

Když řešením není jen ablace ...

Nové možnosti farmakologické léčby

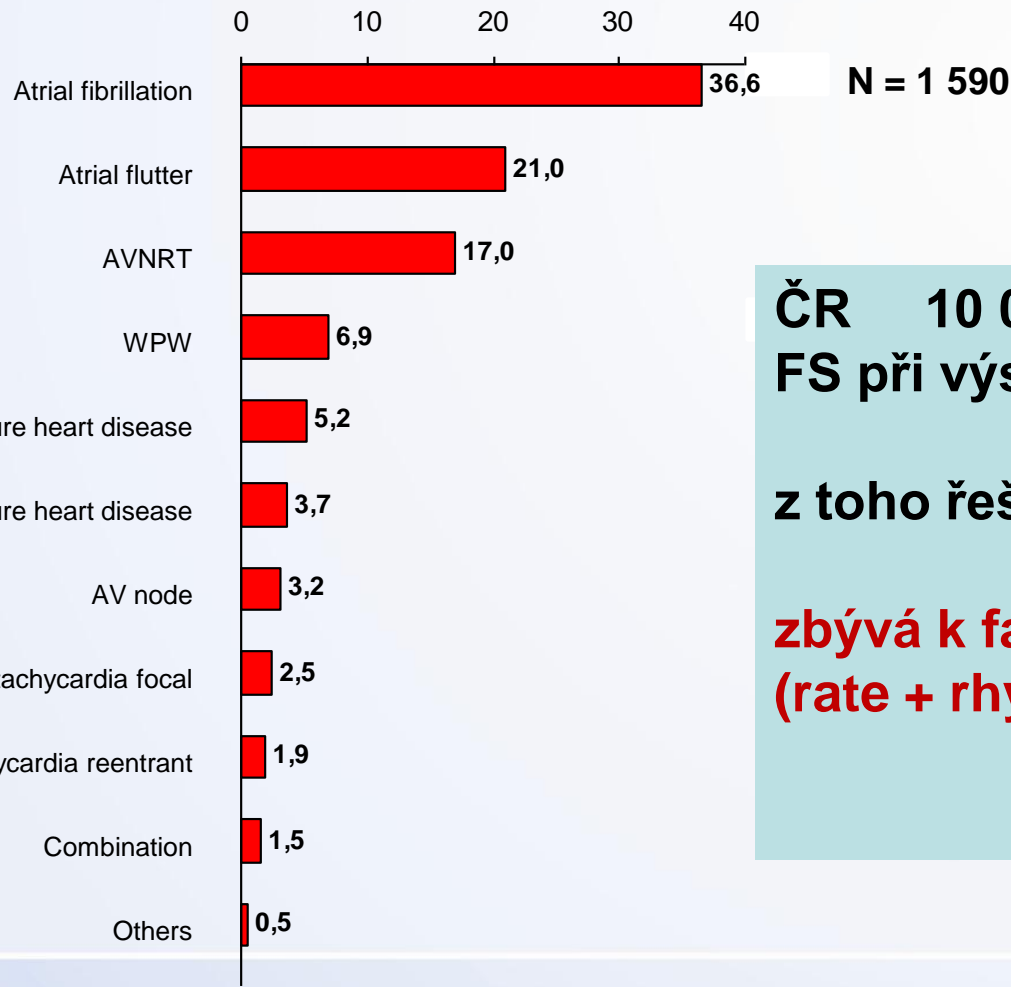
Čihák Robert

Klinika kardiologie IKEM, Praha



Czech registry on catheter ablation 2011

indication for ablation



ČR 10 000 000 obyvatel
FS při výskytu 1%?

100 000

z toho řešeno selektivní ablací

1 600

zbývá k farmakologické léčbě
(rate + rhythm control)

98 400

Kontrola srdečního rytmu **antiarytmika**



Kontrola rytmu vs kontrola frekvence

Kontrola frekvence je dle posledních studií minimálně srovnatelný postup s kontrolou rytmu.

Díky vstupním kritériím těchto studií ale nelze tyto závěry přenést na všechny pacienty.

Zejména mladší pacienti, významně symptomatictí se srdečním selháním výrazně profitují ze sinusového rytmu. Naopak pro starší (≥ 70 let) a minimálně symptomatické pacienty je léčbou volby kontrola frekvence.

Iniciálně zvolená strategie se však může ukázat jako neúspěšná a poté je nutno přejít na alternativní přístup.

Antiarytmika v léčbě FS – vývoj

- Vernakalant
- Dronedarone

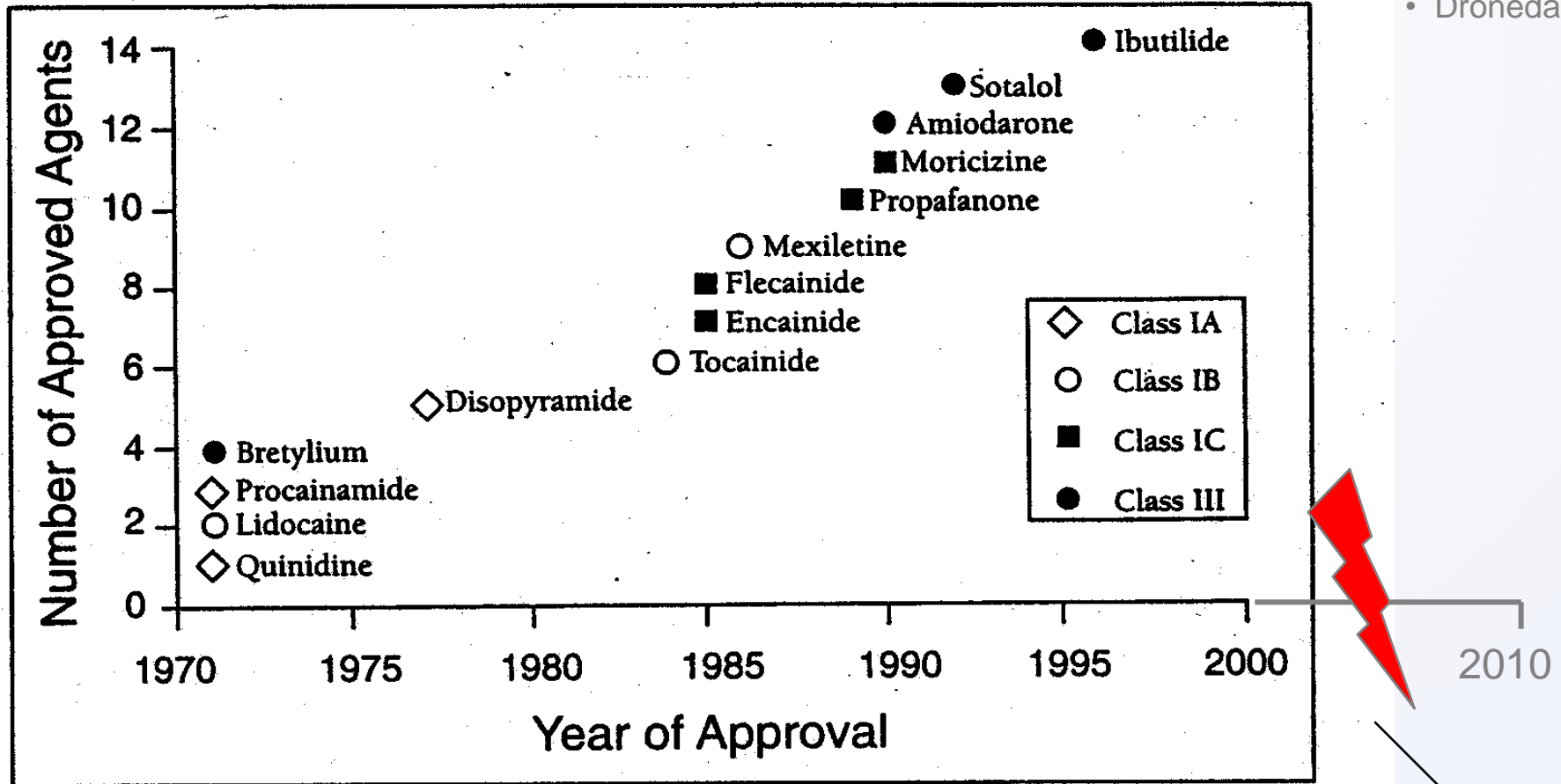
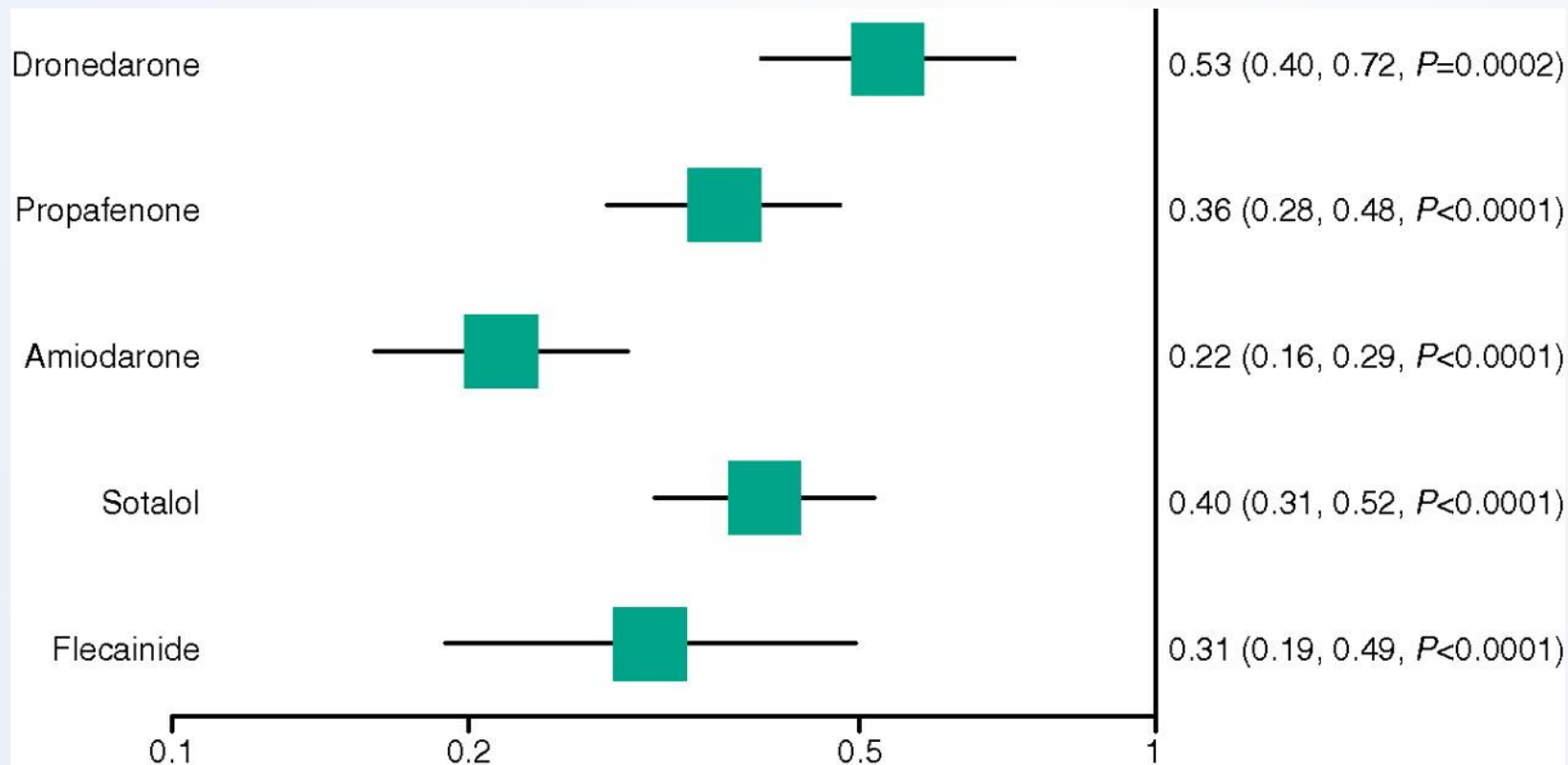
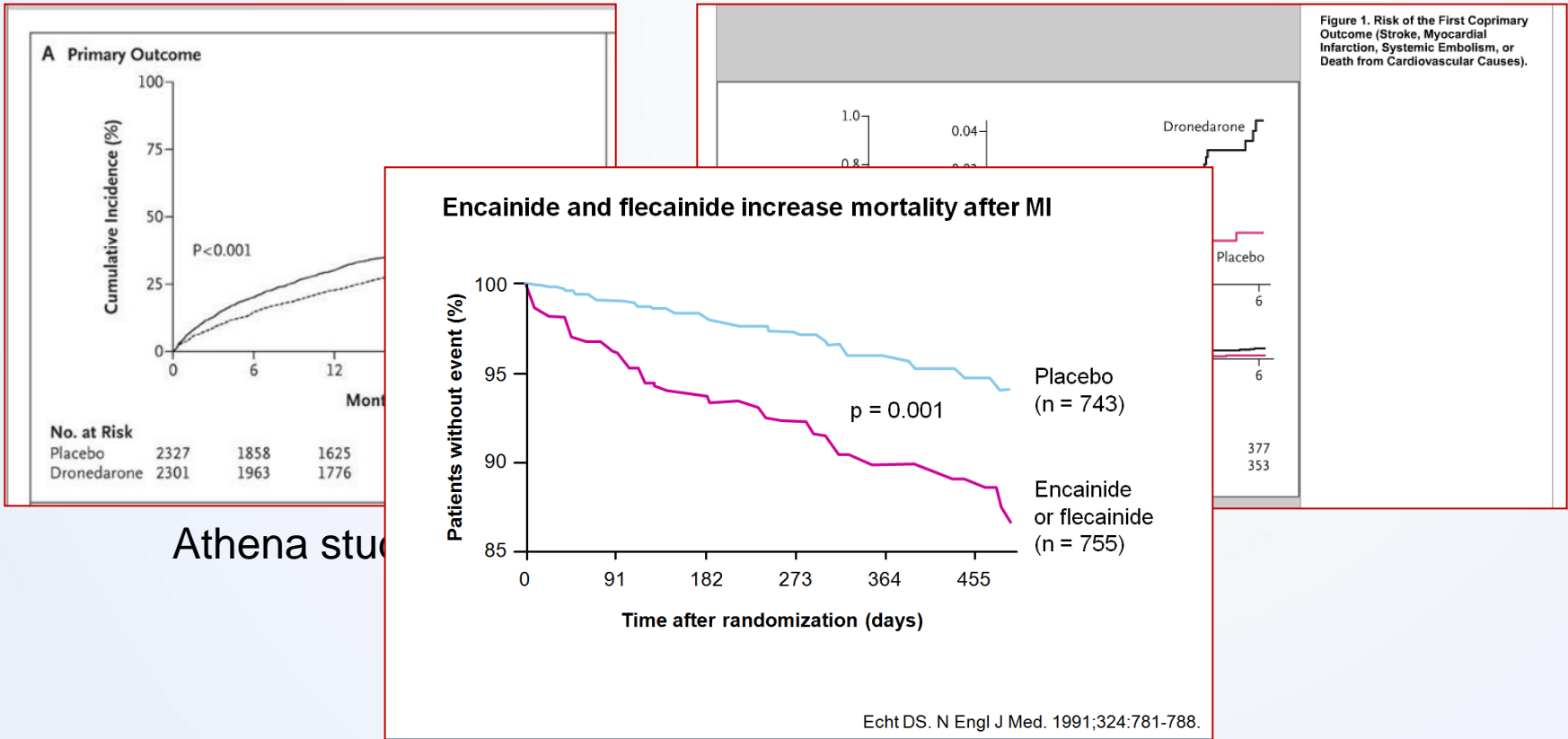


FIGURE 1. Summary of antiarrhythmic agents (by class) introduced over the past several decades.

Porovnání účinnosti antiarytmik u fibrilace síní: metaanalýza studií



Indikace k podávání antiarytmik: lekce dronedaron



Athena stud

Antiarytmika u určitých skupin pacientů mohou zvyšovat mortalitu.

Hohnloser et al, NEJM 2011

Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, for the **PALLAS** Investigators. Dronedaronem High-Risk Permanent Atrial Fibrillation. N E J M 2011, (10.1056/NEJMoa1109867) .

INSTITUT KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY
KLINIKA KARDIOLOGIE



Dronedaron – současné postavení

- Žádné antiarytmikum není universální, vhodné pro všechny skupiny pacientů.
- Některým pacientům mohou antiarytmika snižovat symptomy (data o ovlivnění morbidity, mortality jsou ojedinělá, hlavně pro dronedaron), u jiných mohou znamenat riziko zvýšené mortality
- **Dronedaron** je indikován u pacientů s nepermanentní fibrilací síní (trvání ≤ 6 měsíců), bez známek SI či dysfunkce LK, bez anamnézy jaterní či plicní toxicity během (ev.) léčby amiodaronem, a to po zvážení alternativních způsobů léčby.
- Je nutné sledovat jaterní funkce, renální funkce, ekg. Nejsou data pro kombinaci s novými antitrombotiky.

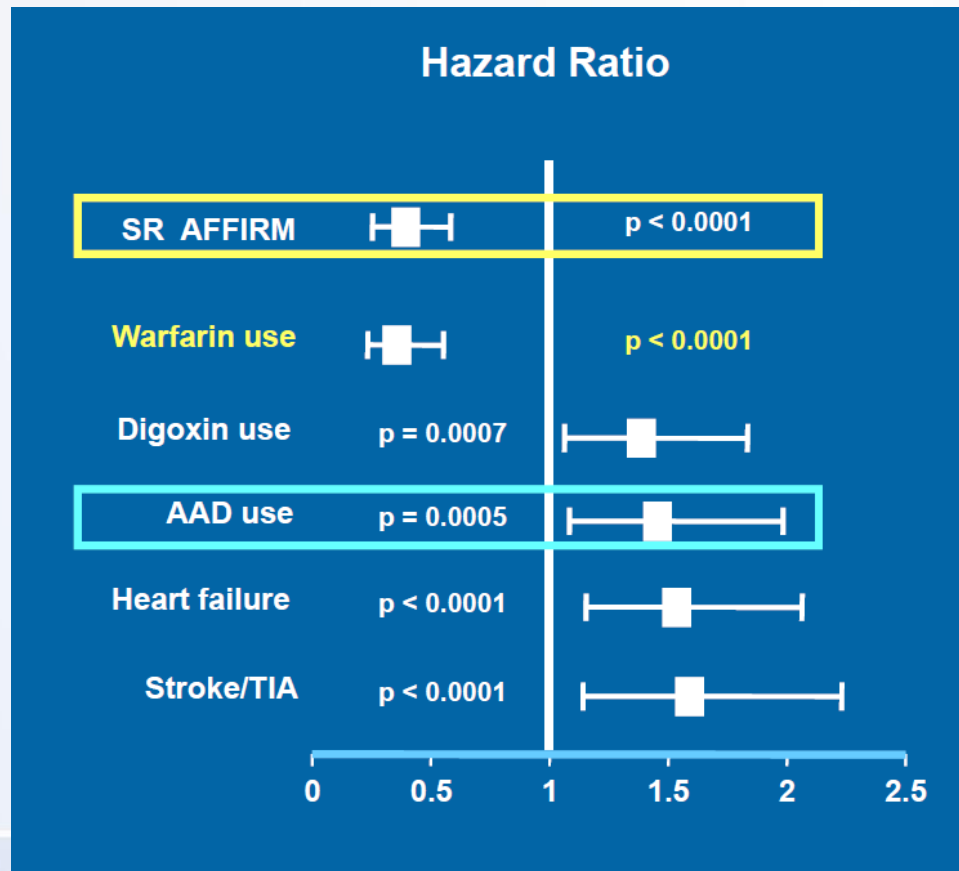


Kontrola rytmu vs kontrola frekvence : žádný rozdíl

ale „mohou za to dosavadní antiarytmika“

AFFIRM studie, analýza podskupin:

SR ano
(mortalita – 53%),
ale

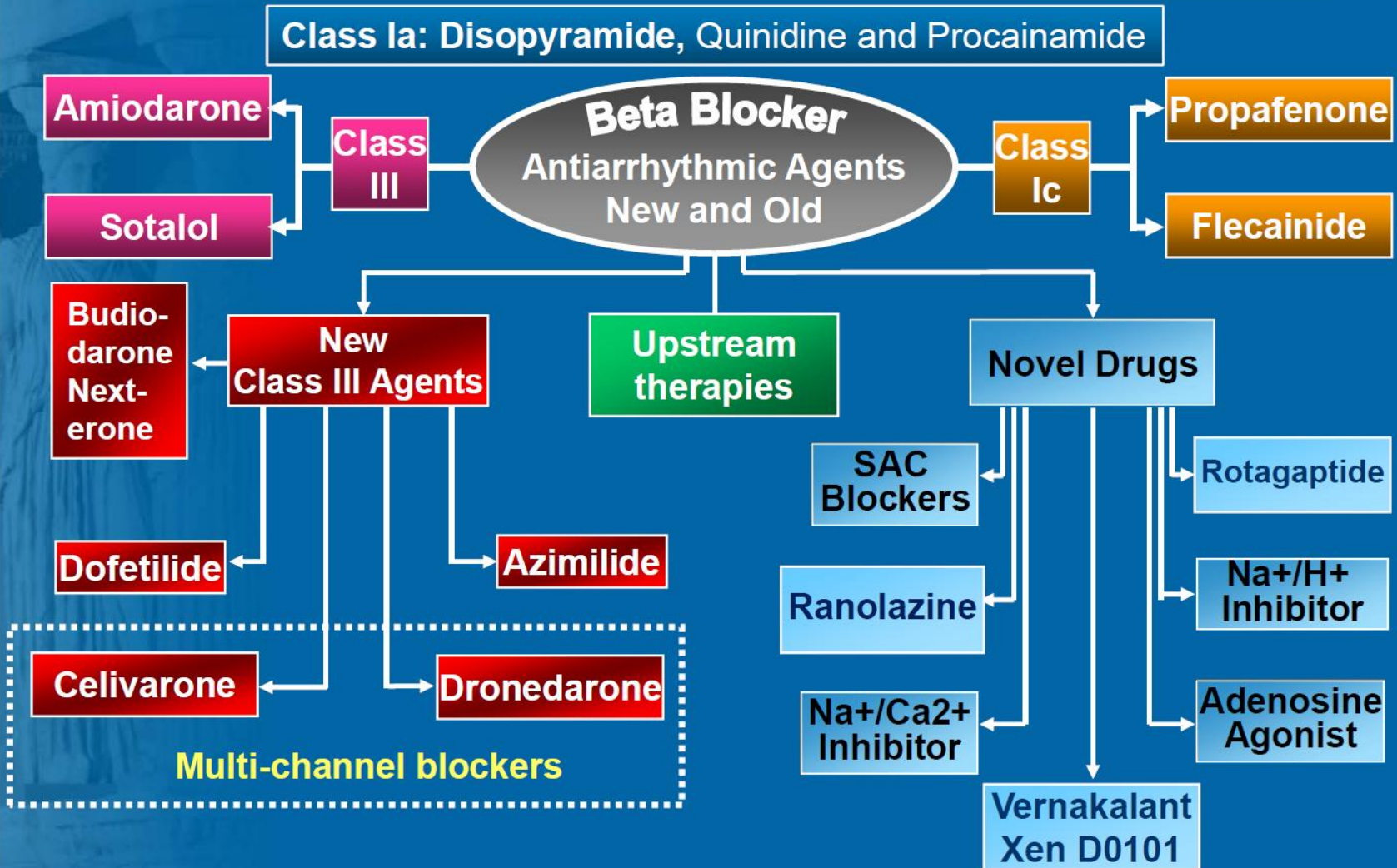


... antiarytmika
ne
(mortalita + 49%)

Kontrola srdečního rytmu nová antiarytmika?

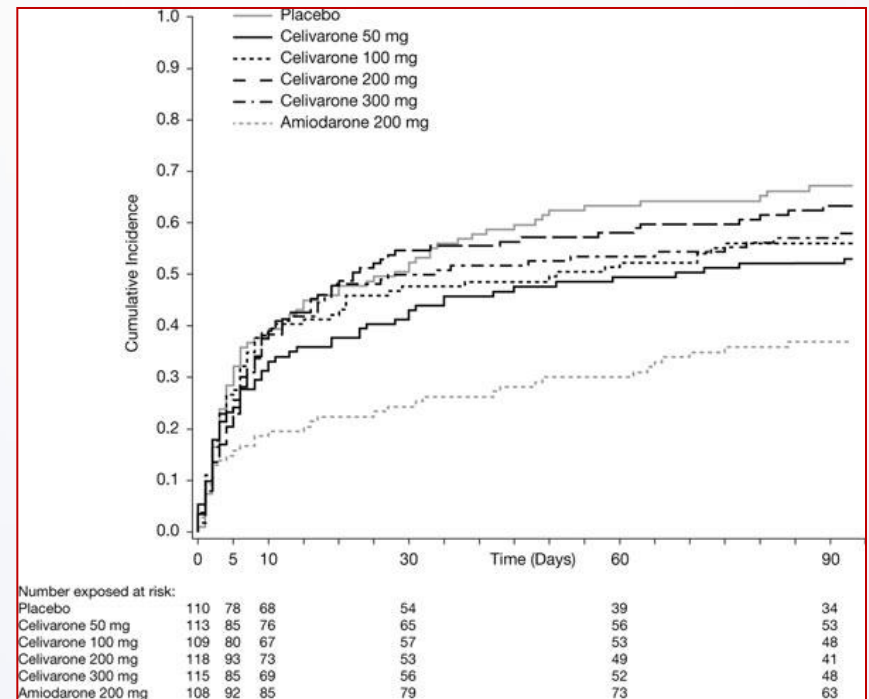


Antiarrhythmic Medical Therapies



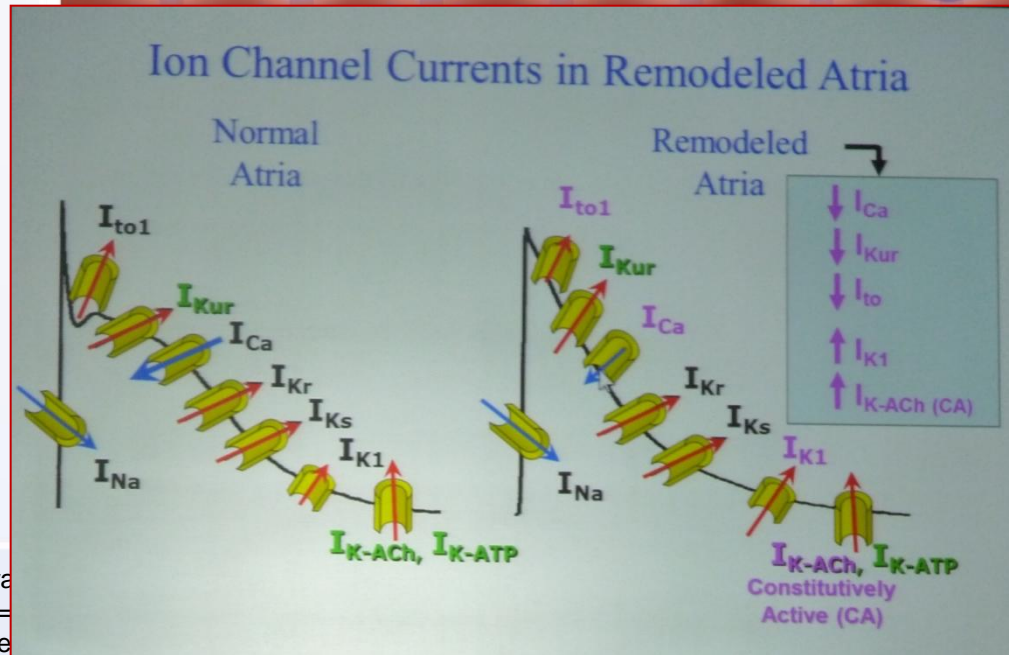
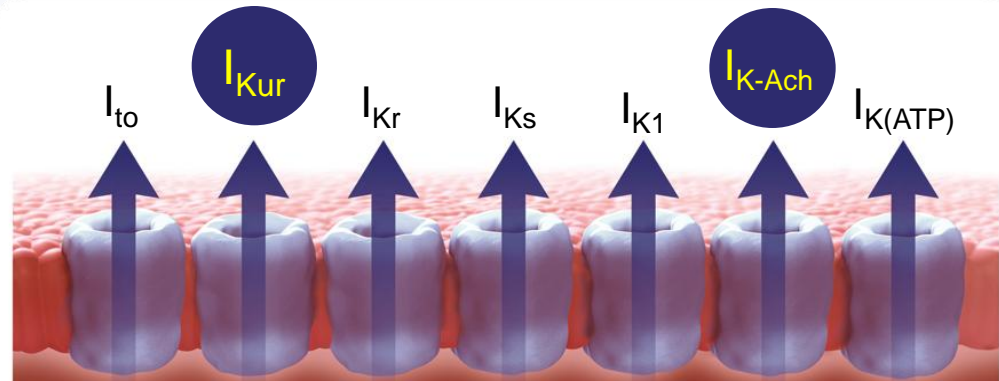
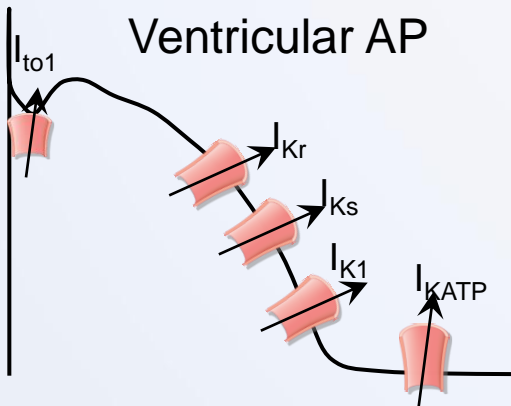
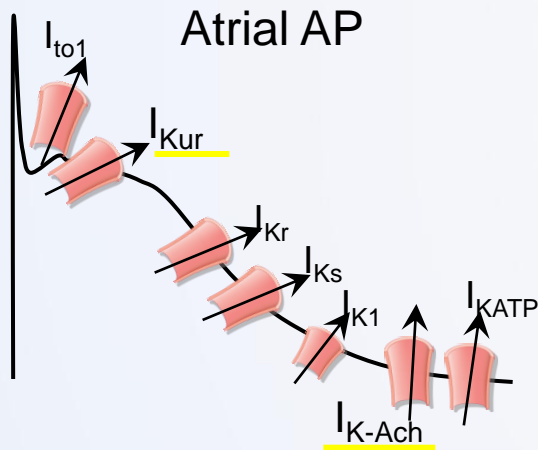
Nové deriváty amiodaronu? celivaron

Studie MAIA 673pts, CORYFEE 150pts



Celivaron není účinný v prevenci FS/FLS ani v kardioverzi FS

Akční potenciál myokardu síní a komor je odlišný. Určité iontové kanály jsou přítomny jen v síních, navíc dochází ke změnám při remodelaci.



AP = action potential; I_{to} = transient outward current; I_{Kur} = ultra current; I_{Kr} = rapid delayed-rectifier potassium current; I_{Ks} = current; I_{K1} = inward rectifier potassium current; I_{K-Ach} = ace current; $I_{K(ATP)}$ = ATP-sensitive potassium current.

1. Ravens U et al. *Europace*. 2008;10:1133–1137.

Nové antiarytmikum k iv farmakologické verzi FS : vernakalant

- Nové antiarytmikum s unikátními vlastnostmi – selektivní ovlivnění myokardu v síních – ke kardioverzi FS nedávného data vzniku u dospělých
- Indikace: rychlá verze FS na sinusový rytmus:
 - Obecně: **FS o trvání ≤ 7 dní**
 - Pacienti po kardiochirurgickém výkonu: **FS o trvání ≤ 3 dny**
 - Prokázaná účinnost vs placebo, amiodaron
 - Bezpečnost, dobrá tolerance sledovány u 883 pacientů

Antiarytmika v kontrole rytmu u FS : Síňově-selektivní blokátory sodíkového kanálu

	Rapid unbinding	APD prolongation	Atrial selectivity
propafenone	X	+	+
ranolazine	+	+	+++++
lidocaine	+	X	+
amiodarone chronic	+	+	+++++
vernakalant	+	+	+++++
wenxin kely	+	+	++++

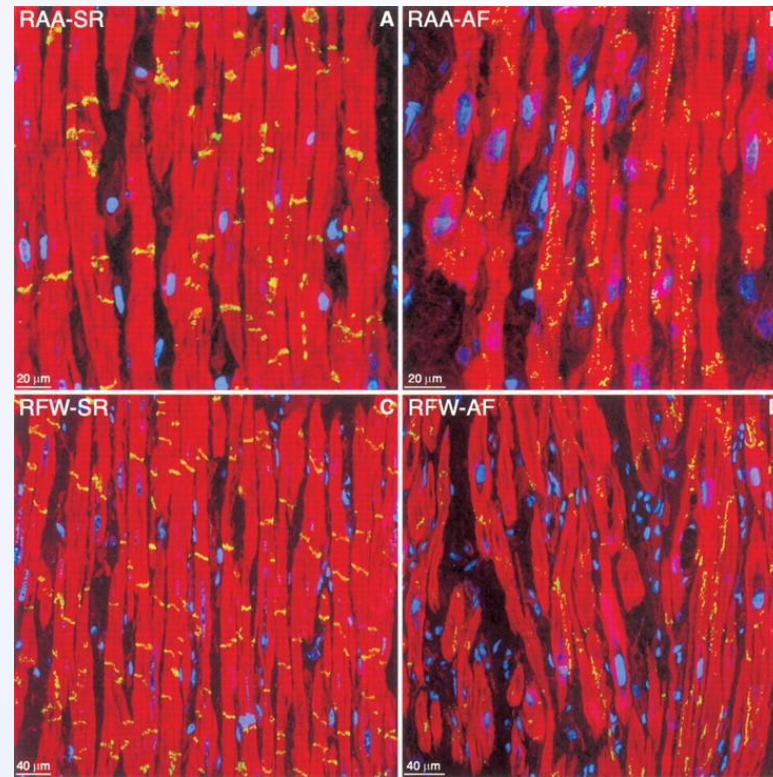
Kontrola srdečního rytmu Upstream léčba?



Upstream léčba FS

Struktura myokardu síní při SR a při FS je odlišná. Hypotéza: „zabránit vývoji strukturálních změn lze ovlivnit výskyt FS“.

SR

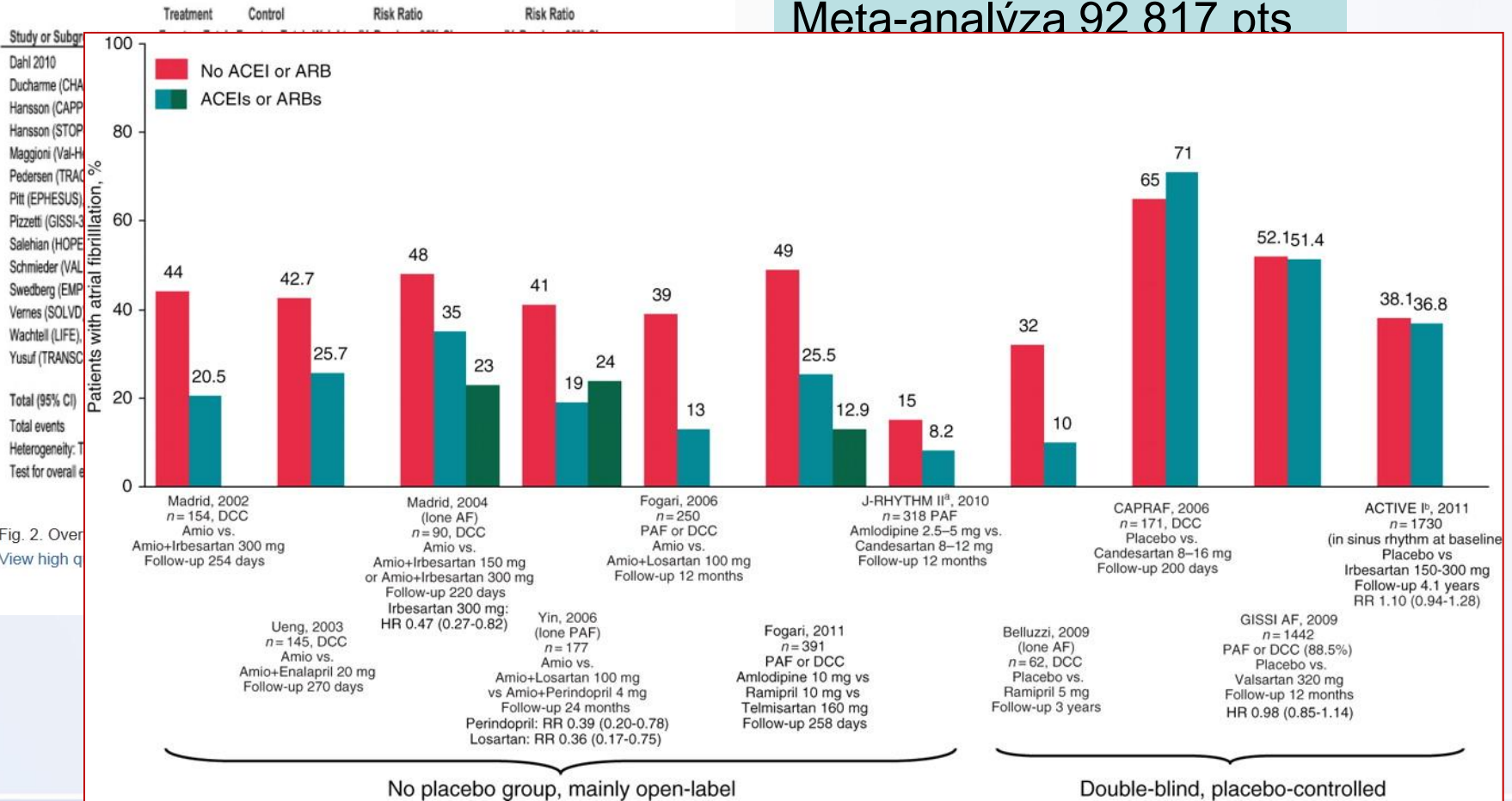


FS

Obrázky Cx43 gap junctions v oušku PS a volné stěně PS. Podélné řezy v ose myocytů. Barveno červení pomocí TRITC-phalloidin, jádra barvena modře pomocí TOTO-3.

ACE-I, ARB v primární, sekundární prevenci FS

Meta-analýza 92 817 pts



Khatib et al, Intern J Cardiol 2012
Savelieva Europace 2011

Statiny v prevenci FS ?

212

Naunyn-Schmied Arch Pharmacol (2010) 381:207-219

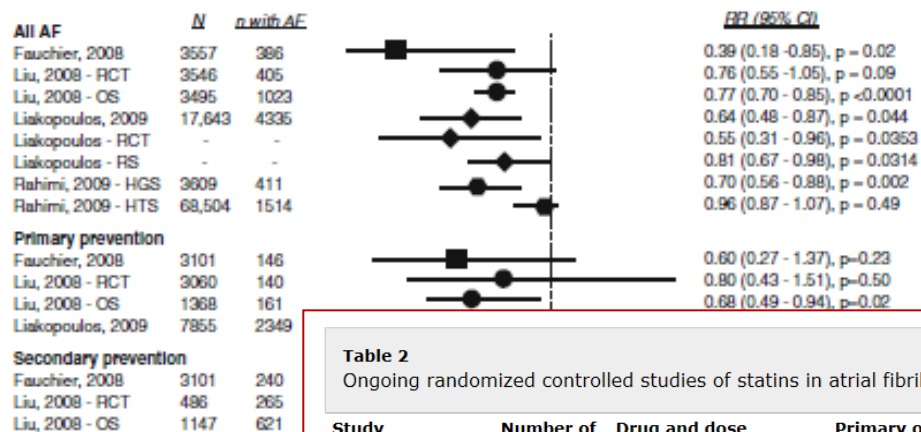


Fig. 2 Effect of statins on the occurrence of atrial fibrillation compared with placebo or controls (point estimate and 95% confidence interval). CI confidence interval, HTG hypothesis testing

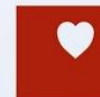
Table 2

Ongoing randomized controlled studies of statins in atrial fibrillation

Study	Number of patients	Drug and dose	Primary or secondary prevention	Clinical setting	Primary endpoint	Follow-up	Expected completion, year
PAFRIOSIES, NCT00321802	110	Simvastatin 40 mg	Secondary	Paroxysmal AF	Time to first detected AF	6 months	2012
RACE 3, NCT00877643	250	Aldosterone antagonist, statin	Secondary	Recent-onset persistent AF and mild-to-moderate CHF	Maintenance of sinus rhythm post-cardioversion	1 year	2012
Mayo pilot study, NCT00579098	125	Atorvastatin 80 mg	Secondary	Post-ablation	Freedom from symptomatic AF	90 days	2010
Alabama study, NCT00756886	200	Atorvastatin 40 mg 7 days before and 14 days after surgery	Primary	Pulmonary resection	Post-operative AF	14 days	2012

AF, atrial fibrillation; CHF, congestive heart failure; PAFRIOSIES, Paroxysmal Atrial Fibrillation: Role of Inflammation, Oxidative Stress Injury and Effect of Statins; RACE, Routine versus Aggressive upstream rhythm Control for prevention of Early atrial fibrillation in heart failure 3.

Current status of studies was updated on <http://clinicaltrials.gov/> in 2010-11.



Kontrola srdeční frekvence



Co znamená „správná kontrola srdeční frekvence“ ?

U pacientů s persistující FS je **lenientní kontrola SF (< 110/min)** stejně účinná jako **strict kontrola SF (< 80/min)**, a lze jí snadněji dosáhnout.

End point	Lenient n=311	Strict n=303	p
Primary outcome * (%)	12.9	14.9	< 0.001
Pts meeting HR goal (%)	97.7	67.0	< 0.001
Total visits, n	75	684	< 0.001

* Primary outcome: úmrtí KV etio, hospitalizace pro SI, iktus, embolizace, krvácení, závažné arytmie

Doporučené postupy u pacientů s fibrilací síní **Kontrola srdeční frekvence – kritéria**

Dosud se doporučovala klidová SF 60-80/min., při zátěži 90-115/min.

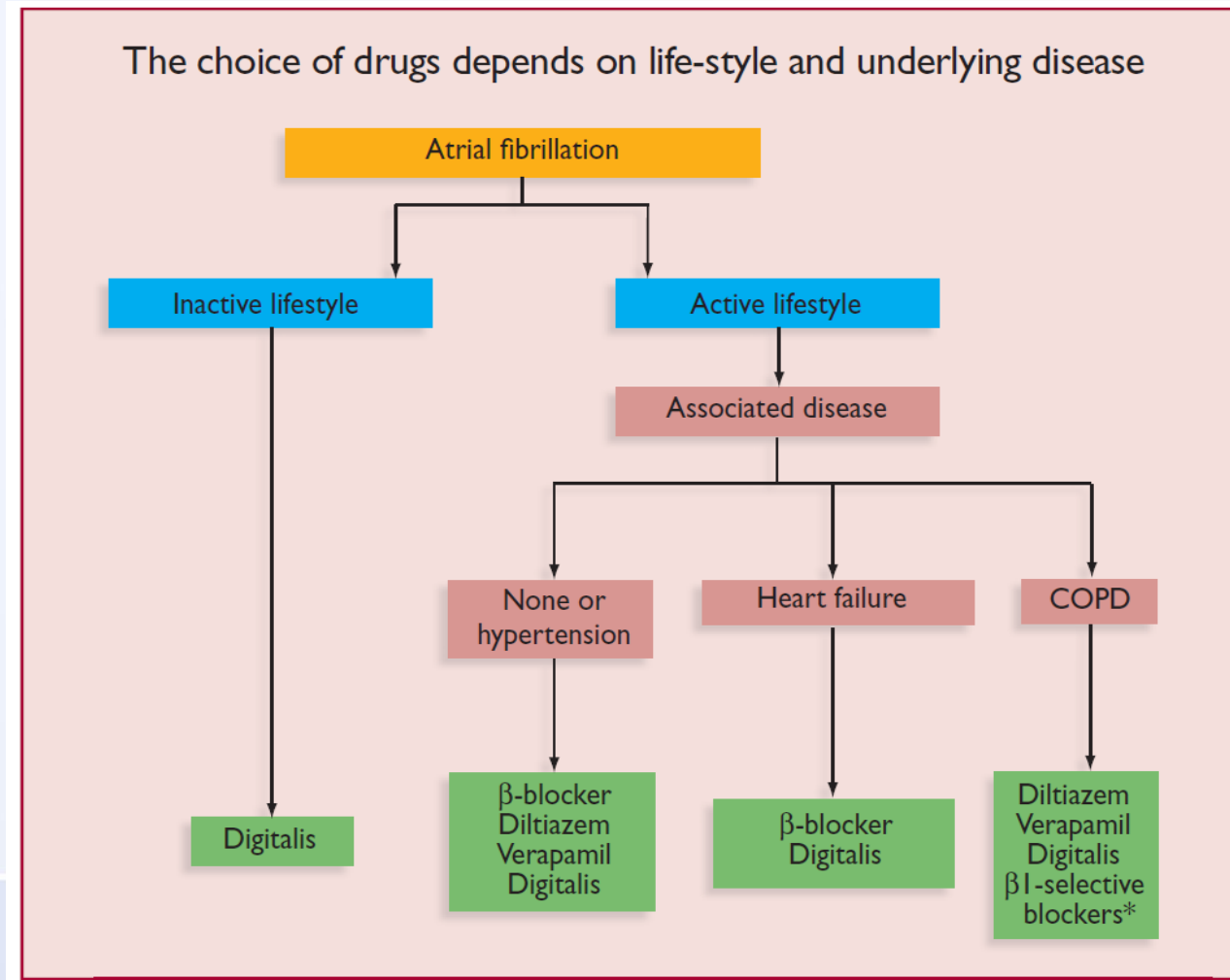
Nyní zpočátku postačuje ? dosažení klidové SF pod 110/min.,

při trvání obtíží nebo vzniku dysfunkce LK je pak vhodná intensivnější kontrola, za kontroly holter ekg, případně ergometrie.

Definitivní stanovení hranice správné kontroly SF není na základě studie RACE II možné.

Ke kontrole srdeční frekvence

používáme betablokátory, verapamil, diltiazem a digitalis. Volba záleží na přítomnosti dalších onemocnění a způsobu života nemocného.



závěry I:

- Farmakologická léčba je – stále – základem léčby FS.
- Při léčbě FS by měla být v první řadě zvažována její **bezpečnost, a to před její účinností.**
- **Antiarytmika IC** u pacientů bez strukturálního onemocnění srdce (patrně) neovlivní nepříznivě mortalitu.
- **Dronedaron** lze použít u nepermanentní FS bez SI, dysfunkce levé komory, po zvážení alternativní možností léčby.
- **Amiodaron** je nejúčinnější antiarytmikum u FS, pro NÚ by měl být používán jen u vybraných pacientů, zejména kde nelze podat jiné antiarytmikum.
- Je otázkou, zda by amiodaron (a možná i další antiarytmika) byl v současnosti vůbec schválen ke klinickému použití.

závěry II:

- **Vernakalant** je vysoce účinný při verzi FS, účinnost v po podání je – předběžně – jen mírná.
- Z dalších antiarytmik je nadějný **budiodaron a ranolazin**.
- **Upstream léčba** má význam v primární prevenci FS (ACE-I, ARB), nejsou zatím dostatečná data pro sekundární prevenci.
- Krom kontroly rytmu máme vždy zvažovat **kontrolu frekvence**, a to zejména u starších a méně symptomatických pacientů.
- Roste také role **nefarmakologické léčby**, zejména katetrizačních ablací.