

Propafenon a jeho místo mezi antiarytmiky v klinické praxi (srovnání s flekainidem, amiodaronem a sotalolem)

Miroslav Bobošík / Alan Bulava

Poruchy srdečního rytmu představují častý klinický problém napříč všemi medicínskými obory. Zatímco u život ohrožujících arytmí převažuje indikace spíše k invazivním či přístrojovým metodám léčby, u symptomatických, ale hemodynamicky stabilních arytmí zůstává farmakologická léčba nadále jednou z možností. Antiarytmická farmakoterapie je nedílnou součástí léčby pacientů se supraventrikulárními i komorovými arytmiemi.

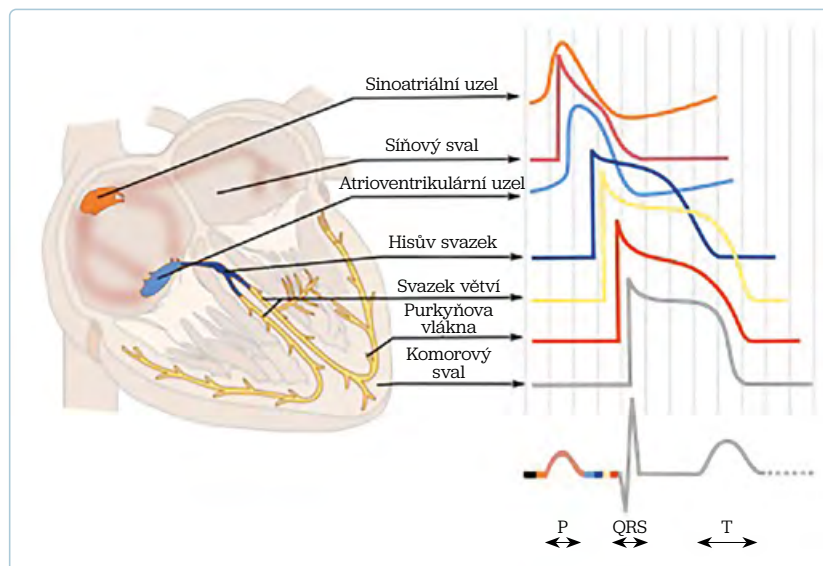
Volba vhodného léku závisí na typu arytmie, přítomnosti strukturálního srdečního onemocnění a individuální toleranci pacienta. Článek se zaměřuje na propafenon, klasifikovaný jako antiarytmikum třídy Ic podle klasifikace Vaughana Williamse. Propafenon představuje účinnou a často využívanou volbu zejména u pacientů bez strukturálního postižení myokardu. Tento článek shrnuje jeho farmakologické vlastnosti, klinické využití a srovnává jej s dalšími běžně používanými antiarytmiky – sotalolem, amiodaronem a flekainidem – z pohledu praktického lékaře a ambulantní péče, ale

také s ohledem na současné doporučené postupy.

Úvod

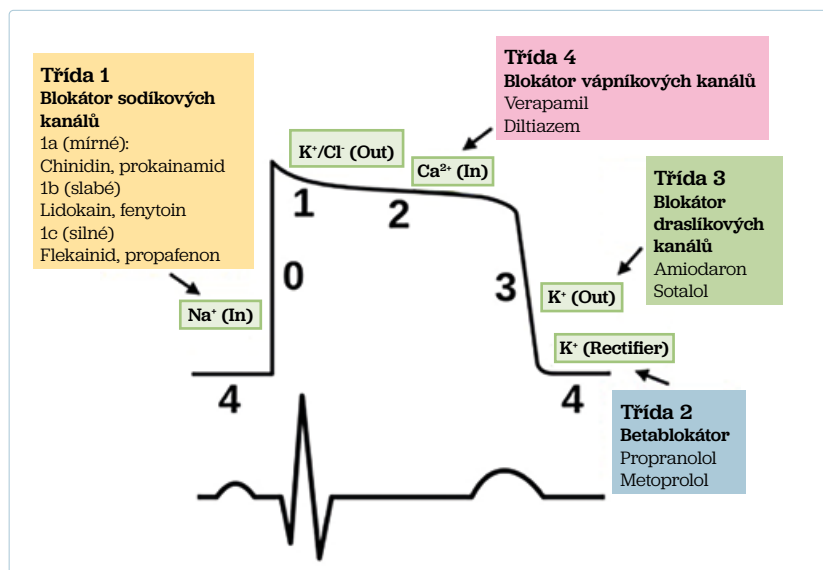
Arytmie patří mezi časté klinické problémy, které významně ovlivňují kvalitu života pacientů a mohou být spojeny s rizikem závažných komplikací, zejména cévní mozkové příhody, srdečního selhání a náhlé srdeční smrti. Farmakoterapie poruch srdečního rytmu prošla v posledních dekadách významnými změnami. Rozvoj katetrizačních ablací, implantabilních defibrilátorů

a sofistikovaných monitorovacích systémů výrazně ovlivnil indikace k podávání antiarytmik. Přesto zůstává farmakologická léčba nepostradatelnou součástí péče – ať už v rámci akutní kontroly rytmu, udržení sinusového rytmu po kardioverzi, nebo jako dlouhodobá prevence recidiv. Antiarytmika jsou rozdělena dle klasifikace Vaughana-Williamse do čtyř základních tříd (obr. 1, obr. 2). Praktický lékař či internista se s antiarytmiky nejčastěji setkává v rámci udržovací terapie pacientů po specializovaném vyšetření. Znalost základních rozdílů mezi jednotlivými látkami je klíčová pro správné sledování



Obr. 1 Elektrické vedení v srdci a porovnání akčních potenciálů – sinoatriální uzel, atrioventrikulární uzel, Hisův svazek a Purkyňova vlákna

Zdroj: <https://anaesthetics.ukzn.ac.za/wp-content/uploads/2024/08/Antiarrhythmics-Ref-2023.pdf>



Obr. 2 Klasifikace Vaughana Williamse dělící antiarytmika do tříd podle cílových iontových kanálů

K⁺ - draselný iont; Na⁺ - sodíkový iont; Cl⁻ - chloridový aniont

Zdroj: <https://www.slideshare.net/slideshow/cardiovascular-drugs-by-mrinimalini/115925597>

pacienta, rozpoznání nežádoucích účinků a rozhodování o nutnosti změny léčby či odeslání ke kardiologovi. Propafenon patří do třídy Ic. Jeho místo v léčbě je třeba porovnat s flekainidem (také třída Ic), amiodaronem (třída III) a sotalolem (betablokátor s vlastnostmi třídy III) jakožto nejpoužívanějšími antiarytmiky v naší republice.

Propafenon

Propafenon hydrochlorid (obr. 3) – účinná látka s řadou let zkušeností uplatňující se jak ve farmakologické kardioverzi, tak v udržovací léčbě sinusového rytmu. Podle klasifikace Milése Vaughana Williamse náleží propafenonu místo mezi antiarytmiky

třídy Ic s primárním mechanismem spočívajícím v blokádě rychlých sodíkových kanálů.

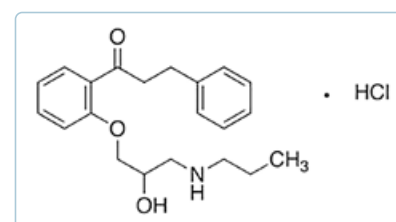
Historie a farmakologický vývoj propafenonu

Léčba srdečních arytmií (supraventrikulárních i komorových) si od druhé poloviny 20. století vyžádala vývoj nových antiarytmik s lepší účinností a tolerancí. První zprávy o propafenonu jako „novém antiarytmickém léku“ pocházejí z roku 1980 – např. článek „Propafenone – a new antiarrhythmic drug“ v časopise *European Heart Journal* uvádí, že propafenon byl navržen jako perorálně podávaný lék. V dalších experimentech (např. Dukes & Vaughan Williams v roce 1984) bylo prokázáno, že propafenon má více mechanismů účinku: primární blokáda rychlého sodíkového proudu, dále též slabší β -adrenoceptorovou blokádu a v některých experimentech i účinek na pomalý vápníkový kanál. Postupně byly publikovány studie farmakokinetiky, metabolismu a klinického využití. Za zmínku stojí průlomová studie „Clinical pharmacology of propafenone“ z roku 1983 v časopise *Circulation*. Tato studie uvádí velmi výraznou interindividuální variabilitu v koncentracích, v poločase rozpadu i účinku u pacientů s komplexními komorovými depolarizacemi. První registrace propafenonu (pod obchodním názvem Rythmol) byla schválena v listopadu 1989 ve Spojených státech amerických. Ve střední a východní Evropě (včetně ČR) se přípravek s propafenonem etabloval v průběhu 90. let.

Mechanismus účinku

Z farmakologického hlediska propafenon vykazuje následující klíčové účinky:

- Primárním mechanismem je blokáda rychlého sodíkového proudu (fast inward current) v kardiomyocytech



Obr. 3 Strukturální vzorec organické sloučeniny – derivát benzofenonu

Tab. 1 Doporučení pro dlouhodobé podávání antiarytmik k dlouhodobému udržení sinusového rytmu (při FS)

Komentovaná doporučení 18 – Doporučení pro dlouhodobé podávání antiarytmik k dlouhodobému udržení sinusového rytmu		
Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
Amiodaron je doporučen u pacientů s FS a HFrEF, kteří vyžadují dlouhodobou antiarytmickou léčbu k prevenci recidiv a progresu FS, s pečlivým monitorováním extrakardiální toxicity.	I	A
Dronedaron je doporučen u pacientů s FS, kteří vyžadují dlouhodobou kontrolu rytmu, včetně pacientů s HFmrEF, HFpEF, ischemickou chorobou srdeční nebo chlopenními vadami, k prevenci recidiv a progresu FS.	I	A
Flekainid nebo propafenone jsou doporučeny u pacientů s FS, kteří vyžadují dlouhodobou kontrolu rytmu, k prevenci recidiv a progresu FS. Léčiva jsou kontraindikována u pacientů s poruchou systolické funkce levé komory, těžkou hypertrofií levé komory nebo ischemickou chorobou srdeční.	I	A
Současné užívání betablokátorů, diltiazemu nebo verapamilu by mělo být zváženo u pacientů s FS léčených flekainidem nebo propafenonem k prevenci deblokování sínokomorového převodu do poměru 1:1 při vzniku flutteru síní.	IIa	C
Sotalol může být zváženo u pacientů s FS, kteří vyžadují dlouhodobou kontrolu rytmu, včetně pacientů s ischemickou chorobou srdeční, kteří mají normální EF LK, k prevenci recidiv a progresu FS. Je však nutné pečlivě monitorování intervalu QT, koncentrace draslíku v séru, renálních funkcí.	IIb	A
Antiarytmická farmakoterapie není doporučena u pacientů s pokročilými převodními poruchami, pokud není zajištěna adekvátní kardiostimulace.	III	C

EF LK – ejekční frakce levé komory; **FS** – fibrilace síní; **HFmrEF** – srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí; **HFpEF** – srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí; **HFrEF** – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí

a Purkyňových vlákních ve fázi 0 akčního potenciálu. To vede ke snížení rychlosti nástupu depolarizace ($V_{\max}$), zpomalení vedení a ke zvýšení prahové excitability.

- Propafenon dále zvyšuje efektivní refrakterní periodu (ERP) a snižuje spontánní automacii i tzv. spouštěnou aktivitu (triggered activity).
- V menší míře vykazuje i β -adrenoreceptorovou blokádu – v experimentech cca jednu čtyřicetinu až jednu padesátinu účinku v porovnání např. s propranololem (na rozdíl od flekainidu).

Indikace

a kontraindikace podání

Hlavní indikací propafenonu je léčba a prevence fibrilace síní (FS) u pacientů bez významného strukturálního poškození srdce. Dále se využívá k léčbě symptomatických supraventrikulárních tachykardií a některých komorových arytmií. Je vhodný především pro mladší pacienty bez ischemické choroby srdeční, bez hypertrofie levé komory a bez výrazné systolické dysfunkce. V těchto situacích poskytuje dobrou účinnost při relativně

nízkém riziku závažných nežádoucích účinků. Také doporučené postupy jasně uvádějí, že propafenon a flekainid jsou *nedoporučovány* (třída III) pro konverzi makroreentry tachykardií, včetně typického flutteru. Důvodem je nízká účinnost, riziko zpomalení okruhu arytmie a „deblokace“, tj.

zrychlení převodu přes AV uzel, a konečně i možnost proarytmie.

U FS je propafenon využíván k farmakologické kardioverzi i k udržení sinusového rytmu (tab. 1). Účinnost se pohybuje mezi 40–60 % při ročním sledování. Konverzi paroxysmální FS lze zajistit buď jednorázovou dávkou (pill-in-the-pocket) nebo intravenózním (i.v.) podáním. Pro dlouhodobou prevenci, resp. pro udržení sinusového rytmu, je propafenon doporučen v perorálním (p.o.) dávkování.

Při podávání propafenonu je nutné monitorovat:

- **EKG** (elektrokardiografie) (šíření QRS komplexu, výskyt AV blokad),
- **jaterní testy**,
- **interakce s jinými léky** (inhibitory CYP2D6 – antikoagula, digoxin).

Nežádoucí účinky jsou obvykle mírné – kovová pachuť v ústech, závratě, palpitace nebo gastrointestinální diskomfort. Závažnější komplikace (proarytmie, bradykardie, synkopy) se vyskytují vzácně, typicky u pacientů s latentní strukturální chorobou srdce. Také je třeba zdůraznit nelineární kinetiku: při zvýšení dávky dochází k disproporcionálnímu růstu koncentrace (např. 3× dávka → ~10× koncentrace) u některých pacientů.

Propafenon je rovněž indikován u atrioventrikulární reentry tachykardie (AVRT), ale spíše omezeně. Podle doporučení Evropské kardiologické

Tab. 2 Doporučení pro farmakologickou kardioverzi

Komentovaná doporučení 17 – Doporučení pro farmakologickou kardioverzi		
Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
Intravenózní flekainid nebo propafenone jsou doporučeny pro farmakologickou kardioverzi nově vzniklé FS s výjimkou pacientů s těžkou hypertrofií levé komory, HFrEF nebo ischemickou chorobou srdeční.	I	A
Intravenózní vernakalant je doporučen pro farmakologickou kardioverzi nově vzniklé FS, s výjimkou pacientů s nedávným akutním koronárním syndromem, HFrEF nebo těžkou aortální stenózou.	I	A
Intravenózní amiodaron je doporučen pro kardioverzi FS u pacientů s těžkou hypertrofií levé komory, HFrEF nebo ischemickou chorobou srdeční, přičemž je třeba počítat s možným zpožděním účinku.	I	A
Jednorázová perorální dávka flekainidu nebo propafenonu („pill-in-the-pocket“) k ukončení FS by měla být zvážena u vybraných pacientů s občasnou paroxysmální FS po posouzení účinnosti a bezpečnosti léčby. Kontraindikace mají pacienti s těžkou hypertrofií levé komory, HFrEF nebo ischemickou chorobou srdeční.	IIa	B
Farmakologická kardioverze není doporučena u pacientů s dysfunkcí sinusového uzlu, poruchami atrioventrikulárního vedení nebo prodlouženým QTc (> 500 ms).	III	C

FS – fibrilace síní; **HFrEF** – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí

společnosti (ESC) 2019 je jeho použití možné zejména u pacientů, u kterých není dostupná nebo není preferována katetrizační ablace, která zůstává metodou volby díky své vysoké účinnosti. Propafenon může být využit jak v akutní terapii, tak v chronické profylaxi. V akutní léčbě AVRT lze propafenon podat intravenózně s cílem ovlivnit vedení přes přídavnou dráhu, která udržuje reentry okruh (zejména pokud není vhodné nebo možné použít léky působící primárně na AV uzel – adenosin), a to ve třídě doporučení IIa. V dlouhodobé profylaxi AVRT je propafenon považován za možnost léčby u nemocných, kteří odmítají ablaci nebo pro ni nejsou vhodní. Podle ESC má tato indikace charakter doporučení třídy IIb.

Poslední a nejméně častou indikací je léčba předčasných komorových depolarizací (komorových extrasystol). Zde má své místo pouze u pečlivě vybraných pacientů a jeho použití je v souladu s moderními doporučeními velmi omezené. Největší přínos má u symptomatických nemocných bez strukturálního onemocnění srdce, u nichž předčasné komorové depolarizace významně zhoršují kvalitu života a jiné léčebné postupy nejsou účinné nebo nejsou tolerovány. U těchto pacientů může propafenon snížit jejich frekvenci a potlačit epizody monomorfní či komplexní komorové ektopie. Propafenon může být zvažován jako farmakologická možnost druhé linie, pokud neinvazivní opatření (omezení stimulantů, léčba hypertenze, úzkosti, poruch spánku apod.) ani léčba betablokatory nebo blokátory kalciových kanálů nedostatečně zmírňují obtíže. Jeho účinnost je doložena zejména v potlačení symptomatické komorové ektopie a v redukci frekvence extrasystol. I v této indikaci je však nutná obezřetnost – zahájení léčby probíhá ideálně v monitorovaném prostředí, s kontrolou EKG a vyloučením skrytého strukturálního postižení.

Dávkování

Farmakologická konverze („verze“) – p.o./i.v. (tab. 2):

- Obvyklá perorální dávka propafenonu po kardioverzi: **450–600 mg**.
- U „pill-in-the-pocket“ strategie se běžně používá jednorázově **150–600 mg p.o.**, v závislosti na toleranci.

- Intravenózní konverze: **1,5–2 mg/kg podané během 10 minut**. Propafenon i.v. se obvykle ředí ve fyziologickém roztoku (0,9% NaCl) alebo v 5% glukóze. Koncentrace připraveného roztoku se většinou pohybuje kolem 2 mg/ml. Ředění je důležité ke snížení lokálního dráždění žíly a umožňuje bezpečné pomalé podání.
- **Udržovací (long-term) kontrola rytmu – udržení sinusového rytmu (p.o.):**
- Doporučená dlouhodobá dávka: **150–300 mg třikrát denně**, nebo **225–425 mg dvakrát denně** u verze s pomalým uvolňováním („slow release“).

Flekainid

Flekainid, podobně jako propafenon, patří mezi čisté blokátory sodíkových kanálů třídy Ic. Je vysoce účinný v terminaci paroxysmální FS a v prevenci recidiv, srovnatelně s propafenonem. Na rozdíl od něj nemá betablokující účinek. Jeho použití je rovněž striktně omezeno na nemocné bez strukturálního postižení myokardu. Proarytmický efekt u pacientů se strukturálním srdečním postižením byl prokázán ve studii CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), kde vedl k vyšší mortalitě. Nežádoucí účinky zahrnují vizuální fenomény, neurologické symptomy a závratě.

Amiodaron

Amiodaron je antiarytmikum třídy III s komplexním mechanismem – blokádu draslíkových kanálů, částečně i sodíkových a vápníkových kanálů a s betablokujícím účinkem. Je považován za neúčinnější antiarytmikum pro udržení sinusového rytmu u FS i u pacientů se strukturálním srdečním onemocněním. Jeho účinnost přesahuje 70 % při ročním sledování. Nevýhodou jsou četné nežádoucí účinky, zejména při dlouhodobém podávání – plicní fibróza, tyreoidální dysfunkce, hepatotoxicita, fotosenzitivita. Proto se doporučuje především u pacientů s vyšším rizikem rekurence arytmií a při kontraindikaci jiných přípravků.

Sotalol

Sotalol je neselektivní betablokátor s vlastnostmi antiarytmika třídy III. Používá se zejména k udržení sinusového rytmu u pacientů s FS, ale jeho účinnost je nižší než u amiodaronu a spíše srovnatelná s propafenonem. Nežádoucí účinky zahrnují riziko torsade de pointes v souvislosti s prodloužením QT intervalu, bradykardií a hypotenzi. Je kontraindikován u pacientů s prodlouženým QT intervalem, těžkým srdečním selháním nebo významnou renální insuficiencí.

Srovnání účinnosti, bezpečnosti a tolerance

Propafenon a flekainid jsou vysoce účinné u pacientů s FS bez strukturálního onemocnění, avšak nesou riziko proarytmie. Amiodaron je neúčinnější například u populací, ale jeho dlouhodobá toxicita limituje širší použití. Sotalol je méně účinný než amiodaron, ale má lepší toleranci u vybraných pacientů; jeho limitací je riziko výskytu komorových arytmií typu torsade de pointes. Volba terapie musí být individualizována. Současná doporučení ESC uvádějí propafenon a flekainid jako léky první volby u pacientů bez strukturálního srdečního postižení, zatímco amiodaron a sotalol jsou vyhrazeny pro pacienty se strukturálním postižením nebo při selhání léčby.

Závěr

Farmakologická léčba arytmií zůstává důležitým nástrojem v klinické praxi. Propafenon představuje bezpečnou a účinnou volbu pro nemocné bez strukturálního onemocnění srdce, srovnatelně s flekainidem. Amiodaron je neúčinnější, avšak jeho dlouhodobá toxicita omezuje užití. Sotalol má místo u vybraných nemocných, avšak s rizikem proarytmie. Optimální volba antiarytmika by měla vycházet z individuálního profilu pacienta a zohlednit účinnost, bezpečnost i toleranci.

MUDr. Miroslav Bobošik,
prof. MUDr. Mgr. Alan Bulava, Ph.D.
I. interní klinika – kardiologická, Fakultní
nemocnice Olomouc
E-mail: miroslav.bobosik@fnol.cz

Literatura:

- Aliot E, Capucci A, Crijns HJ, et al. Twenty-five years in the making: flecainide is safe and effective for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:161–173.
- Camm AJ, et al. The increasing role of rhythm control in patients with atrial fibrillation: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(19):1932–1948
- Dan G-A, Martinez-Rubio A. Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from EHRA and ESC WG on Cardiovascular Pharmacology endorsed by HRS, APHRS, and ISCP—Authors' reply. *Europace*. 2018;20(11):1873–1874.
- 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;324:781–788.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2021;42:373–498.
- Kirchhof P, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2020;42(5):373–498.
- Podrid PJ, Kowey PR. Cardiac Arrhythmia: Mechanisms, Diagnosis, and Management. Lippincott Williams & Wilkins, 2020.
- Pritchett ELC, Page RL, Carlson M, Undesser K, Fava G; Rythmol Atrial Fibrillation Trial Investigators. Efficacy and safety of sustained-release propafenone (propafenone SR) for patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2003 Oct 15;92(8):941–946. doi:10.1016/S0002-9149(03)00974-3.