

## Kiểm soát tần số thất trong rung nhĩ: liệu pháp dùng thuốc

Author: Leonard I Ganz, MD, FHRSA, FACC

Section Editor: Bradley P Knight, MD, FACC

Deputy Editor: Gordon M Saperia, MD, FACC

Ở những bệnh nhân rung nhĩ (atrial fibrillation - AF), tần số thất được kiểm soát bởi đặc tính dẫn truyền của nút nhĩ thất (AV node). Ở bệnh nhân AF điển hình không được điều trị, tần số thất có thể đạt 150 lần/phút hoặc cao hơn.

Có hai lý do để ngăn chặn đáp ứng thất nhanh ở bệnh nhân rung nhĩ:

- Tránh mất ổn định huyết động và / hoặc triệu chứng.
- Tránh bệnh cơ tim do nhịp tim nhanh.

Ngoài ra, có một số bằng chứng cho thấy lợi ích của kiểm soát tần số thất trong việc làm giảm tỷ lệ tử vong. Trong một nghiên cứu đoàn hệ lớn ở Đài Loan, tỷ lệ tử vong ở những người dùng thuốc chẹn beta (43,879), thuốc chẹn kênh canxi nondihydropyridine (18.466), và [digoxin](#) (38,898) được so sánh với những người không dùng thuốc kiểm soát tần số thất. Bệnh nhân bị loại khỏi nghiên cứu nếu họ đang dùng nhiều hơn một loại thuốc làm chậm tần số. Sau khi điều chỉnh các khác biệt cơ bản, người ta nhận thấy nguy cơ tử vong thấp hơn ở bệnh nhân dùng thuốc chẹn beta (HR 0.76, 95% CI 0.74-0.78) và thuốc chẹn kênh canxi (HR 0.93, 95% CI 0.90-0.96). Tuy nhiên, nguy cơ tử vong cao hơn ở nhóm dùng digoxin (HR 1.12, 95% CI 1.10-1.14). Chúng tôi khuyên bạn nên thận trọng khi áp dụng cho thực hành lâm sàng các phát hiện trong các nghiên cứu không ngẫu nhiên này.

**NGUYÊN TẮC CHUNG** — Quản lý ban đầu ở bệnh nhân rung nhĩ (AF) đáp ứng thất nhanh liên quan đến hai quyết định:

- Xác định mức độ khẩn cấp của liệu pháp điều trị ban đầu (ví dụ, liệu pháp kiểm soát tần số đường tĩnh mạch so với đường uống, và / hoặc so với sốc điện chuyển nhịp ngay lập tức).
- Lựa chọn giữa chiến lược kiểm soát tần số và kiểm soát nhịp.

Những quyết định này không được tiến hành đơn độc và các tùy chọn không loại trừ lẫn nhau. Ví dụ, một bệnh nhân mà kiểm soát tần số có thể là chiến lược dài hạn thích hợp có thể cần chuyển nhịp khẩn cấp trong bối cảnh cấp tính do huyết động không ổn định. Mặt khác, một bệnh nhân mà một chiến lược kiểm soát nhịp dài hạn được lựa chọn có thể cần kiểm soát tần số ban đầu trong ba đến bốn tuần để cho phép điều trị kháng đông thích hợp trước khi chuyển nhịp.

**Yếu tố quyết định tần số thất** — Trong AF, hoạt động điện của tâm nhĩ có thể vượt quá 400 lần/phút. Phần lớn các xung này không dẫn được tới tâm thất do vai trò của nút nhĩ thất (AV node).

Ở bệnh nhân điển hình có AF không được điều trị, tần số thất trong ngày thay đổi từ 90 đến 170 lần/phút. Tần số thất có thể chậm hơn (ví dụ, dưới 60 lần/phút) trong các trường hợp sau:

- Gia tăng trương lực phế vị.
- Thuốc ảnh hưởng đến dẫn truyền qua nút AV.
- Bệnh lý của nút AV, cần được nghi ngờ khi tần số thất dưới 60 lần/phút mà không dùng thuốc làm chậm dẫn truyền qua nút AV.

Một tần số thất trên 200 lần/phút gợi ý một trong những điều sau đây:

- Catecholamine dư thừa
- Mất thần kinh phó giao cảm
- Cường giáp
- Một đường dẫn truyền phụ như trong hội chứng kích thích sớm.

**Mục tiêu kiểm soát tần số** — Tần số tối ưu cho bệnh nhân AF chưa được xác định [1]. Mục tiêu tương tự như khuyến cáo cho bệnh nhân nhịp xoang với bệnh lý tim mạch được ủng hộ: nhịp tim khi nghỉ  $\leq 80$  lần / phút và  $\leq 110$  lần / phút khi tập luyện vừa phải như với sáu phút đi bộ.

Các mục tiêu tương tự đã được sử dụng trong nhiều thử nghiệm về kiểm soát tần số so với kiểm soát nhịp, chẳng hạn như AFFIRM [2].

**Kiểm soát tần số so với kiểm soát nhịp** — Hai chiến lược điều trị chính ở bệnh nhân AF:

- Kiểm soát nhịp, bao gồm chuyển nhịp, thường theo sau bằng cách duy trì nhịp xoang với thuốc chống loạn nhịp.
- Kiểm soát tần số, thường dùng các loại thuốc làm chậm dẫn truyền qua nút AV.

Trong quá khứ, nhiều bác sĩ ưa thích chiến lược kiểm soát nhịp vì cải thiện triệu chứng, huyết động, và nguy cơ thuyên tắc. Tuy nhiên, những lợi ích mong đợi của kiểm soát nhịp không được xác định trong AFFIRM, RACE và các thử nghiệm ngẫu nhiên khác [2,5]. Kết quả là, một chiến lược kiểm soát tần số hiện nay được ưa dùng ở hầu hết các bệnh nhân không triệu chứng [6,7].

**Thận trọng trong hội chứng kích thích sớm** — Ở bệnh nhân AF có kích thích sớm, liệu pháp điều trị ban đầu là nhằm chuyển về nhịp xoang. Dùng [procainamide](#) hoặc [ibutilide](#) tĩnh mạch nếu huyết động ổn định, và sốc điện chuyển nhịp nên được thực hiện nếu bệnh nhân không ổn định.

Các thuốc chẹn nút AV (thuốc chẹn kênh canxi, thuốc chẹn beta, và [digoxin](#)) có thể làm tăng đáp ứng thất ở bệnh nhân AF có kích thích sớm bằng cách làm giảm dẫn truyền thông qua hệ thống nút AV-His-Purkinje bình thường. Điều này làm giảm dẫn truyền ẩn đi vào đường phụ, do đó cải thiện dẫn truyền ưu thế qua con đường phụ. Tiêm tĩnh mạch [adenosine](#), [amiodarone](#), [digoxin](#), [verapamil](#), và [diltiazem](#) do đó chống chỉ định với AF có kích thích sớm; dữ liệu được giới hạn với các thuốc chẹn beta tiêm tĩnh mạch nhưng về mặt lý thuyết là có cùng nguy cơ.

Liệu pháp điều trị dài hạn cho AF có kích thích sớm bao gồm việc triệt phá đường phụ.

**ĐIỀU TRỊ DÙNG THUỐC** — Làm chậm tần số thất trong rung nhĩ (AF) bằng cách sử dụng thuốc chẹn beta hoặc thuốc chẹn kênh canxi, và khuyến cáo ở mức thấp hơn là [digoxin](#) hoặc [amiodarone](#). Các thuốc này làm chậm dẫn truyền qua nút nhĩ thất dựa trên các cơ chế sinh lý sau đây ([hình 2](#)) [8,9]:

- Chẹn kênh canxi với thuốc chẹn kênh canxi nondihydropyridin [verapamil](#) và [diltiazem](#).
- Giảm trương lực giao cảm với thuốc chẹn beta.

- Tăng trương lực phó giao cảm với các loại thuốc tăng trương lực phó giao cảm, quan trọng nhất trong số đó là [digoxin](#).

**Thuốc chẹn beta** — Thuốc chẹn beta thường được sử dụng cho cả việc kiểm soát tần số cấp thời và dài hạn ở bệnh nhân AF.

**Kiểm soát cấp thời với thuốc chẹn beta** — Đối với việc kiểm soát cấp tính của tần số thất, [metoprolol](#), [propranolol](#), hoặc [esmolol](#) tĩnh mạch có thể có hiệu quả. Thuốc chẹn beta có thể đặc biệt hữu ích ở các trường hợp có tăng trương lực phó giao cảm (ví dụ: AF sau phẫu thuật).

[Metoprolol](#) được dùng bolus tĩnh mạch 2,5 đến 5,0 mg trong hai phút. Liều có thể được lặp lại sau khoảng thời gian năm phút lên đến tổng cộng 15 mg khi cần thiết. Trong khi các liều tiếp theo có thể được tiêm tĩnh mạch, phác đồ tối ưu vẫn chưa được xác định rõ ràng và việc sử dụng đường uống có thể được ưa thích hơn.

[Esmolol](#) là một thuốc chẹn beta tiêm tĩnh mạch tác động nhanh được chuyển hóa bởi men estease của hồng cầu, do đó có thời gian tác dụng ngắn (10 đến 20 phút) [10-12]. Esmolol có thể đặc biệt hữu ích nếu không chắc chắn rằng một thuốc chẹn beta sẽ được dung nạp, vì thời gian bán hủy ngắn của nó cho phép thử nghiệm điều trị với nguy cơ thấp. Nếu esmolol được dung nạp, thì có thể dùng thuốc chẹn beta tác dụng kéo dài.

Phác đồ dùng [esmolol](#) được khuyến cáo trong kiểm soát tần số cấp thời:

- Bolus tĩnh mạch 0,5 mg / kg trong một phút, tiếp theo là 50 µg / kg mỗi phút.
- Nếu sau 4 phút, đáp ứng không đủ, dùng thêm liều bolus khác và sau đó là truyền 100 µg / kg mỗi phút..
- Nếu sau 4 phút, đáp ứng vẫn chưa đủ, dùng bolus liều thứ ba và cuối cùng, sau đó truyền 150 µg / kg mỗi phút.
- Nếu cần thiết, tốc độ truyền có thể được tăng lên tối đa 200 µg / kg mỗi phút sau bốn phút nữa.

Ngoài ra, tốc độ có thể truyền khởi đầu ở mức 50 µg / kg mỗi phút mà không có bolus, và có thể được tăng lên 50 µg / kg mỗi phút sau mỗi 30 phút.

Có thể dùng [propranolol](#) tiêm tĩnh mạch, 1 mg trong một phút, và lặp lại tối đa ba liều trong khoảng thời gian hai phút.

**Liệu pháp dùng thuốc chẹn beta kéo dài** — Thuốc chẹn beta đường uống được sử dụng rộng rãi như là liệu pháp điều trị chính yếu để kiểm soát tần số trong AF mạn tính ([bảng 1](#)). Thuốc chẹn beta làm giảm nhịp tim khi nghỉ và tập luyện. Hầu hết thuốc beta có vẻ có hiệu quả tương tự, mặc dù [atenolol](#), [metoprolol](#), [timolol](#), [pindolol](#), và [nadolol](#) có nhiều bằng chứng hỗ trợ nhất. Có một số dữ liệu cho rằng [labetalol](#) kém hiệu quả hơn các thuốc chẹn beta khác để giảm nhịp tim khi nghỉ [7]. [Bisoprolol](#) và [carvedilol](#) cũng được sử dụng.

[Atenolol](#) và [nadolol](#) có lợi thế về thời gian bán hủy và thường được dùng một lần mỗi ngày. Theo kinh nghiệm của chúng tôi, atenolol có ưu điểm ít tác dụng phụ ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương hơn so với các thuốc chẹn beta khác. Thuốc chẹn beta tác dụng kéo dài như [propranolol](#) và [metoprolol](#) cũng có hiệu quả nếu được dung nạp. Chúng tôi thường bắt đầu với 25 mg atenolol mỗi ngày và tăng dần liều mỗi ngày lên 100 mg, đôi khi là 200 mg, nếu cần thiết.

**Thuốc chẹn kênh canxi** — Thuốc chẹn kênh canxi nondihydropyridine [verapamil](#) và [diltiazem](#) rất hữu ích trong việc quản lý AF khi không có kích thích sớm. Những loại thuốc này có thể được dùng đường tĩnh mạch để kiểm soát tần số cấp tính và có thể làm chậm tần số dài hạn khi sử dụng đường uống.

**Thuốc chẹn kênh canxi trong kiểm soát tần số cấp thời** — Chúng tôi ưa thích dùng [diltiazem](#) hơn là [verapamil](#). Tuy nhiên, verapamil tiêm tĩnh mạch có thể được dùng với liều 5 đến 10 mg trong 2-3 phút; liều này có thể được lặp lại sau mỗi 15 đến 30 phút, khi cần thiết. Khi kiểm soát tần số đạt được với bolus tĩnh mạch, chúng tôi bắt đầu truyền duy trì ở mức 5 mg / giờ, có thể lên đến 20 mg mỗi giờ, nếu cần thiết [31,32]. Thời gian khởi phát tác dụng là trong vòng hai phút và đạt đỉnh trong 10 đến 15 phút. Hiệu quả kiểm soát đáp ứng thất sẽ mất đi trong khoảng 90 phút nếu các liều bolus lặp lại hoặc truyền duy trì không được dùng.

Phác đồ tiêm tĩnh mạch [diltiazem](#) được đề xuất bởi Diltiazem Atrial Fibrillation/Atrial Flutter Study Group [26-28]. Diltiazem được dùng với liều bolus tĩnh mạch 0,25 mg / kg (liều người lớn trung bình 20 mg) trong hai phút; trong 15 phút, nếu liều thứ nhất được dung nạp nhưng không tạo ra đáp ứng mong muốn (giảm 20% tần số ban đầu hoặc

nhịp tim nhỏ hơn hoặc bằng 100 lần / phút), dùng liều bolus thứ hai 0,35 mg / kg (liều người lớn trung bình 25 mg) trong hai phút; ở những người đáp ứng với liều bolus thứ nhất hoặc thứ hai, bắt đầu truyền duy trì từ 5 đến 15 mg / h. Phác đồ này thường kiểm soát tần số thất trong vòng bốn đến năm phút.

**Liệu pháp dùng thuốc chẹn kênh canxi kéo dài** — Liều khởi đầu dùng đường uống của [verapamil](#) là 40 mg ba hoặc bốn lần mỗi ngày tăng lên tối đa 360 mg / ngày chia làm nhiều lần.

Dùng [diltiazem](#) đường uống được bắt đầu ở mức 30 mg bốn lần mỗi ngày. Liều tối đa thông thường là tổng 360 đến 480 mg mỗi ngày (tức là 90 đến 120 mg bốn lần mỗi ngày).

[Diltiazem](#) và [verapamil](#) không nên dùng cho bệnh nhân suy tim nặng (New York Heart Failure class III hoặc IV), hội chứng kích thích sớm, hoặc hạ huyết áp đáng kể. Ngoài ra, cần thận trọng với những bệnh nhân bị rối loạn chức năng nút xoang, bệnh gan, hạ huyết áp nhẹ, block nhĩ thất độ 1, hoặc dùng đồng thời các loại thuốc khác ức chế chức năng nút xoang hoặc làm chậm dẫn truyền nhĩ thất.

**Digoxin** — Chúng tôi thường dành [digoxin](#) cho những bệnh nhân có tần số không được kiểm soát đầy đủ với việc sử dụng thuốc chẹn beta và thuốc chẹn kênh canxi. Nó không hiệu quả như hai loại thuốc này và việc sử dụng nó có liên quan đến tỷ lệ tử vong cao hơn. Nó có thể không thích hợp để sử dụng ở những bệnh nhân lớn tuổi.

Các nghiên cứu quan sát nhỏ, lâu đời và phân tích sau các thử nghiệm lâm sàng đã đạt được các kết luận khác nhau, một số cho thấy sự gia tăng tỷ lệ tử vong [\[36-38\]](#) và một số khác thì không [\[39,40\]](#). Tương tự như vậy, nhiều nghiên cứu quan sát lớn hơn, cũng cho các kết luận khác nhau, với ít nhất hai nghiên cứu cho thấy tăng tỷ lệ tử vong do tất cả các nguyên nhân khoảng 20 phần trăm [\[41,42\]](#) và một cho thấy không tăng [\[43\]](#).

**Liều dùng và theo dõi** — [Digoxin](#) có thể được dùng đường uống, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp, mặc dù chúng tôi không sử dụng đường tiêm bắp. Digoxin đường tĩnh mạch khởi phát tác động trong vòng 15 đến 30 phút, và đạt đỉnh trong một đến năm giờ.

Nếu [digoxin](#) được sử dụng, nồng độ cần được theo dõi định kỳ. Mặc dù sự tương quan giữa nồng độ thuốc và kiểm soát tần số thất là kém, sự hiện diện của nồng độ digoxin trong huyết thanh thấp là hữu ích ở chỗ nó cho phép dùng liều cao hơn. Tuy nhiên, do lo ngại về sự gia tăng tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân dùng thuốc, chúng tôi cố gắng giữ ở mức dưới 1.0 ng / mL (1.28 nmol / L).

**Amiodarone** — [Amiodarone](#) thường được sử dụng để duy trì nhịp xoang ở bệnh nhân AF dùng chiến lược kiểm soát nhịp. Tuy nhiên, amiodarone cũng có thể làm chậm tần số thất ở những bệnh nhân vẫn còn AF. Trong một nghiên cứu, ví dụ, amiodarone đường tĩnh mạch (7 mg / kg), [flecainide](#), hoặc giả dược đã được dùng cho 98 bệnh nhân với AF khởi phát gần đây (0,5 đến 72 giờ) [\[54\]](#). Ngay cả khi AF không quay trở về nhịp xoang, amiodarone nhanh chóng làm chậm tần số thất trong khoảng thời gian quan sát tám giờ ([hình 4](#)). Ngoài ra, ở những bệnh nhân nặng, amiodaron có thể ít gây hạ huyết áp hơn là tiêm tĩnh mạch [diltiazem](#) [\[55\]](#).

Do nguy cơ tác dụng phụ lâu dài, guideline năm 2014 của American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society AF khuyến cáo rằng [amiodarone](#) có thể được sử dụng như là lựa chọn hàng thứ hai để kiểm soát tần số lâu dài chỉ khi các liệu pháp khác không thành công hoặc chống chỉ định [\[45,46\]](#). Chúng tôi đồng ý với vai trò rất hạn chế của amiodarone trong việc kiểm soát tần số dài hạn và khuyến cáo rằng bệnh nhân được điều trị với amiodarone cần được theo dõi cẩn thận, bao gồm theo dõi các tác dụng phụ đã biết.

**Magnesium sulfate** — Magiê có các đặc điểm sinh lý cho thấy rằng nó có thể có hiệu quả trong việc kiểm soát tần số trong AF. Các nghiên cứu nhỏ ban đầu cung cấp cơ sở cho một thử nghiệm lâm sàng trong đó 199 bệnh nhân có AF đáp ứng thất nhanh (tần số thất trung bình là 142 lần / phút) được điều trị bằng liệu pháp thông thường để kiểm soát tần số, thường nhất là [digoxin](#), và được phân ngẫu nhiên vào nhóm dùng [magnesium sulfate](#) (2,5 g trên 20 phút, sau đó là 2,5 g trong hai giờ) hoặc giả dược [56]. Liệu pháp dùng magiê làm tăng khả năng đạt được tần số thất < 100 lần / phút (65 so với 34% của giả dược) và chuyển về nhịp xoang (27 so với 12% của giả dược). Tuy nhiên, sự khác biệt về tần số thất trung bình không bao giờ vượt quá 12 lần / phút.

**Liệu pháp kết hợp** — Ở những bệnh nhân không đạt được kiểm soát tần số thất đầy đủ với một loại thuốc duy nhất, chúng tôi cố gắng điều trị phối hợp với thuốc chẹn beta và thuốc chẹn kênh canxi. Khi chúng được sử dụng cùng nhau, bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận về nhịp tim chậm và hạ huyết áp. Digoxin được dành riêng cho những bệnh nhân có chức năng tâm thu thất trái bảo tồn, người không đạt được kiểm soát tần số với thuốc chẹn beta và thuốc chẹn kênh canxi và khi một thủ thuật can thiệp như triệt phá qua catheter hoặc cắt đốt nút nhĩ thất không được xem xét. Nếu digoxin được sử dụng, nồng độ digoxin nên được theo dõi định kỳ. Chúng tôi cố gắng giữ ở mức dưới 1.0 ng / mL (1.28 nmol / L).

**SO SÁNH HIỆU QUẢ** — Có rất ít nghiên cứu trực tiếp so sánh hiệu quả của các loại thuốc này. Nói chung, thuốc chẹn kênh canxi có hiệu quả khi nghỉ ngơi và tập luyện, thuốc chẹn beta có hiệu quả tương tự khi nghỉ ngơi, nhưng hiệu quả hơn khi tập luyện và digitalis có hiệu quả khi nghỉ ngơi nhưng kém hiệu quả hơn so với các loại thuốc khác khi tập luyện. Vì vậy, điều đặc biệt quan trọng là phải đánh giá nhịp tim khi gắng sức ở những bệnh nhân được điều trị bằng [digoxin](#) đơn độc.

**TÓM TẮT VÀ KHUYẾN CÁO** — Những tóm tắt và khuyến cáo sau đây thống nhất với guideline năm 2014 của American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society AF [45,46].

**Kiểm soát tần số cấp thời** — Ở những bệnh nhân AF đáp ứng thất nhanh, kiểm soát tần số cấp tính thường đạt được với thuốc tiêm tĩnh mạch.

Ở những bệnh nhân như vậy, chúng tôi đề xuất cách tiếp cận sau:

- Ở những bệnh nhân không có suy tim hoặc hạ huyết áp đáng kể, chúng tôi đề xuất dùng thuốc chẹn beta hoặc thuốc chẹn kênh canxi nondihydropyridine (**Grade 2B**).
- Tiêm tĩnh mạch [diltiazem](#), sử dụng phác đồ như trên, là lựa chọn ưa thích của chúng tôi trong trường hợp này. Tuy nhiên, với dữ liệu so sánh có giới hạn, tiêm tĩnh mạch [verapamil](#) hoặc thuốc chẹn beta như [metoprolol](#), [propranolol](#), hoặc [esmolol](#) là lựa chọn thay thế hợp lý [58].
- Nếu không chắc chắn liệu pháp điều trị có được dung nạp hay không, [esmolol](#) có thể được dùng một cách thận trọng vì thời gian bán hủy rất ngắn của nó cho phép thử nghiệm điều trị với nguy cơ thấp.
- Ở những bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ với liệu pháp ban đầu bằng thuốc chẹn beta hoặc thuốc chẹn kênh canxi tĩnh mạch, chúng tôi khuyên bạn nên bổ sung digoxin tiêm tĩnh mạch làm thuốc hàng thứ hai trong liệu pháp phối hợp (**Grade 2C**). Một số bệnh nhân có mức độ kiểm soát tần số tốt với thuốc chẹn beta hơn là thuốc chẹn kênh canxi và ngược lại. Do đó, ở những bệnh nhân có đáp ứng không đầy đủ với một trong hai loại thuốc này, việc chuyển sang một loại thuốc khác là một lựa chọn thay thế cho việc dùng thêm digoxin.
- Nếu đạt được kiểm soát tần số, chúng tôi cố gắng chỉ sử dụng thuốc thứ hai và tránh sử dụng liệu pháp kết hợp thuốc chẹn beta và thuốc chẹn kênh canxi. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân không có hạ huyết áp hoặc rối loạn chức năng thất trái đáng kể, các loại thuốc này có thể được sử dụng cùng nhau, và trong một số trường hợp, cả ba loại (ví dụ, thuốc chẹn beta, thuốc chẹn kênh canxi và digoxin) có thể cần thiết để đạt được kiểm soát tần số thích hợp. Ở những bệnh nhân có suy tim tiến triển hoặc hạ huyết áp đáng kể, chúng tôi khuyên bạn nên tiêm tĩnh mạch [digoxin](#) như liệu pháp điều trị đầu tiên (**Grade 2C**).
- Ở những bệnh nhân không đáp ứng hoặc không dung nạp thuốc chẹn kênh canxi, thuốc chẹn beta và / hoặc [digoxin](#), chúng tôi khuyến cáo nên dùng [amiodarone](#) trong kiểm soát tần số thất cấp thời (**Grade 2C**). Ở những bệnh nhân như vậy, việc sử dụng amiodarone để kiểm soát tần số là một chiến lược ngắn hạn (ví dụ, vài giờ đến vài ngày). Thuốc không nên được sử dụng nếu có kích thích sớm.

**Kiểm soát tần số dài hạn** — Sử dụng các thuốc block dẫn truyền qua nút AV, ít nhất 75% bệnh nhân AF có thể đạt

được mục tiêu kiểm soát tần số  $\leq 80$  lần / phút và trên 90% có thể đạt được mục tiêu  $\leq 110$  lần / phút. Tuy nhiên, đạt được mục tiêu này đòi hỏi phải theo dõi chặt chẽ, điều chỉnh thuốc, và thường phải điều trị kết hợp. Ở những bệnh nhân như vậy, việc điều chỉnh thường có thể được thực hiện với điều trị ngoại trú.

Mặc dù có sự khác biệt về hiệu quả của các loại thuốc khác nhau được sử dụng để kiểm soát tần số, có khả năng theo dõi và điều chỉnh điều trị là những yếu tố quan trọng hơn trong chiến lược kiểm soát tần số thành công hơn là lựa chọn thuốc ban đầu ([phác đồ 1](#)).

- Chúng tôi đề xuất mục tiêu kiểm soát tần số  $< 85$  lần / phút, đối với bệnh nhân AF có triệu chứng lựa chọn chiến lược kiểm soát tần số ([Grade 2C](#)). Đối với những bệnh nhân tiếp tục biểu hiện các triệu chứng không đáp ứng mục tiêu, cần thực hiện một xem xét liệu tần số mục tiêu thấp có làm giảm triệu chứng hay không. Đối với bệnh nhân AF vĩnh viễn không biểu hiện triệu chứng, mục tiêu kiểm soát tần số  $< 110$  lần / phút có thể là hợp lý, miễn là bệnh nhân không tiến triển rối loạn chức năng LV. Theo dõi cẩn thận các triệu chứng và / hoặc sự tiến triển rối loạn chức năng LV là bắt buộc.
- Ở những bệnh nhân cần điều trị dài hạn, chúng tôi đề nghị điều trị ban đầu bằng thuốc chẹn beta đường uống hoặc thuốc chẹn kênh canxi nondihydropyridine ([Grade 1B](#)).
  - Thuốc chẹn beta được ưu tiên ở những bệnh nhân có bệnh mạch vành, suy tim do rối loạn chức năng tâm thu và ở những bệnh nhân có tần số thất gia tăng không thích hợp khi tập luyện. Trong cả hai trường hợp đầu tiên, thuốc chẹn beta cải thiện khả năng sống còn của bệnh nhân.

Mặc dù có những ưu điểm này, thuốc chẹn beta là chống chỉ định hoặc chống chỉ định tương đối ở một số bệnh nhân, và những người không thể dung nạp được các tác dụng phụ.

- Thuốc chẹn kênh canxi nondihydropyridine được ưu tiên ở những bệnh nhân có bệnh phổi mạn tính và ở những bệnh nhân không dung nạp thuốc chẹn beta. Trong số các thuốc chẹn kênh canxi, [verapamil](#) có tác dụng chẹn nút AV lớn hơn [diltiazem](#), và sự lựa chọn giữa các loại thuốc này thường được quyết định bởi tác dụng phụ. Diltiazem có thể được ưu tiên ở bệnh nhân suy tim nhẹ nếu thuốc chẹn beta chống chỉ định hoặc không dung nạp.
- Ở những bệnh nhân có kiểm soát tần số không đầy đủ với liều dung nạp tối đa của thuốc chẹn beta hoặc thuốc chẹn kênh canxi, chúng tôi khuyên bạn nên bổ sung [digoxin](#) ([Grade 2C](#)).
- Ở những bệnh nhân không đạt được kiểm soát tần số với liều dung nạp tối đa của thuốc chẹn beta và thuốc chẹn kênh canxi nondihydropyridine dùng phối hợp, chúng tôi khuyên bạn nên thêm [digoxin](#) nếu cất đốt nút nhĩ thất, kiểm soát nhịp bằng thuốc, hoặc triệt phá qua catheter không được xem xét ([Grade 2C](#)). Theo dõi cẩn thận các tác dụng phụ như nhịp tim chậm là bắt buộc. Một số bệnh nhân sẽ không đạt được kiểm soát tần số đầy đủ với liệu pháp dùng thuốc do đáp ứng kém hoặc không dung nạp thuốc. Trong những trường hợp như vậy, các lựa chọn bao gồm xem xét lại chiến lược kiểm soát nhịp và liệu pháp không dùng thuốc để kiểm soát tần số thất ([phác đồ 1](#)).

## REFERENCES

1. Dorian P. Rate control in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362:1439.
2. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825.
3. 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.
4. Groenveld HF, Tijssen JG, Crijns HJ, et al. Rate control efficacy in permanent atrial fibrillation: successful and failed strict rate control against a background of lenient rate control: data from RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:741.
5. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1834.
6. Snow V, Weiss KB, LeFevre M, et al. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2003; 139:1009.
7. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med* 2003; 139:1018.
8. Pritchett EL. Management of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 326:1264.
9. Atrial fibrillation: current understandings and research imperatives. The National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1830.
10. Shettigar UR, Toole JG, Appunni DO. Combined use of esmolol and digoxin in the acute treatment of atrial fibrillation or flutter. *Am Heart J* 1993; 126:368.
11. Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, Das G. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989; 63:925.
12. Schwartz M, Michelson EL, Sawin HS, MacVaugh H 3rd. Esmolol: safety and efficacy in postoperative cardiothoracic patients with supraventricular tachyarrhythmias. *Chest* 1988; 93:705.
13. Joglar JA, Acosta AP, Shusterman NH, et al. Effect of carvedilol on survival and hemodynamics in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction: retrospective analysis of the US Carvedilol Heart Failure Trials Program. *Am Heart J* 2001; 142:498.
14. Rawles JM, Metcalfe MJ, Jennings K. Time of occurrence, duration, and ventricular rate of paroxysmal atrial fibrillation: the effect of digoxin. *Br Heart J* 1990; 63:225.
15. DiBianco R, Morganroth J, Freitag JA, et al. Effects of nadolol on the spontaneous and exercise-provoked heart rate of patients with chronic atrial fibrillation receiving stable dosages of digoxin. *Am Heart J* 1984; 108:1121.

16. Atwood JE, Sullivan M, Forbes S, et al. Effect of beta-adrenergic blockade on exercise performance in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:314.
17. Klein HO, Pauzner H, Di Segni E, et al. The beneficial effects of verapamil in chronic atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1979; 139:747.
18. Panidis IP, Morganroth J, Baessler C. Effectiveness and safety of oral verapamil to control exercise-induced tachycardia in patients with atrial fibrillation receiving digitalis. *Am J Cardiol* 1983; 52:1197.
19. Tommaso C, McDonough T, Parker M, Talano JV. Atrial fibrillation and flutter. Immediate control and conversion with intravenously administered verapamil. *Arch Intern Med* 1983; 143:877.
20. Hwang MH, Danoviz J, Pacold I, et al. Double-blind crossover randomized trial of intravenously administered verapamil. Its use for atrial fibrillation and flutter following open heart surgery. *Arch Intern Med* 1984; 144:491.
21. Waxman HL, Myerburg RJ, Appel R, Sung RJ. Verapamil for control of ventricular rate in paroxysmal supraventricular tachycardia and atrial fibrillation or flutter: a double-blind randomized cross-over study. *Ann Intern Med* 1981;94:1.
22. Stern EH, Pitchon R, King BD, et al. Clinical use of oral verapamil in chronic and paroxysmal atrial fibrillation. *Chest* 1982; 81:308.
23. Lang R, Klein HO, Weiss E, et al. Superiority of oral verapamil therapy to digoxin in treatment of chronic atrial fibrillation. *Chest* 1983;83:491.
24. Lundström T, Rydén L. Ventricular rate control and exercise performance in chronic atrial fibrillation: effects of diltiazem and verapamil. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:86.
25. Böhm M, Schwinger RH, Erdmann E. Different cardiodepressant potency of various calcium antagonists in human myocardium. *Am J Cardiol* 1990; 65:1039.
26. Salerno DM, Dias VC, Kleiger RE, et al. Efficacy and safety of intravenous diltiazem for treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. The Diltiazem-Atrial Fibrillation/Flutter Study Group. *Am J Cardiol* 1989; 63:1046.
27. Ellenbogen KA, Dias VC, Plumb VJ, et al. A placebo-controlled trial of continuous intravenous diltiazem infusion for 24-hour heart rate control during atrial fibrillation and atrial flutter: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:891.
28. Ellenbogen KA, Dias VC, Cardello FP, et al. Safety and efficacy of intravenous diltiazem in atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1995; 75:45.
29. Steinberg JS, Katz RJ, Bren GB, et al. Efficacy of oral diltiazem to control ventricular response in chronic atrial fibrillation at rest and during exercise. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:405.
30. Roth A, Harrison E, Mitani G, et al. Efficacy and safety of medium- and high-dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate at rest and during exercise in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 1986;73:316.
31. Barbarash RA, Bauman JL, Lukazewski AA, et al. Verapamil infusions in the treatment of atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med* 1986; 14:886.
32. Phillips BG, Gandhi AJ, Sanoski CA, et al. Comparison of intravenous diltiazem and verapamil for the acute treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. *Pharmacotherapy* 1997; 17:1238.
33. Klein HO, Lang R, Weiss E, et al. The influence of verapamil on serum digoxin concentration. *Circulation* 1982; 65:998.
34. Hori R, Okamura N, Aiba T, Tanigawara Y. Role of P-glycoprotein in renal tubular secretion of digoxin in the isolated perfused rat kidney. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266:1620.
35. Hedman A, Angelin B, Arvidsson A, et al. Digoxin-verapamil interaction: reduction of biliary but not renal digoxin clearance in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49:256.



36. Hallberg P, Lindbäck J, Lindahl B, et al. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63:959.
37. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin--analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2013; 34:1481.
38. 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;8:49.
39. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Digoxin in atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort study of Atrial Fibrillation (SCAF). *Heart* 2010; 96:275.
40. Gheorghiade 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 analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J* 2013; 34:1489.
41. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:660.
42. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet* 2015;385:2363.
43. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, et al. Digoxin Use and Subsequent Outcomes Among Patients in a Contemporary Atrial Fibrillation Cohort. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:2691.
44. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, et al. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:1063.
45. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline 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 Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130:2071.
46. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130:e199.
47. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:304.
48. Beasley R, Smith DA, McHaffie DJ. Exercise heart rates at different serum digoxin concentrations in patients with atrial fibrillation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290:9.
49. Falk RH, Leavitt JI. Digoxin for atrial fibrillation: a drug whose time has gone? *Ann Intern Med* 1991; 114:573.
50. David D, Segni ED, Klein HO, Kaplinsky E. Inefficacy of digitalis in the control of heart rate in patients with chronic atrial fibrillation: beneficial effect of an added beta adrenergic blocking agent. *Am J Cardiol* 1979; 44:1378.
51. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000; 49:47.
52. Khalsa A, Edvardsson N, Olsson SB. Effects of metoprolol on heart rate in patients with digitalis treated chronic atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 1978; 1:91.
53. Sarter BH, Marchlinski FE. Redefining the role of digoxin in the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992; 69:71G.

54. Donovan KD, Power BM, Hockings BE, et al. Intravenous flecainide versus amiodarone for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995; 75:693.
55. Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, et al. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med* 2001; 29:1149.
56. Davey MJ, Teubner D. A randomized controlled trial of magnesium sulfate, in addition to usual care, for rate control in atrial fibrillation. *Ann Emerg Med* 2005; 45:347.
57. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1201.
58. Tamariz LJ, Bass EB. Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004; 22:35.

Topic 938 Version 42.0

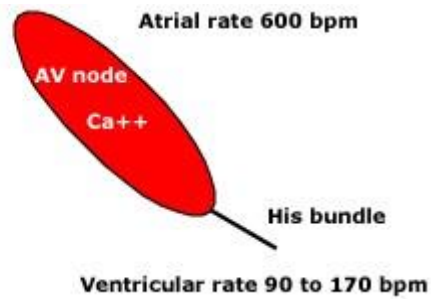
## GRAPHICS

### Physiology of the AV node in AF

---

#### Properties of AV node

- AP phase 0 is calcium mediated (slow response tissue); impulse conduction is slow
- Parasympathetic innervation (vagus nerve); slows conduction
- Sympathetic innervation; speeds conduction



---

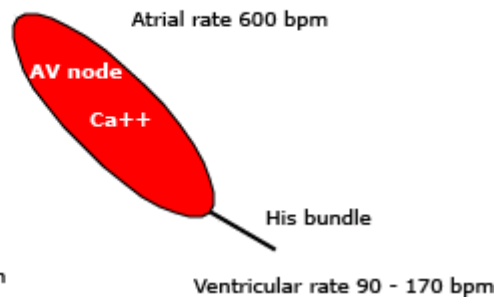
The atrioventricular (AV) node modulates the response between the atrium and the ventricle. In atrial fibrillation, the atrial rate is up to 600 beats per minute while the ventricular rate in response is 90 to 170 beats per minute; this difference in the rate results from several properties of the AV node that impede impulse conduction. The AV node generates a slow action potential (AP) that is mediated by calcium ( $\text{Ca}^{++}$ ) ion currents; the node is therefore slow response tissue. Parasympathetic innervation via the vagus nerve also slows conduction, while activation of the sympathetic nervous system speeds conduction.

Graphic 75699 Version 1.0

## Effect of drugs on AV function in AF

---

- Calcium channel blockers (diltiazem, verapamil) — slow conduction
- Digoxin (vagotonic); slows conduction
- Beta blockers (sympatholytic) — slow conduction
- Adenosine — slows conduction
- Increased vagal tone with carotid massage, Valsalva, edrophonium — slows conduction



---

Various drugs can slow conduction through the atrioventricular node in atrial fibrillation by altering its physiology. The calcium ( $\text{Ca}^{++}$ ) channel blockers, primarily diltiazem and verapamil, block the influx of calcium and therefore slow conduction by reducing the upstroke of the action potential; digoxin, carotid massage, Valsalva maneuver, and edrophonium are vagotonic and slow conduction by increasing parasympathetic effects on the node; beta blockers slow conduction by offsetting sympathetic inputs; and adenosine slows conduction only transiently by increasing potassium conduction and decreasing calcium influx.

Graphic 51932 Version 1.0

## Beta blocker properties

Drug	Alpha blockade	Beta-1 selectivity	ISA	MSA	Lipophilicity	Usual dose*	Half life, hours†	Elimination
Acebutolol	No	Yes	Yes	Yes	Low	100 to 400 mg twice per day	3 to 4	Hepatic (primary) Renal (secondary)
Atenolol	No	Yes	No	No	Low	50 to 200 mg once daily	6 to 9	Renal
Betaxolol	No	Yes	No	Yes	Low	10 to 20 mg once daily	14 to 22	Hepatic (primary) Renal (secondary)
Bisoprolol	No	Yes	No	No	Moderate	2.5 to 20 mg once daily	9 to 12	Renal and hepatic
Carteolol	No	No	Yes	No	Low	2.5 to 5 mg once daily	6	Renal
Carvedilol	Yes	No	No	Yes	High	3.125 to 25 mg twice per day	7 to 10	Biliary (primary) Hepatic (secondary)
Esmolol	No	Yes	No	No	Low	IV only 250 to 500 micrograms/kg over one minute then 25 to 50 micrograms/kg per minute as IV infusion; titrate incrementally up to maximum of 300 microgram/kg per minute $\Delta$	9 minutes	Blood esterase

Labetalol	Yes	No	Yes (Beta <sub>2</sub> )	Low	Moderate	IV 20 mg <sup>Δ</sup> Orally 100-400 mg two or three times per day	3 to 4	Hepatic
Metoprolol tartrate	No	Yes	No	Low	Moderate	IV 1.25 to 5 mg <sup>Δ</sup> Orally 25 to 100 mg two or three times per day	3 to 4 (7 to 9 hours in poor metabolizers)	Hepatic via CYP2D6 (polymorphic)
Metoprolol succinate (extended release)	No	Yes	No	Low	Moderate	Orally 50 to 400 mg once daily	Apparent half-life prolonged by continuous osmotic release over ~20 hours	Hepatic via CYP2D6 (polymorphic)
Nadolol	No	No	No	No	Low	40 to 160 mg	20 to 24	Renal

						once daily		
Nebivolol	No	Yes	No	No	High	5 to 40 mg once daily	10 to 12 (19 to 32 poor metabolizers)	Hepatic
Oxprenolol <sup>◇</sup>	No	No	Yes	Yes	Moderate	40 to 80 mg three times per day	1.5	Hepatic
Penbutolol	No	No	Yes	No	High	10 to 40 mg once daily	5	Hepatic
Pindolol	No	No	Yes	Low	Moderate	5 to 30 mg twice per day	3 to 4	Hepatic (primary) Renal (secondary)
Propranolol	No	No	No	Yes	High	IV 1 to 5 mg <sup>Δ</sup> Orally 10 to 80 mg two to four times daily	3 to 4	Hepatic
Sotalol <sup>§</sup>	No	No	No	No	Low	80 to 160 mg twice per day	12	Renal
Timolol	No	No	No	No	Moderate	10 to 30 mg twice per day	4 to 5	Hepatic (primary) Renal (secondary)

ISA: intrinsic sympathomimetic activity; MSA: membrane stabilizing activity; IV: intravenous.

\* Range of usual, oral, anti-hypertensive dose, unless "IV" noted.

¶ Duration of hypotensive effect, in general, is longer than may be predicted by serum half-life. <sup>Δ</sup> Usual initial IV dose. Subsequent dosing generally needed. See drug monograph for detail.

<sup>◇</sup> Not available in US.

<sup>§</sup> Sotalol has independent class III antiarrhythmic activity.

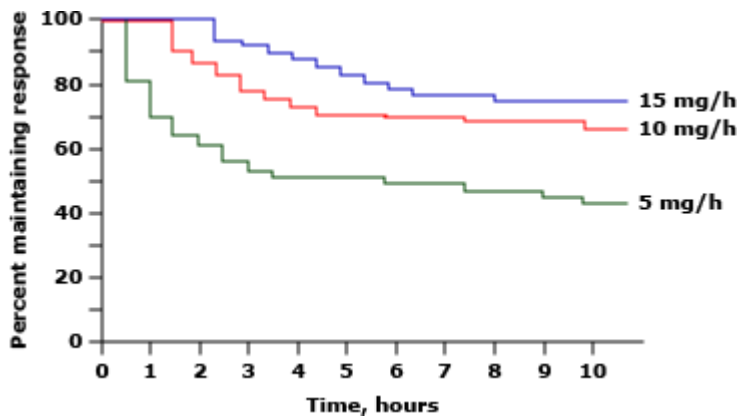
Prepared with data from:

1. Frishman WH, Alwarshetty M.  $\beta$ -Adrenergic blockers in systemic hypertension pharmacokinetic considerations related to current guidelines. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41:505.
2. Brubacher JR.  $\beta$ -Adrenergic Antagonists. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th ed, Nelson LS (Ed), McGraw-Hill, New York 2010.

Graphic 82571 Version 9.0

## Dose response to diltiazem for rate control in atrial fibrillation

---



---

Kaplan-Meier analysis of the percentage of patients maintaining a therapeutic rate control response to each dose level of intravenous diltiazem infusion in patients who initially responded to bolus diltiazem. Maintenance of rate control was greater at doses of 10 to 15 mg/h.

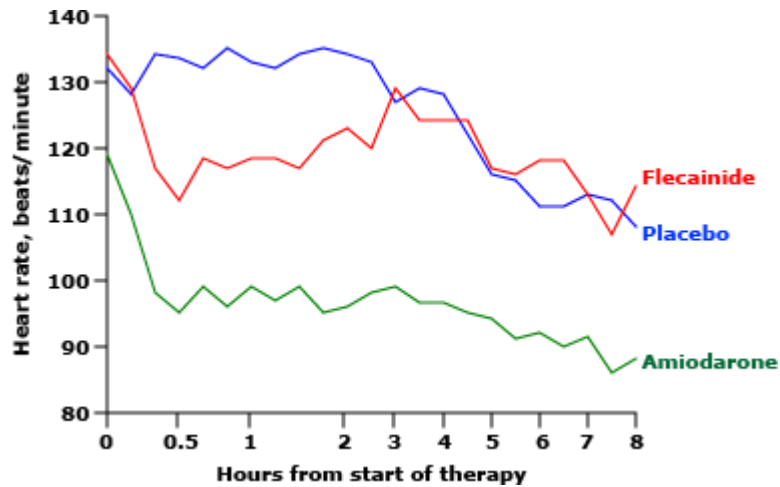
*Data from Ellenbogen KA, Dias VC, Cardello FP, et al. Am J Cardiol 1995; 75:45.*

Graphic 80630 Version 3.0



## Efficacy of amiodarone in rate control for atrial fibrillation

---



---

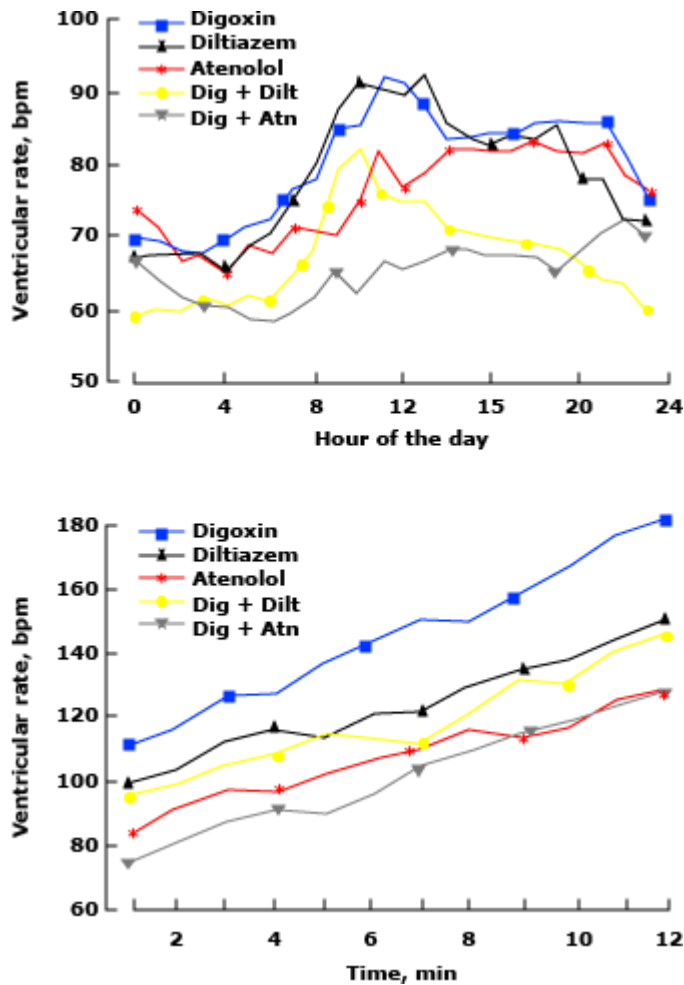
Effect of intravenous placebo, amiodarone, and flecainide on the ventricular response to atrial fibrillation in patients who failed to revert to sinus rhythm after the initiation of therapy. Amiodarone slowed the ventricular response, an effect that was not seen with flecainide or placebo. Although flecainide was less effective for rate control, it was associated with earlier reversion to sinus rhythm than amiodarone or placebo. Note that the time scale is nonlinear.

---

Data from Donovan KD, Power BM, Hockings GE, et al. *Am J Cardiol* 1995; 75:693.

Graphic 81119 Version 3.0

## Atenolol plus digoxin is most effective for rate control in AF



In a study of 12 patients which compared the effect of various atrioventricular nodal drugs on heart rate during atrial fibrillation (AF), digoxin plus atenolol was the most effective therapy for attenuating the circadian rhythmicity of heart rate (upper panel) and the peak heart rate with exercise (bottom panel). The least effective therapies were digoxin or diltiazem administered as single agents.

Data from Farshi R, Kistner D, Sarma JS, et al. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:304.

Graphic 73989 Version 2.0

## Management algorithm of permanent atrial fibrillation - rate control

---

