

PACEMAKER IBLAND ONÖDIG VID BRADYARYTMIER

Seponering av karbamazepin bör övervägas

Karbamazepin utövar sin kliniska effekt genom att blockera de spänningsberoende natriumkanalerna i retbara membran i perifera och centrala nervsystemet. Men retbara membran finns även i hjärtat där karbamazepinorsakad natriumkanalblockad kan ge upphov till bradyarytmier som biverkan.

Kunskapen om att karbamazepin kan orsaka bradyarytmier är inte tillräckligt spridd. Därför övervägs pacemakerbehandling istället för medicinseponering och terapibyte.

Symtomgivande bradyarytmier utgör indikation för pacemakerbehandling. Antiarytmika och tricykliska antidepressiva är välkända läkemedel som kan utlösa bradyarytmier. Seponering och terapibyte övervägs alltid i dessa situationer innan pacemakerimplantation blir aktuell.

Några systematiska studier på att karbamazepin kunde ge bradyarytmier fanns inte i mitten av 1980-talet. Antingen var sambandet okänt och pacemakerimplantation skedde utan seponering av karbamazepin eller också var sambandet så känt att anmälan till Läke-medelsverket ej skedde när bradyarytmier upptäcktes.

Denna artikel skall vara en påminnelse om att natriumkanalblockerande läkemedel kan utöva sin effekt på cellmembraner i retbara celler där sådana finns, dvs i centrala och perifera nervsystemet, i skelettmuskulatur samt i hjärtat [1, 2]. Mera specifikt skall den sprida kunskap om karbamazepins effekter på hjärtats retledningssystem och risken för arytmier hos predisponerade personer.

Författare

GÖRAN KENNEBÄCK

med dr, överläkare, hjärtkliniken, Huddinge sjukhus.

Verkningsmekanism

Karbamazepin utövar sin effekt genom att binda sig till kanalproteinet i spänningsberoende natriumkanaler och därigenom blockera natriumjonflödet i nerv- och i muskelceller. I dessa celler initieras aktiveringen (depolariseringen) av att natrium strömmar in i cellen via de spänningsreglerade natriumkanalerna. Många antiarytmika, antiepileptika, läkemedel mot neuralgier och myotonier samt lokalanestetika (Tabell I) utövar sin effekt på detta sätt, vilket förenklat uttryckt leder till att jonkanalerna blir låsta i ett tillstånd där de ej kan aktiveras på nytt. På detta sätt hämmas exempelvis snabbt flyrande foci vid epilepsi och vissa typer av arytmier av natriumkanalblockerande läkemedel.

Ett flertal olika typer av natriumkanalproteiner har påvisats och en del av dessa finns i retbara membran i olika typer av vävnader [1, 2]. Effekten av denna natriumblockad kan i hjärtat leda till att impulsbildningen eller impulsöverledningen blir störd med sinusbradykardi eller sinuserrester, atrioventrikulära block eller faskikulära block som följd.

Bradyarytmier och pacemakerbehandling

Under 1970- och 1980-talet publicerades sammanlagt 15 fallbeskrivningar där karbamazepin var det enda möjliga läkemedel som kunnat orsaka bradyarytmier [3]. I en sammanställning av till Läke-medelsverket rapporterade biverkningar av karbamazepin förekom endast 5 fall av bradyarytmier mellan åren 1965 och 1987 [4].

Vårt sjukhus har ett upptagningsområde för pacemakerbehandling på ca 800 000 personer. Under de senaste åren har jag sett en eller två patienter per år med symtomgivande bradyarytmier orsakade av karbamazepin. Översatt till hela Sverige skulle det innebära ca tio karbamazepinorsakade, symtomgivande bradyarytmier per år som tas om hand på landets sjukhus.

Men för att kunna rapportera en karbamazepinorsakad bradyarytmi som läkemedelsbiverkning måste kunskapen finnas så att arytmien ej misstolkas och behandlas med en pacemaker, varvid

symtomen upphör och problemet rent kliniskt är löst.

När bradyarytmier uppträder och behandling pågår med något antiarytmikum (Tabell II) är det självklart att seponering av läkemedlet övervägs som första åtgärd. Att våra antiarytmika tillhörande Vaughan Williams antiarytmikaklass IA, IB och IC är natriumkanalblockerande läkemedel är känt. Men kunskapen att många av våra antiepileptika har natriumkanalblockerande egenskaper och därmed en potentiell möjlighet att utöva effekter i hjärtat är inte lika spridd.

Vid ett par tillfällen har jag beslutat om implantation av pacemaker med fortsatt karbamazepinbehandling. I dessa fall har den ansvarige neurologen ansett att karbamazepin ej kunnat bytas ut mot annat läkemedel. I andra fall har patientens grundsjukdom spelat in varvid bradyarytmien ej gått i regress trots seponering av läkemedlet. Implantering av en pacemaker har då skett med efterföljande fortsatt karbamazepinbehandling. I de flesta fall har dock bradyarytmierna gått i regress när karbamazepin seponerats.

Vilka har en ökad risk för bradyarytmier?

Utifrån en litteratursammanställning förefaller karbamazepininducerade bradyarytmier endast drabba patienter över 50-årsåldern [1]. Beermann och medarbetare har framfört en hypotes att äldre personer har en latent defekt i hjärtats retledningssystem som vid belastning med karbamazepin får en kliniskt relevant försämring som manifesterar sig i en bradyarytmi [5]. Disopyramid som är ett annat natriumkanalblockerande läkemedel (Tabell II) används som en testdrog för att framprovocera intermittenta atrioventrikulära block i syfte att klargöra mekanismen till oklara svimningar vid samtidig förekomst av bifaskikulära block [6].

Äldre personer som behandlas med natriumkanalblockerande läkemedel har en ökad frekvens av bradyarytmier [7]. Pacemakerbehandling orsakad av bradyarytmier förekommer företrädesvis hos äldre patienter. En hel del data talar således för att äldre personer har

Tabell I. Exempel på natriumkanalblockerande läkemedel och deras olika användningsområden till följd av effekt på retbara membran.

	Anti-arytmika	Lokal-anestetika	Anti-epileptika	Anti-myotonika	Anti-neuralgika
Karbamazepin			x		x
Fenytoin	x		x	x	x
Lidokain	x	x	x		x
Mexiletin	x			x	(x)
Prokainamid	x			x	
Kinidin	x			x	

Tabell II. Vaughan Williams klassifikation av antiarytmiska läkemedel.

Klass	Egenskaper	Kinidin
IA	Natriumkanalblockerare	Kinidin Disopyramid Prokainamid
IB	Natriumkanalblockerare	Lidokain Mexiletin Fenytoin
IC	Natriumkanalblockerare	Flekainid Propafenon
II	Sympatolytisk effekt	Metoprolol, Atenolol m fl
III	Förlängd repolarisation	Amiodaron, Sotalol
IV	Kalciumkanalblockerare	Verapamil, Diltiazem

ett mera vulnerabelt retledningssystem än yngre individer.

I en selekterad, neurologisk öppen-vårdspopulation på 48 patienter mellan 40 och 79 års ålder som behandlades med karbamazepin förelåg ingen överrepresentation av bradyarytmier under en 24 timmars bandspelarundersökning jämfört med en åldersmatchad historisk referenspopulation [3]. Detta talar för att det ej finns en generellt ökad benägenhet för bradyarytmier bara för att karbamazepinbehandling pågår. I en icke publicerad pilotstudie på äldre patienter med förmaksflimmer som erhöill en engångsdos av karbamazepin påvisades en hjärtfrekvensreduktion på upp till 14 procent.

För att ta reda på om karbamazepin utövar påverkan, och i sådana fall hur stor, på det friska hjärtats retledningssystem genomgick tio unga, friska försökspersoner en elektrofysiologisk undersökning med esofagusmetodik. Sinusknutan, förmakets samt den atrioventrikulära nodens funktion studerades. Karbamazepin i en dos av 400 mg/dag i jämviktstillstånd gav ingen påverkan på hjärtats retledningssystem medan den dubbla dosen gav en statistiskt signifikant förlängning av den atrioventrikulära överledningen. Dock är en förlängning på 8 ms kliniskt ointressant [8]. Slutsatsen blir att unga friska personer ej har en ökad risk för bradyarytmier av karbamazepin.

Om det å andra sidan föreligger EKG-förändringar som vid störd impulsbildning, impulsöverledning eller anamnestisk misstanke på kardiell synkope så gav karbamazepin tio äldre pa-

tienter såväl en elektrofysiologisk som kliniskt försämrad funktion i sinusknutan, i den atrioventrikulära och i den intraventrikulära överledningen [9, 3].

Sammanfattning

Läkemedel med blockerande effekt på natriumkanaler kan utöva effekter såväl på retbara membran i olika typer av arbetande muskelceller som i nervceller beroende på selektivitet för natriumkanalproteiner. Karbamazepin har natriumkanalblockerande egenskaper och kan i hjärtat framkalla bradyarytmier. Detta har uppmärksammats hos äldre personer (>50 år) sannolikt beroende på ett mer vulnerabelt retledningssystem hos dessa.

Patienter med känd retledningssjukdom respektive symtom på kardiella svimningar utgör en högriskgrupp för att utveckla bradyarytmier.

Hos äldre patienter som behandlas med andra farmaka (exempelvis antiarytmika eller farmaka som höjer karbamazepinkoncentrationen) kan en farmakodynamisk såväl som en farmakokinetisk interaktion bidra till att förstärka effekten av karbamazepin på hjärtats retledningssystem. Det finns även hos unga en viss, men klinisk irrelevant, påverkan på hjärtats retledningssystem.

Referenser

1. Rorsman P, Fredholm BB. Jonkanaler – molekylär bakgrund till nervtransmission. *Läkartidningen* 1991; 88: 2868-77.
2. Grillner S, Aperia A. 1991 års Nobelpris i medicin: Upptäckterna av de cellulära jonkanalernas funktion. *Läkartidningen* 1991; 88: 3453-62.

3. Kenneback G, Bergfeldt L, Tomson T, Spina E, Edhag O. Carbamazepine induced bradycardia – a problem in general or only in susceptible patients? A 24-h long-term electrocardiogram study. *Epilepsy Research* 1992; 13: 141-5.
4. Askmark H, Wiholm B. Epidemiology of adverse reactions to carbamazepine as seen in a spontaneous reporting system. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 131-40.
5. Beermann B, Edhag O, Vallin H. Case report. Advanced heart block aggravated by carbamazepine. *Br Heart J* 1975; 37: 668-71.
6. Bergfeldt L, Edvardsson N, Rosenquist M, Vallin H, Tomson T, Edhag O. Atrioventricular block progression in patients with bifascicular block assessed by repeated electrocardiography and a bradycardia-detecting pacemaker. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1129-32.
7. Shmuel R, Podrid PJ, Novrit B. Safety of long-term propafenone therapy for cardiac arrhythmia-experience with 774 patients. *J Electrophysiol* 1987; 1: 580-90.
8. Kenneback G, Bergfeldt L, Tomson T. Electrophysiological evaluation of the sodium-channel blocker carbamazepine in healthy human subjects. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9: 709-14.
9. Kenneback G, Bergfeldt L, Vallin H, Tomson T, Edhag O. Electrophysiologic effects and clinical hazards of carbamazepine treatment for neurological disorders in patients presenting with cardiac conduction system abnormalities. *Am Heart J* 1991; 121: 1421-9.