

# Antiarytmika

Pavel Osmančík

III. interní – kardiologická klinika

3. LF UK a FNKV

# Srovnání AA s placebem u pacientů s FS na udržení SR v randomizovaných studiích

Drug/s studied		Studies (n)	Events No/Total		Peto Odds Ratio (95%CI)	p
			Anti-arrhythmic	Control		
<b>Comparing an antiarrhythmic versus control</b>						
					0.10      1      10	
Class Ic	Flecainide	3	31 / 71	56 / 78	0.31 (0.16 – 0.60)	<0.001
	Propafenone	5	376 / 720	276 / 378	0.37 (0.28 – 0.48)	<0.001
	All Class Ic	9	443 / 843	342 / 466	0.36 (0.28 – 0.45)	<0.001
Class II	Metoprolol	2	172 / 280	203 / 282	0.62 (0.44 – 0.88)	0.008
Class III	Amiodarone	4	200 / 428	209 / 245	0.19 (0.14 – 0.27)	<0.001
	Azimilide	4	604 / 797	656 / 805	0.70 (0.55 – 0.90)	0.005
	Dofetilide	3	448 / 752	363 / 431	0.30 (0.23 – 0.39)	<0.001
	Dronedarone	2	648 / 982	353 / 461	0.59 (0.46 – 0.75)	<0.001
	Sotalol	12	1197 / 1791	955 / 1211	0.51 (0.43 – 0.60)	<0.001
	All Class III	22	3097 / 4750	2536 / 3153	0.46 (0.42 – 0.51)	<0.001

roční rekurence FS u 69-84% pacientů na placebo vs. u 43-67% pacientů léčených antiarytmiky

# The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1991, by the Massachusetts Medical Society

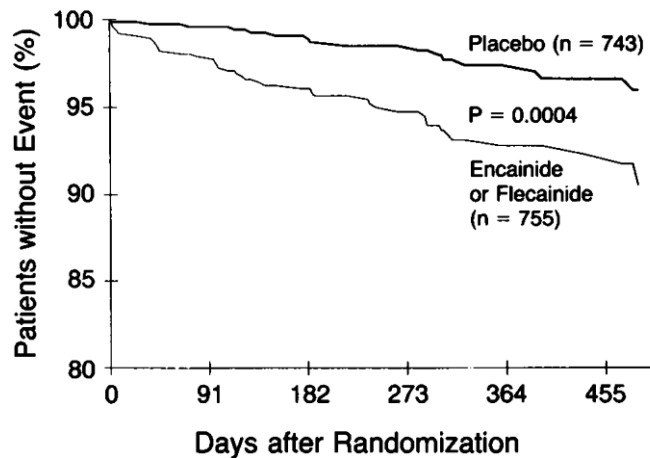
Volume 324

MARCH 21, 1991

Number 12

## MORTALITY AND MORBIDITY IN PATIENTS RECEIVING ENCAINIDE, FLECAINIDE, OR PLACEBO

### The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial



Placebo	743	632	516	412	292	201
Active drug	755	631	507	392	286	198

Figure 1. Actuarial Probabilities of Freedom from Death or Cardiac Arrest Due to Arrhythmia in 1498 Patients Receiving Encainide or Flecainide or Corresponding Placebo.

ceiving placebo. The relative risk of death or cardiac arrest due to arrhythmia was 2.64 (95 percent confidence interval, 1.60 to 4.36), and that of death or cardiac arrest due to all causes was 2.38 (95 percent confidence interval, 1.59 to 3.57); the actuarial curves are shown in Figures 1 and 2. The relative

# Současná dostupná antiarytmika dle tříd Vaughan - Williamse

**IC:** propafenon, flecainid (omezeně)

**II:** metoprolol a další BB

**III:** amiodarone, dronedarone, sotalol,  
vernakalant (dofetilid, ibutilid)

**IV:** verapamil, dilthiazem

# Propafenon

- **akutní farmakologická kardioverze:**
- dávka 2 mg/kg i.v. během 10 – 20min, verze na SR u 41 - 91% pac. (75%) během 6 hod (čas do verze 30 min – 6 hod)
- p.o. režim: méně verzí v prvních 2 hod, 24 hod efekt stejný (95% p.o. podaného léku absorbováno GIT, doba do dosažení max. sérové konc. = 2-3 hod, dávka 300-600mg)
  
- **„pill in the pocket“** (dávka 450 - 600mg),
  - při udržovací dávce 3x150mg ověřena bezpečnost přidání 300mg při paroxysmu FS

Ganau G. Intravenous propafenone for converting recent onset atrial fibrillation in emergency departments: a randomized placebo-controlled multicenter trial. FAPS Investigator study group. J Emerg Med 1998

Boriani G. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized controlled trial. Ann Intern Med 1997

Alboni P. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the „pill-in-the-pocket“ approach. N Eng J Med 2004

# Propafenon vs. placebo na udržení SR

Figure: Atrial fibrillation recurrence

Drug/s studied		Studies (n)	Events No/Total		Peto Odds Ratio (95%CI)	p
			Anti-arrhythmic	Control		
<b>Comparing an antiarrhythmic versus control</b>						
Class Ia	Disopyramide	2	40 / 75	49 / 71	0.52 (0.27 – 1.01)	0.05
	Quinidine	7	741 / 1106	417 / 518	0.51 (0.40 – 0.65)	<0.001
	All Class Ia	8	781 / 1181	449 / 564	0.51 (0.40 – 0.64)	<0.001
Class Ib	All: Aprindine, Bidisomide	2	639 / 781	453 / 540	0.84 (0.63 – 1.13)	ns
Class Ic	Flecainide	3	31 / 71	56 / 78	0.31 (0.16 – 0.60)	<0.001
	Propafenone	5	376 / 720	276 / 378	0.37 (0.28 – 0.48)	<0.001
	All Class Ic	9	443 / 843	342 / 466	0.36 (0.28 – 0.45)	<0.001
Class II	Metoprolol	2	172 / 280	203 / 282	0.62 (0.44 – 0.88)	0.008
Class III	Amiodarone	4	200 / 428	209 / 245	0.19 (0.14 – 0.27)	<0.001
	Azamilide	4	604 / 797	656 / 805	0.70 (0.55 – 0.90)	0.005
	Dofetilide	3	448 / 752	363 / 431	0.30 (0.23 – 0.39)	<0.001
	Dronedarone	2	648 / 982	353 / 461	0.59 (0.46 – 0.75)	<0.001
	Sotalol	12	1197 / 1791	955 / 1211	0.51 (0.43 – 0.60)	<0.001
	All Class III	22	3097 / 4750	2536 / 3153	0.46 (0.42 – 0.51)	<0.001
<b>Comparing two antiarrhythmics</b>						
Disopyramide vs. Other Class I Drugs		2	26 / 60	27 / 53	0.76 (0.36 – 1.60)	ns
Quinidine vs. Flecainide		2	103 / 132	99 / 137	1.38 (0.79 – 2.41)	ns
Other Class I Drugs		4	176 / 258	168 / 268	1.30 (0.90 – 1.87)	ns
Sotalol		6	715 / 1109	558 / 869	0.92 (0.76 – 1.11)	ns
Flecainide vs. Propafenone		2	49 / 145	56 / 152	0.87 (0.54 – 1.40)	ns

# Propafenon

- udržovací dávka: 300 – 900 mg rozložená do tří dávek, event. sustained release tablety (SR 325mg, SR 425mg 2xdenně)
- indikace = paroxysmální či perzistující FS (prevence recidiv)
- kontraindikován u pacientů s dysfunkcí levé komory srdeční
- nemá smysl u pacientů s permanentní FS (nezpomalí AV převod)

# Lékové interakce propafenonu - CYP 450 2D6

- CYP 450, izoenzym 2D6
  - není inducibilní
  - pomalí, rychlí a ultrarychlí metabolizátoři
  - substrát: **beta-blokátory** (metoprolol, metipranol, propranolol), **propafenon**
  - inhibitor: amiodaron, cimetidin



# Propafenon

- pomalí vs rychlí vs. ultrarychlí metabolizátoři
- 7% pomalých, velmi odlišný T1/2 (5,5 – 17 hod)
- plazmatickou hladinu zvyšují: SSRI, ketokonazol, makrolidy, BB
- opatrnost taktéž při podávání s BB (BB spíše v nižších dávkách)

# Flecainid

- AA třídy IC, blokátor Na kanálu
- možno použít k akutní verzi a k udržení sinusového rytmu
- vysoká biologická dostupnost, 95% po p.o. podání, maximální plazmatická koncentrace po 1 – 6 hod po p.o. podání, poločas 20 hod
- vylučován ledvinami, jen menší část játry po metabolizaci CYP450 2D6

# Flecainid

- dávkování: akutně **2mg/kg** i.v. během 10 min nebo 300 mg p.o.
- i.v. a p.o. dávkování srovnatelný efekt, jen rozdílný čas dosažení verze na SR (**2mg/kg i.v. vs. 300mg p.o.**; čas dosažení SR 52 min vs. 110 min; 75% pac v obou skupinách mělo SR za 4 hod)
- akutní farmakologická verze: srovnatelný efekt ve srovnání s propafenonem, v některých studiích lehce vyšší (67 - 92% za 6 hod)
- pill-in-the pocket: 300mg u pacientů >70kg, 200mg u pacientů < 70kg

# Flecainid

- udržení sinusového rytmu: 200 mg/den p.o.
  - zdvojnásobuje šanci udržení sinusového rytmu
  - nevhodný k rate control strategii, neovlivňuje vedení AV uzlem při standardním dávkování
- 
- kontraindikován u pacientů se strukturálním onemocněním srdce (studie CAST)

# Sotalol

- blokátor draselných kanálů, zároveň neselektivní blokátor  $\beta$ 1- a  $\beta$ 2-receptorů
- nemusí být metabolizován, vylučován ledvinami
- podobně účinný k prevenci rekurence fibrilace síní jako propafenon, méně účinný než amiodarone
- prodlužuje QT interval potenciálně proarytogenní => nutnost monitorace QT intervalu (větší riziko u žen)

Summary of analysis: OR for all-cause mortality at 12 months.

Comparisons	Direct
	Peto OR fixed effects
<i>Non-active control</i>	
Propafenone v control	0.12 [0.00, 6.11]
Dronedarone v control	0.85 [0.66, 1.09]
Flecainide v control	NA
Amiodarone v control	2.02 [0.70, 5.80]
<b>Sotalol v control</b>	<b>2.72 [1.16, 6.38]</b>
Dofetilide v Control	0.97 [0.67, 1.39]

Sotalol also showed a significant increase in associated mortality compared with controls (OR 2.47, 95% CI 1.21 to 5.05, P =

# Amiodarone

- „multi-channel blocker“, efekt ne jen na K kanál, ale má vlastnosti blokátorů všech 4 tříd AA dle dělení Vaughan-Williamse, vytvořen již v r. 1961
- velice lipofilní látka + velký obsah iodu (50-100x vyšší příjem iodu než optimální dávka)
- akutní efekt během prvních 3-6 hod i.v. amiodaronu výrazně nižší ve srovnání s propafenonem či flecainidem (3 hod: 57% propafenon vs. 45% flecainid vs. 0% amiodarone), ale 24 hod efekt již srovnatelný (85% všechny tři léky)
- $T_{1/2} = 58$  dnů,  $T_{1/2}$  desethylamiodaronu (AA aktivní metabolit) 36 dnů
- možno podávat u pacientů se strukturálním onemocněním srdce
- na dlouhodobé udržení SR u pacientů s FS ve srovnání s ostatními AA účinnější (přímé srovnání s dronedaronem, sotalolem, propafenonem)

# Amiodarone

- výrazné procento nežádoucích účinků při dlouhodobém podávání
- thyreopatie: nejčastější nežádoucí účinek, incidence 14-18%
- **hypothyreóza**: benignější (SAFE trial, 4,5 let FU: 25% laboratorní hypothyreóza, 5% klinická)
- **hyperthyreóza**: závažnější, méně častá. Dvě formy: AIT1 – v již premorbidní nemocné štítnici, AIT2 – destruktivní thyreoditis, závažnější
- při dlouhodobém podávání nutnost monitorace funkcí štítné žlázy
- nepodávat pacientům, kteří již jsou pro thyreopatii léčeni!
- zpomaluje vedení AV uzlem, možno podávat i u rate control

# Lékové interakce amiodaronu– CYP 450 3A4

- Amiodarone = **inhibitor CYP 3A4**, 2D6 + **substrát pro CYP 3A4**
- **CYP 3A4** – inducibilní forma CAP
- **substráty**: amiodarone, verapamil, **warfarin** (simvastatin, omeprazol...)
- **inhibitory**: dilthiazem, klaritromycin (makrolidy), ketokonazol (tj. tyto léky zvyšují plazmatickou hladinu amiodaronu), stejně jako **grapefruitový džus**
- při nasazování makrolidů, ketokonazolu =>kontroly QT intervalu



# Další nežádoucí účinky amiodaronu...

## **Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity—A Fatal Case Report and Literature Review**

Felix T. Range • Ekkehard Hilker • Günter Breithardt •  
Boris Buerke • Pia Lebiecz

Hyperacute drug-induced hepatitis  
with intravenous amiodarone: case  
report and review of the literature

Mohammad Nasser

Timothy R Larse

## **Hyponatremia – A Rare but Serious Complication of Amiodarone: A Case Report and Review of the Literature**

Linh Pham<sup>a</sup> Andrea J. Shaer<sup>a</sup> Thomas Marnejon<sup>a, b</sup>

# Amiodarone a riziko nádoru

Original Article

## Amiodarone and the Risk of Cancer

A Nationwide Population-Based Study

Vincent Yi-Fong Su, MD<sup>1</sup>; Yu-Wen Hu, MD<sup>2,3,4</sup>; Kun-Ta Chou, MD<sup>1,3</sup>; Shuo-Ming Ou, MD<sup>5</sup>; Yu-Chin Lee, PhD<sup>1,3</sup>; Elizabeth Ya-Hsuan Lin, BSc<sup>6</sup>; Tzeng-Ji Chen, PhD<sup>3,7</sup>; Cheng-Hwai Tzeng, PhD<sup>3,8</sup>; and Chia-Jen Liu, MD<sup>3,4,8,9</sup>

**BACKGROUND:** In postmarketing surveillance, the US Food and Drug Administration has reported the development of lung masses, thyroid cancer, and skin cancer after amiodarone therapy. **METHODS:** Using the Taiwan National Health Insurance Research database, the authors conducted a population-based cohort study. Patients who were treated with amiodarone between 1997 and 2008 were enrolled. Those with antecedent cancer were excluded. Standardized incidence ratios (SIRs) of cancers were calculated to compare the cancer incidence of the study cohort with that of the general population. A multivariate Cox regression model was used to evaluate the association between cumulative defined daily doses (cDDD) of amiodarone and cancer occurrence. **RESULTS:** The study included 6418 subjects, with a median follow-up of 2.57 years. A total of 280 patients developed cancer. The risk of cancer increased with borderline significance (SIR, 1.12; 95% confidence interval [95% CI], 0.99-1.26 [ $P = .067$ ]). Male patients had a higher risk (SIR, 1.18; 95% CI, 1.02-1.36 [ $P = .022$ ]). The total cohort of patients and the male patients with > 180 cDDDs within the first year were found to have SIRs of 1.28 (95% CI, 1.00-1.61,  $P = .046$ ) and 1.46 (95% CI, 1.11-1.89,  $P = .008$ ), respectively. After adjustment for age, sex, and comorbidities, the hazards ratio was 1.98 (95% CI, 1.22-3.22;  $P = .006$ ) for the high tertile of cDDDs compared with the low tertile. **CONCLUSIONS:** The results of the current study indicate that amiodarone may be associated with an increased risk of incident cancer, especially in males, with a dose-dependent effect. *Cancer* 2013;119:1699-705. © 2013 American Cancer Society.

**KEYWORDS:** amiodarone, cancer, malignancy, thyroid cancer, lung cancer.

# Dronedarone

- Antiarytmikum sk. III dělení dle Vaughan-Williamse

Drug	Mechanism of action	Metabolism	Half life
Dronedarone	$I_{Kb}$ , $I_{Ks}$ , $I_{K1}$ , $I_{Na}$ , $I_{Kur}$ , $I_{to}$ , $I_{CaL}$ , $I_{KAch}$ , $I_f$ , non competitive alpha and beta adrenergic antagonist	CYP3A4 mediated oxidation Extensive first pass metabolism 15 % absorption with 3 fold increase with food Inhibits CYP3A4, CYP2D6, and P-glycoprotein	13-24 hours

- neobsahuje iod (není toxicita na štítnou žlázu)
- navíc obsahuje methylsulfonamidové skupiny (nižší lipofilie = menší distribuční prostor)

# Klinické studie s dronedaronem

EURIDIS (2007) ADONIS (2007)	Pac. s alespoň 1 epizodou FS v předchozích 3 měsících, v době randomizace v SR. Dronedarone (828) vs. Placebo (409)	Rekurence FS snížena při léčba dronedaronem za 1 rok (64% vs. 75%, $p < 0,001$ ). HR 0,75
DIONISOS (2007)	Pacienti s dokumentovanou FS > 72 hod s plánem AA léčby a kardioverze, randomizováni na dronedaron (249) vs. amiodarone (255), 600mg/den 28dnů, poté 200mg/den	Dronedarone méně účinný než amiodarone v prevenci rekurencí (75% vs. 58%), ale měl méně NÚ (39% vs. 44%) s menší nutností vysazení léku (10% vs. 14%)
ATHENA (2009)	Pac. s FS (parox. či perzistující) a dalším rizikovým faktorem (věk > 70let, EF < 40%, DM, hypertenze, CMP, LA > 50mm) randomizováni k léčbě dronedaronem (2301) či placebem (2327)	Hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí (primární end-point) sníženy při léčbě dronedaronem (31,9% vs. 39,4%, $p < 0,001$ ). HR 0,76
ANDROMEDA (2008)	Pac. hospitalizovaní pro srdeční selhání při dysfunkci levé komory, randomizováni na dronedaron (310) či placebo (317)	Studie předčasně ukončena z bezpečnostních důvodů: zemřelo 8,1% na dronedaronu vs. 3,8% na placebo (zhoršení srdečního selhání)
PALLAS (2011)	Pac. > 65let, s permanentní FS a dalším rizikovým faktorem, randomizováni na dronedaron (1577) či placebo (1572)	Studie předčasně ukončena. Kombinovaný end-point úmrtí+ CV events zvýšeno na dronedaronu (2,7% vs. 1,2%), HR 2,29

# Dronedarone

- nutnost sledování jaterních enzymů (před zahájením léčby a poté 1x měsíčně po dobu 6 měsíců)
- sledování renálních parametrů, kreatinin před a 7 dnů po podání
- doporučení EMEA (2011):
  - = indikován **k udržení SR** u pacientů s parox./persist. FS, nesmí být podáván pacientům s dysfunkcí levé komory, pacientům s epizodami srdečního selhání v anam., pacientům s permanentní FS, nepodávat při rate control (tedy indikace podobné jako propafenon či flecainid)

# Vernakalant (Brinavess)

- kombinovaný efekt – blokáda časného K kanálu Kv1,5 a „frequency-dependent“ Na kanálu, specifický k myokardu síní
- metabolizace v játrech CYP2D6
- existuje v i.v. či p.o. formě
- neprodlužuje významně PQ, QT, nesnižuje TK
- celkem 6 randomizovaných studií potvrzujících jeho efekt na verzi FS
- Vernakalant vs. placebo (studie **ACT I-IV**, symptomatická FS, celkem cca 850 pts.), v 90-té minutě dosaženo SR při podání vernakalantu v 51% pts. vs 3,8% pts. s placebem u pacientů s FS trváním 3 hod – 7 dnů (medián verze 11 min), ale pokud byla FS > 7 dnů, nebyl v efektu na dosažení SR rozdíl

# Vernakalant (Brinavess)

- **AVRO** study: srovnání vernakalantu proti amiodaronu u pacientů přijatých pro symptomatickou FS (nebyli vyloučeni pts. se strukturálním onemocněním srdce)
- 254 pts., vernakalant 2-3mg/kg během 20min, amio 5mg/kg/hod + 50mg během další hodiny (*př. 80kg pat.= 450mg*)
- SR v 90 min: 51,7% vernakalant, 5,2% amio  
(...v 240. min 54,4% vernakalant vs. 22,6% amio)
- p.o. vernakalant účinný na udržení SR po verzi FS (SR 49% pac. na vernakalantu vs. 36% na placebo po 3 měsících)
- EMEA: schválení i.v. formy pro pts. s FS < 7 dnů (cena...)

# Fibrilace síní

- **Rhythm control:**
- v randomizovaných studiích byla AA účinnější než placebo k akutní verzi i k dlouhodobému udržení SR
- v randomizovaných studiích byla katetrizační ablace účinnější než AA
- propafenon, flecainid, dronedaron, amiodarone
- **Rate control:**
- Beta-blokátory, Ca blokátory



# Maligní komorové tachykardie u pacientů se strukturálním onemocněním srdce

- **Beta-blokátory:** snižují mortalitu a morbiditu pacientů se srdečním selháním včetně rizika náhlého úmrtí
- metoprolol, carvedilol a bisoprolol
- **Amiodarone:** nasazovat u pacientů s frekventními výboji, četnými recidivami tachykardií (+ katetrizační ablace)
- efekt dosažen po nasycení (cca 10 g)
- samostatná farmakologická léčba nedostatečná !! (implantace ICD)

**Děkuji za pozornost !**