

ANTIARYTMIKA

Pavel Grodza

Praha, 1.4.2014



Umístění přednášek v pdf

- www.spolekostrava.estranky.cz
- www.edupharmacy.cz



Mechanismus vzniku arytmií

- Porucha tvorby vzruchu
- Porucha vedení vzruchu
- Kombinace obou předchozích poruch



Příčiny vzniku arytmií

Poškození myokardu

ischémie

zánět

degenerativní postižení

Poruchy homeostázy

elektrolytová nerovnováha – např. hypokalémie

acidobazická nerovnováha

Poruchy hormonální regulace

stres, thyreotoxikóza

Léčiva

všechna antiarytmika mohou mít *proarytmogenní efekt*

kardioglykosidy (digoxin),...

léčiva zasahující do repolarizace (prodlužující QT interval)

Poruchy srdečního rytmu

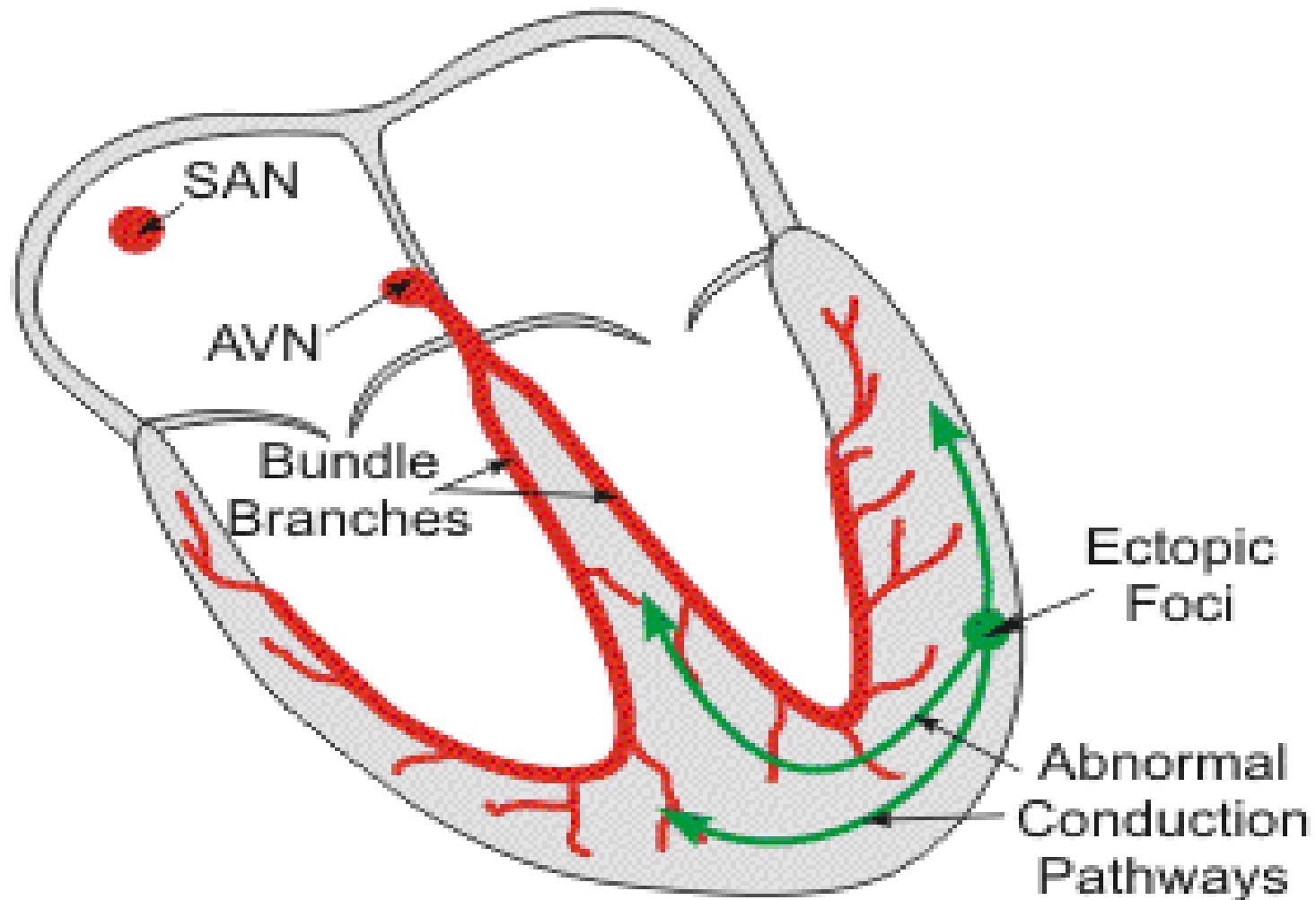
porucha tvorby impulsu

- **poruchy tvorby impulsu**-abnormální automaticita SA uzlu-sick-sinusy, sinusová tachykardie, sinusové extrasystoly,
- **přesun pacemakerové aktivity** z SA uzlu do jiné oblasti myokardu(heterotopní)-síňové extrasystoly, supraventrikulární tachykardie



Přemístění pacemakeru

Abnormal Electrical Conduction
due to Ventricular Ectopic Foci



Poruchy srdečního rytmu poruchy vedení impulsu

- AV-blokáda-**I.stupeň**-jen prodloužení převodu,
II.stupeň-ne všechny vzruchy se převedou(periodicita-Wenkebach,Mobitz),
III.stupeň-žádný vzruch se nepřevede
- SA-blokáda
- raménkové blokády- pravé,levé,hemiblok
- **prodloužený Q-T**...arytmie torsade-de-pointes,synkopa



Stupně AV-blokády



Léčiva a některé okolnosti ovlivňující Q-T interval

- chinidin ,dizopyramid,amiodaron,sotalol
- ampicilin,erytromycin,doxorubicin
- tricyklická antidepresiva,thioridazin
- cisaprid,
ketokonazol,astemizol,terfenadin.....

- hypokalémie,mentální
anorexie,nízkokalorické diety,nitrolební
krvácení,vrozené(i s hluchotou)



Citalopram, Escitalopram a riziko prodloužení QT intervalu

Citalopram a escitalopram jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Citalopram je určený k léčbě deprese, prevenci relapsu a rekurence onemocnění, léčbě panické poruchy s agorafobií nebo bez ní a k léčbě obsedantně-kompulzivní poruchy.

Escitalopram je určený k léčbě depresivních epizod, panické poruchy s nebo bez agorafobie, sociální úzkostné poruchy, generalizované úzkostné poruchy a obsedantně-kompulzivní poruchy.

Nová doporučení pro léčivé přípravky obsahující citalopram a escitalopram jsou výsledkem vyhodnocení QT studie.

Studie vyhodnocovala vliv citalopramu a escitalopramu na QT interval při podávání dávek 20 mg a 60 mg citalopramu a 10 mg a 30 mg escitalopramu zdravým osobám. Studie ukázala prodloužení QT intervalu, které je závislé na dávce, a současně neprokázala benefit v léčbě deprese při použití dávek vyšších než 40 mg citalopramu denně. V porovnání s placebem byla průměrná změna proti počáteční hodnotě QTcF (měřená s korekcí dle Fridericia) 7,5 msec při dávce 20 mg/den a 16,7 msec při dávce 60 mg/den u citalopramu a 4,3 msec při dávce 10 mg/den a 10,7 msec při dávce 30 mg/den u escitalopramu.

Dále byly při vyhodnocování údajů ze sponzánních hlášení zjištěny případy prodloužení QT intervalu a ventrikulární arytmie včetně torsade de pointes.

Nová doporučení pro léčivé přípravky obsahující citalopram (1):

1. U **dospělých pacientů** byla doporučena maximální dávka snížena ze 60 mg na 40 mg denně kvůli riziku prodloužení

- QT intervalu při podávání vyšších dávek.
- U **starších pacientů** byla doporučená maximální dávka snížena ze 40 mg na 20 mg denně.
 - U **pacientů se sníženou funkcí jater** byla doporučená maximální dávka snížena ze 30 mg na 20 mg denně.
 - Citalopram je kontraindikován u pacientů se získaným prodloužením QT intervalu nebo syndromem vrozeného dlouhého intervalu QT.
 - Je kontraindikováno současné užívání citalopramu s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodloužují QT interval (antiarytmika třídy IA a III, antipsychotika (fenothiazinové, deriváty, pimozid, haloperidol), tricyklická antidepresiva, některé antimikrobiální látky (např. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin i.v., pentamidin, antimalarika, zejména halofantrin), některá antihistaminika (astemizol, mizolastin)).
 - Opatrnost je doporučena u pacientů s vyšším rizikem vzniku torsade de pointes, např. s kongestivním srdečním selháním, s nedávno prodělaným infarktem myokardu, s bradykardií nebo s predispozicí k hypokalémii nebo hypomagnesémii doprovázející jiná onemocnění nebo způsobená jinými léčivými přípravky.
 - Pacienti by měli být upozorněni, aby neprodleně informovali svého lékaře, pokud se u nich během užívání citalopramu objeví příznaky abnormální srdeční frekvence nebo rytmu.
 - Pacienti nesmí přestat citalopram užívat nebo snižovat jeho dávku bez předchozího doporučení svého lékaře. Při ukončení léčby se totiž mohou objevit příznaky z vysazení, obzvláště pokud je léčba ukončena náhle.
 - Lékaři by měli zkontrolovat dávky podávané pacientům dle nově doporučených maximálních dávek uvedených výše a případně je postupně snižovat.



Další dělení arytmii

- 1.dle lokalizace-
ventrikulární,supraventrikulární
- 2.dle frekvence-tachy-a brady-arytmie



Dělení

- **Tachyarytmie – frekvence přesahuje 100/min**
- **Bradyarytmie – frekvence je nižší než 60/min**

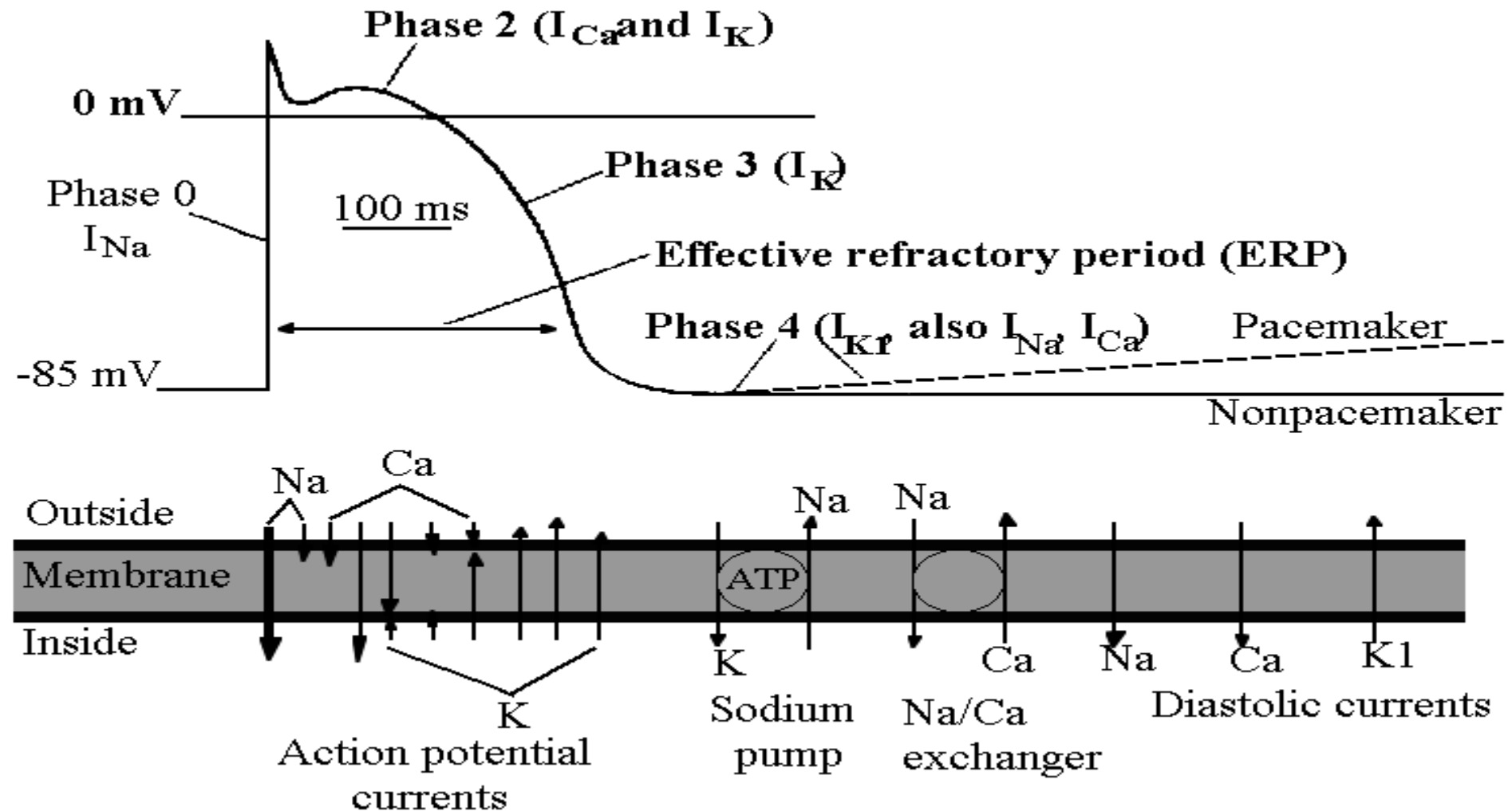


K léčbě arytmií jsou indikováni

- Nemocní s příznaky ze snížení minutového objemu srdečního nebo synkopami
- Nemocní, kteří prodělali komorovou tachykardii, flutter nebo fibrilaci komor mimo období AIM (48 hod) jsou ohroženi rizikem recidivy
- Nemocní se symptomatickými supraventrikulárními arytmiemi, které snižují kvalitu života
- Nemocní s organickým poškozením srdce a rizikem vzniku arytmií jako profylaxe



Akční potenciál



Akční potenciál-fáze 0

- rychlá depolarizace - Na ionty prostupují do buňky rychlým sodíkovým kanálem, draslík opouští buňku, Ca pomalu vchází pomalým vápníkovým kanálem
- buňka se depolarizuje a začíná srdeční stah

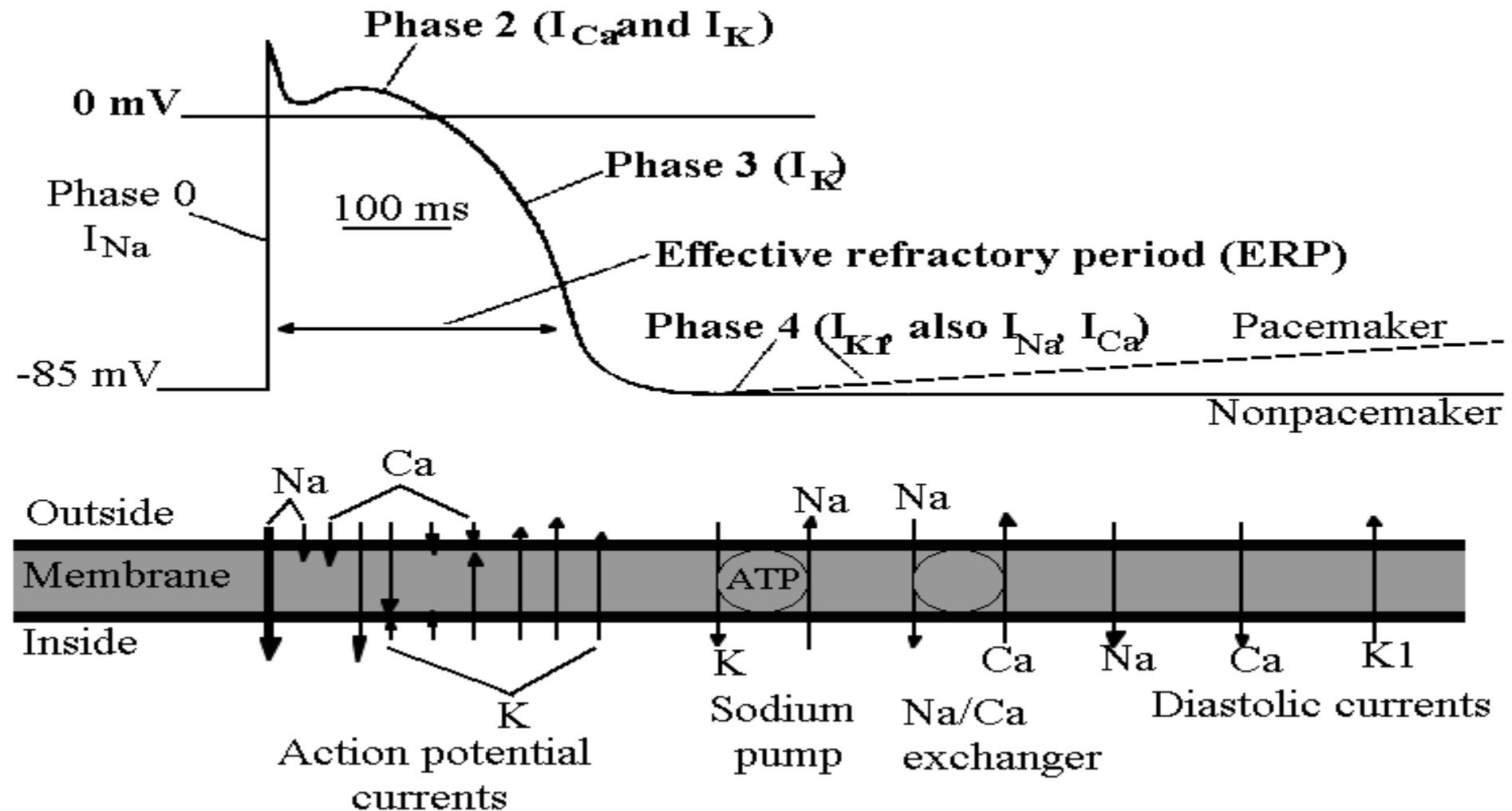


Akční potenciál - fáze 1

- **časná repolarizace - uzavírá se sodíkový kanál, draslík se vrací do buňky a sodík vystupuje pomalu ven, chlorid vstupuje do buňky**
- **část absolutní refrakterní periody**



Akční potenciál

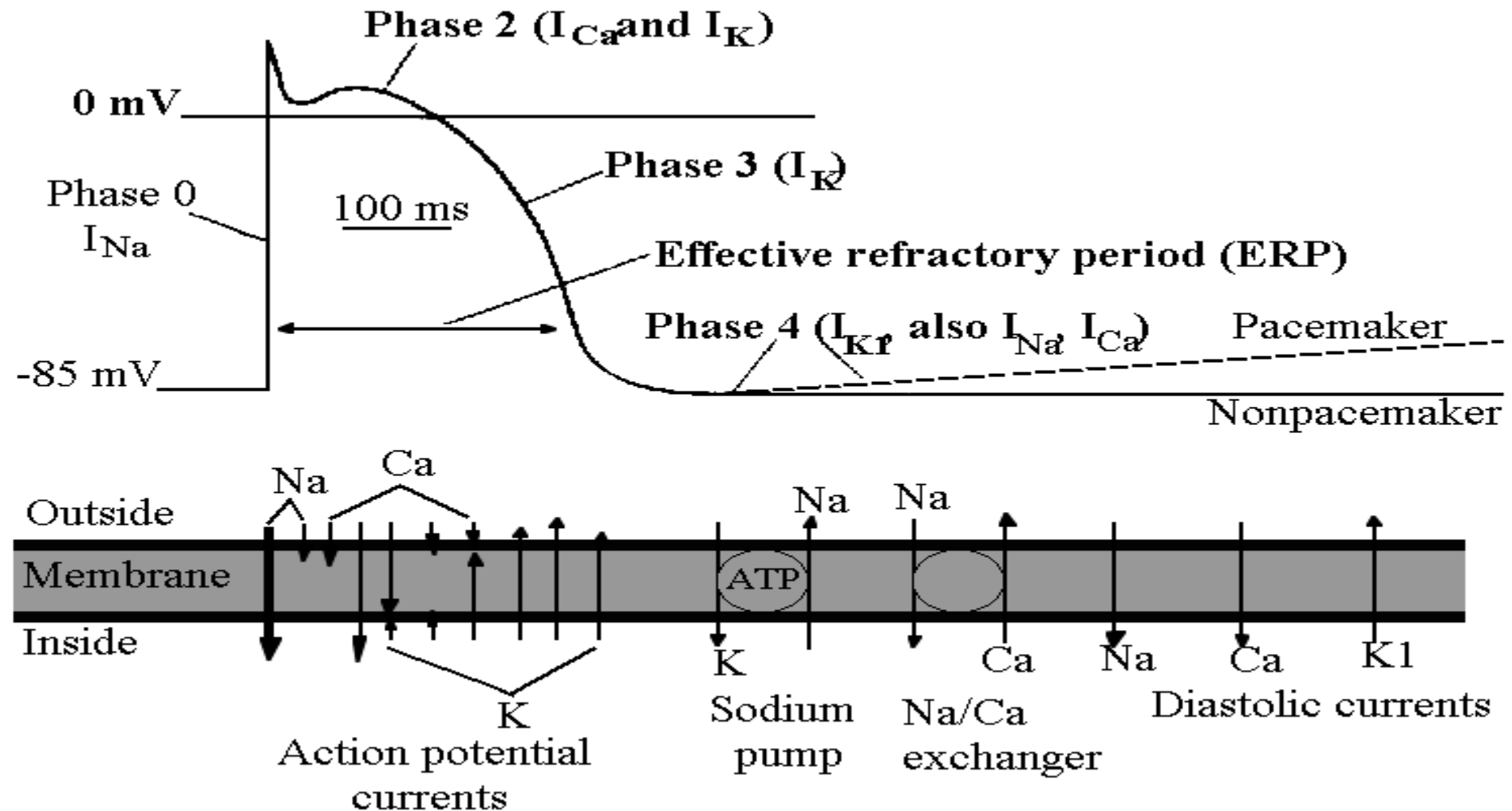


Akční potenciál- fáze 2- plateau

- pomalá repolarizace - kalcium prochází pomalu do buňky
- část absolutní refrakterní periody



Akční potenciál



Akční potenciál- fáze 3

- konečná rychlá repolarizace- uzavírá se Ca kanál, K rychle vystupuje z buňky
- obnovuje se původní polarizace membrány
- stále převládají Na ionty v buňce a K ionty vně buňky
- dokončení absolutní refrakterní periody



Akční potenciál-fáze 4

- aktivní proces výměny K za Na pomocí sodíko-draslíkové pumpy
- odpovídá diastole
- buňka je ve fázi relativní refrakterní periody, schopná nového podráždění



Rozdělení antiarytmik dle Vaughana-Williamsové doplněné později Harrisonem

- Třída I.- blokátory sodíkového kanálu
- Třída II.- betablokátory
- Třída III.- blokátory draslíkového kanálu
- Třída IV.- blokátory kalciového kanálu
- Ostatní



Historie antiarytmik

-
- | | |
|-------------|---------------------------------|
| 1749 | Quinidine |
| 1785 | Digitalis |
| 1936 | Procainamide |
| 1954 | Disopyramide |
| 1962 | Beta Blocking agents |
| 1972 | Amiodarone |
| 1978 | Propafenone |
| 1982 | Flecainide |
| 1984 | Sotalol |
| 1995 | Ibutilide (<i>i.v. only</i>) |
| 1996 | Dofetilide (<i>U.S. only</i>) |



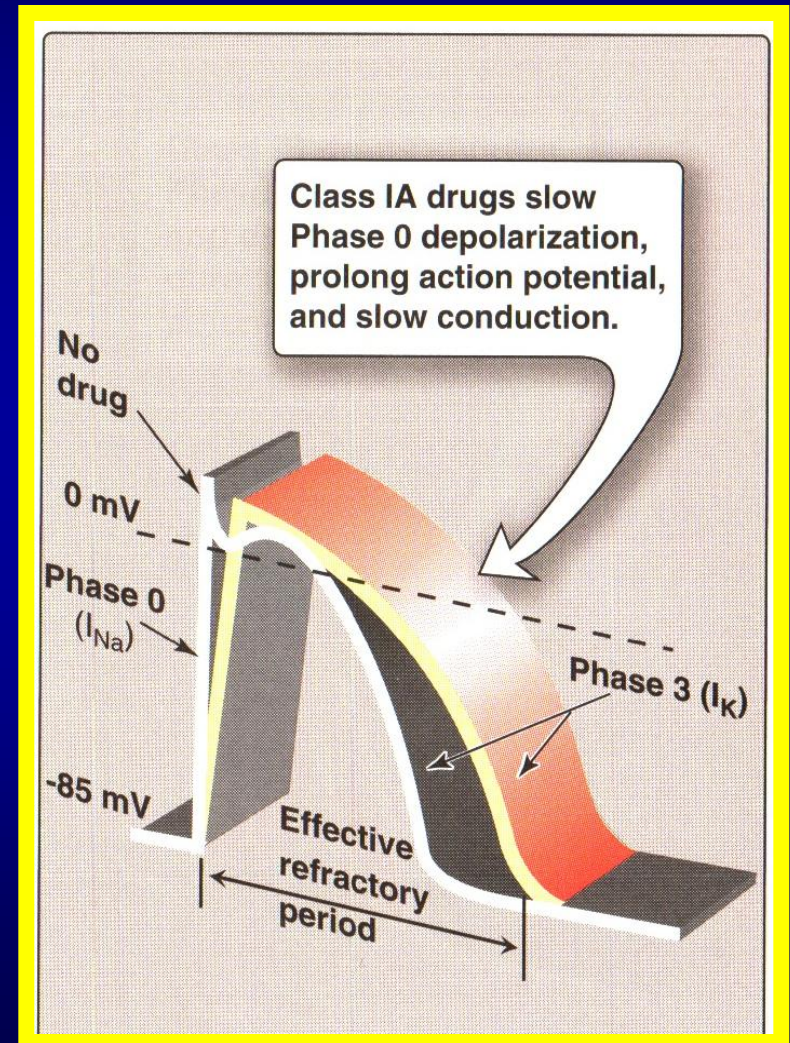
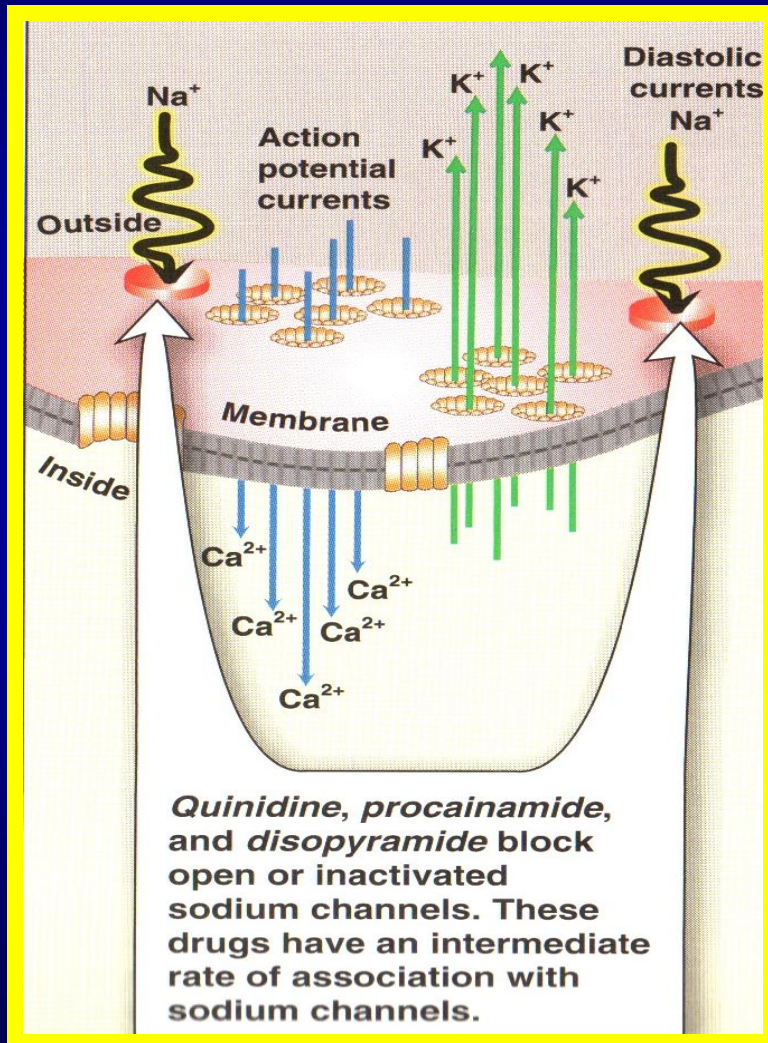
Antiarytmika-Třída Ia

- zpomalují vstup Na do buňky
- prodlužují trvání akčního potenciálu
- zpomalují rychlost vedení vzruchu

- nepřímý parasymphatolytický účinek
- negativně inotropní účinek



Mechanismus účinku antiarytmik tř. IA



Třída Ia- zástupci

- chinidin
- prokainamid
- disopyramid
- ajmalin
- prajmalin
- detajmin



Chinidin- kinetika, dynamika, indikace

- $T/2=4-6$ hodin, resorpce z GIT-80%, vazba na plasm.bílk.-60-80%, jaterní metabolismus
- přímý úč.-prodloužení vedení, negativní inotropie
- nepřímý úč.-prodloužení QT-intervalu, anticholinergní
- prevence rekurentní komorové tachykardie, snížení frekvence ektopických komorových stahů



Chinidin-nežádoucí účinky

- **alergie(trombocytopenie)**
- **srdce-AV-blok,srdeční selhání,prodloužení QT-intervalu,synkopa**
- **průjem, nauzea**
- **poruchy zraku,horečka,hepatotoxicita,agranulocytóza**



Prokainamid- kinetika,dynamika,indikace

- 15%-vazba na plasm.bílk., $T/2=3.5-4.7$ hod.,biotransformace-acetylace(farmakogenetika)
- silnější negat.inotropie,slabší anticholinergní efekt než chinidin
- indikace-viz chinidin
- NÚL-lupus erythematodes generalisatus



Disopyramid- kinetika, dynamika, indikace

- absorpce-80-85%, vazba na plasm.bílk.-5-65%, $T/2=5-7$ hod.
- silnější negativní inotropie a anticholinergní působení než chinidin
- komorové extrasystoly
- NÚL-hypotenze, AV-blok, poruchy kontraktility



Ajmalin, prajmalin, detajmin

- původ v *Rauwolfia serpentina*
- indikace-supraventrikulární i komorové tachykardie, extrasystoly s tachykardií
- NÚL- poruchy zraku, cholestáza
- AV-blok, křeče
- útlum dech.centra, agranulocytóza



Cholestáza indukovaná léky

Cholestáza s hepatidou (zánětlivým postižením)

Chlorpromazin
ostatní fenothiaziny
Tricyklická antidepresiva
Haloperidol
Makrolidy : erythromycin
Flucloxacillin
Klavulanová kyselina :
Augmentin
Sulfonamidy + Cotrimoxaz
ACE I

Blokátory H₂-
receptorů

Fenytoin

Ajmalin

Azathioprin

Thyreostatika

NSAID

Soli zlata

Penicillamin



Třída Ia-materia medica

- chinidin- Kinidin Durules 200mg Astra-Zeneca
- procainamid-Apo-Procainamid 250mg
- disopyramid-Korapeis
Rythmodan, Rytmilén, Norpace
- ajmalin- Gilurytmal inj. Solvay
- **prajmalin-Neo-Gilurytmal 20mg tbl. Solvay**
- detajmin-Tachmalcor 25mg tbl. AWD

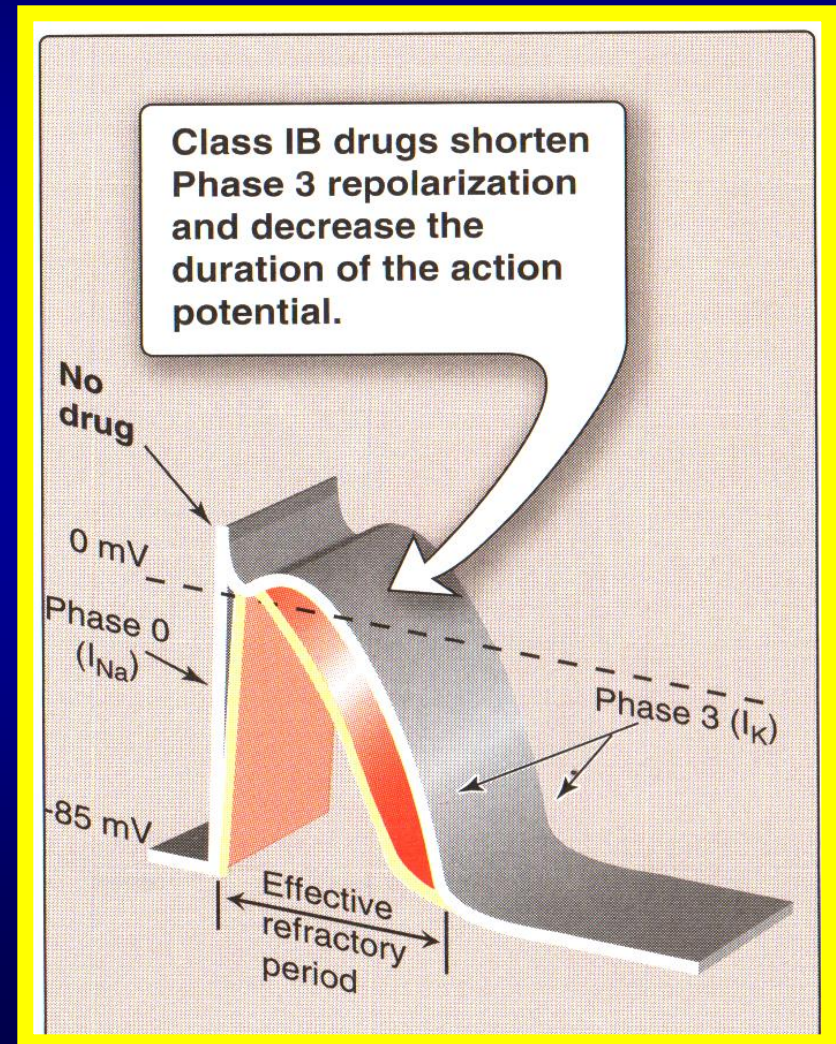
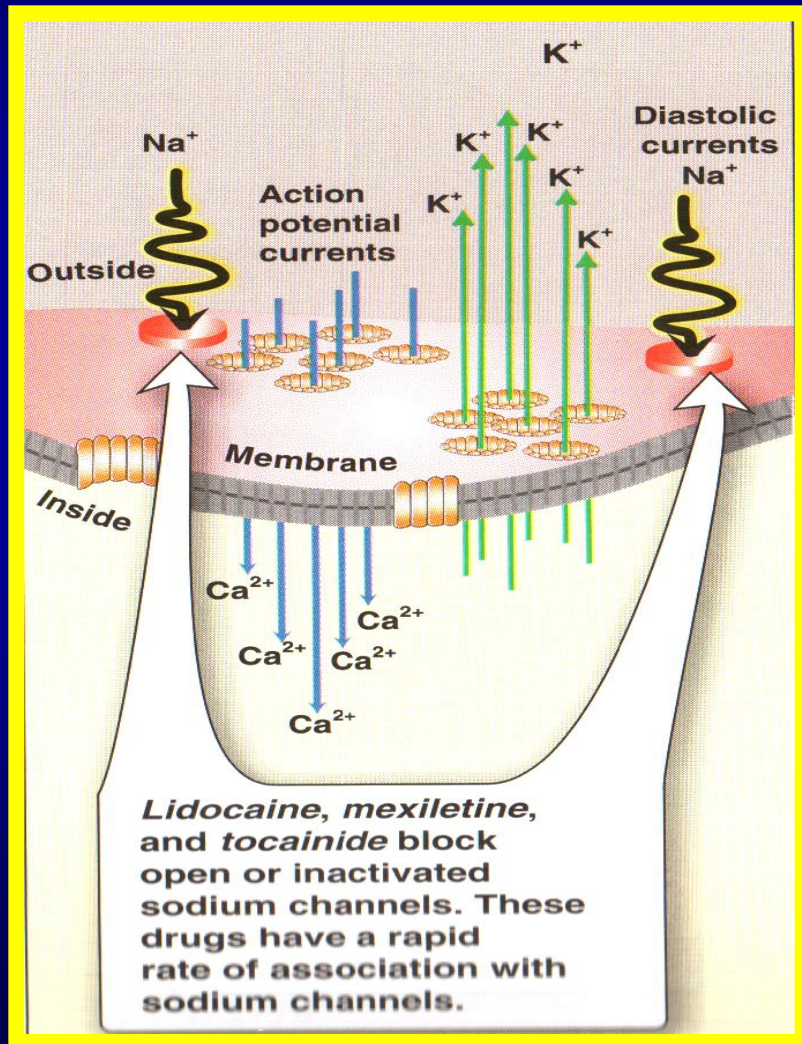


Antiarytmika-třída Ib

- minimální deprese fáze 0
- méně zpomalují vedení než Ia
- zkracují trvání akčního potenciálu
- nemají negativně inotropní efekt



Mechanismus účinku antiarytmik tř. IB



Třída Ib-zástupci

- lidocain, trimecain
- mexiletin
- fenytoin
- ethmozin
- etacizin
- tokainid



Třída Ib - ostatní

- fenytoin- jen u arytmie vyvolané digitalisem
- ethmozin(moracizin)
- etacizin- účinnější derivát
- tokainid-aminový analog lidocainu,silné NÚL-až 50%pacientů- GIT,tremor,hematotoxicita,exantém



Trimecain, lidocain-indikace

- I.v.podání
- komorové tachykardie, arytmie navozené digitalisem
- dříve-lék volby pro potlačení komorových extrasystol a tachykardií při AIM
- NÚL-somnolence, závrat', poruchy řeči, agitovanost, křeče, hypotenze



Mexiletin-

kinetika, dynamika, indikace

- $T/2=7-10$ hod., 70% vazba na pl. bílk.
- zkracuje akční potenciál v Purkyňových buňkách
- komorové arytmie u AIM, neovlivňuje mortalitu
- chronické komorové arytmie
- NÚL-
nauzea, zvracení, tremor, závratě, křeče, hypotenze, sinusová bradykardie, fibrilace



Třída Ib- materia medica

- lidocain- Lidocain inj.Egis
- trimecain-Mesocain inj.Léčiva
- mexiletin- Katen cps.,ret.tbl.Slovakofarma
- fenytoin- Sodanton tbl.
- moracizin-Ethmozin tbl.
- tocainid- Xylotocan Astra-Zeneca
tbl.400mg

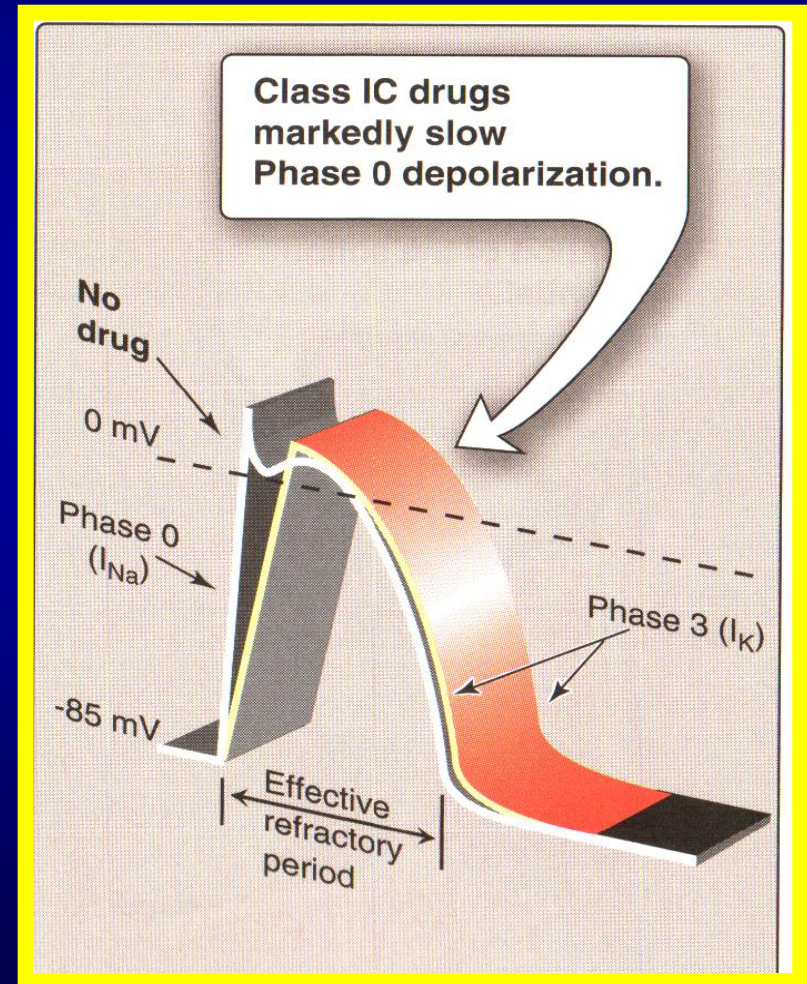
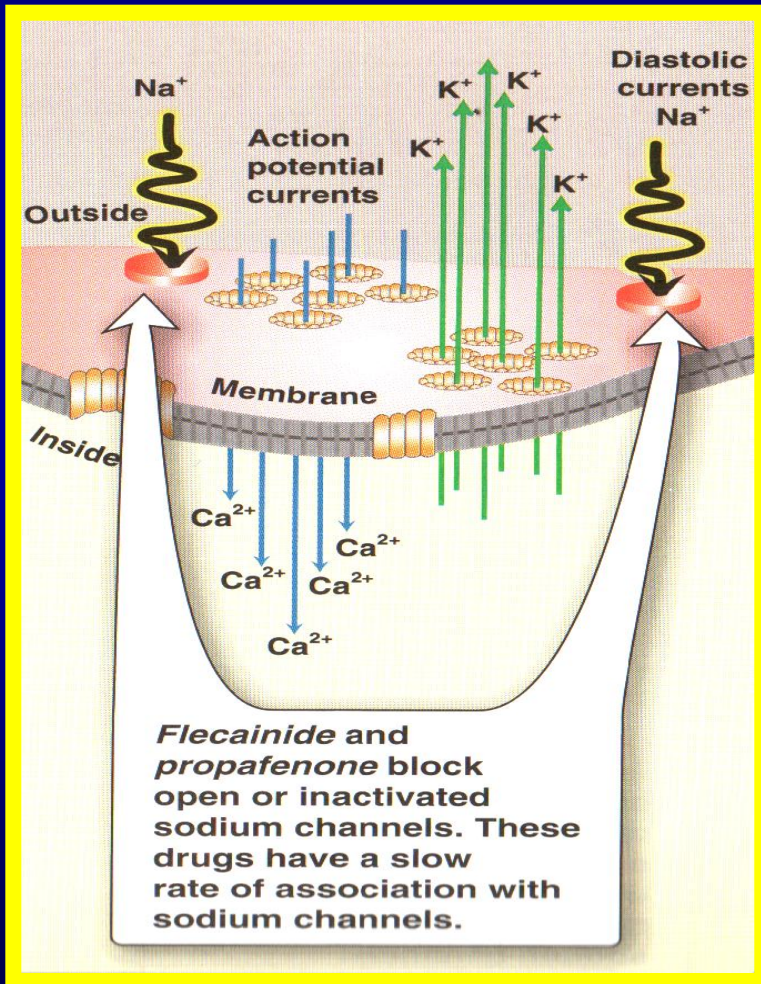


Antiarytmika-třída Ic

- výrazná deprese fáze 0
- výrazné zpomalení vedení impulsu
- bez vlivu na trvání akčního potenciálu



Mechanismus účinku antiarytmik tř. IC



Třída Ic-zástupci

- propafenon
- lorkainid
- flekainid
- enkainid



Propafenon

- snižuje dráždivost a automaticitu
- negativně inotropní efekt daný betalytickou složkou
- slabý blok Ca-kanálu
- indikace: fibrilace síní -5-9xprodlouží dobu mezi záchvaty, život ohrožující komorové arytmie, supraventrikulární tachykardie
- dávka 3xdenně 150-300mg



Propafenon-NÚL

- arytmie-SA, AV-blok, fibrilace
- GIT-nauzea,zvracení,hořkost v ústech,
- bolest hlavy,třes, neklid, nespavost
- snížení potence



Třída Ic- ostatní

- **Flecainid**,lorcainid,encainid
- nepoužívají se chronicky vzhledem k výsledkům studie CAST- 2.7x se zvýšila mortalita u pacientů po AIM s komorovou tachykardií
- i.v.terapie supraventrikulárních arytmií
- výjimečně chronicky-neischemické paroxysmální supraventrikulární tachykardie



Klinické studie s antiarytmiky u pacientů po AIM

- CAST
- CAMIAT
- EMIAT
- SWORD
- BASIS
- PAT
- SSSD
- DIAMOND-MI

CAST: Cardiac Arrhythmia Suppression Trial

- TRIAL DESIGN -

Design

Multicenter, multinational; initial phase open; main phase randomized, double-blind, placebo-controlled

Patients

1725 patients with ≥ 6 ventricular premature depolarizations/h (24h Holter recording) and left ventricular ejection fraction ≤ 0.55 at ≤ 90 days after MI or ≤ 0.40 at > 90 days after MI

Follow up and primary end point

Mean 10 months follow up. Primary endpoint death from arrhythmia

Treatment

- Open titration phase (mean 15 days) to select patients in whom drug (encainide, flecainide or moricizine) suppressed arrhythmias
- Selected patients then randomized to three-times daily placebo, encainide 35–50 mg, flecainide 100 mg or moricizine 200–250 mg (results for moricizine not reported here)

CAST: Cardiac Arrhythmia Suppression Trial

- SUMMARY -

In patients with asymptomatic or mildly symptomatic ventricular arrhythmias after MI, encainide or flecainide started at mean of 15 days after MI caused:

- **Excessive mortality risk !!!!!**
- **Excessive risk of death from arrhythmia !!!!!**



CAST-I

Objective:

- Evaluate the effectiveness of Class IC AA drugs (Encainide and Flecainide) (n = 755) compared to placebo (n = 743) in post-MI patients.

Inclusion Criteria:

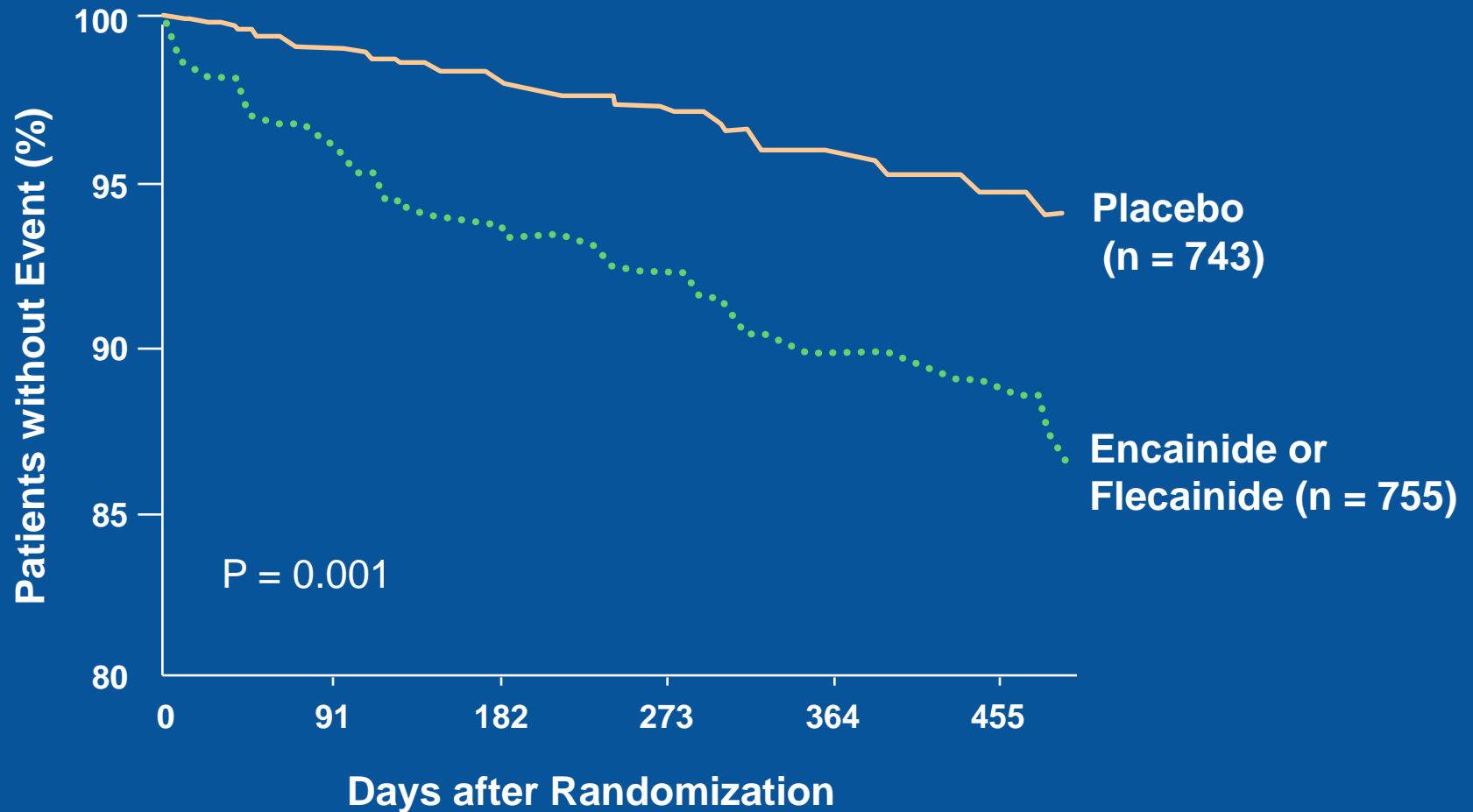
- MI within 6 days to 2 years, and
- LVEF > 40% if recruited > 90 days post-MI or \leq 55% if recruited within 90 days post-MI, and
- > 6 PVCs per hour but no VT > 15 beats or > 120 bpm, and
- PVCs suppressible with Encainide or Flecainide

Class IC AA Drug Results:

- **zvýšená mortalita ve srovnání s placebem, byla předčasně ukončena**

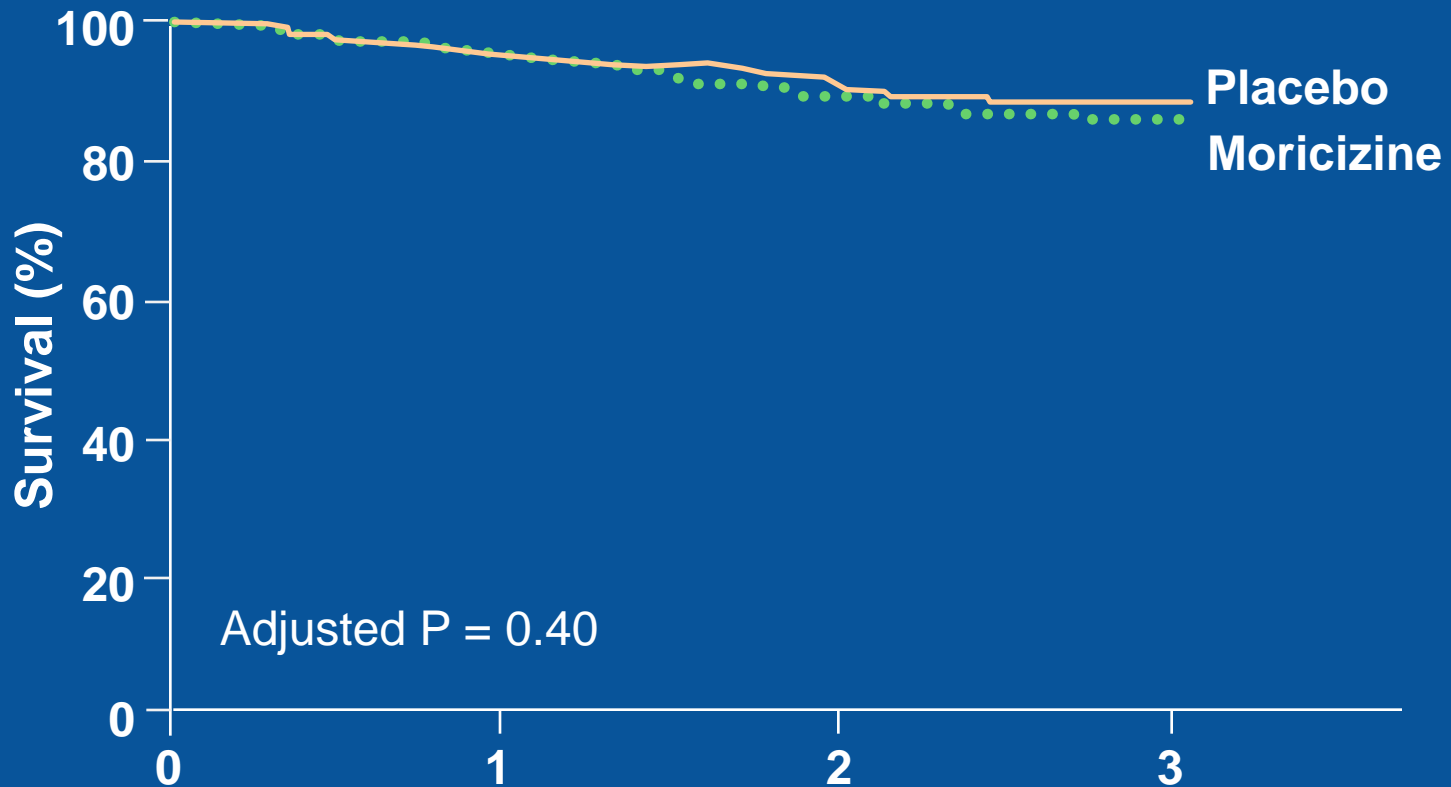
CAST-I

Prognosis of Post-MI Patients Treated with Placebo vs. Encainide/Flecainide



CAST-II

Absence of Benefit of Moricizine over Placebo



Patients at Risk (% surviving)

Year

Placebo	574	351 (95.2)	175 (89.6)	56
Moricizine	(100)	350 (94.9)	181 (88.8)	(88.0)
	581			56
	(100)			(85.0)

EMIAT and CAMIAT Trials

Factor	EMIAT ¹	CAMIAT ²
Protocol	Amiodarone vs. placebo	Amiodarone vs. placebo
Patient characteristics ventricular	Poor LV function (LVEF \leq 40%)	Frequent ectopic activity (VEA; \geq 10 VPDs/hr)
Recruitment MI	5-21 days post-MI	6-45 days post-MI
Risk reduction of arrhythmic death at 24 months (p = 0.016)	35% (p = 0.05)	48.5% (p =

Overall mortality at 24 months

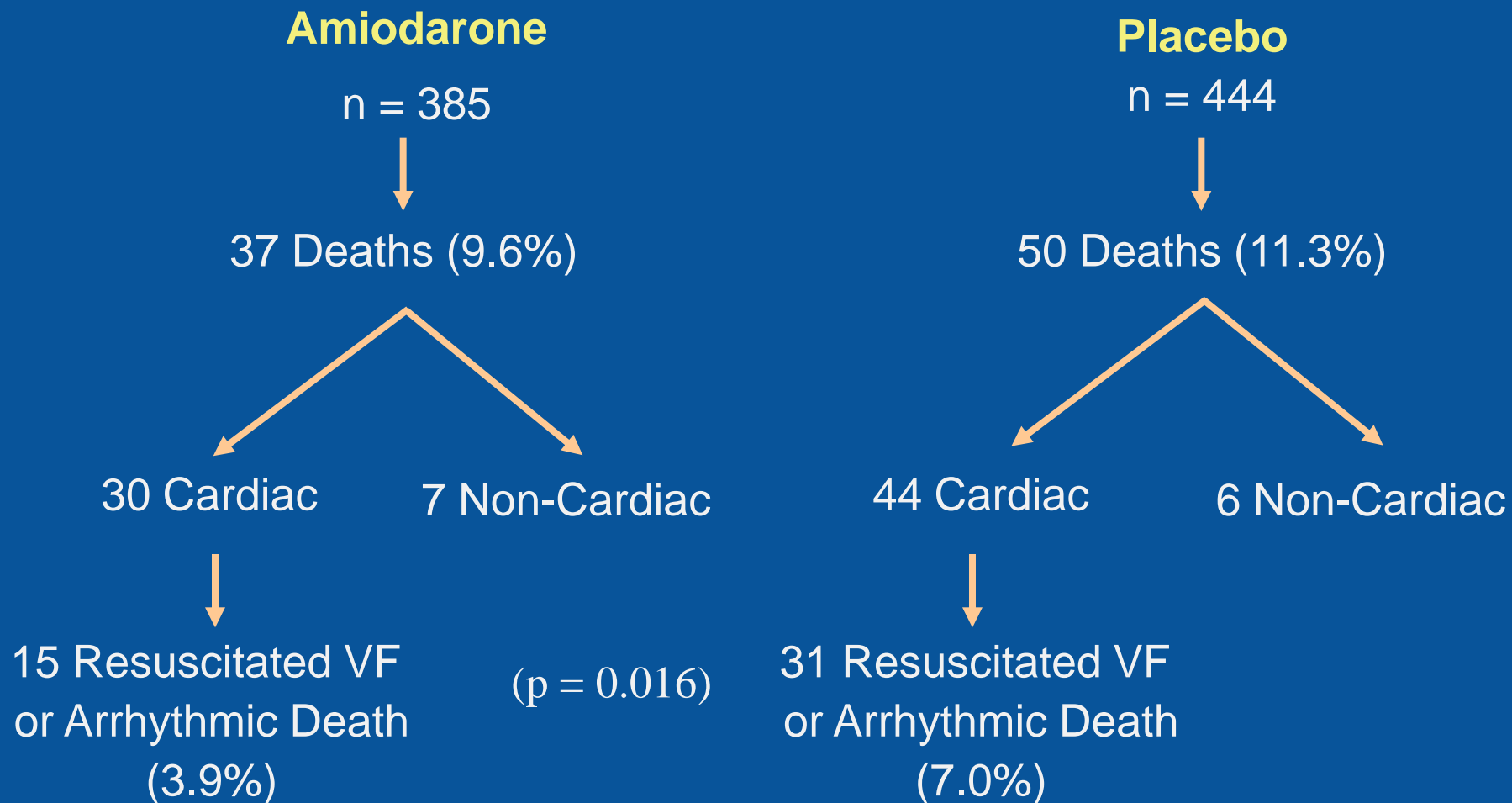
No difference

No difference

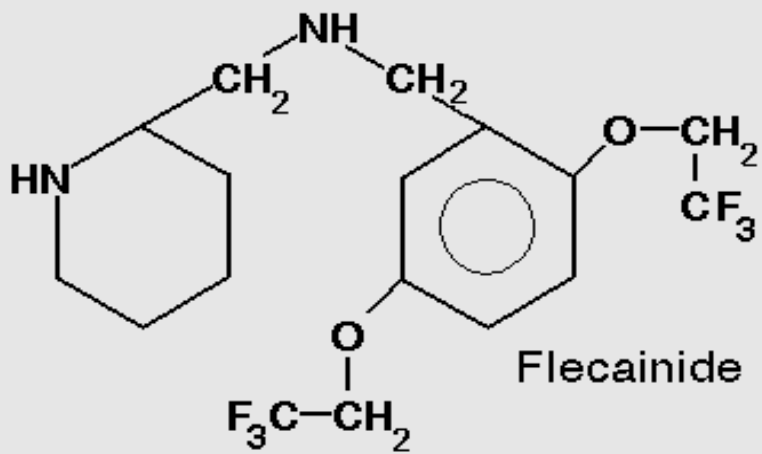
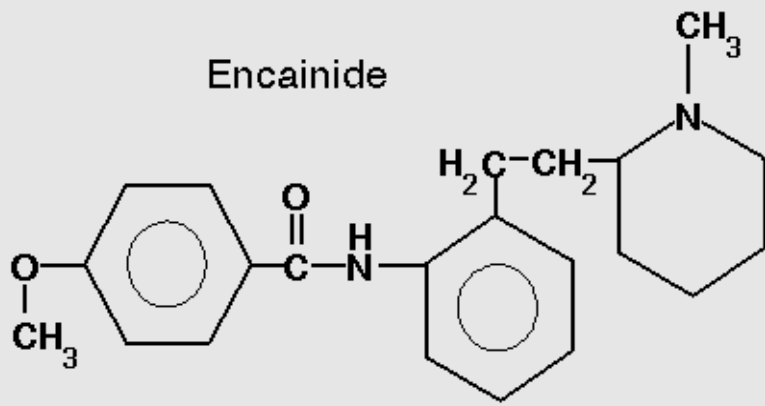
¹ Julian DG. *Lancet*. 1997;349:667-674.

² Cairns JA. *Lancet*. 1997;349:675-682.

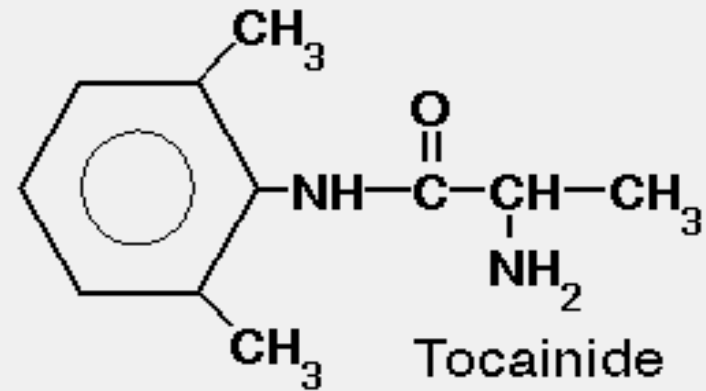
CAMIAT Results



Encainide



Flecainide



Tocainide



Třída Ic - materia medica

- propafenon-
Rytmonorm, Prolekofen, Propanorm.....
- flecainid- Tambocor tbl.100mg, inj.
- lorkainid- Remivox Janssen tbl.



Antiarytmika- Třída II. betablokátory

- Redukují frekvenci spontánních depolarizací v SA a AV uzlu
- nepřímo blokují Ca kanál snížením fosforylace působené katecholaminy
- antagonizují pozit.ino-a chronotropní účinky sympatiku
- indikace:fibrilace síní s rychlou odpovědí komor



Betablokátory-zástupci

- **Esmolol**- ultrakrátce působící($T/2=9$ minut),indikace- supraventrikulární tachyarytmie, fibrilace či flutter po operaci
- **metoprolol i.v.,p.o.**
- **propranolol i.v.**-paroxysmální supraventrikulární tachykardie, fibrilace síní, stabilizace rytmu po el.kardioverzi

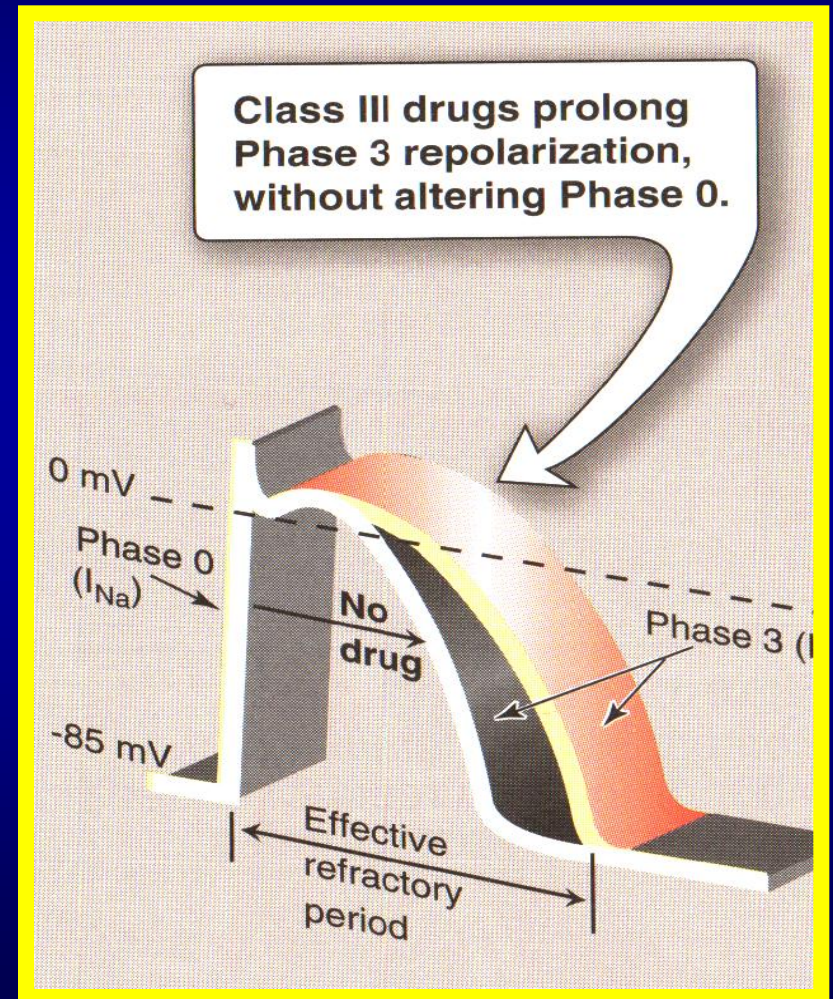
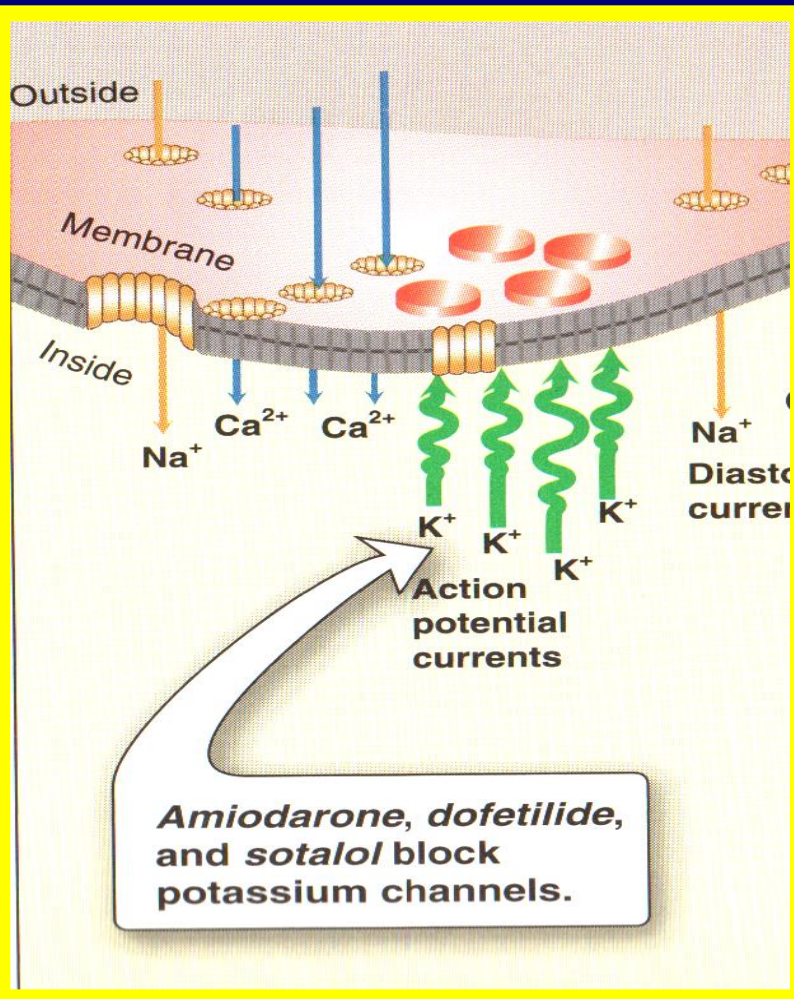


Antiarytmika- Třída III.

- prodlužují dobu trvání akčního potenciálu
- blokují draslíkový kanál
- oddálí max.diastolický potenciál nutný k depolarizaci
- nemají negativně inotropní efekt
- zpomalují tachyarytmie bez ohledu na mechanismus jejich vzniku



Mechanismus účinku antiarytmik tř. III



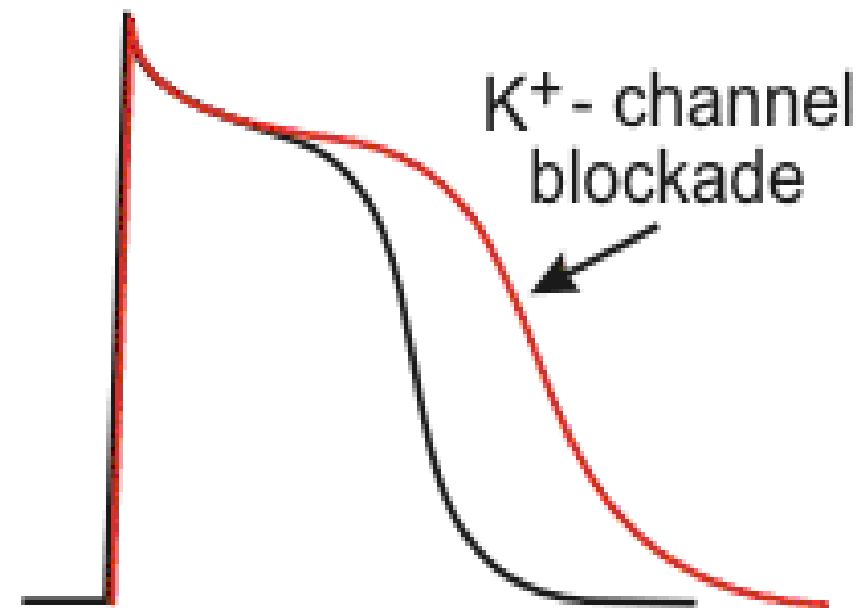
Třída III. - zástupci

- amiodaron
- sotalol
- bretylium
- ibutilid
- dofetilid
- dronedaron



Akční potenciál- skupina III.

Delayed Repolarization by Potassium-Channel Blockade



Ventricular Action Potential



Drug	Therapeutic Uses	Comments
amiodaron	severe supraventricular and ventricular arrhythmias	very long half-life (25-60 days); Class I, II, III & IV actions and therefore decreases phase 4 slope and conduction velocity; potentially serious side effects (e.g., pulmonary fibrosis; hypothyroidism)
bretylium	life-threatening ventricular tachycardia and fibrillation	IV only; initial sympathomimetic effect (norepinephrine release) followed by inhibition, which can lead to hypotension
sotalol	ventricular arrhythmias; atrial flutter and fibrillation	also has Class II activity
ibutilide	supraventricular arrhythmias; atrial flutter and fibrillation conversion	
dofetilide	supraventricular arrhythmias; atrial flutter and fibrillation conversion	very selective K ⁺ -channel blocker

Amiodaron- mechanismus účinku

- betablokátor- beta-1
- blok Na kanálu
- blok Ca kanálu
- blok K kanálu



Amiodaron

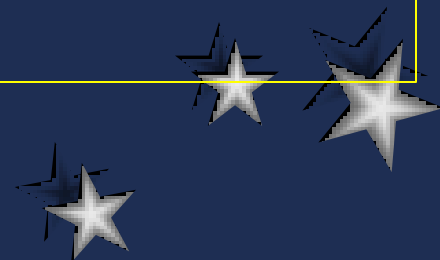
Účinky

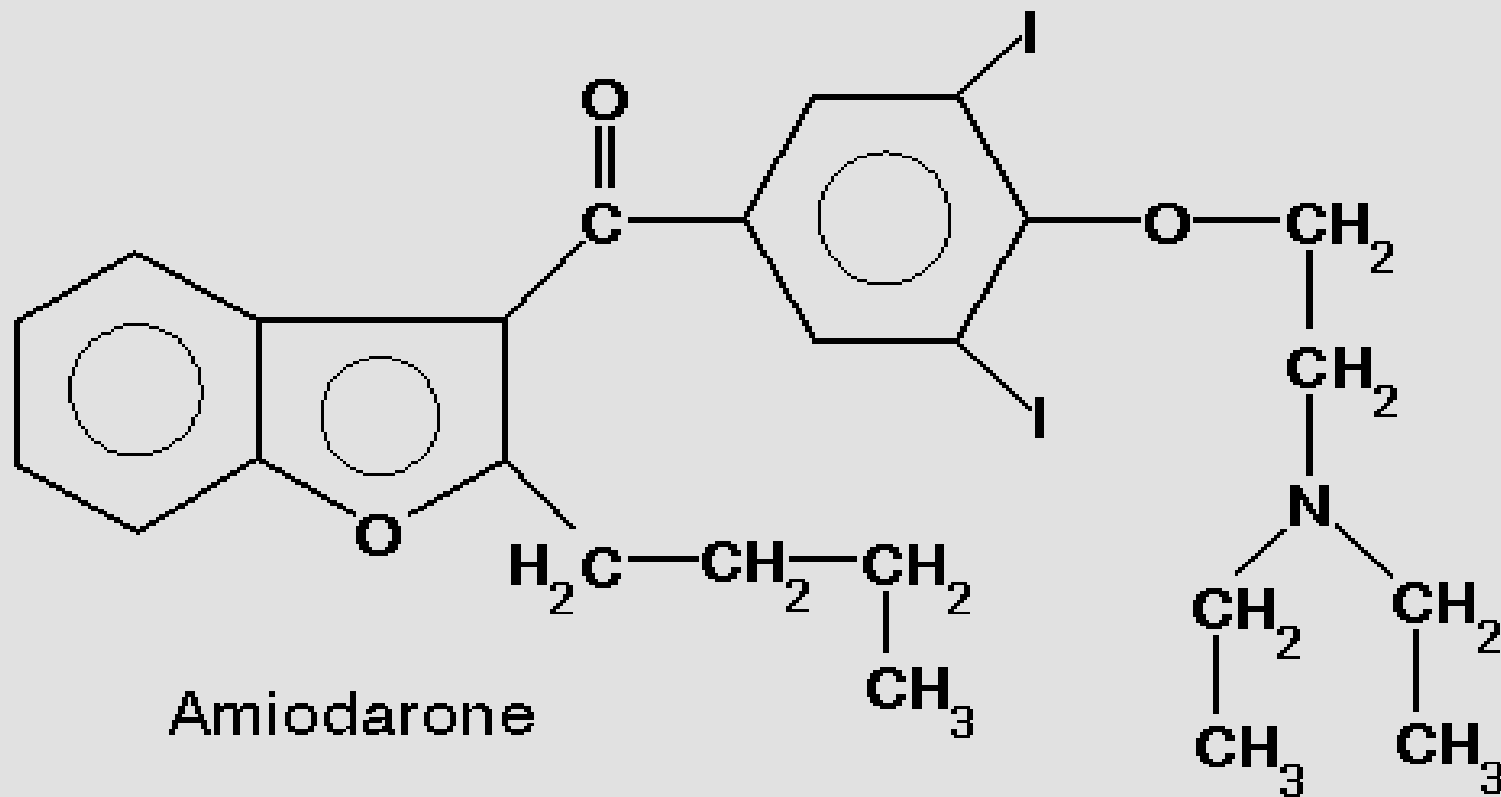
Časné
do 2 týdnů

- **blokáda β_1 -receptorů,**
Na⁺ a Ca²⁺ kanálů
antiadrenergní efekt
- **↓ automaticity SA uzlu**
⇒ bradykardie (↑ RR)
- **↓ vedení AV uzlem**
⇒ ↑ PR i AH intervalu
- **↑ ERP síní, komor,**
akcesorních vláken

Pozdní
6-10 týdnů

- **blokáda K⁺ kanálů**
- **↑↑↑ ERP ⇒ ↑ QT**
- **↓ intranodálního vedení**
⇒ ↑ QRS, ↑ HV





Amiodarone



Amiodaron-farmakokinetika

- resorpce z GIT-50%, distribuce dobrá hl.v tukové tkáni,konc.v myokardu 30xvyšší než v plasmě
- max.konc.v plasmě- 3-7hodin
- T/2= až 60 dnů
- vazba na pl.bílk.-až 96%
- terapeutická hladina- 0.5-1.5mcg/ml



Amiodaron-nežádoucí účinky

- ukládání komplexů s lipidy-
rohovka, plíce, játra, snad i perif. neuropatie
- porucha vedení impulsu, bradykardie
- kožní depozita- fotosenzitivita, šedý pigment
- dysfunkce štítné žlázy-hyper i hypo, T4



Amiodaron-dávkování a indikace

- 7-10 dnů 3xdenně 200-400mg, pak 1xdenně 100-200mg s možnou víkendovou pauzou
- fibrilace, flutter síní ohrožující nemocného hemodynamickým selháním-převedení na sinusový rytmus či udržení po kardioverzi
- komorové tachakardie při srdečním selhání, ICHS, hypertrofické kardiomyopatii



Kde se stala chyba ?

205		11 * 100462	
Příjmení a jméno		BITALA Emil	
Číslo pojištěnce	5 2 0 3 0 1 2 1 2	f.	
Bydliště (adresa) Mošnov č.227			
I C P	Rp.	<input type="text"/>	cena
	Sk. Kód		
CORDARONE POR TBL NOB 60X200MG Exp.orig.No.III (tres) D.S. 1-1-1 #			
I C P	Rp.	<input type="text"/>	
	Sk. Kód		
LIPIREX 200MG por cps dur60x200mg Exp.orig.No.I (unam) D.S. 0-0-1cps #			
Dne: 06.01.2009		MUDr. Amil ŠVIDRNOCH	
MUDr. Amil ŠVIDRNOCH		IČL: 88654001	
654		tel./fax: 556 73 11 52	
razítko zdravotního zřízení, jmenovka a podpis lékaře		Připravil:	Vydal:

DITIS 115 010 0 P - hrađi pacient C - spoluúčast pacienta I - hrađi pojišťovna

Amiodaron

co říká zákon:



- amiodaron je možno podat až po selhání ostatních antiarytmik
- amiodaron tedy není antiarytmikum první volby
- v indikaci profylaxe recidivy fibrilace síní je antiarytmikem první volby propafenon

D,L-sotalol

- jeden z nejstarších betablokátorů-neselektivní bez ISA
- nutná racemická směs
- $T/2=10-17$ hodin, neváže se na pl.bílkoviny
- prodlužuje QT interval na EKG
- řadí se do třídy II.a III.dle V.Williamse
- antiischemický a antifibrilační efekt



D,L-sotalol-NÚL

- únavnost, dušnost, bolest hlavy, bradykardie, hypotenze....odeznívají po snížení dávky...neměla by překročit 4x80mg pro die
- opatrně u diabetiků I.typu-může potencovat hypoglykémii a maskovat její příznaky



D,L-sotalol-indikace

- síňové i supraventrikulární tachykardie
- fibrilace a flutter síní
- arytmie po kardioglykosidech
- komorové extrasystoly a tachykardie
- arytmie při AIM
- při celk.anestézii



Sotalol (III. třída)

- odklon od užívání pro nižší antiarytmický efekt
- d-stereoisomer \leftrightarrow refrakteritu síní i komor,
- l-stereoisomer je pouze neselekt. betablokátor
- v ↓ dávkách (2x80 mg) téměř čistý betablok.,
- ve ↑ dávkách (od 2x 160 mg) též antiarytm. III. tř.
- **indikace: udržení sinusového r. po kardioverzi pro fibrilaci síní**

Bretylium tosylát

- komorová fibrilace rezistentní na elektrokaradioverzi
- komorové tachykardie při selhání jiných antiarytmik
- AIM
- efekt trvá až 12 hodin po i.v.podání



Ibutilid-charakteristika

- vazba na pl.bílk.-40%, T/2= 2-12 hodin
- fibrilace,flutter síní-rychlý převod
- NÚL-komorové tachykardie,raménkové bloky,teratogen
- 10 min v infuzi dávku 0.01mg/kg
- působí i na Na kanál



Ibutilid III

Účinky: inhibice K kanálu

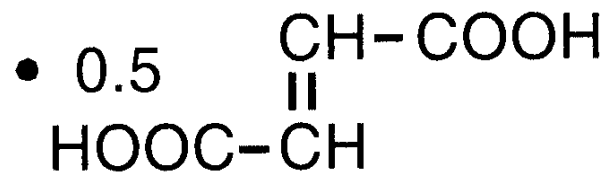
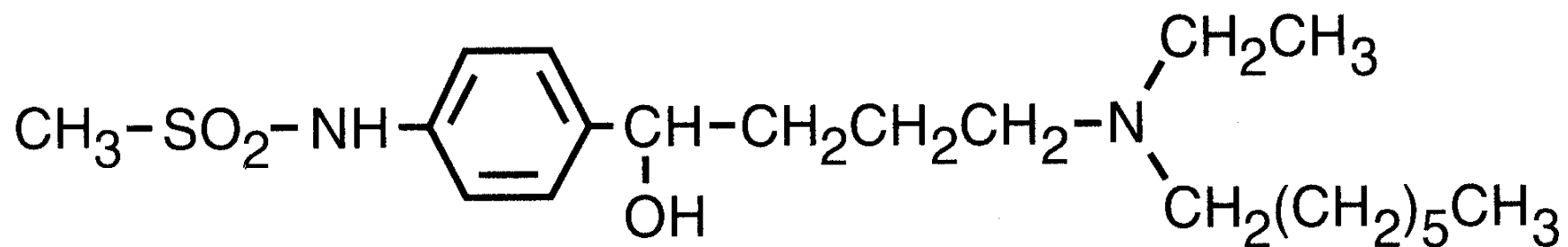
Dávka: i.v. 1 mg po dobu 10 minut
možno po 2 min opakovat

NÚL: prodlužuje QT

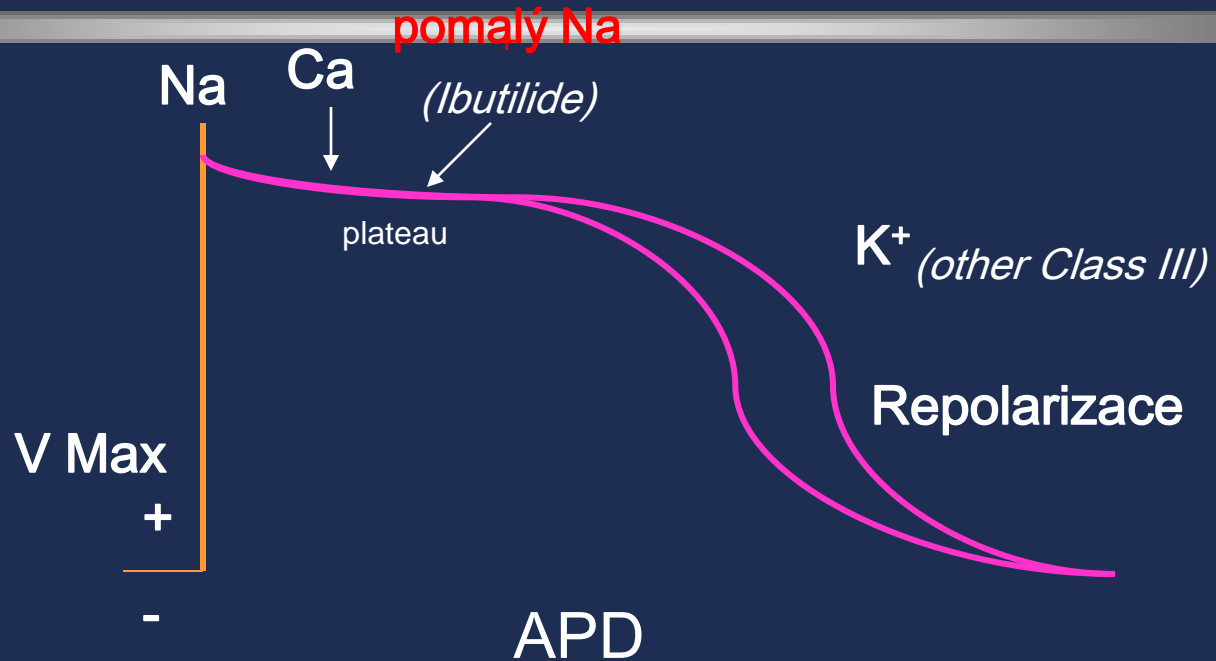
Indikace: fibrilace síní



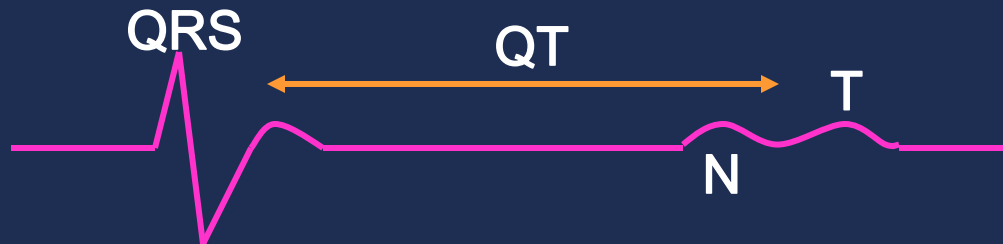
Ibutilide



Mechanismus účinku ibutilidu



Trvání akčního potenciálu



Dofetilid-charakteristika

- vysoce selektivní blok draslíkového kanálu
- neovlivňuje vedení
- neovlivňuje kontraktilitu
- 4-8mcg/kg i.v.
- nižší proarytmogenní potenciál



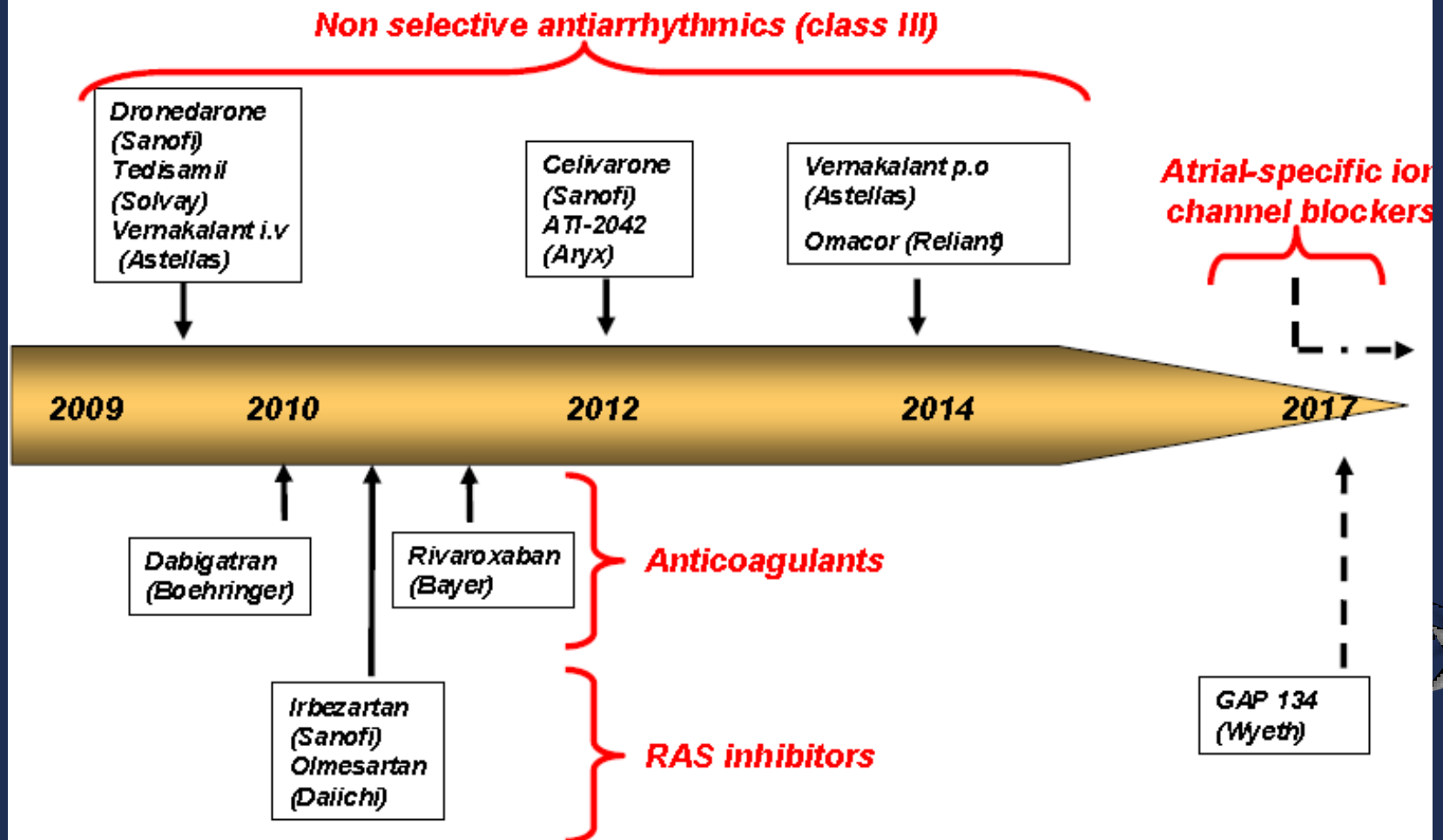
Nová antiarytmika třídy III.

- **dronedaron** - podobný amiodaronu, ale neobsahuje jod, Sanofi-Aventis- MULTAQ®tbl.400mg
- **azimilide**(Stedikor)-studie ALIVE- po AIM 100mg denně- výsledek neutrální
- **budiodaron**- studie Pascal,Andromeda- 2a fáze klin.zkoušení-200,400 či 600mg denně



Nové vize do nejbližších let

Emerging Therapies against Atrial Fibrillation



Azimilide (A-COMET-1)

Azimilide-Cardioversion Maintenance Trial-1

- Class III antiarrhythmic drug
- Blocks I_{Kr} and I_{Ks}
- Patients with structural heart disease who converted to sinus
- NS difference in rate of recurrence compared with placebo

Tedisamil

- Class III antiarrhythmic
- Blocks multiple K channels and slows SR
- Blocks I_{to} , I_{K-ATP} , I_{Kr} , I_{Ks} , I_{kur}
- Prolongs APD atria > ventricles
- Excreted by the kidney
- $T_{1/2}$ 8-13 hours
- Has significant anti-anginal, anti-ischemic properties

Tedisamil

- Average time to conversion = 35 minutes after intravenous administration
- 46-57% conversion rate, 0.4-0.6 mg/kg
- Incidence of proarrhythmias = 1.8%
 - Monomorphic VT, nonsustained TdP

Tedisamil

- Tedisamil is a class III antiarrhythmic agent that blocks multiple potassium channels and slows sinus rate. Tedisamil prolongs action potential duration more strongly in the atria than in the ventricles. Tedisamil also possesses significant antianginal and anti-ischemic properties.
 - Significant lengthening of the QTc make it a less desirable compound for widespread clinical use.
- **Bertosamil**, a structural analog of tedisamil, has similar pharmacologic properties. no clinical trials to date have been performed to validate its safety and efficacy.

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Brinavess® (Vernakalant)

Indikation

Brinavess® ist zugelassen zur raschen Konversion eines kürzlich aufgetretenen Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus bei erwachsenen Patienten ohne vorherigen chirurgischen Eingriff am Herzen (Dauer des Vorhofflimmerns ≤ 7 Tage) sowie bei erwachsenen Patienten nach einem chirurgischen Eingriff am Herzen (Dauer des Vorhofflimmerns ≤ 3 Tage).

Bewertung

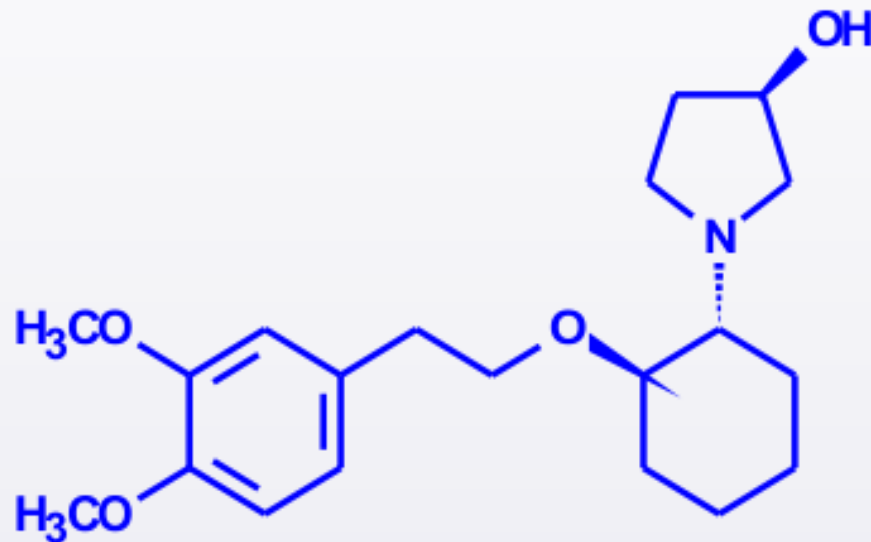
Die leitliniengerechte pharmakologische Standardtherapie zur raschen Konversion eines kürzlich aufgetretenen Vorhofflimmerns mit einer Dauer ≤ 7 Tage ist die Gabe von Flecainid i.v. oder Propafenon i.v. bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen und von Amiodaron i.v. bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen (jeweils Evidenzklasse A). Eine Beurteilung des klinischen Stellenwertes, insbesondere der möglichen Überlegenheit von Vernakalant i.v. gegenüber Amiodaron i.v., ist anhand der aktuellen Datenlage nicht abschließend möglich. Die Risiken sind mit der bisherigen Standardtherapie vergleichbar. Die Daten rechtfertigen gegenüber der Standardtherapie keinen bevorzugten Einsatz von Vernakalant i.v.

Vernakalant

Brinavess[®]



Antiarrhythmikum



(3R)-1-((1R,2R)-2-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethoxy]cyclohexyl)pyrrolidin-3-ol

$C_{20}H_{31}NO_4$

CAS 794466-70-9

Vernakalant

Mechanismus účinku

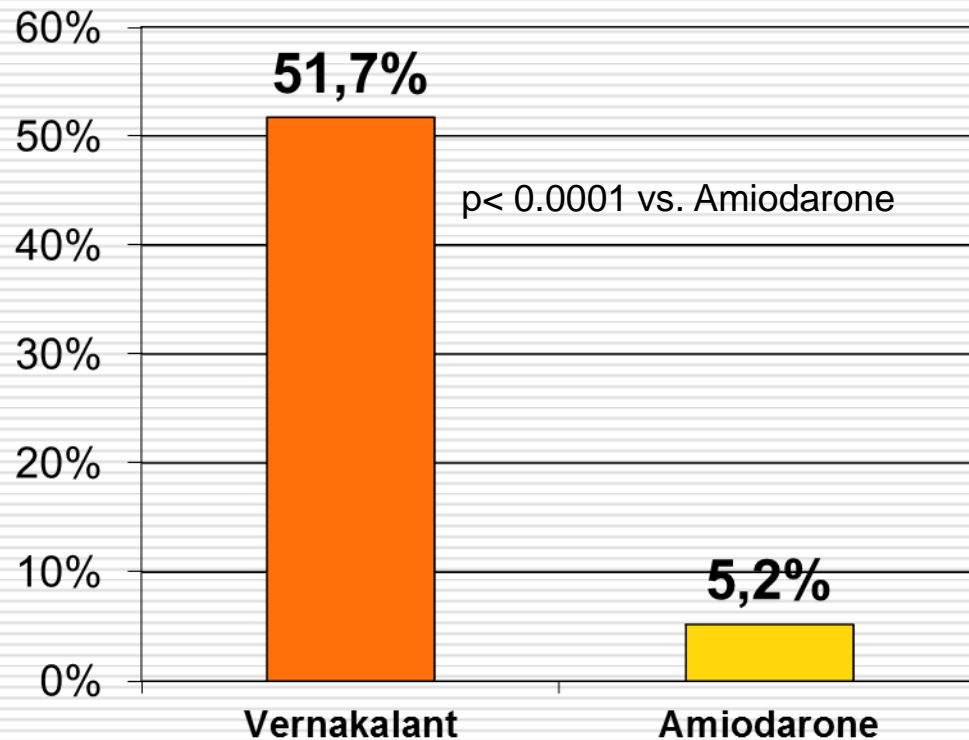
- „Multiple ion channel blocker“
 - vyvinut pro léčbu fibrilace síní
- Relativní selektivita k síním
- Rychlá konverze fibrilace síní
- Farmakologický účinek koresponduje s profilem bloku jednotlivých iontových kanálů

AVRO

Výsledky I: verze na SR

□ Primary efficacy end point:

- Conversion to sinus rhythm within 90 minutes from study infusion



Median time to conversion in responders to vernakalant: 11 minutes

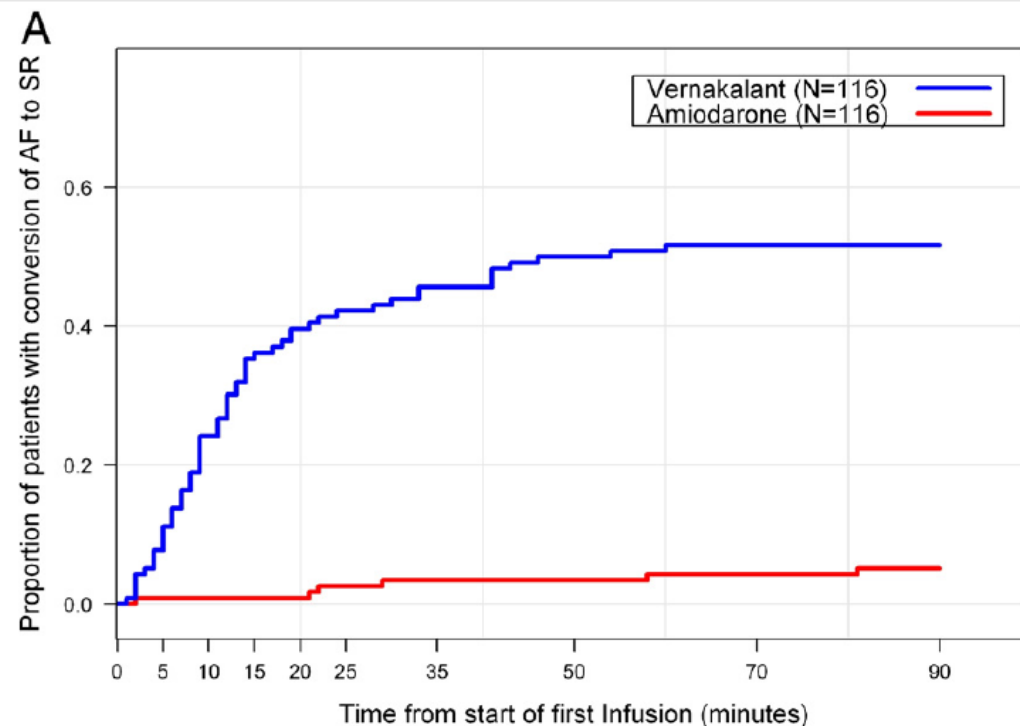


I. INTERNÍ KLINIKA
KARDIOLOGICKÁ
FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUČ

AVRO

Výsledky II: verze na SR

- Secondary efficacy end point:
 - Time to conversion of AF to sinus rhythm within 90 minutes

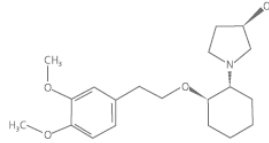


Median time to conversion in responders to vernakalant: 11 minutes

AF: Atrial fibrillation; SR: Sinus rhythm



I. INTERNÍ KLINIKA
KARDIOLOGICKÁ
FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUČ



Vernakalant – antiarytmikum nové generace pro akutní verzi fibrilace síní

doc. MUDr. Miloš Tábořský, CSc., FESC, MBA; doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D. |

I. interní klinika – kardiologická LF UP a FN, Olomouc

Souhrn

Tábořský M, Heinc P. Vernakalant – antiarytmikum nové generace pro akutní verzi fibrilace síní. *Farmakoterapie* 2012;8(1):??-??

Vernakalant je nové antiarytmikum, působící selektivně na úrovni srdečních síní, kde je zacílen na specifické kanály: kanál Kv1.5, který váže I_{Kr} , a kanál Kir3.1/3.4, který váže I_{KAQT} . Může též působit jako blokátor I_{to} , pozdní složky I_{Kr} , s mírnou blokádou I_{K1} proudů. Vernakalant je v současnosti dostupný pro klinickou praxi v intravenózní formě. Studie II. a III. fáze prokázaly účinnost intravenózního vernakalantu pro ukončení čerstvě vzniklé fibrilace síní trvající déle než 3 hodiny a méně než 7 dní (přibližně 50% účinnost oproti 10% u placeba). Nejeví se jako efektivní v případě fibrilace síní trvající déle než 7 dní, a nevykazuje účinnost ani u flutteru síní. Studie s perorálním podáním vernakalantu byly navrženy tak, aby zhodnotily jeho účinnost a bezpečnost v prevenci rekurence fibrilace síní. Vernakalant se projevuje jako účinný a především bezpečný lék, přičemž nejběžnějšími nežádoucími vedlejšími účinky jsou poruchy vnímání chuti, bradykardie, kýchání, parestezie, nauzea a hypotenze. Během klinických studií byl pozorován minimální proarytmogenní účinek aplikace léku.

Klíčová slova

vernakalant, fibrilace síní, kardioverze, proarytmie

Summary

Tábořský M, Heinc P. Vernakalant – new generation antiarrhythmics for acute reversion of atrial fibrillation. *Farmakoterapie* 2012;8(1):??-??

Vernakalant is a novel atrial-selective antiarrhythmic drug targeting the following specific channels: the Kv1.5 channel which carries I_{Kr} and the Kir3.1/3.4 which carries I_{KAQT} . Vernakalant may also block I_{K1} , late I_{Kr} , with minor

blockade of I_{K1} currents. At present, vernakalant is available for the clinical practice in intravenous form. Phase II and III clinical trials have shown that intravenous vernakalant is effective in terminating acute onset atrial fibrillation lasting more than 3 hours and less than 7 days (~50% efficiency as compared with 10% in placebo). It does not seem to be effective in either atrial fibrillation longer than 7 days or in atrial flutter. Studies with orally administered vernakalant were designed to assess its efficacy and safety in the prevention of recurrent atrial fibrillation. Vernakalant seems to be an effective and especially safe drug, with the most common side effects being dysgeusia, bradycardia, sneezing, paresthesia, nausea and low blood pressure. In clinical trials, minimal proarrhythmogenic effects resulting from administration of the drug were observed.

Key words

vernakalant, atrial fibrillation, cardioversion, proarrhythmia

Úvod

Vernakalant je nové antiarytmikum, které působí selektivně v myokardu na tkáň srdečních síní zpomalením jejich repolarizace. Děje se tak selektivním působením na draslíkové (K^+) kanály, vyskytující se specificky v síních (Kv1.5), s účinkem prodloužení efektivní refrakterní periody. Proto jsou nové tkáňově specifické molekuly, jako např. vernakalant, mimořádně slibné v léčbě síňových arytmií, jelikož zjevně minimalizují proarytmogenní působení (prodloužení intervalu QT, torsades de pointes aj.). V současné době byly prezentovány klinické studie s vernakalantem aplikovaným intravenózně (i. v.) pro akutní verzi fibrilace síní. Byla také publikována první studie s perorální formou léku podávanou pro udržení sinusového rytmu u pacientů po kardioverzi pro fibrilaci síní.



Terapeutické indikace

Rychlá verze čerstvě vzniklé fibrilace síní

1. u pacientů nepodstupujících chirurgický zákrok: FS < 7 dní
2. u pacientů po KCH výkonu: FS < 3 dny



Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz bod 6.1).
- Pacienti se závažnou stenózou aorty, pacienti se systolickým krevním tlakem < 100 mm Hg a pacienti se srdečním selháním třídy NYHA III a NYHA IV.
- Pacienti s prodlouženým intervalem QT jako výchozím stavem (nekorigovaný > 440 ms) nebo závažnou bradykardií, dysfunkcí sinusového uzlu nebo s bloádou vedení vzruchu v srdci druhého a třetího stupně bez kardiostimulátoru.
- Použití intravenózních antiarytmik (třídy I a třídy III) během 4 hodin před a během prvních 4 hodin po podání přípravku BRINAVESS.
- Akutní koronární syndrom (včetně infarktu myokardu) v posledních 30 dnech.



Dávkování

- dávkování s ohledem na těl. hmotnost pacienta, infuzní pumpa, ne bolus
- u váhy do 113 kg:
 - 1. infuze: 3 mg/kg – 10 min
 - 2. infuze: 2 mg/kg – 10 min – pokud po ukončení první infuze nedojde k verzi na SR
- u váhy nad 113 kg:
 - 1. infuze – max. zahajovací dávka: 339 mg
 - 2. infuze – max. dávka 226 mg
- během 24 hod se nesmí podat kumulativní dávka překračující 5 mg/kg
- nejsou k dispozici žádné údaje o opakovaném podání po 1. a 2. infuzi



Bezpečnostní profil Vernakalantu

nežádoucí příhody hodnoceny ve studiích do 24 hod

proti placebu vyšší výskyt	AV blokády	0,3 % x 0 %
	sinusové zástavy	0,3 % x 0 %
	sinusové bradykardie	0,3 % x 0 %
	fibrilace komor	0,3 % x 0 %
	TdP	0,1 % x 0 %
	hypotenze	1,2 % x 0,3 %



Flutter síní a vernakalant

- ❑ vernakalant není účinný pro verzi typického flutteru síní
- ❑ pacienti léčení vernakalantem → tendenci k verzi na FLS
- ❑ pokud se objeví FLS při infuzi, je nutno pokračování infuze zvážit



Lékové interakce

- vernakalnt je substrátem CYP2D6
- farmakokinetické analýzy prokázaly absenci rozdílu při podání vernakalantu s a nebo bez předchozího podání inhibitorů CYP2D6
- u akutního I.v. podání se nepředpokládá vliv na farmakokinetiku dlouhodobě podávaných substrátů 2D6
- nejsou informace o lékových interakcích (rychlá distribuce, předchodná expozice, nízká vazba na proteiny)



Prvotní zkušenosti s vernakalantem v klinické praxi

Počet pacientů	8
Arytmie	Sympt. FS (TF 102-160/min)
Doba trvání	17 hod (2 - 69 hod)
Předchozí AA léčba	2 x metoprolol, ost. 0
Monitorace pacienta	monitor, amb.lůžko, statimová laboratoř
Antikoagulace	LMH (možnost pozdější KV)
Dávkování	3 mg/kg po dobu 10 min i.v, poté 10 min. infuze 2 mg/kg
Výsledky	5 x verze na SR (78 + 21 min), 3 x ELKV po 2 hod



Vernakalant: závěry

- Nové antirarytmikum určené k rychlé verzi nově vzniklé FS (medián verze: 10-12.4 min)
 - Prodlužuje EARP a AP v síních
 - Relativně síňově selektivní
 - Minimalizovaný proarytmický efekt
 - pouze i.v.podání (p.o. forma nebude)
 - Indikace: viz IC studie AVRO
 - KI: SS, dysfunkce LK (hypotenze, KT) → viz SPC
 - Minimalizován proarytmický efekt
 - Nízká recidiva FS do 24 hod
 - Diskuse: cena v podmínkách ČR x el. kardioverze
 - Doporučení: FS v časných pooperačních stavech - KCH



Antiarytmika v klin.zkoušení

Investigational antiarrhythmic drugs in development

Modification of Existing Compound

Amiodarone analogues

Dronedarone (I_{Kr} I_{Ks} $\beta 1$ I_{Ca} I_{to} I_{Na})

Celivarone (I_{Kr} I_{Ks} $\beta 1$ I_{Ca} I_{to} I_{Na})

ATI-2042 (I_{Kr} I_{Ks} $\beta 1$ I_{Ca} I_{to} I_{Na})

ATI-2001 (I_{Kr} I_{Ks} $\beta 1$ I_{Ca} I_{to} I_{Na})

GYKI-16638 (I_{Kr} I_{K1} I_{Na})

KB-130015 (I_{Kr} I_{Ks} I_{Ca} I_{to} I_{Na})

Conventional class III agents

Azimilide (I_{Kr} I_{Ks})

Tedisamil (I_{Kr} I_{to} I_{K1AP} I_{Kur} I_{Na})

Bertosamil (I_{Kr} I_{to} I_{K1AP} I_{Kur} I_{Na})

SB-237376 (I_{Kr})

NIP-142 (I_{Kur} I_{KAch})

L-768673 (I_{Ks})

HMR-1556 (I_{Ks})

HMR-1402 (I_{Kr} I_{to})

Miscellaneous compounds

Ersentilide (I_{Kr} β)

Trecetilide (I_{Kr} β)

CP0605 (I_{Na} I_{Ca})

KB-R7943 (I_{Na} I_{Ca})

Cariporide (I_{Na} I_H)

JTV-519 (I_{Na} I_{Kr} I_{Ca})

Novel Mechanism of Action

Serotonin type 4 antagonists

Piboserod

RS100302

CP-203186

Atrial selective repolarization delaying agents

AZD 7009 (I_{Kr} I_{Na} I_{Kur})

AVE 0118 (I_{Kr} I_{to})

AVE 1231 (I_{Kr} I_{to})

Vernakalant (I_{Kr} I_{to} I_{Na} I_{Ach})

Almokalant (I_{Kr} I_{to} I_{Na} I_{Ach})

Terikalant (I_{Kr} I_{to} I_{Na} I_{Ach})

Nifekalant (I_{Kr} I_{to} I_{Na} I_{Ach})

S-9947 (I_{Kur})

S-20951 (I_{Kur})

Miscellaneous compounds

ZP-123 (GAP 486)

AAP 10 (connexin modulator)

GsMtx (stretch receptor)

budiodarone

STATEMENT ON A NONPROPRIETARY NAME ADOPTED BY THE USAN COUNCIL

USAN

BUDIODARONE TARTRATE

PRONUNCIATION

bue" di oh' da rone

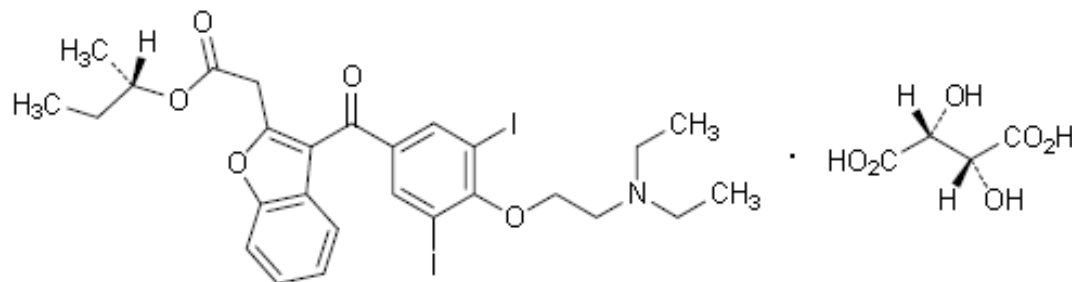
THERAPEUTIC CLAIM

Antiarrhythmic

CHEMICAL NAMES

1. 2-Benzofuranacetic acid, 3-[4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3,5-diiodobenzoyl]-, (1*S*)-1-methylpropyl ester, (2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutanedioate (1:1)
2. (1*S*)-1-methylpropyl 2-(3-{4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3,5-diiodobenzoyl}benzofuran-2-yl)acetate, hydrogen (2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutanedioate

STRUCTURAL FORMULA

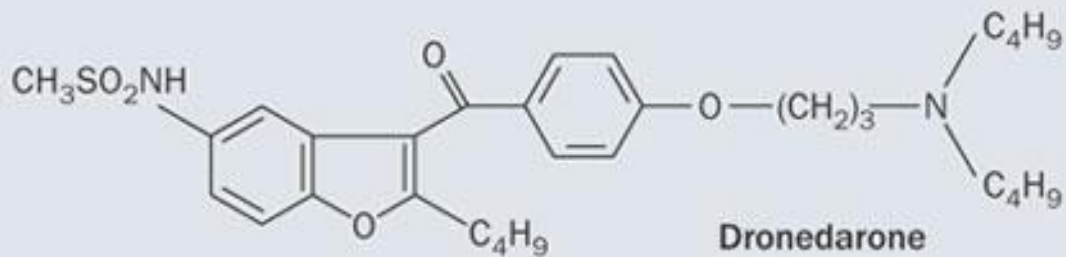
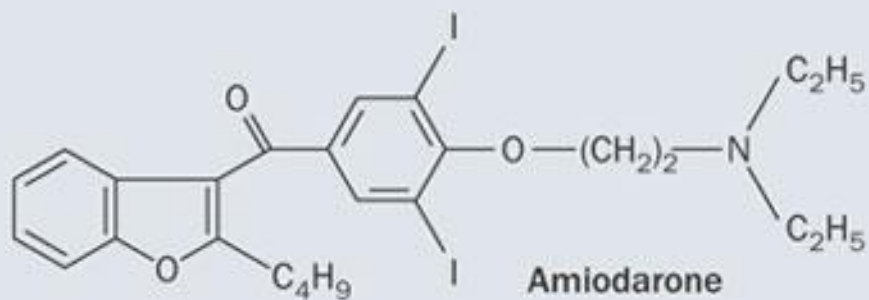
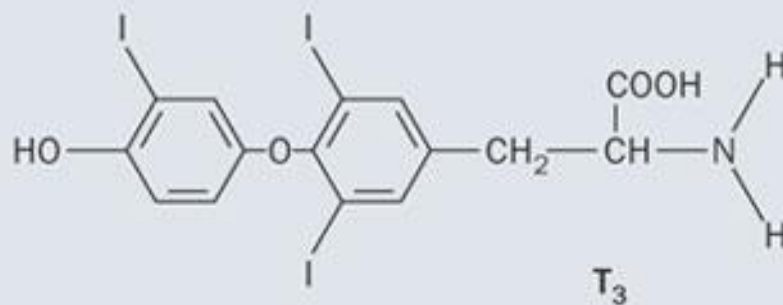
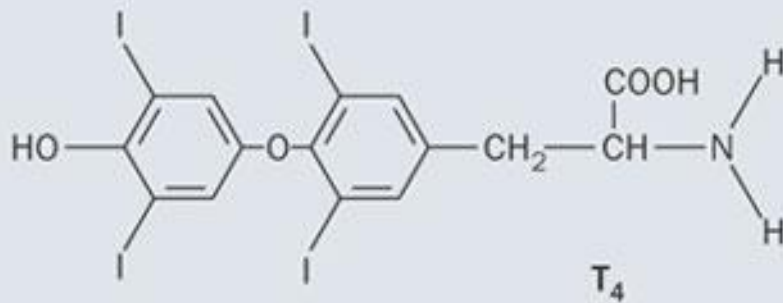


Nové trendy ve výzkumu antiarytmik u FIS

- Dronedarone (I_{Kr} ; I_{Ks} ; I_{Ca} ; I_{to} ; I_{Na} ; B_1)
- Celivarone SSR 149744 C (similar to dronedarone)
- ATI-2042 atrial selective (I_{Kr} ; I_{Ks} ; B_1 ; I_{Ca} ; I_{to} ; I_{Na})
- Piboserod (5-HT₄-receptor antagonist)
- Tedisamil (IV) (I_{Kr} ; I_{to} ; I_{KATP} ; I_{Na} ; I_{Kur})
- Vernakalant (RSD1235) (atrial-selective K inhibitor- I_{Kur} ; I_{to} ; I_{na} ; I_{KACH})
- ZP-123 rotigaptide (GAP 486) (facilitates conduction in gap junction)
- CVT-150 (long-acting IV A-1 adenosine agonist)
- AVE-0118 (atrial-selective K inhibitor- I_{Kur})
- NIP-151 (I_{KACH} blocker)
- GsMtx-4 (blocks stretch activated channels)
- Cariporide (Na^+/H^+ exchange inhibitor)

Celivarone

- Celivarone (SSR149744C) is a **new** noniodinated benzofuran derivative structurally related to amiodarone and dronedarone.
- In two clinical trials (The Maintenance of Sinus Rhythm in Patients with Recent Atrial Fibrillation/Flutter (**MAIA**) trial & The Double Blind Placebo Controlled Dose Ranging Study of the Efficacy and Safety for the Conversion of Atrial Fibrillation/Flutter (**CORYFEE**) trial)
 - No thyroid dysfunction or proarrhythmia was seen but with higher recurrence rate compared with placebo.



Dronedarone (Multaq®) vs Amiodarone

Drug	MOA	PD	Comments
Dronedarone (Multaq)	Na, K, and Ca channel blockers Beta-blockade	3A4 and 2D6 inhibitor Metabolized by 3A4 T _{1/2} = 13-19 h	Less thyroid (lacks iodine group) and neurological effects, less QT prolongation, and bradycardia compared to amiodarone and less effective for maintenance of sinus rhythm compared to amiodarone. Contraindicated in HF. Does not require a loading dose
Amiodarone	See above	Metabolized by 3A4 Amiodarone is an inhibitor of 1A ₂ , 2C ₉ , 2D ₆ , 3A ₄ and p-glycoprotein. T _{1/2} = 58 days	Less diarrhea and nausea compared to dronedarone More effective than dronedarone and considered first line therapy in HF.

dronedaron

Používání přípravku Multaq je omezeno pouze na **pacienty s paroxysmální nebo perzistující fibrilací síní poté, co byl obnoven sinusový rytmus. Multaq není indikován u pacientů, u nichž fibrilace síní přetrvává**

dronedaron

Léčba přípravkem Multaq může být zahájena a monitorována pouze lékařem se specializací v léčbě arytmií a to až tehdy, když léčba jinými antiarytmiky není vhodná.

Přípravek Multaq nesmí být používán u pacientů s permanentní fibrilací síní, srdečním selháním nebo systolickou dysfunkcí levé komory (poškození levé strany srdce).

dronedaron

Lékař by měl zvážit přerušení léčby v případě opětovného výskytu fibrilace síní.

Přípravek Multaq nesmí být užíván pacienty, kteří měli poškozená játra nebo plíce po léčbě amiodaronem (jiným antiarytmikem).

Dronedaron - upozornění

U pacientů léčených přípravkem Multaq by měla být pravidelně sledována funkce ledvin a plic, a dále i srdečního rytmu. Funkce jater by měla být pečlivě sledována v průběhu prvních několika týdnů léčby.

Donedaron



- **prodlužuje refrakteritu síní, převod. syst. i komor – efekt menší než u amiodaronu**
- **indikace: prevence recidivy fibrilace síní**
- **mnohonásobně vyšší náklady na léčbu**

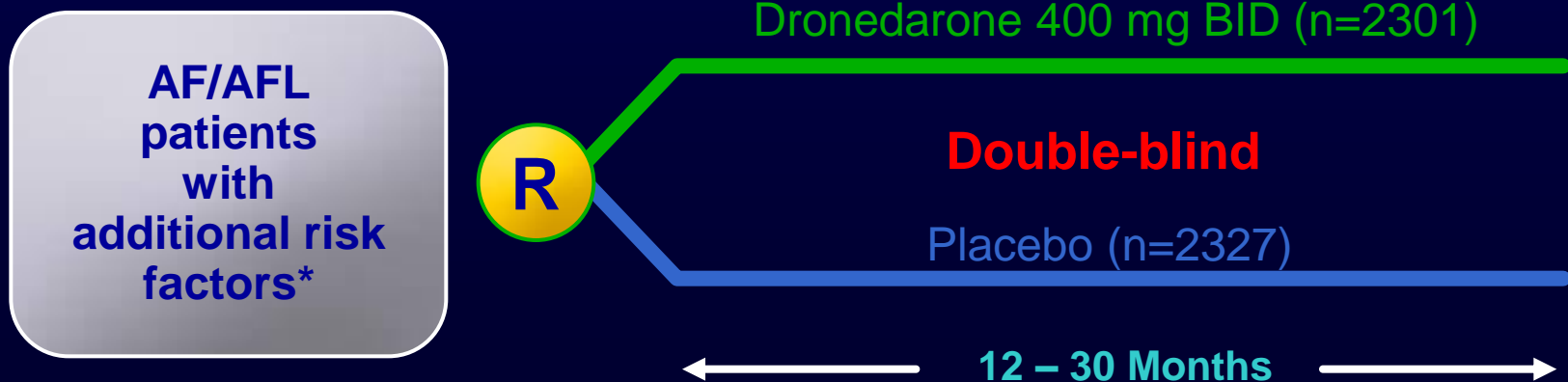


- **ve srovnání s amiodaronem významně menší výskyt nežádoucích účinků**

ATHENA Trial Design

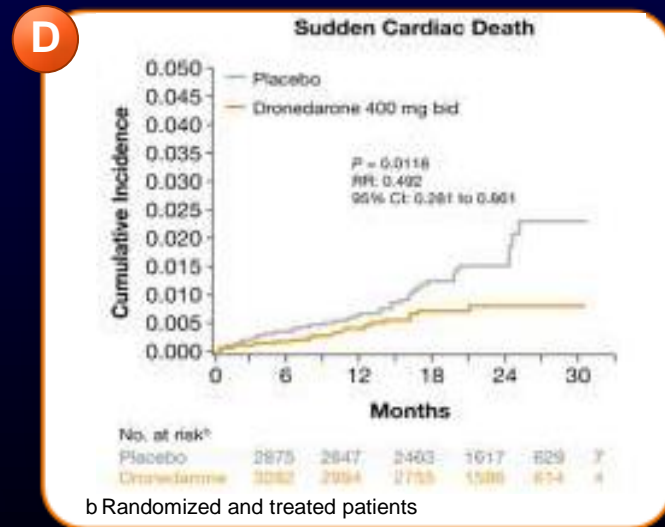
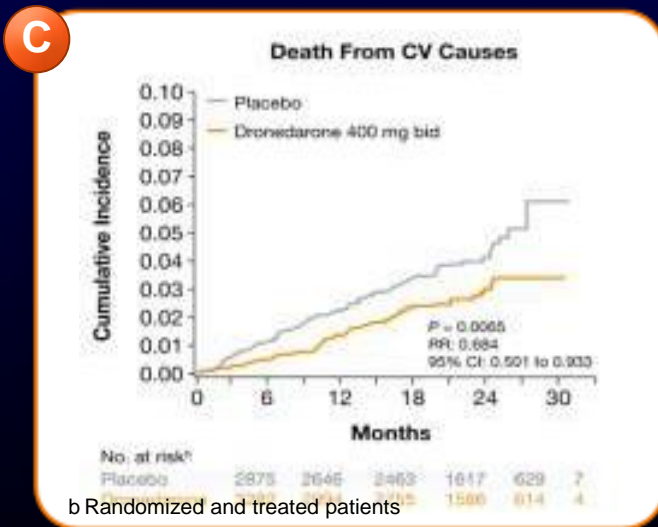
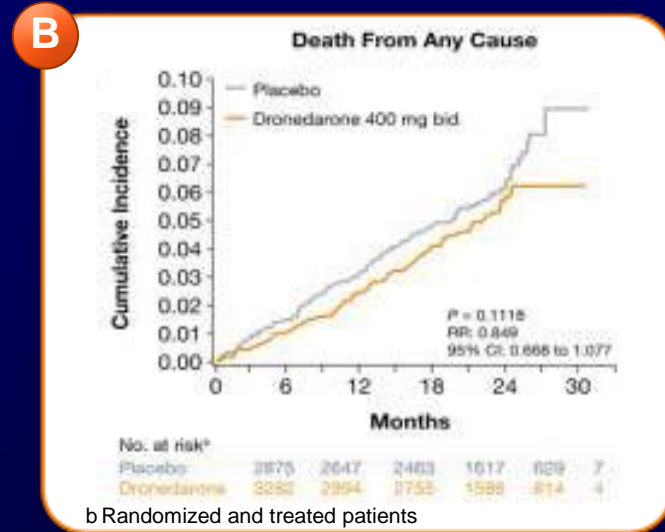
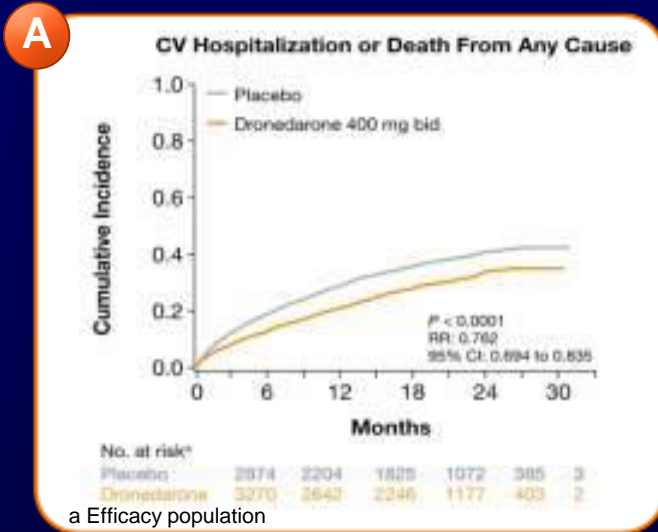
- Prospective double-blind trial to assess the efficacy of dronedarone in preventing **cardiovascular hospitalization or death** from any cause in AF/AFL patients with and additional risk

Age ≥ 75 y or ≤ 75 y with
Hypertension
Diabetes
Prior Stroke/TIA
LAD > 50 mm or LVEF
 ≤ 0.40



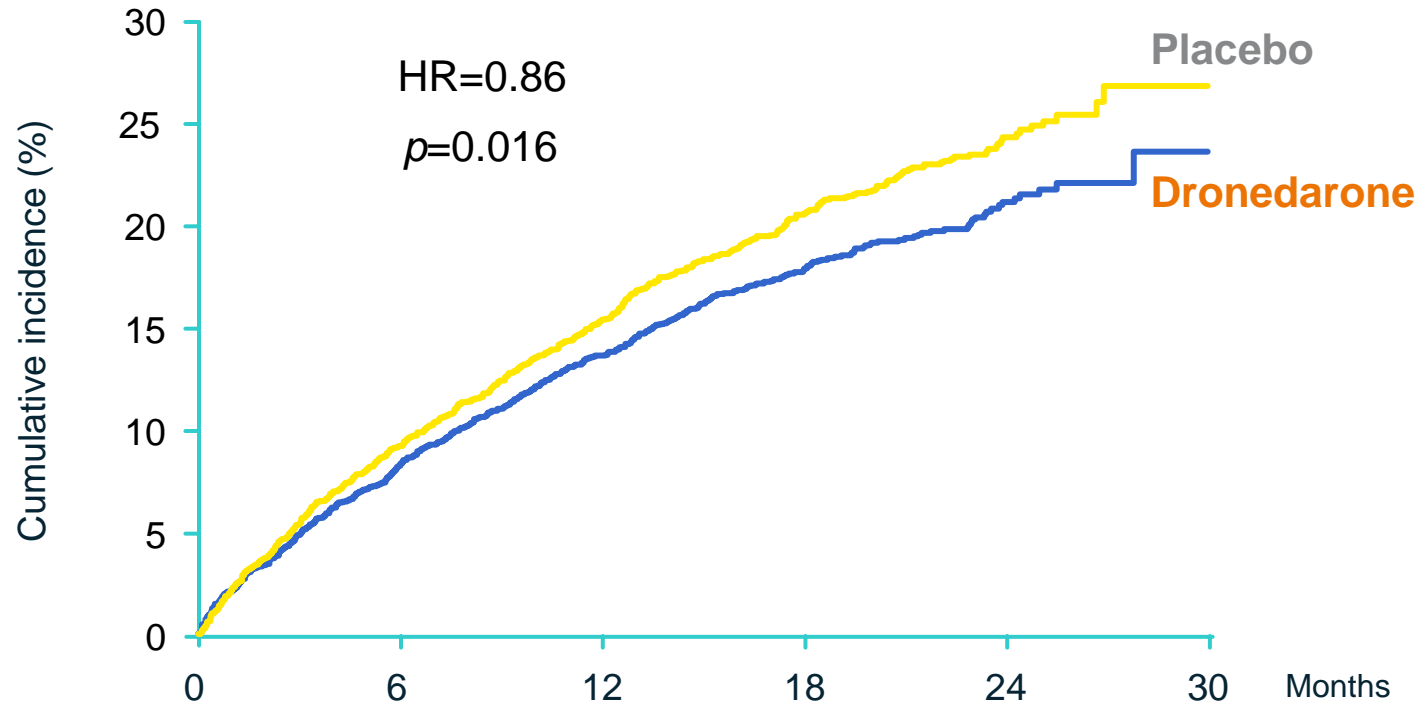
ATHENA Trial

Cardiovascular Hospitalization or Death



ATHENA Post-Hoc Analysis

Effect on Non-AF Related CV Hospitalizations by 14%

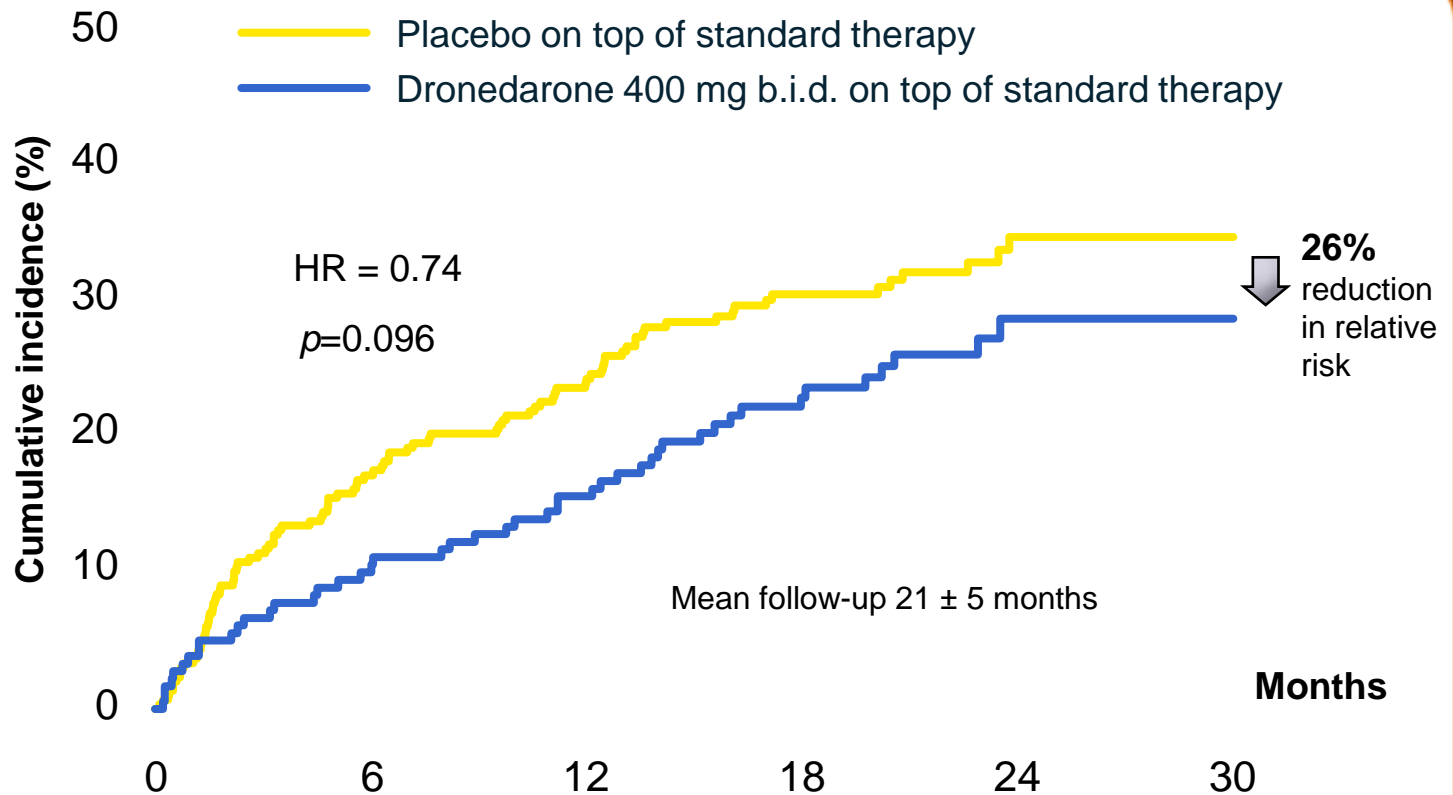


Patients at risk:

Placebo	2327	2093	1929	1326	497	3
DR 400mg bid	2301	2096	1957	1338	479	2

ATHENA Post-Hoc Analysis

Reduction in CV Hospitalization or Death in Permanent AF

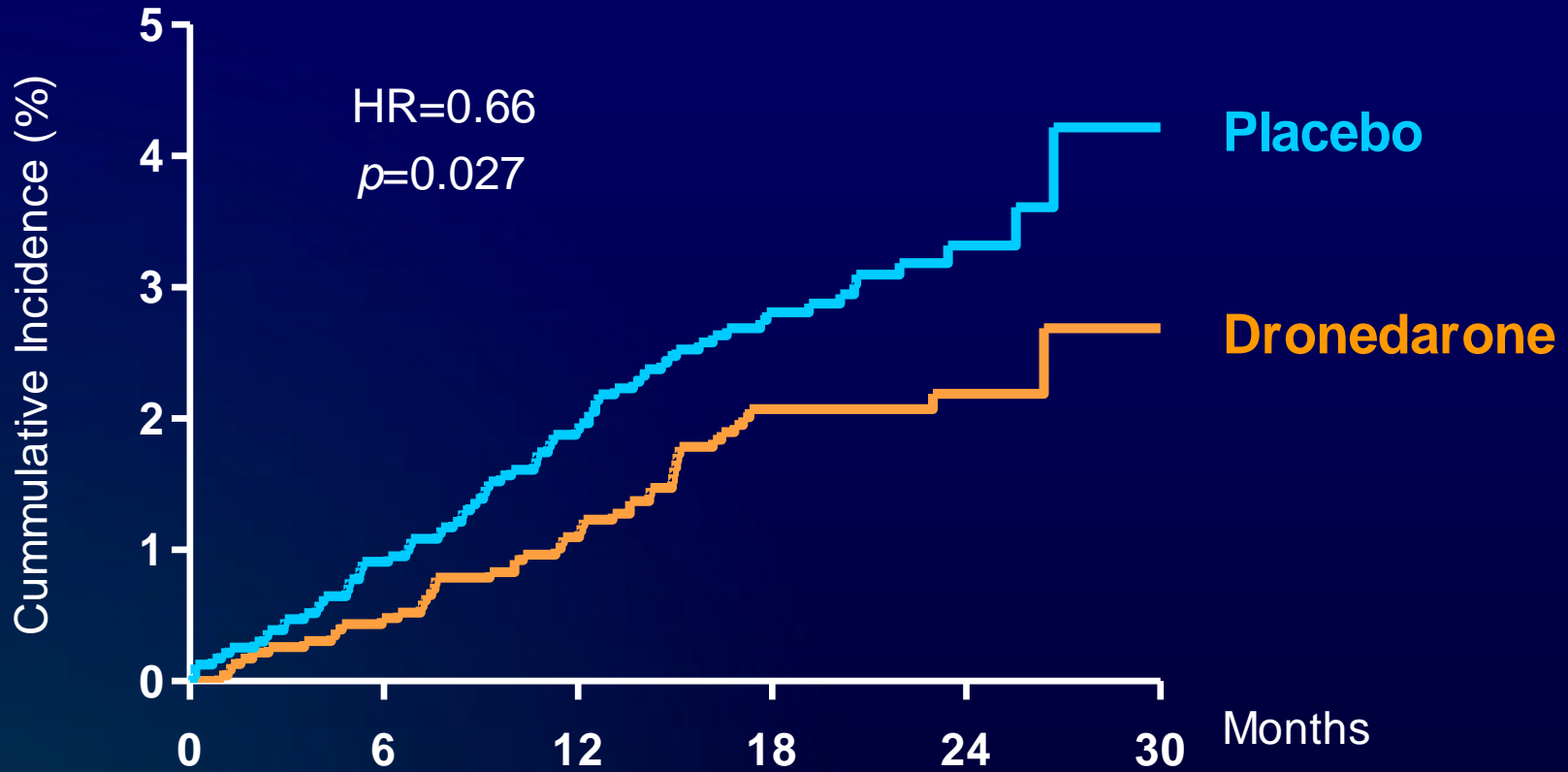


Patients at risk

Placebo	295	244	224	151	60	0
DR 400 mg b.i.d.	178	160	150	110	47	1

Dronedarone and Risk of Stroke

ATHENA Subanalysis



2327	2275	2220	1598	618	6	Placebo
2301	2266	2223	1572	608	4	Dronedarone

Mean follow-up 21 ± 5 months

Connolly SJ. Circulation 2009; 120: 1174-80

Třída III.-Materia medica

- amiodaron- Cordarone tbl.,inj.,Amiokordin tbl.,Sedacoron, Rivodaron....
- dronedaron - Multaq
- D,L-sotalol-
SOTALEX,SOTAHEXAL,SOTALOL AL
- bretylium-BRETYLATE INJ.
- ibutilid- CORVERT inf.



Antiarytmika-Třída IV.

- **blokáda pomalého L-typu Ca-kanálu**
- **klesá automacie AV i SA uzlu, tím se snižuje frekvence**
- **působí na struktury pomalé odpovědi**
- **eliminují fázi 2 akčního potenciálu**
- **dilatují koronárky**
- **nepůsobí na komory**



IV.třída- zástupci

- verapamil

- diltiazem



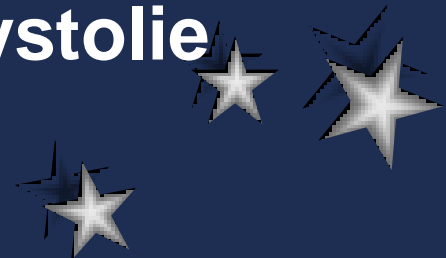
VERAPAMIL-kinetika

- biol.dost.: 20-35%
- vazba na bílk.: 90%
- $T/2 = 3-7$ hodin
- eliminace játry-75%,ledvinami-20%
- metabolizace-přes
CYP3A4(třezalka,carbamazepin,fenytoin)



VERAPAMIL-indikace, NÚL

- supraventrikulární tachyarytmie, fibrilace síní nezvládnutá digoxinem
- zábrana recidiv supraventrikulární paroxysmální tachykardie, zpomalení komor při fibrilaci síní
- nauzea, bolest hlavy, zácpa, hypotenze, návaly
- AV blok II. a III. stupně, SA-blok, asystolie

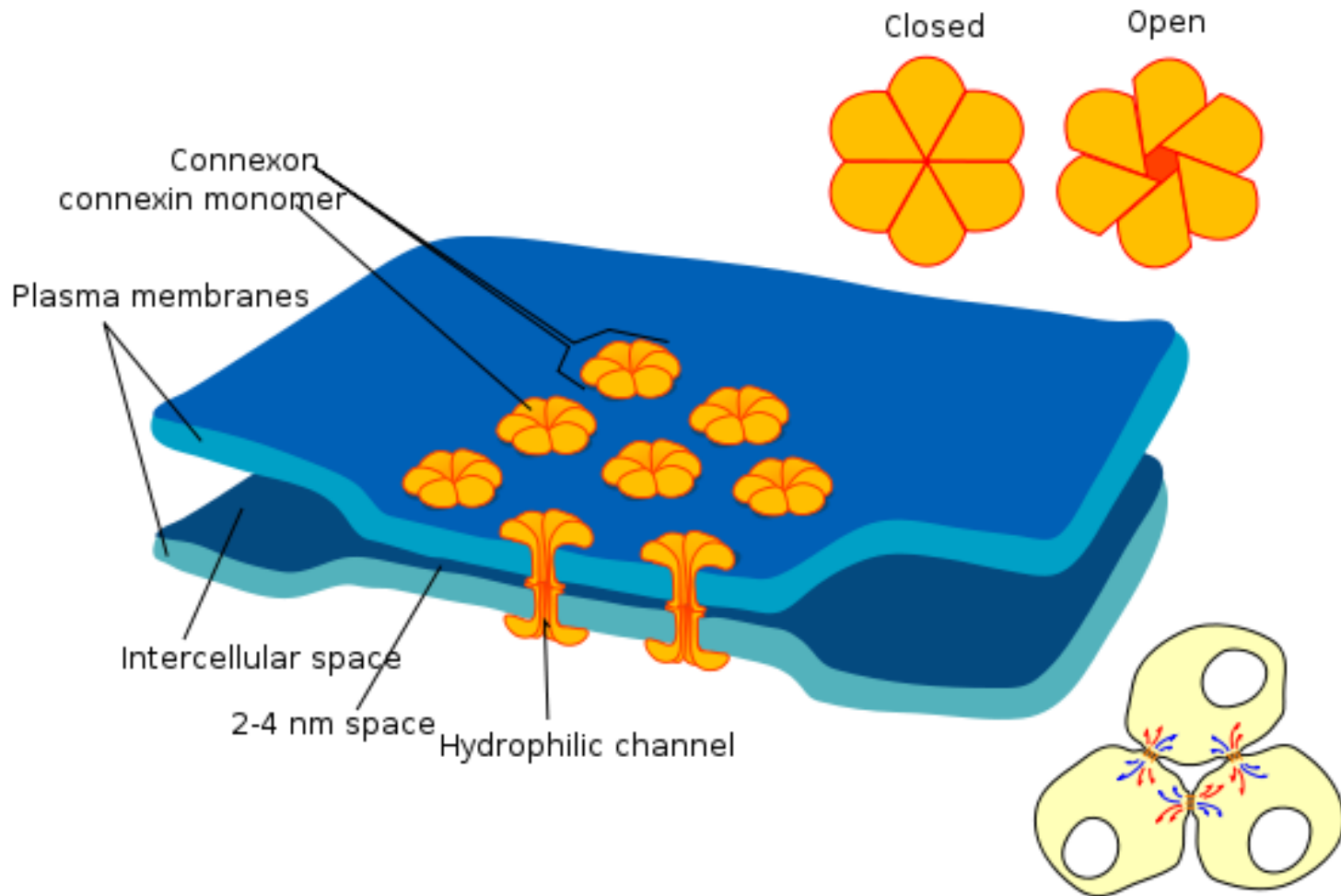


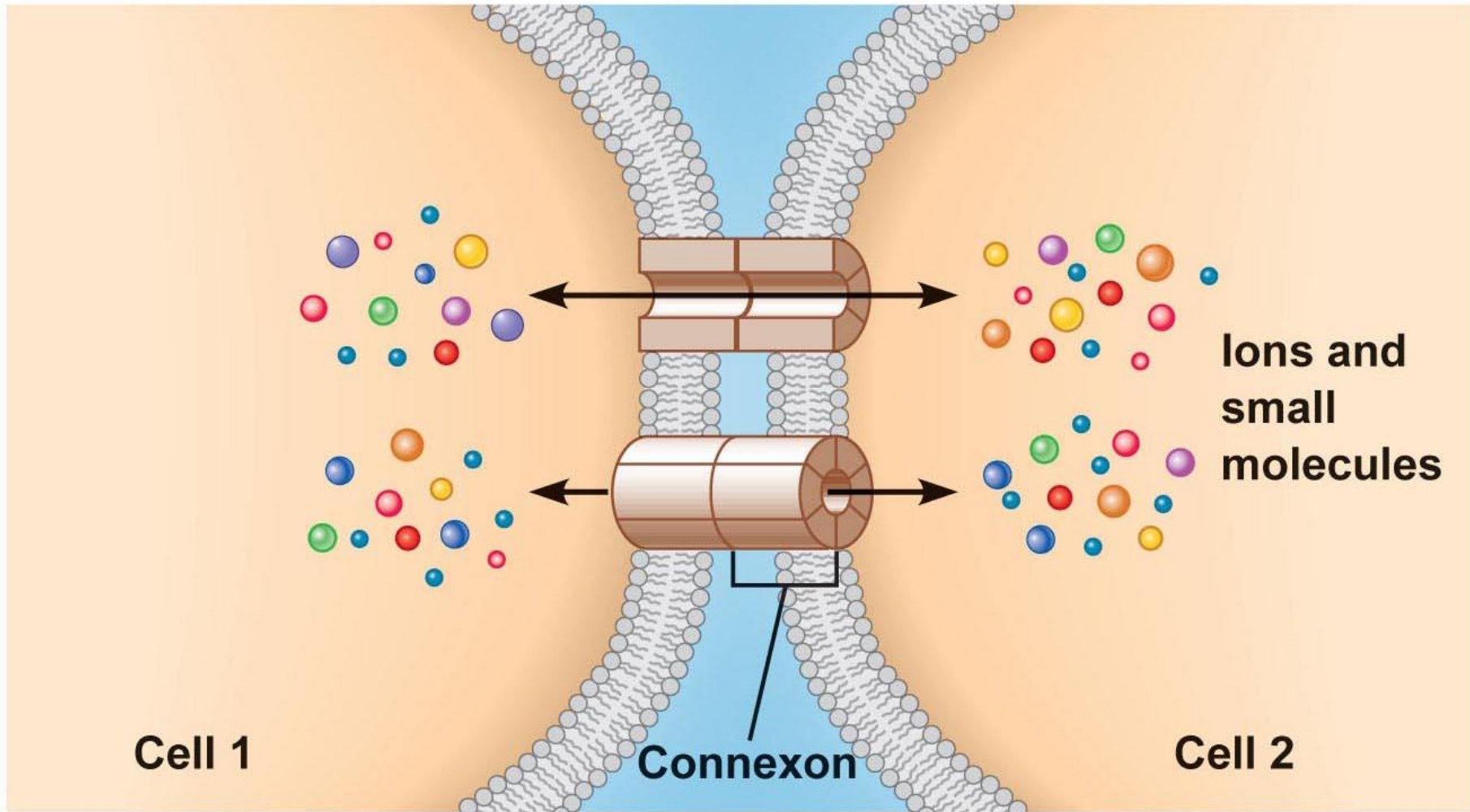
Nový typ antiarytmik

Rotigaptide

(ZP123, Zealand Pharma, Denmark) je specifické „gap-junction-modifying“ léčivo. „Gap junctions“ jsou speciální póry jež zajišťují koordinovanou transmisi elektrických impulsů mezi buňkami, což je nezbytné pro synchronizované kontrakce. Modulace „Gap-junction“ může představovat nový terapeutický směr v léčbě arytmií, což je průběžně sledováno ve II.fázi klinického zkoušení rotigaptidu

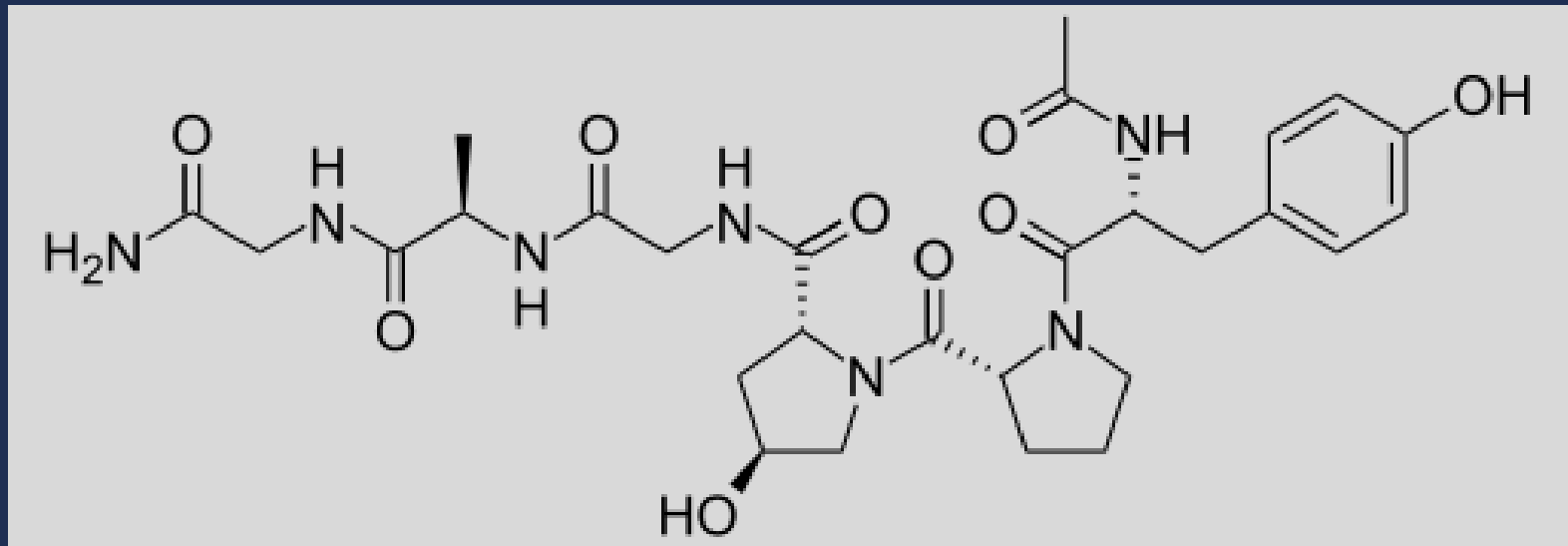
Gap junction - obrázek





(a) Direct communication through gap junctions

Rotigaptide-vzorec



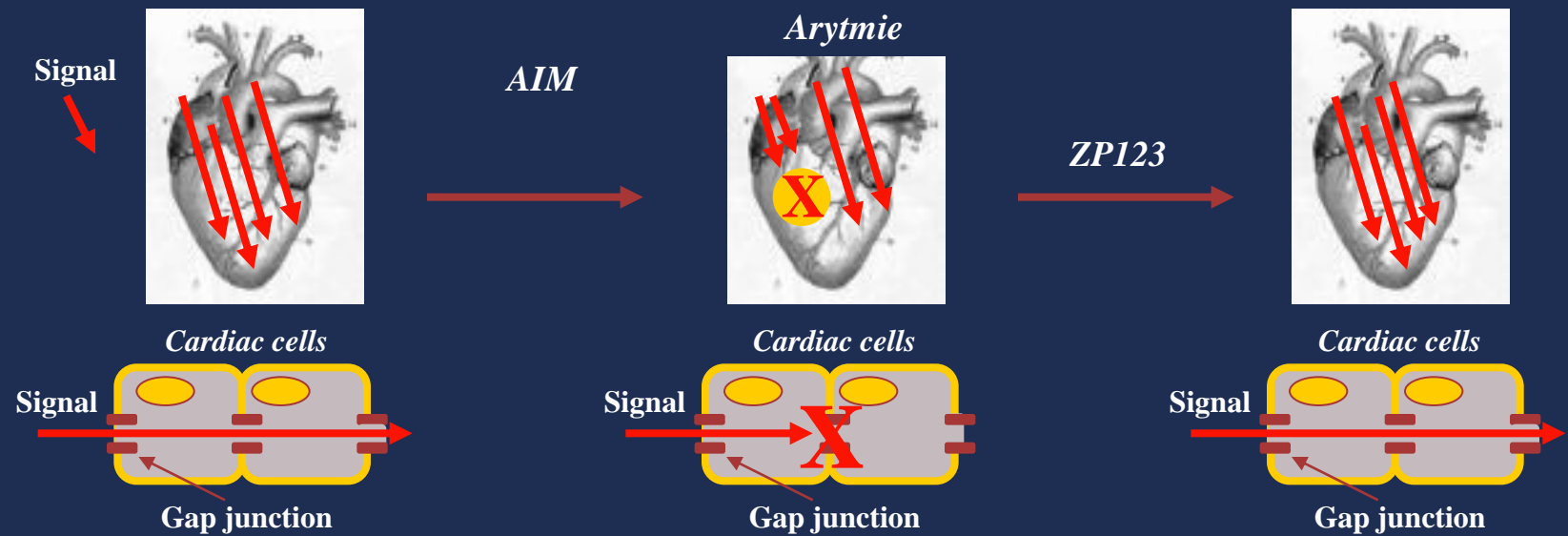
N-Acetyl-D-tyrosyl-D-prolyl-(4*S*)-4-hydroxy-D-prolyl-glycyl-D-alanylglycinamidepentapeptid



ZP123 (rotigaptide) pro léčbu ventriculární arythmie(VA)

- Očekávaná prevence fatálních komorových arythmií
- Unikátní bezpečnostní profil
- First-in-class mechanismus účinku

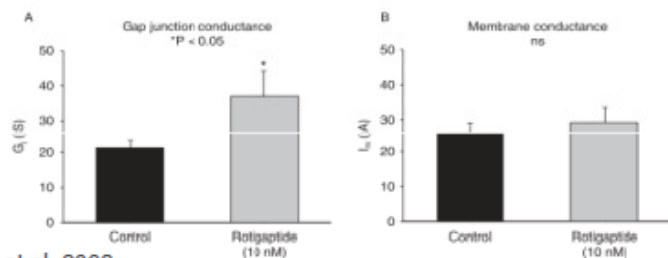
ZP123: theory



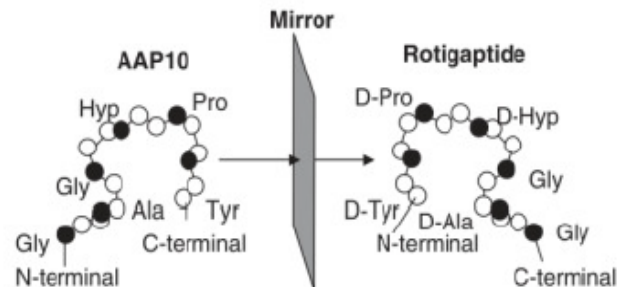
- Partnerem Zealandu je Wyeth
- Patentová ochrana do roku 2021

Rotigaptide (ZP123)

Member of antiarrhythmic peptide (AAP) family with enhanced in-vitro & in-vivo stability, first synthesised in 1990s



Xing et al. 2003



- Enhances GJ conductance¹
- Cx43 specific²
- Molecular target uncertain

¹Xing 2003, ²Clarke 2006,

Role as a Novel Anti-arrhythmic Agent?

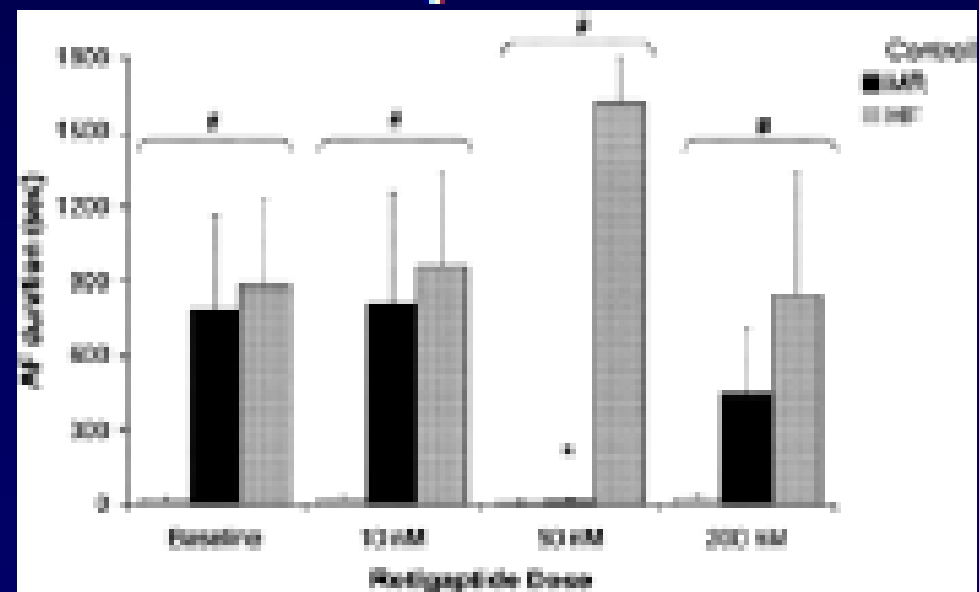
- Reduced APD dispersion in hypokalaemic ischaemia rabbit hearts³
- Reduced CV slowing in acidotic guinea pig hearts⁴
- Suppressed arrhythmogenic discordant alternans in guinea pig hearts⁵
- Reduced infarct size in rat model of chronic MI⁶
- Reduced inducibility of VT/VF in canine MI model¹

³Kjolbye 2003, ⁴Eloff 2003, ⁵Kjolbye 2007, ⁶Haugen 2006

ZP123-Rotigaptide

Guerra JM, Everett TH, Lee KW and Olgin JE, *Circulation* 2008;114:110-8

- Gap junction enhancer
- Selective for atrial electrophysiology
- Derivative of naturally occurring antiarrhythmic peptide that improves cell coupling
- ↓ AF vulnerability in MR but not HF



Farmakoterapie arytmií- závěr

- Členění dle V.Williamse- jednoduché a nedokonalé
- **Sicilský gambit**- podstata- identifikace mechanismu arytmie
- určení vulnerabilního parametru(elektrofyzilogická odchylka),
- určení cílové struktury(iontový kanál či receptor)
- z toho plynoucí cílené léčení



Sicilský gambit (Taormina 1991)

Antiarytmikum	Kanály			Receptory				Pumpa Na-K ATPáza	Klinické účinky			
	Na			Ca	K	α	β		M2	P	Fce LK	SF
	Rychlý	střední	pomalý									
Trimekain	N										0	0
Mexiletin	N										0	0
Moricizin	I										?	0
Prokainamid		A			S						?	0
Disopyramid		A			S			N			??	0
Chinidin		A			S	N		N			0	?
Propafenon		A					S				?	?
Verapamil	N		V	V		S					?	?
Diltiazem				S							?	?
Bretylum					V	β	β				0	?
Sotalol					V		S				?	?
Amiodaron	N			N	V	S	S				0	?
Pindolol	N						β_{1+2}				?	?
Metoprolol	N						β_1				?	?
Atropin								V			0	?
Adenosin									?		?	?
Digoxin								?		V	?	?



1. e4 c5
2. b4 cxb4

Tabulka 2. Klasifikace antiarytmik (14). Popisujeme iontové kanály Na, Ca, K, receptory alfa- a beta-adrenergní, M₂ (muskarinový) a P (purinergní).

antiarytmikum	kanály				receptory				pumpa	
	Na			Ca	K	α	β	M ₂	P	Na/K ATP áza
	rychlý	střední	pomalý							
trimekain (lidokain)	●									
mexiletin	●									
moricizin	⊙									
prokainamid		●			○					
disopyramid		●			○			●		
chinidin		●			○	●		●		
propafenon		●					○			
flekainid			●		○					
enkainid			●							
verapamil	●			⊙		○				
diltiazem				○						
bretylium					⊙	●	●			
sotalol					⊙		○			
amiodaron	●			●	⊙	○	○			
propranolol	●						⊙			
atropin								⊙		
adenosin									⊙	
digoxin								⊙		⊙

Relativní účinnost blokády: ● nízká, ○ střední, ⊙ vysoká, ⊕ agonista, ⊖ agonista/antagonista, ● blokáda kanálu v aktivní fázi, ⊙ blokáda kanálu v inaktivní fázi

Nefarmakologické léčení arytmií

- **vagové a jiné manévry**- masáž karotického sinu, Valsalvův manévr, Mullerův manévr, reflexní bradykardie při potápění, tlak na oční bulby
- **kardiostimulace**
- **defibrilátory** - ICD-implantabilní



Elektrická kardioverze

- Elektivně se provádí u nemocných, kteří nejsou v bezprostředním ohrožení života
- Měla by být pečlivě připravena
- Příprava spočívá v účinné antikoagulaci- INR 2-3, trvající 3 týdny před verzí (+4 týdny po verzi)
- Pomocí elektrod přiložených na hrudník se aplikuje výboj (flutter síní 50-100 J, fibrilace síní 150-200 J)



Kardiostimulace

- Léčebná metoda u bradykardií
- Podstatou je opakované rytmické dráždění srdce stejnosměrným el.proudem nízké intenzity
- Stimulací lze řídit činnost srdce v libovolné frekvenci.



Kardiostimulace - dělení

- **Dočasná:**
 - u symptomatických bradykardií
 - k peroperačnímu zajištění rizikových nemocných asymptomatických
 - ke zvládnutí akutních poruch stimulační soustavy trvalého stimulátoru
- **Trvalá:**
 - užití kardiostimulátorů implantovaných do podkoží (nejčastěji do podklíčkové krajiny)
 - elektroda je zavedena do oblasti srdečního hrotu PK nitrožilním přístupem



Kardiostimulátory

- S pevnou frekvencí (fix – rate) vysílá podněty v předem nastavené frekvenci a intenzitě. Dnes se již nepoužívají pro možné vyvolání extrasystol, komorové tachykardie i fibrilace komor.
- S režimem dle potřeby (on demand) - stimulace v závislosti na vlastní srdeční činnosti.
- Dvoudutinové- snímají aktivitu ze síní a komor, stimulují síně i komory. Tyto přístroje napodobují normální sled aktivace srdce, tím zlepšují přečerpávací funkci srdce.



Indikace ke kardiostimulaci

- Dočasné:
 - Asystolie
 - Úplná síňokomorová blokáda (AV blokáda III.st)
 - AV blokáda II.st Mobitz II
 - Blokády ramének při IM
 - Symptomatická sinusová bradykardie, junkční rytmus a AV blokáda II.st Mobitz I (Wenkebachova typu) - nereagující na léčbu atropinem.



Indikace ke kardiostimulaci

- **Trvalé : bradyarytmie**
 - omezující nemocného v běžných denních aktivitách
 - ohrožující nemocného na životě

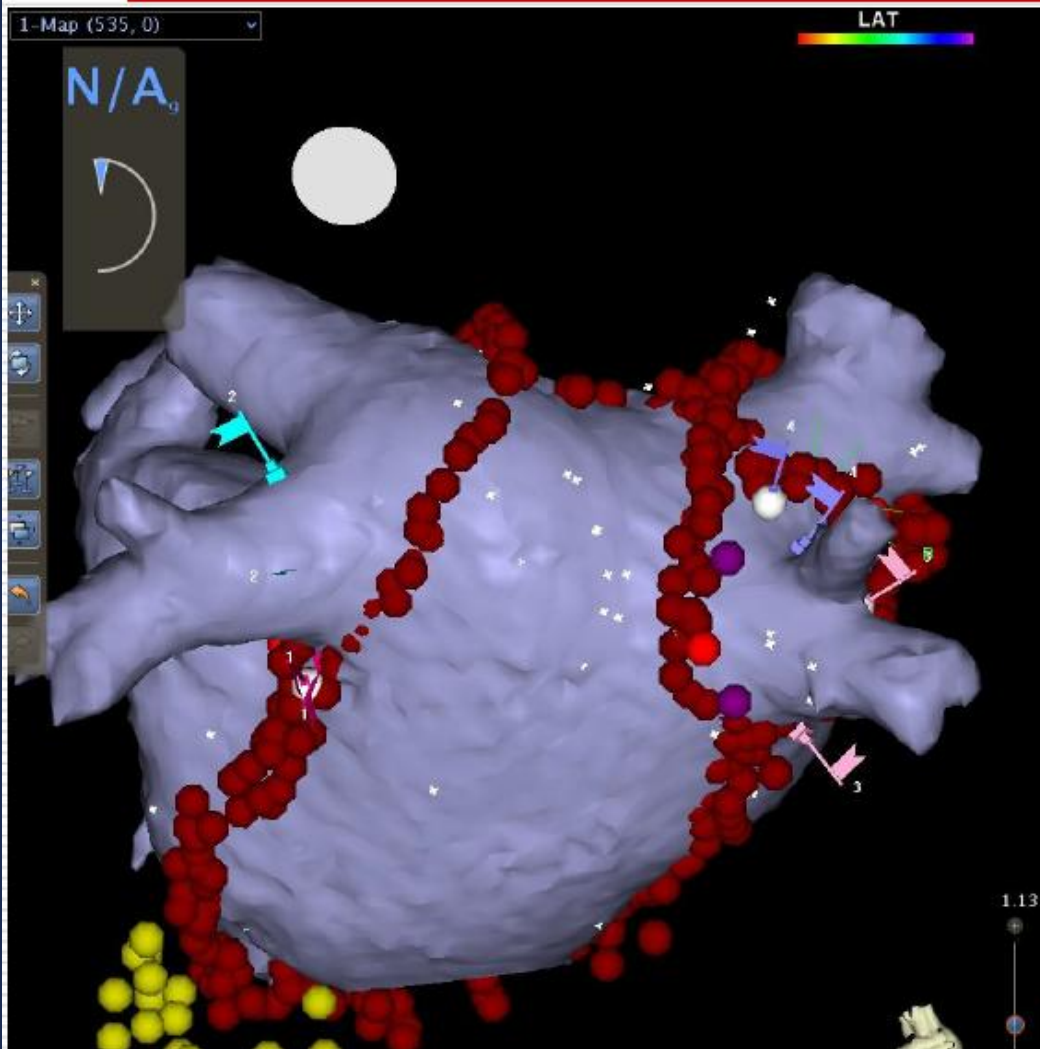


Katetrizační ablace

- Zničení různě velké části srdeční tkáně, odpovídající za vznik arytmií (arytmogenní substrát).
- Zničení působí energie aplikovaná speciálním katétrem do kritické části substrátu.
- Nejpoužívanější – radiofrekvenční ablace, tkáň je poškozována tepelně.
- Indikována u symptomatických supraventrikulárních tachykardií (návratné tachykardie z oblasti AV uzlu a síňokomorové reentry tachykardie).



Ablace pro perzistující fibrilaci síní



izolace plicních žil +
modifikace substrátu v LS
(linie v LS po vzoru KCHIR
MAZE operace)

Antikoagulace před a po ablací fibrilace síní

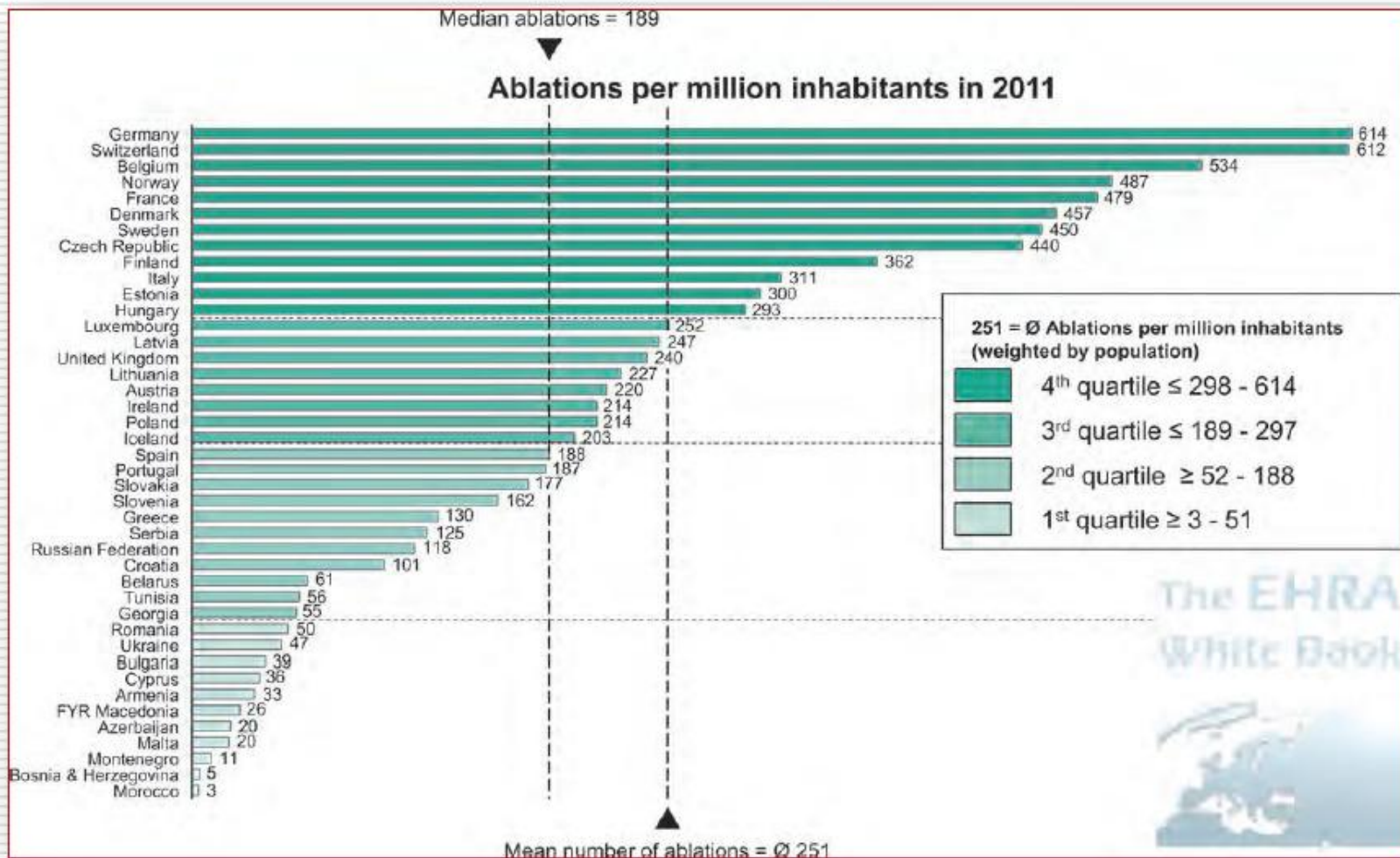
Antikoagulace před ablací fibrilace síní - NOAC

- ❑ Dabigatran - pokud již zastavovat podávání Dabigatranu, pak 24 hodin před RFA (krvácení), opětovně jej nasadit za 4h po vytažení sheathů
- ❑ spíše ale nepřerušovat podávání (nutné další studie...)
- ❑ Rivaroxaban, Apixaban – zatím nedostatek studií, Rivaroxaban přerušovaný 24h před RFA je zřejmě bezpečný
- ❑ Krvácení při RFA na nepřerušené léčbě NOAC – potenciální problém (antidota 0, minimální zkušenosti s prothrombin-complex koncentrátem a aFVII při RFA)

Antikoagulace po ablací fibrilace síní

- ❑ Antikoagulace je nezbytná 2 měsíce po ablací- bez ohledu na základní rytmus
- ❑ Více než 2 měsíce po ablací- dlouhodobá AKG je doporučena dle rizika (CHADS₂) bez ohledu na základní rytmus
- ❑ NOAC bezpečná (obecně ale zatím málo dat)

Katetrizační ablace: Postavení ČR v EU /EHRA



Chirurgická léčba

- Omezena na vytvoření mnohočetných lineárních lézí v levé síni k prevenci fibrilace síní (metoda „maze- bludiště“) u supraventrikulárních arytmií.
- Indikace u nemocných operovaných z jiné příčiny (CABG, náhrada chlopně).
- U komorových arytmií –přesné stanovení arytmogenní oblasti myokardu a její resekce nebo kryodestrukce.



Implantabilní kardioverter/defibrilátor-ICD

- Přístroj implantovaný do břišní stěny nebo do podklíčkové krajiny.
- Elektrody se zavedou transvenózně do pravostranných srdečních oddílů.
- Umožní monitorovat srdeční akci, rozpozná závažnou tachyarytmii, kterou ukončí výbojem.
- Indikací jsou tzv. maligní komorové tachyarytmie - komorová tachykardie, fibrilace a flutter komor, které vedou k zástavě oběhu, bezvědomí a smrti.



Therapies Provided by Today's Dual-Chamber ICDs



Ventricle

- ✂ Antitachycardia pacing
- ✂ Cardioversion
- ✂ Defibrillation

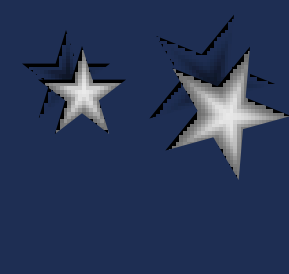
Atrium & Ventricle

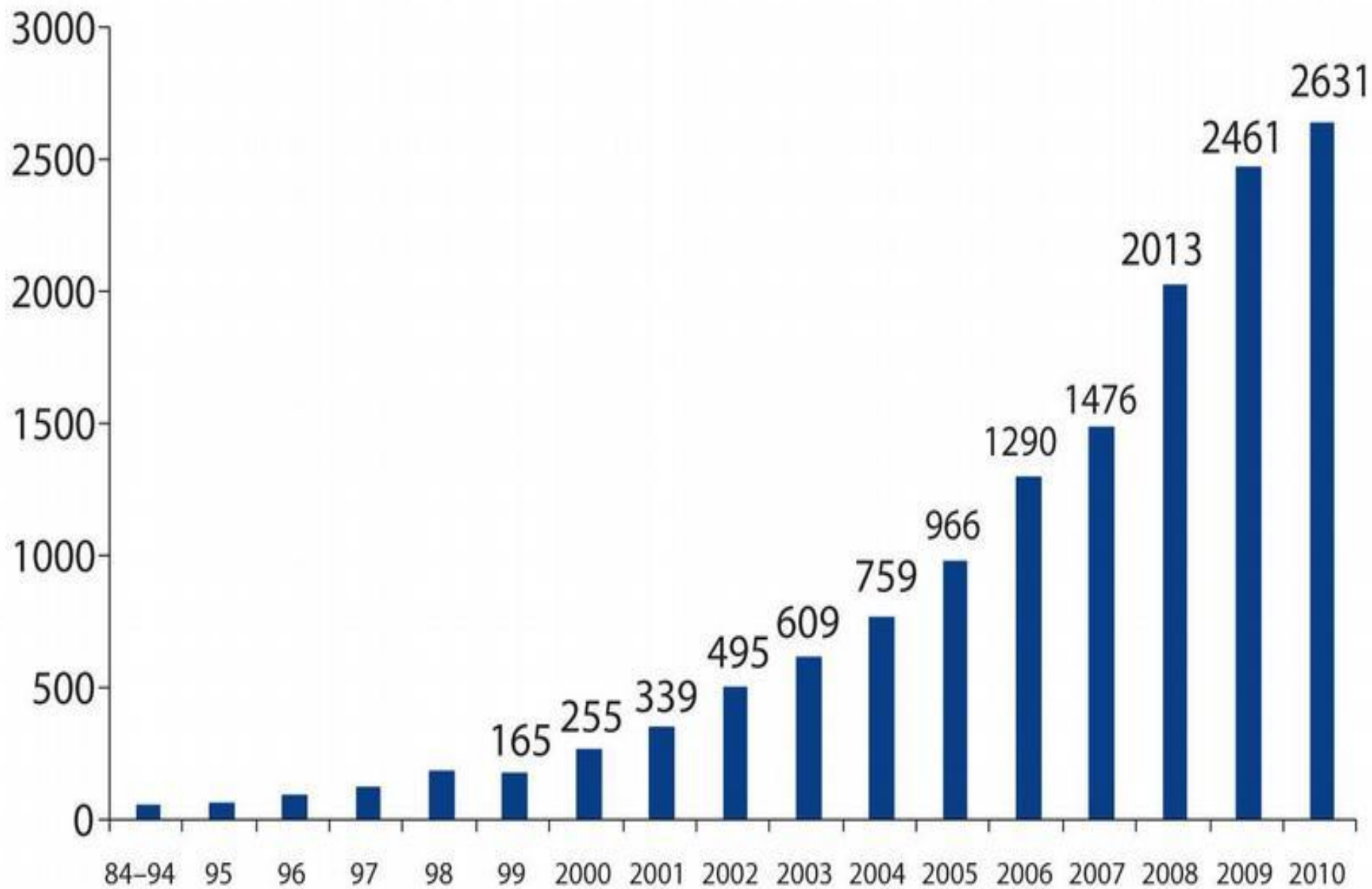
- ✂ Bradycardia sensing
- ✂ Bradycardia pacing

Implantace ICD v ČR



■ Obr. 1 – Regionální rozložení center, akreditovaných pro provádění implantací ICD v České republice





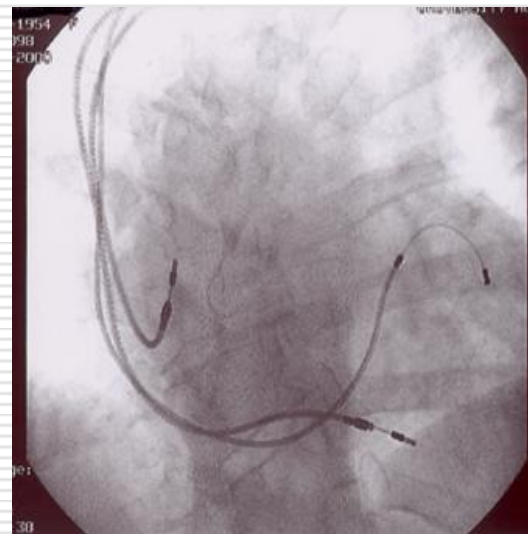
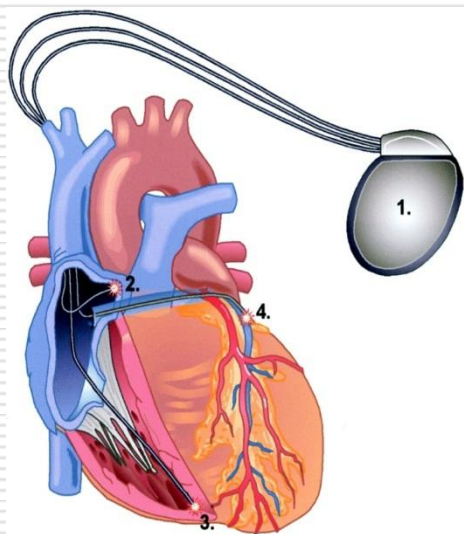
■ Obr. 2 – Trend vývoje počtu implantací ICD v České republice

Srdeční resynchronizační léčba

- ❑ resynchronizace kontrakce LK a PK
- ❑ nastolení reverzní remodelace LK
- ❑ zlepšení systolické funkce LK
- ❑ pozitivní data i pro NYHA II
- ❑ zlepšení kvality života
- ❑ prevence náhlé srdeční smrti (ICD)
- ❑ mortalitní data



Srdeční resynchronizační léčba - CRT CRT-P nebo CRT-D ?



CRT-P



ICD



CRT-D



Kontroverze SRL v klinické praxi

CRT:

- NYHA II, a QRS pod 0,12 s ?
- NYHA I ???

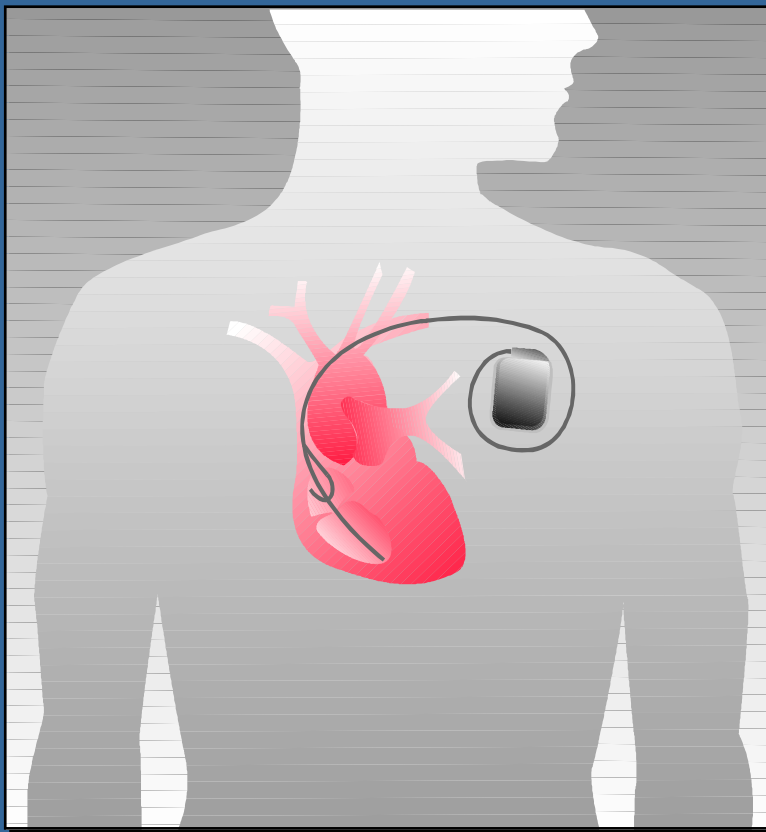
ICD:

- Opravdu všem s EF pod 0,30 bez průkazu komorových arytmií?
- NYHA III-IV (kromě nemocných indikovaných k OTS) ?
- Lze inaktivovat u terminálních stavů v ČR ???



Implantable Cardioverter Defibrillator

First-line therapy for patients at risk for SCA



Small devices, pectoral
implant site

Transvenous, single incision

Local anesthesia; conscious
sedation

Short hospital stays

Few complications

Perioperative mortality < 1%

Programmable therapy options

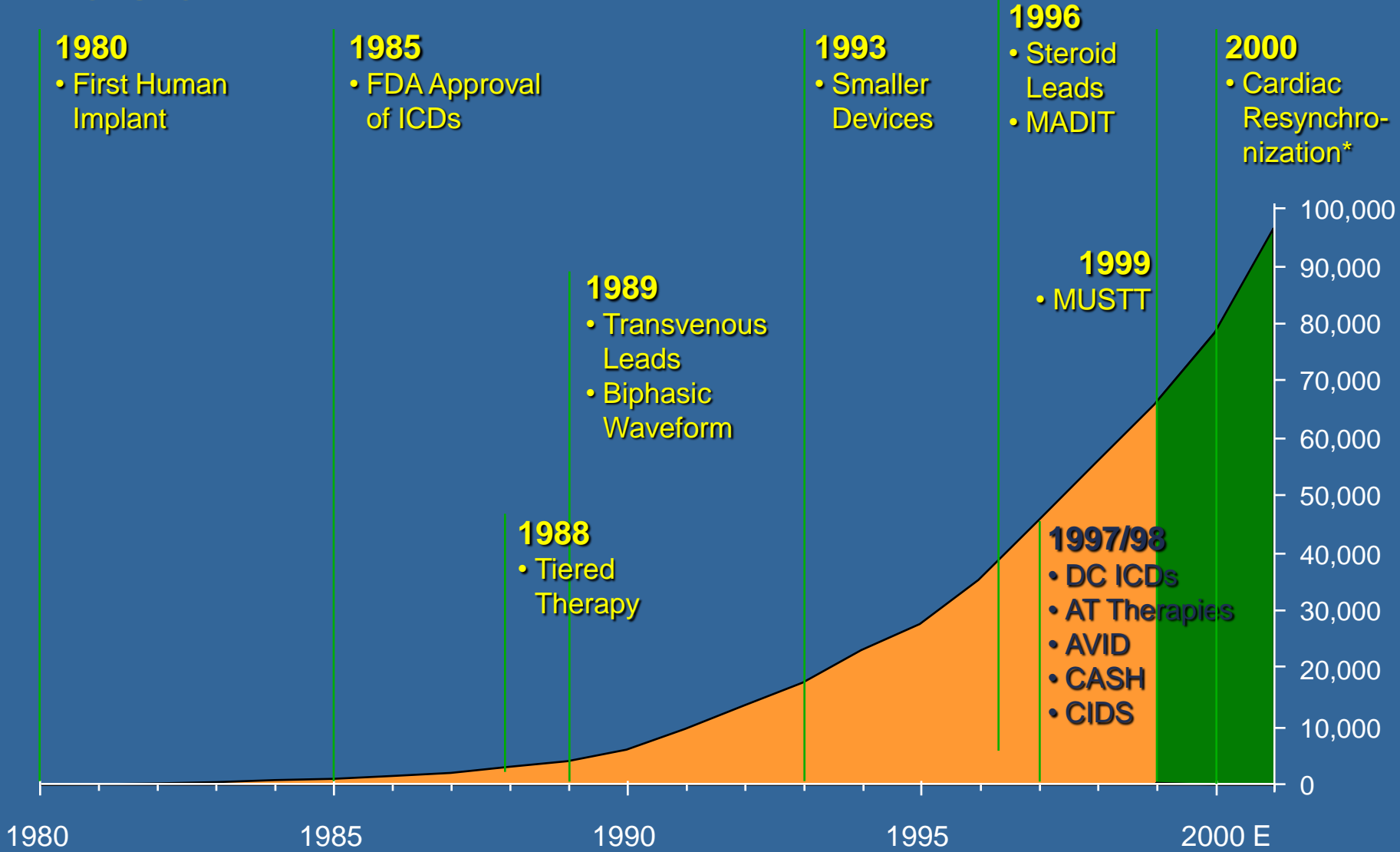
Single- or dual-chamber therapy

Battery longevity up to 9 years

80,000 implants/year (2000 E)¹

¹Morgan Stanley Dean Witter. Investors Guide to ICDs. 2000.

Evolution of ICD Therapy: 1980 to Present



■ Number of Worldwide ICD Implants Per Year
■ * Under clinical investigation in the US

Advances in ICD Implantation

	1980's	2000
Implanting Physician	Cardiac surgeon	EP or surgeon
Device size	120 - 140 cc	≤ 40 cc
Implant Site	Abdominal	Pectoral
Procedure	Median sternotomy Lateral thoracotomy	Skin incision
Procedure time	2 - 4 hours	1 hour
Perioperative mortality	2.5%	< 0.5%
Post-implant hospitalization	3 - 5 days	1 day
Battery longevity	18 months	Up to 9 years
# Implants	0-2,000/yr	80,000/yr (E) ¹

Indications for the Medtronic InSync® Cardiac Resynchronization System

- Medtronic's InSync system is indicated for the reduction of symptoms in patients that meet the following criteria:
 - Symptomatic despite stable, optimal medical therapy
 - Moderate to severe heart failure (NYHA Class III/IV)
 - QRS \geq 130 ms
 - LV ejection fraction \leq 35%

