

Propafenon

J. Vítovec, L. Špinarová, J. Špinar

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Propafenon hydrochlorid je účinné antiarytmikum v léčbě supraventrikulárních i komorových arytmií. Dle klasifikace Vaughana Williamse se řadí do třídy Ic, současně má však i aktivitu betablokátorů. Užívá se jak v perorální, tak v intravenózní formě k obnově sinusového rytmu při fibrilaci síní, v perorální formě k prevenci recidiv fibrilace síní a k udržení sinusového rytmu nebo k potlačení komorové ektopie. Obecně je indikován u nemocných bez strukturálního srdečního onemocnění a je nevhodný u srdečního selhání.

Klíčová slova

propafenon – antiarytmikum – fibrilace síní – komorová extrasystolie – strukturální onemocnění srdce

Propafenone

Abstract

Propafenone hydrochloride is a potent antiarrhythmic agent effective in both supraventricular and ventricular arrhythmias. According to the Vaughan Williams classification, it belongs to class Ic antiarrhythmic medication, but with concurrent betareceptor antagonist activity. Propafenone is used in oral and intravenous form for the restoration of sinus rhythm in atrial fibrillation, orally for the prevention of recurrences of atrial fibrillation and the maintenance of sinus rhythm or for the suppression of ventricular ectopy. Propafenone is generally indicated in patients without structural heart disease and is unsuitable for heart failure.

Key words

propafenone – antiarrhythmic drug – atrial fibrillation – ventricular ectopy – structural heart disease

Mechanismus účinku a farmakokinetika

Patří svým hlavním účinkem do třídy Ic dle klasifikace Vaughan-Williams, i když dalšími vlastnostmi připomíná antiarytmika třídy II (betablokující účinek, zejména při vyšších dávkách, asi zajišťuje nižší arytmogenitu ve srovnání s ostatními antiarytmiky I. třídy, tento účinek může vést ke zhoršení astmatu nebo vyvolání dušnosti u nemocných s chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální). Snižuje rychlost nárůstu akčního potenciálu, a tak zpomaluje vedení impulzů (negativně dromotropní efekt); refrakterní fáze v síních, AV uzlu i v komorách se působením propafenonu prodlužuje. Prodlužuje refrakterní fázi akcesorních drah u pacientů s Wolf-Parkinson-White (WPW) syndromem.

Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo 2–3 hod po podání. Propafenon je do značné míry presystémově metabolizován (účinkem CYP2D6 při prvním průchodu játry), takže jeho absolutní biologická dostupnost je závislá na velikosti dávky a způsobu podání. Propafenon je metabolizován dvěma

geneticky podmíněnými způsoby. Distribuční objem se pohybuje mezi 1,9–3,0 l/kg. Vazba na plazmatické bílkoviny se pohybuje mezi 91,3–97,3 % dle koncentrace v plazmě [1–3].

U více než 90 % pacientů je látka metabolizována rychle s poločasem eliminace 2–10 hod (rychlí metabolizátoři). Vznikají přitom dva aktivní metabolity – účinkem CYP2D6 vzniká 5-hydroxypropafenon, působením CYP3A4 a CYP1A2 vzniká N-depropylpropafenon (norpropafenon). U rychlých metabolizátorů je vlivem saturovatelné hydroxylace farmakokinetika nelineární.

U méně než 10 % pacientů je metabolismus propafenonu pomalejší, protože ke vzniku 5-hydroxypropafenonu nedochází buď vůbec, nebo jen velmi omezeně. Poločas eliminace u pomalých metabolizátorů se pohybuje od 10 do 32 hod, farmakokinetika je lineární.

Rovnovážného stavu je dosaženo za 3–4 dny, doporučené dávkování je pro všechny pacienty (tj. rychlé i pomalé metabolizátory) stejné. Je velká individuální proměnlivost farmakokinetiky, je třeba věnovat

pozornost klinickým a elektrokardiografickým známám toxicity.

V průběhu těhotenství se smí podat jen v případech, kdy potenciální přínos léčby převyšuje možné riziko pro plod. Je možné, že prochází přes placentární bariéru, kojícím matkám lze podávat s opatrností [2,3].

Indikace

Atrioventrikulární nodální reentry tachykardie, tachykardie při WPW syndromu, paroxysmální fibrilace síní. Méně často závažná komorová tachykardie, je-li považována za stav ohrožující život [4–6].

Kontraindikace

Přecitlivělost na propafenon či pomocné látky, Brugada syndrom v anamnéze (po podání může dojít k demaskování Brugada syndromu), významné strukturální postižení myokardu – výskyt infarktu myokardu v předchozích 3 měsících, nekontrolované srdeční selhání s ejekční frakcí levé komory < 35 %, kardiogenní šok (kromě šoku vzniklého na podkladě arytmie), těžká symptomatická bradykardie, syndrom

chorého sinusového uzlu, sinoatriální blok, atrio-ventrikulární (AV) blok, interventrikulární či raménková blokáda bez implantovaného kardiostimulátoru, těžká hypotenze. Manifestní nerovnováha elektrolytů (zejména draslíku).

Těžká obstrukční choroba bronchopulmonální. Myastenia gravis (může ji zhoršit). Současné podávání ritonaviru [1–4].

Nežádoucí účinky

Jsou závislé na dávce, vyskytují se častěji na počátku léčby, jsou reverzibilní. Kardiální – proarytmické (sinoatriální, AV či raménková blokáda, komorová tachykardie až ojediněle i fibrilace komor), hypotenze. Při rozšíření komplexu QRS či AV bloku II. nebo III. stupně nutné snížit dávku. Může ovlivnit práh vnímání (zkontrolovat kardiostimulátor!). Existuje možnost konverze paroxysmální fibrilace síní na flutter síní s blokem převodu 2 : 1 či převodem 1 : 1.

Gastrointestinální – bolesti břicha, nauzea, zvracení, hořká chuť, sucho v ústech, zácpa, snížená chuť k jídlu.

Játra a žlučové cesty – porucha funkce jater. U nemocných s poruchou jaterní funkce podáváme nižší dávky a sledujeme laboratorní parametry.

Neurologické – závratě, bolesti hlavy, dysgeusie, ataxie, parestézie. Úzkost a poruchy spánku. Zastřené vidění.

Pulmonální – zhoršení dušnosti u chronické obstrukční pulmonální nemoci.

Hematologické – trombocytopenie.

Ojediněle erektilní dysfunkce. Hypersenzitivita se může projevit cholestázou. Může být ovlivněna schopnost řídit a obsluhovat stroje [1,3].

Pozor na interakce zejména při podání farmak se stejnými cestami metabolizace!

Předávkování – projeví se poruchami vedení a rytmu, snížení kontraktility může vést k hypotenzi a šoku. Časté jsou bolesti hlavy, závratě, zastřené vidění, nauzea, zácpa, sucho v ústech, vzácně křeče, parestézie, somnolence, kóma a zástava dechu. Je třeba pacienta sledovat na jednotce intenzivní péče, dle potřeby defibrilovat, použít infuze s dopaminem či isoproterenolem, mechanickou podporu ventilace. Hemodialýza je neúčinná, hemoperfuze má omezenou účinnost.

Dávkování

Nitrožilně jednorázově 70 mg po dobu 5 min, možno po 20 min opakovat. Infuzní podání po dobu 1 hod 1–3 mg/min.

Perorálně – během prvních 3–4 dnů terapie u pacienta s hmotností cca 70 kg se doporučuje 3 × 150 mg/den nebo 2 × 300 mg/den. Příležitostně je nutné zvýšení dávky na 3 × 300 mg. Ke zvyšování dávky se nesmí přistupovat dříve než po 3–4 dnech léčby. Při nižší hmotnosti je nutné dávku snížit. U starších pacientů nelze vyloučit individuálně vyšší citlivost, měli by být pravidelně monitorováni. Při paroxysmech fibrilace síní či SVT je možno užít jednorázově 150–300 mg p.o., tzv. pill on

the pocket. Vzhledem k hořké chuti a lokálně anestetickému účinku by se tablety měly podávat po jídle, vcelku a měly by se zapít trochou tekutiny. U pacientů s poruchou jater a/nebo ledvin může docházet ke kumulaci léčiva, dávka by měla být titrována za klinického sledování a monitorování EKG [1–4].

Literatura

1. Lefflerová K. Propafenon. *Remedia* 2017; 27: 494–497.
2. Stoschitzky K, Stoschitzky G, Lercher P et al. Propafenone shows class Ic and class II antiarrhythmic effects. *Europace* 2016; 18(4): 568–571. doi: 10.1093/europace/euv195.
3. Novák M, Lábrová R, Nováková Z et al. Antiarytmika: 125–158. In: Vítovec J, Špinar J, Špinarová L a kol. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění*. 3. vyd. Praha: Grada 2017.
4. Byešník J. Antiarytmická farmakologická léčba fibrilace síní. *Remedia* 2011; 21(2): 140–146.
5. Brugada J, Katričis DG, Arbelo E et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. *Eur Heart J* 2019; pii: ehz467. doi: 10.1093/eurheartj/ehz467.
6. Čihák R, Haman L, Táborský M. Doporučené postupy ESC 2016 pro léčbu fibrilace síní formulované ve spolupráci s EACTS. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2016; 58(6): 636–683. doi: 10.1016/j.crvasa.2016.11.005.

Doručeno do redakce: 29. 10. 2019

Přijato po recenzi: 4. 11. 2019

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

www.med.muni.cz

jvitovec@med.muni.cz

www.kardiologickarevue.cz