

Pitvarfibrilláció gyógyszeres kezelése

A pitvarfibrilláció (PF) a leggyakrabban előforduló tartós ritmuszavar a klinikai gyakorlatban, mely a szívritmuszavarok miatt bekövetkező hospitalizáció mintegy harmadáért felelős.

Merkely Béla¹, Róka Attila¹,
Tenczer József²

¹Semmelweis Egyetem, Ér- és Szívsebészeti
Klinika, Cardiovascularis Centrum
²Szent Imre Kórház, V. Belgyógyászat–
Kardiológia

EPIDEMIOLOGIA

A pitvarfibrilláció (PF) a prevalenciája 0,4–1% a teljes populációra vonatkoztatva, 80 év felett 8%, a férfi nő arány 1,5:1-hez. A reumás, vagy vitiumhoz társuló PF aránya csökkenő tendenciát mutat, a betegek egyre nagyobb hányadánál egyéb strukturális szívbetegség talaján alakul ki a ritmuszavar (pl. ischaemia, hipertenzió). A pitvarfibrilláló betegek mortalitása mintegy kétszerese a sinus ritmusban levő csoporthoz képest.

TERÁPIÁS CÉLOK

A PF kezelése során megfelelő antikoaguláció segítségével csökkenteni kell a tromboembóliás szövődmények gyakoriságát, a kamrafrekvencia kontrolljával megfelelő nyugalmi és terhelési pulzusszámot kell biz-

tosítani, illetve egyes esetekben törekedni kell a sinus ritmus helyreállítására (ritmuskontroll). (1., 2. és 3. ábra)

Tünetes, hosszabb ideig tartó PF esetén az antikoaguláció bevezetésén és a frekvenciakontrollon felül a sinus ritmus helyreállítása a hosszú távú cél. 48 órán belüli epizódus esetén cardioversio előzetes antikoaguláció nélkül is elvégezhető, ezt követően rövid távú antikoaguláció (4 hét) alkalmazása szükséges. Szívelégtelenség vagy hipotenziót okozó ritmuszavar esetén sürgős cardioversio szükséges, az elektromos módszer hatékonysága magasabb, mint a gyógyszeresé.

ANTIKOAGULÁCIÓ

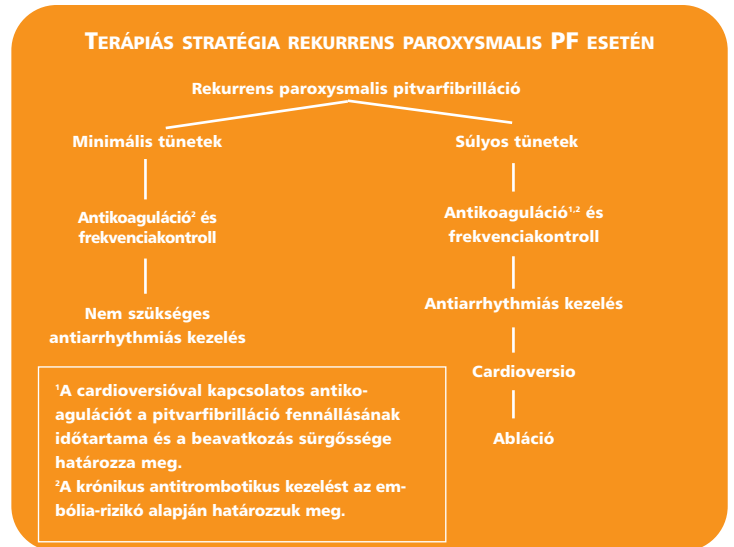
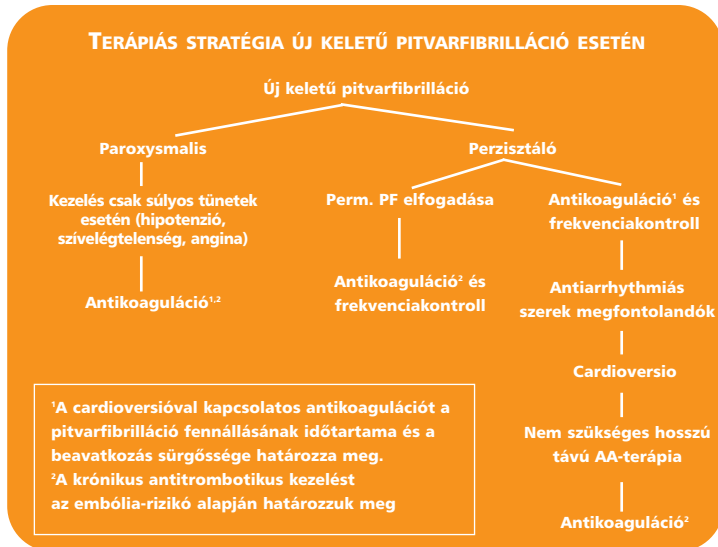
A morbiditás és mortalitás fő oka PF-ban a tromboembolizáció által okozott ischaemiás stroke. Az ischaemiás stroke rizikója 2–7-szeresére nő, átlagosan évi 5% (reumás PF esetén a rizikó 17-szeres). A PF miatt bekövetkező éves stroke-incidencia 50–59 éves korban 1,5%, 80–89 éves korban 23,5%. A stroke rizikóját PF-ban számos tényező, illetve társbetegség képes növelni, legnagyobb mértékben a szívelégtelenség,



» Merkely Béla

hipertenzió, idős kor, diabetes mellitus és a korábbi stroke. 60 évnél fiatalabb betegnél, lone PF esetén (strukturálisan ép szív, nincs egyéb azonosítható ok) nem szükséges antikoaguláció. A CHADS2-pontrendszer alkalmazásával az antikoagulációhoz szükséges optimális módszer kiválasztható. (1. táblázat)

Magyarországon orális antikoaguláció céljából a warfarint gyakran acenocoumarollal helyettesítik, azonban e szer klinikai hatékonyságáról kevesebb adat áll rendelkezésre. Orális antikoaguláció hatására az ischaemiás stroke rizikója 61%-kal csökken a nagy klinikai tanulmányok metaanalízise alapján, míg aspirin esetén 19%-kal. Aspirin és warfarin kombinálása általában nem célszerű, az utóbbi alkalmazása önmagában is elegendő pitvarfibrilláló ISZB-s betegeknél mind a stroke, mind az új coronaria-események megelőzése céljából. Speciális helyzetekben, pl. coronaria stent beültetést követően a warfarin-terápia aspirinnel vagy clopidogrellel történő kombinációja javasolt. Az orális antikoaguláció alacsony molekulatömegű heparinnal helyettesíthető szükség esetén (elektív műtét).



Cardioversio során a periprocedurális tromboembolizáció rizikója 1–5%, megelőzően legalább háromhetes terápiás dózisu antikoaguláció mellett <1%, ezért 48 órán túl fennálló PF cardioversioja előtt antikoaguláció bevezetése szükséges. Transoesophagealis echocardiographia segítségével azonosítható a bal fülse trombózisa, így negatív esetben cardioversio heparinnal történő antikoagulációt követően elvégezhető. A sinus ritmus helyreállítása nem jelenti a pitvari

mechanikus funkció azonnali javulását, ezért sikeres cardioversio után is szükséges folytatni az antikoaguláns kezelést négy hétig.

FREKVENCIAKONTROLL

Ép pitvar-kamrai átvezetés esetén PF során magas frekvenciájú (100–130/perc), irreguláris kamrai ritmus jelentkezik, mely a beteg egyik fő panaszja lehet. A kamrai frekvencia csökkentése céljából a pitvar-kamrai átvezetést lassító szerek adása célszerű. (2. táblázat) Elsőként választható szerek a béta-blokkolók (lehetőleg intrinszc szimpatomimetikus hatás nélkül: propranolol, metoprolol, bisoprolol stb.), hatásosságukat számos klinikai tanulmány támasztja alá. Szintén elsőként választhatóak a non-dihidropiridin típusú, cardioselectiv kalcium-antagonisták: verapamil, diltiazem. A korábbi években szívelégtelen pitvarfibrilláló betegeknél gyakran alkalmazott digitális-készítmények (digoxin, digitoxin) kevésbé hatékonyak frekvenciakontrollra akut PF során, illetve nem képesek kivédeni a terhelés

hatására bekövetkező tachycardiát. Cardioversio céljából adott amiodaron önmagában adva is alkalmas lehet frekvenciakontrollra béta-blokkoló hatása miatt. Accessorius köteg jelenléte esetén (WPW-szindróma) nem ajánlott béta-blokkolót vagy kalcium-antagonistát alkalmazni, mivel az AV-csomón történő átvezetés gátlásával nő a preexcitatio mértéke, akár kamrafibrilláció is felléphet.

Nyugalomban 60–80/perc, közepes terhelésnél 90–115/perc szívfrekvencia elérésére kell törekedni. A gyógyszeres kezelés hatástalansága esetén az AV-csomó ablációja és pacemaker beültetése javítja az életminőséget és a terhelhetőséget.

RITMUSKONTROLL

A sinus ritmus helyreállításának leghatékonyabb módszere az R-hullámmal szinkronizált, nagy energiájú (200–360 J) egyenáramú elektromos impulzussal végrehajtott cardioversio. Elektromos cardioversio elsőként választható kezelési mód 48 órán belüli

1. TÁBLÁZAT. CHADS2-PONTRENDSZER AZ ANTITROMBOTIKUS KEZELÉS STROKE-RIZIKÓ ALAPJÁN TÖRTÉNŐ MEGHATÁROZÁSÁRA PITVARFIBRILLÁCIÓBAN

STROKE RIZIKÓFAKTOROK

C	Congestív szívelégtelenség (1 pont)
H	Hipertenzió (1 pont)
A	Életkor (age) >65 év (1 pont)
D	Diabetes mellitus (1 pont)
S2	Stroke vagy TIA (2 pont)



3. TÁBLÁZAT. CARDIOVERSIO GYÓGYSZERÉNEK KIVÁLASZTÁSA A PITVARFIBRILLÁCIÓ FENNÁLLÁSÁNAK IDŐTARTAMA ALAPJÁN

Legfeljebb 7 nap	Bizonyítottan hatékony gyógyszerek	Dofetilid, Flecainid, Ibutilid Propafenon, Amiodaron
	Kevesebb rendelkezésre álló adat	Disopyramid, Procainamid, Kinidin
	Nem ajánlott gyógyszerek	Digoxin, Sotalol
Több mint 7 nap	Bizonyítottan hatékony gyógyszerek	Dofetilid, Amiodaron, Ibutilid
	Kevesebb rendelkezésre álló adat	Disopyramid, Flecainid, Procainamid, Propafenon, Kinidin
	Nem ajánlott gyógyszerek	Digoxin, Sotalol

2. TÁBLÁZAT. FREKVENCIAKONTROLL GYÓGYSZEREI PITVARFIBRILLÁCIÓBAN

CHADS2-PONTSZÁM	STROKE GYAKORISÁG/ÉV	KEZELÉS
0	1,9%	Aszpirin 75–325 mg
1	2,8%	Warfarin INR 2-3 vagy aszpirin 75–325 mg
2	4%	Warfarin INR 2-3
3	5,9%	Warfarin INR 2-3
4	8,5%	Warfarin INR 2-3
5	12,5%	Warfarin INR 2-3
6	18,5%	Warfarin INR 2-3
Akut	Nincs accessoricus köteg	Esmolol Metoprolol, Propranolol, Diltiazem, Verapamil
	Accessoricus köteg	Amiodaron
	Szívelégtelenség, nincs accessoricus köteg	Digoxin Amiodaron
Krónikus	Frekvenciakontroll	Metoprolol, Propranolol Diltiazem, Verapamil
	Szívelégtelenség, nincs accessoricus köteg	Digoxin Amiodaron

epizódus esetén. Sürgős cardioversio szükséges szívelégtelenség, hipotónia, súlyos angina pectoris esetén. A beavatkozás előtt a szérum káliumszintet ellenőrizni kell. Habár az akut siker esélye magas (70–99%), a relapszus rizikója nem elhanyagolható. 1 éven túli perzisztáló PF esetén a sinus ritmus fennmaradásának esélye igen alacsony. A relapszus rizikófaktora a hipertónia, 55 évesnél idősebb kor, 3 hónapot meghaladó időtartamú PF, tág pitvarok, szívelégtelenség, 40%-nál alacsonyabb bal kamrai ejekciós frakció, lassult fülcese áramlási sebesség. Antiarrhythmias gyógyszeres előkezeléssel növelhető a sinus ritmus fennmaradásának időtartama. Amiodaron-, flecainid-, ibutilid-, propafenon-, kinidin- vagy sotalol-előkezelés bizonyítottan növeli a sinus ritmus fennmaradásának időtartamát.

A gyógyszeres cardioversio hatékonysága a ritmuszavar fennállásának időtartamával fordítottan arányos. A társbetegségeken kívül a gyógyszer kiválasztását a ritmuszavar fennállásának időtartama is befolyásolja. (3. táblázat) Ügyelni kell a proarrhythmia veszélyére (QT megnyúlás talaján kialakuló kamrai tachycardia, magas frekvenciával átvezetett pitvari flutter). Az első PF-epizódus gyógyszeres cardioversióját érdemes monitorozás mellett végezni, ismételt relapszus esetén egyes gyógyszereket a beteg ambulánsan is használhat a paroxysmus jelentkezésekor (pill-in-the-pocket módszer).

Relapszus esetén a sinus ritmus fenntartása céljából tartósan antiarrhythmias gyógyszer adása válhat szükségessé. A választandó módszert a társbetegségek befolyásolják. Első választandó kezelés I/C (pl. propafenon) vagy kombinált hatású antiarrhythmias gyógyszer lehet (sotalol, amiodaron), ezek hatástalansá-

ga esetén katéteres abláció választható. (4. ábra) Hosszú távú antiarrhythmias gyógyszeres kezelés mellett magasabb a gyógyszerinterakciók, proarrhythmia veszélye.

Mivel a nagy klinikai vizsgálatok nem mutatták ki sem a ritmus-, sem a frekvenciakontroll felsőbbrendűségét a másikkal szemben (mortalitás és stroke), ezért jelenleg a kezelőorvos joga eldönteni, hogy a betegnél törekszik-e a sinus ritmus helyreállítására, vagy megelégszik a frekvenciakontrollal. Az AFFIRM-vizsgálat alcsoport analízise alapján frekvenciakontroll előnyösebb 65 évnél idősebb, és nem szívelégtelenségben szenvedő betegeknek (a ritmuskontroll egyetlen alcsoportban sem volt hatékonyabb a frekvenciakontrollnál). A jelenlegi klinikai gyakorlatban idős, sok társbetegséggel rendelkező betegnél általában frekvenciakontrollra, fiatal, paroxysmalisan pitvarfibrilláló betegnél ritmuskontrollra törekszünk.

NEM ANTIARRHYTHMIÁS GYÓGYSZEREK

A LIFE-vizsgálatban a losartan, a CHARM-vizsgálatban a candesartan csökkentette a PF incidenciáját hipertóniás, balkamra-hipertrofiával, illetve szívelégtelenséggel bíró betegeknek. 11 nagy klinikai vizsgálat metaanalízise alapján az ACE-gátlók és angiotenzin receptor-blokkolók alkalmasak a PF rizikójának csökkentésére primer prevenció alkalmazás esetén. A statin-terápia csökkenti a PF incidenciáját ischaemiás szívbetegségben.

ÚJ ANTIARRHYTHMIÁS GYÓGYSZEREK

A PF kezelésében a régebbi antiarrhythmias gyógyszerek nem kielégítő hatékonysága, proarrhythmias hatása és mellékhatásprofilja miatt nagy igény van újabb gyógyszerek fejlesztésére. Napjainkban számos, főleg

III-as típusú, illetve kevert hatású antiarrhythmias gyógyszer klinikai vizsgálata zajlik. Az ibutilid III-as típusú antiarrhythmias szer. Akut cardioversio során hatékonysága magas, pitvari flutter esetén is elsőként választható szer.

A dronedaron az amiodaronhoz hasonló hatásmechanizmusú, azonban lényegesen kedvezőbb mellékhatásprofilal bíró szer. Az EURIDIS-ADONIS-vizsgálat igazolta hatékonyságát a sinus ritmus fenntartására. A DAFNE-vizsgálatban sem proarrhythmias, sem szervkárosító hatás nem volt, az ERATO-vizsgálatban a mellékhatásai nem különböztek a placebótól. Ugyancsak az ERATO-vizsgálat jelentős kamrai frekvenciát csökkentő hatást igazolt, a terhelhetőség csökkenése nélkül.

ÖSSZEFOGLALÁS

A pitvarfibrilláló betegek kezelésében a kiváló tényezők megszüntetése, az embólia-rizikó státuszról függő antitrombotikus-kezelés, illetve a panaszoktól függően a frekvenciakontroll, vagy a sinus ritmus fenntartása a legfontosabb teendők. A ritmuskontroll terén tapasztalható fejlődés, új gyógyszeres és non-farmakológias eljárások feltehetőleg néhány éven belül változást hoznak a PF kezelésében, a betegek nagyobb hányada részesülhet kuratív beavatkozásban, vagy hatékony ritmuskontrollban.

IRODALOMJEGYZÉK

- Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. és mtsai: ACC/AHA/ESC 2006. Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001. Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114:257–354.
- Goldstein L.B., Adams R., Alberts M.J. és mtsai: Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37:1583–1633.
- Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. és mtsai: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825–1833.
- Wegener F.T., Ehrlich J.R., Hohnloser S.H.: Dronedaron: an emerging agent with rhythm- and rate-controlling effects. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:17–20.
- Wazni O.M., Marrouche N.F., Martin D.O. és mtsai: Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005 (Jun. 1); 293(21):2634–2640.