

Läkemedelsreglering av rytm och frekvens – för att lindra symtom

Behandlingsmål vid förmaksflimmer är, förutom tromboemboliprofylax, att förebygga attacker när flimret är paroxysmalt och att minska symtom när det är kroniskt. Betablockerare är ofta förstahandsval.

MATS FRICK, docent, överläkare, kardiologkliniken, Södersjukhuset
mats.frick@sodersjukhuset.se

MÅRTEN ROSENQVIST, professor, överläkare, hjärtkliniken, Danderyds sjukhus; båda Karolinska institutet, Stockholm

Vid paroxysmala eller persisterande förmaksflimmer är syftet att förebygga flimmerattacker (rytmreglering), medan det vid permanent flimmer är att kontrollera hjärtfrekvensen (frekvensreglering). Denna översikt begränsar sig till att beskriva farmakologisk behandling.

Rytmreglering

När ska antiarytmisk behandling ges? Patienter med enstaka och tolerabla förmaksflimmerattacker kan oftast besparas fast medicinerig. Här kan i stället behovsmedicinering (se nedan) prövas. Livsstilsförändringar ska alltid övervägas, till exempel minskat alkoholintag [1] eller, som nyligen föreslagits, yoga [2].

En klar relation verkar också finnas mellan utveckling av förmaksflimmer och hård fysisk träning [3]. Såväl svenska som internationella studier har visat att regelbunden hård fysisk ansträngning verkar öka risken för att utveckla förmaksflimmer. Möjligen är risken störst för män medan kvinnor inte verkar löpa samma risk. Huruvida deconditionering är ett behandlingsalternativ är oklart.

För att avgöra när det är dags för läkemedelsbehandling krävs således en individuell bedömning för varje enskild patient. Återkommande attacker cirka en gång per månad utgör ofta gränsen för vad patienten tolererar utan medicinerig.

Förmaksflimmer är en progressiv sjukdom och det är därför angeläget att tidigt starta antiarytmisk behandling för att förhindra utveckling av ihållande flimmer.

Detta ska dock vägas mot hur ofta attackerna uppträder och eventuella läkemedelsbiverkningar. Det är också viktigt att patienter med antiarytmisk behandling kontrolleras regelbundet så att otillräcklig behandlingseffekt, som kan föranleda dosjustering eller byte till annat antiarytmikum för att förhindra progress, upptäcks tidigt.

Det är i detta sammanhang viktigt att påpeka att det råder en låg korrelation mellan faktisk arytm och upplevda besvär. Hos patienter med paroxysmalt förmaksflimmer brukar man ange att det endast är var tionde förmaksflimmerattack som ger besvär. Således är flertalet attacker asymtomatiska [4]. Tromboemboliska komplikationer är dock lika vanliga vid asymtomatiskt som symtomatiskt flimmer.

I den omfattande AFFIRM-studien randomiserades mer än 4000 patienter till antingen rytm- eller frekvenskontroll i syfte att studera om detta påverkade prognosen. Några entydiga prognostiska skillnader fann man inte. Subgruppsanalyser från AFFIRM och svenska registerstudier antyder dock

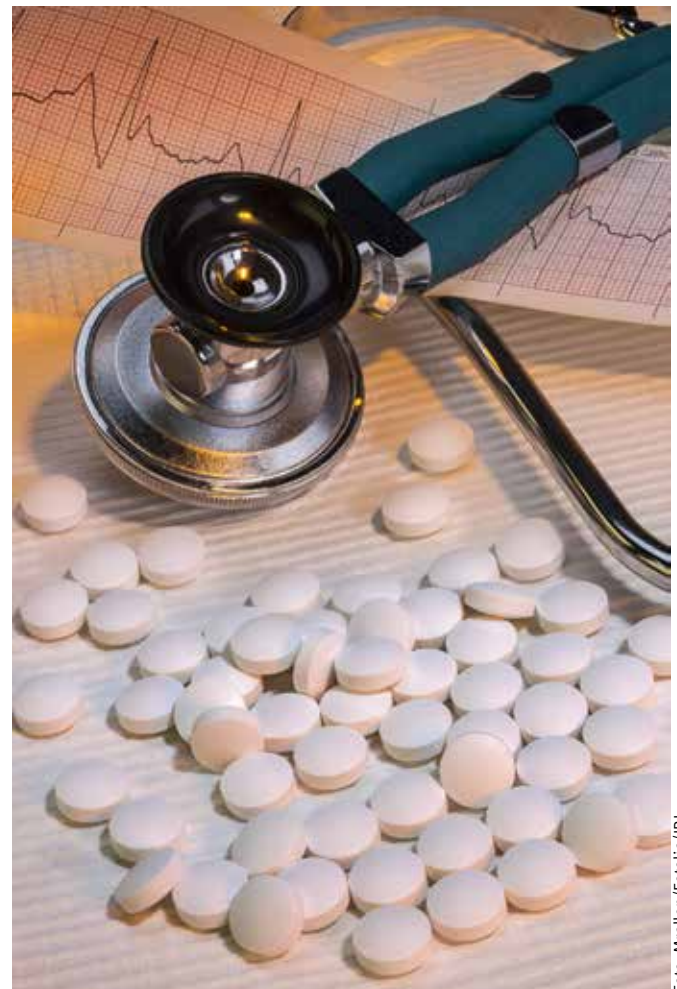


Foto: Mralen/Fotolia/IBL

Vid paroxysmalt flimmer är målet att uppnå varaktig sinusrytm och därmed förhindra progress mot permanent flimmer. Vid kroniskt förmaksflimmer är däremot målet att reglera hjärtfrekvensen för att minska symtomen och öka livskvaliteten.

att bibehållen sinusrytm och kontinuerlig antikoagulationsbehandling minskar mortaliteten [5].

De flesta läkemedelsstudier som gjorts med antiarytmika har genomförts i samband med elkonvertering då man på detta sätt får en strukturerad försökssituation. Vi har i denna översikt inte gjort någon skillnad på behandling av paroxysmalt respektive persisterande förmaksflimmer då den gemensamma nämnaren är att förebygga förmaksflimmer, an-

■ SAMMANFATTAT

Farmakologisk behandling vid förmaksflimmer syftar till att minska patientens symtom och öka livskvaliteten.

För att förebygga attacker med förmaksflimmer används betablockad, dronedaron, flekainid, sotalol eller amiodaron. Antiarytmika, betablockerare

undantaget, bör handläggas av specialist.

Frekvensregleringen styrs av patientens subjektiva symtom och grad av eventuell samtidigt förekommande hjärtsvikt.

För frekvensreglering används betablockerare, kalciumblockerare och digoxin.

tingen som recidiv efter elkonvertering eller som profylax mot förmaksflimmerattacker. Vår översikt ansluter sig till de europeiska riktlinjerna från 2012 och Socialstyrelsens rekommendationer från 2010 [6]. För närvarande finns också nya preliminära riktlinjer från Socialstyrelsen ute på remiss. Dessa berörs i en separat artikel i detta tema.

Betablockerare är förstahandsval

Betablockerare är förstahandsval vid rytmreglering, framför allt baserat på god säkerhet och frånvaro av proarytmiska effekter. Länge ansåg man att betablockerare saknar antiarytmiska effekter och endast fungerar som frekvensreglerare, men studier som gjorts i samband med elkonvertering har visat att betablockad har en bättre effekt än placebo, och i en studie om paroxysmalt förmaksflimmer hade betablockad jämförbar effekt med sotalol när det gäller att förebygga recidiv [7-10]. I en nyligen publicerad Cochraneanalys av antiarytmiska läkemedel vid förmaksflimmer har betablockad också bedömts ha en klar antiarytmisk effekt [11]. För att kunna bedöma den antiarytmiska effekten är det viktigt att man söker titrera fram maximal dos för varje patient. Mot bakgrund av att de flesta recidiv sker första veckan-veckorna efter elkonvertering är det fördelaktigt att försöka nå måldos före elkonvertering. I en studie kunde man nå en så pass hög och tolererbar dygnsdos som 180 mg metoprolol [9].

Även om betablockerare minskar recidiv av förmaksflimmer så synes de inte ha någon konverterande förmåga. Behovsmedicinering med betablockerare vid paroxysmala flimmerattacker har därmed endast symtomlindrande effekt genom frekvensreglering då det inte är visat att den minskar durationen av flimmerattacken.

Övriga antiarytmika

Gemensamt för dessa läkemedel är att de kan ha allvarliga biverkningar som kan vara potentiellt livshotande, varför de ska förskrivas med försiktighet. Initiering ska skötas av specialist och bör i vissa fall ske under EKG-övervakning. Vid uppföljning rekommenderas regelbunden kontroll av njurfunktion och elektrolyter. Man bör eftersträva ett S-kaliumvärde med god marginal till lägsta referensvärdet, vilket minimerar risken för hypokalemi vid gastroenteriter, då hypokalemi ökar risken för proarytmi.

Dronedaron (Multaq). Dronedaron är det antiarytmikum som genomgått de största kliniska prövningsprogrammen. Preparatet minskar recidivrisken efter elkonvertering [12]. Studier vid paroxysmalt flimmer saknas, men det är rimligt att anta att preparatet kan användas även på denna indikation.

I Athena-studien visades dronedaron minska risken för inläggning på sjukhus, stroke och kardiovaskulär dödlighet [13]. Dronedaron ska dock inte användas vid förekomst av hjärtsvikt, där det visat sig kunna öka dödligheten [14, 15]. Några proarytmiska effekter finns inte rapporterade, varför dronedaron kan sättas in i öppenvård utan EKG-övervakning. Leverbiverkningar är beskrivna, vilket föranleder behov av regelbunden provtagning.

Sotalol. Sotalol är en betablockerare med klass III-egenskaper, det vill säga med potential att förlänga aktionspotentialen och QT-intervallet. Preparatet har dokumenterade effekter avseende såväl paroxysmalt som persisterande förmaksflimmer, men ger ökad risk för proarytmi i form av livshotande kammartakykardi, så kallad torsade de pointes [11]. En förekomst av proarytmi med sotalol på upp till 3 procent har rapporterats. En metaanalys talar för ökad risk för död, och sotalol bör därmed användas med försiktighet och beaktande av riskfaktorer, se nedan.

Ett problem med proarytmier är att de är svåra att predi-

cera. Proarytmier kan uppträda sent även om EKG är normalt i samband med insättande. Därmed är det viktigt att selektera patienter inför insättning. Om man väljer att använda sotalol på patienter med riskfaktorer bör detta ske inelligande med telemetri. Välkända riskfaktorer för proarytmier är kvinnligt kön, QT-förlängning (>500 ms), hjärtsvikt, hypokalemi och njurinsufficiens. Vid poliklinisk insättning eller dosökning bör EKG kontrolleras efter en vecka. En förlängning av QT-intervallet är dock en förväntad farmakologisk effekt av behandlingen och är således i sig inte indikation för utsättning eller dosjustering. Dos-sänkning/utsättning bör göras vid kraftig QT-förlängning från utgångsvärdet eller värden över 500 ms. Rubbnings- och vätskebalansen, till exempel vid kräkningar eller diuretika-behandling kan snabbt medföra hypokalemi och öka risken för proarytmi.

Flekainid (Tambocor). Preparatet har länge använts som ett förhållandevis effektivt antiarytmikum. Antalet patienter som genomgått läkemedelsprövningar är dock begränsat. De elektrofysiologiska effekterna innebär en risk för snabb överledning över AV-noden, framför allt vid förmaksfladder. Det är därför angeläget att behandling med flekainid kombineras med AV-blockerande medicinering som betablockerare eller kalciumkanalblockerare.

Patienter med koronarsjukdom eller vänsterkammarsvikt ska inte behandlas med flekainid. Utredning för uteslutande av ischemisk hjärtsjukdom samt hjärtsvikt ska därför genomföras innan flekainid prövas. Dessutom ska arbetsprov utföras före och efter insättning av flekainid, där man beaktar abnorm breddning av QRS då detta är en riskfaktor för proarytmi.

Insättning rekommenderas ske på sjukhus under EKG-övervakning. Enstaka rapporter har gjort gällande att flekainid kan vara förenligt med en ökad risk för plötslig död men detta har inte gått att bekräfta i större registerstudier [11]. Selektion av patienter är sannolikt avgörande här.

Hos patienter med relativt sällan förekommande flimmerattacker kan man använda flekainid som en »pill in the pocket«-behandling, det vill säga att läkemedlet intas vid behov som en engångsdos i syfte att bryta en attack [16]. Detta bör dock initialt ske under kontrollerade former, särskilt med tanke på att flekainid kan öka överledningen i AV-noden, vilket kan vara direkt livshotande hos patienter med ett blockerat fladder. Med tanke på att flimmer och fladder inte sällan förekommer hos samma patient bör man därför först pröva behandlingen inelligande under pågående attack.

Amiodaron (Cordarone). Amiodaron har i jämförelse med övriga antiarytmika visat sig vara mest effektivt för att förhindra recidiv av förmaksflimmer [17]. På grund av läkemedlets biverkningar i andra organ (hud, blod, tyreoida, lungor, lever) används i Sverige oftast preparatet som ett sistahandsalternativ. Biverkningar gör även att följsamheten är relativt låg [18]. Biverkningar är sannolikt dosberoende, varför lägsta möjliga dos alltid ska eftersträvas. Behandling med amiodaron medför regelbundna blodprov (var 3:e månad) i syfte att tidigt fånga upp eventuella biverkningar, varav de flesta är reversibla. Tyreoidabiverkningar kan ibland vara behandlingskrävande. Allvarliga pneumoniter är ovanliga men kan vara livshotande. Risken för proarytmi är låg, <1 procent [11]. Amiodaron är förutom betablockerare det enda alternativet för patienter med hjärtsvikt. Amiodaron kan sättas in polikliniskt.

Frekvensreglering

Hjärtfrekvensen vid förmaksflimmer kan variera mycket mellan enskilda patienter. Vissa patienter kan erfara symtom

av hjärtklappning vid måttlig hjärtfrekvensstegring medan andra kan ha hög hjärtfrekvens utan några som helst besvär. Vad som betingar dessa skillnader är oklart. Symtom sekundärt till frekvensreglering kan därmed vara svårvärderade. Patienten kan ha symtom i vila av oregelbunden rytm eller snabb frekvens. Vid ansträngning kan symtomen vara relaterade till inadekvat frekvensstegring sekundärt till kronotrop insufficiens eller för snabb frekvens. Det är därför viktigt att i dessa fall försöka utröna orsaken till patientens symtom. Arbetsprov kan användas, men kan hos äldre patienter vara suboptimalt då många av dessa patienter till vardags endast utför en begränsad ansträngning. Bandspelar-EKG kan här bättre illustrera hjärtfrekvensen vid ansträngning. Hos en del patienter bidrar även förekomst av diastolisk/systolisk dysfunktion till symtomen.

Traditionellt har en inställning funnits att hjärtfrekvensen vid permanent flimmer inte ska överstiga 90 slag per minut. Senare studier har dock visat att strikt hjärtfrekvensreglering inte förbättrar vare sig morbiditet eller mortalitet [19]. Det är dock viktigt att påpeka att hög hjärtfrekvens hos vissa patienter kan leda till utveckling av hjärtsvikt, så kallad takykardi-medierad kardiomyopati. Där kan frekvensreglering leda till förbättring av vänsterkammarmfunktionen [20]. Frekvensreglering är därför viktig att överväga när man ställs inför en patient med förmaksflimmer och hjärtsvikt.

Frekvensregleringen får således styras av patientens subjektiva symtom och grad av eventuell samtidigt förekommande hjärtsvikt.

Digitalis. Digitalis har länge utgjort en grundpelare vid frekvensreglering av förmaksflimmer men på grund av preparatets smala terapeutiska bredd och risk för överdosering vid njurinsufficiens, särskilt hos äldre patienter, har en alltmer försiktig attityd intagits under senare tid. Osäkerheten har även påverkats av att en del retrospektiva studier har påvisat en överdödlighet vid digitalisbehandling [21], vilket dock inte har kunnat bekräftas av andra studier [22].

Digitalis effekt är framför allt medierad via vagala nervsystemet varför effekten upphör vid fysisk ansträngning. Den resulterar därmed i en lugnare vilofrekvens men har en begränsad effekt hos patienter som besväras av inadekvat snabb frekvens vid ansträngning. Sannolikt har preparatet en gynnsam effekt vid förmaksflimmer med samtidig förekomst av hjärtsvikt.

Betablockerare. Betablockerare som frekvensreglerare har kommit att bli förstahandsval för flertalet patienter. Bortsett från bradykardi-problematik föreligger få kontraindikationer. Patienter med KOL tolererar ofta betablockad till skillnad från patienter med astma bronchiale.

Kalciumkanalblockerare. Här åsyftas verapamil och diltiazem, som båda har en negativ kronotrop effekt jämförbar med betablockad. Dessa preparat har kommit att användas allt mindre i Sverige men är användbara för många patienter som har biverkningar av betablockad. En nyligen publicerad studie visade att diltiazem resulterade i bättre arbetskapacitet, med ökad syreupptagningsförmåga (VO₂) vid arbetsprov, jämfört med betablockerare [23]. Ett viktigt påpekande är dock att verapamil och diltiazem är kontraindicerade vid hjärtsvikt.

Kombinationsbehandling. Vid otillräcklig frekvensreglering kan digitalis användas som tillägg till betablockad eller kalciumkanalblockerare. För enstaka patienter kan kombinationen kalciumkanalblockerare och betablockad fungera. Trippelbehandling med alla tre preparaten är sällan framgångsrik över tid. För patienter med hjärtsvikt kan kombina-

tionen amiodaron + betablockad vara den bästa lösningen vid svårreglerat förmaksflimmer.

När läkemedel inte räcker till ska möjligheten till implantation av pacemaker följd av His-ablation alltid övervägas. Detta gäller särskilt när det föreligger en nedsatt vänsterkammarmfunktion, som ofta markant förbättras efter ablation. Denna metod har visats ha god effekt med förbättrad funktionsklass och symtomlindring [24].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Mårten Rosenqvist har konsultuppdrag/föreläsningsuppdrag/forskningsanslag från följande företag: Bayer, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Pfizer, Sanofi, St Jude Medical och Zenicor.*

REFERENSER

- Albert CM. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: how much is too much? *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:290-2.
- Lakkireddy D, Atkins D, Pillarisetti J, et al. Effect of yoga on arrhythmia burden, anxiety, depression, and quality of life in paroxysmal atrial fibrillation: the YOGA My Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1177-82.
- Myrstad M, Nystad W, Graff-Iversen S, et al. Effect of years of endurance exercise on risk of atrial fibrillation and atrial flutter. *Am J Cardiol.* 2014;114(8):1229-33.
- Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, et al. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation.* 1994;89(1):224-7.
- Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation.* 2004;109:1509-13.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012;33:2719-47.
- Steeds RP, Birchall AS, Smith M, et al. An open label, randomised, crossover study comparing sotalol and atenolol in the treatment of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Heart.* 1999;82:170-5.
- Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: sotalol vs bisoprolol. *Eur Heart J.* 2001;22:1504-10.
- Nergårdh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, et al. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J.* 2007;28:1351-7.
- Kühlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:139-46.
- Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD005049.
- Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Dronedrone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med.* 2007;357(10):987-99.
- Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedrone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360:668-78.
- Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedrone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358(25):2678-87.
- Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedrone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:2268-76.
- Deneer VH, Borgh MB, Kingma JH, et al. Oral antiarrhythmic drugs in converting recent onset atrial fibrillation. *Pharm World Sci.* 2004;26(2):66-78.
- Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodaron to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian trial of atrial fibrillation investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:913-20.
- Kim MH, Smith PJ, Jhaveri M, et al. One-year treatment persistence and potential adverse events among patients with atrial fibrillation treated with amiodaron or sotalol: a retrospective claims database analysis. *Clin Ther.* 2011;33(11):1668-81.
- Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362:1363-73.
- Gupta S, Figueredo VM. Tachycardia mediated cardiomyopathy: pathophysiology, mechanisms, clinical features and management. *Int J Cardiol.* 2014;172:40-6.
- Freeman JV, Reynolds K, Fang M, et al. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(1):49-58.
- Gheorghide M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched ana-

- lysis of the affirm trial. *Eur Heart J.* 2013;34:1489-97.
23. Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH, et al. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2014;35(8):517-24.
24. Toubol P. Atrioventricular nodal ablation and pacemaker implantation in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1999;83(5B):241D-245D.