

Současný pohled na antiarytmika

Petr Heinc

I. interní klinika Fakultní nemocnice Olomouc

V současné době používaná i zkoumaná antiarytmika mají dobrý antiarytmický efekt, ale nemají signifikantní vliv na snížení mortality a všechna mají určitý proarytmický efekt. U supraventrikulárních tachykardií s reentry mechanismem a u komorových tachykardií v nepřítomnosti strukturálního srdečního onemocnění se v posledních letech staly léčebnou metodou 1. volby katetrizační ablace a antiarytmická farmakoterapie je v těchto případech až metodou 2. volby. U komplexních forem supraventrikulárních i komorových tachyarytmií zůstává antiarytmická farmakoterapie metodou 1. volby a nezastupitelné místo bude mít při hybridní léčbě v kombinaci s katetrizačními ablacemi či s implantabilními kardiovertery-defibrilátory. Je provedeno zhodnocení vztahu a porovnání výsledků studií s farmakoterapií i s nefarmakologickou léčbou. Je podán popis mechanismů účinků antiarytmik a charakteristika vlastností a účinků jednotlivých antiarytmik třídy IC a III.

Klíčová slova: antiarytmika třídy IC a III, proarytmický efekt, mortalita, nefarmakologická léčba arytmií.

Contemporary view on antiarrhythmic drugs

There is evidence of good antiarrhythmic effect of available drugs for arrhythmia treatment but these drugs have no significant effect on mortality and all of them have some proarrhythmic effect. Radiofrequency ablation became the treatment method of the 1st. choice in patients with supraventricular tachyarrhythmias of reentry mechanism and in patients with ventricular tachyarrhythmias without structural heart disease presentation. Antiarrhythmic drug therapy is the treatment of the 2nd choice in these cases. Antiarrhythmic drug therapy is the treatment of the 1st choice in patients with complex supraventricular and ventricular tachyarrhythmias and plays the strategic role in hybrid therapy in combination with radiofrequency ablation or cardioverter-defibrillator implantation. The relationship between and the results of pharmacologic and nonpharmacologic studies are considered. Pharmacokinetic mechanisms and clinical effects of class IC and III antiarrhythmic drugs are described.

Key words: class I and III antiarrhythmic drugs, proarrhythmia, mortality, nonpharmacologic treatment of arrhythmia.

Klin Farmakol Farm 2009; 23(2): 64–70

Úvod

Od antiarytmické léčby se očekává vliv antiarytmik na symptomatiku, kvalitu života a na snížení mortality. Výsledky mnoha studií prokázaly vliv antiarytmik na potlačení symptomatických i asymptomatických arytmií, nicméně antiarytmika nevedla ke snížení mortality, což je dáno specifitou jednotlivých antiarytmik či celých tříd antiarytmik. Některé blokátory sodíkového kanálu mohou i zvýšit mortalitu, zvláště v přítomnosti dysfunkce levé komory, proto je jejich použití limitováno na nemocné bez signifikantního srdečního onemocnění. Výjimkou jsou betablokátory, které snižují mortalitu, ale mají omezený antiarytmický účinek. Z těchto důvodů byl víceméně ukončen výzkum antiarytmik třídy I a veškerý výzkum se obrátil k antiarytmikům III. třídy, ať již k čistým antiarytmikům, která prodlužují repolarizaci, nebo k antiarytmikům, která prodlužují repolarizaci, ale současně mají adrenergně blokující účinek. Vzhledem k tomu, že s vývojem nových antiarytmik původní Vaughan-Williamsova klasifikace antiarytmik již v mnohém nevyhovuje, v odborné literatuře se stále používá, proto se jí budeme v zásadě

držet i v tomto pojednání i když třídou II a třídou IV se z antiarytmického pohledu budeme zabývat jen okrajově.

Vývoj a vztah farmakologické a nefarmakologické antiarytmické léčby

V 90. letech došlo k vývoji nových antiarytmik, od nichž se očekával velký efekt jak co do účinku, tak i co do snížení mortality v důsledku suprese arytmií. Tato očekávání se však nenaplnila, především proto, že typická antiarytmika neovlivnila mortalitu a všechna mají v různé míře vyjádřen i proarytmický účinek (tabulka 1). V poslední době již nedošlo k zásadním objevům nových antiarytmik či nových účinků antiarytmik, ale s rozvojem ablačních a implantačních technik

zůstává v antiarytmické farmakoterapii prvořadá role u komplexních forem supraventrikulárních tachyarytmií (SVT) i komorových tachyarytmií (KT) a antiarytmika se dostávají do role nezastupitelných prostředků pro hybridní léčbu arytmií, ať už ve spojení s katetrizační ablací (KA) nebo s implantací kardiostimulátoru či kardioverteru-defibrilátoru (ICD). V posledních 10 letech došlo na poli řešení problematiky arytmií k výraznému pokroku především ve nefarmakologické větvi antiarytmické léčby. U SVT dominuje rozvoj KA a u maligních komorových tachyarytmií dominuje rozvoj implantabilních přístrojů, především ICD. Díky vysoké efektivitě KA s velmi nízkým počtem komplikací u některých typů tachyarytmií došlo u těchto tachyarytmií k preferenci invazivního řešení před antiarytmickou farmakoterapií. Tato

Tabulka 1. Proarytmické reakce

Zvýšení počtu SPS či KPS
Zvýšení frekvence komor v přítomnosti FIS/FLS
Indukce či usnadnění setrvalé komorové tachykardie
Změna vlastností komorové tachyarytmie tak, že se stane rezistentnější vůči elektrické kardioverzi
SPS – síňový předčasný stah, KPS – komorový předčasný stah, FIS – fibrilace síní, FLS – flutter síní

strategie byla schválena a doporučena většinou kontinentálních i národních doporučených postupů při diagnostice a léčbě tachyarytmií. KA může být použita jako metoda 1. volby v případě SVT u atrioventrikulární (AV) nodální reentry tachykardie, u AV reentry tachykardie, u typického flutteru síní (FLS) a u KT je to jen u nemocných s komorovými tachykardiemi v nepřítomnosti strukturálního onemocnění srdce (SOS). U těchto arytmií byla tedy farmakoterapie jako metoda 1. volby vytlačena nefarmakologickou léčbou. Otázka, jak nejlépe postupovat u sínových tachykardií, atypického FLS, fibrilace síní (FIS) a u KT v přítomnosti SOS, zůstává otevřená i když je všeobecná shoda, že u většiny těchto arytmií zůstává farmakoterapie jako metoda 1. volby. Tato problematika je nejsložitější v případě FIS. V současné době je na základě randomizovaných studií jasné, že léčba FIS pomocí KA je účinnější než léčba antiarytmická, nicméně toto tvrzení lze aplikovat zatím jen na převážně zdravé jedince s paroxysmální formou FIS, kteří podstoupí KA ve zkušeném ablačním centru. Podle dalších randomizovaných studií lze podobný efekt očekávat i u nemocných s perzistentní FIS (1) a předpoklad rozšířenějšího využití ablačního řešení před antiarytmickou léčbou lze očekávat na základě observačních studií i u nemocných se srdečním selháním (SS) (2, 3) a u starších nemocných (4). Nicméně problematika na tomto poli je složitější a na základě výše uvedených studií nelze uzavřít, že ablační léčba je lepší než antiarytmická léčba. Je obtížné srovnat komplikace při složitém ablačním výkonu s následky vedlejších účinků antiarytmik. Většina expertů přijímá potenciální efekt negativního účinku antiarytmik na mortalitu na základě studie AFFIRM (5). Nicméně tento efekt nemůže být srovnáván se studiem s krátkou dobou sledování u jedinců, kteří jsou podstatně mladší než ve studii AFFIRM. A co je ještě důležitější, studie nesledovaly vliv na mortalitu, což je nejvyšší riziko FIS samotné (6). Otázka, zda ablace může mít vliv na mortalitu způsobenou samotnou FIS, nebyla v žádné studii sledována a vyžadovala by rozsáhlou, dlouho trvající studii. Prvním krokem k zodpovězení této otázky je navrhovaná randomizovaná studie CABANA, která bude sledovat antiarytmickou léčbu proti KA u nemocných s podobnou charakteristikou, jako byli nemocní ve studii AFFIRM. Pro studie, které srovnávají dvě nejrozšířenější metody léčby, bylo třeba stanovit určitá pravidla, aby výsledky takových studií bylo možno skutečně objektivně zhodnotit. U ablačního řešení FIS, úspěšnost jakéhokoliv zákroku může být hodnocena pouze v případě, že jde o konzistentní přístup při všeobecně

uznávané metodě s přesnou definicí způsobu sledování a úspěšného výsledku zákroku. Studie, které budou hodnotit antiarytmickou farmakoterapii nebo ablační způsob léčby FIS, budou sledovat celou škálu parametrů až do ukončení studie, aby se zabránilo ztrátám důležitých informací (7).

Vývoj poznatků o mechanizmech účinků antiarytmik

Původními léky, které měly prokazatelný antiarytmický účinek, byla antiarytmika třídy IA. Tato antiarytmika měla četné vedlejší účinky a efekt na jednoleté udržení sinusového rytmu byl např. u FIS kolem 50 % (8). Antiarytmika třídy IC a III byla lépe tolerována a účinnější (9). Ani tato antiarytmika však nejsou ideální, jelikož snižují kontraktilitu a ovlivňují vodivost převodního systému. Amiodaron, který má nejméně vyjádřeny tyto nežádoucí vlastnosti, má zase vysoký výskyt nekardiálních vedlejších účinků (10). Maximum úsilí je v posledních letech věnováno vývoji antiarytmik třídy III, kde jsou sledovány především 2 parametry – antiarytmický účinek a ovlivnění mortality nemocných. Antiarytmický účinek je zkoumán především na nejrozšířenější a nekomplexnější SVT, kterou je FIS a mortalita je sledována především u nemocných po prodělaném infarktu myokardu (IM), nebo u nemocných se SS v anamnéze při nízké ejekční frakci, jelikož tyto nemocní jsou nejvíce ohroženi maligními arytmiemi. Z nových antiarytmik třídy III. třídy byly mortalitní studie zatím provedeny pouze u dofetilidu a azimilidu. Tyto mortalitní studie neprokázaly ani pozitivní ani negativní vliv na mortalitu nemocných s výrazně sníženou funkcí levé komory u dofetilidu a u nemocných po infarktu myokardu u azimilidu (11). V menší studii s dronedaronem u nemocných se SS bylo třeba studii předčasně ukončit pro zvýšenou mortalitu ve skupině léčené dronedaronem proti skupině léčené placebem (12).

Při výzkumu FIS byla krátká efektivní refrakterní perioda (ERP) síní stanovena jako vulnerabilní parametr arytmií (13). Proto veškeré úsilí je směřováno na hledání tzv. čistých antiarytmik třídy III, které specificky prodloužují repolarizaci prodloužením ERP. Od těchto antiarytmik se očekávalo, že bude minimalizován jejich vliv na kontraktilitu, excitabilitu a vodivost. Prodloužení repolarizační fáze vede k prodloužení vlnové délky a tím se snižuje počet reentry okruhů. Toho je dosaženo blokádou jednotlivých komponent draslíkového kanálu, nebo aktivací některých komponent vápníkového či sodíkového kanálu. Zvláštní vlastností několika antiarytmik třídy III. třídy je tzv. frekvenčně závislý účinek („reverse-use dependence“) (14). Jde o fe-

nomén, kdy maximum účinku má daný preparát při pomalé frekvenci srdeční, zatímco při vyšších srdečních frekvencích se jeho účinek minimalizuje. Efekt je tedy při vyšších frekvencích limitován a navíc se vytváří predispozice vzniku torsades de pointes (TdP). Tato predispozice je způsobena nárůstem disperze refrakterní při pomalém rytmu především mezi převodním systémem a ostatním myokardem. Tato heterogenita refrakterní vyvolá abnormality na konci repolarizace, kdy vznikají časné následné depolarizace, které spouštějí TdP (15). Nejdůležitějším faktorem tohoto působení je nejspíše rychlost vazby na iontové kanály a kinetika jednotlivých iontových kanálů. Léky s rychle nastupující blokující aktivitou vykazují maximum účinku již při pomalých frekvencích, zatímco léky s pomalým nástupem blokující aktivity mají maximum účinku až při vyšších frekvencích srdečních a minimalizuje se jejich proarytmický efekt při fyziologických frekvencích. V rámci kinetiky jednotlivých iontových kanálů bylo zjištěno, že pomalá (I_{Ks}) a rychlá (I_{Kr}) komponenta draslíkového kanálu mají rozdílný vliv na repolarizaci podle srdeční frekvence. Rychlá komponenta draslíkového kanálu (I_{Kr}) dosahuje vyrovnaného stavu a má maximum svého působení při pomalých frekvencích, zatímco pomalá komponenta draslíkového kanálu (I_{Ks}) je při těchto frekvencích neúplně aktivována a naopak má maximum svého působení při rychlých frekvencích (16, 17).

Zvláštní očekávání je upřeno na studie, v nichž nové preparáty působí i na jiné komponenty iontových kanálů, které jsou přítomny například jen v síních a nejsou přítomny v komorách. To je případ ultrarychlé komponenty draslíkového kanálu (I_{Kur}) a draslíkového kanálu senzitivního k acetylcholinu (I_{Kach}) (18, 19). Tímto způsobem by bylo možno ovlivnit repolarizaci v síních bez rizika vzniku komorových arytmií při léčbě FIS. Tyto ultrarychlé komponenty draslíkového kanálu prodloužují refrakternitu v síních, přičemž větší prodloužení refrakternity je v levé síni než v pravé síni bez ovlivnění refrakternity komor. Tímto způsobem vykazují celkem silný antiarytmický efekt v síních (18, 19, 20), nicméně se zatím jedná stále o léky výzkumné, které nejsou dostupné v běžné praxi.

Charakteristika vlastností a účinků antiarytmik

Antiarytmika třídy IC

Do této třídy jsou zařazeny flecainid, propafenon a moricizin i přesto, že mají signifikantně rozdílné elektrofyzilogické i jiné vlastnosti. K praktickému použití máme u nás k dispozici jen propafenon v tabletové i in-

jekční formě, flecainid v tabletové formě je k dispozici jen pro specifický léčebný program odsouhlasený ministerstvem zdravotnictví a to jen na vybraném specializovaném pracovišti (IKEM).

Všechna tato antiarytmika mají frekvenčně závislý efekt na sodíkový kanál. Moricizin, který se používá zřídka, má současně také vlastnosti antiarytmik řazených do třídy 1A a 1B. Při srovnání s placebem mají u nemocných s FIS větší efekt na udržení sinusového rytmu proti placebo po 6 měsících medikace a prodlužují časový interval do první recidivy FIS (21–24). Ve srovnávacích studiích flecainidu a propafenonu bylo zjištěno, že oba mají stejný účinek na prevenci paroxysmu FIS (25, 26). Metaanalýza studií porovnávající efekt flecainidu a amiodaronu na udržení SR po kardioverzi FIS u nemocných rezistentních na sotalol a antiarytmika třídy 1 prokázala větší efekt amiodaronu než flecainidu (60 % proti 34 %) (27). Vzhledem k vedlejším účinkům a možnému proarytmickému efektu je použití flecainidu vyhrazeno pouze pro nemocné bez SOS. Přesto, že studie CAST (28) ukázala na vyšší mortalitu u nemocných po infarktu myokardu, není zatím známo, zda tyto výsledky lze extrapolovat na ostatní typy srdečního onemocnění. Všeobecně lze konstatovat, že komorové arytmie jsou většinou spojeny se závažnějším SOS, zatímco u SVT bývá základní srdeční onemocnění méně závažné, nebo není přítomné vůbec. Je pravděpodobné, že potenciální riziko vzniku vedlejších účinků těchto léků není dáno typem léčené arytmie, ale závažností základního srdečního onemocnění.

Vzhledem k tomu, že propafenon nemá stejné vlastnosti jako flecainid, ani jeho toxicita nemusí být stejná jako u flecainidu. Ukázalo se, že u nemocných s komorovými arytmiemi má propafenon menší proarytmické účinky než flecainid, přičemž tyto účinky jsou samozřejmě častější u nemocných s přítomným SOS (29). Některé studie ukázaly, že léčba propafenonem je úspěšná u refrakterních FIS při nízkém výskytu vedlejších účinků a především s malým rizikem proarytmie (21).

Antiarytmika třídy III

K těmto lékům, o nichž existují validní studie, patří amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, azimilid a dronedaron. Mezi těmito léky je mnoho rozdílností, proto je potřeba pohlížet na každý lék samostatně. K praktickému použití máme u nás k dispozici jen amiodaron a sotalol v tabletové i injekční formě.

Amiodaron

O amiodaronu bylo publikováno nejvíce dat, proto zde bude uvedeno jen krátké shrnutí klinicky nejdůležitějších informací. Amiodaron je nejúčinnější antiarytmikum v prevenci FIS u nemocných, kteří jsou léčeni strategií kontroly rytmu, na druhou stranu má však nejvíce vedlejších účinků (tabulka 2) (30–33). I přesto, že amiodaron je nejúčinnější antiarytmikum a přitom jeho proarytmický efekt je malý (1 % TdP), signifikantně neovlivnil mortalitu ani u nemocných se SS nebo po IM (34, 35). U nemocných s chronickou nebo paroxyzmální FIS refrakterní k většině dostupných antiarytmik se ukázalo, že amiodaron udržel sinusový rytmus u 53–79 % nemocných během 15–27 měsíců sledování. Jak lze očekávat, amiodaron je méně účinný u nemocných, kde FIS trvá déle jak 1 rok a u nemocných s dilatovanou levou síní, nicméně i u těchto nemocných lze udržet sinusový rytmus v 50–60 % nemocných (36, 37). Vzhledem k největšímu antiarytmickému účinku je kromě FIS dominantně indikován k prevenci komplexních komorových tachyarytmií u nemocných, kde není indikace implantace ICD i u nemocných s implantovaným ICD, kde dochází k častým recidivám maligních komorových tachyarytmií s antiarytmickými intervencemi ICD.

Sotalol

Patří mezi antiarytmika III. třídy, která působí na více kanálech. Betablokující účinek se objevuje při nižších koncentracích než účinek III. třídy.

Oba účinky jsou vztaženy k dávce antiarytmika. Sotalol klinicky lehce prodlužuje PR a QT interval a zpomaluje srdeční frekvenci. Negativní inotropní efekt je jen mírný, nicméně, čím horší je funkce levé komory, tím více se tento efekt uplatňuje (38). Tím, že se neváže na plazmatické proteiny, nevytváří prakticky žádné interakce s ostatními léky. Intravenózní podání je podstatně méně účinné na konverzi FIS nebo FLS než u ibutilidu i než u flecainidu (tabulka 3) (39–41) a ani v tabletové formě se ke konverzi FIS nepoužívá. Tabletová forma k dlouhodobému udržení je přibližně stejně efektní v dávce 2 × 80 mg jako propafenon nebo flecainid, ale je méně efektní jak amiodaron (27, 30, 31). Vedlejší účinky jsou shodné s betablokatory a navíc mají určité riziko vzniku TdP. Především při léčbě komorových arytmii je riziko vzniku TdP závislé na dávce. TdP vznikají většinou na počátku léčby, v průběhu léčby je třeba zvýšeně dbát na rovnováhu elektrolytů a při renální insuficienci je třeba adekvátně redukovat dávky sotalolu. Sotalol se používá ve stejných indikacích jako amiodaron, ale jeho větší proarytmické účinky nabádají k jeho použití u méně závažných SOS a proti amiodaronu je třeba počítat s větším negativně dromotropním i inotropním účinkem.

Dofetilid

Selektivně inhibuje rychlou komponentu draslíkového kanálu (I_{Kr}) a tím prodlužuje trvání akčního potenciálu a efektivní refrakterní periody v síních a komorách bez ovlivnění převod-

Tabulka 2. Udržovací dávky a vedlejší účinky antiarytmik používaných k udržení sinusového rytmu

Antiarytmikum	Dávkování	Vedlejší účinky
Propafenon	3 × 150–3 × 300 mg	KT, SS, deblokovaný FLS
Sotalol	2 × 120–2 × 160 mg	TdP, SS, bradykardie, bronchospasmus
Amiodaron	1 × 100–1 × 400 mg	fotosenzitivita, dysfunkce štítné žlázy, hepatotoxicita, plicní fibróza, řídké TdP, polyneuropatie
Chinidin	3 × 200–3 × 400 mg	TdP, bradyarytmie, průjem, trombocytopenie
Flecainid	2 × 100–2 × 150 mg	KT, SS, deblokovaný FLS
Dofetilid	2 × 250–2 × 500 µg	TdP
KT – komorová tachykardie, SS – srdeční selhání, TdP – torsades de pointes, FLS – flutter síní		

Tabulka 3. Doporučované dávky antiarytmik, používaných ke konverzi arytmii na sinusový rytmus

Antiarytmikum	Dávkování
Propafenon	1,5–2,0 mg/kg/10–20 min. i. v.
Sotalol	0,5–1,5 mg/kg/10–20 min. i. v.
Amiodaron	1,2–1,8 g/den v dělených dávkách do 10 g celkem per os
	5–7 mg/kg/1 hod a 1,2–1,8 g/den do celkové dávky 10 g kontinuálně i. v.
Flecainid	1,5–3 mg/kg/10–20 min. i. v.
Ibutilid	0,01 mg/kg/10 min. i. v. u nemocných s hmotností do 60 kg a 1 mg/10 min. i. v. při hmotnosti nad 60 kg. Není-li efekt, stejná dávka se může 1 × opakovat po stejnou dobu.

ního systému. Prodlužuje QT interval v závislosti na dávce, bez ovlivnění PR intervalu, HV intervalu nebo QRS intervalu. Dofetilid má frekvenčně závislý účinek, hlavně při vyšších koncentracích (42, 43). Dofetilid nemá žádný negativní inotropní efekt ani při špatné funkci levé komory (44). V 8 studiích s dofetilidem byla efektivita na převedení FLS 66 % a FIS 28 %, přitom TdP se objevily ve 4,2 %. Intravenózní podání dofetilidu je vysoce efektivní pro verzi FLS, ale méně efektivní pro verzi FS. Perorální dofetilid je efektivní jak ke konverzi perzistující FS nebo FLS, tak i k udržení sinusového rytmu (45, 46). Jediným závažným vedlejším účinkem je vznik TdP, které vznikají do 50 minut od začátku infuze, nebo do 3 dnů po nasazení perorální léčby (45, 47). Toto riziko je 3–4× větší u žen, vyšší je při srdeční slabosti a při renální insuficienci. Ve studii DIAMOND se prokázal efekt dofetilidu na konverzi i udržení FIS/FLS u nemocných s nízkou ejekční frakcí a přitom jeho podání nemělo vliv na celkovou mortalitu i přesto, že při restauraci sinusového rytmu se mortalita signifikantně snížila (45, 48). Léčba by měla být jistě zahájena za 3denní hospitalizační observace. Zatím nebyla prokázána primární prevence náhlé smrti u nemocných se srdeční slabostí, nebo po infarktu myokardu nebo u nemocných se setrvalou komorovou tachykardií či fibrilací komor (FIK) v anamnéze.

Ibutilid

Existuje pouze v intravenózní formě a má prokazatelný vliv na konverzi FLS a FIS. Prodlužuje ERP síní prakticky při všech frekvencích – nemá frekvenčně závislý účinek. Aktivací sodíkového kanálu (I_{Na-S}) a blokádou draslíkového kanálu (I_{Kr}) prodlužuje QT interval v závislosti na dávce (49, 50). Efektivní dávka je 1–2 mg. Je podstatně efektivnější na konverzi FLS (64 %) než na konverzi FS (33 %) – podobně jako dofetilid a ke konverzi většinou dochází během 30 minut (41, 51). Zatím se jeví jako nejefektivnější lék na konverzi FLS. Je podstatně efektivnější než sotalol, propafenon, amiodaron a prokainamid (41, 52, 53). Jeho podání usnadňuje efekt elektrické kardioverze (54). Vedlejší účinky jsou mírné, TdP se objevuje ve 3,5 % většinou v prvních 40 minutách, častěji u žen a v přítomnosti srdeční slabosti nebo při bradykardii (55).

Azimilid

Jde o lék, který blokuje sodíkový kanál, vápníkový kanál a rychlou i pomalou složku draslíkového kanálu a prodlužuje trvání akčních potenciálů, přičemž nemá frekvenčně závislý účinek. Azimilid má dlouhý poločas rozpadu, proto sta-

čí jedno podání denně. Ve studiích se ukázal efektivní v dávce 100 mg a 125 mg na prodloužení intervalu do první recidivy FIS i FLS a snížil symptomatiku při recidivě FIS, nicméně v humánních studiích jsou rozporuplné výsledky efektivity stran udržení sinusového rytmu po konverzi FIS/FLS a bezpečnosti podání azimilidu (56–58). Azimilid je velmi dobře tolerován, má velmi nízké procento vedlejších účinků, včetně TdP (59). Byl prokázán větší efekt u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a se SS než u pacientů bez SOS a jednoroční mortalita byla podobná jako u placeba (12, 59). Nejzávažnějšími vedlejšími účinky je závažná neutropenie a torsades de pointes (59).

Dronedaron

Jde o nejobodaný derivát amiodaronu, který má podobné mnohočetné působení na membránách myocytů, blokuje draslíkové, sodíkové a kalciové kanály a prodlužuje trvání akčních potenciálů (60). Prodlužuje vedení AV uzlem, prodlužuje trvání stimulovaného QRS komplexu a prodlužuje ERP síní i komor. Má frekvenčně závislý účinek na ERP síní i komor s větším vyjádřením při vyšších frekvencích (61). Podobně jako amiodaron homogenizuje repolarizaci myokardu a potlačuje vznik TdP vyvolávané jinými léky (62). Dronedaron je efektivní v prevenci FIS v dávce 800 mg a další zvýšení dávky již není účinnější, přitom vyšší dávka má větší výskyt nežádoucích gastrointestinálních účinků (průjem, nauzea, zvracení) (63, 64). Ve studiích se zatím neprokázal proarytmický efekt po infarktu myokardu, ani účinky orgánové toxicity, nicméně jedna menší studie čerstvě ukázala zvýšenou mortalitu po dronedaronu u nemocných se SS. Jeho antiarytmický i preventivní účinek se stále intenzivně zkoumá v klinických studiích (65).

Antiarytmika třídy II

Do této třídy antiarytmik jsou řazeny betablokátory, které některými odborníky nejsou považovány za typická antiarytmika především z toho důvodu, že většinu arytmií neovlivňují přímo, ale v důsledku svého antiadrenergního působení, které vede k potlačení excitability pracovního myokardu. Vlastní antiarytmický účinek betablokátory uplatňují snížením vodivosti převodního systému, čehož se využívá v prevenci recidiv uzlových tachykardií (sinusová tachykardie a atrioventrikulární nodální reentry tachykardie). Ostatní supraventrikulární tachykardie (FIS, FLS a síňové tachykardie) betablokátory přímo neovlivňují, ale jejich vliv na zpomalení převodu AV uzlem se využívá ke kontrole frekvence ko-

mor při běžící arytmií. Antiadrenergní působení je hlavní předností betablokátorů, které jako jediné prokazatelně snižují mortalitu u nemocných se SOS, ať již v přítomnosti jakýchkoli arytmií, či bez nich. U nemocných s komorovými arytmiemi a SOS, kteří nesplňují kritéria pro implantaci trvalého kardioverteru-defibrilátoru, nebo nejsou indikováni k ablačnímu řešení arytmiie, mají být betablokátory metodou první volby a pokud ani plná dávka betablokátorů není efektivní, pak je indikace léčby antiarytmiky III. třídy.

Antiarytmika třídy IV

Do této třídy antiarytmik jsou řazeny nondihydropyridinové kalciové blokátory (verapamil a diltiazem). Antiarytmický efekt těchto léků nebyl prokázán s výjimkou verapamil-senzitivních arytmií. Podobně jako betablokátory snižují vodivost převodního systému, proto se mohou alternativně použít v prevenci recidiv uzlových tachykardií (sinusová tachykardie a atrioventrikulární nodální reentry tachykardie) a ke kontrole frekvence komor při běžících ostatních supraventrikulárních tachyarytmiích (FIS, FLS a síňové tachykardie).

Ostatní farmakoterapie používaná v léčbě arytmií

V posledních letech bylo zjištěno, že příznivý vliv na výskyt a prevenci arytmií mohou mít i léky, které se primárně nepoužívají jako antiarytmika. Ve studiích se ukázalo, že inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI) a blokátory receptorů pro angiotensin (AT blokátory) snižují výskyt FIS (66). ACEI snižují síňový tlak, redukují počet síňových předčasných stahů a redukují fibrotizaci síňového myokardu, což jsou mechanismy, které se zřejmě podílejí na antiarytmickém působení této farmakoterapie.

V dalších studiích se ukázalo, že statinová léčba působí preventivně na fibrilaci síní i komorové arytmiie (67, 68). Jakým způsobem dosahují této efektivity není jasné, nicméně se předpokládá více mechanismů – protizánětlivý a antioxidační vliv na zpomalení progresu aterosklerotického procesu na koronárních tepnách i přímý antiarytmický účinek ovlivněním iontových toků přes buněčné membrány (69).

Závěry výzkumu antiarytmik a základní pravidla pro aplikaci antiarytmické farmakoterapie

Od čistých antiarytmik III. třídy se očekávalo nalezení ideálního léku. Jejich vývoj však očekávání nesplnil, i když některé si našly preferované místo ve farmakologické léčbě. Zvláště intra-

venózní ibutilid se může použít k urgentní verzi akutně vzniklé arytmie v případě, že jiná antiarytmika jsou kontraindikována a může sloužit jako antiarytmikum 1. volby pro verzi flutteru síní. Dronedaron i přes své určité riziko indukce TdP se zvažuje jako lék 2. volby pro dlouhodobou prevenci fibrilace síní v případech, kde ostatní antiarytmika selhala nebo jsou kontraindikována. Preventivní studie s novými antiarytmiky zatím chybí, proto léčbou 1. volby u maligních arytmií zůstane zřejmě ještě dlouho implantace defibrilátoru. Probíhá samozřejmě také výzkum i s dalšími antiarytmiky jako je tedisamil, ambasilid a jinými, ale jejich dosavadní účinek nepřevyšuje účinek výše uvedených. Předmětem tohoto sdělení není strategie léčby jednotlivých arytmií, nicméně všeobecně lze pro SVT říci, že na základě výše uvedených poznatků se ke kontrole rytmu používají antiarytmika třídy IC a třídy III, což v našich podmínkách jsou pouze propafenon, sotalol a amiodaron. U KT se za bezpečné a efektivní antiarytmikum považují betablokátory a tyto musí být prvotně zvažovány při antiarytmické léčbě hlavně proto, že snižují mortalitu u celého spektra srdečních onemocnění, včetně SS. Amiodaron i sotalol jsou efektivní na potlačení komorových arytmií, ale nemají signifikantní vliv na přežívání nemocných, přičemž sotalol má proti amiodaronu větší proarytmický efekt. Některé subanalýzy studií ukazují na možný pozitivní vliv na přežívání, pokud se amiodaron kombinuje s betablokátory (49, 70).

Proto u nemocných, kteří nesplňují kritéria pro implantaci trvalého kardioverteru-defibrilátoru, mají být betablokátory metodou první volby a pokud ani plná dávka betablokátorů není efektivní, pak je indikace léčby amiodaronem nebo sotalolem za monitorace vedlejších účinků. Nemocní s ICD, u nichž často recidivují KT/FIK ve formě tzv. arytmiické bouře a dochází k časté antitachykardické léčbě pomocí intervencí ICD, je indikováno přidání antiarytmik III. třídy nebo katetrizační ablace.

Závěr

Od vývoje nových antiarytmik se očekával nejen velký antiarytmický účinek, ale také snížení mortality v důsledku suprese arytmií. Tato očekávání se však nenaplnila, jelikož typická antiarytmika neovlivnila mortalitu a všechna mají v různé míře vyjádřen i proarytmický účinek. V posledních 10 letech došlo na poli řešení problematiky arytmií k výraznému pokroku především rozvojem nefarmakologických metod, které představují dominantně katetrizační ablaci a implantaci kardioverterů-defibrilátorů.

Katetrizační ablaci se staly metodou 1. volby u nemocných se supraventrikulárními tachykardiemi s reentry mechanismem. Pro antiarytmickou farmakoterapii zůstává prvořadá role v léčbě komplexních forem supraventrikulárních i komorových tachyarytmií a antiarytmika se dožívají do role nezastupitelných prostředků pro hybridní léčbu arytmií, ať už ve spojení s katetrizační ablací nebo s implantací kardiostimulátoru či kardioverteru-defibrilátoru.

Literatura

1. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006; 354: 934–941.
2. Hsu L, Jais P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2373–2383.
3. Gentlesk P, Sauer W, Gerstenfeld E, et al. Reversal of left ventricular dysfunction following ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007; 18: 9–14.
4. Zado E, Callans D, Riley M, et al. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19: 621–626.
5. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation*. 2004; 109: 1509–1513.
6. Beyerbach D, Zipes D. Mortality as an endpoint in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2004; 1(2 Suppl) B8–B18.
7. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and European Heart Rhythm Association. *Europace* 2007; 9: 1006–1023.
8. Anderson J. Acute treatment of atrial fibrillation and flutter. *J Am Coll Cardiol* 1996; 17: 17–21.
9. Waldo A, Prystowsky EN. Drug treatment of atrial fibrillation in the managed era. *Am J Cardiol* 1998; 81: 23C–29C.
10. Podrid PJ. Amiodarone: Reevaluation of an old drug. *Ann Int Med* 1995; 122: 689–700.
11. Pratt CM, Singh SN, Al Khalidi HR, et al. The efficacy of azimilide in the treatment of atrial fibrillation in the presence of left ventricular systolic dysfunction: results from the Azimilide Postinfarct Survival Evaluation (ALIVE) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1211–1216.
12. Kober L, Torp-Pedersen CH, McMurray JJV, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678–2687.
13. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The Sicilian Gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Eur Heart J* 1991; 12: 1112–1131.
14. Hondeghem LM, Snyders DJ. Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go. *Circulation* 1990; 81: 686–690.
15. Antzelevitch C, Sicouri S. Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarizations. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 259–277.
16. Jurkiewicz NK, Sanguinetti MC. Rate-dependent prolongation of cardiac action potentials by a methanesulfonamide class III antiarrhythmic agent: Specific block of rapidly activating delayed rectifier K current by dofetilide. *Circ Res* 1993; 72: 75–83.
17. Wang Z, Fermini B, Nattel S. Delayed rectifier outward current and repolarization in human atrial myocytes. *Circ Res* 1993; 73: 276–285.

18. Wijffels MC, Crijns HJ. Recent advances in drug therapy for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: S40–S47.
19. Tamargo J, Caballero R, Gomez R, et al. Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res* 2004; 62: 9–33.
20. Varro A, Biliczki P, lost N, et al. Theoretical possibilities for the development of novel antiarrhythmic drugs. *Curr Med Chem* 2004; 11: 1–11.
21. Antman EM, Beamer AD, Cantillon C, et al. Therapy of refractory symptomatic atrial fibrillation and flutter: A staged care approach with new antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 698.
22. Geller JC, Geller M, Carlson MD, Waldo AL. Efficacy and safety of moricizine in the maintenance of sinus rhythm in patients with recurrent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001; 87: 172.
23. Meinertz T, Lip GY, Lombardi F, et al. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The European Rhythm/Rhythmnorm Atrial Fibrillation Trial [ERAFT] Study). *Am J Cardiol* 2002; 90: 1300.
24. Pritchett EL, Page RL, Carlson M, et al. Efficacy and safety of sustained-release propafenone (propafenone SR) for patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 92: 941.
25. Chimienti M, Cullen MT, Casadei G. Safety of long-term flecainide and propafenone in the management of patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: Report from the flecainide and propafenone Italian Study Investigators. *Am J Cardiol* 1996; 77: 60A.
26. Aliot E, Denjoy I, Atuel et al. Comparison of the safety and efficacy of flecainide versus propafenone in hospital outpatients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation/flutter. *Am J Cardiol* 1996; 77: 66A.
27. Zaremski DG, Nolan PE Jr, Slack MK, et al. Treatment of resistant atrial fibrillation. A meta-analysis comparing amiodarone and flecainide. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1885.
28. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781.
29. Podrid PJ, Anderson JL. Safety and tolerability of long-term propafenone therapy for supraventricular tachyarrhythmias. The Propafenone Multicenter Study Group. *Am J Cardiol* 1996; 78: 430.
30. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 913.
31. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861.
32. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 20.
33. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007; 356: 935.
34. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 1997; 350: 1417.
35. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225.
36. Gold RL, Haffajee CI, Charos G, et al. Amiodarone for refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1986; 57: 124.
37. Horowitz LN, Spielman SR, Greenspan AM, et al. Use of amiodarone in the treatment of persistent and paroxysmal atrial fibrillation resistant to quinidine therapy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1402.
38. Winters SL, Kukin M, Pe E, et al. Effect of oral sotalol on systemic hemodynamics and programmed electrical stimulation in patients with ventricular arrhythmias and structural heart disease. *Am J Cardiol* 1993; 72: 38A–43A.

39. Sung RJ, Tan HL, Karagounis L, et al. Intravenous sotalol for the termination of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation and flutter; A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study. Sotalol Multicenter Study Group. *Am Heart J* 1995; 129: 739–748.
40. Vos MA, Golitsin SR, Stangl K, et al. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and fibrillation. *Heart* 1998; 79: 568–573.
41. Poelzl G, Kratzer H, Ebner A, et al. Prospective comparison of flecainide versus sotalol for immediate cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1450–1454.
42. Demolis GM, Funck-Brentano C, Ropers JR, et al. Influence of dofetilide on QT interval duration and dispersion at various heart rates during exercise in humans. *Circulation* 1996; 94: 1592–1599.
43. Kowey PR, Marinchack RA, Rials SJ, et al. Pharmacologic and pharmacokinetic profile of the class 3 antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1997; 80: 16G–23G.
44. Nademanee K, Bailey WM, O'Neill G, et al. Electrophysiologic and hemodynamic effects of dofetilide in patients with depressed ventricular function: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *PACE* 1998; 21: 867.
45. Campbell T, Greenbaum RA, Channer KS, et al. Mortality in patients with atrial fibrillation-1 year follow up of EME-RALD (European and Australian Multicenter Evaluation Research of Atrial Fibrillation Dofetilide). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(Suppl. A): 154.
46. Singh S, Zoble RG, Yellen L, et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or flutter. The Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation* 2000; 102: 2385.
47. Norgaard BL, Watchell K, Christensen PD, et al. Efficacy and safety of intravenously administered dofetilide in acute termination of atrial fibrillation and flutter: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am Heart J* 1999; 137: 1062–1069.
48. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, et al. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular functions. A Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide (DIAMOND) substudy. *Circulation* 2001; 104: 292–295.
49. Lee KS. Ibutilide, a new compound with potent class 3 antiarrhythmic activity, activates a slow inward Na current in guinea pig ventricular cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286: 99–108.
50. Yang T, Snyders DJ, Roden DM. Ibutilide, a methanesulfonanilide antiarrhythmic, is a potent blocker of the rapidly-activating delayed rectifier K current (I_K) in AT-1 cells. *Circulation* 1995; 91: 216–221.
51. Murray KT. Ibutilide. *Circulation* 1998; 97: 493–497.
52. Volgman AS, Carberry PA, Stambler BS. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1414–1419.
53. Tai CH, Chen SA, Feng AN, et al. Electropharmacologic effect of class I and class III antiarrhythmia drugs on typical atrial flutter. *Circulation* 1998; 97: 1935–1945.
54. Oral K, Souza JJ, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999; 340: 1849–1854.
55. Kowey PR, Vanderlugt JR, Luderer JR. Safety and risk/benefit analysis of ibutilide for acute cardioversion of atrial fibrillation/flutter. *Am J Cardiol* 1996; 78: 46–52.
56. Pritchett EL, Page RL, Connolly SJ, et al. Antiarrhythmic effects of azimilide in atrial fibrillation: Efficacy and dose-response. Azimilide Supraventricular Arrhythmia Program 3 (SVA-3) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 794–802.
57. Connolly SJ, Schnell DJ, Page RL, et al. Dose-response relations of azimilide in the management of symptomatic, recurrent, atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001; 88: 974–979.
58. Connolly SJ, Schnell DJ, Page RL, et al. Symptoms at the time of arrhythmia recurrence in patients receiving azimilide for control of atrial fibrillation or flutter: results from randomized trials. *Am Heart J* 2003; 146: 489–493.
59. Camm AJ, Pratt CM, Schwartz PJ, et al. Mortality in patients after a recent myocardial infarction: A randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification. *Circulation* 2004; 109: 990–996.
60. Manning AS, Bruyninckx C, Ramboux J, et al. SR 33589, a new amiodarone-like agent: Effect on ischemia and reperfusion-induced arrhythmias in anesthetized rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 453–461.
61. Sun W, Sarma JSM, Singh BN. Electrophysiological effects of dronedarone (SR33589), a non-iodinated benzofuran derivative, in the rabbit heart: comparison with amiodarone. *Circulation* 1999; 100: 2276–2281.
62. Verdvin SC, Vos MA, Leunissen HDM, et al. Evaluation of the acute electrophysiologic effect of intravenous dronedarone, an amiodarone-like agent, with special emphasis on ventricular repolarization and acquired torsade de pointes arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 212–222.
63. Gautier P, Guillemare E, Marion A, et al. Electrophysiologic characterization of dronedarone in guinea pig ventricular cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41: 191–202.
64. Hohnloser SH, Crijns HJGM, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone of cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 359: 668–678.
65. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJGM, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987–999.
66. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832–1839.
67. Siu CW, Lau CP, Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1343–1345.
68. Michell LB, Powell JL, Gillis AM, et al. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 81–87.
69. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109: III39–III43.
70. Pratt CM, Ruskin JN, Friedricck T. Dofetilide use in atrial fibrillation: A treatment strategy to minimize proarrhythmic risk. (abstract) *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(Suppl. A), 154A.

doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D.

I. interní klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

petr.heinc@fnol.cz
