



Přehledový článek | Review article

Fibrilace síní v kardiologické praxi – zaměřeno na amiodaron

(Atrial fibrillation in a cardiological practice – focused on amiodarone)

Jana Petrová, Karel Dvořák, Radim Kryza

Kardioplus s.r.o., Ostrava

Interní oddělení, Městská nemocnice Ostrava, Ostrava

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 11. 11. 2019

Přijat: 12. 11. 2019

Dostupný online: 20. 11. 2019

Klíčová slova:

Amiodaron

Fibrilace síní

Nežádoucí účinky

Keywords:

Amiodarone

Atrial fibrillation

Side effects

SOUHRN

Autoři uvádějí své vlastní zkušenosti s perorálním podáváním amiodaronu u pacientů trpících fibrilací síní. Uvádějí stručný přehled metabolismu amiodaronu, doporučeného dávkování a nežádoucích účinků. Při podávání nízkých dávek a pečlivém sledování považují amiodaron za bezpečné a vysoce účinné antiarytmikum. © 2019, ČKS.

ABSTRACT

Authors submit their own experiences with peroral using of amiodarone by patients who are suffering from an atrial fibrillation. They present a brief overview of metabolism of amiodarone, its registered dosage and side effects. By using very low doses and careful monitoring amiodarone is considered as a safe and effective antiarrhythmic.

Úvod

Fibrilace síní (FS) je nejčastější arytmií, prevalence v populaci dosahuje až 3 %, její výskyt narůstá s věkem a je významnou příčinou ischemických mozkových příhod, srdečního selhání, demence a předčasné úmrtnosti. V posledních dvou dekadách byla zaslouženě věnována největší pozornost nefarmakologické terapii FS, především katetrizační ablaci a chirurgické léčbě fibrilace síní.¹⁻³

Antiarytmická farmakoterapie je však nadále a pravděpodobně i v budoucnu bude významnou součástí komplexního postupu v prevenci a léčbě fibrilace síní z následujících důvodů:

- zatím nelze a v dohledné době pravděpodobně nebude možno ošetřit katetrizační ablací všechny pacienty s indikací vzhledem k epidemickému výskytu fibrilace síní;
- u části pacientů katetrizační ablaci selhává nebo není indikována;
- někteří pacienti preferují přístup „rate control“ a nepřejí si invazivní zákrok.

Při volbě antiarytmika i dávkování je nutno pečlivě zvážit možné nežádoucí účinky. Antiarytmická terapie může

být příčinou závažných komorových arytmií i orgánových poškození.¹

Stálým mementem zůstává dvojité zaslepená studie CAST z roku 1991. U pacientů se závažnou ischemickou chorobou, komorovými arytmiemi a srdeční slabostí došlo po podání antiarytmika (encainid, flecainid) paradoxně k významně vyšší úmrtnosti z arytmiických příčin než v placebové skupině.⁴

Jedním z nejúčinnějších antiarytmik široce používaným po celém světě je amiodaron. Jeho molekula obsahující jód je podobné struktury jako tyrozin. Patří do skupiny III. antiarytmik dle klasifikace Vaughana Williamse, blokuje převážně draslíkový, ale i sodíkový kanál, prodlužuje interval QT na EKG a refrakterní periodu. V organismu se amiodaron metabolizuje několika cestami převážně přes cytochrom P 450, což může vést, při současném podání s léky jako digoxin, warfarin, simvastatin i dalšími, v kardiologii často užívanými k interakci a elevaci plazmatické koncentrace, a tím k většímu výskytu nežádoucích účinků.

Amiodaron i jeho metabolit desamiodaron, který je rovněž antiarytmicky účinný, je vylučován téměř výhradně žlučí, vylučování ledvinami je zanedbatelné.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jana Petrová, Interní oddělení, Městská nemocnice Ostrava, Nemocniční 20, 702 00 Ostrava, e-mail: janicta.dv@seznam.cz
DOI: 10.33678/cor.2019.078

Tento článek prosím citujte takto: Petrová J, Dvořák K, Kryza R. Fibrilace síní v kardiologické praxi – zaměřeno na amiodaron. Cor Vasa 2019;61:e611–e615.



Podání amiodaronu bývá spojováno s pestroutou paletou nežádoucích účinků. Příčinou může být kumulace, na které se podílí extrémně dlouhý biologický poločas, až 60 dnů, nebo nepřiměřeně vysoké dávkování, také i zásah do metabolických procesů, jak je tomu u štítné žlázy. Amiodaron se ukládá v parenchymatózních orgánech, v tukové tkáni, ze kterých se pomalu uvolňuje. Snížení plazmatické koncentrace je rychlejší. Amiodaron snižuje sekreci kreatininu, což vede ke zvýšení plazmatické koncentrace, ale neovlivňuje glomerulární filtraci a nevede k poškození ledvin.⁵⁻⁸

Amiodaron jako jeden z mála široce používaných léků nemá za sebou žádnou větší studii hodnotící jeho účinnost a bezpečnost. Největší studie SAFE-T srovnávající amiodaron s placebem a sotalolem měla jen 665 pacientů a byli rozděleni na skupiny užívající amiodaron, sotalol a placebo v poměru 2 : 2 : 1. Při vysokém dávkování byla konverze na sinusový rytmus i doba udržení sinusového rytmu identická jak u amiodaronové větve, tak sotalolové a výrazně převyšovala tyto parametry ve skupině placebové.⁹

Amiodaron je schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) jen pro podání v případech život ohrožujících arytmií. Přesto je široce používán u fibrilace síní i v USA.⁹

Na trh byl amiodaron uveden v roce 1961 firmou Labas jako lék na anginu pectoris. Zavedení amiodaronu do širší arytmiologické praxe je spojeno se jménem jihoamerického lékaře Rosenbauma v roce 1976.¹⁰ Koncem sedmdesátých let se antiarytmický potenciál amiodaronu začal využívat i u nás. První praktické zkušenosti s podáním amiodaronu uvedl v roce 1981 spoluautor tohoto sdělení.¹¹

V odborné kardiologické veřejnosti panují rozdílné názory na podání amiodaronu a někdy i opodstatněné obavy z nežádoucích účinků. Rozhodli jsme se proto uvést vlastní zkušenosti z ambulantního pracoviště, kde poměrně často podáváme amiodaron. Podáváme spíše nízké dávky, nesetkáváme se běžně s tak závažnými a tak častými nežádoucími účinky, jak je uváděno v literatuře.⁵

Sestava našich nemocných je malá, spíše jen ilustruje nízký výskyt nežádoucích účinků a dobrý klinický efekt.

Metoda

Prostudovali jsme dokumentaci všech unikátních pacientů, kteří v letech 2013 až 2016 byli vyšetřeni v naší kardiologické ambulanci a kteří měli fibrilaci síní (paroxysmální, perzistentní nebo permanentní) v době vyšetření nebo prokazatelně v nedávném období, obvykle do tří měsíců před vyšetřením. Bližšímu rozboru jsme podrobili skupinu pacientů s fibrilací síní léčenou amiodaronem.

Hodnotili jsme, jaký úspěch mělo podání amiodaronu při farmakologické konverzi a v prevenci recidivy arytmiie. Retrospektivně jsme posuzovali výskyt nežádoucích účinků. Všímalí jsme si rovněž antikoagulační terapie u našich pacientů.

U všech pacientů užívajících amiodaron po dobu nejméně jednoho měsíce bylo standardně prováděno laboratorní vyšetření na funkci štítné žlázy, klinické vyšetření

nejméně jedenkrát za tři měsíce, včetně EKG, všichni pacienti měli provedeno transthorakální echokardiografické vyšetření. Jícnová echokardiografie byla prováděna jen výjimečně ve spolupráci s lůžkovým kardiologickým oddělením. Vyšetření jaterních testů bylo provedeno u nemocných s klinickým podezřením na hepatopatii. Rtg vyšetření plic a srdce bylo provedeno jen u symptomatických pacientů s dušností či kašlem. Dále jsme hodnotili korigovaný interval QT, výskyt sinoatriálních, atrioventrikulárních bloků či komorových arytmií. Holterovské monitorování jsme prováděli jen v případech klinické indikace.

U části pacientů s perzistentní fibrilací síní, u kterých nebyla z nejrůznějších důvodů indikována elektrická kardioverze, jsme prováděli ambulantně pokus o farmakologickou verzi amiodaronem. Neužívali jsme však tak vysokých dávek, jak je doporučováno v literatuře a jaké u nás užíval v roce 1985 prof. Lukl.^{1,12}

Podávali jsme amiodaron v dávce 400 až 600 mg denně po dobu sedmi až deseti dnů u nově zjištěné fibrilace síní nebo u recidivy fibrilace síní u pacientů léčených propafenonem nebo sotalolem. Všichni pacienti byli antikoagulováni a všichni měli před konverzním pokusem provedeno echokardiografické vyšetření. Pokud nedošlo k úpravě rytmu, ponechávali jsme amiodaron obvykle v dávce 200 mg denně a pokračovali jsme v antikoagulační léčbě, pokud byla indikace a souhlas pacienta, před provedením elektrické kardioverze. Parenterálně jsme amiodaron v ambulantních podmínkách nepodávali.

Po úspěšné konverzi srdečního rytmu jak medikamentózní, tak elektrické, jsme pro prevenci recidivy fibrilace síní obvykle pokračovali v podávání amiodaronu. Až na výjimky jsme nepřekročovali dávku amiodaronu 1 000 mg týdně (po dobu pěti dnů, 200 mg denně), a pokud nedošlo v průběhu jednoho až tří měsíců k recidivě fibrilace síní, snižovali jsme týdenní dávku na 800 až 600 mg (výjimečně 400 mg týdně). Jen u části nemocných jsme „bezarytmický“ průběh ověřovali EKG holterovským monitorováním. Prevenci jsme hodnotili jako neúspěšnou, pokud došlo k recidivě fibrilace do jednoho měsíce po konverzi.

Vznik tyreopatie jako nejčastějšího nežádoucího účinku jsme hodnotili podle hodnoty TSH (tyreotropního hormonu). Hodnotu jsme vyšetřovali nejdříve za měsíc od podání amiodaronu a v případech delšího podávání nejméně jednou ročně, případně častěji při klinických příznacích hypotyreózy či hypertyreózy.

Výsledky

V období od 1. 1. 2013 do 31. 12. 2016 bylo v kardiologické ambulanci léčeno 2 911, z toho 251 pacientů s diagnózou fibrilace síní (8,6 %) (tabulka 1).

Někteří pacienti měli více antikoagulačních režimů (tabulka 2).

Kontrola rytmu u pacientů s amiodaronem bez recidivy fibrilace síní byla úspěšná u 50 pacientů (53,8 %), brzká recidiva fibrilace do jednoho měsíce byla zaznamenána u deseti pacientů (10,8 %) (tabulka 3).

Udržovací dávka ke kontrole rytmu < 1 000 mg týdně byla dostatečná u 41 pacientů (44,1 %) (tabulka 4).

Tabulka 1 – Podání amiodaronu dle jednotlivých typů fibrilace síní

Typ fibrilace	Počet	Podíl z FS (%)	AMD	Podíl (%)
Paroxysmální	117	46,6 %	58	49,6 %
Perzistentní	120	47,8 %	31	25,8 %
Permanentní	14	5,6 %	4	28,5 %

AMD – amiodaron; FS – fibrilace síní.

Podskupinu dlouhodobě perzistentní fibrilace síní nebylo možno retrospektivně vyhledat.

Tabulka 2 – Antikoagulační či antitrombotická terapie u pacientů s FS

Antitrombotikum	Počet	Podíl (%)
VKA (warfarin)	159	63,0 %
NOAC	36	14,8 %
LMWH	10	3,9 %
Kyselina acetylsalicylová či clopidogrel	46	18,3 %

LMWH – nízkomolekulární heparin; NOAC – nová perorální antikoagulační; VKA – antagonisté vitamínu K.

Tabulka 3 – Nežádoucí účinky terapie amiodaronem (93 pacientů)

Nežádoucí účinek	Počet	Podíl (%)
Tyreotoxikóza	6	6,5 %
Hypotyreóza	15	16,1 %
Bradykardie	5 (jednou nutnost KS)	5,4 %
Plicní fibróza	1	1,1 %
Intolerance	1	1,1 %
Prodloužení intervalu QT	12 (2)	11,2 (1,86) %

KS – kardiostimulátor.

Tabulka 4 – Léčebný přístup

Přístup	Počet	Podíl (%)
Kontrola frekvence	118	46 %
Kontrola rytmu	131	52,0 %
RFA	5	2 %

RFA – radiofrekvenční ablace.

Diskuse

Naše retrospektivní hodnocení je nutno chápat jen jako sondu do běžné kardiologické praxe. Naším cílem nebylo a ani nám nedovolovalo objektivně posoudit účinnost amiodaronu ve srovnání s jinými antiarytmiky. U řady pacientů jsme byli s terapií amiodaronem úspěšní a dařilo se nám úspěšně konvertovat fibrilaci síní a udržet sinusový rytmus i několik let. Stejně tak jako v několika menších studiích byl amiodaron shledán účinnější v prevenci recidivy fibrilace síní než sotalol, propafenon či chinidin.^{12–14}

Přestože je amiodaron ověřený mnohaletými bohatými zkušenostmi, jeho zásadním nedostatkem je skutečnost, že chybí velká, nejlépe multicentrická studie, která by dala odpověď na řadu otázek týkající se léčby: jaký je bezpečnostní profil, jaká jsou nejvýhodnější léčebná

schémata, jaké komplikace můžeme očekávat v závislosti na dávkování, jaké laboratorní parametry bychom měli sledovat a v jakých intervalech, jaký význam má určování plazmatických koncentrací amiodaronu, do jaké míry jsou nežádoucí účinky reverzibilní, zda se liší účinnost amiodaronu dle typu síníové arytmie (nízkofrekvenční nebo hrubofrekvenční fibrilace, flutter síní eventuálně síníová tachykardie), jaké jsou indikace použití u srdečního selhání a dalších přidružených onemocnění (největší provedené studie SAFE-T a CTAF tyto mezery nevyplňovaly).^{9,13}

Hlavní indikací pro naše pacienty byla prevence recidivy fibrilace síní po elektrické či farmakologické konverzi rytmu a prevence četnosti atak fibrilace síní u paroxysmální fibrilace síní.

Zaznamenali jsme relativně nízký výskyt nežádoucích účinků, což pravděpodobně souvisí s dávkovacím schématem.

Před farmakologickou kardioverzí má předcházet podobná třítydenní antikoagulační příprava jako před elektrickou kardioverzí. Rozporná je situace u paroxysmální fibrilace síní, kdy často pacienti přicházejí s anamnézou fibrilace a mají sinusový rytmus. V těchto případech bývá tendence podat preventivně antiarytmikum a současně zahájit antikoagulační terapii již při první návštěvě.

Nejobávanějším nežádoucím účinkem antiarytmik je proarytmogenní efekt. Ten se může projevit záchvatovitou komorovou tachykardií s obrazem torsade de pointes nebo náhlou smrtí. Při více než 35letém podávání amiodaronu jsme při nízkém dávkování nezaznamenali žádné úmrtí, které by mohlo být spolupodmíněno podaným amiodaronem. Rovněž jsme nezaznamenali ani torsade de pointes, ke kterému často docházelo v dřívějších dobách při pokusu o léčbu chinidinem nebo lidoflazinem, který se již dlouhou dobu nepoužívá. Uvádí se, že předzvěstí závažné komorové arytmie může být i prodloužení korigovaného intervalu QT. U našich pacientů jsme významné prodloužení korigovaného intervalu QT zaznamenali jen ojediněle (1,86 % případů). Poměrně časté byly bradykardie, eventuálně sinoatriální (SA) a atrioventrikulární (AV) blokády, které vedly k přerušení terapie a v ojedinělých případech k indikaci trvalé kardiostimulace.

Nejčastějším nežádoucím účinkem byl rozvoj tyreopatie. Zvláště hypotyreózy vyžadující trvalou substituční terapii. Její výskyt však při náležité substituci nepůsobí nutnost přerušit podávání indikované terapie amiodaronem. Méně častá bývala tyreotoxikóza a její léčení vyžadovalo podání tyreostatik ve spolupráci s endokrinologem a namísto je trvalé přerušení terapie.

Za nejzávažnější nežádoucí účinek je považována plicní fibróza. V naší sestavě se vyskytla jen jednou. Po ukončení terapie amiodaronem a náležité léčbě ve spolupráci s pneumologem došlo k regresi plicních změn a ústupu

dušnosti nemocného. V počátcích amiodaronové éry, kdy byly podávány vysoké dávky amiodaronu, byla častá „post-amiodaronová plíce“ (ve 2 až 17 % případů).^{5,6}

Poslední studie uvádějí její výskyt pouze při dlouhodobém podávání denních dávek přesahujících 300 mg denně nebo 400 mg denně po dobu dvou měsíců u disponovaných jedinců.^{5,10} V metaanalýze zaměřené na účinek amiodaronu v prevenci náhlého úmrtí po srdečním infarktu zahrnující 6 553 pacientů byla incidence plicní fibrózy < 1 %.¹⁶ V léčbě se osvědčují kortikoidy, doživotní vynechání amiodaronu. Terapie bývá většinou úspěšná.^{5,10}

Jaterní toxicita má výskyt < 1 % a obvykle ustupuje spontánně po vynechání amiodaronu.

Depozita v rohovce se vyskytují prakticky u všech pacientů léčených delší dobu amiodaronem. Jsou patrná při očním vyšetření šterbinovou lampou, obvykle neinterferují s vísem a resorbují se plně po přerušení léčby. Neuritida optického nervu se vyskytuje vzácně.

Kožní příznaky jsou v přímé závislosti na expozici slunečním paprskům, kdy amiodaron zvyšuje citlivost kůže, dochází k rychlému opálení i spálení zvláště při opakované expozici. Dochází k bronzovému zabarvení kůže, jež odeznívá jen pozvolna a někdy zanechává trvalejší kožní změny zvláště v obličeji.

Dávkování je uváděno v širokém rozmezí v závislosti na indikaci, zda se jedná o konverzní pokus nebo o preventivní udržovací dávku a zda v minulosti došlo k selhání farmakoterapie fibrilace síní. V nedávných guidelines Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2016 je doporučeno zahájit podávání amiodaronu v dávce 600 mg denně po dobu čtyř týdnů, poté snížit na čtyři týdny na 400 mg/den, pak podávat udržovací dávku 200 mg denně.¹ Profesor Lukl v roce 1985 podával 1 000 mg amiodaronu denně po dobu 14 dnů a u skupiny 24 nemocných dosáhl konverze rytmu v 92 %.¹²

Při dávkování je třeba zohlednit dlouhý biologický poločas. I při nízkém dávkování, zvláště pak při interakci s jinými přípravky, může dojít ke kumulaci léčiva. Při prevenci recidivy fibrilace síní jsme nepřekračovali dávku 200 mg denně a často k udržení sinusového rytmu dostávaly dávky 100 mg denně. U dlouhodobého podávání je vhodné laboratorně kontrolovat plazmatickou koncentraci amiodaronu. Důvodem však by nemělo být dle výše uvedeného dosáhnout dolní hranice uváděného léčebného rozmezí, ale vyloučit kumulaci. Dávkování je zatím nutno řídit především klinickým efektem. V případě, že je cílem konvertovat elektricky i déletrvající fibrilaci síní, ukazuje se výhodné předléčit nemocného amiodaronem minimálně týden i déle před plánovanou kardioverzí jako prevenci brzké recidivy po zákroku. Také to umožňuje, jak se domníváme, použití nižších dávek elektrického výboje.

Z hlediska dlouhodobé terapie jsou jistě nezanedbatelné interakce s dalšími zvláště kardiologickými léky. Amiodaron zvyšuje plazmatickou koncentraci digoxinu, při podávání warfarinu prodlužuje protrombinový čas, při podávání statinů se může zvyšovat výskyt myopatií. Nezanedbatelné je i zvýšení koncentrace sildenafilu.⁶

Podáváním spolu s dalším antiarytmikem se může zvýšit proarytmogenní pohotovost, proto je nelze považovat za vhodné. Výhodou amiodaronu ve srovnání s jinými antiarytmiky (u nás používaný sotalol a propafenon) je mož-

nost použití i v případech strukturálního poškození srdce a u srdečního selhání.

Pro prevenci nežádoucích účinků je nutné pečlivé klinické vyšetření, časté kontroly zvláště v prvních týdnech po zahájení terapie amiodaronem, podrobné hodnocení EKG, rtg plic a srdce v prvních měsících po zahájení terapie a vždy v případě dušnosti nebo kašle, laboratorní testování jaterních funkcí, funkce štítné žlázy nejméně v šestiměsíčních intervalech.³

V posledních letech je cílem vyhnout se nežádoucím účinkům při terapii amiodaronem. Proto byl do běžné praxe zaveden přípravek dronedaron s molekulou obdobnou amiodaronu, která však neobsahuje jód, jenž je považován za příčinu některých nežádoucích účinků amiodaronu.

Největší z provedených studií byla placebem kontrolovaná studie DAFNE. Byl zde potvrzen preventivní účinek na vznik recidivy fibrilace síní u pacientů po elektrické kardioverzi.¹⁷ V roce 2008 však byla publikována studie ANDROMEDA, kde u pacientů ve stadiu srdečního selhání došlo po podání dronedaronu k vyššímu výskytu úmrtí z arytmiických příčin a byla zhodnocena vyšší celková mortalita než v placebové skupině. Studie byla předčasně ukončena.¹⁸ Z tohoto vyplývá jednoznačný závěr, že dronedaron na rozdíl od amiodaronu je v případech srdečního selhávání kontraindikován. Naše zkušenosti s dronedaronem jsou skromné a domníváme se, že dronedaron zatím většího použití u našich pacientů nebude dosahovat.

Parenterální použití amiodaronu u fibrilace síní s rychlou komorovou akcí s průvodním srdečním selháním nebo u komorové tachykardie vyžaduje nemocniční zázemí a přesahuje hranice našeho sdělení.

Závěr

Amiodaron je nesporně zatím nejúčinnějším perorálním antiarytmikem, které máme k dispozici. Je používán v ambulantním provozu v prevenci recidivy fibrilace síní po farmakologické nebo elektrické úpravě rytmu i jako doplněk léčby po katéetrové ablaci nebo v předléčení před elektrickou kardioverzí. Smysl má i jeho použití jako doplňku terapie po implantaci defibrilátoru k prevenci častějších komorových arytmií a také v případě prevence či léčby fibrilace při kardiochirurgickém zákroku. Nežádoucí účinky při odpovídající indikaci, při pečlivém sledování a po užití nízkých dávek jsou málo časté. Domníváme se oprávněně, že tyto nežádoucí účinky jsou méně časté i méně závažné než u jiných užívaných antiarytmiků.

Základním požadavkem před zahájením jakékoli farmakoterapie, a zvláště to platí pro antiarytmika, je především posouzení její bezpečnosti. Až další v pořadí je posouzení její účinnosti, způsobu podání a očekávaného léčebného účinku.¹

U amiodaronu chybí velká randomizovaná studie, takže nemáme validní a jednoznačné odpovědi na řadu otázek týkajících se účinnosti, způsobu dávkování, nežádoucích účinků, jejich závažnosti a jejich léčby.

Na podkladě vlastního retrospektivního rozboru souboru 93 pacientů léčených v kardiologické ambulanci amiodaronem v průběhu 4 let, literárních i vlastních dlou-

hodobých zkušeností považujeme amiodaron při nízkém dávkování za bezpečné a vysoce účinné antiarytmikum.

Poděkování

Autorka by na tomto místě ráda vyslovila poděkování primáři MUDr. Karlu Dvořákovi (1939–2019) za jeho celoživotní dílo pro českou kardiologii, odborný a lidský vzor, který pro ni představoval.

Literatura

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;38:2893–2962.
2. Fiala M. Katérová ablace fibrilace síní v prevenci mozkové cévní příhody. *Interv akut Kardiol* 2017;2:71–74.
3. Shi LZ, Heng R, Liu SM, Leng FY. Effect of catheter ablation versus antiarrhythmic drug on atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med* 2015;10:816–822.
4. Echt D, Liebson P, Mitchell L, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial. *New Engl J Med* 1991;12:781–788.
5. Siddoway L. Amiodarone: Guidelines for use and monitoring. *Am Fam Physician* 2003;10:2189–2196.
6. Connolly S. Evidence-Based analysis of Amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999;100:2025–2034.
7. Latini R, Tognoni G, Kates R. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin Pharmacokinet* 1984;2:136–156.
8. Pollak P, Sharma A, Carruthers S. Creatinine elevation in patients receiving amiodarone correlates with serum concentration. *Br J Clin Pharmacol* 1993;2:125–127.
9. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Sotalol, Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;18:1861–1872.
10. Rosenbaum M, Chiale P, Halpren M. Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol* 1976;7:934–938.
11. Dvořák K. Practical experiences with administration of Cordarone in prevention, treatment and therapy of refractory supraventricular and ventricular arrhythmias in ambulatory practice. Symposium by Krka Pharmaceutical n.s.o., Prague, 1981.
12. Lukl J, Řezáčová M, Černošek B, et al. Užití amiodaronu v léčbě mihání síní odolného proti digoxinu. *Vnitř Lék* 1985;31:177–181.
13. Roy D, Tlaic M, Dorian P, et al., Amiodaron to prevention recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;13:913–920.
14. Zehender M, Hohnloser S, Muller B, et al. Effect of amiodarone versus quinidine and verapamil in patients with chronic atrial fibrillation: results a comparative study and 2-year follow up. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1054–1059.
15. Kochiadakis C, Ikoumenidis N, Marketou M, et al. Low dose amiodarone and sotalol in the treatment of the recurrent, symptomatic atrial fibrillation: a comparative, placebo controlled study. *Heart* 2000;3:151–154.
16. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997;350:1417–1427.
17. Touboul P, Brugada J, Cappucci A, et al. Dronedaron for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;24:1481–1487.
18. Kober L, Torb-Pedersen C, McMurray J, et al. Increased mortality after dronedaron therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;25:2678–2687.



Entresto™
sacubitril/valsartan

Entresto™ je klinicky účinnější než
ACE inhibitor u symptomatických
pacientů s HFrEF.^{1*}

20%

**SNÍŽENÍ RIZIKA
KARDIOVASKULÁRNÍHO
ÚMRTÍ OPROTI ENALAPRILU¹**
($p < 0,001$)

21%

**SNÍŽENÍ RIZIKA
HOSPITALIZACE KVŮLI
SRDEČNÍMU SELHÁNÍ
OPROTI ENALAPRILU¹**
($p < 0,001$)

**SKUTEČNÝ
PŘELOM V LÉČBĚ
SRDEČNÍHO SELHÁNÍ²**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

ZKRÁCENÁ INFORMACE ENTRESTO™ 24 MG/26 MG POTAHOVANÉ TABLETY, ENTRESTO™ 49 MG/51 MG POTAHOVANÉ TABLETY, ENTRESTO™ 97 MG/103 MG POTAHOVANÉ TABLETY

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sacubitrilum a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanum (jako komplex sodné soli sakubitril-valsartan). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí u dospělých pacientů. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2–4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. **Kontraindikace:** Současné užívání s ACE inhibitory. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem. Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Závažná porucha funkce jater, bilární cirhóza a cholestáza. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění / varování:** Dvojnásobná blokáda RAAS: • Léčba přípravkem Entresto nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE inhibitorem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky přípravku Entresto. • Kombinace přípravku Entresto s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje. • Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným přípravkem obsahujícím ARB. **Hypotenze:** Léčba nemá být zahájena, dokud STK není ≥ 100 mmHg. U pacientů léčených přípravkem Entresto byly hlášeny případy symptomatické hypotenze, zejména u pacientů ve věku ≥ 65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK (< 112 mmHg). Při zahajování léčby přípravkem Entresto nebo během titrace jeho dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby přípravkem Entresto, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení. **Porucha funkce ledvin:** Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání přípravku Entresto může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). **Hyperkalemie:** Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l. Užívání přípravku Entresto může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém:** U pacientů léčených přípravkem Entresto byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání přípravku Entresto ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3–0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černošské rasy mají zvýšenouímavost k rozvoji angioedému. **Pacienti se stenózou renální arterie:** Přípravek Entresto může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. **Pacienti s poruchou funkce jater:** U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithium, kalium šetřícími diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolakton, triamteren, amilorid), náhradami draslíku nebo solemi s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitorů OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání přípravku Entresto se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojených novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. Časté: Kašel, anémie, hypokalemie, hypoglykémie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 14, 20, 28 nebo 56 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7x28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. Reg. č.: EU/1/15/1058/001-016. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 22.6.2018. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

ENTRESTO™ je ochranná známka společnosti Novartis AG.

* HFrEF = srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory

CI2903976195/03/2019

REFERENCE: 1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004. 2. Roversi S, Tonelli R, Fabbrì L M. Breakthroughs in internal and respiratory medicine. *The Lancet Respiratory Medicine*; Vol. 3; 2015; 600–602.

Novartis s. r. o.

Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4

tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com



NOVARTIS