

FARMAKOTERAPIE ARYTMII

doc. MUDr. Miloslav Pleskot, CSc., MUDr. Jaroslav Kajzr, MUDr. Radka Hazuková

I. interní klinika Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Antiarytmika dělíme podle jejich vlivu na membránový akční potenciál a na mechanismy vzniku arytmií. Cílem léčby je odstranění symptomů, úprava hemodynamické závažnosti a ovlivnění prognózy. Okamžitý léčebný účinek a prognostický význam u nemocných s maligními komorovými tachyarytmiemi a po srdečním infarktu mají betablokátory a v některých případech amiodaron.

Klíčová slova: antiarytmika, amiodaron, arytmie, beta-blokátory, farmakoterapie.

PHARMACOTHERAPY OF ARRHYTHMIAS

We divide antiarrhythmic medication according to their influence on membraned action potential and on mechanisms of development of arrhythmias. The aim of therapy is relieving symptoms, managing haemodynamic complications and influencing prognosis. Betablockers and in some cases amiodarone, have immediate therapeutic effects and prognostic value in patients with malignant ventricular arrhythmias and after myocardial infarction.

Key words: antiarrhythmics, amiodarone, arrhythmias, betablockers, pharmacotherapy.

Klasifikace antiarytmik

V klinické praxi stále využíváme základní dělení antiarytmik podle Vaughana – Williamse rozšířené později D. A. Harrisonem, ve kterém rozdělujeme léky podle jejich vlivu na membránový akční potenciál (17) (tabulka 1). Přestože vznikla celá řada jiných schémat a podrobných dělení antiarytmik, jež popisovala jejich vliv na mechanismy vzniku arytmií, např. prostřednictvím membránových kanálů, receptorů, pump, nenašla tato schémata a dělení pro svoji složitost a obtížnou zapamatovatelnost dosud praktické využití. Příkladem obtížné využitelnosti i přes dále uvedené výhody zůstává poslední klasifikace antiarytmik nazývaná „Sicilský gambit“. Tato poslední klasifikace přinesla z výhod možnost zařazení dalších antiarytmik (digoxin, atropin, adenosin) a podrobnější rozbor účinků léků, které se při dělení Vaughana a Williamse prolínají více třídami (amiodaron ze třídy III má vlastnosti tříd I až IV, sotalol ze třídy III má vlastnosti třídy II) (8, 10, 14) (tabulka 2).

Do farmakoterapie arytmií v širším slova smyslu zahrnujeme podávání léků ovlivňujících vlastní arytmogenní substrát, např. u chronického srdečního selhání podávání inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu a spironolaktonu, u ischemické choroby srdeční statinů a antiagregačních léků.

Cíle léčby

Základním cílem farmakologické léčby arytmií je odstranění symptomů, úprava hemodynamické závažnosti a ovlivnění prognózy. Vliv na prognózu může být u řady léků velmi sporný. Odstranění arytmií v některých případech prognózu nemocných v důsledku nežádoucích i proarytmických účinků zhoršuje (CAST, CAST II). Snížení výskytu arytmiických smrtí při léčbě antiarytmikem neznamená vždy pokles celkové úmrtnosti (EMIAT, CAMIAT) (5, 9, 15).

Pravidla farmakologické léčby

1. Nikdy neléčíme jen vlastní arytmií – k léčbě arytmií přistupujeme po komplexním diagnostickém zhodnocení celkového klinického stavu nemocného a vlastního srdečního onemocnění včetně základních léčebných opatření (odstranění ischemie, hypokalémie, hypoxie).

2. Zvažujeme naléhavost řešení vlastní arytmií.
3. Zvažujeme přínos nefarmakologických postupů v léčbě arytmií.
4. Hodnotíme nežádoucí a proarytmické účinky antiarytmik při urgentním (negativně inotropní účinek při nitrožilním bolusovém podání) i dlouhodobém podávání (orgánové změny u amiodaronu).
5. Nutná je znalost farmakokinetiky léků, funkčního stavu jater a ledvin.
6. Používáme správné dávkování léků (úzká léčebná šíře u digoxinu, disopyramidu), léčbu zpravidla zahajujeme nižšími dávkami antiarytmika, dávkování se mění v průběhu přirozeného vývoje základního srdečního onemocnění.
7. Hodnotíme hladiny minerálů a v některých případech i antiarytmik v plazmě.
8. Opakovaně sledujeme povrchové záznamy EKG křivky (interval PQ, QRS, QT), využíváme holterovské monitorování EKG.
9. Ke kombinaci antiarytmik přistupujeme až po neúspěchu léčby jednotlivými antiarytmiky, přičemž nikdy nekombinujeme antiarytmika stejné třídy kromě třídy I (podtřídy IA, IB, IC lze kombinovat), nesmíme kombinovat podtřídu IA nebo IC se sotalolem (prodloužený QT interval).
10. Léčíme raději menším spektrem antiarytmik, se kterými však máme dostatečné zkušenosti (teoretické i praktické).
11. U rizikových pacientů zahajujeme podávání antiarytmik při hospitalizaci.

Tabulka 1. Klasifikace antiarytmik (17)

třída I	blokátory Na kanálu IA – prodlužují akční potenciál (chinidin, prokainamid, disopyramid, ajmalin) IB – délku akčního potenciálu nemění (trimekain, mexiletin) IC – zkracují akční potenciál (propafenon, flekainid)
třída II	beta-blokátory
třída III	blokátory K kanálu, prodlužují akční potenciál (amiodaron, sotalol, bretylium, ibutilid, dofetilid)
třída IV	blokátory Ca kanálu s bradykardizujícím efektem (verapamil, diltiazem)

Antiarytmika I. třídy (blokátory sodíkového kanálu)

Od zveřejnění výsledků studií CAST, CAST II došlo k zásadní změně pohledu na účinky antiarytmik této skupiny. Podle statistických výsledků těchto studií došlo totiž k významnému vzestupu celkové mortality u osob po srdečním infarktu s dysfunkcí levé komory při léčbě antiarytmiky, přestože tato antiarytmika vedla k poklesu četnosti komorových předčasných stahů. Ačkoli byli posuzováni jen zástupci podtřídy IC flekainid, enkainid a moricizin, následovalo rychlé rozšíření tohoto nepříznivého hodnocení na všechny zástupce třídy I. Negativní účinky z hlediska zhoršení celkové mortality podpořila i sledování jiných autorů u propafenonu (IC) a chinidinu (IA) (6, 11, 15). Antiarytmika třídy I jsou v současné době podávána především u supraventrikulárních tachyarytmií. Pro léčbu komorových tachyarytmií je využíváme především u stavů rezistentních na jiné farmakologické i nefarmakologické postupy zvláště v intenzivní medicíně.

IA podtřída (prodlužují akční potenciál)**Chinidin***Klinický význam, indikace*

Dříve se chinidin používal k farmakologické verzi fibrilace síní i flutteru síní na sinusový rytmus s úspěšností 20 % až 60 % (např. per os 0,2 g à 2 hod. do celkové dávky 2,0 g) a k potlačení síňové i komorové ektopické aktivity. Pro prokázaný vzestup celkové mortality při jeho dlouhodobém podávání neindikujeme tento lék pro léčbu supraventrikulár-

ních (udržení sinusového rytmu) i komorových ektopických tachyarytmií (6).

Charakteristika

Dobře se vstřebává po perorálním podání. Má minimální negativně inotropní účinek. Tlumí síňovou a komorovou ektopickou aktivitu. Vagolytický účinek se projevuje zkrácením vedení v oblasti atrioventrikulárního (AV) uzlu (deblokování flutteru síní). Na povrchovém EKG prodlužuje QT interval, což vede někdy až k chinidinové synkopě při polymorfní komorové tachykardii typu „torsades de pointes“. Z nežádoucích účinků léku jsou uváděny trombocytopenie, alergie a dyspepsie. Nitrožilní podání způsobuje hypotenze při vazodilataci (alfa-adrenergní blokátor). Chinidin zvyšuje hladinu digoxinu a dikumarolových anti-koagulancií.

Léčba chinidinové synkopy

Magnezium nitrožilně (2 g bolus, dále 3–20 mg/min.), kardiostimulace, isoprenalin, lidokain – trimekain.

Prokainamid*Klinický význam, indikace*

U nás je málo používán k léčbě komorových ektopických arytmií především z důvodů nutnosti jeho podávání v krátkých časových intervalech (per os 0,5–1,0 g po 6 hod.) a pro nežádoucí účinky. V zahraničí se zejména dříve testoval jeho účinek při programované stimulaci komor (12).

Tabulka 2. Klasifikace antiarytmik (14). Popisujeme iontové kanály Na, Ca, K, receptory alfa- a beta-adrenergní, M2 (muskarinový) a P (purinergní).

antiarytmikum	kanály				receptory				pumpa	
	Na			Ca	K	α	β	M ₂	P	Na/K ATP áza
	rychlý	střední	pomalý							
trimekain (lidokain)	●									
mexiletin	●									
moricizin	⊙									
prokainamid		●			○					
disopyramid		●			○			●		
chinidin		●			○	●		●		
propafenon		●					○			
flekainid			●		○					
enkainid			●							
verapamil	●			⊙		○				
diltiazem				○						
bretylium					⊙	●	●			
sotalol					⊙		○			
amiodaron	●			●	⊙	○	○			
propranolol	●						⊙			
atropin								⊙		
adenosin									⊙	
digoxin								⊙		○

Relativní účinnost blokády: ● nízká, ○ střední, ⊙ vysoká, ⊕ agonista, ● agonista/antagonista, ● blokáda kanálu v aktivní fázi, ⊙ blokáda kanálu v inaktivní fázi

Charakteristika

Způsobuje periferní vazodilataci přes centrální nervový systém. Snižuje ektopickou aktivitu a prodlužuje vedení v komorách. Vagolytický účinek je minimální. Prodlužuje QRS a QT interval na povrchovém EKG. Ve vysokých dávkách se vyskytuje reverzibilní lupus-like syndrom.

Disopyramid*Klinický význam, indikace*

Vzácně je indikován k léčbě ektopických síňových i komorových arytmií. Podáván je většinou per os po 6 hodinách do celkové denní dávky 400 až 1 200 mg, u retardovaných preparátů po 12 hodinách do celkové denní dávky 600 mg.

Charakteristika

Vlastnostmi je podobný chinidinu a prokainamidu. Má výrazný negativně inotropní, vazodilatační a zvláště anticholinergní (vyšší než chinidin) účinek. Nežádoucí účinky odpovídají anticholinergním účinkům (retence moči,

zácpa, sucho v ústech). Kontraindikací podávání disopyramidu je glaukom. Lék má úzkou léčebnou šíři. Prodlužuje především nitrokomorové vedení. Na povrchovém EKG prodlužuje QRS (důsledek zhoršeného nitrokomorového vedení) a QT interval. V důsledku prodlouženého QT intervalu je nemocný ohrožen polymorfní komorovou tachykardií typu „torsades de pointes“.

Ajmalin

Klinický význam, indikace

Lék není v řadě zemí včetně Spojených států amerických registrován. Není indikován pro dlouhodobou léčbu ektopických arytmií. Lékem volby může být za určitých okolností u preexcitačních syndromů. Nitrožilní podání ajmalinu lze využívat k farmakologické verzi na sinusový rytmus u nemocných s paroxysmy fibrilace síní (potlačení ektopické aktivity) i s paroxysmy atrioventrikulární (AV) reentry (blokáda vedení v akcesorní spojce) či AV nodální reentry tachykardie (blokáda vedení v rychlé dráze). V některých případech podáváme nitrožilně ajmalin u torpidních recidivujících komorových tachykardií. Tento lék užíváme jako farmakologický test při invazivním elektrofyziologickém vyšetřování k odhalení latentních poruch vedení v Hisově-Purkyňově systému. Nitrožilně aplikujeme bolus 50 mg popřípadě 1 mg/kg. Dodržujeme rychlost podání 10 mg/min. Při dlouhodobějším nitrožilním podávání ajmalinu udržujeme rychlost podání 0,5–1 mg/kg/hod. Metabolitem ajmalinu, jenž se využívá pro perorální podávání, je prajmalin. Ajmalin není totiž pro efekt první pasáže játry vhodný k perorální léčbě.

Charakteristika

Metabolizuje se především v játrech. Působí depresivně na ektopickou aktivitu v síních a komorách. Na povrchovém EKG rozšiřuje QRS komplex – prodlužuje vedení především v komorách (poruchy AV vedení a blokády Tawarových ramének), blokuje vedení v akcesorních AV spojkách. Z nežádoucích účinků je v popředí intrahepatální cholestáza po 2 až 5 týdnech perorálního užívání. Návaly horka do hlavy jsou v popředí po nitrožilní aplikaci.

IB podtřída (nemění délku akčního potenciálu)

Trimekain (lidokain)

Klinický význam, indikace

Preventivní podávání trimekainu (lidokainu) u akutního srdečního infarktu v prvních 48 hodinách z hlediska prevence komorové fibrilace není indikováno. Lék sice způsobí pokles četnosti komorových fibrilací, naopak vzrůstá počet asystolií. Trimekain podáváme v průběhu akutního srdečního infarktu (prvních 48 hodin) u symptomatických časných komorových předčasných stahů i komorových tachykardií. Léčbu začínáme bolusem 100 až 200 mg (1,5 mg/kg tělesné hmotnosti) nitrožilně, dále pokračujeme kontinuálním po-

dáváním 1–4 mg/min. Někdy použijeme trimekain k léčbě komorových tachykardií mimo uvedené období akutního srdečního infarktu i při jiných srdečních onemocněních, jeho účinnost je však sporná.

Charakteristika

Trimekain je pro svůj rychlý metabolismus játry nevhodný k perorální léčbě. Ovlivňuje minimálně převodní srdeční systém. Na povrchovém EKG nejsou změny v intervalech. Působí depresivně na ektopickou aktivitu v komorách. Má zanedbatelný negativně inotropní účinek na myokard. Při předávkování pozorujeme nežádoucí účinky z oblasti centrálního nervového systému (neklid, zmatenost, třes končetin, křeče, kóma), hypotenzi, bradykardii. Nežádoucím účinkem bývá i alergie. Trimekain je antiarytmickým efektem zcela ekvivalentní zahraničnímu lidokainu.

Mexiletin

Klinický význam, indikace

Jsou podobné jako u trimekainu. Účinnost zvláště u recidivujících komorových tachykardií se zdá být vyšší. Při nitrožilní aplikaci použijeme vstupní dávku 500 mg, kterou následuje udržovací dávka 500–1000 mg/24 hodin. Udržovací perorální dávky retardované formy jsou 2 × 400 mg. V běžné kardiologické praxi se s mexiletem setkáme ojediněle.

Charakteristika

Je podobná jako u trimekainu. Mexiletin se metabolizuje především játry. Na rozdíl od trimekainu má mnohem delší biologický poločas 10 až 15 hodin (trimekain 15 minut). Preparát lze podávat také perorálně. Z nežádoucích účinků popisujeme známky horní dyspepsie (singultus, nauzea, zvracení) a nervové poruchy (spavost, zmatenost, parestézie).

IC podtřída (zkracují délku akčního potenciálu)

Propafenon

Klinický význam, indikace

Propafenon podáváme ve formě nitrožilní i perorální k akutní farmakologické kardioverzi fibrilace síní a flutteru síní u osob bez strukturálního onemocnění myokardu (4). Při nitrožilním podání opakovaně aplikujeme bolus 70 mg na počátku léčby, po 5 minutách a po dalších 60 minutách. V jiném doporučení jako úvodní nitrožilní dávku podáme 1–2 mg léku/kg tělesné hmotnosti. Při úvodním a udržovacím perorálním podávání užíváme 150–300 mg 2–3krát denně. Perorálně aplikovaný propafenon slouží k udržení sinusového rytmu po kardioverzi u nemocných bez organického srdečního onemocnění (13). Účinnosti propafenonu využíváme zřídka při blokáдах akcesorních AV spojek u preexcitačních syndromů, při blokáдах rychlých drah u AV nodálních reentry tachykardií a u dalších ektopických síňových tachykardií.

Charakteristika

Propafenon má mírné účinky beta-blokátorů. Působí negativně inotropně. Je metabolizován játry (cytochrom P 450, biologický poločas 3–12 hodin). U deseti osob je metabolizován až s trojnásobně dlouhým poločasem. Jeho metabolity mají stejnou antiarytmickou účinnost jako vlastní propafenon a jsou vylučovány ledvinami. Tlumí ektopickou aktivitu v síních i komorách. Prodlužuje vedení v celém převodním srdečním systému. Na povrchovém EKG prodlužuje především PQ a QRS interval (kompletní AV blokády, blokády v Tawarových raménkách). Z nežádoucích extrakardiálních účinků popisujeme ztrátu chutě k jídlu, hořkou chuť, závratě, nauzeu.

*Flekainid**Klinický význam, indikace, charakteristika*

Flekainid je účinným lékem supraventrikulárních tachyarytmií především paroxysmální fibrilace síní. V léčbě komorových tachyarytmií se užívá zřídka. Nebezpečný je jeho proarytmický účinek především u nemocných s organickým postižením myokardu (stavy po srdečním infarktu) a zhoršenou funkcí levé komory (15). Úvodní nitrožilní dávka flekainidu je 2 mg/kg tělesné hmotnosti. Jako udržovací dávku podáváme 50–200 mg po 12 hodinách. Flekainid se metabolizuje v játrech, biologický poločas má 20 hodin.

*Moricizin**Klinický význam, indikace, charakteristika*

Moricizin je používán ve Spojených státech amerických k prevenci komorových tachyarytmií. Lék má kromě podtřídy IC též vlastnosti podtřídy IA i IB. Jeho proarytmický účinek se manifestuje až u 15 % léčených pacientů. Podmínky vzniku proarytmie jsou stejné jako u flekainidu. Je metabolizován játry. Podává se perorálně 100–400 mg moricizinu po 8 hodinách.

Antiarytmika II. třídy (betablokátory)*Klinický význam, indikace*

Blokátory beta-adrenergních receptorů (beta-blokátory) jsou skupinou antiarytmik, kterými léčíme supraventrikulární i komorové ektopické arytmie. Na rozdíl od jiných skupin antiarytmik beta-blokátory využíváme nejen k léčbě tachyarytmií a jejich symptomů, ale v mnohých případech jejich užívání má příznivý prognostický význam (2).

Maligní komorové tachyarytmie

Beta-blokátory v rámci sekundární prevence po akutním infarktu myokardu a u chronického srdečního selhání včetně dilatační kardiomyopatie vedou k poklesu náhlých smrtí i celkové mortality. Při nitrožilním podání snižují výskyt komorové fibrilace v perakutní fázi srdečního infarktu (lépe podávat na koronární jednotce), úspěšně na jejich podání reagují frekventní hemodynamicky významné udržující se komorové tachykardie (20). Beta-blokátory

jsou důležitým lékem po kardiopulmonální resuscitaci pro maligní komorovou tachyarytmii i bez vývoje akutního srdečního infarktu. Jsou lékem volby při polymorfní komorové tachykardii u syndromu dlouhého QT a katecholamin-senzitivní komorové tachykardie.

Supraventrikulární tachyarytmie

U fibrilace síní, flutteru síní a u síňových tachykardií zpomalují beta-blokátory v důsledku prolongace vedení oblasti AV uzlu frekvenci komor. Beta-blokátory léčíme AV nodální reentry (zpomalují vedení pomalou i rychlou dráhou) a AV reentry tachykardie (blokáda akcesorní AV spojky a vedení oblastí AV uzlu).

Charakteristika

Antiarytmický účinek beta-blokátorů vychází z jejich kompetitivní inhibice beta-receptorů v myokardu (převládají beta-1-receptory v 80 %).

Kardioselektivita

Čím více je beta-blokátor kardioselektivní (léčebně působící na myokard), tím více má vyjádřen beta-1-blokující účinek. Nejvíce kardioselektivní je bisoprolol, následuje celiprolol, betaxolol, atenolol, metoprolol, acebutolol, esmolol. Prostřednictvím blokády beta-1-receptorů dochází ke zvýšení fibrilačního prahu a toto zvýšení společně s antiischemickým účinkem vede k poklesu ohroženosti fibrilací komor. Vyšší kardioselektivita umožňuje podávat beta-blokátory diabetikům a nemocným s chronickou obstrukční plicní nemocí.

Vnitřní sympatomimetická aktivita (ISA)

Vyplyvá z podobnosti molekulární struktury se sympatomimetiky. Betablokátory s ISA aktivitou mají menší bradykardizující účinek, neovlivňují glycidový a lipidový metabolismus, nejsou kontraindikovány u uzávěrové choroby tepen dolních končetin. Jen nízká ISA aktivita u acebutololu je výhodná v rámci sekundární prevence po srdečním infarktu (3). Betablokátory s vyšší ISA aktivitou nemají příznivý účinek při sekundární prevenci po srdečním infarktu. Nejvyšší ISA aktivitu má carteolol, pindolol, následuje celiprolol, acebutolol, alprenolol, oxprenolol, bopindolol.

Lipofilie

Slouží k průchodu beta-blokátorů hematoencefalickou bariérou. Lipofilní léky ve srovnání s hydrofilními léky mají více nežádoucích účinků v centrálním nervovém systému. Dosahují vyšších koncentrací v myokardu než v plazmě, pomalu se vymývají z tkání. Proto i při krátkém poločasů v plazmě mají biologický účinek až 24 hodin. Mezi lipofilní beta-blokátory patří propranolol, mezi hydrofilní atenolol, esmolol, labetalol, nadolol.

Membrány stabilizující účinek

Je málo klinicky významný (propranolol, carvedilol). Beta-blokátory zpomalují automacii sinoatriálního (SA) uzlu, prodlužují vedení oblastí AV uzlu. Na povrchu

vém EKG někdy prodlužují PQ interval, délku QT intervalu nemění. Nežádoucí účinky beta-blokátorů (negativně inotropní účinek, bronchospasmus atd.) podrobněji v této kapitole nerozebíráme.

Rozdělení beta-blokátorů:

1. neselektivní bez ISA: metipranolol, propranolol, nadolol, timolol
2. neselektivní s ISA: pindolol, bopindolol, oxprenolol
3. kardioselektivní bez ISA: atenolol, bisoprolol, metoprolol, betaxolol, esmolol (ultrakrátký biologický poločas 9 minut)
4. kardioselektivní s ISA: acebutolol, celiprolol
5. současná alfa- a beta-blokáda: labetalol, carvedilol.

Antiarytmika III. třídy (blokátory draslíkového kanálu)

Antiarytmika této skupiny indikujeme k léčbě širokého spektra supraventrikulárních i komorových tachyarytmií. Hlavním představitelem skupiny je vedle sotalolu, ibutilidu, bretylia a dofetilidu především amiodaron. Amiodaron jako jediné antiarytmikum vede kromě beta-blokátorů a v menší míře verapamilu (u nemocných po akutním srdečním infarktu) v určitých indikačních oblastech k poklesu nejen náhlých arytmiických smrtí, ale především k poklesu celkové mortality (1).

Amiodaron

Klinický význam, indikace

Nitrožilního podání amiodaronu s úspěchem využíváme při kardiopulmonální resuscitaci pro maligní komorové tachyarytmie a u recidivujících udržujících se komorových tachykardií (bolus 150–300 mg, následně kontinuální podávání 1,0–1,6 g/24 hod.). Aplikace léku však nenahrazuje elektrickou kardioverzi. Ve farmakologické nitrožilní verzi paroxysmu fibrilace síní na sinusový rytmus nemá amiodaron zřetelnější výhody před jinými antiarytmiky (kromě stavů po kardiochirurgických výkonech a případně u závažného organického srdečního onemocnění) – působí dokonce pomaleji. Preventivní podávání amiodaronu po srdečním infarktu způsobuje pokles komorových předčasných stahů a pokles náhlých arytmiických smrtí. Celková mortalita je však většinou nezměněna (5, 9). U chronického srdečního selhání zvláště při dilatační kardiomyopatii dochází také v některých případech kromě poklesu náhlých smrtí k poklesu celkové mortality (7). V obou skupinách z léčby amiodaronem mají prospěch především nemocní současně léčení beta-blokátorem a nemocní s vyšší výchozí tepovou frekvencí. Při nefarmakologické prevenci po kardiopulmonální resuscitaci pro udržující se komorovou tachyarytmii bez akutního srdečního onemocnění zůstává amiodaron vedle beta-blokátorů základním preventivním lékem. Amiodaronem léčíme též komorovou ektopii u hypertrofické kardiomyopatie. Amiodaron slouží k udržení sinusového rytmu u recidivující fibrilace síní včetně stavů po elektric-

ké kardioverzi u nemocných s organickým srdečním onemocněním a s dysfunkcí levé komory. S výhodou používáme tento lék u síňových ektopických arytmií. Existuje řada dávkovacích schémat. Vyšší úvodní nárazové dávky léku bývají spojeny s vyšším výskytem nežádoucích účinků. V některých případech podáváme 600 mg denně první týden, dále 400 mg denně dva týdny, v jiných případech podáváme 1 000 až 1 600 mg první týden. Poté přecházíme na udržovací dávky 200 až 400 mg na den. Spolehlivý účinek amiodaronu nastupuje po podání celkové dávky 10 až 15 g.

Charakteristika

Amiodaron je smíšené antiarytmikum, které kromě blokády draslíkového kanálu blokuje sodíkové a vápníkové kanály, blokuje beta-1-receptory. Při nitrožilním podání se uplatňuje jeho antifibrilační efekt (blokáda sodíkových kanálů, antiadrenergní účinek, pokles nitrobněčného vápníku). Snižuje disperzi repolarizace, což je důležitý mechanismus vzniku tachyarytmií. Amiodaron se vyznačuje dlouhým biologickým poločasem v průměru kolem 50 dnů. Metabolizuje se v játrech. Je výrazně lipofilní. Antiarytmické účinky má i jeho metabolit desethylamiodaron. Léčebná hodnota v plazmě je 1,0–2,5 ng/ml. Klinický dopad určování této hladiny je však diskutabilní. Negativně inotropní účinek amiodaronu při podávání per os je málo významný. Lék zpomaluje automaticitu SA uzlu, prodlužuje vedení v oblasti AV uzlu a méně v Hisově-Purkyňově systému. Na povrchovém EKG prodlužuje PQ, QRS a QT interval. Proarytmický účinek je vzácný. Nežádoucí vedlejší účinky amiodaronu jsou relativně časté, očekávané, lze je však dobře kontrolovat i léčit. Setkáme se s nimi až u 75 % nemocných. Nízké udržovací léčebné dávky podstatně redukuje výskyt těchto účinků. Vždy je nutné zodpovědně rozhodnout, zda jsou nežádoucí účinky důvodem k vysazení amiodaronu. K nežádoucím účinkům patří plicní toxicita (1–2 %), hypotyreóza (do 32 %), hypertyreóza (do 23 %), oční postižení (korneální depozita v 98 %), hepatopatie (5–20 %), fotosenzitivita (do 60 %), modrošedé zbarvení kůže (do 7 %), tremor – periferní neuropatie (do 10 %) (19).

Sotalol

Klinický význam, indikace

Lék je racemickou směsí l-izomeru s vlastnostmi neselektivního beta-blokátoru bez vnitřní sympatomimetické aktivity a d-izomeru s vlastnostmi III. třídy. Sotalol se využívá podobně jako beta-blokátory k léčbě supraventrikulárních i komorových ektopických arytmií. Má význam v prevenci recidivy maligních komorových tachyarytmií. S úspěchem byl podáván pro komorové tachyarytmie u arytmogenní dysplazie pravé komory. Dávky per os jsou 2krát 80–160 mg/den. Samotný d-izomer po srdečním infarktu s dysfunkcí levé komory však zvyšuje celkovou mortalitu (18).

Charakteristika

Vlastnosti beta-blokátorů jsou popsány výše. Na povrchovém EKG prodlužuje QT interval. Má výrazný proarytmický

účinek – až v 5 % vyvolává v prvních třech dnech po nasazení polymorfní tachykardie typu „torsades de pointes“.

Ibutilid

Klinický význam, indikace, charakteristika

Vysoce účinný při farmakologické verzi flutteru síní a fibrilace síní na sinusový rytmus. Podává se nitrožilně pro rychlý metabolismus játry. Prodlužuje QT interval na povrchovém EKG, je sklon k tachykardiím typu „torsades de pointes“.

Bretylum

Klinický význam, indikace, charakteristika

Podání antiarytmika bylo indikováno zejména u recidivujících komorových fibrilací rezistentních na jiné způsoby léčby včetně elektrické defibrilace. Po jeho podání byl pozorován vzestup systémového tlaku i tepové frekvence (uvolnění noradrenalinu z nervových zakončení) s následným poklesem krevního tlaku (po 30 min.). V České republice není lék pro zastavení jeho výroby dostupný. Bretylum není již uváděno v doporučeních pro kardiopulmonální resuscitaci.

Dofetilid

Klinický význam, indikace, charakteristika

Prodlužuje QT interval. U nemocných po srdečním infarktu a u nemocných s dysfunkcí levé komory neovlivňuje celkovou letalitu. Vlastnosti i klinické využití má podobné jako ibutilid. Slouží k udržení sinusového rytmu po kardioverzi.

Azimilid

Klinický význam, indikace, charakteristika

Časově oddaluje recidivy fibrilace a flutteru síní. Po srdečním infarktu s dysfunkcí levé komory (sníženou variabilitou srdeční frekvence) nemá vliv na letalitu. Blokuje pomalý i rychlý draslíkový kanál, prodlužuje QT interval.

Droneradon

Klinický význam, indikace, charakteristika

Dosud je využíván pouze v experimentálních studiích. Je strukturálně podobný amiodaronu, neobsahuje jód. Má vlastnosti všech tříd podle Vaughana Williamse.

Antiarytmika IV. třídy (blokátory vápníkového kanálu)

Do této skupiny zařazujeme blokátory vápníkového kanálu s bradykardizujícím účinkem verapamil a diltiazem. Diltiazem má méně vyjádřen bradykardizující účinek.

Verapamil

Klinický význam, indikace

Podávání verapamilu je indikováno především v léčbě a prevenci AV nodálních reentry tachykardií a ke zpomale-

ní frekvence komor při fibrilaci síní a flutteru síní jak ve formě nitrožilní (5 mg popřípadě opakovaně po 10 minutách do celkové dávky 15 mg), tak ve formě perorální (40–120 mg 2–3krát denně, u retardovaných forem 1krát denně). U nemocných po akutním srdečním infarktu s normální funkcí levé komory snižuje celkovou mortalitu (16). Léčebně příznivě působí na idiopatické komorové tachykardie, na „bundles branch reentry“ tachykardie a na komorové tachykardie indukované koronárním spazmem.

Charakteristika

Má negativně inotropní účinek. Způsobuje vazodilataci v koronárním i systémovém cévním řečišti. Snižuje automaticitu SA uzlu, prodlužuje vedení oblastí AV uzlu. Na povrchovém EKG prodlužuje PQ interval. U preexcitačních syndromů při současně fibrilaci síní v důsledku anterográdní blokady vedení v oblasti AV uzlu dochází k propagaci vzruchů výhradně akcesorní spojkou. Tato změna vedení vzruchu vede někdy ke komorové fibrilaci.

Ostatní antiarytmika

Adenosin

Klinický význam, indikace, charakteristika

Používá se k léčebnému přerušení AV nodální reentry i AV reentry tachykardie (nitrožilně bolus 3–12 mg). Působí přes A1 receptory v SA a AV uzlu. Při nitrožilním podání nastupuje i ustupuje jeho účinek během několika sekund. Zpomaluje vedení v oblasti AV uzlu. Nežádoucím účinkem je zčervenání, dušnost, tlak na hrudi. Kontraindikací jeho podání je astma bronchiale. Podobně jako verapamil (i digoxin) zrychluje vedení akcesorní spojkou při blokádě AV uzlu u preexcitačních syndromů.

Digoxin

Klinický význam, indikace, charakteristika

Zpomaluje frekvenci komor u akutní i chronické fibrilace síní a flutteru síní. Při tělesné zátěži v důsledku aktivace sympatiku přispívá nevýznamně ke zpomalení frekvence. Ve

srovnání s ostatními léky snižujícími komorovou frekvenci u fibrilace síní, jako jsou beta-blokátory a blokátory kalciového kanálu, je nejméně účinný. Indikací podání digoxinu je fibrilace síní provázená srdečním selháním. Léčebná hladina digoxinu se pohybuje v rozmezí 0,5–1,5 ng/ml. Hladina nad 2,0 ng/ml je toxická. Rychlá digitalizace je upuštěna. K dosažení léčebného rozmezí postačí udržovací dávky 0,125 až 0,250 mg/den. Digoxin zvyšuje aktivitu parasympatiku, působí pozitivně inotropně. Prodlužuje vedení oblastí AV uzlu a zpomaluje automaticitu SA uzlu. Nepodáváme jej u preexcitačního syndromu (blokádou vedení oblastí AV uzlu, zkrácení refrakterity akcesorní spojkou). Proarytmie při intoxikaci digitalisem vznikají v důsledku zvýšené síňové i komorové ektopické aktivity a při zvýšeném tonu parasympatiku. Popisovány jsou pestré i kombinované poruchy vzniku a vedení vzruchu (až komorové tachykardie, fibrilace komor, kompletní AV blokady). Ostatní charakteristiky a nežádoucí účinky v této kapitole nerozvádíme.

Atropin

Klinický význam, indikace, charakteristika

Atropin podáváme u akutních symptomatických bradykardií (0,5–1 mg nitrožilně). Účinek nitrožilního atropinu vstoupí do 5. minuty od začátku podání. Působí parasympatolyticky blokadou muskarinových receptorů. Zrychluje frekvenci SA uzlu, zlepšuje vedení oblastí AV uzlu. Nežádoucí účinky jsou např. retence moči, mydriáza, zvýšený nitrooční tlak.

Závěr

V léčbě arytmií má vedle nefarmakologických postupů stále své nezastupitelné místo farmakoterapie. Farmakoterapie se úspěšně spolupodílí na odstranění symptomů, na úpravě hemodynamických poměrů a na zlepšení prognózy nemocných. Při jejím podávání je nutno zachovávat základní pravidla vycházející z farmakokinetiky a farmakodynamiky léků. Vždy léčíme základní onemocnění, ovlivnění vlastní arytmie je až sekundárním cílem. Z antiarytmik bychom zdůraznili především léčebný a preventivní účinek beta-blokátorů a v některých případech amiodaronu u nemocných s přítomnými nebo hrozícími maligními komorovými tachyarytmiemi.

Literatura

1. Amiodarone Trials Meta-Analysis (ATMA) investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: metaanalysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350: 1417–1424.
2. Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction: I. Mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707–1714.
3. Boissel JP, Leizorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC for the APSI Investigators. Secondary prevention after high risk acute myocardial infarction with low-dose acebutolol. *Amer J Cardiol* 1990; 66: 251–260.
4. Boriani G, Biffi M, Capucci A, Botto G, Broffoni T, Ongari M, et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: effects of different drug protocols. *PACE* 1998; 21: 2470–2474.
5. Cairns JA, Connolly S, Roberts R, Gent M. Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent of repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349: 675–682.
6. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewit TP, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. *Circulation* 1990; 82: 1106–1116.
7. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R for GESICA. Randomized trial of low dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493–498.
8. Harrison DC. Antiarrhythmic drug classification: New science and practical applications. *Am J Cardiol* 1985; 56: 185–187.
9. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667–674.
10. Kowey PR. Pharmacological effects of antiarrhythmic drugs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 325–332.
11. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102: 748–754.
12. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *New Engl J Med* 1996; 335: 1933–1940.

13. Stroobandt R, Stieles B, Hoebrecht R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 418-423.

14. 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. *Circulation* 1991; 84: 1831-1851.

15. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-412.

16. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect on verapamil on mortality on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II - DAVIT II). *Amer J Cardiol* 1990; 66: 779-785.

17. Vaughan Williams EM. A classification of arrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984; 24: 129-147.

18. Waldo A, Camm A, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996; 348: 7-12.

19. Widimský J. Nežádoucí účinky amiodaronu. *Cor Vasa* 2000; 42: 235-242.

20. Yusuf S, Sleight P, Held P, McMahon S. Routine medical management of acute myocardial infarction - Lessons from overviews of recent randomized controlled trials. *Circulation* 1990; 82 (Suppl. II): 117-134.