

Antiarytmická léčba u fibrilace síní

R. Čihák

Klinika kardiologie, Oddělení arytologie, IKEM, Praha

Souhrn

Cílem antiarytmické léčby pacientů s fibrilací síní především zmírnění obtíží kontrolou srdeční frekvence a kontrolou rytmu. Kontrola frekvence často postačuje. V porovnání s robustními daty v prevenci tromboembolických komplikací jsou jen omezené údaje o tom, jaká a jak intenzivní kontrola frekvence má být. Akutní i chronické kontroly frekvence lze dosáhnout betablokátory, digoxinem, kalciovými blokátory diltiazemem a verapamilem, ať už jednotlivě nebo v kombinacích. Další součástí léčby fibrilace síní je obnova a udržení sinusového rytmu. K tomu lze použít propafenon, flecainid, sotalol, dronedaron a amiodaron. Tato antiarytmika zvýší pravděpodobnost udržení sinusového rytmu asi dvojnásobně. Pokud léčba antiarytmiky selže, lze zvážit kombinační léčbu nebo katetrizační ablací. Očekávalo se, že udržení sinusového rytmu zlepší morbiditu pacientů s fibrilací síní, ale dosavadní studie mezi kontrolou frekvence a kontrolou rytmu nenalezly významný rozdíl.

Klíčová slova

fibrilace síní – antiarytmika – kontrola srdeční frekvence – kontrola srdečního rytmu

Antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation

Abstract

The aim of antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation is mainly to improve symptoms by heart rate and rhythm control. Rate control is often sufficient. Compared to the robust data on stroke prevention, there is very little evidence to inform the best type and intensity of rate control treatment. Both acute and long-term pharmacological rate control can be achieved with beta-blockers, digoxin, calcium channel blockers (diltiazem and verapamil), or combination therapy. Restoring and maintaining sinus rhythm is also an integral part of AF management. Propafenone, flecainide, sotalol, dronedarone and amiodarone can be used. Antiarrhythmic drugs approximately double the probability of sustained sinus rhythm compared with placebo. Catheter ablation or combination therapy is often effective when antiarrhythmic drugs fail. Although it was expected that maintaining sinus rhythm can improve the outcomes in AF patients, trials comparing rhythm control and rate control showed no difference.

Key words

atrial fibrillation – antiarrhythmic drugs – rate control – rhythm control

Úvod

Léčba pacienta s fibrilací síní (FS) by měla být komplexní. Hlavními cíli léčby je prevence tromboembolických příhod, ovlivnění symptomů pacienta pomocí kontroly srdečního rytmu a srdeční frekvence a v neposlední řadě také ovlivnění a léčba dalších kardiovaskulárních (KV) onemocnění a komorbidit, které vznik FS často provázejí (tab. 1).

Kontrola srdečního rytmu vs. kontrola srdeční frekvence

Kontrola srdeční frekvence je indikována jako léčba první volby u všech nemocných vyšetřovaných pro nově vzniklou FS, a to nejméně do doby, než můžeme provést kardioverzi, popř. tam, kde je kardioverze neúspěšná nebo nevhodná. Při déletrvající FS je vhodný alespoň jeden pokus o obnovu sinusového rytmu. I v případě strategie kontroly rytmu je zapotřebí v medikaci kontrolující frekvenci pokračovat do obnovy stabilního sinusového rytmu

jako prevence vysoké tepové frekvence v případě rekurentní FS.

Kontrola frekvence je dle řady studií minimálně srovnatelný postup s kontrolou rytmu. Kvůli jejich vstupním kritériím (průměrný věk 70 let, nižší ejekční frakce levé komory (heart failure with reduced ejection fraction – HFrEF) jen u 25 % nemocných) ale tyto závěry nelze přenést na všechny pacienty. Zejména pacienti mladší, významně symptomatizující či se srdečním selháním (SS) mají výrazný prospěch ze sinusového rytmu. Antiarytmika u nich však často sinusový rytmus neudrží, a vhodná je tak nefarmakologická léčba. Naopak pro starší a minimálně symptomatizující pacienty je léčbou volby kontrola frekvence. Iniciálně zvolená strategie se však může ukázat jako neúspěšná a poté je nutno přejít na alternativní přístup. Studie, které sledují přínos moderní léčby

FS vč. katetrizačních ablací (CABANA, EAST), probíhají.

Kontrola srdeční frekvence u FS

Kontrola frekvence tvoří integrální součást péče o pacienty s FS. Často stačí ke zmírnění příznaků souvisejících s FS sama o sobě. V porovnání s prevencí cévní mozkové příhody (CMP) a kontrolou rytmu zde existuje velmi málo spolehlivých důkazů, na jejichž základě bychom mohli volit nejlepší typ a intenzitu terapie směřující ke kontrole frekvence. Farmakologické kontroly frekvence lze dosáhnout akutně či dlouhodobě, a to betablokátory, digoxinem, blokátory vápníkových kanálů diltiazemem a verapamilem, případně kombinovanou léčbou. Srdeční frekvenci zpomaluje také řada antiarytmik (amiodaron, dronedaron, sotalol a do určité míry i propafenon), ovšem ta mají být podávána převážně pacientům vyžadujícím kontrolu rytmu.

Prevence tromboembolických komplikací

- stanovení rizika tromboembolií a krvácivých komplikací
 - CHA₂DS₂-VASc skóre
 - HASBLED skóre
- výběr antikoagulační léčby

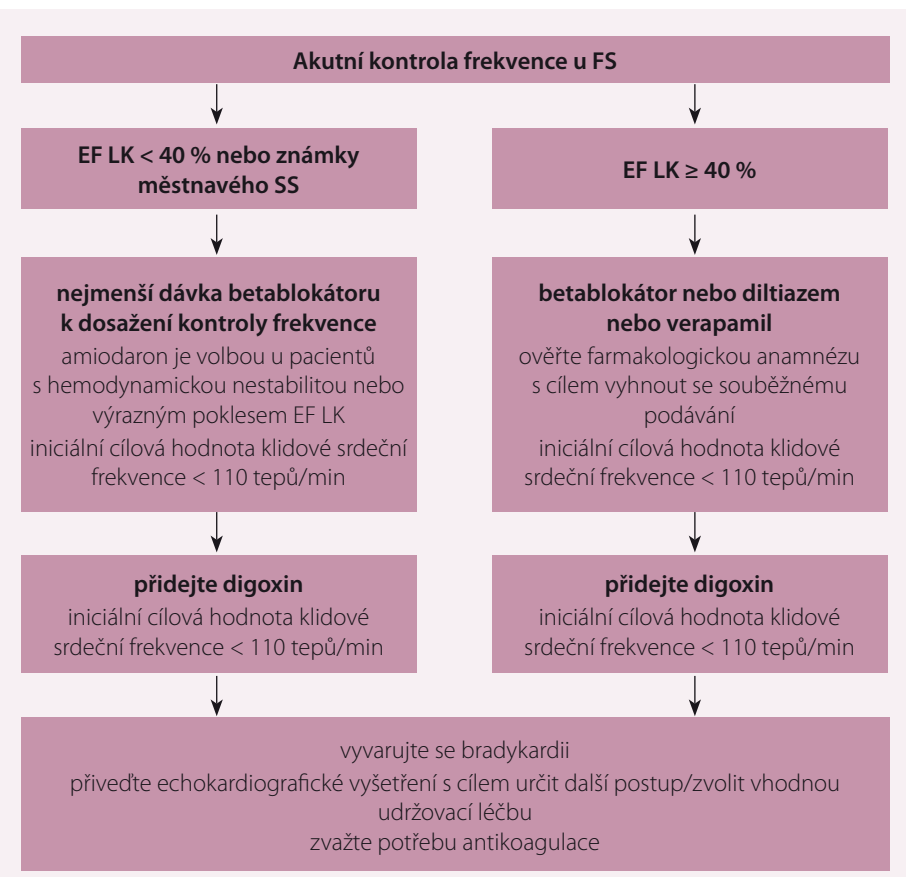
Kontrola symptomů nemocného

- kontrola srdeční frekvence
- kontrola srdečního rytmu

Ovlivnění kardiovaskulárních onemocnění a dalších komorbidit

- léčba hypertenze, diabetu, srdečního selhání, ischemické choroby srdeční a dalších onemocnění
- změna životy správy – omezení kouření, spotřeby alkoholu, snížení nadváhy, zvýšení fyzické aktivity
- vzít v úvahu možnosti a preference pacienta

Tab. 1. Základní principy léčby pacientů s fibrilací síní.



EF LK – ejekční frakce levé komory, FS – fibrilace síní, SS – srdeční selhání

Obr. 1. Akutní kontrola srdeční frekvence u pacientů s fibrilací síní. Převzato z [3].

Akutní kontrola srdeční frekvence

U akutní nově vzniklé FS často nastává potřeba zpomalit srdeční frekvenci. Lékaři by měli pátrat po příčinách tachykardie, jako je SS, infekce, endokrinní dysbalance, anémie a další

onemocnění. Při snaze o akutní kontrolu frekvence dáváme přednost betablokátorům a diltiazemu/verapamilu před digoxinem, neboť jejich působení nastupuje rychle a vysoký tonus sympatiku snižují účinně. Výběr léčiva

a cílová srdeční frekvence závisejí na charakteristikách pacienta, jeho příznacích a funkci levé komory (obr. 1). Vhodnější je nesnižovat frekvenci zpočátku příliš razantně. U kriticky nemocných pacientů a u těch, kteří mají těžce narušenou funkci levé komory, lze přistoupit k intravenózní aplikaci amiodaronu, jestliže vysoká srdeční frekvence vede k hemodynamické nestabilitě. U nestabilních pacientů je namíste zvážit urgentní kardioverzi.

Dlouhodobá farmakologická kontrola frekvence

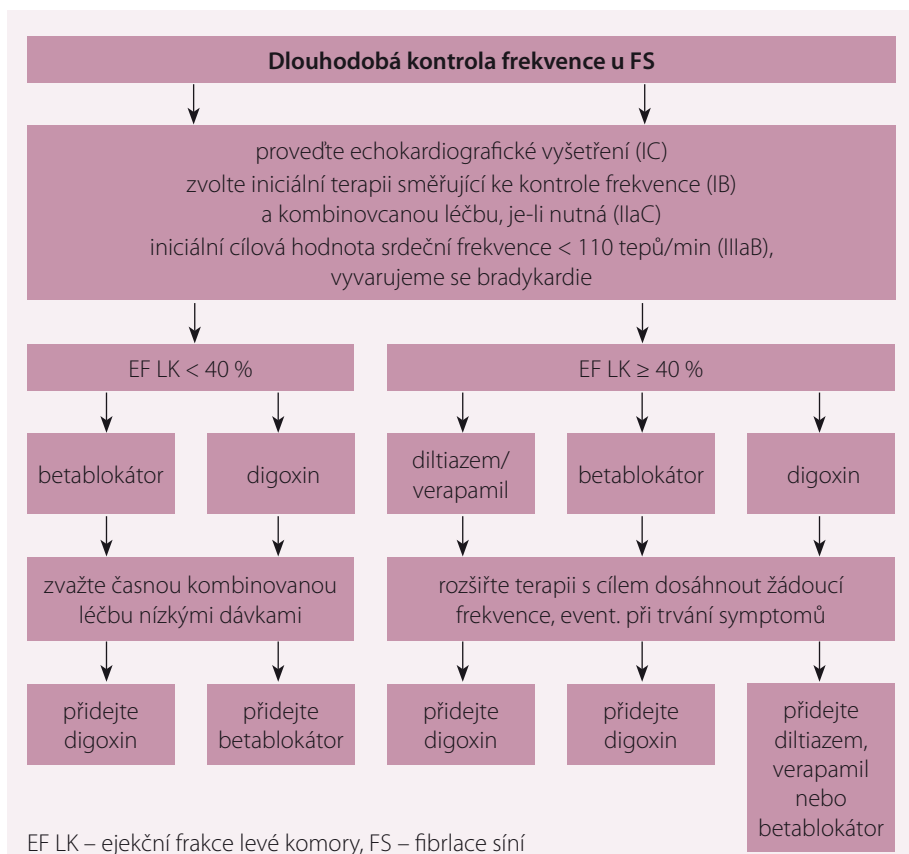
Monoterapie blokátory beta-adrenergních receptorů je ve snaze snížit srdeční frekvenci často volena jako první, což je dáno převážně pozorováními, podle nichž lze takto dosáhnout akutní kontroly nad srdeční frekvencí lépe než digoxinem (obr. 2). Je zajímavé, že prognostický přínos betablokátorů u pacientů se sinusovým rytmem a SS při HFrEF se u pacientů s FS vytrácí. Verapamil či diltiazem lze ke kontrole frekvence použít také. Vzhledem k jejich negativním inotropním efektům bychom je neměli podávat pacientům s HFrEF. Srdeční glykosidy jako digoxin a digitoxin byly a jsou podávány po více než 2 století, ovšem v posledních 15 letech je jejich využití zvolna na ústupu. V randomizované studii Digitalis investigation group (DIG) neměl digoxin v porovnání s placebem žádný vliv na mortalitu pacientů s HFrEF a sinus rytmem, nicméně snižoval četnost hospitalizací. Nižší dávky digoxinu odpovídající sérovým koncentracím digoxinu 0,5–0,9 ng/ml mohou být spojeny s lepší prognózou. Amiodaron lze ve snaze o kontrolu frekvence použít jako ultimum refugium. Široké spektrum jeho extrakardiálních nežádoucích účinků činí z amiodaronu „rezervní“ léčivo pro pacienty, u nichž nelze kontroly frekvence dosáhnout kombinovanou léčbou (např. betablokátozem nebo verapamilem/diltiazemem plus digoxinem).

Volba betablokátoru, diltiazemu/verapamilu, digoxinu nebo kombinované léčby by měla být prováděna individuálně, po zvážení všech pacientových onemocnění. Dostupná léčiva mají své nežádoucí účinky – pacientům by nejprve měla být podávána v nízkých dávkách, s následnou titrací dávek za účelem zmírnění příznaků. V praxi je k dosažení uspokojivé srdeční frekvence často zapotřebí kombinované léčby [1–3].

Cílová srdeční frekvence u FS

Kontrolou frekvence léčbu začínáme. Optimální cílová srdeční frekvence u pacientů s FS

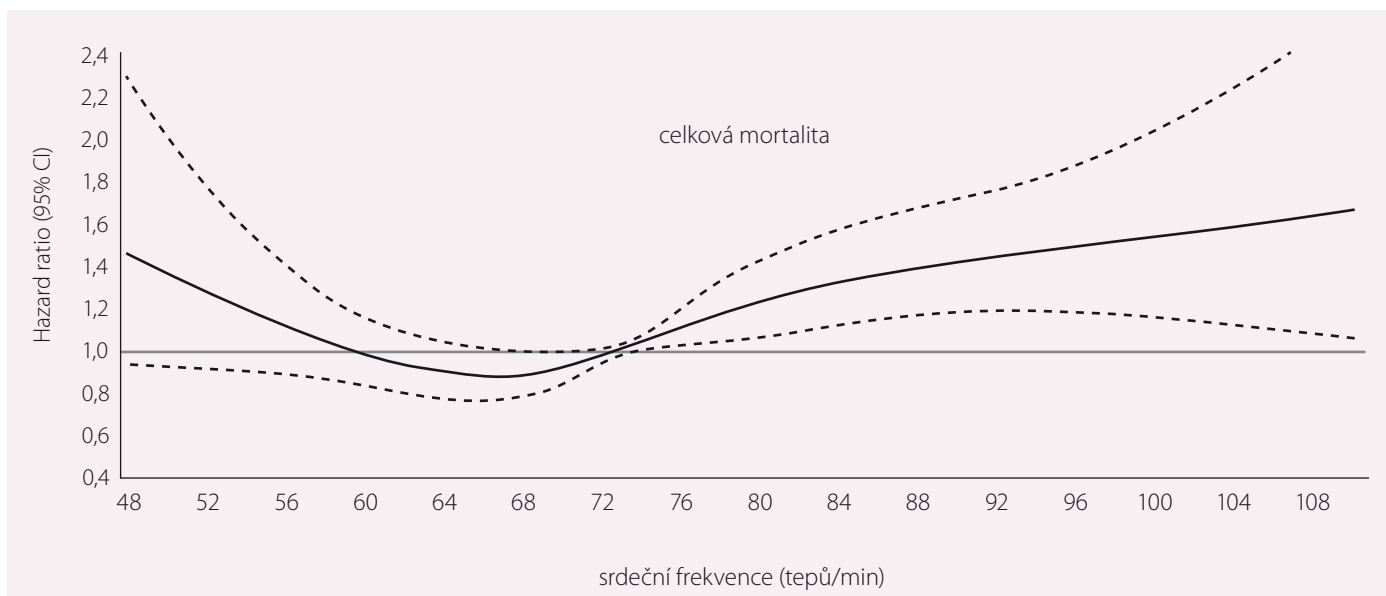
není definována. Stále není jasné, jaká frekvence komor by při FS měla být ta správná. Podle starších verzí guidelines byla doporučována klidová srdeční frekvence 60–80/min a při mírné zátěži 90–115/min. Tato doporučení však byla jen arbitrární a neopírala se o závěry studií. Nebylo také jasné, zda se máme řídit jen hodnotami zjištěnými na jednorázové křivce EKG nebo zda máme dosažení frekvence ověřovat holterovskou monitorací EKG či ergometrií. Data ze studií porovnávacích kontrolu rytmu a kontrolu frekvence jasně neprokázaly, že by intenzivnější kontrola frekvence byla spojena s nižší morbiditou. Studie RACE II porovnávala kontrolu frekvence intenzivní (strict control) s cílem dosáhnout klidové frekvence < 80/min a mírnější (lenient control), kde byla cílovou metou frekvence < 110/min. Primární kombinovaný výsledný ukazatel (úmrť z KV příčiny, hospitalizace pro SS, CMP, systémová embolizace, krvácení, život ohrožující arytmie) se při obou postupech významně neliší. Dosažení intenzivní kontroly však bylo podstatně obtížnější a vyžadovalo daleko častější kontroly. Na základě těchto nálezů doporučují starší evropská guidelines jako výchozí postup dosažení klidové frekvence < 110/min. Pokud obtíže nemocného přetrvávají, zejména s lichením stále rychlé akce, je vhodná intenzivnější kontrola. Ta je indikována také v případě, kdy dochází ke zhoršování funkce levé komory s možným podílem rychlé akce komor při FS [1,2].



Obr. 2. Dlouhodobá kontrola frekvence u pacientů s fibrilací síní. Převzato z [3].

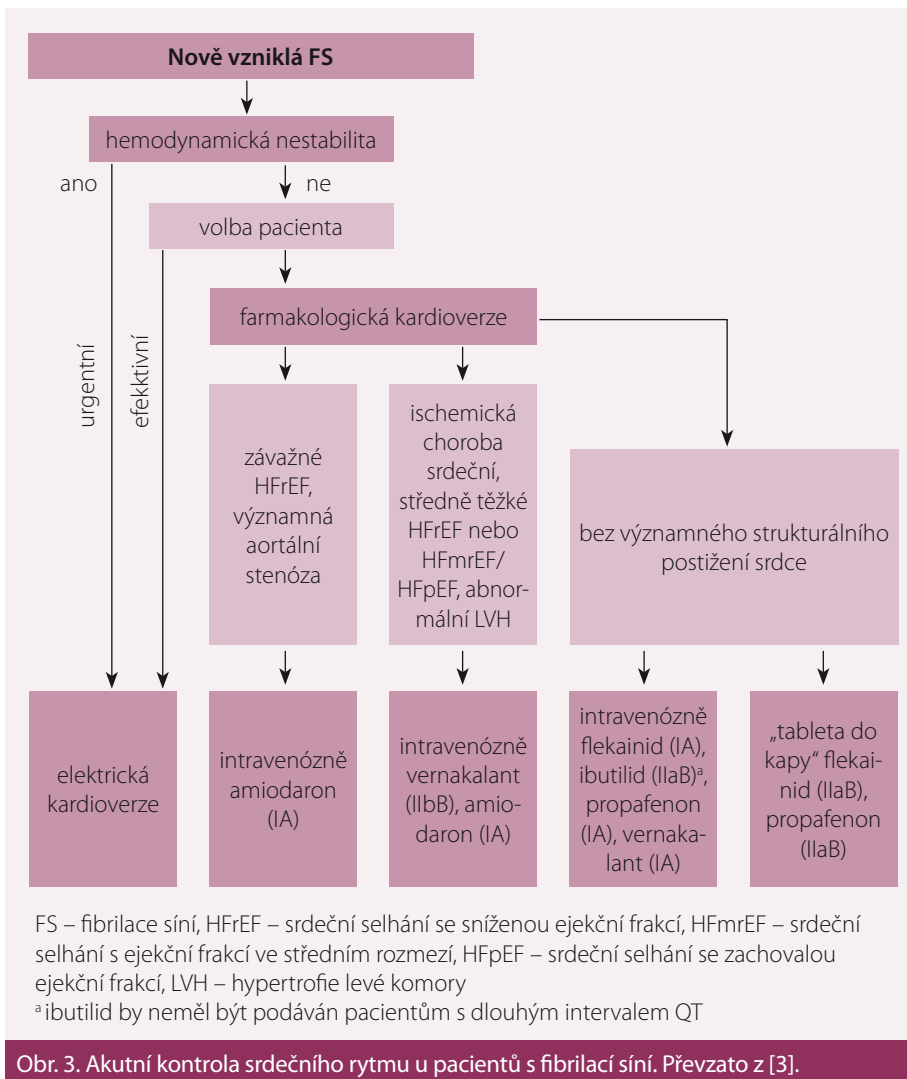
Optimální srdeční frekvence při FS bude patrně nižší, než se dosud uvádí. Podle výsledků registru Orbit II u pacientů s nově zjištěnou FS měla celková mortalita tvar U křivky s nejnižší mortalitou při srdeční frekvenci přibližně 65/min (graf 1) [4].

Nefarmakologická kontrola srdeční frekvence
 Ablace Hisova svazku a implantace VI kardiostimulátoru může zajistit kontrolu komorové frekvence tam, kde medikace ve snaze o dosažení kontroly nad frekvencí a příznaky



U pacientů s nově zjištěnou fibrilací síní měla celková mortalita tvar U křivky s nejnižší mortalitou při srdeční frekvenci přibližně 65/min.

Graf 1. Intenzita kontroly srdeční frekvence a mortalita v registru ORBIT II. Upraveno dle [4].



selhala. Jde o jednoduchý zákrok s nízkou četností komplikací a nízkým dlouhodobým rizikem úmrtí. Tento zákrok nezhoršuje funkci levé komory a u vybraných pacientů může dokonce zajistit její zlepšení. U pacientů s HFrEF je pak vhodná biventrikulární stimulace.

Volba kardiostimulační terapie (stimulace pravé komory nebo obou komor, s implantabilním defibrilátorem či bez něj) závisí na charakteristikách konkrétního pacienta.

Kontrola rytmu u FS

Integrální součástí léčby FS je snaha o obnovu a udržení sinusového rytmu. Antiarytmika v porovnání s placebem přibližně zdvojnásobují šanci na obnovu sinusového rytmu. Očekávalo se, že udržení sinusového rytmu může zlepšit morbiditu a mortalitu pacientů s FS. Všechny studie porovnávající kontrolu rytmu a kontrolu frekvence se samotnou kontrolou frekvence (při adekvátní antikoagulaci) přinesly neutrální výsledky. Další studie však sledují, zda moderní léčba FS včetně katetrizační ablace, kombinované léčby

a časné terapie vede k poklesu výskytu závažných KV příhod (studie EAST – Early treatment of atrial fibrillation for stroke prevention trial a CABANA – Catheter ablation vs. anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation trial) [2].

Akutní obnova sinusového rytmu

Farmakologická kardioverze obnoví sinusový rytmus asi u 50 % pacientů s nově vzniklou FS. V krátkodobém horizontu obnoví elektrická kardioverze sinusový rytmus rychleji a účinněji než farmakologická kardioverze a je spojena s kratší hospitalizací. Farmakologická kardioverze naopak nevyžaduje anestezii ani lačnění. Flekainid a propafenon jsou z hlediska farmakologické kardioverze účinné, ovšem jejich podávání je omezeno na pacienty bez strukturálního postižení srdce. Vernakalant lze podávat pacientům s mírným SS (třída I nebo II podle NYHA), vč. ischemické choroby srdeční, pokud netrpí hypotenzí nebo těžkou aortální stenózou. Amiodaron lze využít u pacientů se SS a u pacientů s ischemickou chorobou srdeční; po 8–12 hod

intravenózní aplikace rovněž zpomaluje srdeční frekvenci o 10–12 pulzů/min [1–3].

U vybraných pacientů s nečetnými symptomatickými epizodami paroxysmální FS lze uplatnit domácí léčbu jediným perorálním podáním flekainidu (200–300 mg) nebo propafenonu (450–600 mg), tzv. kardioverze „tabletou do kapsy“ („pill in the pocket“). Tento přístup je zřejmě o něco méně účinný než kardioverze prováděná v nemocnici, nicméně je praktický.

U všech pacientů, u kterých plánujeme medikamentózní kardioverzi, je nutné zachovávat pravidla prevence tromboembolických komplikací, a tedy posoudit nutnost, event. účinnost antikoagulační léčby, podobně jako u elektrokardioverze.

Dlouhodobá kontrola srdečního rytmu

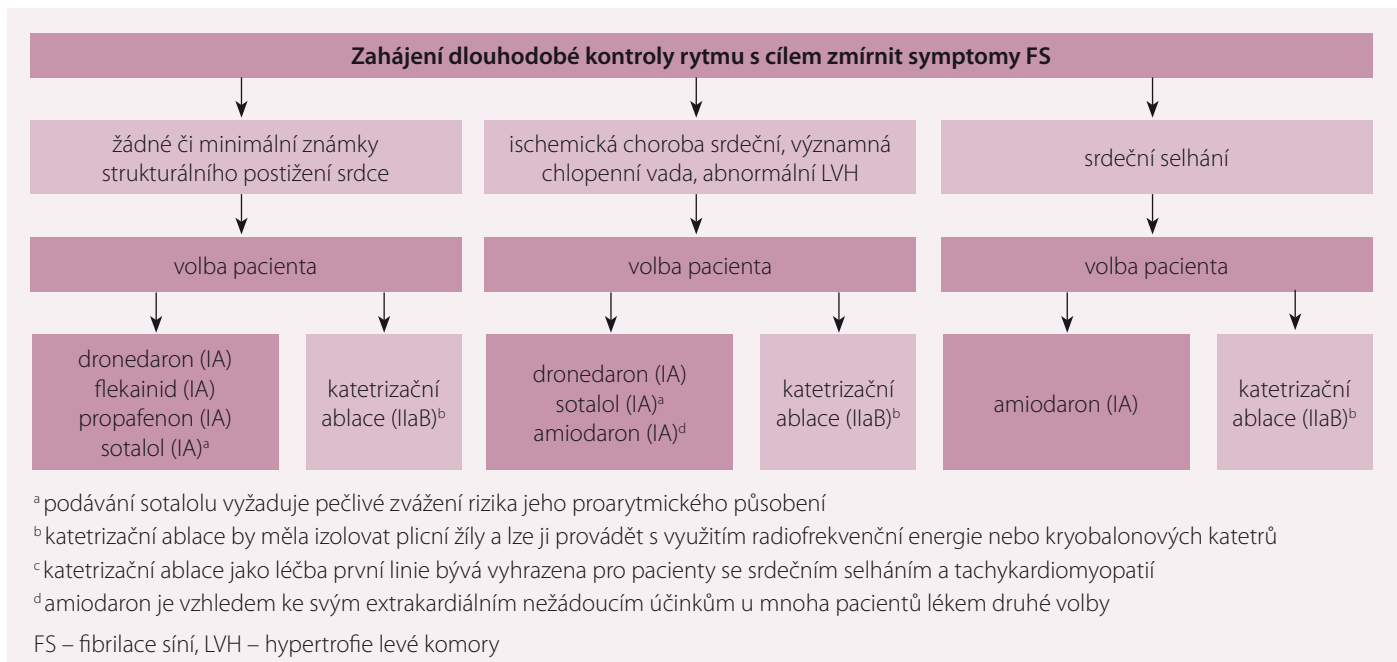
Rozhodnutí zahájit dlouhodobou terapii antiarytmiky se má opírat o posouzení obtíží, možné nežádoucí účinky léků a preference pacienta.

1. Cílem léčby je zmírnění obtíží souvisejících s FS.
2. Účinnost antiarytmik z hlediska jejich schopnosti udržet sinusový rytmus je nepřilíš vysoká.
3. Úspěšná léčba antiarytmiky může recidivy FS spíše zmírnit než úplně odstranit.
4. Pokud jedno antiarytmikum selže, lze dosáhnout klinicky přijatelné odpovědi jiným léčivem.
5. Často se vyskytuje proarytmické působení léčiv a jejich extrakardiální vedlejší účinky.
6. Volba antiarytmika by se měla primárně opírat spíše o zohlednění bezpečnosti než o zohlednění účinnosti.

Léčba antiarytmiky přibližně zdvojnásobí šanci na udržení sinusového rytmu. Nelze posoudit vliv antiarytmik na mortalitu nebo na výskyt KV komplikací. Ke zmírnění obtíží FS a k udržení sinusového rytmu může vedle podávání antiarytmik a katetrizační ablace přispět také léčba přidružených KV onemocnění.

Monitorace trvání PR, QT a QRS (při zahájení terapie antiarytmiky) umožní identifikaci pacientů s vyšším rizikem proarytmického působení léčiv. Doporučujeme záznam EKG u všech pacientů před zahájením léčby.

K dispozici je několik antiarytmik pro dlouhodobou terapii (obr. 3). Amiodaron je účinný blokátor několika kanálů, jenž také zpomaluje frekvenci komor. Pro vysoké riziko nežádoucích účinků ho podáváme jen v případech,



Obr. 4. Dlouhodobá kontrola srdečního rytmu u pacientů s fibrilací síní. Převzato z [3].

kde nejsou možné jiné způsoby léčby, jako u pacientů se SS. Dronedaron udržuje sinusový rytmus, zpomaluje frekvenci komor a snižuje výskyt KV hospitalizací i úmrtí u pacientů s paroxysmální či perzistentní FS nebo flutterem, ovšem zvyšuje mortalitu pacientů s recentně dekompenzovaným SS a u pacientů s permanentní FS. Dronedaron lehce zvyšuje sérovou koncentraci kreatininu. Flekainid a propafenon jsou vhodné k prevenci recidiv FS, avšak měly by být podávány jen pacientům bez významné ischemické choroby srdeční nebo SS. Vysoké frekvenci komor vyvolané konverzí FS na síňový flutter s převodem 1 : 1 při podávání flekainidu nebo propafenonu můžeme zabránit předchozím podáváním betablokátoru, verapamilu nebo diltiazemu. Chinidin a disopyramid byly uvedeny do souvislosti s nárůstem celkové mortality podmíněné komorovými arytmiemi a ke kontrole rytmu u FS jsou používány málo často. Podávání sotalolu je spojeno s rizikem tachykardií torsade de pointes, ale ve studiích s d.l-sotalolem bylo jeho podávání relativně bezpečné [1–3].

Aktuálně prochází klinickými studiemi několik látek inhibujících ultrarychlé draslíkové kanály a několik inhibitorů atypických iontových

kanálů, pro klinické využití však zatím nejsou k dispozici. Jedním z nich je ranolazin, původně určený k terapii anginy pectoris. Ivabradin, využíváný u anginy pectoris a SS, zvyšuje riziko FS.

Mnohá léčiva, která neřadíme mezi antiarytmika, vykazují určité antiarytmické působení. Inhibitory ACE nebo ARB zřejmě brání rozvoji nově vzniklé FS u pacientů s dysfunkcí levé komory a u hypertoniků s hypertrofií LK. Tato terapie nesnižovala zátěž FS u pacientů s FS bez strukturálního onemocnění srdce a není pravděpodobné, že by měla relevantní přímý antiarytmický efekt. Inhibitory ACE nebo ARB však mohou snížit recidivy FS po kardioverzi. U betablokátorů bylo rovněž popsáno, že snižují výskyt symptomatických rekurencí FS, ovšem to může být způsobeno kontrolou srdeční frekvence.

Při selhání kontroly srdečního rytmu antiarytmiky, případně jako alternativu této léčby, lze zvážit provedení katetizační ablace. Ta je indikována především ke zmírnění obtíží u symptomatických pacientů. Je vhodná také při známkách SS způsobeného nebo výrazně zhoršeného FS. Vždy je však třeba vzít v úvahu preference pacienta, jeho celkový stav a přítomnost komorbidit.

Literatura

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33(21): 2719–2747. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37(38): 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
3. Čihák R, Haman L, Táborský M. Doporučené postupy ESC 2016 pro léčbu fibrilace síní formulované ve spolupráci s EACTS. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2016; 58: e636–e683. doi: 10.1016/j.crvasa.2016.11.005.
4. Steinberg BA, Kim S, Thomas L et al. Increased heart rate is associated with higher mortality in patients with atrial fibrillation (AF): Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of AF (ORBIT-AF). *J Am Heart Assoc* 2015; 4(9): e002031. doi: 10.1161/JAHA.115.002031.

Doručeno do redakce: 7. 11. 2017
 Přijato po recenzi: 27. 11. 2017

MUDr. Robert Čihák, CSc.
www.ikem.cz
roci@ikem.cz