

ANTIARYTMICKÁ LÉČBA Z POHLEDU NOVÝCH DOPORUČENÍ PRO LÉČBU NEMOCNÝCH S FIBRILACÍ SÍNÍ

T. Skála

Souhrn

Článek pojednává o indikacích a kontraindikacích jednotlivých dostupných antiarytmik v léčbě fibrilace síní. Jsou probrány možnosti farmakoterapie v akutním i dlouhodobém managementu pacientů, možnosti v rámci strategie kontroly adekvátní komorové odpovědi i snahy o udržení sinusového rytmu.

Klíčová slova

fibrilace síní – antiarytmika – rate-control – kontrola rytmu

Abstract

Antiarrhythmic treatment from the point of view of recent recommendations for the treatment of patients with atrial fibrillations. The article deals with the indications and counterindications of individual accessible antiarrhythmia in the treatment of atrial fibrillation. It discusses the options for pharmacotherapy in the acute and long-term management of patients, options for a control strategy for an adequate ventricular response and efforts to maintain sinus rhythm.

Keywords

atrial fibrillation – antiarrhythmia – rate-control – rhythm control

Akutní management pacienta s fibrilací síní

Základem správné volby managementu pacienta s fibrilací síní je stanovení kardiopulmonální kompenzace pacienta, tíže symptomů, délky trvání arytmie, zhodnocení rizika tromboembolických komplikací, vyloučení případné vyvolávající příčiny a zjištění preexistujícího srdečního onemocnění. Pacienti s fibrilací síní s rychlou komorovou odpovědí vyžadují rychlou úpravu komorové frekvence. Cílem je tepová frekvence 80–100/min.

Při **nejasně délce trvání fibrilace síní nebo při arytmií trvajících > 48 hod** je u stabilních pacientů vhodné pouze zpomalit komorovou odpověď. Perorálně lze podat betablokátor či verapamil, intravenózně esmolol (startovací dávka 500 µg/kg/min během 1 min s následnou infuzí udržovací dávky 50 µg/kg/min během 4 min), metoprolol (2,5–5 mg i.v. bolus během 2 min), verapamil (0,0375–0,15 mg/kg i.v. během 2 min) nebo digoxin (0,5–1 mg i.v.), ovšem za předpokladu dostupnosti adekvátní monitorace

rytmu [1]. U pacientů se známkami srdečního selhání nebo při evidentní systolické dysfunkci levé komory (LK) může být intravenózně podán amiodaron (5 mg/kg 1 hod, pak 50 mg/hod udržovací dávka). Akutní nastavení terapie komorové frekvence (rate-control) má být vždy následováno nastavením dlouhodobé strategie kontroly komorové frekvence. U hemodynamicky nestabilních pacientů je třeba zvážit provedení elektrické kardioverze. Elektrická kardioverze se má provést, pokud po podání rate-control terapie nedojde k rychlé úpravě komorové frekvence u pacientů se známkami ischemie myokardu, s hypotenzí nebo se srdečním selháním, dále pak u pacientů s fibrilací síní a evidentní preexcitací na EKG v případě rychlé komorové frekvence a/nebo hemodynamické nestability.

U pacientů **s recentně vzniklou (< 48 hod trvajících) fibrilací síní** lze rovněž podat pouze rate-control terapii. Velké množství epizod fibrilace síní se totiž spontánně ukončí v prvních hodinách až dnech. Pacientům s recentně vzniklým paroxysmem fibrilace síní, sympto-

matickým navzdory adekvátní rate-control, je možno provést kardioverzi. Farmakologická kardioverze sice vede k obnovení sinusového rytmu (SR) u menšího počtu pacientů než kardioverze elektrická, nicméně nevyžaduje analgosedaci. Monitorace rytmu je nezbytná nejen po dobu aplikace infuze s antiarytmikem, ale ještě po určitou dobu následně, minimálně po polovinu eliminačního poločasu léku.

Farmakologická kardioverze

K farmakologické kardioverzi se v ČR dominantně používají propafenon a amiodaron. Propafenon je lékem volby u nepřítomnosti strukturálního srdečního onemocnění, v opačném případě je preferován amiodaron. Amiodaron a digoxin intravenózně jsou používány u pacientů s hypotenzí. U pacientů s preexcitací se mohou užít léky I. třídy nebo amiodaron, nesmí se podat betablokátor, verapamil, digoxin a adenosin.

Propafenon se užívá v dávce 2 mg/kg i.v. během 10 min (alternativně lze podat 450–600 mg p.o.). Očekávaný efekt verze po i.v. podání je 40–90 % během několika hodin. Nelze jej užít u pacientů se strukturálním onemocněním srdce, stejně tak u pacientů se srdečním selháním a akutním koronárním syndromem. Při jeho podání je třeba sledovat šíři QRS intervalu, neboť může vést k proarytmii. Rozšíření QRS o > 25 % je známkou potenciálního proarytmogenního efektu propafenonu a jeho podávání by mělo být ukončeno. Při aplikaci propafenonu se nesmí zapomenout na současné podání rate-control léku, propafenon totiž může rychlost komorové odpovědi výrazně zvýšit konverzí fibrilace síní na flutter síní s urychlením síňo-

komorového vedení a následným 1 : 1 převodem na komory.

Amiodaron se podává v dávce 5 mg/kg i.v. během 1 hod (následován dle potřeby další infuzí v dávce 50 mg/hod). Očekávaný efekt po i.v. podání je 80–90 % do 24 hod. Účinek nastává pomaleji než u propafenonu. Může být bezpečně podán u pacientů se strukturálním srdečním onemocněním, a to včetně pacientů se srdečním selháním.

Sotalol se k farmakologické verzi neužívá, není účinnější než placebo.

Digoxin se rovněž k farmakologické verzi neužívá, není prokazatelně účinnější než placebo.

Esmolol, metoprolol a verapamil mají relativně malý kardiovertující efekt (metoprolol dosáhne verze u 13 % pacientů, verapamil u 6–14 %), k verzi se v praxi neužívají.

Ajmalin se v praxi k verzi nepoužívá, pro jeho efekt nejsou dostupná dostatečná data.

Vernakalant byl recentně schválen pro farmakologickou verzi, v ČR zatím není registrován [2,3]. Ve studii AVRO byl v 90. min od intravenózního podání účinnější než amiodaron (51,7 % vs 5,7 %) [4]. Podává se v intravenózní infuzi v dávce 3 mg/kg během 10 min, pokud nedojde k verzi během dalších 15 min po ukončení infuze, pak se pokračuje další infuzí v dávce 2 mg/kg podané během 10 min. Vernakalant se nemá podávat pacientům se srdečním selháním (NYHA III–IV), po předchozím akutním koronárním syndromu v posledním měsíci, s hypotenzí (TKs < 100 mmHg), s významnou aortální stenózou a při prodlouženém QT intervalu.

Flekainid se v ČR používá minimálně. Má prokázaný efekt 67–92 % na obnovení SR během 6 hod. Podává se v dávce 2 mg/kg během 10 min (alternativně lze podat 200–300 mg p. o.). Flekainid se nesmí podat pacientům se strukturálním srdečním onemocněním, sníženou systolickou funkcí LK a u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (IChS). Stejně jako propafenon může výrazně zvýšit rychlost komorové odpovědi konverzí fibrilace síní na flutter síní s urychlením síňo-komorového vedení a následným 1 : 1 převodem na komory.

Ibutilid se rovněž v ČR používá jen minimálně. Podává se v intravenózní infuzi v dávce 1 mg během 10 min, po 10 min od ukončení infuze je možné ji ve stejné dávce ještě jednou zopakovat. Do 90 min dosáhne obnovení SR u cca 50 % pacientů. Průměrná doba do obnovení SR od aplikace ibutilidu je 30 min. Ibutilid je účinnější ke konverzi flutteru síní než fibrilace síní. Nejobávanějším nežádoucím účinkem ibutilidu je polymorfni komorová tachykardie, která je sice často nesetralá, ale nelze vyloučit setralou komorovou tachykardií s nutností provedení urgentní elektrické kardioverze. Ibutilid může prodloužit QT interval. Dále může zpomalit rychlost komorové odpovědi u fibrilace síní.

Pill-in-the-pocket strategie
Tento přístup znamená perorální užití antiarytmika k verzi recentně vzniklého paroxysmu fibrilace síní ambulantně samostatně pacientem. Bezpečnost a účinnost konkrétního podávaného léku by měla být u každého takto léčeného pacienta již předem ověřena za hospitalizace [5]. U nás se dominantně používá propafenon (450–600 mg p. o.), důkazy o bezpečnosti a efektivitě jsou i pro Flekainid (200–300 mg p. o.). Účinnost je až 94 %, u jednoho z 569 pacientů vznikne flutter síní s rychlou komorovou odpovědí [6]. Tento přístup lze použít u vysoce symptomatických pacientů s málo četnými paroxysmy fibrilace síní. Právě u těchto pacientů (paroxysmální fibrilace síní, vysoce symptomatická, bez strukturálního onemocnění srdce) by nicméně měla být spíše zvážena katetrizační ablace. Sportovci léčení pill-in-the-pocket strategií by měli přestat se zátěží, dokud arytmie neodezní a ještě po dva eliminační poločasy použitého léku [7].

Pill-in-the-pocket strategie

Dlouhodobý management pacienta s fibrilací síní
Prvním krokem dlouhodobého managementu pacienta s fibrilací síní je rozhodnutí o volbě mezi kontrolou rytmu a komorové frekvence. Žádná z řady studií srovnávajících rate-control s kontrolou rytmu neprokázala snížení mortality při snaze o farmakologickou kontrolu rytmu [8–10]. Důvodem jsou nežádoucí účinky antiarytmik, které prakticky smazávají benefit z nastolení SR. Rate-control lze použít u starších pacientů s minimem symptomů (EHRA I), zatímco v případě přítomných symptomů (EHRA ≥ II) je vhodnější zvážit snahu o udržení SR. Kontrola rytmu je obecně vhodnější u mladších, aktivnějších pacientů s více symptomy [9]. Pouhá kontrola rytmu je rovněž logickým krokem u pacientů se sekundárně vzniklou fibrilací síní do korekce primární příčiny (hypertyreóza). Při snaze o udržení SR nesmí být zapomenuto na současnou rate-control léčbu (z důvodu udržení adekvátní TF při relapsu arytmie) [8].

Rate-control

Cílová klidová komorová frekvence je 80–110/min. Pacienti, u kterých je snaha o dosažení komorové frekvence ≤ 80/min, nemají oproti cílové frekvenci ≤ 110/min méně symptomů, nežádoucích účinků, ani nemají lepší kvalitu života, ale naopak jsou častěji hospitalizováni [11]. Nižší frekvence je třeba dosáhnout u pacientů, kteří jsou při rychlejší komorové odpovědi symptomatičtí. Pokud jsou pacienti symptomatičtí i přes adekvátní komorovou frekvenci, měla by se vyzkoušet strategie kontroly rytmu. Rate-control je častá strategie u pacientů se srdeční chlopní vadou, u kterých je nižší pravděpodobnost dlouhodobého udržení SR. Rovněž u pacientů s fibrilací síní při čerstvě zjištěné hyperfunkci štítné žlázy je rate-control (zvláště betablokátory) až do normalizace její funkce vhodnou strategií. Dosažení adekvátní rate-control může být obtížné u sportovců, betablokátory bývají často špatně tolerované a u některých sportů i nepovolené. Digoxin a verapamil navíc často nestačí k dostatečné rate-control během výrazné zátěže.

Pro rate-control strategii jsou užívány betablokátory, verapamil a digoxin. Jen v omezené míře amiodaron.

Betablokátory (*Metoprolol* 100–200 mg 1krát/den, *Bisoprolol* 2,5–10 mg 1krát/den, *Atenolol* 25–100 mg 1krát/den, *Propranolol* 10–40 mg 3krát/den, *Carvedilol* 3,125–25 mg 2krát/den) jsou výhodné u pacientů s vysokou sympatikotonií nebo při symptomech ischemie myokardu při arytmií. U pacientů s chronickou obstruktivní plicní chorobou (CHOPN) je možno podat menší dávku β1-selektivního blokátoru, pokud nelze verapamilem a digoxinem dosáhnout adekvátní komorové odpovědi.

Verapamil (v retardované formě až 360 mg 1krát/den) se pro svůj negativně inotropní efekt nepodává u pacientů se srdečním selháním.

Digoxin (0,125–0,5 mg 1krát/den, nižší dávka u starších pacientů a u poruchy ledvin) je využitelný v rate-control v klidu, ale ne při zátěži. V kombinaci s betablokátozem se používá u pacientů se srdečním selháním.

Amiodaron (100–200 mg 1krát/den) je možno podat pacientům, u kterých nebylo možné dosáhnout adekvátní komorové odpovědi digoxinem, verapamilem ani betablokátozem.

Dronedaron snižuje tepovou frekvenci komor v klidu i při zátěži. Jeho efekt je aditivní

k ostatním rate-control lékům, zatím samostatně v rate-control nicméně nebyl schválen

Kontrola rytmu

Antiarytmická terapie (rhythm control, tj. kontrola rytmu) se podává za účelem zbravení pacienta symptomů. Z toho vyplývá, že asymptomatickým pacientům by obecně neměla být nasazována antiarytmika (s ohledem na obecně nepříliš velkou účinnost farmakoterapie a její možné nežádoucí účinky). Vždy by se mělo začít co nejbezpečnějším antiarytmikem, ač méně účinným, a teprve následně vyzkoušet účinnější, ale méně bezpečnou terapii.

V našich podmínkách se jako antiarytmika dominantně používají propafenon, sotalol, amiodaron a nově dronedaron [18]. Jen v omezené míře betablokátory.

Propafenon (150–300 mg 3krát/den) se může podávat pacientům bez strukturálního onemocnění srdce. Nesmí být podáván při snížené ejekční frakci (EF) LK a pacientům s ICHS. Opatrnosti je třeba u pacientů s hypertrofií LK (pro možné riziko proarytmie není vhodný při hypertrofií LK > 14 mm), při přítomné převodní poruše a u pacientů s postižením funkce ledvin. Je nutno pamatovat na možnost proarytmogenního efektu (sledovat šíři QRS, rozšíření QRS o > 25 % = ukončení podávání léku). Nesmí se zapomenout na současné podání rate-control léku. Při podávání propafenonu bez adekvátní rate-control medikace může dojít ke konverzi fibrilace síní na flutter síní a k urychlení síňokomorového vedení s následným 1 : 1 převodem na komory.

Sotalol (80–160 mg 2krát/den) lze na rozdíl od propafenonu (a flekainidu) použít u pacientů s ICHS, kde je stejně účinný jako amiodaron, ač u neselektované populace je amiodaron účinnější [12]. Naopak sotalol by neměl být podáván pacientům s významnější hypertrofií LK, systolickým srdečním selháním, již preexistující prolongací QT-intervalu, hypokalemií, sníženou clearance kreatininu < 50 mg/ml. Středně významné snížení funkce ledvin vyžaduje výraznou opatrnost a redukci dávky sotalolu. Po nasazení sotalolu je třeba sledovat délku QT intervalu a přítomnost event. abnormálních U vln [13]. Pokud dojde k prodloužení nekorigovaného QT intervalu > 500 ms, je třeba sotalol vysadit nebo alespoň snížit jeho dávku. V nejvyšším riziku proarytmogenního efektu sotalolu jsou ženy, pacienti s hypertrofií LK, bradykardií, komorovými arytmiemi, renální

dysfunkcí a minerálovou dysbalancí (hypokalemie, hypomagnezemie) [14].

Amiodaron (nasycení 400 mg/den po dobu čtyř týdnů, dále pak udržovací dávka 200 mg 1krát/den) je v prevenci rekurence fibrilace síní účinnější než ostatní antiarytmika. Může být bezpečně podán u pacientů se strukturálním srdečním onemocněním, a to i u pacientů se srdečním selháním, s hypertrofií LK a ICHS [15]. I při podávání amiodaronu je třeba monitorovat QT interval, bohužel ani u amiodaronu není riziko proarytmie zcela nulové. Opatrnosti je třeba u současného podávání léků prodlužujících QT interval. Při podávání amiodaronu je třeba snížit dávku digoxinu a antagonistů vitamínu K. Nevýhodou amiodaronu je řada extrakardiálních nežádoucích účinků.

Flecainid (100–200 mg 2krát/den, Flecainid XL 200 mg 1krát/den) se může použít u pacientů bez strukturálního srdečního postižení, nelze jej podávat pacientům s ICHS a sníženou EF LK. Opatrnosti je třeba v případě poruch nitrokomorového vedení, zejména u LBBB, není vhodný u hypertrofie LK (stejně jako propafenon by se neměl podávat při hypertrofií LK > 14 mm). Stejně jako u propafenonu je třeba sledovat šíři QRS, rozšíření QRS o > 25 % by mělo vést k ukončení podávání léku. A stejně jako u propafenonu je třeba vždy současně podávat rate-control léčbu k zabránění možné konverze fibrilace síní na flutter síní s jeho rychlým převodem na komory.

Chinidin má nezanedbatelnou možnost proarytmogenního efektu kvůli prodloužení QT intervalu se vznikem maligních arytmií. Byla prokázána zvýšená mortalita pacientů užívajících chinidin, který se tak již prakticky nepoužívá.

Dronedaron (400 mg 2krát/den) má stejně jako propafenon a sotalol nižší schopnost zabránit recidivám fibrilace síní než amiodaron, na rozdíl od amiodaronu má ale významně nižší počet nežádoucích účinků včetně rizika proarytmie [16]. Na druhé straně ale bylo zaznamenáno několik případů závažného postižení funkce jater v návaznosti na podávání dronedaronu – při podávání dronedaronu je nezbytné pravidelně kontrolovat jaterní testy (6krát co jeden měsíc, pak 1krát co tři měsíce). U pacientů se symptomatickým srdečním selháním NYHA III–IV a stejně tak u pacientů NYHA II s hospitalizací pro srdeční selhání v posledním měsíci zvyšuje mortalitu zhoršením srdečního se-

lhání (ne proarytmogenním efektem, ani ne zvýšením četnosti náhlé srdeční smrti). U pacientů NYHA I a stabilní NYHA II bez recentního zhoršení jej lze podat. Dronedaron je možno použít u pacientů s ICHS. Neměl by se podávat, pokud pacient současně užívá léky prodlužující QT interval, silné CYP3A4 inhibitory. Je kontraindikován u clearance kreatininu < 30 mg/ml. Dávka případně současně podávaného digoxinu by měla být snížena.

Betablokátory mají jen malý vliv na zabránění recidivám fibrilace síní, účinné jsou více jen u pacientů s tyreotoxikózou a u námahou vyvolávané fibrilace síní. V ostatních případech není úleva od symptomů přítomna ani tak díky zabránění recidivám arytmiie, jako spíše zlepšením rate-control v případě paroxysmu fibrilace síní.

Závěr

Základním cílem antiarytmické léčby je zbravení pacienta symptomů. Vždy by se mělo začít co nejbezpečnějším antiarytmikem, ač méně účinným, a teprve následně vyzkoušet účinnější, ale méně bezpečnou terapii. Znalost indikací a limitací dostupných antiarytmik je nezbytná pro správný management pacientů s fibrilací síní.

Literatura

1. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31: 2369–2429.
2. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB et al. Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2009; 2: 652–659.
3. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C et al. Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. Circulation 2008; 117: 1518–1525.
4. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser S et al. AVRO Investigators. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent onset atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 313–321.
5. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2010; 31: 967–975.
6. Alboni P, Botto GL, Baldi N et al. Outpatient treatment of ESC Guidelines 2025 recent-onset atrial fib-

rillation with the 'pill-in-the-pocket' approach. N Engl J Med 2004; 351: 2384–2391.

7. Thrall G, Lane D, Carroll D et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Am J Med 2006; 119: 448.e1–e19.

8. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347: 1825–1833.

9. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347: 1834–1840.

10. Roy D, Talajic M, Nattel S et al. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibril-

lation and heart failure. N Engl J Med 2008; 358: 2667–2677.

11. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ et al. RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2010; 362: 1363–1373.

12. Singh BN, Singh SN, Reda DJ et al. Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. N Engl J Med 2005; 352: 1861–1872.

13. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A et al. Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome. A systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 143–149.

14. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications.

Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2000; 21: 1216–1231.

15. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. Circulation 1999; 100: 2025–2034.

16. Le Heuzey J, De Ferrari GM, Radzik D et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21: 597–605.

Doručeno do redakce 30. 6. 2011

Přijato po recenzi 25. 7. 2011

MUDr. Tomáš Skála, Ph.D.

I. interní klinika FN Olomouc

tomasskala@gmail.com

www.kardiologickarevue.cz