

### Obsah

Antiarytmika ..... 1

### ANTIARYTMIKA

Antiarytmika představují velkou farmakologicky heterogenní skupinu léků, které se používají k ovlivnění poruch srdečního rytmu. Některé léky se používají pouze pro léčbu arytmií (například propafenon nebo amiodaron), u dalších skupin léků se využívá jejich antiarytmického efektu, přestože spektrum jejich účinků je mnohem širší (betablokátory nebo blokátory kalciových kanálů). Přes narůstající počet nefarmakologických postupů léčby arytmií, jako jsou katetrizační ablace a kardiologické výkony, zůstává v současnosti hlavním léčebným postupem u řady arytmií farmakoterapie. Příkladem může být farmakologická léčba fibrilace síní.

Antiarytmika se klasifikují buď podle ovlivnění akčního potenciálu (klasifikace podle Vaughana-Williamse - tabulka 1), nebo podle účinku na úrovni molekulární (na úrovni receptorů, kanálů a pump, Sicilský gambit – tabulka 2)<sup>1/</sup>. Klasifikace podle Sicilského gambitu nemá klinické využití.

Z didaktických důvodů se používá klasifikace Vaughana-Williamse, která rozlišuje čtyři třídy. Antiarytmika I. třídy inhibují

rychlý sodíkový kanál, inhibují i kalciový kanál pacemakerových buněk, prodlužují refrakterní periodu. Léky podtřídy Ia zkracují trvání akčního napětí, léky podtřídy Ib je prodlužují a léky podtřídy Ic je neovlivňují.

Představiteli podtřídy Ia jsou: chinidin, prokainamid, disopyramid, ajmalin a prajmalin. Tyto léky se nyní v praxi nepoužívají. Podtřída Ib zahrnuje trimekain, lidokain, mexiletin a fenytoin. V klinické praxi se používá prakticky jenom trimekain. Hlavním představitelem Ic podtřídy je propafenon. Do této podtřídy dále patří flekainid a enkainid. II. třídu představují betablokátory. Do III. třídy řadíme amiodaron, sotalol, dronedaron, bretylium, ibutilid a dofetilid. Do IV. třídy antiarytmik jsou zařazeny blokátory kalciového kanálu především ze skupiny fenylalkylaminů, hlavním představitelem je verapamil. Do klasifikace Vaughana-Williamse nejsou zařazeny další léky, které se mohou ve vybraných klinických situacích použít jako antiarytmika: digoxin, adenosin, isoprenalin, magnesium sulfát a atropin.

**Tabulka 1. Klasifikace antiarytmik podle Vaughana-Williamse**

Třída/ Podtřída	Název skupiny	Antiarytmikum	Mechanismus účinku	Indikace	Poznámka
I			Blokáda Na kanálů		
Ia		chinidin prokainamid disopyramid ajmalin	Zpomalení fáze 0 akčního potenciálu	Fibrilace síní, síňové tachykardie	Zvýšení mortality, lupulike syndrom, proarytmie
Ib		trimekain mexiletin	Zkrácení délky akčního potenciálu	Komorové arytmie	Riziko předávkování
Ic		propafenon flekainid	Zpomalení fáze 0 akčního potenciálu a zpomalení vedení	Fibrilace síní	Negativně inotropní účinky, proarytmie
II	betablokátory	metoprolol bisoprolol karvedilol atenolol	Zpomalení fáze 4 depolarizace	Supraventrikulární a komorové arytmie	Preference kardioselektivních preparátů
III		amiodaron sotalol bretylium	Blokáda kaliových kanálů, prodloužení depolarizace	Supraventrikulární a komorové arytmie	Riziko tyreopatie, neuropatie, plicního postižení u amiodaronu
IV	blokátory kalciových kanálů	verapamil diltiazem	Blokáda pomalých kalciových kanálů	Supraventrikulární arytmie	Kontraindikace srdeční selhání
<b>Ostatní /nezařazená</b>					
		digoxin	Inhibice Na-K-ATPázy Vagotonický efekt	Kontrola tepové frekvence u fibrilace síní	Riziko proarytmie, lékové interakce
		adenosin	Zpomalení AV vedení	AVNRT	Riziko bronchospazmu
		atropin	Parasympatolytický efekt	Bradyarytmie	Vegetativní nežádoucí účinky
		magnesium sulfát	Slabá inhibice Na, K a Ca kanálů	Polymorfni KT	Riziko hypotenze

Tabulka 2. Klasifikace antiarytmik podle Sicilského gambitu

Antiarytmikum	Kanály				Receptory				Pumpy	Účinek			EKG		
	Na	Ca	K	I <sub>f</sub>	α	β	M <sub>2</sub>	K	Na/K ATP-áza	SF	TF	NÚ	PQ	QRS	QT
trimekain	⊕									↔	↔	∅			↓
mexiletin	⊕									↔	↔	∅			↓
prokainamid	⊕		∅							↓	↔	⊕	↑	↑	↑
disopyramid	⊕		∅				⊗			↓	↔	∅	↑↑	↑	↑
chinidin	⊕		∅		⊗		⊗			↔	↑	∅	↑↑	↑	↑
propafenon	⊕		⊕			∅				↓	↓	⊗	↑	↑	
flekainid	⊕									↓	↓	⊗	↑	↑	
verapamil		⊕								↓	↓	⊗	↑		
diltiazem		∅								↓	↓	⊗	↑		
amiodaron	⊗	⊗	⊕		∅	∅				↔	↓	⊕	↑		↑↑
sotalol			⊕			⊕				↓	↓	⊗	↑		↑↑
bretylum			⊕		◆	◆				↔	↓	⊗			↑
betablokátory	⊗			↓		⊕				↓	↓	⊗	↑		
atropin							⊗			↔	↑	∅	↓		
adenosin								◇		?	↓	⊗			
digoxin								◇	⊕	↑	↓	⊕	↑		↓

SF – srdeční funkce  
 TF – tepová frekvence  
 NÚ – nežádoucí účinky  
 ↑ – zvýšení, prodloužení  
 ↓ – snížení, zkrácení  
 ↔ – žádný, neutrální účinek  
 ∅ – středně silný účinek  
 ⊗ – nízký, slabý účinek  
 ⊕ – silný, vysoký účinek  
 ◆ – antagonist  
 ◇ – agonista

**Antiarytmika I. třídy**

**Trimekain**

Trimekain je hlavním představitelem podtřídy Ib. Zkracuje akční napětí, působí v buňkách myokardu srdečních komor, nemá vliv na síňové arytmie. Je indikován v léčbě komorových tachykardií zejména v případě ischemie myokardu a u akutního infarktu myokardu, při digitalisové toxicitě a v kardiokirurgii k potlačení frekventní komorové extrasystolie<sup>2/</sup>.

Nežádoucí účinky se objevují až při vysokých dávkách a jsou způsobeny ovlivněním centrálního nervového systému. Trimekain se podává intravenózně v dávce 50 až 200 mg s následnou infuzí v dávce 1–4 mg/min s maximální dávkou 300 mg/hodinu. Při kardiopulmonální resuscitaci při fibrilaci komor se podává 1 mg/kg.

V klinické praxi se však používá čím dál méně.

**Propafenon**

Je základním lékem Ic skupiny podle klasifikace Vaughana-Williamse s efektem na sodíkové a draslíkové kanály a má i účinek na beta receptory sympatiku (viz Sicilský gambit). Inhibuje jako ostatní léky I. třídy rychlý sodíkový kanál, zpomaluje vedení a prodlužuje efektivní refrakterní periodu buněk síní, komor a převodního systému včetně akcesorních svazků. Významná je i mírná betablokáda a blokáda kalciových kanálů – je mírně negativně inotropní. Na EKG mírně prodlužuje PQ a QRS, neovlivňuje interval Q-T.

Propafenon je dobře vstřebáván z trávicího traktu. Je indikován především pro léčbu záchvatovitých supraventrikulárních arytmií: paroxysmální fibrilace síní, AV nodální reentry tachykardie a u tachykardií při WPW syndromu u pacientů bez

strukturálního srdečního postižení<sup>3,4/</sup>. V léčbě komorových tachykardií se nepoužívá.

Je kontraindikován u pacientů s hypotenzí, kardiogenním šokem, u srdečního selhání, u AV blokad a sick sinus syndromu. Další kontraindikací je strukturální srdeční poškození včetně ischemické choroby srdeční. Má významné lékové interakce s betablokátory, digoxinem, cyklosporinem, zvyšuje účinnost perorálních antikoagulancií. Propafenon má celkem malý proarytmogenní potenciál. Mezi časté nežádoucí účinky patří ortostatická hypotenze, gastrointestinální obtíže (nechuť, nauzea, zvracení, kovová pachuť v ústech), parestézie, třes, neklid či poruchy spánku.

V indikaci farmakologické kardioverze fibrilace síní se podává v dávce 70 mg i.v. během 5 minut nebo infuzí v dávce 1–3 mg/kg po dobu 30 až 60 minut. V prevenci recidivy fibrilace síní se podává perorálně v úvodní dávce 3×150 mg s maximální dávkou 3×300 mg denně<sup>5/</sup>.

**Antiarytmika II. třídy - betablokátory**

Betablokátory jsou zařazeny do II. třídy antiarytmik podle klasifikace Vaughana-Williamse a podle Sicilského gambitu do látek ovlivňujících receptory β. Jejich antiarytmický účinek je založen především na blokádě sympatoadrenální aktivace postsynapticky na úrovni receptorů.

Kardioselektivní i neselektivní betablokátory mají blokádou receptorů β1 v myokardu účinek negativně chronotropní, dromotropní (ale i inotropní). Snižují katecholaminovou stimulaci ve 4. fázi akčního potenciálu automatických buněk a buněk sinoatriálního a atrioventrikulárního převodního systému. Účinek se projevuje snížením tepové frekvence, zpomalením vedení v AV uzlu (prodloužení A-H intervalu). Prodlužují efek-

tivní refrakterní periodu síní a zvyšují fibrilační práh komor. Ovlivňují arytmie podmíněné nadměrnou aktivací sympatiku. Jsou indikovány k prevenci fibrilace komor u akutního infarktu myokardu a ischemii. Snižují riziko náhlé smrti po infarktu<sup>6/</sup>. U supraventrikulárních arytmii zpomalují AV vedení. Jsou indikovány ke kontrole tepové frekvence u permanentní fibrilace síní. Největší prognostický dopad mají u pacientů s chronickým srdečním selháním (snížení rizika náhlé smrti)<sup>7,8,9/</sup>. Dále jsou indikovány u vrozeného syndromu dlouhého Q-T intervalu, u arytmii u prolapsu mitrální chlopně a u pacientů s arytmii, které komplikují tyreotoxikózu.

Betablokátory můžeme klasifikovat na 1-selektivní a neselektivní, dále podle stupně vnitřní sympatomimetické aktivity (ISA – intrinsic sympatomimetic aktivity – schopnost látky receptor nejen blokovat, ale částečně i aktivovat) a podle přídatných vlastností (vazodilatační, antioxidační, antiproliferační). Čistě neselektivní betablokátory se v praxi již nepoužívají (propranolol). V klinické praxi našly největšího uplatnění selektivní betablokátory (metoprolol, bisoprolol, betaxolol, nebivolol). Látky s nadměrnou ISA (pindolol) ztrácí svůj kardioprotektivní potenciál. Látky s mírně vyjádřenou ISA však kardioprotektivní potenciál mají zachovalý (acebutolol). Některé moderní betablokátory mají přídatné vlastnosti, které zvyšují jejich kardioprotektivní účinek a snižují výskyt nežádoucích účinků. Například karvedilol je sice látka neselektivní, ale s významným vazodilatačním a antioxidačním účinkem. Vazodilatační účinek je zprostředkován přímým účinkem na cévní stěnu a prostřednictvím receptorů  $\alpha$ . Nebivolol také není čistým betablokátorem, vazodilatační efekt je nezávislý na blokádě receptorů  $\alpha$ , a proto je dobře tolerován i staršími nemocnými<sup>10/</sup>.

Betablokátory se dále liší farmakokinetikou: lipofilní látky se vylučují přednostně játry, mají kratší biologický účinek a pronikají hematoencefalickou bariérou (příkladem je metoprolol). Hydrofilní látky se vylučují převážně ledvinami a mají delší biologický poločas (např. atenolol). Některé betablokátory mají duální způsob vylučování (bisoprolol).

Nežádoucí účinky betablokátorů jsou dány jednak jejich primárním účinkem na receptory  $\beta_1$  (bradykardie, hypotenze, AV blokáda) a jednak účinkem na receptory  $\beta_2$  u neselektivních látek (riziko bronchokonstrikce u pacientů s astma bronchiale, riziko končetinové ischemie u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin, Raynaudův fenomén, erektilní dysfunkce). Centrální nežádoucí účinky u lipofilních betablokátorů jsou vzácné (poruchy spánku, noční můry), ale musíme na ně myslet. Nežádoucí metabolické účinky (zhoršení tolerance glukózy, vzestup koncentrace lipidů) dříve popisované u neselektivních betablokátorů nemají u moderních léků klinický význam.

Dávkování betablokátorů je přísně individuální. U pacientů s akutním infarktem myokardu a u nemocných s tachyarytmii je možné podání intravenózně, vždy za monitorace EKG, TK a vitálních funkcí na JIP. Je možné použít 5 až 15 mg metoprololu i.v. nebo 80 mg ultrakrátce působícího esmololu i.v., je možné pokračovat kontinuálně dávkovačem. Kontraindikací je hypotenze, kardiogenní šok, bradyarytmie, AV blokáda vyššího stupně. Při p.o. podávání v prevenci arytmii a náhlé smrti po infarktu myokardu se dávka určuje podle dosažené tepové frekvence a TK. Doporučené dávky po infarktu myokardu jsou: 2×100 mg metoprololu tartrátu, 50–100 mg atenololu, 2× 200 až 400 mg acebutololu, 5–10 mg bisoprololu a 10–20

mg betaxololu. U pacientů s chronickým srdečním selháním je vhodné opatrným zvyšováním dávky se pokusit dosáhnout maximální dávky doporučené na základě vědeckých studií. Příznivý dopad na snížení mortality a rizika náhlé srdeční smrti je závislý na dávce.

Cílová dávka pro metoprolol sukcinát je 200 mg p.o. denně, pro bisoprolol 10 mg denně, pro karvedilol 50 až 100 mg denně a pro nebivolol 10 mg denně<sup>7-10/</sup>.

### Antiarytmika III. třídy

#### Amiodaron

Je základním představitelem III. třídy antiarytmik podle Vaughana-Williamse. Inhibuje draslíkový proud a prodlužuje depolarizaci v 3. fázi akčního potenciálu a prodlužuje refrakterní periodu. Kromě toho ovlivňuje i sodíkové a kalciové kanály, má mírný účinek na beta a alfa receptory sympatiku. Prodlužuje akční napětí a refrakterní periodu kardiomyocytů srdečních síní i komor, snižuje automacii sinusového uzlu a zpomaluje vedení atrioventrikulárním uzlem. Na EKG prodlužuje intervaly PQ a QT. Amiodaron má i účinek na koronární a periferní vazodilataci, není negativně inotropní.

Je indikován k léčbě supraventrikulárních i komorových tachykardií, v případě fibrilace síní jak ke kontrole rytmu (navození sinusového rytmu), tak i k udržení sinusového rytmu. Lze jej použít i u tachykardií při WPW syndromu. Používá se v prevenci a léčbě komorových tachykardií a fibrilace komor. Je indikován zejména u pacientů se závažným strukturálním srdečním postižením (po infarktu myokardu, u kardiomyopatií, apod.)<sup>11,12/</sup>.

Kontraindikací jsou bradyarytmie, AV blokády vyššího stupně, poruchy funkce štítné žlázy, prodloužení QT intervalu. Riziko proarytmie je u amiodaronu nízké.

Amiodaron má časté nežádoucí účinky, jejich výskyt se odhaduje až na 35 %. Některé souvisí částečně s jeho chemickou strukturou. Obsahuje v molekule dva atomy jódu, proto jsou při léčbě amiodaronem časté poruchy funkce štítné žlázy. Hypotyreóza se objevuje až u 6 % léčených pacientů v prvním roce, hypertyreóza u méně než 1 % pacientů. Je proto nutné kontrolovat funkci štítnice během léčby stanovením TSH a fT4. V případě hypotyreózy je možné v léčbě pokračovat u nemocných s vysokým rizikem maligních komorových tachykardií, pokud je současně podáván L-tyroxin a dojde k normalizaci koncentrace TSH. Hypertyreóza indukovaná amiodaronem je však indikací k přerušení léčby.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je postižení plic. Objevuje se u nemocných dlouhodobě léčených vyššími dávkami amiodaronu. Jedná se o pneumonitidy s rizikem rozvoje plicní fibrózy, výskyt se odhaduje na 1 % za rok. Pneumonitida je reverzibilní při včasné přerušování léčby. Klinicky se projevuje nově vzniklou dušností, v počátečních stádiích nemusí RTG plic prokázat žádné změny, ale může být zjištěna ventilační porucha při funkčním vyšetření plic. Dalším závažným, ale méně častým nežádoucím účinkem je periferní neuropatie.

Mezi klinicky méně závažné nežádoucí účinky amiodaronu patří zvýšení jaterních testů, oční depozita a kožní fotosenzitivita.

## ANTIARYTMIKA

Vzestup transamináz při léčbě amiodaronem je častý, klinicky významné zvýšení AST a ALT až na trojnásobek horní hranice normy se vyskytuje až u 20 % pacientů, účinek je na dávce závislý a plně reverzibilní. Depozita v oční rohovce jsou prokazatelná u všech pacientů léčených amiodaronem, nejsou důvodem k přerušení léčby a mizí po ukončení léčby.

Vzhledem k vysokému výskytu nežádoucích účinků je během dlouhodobé léčby doporučeno pravidelně monitorovat funkce tyreoidy, jaterní testy, EKG, mineralogram, RTG hrudníku a plicní funkce.

Amiodaron má klinicky závažné lékové interakce s perorálními antikoagulancii a s digoxinem. Zvyšuje účinnost warfarinu, proto je nutné častěji monitorovat protrombinový čas. Zvyšuje plazmatické koncentrace digoxinu až o 50 %, dávku digoxinu je při léčbě amiodaronem nutné redukovat a monitorovat plazmatické koncentrace.

Dávkování amiodaronu pro intravenózní použití je v bolusu 5 mg/kg v akutních stavech (fibrilace komor), pro farmakologickou kardioverzi fibrilace síní 150 až 300 mg i.v. během tří minut, následně kontinuální infuzí v dávce 600 až 900 mg během 24 hodin nejlépe v roztoku glukózy. Počáteční dávka pro perorální podávání je 600 mg až 1200 mg denně ve třech dávkách, udržovací dávka je 200 mg až 400 mg denně.

### **Dronedaron**

Dronedaron je antiarytmikum třídy III, jehož elektrofyziologické vlastnosti se podobají amiodaronu. Neobsahuje jód, má tak menší výskyt nežádoucích účinků. Dronedaron byl testován v několika klinických studiích.

Ve studii ATHENA bylo podávání dronedaronu spojeno se snížením rizika recidivy fibrilace síní u nemocných s mírnějším strukturálním srdečním postižením, současně došlo ke snížení kardiovaskulární mortality a rizika hospitalizace pro

kardiovaskulární příhody<sup>13,14/</sup>. Ve studii PALLAS bylo však podávání dronedaronu u pacientů s permanentní fibrilací síní a rizikem závažných vaskulárních příhod spojeno se zvýšením rizika srdečního selhání, cévních mozkových příhod a úmrtí z kardiovaskulárních příčin<sup>15/</sup>. Dronedaron je nyní indikován pouze u pacientů s paroxysmální fibrilací síní. Dronedaron je kontraindikován u pokročilého srdečního selhání u nemocných s těžkou systolickou dysfunkcí levé komory (NYHA III/IV, EF LK  $\leq$  35 %). Kontraindikováno je současné podávání dronedaronu a silných inhibitorů CYP3A4 a přípravků, které mohou navodit komorovou tachykardii typu torsades de pointes (fenothiaziny, tricyklická antidepresiva, makrolidová antibiotika). Kontraindikováno je i společné podání s dabigatranem, kvůli zvýšení hladiny dabigatranu a s tím souvisejícím rizikem krvácení. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří gastrointestinální obtíže. Stejně jako u amiodaronu se může objevit intersticiální poškození plic, jaterní poškození a kožní fototoxicita. Doporučená dávka dronedaronu je 400 mg dvakrát denně.

### **Sotalol**

Sotalol je neselektivní betablokátor bez vnitřní sympatomimetické aktivity a současně má vlastnosti antiarytmik III. třídy podle Vaughana-Williamse. Jedná se o racemickou směs L a D formy (L- forma má vlastnosti betablokátoru, obě formy pak účinky antiarytmik III. třídy). Prodlužuje trvání akčního potenciálu a efektivní refrakterní periodu v buňkách myokardu síní, komor a v akcesorních spojkách. Na EKG prodlužuje PQ a QT interval. Vylučuje se ledvinami, proto u pacientů se sníženou glomerulární filtrací hrozí kumulace sotalolu a riziko proarytmie. Je indikován u supraventrikulárních tachykardií, ke konverzi fibrilace a flutteru síní na sinusový rytmus<sup>4,16/</sup>. Je kontraindikován u syndromu dlouhého QT intervalu, u srdečního selhání, astma bronchiale. Perorálně se podává v dávce 2×80 mg až 3×160 mg.

*Pokračování v dalším čísle FI*

---

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin vydavatelství Ambit Media.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktori:** MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyer, Sante; Doc. MUDr. Jiřka Patočková, PhD., Ústav farmakologie 3. LF UK; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12.000 výtisků ISSN 1211 - 0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

**Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).**

