

KLINIKINĖ LANDIOLOLIO REIKŠMĖ ŪMIAI PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMO DAŽNIO KONTROLEI

Guostė Stankevičiūtė¹, Pranas Šerpytis^{1,2}

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Širdies ir kraujagyslių ligų klinika*

Raktažodžiai: dažnio kontrolė, landiololis, prieširdžių virpėjimas, ūmios būklės.

Santrauka

Landiololis – tai ypač trumpo veikimo intraveninis β -adrenerginių receptorių blokatorius, pasižymintis išskirtinėmis farmakologinėmis savybėmis. Šis preparatas efektyviai mažina širdies susitraukimų dažnį bei turi minimalų poveikį kraujospūdžiui, todėl yra svarbus siekiant efektyvios prieširdžių virpėjimo dažnio kontrolės, ypač esant hemodinaminiam nestabilumui. Lietuvos ligoninių klinikinėje praktikoje landiololis naudojamas palyginti retai, o sukaupta klinikinė patirtis – maža. Siekiant padidinti informuotumą apie landiololio klinikinę reikšmę bei jo pritaikymo galimybes, buvo apžvelgti ir apibendrinti pastaraisiais metais atlikti tyrimai, vertinantys landiololio klinikinę reikšmę ūmiai prieširdžių virpėjimo dažnio kontrolei. Nustatyta, kad landiololis efektyviai mažina širdies susitraukimų dažnį prieširdžių virpėjimo metu ir yra saugus preparatas, tačiau jį rekomenduojama skirti atidžiai monitoruojamoje aplinkoje, stebint paciento hemodinamiką bei neatmetant hipotenzijos išsivystymo galimybes.

Įvadas

Landiololis – tai ypač trumpo veikimo intraveninis β -adrenerginių receptorių blokatorius (toliau – BAB). Šis išskirtinėmis farmakologinėmis savybėmis pasižymintis preparatas turi svarbų klinikinį pranašumą – efektyviai mažina širdies susitraukimų dažnį (SSD), nemažindamas arba minimaliai mažindamas kraujospūdį. Dėl šios priežasties landiololis puikiai tinka ūmiai supraventrikulinių tachiaritmijų, ypač prieširdžių virpėjimo (PV) dažnio kontrolei.

2020 metais išleistose Europos kardiologų draugijos prieširdžių virpėjimo diagnostikos ir gydymo gairėse landiololis rekomenduojamas kaip galimas pasirinkimas ūmiai dažnio kontrolei [1]. Kiti gairėse minimi intraveniniai BAB

yra metoprololis bei esmololis. Lyginant landiololį su šiais BAB, pastebimos išskirtinės landiololio savybės – greitesnis ir trumpesnis veikimas (landiololio terapinis efektas stebimas per 0–2 minutes nuo preparato suleidimo [2], o skilimo pusperiodis yra ne ilgesnis kaip 4 minutės [3]), didesnis vaisto aktyvumas (reikalinga 5–10 kartų mažesnė dozė nei skiriant esmololį [4]), aukštesnis kardioselektyvumas (landiololis yra 8 kartus kardioselektyvesnis nei esmololis; $\beta_1/\beta_2 = 255$ [5]) ir palyginti stipresnis neigiamas chronotropinis poveikis bei silpnesnis neigiamas inotropinis poveikis [6]. Reikšmingą šių farmakologinių ypatybių klinikinį pritaikymą įrodo pastaraisiais metais atlikti klinikiniai tyrimai, o daug patirties klinikinėje praktikoje naudojant landiololį yra sukaupusi Japonija. Iš pradžių landiololis šioje šalyje buvo skiriamas tik perioperacinių supraventrikulinių tachiaritmijų valdymui, tačiau dabar jo naudojimo indikacijos yra praplėstos ir apima ūmias bei komplikuotas būkles, ypač tas, kurių metu trinka paciento hemodinamika [7]. Visiems hemodinamiškai nestabiliems pacientams su PV turi būti taikoma dažnio kontrolė [8], ypač jei nėra laiko kardioversijai atlikti ar esant sunkių gretutinių būklių, kai kardioversija dažnai neefektyvi bei siejama su įvairiais ekstrakardiniais reiškiniais. Panašu, jog landiololis gali būti naudingas, siekiant efektyvios dažnio kontrolės. Iki šiol nors ir prieinamas, tačiau Lietuvos ligoninių klinikinėje praktikoje landiololis naudojamas palyginti retai, o sukaupta klinikinė patirtis – maža, todėl svarbu didinti informuotumą apie landiololio klinikinę reikšmę bei jo pritaikymo galimybes.

Tyrimo tikslas – apžvelgti ir apibendrinti pastaraisiais metais atliktus tyrimus, vertinančius landiololio klinikinę reikšmę ūmiai PV dažnio kontrolei.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinių tyrimų paieška atlikta PubMed duomenų bazėje, naudojant raktinius žodžius – landiololis, dažnio kontrolė, prieširdžių virpėjimas (angl. landiolol, rate control, atrial fibrillation). Naudojantis filtrais, atrinkti ne seniau kaip

prieš 5 metus (2017–2022) publikuoti bei anglų kalba aprašyti moksliniai tyrimai. Iš viso rasti 73 moksliniai darbai, iš kurių buvo atrinktos 6 publikacijos, atitinkančios apžvalgos tikslą.

Tyrimo rezultatai

Nagrinėti moksliniai tyrimai, apžvelgiantys klinikinę landiololio reikšmę, skiriant šį preparatą pacientams su PV, esant sunkių gretutinių būklių, tokių kaip ūminis ar lėtinis širdies nepakankamumas (ŠN), sepsis, arba ankstyvuoju pooperaciniu laikotarpiu po širdies operacijų.

Ūmi PV dažnio kontrolė, sergant ŠN. Skaičiuojama, jog PV paplitimas tarp ŠN sergančių pacientų yra aukštas – 10–50 proc., priklausomai nuo Niujorko širdies asociacijos (NYHA) funkcinio pajėgumo klasės [9]. Tiek PV, tiek ŠN paplitimas mūsų populiacijoje vis didėja, todėl svarbu gerai išmanyti ūmios dažnio kontrolės galimybes šios būklės pacientams. Atlikti klinikiniai tyrimai rodo, jog landiololis tokiems pacientams yra saugus ir efektyvus [10–12]. N. Iwahashi ir kt. [10] atliktame tyrime analizuotas landiololio dažnio kontrolės efektyvumas pacientams, turintiems PV bei ūminį dekompensovatą ŠN. Imtį sudarė vyresni nei 20 metų pacientai, kuriems nustatyta IV NYHA funkcinė klasė, sumažėjusi kairiojo skilvelio išmetimo frakcija (< 40 %) bei PV su ŠSD > 120 k/min. Dažnio kontrolei skirta landiololio pradinė dozė buvo 1 µg/kg/min, ją titruojant iki maksimalios 10 µg/kg/min dozės, atsižvelgiant į paciento būklę. Nustatyta, jog skiriant landiololį, 94 proc. pacientų ŠSD sumažėjo > 20 proc. nuo pradinio ir tapo < 110 k/min greičiau nei per 24 valandas. Apibendrinę rezultatus, tyrimo autoriai pateikė išvadą, jog landiololis yra tinkamiausias pacientams, kurių santykinai mažesnis kairiojo skilvelio tūris (< 84 ml/m²) ir didesnis arterinis kraujospūdis (> 97 mmHg), tačiau pabrėžė, jog landiololis yra efektyvus ir visiems kitiems pacientams, sergantiems ūmiu dekompensovotu ŠN ir PV. Tyrimo metu pacientai buvo stebėti ir dėl galimų landiololio nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip sunki bradikardija, sunki hipotenzija ar bronchospazmas, tačiau jie neišsivystė nė vienam pacientui.

Į apžvalgą įtrauktas ir tyrimas, nagrinėjęs sukeltas nepageidaujamas landiololio reakcijas ir šio preparato saugumą, skiriant jį ūmiai PV dažnio kontrolei, sergant lėtiniu ŠN. T. Yamashita ir kt. [11] tyrė landiololiu gydytus Japonijos populiacijos pacientus, kurių didžiajai daliai buvo diagnozuotas lėtinis ŠN, sumažėjusi kairiojo skilvelio išmetimo frakcija arba nustatyta III–IV NYHA funkcinė klasė. Atlikto tyrimo rezultatai dar kartą patvirtino landiololio efektyvumą – maždaug 80 proc. pacientų po landiololio paskyrimo ŠSD sumažėjo ≥ 20 proc., o kraujospūdis sumažėjo nežymiai. Tyrimo metu 12,5 proc. pacientų po landiololio paskyrimo

patyrė nepageidaujamas reakcijas. Dažniausios kardiovaskulinės reakcijos buvo hipotenzija (2,7 %), ŠN pasunkėjimas (1 %) bei bradikardija (0,6 %), tačiau dėl palyginti nedidelio skaičiaus nepageidaujamų reiškinių bei dėl trumpo landiololio veikimo, aprašyto tyrimo autoriai pateikė išvadą, jog landiololis yra saugus pacientams, sergantiems ŠN.

ŠN sergančių pacientų PV dažnio kontrolei ilgą laiką naudotas digoksinas, efektyvus dėl turimo neigiamo chronotropinio bei teigiamo inotropinio poveikių. Klinikinėje praktikoje atsiradus landiololiui, šie preparatai pradėti lyginti tarpusavyje, siekiant nustatyti efektyviausią ir saugiausią. Vienas pirmųjų mokslinių tyrimų, įrodęs, jog landiololis yra efektyvesnis bei saugumu digoksinui prilygstantis preparatas – 2013 metais publikuotas „J-Land tyrimas“ [13]. Šiame tyrime tirti tik tie pacientai, kurių kairiojo skilvelio išmetimo frakcija buvo 25 – 50 procentų. 2020 metais M. Shinohara ir kt. [12] papildomai palygino landiololio bei digoksino efektyvumą ūmiai PV dažnio kontrolei, pacientams, kurių kairiojo skilvelio išmetimo frakcija dar mažesnė – t.y. < 25 procentai. Nustatyta, jog statistiškai reikšmingas ŠSD sumažėjimas greičiau pasiekiamas skiriant landiololį nei digoksiną (ŠSD reikšmingai sumažėjo per 1 valandą po landiololio paskyrimo ir per 2 valandas nuo digoksino paskyrimo). Skiriant landiololį, ŠSD sumažėjimas yra ryškesnis. Svarbu paminėti, jog landiololį gavusių pacientų grupėje kraujospūdis buvo reikšmingai mažesnis, nei digoksiną gavusių pacientų grupėje, o dėl landiololio sukeltos hipotenzijos šį preparatą reikėjo nutraukti 5,9 proc. pacientų. Po nutraukimo kraujospūdis greitai tapo normalus dėl labai trumpo vaisto veikimo. Tyrimo autoriai pateikė išvadą, jog landiololis galimai yra efektyvesnis preparatas ūmiai PV dažnio kontrolei net ir pacientams, kurių itin maža kairiojo skilvelio išmetimo frakcija, tačiau, skiriant landiololį, tokių pacientų hemodinamika turi būti nuolat stebima.

Ūmi PV dažnio kontrolė sergant sepsiu. Esant septinei būklei, dėl suaktyvintos simpatinės nervų sistemos dažnai išsivysto įvairios tachiaritmijos, tarp jų ir PV. Tokiems pacientams tinkama dažnio kontrolė yra labai svarbi – nustatyta, jog pasiektas ŠSD < 95 k/min bei dažnio suretinimas per pirmąsias 24 valandas gerina sepsiu sergančių pacientų prognozę [14]. Y. Kakihana ir kt. [14] tyrė landiololio efektyvumą sepsio kriterijus atitinkantiems pacientams su išsivysčiusiomis tachiaritmijomis – analizuoti ne tik prieširdžių virpėjimo, bet ir prieširdžių plazdėjimo bei sinusinės tachikardijos atvejai. Nustatyta, jog pacientai, kuriems buvo paskirta landiololio, per 24 valandas statistiškai reikšmingai dažniau pasiekė tikslinį ŠSD (< 95 k/min), lyginant su kontroline pacientų grupe, kuriems nebuvo skirta jokio preparato dažnio kontrolei. Reikšmingų kraujospūdžio skirtumų tarp grupių nebuvo. Nustatyta, jog po landiololio skyrimo pacien-

tams daug rečiau išsivystė nauji aritmijų epizodai, o tai buvo siejama su mažesniu mirtingumu per ateinančias 28 dienas. Taigi, landiololis yra efektyvus sepsio sukeltų tachiaritmijų gydymo preparatas, gerinantis pacientų prognozę.

Ūmi PV dažnio kontrolė po širdies operacijų. PV epizodai dažnai pasitaiko ir pooperaciniu laikotarpiu, manoma, dėl suaktyvintos simpatinės nervų sistemos, uždegiminių procesų bei oksidacinio streso [15]. Ypač dažnai PV išsivysto po širdies operacijų. Ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu prasidėjęs PV siejamas su blogesne prognoze bei padidėjusiu mirtingumu, o papildomų iššūkių kelia ir tai, jog tokiais atvejais kartu dažnai trinka hemodinamika [16]. Kaip anksčiau aprašytų būklių metu, taip ir esant pooperaciniam PV, verta atsiminti naudingą landiololio poveikį. X. Chapalain ir kt. [15] tyrė landiololio efektyvumą ir saugumą pacientams su pooperaciniu PV ir nustatė, jog skiriant landiololį 90,7 proc. pacientų pasiekė tikslinį ŠSD (< 110 k/min) ir ŠSD sumažėjimas nuo pradinio buvo statistiškai reikšmingas. Laiko, per kurį pasiekta dažnio kontrolė, mediana – 4 valandos, o landiololio dozės, reikalingos efektyviai dažnio kontrolei, mediana – 10 µg/kg/min. 56 proc. pacientų papildomai reikėjo skirti mažą norepinefrino dozę, kad būtų palaikomas tikslinis arterinis kraujospūdis – papildomas norepinefrino skyrimas dažniausiai buvo reikalingas šeštąją landiololio skyrimo valandą. 3,7 proc. pacientų landiololio vartojimas buvo nutrauktas dėl hemodinaminio nestabilumo, o sunkių nepageidaujamų reiškinių neaprašyta. Autorių nuomone, landiololis yra saugus ir efektyvus preparatas pooperacinio PV dažnio kontrolei, skiriant jį atidžiai monitoruojamoje aplinkoje bei turint galimybes koreguoti arterinį kraujospūdį. Panašius rezultatus aprašė ir A. Ferraris ir kt. [17] – landiololis pooperaciniu laikotarpiu reikšmingai mažino ŠSD ir, lyginant su kontroline grupe, nelėmė reikšmingo arterinio kraujospūdžio ar inotropinės širdies funkcijos sumažėjimo. Šiame tyrime papildomai tirtas prevencinis landiololio poveikis, apsaugantis nuo pooperacinio PV išsivystymo – nors kontrolinėje grupėje pooperaciniu laikotarpiu PV išsivystė 32 proc. pacientų, o landiololio grupėje – tik 17 proc. pacientų, tačiau statistiškai reikšmingas šis skirtumas nebuvo, tad prevencinis landiololio poveikis pooperaciniu laikotarpiu neįrodytas. Autoriai, apibendrinami tyrimo rezultatus, teigia, jog landiololis, skiriamas mažomis dozėmis (iki 10 µg/kg/min), yra efektyvus ir hemodinamiškai saugus preparatas.

Išvados

1. Landiololis yra efektyvus preparatas ūmiai prieširdžių virpėjimo dažnio kontrolei.
2. Landiololis gali būti skiriamas pacientams, esant sunkių gretutinių būklių, tokių kaip ūminis ar lėtinis širdies

nepakankamumas, sepsis, arba ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu po širdies operacijų.

3. Landiololis yra saugus preparatas, tačiau jį rekomenduojama skirti atidžiai monitoruojamoje aplinkoje, stebint paciento hemodinamiką, neatmetant hipotenzijos išsivystymo galimybes.

Literatūra

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 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. *European Heart Journal* 2021;42(5):373-498.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab648>
2. Walter E, Heringlake M. Cost-Effectiveness Analysis of Landiolol, an Ultrashort-Acting Beta-Blocker, for Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation for the Germany Health Care System. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2020;34(4):888-97.
<https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.11.003>
3. Atarashi H, Kuruma A, Yashima M, Saitoh H, Ino T, Endoh Y, et al. Pharmacokinetics of landiolol hydrochloride, a new ultra-short-acting β-blocker, in patients with cardiac arrhythmias. *Clinical Pharmacology Therapeutics* 2000;68(2):143-50.
<https://doi.org/10.1067/mcp.2000.108733>
4. Domanovits H, Wolzt M, Stix G. Landiolol: pharmacology and its use for rate control in atrial fibrillation in an emergency setting. *Eur Heart J Suppl* 2018;20(Suppl A):A1-3.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/sux037>
5. Iguchi S, Iwamura H, Nishizaki M, Hayashi A, Senokuchi K, Kobayashi K, et al. Development of a highly cardioselective ultra short-acting beta-blocker, ONO-1101. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1992;40(6):1462-9.
<https://doi.org/10.1248/cpb.40.1462>
6. Sasao J, Tarver SD, Kindscher JD, Taneyama C, Benson KT, Goto H. In rabbits, landiolol, a new ultra-short-acting β-blocker, exerts a more potent negative chronotropic effect and less effect on blood pressure than esmolol. *Can J Anaesth* 2001;48(10):985-9.
<https://doi.org/10.1007/BF03016588>
7. Imamura T, Kinugawa K. Novel rate control strategy with landiolol in patients with cardiac dysfunction and atrial fibrillation. *ESC Heart Fail* 2020;7(5):2208-13.
<https://doi.org/10.1002/ehf2.12879>
8. Dan GA, Dan AR, Ivanescu A, Buzea AC. Acute rate control in atrial fibrillation: an urgent need for the clinician. *European Heart Journal Supplements* 2022;24(Supplement_D):D3-10.
<https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac022>

9. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *The American Journal of Cardiology* 2003;91(6, Supplement 1):2-8.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)03373-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)03373-8)
10. Iwahashi N, Takahashi H, Abe T, Okada K, Akiyama E, Matsuzawa Y, et al. Urgent Control of Rapid Atrial Fibrillation by Landiolol in Patients With Acute Decompensated Heart Failure With Severely Reduced Ejection Fraction. *Circ Rep* 2019;1(10):422-30.
<https://doi.org/10.1253/circrep.CR-19-0076>
11. Yamashita T, Nakasu Y, Mizutani H, Sumitani K. A prospective observational survey on landiolol in atrial fibrillation/atrial flutter patients with chronic heart failure - AF-CHF landiolol survey. *J Cardiol* 2019;74(5):418-25.
<https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.05.012>
12. Shinohara M, Wada R, Yano K, Akitsu K, Koike H, Kinoshita T, et al. Comparison of Landiolol and Digoxin as an Intravenous Drug for Controlling the Heart Rate in Patients with Atrial Fibrillation and Severely Depressed Left Ventricular Function. *Int Heart J* 2020;61(5):944-50.
<https://doi.org/10.1536/ihj.20-256>
13. Nagai R, Kinugawa K, Inoue H, Atarashi H, Seino Y, Yamashita T, et al. 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* 2013;77(4):908-16.
<https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-1618>
14. Kakahana Y, Nishida O, Taniguchi T, Okajima M, Morimatsu H, Ogura H, et al. Efficacy and safety of landiolol, an ultra-short-acting β 1-selective antagonist, for treatment of sepsis-related tachyarrhythmia (J-Land 3S): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020;8(9):863-72.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30037-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30037-0)
15. Chapalain X, Oilleau JF, Henaff L, Lorillon PharmD P, Saout DL, Kha P, et al. Short acting intravenous beta-blocker as a first line of treatment for atrial fibrillation after cardiac surgery: a prospective observational study. *Eur Heart J Suppl* 2022;24(Suppl D):D34-42.
<https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac025>
16. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allessie M, Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace* 2012;14(2):159-74.
<https://doi.org/10.1093/europace/eur208>
17. Ferraris A, Jacquet-Lagrèze M, Cazenave L, Fornier W, Jalalzai W, Rousseau-Saine N, et al. Effects of Landiolol on Macro-circulatory Parameters and Left and Right Ventricular Performances Following Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022;36(8 Pt B):2864-9.
<https://doi.org/10.1053/j.jvca.2022.02.016>

CLINICAL VALUE OF LANDIOLOL FOR ACUTE RATE CONTROL IN ATRIAL FIBRILLATION

G. Stankevičiūtė, P. Šerpytis

Keywords: acute condition, atrial fibrillation, landiolol, rate control.

Summary

Landiolol is an ultra-short-acting intravenous β -adrenergic receptor blocker with exceptional pharmacological properties. Landiolol effectively reduces heart rate and has a minimal effect on blood pressure, therefore it plays an important role in effective rate control in atrial fibrillation, especially with hemodynamic instability. Unfortunately, in the clinical practice of the hospitals in Lithuania, landiolol is used relatively rarely and the accumulated clinical experience is scarce. In order to increase the knowledge about the clinical value of landiolol, we reviewed and summarized recent studies that evaluated the use of landiolol for the acute rate control in atrial fibrillation. This review confirmed that landiolol is an effective and safe drug for the acute rate control in atrial fibrillation, but it is recommended to administer landiolol in a carefully monitored environment, while monitoring the patient's hemodynamics, due to the possible development of hypotension.

Correspondence to: stankeviciute.guoste@gmail.com

Gauta 2023-02-09