

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL FIBRILAȚIEI ATRIALE

S. Cotoi

Clinica Medicală nr. 3
Universitatea de Medicină și Farmacie din Tîrgu-Mureș

Fibrilația atrială (FA) este o aritmie frecventă care presupune intervenție terapeutică promptă. De obicei primul gest terapeutic este medicamentos, deși șocul electric extern este considerat mai eficace. Șocul electric este aplicat de obicei cînd FA constituie o urgență, sau în situațiile cînd tratamentul medicamentos a fost ineficace. De altfel nu este acceptat totdeauna de bolnav și poate produce uneori efecte nedorite (22).

Din punct de vedere clinic se descrie o formă cronică de FA, care are o durată de 5 săptămîni, o formă zisă subacută, cu durată de sub 5 săptămîni, o formă paroxistică care durează puțin și o formă intermitentă care se repetă frecvent (1, 10).

Scopul tratamentului farmacologic este: a/ să modifice mecanismele electrofiziologice ce mențin și inițiază aritmia și să scadă conducerea atrioventriculară în limitele unei aluri ventriculare acceptabile; b/ să corecteze boala de bază (cardiopatie, hiperuricoidism, tulburări electrolitice, acidoză etc.) (1).

Tratamentul farmacologic urmărește trei scopuri: restaurarea ritmului sinuzal (RS), prevenirea recăderilor în FA și încetinirea răspunsului ventricular.

A. Restaurarea ritmului sinuzal

Obținerea RS îmbunătățește parametrii hemodinamici și ameliorează simptomatologia, mortalitatea scade cu 50% în RS, iar riscul accidentelor vasculare diminuează semnificativ. O serie de factori influențează succesul conversiei FA la RS și anume: vîrsta, boala de bază, durata ultimului episod aritmic, funcția ventriculară stîngă și dimensiunea atriului stîng (1, 7, 16, 22).

Următoarele medicamente intră în discuție în vederea unei conversii la RS:

1. *Digitala*. În literatură de specialitate are o acțiune controversată. Prin scurtarea perioadei refractare ar avea o acțiune proaritmică, contribuind la menținerea FA. Unii autori consideră rezultatele pozitive obținute prin digitală ca simple coincidențe, sau în cel mai bun caz un efect indirect ca urmare a îmbunătățirii hemodinamicii (bradicardizare și inotropism pozitiv), alți autori o consideră însă eficientă, în special în formele paroxistice (13, 14, 24).

După experiența noastră considerăm digitala eficace în conversia la RS, acțiunea ei fiind paradoxală, favorizând fenomenul de autolimitare. Ca o consecință a creșterii vitezei și multiplicarea microreintrărilor atriale, se produce trecerea de la FA la RS pe "calea scurtă". Administrată intravenos sub formă de digoxin, poate fi considerată ca un medicament eficace pentru conversie, în special în formele de FA paroxistică, sau de apariție recentă (8, 9, 23).

2. *Antagoniști de calciu și beta blocanți*. Aceste substanțe au o eficiență redusă, efectul lor fiind indirect prin îmbunătățirea condițiilor hemodinamice. Dintre ele Verapamilul ar avea teoretic o șansă mai mare de succes, în special în formele care apar în condiții de ischemie miocardică (10, 23).

3. *Flecainida*. Antiaritmie din grupa Ic. Flecainida este eficientă fiind administrată intravenos sau oral, mai ales în formele de FA paroxistică sau în cele induse vagal. Studii recente (CAST) ridică problema unui prognostic nefavorabil, putând favoriza aritmii ventriculare, motiv pentru care este total contraindicată în miocardiopatii dilatative și în situații cu funcția ventriculului sting compromisă. Se administrează numai la pacienți fără alterări structurale cardiace evidente (2, 5, 18).

4. *Amiodaronul*. Este considerat medicamentul de elecție pentru conversie la pacienți cu miocardiopatie dilatativă sau cardiomiopatie ischemică (15).

5. *Propafenonă și disopiramida*. Unii le consideră cu acțiune modestă, fiind eventual utile ca medicamente de a doua linie (21).

6. *Chinidina*. Deși este un vechi medicament, joacă încă un rol important în conversia FA la RS, fiind utilă atât în formele paroxistice cât și în cele cronice. Utilizarea ei este considerată limitată din cauza efectelor secundare. Noi folosim o administrare intensivă, sub directă monitorizare electrică și clinică, tehnică cu care obținem conversia în decurs de câteva ore, într-o proporție ridicată. Considerăm Chinidina ca un antiaritmie eficace, folosindu-l ca medicament de prima linie (4, 6).

Se utilizează în literatura medicală tot mai frecvent combinații de medicamente. Astfel, combinația digitală, betablocante și chinidină este folosită frecvent, iar asociația dintre chinidină și verapamil are mulți adepți. Noi utilizăm în unele cazuri, o dată cu administrarea rapidă de chinidină și verapamil, mai ales pentru a contracara creșterea frecvenței ventriculare în momentul când FA trece în flutter atrial, etapă frecvent intilnită și considerată de noi "calea lungă" a tranziției spre RS (9, 12, 16, 17, 23). Au fost încercate combinațiile: diltiazem cu chinidină, amidaron cu digitală, amidaron cu flecainidă, dar rezultatele sînt încă neverificate (1).

În FA apărută la bolnavi cu infarct miocardic acut sau în caz de sindrom de preexcitare ventriculară tip WPW, este necesar să se intervină imediat.

de preferat șocul electric extern sau medicamente administrate intravenos. Se consideră indicate flecainida, propafenona sau ajmalina. În sindromul WPW noi am folosit cu succes ajmalina și chinidina administrate intravenos (1, 2, 11, 22).

B. Prevenirea recidivelor de FA

Obținerea stabilității ritmului după conversie este o problemă importantă și complexă, depinzând de o serie de factori: tipul afecțiunii de bază, dimensiunea cavităților cardiace, durata episodului de FA, disfuncția nodului sinuzal, vîrsta pacientului (1, 7, 22).

Medicația utilizată pentru prevenirea aritmiei este:

1. *Chinidina*. Ar putea fi considerat ca medicamentul cel mai eficient pentru menținerea ritmului sinuzal, dar în timp apar frecvent efecte secundare, iar unele statistici indică o creștere a mortalității (4).

2. *Disopramida*. Este tot atît de activă ca și chinidina, dar mai puțin nocivă și mai bine tolerată. Există însă studii care susțin că nu ar avea nici un efect protector (1).

3. *Digitala*. Sint unii care o utilizează, dar s-a constatat că nu previne recăderile, ba chiar le favorizează crescînd și durata perioadei aritmiei. Noi evităm digitala pe cît posibil, în special cînd nu este insuficiență cardiacă (8,19).

4. *Amiodarona*. Tot mai multe date în literatura de specialitate indică amiodarona ca cea mai eficăce, chiar și în condiții agravante existente. Din păcate tratamentul de durată se asociază cu serioase efecte secundare, motiv pentru care este utilizată numai foarte rar (3).

5. *Flecainida*. Se consideră că este eficientă mai ales la bolnavi cu sindromul WPW sau la cei cu FA indusă vagal. Există însă date care arată apariția efectelor nefavorabile la toate medicamentele din clasa Ic, motiv pentru care sînt rețineri față de folosirea lor (2, 5, 18).

6. *Propafenona și sotalolul*. Sint considerate ca avînd o acțiune favorabilă, dar este nevoie de studii prospective. Impresia noastră este că propafenona este utilă în prevenirea recurenței FA (7, 21).

Rezultatele de prevenire a FA prin medicație antiaritmică sint încă nesatisfăcătoare. La pacienți cu hipertensiune arterială și cardiopatie ischemică se poate recomanda chinidina cu verapamil sau betablocant, iar flecainida în sindromul WPW. Noi am folosit cu rezultate bune combinația chinidină, betablocant și hidroxizin (2, 9).

C. Inetinirea ritmului ventricular

În prezența FA, menținerea unui ritm ventricular de aproximativ 90 de bătăi pe minut este considerat favorabil, scăzînd cel mai puțin debitul cardiac (7, 19, 22).

Următoarele medicamente sint folosite în acest scop:

1. *Digitala*. Este cel mai vechi și eficace medicament utilizat la bolnavi cu FA și insuficiență cardiacă. Sint însă situații cînd utilizarea digitei devine problematică sau chiar periculoasă, astfel în sindromul de preexcitare ventriculară tip WPW crește frecvența ventriculară prin conducerea impulsurilor predominante pe fasciculul accesoriu Kent, și în infarctul miocardic acut unde scade pragul fibrilației ventriculare. Este puțin eficientă sau chiar nocivă în cardiomiopatia hipertrofică și în formele de FA induse vagal. În situații cu exces de catecolamine, în efort, efectul bradicardizant este scăzut fiind necesară combinarea cu verapamil sau betablocante (7, 8, 13).

2. *Verapamilul*. Este mai eficient decît digitala, mai ales în formele cu alură ventriculară mult crescută, în special la hipertensivi, la cei cu cardiopatie ischemică și în cordul pulmonar cronic. Administrat intravenos are un efect prompt, dar poate avea efecte secundare (hipertensiune, asistolie). Noi am utilizat verapamilul pe cale sublinguală, situație în care se evită prima trecere și inactivarea la nivelul ficatului, obținîndu-se efecte asemănătoare administrării intravenoase. Nu este indicat din aceleași motive ca digitala în sindromul WPW. Deoarece acționează sinergic la nivele diferite ale nodului atrioventricular, asocierea cu digitala este foarte bună, fiind tratamentul de elecție în cele mai multe cazuri (7, 9, 10, 17).

3. *Betablocanți adrenergici*. Indicația lor preferențială este în efort fizic, în tireotoxicoză, feocromocitom, situații unde există exces de stimulare beta adrenergică. Este utilă folosirea lor în combinație cu digitala. Dintre preparatele beta-blocante pindololul, avînd și acțiune intrinsecă simpatică, este de preferat în combinație cu digitala. Esmololul, avînd o acțiune rapidă și scurtă, are efect bradicardizant comparabil cu cel al verapamilului (1, 9, 20).

4. *Amiodaroma*. Are efecte directe la nivelul nodului atrioventricular și efecte indirecte antiadrenergice, de aceea se poate folosi cu succes, dar mai ales în combinație cu digitala (1, 3).

Concluzii generale

Pentru rezolvarea FA nu există o schemă de tratament universal valabilă.

Pentru conversia FA la RS, antiaritmicele din clasa Ic, (flecainida) deși sint eficiente, se contraindică la pacienți cu funcția ventriculară deprimată. Amiodaronul are contraindicații mai puține și este eficace. Digitala, deși utilă în formele recente, trece pe locul doi ca importanță. Chinidina rămîne medicamentul de elecție mai ales în administrare rapidă. Se poate asocia cu verapamil, betablocanți (1, 9, 16, 19).

Menținerea RS este mai eficientă cu amiodaron, apoi intră în discuție flecainida, chinidina, propranololul și sotalolul. Digitala este contraindicată. Combinația chinidină, betablocant și hidroxizin este utilă (7, 9, 23).

Pentru incetinirea ritmului ventricular, în prezența insuficienței cardiace, digitala este de maximă eficiență. În caz de hipertensiune arterială și cardiopatie ischemică verapamilul este cel mai potrivit, apoi betablocantele.

Asocierea digitei cu verapamilul este cea mai utilă pentru obținerea unui ritm ventricular optim (4, 9, 23).

Bibliografie

1. *Bolognesi R.*: The pharmacologic treatment of atrial fibrillation. *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 1991, 5, 617;
2. *Bolognesi R., Tzialtas D., Straneo V.*: La flecainide nel trattamento della fibrillazioni atriali parossistiche o di recente insorgenza. *Clin. Ter. Cardiovasc.* 1990, 9, 123;
3. *Brodsky M. A., Allen B. J., Walker C. Y.*: Amiodarone for maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation in the setting of a dilated left atrium. *Br. Heart J.* 1990, 63, 225;
4. *Coplen S. E., Anuman E. M.*: Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance sinus rhythm after cardioversion. *Circulation* 1990, 82, 1106;
5. CAST investigators. Preliminary report: effects of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1989, 321, 406;
6. *Cotoi S.*: Cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm using quinidins given in rapid administration. *Rev. roum. Physiol.* 1983, 20, 251;
7. *Cotoi S.*: Problema stabilității ritmului sinuzal după oprirea fibrilației atriale. *Med. int.* 1980, 32, 401;
8. *Cotoi S., Carașca E.*: Digitalis a defibrillatory drug. *Rev. Roum. Méd. Med. Int.* 1989, 27, 319;
9. *Cotoi S.*: Aspecte terapeutice în fibrilația atrială cu ritm rapid. *Med. int.* 1988, 40, 137;
10. *Cotoi S., Carașca E., Ince A. et al.*: Antiarrhythmic effects of verapamil given in sublingual way. *Rev. Roum. Méd. Med. Int.* 1987, 25, 191;
11. *Cotoi S., Maria Repolszki, Georgescu C., Bratu A.*: The effects of ajmaline in atrial flutter. *Acta. Cardiol.* 1977, 32, 99;
12. *Cotoi S., Carașca E., Georgescu C., Lazar P.*: Two varieties of the onset of fibrillation studied by monophasic potential recording. *Jap. Heart J.* 1978, 19, 479;
13. *David D., Di Segni E. D., Klein H. O., Kaplinsky E.*: Inefficacy of digitalis in the control of heart rate in patients with chronic atrial fibrillation: beneficial effect of an added betaadrenergic blocking agent. *Am. J. Cardiol.* 1979, 44, 1378;
14. *Falk R. H., Knowlton A. A., Bernard S. A.*: Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Ann. Intern. Med.* 1987, 106, 503;
15. *Fauchier J. P.*: Etude clinique des effets anti-arrhythmiques ventriculaires de l'amiodarone. *Ann. Cardiol. Angiol.* 1973, 22, 427;
16. *Goy J. J., Kaufmann V., Kappenberger L., Sigwart V.*: Restoration of normal sinus rhythm with atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1988, 62, 38 D;
17. *Klein H. O., Kaplinsky E.*: Verapamil and Digoxin: their respective effects on atrial fibrillation and their interaction. *Ann. J. Cardiol.* 1982, 50, 894;
18. *Marcus F. I.*: The hazard of using type TC antiarrhythmic drugs for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1990, 66, 366;

19. *Petersen P., Godfredsen J.*: Atrial fibrillation. A review of course and prognosis. *Acta. Med. Scand.* 1984, 216, 5;

20. *Plata E. V., Michelson E. L., Porterfield I. K., Das G.*: Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation and flutter. *Am. J. Cardiol.* 1989, 63, 925;

21. *Porterfield J. G., Porterfield L. M.*: Therapeutic efficacy and safety of oral propafenone for atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1989, 63, 114;

22. *Selzer A.*: Atrial fibrillation revisited. *N. Engl. J. Med.* 1982, 306, 1044,

23. *Stern S.*: Conversion of chronic atrial fibrillation to sinus rhythm with combined propranolol and quinidine treatment. *Am. Heart. J.* 1967, 711, 170;

24. *Weiner P., Bassan M. H., Jarchovsky I.*: Clinical course of acute atrial fibrillation treated with rapid digitalization. *Am. Heart. J.* 1983, 105, 223.

kw: atrial fibrillation; arrhythmia; drug therapy

Summary

CURRENT ISSUES IN THE MEDICAMENTOUS TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION

Atrial fibrillation is a frequent arrhythmia. Usually, the first step in the therapy is the drug administration, even if the electric shock is considered more effective. The pharmacological treatment has three aims: 1) to achieve sinus rhythm, 2) to prevent the onset of arrhythmia and 3) to slow the ventricular rate.

The drugs used for these purposes are listed, and their indications are discussed.

In summary, there is no scheme universally valid in the treatment of atrial fibrillation.

The class I C antiarrhythmics are contraindicated in patients with depressed ventricular function. Amiodarone is less contraindicated, and it is usually effective. Digitalis is useful in recent atrial fibrillation. Quinidine is still the drug of election, sometimes associated with verapamil or betablockers.

Sinus rhythm stability is achieved with amiodarone, then flecainide, quinidine, propranolol and sotalol. Combination of quinidine with betablockers and hydroxyzine is sometimes useful.

In order to slow the ventricular rate, digitalis is effective when cardiac failure is present. When arterial hypertension and ischaemic heart disease are present, verapamil is the best, then betablockers. Digitalis with verapamil is often a good association.