

**Lennart Bergfeldt**, professor, chef för arytmisektionen, kardiologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm  
(lennart.bergfeldt@medks.ki.se)

## Risken för livshotande arytmier kan vara både medfödd och förvärvad

■ När CAST-studiens resultat (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) publicerades i *New England Journal of Medicine* 1989 gavs dödsstöten till det i Sverige redan ifrågasatta konceptet att antiarytmisk behandling av frekventa ventrikulära extrasystolier efter hjärtinfarkt, en etablerad riskfaktor, skulle förbättra prognosen. I själva verket gjorde behandlingen med de aktuella medicinerna på denna indikation mer skada än nytta.

### Liten historik

En viss farmakologisk terapinihilism visavi kliniska arytmier utvecklades sedan under 1990-talet, delvis till följd av efterdyningarna efter CAST men också parallellt med etablerandet av icke-farmakologiska behandlingsalternativ såsom transkutan katetermediert radiofrekvensablation av arytmisubstrat (»ablationsbehandling«) och transvenöst implanterbara defibrillatorer (ICD).

Uppkomsten av livshotande kammararytmier under läkemedelsbehandling beskrevs emellertid redan på 1920-talet [1] och har sedan dess kommit att förknippas dels med förlängning av QT-intervall på EKG, dels med en speciell kammartakykardi, torsade de pointes, vilken, som namnet antyder, kan liknas vid en spiralformat minskande och ökande storlek på EKGs kammarutslag (se bilden). Denna arytmier kan ta sig olika kliniska uttryck och ge hjärtklappning, svimning eller plötslig död.

Man hade också upptäckt att behandling med många olika läkemedel, förutom vissa antiarytmika och tricykliska antidepressiva, kunde följas av detta syndrom, s k förvärvat långt QT-syndrom, LQTS [2].

Andra identifierade predisponerande faktorer är hypokalemi, hypomagnesemi, bradykardi, kvinnligt kön och hypertrofi i kammarmuskulaturen (såsom vid hjärtsvikt, kardiomyopati eller på grund av hypertoni). Medfött eller kongenitalt LQTS var då redan ett etablerat begrepp för ett tillstånd som kunde uppträda både familjärt (ibland tillsammans med dövhet, Jervell-Lange-Nielsens syndrom, beskrivet 1957) och som sporadiska fall.

### Koppling till mutationer

Under första hälften av 1990-talet kopplades den ärftliga formen till mutationer på kromosomerna 11 (LQT<sub>1</sub>), 7 (LQT<sub>2</sub>) och 3 (LQT<sub>3</sub>), och den ärftliga faktorn kunde först kopplas till en förändrad funktion i en av kaliumkanalerna. Följden av

### SAMMANFATTAT

Behandling med många olika läkemedel, bl a vissa antiarytmika och tricykliska antidepressiva, kan följas av förvärvat långt QT-syndrom, LQTS.

Andra identifierade predisponerande faktorer är hypokalemi, hypomagnesemi, bradykardi, kvinnligt kön och hypertrofi i kammarmuskulaturen.

Den fortsatta forskningen har visat dels att mutationer kan påverka kaliumkanalerna, dels att den gen (SCN5A) som styr utvecklingen av en del av en natriumkanal i hjärtat ( $\alpha$ -enheten) också kan leda till familjära former av arytmibenägenhet, LQT<sub>3</sub>.

Ett samband mellan den kongenitala och den förvärvade formen av LQTS har påvisats i den afroamerikanska populationen.

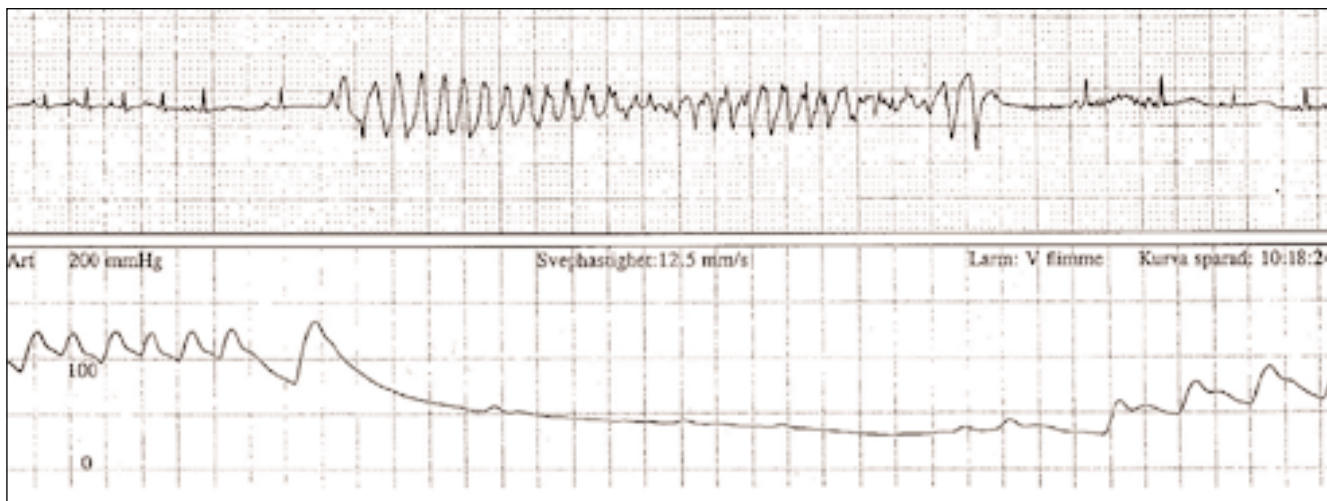
Det är viktigt att känna till risken för att förvärva ett potentiellt livshotande tillstånd, LQTS, till följd av elektrolytrubbningar, myokardhypertrofi och läkemedelsbehandling ensamt eller i ogynnsamma kombinationer, och att minimera denna risk.

detta är ett förlängsamt utflöde av positiva kaliumjoner under hjärtats elektriska återhämtningsfas (repolarisationen), som därför tar längre tid att fullbordas och QT-intervall förlängs.

### Fortsatt forskning

Den fortsatta forskningen har visat dels att andra mutationer kan påverka kaliumkanalerna, dels att den gen (SCN5A) som styr utvecklingen av en del av en natriumkanal i hjärtat ( $\alpha$ -enheten) också kan leda till familjära former av arytmibenägenhet, LQT<sub>3</sub>.

Mekanismen är här den omvända än den avseende kaliumkanalblockaden, då flödet av positiva natriumjoner in i myokardcellerna ökar under hjärtats elektriska plåtåfas (på grund av fördröjd inaktivering av denna kanal), vilket motverkar



Bildens övre del visar EKG-registrering av en potentiellt livshotande kammararytmi, som i detta fall går över spontant. Därunder visas en samtidig registrering av artärblodtrycket, som omedelbart sjunker till för hjärna, hjärta och njurar hotfulla nivåer.

## II Fakta om långt QT-syndrom

### Långt QT-syndrom:

Förvärvat och medfött.

### Riskfaktorer:

Ärftliga kalium- och natriumkanalrubbingar.

Hypokalemi, hypomagnesemi (diuretikabehandling, diarré-sjukdom).

Läkemedel: klass 1A och 3 antiarytmika, tricykliska antidepressiva och många andra.

Bradykardi (sjuk sinusknuta, atrioventrikulära block, läkemedel).

Myokardhypertrofi (hypertoni, hjärtsvikt, kardiomyopati).

### Prevention:

Identifiera riskfaktorer! Riskminimera!

Betablockad, pacemaker, ICD till patienter med medfött LQTS.

### Akut behandling:

Korrigera elektrolytrubbingar.

Avbryt behandling med repolarisations-/QT-förlängande läkemedel.

Höj hjärtfrekvensen, eventuellt med pacemaker.

och fördröjer repolarisationen (återhämtningen eller återställandet av den negativa vilopotentialen på hjärtcellens insida). Detta understryker den viktiga principen att olika mekanismer eller kombinationer av faktorer kan leda till en förlängning av repolarisationen/QT-intervallet och skapa en elektriskt labil situation. Paradoxalt nog, kan det tyckas, kan dock en viss förlängning av repolarisationen vara gynnsam från antiarytmisk synpunkt. Läkemedelsbolagen har därför ansträngt sig för att utveckla substanser med enbart de gynnsamma effekterna.

### Samband mellan kongenital och förvärvat form?

Finns det då något samband mellan den kongenitala och den förvärvade formen av LQTS? Splawski och medarbetare har nyligen i en artikel i Science publicerat stöd för ett sådant samband i den afroamerikanska populationen [3]. De fann att en variant (Y1102) av natriumkanalgenen SCN5A finns hos drygt 13 procent i denna population (beräknad till ca 4,6 miljoner människor i USA), och att den kan kopplas till QT-

förlängning och arytmibenägenhet i en afroamerikansk familj.

Då den statistiska analysen talade för en relativt svag riskökning associerad med denna variant gick man vidare med tekniskt avancerade biofysiska experiment. I en human embryonal njurcellsmodell undersöktes Y1102-kanalerna och jämfördes med de vanligare S1102-kanalerna. I jämförelsen med S1102 kunde man påvisa en liten ökning i sannolikheten för att Y1102-kanalen under vissa omständigheter skulle öppnas, och därmed skulle inflödet av natrium öka och repolarisationsprocessen förlängas. Framför allt kunde man i simuleringsmodeller visa att dessa Y1102-kanaler skulle reagera ogynnsamt om hypokalemi eller kaliumkanalblockad av det slag ( $I_{Kr}$ -blockad) som många läkemedel kan leda till adderas. Författarnas slutsats blev därmed att de flesta individer med denna typ av natriumkanal aldrig skulle drabbas av en arytm till följd av just denna genetiska faktor, men att de är extra utsatta om ytterligare riskfaktorer skulle förvärras.

Varken dessa författare eller andra seriöst arbetande kolleger förordar idag någon allmän genetisk screening för LQTS; den fenotypiska bilden är i dagsläget alldeles för heterogen för att möjliggöra meningsfulla interventioner. Hur den enskilde patienten och familjen skall handläggas måste ges en individuell bedömning.

Av generell betydelse, och ett gemensamt ansvar för oss alla inom sjukvården, är emellertid att känna till risken för att förvärva ett potentiellt livshotande tillstånd, LQTS, till följd av elektrolytrubbingar, myokardhypertrofi och läkemedelsbehandling ensamt eller i ogynnsamma kombinationer, och att minimera denna risk.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

### Referenser

1. Kerr WJ, Bender WL. Paroxysmal ventricular fibrillation with cardiac recovery in a case of auricular fibrillation and complete heart-block while under quinidine sulphate therapy. Heart 1922;9:269-81.
2. Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, Aliot EM, Clark M, Lazzara R. The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. Prog Cardiovasc Dis 1988; 31:115-72.
3. Splawski I, Timothy KW, Tateyama M, Clancy CE, Malhotra A, Beggs AH, et al. Variant of SCN5A sodium channel implicated in risk of cardiac arrhythmia. Science 2002;297:1333-6.