

Uudet rytmihäiriölääkkeet eteisvärinän hoidossa

Eteisvärinän hoito on vaikeaa nykyisten rytmihäiriölääkkeiden puutteellisen tehon ja monien haittavaikutusten takia. Viime vuosina rytmihäiriölääkkeiden kehittämisessä on kiinnitetty erityistä huomiota turvallisuuteen. Uusista lääkkeistä lupaavimmilta vaikuttavat amiodaronin kaltaiset monikanavasalpaajat ja lääkkeet, joiden vaikutus kohdistuu pääasiassa eteisten sähköiseen toimintaan. Ensimmäisenä uusista lääkkeistä kliiniseen käyttöön saatiin dronedaroni, joka sai vastikään myyntiluvan myös Suomessa. Tässä amiodaronin ”jälkeläisessä” ei ole jodia, minkä ansiosta se aiheuttaa vähemmän vakavia keuhkoihin kohdistuvia ja muita haittavaikutuksia kuin amiodaroni. Vernakalanti ja muut eteisselektiiviset lääkkeet puolestaan aiheuttavat proarytmiaa harvemmin kuin tavanomaiset ryhmän III rytmihäiriölääkkeet, sillä niiden vaikutus kammioiden repolarisaatioon ja QT-aikaan on vähäinen.

Eteisvärinä on yleisin ja vaikeahoitoisin pitkäkestoinen rytmihäiriö. Hoitamattomana se aiheuttaa monia elämänlaatua heikentäviä oireita ja lisää kuolleisuutta (Raatikainen ja Huikuri 2008). Iäkkäiden lieväoireisten potilaiden hoidossa tyytyminen eteisvärinään ja sykkeenhallintaan on laajojen satunnaistettujen tutkimusten perusteella hyvä vaihtoehto, mutta vaikeista oireista kärsivien hoidossa rytminsiirto ja rytmihäiriön uusiutumisen esto lääkkeillä on edelleen keskeisessä asemassa (Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus 2005, Fuster ym. 2006). Valitettavasti monet haittavaikutukset rajoittavat perinteisten rytmihäiriölääkkeiden käyttöä (TAULUKKO 1). Esimerkiksi ryhmän I C lää-

kkeet tehoavat hyvin eteisvärinään, mutta negatiivisen inotrooppisen vaikutuksen ja proarytmian vaaran takia niiden käyttö sydämen vajaatoiminnassa ja sydäninfarktin sairastaneilla on vasta-aiheista. Amiodaronin käyttöä puolestaan rajoittavat vakavat sydämenulkoiset haittavaikutukset ja interaktiot muiden lääkkeiden kanssa (Raatikainen 2008).

Uusia rytmihäiriölääkkeitä kehitettäessä erityistä huomiota on kiinnitetty turvallisuuteen. Dronedaroni on vastikään myyntiluvan saanut amiodaronin kaltainen monikanavasalpaaja. Se on ensimmäinen rytmihäiriölääke, jonka on osoitettu vähentävän sairaalahoidon tarvetta ja parantavan eteisvärinäpotilaiden ennustetta (Hohnloser ym. 2009). Dronedaronissa ei ole jodia, minkä ansiosta se aiheuttaa vähemmän vakavia haittavaikutuksia kuin amiodaroni (Hoy ja Keam 2009). Muita mielenkiintoisia valmisteita ovat vernakalanti ja muut eteisselektiiviset lääkkeet (Ehrlich ja Nattel 2009) sekä eteisvärinän ehkäisyssä lupaavaksi osoittautuneet lääkkeet, kuten ACE:n estäjät ja angiotensiiniireseptorin salpaajat (Raatikainen ja Huikuri 2003) (KUVA 1).

Dronedaroni

Vaikutusmekanismi. Dronedaroni on amiodaronia muistuttava monikanavasalpaaja, jolla on kaikkien neljän Vaughan–Williamsin ryhmän mukaisia antiarytmisia vaikutuksia. Se salpaa amiodaronin tavoin useita kaliumkanavia (mm. I_{Kur} , I_{Kr} , I_{Ks} , I_{to} , I_{K1} , I_{KAch}) ja pidentää siten sydämen aktiopotentiaalain kestoa ja sähköistä elpymisaikaa. Lisäksi se salpaa natriumkanavia (I_{Na}) ja kalsiumkanavia (I_{CaL}) ja estää adrenergista toimintaa salpaamalla alfa- ja beetareseptoreita kilpailemattomasti (Hoy ja Keam 2009).

KATSAUS

TAULUKKO 1. Perinteisten rytmihäiriölääkkeiden käyttöaiheet ja teho eteisvärinän hoidossa sekä käytössä huomioitavat seikat ja tyypilliset haittavaikutukset.

| Lääke | Vaug- han-Wil- liamsin luokka | Rytminhallinta (näytönaste) | | Syk- keen- hallinta | Käytössä huomioitavia tekijöitä | Tyypilliset haittavaiku- tukset |
|------------------|--|--------------------------------|----------------|---------------------------|--|---|
| | | Rytmin- siirto | Esto- hoito | | | |
| Disopyramidi | IA | Ei | Kyllä (B) | Ei | Vasta-aiheinen sydän- sairauksissa Kääntyvien kärkien kammiotakykardia | Antikolinergiset vaiku- tukset (suun kuivuminen, virtsaampi, ummetus) |
| Kinidiini | IA | Ei | Kyllä (B) | Ei | Vasta-aiheinen sydän- sairauksissa Kääntyvien kärkien kammiotakykardia | Ripuli, pahoinvointi, oksentelu |
| Flekainidi | IC | Kyllä (A) | Kyllä (A) | Ei | Vasta-aiheinen sydän- sairauksissa | Huimaus, näköhäiriöt |
| Propafenoni | IC | Kyllä (A) | Kyllä (A) | Ei | Vasta-aiheinen sydän- sairauksissa 1:1-eteislepatus | Pahoinvointi, ummetus, suun puutuminen, hypo- tensio |
| Beetasalpaajat | II | Kyllä (D) | Kyllä (B) | Kyllä (A) | Käytettävä varoen sydä- men vajaatoiminnassa Bradykardia | Suorituskyvyn heikkene- minen, väsymys, raajojen kylmyys, bronkusspasmi, unihäiriöt |
| Amiodaroni | III | Kyllä (B) | Kyllä (A) | Kyllä (B) | Vakavat kilpirauhasen, maksan ja keuhkojen toimintahäiriöt | Herkistyminen auringon- valolle, unihäiriöt, pahoinvointi, sarveis- kalvon muutokset |
| Ibutilidi | III | Kyllä (A) | Ei | Ei | Kääntyvien kärkien kammiotakykardia | Pahoinvointi |
| Sotaloli | III | Ei (A) | Kyllä (A) | Ei | Kääntyvien kärkien kammiotakykardia Beetasalpaukseen liittyvät ongelmat | Suorituskyvyn heikkene- minen, väsymys, raajojen kylmyys |
| Kalsiuminestäjät | IV | Ei (B) | Ei (B) | Kyllä (A) | Vältettävä sydämen vajaatoiminnassa Bradykardia | Nilkkaturvotus, ihon punoitus, päänsärky, huimaus, hypotensio |

Teho eteisvärinän rytmihallinnassa.

Dronedaronia ei ole tutkittu eteisvärinän rytminsiirrossa. Sen sijaan eteisvärinän estohoidossa sitä on tutkittu perusteellisemmin kuin vanhempia rytmihäiriölääkkeitä. Tiivistelmä näiden tutkimusten tuloksista on esitetty **TAULUKOSSA 2**. Annosvastetta selvittäneessä DAFNE-tutkimuksessa havaittiin, että dronedaroni estää eteisvärinän uusiutumista parhaiten annoksella 400 mg x 2/vrk. Annoksen suurentaminen ei lisännyt tehoa (Touboul ym. 2003). EURIDIS- ja ADONIS-tutkimusten yhdistettyjen tulosten mukaan dronedaroni pidentää eteisvärinän tai eteislepauksen ensimmäiseen uusiutumiseen kuluva aikaa yli

kaksinkertaiseksi lumelääkkeeseen verrattuna (53 vs 116 vrk, $p < 0,001$) (Singh ym. 2007, Hoy ja Keam 2009).

Vastikään julkaistun meta-analyysin ja satunnaistetun DIONYSOS-tutkimuksen mukaan dronedaronin teho eteisvärinän estossa on jonkin verran huonompi kuin amiodaronin mutta haittavaikutukset ovat harvinaisempia. (Piccini ym. 2009, Le Heuzey ym. 2010). DIONYSOS-tutkimuksessa 504 potilasta satunnaistettiin saamaan joko dronedaronia (400 mg x 2/vrk) tai amiodaronia (600 mg/vrk 28 päivän ajan ja sen jälkeen 200 mg/vrk). Eteisvärinän uusiutuminen oli merkittävästi yleisempää dronedaroniryhmässä (64 % vs

| Eteisvärinän estolääkitys | | |
|---|--|---|
| Ryhmän I lääkkeet | Amiodaronin kaltaiset monikanavasalpaajat | Uudentyyppiset lääkkeet |
| IA:disopyramidi, kinidiini IC: flekainidi, propafenoni | Amiodaroni Dronedaroni | Ranolatsiini |
| Beetasalpaajat | Selivaroni Budiodaroni | NA ⁺ /Ca ²⁺ -inhibiittorit I _{KACH} :n salpaajat "Venytyiskanavan" salpaajat Konneksiinin modulaattorit RyR2:n modulaattorit Aukkoliitosten modulaattorit |
| Ryhmän III lääkkeet | Eteisselektiiviset rytmihäiriölääkkeet | |
| Sotaloli Ibutilidi* | Vernakalanti* | |
| Dofetilidi Tedisamiili | XEN D0101 | |
| Nifekalantti | AZD7009, AZD1305 AVE0118 | |
| D-sotaloli, atsimilidi | | |

| Eteisvärinän ehkäisy |
|--|
| ACE:n estäjät ja angiotensiinireseptorin salpaajat, aldosteroniantagonistit, statiinit, kalaöljyt Lääkkeettömät hoidot: painonhallinta Uniapnean hoito |
| Kollageenisynteesin estäjät (pirfenidoni) |

KUVA 1. Eteisvärinän estolääkitys ja ehkäisy. Suomessa kliinisessä käytössä olevat hoidot on esitetty valkoisissa laatikoissa, vihreissä lääkkeet, joilla on myyntilupa Suomen ulkopuolella, kliinisissä tutkimuksissa olevat lupaavat valmisteet keltaisissa, mielenkiintoiset valmisteet, joista on vielä vähän tutkimustietoa harmaissa, ja punaisissa ne valmisteet, joiden kehittäminen on lopetettu. Dofetilidi ja tedisamiili ovat olleet käytössä muutaman vuoden ajan joissakin maissa, mutta niiden käyttö on ollut vähäistä eikä kumpikaan ole käytössä Suomessa. *Saatavana ainoastaan suonensisäisesti annosteltavana valmisteena.

42 %) (Le Heuzey ym. 2010). Muihin rytmihäiriölääkkeisiin dronedaronia ei ole verrattu.

Vaikutus sairaalahoidon tarpeeseen ja ennusteeseen. Dronedaronin vaikutusta sairaalahoidon tarpeeseen ja potilaiden ennusteeseen on selvitetty kahdessa laajassa tutkimuksessa. ATHENA-tutkimuksen (Hohnloser ym. 2009) aineistona oli yli 4 600 eteisvärinäpotilasta, joilla oli todettu rytmihäiriön lisäksi vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien ja aivoverenkiertohäiriön riskitekijä (ikä yli 75 vuotta, kohonnut verenpaine, diabetes, aiempi aivoverenkiertohäiriö, vasemman eteisen läpimitta yli 50 mm tai vasemman kammion ejektiofraktio alle 40 %). Heidät satunnaistettiin saamaan tavallisen hoidon lisäksi joko dronedaronia tai lumelääkettä. Potilaiden keski-ikä oli 72 vuotta (vaihteluväli 23–97 v). Suurimmalla osalla heistä oli rakenteellinen sydänsairaus kuten sepelvaltimotauti (30 %) tai vakaa

(NYHA I–III) sydämen vajaatoiminta (30 %). Dronedaroni vähensi kuolemantapauksia ja sairaalahoidoja (ensisijainen päätapahtuma) (31,9 % vs 39,4 %) lumelääkkeeseen verrattuna (**KUVA 2, TAULUKKO 2**). Sairalahoidon tarve väheni 25 %, sydän- ja verisuoniperäinen kuolleisuus 29 % ja eteisvärinästä aiheutuneet sairaalahoidot 37 %, mutta kokonaiskuolleisuudessa ei ollut eroja ryhmien välillä.

Toinen suuri tutkimus, jossa selvitettiin dronedaronin vaikutusta vajaatoimintapotilaiden ennusteeseen, jouduttiin keskeyttämään kuolleisuuden lisääntyneenä yli kaksinkertaiseksi dronedaroniryhmässä (3,8 % vs 8,1 %) (Kober ym. 2008). Syy kuolleisuuden lisääntymiseen on suurelta osin epäselvä, mutta aineistossa oli mukana myös vaikeaa, epävakaata vajaatoimintaa sairastavia. Tällaiset potilaat oli suljettu pois ATHENA-tutkimuksesta.

Haittavaikutukset. Amiodaronista poike- 2257

TAULUKKO 2. Dronedaronin teho lumelääkkeeseen verrattuna satunnaistetuissa tutkimuksissa.

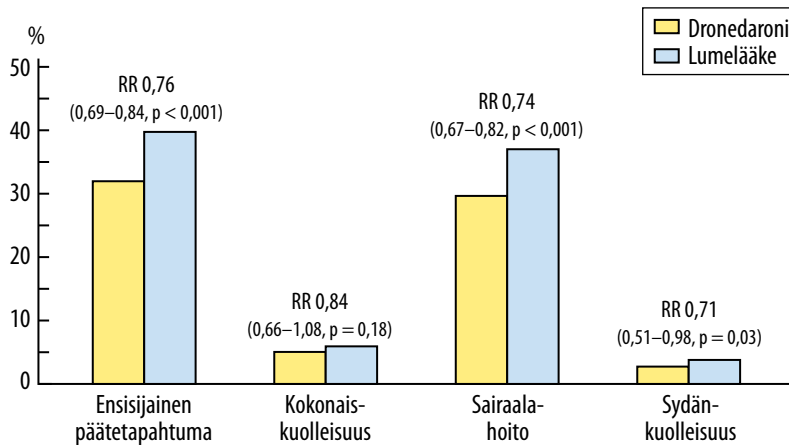
| Tutkimus | Potilasmäärä | Rytmihäiriön luonne mukaan-tulovaiheessa | Ensisijainen päätetapahtuma | Seuranta-aika (kk) | Tulokset ja muita huomioitavia seikkoja |
|-----------|--------------|--|--|--------------------|---|
| DAFNE | 199 | Jatkuva eteisvärinä | Aika eteisvärinän uusiutumiseen rytminsiirron jälkeen | 6 | Aika eteisvärinän uusiutumiseen piteni (5,3 vs 60 vrk, $p < 0,001$) Annoksen suurentaminen ei lisännyt tehoa |
| EURIDIS | 615 | Kohtausittainen tai jatkuva eteisvärinä | Aika eteisvärinän uusiutumiseen | 12 | Aika eteisvärinän uusiutumiseen piteni (41 vs 96 vrk, $p = 0,01$) Kammiovaste hidastui (118 vs 102 lyöntiä minuutissa) |
| ADONIS | 630 | Kohtausittainen tai jatkuva eteisvärinä | Aika eteisvärinän uusiutumiseen | 12 | Aika eteisvärinän uusiutumiseen piteni (59 vs 118 vrk, $p = 0,002$) Kammiovaste hidastui (117 vs 105 lyöntiä minuutissa) |
| ERATO | 630 | Pysyvä eteisvärinä | Syketaajuus 24 tunnin rekisteröinnissä | 1 | Eteisvärinän kammiovaste hidastui sekä levossa että maksimaalisen rasituksen aikana Dronedaroni tehosti muiden sykettä hidastavien lääkkeiden vaikutusta |
| ANDROMEDA | 617 | Ei rytmihäiriödokumenttia Sydämen vajaatoiminta (NYHA III–IV ja LVEF alle 35 %) | Kokonaiskuolleisuus ja sydämen vajaatoiminnasta aiheutunut sairaalahoito | 6 | Tutkimus keskeytettiin, koska kuolleisuus lisääntyi dronedaroniryhmässä yli kaksinkertaiseksi (3,8 % vs 8,0 %, $p < 0,001$) |
| ATHENA | 4 628 | Kohtausittainen tai jatkuva eteisvärinä | Kokonaiskuolleisuus ja sydänsairauksien aiheuttamat sairaalahoitot | 21 ± 5 | Dronedaroni vähensi ensisijaisia päätetapahtumia 24 % (31,9 % vs 39,4 %, $p < 0,001$) |

ten dronedaronissa ei ole jodia ja siihen on liitetty lipofilisyyttä vähentävä metyyliisulfonamidiryhmä. Näiden rakennemuutosten ansiosta dronedaroni aiheuttaa vähemmän vakavia kilpirauhaseen, maksaan ja keuhkoihin kohdistuvia haittavaikutuksia kuin amiodaroni (Hoy ja Keam 2009). Kliinisissä tutkimuksissa 11,8 % dronedaronia saaneista potilaista ja 7,7 % lumelääkettä saaneista keskeytti lääkityksen haittavaikutusten vuoksi. Yleisimmät syyt hoidon keskeyttämiseen olivat ruoansulatuselimistön häiriöt, kuten ripuli, pahoinvointi, oksentelu, sekä väsymys ja heikkous. Sydämen vaikeassa vajaatoiminnassa (NYHA III–IV) dronedaroni lisää kuolleisuutta (Kober ym. 2008), minkä takia se on vasta-aiheinen näillä potilailla samoin kuin maksan ja munuaisten vaikeassa vajaatoiminnassa.

Hoidon toteutus. Ennen varsinaisten rytmihäiriölääkkeiden käytön aloittamista potilaalle on tehtävä sydämen kaikututkimus

2258

ja tarvittaessa myös muita sydäntutkimuksia (Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus 2005). Tutkimusten jälkeen dronedaronilääkitys voidaan aloittaa avohoidossa. Annos on 400 mg kahdesti päivässä. Imeytymisen parantamiseksi lääke pitäisi ottaa ruokailun yhteydessä. Antiarytmien vaikutus vakiintuu 4–8 päivän kuluessa. Dronedaroni metaboloituu pääasiassa maksan sytokromi P450 -järjestelmän CYP3A4-isoentsyymien kautta, minkä takia yhteisvaikutukset CYP3A4:n estäjien ja indusoiden kanssa ovat mahdollisia. Yhteisvaikutuksia on kuvattu esiintyneen myös CYP2D6:n ja P-glykoproteiinien substraattien kanssa. Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset muiden rytmihäiriölääkkeiden ja QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa ovat mahdollisia. Dronedaroni tehostaa beetasalpaajien, kalsiuminestäjien ja digoksiinin sykettä hidastavaa vaikutusta, minkä takia niiden yhteiskäytössä on oltava varovainen. Ryhmien I ja III



KUVA 2. Dronedaronin vaikutus kokonaiskuolleisuuteen, sydänkuolleisuuteen ja sydän- ja verisuonitautien aiheuttamaan sairaalahoidon tarpeeseen ATHENA-tutkimuksessa (Hohnloser ym. 2009). Ensisijainen päätapahtuma oli näiden yhdistelmä. Pylväät kuvaavat tapahtumien prosenttiosuutta dronedaroni- ja lumelääkeri-ryhmässä. Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli on esitetty pylväiden yläpuolella.

rytmihäiriölääkkeiden käyttö on lopetettava vähintään viisi puoliintumisaikaa ennen dronedaronilääkityksen aloitusta. Dronedaronilla – päinvastoin kuin amiodaronilla – ei ole merkittävää vaikutusta varfariinin tehoon eikä varfariinin annoksen muuttaminen ja tehostettu INR-seuranta ole yleensä tarpeen (Hoy ja Keam 2009).

Dronedaronihoidon seuranta on huomattavasti helpompaa kuin amiodaronihoidon, ja omalääkäri voi huolehtia seurannasta erikoislääkärin ohjeiden mukaisesti. Dronedaroni suurentaa kreatiinipitoisuutta keskimäärin 15 % vähentämällä kreatiniinin eritystä munuaisissa ilman, että munuaisten toiminta heikkenee. Jotta välttyttäisiin turhalta munuaistaudin epäilyltä kreatiinipitoisuus pitäisi mitata noin viikon kuluttua hoidon aloittamisesta uuden perustason määrittämiseksi. Seurannan aikana lepo-EKG:ssa nähtäviä muutoksia ovat sykkeen hidastuminen sekä PQ- ja QTc-ajan lievä piteneminen. QTc-ajan muutos liittyy dronedaronin ryhmän III mukaiseen vaikutukseen, eikä siihen yleensä liity merkittävää proarytmian vaaraa. QRS-heilahduksen kesto ei muutu (Hoy ja Keam 2009). Dronedaronin käyttöä rajoittaa korvattavuuden puuttuminen. Näyttö lääkkeen tehosta on kuitenkin niin vahva, että olisi yllättävää, jos viranomaiset eivät myöntäisi sille lähiaikoina erityiskorvattavuutta.

Muut amiodaronin kaltaiset monikanavasalpaajat

Dronedaronin ohella kehitteillä on myös useita muita amiodaronin johdoksia. Kliinisissä tutkimuksissa ovat selivaroni ja budiodaroni. Samoin kuin dronedaronissa selivaronissa ei ole jodia (Savelieva ja Camm 2008a). Budiodaronissa on jodia, mutta se metaboloituu plasman ja kudosten esteraasien vaikutuksesta nopeasti eikä kerry kudoksiin kuten amiodaroni. Kokeellisissa tutkimuksissa se on osoittautunut elektrofysiologisilta ominaisuuksiltaan vähintään yhtä tehokkaaksi kuin amiodaroni (Morey ym. 2001), ja jodi saattaa olla lääkkeen tehon kannalta tärkeä. Vastikään julkaisussa kliinisessä tutkimuksessa budiodaroni vähensi sydämentahdistimen avulla mitattua eteisvärinäkuormaa lähes 90 %. Merkittäviä haittavaikutuksia ei todettu, ja budiodaronin vaikutus riippui selvästi annoksesta päinvastoin kuin dronedaronin (Arya ym. 2009).

Vernakalanti

Vaikutusmekanismi. Vernakalanti on eteiselektiivinen rytmihäiriölääke, joka salpaa pääasiassa ultranopeita kaliumkanavia (I_{Kur}) ja natriumkanavia (I_{Na}). Koska I_{Kur} -kanavia esiintyy etupäässä eteisissä ja I_{Na} -salpaus ilmenee nopeilla taajuuksilla, vernakalantilla

YDINASIAI

- ▶ Eteisvärinä on vakava sairaus, joka huonontaa merkittävästi elämänlaatua ja lisää kuolleisuutta.
- ▶ Perinteisten rytmihäiriölääkkeiden käyttö eteisvärinän rytmihallinnassa on ongelmallista monien haittavaikutusten takia.
- ▶ Dronedaroni on ensimmäinen rytmihäiriölääke, jonka on osoitettu vähentävän valikoitujen eteisvärinäpotilaiden sairaalahoitoa ja kuolleisuutta.
- ▶ Uudet monikanavasalpaajat ja eteisselektiiviset rytmihäiriölääkkeet näyttävät olevan turvallisempia kuin tavanomaiset rytmihäiriölääkkeet.

on suotuisa vaikutus eteisvärinään. Sen vaikutus kammioiden repolarisaatiota säätelevään hERG (I_{Kr}) -kanavaan ilmenee ainoastaan suurilla annoksilla, minkä takia se ei pidennä QT-aikaa merkitsevästi (Fedida 2007, Cheng 2008). Potilaille tehdyissä elektrofysiologisissa tutkimuksissa vernakalantin on todettu pidentävän eteisten sähköisen palautumisajan lisäksi hieman myös eteiskammiosolmukkeen refraktaariaikaa, mutta kammioiden palautumisaika ei muutu merkitsevästi (Dorian ym. 2007).

Teho eteisvärinän rytmihallinnassa. Suo-
neen annettua vernakalantia on verrattu lumelääkkeeseen neljässä satunnaistetussa eteisvärinän rytminsiirtotutkimuksessa (Cheng 2008, Naccarelli ym. 2008a, Roy ym. 2008). Lääkeaine palauttaa normaalin sinusrytmin noin 50 %:lla potilaista. Lumelääkkeellä osuudet ovat olleet 3–14 %. Lääkkeen teho on paras tapauksissa, joissa eteisvärinän kesto on ollut alle 72 tuntia. Keskimääräinen aika suonensisäisen annon alusta rytmin kääntymiseen on ollut 8–14 minuuttia. Eteislepatuksen rytminsiirrosta vernakalanti on ollut tehoton. Alaryhmäanalyysissä lääkkeen teho ja turvallisuus rytminsiirrosta ovat olleet samankaltaisia rakenteellista sydänvikaa sairastavilla ja tervesydamisilla. Vaikeaa vajaatoimintaa sairastavat on kuitenkin suljettu pois tutkimuksista. Vernakalanti on osoittautunut tehokkaammaksi kuin lumelää-

ke myös ohitusleikkauksen jälkeisen eteisvärinän rytminsiirrosta (47 % vs 14 %, $p < 0,001$) (Kowey ym. 2009). Vakavat haittavaikutukset ovat olleet harvinaisia. Yhtään vernakalantin aiheuttamaa kääntyvien kärkien kammiotakykardiatapausta ei ole raportoitu. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat olleet ohimenevät makutunteukset, puutumisoireet, pahoinvointi ja aivastelu. Lääkkeen suonensisäiselle käytölle on juuri saatu lupa Euroopassa.

Suun kautta otettavaa vernakalantia on tutkittu vasta alustavissa vaiheen II annosvastetutkimuksissa. Niissä se on osoittautunut lumelääkettä tehokkaammaksi rytminsiirron jälkeisen eteisvärinän uusiutumisen estossa kolmen kuukauden seurannassa (39 % vs 52 %) (Cheng 2008). Vaiheen III tutkimukset suun kautta otettavalla vernakalantilla ovat alkamassa. Vernakalanti metaboloituu sytokromi P-450 -systeemin kautta (CYP2D6), joten lääkeaineinteraktiot ovat mahdollisia (Naccarelli ym. 2008b). Kliinisesti merkitsevistä interaktioista ei ole vielä tietoa.

Muut eteisselektiiviset rytmihäiriölääkkeet

Muista eteisselektiivisistä lääkkeistä AZD7009 todettiin lumelääkettä tehokkaammaksi eteisvärinän rytminsiirrosta, ja lisäksi se paransi sähköisen rytminsiirron tehoa (Crijns ym. 2006, Geller ym. 2009). AZD7009:n kehittäminen kuitenkin lopetettiin, koska se aiheutti osalle potilaista selittämätöntä flunssankaltaista oireilua ja kuumetta. Toisen kokeellisissa tutkimuksissa lupaavalta vaikuttaneen valmiste AZD1305:n tutkiminen keskeytettiin vastikään, kun kliinisissä tutkimuksissa todettiin sen pidentävän QT-aikaa (Toivonen ym. 2010). Rintakivun hoitoon alun perin kehitetty ranolatsiini salpaa useita eteisten repolarisaatioon vaikuttavia inonikanavia, ja vaiheen III tutkimus sen vaikutuksesta eteisvärinään on suunnitteilla (Dobrev ja Nattel 2010).

Eteisvärinän sykkeenhallinta

Eteisvärinän sykkeenhallintaan ei ole saatu uusia lääkkeitä beetasalpaajien, kalsiumines-

täjien ja digoksiinin rinnalle vuosikymmeniin. Amiodaronin käyttöä sykkeenhallinnassa pitää välttää vakavien sydämenulkoisten haittavai-
kutusten takia. Sen sijaan dronedaroni sopii hyvin myös sykkeenhallintaan. ERATO-tutki-
muksessa dronedaroni hidasti pysyvän eteis-
värinän keskisykettä 24 tunnin rekisteröinnin
aikana keskimäärin noin 12 lyöntiä minuutis-
sa ja maksimaalisen rasituksen aikaista syket-
tä noin 25 lyöntiä minuutissa enemmän kuin
lumelääke. Lisäksi havaittiin, että dronedaro-
ni tehosti beetasalpaajien, kalsiuminestäjien
ja digoksiinin sykettä hidastavaa vaikutusta
(Davy ym. 2008). Myös kohtauksittaisessa ja
jatkuvassa eteisvärinässä rytmihäiriön aikai-
nen kammioovaste hidastuu dronedaronia saa-
neilla merkittävästi enemmän kuin lumelää-
kettä saaneilla (103 vs 117 lyöntiä minuutissa)
(Singh ym. 2007).

Tutkittavana on ainakin pari suun kautta
otettavaa adenosini A₁ -reseptorin agonistia,
ja myös mahdollisuuksia vaikuttaa eteis-kam-
miojohtumiseen geeniterapialla on tutkittu
(Savelieva ja Camm 2008a).

Ehkäisevä hoito

Eteisvärinän esiintyvyys lisääntyy nopeasti, ja
sairastuneiden määrän on ennustettu kasva-
van 2–4-kertaiseksi vuoteen 2050 mennessä
(Miyasaka ym. 2006, Raatikainen 2009). Epi-
demian estämiseksi on viime aikoina alettu
kiinnittää entistä enemmän huomiota eteisvä-
rinän ehkäisyyn. Useiden kliinisten ja kokeel-
listen tutkimusten perusteella ACE:n estäjät
ja angiotensiinireseptorin salpaajat saattavat
estää eteisvärinää sydämen vajaatoiminnassa

ja verenpainetaudissa, mutta niiden vaikutus
itsenäiseen eteisvärinään ja eteisvärinän uu-
siutumiseen on vielä epäselvä (Raatikainen ja
Huikuri 2003, Makkar ym. 2009). Tutkimus-
tulokset statiinien ja kalaöljyjen vaikutuksesta
ovat ristiriitaisia (Savelieva ja Camm 2008b),
joten niistä samoin kuin lihavuuden ja uniap-
nean hoidon vaikutuksesta eteisvärinään kai-
vataan lisätietoa. Kehitteillä on myös monia
antifibroottisia aineita, kuten kollageenisyn-
teesiä estävä pirfenidoni ja sydänlihassolujen
aukkoliitoksiin vaikuttavia lääkkeitä (mm.
GAP-143), jotka voivat ainakin teoriassa eh-
käistä eteisvärinää estämällä eteisten sähköistä
ja rakenteellista uudelleen muovautumista (re-
modelling).

Lopuksi

Dronedaronin teho eteisvärinän estohoidos-
sa on osoitettu laajoissa tutkimuksissa, ja tätä
lääkettä voidaan käyttää myös sykkeenhallin-
nassa. Vernakalanti on tervetullut eteisväri-
nän rytminsiirtoon. Kummankaan lääkkeen
antiarytmien teho ei kuitenkaan ole parempi
kuin nykyisten lääkkeiden. Tulevaisuudessa
tarvittaisiin paitsi turvallisia myös nykyistä
tehokkaampia lääkkeitä eteisvärinän hoitoon,
sillä kaikkia oireisia potilaita ei voida hoitaa
katetriablaatiolla. ■

**M. J. PEKKA RAATIKAINEN, professori,
osastonylilääkäri**
TAYS Sydänkeskus Oy
PL 2000, 33521 Tampere

HEIKKI V. HUIKURI, professori, ylilääkäri
Oulun yliopisto, kliinisen lääketieteen laitos, sisätaudit

Summary

New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation

Pharmacotherapy of atrial fibrillation (AF) is demanding, because currently available antiarrhythmic drugs have low efficacy and many side effects. In drug development, the focus has been on amiodarone-like multichannel blockers, atrial-specific ion channel blockers, and novel non-channel agents targeting atrial remodelling. Dronedaron, an amiodarone analogue without iodine, was recently approved for treatment of AF. It is less effective than amiodarone, but serious adverse events are rare. Vernakalant, an atrial-selective drug with low proarrhythmic risk, is effective in cardioversion and it may also prevent AF recurrences. So-called upstream therapy with angiotensin converting enzyme and angiotensin receptor inhibitors, statins and omega-3 fatty acids needs further clinical validation.

KIRJALLISUUTTA

- Arya A, Silberbauer J, Teichman SL, Milner P, Sulke N, Camm AJ. A preliminary assessment of the effects of ATI-2042 in subjects with paroxysmal atrial fibrillation using implanted pacemaker methodology. *Europace* 2009;11:458–64.
- Cheng JW. Vernakalant in the management of atrial fibrillation. *Ann Pharmacother* 2008;42:533–42.
- Crijns HJ, Van Gelder IC, Walfridsson H, ym. Safe and effective conversion of persistent atrial fibrillation to sinus rhythm by intravenous AZD7009. *Heart Rhythm* 2006;3:1321–31.
- Davy JM, Herold M, Hognlund C, ym. Dronedaron for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the efficacy and safety of dRonedArone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008;156:527–9.
- Dobrev D, Nattel S. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. *Lancet* 2010;375:1212–23.
- Dorian P, Pinter A, Mangat I, Korley V, Cvitkovic SS, Beatch GN. The effect of vernakalant (RSD1235), an investigational antiarrhythmic agent, on atrial electrophysiology in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50:35–40.
- Ehrlich JR, Nattel S. Atrial-selective pharmacological therapy for atrial fibrillation: hype or hope? *Curr Opin Cardiol* 2009;24:50–5.
- Eteisvärinä [verkkoaversio]. Käypä hoito-suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2005 [päivitetty 16.11.2005].
- Fedida D. Vernakalant (RSD1235): a novel, atrial-selective antifibrillatory agent. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:519–32.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, ym. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2006;27:1979–2030.
- Geller JC, Egstrup K, Kulakowski P, ym. Rapid conversion of persistent atrial fibrillation to sinus rhythm by intravenous AZD7009. *J Clin Pharmacol* 2009;49:312–22.
- Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, ym. Effect of dronedaron on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668–78.
- Hoy SM, Keam SJ. Dronedaron. *Drugs* 2009;69:1647–63.
- Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, ym. Increased mortality after dronedaron therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678–87.
- Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, ym. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:652–9.
- Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedaron versus amiodaron in patients with persistent atrial fibrillation: The DIONYSOS Study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:597–605.
- Makkar KM, Sanoski CA, Spinler SA. Role of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and aldosterone antagonists in the prevention of atrial and ventricular arrhythmias. *Pharmacotherapy* 2009;29:31–48.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, ym. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119–25.
- Morey TE, Seubert CN, Raatikainen MJ, ym. Structure-activity relationships and electrophysiological effects of short-acting amiodaron homologs in guinea pig isolated heart. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;297:260–6.
- Naccarelli GV, Wolbrette DL, Samii S, ym. Vernakalant—a promising therapy for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Expert Opin Investig Drugs* 2008a;17:805–10.
- Naccarelli GV, Wolbrette DL, Samii S, ym. Vernakalant: pharmacology electrophysiology, safety and efficacy. *Drugs Today (Barc)* 2008b;44:325–9.
- Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedaron and amiodaron for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1089–95.
- Raatikainen MJP. Eteisvärinäepidemia uhkaa – mitä tehdä? *Duodecim* 2009;125:475–7.
- Raatikainen MJ. Rytmihäiriölääkkeiden kliininen käyttö. Kirjassa: Heikkilä J, Kupari M, Airaksinen J, Huikuri H, Nieminen M, Peuhkurinen K, toim. *Kardiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2008, s. 692–711.
- Raatikainen MJ, Huikuri HV. Onko ACE-estäjillä ja angiotensiniireseptorin salpaajilla käyttöä eteisvärinän hoidossa? *Duodecim* 2003;119:1505–7.
- Raatikainen MJP ja Huikuri H. Eteisvärinä. Kirjassa: Heikkilä J, Kupari M, Airaksinen J, Huikuri H, Nieminen MS, Peuhkurinen K, toim. *Kardiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2008, s. 534–54.
- Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, ym. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008;117:1518–25.
- Savelieva I, Camm J. Anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: current anti-arrhythmic drugs, investigational agents, and innovative approaches. *Europace* 2008a;10:647–65.
- Savelieva I, Camm J. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008b;5:30–41.
- Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, ym. Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987–99.
- Toivonen L, Raatikainen MJP, Walfridsson H, ym. A randomized, invasive cardiac electrophysiology study of the combined ion channel blocker AZD1305 in patients after catheter ablation of atrial flutter. *J Cardiovasc Pharmacol*, julkaistu verkossa 24.6.2010.
- Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedaron for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;24:1481–7.

SIDONNAISUUDET

M. J. PEKKA RAATIKAINEN: Ulkomaan kongressimatka terveydenhuollon ja/tai lääkealan yrityksen maksamana: Medtronic, Sanofi-Aventis, St Jude Medical
Toiminut yrityksen asiantuntijana: BiosenseWebster, MEDA Pharma, Sanofi-Aventis, St Jude Medical
Toiminut potilasyhdistyksen asiantuntijana: Suomen Sydänliitto ry

HEIKKI V. HUIKURI: Toiminut yrityksen asiantuntijana: MSD, Sanofi-Aventis
Toistuvia luentoja eri terveydenhuollon ja/tai lääkealan yrityksen koulutuksissa: Biotronik, Medtronic