

Mikrobiom

u kritického onemocnění

Léčba akutních arytmií
u pacientů se srdeční dysfunkcí –
Aktualizace ESC guidelines

Držitelem autorských práv je společnost MindByte Communications Ltd.
Povolení k překladu článku do češtiny bylo uděleno společnosti
AOP Orphan Pharmaceuticals AG - organizační složka.



Léčba akutních arytmii u pacientů se srdeční dysfunkcí – Aktualizace ESC guidelines

V roce 2020 byl ultrakrátce působící beta-blokátor landiolol poprvé zařazen do doporučení ESC s doporučením třídy I. Doporučení byla založena na výsledcích studie prokazující rychlou odpověď, účinnost a bezpečnost tohoto léku. Na nedávném sympoziu, během Světového kongresu o srdečním selhání v roce 2021, byli kardiologové vyzváni, aby představili svou každodenní klinickou praxi s používáním landiololu.

Objev propranololu v roce 1964 britským farmakologem Sirem Jamesem Whytem Blackem položil základy jednoho z pilířů kardiovaskulární terapie.

„Bylo by snadné předpokládat, že od té doby se v této rodině léků neobjevilo nic nového – ale tu a tam nás nějaký nástupce dokáže překvapit, jako například landiolol,“ říká profesor Robert Hatala z Národního kardiovaskulárního ústavu a Slovenské lékařské univerzity v Bratislavě (Slovensko).

Vysoce selektivní, ultrakrátký účinek, dobrý bezpečnostní profil

Profesor Helmut Pürerfellner, přednosta oddělení arytologie v nemocnici Ordensklinikum Elisabethinen v Linci v Horním Rakousku, představil jedinečné vlastnosti landiololu: Landiolol je inovativní, vysoce selektivní antagonist β_1 -adrenergických receptorů s nejvyšší receptorovou selektivitou ze všech betablokátorů, konkrétně $\beta_1:\beta_2 = 255:1$; s krátkým poločasem čtyř minut a nízkým distribučním objemem.

„Pro dosažení dané plazmatické koncentrace je proto zapotřebí nižší dávka, což zase znamená menší distribuci do tkání a méně možných toxicit,“ vysvětluje kardiolog. Nástup účinku je rychlý za méně než jednu minutu, trvání účinku je krátké, 10 až 15 minut, což vede k dobré kontrolovatelnosti.

Ustáleného stavu je dosaženo po 15 minutách při kontinuální i.v. infuzi, nebo

po 2-5 minutách po infuzi nasycovací dávky (možné i jako bolus) (Nasrollahi-Shirazi et al. 2016; DiPiro 2010; Alpert et al. 2014; Chow et al. 1996; Metoprolol SmPC).

Proč je kardioselektivita důležitá? U pacientů v kritickém stavu „je důležité snížit srdeční frekvenci, aby se minimalizovala spotřeba kyslíku a zároveň se zachovala srdeční kontraktilita“, upřesňuje profesor Pürerfellner. Landiolol jako inovativní molekula beta-blokátoru má omezený účinek na Ca^{2+} a Na^+ proudy během akčního potenciálu v kardiomyocytech, „což umožňuje stabilitu tepového objemu a krevního tlaku“. Cévy a průdušky je třeba rozšířit, aby pacient dostával maximální množství kyslíku. „To vše je možné s landiololem díky selektivní blokádě srdečních β_1 -receptorů“. Landiolol je proto zvláště výhodný pro pacienty s renálním selháním (rychlá inaktivace, bez nutnosti úpravy dávky), poruchou funkce jater (CYP450 se neúčastní metabolismu) a plicními komorbiditami (prevence bronchokonstrikce) (Balik et al. 2018; SmPC Rapibloc). Mezi další výhody patří chybějící potenciál tolerance a absence rebound fenoménu při použití landiololu (Nasrollahi-Shirazi et al. 2016).

Účinné snížení srdeční frekvence bez snížení krevního tlaku

Co říkají klinické údaje?

• Bezpečnostní profil: Prospektivní ob-

servační studie na přibližně 1100 pacientech se srdeční dysfunkcí prokázala nízkou míru nežádoucích účinků landiololu (5,6 %) a míru <1 % závažné bradykardie nebo hypotenze. Dobrý účinek na srdeční frekvenci (definovaný jako $\geq 20\%$ snížení) byl pozorován u téměř 80 % pacientů; z 888 pacientů dosáhlo 33,7 % kardioverze do sinusového rytmu, medián doby do kardioverze byl 14 hodin (Yamashita et al. 2019).

• Podobné účinky byly pozorovány ve studii J-Land zkoumající landiolol vs. digoxin; primární cílové parametry byly definovány jako srdeční frekvence (HR) <110 tepů/min a $>20\%$ snížení HR po dvou hodinách (Nagai et al. 2013). V tomto ohledu byl landiolol účinnější (48,0 % vs. 13,9 %) a bezpečnostní profil byl neutrální.

• U pacientů s akutním dekompenzovaným srdečním selháním (ADHF) vedl landiolol ke snížení srdeční frekvence ze 141 tepů/min (bpm) na 99 po šesti hodinách, aniž by došlo k významnému poklesu systolického krevního tlaku oproti výchozí hodnotě (Kakihana et al. 2020).

• U pacientů se sepsí a přetrvávající tachyarytmií byl landiolol srovnáván s antiarytmiky třídy I, II, III, IV a digitalisem. Multicentrická (54 nemocnic), otevřená, randomizovaná

kontrolovaná studie s landiololem ukázala vyšší podíl pacientů s nízkou srdeční frekvencí 60-94 tepů za minutu (55 % vs. 33 %) po 24 hodinách a nižší podíl pacientů s novými nástupem arytmií po 168 hodinách (9 % vs. 25 %) (Kakihana et al. 2020).

Guidelines: Krátkodobě působící beta-blokátory jsou vhodnější při hemodynamické nestabilitě

Jak byly tyto poznatky začleněny do současných guidelines, bylo tématem přednášky prof. MUDr. Zlatka Frase, z oddělení cévních chorob Lékařského univerzitního centra v Lublani ve Slovinsku. Evropská asociace pro srdeční rytmus (EHRA) například doporučuje kardioverzi pro akutní léčbu kriticky nemocných pacientů s arytmií a hemodynamickou nestabilitou. U hemodynamicky stabilních pacientů jsou doporučovány betablokátory, v případě rizika hemodynamické nestability „mohou být preferovány krátkodobě působící betablokátory“ (Boriani et al. 2019). ESC guidelines pro léčbu fibrilace síní (FS) publikované v roce 2020 zase doporučují jako léčbu první volby betablokátory, diltiazem nebo verapamil u LVEF ≥ 40 %; beta-blokátory a/ nebo digoxin se doporučují ke kontrole srdeční frekvence u pacientů s FS s LVEF < 40 %; u pacientů s hemodynamickou nestabilitou nebo závažným snížením LVEF lze pro akutní kontrolu srdeční frekvence zvážit intravenózní podání amiodaronu (Hindricks et al.

2020). „Nejdůležitější věcí v těchto doporučených postupech je však první zařazení landiololu,“ zdůrazňuje slovinský expert. „Je to jediná látka s jasně doporučeným dávkováním u pacientů se srdeční dysfunkcí, konkrétně v dávkách 1 $\mu\text{g/kg/min}$ až 10 $\mu\text{g/kg/min}$. Vyšší dávkování je samozřejmě možné bez srdeční dysfunkce.“

Prof. Frase pak pomocí kazuistiky ilustruje použití landiololu v klinické praxi. 82letá pacientka s četnými pre-

Landiolol je inovativní, vysoce selektivní antagonistu β_1 -adrenergických receptorů s nejvyšší receptorovou selektivitou ze všech betablokátorů, krátkým poločasem a nízkým distribučním objemem.

existujícími vaskulárními chorobami, komorbiditami (včetně anamnézy plicního edému během infuze amiodaronu) a polyfarmaky má paroxysmální FS. Intervence spočívá v podání landiololu v dávce 1–7 $\mu\text{g/kg/min}$. Po téměř šesti hodinách došlo u pacientky ke kardioverzi do sinusového rytmu, cílové HR bylo dosaženo „poměrně rychle“ a při propuštění byla pacientka

hemodynamicky stabilní. „Landiolol byl velmi účinný a v této situaci to byl jednoznačně lék první volby,“ shrnuje prof. Frase.

Landiolol

Landiolol je indikován při supraventrikulární tachykardii a k rychlé kontrole komorové frekvence u pacientů s fibrilací síní nebo flutterem síní v perioperačních, pooperačních nebo jiných situacích, kdy je žádoucí krátkodobá kontrola komorové frekvence krátkodobě působící látkou. Je také indikován u nekompenzované sinusové tachykardie, kde podle názoru lékaře rychlá srdeční frekvence vyžaduje specifický zásah. U pacientů s poruchou funkce levé komory (< 40 %) byly použity nižší dávky počínaje 1 $\mu\text{g/kg/min}$.

Co si odnést z ESC guidelines

- Landiolol je jediný beta-blokátor se specifickou doporučenou dávkou pro pacienty se srdeční dysfunkcí a akutní AF.
- Landiolol má doporučení třídy I: důkaz a/nebo všeobecná shoda, že daný postup nebo léčba je přínosná, užitečná a účinná, přípravek je proto doporučen nebo indikován.
- Naproti tomu amiodaron má třídu IIb, což znamená, že užitečnost/účinnost je méně podložena důkazy/názory. Lék lze zvážit u pacientů s hemodynamickou nestabilitou a závažně sníženou LVEF pro akutní kontrolu srdeční frekvence.

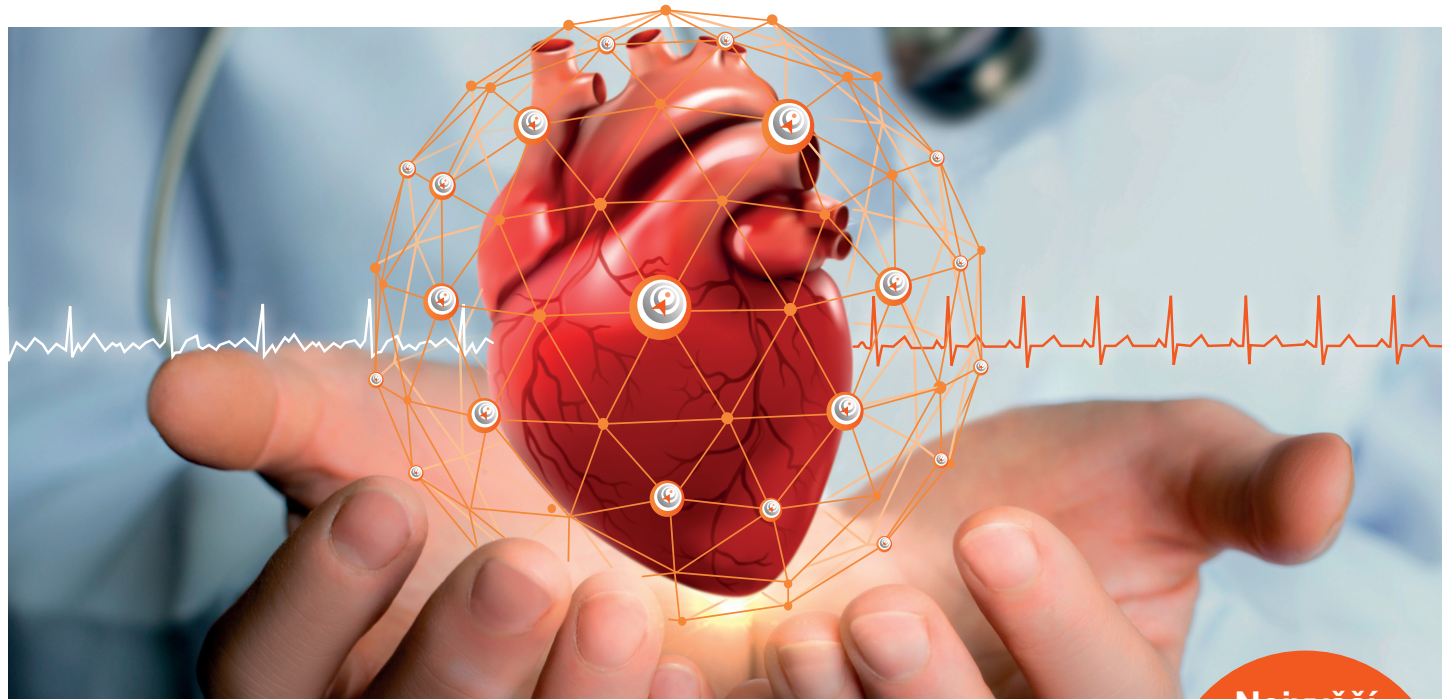
Reference

- Alpert JS et al. [2014] AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Card, 64(21).
- Balik M et al. [2018] Landiolol for managing post-operative atrial fibrillation. Eur Heart J Suppl, 20(Suppl A):A10-A14.
- Boriani G et al. [2019] Management of Arrhythmias and Cardiac Electronic Devices in the Critically Ill and Post Surgery Patient. Europace, 21, 7-8.
- Chow MS [1996] Intravenous amiodarone: pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use. Ann Pharmacother, 30(6):637-43.
- DiPiro JT [2010] Concepts in Clinical Pharmacokinetics. Lesson 1: Introduction to Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 1-19. ASHP.
- Hindricks G et al. [2021] ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in

- collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology [ESC] Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association [EHRA] of the ESC. Eur Heart J, 42(5):373-498.
- Kakihana Y [2020] Efficacy and safety of landiolol, an ultra-shortacting β_1 -selective antagonist, for treatment of sepsis-related tachyarrhythmia (J-Land 3S): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med, 8(9):863-872.
- Matsui Y et al. [2019] Effects of Intravenous Landiolol on Heart Rate and Outcomes in Patients with Atrial Tachyarrhythmias and Acute Decompensated Heart Failure: A Single-Center Experience. Drugs - Real World Outcomes 6, 19-26
- Metoprolol SmPC [2019] Available from mri.cts-mrp.eu/human/downloads/DE_H_3584_001_FinalSPC.pdf

- Nagai R et al. [2013] Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction: comparison of the ultra-short-acting β_1 -selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study). Circ J, 77(4):908-16.
- Nasrollahi-Shirazi S et al. [2016] Comparison of the β -Adrenergic Receptor Antagonists Landiolol and Esmolol: Receptor Selectivity, Partial Agonism, and Pharmacochaperoning Actions. J Pharmacol Exp Ther, 359(1):73-81.
- SmPC Rapibloc [2017] Available from https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL_H_3368_002_FinalSPC.pdf
- Yamashita T et al. [2019] A prospective observational survey on landiolol in atrial fibrillation/flutter patients with chronic heart failure - AF-CHF landiolol survey. J Cardiol, 74(5):418-425.

Rychlá kontrola srdeční frekvence s kardioprotektivním účinkem¹



Mimořádně rychlá kontrola komorové frekvence u pacientů se SVT a FiS¹

1. linie léčby u pacientů s kardiální dysfunkcí²

- Limitovaný účinek na krevní tlak a inotropii^{3,6}
- Příznivý bezpečnostní profil pro pacienty s renálními a hepatálními komorbiditami^{1,4}
- Možno podávat s opatrností u pacientů s bronchokonstrikcí na rozdíl od jiných neselektivních betablokátorů^{1,5}

Nejvyšší
kardio-
selektivita

B1:B2
255:1^{1,5}

Rapibloc 300mg prášek pro infuzní roztok. Jedna injekční lahvička obsahuje 300 mg landiolol-hydrochloridu, což odpovídá 280 mg landiololu. Po rekonstituci jeden ml obsahuje 6 mg landiolol-hydrochloridu. Rapibloc nesmí být podáván bez rekonstituce. **Terapeutické indikace:** Landiolol je indikován u dospělých při: Supraventrikulární tachykardii a pro rychlou kontrolu komorové frekvence u pacientů s fibrilací síní nebo flutterem síní v perioperačním a pooperačním stavu nebo za jiných okolností, kdy je žádoucí krátkodobá kontrola komorové frekvence krátkodobě působícím agens a také při nekompenzační sinusové tachykardii, pokud si podle úsudku lékaře vyžaduje rychlá srdeční frekvence specifickou intervenci. Landiolol není určen k léčbě chronických stavů. **Dávkování a způsob podání:** Landiolol je určen k intravenóznímu podání, kvalifikovaným zdravotníkem a titrace dávky je individuální. Obvykle zahájena infuzí rychlostí 10-40 mikrogramů/kg/min, čímž je dosaženo účinku způsobujícího snížení srdeční frekvence během 10-20 min. Pokud je vyžadován rychlý nástup účinku snížení srdeční frekvence (do 2 až 4 min), lze zvážit nasycovací dávku 100 mikrogramů/kg/min po dobu 1 min s následnou kontinuální intravenózní infuzí 10-40 mikrogramů/kg/min. U pacientů se srdeční dysfunkcí a septickým šokem se mají používat nižší zahajovací dávky. Udržovací dávka se může po omezenou dobu zvýšit až na 80 mikrogramů/kg/min, pokud to kardiovaskulární stav pacienta vyžaduje a umožňuje a není překročena maximální denní doporučená dávka, což je (landiolol hydrochlorid 57,6 mg/kg/den (např. infuze 40 mikrogramů/kg/min po dobu 24 hodin). Konverzní vzorec pro kontinuální intravenózní infuzi (mikrogramy/kg/min na ml/h (Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml): Cílová dávka (mikrogramy/kg/min) x tělesná hmotnost (kg)/100 = infuzní rychlost (ml/h). (Přehledná tabulka viz úplné SPC). Volitelné podání bolusu v hemodynamicky stabilních pacientů: Konverzní vzorec ze 100 mikrogramů/kg/min na ml/h (Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml). Infuzní rychlost nasycovací dávky (ml/h) po dobu 1 minuty = tělesná hmotnost (kg). V případě nežádoucích účinků má být dávka landiololu snížena nebo je třeba infuzi přerušit a pacienti mají dostat příslušnou lékařskou péči. V případě hypotenze a bradykardie je možné podávání landiololu obnovit v nižší dávce poté, co se krevní tlak nebo srdeční frekvence vrátily na přijatelnou úroveň. U pacientů s nízkým systolickým krevním tlakem je při úpravě dávky a během udržovací infuze nutná zvláštní opatrnost. Pechod na alternativní léky: Pro dosažení požadované kontroly srdeční frekvence a stabilního klinického stavu může být pacient převeden na alternativní léčivé přípravky (jako jsou perorální antiarytmika). Dávkování landiololu může být sníženo a postupně přerušeno. **Zvláštní skupiny pacientů:** Starší pacienti (≥ 65 let) a pacienti s poruchou funkce ledvin nevyžadují úpravu dávkování, landiolol se má používat s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů se všemi stupni poruchy funkce jater se doporučuje opatrné dávkování počínaje nejnižší dávkou. Srdeční dysfunkce. U pacientů s poruchou funkce levé komory (LVEF <40 %, CI < 2,5 l/min/m², NYHA 3-4), po kardiokirurgické operaci, během ischemie nebo při septických stavech, byly pro dosažení kontroly srdeční frekvence používány nižší dávky (1-10 µg/kg/min, zvyšující se postupně za důkladného sledování krevního tlaku). Nicméně, pacienti mají být pečlivě sledováni, pokud má být podáván landiolol přerušeno. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, těžká bradykardie (puls méně než 50 tepů za minutu), Sick sinus syndrom, těžké poruchy vodivosti atriokomarového (AV) uzlu (bez kardiostimulátoru); AV blokáda 2. nebo 3. stupně, kardiogenní šok, těžká hypotenze, dekompenzované srdeční selhávání, pokud je považováno za nesouvisící s arytmií, plicní hypertenze, neléčený feochromocytom, akutní astmatický záchvat, těžká, nekontrolovaná metabolická acidóza. **Zvláštní upozornění:** Landiolol má být používán s opatrností u diabetiků nebo v případě hypoglykémie. Doporučuje se průběžné monitorovat krevní tlak a EKG u všech pacientů. Beta-blokátorem je třeba se vyhnout u pacientů se syndromem preexcitace v kombinaci s fibrilací síní – riziko fibrilace komor. Současné podávání landiololu s verapamilem nebo diltiazemem u pacientů s abnormálními atriokomarovým vedením se nedoporučuje. Beta-blokátory mohou zvýšit počet a trvání anginózních záchvatů u pacientů s Prinzmetalovou anginou, neselektivní beta-blokátory se nedoporučují, u selektivních je třeba dbát zvýšené opatrnosti. S opatrností u pacientů s (preexistujícím) srdečním selháním, nebo pokud je pacient hemodynamicky nestabilní nebo užívá jiné léky, které snižují periferní resistenci, komorové plnění, kontraktilitu myokardu nebo šíření elektrického impulsu v myokardu. Při prvních známkách nebo příznacích dalšího zhoršování se nemá dávka zvyšovat, pokud je to nezbytné, má být podávání landiololu přerušeno. Beta blokátory mají být používány u pacientů s feochromocytomem s velkou opatrností a pouze po předchozí léčbě blokátory alfa-receptorů. Pacienti s bronchospastickým onemocněním nemají dostávat beta-blokátory, landiolol může být s opatrností u těchto pacientů používán. V případě bronchospasmu musí být infuze okamžitě ukončena, a pokud je to nutné, je třeba podat beta-2 agonistu. U pacientů s poruchami periferního oběhu podávat landiolol s velkou opatrností. Beta-blokátory mohou zvýšit jak citlivost vůči alergenům, tak i závažnost anafylaktických reakcí. Pacienti užívající betablokatory nemusí reagovat na obvyklé dávky epinefrinu používané k léčbě anafylaktické reakce. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Antagonisté vápníku, jako jsou deriváty dihydropyridinu (například nifedipin), mohou zvýšit riziko hypotenze. Podávání landiololu je třeba opatrně titrovat při současném podávání s verapamilem, diltiazemem, antiarytmiky první třídy, amiodaronem nebo přípravky na bázi náprstníku. Landiolol nemá být používán současně s verapamilem nebo diltiazemem u pacientů s abnormálními atriokomarovým vedením. Současné užívání landiololu a inzulinu nebo perorálních antidiabetik může ovlivnit účinek na snižování hladiny cukru v krvi. Anestezioleziolog má být informován, že pacient dostává kromě landiololu i beta-blokátory. Kombinace landiololu s gangliovými blokátory může zvýšit hypotenzní účinek. NSAID mohou snížit hypotenzní účinky beta-blokátorů. Zvláštní opatrnosti je třeba při současném používání floketafeninu nebo amnosulpridu s beta-blokátory. Současné podávání landiololu s tricyklickými antidepresivy, barbituráty a fenothiaziny nebo antihypertenzivy může zvýšit účinek na snižování krevního tlaku. Když se symptomatická, která působí jako agonisté beta-adrenergických receptorů, podávají současně s landiolem, mohou působit proti jeho účinkům. Přípravky způsobující snížení hladiny katecholaminů (např. reserpin, klonidin, dexmedetomidin) mohou mít při současném podávání s beta-blokátory zesilující účinek. Současné používání klonidinu a beta-blokátorů zvyšuje riziko „rebound“ hypertenze. V průběhu infuze landiololu podáván intravenózně heparin u pacientů podstupujících kardiokomarové operace, došlo k 50% poklesu hladiny landiololu v plazmě v souvislosti s poklesem krevního tlaku vyvolaného heparinem a ke zvýšení doby cirkulace landiololu. Hodnoty srdeční frekvence se v této situaci nezměnily. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání landiololu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Jsou k dispozici pouze omezené údaje o podávání landiololu těhotným ženám. Pokud se považuje léčba landiolem za nezbytnou, je třeba monitorovat uteroplacentární průtok krve a růst plodu. Novorozenecké množství by mělo být pečlivě monitorováno. Riziko pro kojení dítě nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/ přerušit podávání landiololu. Nebylo prokázáno, že by měl landiolol vliv na plodnost. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem landiololu byla hypotenze a bradykardie. **Podezření na nežádoucí účinky hláste na adresu:** Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Seznam pomocných látek: manitol (E421), roztok hydroxidu sodného (k úpravě pH). Doba použitelnosti: 3 roky. Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Zvláštní opatrnosti je třeba při uchovávání: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amomed Pharma GmbH Leopold-Üngar-Platz 2, 1190 Vídeň, Rakousko. **Registrační číslo:** 58/487/14-C. **Datum revize textu:** 27. 2. 2026. **Léčivý přípravek je během hospitalizace hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Dříve, než přípravek předepíšete, seznámte se s úplným souhrnem údajů o přípravku.**

Vysvětlivky: SVT – Supraventrikulární tachykardie, FiS – Fibrilace síní

Literatura: 1. SPC Rapibloc® 300mg prášek pro infuzní roztok; Datum revize textu: 27. 2. 2026. 2. Hindriks G., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal (2020) 00, 1-126. 3. Shibata et al. Direct Effects of Esmolol and Landiolol on Cardiac Function, Coronary Vasoactivity, and Ventricular Electrophysiology in Guinea-Pig Hearts. J Pharmacol Sci 118, 255 – 265 (2012). 4. Yokoyama H. (2016) Stabilization in Off-Pump Coronary Artery Bypass. Springer Tokyo Heidelberg New York Dordrecht London © Springer Japan. 5. European Heart Journal Supplements (2018) 20 (Supplement A), A1-A24. 6. Krumpal G., et al. Bolus application of landiolol and esmolol: comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in a healthy caucasian group. Eur J Clin Pharmacol 2017;73: 417-428.