraventrikularne tahikardije koje se javljaju jednom do dvaput godišnje te ne izazivaju hemodinamski značajne i po život opasne posljedice, ne treba kontinuirano medikamentno liječiti, niti liječiti drugim terapijskim metodama.⁷²

3.1. Medikamentno liječenje

Unatoč velikom zamahu kateterske radiofrekventne ablacije u liječenju bolesnika s paroksizmalnim kružnim supraventrikularnim tahikardijama, mnogi bolesnici ne pristaju na takve zahvate, a kod određenog broja bolesnika ona nije moguća. Toj, još uvijek velikoj skupini bolesnika, trajna je medikamentna terapija jedini način preveniranja supraventrikularnih tahikardija. Uspješno prekidanje supraventrikularne tahikardije jednim lijekom, ne znači da će isti biti koristan i u trajnoj zaštiti od ponovne pojave tahikardije.⁹⁰ S druge pak strane, u skupinu supraventrikularnih tahikardija klasificirano je više tahikardija različitih karakteristika i putova provođenja podražaja, što ima za posljedicu da je lijek koji vrlo uspješno prekida jedan oblik tahikardije kontraindiciran u drugoj.⁹¹ Dva su osnovna cilja medikamentnog liječenja bolesnika sa supraventrikularnim tahikardijama:

1. prekinuti tahikardiju i uspostaviti sinusni ritam,
2. spriječiti povrat (prevenirati) tahikardije.

Lijekovi se u terapiju mogu uvoditi iskustveno (empirijski) ili na temelju provedenog elektrofiziološkog ispitivanja.

Kružna AV nodusna tahikardija može se prekidati podraživanjem nervusa vagusa (podražaj po Valsalvi) ili lijekovima. Mehanizam na kojem se zasniva prekidanje ove tahikardije lijekovima je usporavanje provođenja na razini AV čvora. U našoj se zemlji najčešće koristi antagonist kalcija verapamil, dok je u svijetu najčešće korišten lijek adenzin. Oba imaju relativno

kratak poluživot no negativnost je verapamila da može dovesti do hipotenzije, obzirom na njegovo vazodilatatorno djelovanje. Treći, vrlo učinkoviti lijek u prekidanju ovih tahardija je antagonist kalcija diltiazem, vrlo vrijedan i zbog izuzetno rijetkih nuspojava. Prekidanje tahikardija spomenutim lijekovima zasniva se na njihovim karakteristikama da djeluju na provođenje u sporom atrioventrikularnom nodusnom putu. Ovu tahikardiju mogu uspješno prekidati i antiaritmici iz skupine I C klasifikacije prema Williamsu modificirane prema Harrisonu, kao što su propafenon i flekainid.⁹² Za njih je karakteristično da djeluju prvenstveno na provođenje kroz brzi atrioventrikularni nodusni put. Razlika između brzog (beta) i sporog (alfa) atrioventrikularnog nodusnog puta je da brzi pretežno ima stanice ovisne o brzim kanalima za natrij, dok spori pretežno čine stanice ovisne o sporim kanalima za kalcij.

U prevenciji kružne AV nodusne tahikardije mogu se koristiti lijekovi iz skupine IV tj. antagonisti kalcija (verapamil, diltiazem) ili antiaritmici iz skupine I C te po potrebi beta blokatori.

U bolesnika s kružnim AV tahikardijama, tahikardije se također ponekad mogu prekinuti podraživanjem vagusa, jer je AV čvor uključen u mehanizam kruženja. Vrlo potentan lijek u prekidanju ovih tahikardija je adenzin koji je, s druge strane i vrlo siguran lijek, obzirom na izuzetno kratko poluvrijeme života. Adenzin, kao i verapamil usporava provođenje u atrioventrikularnom čvoru i na taj način može prekinuti kruženje podražaja i u ovom obliku tahikardije. Opasnost primjene verapamila leži u činjenici što ako se primjenjuje empirijski može dovesti do fibrilacije ventrikula, poglavito u bolesnika kod kojih ortodromna tahikardija prelazi u fibrilaciju atrijsa. Djelovanjem na retrogradno provođenje preko akcesornog puta ovu tahikardiju prekidaju lijekovi iz skupine I A, I C te beta blokator sotalol, koji djeluje na oba kraka tahikardije. U trajnoj medikamentnoj terapiji najčešće se preporučaju antiaritmici skupine I C i III^{93,94}, koji se u li-

ječenje uvode nakon prethodno učinjenog elektrofiziološkog ispitivanja srca.⁹⁵ Osnovni smisao prethodno učinjenog elektrofiziološkog ispitivanja je određivanje karakteristika tahikardije i što je izuzetno važno, zone tahikardije.⁹⁶

U tahikardiji s dugom zonom tahikardije indicirana je primjena antiaritmika iz skupine I C, jer djeluju na dio akcesornog puta s oslabljenim provođenjem, koji je karakteriziran djelomično inaktiviranim kanalima za natrij. Dodatno djelovanje blokatora natrijevih kanala na taj segment akcesornog puta učinkovito će prekidati tahikardiju.⁹⁶ Blokatori kalijevih kanala (sotalol i amjodaron), potentni su u preveniranju tahikardija s kratkom zonom tahikardije. Karakteristika je oba ova lijeka da imaju snažno djelovanje na refrakternost akcesornog puta, na čemu se temelji njihova djelotvornost u sprječavanju nastanka tahikardija.

3.1.1. Propafenon

Propafenon je, uz flekainid, klasificiran u skupinu I C antiaritmičkih lijekova. Osnovna karakteristika ove skupine lijekove je da blokiraju natrijske kanale kako u miokardu atrijsa tako i u Purkinjeovim nitima te u nešto manjoj mjeri i u miokardu ventrikula. Oba lijeka također imaju izraženo djelovanje na blokadu kalijevih kanala, a propafenon slabo blokira i spore kalcijeve kanale. Propafenon smanjuje podražljivost miokarda i suprimira abnormalni automatizam te trigeriranu aktivnost. Ovaj lijek ima i blaži do umjereni beta blokatorski učinak, deprimira automatizam sinusnog čvora te dovodi do produljenja AH, HV i PR intervala, QRS kompleksa te produljenja refrakternih perioda atrijsa, ventrikula, AV čvora i akcesornih putova. Metabolizira se u jetri posredovanjem citokroma P-450 2D6. Metabolit propafenona, 5-hidroksipropafenon je ekvipotentan u smislu blokade natrijskih kanala, ali je znatno slabiji blokator beta adrenergičkih receptora.⁹⁷

Jetreni metabolizam propafenona i njegova bioraspodjelivost u organizmu ovise o stupnju saturacije jetrenih enzima, što dovodi do nelinearnog odnosa između doza i srednje koncentracije u krvi. Obzirom da je metabolizam propafenona vezan uz citokrom P-450 2D6, osobe s manjkom ovog enzima imaju mnogo više serumske koncentracije propafenona nakon prvog prolaza kroz jetru, u odnosu na ostalu populaciju. Te osobe tzv. spori metabolizatori imaju učinkovitiju antiaritmičku profilaksu ovim lijekom u nekim aritmijama (prevencija fibrilacije atrijske).⁹⁸ Za razliku od sporih metabolizatora, brzi metabolizatori (kojih je u populaciji približno 93%), imaju znatno niže serumske koncentracije propafenona, kojeg je poluživot 5 do 6 sati. Kod brzih je metabolizatora također primijećeno da je znatno manje izražen beta blokatorski efekt. Unatoč zamijećenju boljoj profilaksi fibrilacije atrijske u sporih metabolizatora, u većini aritmija nije dokazana ovisnost između serumske koncentracije i terapijskog efekta lijeka. Maksimalna koncentracija propafenona u serumu ostvaruje se nakon 2 do 3 sata. Krvlju se prenosi vezan uz alfa-1 acit glikoprotein s poluvremenom eliminacije od 5 do 8 sati. U peroralnoj primjeni dozira se od 150 do 300 mg svakih 8 sati. Maksimalna dnevna doza je 1200 mg. Propafenon je kao antiaritmik u početku bio registriran za liječenje ventrikularnih tahiaritmija (ventrikularne ekstrasistole, nepostojane i postojeće ventrikularne tahikardije), dok se danas prvenstveno koristi u liječenju supraventrikularnih aritmija (atrijska tahikardija, kružna AV nodusna tahikardija, kružna AV tahikardija, undulacija atrijske, fibrilacija atrijske). Nuspojave lijeka vezane uz kardiovaskularni sustav javljaju se u 10-15% bolesnika, a uključuju razvoj AV-bloka, depresiju sinusnog čvora ili pogoršanje srčanog zatajivanja. Nekar-diogene nuspojave također se javljaju u približno 15% bolesnika, a manifestiraju se kao glavobolje, konstipacija, mučnina, egzacerbacija bronhalne astme, metalični okus u ustima, smetnje vida. Proaritmija je opisana u oko 5% bolesnika^{99,100}, a javljala se prvenstveno u bolesnika s dokazanom ishemičnom bolesti srca te u bolesnika s ventrikularnim tahikardijama. Shodno tomu, lijek je kontraindiciran u bolesnika s anamnezom preboljelog infarkta srca ili postojeće ventrikularne tahikardije. Obzirom da propafenon ima negativan inotropni učinak i može dodatno kompromitirati

sistoličku funkciju lijevog ventrikula, smatra se da lijek ne bi trebalo primjenjivati kod bolesnika s ishemičnom bolesti srca ili prisutnim rizičnim faktorima za ovu bolest, a niti u bolesnika sa značajnom redukcijom sistoličke funkcije lijevog ventrikula (EF <40%).

3.2. Kateterska radiofrekventna ablacija

Kateterskom radiofrekventnom ablacijom mogu se prekinuti akcesorni putovi u kružnoj AV tahikardiji te brzi ili spori AV nodusni put u kružnoj AV nodusnoj tahikardiji.^{70,71,72,73,74,75} Za prekidanje aritmogenog supstrata koristi se izmjenična električna struja s frekvencijama od 350 kHz do 1 MHz, koja elektromagnetno zagrijava tkiva. Terapijski toplinski efekt ozljede miokarda postiže se pri temperaturama od 50-70 °C. Ablacija je uspješna kada se električna energija s vrška ablacijskog katetera oslobađa u bliskom dodiru između elektrode i tkiva i to u trajanju od prosječno 30-40 sec.

Pri selektivnoj ablaciji bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom moguć je prednji i stražnji pristup. Prednjim se pristupom ablira provođenje kroz brzi atrioventrikularni nodusni put. Prednji je pristup jednostavan pri izvođenju, a rezultati pokazuju uspješnost od 82-100%.^{76,77} Moguća komplikacija ovog pristupa je rizik od izazivanja kompletnog AV bloka koji se javlja u oko 5% bolesnika.⁷⁸ Stražnji je pristup selektivna ablacija sporoga atrioventrikularnog nodusnog puta. Ovaj pristup ima nekoliko prednosti u odnosu na prednji i u današnje se vrijeme smatra metodom izbora kod bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom. Uspješnost se ablacije također kreće od 88-100% no mnogo je manji rizik izazivanja kompletnog AV bloka jer se dio miokarda koji se ablira nalazi udaljen od osnovnog dijela AV čvora.^{79,80} Prednost ovog pristupa također je u činjenici što nakon ablacije u pravilu ne dolazi do produljenja PR intervala, a koji se javlja nakon prednjeg ablacijskog postupka. Učestalost ponovnih paroksizama kružne AV nodusne tahikardije manja je u bolesnika u kojih je provedena ablacija stražnjim pristupom, nego prednjim.

U bolesnika s kružnim AV tahikardijama radiofrekventna se ablacija se smatra najboljim načinom liječenja simptomatskih bolesnika.⁸¹ Elektrofiziološkim ispitivanjem, koje prethodi ablacijskom postupku, određuje se mehanizam tahikardije i lokalizira akcesorni put. Slijedeći je korak određivanje optimalnog mjesta za ablaciju. Obzirom da se akcesorni putovi između atrija i ventrikula mogu nalaziti u bilo kojem dijelu fibroznog atrioventrikularnog prstena, izuzev u području mitralnog prstena između lijevog i desnog fibroznog trokuta ključni je dio elektrofiziološke pretrage precizno određivanje lokalizacije akcesornog puta (endokardijalni mapping). Uspješnost ablacijskog postupka u prekidanju akcesornih putova kreće se preko 90%, a najveća je u bolesnika u kojih su akcesorni putovi lokalizirani na lijevoj slobodnoj stijenci.^{82,83} Recidivi tahikardije u abliranih bolesnika javljaju se u 3-10% slučajeva, a rizik od pojave komplikacija je relativno malen (oko 4%).^{83,84}

3.3. Kirurško liječenje

Kirurško je liječenje supraventrikularnih tahikardija, u današnje vrijeme relativno rijetko indicirano. U pravilu se primjenjuje u bolesnika sa simptomima u kojih je kardiokirurški zahvat indiciran radi neke druge bolesti srca ili u bolesnika u kojih kateterska radiofrekventna ablacija nije bila uspješna. Tijekom kirurškog zahvata prepoznaje se aritmogena struktura, koja se potom kirurški odstranjuje. Prednost je kirurškog liječenja što se njime mogu otkriti i dodatni akcesorni putovi, a koji prethodnim elektrofiziološkim ispitivanjem nisu bili dokazani. Učestalost takvih, naknadno otkrivenih akcesornih putova koji se pretežno nalaze u posteroseptalnom području, kreće se između 5 i 7%.⁸⁵ U literaturi se, kao najčešće komplikacije kirurškog presjecanja akcesornih putova, spominju nastanak kompletnog AV bloka i recidivi supraventrikularnih tahikardija.^{86,87} Učestalost AV bloka je oko 10% i to pretežno u bolesnika u kojih je akcesorni put bio smješten posteroseptalno.⁸⁷ Recidivi supraventrikularnih tahikardija mogu se javiti u gotovo četvrtine operiranih bolesnika i u pravilu su posljedica nepotpunog presjecanja akcesornog puta.^{88,89}

4

POSTAVKE I CILJ ISTRAŽIVANJA

Prevenција supraventrikularnih tahikardija može se provoditi na dva načina, empirijski ili na temelju elektrofiziološkog ispitivanja srca. Drugi način prevencije je djelotvorniji jer se njime mogu odrediti mehanizami supraventrikularne tahikardije, kritično mjesto na koji će lijek najuspješnije djelovati i predvidjeti uspjeh dugoročnog liječenja određenim antiaritmikom.

Propafenon je antiaritmik skupine I C, a karakteristika mu je da djeluje na oba kraka kružne AV nodusne i ortodromne AV tahikardije, tako da se tahikardija može prekinuti u retrogradnom ili anterogradnom smjeru. Učinak propafenona, međutim, izrazitiji je na retrogradni krak spomenutih tahikardija. Dosadašnje studije o učinkovitosti propafenona u prevenciji kružne AV nodusne i ortodromne AV tahikardije koje su se temeljile na elektrofiziološkom ispitivanju, uključivale su manji broj bolesnika. Predskazatelj uspješnosti trajne terapije propafenonom bio je kvalitativan – neizazivanje ovih tahikardija tijekom atrijske i/ili ventrikularne stimulacije, nakon intravenske ili peroralne primjene lijeka. Dobiveni rezultati upućivali su na relativno ma-

lu prediktivnu vrijednost ovog kriterija jer se tijekom praćenja u nekih bolesnika s neizazvanom tahikardijom, uz peroralno liječenje propafenom tahikardija ponovno javila, dok je drugi s izazvanom tahikardijom uz propafenon više nisu imali. Vrijednost drugih elektrofizioloških parametara u predviđanju uspješnosti profilakse tim lijekom nije se detaljnije ispitivala.^{101,102,103,104,105,106,107}

4.1. Ciljevi istraživanja

Ciljevi istraživanja:

1. istražiti da li je neizazivanje kružne AV nodusne ili ortodromne AV tahikardije nakon intravenske primjene propafenona, pouzdan predskazatelj uspješne profilakse tim lijekom.
2. istražiti da li postoje elektrofiziološki parametri koji bi s većom sigurnošću od neizazivanja tahikardije predskazivali profilaktičku učinkovitost propafenona u skupini bolesnika s kružnom AV nodusnom ili ortodromnom AV tahikardijom.

BOLESNICI I METODE

5.1. Bolesnici

U ovo ispitivanje uključeni su bolesnici sa supraventrikularnim tahikardijama, koji su od 01. siječnja 1996. godine do 31. svibnja 2005. godine hospitalizirani u Zavodu za kardiovaskularne bolesti Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice" Medicinskog i Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, radi potvrđivanja mehanizma tahikardija i određivanja adekvatne terapije.

Izbor bolesnika određene je prema sljedećim kriterijima:

1. bolesnici su bili u dobi od 18 do 70 godina
2. svi su bolesnici na standardnom EKG-u imali dokumentiranu kružnu AV nodusnu ili ortodromnu AV tahikardiju koje su se javljale barem 4 puta godišnje, u najmanje zadnje 3 godine, a bile su simptomatske

Iz ispitivanja su izuzeti bolesnici koji su uz tahikardiju imali: bradikardiju, hipotenziju, anginu pectoris, preboljeli infarkt miokarda ili moždani udar u zadnja 4 tjedna, značajnu hipertrofiju lijevog ventrikula, značajno smanjenu sistoličku funkciju lijevog ventrikula (EF <40%), zatajenje bubrega ili jetara, prisutnost AV bloka ili disfunkcije sinusnog čvora, hipokalemiju te bolesnice koje su bile trudne.

Po primitku na Kardiološki odjel svim je bolesnicima učinjena kompletna neinvazivna kardiološka obrada (KKS, GUK, kreatinin, urea, bilirubin, AST, ALT, AP, LDH, CPK, koagulogram, ABS, elektroliti u serumu te kompletni urin), uz standardni elektrokardiogram, RTG srca i pluća, transtorakalni ECHO srca te ženama u generativnoj dobi test na trudnoću.

Dijagnoze pridružene bolesti srca postavljene su prema sljedećim kriterijima:

- hipertenzivna bolest srca: izmjerene vrijednosti arterijskog krvnog tlaka > 140/90 mmHg, hipertrofija lijevog ventrikula u standardnom elektrokardiogramu, koncentrična hipertrofija, uz dijastoličku disfunkciju lijevog ventrikula pregledom transtorakalnim ultrazvukom srca
- aortoskleroza: kalcifikati stjenke torakalne aorte na standardnoj snimci RTG srca i pluća te pregledom transtorakalnim ultrazvukom srca
- prolaps mitralnog zalistka i/ili bikuspidni aortni zalistak: verificirani su transtorakalnim ultrazvukom srca
- značajna hipertrofija lijevog ventrikula: debljina intraventrikularnog septuma na kraju dijastole >14 mm pregledom transtorakalnim ultrazvukom srca.

Istraživanje je izvedeno poštujući principe Dobre kliničke prakse i Helsinške deklaracije¹⁰⁸ uz odobrenje i monitoriranje bolničkog Etičkog povjerenstva i Komisije za lijekove. Bolesnici su iscrpno upoznati sa svrhom i načinom liječenja te su, nakon odluke o sudjelovanju u istraživanju, to

potvrdili pismenim pristankom. Po uključenju u istraživanje svakom je bolesniku pridružen unaprijed isplaniran Protokol studije, u kojem su zabilježeni svi podaci prema Planu istraživanja tijekom bolničkog liječenja, za vrijeme kojeg je provedeno elektrofiziološko ispitivanje provodnog sustava srca. Po otpustu s liječenja bolesniku je pridružen Protokol za praćenje ishoda liječenja, tijekom sljedećih 12 mjeseci. U Arhivu Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice" pohranjena je sva medicinska dokumentacija do svibnja 2015 godine.

5.2. Plan istraživanja i metode

Svim bolesnicima uključenim u ispitivanje učinjeno je elektrofiziološko ispitivanje provodnog sustava srca. Prema našem protokolu, za svako se elektrofiziološko ispitivanje u srce uvodi četiri kateterske elektrode od 6 frencha.¹⁰⁹ Uvođenje kateterskih elektroda provodi se perkutanom punkcijom femoralnih vena pod kontrolom rendgena. Dvije se kateterske elektrode uvode u desni atrij tako da je jedna od njih vrhom okrenuta prema gornjem dijelu septuma radi stimulacije, a druga prema lateralnoj stijenci radi snimanja potencijala desnog atrija. Tripolarna kateterska elektroda postavlja se u područje trikuspidalnog ušća, neposredno ispod trikuspidne valvule, radi snimanja potencijala Hisova snopa. Treća bipolarna elektroda uvodi se u vršak desnog ventrikula radi stimulacije desnog ventrikula. Kvadrupolarna kateterska elektroda uvodi se u koronarni sinus kroz desnu jugularnu ili femoralnu venu, radi snimanja potencijala lijevog atrija. Intrakardijalni potencijali prenose se preko kateterskih elektroda izravno ili putem spojne kutije do elektrokardiografskog aparata. Spojna kutija služi za biranje intrakardijalnih kanala i odgovarajućih polova kateterskih elektroda. Intrakardijalni potencijali ulaze u elektrokardiografski aparat preko pojačivača i filtera za snimanje ovih potencijala.

Intrakardijalni potencijali snimani su na uređaju Mingograf 62 Siemens, koji ima mogućnost sinkronog snimanja triju površinskih i triju intrakardijalnih odvoda. Brzina papira kod snimanja bila je 100 i 200 msek. Stimulacija atrija i ventrikula provodila se pomoću programirajućeg stimulatora Medtronic model 5325.

U svih je bolesnika bio primijenjen sljedeći protokol elektrofiziološkog ispitivanja srca:

1. Snimanje elektrokardiograma Hisovog snopa.
2. Stimulacija atrijske s postupnim povećanjem frekvencije do 200 o/min.
3. Programirana stimulacija desnog i lijevog atrijske od osam kontrakcija u nizu i jednim ili dva ekstrastimulusa radi izazivanja tahikardije.
4. Stimulacija ventrikula s postupnim povećanjem frekvencije do 200 o/min.
5. Programirana stimulacija ventrikula od osam kontrakcija u nizu s jednim ili dva ekstrastimulusa radi izazivanja tahikardije.
6. Bolesniku s izazvanom postojanom supraventrikulskom tahikardijom čitav je protokol ponavljan nakon intravenske primjene propafenona, koji se davao u dozi od 2 mg/kg/10 minuta.

Dijagnoze ispitivanih tahikardija temeljile su se na sljedećim elektrofiziološkim kriterijima.

Kružna AV nodusna tahikardija:

1. Izazivanje tahikardije bilo je vezano uz produljenje AH intervala bez obzira da li je tahikardija izazvana postupnim povećanjem frekvencije stimulacije atrijske ili atrijskim ekstrastimulusima.
2. Dokazano je prisustvo dvojnog anterogradnog provođenja kroz AV čvor (spori i brzi put).
3. Za vrijeme trajanja tahikardije aktivacija atrijske javljala se prije ili simultano s aktivacijom ventrikula.
4. Retrogradna aktivacija atrijske tijekom tahikardije odvijala se iz desnog ventrikula, preko AV čvora.
5. Ventrikulski ekstrastimulus odaslan tijekom tahikardije nije djelovao na retrogradnu aktivaciju atrijske.

Kružna ortodromna AV tahikardija:

1. Retrogradna aktivacija atrijske atrijske tijekom tahikardije odvijala se akcesornim putem.
2. Ventrikulski ekstrastimulus odaslan tijekom tahikardije preekscitirao je atrijske u vrijeme dok je His-ov čvor bio refraktern.

U bolesnika u kojih je intravenski primijenjen propafenon u akutnom pokusu prevenirao izazivanje tahikardije, određena je peroralna terapija propafenonom u dozi od 450 do 900 mg/dan.

U bolesnika u kojih propafenon u akutnom pokusu nije prevenirao izazivanje tahikardije, određena je peroralna terapija sotalolom, atenololom, amjodaronom ili druga metoda liječenja.

5.3. Praćenje bolesnika

Nakon elektrofiziološkog ispitivanja i određivanja terapije, svi su bolesnici bili prospektivno praćeni u Centru za aritmije i elektrostimulaciju srca Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice". Kontrole su obavljane svaka tri mjeseca, a sastojale su se od: anamneze, fizikalnog pregleda te snimanja standardnog elektrokardiograma, a u bolesnika sa simptomima i snimanja kontinuiranog 24-satnog elektrokardiograma.

Posebna pažnja bila je posvećena pojavi kliničkih supraventrikularnih tahikardija jer se na tomu temeljilo vrednovanje terapije propafenonom kao i vrednovanje pojedinih elektrofizioloških parametara u predviđanju uspješne profilakse paroksizama tahikardija propafenonom. Smatralo se da je liječenje propafenonom bilo uspješno ako se tijekom praćenja klinička tahikardija nije javila. Prediktivnu vrijednost pojedinih elektrofizioloških parametara u predviđanju uspješnosti terapije propafenonom, procjenjivalo se u korelaciji odsutnošću kliničkih tahikardija.

Tijekom praćenja bolesnici su prema vrsti tahikardije bili podijeljeni u dvije skupine:

Skupina I: bolesnici s kružnom AV nodusnom tahikardijom

Skupina II: bolesnici s kružnom ortodromnom AV tahikardijom

Radi evaluacije rezultata svaka je skupina bila podijeljena u tri podskupine:

Podskupina a: u kojoj, nakon intravenske primjene propafenona nije izazvana tahikardija, a došlo je do pojave kompletnog VA bloka i predviđena je profilaksa propafenonom.

Podskupina b: kod koje, u istim uvjetima nije izazvana tahikardija, ali nije nastao kompletan VA blok i također je predviđena profilaksa propafenonom.

Podskupina c: u kojoj je, nakon intravenske primjene propafenona bolesnicima bilo moguće ponovno izazvati tahikardiju te je za daljnje liječenje preporučan drugi lijek ili metoda liječenja

Bilo je predviđeno da se bolesnici u slučaju pojave bilo kojeg simptoma odmah jave u kardiološku polikliniku Zavoda za Kardiologiju ili Hitnu službu Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice", radi pregleda te evaluacije liječenja.

5.4. Statistička obrada

Kvantitativni podaci su sumarno prikazani u tablicama medijanom i pripadajućim rasponima. Kvalitativni podaci prikazani su u kontingencijskim tablicama u apsolutnom broju i u postotku. Razlike kvantitativnih varijabli između skupina testirane su Mann-Whitney U-testom (neparametrijski test za nezavisne uzorke). Povezanost kvalitativnih varijabli i pojedinih skupina ispitanika testirane su Hi-kvadrat testom uz korištenje Yatesove korekcije za tablice ve-

ličine 2×2 . Razlike u frekvencijama pojedinih varijabli između skupina testirane su T-testom proporcija za male nezavisne uzorke.

Razlike između kvantitativnih varijabli prije i nakon primjene lijeka testirane su Wilcoxonovim testom parova (neparametrijski test za zavisne uzorke). Utjecaj nekih elektro-fizioloških parametara na uspješnost prevencije tahikardija propafenonom procjenjivan je testom osjetljivosti i pouzdanosti.

Utjecaj varijabli na relativni rizik uspješnosti prevencije tahikardija propafenonom procijenjen je korištenjem logističke regresije, tj. relativan rizik (OR) uz 95% interval pouzdanosti (CI).

Svi rezultati su smatrani statistički značajni ako je $p < 0,05$.

Statistička obrada bila je načinjena na osobnom računalu pri čemu se koristila programska podrška Statistica 6.0.

6

REZULTATI

6.1. Klinički podaci bolesnika na početku studije

Od ukupno 74 bolesnika uzetih u ispitivanje, isključeno je njih 4. Kod jednog je bolesnika bila prisutna nestabilna angina pektoris, kod dvoje je verificirana značajna hipertrofija lijevog ventrikula, a jedna je bolesnica bila trudna. Preostalih 70 bolesnika predstavlja ispitivani uzorak. U tablici 6.1.-1. prikazani su klinički podaci 70 bolesnika sa supraventrikulskim tahikardijama uključenih u ispitivanje.

Prema obliku tahikardije, bolesnici su podijeljeni u skupinu s kružnom AV nodusnom tahikardijom (37 bolesnika) i skupinu s kružnom ortodromnom AV tahikardijom (33 bolesnika).

Bolesnici s kružnom ortodromnom AV tahikardijom bili su statistički značajno mlađi od bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom. Među skupinama nije bilo značajnijih razlika u

trajanju bolesti, spolu i zastupljenosti organske bolesti srca. Najčešći simptomi bolesnika obje skupine bile su palpitacije.

U studiju je uključeno 36 muškaraca (51,4%) i 34 žene (48,6%). Pridruženu bolest srca imalo je 30 bolesnika (42,85%), od čega 13 bolesnika (18,6%) hipertenzivnu bolest srca, 13 bolesnika (18,6%) aortosklerozu, 2 bolesnika (2,9%) prolaps mitralnog zalistka, 1 bolesnik (1,4%), bikuspidni aortni zalistak te 1 bolesnica (1,4%) preboljeli serozni perikarditis.

Do početka ispitivanja svi su bolesnici imali jedan ili više značajnih simptoma. U najvećem su se broju javljale palpitacije, kod pedeset jednog bolesnika (72,9%). Dvadeset četiri bolesnika (34,3%) imalo je presinkope, a četrnaest (20%) sinkope. Bolove u prsištu tijekom tahikardije imalo je četiri bolesnika (5,7%).

Tijekom trajanja bolesti svi su bolesnici bili liječeni antiaritmikima u rasponu od 1-5 (medijan 2,25). Najveća učestalost primjene bila je atenolola, kod četrdeset sedam bolesnika (67,1%). Trideset četiri bolesnika (48,6%) bilo je liječeno verapamilom, dvadeset devet (41,4%) sotololom, a dvadeset osam bolesnika (40,0%) amiodaronom. Osam bolesnika prethodno je liječeno propafenom (11,4%), četiri digoksinom (5,7%), a jedan bolesnik liječen je disopiramidom (1,5%).

U dosadašnjem tijeku bolesti bolesnici s kružnom AV nodusnom tahikardijom statistički su značajno češće liječeni verapamilom dok u primjeni drugih antiaritmika nije bilo značajne razlike.

Tablica 6.1.-1. Bazalni epidemiološki i klinički pokazatelji za sve bolesnike uključene u studiju i dvije skupine prema vrsti tahikardije

	Kružna AV nodusna tahikardija	Kružna ortodromna AV tahikardija	Svi bolesnici	Test i značajnost
Broj bolesnika	n = 37	n = 33	n = 70	
	min/med/max	min/med/max	min/med/max	Mann-Whitney U test
Dob	21/49/70	18/36/70	18/44,5/70	p = 0,002
Trajanje bolesti (mjeseci)	36/120/480	36/96/456	36/109/480	n.s
	n (%)	n (%)	n (%)	Hi-kvadrat test
Spol				
Muškarci	17 (45,9)	19 (57,6)	36 (51,4)	n.s
Žene	20 (54,1)	14 (42,4)	34 (48,6)	n.s
Bolest srca				
hipertenzija	8 (21,6)	5 (15,2)	13 (18,6)	n.s
prolaps mitralnog zalistka	1 (2,7)	1 (3,0)	2 (2,9)	n.s
bikuspisni aortni zalistak	1 (2,7)	0	1 (1,4)	n.s
aortoskleroza	7 (18,9)	6 (18,1)	13 (18,6)	n.s
preboljeli perikarditis	0	1 (3,0)	1 (1,4)	n.s
Simptomi u tahikardiji				
presinkope	11(29,7)	13 (39,4)	24 (34,3)	n.s
sinkope	6 (16,2)	8 (24,2)	14, (20)	n.s
bolovi u prsima	3 (8,1)	1 (3,0)	4 (5,7)	n.s
palpitacije	28 (75,7)	23 (69,7)	51 (72,9)	n.s
	n (%)	n (%)	n (%)	T-test
Dosadašnje liječenje tahikardije				
propafenon	4 (10,8)	4 (12,1)	8 (11,4)	n.s
atenolol	24 (64,9)	23 (69,7)	47 (67,1)	n.s
verapamil	28 (75,7)	6 (18,2)	34 (48,6)	p = 0,0000
sotalol	17 (45,9)	12 (36,4)	29 (41,4)	n.s
amiodaron	14 (37,8)	14 (42,4)	28 (40,0)	n.s
digoksin	3 (8,1)	1 (3,0)	4 (5,7)	n.s
disopiramid	1 (2,7)	0	1 (1,4)	n.s

6.2. Analiza elektrokardiografskih i elektrofizioloških parametara

U tablici 6.2.-1. prikazani su elektrokardiografski parametri 37 bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom i 33 bolesnika s kružnom ortodromnom AV tahikardijom, uključenim u ispitivanje.

Tablica 6.2.-1. Elektrokardiografski parametri 37 bolesnika sa kružnom AV nodusnom tahikardijom i 33 bolesnika s kružnom ortodromnom AV tahikardijom u bazalnim uvjetima te nakon intravenske primjene propafenona

	Bazalno	Nakon intravenske primjene propafenona	Test i značajnost
	min/med/max	min/med/max	Wilcoxon-ov test parova
Kružna nodusna AV tahikardija (n = 37 bolesnika)			
Sinusni ritam [o/min]	53/73/100	50/71/97	n.s
P-R interval [ms]	120/160/200	120/180/240	p = 0,0000
QRS kompleks [ms]	80/80/140	90/100/160	p = 0,0000
Kružna ortodromna AV tahikardija (n = 33 bolesnika)			
Sinusni ritam [o/min]	55/74/98	51/73/98	n.s
P-R interval [ms]	80/140/180	90/180/210	p = 0,0000
QRS kompleks [ms]	80/90/160	80/100/180	p = 0,0005

Svih je trideset sedam bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom u bazalnim uvjetima bilo u sinusnom ritmu. Po intravenskoj primjeni propafenona osnovni se ritam nije mijenjao, a nije došlo niti do značajnije razlike u njegovoj frekvenciji.

PR interval i QRS kompleks po primjeni propafenona su se statistički značajno produžili i to oba sa značajnošću od $P = 0,0000$.

Trideset tri su bolesnika s kružnom ortodromnom AV tahikardijom također u bazalnim uvjetima i nakon intravenske primjene propafenona bili u sinusnom ritmu, a frekvencija im se nije značajnije mijenjala.

Statistički su se značajno produljili PR interval ($P = 0,0000$) te QRS kompleks ($P = 0,0005$).

Elektrofiziološki parametri anterogradnog i retrogradnog provođenja i efektivni refrakterni periodi za trideset sedam bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom prije i nakon primjene propafenona prikazani su u tablici 6.2.-2.

Tablica 6.2-2. Elektrofiziološki parametri 37 bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom bazalno te nakon intravenske primjene propafenona

	Bazalni uvjeti	Nakon intravenske primjene propafenona	Test i značajnost
	min/med/max	min/med/max	Wilcoxon-ov test parova
PA interval [ms]	20/25/40	20/30/50	$p = 0,0003$
AH interval [ms]	60/80/115	70/90/130	$p = 0,0000$
HV interval [ms]	20/50/60	40/50/80	$p = 0,0000$
AA interval [ms]	500/780/1200	500/800/1100	$p = 0,0628$ (n.s)
Ciklus AV bloka [ms]	230/320/420	280/380/510	$p = 0,0000$
ERP nodusa [ms]	160/230/300	200/280/420	$p = 0,0000$
ERP atrijska [ms]	140/180/240	160/205/260	$p = 0,0000$
ERP d. ventrikula [ms]	160/200/240	200/220/240	$p = 0,0009$
Retrogradni ERP nodusa [ms]	160/220/440	200/350/500	$p = 0,0007$
Ciklus VA bloka	220/310/460	320/455/750	$p = 0,0000$

Produljenje AA intervala nakon primjene propafenona nije imalo statističku značajnost ($P = 0,0628$), dok su produljenja svih ostalih izmjerenih intervala (PA, AH, HV interval) bili statistički značajni. Izmjereni efektivni refrakterni periodi nodusa anterogradno i retrogradno, atrijska i desnog ventrikula nakon intravenske primjene lijeka, bili su statistički značajno duži. Statistički se značajno produljio ciklus AV bloka i ciklus VA bloka. Kompletni VA blok izazvan je u 8 od 37 bolesnika (21,62%).

Elektrofiziološki parametri anterogradnog i retrogradnog provođenja i efektivni refrakterni periodi za trideset tri bolesnika s kružnom ortodromnom AV tahikardijom bazalno te nakon intravenske primjene propafenona prikazani su u tablici 6.2.-3.

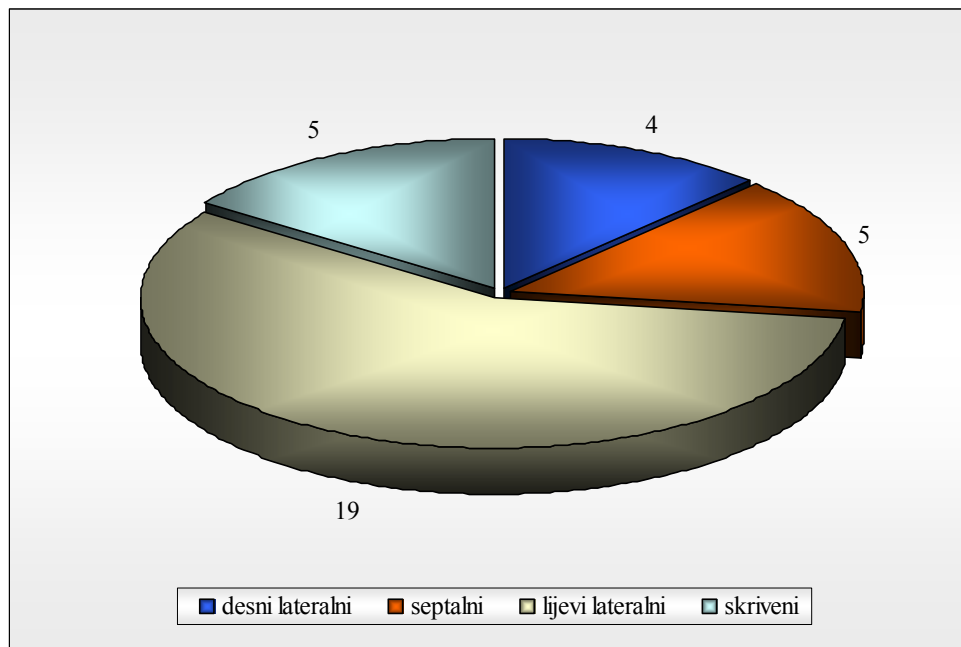
Tablica 6.2-3. Elektrofiziološki parametri 33 bolesnika s ortodromnom AV tahikardijom bazalno te nakon intravenske primjene propafenona

	Bazalni uvjeti	Nakon intravenske primjene propafenona	Test i značajnost
	min/med/max	min/med/max	Wilcoxon-ov test parova
PA interval [ms]	10/25/30	10/30/45	p = 0,0042
AH interval [ms]	55/80/120	70/90/130	p = 0,0000
HV interval [ms]	10/45/60	10/55/70	p = 0,0000
AA interval [ms]	490/800/1200	550/820/940	p = 0,0638 (n.s.)
Ciklus AV bloka [ms]	220/300/460	280/360/420	p = 0,0000
ERP nodusa [ms]	160/220/320	180/245/400	p = 0,0002
ERP atriya [ms]	140/180/220	160/200/280	p = 0,0000
ERP d. ventrikula [ms]	160/200/240	160/200/360	p = 0,2 (n.s)
ERP akcesornog puta [ms]	180/260/300	280/310/460	p = 0,0002
retrogradni ERP akcesornog puta	180/240/360	220/280/360	p = 0,01
Ciklus VA bloka	220/270/500	260/380/580	p = 0,0001

Svi su se mjereni intervali, po intravenskoj primjeni propafenona, statistički značajno produžili (PA interval, AH interval, HV interval), kao i ciklus AV bloka te ciklus VA bloka. Produljenje AA intervala nije bilo značajno (P = 0,0638).

Po primjeni propafenona tijekom pretrage, statistički su se značajno produljili efektivni refrakterni period nodusa, efektivni refrakterni period atriya, retrogradni efektivni refrakterni period nodusa i anterogradni te retrogradni efektivni refrakterni period akcesornog puta. Do produljenja je došlo, no nije bilo statistički značajno, kod efektivnog refrakternog perioda desnog ventrikula. Kompletan VA blok kroz akcesorni put izazvan je u 12 od 33 bolesnika (36,36%).

Elektrofiziološkom analizom utvrđena je lokalizacija akcesornih putova kod svih 33 bolesnika s kružnom ortodromnom AV tahikardijom (Grafikon 6.2.-1.).



Grafikon 6.2.-1. Lokalizacija akcesornih putova kod 33 bolesnika s kružnom ortodromnom AV tahikardijom

U bazalnim uvjetima svih je 33 bolesnika imalo održano retrogradno provođenje kroz akcesorni puta, 28 anterogradno, dok je 5 bolesnika imalo skriveni akcesorni put.

Najveća je učestalost bila lijevog akcesornog puta koji je bio prisutan u 19 bolesnika (57,6%). Desni se akcesorni put našao u 4 bolesnika (12,1%) septalni u 5 (15,1%), a skriveni akcesorni put bio prisutan u 5 bolesnika (1,5%).

Od 28 bolesnika sa akcesornim putom koji su imali mogućnost anterogradnog provođenja, po intravenskoj primjeni propafenona kompletni je anterogradni blok u akcesornom putu nastao u 12 bolesnika (42,85%). Analizom bazalnih vrijednosti efektivnih refrakternih perioda akcesornih putova nije nađeno statistički značajne razlike u bolesnika u kojih je anterogradni kompletni blok izazvan te onih u kojih nije izazvan.

6.3. Analiza elektrofizioloških parametara izazvanih tahikardija

Kod svih 70 bolesnika uključenih u ispitivanje bilo je moguće izazvati kliničku tahikardiju. Načini izazivanja i prekidanja tahikardija navedeni su u tablici 6.3.-1. Programirana stimulacija atrijska bila je najčešći način izazivanja, a brza atrijska i ventrikularna stimulacija najčešći način prekidanja tahikardija.

U načinu izazivanja tahikardije statistički značajna razlika ($P = 0.011$) bila je u programiranoj ventrikularnoj stimulaciji. Ovim se načinom tahikardija mogla izazvati kod 12 bolesnika (36,4%) s ortodromnom AV tahikardijom, u usporedbi s 4 bolesnika (10,8%) s kružnom AV nodusnom tahikardijom. Kod ostalih načina izazivanja tahikardije između bolesnika s jednim ili drugim oblikom tahikardije nije bilo statistički značajnije razlike.

Statistički značajna razlika nađena je u obliku prekidanja tahikardije ventrikularnom stimulacijom uz pomoć ekstrastimulusa i to uz $P = 0,0000$. Na taj je način tahikardija prekinuta u 26 bolesnika (78,8%) s kružnom ortodromnom AV tahikardijom u usporedbi s 11 (29,7%) bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom. U ostalim oblicima prekidanja tahikardije nije bilo statistički značajnih razlika.

Propafenon je bio podjednako učinkovit u prekidanju tahikardija bolesnika s kružnom AV nodusnom i ortodromnom AV tahikardijom. U laboratorijskim se uvjetima intravenskom primjenom propafenona tahikardiju uspjelo prekinuti u 28 bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom (75,7%), te kod 29 bolesnika (87,9%) s kružnom ortodromnom AV tahikardijom, pri čemu nije bilo statistički značajne razlike. Od ukupnog broja bolesnika propafenon je prekinuo tahikardiju kod 57 od 70 bolesnika (81,43%).

Tablica 6.3.-1. Način izazivanja i prekidanja tahikardije kod bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom i bolesnika s kružnom ortodromnom AV tahikardijom

	Kružna AV nodusna tahikardija n = 37	Kružna ortodromna AV tahikardija n = 33	Test i značajnost
	n (%)	n (%)	T. test
Način izazivanja tahikardije			
Programirana atrijska stimulacija	36 (97,3)	30 (90,1)	n.s
Stimulacija atrijske s postupnim povećanjem frekvencije	8 (21,6)	6 (18,2)	n.s
Programirana ventrikularna stimulacija	4 (10,8)	12 (36,4)	p = 0,0110
Stimulacija ventrikula s postupnim povećanjem frekvencije	4 (10,8)	5 (15,2)	n.s
Način prekidanja tahikardije			
Atrijska stimulacija (ekstrastimulusi)	13 (35,1)	10 (30,3)	n.s
Atrijska brza stimulacija	28 (75,7)	21 (63,6)	n.s
Ventrikularna stimulacija (ekstrastimulusi)	11 (29,7)	26 (78,8)	p = 0,0000
Ventrikularna brza stimulacija	23 (62,2)	22 (66,7)	n.s
Intravenska primjena Propafenona	28 (75,7)	29 (87,9)	n.s

Karakteristike izazvanih kružnih AV nodusnih i ortodromnih AV tahikardija u bazalnim uvjetima i nakon intravenske primjene propafenona prikazani su u tablici 6.3.-2.

Tablica 6.3.-2. Analiza elektrofizioloških parametara izazvanih kružnih AV nodusnih te ortodromnih AV tahikardija u bazalnim uvjetima i nakon intravenske primjene propafenona

	Bazalni uvjeti min/med/max	Nakon intravenske primjene propafenona	Test i značajnost
	min/med/max	min/med/max	Wilcoxon-ov test parova
Kružna AV nodusna tahikardija			
	n = 37	n = 12	
Frekvencija tahikardije [ms]	260/350/500	340/430/600	p = 0,0033
AH interval [ms]	110/380/440	130/340/500	p = 0,0051
HV interval [ms]	35/47/70	50/55/70	p = 0,0077
VA interval [ms]	5/40/180	15/45/160	p = 0,1083 (n.s)
Kružna ortodromna AV tahikardija			
	n = 33	n = 11	
Frekvencija tahikardije [ms]	280/340/430	310/430/480	p = 0,0001
AH interval [ms]	90/150/280	100/170/240	p = 0,1263 (n.s)
HV interval [ms]	30/45/60	50/55/70	p = 0,0051
VA interval [ms]	70/130/230	115/150/210	p = 0,0033

Nakon intravenske primjene propafenona tahikardija se ponovno mogla izazivati u 12 od 37 bolesnika (32,43%) s kružnom AV nodusnom tahikardijom. Kompletni retrogradni blok kroz AV čvor nastao je u 8 od 37 bolesnika (21,62%). Prosječne frekvencije tahikardija izazvanih nakon primjene lijeka bile su statistički značajno niže od onih u bazalnim uvjetima ($P = 0,0033$). Također, bili su značajno produljeni AH i HV intervali izazvanih tahikardija, dok se VA intervali nisu značajnije produljili u usporedbi s bazalnim vrijednostima.

Po intravenskoj se primjeni propafenona tahikardiju se moglo ponovno izazivati u 11 od 33 bolesnika (33%) s kružnom ortodromnom AV tahikardijom. Kompletni retrogradni blok kroz aksosni put izazvan je u 12 od 33 (36,36%) bolesnika. Propafenon je značajno usporio frekvenciju tahikardije ($P = 0,0001$), dok se AH interval nije značajnije mijenjao. Također, došlo je do značajnog produljenja HV intervala ($P = 0,0051$) i VA intervala ($P = 0,0033$) izazvanih tahikardija.

Kompletni VA blok izazvan je u 20 od 70 (28,57%) bolesnika uključenih u ispitivanje. Niti u jednog od tih 20 bolesnika tahikardiju, nakon intravenske primjene propafenona, nije bilo moguće izazvati.

U 33 od 70 (47,14%) bolesnika u kojih se tahikardija nakon intravenske primjene propafenona mogla izazvati, nije izazvan kompletan VA blok.

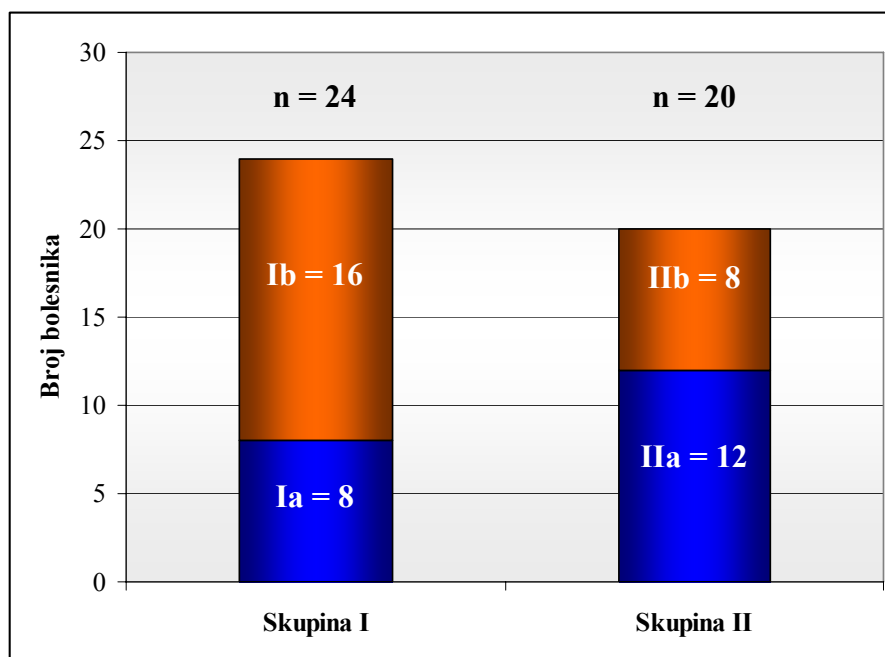
6.4. Praćenje bolesnika

Nakon provedenog elektrofiziološkog testiranja bolesnicima je određena medikamentna terapija za prevenciju tahikardije. U bolesnika kod kojih se tahikardija nije mogla izazvati nakon intravenske primjene propafenona, u trajnu je terapiju uveden propafenon peroralno, a u ostalih je određena druga medikamentna terapija ili drugi oblik liječenja. U daljnjem su praćenju bolesnici prema vrsti tahikardije podijeljeni u dvije skupine.

Skupina I: bolesnici s kružnom AV nodusnom tahikardijom

Skupina II: bolesnici s ortodromnom AV tahikardijom

Obzirom na promatrane elektrofiziološke parametre, kao moguće predskazatelje uspješnosti prevencije ovih tahikardija propafenonom svaka je skupina bila podijeljena u tri podskupine. U podskupine Ia i IIa uvršteni su bolesnici kojima je intravenski primijenjen propafenon izazvao kompletni VA blok, a u podskupine Ib i IIb bolesnici u kojih u istim uvjetima nije izazvan kompletni VA blok (grafikon 6.4-1.).



Grafikon 6.4-1. Bolesnici obje skupine kojima se nakon intravenske primjene propafenona nije moglo uzrokovati tahikardiju podijeljeni u podskupine, u ovisnosti da li je nakon lijeka izazvan kompletni VA blok (Ia i IIa) ili takav blok nije izazvan (Ib i IIb).

U Podskupine Ic i Iic uključeni su bolesnici kod kojih se tahikardiju moglo ponovno izazvati i preporučeno im je drugi lijek za prevenciju tahikardije.

Od ukupnog je broja bolesnika tijekom praćenja dvoje je umrlo (jedan iz Skupine I i jedan iz Skupine II), a dvoje se izgubilo (također, jedan iz Skupine I i jedan iz Skupine II), te je praćeni uzorak bio preostalih 66 bolesnika.

U Skupinu I uvršteno je dvadeset četiri bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom, koji su tijekom dvanaest mjeseci kontrolirani na 2 do 5 ambulantnih kontrola (medijan 4,25). U Podskupini Ia bilo je 8 bolesnika (33,33%), a Podskupini Ib 16 bolesnika (66,66%).

Bazalni klinički podaci Skupine I te Podskupina Ia i Ib prikazani su u Tablici 6.4.-1.

Tablica 6.4-1. Bazalni klinički podaci za sve bolesnike uvrštene u Skupinu I te Podskupine Ia i Ib

Broj bolesnika	Podskupina Ia	Podskupina Ib	Skupina I	Test i značajnost
	n = 8	n = 16	n = 24	
	min/med/max	min/med/max	min/med/max	Mann-Whitney U test
Dob	25/54/70	28/51/64	21/53/70	n.s
Trajanje bolesti	90/186/360	40/100/480	40/120/480	p = 0,04
	n (%)	n (%)	n (%)	Hi kvadrat test
Spol				
Muškarci	3 (37,5)	7 (43,8)	10 (41,7)	n.s
Žene	5 (62,5)	9 (56,2)	14(58,3)	n.s
Bolest srca	5 (62,5)	8 (50)	13 (54,2)	n.s
	min/med/max	min/med/max	min/med/max	Mann-Whitney U test
Dosadašnje liječenje (antiaritmiци)	2/4/5	1/3,5/5	1/3,75/5	n.s
	n (%)	n (%)	n (%)	T-test
Simptomi u tahikardiji				
presinkope	2 (25)	4 (25)	6 (25)	n.s
sinkope	2 (25)	3 (18,8)	5 (20,1)	n.s
bolovi u prsima	0	1 (6,25)	1 (4,2)	n.s
palpitacije	7 (87,5)	15 (93,8)	22 (91,7)	n.s

U bolesnika Podskupine Ia bolest je trajala značajno dulje u odnosu na bolesnike Podskupine Ib ($P = 0,040$), dok drugih značajnih razlika između Podskupina nije bilo.

U Skupinu II uvršteno je 20 bolesnika s kružnom ortodromnom AV tahikardijom. Oni su također praćeni tijekom 12 mjeseci prosječno na 1-5 ambulantnih kontrola (medijan 4,5). Bazalni klinički podaci Skupine II i Podskupina IIa i IIb prikazani su u Tablici 6.4.-2..

Tablica 6.4-2. Bazalani klinički podaci za sve bolesnike uvrštene u Skupinu II te Podskupine IIa i IIb

Broj bolesnika	Podskupina IIa	Podskupina IIb	Skupina II	Test i značajnost
	n = 12	n = 8	n = 20	
	min/med/max	min/med/max	min/med/max	Mann-Whitney U test
Dob	18/37/65	20/40/67	18/38/67	n.s
Trajanje bolesti	44/120/450	38/96/360	38/108/450	n.s
	n (%)	n (%)	n (%)	Hi kvadrat test
Spol				
Muškarci	4 (33,3)	3 (37,5)	7 (35)	n.s
Žene	8 (66,6)	5 (62,5)	13 (65)	n.s
Bolest srca	5 (41,7)	3 (38,3)	18 (40)	n.s
	min/med/max	min/med/max	min/med/max	Mann-Whitney U test
Dosadašnje liječenje (antiaritmici)	1/3,75/5	1/4,0/4	1/4,0/5	n.s
Simptomi u tahikardiji	u (%)	u (%)	u (%)	T-test
presinkope	6 (50)	2 (25)	8 (40)	n.s
sinkope	3 (25)	2 (25)	5 (25)	n.s
bolovi u prsima	0	0	0	
palpitacije	11 (91,7)	8 (100)	19 (95)	n.s

Statistički značajne razlike između ovih podskupina nije bilo niti u jednom od promatranih kliničkih podataka.

Tijekom 12 mjeseci praćenja bolesnika iz Skupine I (Tablica 6.4.-3.) bolesnici su uzimali propafenon peroralno u dozi od 686 ± 126 mg. Između podskupina nije bilo značajne razlike u uzimanoj dozi lijeka. U Podskupini Ia niti jedan od osam bolesnika tijekom praćenja nije imao značajnijih simptoma. U Skupini Ib, jedanaest od šesnaest bolesnika (68,7%) ponovno je osjećalo palpitacije, što je statistički značajna razlika u usporedbi sa Podskupinom Ia ($P = 0,012$). Presinkope i sinkope javljale su se u 12,5% bolesnika Podskupine Ib što nije bilo statistički značajno više u usporedbi s bolesnicima Podskupine Ia.

Tablica 6.4-3. Praćenje bolesnika Skupine I i dvije podskupine tijekom 12 mjeseci

	Podskupina Ia	Podskupina Ib	Skupina I	Test i značajnost
	n = 8	n = 16	n = 24	
	SV ± SD	SV ± SD	SV ± SD	T-test
Doza propafenona p.o. [mg]	692 ± 93	678 ± 146	686 ± 126	n.s
Nastavlja th. propafenonom	n (%)	n (%)	n (%)	n.s
	8 (100)	11 (68,7)	19 (79,2)	
	n (%)	n (%)	n (%)	Hi-kvadrat test
Simptomi u tahikardiji				
sinkope	0	2 (12,5)	n.s	–
bolovi u prsima	0	0	n.s	–
palpitacije	0	11 (68,7)	11 (45,8)	p = 0,0012
Nuspojave				
konstipacija	1 (12,5)	1 (6,25)	2 (8,33)	
smetnje vida	0	1 (6,25)	1 (4,17)	
mučnina	1 (12,5)	1 (6,25)	3 (12,5)	
Σ	2 (25)	3 (18,7)	5 (20,8)	n.s

U šest od jedanaest (54,55%) bolesnika Podskupine Ib koji su imali palpitacije u periodu praćenja, one su bile relativno rijetke, kratkog trajanja i bez hemodinamskih posljedica te nisu uzrokovale prekidanje liječenja propafenom. Na kraju 12-mjesečnog praćenja iz Skupine I je devetnaest bolesnika (79,2%) nastavilo uzimati propafenon, jer tijekom praćenja nije imalo kliničkih tahikardija. Iz Podskupine Ia propafenon je nastavilo uzimati svih osam bolesnika (100%). Iz Podskupine Ib, jedanaest od šesnaest bolesnika (68,75%) nije imalo simptomatskih tahikardija i nastavilo je uzimati propafenon, dok je preostalih pet od šesnaest bolesnika (31,25%) imalo simptomatske tahikardije, radi kojih je propafenon isključen iz terapije. Nuspojave su bile dokumentirane u pet bolesnika Skupine I (20,8%), no bile su blažeg oblika i nisu uzrokovale prekidanje preporučene terapije. Također, između obje Podskupine nije bilo značajne razlike u pojavljivanju nuspojava.

U Skupinu II utvršteno je 20 bolesnika, od čega u Podskupinu IIa dvanaest (60%), a u podskupinu IIb 8 bolesnika (40%). Parametri bolesnika Skupine II i Podskupina IIa i IIb tijekom praćenja od 12 mjeseci prikazani su u Tablici 6.4.-4.

Bolesnici Skupine II uzimali su propafenon u prosječnoj dozi od 672 ± 187 mg. Između Podskupina IIa i IIb nije bilo značajnije razlike u dozi uzimanog lijeka. Tijekom 12-mjesečnog perioda praćenja od simptoma najveću su učestalost imale palpitacije i javljale su se kod 8 bolesnika (40%) Skupine II.

U Podskupini IIa jedan je bolesnik (8,33%) imao palpitacije, a u Podskupini IIb, sedam bolesnika (87,5%), što je bilo statistički značajna razlika ($P = 0,002$). Jedan bolesnik (5%) imao je sinkope, što između podskupina nije bilo značajno.

Tablica 6.4-4. Praćenje bolesnika Skupine II i Podskupina IIa i IIb tijekom 12 mjeseci

	Podskupina IIa	Podskupina IIb	Skupina II	Test i značajnost
	n = 12	n = 8	n = 20	
	SV ± SD	SV ± SD	SV ± SD	T-test
Doza propafenona p.o. [mg]	654 ± 70	678 ± 212	678 ± 187	n.s
Nastavlja th. propafenonom	n (%)	n (%)	n (%)	n.s
	11 (91,6)	6 (75)	17 (85)	
	n (%)	n (%)	n (%)	Hi-kvadrat test
Simptomi u tahikardiji				
sinkope	0	1 (12,5)	1 (5)	n.s
bolovi u prsima	0	0	0	n.s
palpitacije	1 (8,33)	7 (87,5)	8 (40)	p = 0,0002
Nuspojave				
konstipacija	1 (8,33)	0	1 (5)	
smetnje vida	1 (8,22)	1 (12,5)	2 (10)	
mučnina	0	1 (12,5)	1 (5)	
Σ	2 (16,67)	2 (25)	4 (20)	n.s

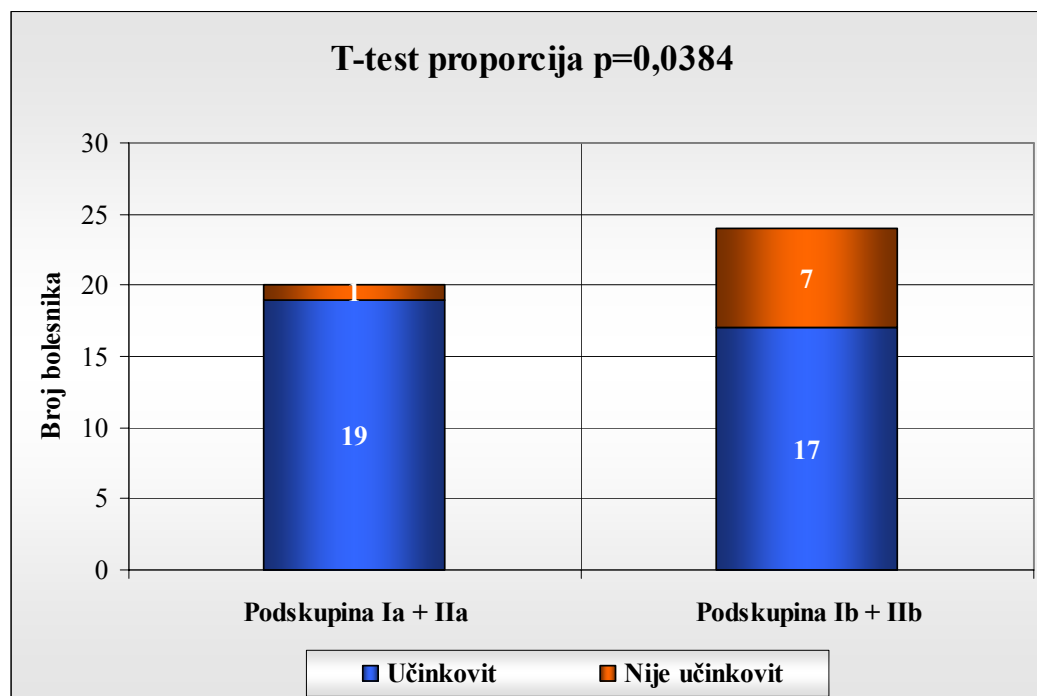
Od bolesnika Podskupine IIb koji su osjećali palpitacije, kod pet od sedam (71,43%) su bile kratkog trajanja, bez hemodinamskih posljedica i javljale su se rijetko. Kod dva bolesnika od sedam (28,57%) Podskupine IIb koji su imali palpitacije, bile su značajne, uzrokovane kliničkom tahikardijom i dovele su do prekidanja preporučene terapije propafenonom. Palpitacije su kod jednog bolesnika od dvanaest (8,4%) Podskupine IIa također bile posljedica kliničke tahikardije te je on također prestao uzimati propafenon.

Nuspojave su se javljale u četiri od dvadeset bolesnika (20%) Skupine II, no bile su blažeg oblika i nisu dovele do prekidanja preporučene terapije. Na kraju 12-mjesečnog praćenja bolesnika Skupine II, sedamnaest od dvadeset bolesnika (85%) nastavilo je preporučenu terapiju propafenonom. U Podskupini IIa jedanaest od dvanaest bolesnika (91,6%) je nastavilo uzimati lijek, a u Podskupini IIb njih šest od osam (75%), što nije bilo statistički značajno.

Od 44 bolesnika, u kojih je nakon elektrofiziološkog ispitivanja započeta peroralna terapija propafenonom, nakon 12-mjesečnog praćenja, liječenje propafenonom nastavilo je njih trideset šest (81,82%). Kod bolesnika Podskupina Ia i IIa (n = 20), kod kojih je tijekom elektrofiziološkog ispitivanja, a nakon intravenske primjene propafenona, postignut retrogradni VA blok, nakon 12-mjesečnog praćenja liječenje je nastavilo devetnaest bolesnika (95%).

Od ukupnog broja bolesnika Skupina Ib i IIb (n = 24), kod kojih tijekom elektrofiziološkog ispitivanja, a nakon intravenske primjene propafenona nije postignut retrogradni VA blok, liječenje je nakon 12-mjesečnog praćenja nastavilo sedamnaest bolesnika (70%).

Ova je razlika između bolesnika kod kojih je blok nastao (Podskupine Ia i IIa) te bolesnika kod kojih nije nastao (Podskupine Ib i IIb) T-testom proporcija pokazala statistički značajnu razliku uz $P = 0,0384$ (grafikon 6.4.-2.).



Grafikon 6.4.-2. Nastavak liječenja propafenonom (učinkovitost lijeka) nakon perioda praćenja kod bolesnika obje skupine kod kojih je nakon intravenske primjene propafenona izazvan kompletni VA blok (Podskupine Ia i IIa) i kod kojih kompletni blok nije izazvan (Podskupine Ib i IIb)

Tablica 6.4-5. prikazuje Test osjetljivosti i pouzdanosti za izazvan kompletni VA blok kao predskazatelja učinkovitosti profilakse propafenonom u 44 bolesnika, u kojih za vrijeme elektro-fiziološkog ispitivanja, a nakon primjene propafenona nije bilo moguće izazvati tahikardiju.

Tablica 6.4-5. Test osjetljivosti i pouzdanosti za izazvan kompletni VA blok kao predskazatelja učinkovitosti profilakse propafenonom u 44 bolesnika, u kojih za vrijeme elektrofiziološkog ispitivanja, a nakon primjene propafenona nije bilo moguće izazvati tahikardiju.

	Uspješna profilaksa propafenonom	Neuspješna profilaksa propafenonom	
Neizazivanje tahikardije uz kompletni VA blok	19	1	20
Neizazivanje tahikardije bez kompletnog VA bloka	17	7	24
	36	8	44

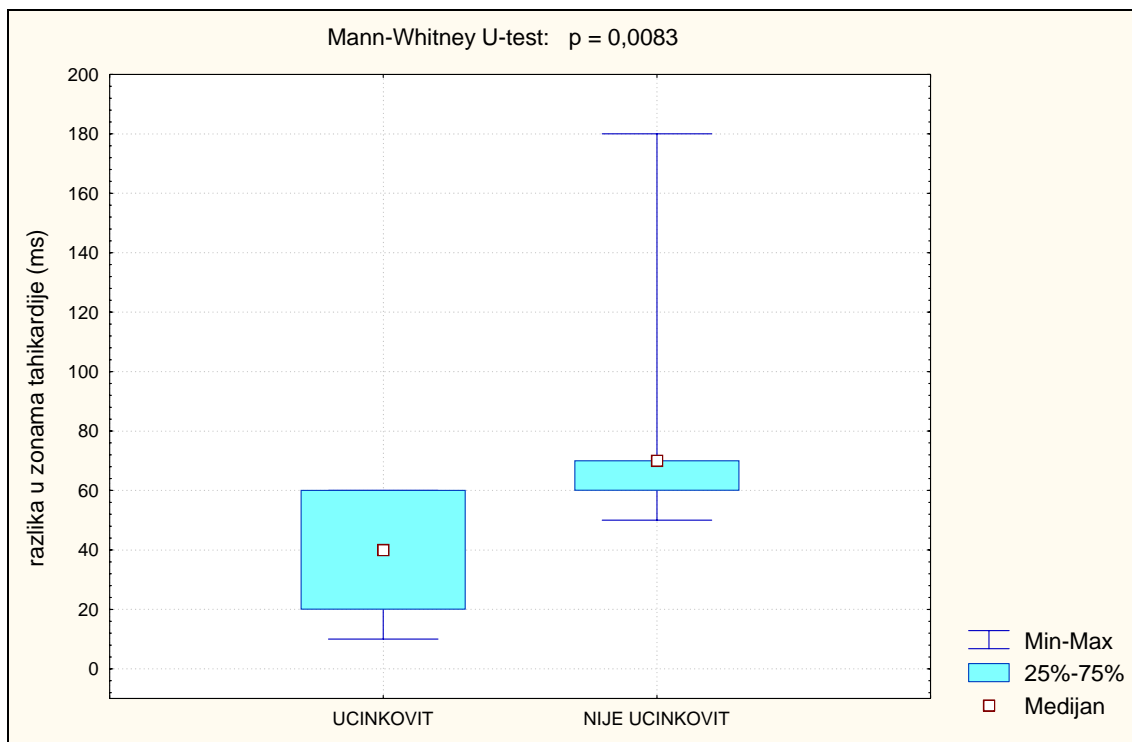
Osjetljivost	87,5%
Pouzdanost	52,8%
Pozitivna prediktivna vrijednost	95%
Negativna prediktivna vrijednost	29,2%

Test osjetljivosti i pouzdanosti pokazao je da postignuti kompletni VA blok nakon intravenske primjene propafenona u bolesnika u kojih nije bilo moguće izazvati tahikardiju, ima osjetljivost 87,5%, a pouzdanost 52,8%. Tim se parametrom može predvidjeti uspješna profilaksa propafenonom ako tahikardija nije izazvana u 95% slučajeva (pozitivna prediktivna vrijednost). Neizazivanje VA bloka kao parametar, uz nemogućnost izazivanja tahikardije, u 29% slučajeva predskazuje negativan ishod (negativna prediktivna vrijednost).

Kod bolesnika Podskupina Ib i IIb analizirali smo i pokušali naći razliku među elektrofizioloških parametara bolesnika koji su nakon 12 mjeseci uspješno nastavili terapiju propafenom i onih koji su, radi ponovnih simptomatskih tahikardija, tu terapiju morali prekinuti.

Jedanaest od šesnaest bolesnika Podskupine Ib (68,75%), koji tijekom perioda praćenja nisu imali kliničkih tahikardija i nastavili su uzimati propafenon, tijekom bazalnog elektrofiziološkog ispitivanja, a prije intravenske primjene propafenona imali su statistički značajno kraću zonu tahikardije (medijan 40 ms, od 15 ms do 60 ms) u usporedbi s pet od šesnaest bolesnika iste podgrupe (31,25%) kod kojih propafenon u praćenju nije bio učinkovit (medijan 79 ms, od 50 ms do 180 ms) $P = 0,0083$ (grafikon 6.4.-3.).

Statistički značajne razlike nije bilo između bolesnika Podskupine IIb koji su nastavili terapiju i koji su je morali prekinuti, kao niti između bolesnika Ib i IIb sumarno, u istim uvjetima.



Grafikon 6.4.-3. Razlike između zona tahikardija bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom Podskupine Ib u kojih je tijekom perioda praćenja propafenon bio profilaktički učinkovit te onih u kojih nije bio učinkovit.

U 17 od 24 bolesnika Podskupine Ib i Iib koji su nakon perioda praćenja nastavili uzimati učinkovitu profilaksu propafenonom, ciklus VA bloka, tijekom elektrofiziološkog ispitivanja, a nakon intravenske primjene propafenona (medijan 545 ms, od 480 do 750 ms) bio je dulji nego li u preostalih 7 od 24 bolesnika koji su uz propafenon imali kliničke tahikardije (medijan 500 ms od 360 do 570 ms), no Mann Whitney U-test nije pokazao statističku značajnost ($P = 0,2141$). Značajne razlike u duljini ciklusa VA bloka nije bilo niti unutar Podskupina Ib i Iib. Kao mogući elektrofiziološki predskazatelj uspješnosti profilakse propafenonom testirali smo osjetljivost i pouzdanost izazivanja VA bloka tijekom elektrofiziološkog ispitivanja, nakon intravenske primjene propafenona u intervalu > 500 ms kod 24 bolesnika Podskupina Ib i Iib (Tablica 6.4.-6.).

Tablica 6.4.-6. Test osjetljivosti i pouzdanosti za izazivanje VA bloka, u intervalu >500 ms tijekom elektrofiziološkog ispitivanja, a nakon intravenske primjene propafenona, kao mogućeg elektrofiziološkog predskazatelja uspješnosti profilakse propafenonom u bolesnika Podskupina Ib i Iib.

	Uspješna profilaksa propafenonom	Neuspješna profilaksa propafenonom	
Izazvan VA blok > 500 ms	10	4	14
Izazvan VA blok ≤ 500 ms	7	3	10
	17	7	24

Osjetljivost	71,4%
Pouzdanost	30,0%
Pozitivna prediktivna vrijednost	58,8%
Negativna prediktivna vrijednost	42,9%

Test je pokazao da postignut VA blok >500 ms kao predskazatelj učinkovitosti propafenona u podskupinama Ib i Iib ima osjetljivost 71%, uz pouzdanost 30%, te nisku pozitivnu prediktivnu vrijednost (58,8%) i negativnu prediktivnu vrijednost (42,9%).

Provedena je logistička regresija svih varijabli koje su ukazivale na moguću povezanost sa uspješnošću prevencije tahikardija propafenonom. Niti jedna od navedenih varijabli nije se pokazala kao statistički značajan faktor rizika.

Jedini rezultat koji pokazuje jaču tendenciju utjecaja na ishod bio je pojavljivanje retrogradnog VA bloka tijekom elektrofiziološkog ispitivanja, a nakon intravenske primjene propafena. Od 44 bolesnika taj je elektrofiziološki parametar bio pozitivan kod 20 bolesnika.

Dobiveni relativni rizik (OR) je 7,82 sa granicama 0,82-74,99 i ocijenjen je kao statistički neznačajan ($P = 0,0662$), vjerojatno kao posljedica malog broja ispitanika. Ipak, dobiveni rezultat i granični P upućuju na mogući pozitivni utjecaj navedenog parametra na uspješnost liječenja.

Kod dvadeset dva od šezdeset šest bolesnika (33%) uključenih u praćenje, tahikardija se, tijekom elektrofiziološke pretrage i nakon intravenske primjene propafenona mogla izazvati. Ti su bolesnici u ovisnosti o vrsti tahikardije randomizirani u Podskupine Ic i IIc.

Tablica 6.4-7. Podaci o liječenju 22 bolesnika podskupina Ic i IIc tijekom 12 mjeseci

Broj bolesnika	Skupina Ic	Skupina IIc	Σ	Test i značajnost
	11	11	22	T-test
Liječenje tijekom praćenja				
propafenon	2	4	6	n.s.
amjodaron	2	3	5	n.s.
atenolol	7	6	13	n.s.
sotalol	3	7	10	n.s.
verapamil	3	0	3	n.s.
disopiramid	1	0	1	n.s.
Σ	18	20	38	n.s.
Liječenje nakon 12 mjeseci				
propafenon	0	1	1	n.s.
amjodaron	1	0	1	n.s.
atenolol	2	1	3	n.s.
sotalol	4	4	8	n.s.
verapamil	0	0	0	–
disopiramid	0	0	0	–
Kateterska ablacija	4	5	9	n.s.

Ispitanici su ambulantno kontrolirani tijekom dvanaest mjeseci u rasponu od dva do pet pregleda (medijan 3,75). Podaci o liječenju tijekom perioda praćenja bolesnika ovih skupina prikazani su u Tablici 6.4.-5.

U periodu praćenja ovi su bolesnici liječeni sa jednim do četiri antiaritmika (medijan 1,72). Unatoč preporuci uzimanja druge terapije, šest bolesnika ovih skupina po otpustu s liječenja nastavilo je ili je ponovno počelo uzimati propafenon (dva bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom i četiri bolesnika s kružnom AV ortodromnom tahikardijom). Na kraju 12-mjesečnog perioda jedan od bolesnika s kružnom ortodromnom AV tahikardijom koji je uzimao propafenon u dozi od 2×300 mg na dan, nije imao palpitacija niti verificiranih tahikardija te je nastavio uzimati lijek.

Na kraju praćenja, od bolesnika skupina Ic i IIc tri su nastavila liječenje atenololom, osam sotalolom, jedan propafenonom te jedan amjodaronom, a kod devet bolesnika je učinjena ablacija akcesornog puta (pet bolesnika) ili sporog puta provođenja u AV čvoru (četiri bolesnika).

7

RASPRAVA

Sve do ranih 70-ih godina prošlog stoljeća, mehanizam nastanka supraventrikularnih tahikardija nije bio poznat i tek je razvoj elektrofiziološkog testiranja potvrdio ulogu kružnog mehanizma kao najčešćeg i najvažnijeg mehanizma.¹¹⁰ Pristup liječenju tih tahikardija do tog je vremena bio isključivo empirijski, a mehanizam djelovanja lijeka na prekidanje tahikardije te na njezinu prevenciju nije bio potpuno jasan.

Definiranje brzog i sporog puta provođenja unutar AV čvora te njihova uloga u nastanku i održavanju kružne nodusne AV tahikardije rezultiralo je nekolicinom kliničkih studija kojima se ispitivao utjecaj pojedinih lijekova na ove tahikardije. Wu i suradnici su otkrili da propranolol djeluje na refrakternost anterogradnog sporog puta provođenja te posljedično prevenira izazivanje postojeće kružne nodusne AV tahikardije kod nekih bolesnika.¹¹¹

Slijedilo je više studija koji su takav utjecaj pokazali i za glikozide digitalisa te verapamil.^{112,113} Sljedećim su radom isti autori potvrdili da prokainamid također ima preventivnu ulogu na indukciju postojeće kružne AV nodusne tahikardije no mehanizam djelovanja ovog lijeka bio je na retrogradni brzi put provođenja AV čvora.¹¹⁴ U istom su radu autori pokazali da prokainamid u nekih bolesnika može uzrokovati suprotni, nepovoljni efekt tj. nepostojanu supraventrikularnu tahikardiju prevesti u postojanu. Razlog tomu je vagolitički efekt lijeka kojim se smanjila refrakternost anterogradnog sporog puta provođenja. Bauernfeind i suradnici su 1979. godine proveli serijsko elektrofiziološko testiranje više lijekova kod 21 bolesnika s kliničkim kružnim AV nodusnim tahikardijama. Supraventrikularnu tahikardiju u laboratorijskim se uvjetima pokušalo izazvati nakon intravenski primijenjenog propranolola u 17 bolesnika, ouabaina u 16 bolesnika, kombinacijom ova dva lijeka u 12 bolesnika, intravenski primijenjenog prokainamida u 17 bolesnika te kinidina u peroralnoj primjeni, kod 9 bolesnika. Kod 2 od 21 bolesnika (10%) niti jedan od testiranih lijekova nije doveo do prevencije izazivanja postojeće kružne nodusne AV tahikardije u laboratorijskim uvjetima. Preostalih 19 od 21 bolesnika (90%) dobro je reagiralo na jedan od lijekova ili kombinaciju te se postojana kružna nodusna AV tahikardija više nije mogla izazvati. Svih 19 bolesnika nastavilo je peroralnu terapiju testiranim lijekovima. Tijekom perioda praćenja kod samo 3 bolesnika (17%) izabrani lijek nije bio učinkovit. Istraživači zaključuju da je elektrofiziološko testiranje, radi odabira lijeka za prevenciju kružnih AV nodusnih tahikardija korisno i potrebno, poglavito u bolesnika u kojih paroksizmi tahikardija dovode do značajnih kliničkih posljedica. U tih bolesnika empirijski način liječenja nije ispravan.¹¹⁵

7.1. Analiza elektrofizioloških parametara nakon intravenske primjene propafenona

Prema rezultatima pokusa na životinjama propafenon produljuje refrakterne periode atrija i ventrikula, a u terapijskim dozama ne mijenja frekvenciju srca.¹¹⁶

Rezultati humanih studija potvrdili su da propafenon u terapijskoj dozi značajno produžava intervale provođenja (AH interval, HV interval), trajanje QRS kompleksa te efektivne refrakterne periode atrija i ventrikula. Rezultati Seipel-a i suradnika pokazali su da u bolesnika koji nemaju disfunkciju sinusnog čvora intravenski primijenjen propafenon, u dozi od 2 mg/kg može dovesti do depresije automatizma i sinoatrijskog provođenja. Frekvencija srca je usporena, a vrijeme oporavka sinusnog čvora je produženo.¹¹⁷ Većina drugih istraživača dobila je slične rezultate izuzev što nije nađen utjecaj propafenona na frekvenciju sinusnog ritma.^{103,104,107.}

Prema našim rezultatima po intravenskoj primjeni propafenona u dozi od 2 mg/kg u skupini bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom došlo je do statistički značajnog produljenja svih spomenutih intervala; efektivnog refrakternog perioda nodusa, atrija, desnog ventrikula te retrogradnih efektivnih refrakternih perioda nodusa. Produljenje AA intervala (frekvencija sinusnog ritma) nije imala statističku značajnost. U bolesnika s kružnom ortodromnom AV tahikardijom statistički su značajno produljeni PA interval, AH interval i HV interval te efektivni refrakterni period akcesornog puta kako anterogradno tako i retrogradno. Također su produljeni, no bez statističke značajnosti AA interval (frekvencija sinusnog ritma) i efektivni refrakterni period desnog ventrikula. U radu Manz-a i suradnika elektrofiziološko ispitivanje provedeno je kod 14 bolesnika sa Wolf-Parkinson-White sindromom nakon intravenske primjene propafenona te ponovno nakon peroralne primjene istog lijeka. Efektivni refrakterni periodi desnog atrija produljeni su nakon intravenske primjene propafenona sa 210 ± 24 ms na 225 ± 29 ms ($P \leq 0,05$). S druge strane efektivni refrakterni periodi desnog ventrikula, sukladno našim rezultatima, bili su nakon

intravenske primjene propafenona nepromijenjeni (236 ± 20 ms prije, u odnosu na 236 ± 22 ms nakon intravenske primjene propafenona). Sličan je rezultat, tj. nesignifikantno produljenje efektivnog refrakternog perioda desnog ventrikula, dobiveno i nakon elektrofiziološke pretrage nakon oralne primjene propafenona.¹⁰⁷

Kod 15 bolesnika sa WPW sindromom uključenih u studiju Breithardt-a i suradnika, promatran je utjecaj intravenski primijenjenog propafenona na karakteristike provođenja kroz akcesorni put kako anterogradno tako i retrogradno. Nakon intravenske primjene propafenona kompletni anterogradni blok u akcesornom putu nastupa kod 7 od 15 bolesnika (46,67%). Kompletni anterogradni blok nastupio je s nešto većom učestalosti u bolesnika u kojih je efektivni refrakterni period akcesornog puta u bazalnim uvjetima bio duži od 270 ms, no razlika nije bila statistički značajna. U našem ispitivanju od 28 bolesnika s akcesornim putom anterogradni je kompletni blok nastao nakon intravenske primjene propafenona u dozi od 2 mg/kg kod 12 od 28 bolesnika (42,85%). Statistički značajne povezanosti sa duljinom trajanja efektivnog refrakternog perioda prije primjene lijeka nije nađeno niti kod naših bolesnika. Slični zaključci proizlaze iz istraživanja Petria i suradnika te Waleffea i suradnika.^{118,119} Petri i suradnici su intravenski primijenili propafenon u dozi od 1,5 mg/kg u 9 bolesnika sa WPW sindromom. Rezultati elektrofiziološkog ispitivanja su pokazali da je utjecaj na refrakternost u akcesornom putu bilo anterogradno ili retrogradno, bio neovisan o inicijalnim vrijednostima. Produljenje refrakternog perioda ili kompletan blok nastupao je u podjednakim proporcijama kod bolesnika s kratkim (≤ 250 ms) ili dugim (≥ 250 ms) refrakternim periodima. Slične je rezultate u svojim istraživanjima dobio i Waleffe. Rezultati su prikazani kod dva bolesnika čiji su bazalni efektivni refrakterni periodi bili kraći od 250 ms, a kod oba je nastupio kompletni anterogradni blok u akcesornom putu. U suprotnosti sa spomenutim su rezultati Welens-a i suradnika¹²⁰ koji je smatrao da je inicijalna duljina efektivnog refrakternog perioda akcesornog puta ključan parametar koji uvjetuje nastanak kompletnog bloka.

U našem ispitivanju u 33 bolesnika s kružnom ortodromnom AV tahikardijom kompletni VA blok kroz akcesorni put izazvan je u 12 od 33 bolesnika (36,36%). Ovi rezultati odgovarajuć su onima dobivenim u studiji Rudolpha i suradnika gdje je u 13 bolesnika sa WPW sindromom tijekom elektrofiziološke pretrage primijenjen intravenski propafenon u dozi od 1,5 mg/kg. Kompletni retrogradni blok kroz akcesorni put nastupio je u 5 od 13 bolesnika (38,46%).¹²¹

U dvije manje studije propafenon je intravenski primijenjen u bolesnika s kružnom nodusnom AV tahikardijom^{107,120}. U prvoj od njih propafenon je primijenjen u dozi od 1 mg/kg, a od 10 bolesnika uključenih u testiranje kompletni retrogradni blok u AV čvoru izazvan je u jednog od deset bolesnika. U drugoj studiji propafenon je primijenjen u višoj dozi (2 mg/kg), a retrogradni je blok u AV čvoru izazvan u 2 od 3 bolesnika.¹²² U našoj je studiji u bolesnika s kružnom nodusnom AV tahikardijom retrogradni blok u AV čvoru izazvan u 8 od 37 bolesnika (21,62%).

7.2. Utjecaj propafenona na izazvanu tahikardiju tijekom elektrofiziološkog ispitivanja

Ključni trenuci elektrofiziološkog ispitivanja tijekom kojeg se ispituje učinkovitost antiaritmika su: pokušaj prekidanja izazvane tahikardije ispitivanim lijekom te pokušaj ponovnog izazivanja tahikardije, nakon primjene lijeka. U kliničkim ispitivanjima na manjem broju bolesnika više je istraživača dokazalo veliku učinkovitost intravenski primijenjenog propafenona u prekidanju izazvanih supraventrikularnih tahikardija.

Skupina meksičkih autora u ispitivanje je uključila 26 bolesnika od kojih 10 s kružnom AV nodusnom tahikardijom te 16 s kružnom ortodromnom AV tahikardijom. Propafenon je primjenjivan intravenski u dozi od 2 mg/kg kroz 10 minuta, čime se pokušalo prekinuti prethodno izazvanu supraventrikularnu tahikardiju. U 60% bolesnika s kružnom AV nodusnom ta-

kardijom, tahikardija je intravenskom primjenom propafenona uspješno prekinuta. Kod bolesnika s kružnom ortodromnom AV tahikardijom prekinuta je u 50% bolesnika. Po saturaciji propafenonom, tahikardiju je ponovno bilo moguće izazvati u 46% bolesnika. Tahikardija se, s nešto većom učestalošću, mogla ponovno izazvati u bolesnika s kružnom ortodromnom AV tahikardijom (50%) u odnosu na one s kružnom nodusnom AV tahikardijom (40%).¹²³ U rad Neussa i suradnika uključeno je 10 bolesnika s kružnom nodusnom AV tahikardijom. Tahikardija je, po primjeni propafenona, prekinuta kod 8 od 10 bolesnika, i to djelovanjem na provođenje kroz retrogradni, brzi krak tahikardije.¹²⁴

Ludmer i suradnici su izvijestili o ispitivanju provedenom na 12 bolesnika s akcesornim putovima gdje je intravenski primijenjen propafenon, u dozi od 2 mg/kg, prekinuo tahikardiju u 10 bolesnika (91%), a spriječio ponovno izazivanje tahikardije u 9 bolesnika (82%).¹²⁵

Shen i suradnici su u ispitivanje uključili 20 bolesnika od kojih 6 s kružnom nodusnom AV tahikardijom i 14 s kružnom ortodromnom AV tahikardijom te su svima učinili elektrofiziološko ispitivanje i tijekom pretrage izazvali tahikardiju. U 10 bolesnika propafenon je primijenjen intravenski, a u kontrolnoj skupini, u preostalih 10 bolesnika, intravenski je primijenjen placebo. Tahikardija je nakon bolusa propafenona konvertirana u sinus ritam kod 9 od 10 bolesnika, u usporedbi s 0 od 10 bolesnika nakon bolusa placeba. Dobiveni rezultat je pokazivao statističku značajnost od $P < 0,001$ prema Fisherovom T-testu.¹²²

Naši su rezultati sukladni spomenutim rezultatima istraživača, koji su tijekom elektrofiziološke pretrage propafenonom uspijevali prekinuti izazvane supraventrikularne tahikardije, u vrlo visokom postotku. U skupini bolesnika s kružnom nodusnom AV tahikardijom propafenonom je tahikardija uspješno prekinuta u 28 od 37 bolesnika (75,67%). Nakon saturacije lijekom tahikardija nije mogla ponovno biti izazvana u 25 od 37 bolesnika (67,56%). U skupini od 33 bolesnika s kružnom ortodromnom AV tahikardijom, u 29 bolesnika (87,87%) tahikardija je nakon in

travenske primjene propafenona uspješno prekinuta. U ovih bolesnika tahikardiju nakon propafenona nije bilo moguće ponovno izazvati u 22 od 33 bolesnika (66,66%). U svih bolesnika uključenih u studiju propafenonom je tahikardija prekinuta u 57 od 70 bolesnika (81,43%). Ponovni pokušaj izazivanja tahikardije nije bio moguć kod 47 od 70 bolesnika (67,14%).

7.3. Utjecaj propafenona na promatrane tahikardije tijekom praćenja

Prema literaturnim podacima do sada je jedini kriterij za uključivanje antiaritmika u trajnu peroralnu terapiju bio nemogućnost izazivanja kliničke tahikardije, nakon primjene lijeka.

Furlanelo i suradnici proveli su transezofagusno elektrofiziološko ispitivanje, uz primjenu antiaritmika I C skupine (propafenon i flekainid) u 58 bolesnika. Zaključili su da su lijekovi ove skupine izuzetno efikasni u prevenciji supraventrikularnih tahikardija, ako su u terapiju uvedeni nakon elektrofiziološkog testiranja tijekom kojeg se tahikardija, nakon saturacije lijekom, nije mogla izazvati. Nakon trogodišnjeg praćenja uspješnost profilakse na ovaj način odabranim lijekom, bila je 65,5%.¹²⁶ Studiji Hammilla i suradnika¹⁰³, u praćenje je uključeno 9 bolesnika koji su uzimali propafenon peroralno u dozi od 600-1200 mg dnevno. Osam od devet bolesnika imalo je više od 90%-no smanjenje učestalosti epizoda simptomatskih tahikardija, u trajanju od prosječno 14,5 mjeseci. Samo jedan od devet bolesnika imao je simptomatske tahikardije te je terapija morala biti promijenjena. Autori naglašavaju da u svih osam bolesnika u kojih je peroralna profilaksa bila uspješna, u prethodno učinjenoj elektrofiziološkoj pretrazi, nakon primjene propafenona, tahikardija nije mogla biti izazvana.

Za razliku od njih, u bolesnika koji nije dobro reagirao na peroralnu terapiju propafenonom, tahikardija je tijekom elektrofiziološkog ispitivanja bila izazvana.

Breithardt i suradnici¹⁰⁴ u svom su istraživanju dobili drugačije rezultate. U ispitivanje su uključili 47 bolesnika, od kojih je prvu skupinu sačinjavalo 23 bolesnika s dokazanim WPW sindromom. Bolesnicima ove skupine učinjena je elektrofiziološka pretraga te je u terapiju uključen propafenon, prema istom kriteriju. U drugu skupinu bolesnika (24 bolesnika) propafenon je u peroralnu terapiju uključen empirijski. Nakon perioda praćenja, između 25 i 36 mjeseci, u prvoj je skupini 8 od 19 bolesnika (42%) i dalje uzimalo peroralnu terapiju propafenonom, obzirom na njegovu učinkovitost u sprječavanju pojave simptomatskih tahikardija. U drugoj je skupini 9 od 24 bolesnika (37%) nastavilo preporučenu terapiju propafenonom jer nisu imali simptomatskih tahikardija. Ispitivači zaključuju da je propafenon vrlo učinkovit lijek u prevenciji supraventrikularnih tahikardija u trajnoj peroralnoj terapiji, jer je u ukupnom broju 40% bolesnika imalo odličan odgovor na lijek, uz dodatnih 42% kod kojih su tahikardije postajale rijetke, sporije i trajale su kratko. Tek 14% od ukupnog broja bolesnika, uz propafenon, nije bilo dovoljno zaštićeno od pojave ponovnih tahikardija. Oni smatraju da povoljan efekt propafenona ne može biti predviđen samo na osnovi rezultata elektrofiziološkog ispitivanja. Istraživači zaključuju da su promjene u karakteristikama tahikardija te refrakternih perioda, samo jedan od fenomena koji djeluje na sprječavanje pojave tahikardije. S druge pak strane, naglašavaju učinkovitost propafenona u smanjivanju učestalosti pojave supraventrikularnih i ventrikularnih ekstrasistola, koje su vrlo često odgovorne za nastajanje tahikardija.

Manz i suradnici¹⁰⁷ također zaključuju da unatoč činjenici da je nemogućnost izazivanja tahikardije nakon saturacije bolesnika propafenonom elektrofiziološki parametar koji može ukazivati na moguću trajnu uspješnost preveniranja tahikardija ovim lijekom, postoje i neki drugi, dodatni utjecaji ovog lijeka koji sprječavaju pojavu tahikardija. Oni pretpostavljaju da bi nešto bolji rezultati, koji se javljaju nakon peroralne primjene propafenona, mogli biti posljedica aktivnih metabolita propafenona kao što je 5-hidroksipropafenon, koji nastaje nakon njegove pretvorbe u jetri.

U našem se ispitivanju smatralo da je profilaksa tahikardija propafenonom bila uspješna ako se tijekom praćenja nije javila klinička tahikardija te su bolesnici nastavili uzimati lijek. Rezultati su pokazali da je na kraju 12-mjesečnog praćenja bolesnika iz skupine s kružnom nodusnom AV tahikardijom 19 od 24 bolesnika (79,2%), kod kojih se tijekom elektrofiziološke pretrage, a nakon intravenske promjene lijeka nije moglo izazvati tahikardiju, nastavilo uzimati propafenon. U podskupini u kojoj je, izuzev činjenice što se tahikardija nije mogla izazvati nastao i kompletni VA blok (8 bolesnika), svih je 8 bolesnika (100%) tijekom praćenja bilo bez kliničkih tahikardija te je nastavilo uzimati lijek. U podskupini u kojoj se tahikardija nije mogla izazvati, no nije nastao kompletni VA blok, 11 od 16 bolesnika (68,7%) bilo je bez tahikardija i nastavilo je uzimati lijek. U skupini bolesnika s kružnom ortodromnom AV tahikardijom, nakon 12 mjeseci 17 od 20 bolesnika (85%), kojima se tijekom pretrage nije mogla izazvati tahikardija, nastavilo je preporučenu terapiju propafenonom. U podskupini u kojoj je dodatno izazvan i retrogradni VA blok kroz akcesorni put 11 od 12 bolesnika (91,6%) nastavilo je uzimati lijek, dok je u podskupini u kojoj retrogradni kompletni VA blok nije nastao, lijek nastavilo uzimati 6 od 8 bolesnika (75%). Od sveukupnog broja bolesnika (44) kojima je nakon elektrofiziološkog ispitivanja u peroralnu terapiju uveden propafenon, a kojima se nakon intravenske primjene propafenona nije mogla izazvati tahikardija, tijekom 12-mjesečnog praćenja kliničke tahikardije nije imalo 36 bolesnika (81,82%). U podskupinama u kojima je izazvan kompletni VA blok, terapiju propafenonom nastavilo je 19 od 20 bolesnika (95%), dok je u podskupinama u kojima nije nastao kompletan VA blok terapiju nastavilo 17 od 24 bolesnika (70%). Ova razlika između podskupina, u ovisnosti o razvoju kompletnog VA bloka, pokazala je statistički značajnu razliku prema P-testu proporcija od $P = 0,0384$.

U 22 od 66 bolesnika (33%) uključenih u praćenje, tahikardija se nakon intravenske primjene propafenona mogla izazvati. Ti su bolesnici otpušteni s liječenja uz drugu terapiju ili oblik liječenja. Unatoč preporukama 6 od 22 bolesnika (27,27%) nastavilo je peroralnu terapiju

ju propafenonom. Jedan od šest bolesnika tijekom perioda praćenja uz peroralnu terapiju propafenonom nije imao simptomatskih tahikardija. U preostalih je 5 bolesnika tijekom praćenja liječenje propafenonom bilo prekinuto, obzirom na ponovnu pojavu simptomatskih tahikardija. Ovaj rezultat ukazuje na ispravnost tvrdnji onih autora koji ukazuju na činjenicu da se u peroralnoj primjeni propafenona javljaju i neki drugi učinci ovog lijeka koji mogu spriječiti pojavu tahikardija.

Provedenom logističkom regresijom svih varijabli koje su u našem ispitivanju ukazivale na moguću povezanost sa uspješnošću profilakse tahikardija propafenonom, niti jedna nije pokazala statistički značajan faktor rizika, čemu je najvjerojatnije uzrok mali broj ispitanika. Dobiveni relativni rizik (OR) pojave retrogradnog VA bloka tijekom elektrofiziološkog ispitivanja bio je 7,82 sa granicama od 0,72 do 74,99, koji je također ocijenjen kao statistički neznačajan ($P = 0,0662$).

Literaturni podaci potvrđuju ovakav rezultat, jer je jedini parametar koji je u multivarijantnoj analizi pokazao statističku značajnost u predviđanju učinkovitosti lijeka, bila dob bolesnika. Naime, u pedijatrijskoj primjeni, propafenon nije bio efikasan u 61% bolesnika mlađih od 1 godine, dok je u starijih od 1 godine neučinkovit bio u 26%.¹²⁷

8

ZAKLJUČCI

1. Elektrofiziološko ispitivanje srca je invazivna kardiološka pretraga kojom se mogu dokazati karakteristike kružne nodusne AV tahikardije i ortodromne AV tahikardije te predskazati uspješnost preveniranja paroksizama ovih tahikardija propafenonom u peroralnoj primjeni.
2. Rezultati ovog prospektivnog ispitivanja pokazali su da je propafenon dozi od 2 mg/kg primijenjen intravenski vrlo učinkovit u prekidanju kružne AV nodusne tahikardije (75,67%) i kružne ortodromne AV tahikardije (87,87%).
3. Nakon intravenske saturacije propafenonom, tahikardija se tijekom elektrofiziološkog ispitivanja nije mogla ponovno izazvati u 67,56% bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom te u 66,66% bolesnika s kružnom ortodromnom AV tahikardijom.
4. U bolesnika kojima nakon intravenske primjene propafenona tahikardija nije bila izazvana, lijek je bio profilaktički učinkovitiji u podskupini u kojoj je izazvan kompletni VA blok, uz statističku značajnost od $P = 0,0384$ (T-test proporcija).

5. Prema našim rezultatima izazivanje kompletnog VA bloka tijekom elektrofiziološkog ispitivanja, a nakon intravenske primjene propafenona je najpouzdaniji elektrofiziološki predskazatelj profilaktičke učinkovitosti propafenona. Taj je predskazatelj bio prisutan u 95% bolesnika uključenih u ispitivanje, koji tijekom praćenja uz propafenon u peroralnoj primjeni, nisu imali simptomatskih tahikardija.
6. Test osjetljivosti i pouzdanosti pokazao je da postignuti kompletni VA blok nakon intravenske primjene propafenona u bolesnika u kojih nije bilo moguće izazvati tahikardiju, ima osjetljivost 87,5% i pouzdanost 52,8%, uz pozitivnu prediktivnu vrijednost od 95% i negativnu prediktivnu vrijednost od 29%.
7. U skupini bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom u kojih se tahikardija nakon intravenske primjene propafenona nije mogla izazvati, a nije nastao kompletni VA blok, propafenon je bio profilaktički učinkovitiji u onih sa kraćom zonom tahikardije, uz statističku značajnost od $P = 0,0083$ (Mann-Whitney U-test).
8. Tijekom praćenja kroz 12 mjeseci, nuspojave propafenona, u dozi od 450 do 900 mg u peroralnoj primjeni bile su: konstipacija, smetnje vida i mučnine, a javljale su se u 20,4% bolesnika. Nuspojave su bile blažeg oblika i kraćeg trajanja te niti kod jednog bolesnika nisu bile razlogom prekida terapije.

9

SAŽETAK

Propafenon je antiaritmik svrstan u skupinu Ic klasifikacije prema Williamsu, modificirane prema Harrisonu, koji ima vrlo široku primjenu u prevenciji supraventrikularnih tahikarija, a u liječenje se uvodi na dva načina: empirijski ili na temelju elektrofiziološkog ispitivanja srca. U ovoj smo prospektivnoj, randomiziranoj studiji analizirali elektrofiziološke utjecaje intravenski primijenjenog propafenona te učinkovitost u peroralnoj primjeni na prevenciju kružne AV nodusne tahikardije i kružne ortodromne AV tahikardije.

Elektrofiziološki utjecaj intravenski primijenjenog propafenona evaluiran je u 37 bolesnika sa kružnom AV nodusnom tahikardijom (Skupina I) te 33 bolesnika s kružnom ortodromnom AV tahikardijom (Skupina II). Tijekom praćenja 4 su bolesnika (2 iz Skupine I i dva iz Skupine II) ispala iz praćenja. Nakon učinjene elektrofiziološke pretrage te intravenske primjene propafenona, uočeno je da propafenon nije imao utjecaja na frekvenciju srca bolesnika Skupine I, no statistički je značajno produžio PA, AH i HV intervale provođenja. Značajno su produženi efek-

tivni refrakterni periodi desnog atrija, desnog ventrikula, AV čvora (u anterogradnom i retrogradnom smjeru). Kod bolesnika Skupine II propafenon je značajno produžio PA, AH i HV intervale, a također nije značajno utjecao na frekvenciju sinusnog ritma. U bolesnika Skupine II značajno su produljeni efektivni refrakterni periodi desnog atrija te akcesornih putova, kako anterogradno, tako i retrogradno. Produljenje efektivnog refrakternog perioda desnog ventrikula nije imalo statističku značajnost.

U 8 od 37 bolesnika Skupine I (21,62%) te u 12 od 33 bolesnika skupine II (36,36%) propafenon je izazvao kompletan VA blok, dok je kod preostalih bolesnika značajno produljio ciklus VA bloka. Tijekom elektrofiziološkog ispitivanja intravenski primijenjen propafenon prekinuo je izazvanu tahikardiju kod 28 od 37 bolesnika (75,67%) Skupine I te u 29 od 33 (87,87%) bolesnika Skupine II. Od ukupnog broja ispitanika propafenonom je tahikardija prekinuta u 57 od 70 bolesnika (81,43%). U 25 od 37 bolesnika (67,56%) Skupine I te 22 od 33 bolesnika (66,66%) Skupine II, tahikardija se nakon intravenske primjene propafenona više nije mogla izazvati. Tahikardiju nije bilo moguće ponovno izazvati kod 47 od 70 bolesnika (67,14%) uključenih u ispitivanje. U obje skupine propafenon je značajno promijenio karakteristike izazvane tahikardije (statistički je značajno produljio ciklus tahikardije).

Prije početka praćenja obje su skupine bile podijeljene u 3 podskupine u odnosu na mogućnost izazivanja tahikardije nakon intravenske primjene propafenona. U podskupinama a i b obje skupine tahikardiju nije bilo moguće izazvati, no u podskupinama a propafenon je izazvao kompletan VA blok. S druge strane u podskupinama b nije došlo do razvoja kompletnog VA bloka. U podskupinama c tahikardija se i nakon intravenske primjene propafenona mogla izazvati. Bolesnicima iz podskupina Ia, Ib, IIa i IIb preporučio se propafenon u trajnoj peroralnoj primjeni, dok se bolesnicima podskupina Ic i IIc za daljnju profilaksu preporučio drugi lijek.

Nakon 12 mjeseci praćenja u podskupini Ia niti jedan od 8 bolesnika nije imao simptomatskih tahikardija i svi su nastavili uzimati propafenon. U podskupini IIa jedan od dvanaest bolesnika imao je simptomatske tahikardije te je prekinuo uzimati propafenon. U podskupini Ib 5 od 6 bolesnika te u podskupini IIb 2 od 8 bolesnika imali su uz liječenje propafenonom i dalje učestale simptomatske tahikardije te je propafenon morao biti isključen iz daljnjeg liječenja. Bolesnici Podskupina Ia i IIa imali su statistički značajno manju učestalost pojave tahikardija za vrijeme praćenja, u odnosu na bolesnike podskupina Ib i IIb ($P = 0,0384$). 11 od 16 bolesnika Podskupine Ib nastavilo je uzimati propafenon i nakon perioda praćenja, obzirom da nisu imali simptomatskih tahikardija. Ovi su bolesnici, u usporedbi s preostalih 5 od 16 bolesnika iste podskupine koji su uz lijek imali simptomatske tahikardije, tijekom elektrofiziološkog ispitivanja prije intravenske primjene propafenona imali statistički značajno kraću zonu tahikardije (medijan 14 ms, od 15 do 16 ms u odnosu na medijan 79 ms, od 50 do 180 ms, $P = 0,0083$). Tijekom praćenja, bolesnici su uz peroralnu terapiju propafenonom imali rijetke nuspojave, bile su blažeg intenziteta te niti jedan od njih nije morao prekinuti liječenje propafenonom.

10

SUMMARY

Propafenone is a class Ic drug with mild beta-blocking activity, which has been extensively used in the treatment of a number of supraventricular tachyarrhythmias. In a prospective randomized study, we assessed the electrophysiologic effects and the efficacy of intravenous propafenone as well as the efficacy of propafenone during oral therapy in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia and patients with orthodromic atrioventricular tachycardia.

The electrophysiologic effects of intravenous propafenone were evaluated in 37 patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia (Group I) and in 33 patients with orthodromic atrioventricular tachycardia (Group II). During the follow up 4 patients (2 in Group I and 2 in Group II), dropped out. Intravenous propafenone had no effect on heart rate. In Group I, propafenone significantly prolonged the PA, AH, HV intervals, and the effective refractory periods of the right atrium, right ventricle, AV node (in anterograde and retrograde direction). In Group II propafenone significantly prolonged the PA, AH, HV intervals, as well as the ef-

fective refractory period of the right atrium, anterograde and retrograde effective periods of the accessory pathways. The prolongation of the effective refractory period of the right ventricle, was not significant. During the procedure intravenous propafenone terminated induced tachycardia in 28 of 37 (75,67%) patients in Group I and in 29 of 33 (87,87%) patients in Group II. In 25 of 37 (67,56%) patients in Group I, and in 22 of 33 (66,66%) patients in Group II tachycardia was no longer inducible. In both groups propafenone increased the mean cycle length of the induced tachycardia.

Before the follow up, both groups were divided in three subgroups according to inducibility of the tachycardia, after intravenous propafenone. In subgroups a and b of both groups tachycardia was not inducible (responders), but in subgroup a propafenone caused complete VA block. Contrary, in subgroup b complete VA block was not achieved. In subgroup c tachycardia was still inducible after intravenous propafenone (nonresponders). Patients in Subgroups Ia and Ib, IIa and IIb (responders), continued receiving oral therapy with propafenone, and patients in subgroups Ic and IIc (nonresponders) were treated with other antiarrhythmic agents. There were 44 responders (24 in Group I and 20 in Group II), versus 20 nonresponders. Propafenone caused complete VA block 8 of 24 (33,33%) responders in Group I, and in 12 of 20 (60%) responders in Group II.

After the follow up (12 months) in Subgroup Ia no patient reported episodes of symptomatic tachycardia (0 of 8 patients), and in Subgroup IIa one patient (1 of 12 patients). 5 of 16 patients in subgroup Ib, and 2 of 8 patients in Subgroup IIb reported no change in frequency and severity of attacks during the propafenone therapy so propafenone had to be discontinued. Among the patients in Subgroups Ia and IIa vs. Subgroups Ib and IIb, incidence of tachycardia during the follow up was lower ($p=0.0384$), so propafenone in those subgroups was continued more frequently. Patients in Subgroup Ib who remained free of recurrences (11 of 16 patients), had shorter ECHO zone before in-

travenous propafenone (med. 40 ms. from 15 to 60 ms) than those patients, who noted episodes of sustained tachycardias (med. 79 ms. from 50 to 180 ms.) $p = 0,0083$.

Side effects included mild gastrointestinal upset, blurred vision and constipation but no patient required discontinuation of propafenone for side effects.

11

LITERATURA

1. Goldner V, Batinić Z. Srčane aritmije. U: Hadžić N, Radonić M, Vrhovac B, Vucelić B, ur. Priručnik interne medicine dijagnostika i terapija. 3. izdanje. Zagreb: Školska knjiga, Jumena; 1989. str. 242-66.
2. Šmalcelj A, Buljević B. Poremećaji ritma i provođenja. U: Vrhovac B i sur. Interna medicina. 3. izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003. str. 482-96.
3. Campbell RW. Supraventricular tachycardia: occasional nuisance or frequent treat? *Eur Heart J* 1996; 17 (suppl C): 21-5.
4. Camm A J. The Recognition and Management of Tachyarrhythmias. U: Julian DG, Camm A J, Foz K M, Hall R J C, Poole-Wilson P A ur. *Diseases of the Heart*. London: Bailliere Tindall; 1989 str. 509-83.
5. Oligin JE, Zipes D. Specific arrhythmias: Diagnosis and treatment. U: E. Braunwald i sur. *Heart Disease*. 5. izdanje. Philadelphia: Saunders; 2000. str. 815-17.
6. Baine WB, Yu W, Weis KA: Trends and outcomes in the hospitalization of older Americans for cardiac conduction disorders or arrhythmias, 1991-1998. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:763-70.

7. Yee R, Klein G J, Guiraudon G M. The Wolf-Parkinson-White syndrome. U: Zipes D P, Jalife J, ur. *The Cardiac Electrophysiology: From cell to bedside*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994. str. 1199-2000.
8. Levy S. Differentiating SVT from VT- A personal viewpoint. *Eur Heart J* 1994;15 (suppl A): 31-8.
9. Barić Lj. Patofiziološki mehanizmi ventrikularne tahikardije. u: Petrač D i sur. *Ventrikularna tahikardija*. Zagreb: Medicinska naklada; 1992:13-24.
10. Frame LH, Hoffman BF. Mechanisms of tachycardia. U: Surawitz B, Reddy CP, Prystowsky EN ur. *Tachycardias*. Hague: Martinus Nijhoff; 1984. str. 7.
11. Fogoros N F. Principles of the Electrophysiology Study. U: Fogoros N F ur. *Electrophysiologic testing*. Cambridge: Blackwell Science Inc.; 1995. str. 37-61.
12. Camm AJ, Obel OA. Epidemiology and mechanism of atrial fibrillation and atrial flutter. *Am J Cardiol* 1996;78:3-11.
13. Rumbolt Z. Poremećaji srčanog ritma. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. *Patofiziologija*. 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. str. 805-17.
14. Osswald S. Radiofrequency ablation of supraventricular tachycardia. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1997;86:502-9.
15. Kupersmith J: Mechanisms of arrhythmia. U: Singer I, Kupersmith J, ur. *Clinical Manual Electrophysiology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. str. 12-33.
16. Dreifus LS, Hessen SE. Supraventricular tachycardia: Diagnosis and treatment. *Cardiology* 1990;77:256-68.
17. Rinkenberger RL, Naccarelli GV. Evaluation and treatment of narrow complex tachycardias. *Crit Care Clin* 1989;7:569-97.
18. Connors S, Dorian P. Management of supraventricular tachycardia in the emergency department *Can J Cardiol* 1997; 13 (suppl A): 19-24.
19. Luderitz B, Manz M. Pharmacologic treatment of supraventricular tachycardia: the German experience. *Am J Cardiol* 1992;70:66-73.
20. Getchell WS, Larsen GC, Morris CD, McAnulty JH. Epidemiology of syncope in hospitalized patients. *J Gen Intern Med* 1999;14:677-87.

21. Lev M. Anatomic basis for atrioventricular block. *Am J Med* 1964;37:742-8.
22. Simson MB, Spear J, Moore EN. Comparison of 2° infranodal with 2° A-V nodal block. *Am J Cardiol* 1976;37:173.
23. Zipes D. Anatomy of the cardiac conduction system. U: Braunwald E ur. Heart disease. Philadelphia: W B Saunders; 1984. str. 605-9.
24. Massing GK, James TN. Anatomical configuration of the His bundle and bundle branches in the human heart. *Circulation* 1976;53:609-21.
25. Lu CW, Wu MH, Chu SH. Paroxysmal supraventricular tachycardia in identical twins with the same left accessory pathways and innocent dual atrioventricular pathways. *PACE* 2000;23:1564-6.
26. Tchou P, Lehman MH, Jazayeri M. Atriofascicular connection or a nodoventricular Mahaim fiber? Electrophysiologic elucidation of the pathway and associated reentrant circuit. *Circulation* 1988;77:837-48.
27. Murdock CH, Leitch JW, Klein GJ, Guiraudon GM, Yee R, Tao WS. Epicardial mapping in patients with "nodoventricular" accessory pathways. *Am J Cardiol* 1991;68:208-14.
28. Aliot E, de Chillou C, Revault d Allones G, Mabo P, Sadoul N. Mahaim tachycardias. *Eur Haert J* 1998; 19 (suppl E): 25-31.
29. Cairns CB, Niemann JL. Intravenous adenosine in the emergency department management of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Ann Emerg Med* 1991;20:717-21.
30. James TN. Morphology of the human atrioventricular node with remarks pertinent to its electrophysiology. *Am Heart J* 1961;62:756-67.
31. Castellanos A, Zaman L, Moleiro F, Aranda JM, Mayerburg RJ. The Lown- Ganong- Levine syndrome. *PACE* 1982;5:715-32.
32. Bauernfeind RA, Swiryn S, Strasberg B, Palileo E, Wyndham C, Duffi CE, Rosen KB: Analysis of anterograde and retrograde fast pathway properties in patients with dual atrioventricular nodal pathways. Observations regarding to the pathophysiology of the Lown-Ganong- Levine syndrome. *Am J Cardiol* 1982;49:283-99.
33. Benedict GD, Pritchett ELC, Gallagher JJ. Spectrum of regular tachycardias with wide QRS in patients with accessory atrioventricular pathways. *Am J Cardiol* 1978;42:828-38.

34. Osswald S, Buser P T, Rickenbacher P, Pfisterer M. Supraventricular tachycardias: mechanism, diagnosis and therapy. *Schweiz Med Wochenschr* 1996;126:974-85.
35. US department of Health & Human Services (DHHS): Centers for Disease Control Vital and Health Statistics. Current estimates from the National Health Interview Survey. Publication 1999. str. 1528.
36. Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH. Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry, by radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction. *N Eng J Med* 1992;327:313-18.
37. Mignone RJ, Wallace AG. Ventricular echoes: Evidence for dissociation of conduction and reentry within the AV node. *Circ Res* 1966;19:638-49.
38. Denes P, Wu D, Dhingra R. Dual atrioventricular nodal pathways: A common electrophysiological response. *Br Heart J* 1975;37:10067-76.
39. Mitrani RD, Klein LS, Hackett K. Radiofrequency ablation for atrioventricular node reentrant tachycardia: Comparison between fast (anterior) and slow (posterior) pathway ablation. *J Am Coll* 1993;21:432-41.
40. Tchou P, Cheng Y, Mowrey K. Relation of the atrial input sites to the dual atrioventricular nodal pathways: Crossing of conduction curves generating with posterior and anterior pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:1133-44.
41. Medkour D, Becker AE, Khalife K, Billette J. Anatomic and functional characteristics of slow posterior AV nodal pathway: Role in dual-pathway physiology and reentry. *Circulation* 1998;98:154-74.
42. Altemose GT, Scott LR, Miller JM. Atrioventricular node reentrant tachycardia requiring ablation of the mitral annulus. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:1281-95.
43. Sorbera C, Cohen M, Woolfe P, Kalapatapu SR. Atrioventricular nodal reentry tachycardia: Slow pathway ablation using the transseptal approach. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1281-84.
44. Baerman J, Wang X, Jackman WM. Atrioventricular nodal reentry with an anterograde slow pathway and retrograde slow pathway: Clinical and electrophysiologic properties. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:338.

45. Kalbfleisch SJ, El-Attasi R, Calkins H, Langborg JJ, Morady F. Differentiation of paroxysmal narrow complex tachycardias using the 12-lead electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:859.
46. Goldberg J, Brooks R, Kadish A: Physiology of "atypical" atrioventricular junctional reentrant tachycardia occurring following radiofrequency catheter modification of the atrioventricular node. *Pacing Clinic Electrophysiol* 1992;15: 2270-82.
47. Klein GJ, Prystowsky EN, Yee R, Sharma AD, Laupacis A. Asymptomatic Wolf- Parkinson- White. Should we intervene? *Circulation* 1989;80:1902-5.
48. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, Pritchett ELC, Smith WM, Gallagher JJ. Ventricular fibrillation in the Wolf- Parkinson- White syndrome. *N Eng J Med* 1979;301:1080-85.
49. Guize L, Soria R, Chaouat JC, Chretien JM, Houe D, LeHeuzey JY. Prevalence et evolution du syndrome de Wolf- Parkinson- White dans une population de 138.048 subjects. *Ann Med Intern* 1985;136:474-8.
50. Prystowsky EN, Fanapazir L, Packer DL Thompson KA, German LD. Wolf- Parkinson – White syndrome and sudden cardiac death. *Cardiology* 1987; 74 (suppl 2): 67-71.
51. D' Avila A, Brugada J, Skeberis V, Andreis E, Sosa E, Brugada P. A fast and reliable algorithm to localize accessory pathways based on the polarity of the QRS complex on the surface ECG during sinus rhythm. *PACE* 1995;18:1615-27.
52. Miles W M, Klein L S, Rardon D P. Atrioventricular reentry and variants: mechanisms, clinical features and management. U: Zipes D P, Jalife J ur. *The Cardiac Electrophysiology: From cell to bedside*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994. str. 1199-2000.
53. Tai CT, Chen S A, Chiang C E, Lee S H, Wen Z C, Chiou C W. A new electrocardiographic algorithm using retrograde P waves differentiating atrioventricular node reentrant tachycardia from atrioventricular reciprocating tachycardia mediated by concealed accessory pathway. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:394-402.
54. Petrač D. Rizik od aritmične smrti kod bolesnika s Wolf- Parkinson- Whiteovim sindromom. U: Petrač D. *Supraventrikulske tahikardije: dijagnostika i liječenje*. Zagreb: Alfa; 1999. str. 87-104.

55. Obel O A, Camm A J. Accessory pathway reciprocating tachycardia. *Eur Heart J* 1998; 19 (Supp E): 13-24.
56. Wellens HJJ, Josephson ME. Preexcited tachycardias. U: Josephson ME, Wellens HJJ, ured. *Tachycardias: Mechanisms and Management*. Mount Kisco. New York: Futura Publishing Company Inc; 1993. str. 313-33.
57. Bardy GH, Packer DL, German LD, Gallagher JJ. Preexcited reciprocating tachycardia in patients with Wolf- Parkinson- White syndrome: Incidence and mechanisms. *Circulation* 1984;70:377-91.
58. Petrač D. Klinička primjena elektrofiziološkog ispitivanja srca. *Saopćenja- Pliva* 1989;32: 43-72.
59. Josephson M E, Kastor J A. Supraventricular tachycardia: mechanisms and management. *Ann Intern Med* 1975;135:437-39.
60. Scherlag BJ, Lau SH, Helfant RH, Stein E, Berkowitz WD, Cohen SI. Catheter technique for recording His bundle activity in man. *Circulation* 1969;39:13-8.
61. Damato AN, Lau SH, Helfant RH, Stein E, Berkowitz WD, Cohen SI. Study of atrioventricular conduction in man using electrode catheter recordings of His bundle activity. *Circulation* 1969;39:287-95.
62. Petrač D. Elektrofiziološko ispitivanje srca. U: Barić LJ, Petrač D, Birtić K, ur. *Elektrokardiografija u praksi*. Zagreb: Tiskara Znanje; 2003. str. 417-28.
63. Rosen KM. The contribution of His Bundle recording to the understanding of cardiac conduction in man. *Circulation* 1971;43:961-6.
64. Narula OS, Scherlag BJ, Samet P, Javier RP. Atrioventricular block: localisation and and classification by His bundle recordings. *Am J Med* 1971;51:432-55.
65. Haft JI. The His bundle electrocardiogram. *Circulation* 1973; 47:897-911.
66. Castellanos A, Castillo CA, Agha AS. Contribution of His bundle recordings to the understanding of clinical arrhythmias. *Am J Cardiol* 1971;28:499-508.
67. Massing GK, James TN. Anatomical configuration of the His bundle and bundle branches in the human heart. *Circulation* 1976;53:609-21.

68. Fogoros N F. Transcatheter ablation: Therapeutic electrophysiology. U: Fogoros N F ur. *Electrophysiologic testing*. Cambridge: Blackwell Science Inc.; 1995. str. 217-30.
69. Andresen D, Behrens S, Bruggemann T, Schroder R. Should radiofrequency therapy be performed in every symptomatic patient with supraventricular tachycardia ? (Pro drug position). *Pace Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16: 653-7.
70. Teo W S, Kam R, Tan A. Interventional electrophysiology and its role in the treatment of cardiac arrhythmia. *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27: 248-54.
71. Calkins H, Yong P, Miller J M, Olshansky B, Carlson M, Saul P i sur. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction. *Circulation* 1999; 99: 262-70.
72. Hsieh M H, Chen S A, Tai C T, Yu W C, Chen Y J, Chang M S. Absence of junctional rhythm during successful slow-pathway ablation in patients with atrioventricular nodal reentry tachycardia. *Circulation* 1998; 98: 2296-3000.
73. Jackman WM, Wang X, Friday KJ, et al.: Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency, current, *N Engl J Med*. 1991.; 324:1605-1611.
74. Jazayeri MR, Hempe SL, Sra JS, Dhala AA, Blanck Z, Deshpande SS, Avitalli B, Krum DP, Gilbert CJ, Akhtar M.: Selective transcatheter ablation of the fast and slow pathways using radiofrequency energy in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia, *Circulation* 1992.; 85:1318-28.
75. Langberg JJ, Leon A, Borganeiii M, Kalbfleisch SJ, El-Atassi R, Calkins H, Morady F.: A randomized, prospective comparison of anterior and posterior approaches to radiofrequency catheter ablation of atrioventricular nodal reentry tachycardia, *Circulation* 1993.;87:1551-6.
76. Lee MA, Morady F, Kadish A, et al.: Catheter modification of the atrioventricular junction with idiofrequency energy for control of atrioventricular nodal reentry tachycardia, *Circulation* 1991.;183:827-35.
77. Langberg JJ.: Comparison of the anterior and posterior approach for ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. In. Huang SKS, ed. *Radiofrequency Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias*, Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc., 1995.;229-37.

78. Pires LA, Huang SKS, Mazzola F, Wagshal AB.: Long-term outcome after radiofrequency catheter ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia with the anterior-approach method, *Am Hear J* 1996.; 132:125-9.
79. Wu D, Yeh SJ, Wang CC, Wen MS, Lin FC.: A simple technique for selective radio-frequency ablation of the slow pathway in atrioventricular node reentrant tachycardia, *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1612-21.
80. Epstein LM, Lesh MD, Griffin JC, Lee RJ, Scheinman MM.: A direct midseptal approach to slow atrioventricular nodal pathway ablation, *PACE* 1995;18:57-64.
81. Kuck KH, Schlüter M.: Junctional tachycardia and the role of catheter ablation, *Lancet* 1993;341:1386-91.
82. Calkins H, Langberg J, Sousa J, El-Atassi R, Leon A, Kou W, Kalbfleisch S, Morady F.: Radiofrequency catheter ablation of accessory atrioventricular connections in 250 patients, *Circulation* 1992;85:1337-46.
83. Scheinman MM: Patterns of catheter ablation practice in the United States: Results of the 1992 NASPE survey, *pace* 1994;17:873-5.
84. Haissaguerre M, Clementy J, Warin JF.: Catheter ablation of atrioventricular reentrant tachycardias. U: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995. str. 1487-99.
85. Frank G, Baumgartner D, Lowes D, Coppola R, Trappe HJ, Klein H, Lichtlein PR, Borst HG.: Chirurgische behandlung des Wolff-Parkinson-White syndroms: Erfahrungen mit 87 operierten patienten, *Z Kardiol* 1990; 79:37-45.
86. Waxman HL; Buxton AE, Marchlinski FE, Harken AH, Josephson ME.: Medical versus surgical treatment of tachydysrhythmias, *Eur Heart J* 1984; 5(Suppl B): 103-8.
87. Borggrefe M, Breithardt G, Ostermayer J, Bricks W.: Operative behandlung von patienten mit Wolff-Parkinson-White syndrom, *Z Kardiol* 1987.;76:195-203.
88. Gallagher JJ, Seally WC, Cox JL, German LD, Kassel JH, Brady GH, Packer DL.: Results of surgery for preexcitation caused by accessory atrioventricular pathways in 267 consecutive cases U: Josephson ME, Wellens HJJ, eds. *Tachycardias: Mechanism, Diagnosis, Treatment*, Philadelphia: Lea and Febiger 1984. str. 259-69.

89. Cox JL, Gallagher JJ.: Experience with 118 consecutive patients undergoing operation for the Wolff-Parkinson-White syndrome, *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90:490-501.
90. Seipel L, Kuhlkamp V. Drug therapy of atrioventricular tachycardia. *Ther Umsch* 1992; 49: 536-42.
91. Matteucci C, Busi G. Role of a "bystander" concealed accessory pathway in the response to verapamil and flecainid treatment in a patient with nodal reentry tachycardia. *G Ital Cardiol* 1996; 26: 419-25.
92. Members of the Sicilian Gambit: The concept of the vulnerable parameter and its application to specific arrhythmias. U: Members of the Sicilian Gambit, eds. *Antiarrhythmic Therapy: A Pathophysiologic Approach*, Armonk, NY: Futura Publishing Company Inc.; 1994. str. 121-7.
93. Goy J J, Fromer M. Antiarrhythmic treatment of atrioventricular tachycardias. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 (supp 6): 36-40.
94. Viskin S, Belhassen B. Acute management of paroxysmal atrioventricular junctional reentrant supraventricular tachycardia: pharmacologic strategies. *Am Heart J* 1990; 120: 180-8.
95. Schuger C D, Steinman R T, Meissner M D, Mosteller R D, Lehmann M H. Clinical management of patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Cardiol Clin* 1990; 8: 491-501.
96. Stanton MS: Class I antiarrhythmic drugs: Quinidine, procainamide, disopyramide, lidocaine, mexiletine, flecainide and propafenone. U: Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders; 2004. str. 911-917.
97. Jazwinska-Tarnawska E, Orzechowska-Juzwenko K, Niewinski P, et al: The influence of CYP2D6 polymorphism on the antiarrhythmic efficacy of propafenone in patients with paroxysmal atrial fibrillation during 3 months propafenone prophylactic treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001;39:288-292.
98. Falk RH: Atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1067-1078.
99. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al: Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-54.

100. Wyse DG, Talajic M, Hafley GE, et al: Antiarrhythmic drug therapy in the Multicenter Un-Sustained Tachycardia Trial (MUSTT). Drug testing and as-treated analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:344-351.
101. Bryson H M, Palmer K J, Langtry H D i sur. Propafenone: A reappraisal of its pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs* 1993; 45:85.
102. Garsia-Civera R, Sarujan R, Morell S, Ferrero J A, Miralles L, Leavador J, Lopez-Merino V. Effects of propafenone on induction and maintenance of atrio- ventricular nodal reentrant tachycardia. *Pace* 1984; 7: 649-55.
103. Hammill S C, McLaran C J, Wood D L, Osborn M J, Gersh B J, Holmes D R. Double-blind study of intravenous propafenone for paroxysmal supraventricular reentrant tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 1364-8.
104. Breithardt G, Borggreffe M, Weibringhaus E, Seipel L. Effect of propafenone in the Wolf-Parkinson-White syndrome: electrophysiologic findings and long-term follow-up. *Am J Cardiol* 1984; 54: 29-39.
105. O'Nunain S, Garratt C J, Linker N J, Gill J, Ward D E, Camm A J. A comparison of intravenous propafenone and flecainide in the treatment of tachycardias associated with Wolf-Parkinson-White syndrome. *Pace Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14: 2028- 34.
106. Chen X, Borggreffe M, Martinez- Rubio A, Hief C, Haverkamp W, Hindricks G. Efficacy of ajmaline and propafenone in patients with accessory pathways: a prospective randomized study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24: 664-9.
107. Manz M, Steinbeck G, Luderitz B. Usefulness of programmed stimulation in predicting efficacy of propafenone in long-term antiarrhythmic therapy for paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1985; 65: 593-7.
108. World Medical Organisation. Declaration of Helsinki. *BMJ* 1996;313:1448-9.
109. Petrač D. Klinička primjena elektrofiziološkog ispitivanja srca. *Saopćenja* 1989/90; 32:43-72.
110. Goldreyer BN, Bigger JT: Site of reentry in paroxysmal supraventricular tachycardia in man. *Circulation* 1971; 43: 15-21.

111. Wu D, Amat-y-Leon F, Simpson RJ, Latif P, Wyndham CRC, Denes P, Rosen KM: Electrophysiological studies with multiple drugs in patients with atrioventricular reentrant tachycardias utilizing an extranodal pathway. *Circulation* 1997; 56: 727-35.
112. Wellens HJJ, Duren DR, Liem KL, Lie KI: Effect of digitalis in patients with paroxysmal atrioventricular nodal tachycardia. *Circulation* 1975; 52: 779-85.
113. Wellns HJJ, Tan SL, Bar FWH, Duren DR, Lie KI, Dohmen HM: Effect of verapamil studied by programmed electrical stimulation of the heart in patients with paroxysmal reentrant supraventricular tachycardia. *Br Heart J* 1977; 39: 1058-64.
114. Wu D, Denes P, Bauernfeind R, Kehoe R, Amat-y-Leon F, Rosen KM: Effects of procainamide on atrioventricular nodal reentrant paroxysmal tachycardia. *Circulation* 1978; 57: 1171-78.
115. Bauernfeind R.A, Wyndham C.R, Dhingra R.C, Swiry S.P, Palileo E. Serial electrophysiologic Testing of Multiple Drugs in Patients with Atrioventricular Nodal Reentrant Paroxysmal Tachycardia. *Circulation* 1980; 62: 1341-49.
116. Hapke HJ, Prigge E. Zur Pharmakologie des 29(2-Hydroxy-3-(propylamino)-propoxy)-3-phenylpropiofenon (Propafenon, SA 79)-hydrochlorid. *Arzneim-Forsch* 1976;26: 1849-1857.
117. Seipel L, Breithardt G, Both A. Elektrophysiologische Effekte der Antiarrhythmika Disopyramid und Propafenon auf das menschliche Reizleitungssystem. *Z Kardiol* 1975;64:731-740.
118. Petri H, Kafka W, Rudolph W. Initiale Dauer der effektiven Refraktarperiode des akzessorischen Bündels und Ausmaß der Propafenonwirkung bei Patienten mit WPW-Syndrom (abstr). *Z Kardiol* 1981;70:297.
119. Waleffe, A, Mary-Rabine L, de Rijbel R, Soyeur D, Legrand C, Kulbertus HE. Electrophysiological effects of propafenone studied with programmed electrical stimulation of the heart in patients with recurrent paroxysmal supraventricular tachycardia. *Eur Heart J* 1981; 2:345-352.
120. Wellens HJJ, Bär FW, Gorgels AP. Effects of drugs in WPW syndrome. Importance of initial length of effective refractory period of accessory pathway (abstr). *Am J Cardiol* 1978;41:372.

121. Rudolph W, Petri H, Kafka W, Hall D. Effects of propafenone on the accessory pathway (AP) in patients with WPW syndrome (abstr). *Am J Cardiol* 1979;43:430.
122. Shen E N, Keung E, Huycke E, Dohrmann M L, Nguyen N, Morady F, Sung J: Intravenous Propafenone for Termination of Reentrant Supraventricular Tachycardia. *Annals of Internal Medicine* 1986; 105:655-61.
123. Iturralde P, Nunura F, Romero L, Colin L, Rosando J, Galvan O, de Micheli A, Gonzalez Hermosillo JA, Casanova JM: Electrophysiologic effect of intravenous propafenone in supraventricular tachycardia. *Arch Inst Cardiol Mex* 1991; 61: 135-41.
124. Neuss H, Mitrović V, Schlepper M, Thormann J. Propafenon (P) bei supraventrikulären Tachykardien (SVT) durch Re-entry in der AV-Region. *Z Kardiol* 1979; 68: 256.
125. Ludmer P L, McGowan N E, Antman E M, Friedman P L: Efficacy of Propafenone in Wolff-Parkinson-White Syndrome: Electrophysiologic Findings and Long-Term Follow-up. *JACC* 1987; 9: 1357-63.
126. Furlanello F, Guarnerio M, Inama G, Vergara G, Del Greco M, Bertoldi A, Dallago M: Long-Term Follow-up of Patients with Inducible Supraventricular Tachycardia Treated with Flecainide or Propafenone: Therapy Guided by Transesophageal Electropharmacologic Testing. *Am J Cardiol* 1992; 70:19A-25A.
127. Vignati G, Figini M. The use of propafenone in the treatment of tachyarrhythmias in children. *European Heart Journal* 1993; 14: 546-550.

12

POPIS KRATICA

A	=	potencijal atrija
ABS	=	acidobazni status
ALT	=	alanin-aminotransferaza
AP	=	alkalna fosfataza
AST	=	aspartat-aminotransferaza
AV	=	aortna valvula
AV	=	atrioventrikularni
BDG	=	blok desne grane
BLG	=	blok lijeve grane
CPK	=	kreatin fosfokinaza
DA	=	desni atrij
DAp	=	proksimalni desni atrij

DV	=	desni ventrikul
EFLV	=	ejekcijska frakcija lijevog ventrikula
GUK	=	glukoza u krvi
H	=	potencijal Hisova snopa
HS	=	elektrogram Hisova snopa
KKS	=	kompletna krvna slika
KS	=	koronarni sinus
KSd	=	distalni koronarni sinus
KSp	=	proksimalni koronarni sinus
LDH	=	laktat dehidrogenaza
ms	=	milisekunde
MV	=	mitralna valvula
NS	=	nije signifikantno
PV	=	pulmonalna valvula
RTG	=	rentgen
SN	=	sinusni čvor
SVT	=	supraventrikularna tahiaritmija
TV	=	tikuspidna valvula
V	=	potencijal ventrikula
VA	=	ventrikuloatrijsko
VES	=	ventrikularne ekstrasistole

13

POPIS PRILOGA

POPIS TABLICA

Tablica 1.1.-1.	Podjela supraventrikularnih tahikardija prema mjestu nastanka i mehanizmima.....	2
Tablica 6.1.-1.	Bazalni epidemiološki i klinički pokazatelji za sve bolesnike uključene u studiju i dvije skupine prema vrsti tahikardije.....	53
Tablica 6.2.-1.	Elektrokardiografski parametri 37 bolesnika sa kružnom AV nodusnom tahikardijom i 33 bolesnika s kružnom ortodromnom AV tahikardijom u bazalnim uvjetima te nakon intravenske primjene propafenona	54
Tablica 6.2.-2.	Elektrofiziološki parametri 37 bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom bazalno te nakon intravenske primjene propafenona	55
Tablica 6.2.-3.	Elektrofiziološki parametri 33 bolesnika s ortodromnom AV tahikardijom bazalno te nakon intravenske primjene propafenona	56
Tablica 6.3.-1.	Način izazivanja i prekidanja tahikardije kod bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom i bolesnika s kružnom ortodromnom AV tahikardijom	59
Tablica 6.3.-2.	Analiza elektrofizioloških parametara izazvanih kružnih AV nodusnih te ortodromnih AV tahikardija u bazalnim uvjetima i nakon intravenske primjene propafenona	60
Tablica 6.4.-1.	Bazalni klinički podaci za sve bolesnike uvrštene u Skupinu I te Podskupine Ia i Ib	63
Tablica 6.4.-2.	Bazalani klinički podaci za sve bolesnike uvrštene u Skupinu II te Podskupine IIa i IIb	64
Tablica 6.4.-3.	Praćenje bolesnika Skupine I i dvije podskupine tijekom 12 mjeseci	65
Tablica 6.4.-4.	Praćenje bolesnika Skupine II i Podskupina IIa i IIb tijekom 12 mjeseci	67
Tablica 6.4.-5.	Test osjetljivosti i pouzdanosti za izazvan kompletni VA blok kao predskazatelja učinkovitosti profilakse propafenonom u 44 bolesnika, u kojih za vrijeme elektrofiziološkog ispitivanja, a nakon primjene propafenona nije bilo moguće izazvati tahikardiju.	69
Tablica 6.4.-6.	Test osjetljivosti i pouzdanosti za izazivanje VA bloka, u intervalu >500 ms tijekom elektrofiziološkog ispitivanja, a nakon intravenske primjene propafenona, kao mogućeg elektrofiziološkog predskazatelja uspješnosti profilakse propafenonom u bolesnika Podskupina Ib i IIb.....	71
Tablica 6.4.-7.	Podaci o liječenju 22 bolesnika podskupina Ic i IIc tijekom 12 mjeseci	73

POPIS SLIKA

Slika 1.2-1.	Shematski prikaz provodnog sustava srca i odgovarajućih intrakardijalnih elektrokardiografskih intervala.....	6
Slika 1.2-2.	Prikaz anatomskih lokalizacija brzog i sporog puta provođenja u AV čvoru.....	9
Slika 1.2-3.	Prikaz provođenja podražaja kroz brzi put AV čvora.	10
Slika 1.2-4.	Prikaz provođenja podražaja kroz spori put AV čvora. Ekstrastimulus je blokiran u brzom putu koji ima duži refrakterni period te se podražaj provodi sporim putom.	11
Slika 1.2-5.	Prikaz nastajanja kružne AV nodusne tahikardije.....	11
Slika 1.2-6.	Standardni elektrokardiogram bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom. ...	13
Slika 1.2-7.	Prikaz provođenja podražaja kroz AV čvor i akcesorni put.	14
Slika 1.2.-8.	Standardni elektrokardiogram bolesnika sa preekscitacijom.	16
Slika 1.2.-9.	Prikaz provođenja podražaja kroz AV čvor i akcesorni put.	17
Slika 1.2.-10.	Shematski prikaz atrioventrikularnog prstena i podjele akcesornih putova.....	17
Slika 1.2.-11.	Standardni elektrokardiogram tahikardije sa širokim QRS kompleksom (kružna antidromna AV tahikardija s lijevim lateralnim akcesornim putom).....	21
Slika 2.1.	Standardno postavljanje elektroda u srce, tijekom elektrofiziološkog ispitivanja ...	23
Slika 2.2.	Prikaz odnosa između anatomskih struktura provodnog sustava srca, standardnog elektrokardiograma i intrakardijalnih potencijala provođenja.....	26
Slika 2.3.	Intrakardijalni elektrokardiogram: provođenje podražaja kroz brzi put AV čvora.	28
Slika 2.4.	Intrakardijalni elektrokardiogram: provođenje podražaja kroz spori put AV čvora.	29
Slika 2.5.	Intrakardijalni elektrokardiogram: nastajanje kružne AV nodusne tahikardije.....	30
Slika 2.6.	Intrakardijalni elektrokardiogram: započinjanje kružne ortodromne AV tahikardije	32
Slika 2.7.	Programirana stimulacija ventrikula u bolesnika s lijevim lateralnim atrioventrikularnim akcesornim putom.	33
Slika 2.8.	Programirana stimulacija ventrikula u bolesnika s desnim lateralnim atrioventrikularnim akcesornim putom.	34

POPIS GRAFIKONA

- Grafikon 6.2.-1. Lokalizacija akcesornih putova kod 33 bolesnika s kružnom ortodromnom AV tahikardijom..... 57
- Grafikon 6.4.-1. Bolesnici obje skupine kojima se nakon intravenske primjene propafenona nije moglo uzrokovati tahikardiju podijeljeni u podskupine, u ovisnosti da li je nakon lijeka izazvan kompletni VA blok (Ia i IIa) ili takav blok nije izazvan (Ib i IIb)..... 62
- Grafikon 6.4.-2. Nastavak liječenja propafenonom (učinkovitost lijeka) nakon perioda praćenja kod bolesnika obje skupine kod kojih je nakon intravenske primjene propafenona nastao kompletni VA blok (Podskupine Ia i IIa) i kod kojih kompletni blok nije nastao (Podskupine Ib i IIb)..... 68
- Grafikon 6.4.-3. Razlike između zona tahikardija bolesnika s kružnom AV nodusnom tahikardijom Podskupine Ib u kojih je tijekom perioda praćenja propafenon bio profilaktički učinkovit te onih u kojih nije bio učinkovit.. 70

14

ŽIVOTOPIS

Rođen sam 8. studenog 1965. godine u Zagrebu gdje sam završio osnovnu i srednju školu matematičko-informatičkog usmjerenja. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 1985. godine, a diplomirao u prosincu 1990. godine. Obvezatni pripravnički staž obavio sam u Domu zdravlja "Dubrava" u Zagrebu. Tijekom razdoblja od 1991. do 1993. godine bio sam sudionikom Domovinskog rata. Specijalizaciju iz interne medicine započeo sam 1993. godine u Kliničkoj bolnici "Sestre Milosrdnice", a specijalistički sam ispit položio 18. rujna 1997. godine. Od tada radim u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Interne klinike, kao odjelni liječnik. 2003. godine postavljen sam na mjesto vršitelja dužnosti voditelja Kardiološke poliklinike. Poslijediplomski studij "Ultrazvuk u kliničkoj medicini", područja gastroenterologije i hepatologije upisao sam 1993. godine. Magistarski rad "Znak usporednih krvnih žila u dijagnostici akutnog alkoholnog hepatitisa ultrazvukom" obranio sam 2. prosinca 1997. godine. 2000. godine postao sam naslovni asistent na katedri za Internu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, a od 2003. sam u kumulativnom radnom odnosu na istoj katedri. Dana 26. veljače 2004. godine položio sam subspecijalistički ispit iz kardiologije. Aktivno sam sudjelovao na niz domaćih i međunarodnih stručnih sastanaka i kongresa. Objavio sam jedanaest znanstvenih radova te sudjelovao u pisanju udžbenika iz Interne medicine za studente Stomatološkog fakulteta.