

Originalarbeiten

Einfluß von Amiodaron auf die linksventrikuläre Auswurfraction bei Patienten mit eingeschränkter Auswurfraction und komplexen Rhythmusstörungen *)

M. Scheininger, S. Silber, F. Theisen und K. Theisen

Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München (Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn)

Zusammenfassung: Elf Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfraction (LV-EF) und gehäuften komplexen Arrhythmien (Lown-Grad 4a und 4b) wurden vor und 15–34 Tage nach einer oralen Sättigungstherapie mit Amiodaron (initial 1000 mg/die, dann 600 mg/die) untersucht.

Die LV-EF wurde mittels Radionuklidventrikulogramm (RNV) in Ruhe gemessen, das Ausmaß der ventrikulären Arrhythmien mittels 24-h-EKG.

Die mittlere LV-EF stieg von $27 \pm 11\%$ auf $34 \pm 14\%$ an ($p < 0,05$), bei acht Patienten stieg der LV-EF um mehr als 5%, bei einem fiel sie um 6%.

Neun Patienten zeigten zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung eine signifikante Reduktion der ventrikulären Extrasystolie, zwei wiesen jedoch noch eine gehäufte Extrasystolie ($> 30/h$) auf.

Bei peroraler Gabe ist Amiodaron somit insbesondere bei Patienten mit schlechter linksventrikulärer Pumpfunktion indiziert, da im Gegensatz zu anderen Antiarrhythmika unter Therapie mit Amiodaron in der Regel mit keiner klinisch relevanten Verschlechterung der Hämodynamik zu rechnen ist.

Summary: We studied 11 patients with compromised left ventricular ejection fraction (LV-EF) as well as frequent complex ventricular arrhythmias before and 15–34 days after an oral loading dose (1000 mg/day initially, followed by 600 mg/day) of Amiodarone.

LV-EF was measured by radionuclide angiography, and ventricular arrhythmia was assessed by 24-h Holter monitoring.

Mean LV-EF increased from $27 \pm 11\%$ to $34 \pm 14\%$ ($p < 0.05$), eight patients showed an increase of more than 5%, while one patient's LV-EF decreased 6%.

Nine patients showed a significant reduction of VPB frequency, but 2 patients still had frequent VPB ($> 30/h$).

We conclude that peroral Amiodarone is especially indicated in patients with severely compromised LV-EF and life-threatening ventricular arrhythmias. In contrast to therapy with other antiarrhythmic agents, under therapy with oral Amiodarone no significant deterioration of hemodynamic parameters was found.

Schlüsselwörter: Amiodaron, Radionuklidventrikulographie, Komplexe ventrikuläre Arrhythmien

Einleitung

Patienten mit gehäuften komplexen ventrikulären Rhythmusstörungen sind insbesondere dann vom plötzlichen Herztod bedroht, wenn sie zusätzlich eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion aufweisen (9, 10, 19).

Eine Verbesserung der Prognose dieser Patienten durch eine Unterdrückung der Extrasystolie mittels Antiarrhythmika wird vermutet, bisher dazu vorliegende Untersuchungsergebnisse sind jedoch nicht beweisend (6, 11, 13, 19).

Insbesondere bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Ventrikelfunktion wird ein für viele Antiarrhythmika (z. B. Disopyramid, Procainamid, Chinidin, Mexiletin und Propafenon) nachgewiesener negativ inotroper Effekt (1, 2, 22) befürchtet.

Amiodaron (Cordarex®) scheint sich hierin von anderen Antiarrhythmika zu unterscheiden. Aufgrund klinischer Erfahrung konnte angenommen werden, daß dieses Antiarrhythmikum keine Verschlechterung der linksventrikulären Pumpfunktion verursacht. In der vorliegenden Untersuchung sollte daher der Einfluß von Amiodaron auf die linksventrikuläre Auswurfraction und die ventrikulären Arrhythmien bei Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion geprüft werden.

Patientengut

Untersucht wurden 11 Männer im mittleren Alter von 50 (26–66) Jahren, alle hatten Sinusrhythmus und komplexe ventrikuläre Rhythmusstörungen, neun mit Lown Klasse 4b, zwei mit Lown Klasse 4a, die mittlere VES-Zahl/24h betrug 3384.

Alle Patienten hatten eine eingeschränkte linksventrikuläre Auswurfraction (LV-EF), die zugrunde liegende Herzerkrankung war bei 10 Patienten invasiv mittels Herzkatheteruntersuchung abgeklärt worden. Fünf Patienten hatten eine dilatative Kardiomyopathie, drei Z. n. Klappenersatz (ein Patient mit zusätzlicher KHE mit Z. n. Infarkt), zwei Patienten hatten Z. n. mehrfachen, jedoch mindestens ein halbes Jahr zurückliegenden Infarkten, ein Patient eine hypertensive Herzerkrankung (Tab. I).

*) Prof. Dr. med. H. Jahrmärker zum 65. Geburtstag gewidmet

Tab. 1. Diagnosen der untersuchten Patienten

Dilatative Kardiomyopathie	n = 5
Z. n. Klappenersatz (1 × mit Z. n. Infarkt)	n = 3
Z. n. mehreren Infarkten (1 × mit Aneurysma)	n = 2
Hypertensive Herzerkrankung	n = 1
Untersuchte Patienten:	n = 11

Tab. 2. Durchgeführte Untersuchungen vor und unter Therapie mit Amiodaron

– Ruhe-EKG (12 Ableitungen)
– 24-h-EKG (Reynolds Pathfinder II)
– Blutdruckmessung
– Röntgen-Thorax
– Radionuklidventrikulographie in Ruhe (Gleichverteilungsmethode)

Tab. 3. Kardiale Begleittherapie

Digoxin	9 Patienten
Diuretika	8 Patienten
Vasodilantien (4 × Nitrate, 2 × ACE-Hemmer, 1 × Nifedipin, z. T. kombiniert)	5 Patienten

Methodik

Vor Beginn der Therapie mit Amiodaron wurden die Patienten unter stationären Bedingungen soweit als möglich rekonpensiert, sie waren zu Beginn der Therapie mit Amiodaron bezüglich ihrer Herzinsuffizienz in stabilem Zustand.

In der ersten Woche ($8,5 \pm 1,4$ Tage) der Therapie mit Amiodaron wurden 1000 mg/die peroral verabreicht, dann 600 mg/die.

Vor und 15–34 Tage (durchschnittlich 25,6 Tage) nach Therapiebeginn mit Amiodaron wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Ruhe-EKG (12 Ableitungen), 24-h-EKG (Reynolds Pathfinder-II-System), Blutdruckmessung, Röntgen-Thorax und Radionuklidventrikulogramm (RNV) in Ruhe (Tab. 2).

Das RNV wurde im Liegen durchgeführt. Nach in vivo Markierung der Erythrozyten mit 99m -Technetium wurde die linksventrikuläre Auswurfraction mit der Gleichverteilungsmethode (Äquilibriumtechnik) bestimmt. Die Methode wurde an anderer Stelle genauer beschrieben (16, 17). Anhand eines von uns entwickelten Computerprogrammes wurden während der 6minütigen Aufnahmedauer alle Extrasystolen verworfen und die Registrierung erst wieder ab dem 3. postextrasystolischen Schlag fortgesetzt.

Die kardiale Begleittherapie (Tab. 3) wurde zwischen den beiden RNV-Untersuchungen nicht geändert, bei digitalisierten Patienten wurde wegen des unter Therapie mit Amiodaron auftretenden Anstieges der Serumdigoxinkonzentration (4, 15) die Digoxin-Dosis so angepaßt, daß sich die Serumdigoxinkonzentration der Patienten bei der ersten und zweiten RNV-Untersuchung nicht signifikant änderte.

Für die statistischen Berechnungen wurde, wo nicht anders angegeben, der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben angewandt.

Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der zweiten RNV-Untersuchung, die bei zehn Patienten ambulant durchgeführt wurde, hatten diese durchschnittlich 18,4 g Amiodaron eingenommen. Bei einem Patienten mußte die Dosis wegen auftretender gastrointestinaler Nebenwirkungen reduziert werden.

Die mittlere linksventrikuläre Auswurfraction stieg von $27 \pm 11\%$ vor Therapie mit Amiodaron auf $34 \pm 14\%$ unter Therapie mit Amiodaron an. Das Verhalten der einzelnen Patienten zeigt Abbildung 1.

Nimmt man eine Änderung der linksventrikulären Auswurfraction von mehr als 5% als außerhalb der Variationsbreite der Methode liegend an, so zeigten acht Patienten einen Anstieg der LV-EF, bei zwei Patienten ergaben sich keine Änderungen, einer fiel mit der LV-EF ab. Die LV-EF der neun Patienten mit einer Änderung von mehr als 5% stieg damit sowohl nach dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben als auch nach dem Vorzeichentest signifikant ($p < 0,05$) an. Vergleicht man die Auswurfraction aller elf Patienten vor und unter Amiodaron ohne Berücksichtigung dieser Variabilität von 5% bei der benutzten Methode der RNV, so liegt das Signifikanzniveau für beide statistischen Tests bei $p < 0,01$.

Nach den Kriterien von Sami et al. (14) hatten zum Zeitpunkt der zweiten RNV-Untersuchung neun der elf Patienten eine statistisch signifikante Reduktion ihrer ventrikulären Extrasystolie, sie sind in Abbildung 1 mit

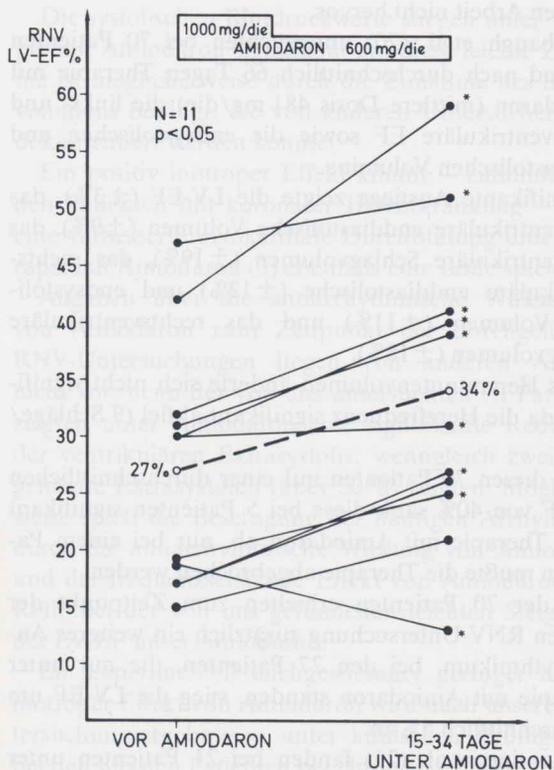


Abb. 1. Linksventrikuläre Auswurfraction der 11 untersuchten Patienten vor und 15–34 Tage unter Therapie mit Amiodaron, angegeben sind die Einzelwerte (durchgezogene Linien) sowie die Mittelwerte (gestrichelte Linie). Die Patienten mit einer signifikanten Reduktion der Extrasystolie zum Zeitpunkt der zweiten RNV-Untersuchung sind durch Sterne gekennzeichnet

Tab. 4. Einzelwerte für linksventrikuläre Auswurffraktion, Grad der Herzinsuffizienz und Herzfrequenz vor und unter Therapie mit Amiodaron, Mittelwerte und Standardabweichung im Text

Patient	Herzinsuffizienz Nyha-Grad		Linksventrikuläre Auswurffraktion		Herzfrequenz	
	vor A	unter A	vor A	unter A	vor A	unter A
Nr. 1	I	I	42%	59%	60	60
Nr. 2	IV	IV	17%	26%	102	80
Nr. 3	I	I	47%	51%	86	75
Nr. 4	III	III	17%	27%	92	60
Nr. 5	II	II	32%	41%	68	66
Nr. 6	III	III	30%	31%	60	60
Nr. 7	II	II	31%	39%	87	74
Nr. 8	III	III	30%	40%	116	108
Nr. 9	II	II	19%	13%	66	67
Nr. 10	II	III	19%	25%	78	60
Nr. 11	III	II	15%	21%	85	76

Sternen gekennzeichnet. Zwei Patienten hatten bei hohen Ausgangswerten der VES/24 h jedoch weiterhin noch eine gehäufte ventrikuläre Extrasystolie (mehr als 30 VES/h).

Tabelle 4 zeigt den Grad der Herzinsuffizienz nach den Kriterien der NYHA vor und unter Therapie mit Amiodaron zum Zeitpunkt der durchgeführten RNV-Untersuchungen. Bei je einem Patienten trat eine Verschlechterung beziehungsweise Verbesserung der Herzinsuffizienz um jeweils einen Grad auf, zwei weitere Patienten hatten sich leicht verbessert, einer leicht verschlechtert, ohne daß jedoch eine Veränderung des NYHA-Grades eingetreten ist. Bei einem Patienten (Nr. 10) wurde vom Hausarzt wegen zunehmender Atemnot drei Tage vor der zweiten RNV-Untersuchung zusätzlich einmal 30 mg Furosemid p.o. verabreicht.

Die Serumdigoxin-Konzentration bei den zehn digitalisierten Patienten lag bei der ersten RNV-Untersuchung im Mittel bei 1,13 nmol/l, bei der zweiten Untersuchung bei 1,24 nmol/l, der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Auch das Körpergewicht der Patienten, $72,8 \pm 11,8$ kg vor und $72,8 \pm 11,5$ kg unter Therapie mit Amiodaron unterschied sich nicht signifikant.

Signifikante Änderungen fanden sich bei der Herzfrequenz und den systolischen Blutdruckwerten: Während die systolischen Blutdruckwerte von im Mittel 115,9 ($\pm 14,4$) mm Hg auf im Mittel 138,2 ($\pm 18,7$) mm Hg anstiegen, ($p < 0,01$), änderte sich der diastolische Blutdruckwert nur geringfügig von im Mittel 76,4 ($\pm 9,8$) mm Hg auf 80,9 ($\pm 13,2$) mm Hg. Die mittlere Herzfrequenz fiel von 81,8 ($\pm 17,7$) auf 71,7 ($\pm 14,2$) signifikant ($p < 0,01$) ab.

Diskussion

In Tierversuchen (8) bei peroraler Gabe und bei i.v.-Gabe beim Menschen (7) wurde zum Teil ein negativ inotroper Effekt von Amiodaron beschrieben; bei intravenöser Gabe von Amiodaron kommt jedoch dem Lö-

sungsmittel Tween 80 eine entscheidende Rolle zu (5).

Bislang liegen nur wenige Untersuchungen über die Wirkung von peroral verabreichtem Amiodaron auf die LV-EF vor.

Von Singh et al. (18) vorgestellte Ergebnisse bei 23 Patienten mit einer mittleren LV-EF von 36% zeigten radionuklidventrikulographisch im Mittel einen Anstieg der LV-EF unter Therapie mit Amiodaron, Angaben über eine Signifikanz der Ergebnisse sowie über die Dosierungshöhe und -dauer von Amiodaron gehen aus der zitierten Arbeit nicht hervor.

Trobaugh et al. (20) untersuchten bei 70 Patienten vor und nach durchschnittlich 66 Tagen Therapie mit Amiodaron (mittlere Dosis 481 mg/die) die links- und rechtsventrikuläre EF sowie die endsystolischen und enddiastolischen Volumina.

Signifikante Anstiege zeigte die LV-EF ($\pm 3\%$), das linksventrikuläre enddiastolische Volumen ($\pm 9\%$), das linksventrikuläre Schlagvolumen ($\pm 19\%$), das rechtsventrikuläre enddiastolische ($\pm 12\%$) und endsystolische Volumen ($\pm 11\%$) und das rechtsventrikuläre Schlagvolumen ($\pm 18\%$).

Das Herzminutenvolumen änderte sich nicht signifikant, da die Herzfrequenz signifikant abfiel (9 Schläge/min).

Bei diesen 70 Patienten mit einer durchschnittlichen LV-EF von 40% sank diese bei 5 Patienten signifikant unter Therapie mit Amiodaron ab, nur bei einem Patienten mußte die Therapie abgebrochen werden.

43 der 70 Patienten erhielten zum Zeitpunkt der zweiten RNV-Untersuchung zusätzlich ein weiteres Antiarrhythmikum, bei den 27 Patienten, die nur unter Therapie mit Amiodaron standen, stieg die LV-EF um durchschnittlich 5% an.

Valantine et al. (21) fanden bei 21 Patienten unter Therapie mit Amiodaron (200–400 mg/die) radionuklidventrikulographisch keine wesentliche Änderungen, die mittlere LV-EF stieg von 35% auf 37%, bei keinem Patienten fand sich ein Abfall der LV-EF.

Pfisterer et al. (12) untersuchten zehn Patienten mit koronarer Herzerkrankung, mittlere LV-EF 54%, vor

und nach im Mittel 21 Tagen peroraler Gabe von Amiodaron mittels RNV bei liegendem Pulmonalarterienkatheter in Ruhe und Belastung.

Dabei zeigte sich bei der zweiten Untersuchung lediglich ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz. Keine signifikanten Änderungen ergaben sich für die Blutdruckwerte, den Herzindex, Schlagindex, die Auswurfraction, den systemischen Widerstand, den Pulmonalkapillarverschlußdruck und den enddiastolischen Volumenindex in Ruhe.

Bei den von uns untersuchten Patienten war die mittlere LV-EF vor Therapie mit Amiodaron niedriger als bei den oben aufgeführten Untersuchungen, der mittlere Anstieg der LV-EF unter Therapie höher.

Ein Anstieg der LV-EF kann bewirkt werden durch Änderung der Vorlast oder/und Abfall der Nachlast, ebenso durch Zunahme der Inotropie.

Genaue Angaben über die Vorlast können bei den von uns untersuchten Patienten nicht gemacht werden, der Herz-Thorax-Quotient als Maß der Herzgröße änderte sich nicht signifikant.

Ein vasodilatierender Effekt von Amiodaron ist bekannt (7), er beruht sowohl auf einem direkt relaxierenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur als auch auf einer nicht kompetitiven Blockade der Alpha- und Beta-Rezeptoren (3).

Die diastolischen Blutdruckwerte änderten sich bei unseren Patienten nicht signifikant.

Die systolischen Blutdruckwerte stiegen unter Therapie mit Amiodaron signifikant an, diese leichte Zunahme ist möglicherweise durch die Zunahme des Schlagvolumens bedingt, die von anderen Untersuchern (20) dokumentiert werden konnte.

Ein positiv inotroper Effekt könnte – zumindest bei den Patienten mit koronarer Herzerkrankung – durch eine verbesserte myokardiale Durchblutung unter Therapie mit Amiodaron (3) ebenfalls eine Rolle spielen.

Angaben über die antiarrhythmische Wirksamkeit von Amiodaron zum Zeitpunkt der durchgeführten RNV-Untersuchungen liegen von anderen Autoren nicht vor, neun der von uns untersuchten elf Patienten zeigten unter Amiodaron eine signifikante Reduktion der ventrikulären Extrasystolie, wengleich zwei noch gehäufte Extrasystolen (über 30/h) zeigten. Möglicherweise spielt die Beseitigung der häufigen Arrhythmien durch die antiarrhythmische Wirkung von Amiodaron und der frequenzsenkende Effekt von Amiodaron eine Rolle bei der von uns gefundenen leichten Steigerung der LV-EF unter Amiodaron.

Ein experimentell nachgewiesener geringer negativ inotroper Effekt von Amiodaron wird nach unseren Untersuchungsergebnissen unter klinischen Bedingungen bei den meisten Patienten bei chronischer peroraler Gabe durch die oben genannten Faktoren kompensiert.

Somit ist der Einsatz von peroral verabreichtem Amiodaron bei solchen Patienten mit lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen indiziert, die eine schlechte Pumpfunktion aufweisen, und daher zu der prognostisch am stärksten gefährdeten Gruppe gehören. Eine

klinisch relevante Verschlechterung der Hämodynamik ist bei diesen Patienten in der Regel nicht zu erwarten.

Für die technische Assistenz bei der Durchführung der Untersuchungen danken wir Frau D. Fuchs und Frau M. Vogel.

Literatur

1. Angermann Ch, Jahrmärker H (1983) Vergleichende Untersuchungen zur kardiodepressorischen Wirkung von Disopyramid, Mexiletin und Propafenon. *Z Kardiol* 72:665–674
2. Böcker K, Köhler E, Seipel L, Loogen F (1982) Die Wirkung von Disopyramid, Mexiletin und Propafenon nach intravenöser und oraler Gabe auf die Funktion des linken Ventrikels im M-Mode-Echokardiogramm. *Z Kardiol* 71:839–845
3. Charlier R, Deltour G, Baudine A, Chaillet F (1968) Pharmacology of Amiodaron, an Anti-anginal Drug with a New Biological Profile. *Arzneimittelforschung* 18:1408–1417
4. Fenster PE, White NW, Hanson CD (1985) Pharmacokinetic Evaluation of the Digoxin-Amiodarone Interaction. *JACC* 5:108–112
5. Gough WB, Zeiler RH, Barreca P, El-Sherif N (1982) Hypotensive Action of Commercial Intravenous Amiodarone and Polysorbate 80 in Dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 4:375–380
6. Grayboys TB, Lown B, Podrid PJ, DeSilva R (1982) Long-Term Survival of Patients With Malignant Ventricular Arrhythmia Treated With Antiarrhythmic Drugs. *Am J Cardiol* 50:427–443
7. Kosinski EJ, Albin JB, Young E, Lewis SM, LeLand OS (1984) Hemodynamic Effects of Intravenous Amiodarone. *JACC* 4:565–570
8. Landymore R, Marble A, MacKinnon G, Leadon R, Gardner M (1984) Effects of Oral Amiodarons on Left Ventricular Function in Dogs: Clinical Implications for Patients with Life-Threatening Ventricular Tachycardia. *Ann Thorac Surg* 37:141–146
9. Morganroth J (1984) Premature Ventricular Complexes. *JAMA* 252:673–676
10. Moss AJ (1980) Clinical Significance of Ventricular Arrhythmias in Patients With and Without Coronary Artery Disease. *Prog Cardiovasc Dis* 23:33–52
11. Peter T, Hamer A, Weiss D, Mandel WJ (1984) Prognosis after Sudden Cardiac Death without associated Myocardial Infarction: One Year Follow-Up of Empiric Therapy with Amiodarone. *Am Heart J* 107:209–213
12. Pfisterer M, Burkart F, Müller-Brand J, Kiowski W (1985) Important Differences Between Short- and Long-Term Hemodynamic Effects of Amiodarone in Patients With Chronic Ischemic Heart Disease at Rest and During Ischemia-Induced Left Ventricular Dysfunction. *JACC* 5:1205–1211
13. Ruskin JN, DiMarco P, Garan H (1980) Out-Of-Hospital Cardiac Arrest. *New Engl J Med* 303:607–613
14. Sami M, Kraemer H, Harrison DC, Houston N, Shimasaki C, DeBusk RF (1980) A New Method for Evaluating Antiarrhythmic Drugs Efficacy. *Circulation* 62:1172–1179
15. Scheininger M, Theisen F, Meister W, Stern H, Theisen K (1985) Einfluß von Amiodaron auf den Serumdigoxinspiegel. *Klin Wochenschr* 63: Suppl IV, 93 (Abstract)
16. Silber S, Krause KH, Theisen K, Jahrmärker H (1983) Anti-Ischemic Effects of an 80-mg Tablet of Isosorbide Dinitrate in Sustained-Release Form Before and After 2 Weeks Treatment with 80 mg Once Daily or Twice Daily. *Z Kardiol* 72: Suppl 3, 211–217
17. Silber S, Schwaiger M, Klein U, Rudolph W (1980) Quantitative Beurteilung der linksventrikulären Funktion mit der Radionuklid-Ventrikulographie. *Herz* 5:146–158

18. Singh BN (1983) Amiodarone: Historical development and pharmacologic profile. *Am Heart J* 106:788-797

19. Swerdlow CD, Winkle RA, Mason JW (1983) Determinants of Survival in Patients With Ventricular Tachyarrhythmias. *New Engl J Med* 308:1436-1442

20. Trobaugh GB, Kudenchuk PJ, Greene HL, Tutt RC, Kingston E, Gorham JR, Gross BW, Graham EL, Sears GK, Werner JA (1984) Effect of Amiodarone on Ventricular Function as Measured by Gated Radionuclide Angiography. *Am J Cardiol* 54:1263-1266

21. Valentine H, Dickie S, Lavender JP, Rowland E, McKenna WJ (1985) Lack of Effect of Amiodarone on Impaired Left Ventricular Function: Comparison With Disopyramide. *Circulation* 72: Suppl III-167

22. Wisenberg G, Zawadowski AG, Gebhardt VA, Prato FS, Goddard MD, Nichol PM, Rechnitzer PA, Gryfe-Becker B (1984) Effects on Ventricular Function of Disopyramide, Procainamide and Quinidine as Determined by Radionuclide Angiography. *Am J Cardiol* 53:1292-1297

Eingegangen 20. Januar 1986

Für die Verfasser:
 Dr. med. M. Scheininger
 Medizinische Klinik Innenstadt
 der Universität München
 Kardiologische Abteilung
 Zimmerstr. 1
 8000 München 2