



Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin och  
husdjursvetenskap**

Institutionen för biomedicin och veterinär  
folkhälsvetenskap

# **Antiarytmiska effekter av prokainamid på hundens hjärta**

Vilka effekter har prokainamid på hundens hjärta och varför används den inte i större utsträckning vid behandling av ventrikulära arytmier på hund?

*Wendy Naufal*

*Uppsala  
2018*



## **Antiarytmiska effekter av prokainamid på hundens hjärta**

Vilka effekter har prokainamid på hundens hjärta och varför används den inte i större utsträckning vid behandling av ventrikulära arytmier på hund?

## **The anti-arrhythmic effects of procainamide on the canine heart**

What are the effects of procainamide on the canine heart and why is it infrequently used in the treatment of ventricular arrhythmias in dogs?

*Wendy Naufal*

**Handledare:** Carl Ekstrand, SLU, Institutionen för biomedicinsk och veterinär folkhälsovetenskap

**Examinator:** Maria Löfgren, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Nivå och fördjupning:** Grundnivå, G2E

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program/utbildning:** Veterinärprogrammet

**Utgivningsort:** Uppsala

**Utgivningsår:** 2018

**Serienamn:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

**Delnummer i serien:** 2018:62

**Elektronisk publicering:** <https://stud.epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** Prokain amid, arytmier, antiarytmisk effekt, hund

**Keywords:** Procaine amide, arrhythmia, anti-arrhythmic effect, dog

**Sveriges lantbruksuniversitet**

**Swedish University of Agricultural Sciences**

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning.....	1
Summary.....	2
Inledning.....	3
Material och metoder.....	3
Litteraturöversikt.....	4
Hjärtats retledningssystem.....	4
Hjärtfrekvens och uppkomst av arytmier.....	5
Ventrikulära arytmier.....	5
<i>Ventrikeltakykardi</i> .....	6
Antiarytmiska behandlingar.....	7
<i>Antiarytmiska läkemedel</i> .....	8
Prokainamid.....	10
<i>Farmakokinetik - Metabolism och elimination</i> .....	11
<i>Kontraindikationer</i> .....	11
<i>Dosering</i> .....	11
<i>Toxicitet och biverkningar</i> .....	12
<i>Användning idag</i> .....	13
Diskussion.....	14



## SAMMANFATTNING

De vanligaste arytmier hos hund och katt är ventrikulära takyarytmier. Arytmier orsakas ofta av ett underliggande tillstånd som till exempel hjärtsvikt, myokardiell inflammation, tarmomvridning eller pankreatit. Arytmier kan även orsakas av vissa läkemedel såsom anestetikum eller hjärtglykosider. Inom veterinärmedicin behandlar man arytmier med antiarytmiska läkemedel. Dessa kan klassificeras i 4 klasser beroende på deras verkningsmekanism. Användningen av klass I antiarytmiker har kraftigt minskat inom både humanmedicin och veterinärmedicin. Prokainamid till exempel, en klass Ia antiarytmika som används för att behandla ventrikulära arytmier används inte så ofta nuförtiden. Den centrala frågan blir då: Vad har prokainamid för effekt på hundens hjärta och vad är de eventuella biverkningar som förekommer vid eller efter behandling av ventrikulära arytmier? Kan det motivera den sporadiska användningen av prokainamid vid behandling av ventrikulära arytmier?

Prokainamid agerar som Na<sup>+</sup>-kanal blockerare och kan ges oralt, intramuskulärt eller intravenöst. Biverkningsprofilen är mer omfattande och allvarlig på humansidan. Hos hund kan behandling med prokainamid orsaka bradykardi, takykardi, hypotension vid snabb intravenös injicering, AV-block samt gastrointestinala störningar. Behandlingen kan också leda till *proarrhythmia*, det vill säga en uppkomst av arytmier eller en ökad förekomst av en befintlig arytm hos patienten. Prokainamid bör undvikas vid behandling av hundar med lever-, njur- och hjärtinsufficiens eller patienter med *torsades de pointes*. Den ska också undvikas vid behandling av vissa hundraser med specifika sjukdomar såsom Dobermann med dilaterad kardiomyopati eller Boxrar med arytmogent höger ventrikulär kardiomyopati.

Det finns indikationer i litteraturen att prokainamid kan vara ett mer fördelaktigt alternativ än till exempel lidokain vid behandling av ventrikulära takykardier hos hund och att det har färre skadliga effekter på hjärtat än amiodaron. Trots detta verkar det som att prokainamid används sällan inom veterinärmedicin och orsaken till detta har inte kunnat identifieras i denna litteraturstudie.

## SUMMARY

The most common type of arrhythmias in dogs and cats are ventricular tachyarrhythmias. Arrhythmias are often caused by an underlying condition such as cardiac failure, myocardial inflammation, volvulus, pancreatitis, etc. They can also be caused by certain drugs such as anesthetics or cardiac glycosides. In veterinary medicine, arrhythmias are most often treated with anti-rhythmic drugs. These can be classified into 4 classes depending on their mechanism of action. The use of anti-arrhythmic drugs of class I has been greatly reduced in both human and veterinary medicine. Procainamide for example, a class Ia anti-arrhythmic drug adopted in the treatment of ventricular arrhythmias is not used so often nowadays. The central question then becomes: How does procainamide affect the dog's heart and what are the possible side effects that occur during or after treatment of ventricular arrhythmias? Can it justify the infrequent use of procainamide in the treatment of ventricular arrhythmias?

Procainamide acts as Na<sup>+</sup> channel blocker and can be administered orally, intramuscularly or intravenously. The side-effect profile is more extensive and serious on the human side. In dogs, treatment with procainamide may cause bradycardia, tachycardia, hypotension in rapid intravenous injection, AV block and gastrointestinal disorders. The treatment may also lead to proarrhythmia, which is an appearance of an arrhythmia or an increased incidence of an existing arrhythmia in the patient. Procainamide should be avoided in the treatment of dogs with hepatic, renal and cardiac insufficiency or patients with *torsades de pointes*. It should also be avoided in the treatment of certain dog breeds with specific diseases such as Dobermanns with dilated cardiomyopathy or boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.

The literature suggests that procainamide could be a more advantageous treatment option when it comes to ventricular tachycardia than for example lidocaine and it was also associated with less major cardiac adverse events in comparison with amiodarone. Despite this, procainamide seems to be used infrequently in veterinary medicine and the reason behind that has not been possible to identify in this literature review.



## **INLEDNING**

Arytmier inom veterinärmedicin behandlas främst med hjälp av antiarytmiska läkemedel, så kallade antiarytmika. Just ventrikulära arytmier är de vanligaste typerna av arytmier hos hund och katt (Kittleson & Kienle, 1998) och behandlas med antiarytmika såsom lidokain, prokainamid, sotalol och amiodarone (Dennis, 2010). Antiarytmiska substanser klassificeras enligt Vaughan Williams klassificeringssystem i fyra olika klasser beroende på deras verkningsmekanism (Vaughan Williams, 1970). Användningen av klass I antiarytmiker har kraftigt minskat inom både humanmedicin och veterinärmedicin (Côte & Ettinger, 2005). Ett exempel är prokainamid, ett klass Ia antiarytmika som används vid behandling av ventrikulära arytmier. Läkemedel som innehåller prokainamid är avregistrerade i Sverige (FASS, 1997) och används väldigt sällan inom veterinärmedicin.

Denna studie syftar till att beskriva prokainamidets effekter på hundens hjärta vid behandling av ventrikulära arytmier och identifiera dess eventuella toxiska effekter och biverkningar för att kunna utreda varför prokainamid inte används i större utsträckning.

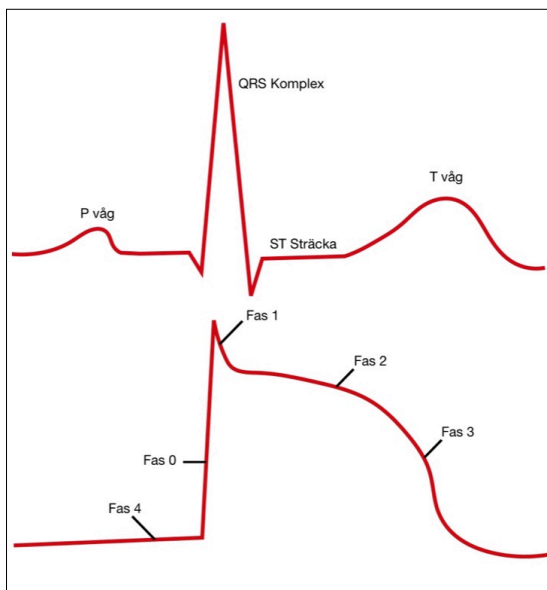
## **MATERIAL OCH METODER**

Material till litteraturstudien har hittats i databaserna Web of Science, Pubmed, FASS.se samt vetenskapliga böcker. Sökord som har använts är: ('Antiarrhythmic'\* or Procainamide\* or 'antiarrhythmic agent'\*) AND ('Ventricular arrhythmia\*' or arrhythmia\*) AND (dog\* or Canine\*).

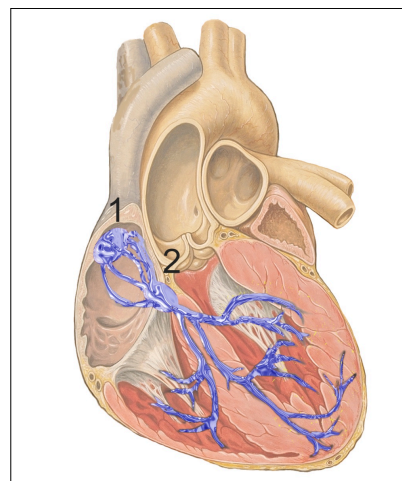
## LITTERATURÖVERSIKT

### Hjärtats retledningssystem

Hjärtats sammandragningar styrs av impulser det vill säga små elektriska signaler som skickas till delar av hjärtmuskulaturen. Impulserna regleras och genereras av ett retledningssystem. Systemet består av sinusknutan, AV-knutan (märkt som (2) i figur 2), His-bunten samt purkinjefibrer. Sinusknutan sitter i höger förmaksväggen (märkt som (1) i figur 2) och är den främsta pacemakern i hjärtat. (Dennis, 2010). Det finns två typer av celler i hjärtat: pacemakerceller som utgör retledningssystem och kontraktile myokardceller (Cranefield *et al.*, 1973). När en kontraktile myokardcell depolariseras öppnas spänningkänsliga  $\text{Na}^+$ -kanaler i deras cellmembran. Detta gör att natriumjoner flödar in och cellerna depolariseras hastigt och ger upphov till aktionspotentialens stigande del: fas 0 (se figur 1). Under fas 1 börjar membranet repolariseras, detta genom en snabb inaktivering av  $\text{Na}^+$ -kanalerna. Fas 1 fördröjs när spänningkänsliga  $\text{Ca}^{2+}$ -kanaler öppnas och bildar en så kallad platåfas eller fas 2. Det blir en jämvikt mellan inflödet av  $\text{Ca}^{2+}$  och  $\text{Na}^+$  och utflödet av  $\text{K}^+$ . Fas 3 börjar när utflödet av  $\text{K}^+$  överstiger inflödet av  $\text{Ca}^{2+}$  och cellmembranet återgår till sin negativa vilopotential, det vill säga fas 4. Till skillnad från de kontraktile cellerna saknar pacemakercellerna en stabil membranpotential vilket gör att de har en gradvis depolarisation under fas 4. (Sjaastad *et al.*, 2010).



Figur 1: Korrelation mellan hjärtmuskelcellens aktionspotential och EKG, reproducerad efter Läkartidningen 2015:112:DLUT.



Figur 2: Retledningssystem enligt Patrick J. Lynch, medical illustratör; C. Carl Jaffe, MD, cardiologist, Yale University Center for Advanced Instructional Media.

Aktionpotentialen börjar i sinusknutan där en elektrisk impuls genereras och orsakar en spänningsförändring som i sin tur leder till en så kallad p-våg (se figur 1) som ses vid ett elektrokardiogram (EKG) och en förmakskontraktion (Dennis, 2010). Impulsen förs till AV-knutan som sitter kranialt i septums vägg och cellerna i AV-knutan sprider impulsen vidare till His-bunten. Impulsledningen mellan AV-knutan och His-bunten sker långsamt för att förmaken ska kunna tömmas ordentligt till hjärtats kamrar innan de aktiveras. Fördröjningen ses som ett PQ-intervall på ett EKG. Impulsen sprids vidare till kammarväggen via purkinjefibrerna. Det sker en depolarisation i båda ventriklarna och de kontraheras. Depolarisationen ses som ett QRS komplex och den följs av en T-våg som avspeglar den ventrikulära repolarisation.

### **Hjärtfrekvens och uppkomst av arytmier**

Hjärtfrekvensen styrs via sympatisk och parasympatisk nervstimulering som förändrar SA-knutans aktivitet (Dennis, 2010). För att upprätthålla hjärtats normala fysiologiska funktion krävs därför en oförändrad impulsgenerering från sinusknutan samt en ostörd impulsledning. Olika arytmier förekommer beroende på vilket av dessa två system som störs. Denna litteraturstudie fokuserar på en typ av arytmier: ventrikulära arytmier som innefattar bland annat ventrikelflimmer och ventrikulär takykardi.

### **Ventrikulära arytmier**

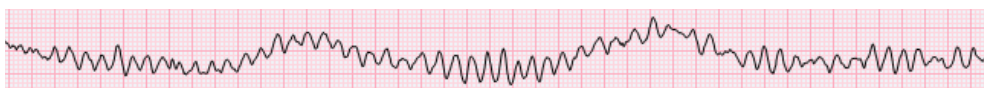
Ventrikulära arytmier härrör från ett ektopiskt fokus i kammarväggen eller vid en störd impulsledning (Kittleson & Kienle, 1998). Ett ektopiskt fokus är ett område i hjärtat som initierar onormala slag. Det är alltså pacemakerceller som kan bli spontant exciterade och ge upphov till en aktionspotential utanför sinusknutan. Detta kan i sin tur leda till en kammarkontraktion och ett extraslag. Ventrikulära arytmier kan orsakas av strukturella hjärtsjukdomar, systemiska sjukdomar eller läkemedel (Dennis, 2010). Tabell 1 visar de olika sjukdomar och läkemedel som orsakar ventrikulära arytmier som nämns av Dennis (2010).

Tabell 1: Olika sjukdomar och läkemedel som kan leda till ventrikulära arytmier hos hundar. (efter Dennis, 2010)

Strukturella hjärtsjukdomar	Systemiska hjärtsjukdomar	Läkemedel	Specifika orsaker hos vissa raser
Förvärvad hjärtsjukdom (framförallt hjärtinfarkt)	Hypoxi	Hjärtglykosider	Arytmogent höger ventrikulär kardiomyopati hos Boxer hundar
Medfödd hjärtsjukdom	Elektrolyt / syrabas obalans	Sympatomimetiska läkemedel	Dilaterad kardiomyopati hos Dobermann hundar
Hjärtsvikt	Autonomisk obalans (speciellt katekolamin överskott)	Anestetikum	Kongenital ventrikulär arytmier hos unga Tyska schäferhundar (yngre än 18 månader)
Trauma eller inflammation	CNS sjukdom	Antracyclin toxicitet	
Neoplasi	Systemisk inflammation (sepsis, parvovirus etc.)		
Myokardiell ischemi / infarkt	Sjukdom i bukorgan (Volvulus, pankreatit etc.)		
Fibros i myokardiet			

### Ventrikelflimmer

Ventrikelflimmer karakteriseras av kaotiska oregelbundna ventrikulära depolarisationer som kan orsakas av en störd impulsgenerering. QRS-komplexet och T-vågen på EKG går inte att urskiljas (Dennis, 2010).



Figur 3 : EKG av ventrikelflimmer (människa). Källa: Jason E. Roediger, 2012.

### Ventrikeltakykardi

Ventrikeltakykardi karakteriseras av en hög hjärtrytm (högre än 180 slag/min) samt sju eller flera konsekutiva *ventricular premature complexes* (VPC). Den orsakas av en tät generering av impulser från ektopiska foci i ventriklarna (Dennis, 2010). Det blir en spontan depolarisering och

initiering av kontraktioner. En ventrikeltakykardi kan klassas som monomorf när alla QRS ser lika ut, pleomorf om flera QRS morfologier ses under ett avsnitt av ventrikulär takykardi eller polymorf om QRS varierar mellan olika slag. Detta beror på antalet foci och ledningens variabilitet.



Figur 4: EKG av ventrikeltakykardi (människa). Källa: Glen Larson, 2006.

### Antiarytmiska behandlingar

Svåra arytmier kan ha allvarliga konsekvenser hos patienten som till exempel försämrad *cardiac output*, en ökad *mean systemic filling pressure (MSFP)* och en ökad myokard aktivitet (instabil hemodynamik) (Dennis, 2010). MSFP är det genomsnittliga trycket i cirkulationsystemet när blodet har distribuerats till alla kärl och organ och hemodynamik är studiet av den fysiologiska funktionen av blodcirkulationen (bland annat studeras blodtryck, hjärtfrekvens, puls, blodvolym, hjärtvolym, kärlmotstånd etc.). I vissa fall kan mindre allvarliga arytmier leda till mer allvarliga arytmier eller även till plötsligt hjärtstopp. Det är därför viktigt att behandla djuret så fort den diagnosticeras med hjärtrubbning (Dennis, 2010). Arytmier orsakas ofta av ett underliggande tillstånd som till exempel volvulus, sepsis, eller hjärtsvikt. Det enklaste är att behandla det underliggande tillståndet istället för att behandla själva arytmien. Dock är det inte alltid möjligt att göra det och då används antiarytmiska terapier som antiarytmiska läkemedel eller elektriska terapier (till exempel *defibrillation*, *pacemaker therapy* etc.). Det är viktigt att tänka på behandlingens begränsningar då det finns en risk att förvärra arytmien eller förvärra patientens kliniska status (Dennis, 2010).

De skadliga effekterna som orsakas av arytmier utvecklas som en konsekvens av en instabil hemodynamik och/eller en elektrisk instabilitet. Arytmier med instabil hemodynamik leder till en tillräckligt försämrad hjärtfunktion som resulterar i försämrad *cardiac output* eller hjärtsvikt. Arytmier med elektrisk instabilitet kan leda till plötsligt hjärtstopp eller uppkomst av en livshotande ventrikeltakykardi (som till exempel asystole, ventrikelflimmer etc.).

### ***Antiarytmiska läkemedel***

I veterinärmedicin behandlas arytmier oftast med hjälp av läkemedel (Dennis, 2010). Patienter med takyarytmier behandlas med läkemedel som syftar till att reducera hjärtats elektriska aktivitet genom att sakta ner depolarisationen i cellerna under fas 0 och fas 4 eller genom att förlänga repolarisationen i cellerna under fas 1, 2 och 3. Antiarytmika som används för behandling av takyarytmier klassas enligt deras verkningsmekanism. Vaughan Williams systemet är ett system som används ofta inom både veterinär- och humanmedicin och delar upp antiarytmika i 4 klasser enligt deras elektrofysiologiska effekter (Vaughan Williams, 1970). Effekterna kan vara riktade mot hjärtats jonkanaler till exempel kalium-jonkanaler, kalcium-jonkanaler och natrium-jonkanaler eller riktat på receptorer till exempel beta-adrenerga receptorer (se tabell 2).

Tabell 2: Klassificering av antiarytmiska läkemedel. AF = Atrial Fibrillation, ARVT = Atrioventricular reciprocating tachycardia (accessory pathway mediated), AV = Atrioventricular; SVT = Supraventricular tachycardia. Producerad fritt efter Vaughan Williams (1970).

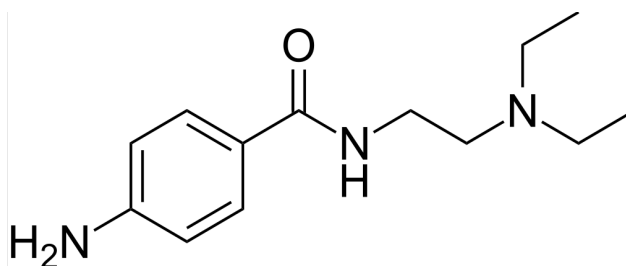
Klass	Verkningsmekanism	Exempel	Användning
I	Blockerar Na <sup>+</sup> -kanaler		
Ia	Saktar ner depolarisationen under fas 0 Förlänger repolarisationen	Quinidine Pokainamid Disopyramid	Ventrikulära arytmier Supraventrikulära arytmier (inklusive AVRT och AF omvandling)
Ib	Saktar ner depolarisationen under fas 0 i 'abnormal tissue' (liten effekt på normal tissue) Förkortar repolarisationen	Lidokain Mexiletin Tokainid Phenytoin	Ventrikulära arytmier
Ic	Saktar ner depolarisationen markant under fas 0	Flekanid Enkainid Propafenon	Liten klinisk erfarenhet inom veterinärmedicin
II	Antiadrenerga läkemedel	Atenolol Propranolol Esmolol Metoprolol	Låg ventrikulär frekvens i atriala takyarytmier SVT som innefattar AV-knutan Ventrikulära arytmier
III	Förlänger repolarisationen	Sotalol Amiodaron Bretylium	Ventrikulära arytmier Supraventrikulära arytmier
IV	Blockerar Ca <sup>2+</sup> kanaler	Diltiazem Verapamil	Låg ventrikulär frekvens i atriala takyarytmier SVT som innefattar AV-knutan

## Prokainamid

Prokainamid är en aktiv substans i läkemedel som används för att behandla ventrikulära arytmier. Prokainamid är en Na<sup>+</sup>-kanal blockerare (Dennis, 2010) och kan då klassificeras som klass Ia enligt Vaughan Williams systemet. Den verkar genom att binda intracellulärt i kardiomyocyter, blockerar Na<sup>+</sup>-inflödet och hämmar K<sup>+</sup> utflödet (Miller & Adams, 2009). Därigenom hämmas depolarisationen under fas 0 och repolarisationen förlängs. Administrationen kan ske *per os*, intramuskulärt eller intravenöst (Dennis, 2010).

Prokainamid (C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O) liknar prokain i sin struktur, men i stället för en estergrupp har prokainamid en amidgrupp (figur 5). Denna substitution förlänger dess halveringstid med 3-4 timmar jämfört med prokain vilket gör att den anses mer effektiv för att behandla ventrikulära arytmier än att behandla atriala arytmier då den behöver inte ges så ofta under dagen (Papich *et al.*, 2009).

Prokainamid verkar genom att förlänga refraktärperioden, det vill säga den period efter en aktionspotential, när cellmembranet inte kan stimuleras till en ny aktionspotential eller genom att minska myokardens retbarhet. Den kan även sänka ledningshastigheten. På ett elektrokardiogram ses effekten som en QRS utvidgning samt en förlängning av PR och QT intervaller. (Papich *et al.*, 1986).



Figur 5: Kemiska strukturen av Prokainamid. Källa: Wikipedia.



### **Farmakokinetik - Metabolism och elimination**

Intramuskulär och intravenös administrering av prokainamid leder till en närapå omedelbar effekt. Vid oral administrering ligger hundarnas biotillgänglighet runt 85% och absorptionens halveringstid är ca 0.5 timmar (Plumb, 2011). Hos människor metaboliseras procainamidet i levern där det sker en acetyleringen av substansen till en mindre toxisk metabolit: N-acetylprokainamid (NAPA). Metaboliten ger en antiarytmisk effekt av klass III (Papich *et al.*, 2009). Hundarna däremot är de enda däggdjur som inte producerar NAPA. Detta gör att hundarna får ett visst skydd och får en lindrigare biverkningsprofil. Hundarnas oförmåga att metabolisera prokainamid kan vara en förklaring till deras högre doser och högre plasmakoncentrationer. Distributionen sker främst till cerebrospinalvätskan, levern, mjälten, njurarna, lungorna, hjärtat och musklerna. Distributionsvolym hos hundarna är cirka 1,4-3 L/kg (Plumb, 2011). Prokainamid kan passera över till placenta och kan utsöndras via mjölken. Eliminationen sker via njurarna och eliminationens halveringstid ligger runt 2,5-3 timmar. Nittio procent av en intravenös dos utsöndras via njurarna 24 timmar efter administreringen. Femtio till sjuttio procent av det som utsöndras är oförändrad prokainamid.

### **Kontraindikationer**

Prokainamid bör inte användas på hundar med hypersensitivitet mot prokainamid, prokain eller läkemedel som innehåller ett kemiskt liknande agens (Plumb, 2011). Prokainamid ska inte heller användas på hundar med *torsades de pointes* (snabb polymorf ventrikulär takykardi) eller AV-block (ledningsrubbnings av elektriska impulser från förmak till kammare). Den ska undvikas hos patienter med lever-, njur- och hjärtinsufficiens. Dobermann med dilaterad kardiomyopati, Boxrar med arytmogent höger ventrikulär kardiomyopati och hundar med aortastenosis utgör också en riskgrupp när det gäller behandling med prokainamid.

### **Dosering**

Prokainamid kan användas som verksamt substans på egen hand men kan också kombineras med betareceptorantagonister eller andra klass I substanser som till exempel lidokain (Ware, 2007). Dosering för hundar varierar mellan olika källor. Tabell 3 visar olika doseringar för olika behandlingar enligt Plumb D. (2011).

Tabell 3: Dosering av prokainamid för behandling av olika arytmier. Producerad fritt efter Plumb, D. (2011). *Plumb's veterinary drug handbook, 7th edition.*

Referens	Behandling av	Doser (hund)
Gordon, 2008	Ventrikulära Takyarytmier	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intravenös bolus: 2-4mg/kg under 2min</li> <li>Per os administrering: 20-30 mg/kg varje 6-8 timmar.</li> </ul>
Wright, 2000	Akut behandling av SVT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intravenös administrering: 6-8 mg/kg under 3min (OBS: ges efter administrering av läkemedel för att sakta ner AV-knutans retledning)</li> <li>Intramuskulär administrering: 6-20 mg/kg</li> </ul>
Wright, 2000	Kronisk behandling	Per os administrering: 10-20 mg/kg varje 6-8 timmar.
Moise, 2000	Ventrikulär takykardi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akut: 10-15 mg/kg intravenös bolus under 1-2 min</li> <li>Kronisk: 10-20 mg/kg per os varje 6 timmar</li> </ul>
Meurs, 2002	Ventrikulär arytm	Per os administrering: 20-23 mg/kg varje 8 timmar

### **Toxicitet och biverkningar**

Det finns många toxiska effekter som kan uppträda om prokainamidets koncentration inte ligger i det terapeutiska fönstret. Toxiska koncentrationer ligger över 10ug/ml (Rosen *et al.*, 1972). De vanligaste biverkningarna är bland annat bradykardi, takykardi, hypotension och AV-block som ses efter intravenös administrering. Långvarig administrering kan orsaka *proarrhythmia*, det vill säga en uppkomst av arytmier eller en ökad förekomst av en befintlig arytm som orsakas av själva terapin. *Proarrhythmia* har inte dokumenterats i veterinärmedicin men man misstänker att det faktiskt förekommer hos hund (Church *et al.*, 2008). Gastrointestinala störningar kan också förekomma vid oral administrering. (Meurs *et al.*, 2002). För att undvika dessa biverkningar är det därför viktigt att övervaka blodtrycket och EKG:t under administrering av prokainamid. I en studie gjord för att undersöka skillnaden mellan effekterna av prokainamid samt lidokain på hundens hjärta och njurar visade resultaten att prokainamid hade en effekt på njurarna som ledde till ett sänkt *glomerular filtration rate* (GFR) och ett sänkt *effective renal plasma flow* (ERPF) (Mandel *et al.*, 1975).

### **Användning idag**

Prokainamid har visat sig vara effektiv vid behandling av ventrikulära arytmier hos hund (Gordon *et al.*, 2008). Den minskar frekvensen av ventrikulära takyarytmier men verkar inte kunna förhindra plötslig död hos patienter med svåra underliggande hjärtsjukdomar. Därför rekommenderas den inte vid behandling av dobermann, pinscher och boxer med kardiomyopati eller hundar med aortastenosis som kan leda till plötslig död. Prokainamid används mest inom intensivvården som ett sekundärt alternativ till lidokain (Schaer *et al.*, 2016). Hundar med 'malign' ventrikulär takykardi eller bedövade hundar med ventrikulär takyarytmi som har behandlats med lidokain utan förbättring kan få prokainamid istället.

Lidokain och amiodaron är två antiarytmika som används i första hand vid behandling av ventrikulära arytmier (Dennis *et al.*, 2010). Lidokain används kliniskt för att behandla akuta livshotande ventrikulära arytmier. Det ger en snabb effekt, är säkert och har en kort halveringstid vilket gör det idealiskt vid akuta ingrepp. Dess korta halveringstid möjliggör också snabba förändringar i serumkoncentrationen. Den är vanligtvis det mest effektiva antiarytmiska läkemedlet som man kan använda för att behandla en ventrikulär arytmia. Toxiska effekter och biverkningar kan förekomma vid behandling med lidokain. Några exempel är CNS-störningar vid toxiska koncentrationer eller *atrioventricular block* om hunden har problem med retledningssystem (Gordon *et al.*, 2008). Amiodaron används alltmer inom veterinärmedicin. Denna ökande användning beror främst på den ökade dödligheten och uppkomsten av proarytmier hos patienter som behandlas med klass I antiarytmika. Den används främst för att förhindra plötslig död. Dess biverkningsprofil hos hundar saknar ofta dokumentation men i vissa fall har hundar fått gastrointestinala störningar vid behandlingen (Gordon *et al.*, 2008). Några studier visade även att vissa hundar som behandlats med amiodaron fick förhöjda levervärden och neutropeni (Jacobs *et al.*, 2000).

## DISKUSSION

Användningen av klass I antiarytmika har minskat inom både humanmedicin och veterinärmedicin (Côte & Ettinger, 2005). Med hänsyn till alla biverkningar som kan uppstå vid behandling av människor kan det vara förståeligt att prokainamid inte används så mycket inom humanmedicin idag. Biverkningar som kan förekomma är bland annat ventrikulär dysrytmi, bradykardi, hypotension, chock, gastrointestinala störningar (diarré, kräkningar) samt CNS-störningar (depression, psykos etc.) (Giardina *et al.*, 1972). Prokainamid kan också leda till uppträdandet av ett syndrom som liknar *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE), en kronisk reumatisk systemsjukdom som kännetecknas av inflammation och orsakar smärta i lederna (artralgi) och smärta i musklerna (myalgi) (Petri *et al.*, 2012). Däremot försvinner detta syndrom vid slutet av behandlingen (Bigger *et al.*, 1972). Det upptäcktes även att prokainamid kan störa funktionen hos pacemakers (Gay *et al.*, 1974). Höga doser av prokainamid leder till en störning av den artificiella membranpotentialen och kan därför leda till en supraventrikulär takykardi som stör pacemakers funktion och kan vara dödlig. Biverkningsprofilen hos människor kan då förklara varför prokainamid inte används så ofta inom humanmedicin nuförtiden.

Det finns emellertid några studier som jämför prokainamid med andra antiarytmika som till exempel lidokain och amiodaron och som visar att prokainamid är ett bättre alternativ när det gäller behandling av monomorf ventrikulär takykardi hos människor. I tre studier jämfördes de antiarytmiska effekterna av prokainamid och lidokain och alla tre visade att prokainamid hade en bättre effekt vid behandling av monomorfisk ventrikulär takykardi. (Bigger *et al.*, 1972; Gorgels *et al.*, 1996; Komura *et al.*, 2010). I en randomiserad prospektiv studie jämfördes effekten av prokainamid och amiodaron vid behandling av 'bred-QRS' takykardier hos människor (det vill säga ventrikulära takykardier) och resultaten visade att prokainamid hade mindre skadliga effekter på hjärtat och en högre andel upphörda takykardier inom 40min (Ortiz *et al.*, 2016). Lidokain verkar vara ett bättre alternativ när det gäller behandling av akuta livshotande ventrikulära arytmier, dock finns det ingen tydlig förklaring till varför prokainamid används som ett sekundärt alternativ till lidokain eller amiodaron i andra fall.

På veterinärsidan finns det inte så många studier som jämför effekten av de olika antiarytmika (prokainamid, amiodaron och lidokain) som används vid behandling av ventrikulära arytmier. Endast ett begränsat antal studier har utförts på hund och de studierna jag har hittat var experimentella och använde sig av några enstaka patienter (en till tre hundar). Dessutom finns

det många skillnader i dos mellan olika källor. Nuförtiden brukar veterinärer i kliniken ge 20 till 30 mg/kg oralt varje 6 timmar (Gordon *et al.*, 2008). Vid intravenös administrering brukar de ge en långsam injektion först (intermittent bolus-dos) på 2 till 4 mg/kg och den totala dosen brukar ligga mellan 12 till 20 mg/kg (tills arytmier kontrolleras). Dessa doser verkar vara effektiva och toxicitet ses sällan vid dessa intervaller. Risk för ackumulation har bara dokumenterats hos människor och orsaken till det kan vara att de bryter ner prokainamidet och bildar metaboliten NAPA som i sin tur ackumuleras i njurarna (Vlasses *et al.*, 1986).

Den här litteraturstudien syftade till att beskriva prokainamidets effekter på hundens hjärta vid behandling av ventrikulära arytmier och identifiera dess eventuella toxiska effekter och biverkningar för att kunna utreda varför prokainamid inte används i större utsträckning. Det vetenskapliga underlaget indikerar att prokainamid kan vara effektivt vid behandling av ventrikulära arytmier på hund. Det knapphändiga uppgifterna som finns pekar mot att inga toxiska metaboliter bildas under metabolismen av prokainamid och att biverkningsprofilen hos hundar är lindrig. Det är tveksamt om det finns tillräcklig dokumentation för att föreslå en mer omfattande användning av prokainamid än vad som används i dagsläget. Den mindre gynnsamma biverkningsprofilen på människa kan vara en orsak till den begränsade användningen tillsammans med antalet behandlingsalternativ vid arytmier hos hund. Men med hänsyn till effektivitet och biverkningsprofil kan det vara önskvärt att genomföra ytterligare forskning kring prokainamidets kinetik och dynamik för att därigenom stärka den vetenskapliga evidensen och utröna huruvida prokainamid har potential att bli ett förstahandsalternativ vid behandling av ventrikulära arytmier på hund.

## LITTERATURFÖRTECKNING

Aagaard, P., Sydow, J., Börjesson, M., Bergfeldt, L. and Braunschweig, F. (2015). *Tidig repolarisation på EKG Definitioner, prevalens och prognostisk betydelse*. [online] Läkartidningen.se. Available at: <http://www.xn--lkartidningen-bfb.se/Klinik-och-vetenskap/Klinisk-oversikt/2015/10/Tidig-repolarisation-pa-EKG/>.

Cranefield, P., Wit, A. And Hoffman, B. (1973). Genesis of Cardiac Arrhythmias. *Circulation*, 47(1), pp.190-204.

Dennis, S. (2010). 'Chapt 16: Arrhythmias'. *BSAVA manual of canine and feline cardiorespiratory medicine*. 2nd ed. Quedgeley: British Small Animal Veterinary Association, pp.200-219.

Echt, D., Liebson, P., Mitchell, L., Peters, R., Obias-Manno, D., Barker, A., Arensberg, D., Baker, A., Friedman, L., Greene, H., Huther, M. and Richardson, D. (1991). Mortality and Morbidity in Patients Receiving Encainide, Flecainide, or Placebo. *New England Journal of Medicine*, 324(12), pp.781-788.

Ettinger, S. and Suter, P. (1970). *Canine cardiology [by] Stephen J. Ettinger [and] Peter F. Sutter*. Philadelphia: W.B. Saunders.

Côte E., Ettinger, S.J. (2005). Electrocardiography and Cardiac Arrhythmias. I Ettinger, S.J., Feldman, E.C. (red.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 1040- 1077.

Fass.se. (2018). *FASS Allmänhet*. [online] Available at: <https://www.fass.se/LIF/result?query=prokainamid&userType=1> [Accessed 20 Feb. 2018].

Gay, R. and Brown, D. (1974). Pacemaker failure due to procainamide toxicity. *The American Journal of Cardiology*, 34(6), pp.728-732.

Giardina, E. and Bigger, J. (1972). The Pharmacology and Clinical Use of Lidocaine and Procainamide. In: *Symposium on Cardiac Arrhythmias*.

Gordon, S., Kittleson, M. (2008). 'Chapter 17: Drugs used in the management of heart disease and cardiac arrhythmias'. *Small animal clinical pharmacology*. 2nd ed. Edinburgh [etc.]: Saunders, pp.380–457.

Gorgels, A., van den Dool, A., Hofs, A., Mulleneers, R., Smeets, J., Vos, M. and Wellens, H. (1996). Comparison of procainamide and lidocaine in terminating sustained monomorphic ventricular tachycardia. *The American Journal of Cardiology*, 78(1), pp.43-46.

Jacobs, G., Calvert, C. and Kraus, M. (2000). Hepatopathy in 4 Dogs Treated with Amiodarone. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(1), pp.96-99.

Kittleson, M.D., Kienle, R.D. (1998). *Small Animal Cardiovascular Medicine*. St. Louis: Mosby.

Komura, S., Chinushi, M., Furushima, H., Hosaka, Y., Izumi, D., Iijima, K., Watanabe, H., Yagihara, N. and Aizawa, Y. (2010). Efficacy of Procainamide and Lidocaine in Terminating Sustained Monomorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation Journal*, 74(5), pp.864-869.

Mandel, W., Laks, M., Arieff, A., Obayashi, K., Hayakawa, H. and McCullen, A. (1975). Cardiorenal effects of lidocaine and procaine amide in the conscious dog. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 228(5), pp.1440-1445.

Meurs, K., Spier, A., Wright, N., Atkins, C., DeFrancesco, T., Gordon, S., Hamlin, R., Keene, B., Miller, M. and Moise, N. (2002). Comparison of the effects of four antiarrhythmic treatments for familial ventricular arrhythmias in Boxers. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(4), pp.522-527.

Miller M.W., Adams H.R., (2009). Antiarrhythmic agents. I Riviere, J.E., Papich, M.G. (red.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Ames: John Wiley & Sons, 575-602.

Moise, N. (2000). Ventricular Arrhythmias. *Kirk's current Veterinary Therapy: XIII Small Animal Practice*. J Bonagura Ed. Philadelphia, WB Saunders 733-737.

Ortiz, M., Martín, A., Arribas, F., Coll-Vinent, B., del Arco, C., Peinado, R. and Almendral, J. (2016). Randomized comparison of intravenous procainamide vs. intravenous amiodarone for the acute treatment of tolerated wide QRS tachycardia: the PROCAMIO study. *European Heart Journal*. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw230.

Papich, M., Davis, L. and Davis, C. (1986). Procainamide in the dog: antiarrhythmic plasma concentrations after intravenous administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 9(4), pp.359-369.

Papich, M., Riviere, J. and Adams, H. (2009). *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 9th ed. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell, pp.575-602.

Petri, M., Orbai, A., Alarcón, G., Gordon, C., Merrill, J., Fortin, P., Bruce, I., Isenberg, D., Wallace, D., Nived, O., Sturfelt, G., Ramsey-Goldman, R., Bae, S., Hanly, J., Sánchez-Guerrero, J., Clarke, A., Aranow, C., Manzi, S., Urowitz, M., Gladman, D., Kalunian, K., Costner, M., Werth, V., Zoma, A., Bernatsky, S., Ruiz-Irastorza, G., Khamashta, M., Jacobsen, S., Buyon, J., Maddison, P., Dooley, M., van Vollenhoven, R., Ginzler, E., Stoll, T.,

- Peschken, C., Jorizzo, J., Callen, J., Lim, S., Fessler, B., Inanc, M., Kamen, D., Rahman, A., Steinsson, K., Franks, A., Sigler, L., Hameed, S., Fang, H., Pham, N., Brey, R., Weisman, M., McGwin, G. and Magder, L. (2012). Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 64(8), pp.2677-2686.
- Plumb, D. (2011). *Plumb's veterinary drug handbook*. Oxford: Wiley-Blackwell.
- Rosen, M., Gelband, H. and Hoffman, B. (1972). Canine Electrocardiographic and Cardiac Electrophysiologic Changes Induced by Procainamide. *Circulation*, 46(3), pp.528-536.
- Schaer, M. and Gaschen, F. (2016). *Clinical Medicine of the Dog and Cat*. 3rd ed. Milton: CRC Press.
- Sjaastad, O., Hove, K. and Sand, O. (2010). *Physiology of domestic animals*. Oslo: Scandinavian Veterinary Press, pp.355-424.
- Vaughan Williams, EM (1970) Classification of antiarrhythmic drugs. In Symposium on Cardiac Arrhythmias (Eds. Sandoe E, Flensted- Jensen E, Olsen KH). Astra, Elsinore. Denmark (1970).
- Vlasses, P., Ferguson, R., Rocci, Jr., M., Raja, R., Porter, S. and Greenspan, A. (1986). Lethal Accumulation of Procainamide Metabolite in Severe Renal Insufficiency. *American Journal of Nephrology*, 6(2), pp.112-116.
- Ware, W. (2007). *Cardiovascular disease in small animal medicine*. London: Manson Publishing/The Veterinary Press.
- Wright, K. (2000). Assessment and treatment of supraventricular tachyarrhythmias. *Kirk's current Veterinary Therapy: XIII Small Animal Practice*. J Bonagura Ed. Philadelphia, WB Saunders 726-730.