

# Inadekvát, aránytalan sinuscsomó-tachycardia: egy régi szívritmuszavar új megvilágításban (II.)

## *Gyógyszeres kezeléssel szerzett tapasztalataink*

Borbola József dr. ■ Földesi Csaba dr. ■ Kardos Attila dr. ■ Som Zoltán dr.

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Felnőtt Kardiológiai Osztály,  
Elektrofiziológiai és Pacemaker Terápiás Osztály, Budapest

**Bevezetés:** Az inadekvát, aránytalan sinuscsomó-tachycardia a szív nomotop ingerképzési zavarával járó, nem ritka klinikai szindróma. A szívritmuszavar-entitást a nem paroxysmalis, magas nyugalmi sinusfrekvencia, a fizikai/pszichés stresszre adott aránytalan sinustachycardia, valamint főként palpitációs panaszok jellemzik.

**Célkitűzés:** Az aránytalan sinuscsomó-tachycardiás betegeink gyógyszeres kezelésével szerzett tapasztalataink ismertetése.

**Módszerek:** 2008 és 2018 között 104 beteget (92 nő, 12 férfi; átlagéletkor  $31 \pm 10$  év) kezeltünk ezzel a szívritmuszavarral. A betegek kivizsgálásuk után 12 elvezetési EKG-, terhelési EKG-, valamint 24 órás Holter-monitoros EKG-megfigyeléseken vettek részt a gyógyszeres kezelés előtt és után (bizoprolol:  $2 \times 5$  mg/nap; ivabradin:  $2 \times 5$  mg/nap). Az életminőség változását a European Heart Rhythm Association (EHRA) tüneti skálája szerint állapítottuk meg.

**Eredmények:** Mindkét gyógyszer jelentősen csökkentette a nyugalmi sinusfrekvenciát (kontroll:  $102 \pm 10$ /min; bizoprolol:  $78 \pm 6$ /min; ivabradin:  $74 \pm 8$ /min, mindkettő:  $p < 0,0001$ ). A gyógyszeres kezelés nélküli, 24 órás Holter-monitoros EKG-felvételek során mért szívfrekvenciák (minimum–maximum [átlag] sinusfrekvencia/min) a kontrollértékekről ( $58 \pm 8$ – $159 \pm 14$  [ $94 \pm 6$ ]/min) mindkét gyógyszerre egyaránt szignifikánsan csökkentek (bizoprolol:  $53 \pm 7$ – $132 \pm 13$  [ $77 \pm 9$ ]/min [mindhárom:  $p < 0,0001$ ]; ivabradin  $51 \pm 6$ – $134 \pm 18$  [ $77 \pm 8$ ]/min [mindhárom:  $p < 0,0001$ ]). A terhelési EKG-vizsgálatok előtt (kontroll:  $99 \pm 13$ /min; bizoprolol  $81 \pm 11$ /min [ $p < 0,0001$ ]; ivabradin:  $84 \pm 10$ /min [ $p < 0,0001$ ]) és a terhelés csúcspontján mért sinusfrekvenciák (kontroll:  $164 \pm 15$ /min; bizoprolol:  $140 \pm 16$ /min [ $p < 0,0001$ ]; ivabradin:  $142 \pm 14$ /min [ $p < 0,0001$ ]) is jelentősen mérséklődtek. Az azonos dózisban adott két gyógyszer szívfrekvencia-csökkentő hatásai között számottevő különbséget nem tapasztaltunk. Az életminőséget tükröző EHRA tüneti skálán (kontroll:  $2,3 \pm 0,7$ ) mind a bizoprolol ( $1,4 \pm 1,4$ ;  $p < 0,0001$ ), mind az ivabradin ( $1,1 \pm 0,2$ ;  $p < 0,0001$ ) egyformán csökkentette a betegek tüneteit, panaszait. Számottevő cardiovascularis mellékhatás egyik betegcsoportban sem jelentkezett.

**Következtetések:** Vizsgálati eredményeink alapján megállapítható, hogy az aránytalan sinuscsomó-tachycardiás betegek gyógyszeres kezelésére: (1) a kardiospecifikus adrenerg béta-blokkoló bizoprolol és az If-csatorna-gátló ivabradin egyaránt hatékonyak és biztonságosnak bizonyult; (2) az azonos adagban adott két gyógyszer hatékonysága között számottevő különbség nem volt; (3) a gyógyszeres kezelés nemcsak a sinusfrekvenciát csökkentette, hanem a betegek panaszait, tüneteit is mérsékelte.

Orv Hetil. 2020; 161(46): 1953–1958.

**Kulcsszavak:** szívritmuszavar, aránytalan sinuscsomó-tachycardia, gyógyszeres kezelés, bizoprolol, ivabradin

## Inadequate, inappropriate sinus-node tachycardia: an old cardiac arrhythmia in a new perspective (II.)

### *Our experiences with the pharmacological treatment*

**Introduction:** The inadequate, inappropriate sinus-node tachycardia is not a rare clinical syndrome, defined as a disturbance of the nomotopic impulse formation of the heart. This cardiac arrhythmic entity is characterized by a non-paroxysmal, increased sinus rate at rest, and/or inadequate response to physical and/or emotional stress and palpitations.

**Objective:** The aim of this study was to describe our experiences with pharmacological therapy of patients with inappropriate sinus tachycardia syndrome.

**Methods:** Between 2008 and 2018, 104 patients (92 women, 12 men, mean age:  $31 \pm 10$  years) were treated with this cardiac arrhythmia entity. All patients underwent 12-lead ECG, 24-hour Holter-ECG monitoring and standard bicycle dynamic exercise tests before and after drug treatment (bisoprolol: 5 mg bid; ivabradine: 5 mg bid). Changes in the quality of life were estimated by using the European Heart Rhythm Association (EHRA) score.

**Results:** Both drugs decreased significantly the resting heart rate (control:  $102 \pm 10$ /min; bisoprolol  $78 \pm 6$ /min ( $p < 0.0001$ ), ivabradine:  $74 \pm 8$ /min ( $p < 0.0001$ )). The results of the parameters of the 24-hour Holter ECG recordings (expressed as minimal–maximal [average] heart rate/min) with drug therapy showed a significant decrease from control values in all three parameters: control  $58 \pm 8$ – $159 \pm 14$  ( $94 \pm 6$ )/min; bisoprolol  $53 \pm 7$ – $132 \pm 13$  ( $77 \pm 9$ )/min (all three:  $p < 0.0001$ ); ivabradine:  $51 \pm 6$ – $134 \pm 18$  ( $77 \pm 8$ )/min (all three:  $p < 0.0001$ ). The sinus rate reduced significantly both before the bicycle dynamic exercise tests (control:  $99 \pm 13$ /min; bisoprolol:  $81 \pm 11$ /min [ $p < 0.0001$ ]; ivabradine:  $84 \pm 10$ /min [ $p < 0.0001$ ]) and at the peaks of the exercise test (control:  $164 \pm 15$ /min; bisoprolol:  $140 \pm 16$ /min [ $p < 0.0001$ ]; ivabradine  $142 \pm 14$ /min [ $p < 0.0001$ ]). The heart rate reducing effects of the two drugs did not differ significantly. The EHRA quality of life score was equally improved by the two drugs (control:  $2.3 \pm 0.7$ ; bisoprolol:  $1.4 \pm 1.4$  [ $p < 0.0001$ ]; ivabradine:  $1.1 \pm 0.2$  [ $p < 0.0001$ ]). No cardiovascular side effects were observed while taking bisoprolol or ivabradine.

**Conclusions:** Based on our clinical results, it can be pointed out that in the drug therapy of patients with inappropriate sinus node tachycardia: (1) bisoprolol (5 mg bid) and ivabradine (5 mg bid) proved to be equally effective and safe; (2) the heart rate reducing effect of the two drugs – given in the same dosage – did not differ considerably; (3) the pharmacological therapy significantly decreased not only the sinus frequency, but also reduced the symptoms of the patients.

**Keywords:** cardiac arrhythmia, inappropriate sinus-node tachycardia, pharmacological treatment, bisoprolol, ivabradine

Borbola J, Földesi Cs, Kardos A, Som Z. [Inadequate, inappropriate sinus-node tachycardia: an old cardiac arrhythmia in a new perspective (II.). Our experiences with the pharmacological treatment]. *Orv Hetil.* 2020; 161(46): 1953–1958.

(Beérkezett: 2020. május 5.; elfogadva: 2020. június 13.)

## Rövidítések

ACC = (American College of Cardiology) Amerikai Kardiológiai Társaság; AHA = (American Heart Association) Amerikai Szívgyógyász Szövetség; ESC = (European Society of Cardiology) Európai Kardiológiai Társaság; EHRA = (European Heart Rhythm Association) Európai Szívritmus Társaság; EKG = elektrokardiográfia; GOKI = Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet; ICD = (implantable cardioverter defibrillator) beültethető újraélesztő készülék; If-áram = (transmembrane  $f$  [funny] current) transzmembrán  $f$  (funny) áram; IST = (inadequate, inappropriate sinus-node tachycardia) inadekvát, aránytalan sinuscsomó-tachycardia; SA = sinoatrialis; SD = standard deviáció; USA = (United States of America) Amerikai Egyesült Államok

Az inadekvát, aránytalan sinuscsomó-tachycardia (IST) (más néven: krónikus, nonparoxysmalis sinuscsomó-tachycardia) nomotop ingerképzési zavar, a supraventricularis, jobb pitvari tachycardiák csoportjába tartozó szívritmuszavar [1–3]. Az IST klinikai szindrómáját (1) a normálsinusrhythmus más okkal nem magyarázható nyugalmi emelkedése, sinustachycardia ( $\geq 100$ /min); (2) minimális, csekély fizikai/pszichés terhelésre, stresszre jelentkező aránytalan sinusfrekvencia-növekedés, fokozatos felgyorsulás, majd fokozatos megszűnés, leállás; valamint (3) főként palpitációs panaszok jellemzik [4–6]. Az EKG-n a P-hullámok morfológiája, tengelyállása nor-

mális, a ritmuszavar az EKG-felvételeken a sinoatrialis (SA-) csomóból vagy annak közeléből kiinduló reguláris tachycardiára utal. Az IST hátterében a cardialis okok (például strukturális szívbetegség stb.) vagy az extracardialis tényezők (például hyperthyreosis, anaemia, infekció, élvezeti szerek stb.) kizárhatók, nincsenek [2–5, 7].

Az IST-t előidéző intrinszik okként a SA-csomó fokozott automatizálása már régóta felmerült [1–3, 5, 8]. Újabb vizsgálatok eredményei felvetették az extrinszik, autonóm, sympathovagalis diszfunkciót is: a túlzott szimpatikus tónus/érzékenység és/vagy a csökkent paraszimpatikus tónus vagy az előzőek kombinációja révén [2, 3, 5, 9]. Az IST pontos oka, kialakulási mechanizmusa mindmáig nem ismert pontosan, jóllehet világszerte széleskörűen vizsgálják. Az IST-s betegek panaszaira a klinikai tünetek széles skálája, spektruma a jellemző. Ezek a teljes panaszmentességtől a komoly palpitációs panaszokig, csökkent terhelhetőségig terjedhetnek, s az utóbbiak életminőség-romlást okozhatnak. A leggyakrabban fiatal, egyébként egészséges nőknél fordul elő, nemritkán egészségügyi dolgozóknál [2, 3, 5, 10].

Előző közleményünkben [11], az *Orvosi Hetilap* hasábjain részletesen beszámoltunk IST-betegeink jellemzőiről, kardiológiai kivizsgálásuk eredményeiről. Jelen közleményünk célja az, hogy áttekintse, összefoglalja IST-s, 104 betegünk gyógyszeres kezelése, gyógyítása kapcsán szerzett tapasztalatainkat.

## Betegek és módszerek

A Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet (GOKI) egyik szívritmuszavar-kezeléssel foglalkozó felnőtt járóbeteg-rendelésén 2008 és 2018 között 104 beteget (92 nő, 12 férfi; átlagéletkor  $31 \pm 10$  [16–57] év) kezeltünk IST-vel. Kardiológiai kivizsgálásukról előző közleményünkben [11] részletesen beszámoltunk. A betegcsoport átlagos testsúlya, illetve testmagassága  $64 \pm 13$  kg, illetve  $165 \pm 6$  cm volt. A betegcsoport fő tünete a következők voltak: gyakori, időszakos gyors szívverés-érzés, palpitáció (100%), gyengeség, fáradékonyság, csökkent terhelhetőség (68%), valamint mellkasi diszkomfort, mellkasi szúrásérzés (38%). A palpitációs panaszok átlagosan  $24 \pm 29$  (1–120) hónapja álltak fenn. Az IST-s betegek életminőségi jellemzőjét a European Heart Rhythm Association (EHRA) által javasolt tüneti skála (EHRA I.: nincsenek tünetek; EHRA II.: enyhe tünetek; EHRA III.: súlyos tünetek, EHRA IV.: rokantság) alkalmazásával adtuk meg [12]. Ezen tüneti skálán a betegcsoport jellemzője  $2,3 \pm 0,4$ -nek bizonyult (enyhe-súlyos panaszok).

Az IST diagnózisára a Morillo és mtsai [9], Lee és mtsai [13], Olshansky és mtsai [5], valamint az ACC/AHA/ESC [14] által javasolt kritériumokat használtuk: (1) nyugalmi, aránytalan sinustachycardia ( $\geq 100$ /min); (2) a 12 elvezetéses EKG-n a P-hullám morfológiája, tengelyállása a SA-csomóból kiindult tachycardiára utal; (3) a 24 órás Holter-monitoros EKG-megfigyelésen a napi átlagos sinusfrekvencia  $\geq 90$ /min; (4) a panaszok alatt a SA-csomó-frekvencia emelkedése fokozatos, nem paroxysmalis; (5) ectopiás, jobb pitvari tachycardia vagy SA-csomó reentry tachycardia kizárható; valamint (6) szekunder cardialis vagy extracardialis ok kizárható. Az IST diagnosztikájával kapcsolatosan utalunk mások [2, 4–7, 15] és saját [3, 11] korábbi közleményeinkre.

Mindegyik betegnél cardiovascularis gyógyszermentes periódusban 5 perc pihenés után 12 elvezetéses, standard EKG- (MAC 1200 ST; General Electric, Boston, MA, USA) vizsgálatot, valamint 24 órás Holter-EKG-monitorozást (Innomed Medical ArgusSys FD, Budapest) és standard terheléses EKG-vizsgálatot (Innomed Medical, ergométer, módosított Bruce-protokoll) végeztünk. A kontrollvizsgálatok elvégzése után az IST-s betegek kardiospecifikus, adrenerg béta-receptor-blokkoló- (bizoprolol  $2 \times 5$  mg/nap) kezelést kaptak. A betegek mintegy fele ( $n = 47$ ) az 5–6 hetes béta-blokkoló-terápia fokozatos elhagyása után a SA-csomó f-csatornáit specifikusan és szelektíven gátló ivabradinkezelésben ( $2 \times 5$  mg/nap) részesült. Az ivabradinkezelés elkezdése előtt a betegek szóbeli felvilágosítás után önkéntes szóbeli hozzájárulásukat adták a gyógyszer alkalmazásához. A gyógyszeres kezelések elkezdése után 3–4 héttel a 12 elvezetéses EKG-t, a 24 órás Holter-monitoros EKG-megfigyelést, valamint a terheléses EKG-vizsgálatokat megismételtük, a betegek panaszait kikérdeztük, rögzít-

tettük. Az ivabradinkezelés után mindegyik betegnél a béta-receptor-blokkoló-kezeléshez tértünk vissza.

Vizsgálati eredményeink statisztikai analízise a Quick-Calcs statisztikai vizsgálócsomag (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) segítségével, a Student-féle t-teszt alkalmazásával történt. Minden esetben a középértékek mellett az átlag standard deviációját (SD) adtuk meg.

## Eredmények

Az IST-s betegek EKG-val mért nyugalmi sinusfrekvenciája a gyógyszeres kezelés nélküli kontrollértékről ( $101 \pm 106$ /min) mind a bizoprolol- ( $2 \times 5$  mg/nap:  $78 \pm 6$ /min [ $-23\%$ ]), mind az ivabradinkezelés ( $2 \times 5$  mg/nap:  $74 \pm 8$ /min [ $-27\%$ ]) mellett jelentősen csökkent (mindkettő:  $p < 0,0001$ ). Az azonos dózisban adott ivabradin kismértékben, de jobban mérsékelte a nyugalmi szívfrekvenciát, mint a bizoprolol ( $p < 0,003$ ).

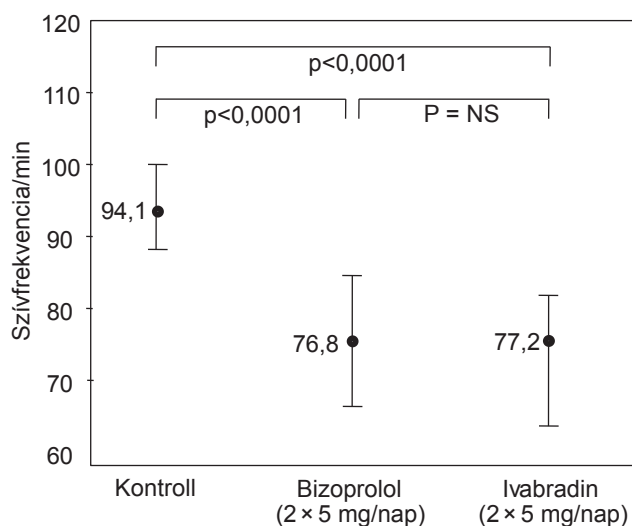
A 24 órás Holter-EKG-monitorozás során figyelemmel kísértük az átlagos napi minimum, a napi maximum és a napi átlagos szívfrekvenciákat (1. táblázat). A kontrollértékekhez képest mindkét gyógyszer jelentősen csökkentette mindhárom vizsgált Holter-monitoros EKG-szívfrekvenciaparamétert. Ezek a csökkenések százalékban kifejezve a következők voltak: átlagos minimum-szívfrekvencia: bizoprolol:  $-8\%$ ; ivabradin:  $-11\%$ ; átlagos maximum-szívfrekvencia: bizoprolol:  $-17\%$ ; ivabradin:  $-16\%$ ; átlagos napi szívfrekvencia: bizoprolol:  $-18\%$ ; ivabradin:  $-18\%$ . Az azonos adagban adott két gyógyszernek a sinusfrekvenciára gyakorolt csökkentő hatása között a vizsgált Holter-monitoros EKG-paraméterekben számottevő különbség nem mutatkozott (1. táblázat). A bizoprololnak és az ivabradinnak a napi átlagos szívfrekvenciára kifejtett csökkentő hatását a kontrollhoz viszonyítva az 1. ábra mutatja.

A terheléses EKG-vizsgálatok során tapasztalt terhelhetőség a kontrollhoz ( $122 \pm 21$  watt) képest mindkét gyógyszerre javult, de a szignifikancia határát nem érte el (bizoprolol,  $2 \times 5$  mg/nap:  $128 \pm 24$  watt; ivabradin,  $2 \times 5$  mg/nap:  $131 \pm 21$  watt). Ugyancsak mindkét

1. táblázat

A gyógyszeres kezelés hatása a 24 órás Holter-monitorozás során mért átlagos minimum-, maximum-, illetve 24 órás átlagos szívfrekvenciára aránytalan sinuscsomó-tachycardiás betegeken. Mind a két vizsgált gyógyszer jelentősen csökkentette a szívfrekvencia-paramétereket ( $*p < 0,0001$ ). Az azonos adagban adott két gyógyszer sinusfrekvencia-csökkentő hatása nem különbözött számottevően

Kezelés	Átlagos minimum-szívfrekvencia/min	Átlagos maximum-szívfrekvencia/min	Átlagos 24 órás szívfrekvencia/min
Kontroll	$57,9 \pm 8,1$	$159,1 \pm 13,6$	$94,1 \pm 6,1$
Bizoprolol ( $2 \times 5$ mg/nap)	$52,9 \pm 7,5^*$	$132,3 \pm 13,4^*$	$76,8 \pm 9,4^*$
Ivabradin ( $2 \times 5$ mg/nap)	$51,4 \pm 5,8^*$	$134,4 \pm 18,0^*$	$77,2 \pm 8,4^*$



1. ábra

A gyógyszeres kezelés hatása a 24 órás Holter-EKG-monitorozás során mért napi átlagos szívfrekvenciára (mindkét gyógyszer jelentősen csökkentette a napi átlagos szívfrekvenciát, a két gyógyszer hatása között nem volt eltérés)

gyógyszeres kezelésre kismértékben, de nem jelentősen javultak a terhelési idők is (kontroll:  $12,5 \pm 2,5$  perc; bizoprolol,  $2 \times 5$  mg/nap:  $13,0 \pm 2,7$  perc [ $p = 0,168$ ]; ivabradin,  $2 \times 5$  mg/nap:  $13,7 \pm 2,3$  perc [ $p = 0,40$ ]). A terheléses EKG-vizsgálatok előtt mért nyugalmi sinusfrekvenciát mind a bizoprololkezelés, mind az ivabradinterápia jelentősen, szignifikánsan csökkentette (2. táblázat), mindkét gyógyszer 18%-kal. Ugyancsak jelentősen mérséklődött mindkét gyógyszer hatására a terhelés csúcspontján mért maximális szívfrekvencia is (bizoprolol:  $-15\%$ , ivabradin:  $-14\%$ ). Az azonos adagban adott két gyógyszer hatása között az említett két szívfrekvencia-paraméter csökkenését tekintve számottevő különbséget nem tapasztaltunk (2. táblázat). A terheléses EKG-vizsgálat előtt és a terhelés csúcspontján mért kontroll-vérnyomásértékekhez ( $114 \pm 14/73 \pm 8$  Hgmm, illetve:  $158 \pm 20/81 \pm 7$  Hgmm) képest a bizoprololkezelés szignifikánsan csökkentette mindkét systolés vérnyomást (terhelés előtt:  $106 \pm 18/73 \pm 7$

2. táblázat

A gyógyszeres kezelés hatása a terhelés előtt és a terhelés csúcspontján mért sinusfrekvenciára. Mind a bizoprolol, mind az ivabradin jelentősen csökkentette a terhelés során mért, vizsgált sinusfrekvenciákat ( $*p < 0,0001$ ). Az azonos adagban adott két gyógyszer sinusfrekvencia-csökkentő hatása nem különbözött számottevően

Kezelés	A terhelés előtti, nyugalmi sinusfrekvencia/min	A terhelés csúcspontján mért maximális sinusfrekvencia/min
Kontroll	$98,8 \pm 13$	$164,2 \pm 15,1$
Bizoprolol (2 x 5 mg/nap)	$81,0 \pm 11^*$	$140,2 \pm 15,8^*$
Ivabradin (2 x 5 mg/nap)	$84,0 \pm 10^*$	$142,0 \pm 14,2^*$

Hgmm, a terhelés csúcán:  $151 \pm 20/80 \pm 7$  Hgmm [mindkettő:  $p < 0,028$ ]); a diastolés vérnyomások nem változtak. Az ivabradinkezelés nem befolyásolta sem a systolés, sem a diastolés vérnyomásértékeket. A bizoprololkezelés az ivabradinnál jobban csökkentette a nyugalmi systolés vérnyomást (bizoprolol:  $106 \pm 18/73 \pm 7$  Hgmm vs.  $115 \pm 12/74 \pm 6$  Hgmm [ $p < 0,0001$ ]); az egyéb vérnyomásértékek között számottevő eltérés nem volt.

Az életminőséget jelző EHRA tüneti skálán mérve mindkét gyógyszeres kezelés egyformán, jelentősen javította az IST-s betegek életminőségét, csökkentette panaszait (kontroll:  $2,3 \pm 0,7$ ; bizoprololkezelés:  $1,4 \pm 1,4$  [ $p < 0,0001$ ]; ivabradinkezelés:  $1,1 \pm 0,2$  [ $p < 0,001$ ]). A két gyógyszer hatása között jelentős különbség nem volt ( $p = 0,118$ ).

Számottevő cardiovascularis vagy más mellékhatást egyik gyógyszeres kezelés mellett sem tapasztaltunk. Bizoprolol adása során néhány esetben csökkenteni kellett a gyógyszeradagot hypotonia miatt.

## Megbeszélés

A kardiológiai ambulanciákon megjelenő IST nem ritka klinikai szindróma, amelyet a mással nem magyarázható nappali magas sinusfrekvencia, a fizikai/pszichés stresszre adott aránytalan, fokozatosan gyorsuló, inadekvát chronotrop válasz jellemez. A főként palpitációs, mellkasi diszkomfort, csökkent terhelhetőség, mellkasi diszkomfort panaszok hátterében kimutatható cardialis vagy extracardialis ok nincsen [2, 3, 5, 8, 11].

A szimptomatikus IST-s betegek kezelésének célja a rekurrens vagy perzisztens sinustachycardiás epizódok csökkentése, a klinikai panaszok, tünetek mérséklése, valamint a tachycardiomyopathia kialakulási kockázatának prevenciója. IST-s betegek kezelésének elkezdése általános életmódbeli, életviteli változtatási tanácsokból állt. Ezt követte a gyógyszeres terápia megbeszélése. Válogatott, súlyos esetekben megtárgyaltuk a nonfarmakológiai kezelés lehetőségét is: a SA-csomó rádiófrekvenciás ablatiós modifikációját [16–18].

Az általunk is követett életmód-változtatási javaslatok fő eleme a vagustónust növelő, erősítő joggyakorlatok rendszeres végzése. Emellett fontos a könnyű sport, tréning elkezdése, a megfelelő hidratáltságra való törekvés, varicositas esetén elasztikus harisnya viselése. Ugyancsak fontos az ún. trigger szerek, stimulánsok (nikotin, koffein, erős teák, alkoholizáció, energiaitalok stb.) áttekintése, szükség esetén elhagyása, mert arányos sinustachycardiát okozhatnak. A társgyógyszerek áttekintésekor kiderülhet antikolinerg szer szedése vagy nemszelektív béta-agonista, bronchodilatator spray alkalmazása. A stimulálószerek elhagyásával kapcsolatos kontrollált klinikai vizsgálatok nincsenek, azonban az életviteli tényezők első lépésként való áttekintését, szükség esetén módosítását mások és mi is széleskörűen javasoljuk. Ennek kapcsán lehet kialakítani az empátiás, hatékony, célzott be-

teg-orvos kommunikációt, amely javíthatja a gyógyszeres kezelés adherenciáját is [13, 16, 17].

IST-s betegek gyógyszeres kezelésére két eltérő hatásmechanizmusú, bradycardiát előidéző szert alkalmaztunk. Az egyik gyógyszer a sinusfrekvenciát lassító, kardiospecifikus, adrenerg, szelektív béta-1-receptor-blokkoló bizoprolol volt [2, 3]. A másik gyógyszernek a SA-csomó diastolés depolarizációjának meredekségét csökkentő ivabradint választottuk. A pacemakersejteken a szívfrekvenciát dominánsan szabályozó If-áramot az ivabradin szelektíven és specifikusan gátolja, így csökkenti a sinusfrekvenciát [1, 11, 18]. Az ivabradin cardiovascularis betegségekben (angina pectoris, krónikus systolés szívelégtelenség) multicentrikus, randomizált, kontrollált, nagy vizsgálatokban (BEAUTIFUL, SHIFT) hatékonynak és biztonságosnak bizonyult  $2 \times 5$  mg– $2 \times 7,5$  mg/nap dózisban. Mellékhatásprofilját is igen kedvezőnek, placebohoz közelinek találták [19, 20]. IST-s betegekben mind a bizoprolol, mind az ivabradin hatékonyságát és biztonságosságát számos korábbi vizsgálat megerősítette [21–24]. Saját korábbi, IST-s betegekben végzett, kisebb létszámú vizsgálatunkat követően külföldön mi is beszámoltunk mindkét gyógyszer kedvező alkalmazhatóságáról [25].

A jelen, IST-s betegekben végzett vizsgálatunkban azt tapasztaltuk, hogy a kontrollhoz viszonyítva mind a bizoprolol, mind az ivabradin jelentősen, szignifikánsan mérsékelte a sinustachycardiát. Ezeket a szívfrekvenciát csökkentő hatásokat a nyugalmi 12 elvezetéses EKG-felvételeken, a 24 órás Holter-EKG-monitorozás mért paraméterein, valamint a terheléses EKG-vizsgálatok kapcsán egyaránt észleltük. Az utóbbi esetén a terhelés előtt és a terhelés csúcán mért maximális szívfrekvencia is csökkent. A szívfrekvencia-csökkentésben a két gyógyszer hatása között (azonos napi dózis mellett) számottevő különbséget nem tapasztaltunk. Ami a vérnyomásváltozásokat illeti, a terheléses EKG-vizsgálat előtt mért és a terhelésre kialakult maximális systolés vérnyomást a bizoprolol a várakozásnak megfelelően jobban csökkentette, mint a vérnyomásra neutrális ivabradin. Ezek az eltérések úgy alakultak ki, hogy a terhelhetőséget számottevően egyik gyógyszer sem befolyásolta. Ugyanakkor a gyógyszereknek a sinusfrekvenciára kifejtett kedvező hatása mellett javult a betegek életminősége, csökkentek a panaszai. A két gyógyszer életminőséget javító hatása között jelentős eltérést nem tapasztaltunk.

A kardiospecifikus adrenerg béta-blokkolók hatékonysága IST-ben régóta ismert. A SA-csomó pacemaker-aktivitását szelektíven csökkentő ivabradin IST-s alkalmazhatóságáról kezdetben esetriportok számoltak be [22, 26]. Ezeket később nagyobb vizsgálatok is megerősítették [21, 25, 27]. *Ptaszynski és mtsai* [21] 20, IST-s betegen hasonlították össze a metoprolol-szukcinát (átlagosan 157 mg/nap) és az ivabradin ( $2 \times 5$ – $2 \times 7,5$  mg/nap) hatását. A két gyógyszer egyformán, 19–21%-kal csökkentette a nyugalmi sinusfrekvenciát, de a betegek tüneteit, panaszait az ivabradin jobban mérsékelte.

*Cappato és mtsai* [27] placebokontrollált, kettős vak-, randomizált tanulmányban vizsgálták az ivabradin ( $2 \times 5$  mg/nap) hatékonyságát 21, IST-s betegen. Azt találták, hogy az ivabradin jelentősen, 14%-kal csökkentette a nyugalmi sinusfrekvenciát, saját eredményeinkhez hasonlóan. Vizsgálatukban a terhelésre kialakuló maximális sinusfrekvencia 11%-kal csökkent.

Az ivabradinkezelés jól alkalmazható az IST-s betegek gyógyszeres terápiájában mind saját, mind mások tapasztalatai alapján. Hátránya az, hogy (1) az IST jelenleg „off-label” indikációnak számít; (2) fiatal nőknél tartós adása csak hatékony fogamzásgátlás mellett javasolt, mivel embriopathiát okozó lehetséges mellékhatása jelenleg még nem kellően tisztázott. Ezek ellenére az ivabradin „off-label” adása IST-n kívül is világszerte elterjedőben van: például coronaria-CT-vizsgálatok előtt is nagyon jól bevált a szívfrekvencia csökkentésére vagy szívtranszplantáció után a recipiens sinustachycardiamezéklésére. Ezenfelül ICD-s betegek esetén az ICD-kezelést tévesen beindító, magas frekvenciájú sinustachycardiás epizódok megszüntetésére is felhasználják [28, 29].

## Következtetések

Eredményeinket összefoglalva: a bizoprolol- és az ivabradin kezelés egyformán hatékonyan, jól alkalmazható az IST-s betegek kezelésére, gyógyítására. Nemcsak a sinusfrekvenciát, hanem a betegek panaszait, tüneteit is csökkentik, javítják az életminőséget. Türelmes életmódváltoztatás, a vagustónust fokozó gyakorlatok rendszeres végzése és a leírt gyógyszeres kezelés mellett a SA-csomónak a rizikós, pacemaker-implantáció eshetőségét is magában foglaló rádiófrekvenciás ablatiós, modifikációs kezelése [18, 30] egyik betegünk esetén sem merült fel. Általában jellemzően egy–másfél év után a gyógyszeres kezelés elhagyhatóvá válik, a betegek panaszmentesen, gyógyultan folytathatják életüket.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* B. J.: A betegcsoport kezelése, a közlemény megírása. F. Cs., K. A., S. Z.: Betegküldés, a közlemény megvitatása, korrekciója. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek érdekltségeik a cikkel kapcsolatosan nincsenek.

## Irodalom

- [1] Wising P. Familiar, congenital sinus tachycardia. *Acta Med Scand.* 1941; 108: 299–305.
- [2] Pintér A, Duray G, Pósn E. The function and disease of the sinus node. In: Fazekas T, Merkely B, Papp Gy, et al. (eds.) *Clini-*

- cal cardiac electrophysiology and arrhythmology. [A sinuscsomó működése és betegségei. In: Fazekas T, Merkely B, Papp Gy, et al. (szerk.) Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia.] Akadémiai Kiadó, Budapest, 2009; pp. 283–306. [Hungarian]
- [3] Borbola J. Inappropriate sinus node tachycardia. [Az aránytalan sinus tachycardia.] *Cardiol Hung.* 2010; 40: 144–151. [Hungarian]
- [4] Sossalla S, Vollmann D. Inappropriate sinus tachycardia. [Die inadäquate Sinustachykardie.] *Dtsch Med Wochenschr.* 2015; 140: 603–607. [German]
- [5] Olshansky B, Sullivan RM. Inappropriate sinus tachycardia. *J Am Coll Card.* 2013; 61: 793–801.
- [6] Payrol M, Lévy S. Clinical presentation of inappropriate sinus tachycardia and differential diagnosis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016; 46: 33–41.
- [7] Yusuf S, Camm AJ. The sinus tachycardias. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005; 2: 44–52.
- [8] Nagy N, Varró A, Tóth A. Mechanism of the sinus node spontaneous automacy: chronicle of two decades of debate. [A sinuscsomó spontán automatizálásának mechanizmusa: egy két évtizedes vita krónikája.] *Cardiol Hung.* 2017; 47: G96–G102. [Hungarian]
- [9] Morillo CA, Klein GJ, Thakur RK, et al. Mechanism of inappropriate sinus tachycardia. Role of sympathovagal balance. *Circulation* 1994; 90: 873–877.
- [10] Still AM, Raatikainen P, Ylitalo A, et al. Prevalence, characteristics and natural course of inappropriate sinus tachycardia. *Europace* 2005; 7: 104–112.
- [11] Borbola J, Földesi Cs, Kardos A, et al. Inadequate, inappropriate sinus-node tachycardia. An old cardiac arrhythmia in a new perspective. [Inadekvát, aránytalan sinuscsomó-tachycardia. Egy régi szívritmuszavar új megvilágításban.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 1464–1470. [Hungarian]
- [12] Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2007; 9: 1006–1023.
- [13] Lee RJ, Shinbane JS. Inappropriate sinus tachycardia. Diagnosis and treatment. *Cardiol Clin.* 1997; 15: 599–605.
- [14] Blomström-Lundqvist C, Scheinmann MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias: executive summary. *Eur Heart J.* 2003; 24: 1857–1897.
- [15] Bauerfeind RA, Amat-Y-Leon F, Dhingra RC, et al. Chronic nonparoxysmal sinus tachycardia in otherwise healthy persons. *Ann Intern Med.* 1979; 91: 702–710.
- [16] Shen WK. How to manage patients with inappropriate sinus tachycardia. *Heart Rhythm* 2005; 2: 1015–1019.
- [17] Femenía F, Baranchuk A, Morillo CA. Inappropriate sinus tachycardia: current therapeutic options. *Cardiol Rev.* 2012; 20: 8–14.
- [18] Man KC, Knight B, Tse HF, et al. Radiofrequency catheter ablation of inappropriate sinus tachycardia guided by activation mapping. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 451–457.
- [19] Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807–816.
- [20] Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized, placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875–885.
- [21] Ptaszynski P, Kaczmarek K, Ruta J, et al. Metoprolol succinate vs ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients unresponsive to previous pharmacological therapy. *Europace* 2013; 15: 116–121.
- [22] Wichterle B. Ivabradine for inappropriate sinus tachycardia: another piece of evidence. *Europace* 2013; 15: 9–10.
- [23] Scheinman MM, Vedantham V. Ivabradine: a ray of hope for inappropriate sinus tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60: 1330–1332.
- [24] Abed HS, Fulcher JR, Kilborn MJ, et al. Inappropriate sinus tachycardia: focus on ivabradine. *Int J Med.* 2016; 46: 875–883.
- [25] Borbola J. Successful treatment of inappropriate sinus tachycardia with ivabradine. *Eur Heart J.* 2009; 30(Suppl): 566.
- [26] Sette A, Martino A, Liroy E, et al. Efficacy of ivabradine in a case of inappropriate sinus tachycardia and ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010; 21: 815–817.
- [27] Cappato R, Castelvecchio S, Ricci C, et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60: 1323–1329.
- [28] Qiu S, Shi S, Ping H, et al. Efficacy of ivabradine *versus* beta-blockers for heart rate reduction during computed tomography coronary angiography: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiology* 2016; 135: 133–140.
- [29] Oliphant CS, Owens RE, Bolorunduro OB, et al. Ivabradine: a review of labeled and off-label uses. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016; 16: 337–347.
- [30] Kalman JM. Inappropriate sinus tachycardia: an update. *Card Electrophysiol Rev.* 1999; 3: 115–116.

(Borbola József dr.,  
Budapest, Haller u. 29., 1096  
e-mail: borbola@kardio.hu)

„Miserrimum est arbitrio alterius vivere.”  
(Szánalmas más akarata szerint élni.)