

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
KATEDRA FARMAKOLOGIE A TOXIKOLOGIE

## PRODYDRYTMOGENNÍ PŮSOBENÍ LÉČIV

## ABSTRAKT

Najčastejšou poruchou srdečného rytmu je predsieňová fibrilácia. U väčšiny pacientov je prítomné aj iné ochorenie srdca. Terapia spočíva v kardioverzii alebo farmakologickej kontrole rytmu komôr s antikoagulačnou liečbou. Viaceré arytmie, vrátane fibrilácie predsiení je možné upraviť katetrizačnou abláciou. Metóda je vysoko úspešná u supraventrikulárných tachykardií. Dlhodobá liečba komorových arytmií môže vyžadovať implantáciu kardioverter-defibrilátoru. Závažné bradykardie sa liečia trvalou kardiostimuláciou. Účinnosť antiarytmík v danej indikácii je možné v súčasnosti overiť len v klinickej štúdií. Možnosti preklinickej identifikácie proarytmogénnych látok sú obmedzené. Elektrofyziológiu, vplyv liečiv, vplyv génového polymorfizmu je možné študovať prevažne na modeloch a preparátoch. Používanie antiarytmík skupiny IA a IB podľa Vaughan Williamsa ustúpilo pre rizikovosť. Popri  $\beta$ -blokátoroch v rôznych indikáciách sú najpoužívanejšími antiarytmikami látky skupiny III. Je pravdepodobné schválenie nového liečiva dronedaron pre liečbu fibrilácie predsiení. Predpokladá sa pozitívny vplyv na mortalitu a v porovnaní s amiodaronom nižší výskyt nežiadúcich účinkov. Okrem antiarytmík sú v práci zahrnuté skupiny makrolidové antibiotiká, fluorchinolóny, antimykotiká, antimalariká, antidepresíva, antipsychotiká, antracyklínové cytostatiká a kokaín vo vzťahu k riziku porúch srdečného rytmu.

## ABSTRACT

The most common cardiac arrhythmia is atrial fibrillation. In most patients it is not the only heart disease. The main goal of therapy is to maintain a normal heart rhythm. This can be achieved by restoring the sinus rhythm or by controlling the ventricle response. The anticoagulation therapy may be needed to reduce the risk of tromboembolism. Several arrhythmias, including atrial fibrillation can be treated by a catheter ablation. This method is highly successful in treatment of supraventricular arrhythmias. The long-term treatment of ventricular arrhythmias may require implantation of a cardioverter-defibrillator. Serious bradycardias are treated by permanent cardiac stimulation. The efficacy of pharmacologic treatment can be proved only in a clinical trial. Methods of preclinical identification of proarrhythmogenic substances are quite limited. Electrophysiology, drug effects, effects of genetic polymorphism can be studied mostly on models and preparations. Use of antiarrhythmics from groups IA and IB of the Vaughan Williams classification is now limited. Besides the beta blockers used in various indications, the antiarrhythmics from group III are most often used. It is likely that a new drug, dronedarone will be approved for treatment of atrial fibrillation. Positive effect on mortality, and in comparison to amiodarone also lower risk of adverse effects is expected. This work also contains the descriptions of the effects on heart of the following groups of medicaments: macrolide antibiotics, fluoroquinolone antibiotics, antimycotics, antimalarials, antidepressants, antipsychotics, anthracycline cytostatics, cocaine.

## OBSAH

<b>ABSTRAKT .....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>2</b>
<b>OBSAH .....</b>	<b>3</b>
<b>ÚVOD .....</b>	<b>5</b>
<b>CIEĽ PRÁCE .....</b>	<b>6</b>
<b>STRUČNÝ PREHEAD ELEKTROFYZIOLÓGIE MYOKARDU .....</b>	<b>7</b>
Membránový potenciál .....	7
Rovnovážne potenciály .....	7
Akčný potenciál .....	8
Automacia .....	10
<b>VYBRANÉ TYPY ARYTMÍ, MECHANIZMUS VZNIKU, MOŽNOSTI TERAPIE .....</b>	<b>12</b>
Predsieňová fibrilácia .....	12
Supraventrikulárne tachykardie .....	14
Atrioventrikulárna nodálna reentry tachykardia .....	14
Atrioventrikulárna reentry tachykardia, Wolff-Parkinson-Whitov syndróm .....	15
Komorové arytmie .....	16
Komorové extrasystoly .....	16
Monomorfná komorová tachykardia .....	17
Syndróm dlhého intervalu QT a tachykardia „torsades de pointes“ (TdP) .....	17
Brugadov syndróm .....	19
Katecholaminergná polymorfná komorová tachykardia .....	20
Bradyarytmie .....	20
Sínusová disfunkcia .....	21
Poruchy atrioventrikulárneho vedenia .....	21
<b>ANTIARYTMIKÁ .....</b>	<b>23</b>
Možnosti klasifikácie antiarytmík a iných látok ovplyvňujúcich srdčnú činnosť .....	23
Možnosti preklinickej identifikácie proarytmogénnych látok .....	24
Látky skupiny I podľa Vaughan Williamsa .....	26
Sodíkové kanály a prúdy v srdci .....	26
Chinidín .....	27
Lidokain a mexiletin .....	28
Propafenon .....	29
Antiarytmiká skupiny II podľa Vaughan Williamsa (stručne) .....	30
Antiarytmiká skupiny III podľa Vaughan Williamsa .....	31
Draslíkové prúdy a ovplyvnenie AP .....	31
Amiodaron .....	32

Sotalol .....	35
Dofetilid .....	36
Dronedaron .....	37
Azimilid .....	40
Ibutilid.....	41
Antiarytmiká skupiny IV podľa Vaughan Williamsa.....	41
Úloha vápnika pri kontrakcii srdcovej svaloviny, vzťah k arytmiám.....	42
Verapamil, diltiazem.....	43
Liečivá neklasifikované podľa Vaughan Williamsa.....	44
Digoxín .....	44
<b>LÁTKY NEPATRIACE MEDZI ANTIARYTMIKÁ .....</b>	<b>46</b>
Makrolidové antibiotiká .....	46
Fluorchinolóny .....	46
Antimykotiká.....	47
Antimalariká .....	48
Antidepresíva a neuroleptiká .....	49
Antracyklínové cytostatiká .....	51
Kokáin .....	53
<b>ZÁVER.....</b>	<b>54</b>
<b>ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK .....</b>	<b>56</b>
<b>POUŽITÁ LITERATÚRA .....</b>	<b>58</b>

## Úvod

Ochorenia kardiovaskulárneho systému sú najčastejšou príčinou úmrtia vo vyspelých krajinách. Srdcové arytmie sa môžu vyskytnúť ako predvídateľná, často život ohrozujúca komplikácia, ale tiež neočakávane, ako nežiadúci efekt liečby podmienený zdravotným stavom, liekovými interakciami, či genetickou predispozíciou.

V súčasnej dobe je možné viaceré poruchy srdečného rytmu liečiť nefarmakologicky katetrizačnými postupmi či implantáciou pacemakeru alebo kardioverter-defibrilátoru. Oba postupy sú inzazívne a indikované v prípade vhodného pomeru prínosov a rizík pre pacienta. Nezanedbateľné je tiež finančné hľadisko.

Po odhalení rizikovosti viacerých antiarytmík v mortalitných klinických štúdiách stúpili požiadavky na preukázateľnú efektivitu farmakologickej liečby. Indikácie antiarytmickej terapie by mali byť podľa „medicíny založenej na dôkazoch“ podporené výsledkami klinických štúdií.

V prípade látok nesúvisiacich s terapiou kardiovaskulárneho systému môže byť potenciálne riziko proarytmogénneho pôsobenia, najmä pri nízkom výskyte, odhalené až po rokoch na základe retrospektívnej analýzy dostatočného súboru dát. Ťažko predvídateľné sú tiež riziká vyplývajúce z genetickej variability.

Prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným dielom, ktoré som vypracoval samostatne. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri vypracovaní čerpal, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci citované.

Bohuš Péter

## CIEĽ PRÁCE

Cieľom tejto rešeršnej diplomovej práce je vytvoriť prehľad liečiv s proarytmogénnym potenciálom. Primárne je práca zameraná na v praxi používané antiarytmiká, prednostne na látky aktuálne registrované v Českej republike.

U antiarytmík bude stručne uvedené využitie v terapii, efektivita a rizikovosť zistená na základe klinických štúdií. V prípade, že je objasnený, bude popísaný mechanizmus účinku a prípadného proarytmogénneho pôsobenia. Okrem antiarytmík budú v práci zahrnuté vybrané skupiny liečiv spájané s nežiaducimi účinkami na myokard.

## STRUČNÝ PREHĽAD ELEKTROFYZIOLÓGIE MYOKARDU

### Membránový potenciál

Charakteristické zloženie extracelulárnej a intracelulárnej kvapaliny (tabuľka 1) je dôsledkom početných transportných mechanizmov zaisťujúcich transmembránový presun iónov i neionizovaných látok. Činnosť aktívnych transportných systémov napomáha vzniku odlišných koncentrácií- určitej konzervácii energie v podobe koncentračných gradientov. (Pučelík 1990)

Tabuľka 1. Pokojové koncentrácie\* iónov v myocyte

ión	koncentrácia v bunke (mM)	mimobunková koncentrácia (mM)
Na <sup>+</sup>	20	145
K <sup>+</sup>	150	4
Ca <sup>2+</sup>	0,0001	2,5
Cl <sup>-</sup>	25	140

\*Hodnoty sú približné- na ilustráciu konceptu koncentračných gradientov. Pri reálnych výpočtoch je potrebné použiť koncentrácie /chemické aktivity voľných (neviazaných, disociovaných) iónov. (Klabunde 2005)

Vhodnou meracou technikou je možné zistiť, že elektrický potenciál intracelulárneho prostredia nie je identický s elektrickým potenciálom extracelulárnej kvapaliny. Rozdiel týchto potenciálov sa označuje ako membránový potenciál. (Pučelík 1990)

V prípade neaktívneho (diastolického) ventrikulárneho myocytu bude toto napätie okolo -90mV. Konvenciou sa určuje vnútro bunkový potenciál vzhľadom k mimobunkovému. (Klabunde 2005)

### Rovnovážne potenciály

Pre každý ión nerovnomerne distribuovaný na oboch stranách bunkovej membrány je možné vypočítať rovnovážny (Nernstov) potenciál. Výsledkom je



hodnota napätia, pri ktorej sa sila určená koncentračným gradientom rovná sile určenej gradientom elektrickým. (Pučelík 1990)

Nernstova rovnica  
podľa (Pučelík 1990)

$$E_x = \frac{R.T}{n.F} \cdot \ln \frac{X_c}{X_i}$$

- $E_x$  - rovnovážny potenciál iónu x
- T - absolútna teplota v stupňoch Kelvina
- R - univerzálna plynová konštanta
- F - Faradayova konštanta
- n - mocenstvo iónu
- $X_c$  - aktivita (koncentrácia) iónu mimo bunky
- $X_i$  - aktivita (koncentrácia) iónu v bunke

Po dosadení hodnôt z tabuľky 1 pre draselný kation získame hodnotu -97 mV. Hodnota je blízka membránovému potenciálu (uvažujeme hore uvedených -90 mV. Výsledné napätie je 6 mV (teda v prospech úniku draselných kationov z bunky). Po dosadení za sodný kation dostaneme hodnotu Nerstovho potenciálu 53 mV, teda výsledné napätie je -143 mV (elektrochemický gradient pre sodík smeruje do bunky). (Klabunde 2005)

Výsledný gradient pôsobiaci pri vstupe, či úniku iónu z bunky je teda závislý okrem vlastnej koncentrácie na aktuálnom membránovom potenciáli. Napríklad pri depolarizácii membrány počas akčného potenciálu výsledný gradient pre únik draslíka z bunky stúpa, kým pre vstup sodíka a vápnika klesá. (Balazs 1981)

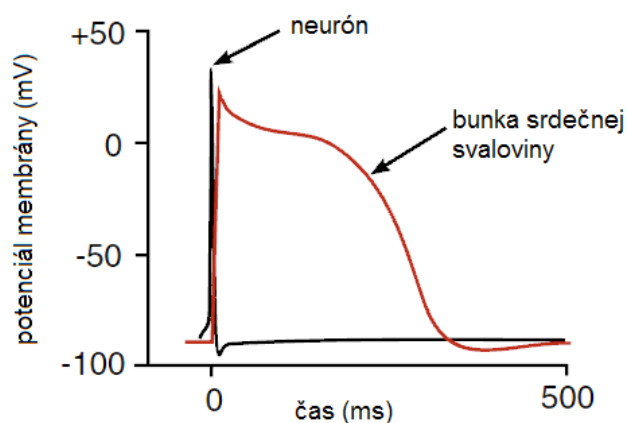
### **Akčný potenciál**

Sínusový rytmus, ktorý je fyziologickým srdečným rytmom, je charakterizovaný impulzmi vznikajúcimi v sinoatriálnom (SA) uzle, šíriacimi sa predsieňami, atrioventrikulárnym (AV) uzlom, cez Hisov zväzok, Purkinove vlákna na svalovinu komôr. (Rang et al. 2007)

Bunky myokardu sú vzájomne prepojené oblasťami s nízkym elektrickým odporom typu gap junctions v oblasti interkalárnych diskov. Toto usporiadanie umožňuje depolarizačným prúdom prechod medzi bunkami a propagáciu akčného potenciálu. (Klabunde 2005)

Srdečné predsienie a komory sú za fyziologických podmienok oddelené nevodivým spojivovým tkanivom. Jedinou cestou umožňujúcou prechod akčného potenciálu na komory je atrioventrikulárny uzol. Rýchlosť vedenia vzruchu tu klesá v porovnaní so srdečnou svalovinou asi desaťnásobne. Toto zbrzdenie je dôležité pre dokončenie kontrakcie predsiení, a tiež limituje frekvenciu impulzov, ktoré majú možnosť dosiahnuť srdečné komory, čo nadobúda na význame za patologických podmienok (flutter, fibrilácia siení). (Klabunde 2005)

Akčný potenciál (ďalej AP) idealizovanej svalovej bunky srdca má typický priebeh- odlišný od ostatných excitabilných tkanív (viz obr. 1). Charakteristická je dlhšia refraktérna perióda a dlhšie trvanie AP spôsobené vtokom  $\text{Ca}^{2+}$  do bunky po rýchlej depolarizácii. (Rang et al. 2007)



Obrázok 1. Akčný potenciál. Porovnanie priebehu AP v nervovej bunke a v srdcovom myocyte. Prevzaté z (Klabunde 2005)

Akčný potenciál bunky srdcovej svaloviny je možné rozdeliť na päť fáz:

**Fáza 0:** Po dosiahnutí spúšťacej hranice membránového potenciálu (okolo  $-60\text{mV}$ ) dochádza k vtoku  $\text{Na}^+$  do bunky prostredníctvom na napätí závislých sodíkových kanálov.

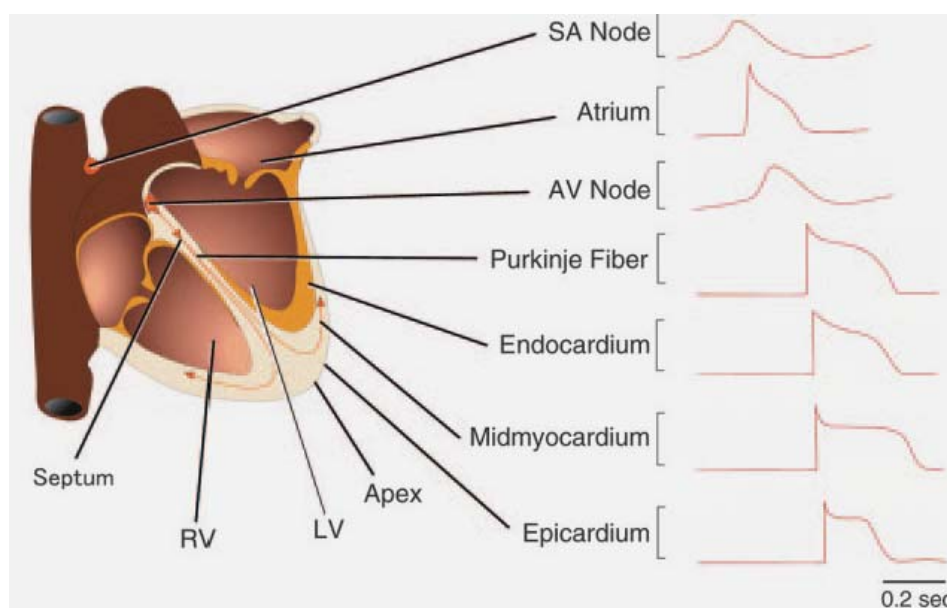
**Fáza 1:** Čiastočná repolarizácia po zatvorení sodíkových kanálov a výstupe iónov draslíka

**Fáza 2:** Fáza zvaná *plateau* (plató). Dochádza k vtoku  $\text{Ca}^{2+}$  do bunky. Vodivosť membrány pre  $\text{K}^+$  je počas depolarizácie nízka.

**Fáza3:** Repolarizácia. Dochádza k inaktivácii vápnikových kanálov a zvýšeniu draslíkového prúdu z bunky.

**Fáza 4:** „Pacemakerový“ potenciál. Dochádza k postupnej spontánnej depolarizácii. Táto fáza sa za normálnych okolností vyskytuje len v nodálnom a vodivom tkanive srdca. (Rang et al. 2007)

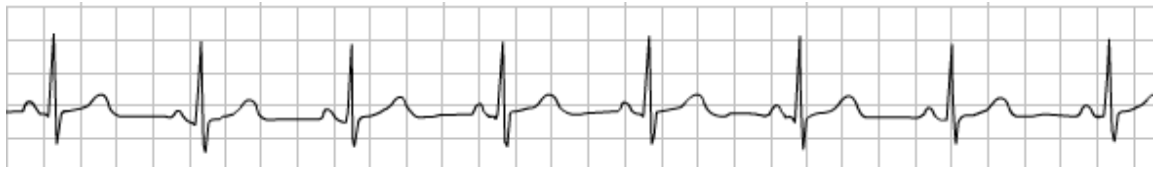
Tvar a dĺžka trvania AP zobrazeného ako závislosť membránového potenciálu na čase sa v jednotlivých štruktúrach srdca odlišuje (viz obr. 2). Pozorovaná heterogenita vlnových foriem AP v rôznych bunkách odráža rozdiely v rôznej expresii iónových kanálov. Modelové štúdie ukazujú, že aj malé zmeny od času a/alebo od napätia závislých vlastností srdečných sarkolemálnych iónových kanálov môžu mať významný efekt na trvanie AP, ovplyvniť refraktérnosť a rytmicitu. (Nerbonne a Kass 2005)



Obrázok 2. Elektrická aktivita myokardu. Schéma ľudského srdca s ilustráciou typických vln AP v jednotlivých častiach. Prevzaté z (Nerbonne a Kass 2005)

## Automacia

Za fyziologického stavu je miestom vzniku AP v srdci (u cicavcov) SA uzol. Príčinou srdcovej automacie v SA uzli je spontánny pokles transmembránového potenciálu počas diastoly, nazývaný aj „pacemakerový“ potenciál, diastolická depolarizácia, 4. fáza AP (termíny sú vzájomne zameniteľné). (Fuster et al. 2004)



Obrázok 3. Sínusový rytmus. Ilustračné zobrazenie elektrokardiogramu sínusového rytmu. (Skillstat\_Learning\_Inc 2005)

Srdečnú automáciu možno rozdeliť na normálnu (fyziologickú), prítomnú v SA uzli ako aj ďalších- latentných „pacemakeroch“ schopných udávať srdečný rytmus (viz obr. 3). Za bežných okolností sa táto ich prirodzená vlastnosť neprejaví, nakoľko nedosahujú frekvenciu SA uzlu. Za abnormálnu automáciu možno považovať vznik impulzu navodený závažnými zmenami membránových potenciálov, ktorý nie je viazaný na žiadny špecifický latentný „pacemaker“ a môže pochádzať takmer z ktorejkoľvek časti srdca. (Fuster et al. 2004)

SA uzol je komplexné tkanivo s regionálnymi rozdielmi v morfológických a elektrických vlastnostiach. K vzniku AP dochádza pri diastolickej depolarizácii spôsobenej niekoľkými do bunky smerujúcimi prúdmi (sodík, vápnik). Zároveň sú deaktivované viaceré z bunky smerujúce prúdy (draslík). Významnú úlohu tu pravdepodobne zastáva takzvaný hyperpolarizáciou aktivovaný prúd  $I_f$ .  $I_f$  sa ukazuje ako kľúčový pri sprostredkovaní srdečnú frekvenciu modulujúcich účinkov neurotransmitterov autonómneho nervového systému. Jeho význam je pravdepodobný aj pri spomaľovaní frekvencie srdca pri starnutí a srdečnom zlyhávaní. Aj keď väčšina dát pochádza zo štúdií na zvieratách,  $I_f$  je možným budúcim cieľom terapeutického zásahu. Látky blokujúce tento prúd by mohli slúžiť k spomaleniu srdečného rytmu napríklad pri liečbe ischemickej choroby srdca. (Verkerk et al. 2007)

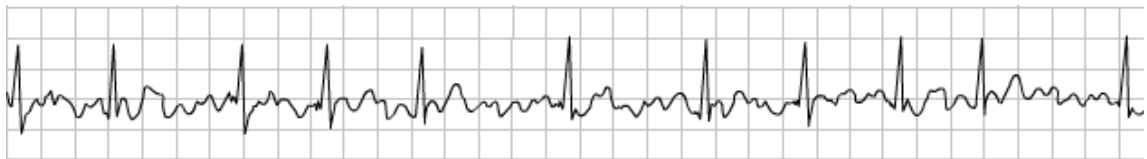
Arytmie vznikajú z dôvodu abnormalít pri generovaní impulzu, abnormalitách pri jeho vedení alebo ich kombináciou. V prípade tachykardie ide o zvýšenú alebo abnormálnu automáciu, spúšťanú (angl. triggered) aktivitu alebo o návratný vzruch re-entry. (Fuster et al. 2004)

## VYBRANÉ TYPY ARYTMÍÍ, MECHANIZMUS VZNIKU, MOŽNOSTI TERAPIE

### Predsieňová fibrilácia

Atriálna fibrilácia (AF) (viz obr. 4) je najčastejšou poruchou srdečného rytmu, ktorej prevalencia stúpa s vekom populácie. Môže sa vyskytovať samostatne, častejšie však v súvislosti s inými chorobami kardiovaskulárneho systému. Jedná sa o supraventrikulárnu tachyarytmiu charakterizovanú nekoordinovanou aktiváciou siení so zhoršením ich mechanickej funkcie. Môže vzniknúť v návaznosti na iné arytmie, najčastejšie sieňovú tachykardiu alebo flutter. (Fuster et al. 2006)

Longitudinálna štúdia (The Cardiovascular Health Study) zaoberajúca sa rizikovými faktormi vedúcimi k infarktu myokardu u ľudí vo veku 65 a viac rokov odhalila výskyt AF u 4,8% žien a 6,2% mužov pri vstupnom vyšetrení. Len u 1,6% subjektov sa AF vyskytovala ako jediná choroba srdca. (Furberg et al. 1994)



Obrázok 4. Atriálna fibrilácia. Ilustračné zobrazenie elektrokardiogramu atriálnej fibrilácie. Rytmus je nepravidelný, QRS komplexy zostávajú rozpoznateľné, P vlna chýba. (Skillstat Learning Inc 2005)

Odpoveď komôr je pri AF závislá od elektrofyzologických vlastností AV uzlu, úrovne vagového a sympatického tonu, prípadne účinku liečiv. U pacientov s perzistentnou AF sú dve možnosti na zvládnutie arytmie- obnoviť a udržať sínusový rytmus, alebo ponechať AF a snažiť sa o kontrolu komorovej frekvencie. (Fuster et al. 2006)

Podľa štúdie AFFIRM s účasťou 4060 pacientov s vysokým rizikom IM nevykazuje ani jeden postup výraznú výhodu, čo sa týka celkovej mortality. (Wyse et al. 2002)

Štúdia porovnávajúca oba postupy u 1376 pacientov s ejekčnou frakciou ľavej komory pod 35% po dobu troch rokov s cieľom sledovať mortalitu z kardiovaskulárnych príčin taktiež dospela k záveru, že oba postupy sú rovnocenné z pohľadu kardiovaskulárnej aj celkovej mortality. (Roy et al. 2008)

Podľa štúdie na 221 pacientoch s hypertenziou a AF obnovenie sínusového rytmu malo pozitívny vplyv na toleranciu fyzickej námahy. Celková mortalita ani frekvencia embolických príhod nevykázala výrazne rozdielne hodnoty. (Yildiz et al. 2008)

Kardioverzia za účelom obnovenia sínusového rytmu môže byť prevedená farmakologicky, alebo elektrickým výbojom. Ak AF pretrváva viac než 48 hodín, v oboch prípadoch je najprv potrebná preventívna antikoagulačná liečba alebo transezofageálna echokardiografia.

Elektrická kardioverzia sa vykoná výbojom jednosmerného elektrického prúdu načasovaným podľa vnútornej aktivity srdca snímanej pomocou EKG. Pacient je pri zákroku v krátkodobej celkovej anestézii. (Fuster et al. 2006)

Výber liečiva pri farmakologickej kardioverzii je výrazne ovplyvnený potenciálnymi rizikami u daného pacienta. Zvyčajne je nutná ďalšia profylaktická antiarytmická liečba. U pacientov bez ischemickej choroby srdca je možné použiť látky skupiny IC- flecainid, propafenon. Môže byť potrebná kombinácia s  $\beta$ -blokátorom. Amiodaron je možné použiť ako alternatívu. Sotalol môže byť efektívny ako iniciálna terapia, ale je nutné monitorovanie QT intervalu.

Alternatívne je možné použiť aj látky IA skupiny, ale taktiež je nutné monitorovať pacienta z dôvodu predĺženia QT intervalu, čo môže predchádzať ventrikulárnu tachykardiu typu torsade de pointes . (Fuster et al. 2004), (Shantsila et al. 2007)

V prevencii recidívy predsieňovej fibrilácie je podľa (Roy et al. 2000) účinnejší amiodaron v porovnaní propafenónom a sotalolom. Počas 16 mesiacov sledovania bola recidíva AF porozovaná u 35% pacientov liečených amiodaronom v porovnaní s 63% v skupine liečenej propafenónom alebo sotalolom. Ukončenie terapie z dôvodu nežiadúcich účinkov bolo častejšie v skupine liečenej amiodaronom (18% vs 11%).

Perspektívnou možnosťou terapie v budúcnosti môže byť selektívna blokáda iónového prúdu vyskytujúceho sa v predsieňach, ale niev komorách. Ide o tzv. ultrarapid delayed rectifier potassium current. (Burashnikov et al. 2008)

Zvýšenú selektivitu k predsieňam vykazujú aj látky blokujúce prednostne sodíkové kanály v inaktivovanom stave. V in-vitro prostredí vykazujú túto vlastnosť podľa Burashnikov et al. (2008) amiodaron, lidocain a predovšetkým ranolazin, v USA zavedený v roku 2006 k liečbe anginy pectoris. (Prípravok s obsahom tejto

látky s rovnakou indikáciou zaregistrovala agentúra EMEA v roku 2008). V malej štúdii na 7 pacientoch s rezistentnou predsieňovou fibriláciou priniesla liečba ranolazinom ústup AF na viac než 3 mesiace u 5 pacientov. (Murdock et al. 2008), (EMEA EPAR 2008- Latixa)

Kontrola frekvencie komôr zahŕňa akútne a chronickú fázu. V akútnej fáze je možné podať intravenózne (i.v.) verapamil, diltiazem alebo metoprolol za účelom spomalenia kondukcie AV uzlu. Dlhodobá liečba môže zahŕňať podávanie  $\beta$ -blokátorov,  $Ca^{2+}$  blokátorov prípadne digoxínu. Prvé dve látky vykazujú lepšiu kontrolu komorovej frekvencie počas námahy. (Fuster et al. 2004)

Nefarmakologickými možnosťami liečby je katetrizačná ablácia za účelom prerušenia reentry dráh, prípadne ablácia AV uzlu a implantácia umelého pacemakeru. (Fuster et al. 2004)

### **Supraventrikulárne tachykardie**

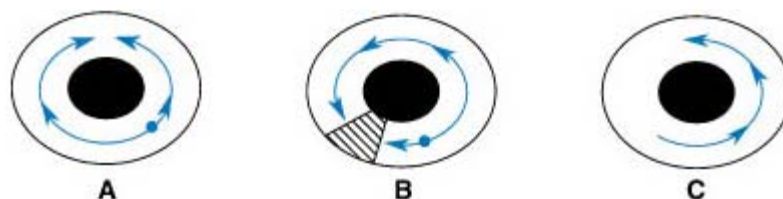
Supraventrikulárne tachykardie sa na základe doby trvania dajú rozdeliť na paroxysmálne, perzistentné a chronické. Z nich najčastejšia je paroxysmálna supraventrikulárna tachykardia. Mechanizmy vzniku zahŕňajú reentry, zvýšenú automáciu, prídavné dráhy (accessory pathways).

#### Atrioventrikulárna nodálna reentry tachykardia

Atrioventrikulárna nodálna reentry tachykardia je najčastejším typom paroxysmálnej supraventrikulárnej tachykardie. Mechanizmus zahŕňa prítomnosť dvoch ciest s rôznou rýchlosťou vedenia vzruchu v oblasti predsiení srdca (viz obr. 5). Impulz je spomalený v oblasti s pomalším vedením a následne sa vracia „rýchlou“ cestou (najčastejšia forma). (Hebbar a Hueston 2002)

Akútne liečbu je možné zahájiť vagovými manévrami (masáž karotického sínusu, Valsalvov manéver). Tieto techniky môžu spôsobiť krátky AV blok a ukončiť tachykardiu. Z farmakologických možností je najefektívnejšie i.v. podanie adenozinu. Adenozín spôsobuje dočasný AV blok, biologický polčas látky je asi 10 sekúnd. Ak je adenozín kontraindikovaný alebo neefektívny, je možné podať verapamil, prípadne  $\beta$ -blokátor. Látky z I a III skupiny antiarytmík by sa z dôvodu potenciálnych

proarytmických účinkov nemali použiť bez dostatočnej diagnostiky tachykardie u daného pacienta. (Kistler a Obeyesekere 2007)



Obrázok 5. Schematické znázornenie re-entry. A. Kruh tkaniva bol stimulovaný v oblasti modrej bodky. Impulzy sa šíria v oboch smeroch, stretnú sa a zaniknú. B. Pruhovalá časť bola kontrahovaná v čase stimulácie. Impulz sa šíri len jednosmerne, kým druhý smer je blokovaný v tej chvíli refraktérnym tkanivom. C. Impulz sa vracia do východiskového bodu a pokračuje v šírení. Podobná situácia by nastala, keby pruhovalá oblasť v B bola regiónom s trvalým jednosmerným blokom. Prevzaté z Fuster et al. 2004

Najefektívnejšia dlhodobá terapia je v súčasnosti katetrizačná ablácia problémového tkaniva. Terapia pomocou katetrizačnej ablácie zahŕňa modifikáciu alebo odstránenie pomalej cesty vedenia vzruchu. Dlhodobá úspešnosť sa pohybuje okolo 96%. Najzávažnejšou komplikáciou býva AV blok, asi 1% pacientov. (Scheinman a Huang 2000; Kistler 2007)

### Atrioventrikulárna reentry tachykardia, Wolff-Parkinson-Whitov syndróm (syndróm WPW)

Prídavné dráhy a iné obchádzkové dráhy môžu spôsobovať supraventrikulárnu tachykardiu. Prídavné spojky sú anomálne, typicky extranodálne spoje medzi povrchmi epikardu predsene a komory pozdĺž *sulcus atrioventricularis*. Syndróm WPW bol svojimi objaviteľmi opísaný už v roku 1930. Prídavné dráhy tu vykazujú rýchle vedenie podobné ako v normálnych vodivých tkanivách - Hisovom zväzku, Purkiňových vláknoch, myokarde komôr a predsiení. Môže dochádzať k takzvanej preexcitácii komôr pre absenciu spomaľovacieho efektu v AV uzli. (Fuster et al. 2004)

Zvyčajný mechanizmus zahŕňa antegrádne vedenie normálnou cestou cez AV uzol a retrográdne vedenie cez prídavné dráhy. Opačné, prípadne striedavé vedenie, je menej časté. (Fuster et al. 2004)

Podľa údajov multicentrickej štúdie úspešnosť katetrizačnej ablácie prídavných spojok dosahuje hodnoty nad 90%. Najzávažnejšími z komplikácií



vyplývajúcich zo zákroku bývajú úplný AV blok a tamponáda srdca (závažné komplikácie celkovo do 3%). (Calkins et al. 1999)

Pri akútnej terapii by látky blokujúce AV kondukciu nemali byť u pacientov s potvrdenou pre-excitáciou (WPW syndróm) použité. Dochádza k riziku vzniku komorovej fibrilácie, nakoľko rýchle vedenie cez prídavnú spojku zostáva zachované. Je možné podať i.v. prokainamid, za neprítomnosti iných štrukturálnych chorôb srdca tiež flecainid. Ďalej je možné použiť i.v. amiodaron alebo sotalol. (Kistler a Obeyesekere 2007)

### **Komorové arytmie**

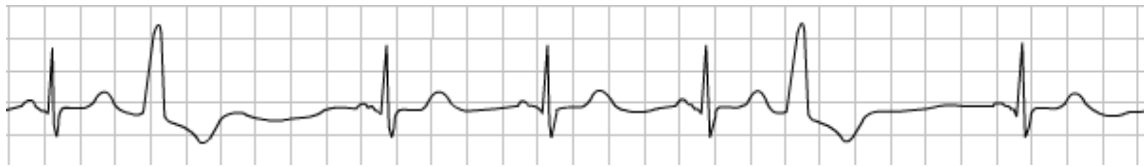
Komorové arytmie je možné deliť z hľadiska prognostického na benígne, potenciálne malígne a malígne. Prognostické hľadisko je tu významné najmä z dôvodu, že komorové tachyarytmie sú najčastejšou príčinou náhlej srdečnej smrti.

Za benígne sa považujú komorové extrasystoly, netrvalé (nonsustained) komorové tachykardie bez organického postihnutia srdca. Potenciálne malígne sú komplexné formy komorových extrasystol, netrvalé komorové tachykardie pri štrukturálnom postihnutí srdca. Za malígne sa považujú fibrilácia komôr, flutter komôr, trvalé mono / polymorfne komorové tachykardie, komorová tachykardia typu torsade de pointes. (Bytešník 2005)

### Komorové extrasystoly

Komorové extrasystoly sa v populácii vyskytujú pomerne často. U pacientov bez iného postihnutia srdca nepredstavujú zvýšené riziko náhlej smrti. Zväčša prebiehajú asymptomaticky, prípadne sa prejavia ako palpitácie. (Fuster et al. 2004)

V takomto prípade zvyčajne nie je nutná terapia. Vhodná je úprava životného štýlu ak sú známe spúšťacie faktory, napríklad vyšší príjem kofeínu. V prípade neúspechu je možné nasadiť  $\beta$ -blokátory po zvážení prínosov (úľava od symptómov) a rizík pre pacienta. (Ng 2006)



Obrázok 6. Sínusový rytmus s komorovými extrasystolami. Ilustračné zobrazenie elektrokardiogramu. (Skillstat Learning Inc 2005)

U pacientov po prekonanom infarkte myokardu predstavujú komorové extrasystoly s frekvenciou výskytu  $<10/\text{hod}$  zvýšené riziko náhlej smrti. Rutinné podávanie antiarytmík u tejto skupiny pacientov bolo už pred časom opustené vzhľadom na výsledky viacerých štúdií (CAST, CAST II, SWORD, viz zoznam skratiek).

Vplyv amiodaronu na celkovú mortalitu sa zdá prevažne neutrálny, znižuje výskyt úmrtí na arytmiu. U pacientov s vysokým rizikom náhlej smrti s výskytom ventrikulárnej tachykardie je možné implantovať kardioverter-defibrilátor. (Fuster et al. 2004)

#### Monomorfná komorová tachykardia

Monomorfná (podľa vzhľadu EKG) komorová tachykardia je najčastejšie pozorovaná u pacientov po akútnom infarkte myokardu. Pôvod arytmiu je spojený s jazvou po akútnom infarkte, ktorej okraj slúži ako základ pre spomalenie vedenia vzruchu a vznik re-entry. (Fuster et al. 2004)

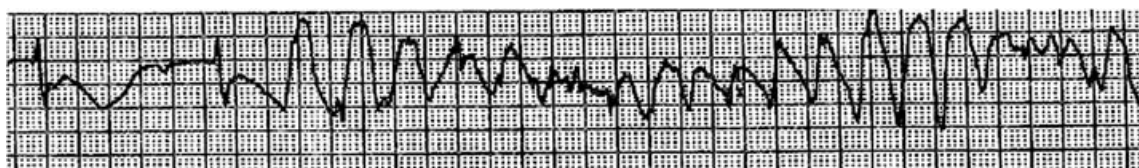
Rytmus pochádza z oblasti komôr, frekvencia presahuje 100 sťahov za minútu. Mortalita pacientov s netrvalou komorovou tachykardiou a zníženou funkciou ľavej komory presahuje 30% v priebehu dvoch rokov. U tejto rizikovej skupiny pacientov s potenciálne malignou komorovou tachykardiou a zníženou ejekčnou frakciou je najvyšší prínos z implantovaného kardioverter-defibrilátora (ICD). (Hebbar a Hueston 2002)

#### Syndróm dlhého intervalu QT a tachykardia „torsades de pointes“ (TdP)

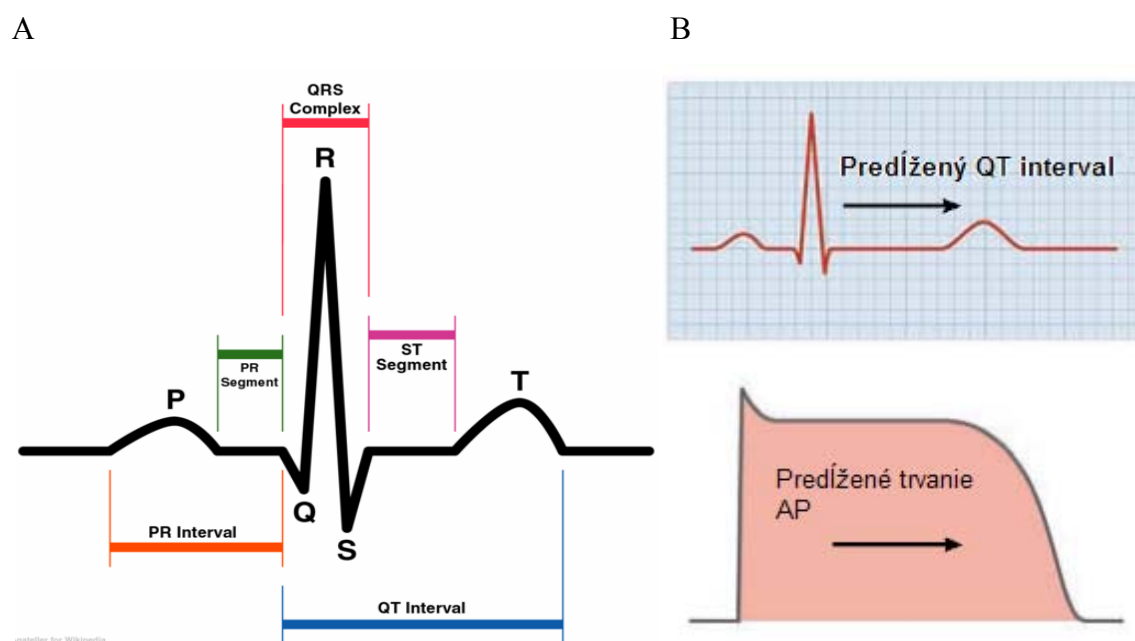
Počas intervalu QT dochádza k depolarizácii a repolarizácii komôr. Tento interval približne ohraničuje dĺžku trvania komorového akčného potenciálu (viz obr. 7 a 8). QT interval za normálnych okolností trvá od 0,2 do 0,4 sekundy, v závislosti od

tepovej frekvencie. Pre zjednodušenie interpretácie sa používa výpočtom upravená hodnota QT. Korekcia sa týka vplyvu tepovej frekvencie. (Klabunde 2005)

Predĺženie QT intervalu a komorová tachykardia TdP sa najčastejšie vyskytujú v troch prípadoch: pri vrodenom syndróme dlhého QT intervalu, v liekmi navodenej forme a u pacientov s poruchami vedenia v srdci, ktoré vyústili v srdcový blok. Známymi rizikovými faktormi sú okrem predĺženia QT najmä ženské pohlavie, vysoký vek, bradykardia, hypokalémia, hypomagnezémia. (Douglas P. Zipes et al. 2006)



Obrázok 7. Elektrokardiogram zachytávajúci nástup arytmie TdP. Prevzaté z (Simkó et al. 2008)



Obrázok 8. A. Schematické znázornenie elektrokardiogramu sínusového rytmu s popisom jednotlivých vln, segmentov a intervalov. Prevzaté z [www.en.wikipedia.org](http://www.en.wikipedia.org). B. Znázornenie predĺženia QT intervalu na EKG (hore) a predĺženia AP ako závislosti napätia na čase (dole). Prevzaté z (Zimetbaum 2007).

Mechanizmus vzniku je pravdepodobne re-entry. V jednotlivých vrstvách myokardu sú výrazné rozdiely v priebehu AP. V epikardiálnych bunkách má AP najkratšie trvanie, v endokardiálnych stredne dlhé a najdlhšie je trvanie AP u mid-myokardiálnych buniek. QT interval na EKG reprezentuje najdlhšiu repolarizáciu.

Tento jav- transmuralna disperzia repolarizácie je fyziologický a nezvykne navodiť arytmiu. Proarytmický stav môže vzniknúť v prípade niektorých génových mutácií alebo pod vplyvom látok spôsobujúcich predĺženie AP len v niektorých častiach myokardu, čo vedie k zvýšeniu transmuralnej disperzie repolarizácie. To môže prispieť k vzniku re-entry a TdP. Teóriu podporuje aj fakt, že výskyt TdP u pacientov liečených amiodaronom je nízky napriek tomu, že liečivo spôsobuje predĺženie QT intervalu. Nepochádza však k zvyšovaniu heterogenity repolarizácie. V tomto prípade môže mať vplyv aj multikanálové pôsobenie amiodaronu. (Zareba 2007)

Akútne opatrenia pri výskyte TdP zahŕňajú vysadenie liečby s rizikom predlžovania QT a nápravu prípadných elektrolytových abnormalít. Odporúča sa podať i.v. síran horečnatý ( $MgSO_4$ ). U pacientov so srdcovým blokom je doporučená dočasná (externá) / trvalá kardiostimulácia. V niektorých prípadoch je možné použiť kombináciu  $\beta$  blokády s kardiostimuláciou.  $\beta$ -blokátory tiež znižujú mortalitu u symptomatických pacientov s vrodeným syndrómom dlhého QT intervalu.

Prevenia zahŕňa monitorovanie rizikových pacientov hlavne pri začiatku terapie antiarytmikami predlžujúcimi QT interval. QT interval sa skraca pri udržiavaní sérovej hladiny draslíka v rozmedzí 4,5-5,0 mEq/l. K potlačeniu epizódy TdP môže pomôcť i.v. podanie magnézia. (Douglas P. Zipes et al. 2006)

### Brugadov syndróm

Brugadov syndróm (BrS), niekedy označovaný ako idiopatická komorová fibrilácia, je autozomálne dominantne dedičná forma srdečnej arytmie, prezentujúca sa čiastočnou alebo kompletnou blokádou pravého Tawarovho ramienka a eleváciou segmentu ST v hrudníkových zvodoch V1-V3. Prevalencia sa na základe EKG vyšetrení odhaduje na 5/1000 u európanov a 14/1000 u Japoncov.

BrS sa manifestuje synkopou a zástavou srdca, typicky v tretej až štvrtej dekáde života počas spánku alebo fyzického pokoja. Spôsobená je polymorfnou komorovou tachykardiou. V niektorých prípadoch neozoznie samovoľne, ale môže predchádzať vznik komorovej fibrilácie a viesť k náhlej srdečnej smrti. (Napolitano a Priori 2006)

V súčasnosti je s určitosťou známa len jedna genetická príčina BrS. Ide o mutáciu v géne SCN5A (označenie podľa HUGO Gene nomenclature committee) kódujúcom  $\alpha$  podjednotku napätím riadeného sodíkového kanála zodpovedného za

vznik a šírenie AP. Táto mutácia je pravdepodobne zodpovedná za asi 30% prípadov BrS. Mutácie tohto génu sú zodpovedné aj za iné poruchy vedenia v srdci, uvádza sa medzi nimi takzvaný syndróm chorého sínusu (sick sinus syndrome) a Romano-Ward syndrom (tiež nazývaný „long QT syndrome type 3“). (Watanabe et al. 2008)

Zvýšený výskyt BrS v ázijskej populácii sa vysvetľuje genetickým polymorfizmom génu SCN5A. Blok šiestich nukleotidov, ktorý nie je prítomný v populácii kaukazského typu ovplyvňuje funkciu promoteru tohto génu v zmysle zníženia transkripčnej aktivity. (Napolitano a Priori 2006)

Terapia u symptomatických pacientov pozostáva predovšetkým v implantácii ICD. Pozorovania naznačujú asi šesťnásobný nárast rizika srdcových príhod u pacientov s históriou synkopy a spontánne abnormálneho EKG v porovnaní s asymptomatickými pacientmi. Ako podporná liečba môže byť použitý chinidín. Predpokladá sa aj zníženie počtu výbojov ICD. (Napolitano a Priori 2006)

#### Katecholaminergná polymorfná komorová tachykardia

Katecholaminergná polymorfná komorová tachykardia je dedičné ochorenie charakterizované adrenergne sprostredkovanou komorovou tachyarytmiou vedúcou k synkope a náhlej srdcovej smrti. Klinická prezentácia zahŕňa námahou a emočne indukované stavy spojené so synkopou a komorovú tachykardiu bez prítomnosti štrukturálnej choroby srdca alebo predĺženého QT intervalu.

Molekulárno-genetické štúdie odhalili ako pravdepodobnú príčinu ochorenia dedičné defekty intracelulárneho hospodárenia s kalcium v srdečných myocytoch. Boli identifikované dva varianty choroby, prvý ako autozomálne dominantný, spôsobený mutáciou v géne kódujúcom RyR2 a druhý recesívny, spôsobený mutáciou v srdečnej izoforme génu pre calsequestrin. (Liu a Priori 2008)

#### **Bradyarytmie**

Bradyarytmie vznikajú najčastejšie z dôvodu zlyhania vzniku impulzu (sínusová disfunkcia) alebo pre zlyhanie jeho vedenia cez AV uzol, či Hisov / Purkiňov systém. Vodivý systém srdca je výrazne ovplyvnený autonómnym nervovým systémom. Vagová stimulácia spomaľuje frekvenciu vzniku impulzov v SA

uzlí a predlžuje čas internodálneho vedenia, kým stimulácia sympatiku má opačný efekt. Vagový tonus je v pokoji u zdravých jedincov dominantný. (Fuster et al. 2004)

### Sínusová disfunkcia

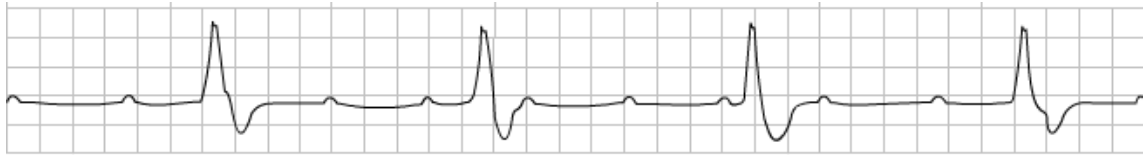
Sínusová disfunkcia je klinický syndróm, ktorý môže byť spôsobený širokou škálou abnormalít. Stav môže byť navodený vnútornými (idiopatické degeneratívne ochorenia, ischémia, kardiomyopatia, trauma...) i vonkajšími (antiarytmiká a iné liečivá, hyperkalémia...) faktormi. Manifestáciou môže byť sínusová bradykardia, charakterizovaná sínusovým rytmom pod 60 úderov za minútu, zástava funkcie SA uzlu ako primárneho pacemakeru, syndróm tachykardia-bradykardia so striedajúcimi sa poruchami rytmu a ďalšie. Sínusový rytmus pod 60 za minútu je považovaný za normálny, ak adekvátne reaguje na zvýšenie fyzickej aktivity (športovci). (Fuster et al. 2004)

U symptomatických pacientov je potrebné odstrániť príčinu- zmeniť farmakoterapiu, upraviť elektrolytovú rovnováhu a pod. V prípade potreby je nutné podať kyslík, atropín ak nie je kontraindikovaný, prípadne zabezpečiť dočasnú / trvalú kardiostimuláciu. (Cruickshank 2008)

### Poruchy atrioventrikulárneho vedenia

Atrioventrikulárny blok je názov stavu, keď je vedenie z predsieni na komory srdca blokové a AV uzol zároveň nie je fyziologicky v refraktérnom stave. K spomaleniu vedenia a vzniku AV bloku I stupňa môže dochádzať za fyziologických podmienok. Patologickými, zvyčajne reverzibilnými príčinami môžu byť zvýšený vagový tonus, poruchy elektrolytovej rovnováhy, farmakoterapia a iné. Z ireverzibilných príčin ide často o idiopatickú fibrózu, kardiomyopatiu, traumatu. AV blok býva prítomný u 12-25% pacientov s akútnym infarktom myokardu.

Pre AV blok I stupňa nie je indikovaná žiadna špecifická terapia. Pri AV bloku II stupňa, charakterizovaného intermitentným zlyhávaním vedenia z predsieni na komory býva väčšina pacientov asymptomatických. Pri bloku III stupňa dochádza k úplnej zástave vedenia z predsieni na komory a oddeleniu P vlny od QRS komplexu na EKG (viz obr. 9).



Obrázok 9. AV blok tretieho stupňa. Ilustračné zobrazenie elektrokardiogramu AV bloku tretieho stupňa- P vlny sa vyskytujú nezávisle od QRS komplexov. (Skillstat\_Learning\_Inc 2005)

Terapia zahŕňa odstránenie príčiny vzniku bloku, ak to nie je možné, môže byť podľa indikácie použitá dočasná / trvalá kardiostimulácia. Kardiostimulácia je potrebná aj u dekompenzovaných pacientov neodpovedajúcich na farmakoterapiu (atropín, isoprenalín). (Fuster et al. 2004)

## ANTIARYTMIKÁ

### Možnosti klasifikácie antiarytmík a iných látok ovplyvňujúcich srdečnú činnosť

Najpoužívanejšou klasifikáciou antiarytmík zostáva Vaughan Williamsova klasifikácia (viz tabuľka 2, látky aktuálne registrované v ČR sú zvýraznené). Výhodou (aj nevýhodou) tejto klasifikácie je jej jednoduchosť. Tento spôsob delenia je čiastočne (pre triedy I a III) použitý aj v aktuálnej ATC/DDD klasifikácii liečiv. Nevýhodami je, že neberie do úvahy možnosť viacmechanizmového pôsobenia látok, možný agonistický mechanizmus pôsobenia a je použiteľná len pre obmedzený počet látok.

S rozvojom nových vedomostí v oblasti mechanizmov pôsobenia liečiv a patofyziológie srdca na bunkovej až molekulárnej úrovni a vzhľadom na limitované možnosti Vaughan Williamsovej klasifikácie, bolo potrebné vytvoriť nový prístup zahŕňajúci tieto poznatky. Možnosti klasifikácie podľa mechanizmu pôsobenia liečiv (viz tab. 3) a mechanizmu vzniku konkrétnej arytmie boli zhrnuté v projekte Sicílsky gambit. (Anonym 1991)

Tabuľka 2. Klasifikácia antiarytmík podľa Vaughan Williamsa. Látky registrované v ČR sú zvýraznené. Podľa WHO ATC/DDD 2008 a AISLP 2008.2

Trieda	Mechanizmus pôsobenia	Látky (príklady)
IA	blokáda rýchlych sodíkových kanálov (stredne rýchla disociácia)	chinidín, prokainamid, disopyramid, ajmalin, lorajmin, <b>detajmin, prajmalin</b>
IB	blokáda rýchlych sodíkových kanálov (rýchla disociácia)	<b>lidokain, mexiletin</b> , tokainid, aprindin
IC	blokáda rýchlych sodíkových kanálov (pomalá disociácia)	<b>propafenon</b> , flekainid, lorkainid, enkainid
II	$\beta$ -adrenoreceptorový antagonizmus	propranolol, <b>karvedilol, atenolol, metoprolol</b>
III	blokáda draslíkových kanálov	<b>amiodaron, sotalol</b> , bretýlium-tosilát, dofetilid, ibutilid
IV	blokáda vápnikových kanálov	<b>verapamil, diltiazem</b>



Tabuľka 3. Zhrnutie mechanizmu účinku niektorých v ČR aktuálne registrovaných kardioaktívnych liečiv. Podľa (Anonym 1991).

Liečivo	Kanály					Receptory			Membr. pumpy
	Na <sup>+</sup> *			Ca <sup>2+</sup>	K <sup>+</sup>	α	β	M <sub>2</sub>	Na/K ATPasa
	fast	med	slow						
lidocain	●								
mexiletin	●								
propafenon		●					●		
verapamil	●			●		●			
diltiazem				●					
amiodaron	●			●	●	●	●	●	
sotalol					●		●		
propranolol	●						●		
atropín								●	
digoxín								■	●

● = antagonizmus, ■ = agonizmus  
 farba symbolizuje relatívnu silu daného účinku ● < ● < ●

\* blokáda sodíkových kanálov rozdelená do podkategórií podľa času potrebného k obnoveniu funkcie rýchla (fast) <300 ms, stredná (med) 200-1500 ms, pomalá (slow) >1500 ms

### Možnosti preklinickej identifikácie proarytmogénnych látok

Súčasný metódy pre hodnotenie liekmi navodenej arytmie TdP sú málo účinné, v zmysle ich špecificity pri identifikácii látky s proarytmogénnym potenciálom. Pri ne-antiarytmických liekoch je incidencia TdP zvyčajne veľmi nízka, rádovo nanajvýš 1 na 100000 pacientov. Z tohto dôvodu často nebýva detekovaná počas klinických štúdií. Preto sa preklinický výskum musí spoliehať na nepriame indikátory a in vitro / in vivo modely komorovej repolarizácie alebo dĺžku QT intervalu ako nepriame markery rizika TdP. Na základe týchto metód zatiaľ nie je možné rozlíšiť látku predlžujúcu komorovú repolarizáciu bez proarytmického pôsobenia od látky predlžujúcej QT interval s vysokým rizikom arytmie. (Bass et al. 2008)

In vivo testovanie zvyčajne zahŕňa monitorovanie EKG, prípadne ostatných funkcií podľa situácie. Je potrebné vhodne korigovať nameraný QT interval vzhľadom na frekvenciu srdca. K najčastejšie používaným zvieracím druhom patria psy, opice, ošípané, zajac, morča, fretka. Nehodia sa potkany a myši pre odlišný mechanizmus

repolarizácie (hlavným repolarizačným prúdom je u nich draslíkový prúd  $I_{to}$ , u ľudí dôležitý v prvej fáze AP). (ICH 2005)

In vitro elektrofyzikálne štúdie môžu poskytnúť informácie súvisiace s pôsobením testovanej látky na trvanie AP a iónové prúdy v srdci. Tieto testy sú významné pri hodnotení QT predlžujúceho potenciálu látky a objasňovanie mechanizmov ovplyvňujúcich repolarizáciu. In vitro testy využívajú jedno aj viacbunkové preparáty. Z jednobunkových preparátov sa môže jednať o systémy s iónovými kanálmi exprimovanými na bunkách nekardiologických bunkových línií, pričom táto metóda je vhodná na testovanie vplyvu látky na konkrétny kanál. Pri hodnotení vplyvu na trvanie AP a iónové prúdy spoločne existujú metódy s využitím disagregovaných myocytov. Z multicelulárnych preparátov sa používajú napríklad Purkiňove vlákna, papilárne svaly, srdcová svalovina, prípadne celé srdce. Bunky aj tkanivá pri in vitro testoch môžu pochádzať z rôznych laboratórnych zvierat (okrem potkanov a myši), ľudské zdroje sú menej časté (ICH 2005)

Blokáda  $I_{Kr}$  sa ako orientačný test používa od deväťdesiatych rokov. Nie je však doriešená otázka, ako kvantifikovať liekmi navodenú  $I_{Kr}$  blokádu. Nejednotnosť metód vedie k ťažko porovnateľným výsledkom inhibičnej koncentrácie  $IC_{50}$  získaných v rôznych laboratóriách. Aj keď blokáda  $I_{Kr}$  prúdu je považovaná za najčastejší mechanizmus farmakologicky indukovaného predlžovania AP, aj ďalšie mechanizmy môžu AP signifikantne predĺžiť (napr.  $I_{Ks}$  blokáda), alebo inak ovplyvniť celkový priebeh. (Bass et al. 2008)

Pri meraní prúdov iónových kanálov je najčastejšie využívaná takzvaná "patch clamp" technika. Metóda bola zavedená v sedemdesiatych rokoch. Klasické prevedenie spočíva v priložení kvapalinou naplnenej kapiláry s funkciou elektródy k povrchu bunky, vytvorenie nevodivého spoja (rádovo  $G\Omega$ ) aplikáciou podtlaku a meraní prúdu s použitím zosilovača. Existuje niekoľko modifikácií. Týmto spôsobom je možné merať extrémne nízke prúdy ( $10^{-12}$  A).

Z dôvodu časovej náročnosti klasickej metódy boli vyvinuté postupy využívajúce otvory vo vhodnom materiáli na ukotvenie buniek a následné merania. Toto planárne usporiadanie, anglicky "planar patch clamping", umožňuje použitie bunkovej suspenzie namiesto jednotlivých buniek, automatizáciu merania a podstatne zvyšuje využiteľnosť metódy. Problémom je vhodná voľba materiálu s veľmi nízkou dielektrickou konštantou, lebo vzhľadom na nízke prúdy dochádza k šumu spôsobenému neželaným kondenzátorovým efektom. (Suzuki a Takeuchi 2008)

## Látky skupiny I podľa Vaughan Williamsa

Hlavným mechanizmom účinku látok skupiny I je blokáda rýchleho, do bunky smerujúceho sodíkového prúdu, sprostredkovaného príslušným iónovým kanálom. Výsledkom je zníženie maxima depolarizácie počas AP (fáza 0) a spomalenie vedenia v srdci. Látky sú rozdelené do troch podskupín na základe odlišnej doby disociácie komplexu kanál-liečivo a s tým spojenými rozdielmi v účinku.

Látky podskupiny IA výrazne predlžujú komorovú refraktérnosť a QT interval. Látky podskupiny IB majú nižšiu schopnosť blokády (rýchlejšia disociácia v porovnaní s IA) a vyššia je väzba na kanály v inaktívnom (refraktérnom) stave. Skracujú trvanie AP. Na QT, QRS, PR intervaly majú malý vplyv. Skupina IC sa vyznačuje najpomalšou disociáciou, spomalením vedenia a minimálnym vplyvom na repolarizáciu. Liečivá predlžujú PR a QRS intervaly, na QT interval majú malý vplyv. (Fuster et al. 2004)

### Sodíkové kanály a prúdy v srdci

Napätím kontrolované sodíkové kanály sú zodpovedné za vznik a šírenie AP všeobecne. V srdci sú zodpovedné za fázu 0 AP, rýchlu depolarizáciu. Kanál sa skladá z dvoch typov podjednotiek,  $\alpha$  a  $\beta$ , pričom druhá má prídavnú, funkciu modifikujúcu úlohu. Podjednotka  $\alpha$  je hlavným membránovým pór formujúcim proteínom sodíkového kanála. Reťazec proteínu tvorí štyri domény, každá prechádza plazmatickou membránou šesťkrát. V súčasnosti je známych 9 podtypov  $\alpha$  podjednotky, vyskytujúcich sa v rôznych častiach nervového systému a v myokarde.

Podtyp 5 kódovaný génom SCN5A (názov podľa HUGO Gene Nomenclature Committee) je spájaný s poruchami vedenia AP v srdci. Konkrétne sa jedná o syndróm predĺženého QT intervalu typu 3, keď dochádza k zvýšenému prúdu sodíka počas druhej fázy AP. Zníženie sodíkového prúdu sa vyskytuje pri chorobe srdcového vedenia (anglicky "cardiac conduction disease") a Brugadaovom syndróme. Tento podtyp sa môže spájať s  $\beta$  podjednotkami typu 1-4.

U ľudí boli identifikované štyri podtypy  $\beta$  podjednotiek s podobnými štruktúrnymi znakmi v podobe väčšej extracelulárnej domény, jedného transmembránového segmentu a menšej intracelulárnej časti. Funkcie pripisované  $\beta$  podjednotke zahŕňajú zvýšenie expresie sodíkových kanálov na povrchu bunky,

moduláciu otvárania kanálu a závislosti na napätí a funkcie spojené s bunkovou adhézou a interakciou s inými plazmatickými proteínmi. (Watanabe et al. 2008)

### Chinidín

Alkaloid chinidín, d-izomér chinínu býva uvádzaný ako prototypový zástupca antiarytmík IA skupiny podľa Vaughan Williamsovej klasifikácie. Látka je účinná pri rôznych supraventrikulárnych aj ventrikulárnych arytmiách vrátane konverzie fibrilácie a flutteru predsiení, supraventrikulárnej tachykardie, komorových extrasystol a tachykardie.

Podľa metaanalýzy šiestich menších štúdií zo začiatku deväťdesiatych rokov u pacientov s fibriláciou predsiení chinidín zvyšoval mortalitu.

Za hlavný mechanizmus účinku je u chinidínu pokladaná blokáda sodíkových kanálov. Výsledkom je pokles maxima depolarizácie počas AP a spomalenie vedenia vzruchu. Efekt chinidínu je vyšší pri vyššej srdčej frekvencii a menej negatívnom membránovom potenciáli. Ďalej chinidín inhibuje takzvaný prechodný draslíkový prúd  $I_{to}$  (anglicky „transient outward current“) smerujúci z bunky, ktorý je hlavným prúdom fázy 1 AP (čiastočná repolarizácia).

V terapii je chinidín dostupný hlavne vo forme sulfátu, glukonátu a polygalakturonátu. Vzhľadom na relatívne krátky biologický polčas a s tým spojenú potrebu podať viacero (zvyčajne každých 6 hodín) denných dávok boli vyvinuté aj liekové formy so spomaleným uvoľňovaním.

Biodostupnosť po perorálnom podaní je približne 70%, eliminácia je z väčšej časti hepatálna- asi 50-90%, 10-30% sa vylúči renálnou cestou. Eliminačný polčas je individuálny, v rozmedzí 3-19 hodín.

Chinidín patrí k látkam predlžujúcim QT interval na EKG, zvyšuje teda riziko arytmie TdP. Známym nežiadúcim účinkom je takzvaná chinidínová synkopa (súvisí pravdepodobne s chinidínom navodenou arytmiou). Vykazuje tiež účinky  $\alpha$ -adrenergného blokátora. U pacientov liečených nitrátmi alebo inými vazodilatačne pôsobiacimi látkami môže byť tento efekt zosilnený. (Fuster et al. 2004)

V súčasnej dobe je používanie chinidínu obmedzené. Uvádza sa využitie pri prevencii komorových arytmií u pacientov s BrS. Keďže často ide o relatívne mladých pacientov bez ďalších srdcových chorôb, prípadne s implantovaným ICD, je

riziko proarytmie nižšie. Predpokladaným mechanizmom účinku je tu blokáda prúdu  $I_{to}$ . (Viskin et al. 2007)

V štúdií na 25 pacientoch s BrS liečených chinidínom sa počas sledovania nevyskytla arytmiická príhoda. Autori uvádzajú dlhoročné skúsenosti s liečbou idiopatickej komorovej fibrilácie a BrS chinidínom. Pre nežiadúce účinky však liečbu netoleruje asi tretina pacientov. (Belhassen et al. 2004)

Ďalšou diagnózou, u ktorej sa chinidín uvádza ako možné efektívne liečivo je vrodený syndróm krátkeho QT intervalu (anglicky „congenital short QT syndrome“). Ide o genetickú anomáliu draslíkových kanálov prejavujúcu sa skrátеныmi refraktérnymi periódami v predsieňach aj komorách a s tendenciou k vývinu predsieňovej alebo komorovej fibrilácie. (Viskin et al. 2007)

Aktuálne klinické a experimentálne informácie ukazujú pozitívny vplyv kombinácie chinidínu s verapamilom na bezpečnosť liečby AF. Verapamil pravdepodobne potláča následné depolarizácie (vyvolané látkami skupiny I a III), ktoré môžu viesť k vzniku TdP. Zabraňuje tiež zvýšeniu komorovej frekvencie v prípade obnovenia arytmie podporenému vagolytickým pôsobením chinidínu.

Podľa výsledkov klinických štúdií PAFAC a SOPAT (viz zoznam skratiek) zameraných na prevenciu AF po karioverzii v prípade prvej a potlačenie paroxysmálnej supraventrikulárnej tachykardie v prípade druhej menovanej bola kombinácia chinidínu s verapamilom porovnateľne účinná so sotalolom. Arytmia TdP sa v štúdií PAFAC vyskytla len u pacientov liečených sotalolom, v štúdií SOPAT bol výskyt tejto arytmie u oboch skupín porovnateľný. (Yang et al. 2009)

Problémom pri využití chinidínu k liečbe malého počtu pacientov sa stáva ekonomické hľadisko výrobcu a s tým spojená celková dostupnosť prípravkov. Napríklad európsky výrobca AstraZeneca stiahol z ponuky v rokoch 2005 a 2006 chinidín vo forme s predĺženým uvoľňovaním aj bežný chinidín sulfát. (Wilde a Langendijk 2007) (Viskin et al. 2007)

### Lidokain a mexiletin

Lidokaín, uvedený do praxe ako lokálne anestetikum bol prvýkrát použitý ako antiarytmikum v päťdesiatych rokoch pri liečbe arytmií vzniknutých počas katetrizácie. Býva uvádzaný ko modelový zástupca antiarytmík skupiny IB.

Lidokain znižuje  $V_{max}$  a skrakuje (alebo nemení) trvanie AP a refraktérnej periódy Purkiňových vlákien. Tu je hlavný rozdiel v porovnaní s chinidínom a prokainamidom, ktoré navyše blokujú draslíkové kanály a predlžujú trvanie AP.

Pre veľmi nízku biologickú dostupnosť spôsobenú vysokým first-pass efektom je nutné podávať lidokaín intravenózne. Dlhú dobu je lidokain používaný v liečbe komorových arytmií. U pacientov po IM znižuje síce výskyt komorovej fibrilácie, ale neznižuje celkovú mortalitu. V tejto indikácii sa v súčasnosti neodporúča na rutinné používanie. (Fuster et al. 2004)

Použitie i.v. lidokaínu pri komorovej fibrilácii rezistentnej ku konverzii elektrickým výbojom bolo porovnané s i.v. amiodaronom v štúdií ALIVE (viz zoznam skratiek). Prevoz do nemocnice prežilo 22,8% pacientov liečených amiodaronom a 12,0% pacientov liečených lidokaínom. (Dorian et al. 2002)

Mexiletin je látka účinkami podobná lidokainu, umožňuje však perorálne podanie. Pôvodne bol vyvíjaný ako anorektikum a antikonvulzívum, antiarytmické pôsobenie bolo objevené neskôr. Používa sa pri liečbe symptomatických, hemodynamicky významných komorových arytmií. Blokuje rýchle sodíkové kanály, znižuje  $V_{max}$  a skrakuje repolarizačnú fázu komorového myokardu. Biodostupnosť je okolo 90%, látka podlieha metabolizmu na cytochrómoch P450 a prevažná časť je vylučovaná žľou, menšia časť nezmenená renálnou cestou. (Fuster et al. 2004)

### Propafenon

Propafenon bol uvedený na trh v druhej polovici sedemdesiatych rokov. V súčasnosti je jediným liečivom skupiny Ic registrovaným v Českej republike (k 03/2009).

Liečivo je racemickou zmesou. Oba enantioméry sú porovnateľné v účinku voči sodíkovým kanálom, S-propafenon navyše vykazuje antagonistické účinky voči  $\beta$ -adrenergným receptorom. Biologická dostupnosť po perorálnom podaní je 10-20% pre výrazný first-pass efekt. Dva hlavné metabolity 5-hydroxypropafenon a N-depropylpropafenon sú biologicky aktívne. U väčšiny pacientov je propafenon rýchlo metabolizovaný v pečeni. (Campbell a Williams 1998)

Aktivita CYP2D6 úplne absentuje u 7% populácie (belosi, afroameričania). Ide o homozygotných nosičov nefunkčných allele. Aktivita CYP2D6 môže byť

inhibovaná tiež farmakologicky, napríklad ako vedľajší účinok tricyklických antidepresív. V týchto prípadoch môže dochádzať ku kumulácii liečiva s následnou bradykardiou spôsobenou pravdepodobne  $\beta$ -adrenergnou blokádou. Naopak, u ľudí s duplikáciami funkčných génov je metabolická schopnosť výrazne vyššia. (Roden 2005)

Látka a dva hlavné metabolity blokujú tiež draslíkové prúdy. Je možné, že inhibícia draslíkového prúdu  $I_{Kr}$  je príčinou prípadných proarytmických nežiadúcich účinkov. Podľa štúdie bunkových preparátov vykazujú tieto účinky tiež oba zmienené metabolity propafenónu. Inhibícia prúdu  $I_{Kr}$  bola výraznejšia v porovnaní s inhibíciou prúdu  $I_{to}$ . (Cahill a Gross 2004)

### **Antiarytmiká skupiny II podľa Vaughan Williamsa (stručne)**

Beta blokátory, radené aj medzi antiarytmiká, sú v súčasnosti používané tiež k liečbe chronického srdečného zlyhania, anginy pectoris, arteriálnej hypertenzie, prípadne ako doplnkové liečivá v ďalších indikáciách (napr. hypertyreóza, profylaxia migrény). Keďže existujú výrazné rozdiely v použití a efektivite jednotlivých látok a nezanedbateľná vnútroskupinová variabilita, detailnejšie venovanie sa tejto skupine by vyžadovalo výraznejšie odbočenie od témy práce. Ide hlavne o liečbu chronického srdečného zlyhania, diskusie o úlohe  $\beta$ -blokátorov pri liečbe hypertenzie a podobne.

V ľudskom srdci sú  $\beta$ -adrenergné receptory typov 1 a 2 exprimované v pomere asi 7:3 v prospech  $\beta_1$  receptorov. Stimulácia  $\beta_1$  receptorov adrenalínom indukuje pozitívne chronotropný a inotropný efekt. Stimulácia receptorov  $\beta_1$  v obličkách spôsobuje uvoľnenie renínu. Stimulácia  $\beta_2$  vyvolá relaxáciu hladkého svalu, indukuje tras kostrových svalov a zvyšuje glykogenolýzu. Stimulácia  $\beta_3$  receptorov navodí lipolýzu.

$\beta_1$  receptor je spojený s G proteínom. Po stimulácii dochádza k aktivácii adenylátcyklasy, syntéze cAMP, aktivácii kináz a fosforylácii cieľových štruktúr (napr. RyR2, kalciové kanály typu L) v bunke. Pozitívne inotropný efekt je sprostredkovaný zvýšenou hladinou intracelulárneho kalcia. (Cruickshank 2007)

Antiarytmický efekt  $\beta$ -blokátorov je sprostredkovaný blokádou sympatickej stimulácie, čo má za následok zníženie automacie sínusového uzlu, pokles AV vedenia a predĺženie refraktérnej periódy predsiení. Ako antiarytmiká majú uplatnenie

u tachykardií spojených s nadmernou aktiváciou sympatiku, konkrétne supraventrikulárne tachykardie, flutter/fibrilácia siení, komorové extrasystoly/tachykardie. Z nežiaducich účinkov na kardiovaskulárny systém sa uvádza bradykardia, vzácne AV blok, ortostatická hypotenzia, exacerbácia srdečného zlyhania. (Fuster et al. 2004) (AISLP 2008.2)

### **Antiarytmiká skupiny III podľa Vaughan Williamsa**

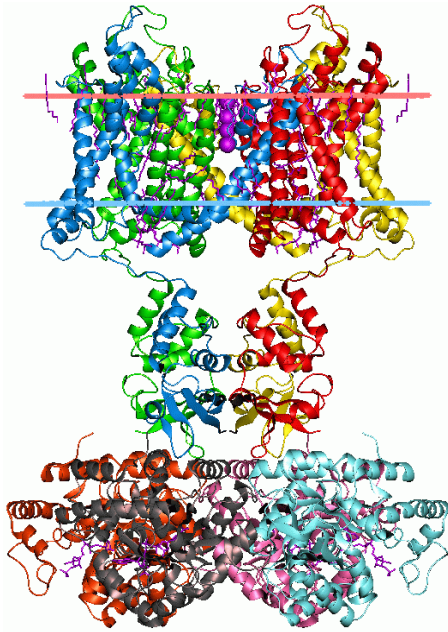
#### Draslíkové prúdy a ovplyvnenie AP

Predlžovanie akčného potenciálu môže mať pôvod v zníženej inaktivácii do bunky smerujúcich  $\text{Na}^+$  a  $\text{Ca}^{2+}$  prúdov, zvýšenej aktivácii  $\text{Ca}^{2+}$  prúdov alebo inhibícii jedného alebo viacerých z bunky smerujúcich  $\text{K}^+$  prúdov. Rýchly (rapid,  $\text{I}_{\text{Kr}}$ ) a pomalý (slow,  $\text{I}_{\text{Ks}}$ ) komponent draslíkového prúdu „delayed rectifier“ majú pravdepodobne najväčší vplyv na určenie dĺžky trvania akčného potenciálu a teda aj QT intervalu.

Ľudský hERG a KvLQT1 gény kódujú membránový kanál formujúce proteíny (KCNH2 a KCNQ1), ktoré sú považované za  $\alpha$ -podjednotky ľudských draslíkových kanálov zodpovedných za prúdy  $\text{I}_{\text{Kr}}$  a  $\text{I}_{\text{Ks}}$ . Tieto  $\alpha$ -podjednotky môžu tvoriť komplexy s prídavnými podjednotkami, pri ktorých sa diskutuje o ich možnom modulačnom vplyve na kanálové proteíny. Najčastejším mechanizmom farmakologicky navodeného predĺženia QT intervalu je inhibícia kanálu zodpovedného za  $\text{I}_{\text{Kr}}$ . (Ich 2005)

Vo fáze 1 AP (čiastočná repolarizácia) je hlavným iónovým prúdom prechodný draslíkový prúd  $\text{I}_{\text{to}}$ . Existujú minimálne dva podtypy, rýchly (obnovenie funkcie po inaktivácii do 100 ms) a pomalý (obnovenie rádovo v sekundách). Prúd je výraznejší v predsieňach, Purkiňových vláknach, epikardiálnych a mid-myokardiálnych bunkách v porovnaní s bunkami endokardiálnymi. Tento prúd pravdepodobne prispieva k rozptylu komorovej refraktérnosti. Je pravdepodobné, že regionálne zmeny tohto prúdu pri niektorých chorobných stavoch môžu zvyšovať náchylnosť k abnormalitám počas repolarizácie a re-entry arytmiám. (Bassani 2006)





Obrázok 10. Priestorové zobrazenie draslíkového kanála potkana hnedého (*Rattus norvegicus*). Farebne odlišené  $\alpha$  podjednotky prechádzajú bunkovou membránou znázornenou v hornej časti. Draslíkové (purpurová farba) katióny sú v oblasti póru. Prevzaté z Orientations of Proteins in Membranes (OPM) database.

Ludský draslíkový hERG kanál (viz obr. 10) pozostáva zo štyroch identických  $\alpha$  podjednotiek, pričom každá tvorí šesť transmembránových domén. Prípadné  $\beta$  podjednotky majú prídavné funkcie, na tvorbu póru v membráne nie sú nutné. Ide o napätím riadený kanál zodpovedný za repolarizačný prúd, ktorý je cieľovou štruktúrou viacerých liečiv. (De Bruin et al. 2005)

Boli popísané kľúčové polohy reťazca zodpovedné za blokádu spôsobenú chemicky rôznorodými látkami ako cisaprid, terfenadín a antiarytmikami typu dofetilid a chinidín (prípadne ďalšie). Ide o aminokyseliny (prítomné na S6 doméne, konkrétne Tyr652 a Phe656) v centrálnom póre kanálu. Bodová mutácia výrazne zvýši hodnoty inhibičnej koncentrácie  $IC_{50}$  spomínaných látok. (Chen et al. 2002)

Draslíkový prúd  $I_{K1}$  (inward rectifier) je do bunky smerujúci draslíkový prúd. Pri negatívnom membránovom potenciáli je vodivosť kanálov pre  $I_{K1}$  výrazne vyššia ako pri iných prúdoch. Pri depolarizácii sa  $I_{K1}$  kanály zatvárajú takmer okamžite, zostávajú zatvorené počas fázy plató a otvárajú sa pri negatívnom potenciáli (okolo -20mV). Charakteristická vodivosť kanálov vyplýva z od napätia závislej blokády vnútornej strany kanála za účasti cytosolových dvojmocných katiónov (Mg a Ca) a polyamínov.

Mutácia génu pre tento kanál (presnejšie  $\alpha$  podjednotku, jedná sa o tetramér) KCNJ2 je zodpovedná za dedičný Andersen-Tawilov syndróm, charakteristický okrem dismorfie (hlava, končatiny) predĺženým QT intervalom a komorovými arytmiami. (Tamargo et al. 2004)

### Amiodaron

Amiodaron, v súčasnosti jedno z najpoužívanejších antiarytmík bol vyvinutý v Belgicku v šesdesiatych rokoch minulého storočia ako antianginózne liečivo. Ako

antiarytmikum bol prvý krát zavedený v Argentíne, v USA bol schválený až v roku 1985 pre liečbu život ohrozujúcich komorových tachykardií. (Vassallo a Trohman 2007)

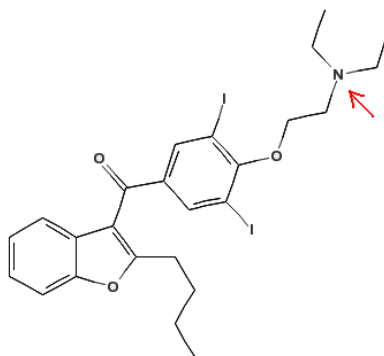
Amiodaron má veľmi variabilnú farmakokinetiku. Pri perorálnom podaní je biodostupnosť uvádzaná v rozsahu asi 20-80%, priemerná hodnota 50%. Látka je vysoko lipofilná, počas liečby dochádza ku kumulácii v tkanivách, predovšetkým v tukovom. Doba potrebná k ustáleniu plazmatickej hladiny, nástupu účinku a eliminačný polčas sú výrazne individuálne variabilné a závisia tiež od dávkovacej schémy. Hodnota eliminačného polčasu sa pohybuje v rozmedzí od dvoch týždňov do päť mesiacov. Väčšina látky je vylúčená hepatálnou cestou. (Fuster et al. 2004)

Výskyt nežiadúcich účinkov je pri liečbe amiodaronom častý. Z nekardiálnych nežiadúcich účinkov je relatívne častá pľúcna fibróza (2-17%) vyžadujúca ukončenie liečby. Prítomnosť jódu v molekule je pravdepodobnou príčinou porúch funkcie štítnej žľazy (hypotyreóza asi u 6% a hypertyreóza u 2% pacientov). Častá je tiež fotosenzitivita- 4-9%, zmodranie kože <9% a mikrodepozity v rohovke (nevyžadujúce liečbu) u viac než 90% pacientov. (Siddoway 2003)

Pri chronickom perorálnom podávaní predlžuje čas refraktérnosti a trvania AP v tkanive myokardu aj vodivých tkanivách. Dochádza teda k pomerne homogénnemu predĺženiu repolarizačnej fázy prostredníctvom blokády draslíkových kanálov. Pri i.v. podaní je tento efekt výraznejší len v AV uzle. Znižuje aj rýchlosť vedenia vzruchu blokádou sodíkových kanálov (v neaktívnom stave). Pôsobí tiež nekompetitívnu blokádu  $\beta$ -adrenergných receptorov a blokuje pomalé (L-ty) kalciové kanály (súhrn viz tab 3). Okrem ovplyvnenia srdečnej elektrofyziológie dochádza k miernej inhibícii dejodácie tyroxínu na trijódtyronín. (Vassallo a Trohman 2007)

Amiodaron v organizme podlieha metabolizácii (viz obr. 11) hlavne oxidačnou cestou za účasti cytochrómov P450. Podľa Elsherbiny et al. (2008) sú najaktívnejšie izoformy 1A1 a 3A4. Izoforma 3A4 predstavuje okolo 30% z celkového množstva cytochrómov v ľudskej pečeni, je teda považovaná za najvýznamnejšiu v metabolizme amiodaronu.

Hlavný metabolit desethylamiodaron tiež vykazuje antiarytmickú aktivitu. Jeho antiarytmický potenciál je podľa testov na zvieracích modeloch a in-vitro porovnateľný až lepší (rýchlejší nástup účinku) než u amiodaronu. Toxické pôsobenie na pľúcne tkanivo je však vyššie. (Bargout et al. 2000), (Vassallo a Trohman 2007)



Obrázok 11. Molekula amiodaronu. Miesto metabolizácie (N-deetylácia) je označené šípkou. Prevzaté z databázy PubChem

Amiodaron patrí k látkam predlžujúcim QT interval na EKG. Tento interval reprezentuje komorový AP. Zvýšenie depolarizačných prúdov a / alebo zníženie prúdov repolarizačných spôsobí predĺženie AP a teda aj trvanie QT intervalu. V srdci sa vyskytuje viacero podtypov draslíkových kanálov zodpovedných za repolarizačné prúdy, z toho niektoré len v predsieňach. Dva hlavné typy zodpovedné za komorovú repolarizáciu sú takzvaný rýchly-  $I_{Kr}$  a pomalý-  $I_{Ks}$  draslíkový prúd, anglicky „delayed rectifier“. Blokáda ktoréhokoľvek z nich je spojená s predĺžením AP, avšak rýchly podtyp je citlivejší voči účinkom liečiv a jeho inhibícia sa zdá byť jednou z príčin proarytmického pôsobenia niekterých nielen antiarytmických liečiv. (Shantsila et al. 2007)

Podľa De Bruin et al. (2005) existuje pozitívna korelácia medzi anti- $I_{Kr}$  aktivitou liečiva vyjadrenou ako pomer voľnej plazmatickej koncentrácie a koncentrácie inhibujúcej 50% kanálov ( $IC_{50}$ ), a rizikom výskytu komorových arytmií. K záveru autori dospeli analýzou dát z vyše 280000 hlásení databázy Uppsala Monitoring Centre.

V skupine látok s blokádou draslíkových kanálov ako hlavným predpokladaným mechanizmom účinku sú výrazné rozdiely v riziku proarytmie. Amiodaron je z tohto hľadiska považovaný za pomerne bezpečné liečivo. Podľa analýzy zahŕňajúcej rôzne štúdie s >50 pacientmi liečenými amiodaronom >6 mesiacov bol výskyt TdP okolo 0,7% a celkový výskyt proarytmických príhod u 2% pacientov. (Hohnloser et al. 1994)

Výskyt TdP v súvislosti s terapiou amiodaronom je podľa Schrickel et al. (2006) pravdepodobne vyšší u pacientov liečených trojkombináciou spolu s digoxínom a  $\beta$ -blokátormi.

Vplyv amiodaronu na celkovú mortalitu je nejednoznačný. Podľa štúdií zameraných na sekundárnu prevenciu u pacientov po infarkte myokardu (CAMIAT, EMIAT, viz zozn. skratiek) amiodaron neovplyvnil celkovú mortalitu, znížil však úmrtnosť v súvislosti s arytmiami. V štúdiách zahŕňajúcich pacientov s chronickým srdečným zlyhávaním, prípadne tiež kardiomyopatiami, mal amiodaron taktiež neutrálny vplyv na mortalitu, kým ICD u pacientov s kardiomyopatiami úmrtnosť znižoval. (Vassallo a Trohman 2007)

Napriek výhode ICD v podobe nižšej mortality v porovnaní s antiarytmickou liečbou, subjektívne vnímaná kvalita života je podľa Schron et al. (2002) v oboch prípadoch podobná. Okrem celkového zdravotného stavu znižujú kvalitu života u časti pacientov nežiaduce účinky v prípade farmakologickej liečby a neúčelné výboje u ICD. Neúčelné výboje ICD sú nepríjemné a bolestivé pre pacienta, a môžu tiež navodiť arytmiu. Podľa štúdie na 55 pacientoch s predpokladaným vysokým rizikom neúčelných ICD výbojov (pacienti s AF a/alebo chronickým srdečným zlyhávaním NYHA  $\geq$  III) je amiodaron účinnejší v ich prevencii ako sotalol alebo  $\beta$ -blokátory. (Lee et al. 2008)

### Sotalol

Sotalol je z chemického hľadiska racemická zmes. Oba optické izoméry vykazujú antiarytmický efekt prostredníctvom blokády draslíkových kanálov. Účinok neselektívneho  $\beta$ -blokátora bez vnútornej sympatomimetickej aktivity (na tento účel bola látka pôvodne predurčená) vykazuje len L-izomér. Druhý izomér, D-sotalol zvyšoval mortalitu u pacientov po IM (štúdia SWORD). (Shantsila et al. 2007)

Biologická dostupnosť po perorálnom podaní je 75- 90% a eliminačný polčas asi 10-20 hodín. Sotalol nepodlieha first-pass efektu. Väčšina látky je vylúčená renálnou cestou v nezmenenej forme. (Fuster et al. 2004)

Sotalol selektívne inhibuje  $I_{Kr}$  prúd a zvyšuje predsieňovú aj komorovú refraktérnu periódu. Predlžuje tiež vedenie AV uzlom bez ovplyvnenia rýchlosti vedenia v ostatných častiach srdca. Dochádza k predlžovaniu QT intervalu. Predlžovanie QT a prípadná indukcia TdP je na dávke závislá. Pri dennej dávke 80mg (bežná dávka) je incidencia navodených arytmií okolo 0,3%, pri 480-640mg (maximálna dávka) je uvedených 5% pacientov. Riziko sa zvyšuje pri renálnom alebo srdečnom zlyhaní, hypokalémii. (Shantsila et al. 2007)

Prípravky aktuálne registrované v ČR sú podľa údajov SPC indikované pri symptomatických supraventrikulárnych tachykardiách vyžadujúcich terapiu, paroxysmálnej AF, ťažkých symptomatických komorových tachykardiách a profylaxii týchto syndrómov. Tiež pre udržanie sínusového rytmu po elektroverzii AF alebo flutteru. Intravenózne formy sú určené pre ukončenie akútnych a život ohrozujúcich arytmií. (AISLP 2008.3)

Efektívnosť sotalolu, amiodaronu a placebo pri udržiavaní sínusového rytmu u pacientov po kardioverzii AF bola overovaná v štúdiu SAFE-T (viz zozn. skratiek). Zúčastnili sa pacienti s perzistentnou AF, pacienti s flutterom alebo paroxysmálnou AF boli vylúčení. V prípade, že nedošlo k spontánnej kardioverzii, podstúpili pacienti po 28 dňoch liečby kardioverziu jednosmerným elektrickým prúdom. Spontánna kardioverzia bola pozorovaná v skupine liečenej amiodaronom u 27,1%, sotalolom u 24,2% a placebo u 0,8% pacientov. Elektrická kardioverzia bola neúspešná (rovnaké poradie) u 27,7% / 26,5% / 32,1% pacientov. Medián času po recidívu AF bol 487 dní u amiodaronu, 74 dní u sotalolu a 6 dní u placebo (prístup "intention to treat"). U pacientov s ischemickou chorobou srdca bol tento medián 569 dní (amiodaron) vs 428 dní (sotalol). (Singh et al. 2005)

### Dofetilid

Dofetilid bol uvedený na trh v roku 2000 k liečbe fibrilácie a flutteru predsiení. Látka selektívne blokuje rýchly variant repolarizačného draslíkového prúdu, pričom afinita je vyššia ku kanálom v aktivovanom stave. Dofetilid pravdepodobne neinteraguje s ostatnými iónovými kanálmi, čím možno vysvetliť minimálne ovplyvnenie rýchlosti vedenia vzruchu a srdcovej kontraktility. Dofetilid patrí k najúčinnjším látkam blokujúcim draslíkové kanály- terapeutické dávky sú rádovo v stovkách mikrogramov. (Riera et al. 2008)

Liečivo sa absorbuje po perorálnom podaní a podlieha čiastočnej metabolizácii za účasti cytochrómu P450 3A4 na neaktívne metabolity. Vylučuje sa prevažne renálnou cestou. Eliminačný polčas je 8-10 hodín u pacientov s normálnou funkciou obličiek. (Fuster et al. 2004)

Dofetilid je schválený americkou FDA (EMEA zrušila registráciu v roku 2004) pre konverziu na sínusový rytmus a jeho udržanie u pacientov s perzistentnou AF. (U

pacientov s paroxysmálnou AF a normálnou funkciou ľavej komory je liečba dofetilidom účinná u menej než 20% prípadov.) (Riera et al. 2008)

V klinickej štúdií DIAMOND (viz zozn. skratiek) s účasťou 1518 pacientov dofetilid nemal vplyv na mortalitu u pacientov s chronickým srdečným zlyhávaním (NYHA  $\geq$ III). V súvislosti so srdečným zlyhávaním bola pozorovaná nižšia potreba hospitalizácie. Vyskytlo sa 25 prípadov TdP, všetky v skupine liečenej dofetilidom (3,2% z celkovo liečených). Výskyt ostatných komorových arytmií bol rovnaký v oboch skupinách. (Torp-Pedersen et al. 1999)

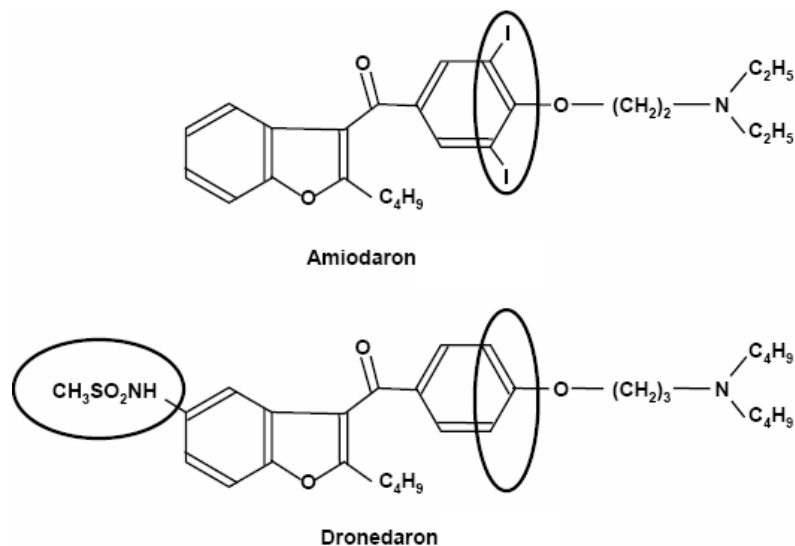
V retrospektívnej analýze štúdie DIAMOND zameranej na pacientov s flutterom a fibriláciou predsieni bol dofetilid účinnejší ako placebo- kardioverzia u liečených dofetilidom bola 59% v porovnaní s 34% v skupine s placebom. Pravdepodobnosť udržania sínusového rytmu počas jedného roka bola taktiež vyššia u dofetilidu. (Pedersen et al. 2001)

Liečba je pacientmi pomerne dobre tolerovaná, rizikom je hlavne liečbou navodená proarytmia. Riziko môže byť čiastočne minimalizované individuálnym určením dávky (incidencia TdP je na dávke závislá) podľa renálnej funkcie a vylúčením pacientov so známymi rizikovými faktormi, ktoré môžu podporiť vznik TdP. Nakoľko sa 75% prípadov tejto arytmie počas štúdie DIAMOND vyskytlo v prvých troch dňoch liečby, je potrebné zabezpečiť počas zahájenia liečby hospitalizáciu. (Riera et al. 2008)

### Dronedaron

Dronedaron je benzofuránový derivát štrukturálne podobný amiodaronu. Vyvinutý bol s cieľom dosiahnuť účinky podobné amiodaronu pri nižšom výskyte nežiadúcich reakcií. Predpokladané využitie je v terapii fibrilácie a flutteru predsieni. (Riera et al. 2008)

Dronedaron aktuálne nie je registrovaný v Európe ani USA. V roku 2006 požadovala americká FDA dodatočné klinické dôkazy a výrobca v tej dobe stiahol žiadosť o registráciu aj v agentúre EMEA. Po zverejnení pozitívnych výsledkov štúdie ATHENA v máji 2008 bol liečivu udelený „priority review status“ u FDA a v marci 2009 poradná komisia liek doporučila na schválenie .



Obrázok 12. Porovnanie molekuly dronedaronu a amiodaronu s vyznačením najvýraznejších rozdielov.

Hlavnými rozdielmi v chemickej štruktúre dronedaronu oproti amiodaronu je absencia iódu v molekule a substitúcia na benzofuránovom jadre (viz obr. 12). Cieľom odstránenia iódu z molekuly je znížiť / eliminovať nežiadúce účinky na funkcie štítnej žľazy. Štruktúra navyše obsahuje metán-sulfonylovú skupinu, čo má za následok ďalšie zníženie lipofility tejto látky v porovnaní s amiodaronom. Výsledkom je menší distribučný objem, kratší eliminačný polčas a menšia miera kumulácie v tkanivách. Biodostupnosť po perorálnom podaní je nízka- 15-20%, zvyšuje sa pri podaní s jedlom. Eliminačný polčas je asi 24 hodín. Látka podlieha metabolizácii za účasti izoformy cytochrómu P450 CYP3A4. Len asi 6% látky je vylučovaných v moči. (Kayser 2007)

Z hľadiska účinku má dronedaron podobné multikanálové pôsobenie ako amiodaron. Inhibuje sodíkové, draslíkové aj vápnikové kanály a vykazuje tiež antiadrenergické účinky. Spôsobuje zníženie sínusovej automacie, čo sa prejaví znížením srdečnej frekvencie, amplitúdy AP a strmosti štvrtej fázy AP. Dronedaron znižuje renálnu clearance kreatinínu a N-metylnikotinamidu bez zjavného ovplyvnenia miery glomerulárnej filtrácie a elektrolytovej rovnováhy. Tento jav naznačuje možnosť parciálnej inhibície tubulárnych transportérov pre organické kationy. (Riera et al. 2008)

Účinnosť dronedaronu v porovnaní s placebom u pacientov s fibriláciou alebo flutterom predsiení bola v rámci tretej fázy klinického skúšania overovaná v štúdiách EURIDIS a ADONIS (viz zoznam skratiek). Štúdie boli identické, randomizované,

multicentrické, dvojito zaslepené, pričom prvá prebiehala v Európe, druhá v severnej a južnej Amerike, Austrálii a Afrike. Hlavným cieľom štúdie bolo porovnanie času udržania sínusového rytmu u oboch skupín. Kritériá vylučujúce účasť na štúdiu boli dlhodobá AF, prekonaná arytmia TdP, bradykardia, vyššie stupne AV bloku, chronické zlyhávanie srdca v štádiu III a IV podľa NYHA a ďalšie.

Podľa skombinovaných výsledkov oboch štúdií bol medián času po prvú recidívu arytmie 116 dní s dronedaronom a 53 dní s placebom. Do roka sa recidíva vyskytla u 64,1% pacientov v skupine liečenej dronedaronom a 75,2% v skupine s placebom. V skupine liečenej dronedaronom klesla frekvencia odpovede komôr počas recidívy AF v priemere o 13 úderov/min. Počas štúdie nebol zaznamenaný výskyt arytmie typu TdP. (Singh et al. 2007)

Klinická štúdia ANDROMEDA (viz zoznam skratiek) testujúca dronedaron u pacientov so symptomatickým srdečným zlyhávaním s ejekčnou frakciou pod 35% bola predčasne ukončená pre nárast počtu úmrtí (25 vs 12 pacientov) v skupine užívajúcej dronedaron v porovnaní s placebom. Z toho úmrtia na následky zhoršenia srdečného zlyhania predstavovali 10 u dronedaronu a 2 u placeba. Podľa dodatočnej analýzy boli najohrozenejšou skupinou pacienti s najviac postihnutou funkciou ľavej komory. (Kober et al. 2008)

Zatiaľ posledná ukončená klinická štúdia s dronedaronom ATHENA (viz zoznam skratiek) bola zameraná na prevenciu úmrtia a hospitalizácie u pacientov s AF alebo flutterom. Zúčastnilo sa 4628 pacientov. Štúdia bola randomizovaná, dvojito zaslepená, kontrolovaná placebom. Väčšina pacientov bola vo veku nad 65 rokov. Kritériá vylučujúce účasť boli okrem iného dlhodobá AF, chronické srdečné zlyhávanie stupeň IV podľa NYHA, bradykardia pod 50/min, užívanie iných antiarytmík skupiny I alebo III. (Hohnloser et al. 2009)

Počet úmrtí z akejkoľvek príčiny bol o 16% nižší v skupine liečenej dronedaronom v porovnaní s placebom. Počet úmrtí z kardiovaskulárnych príčin bol nižší o 30% a z dôvodu arytmií o 45%. Počet prvých hospitalizácií bol u dronedaronu o 25% nižší než u placeba. Dronedaron vykázal nižšie riziko proarytmie ako placebo.

Nežiadúce účinky boli mierne častejšie u dronedaronu. Z toho gastrointestinálne 26% u dronedaronu vs 22% u placeba, kožné 10% vs 8%, zvýšená hladina kreatinínu v plazme 4,7% vs 1%. (Hohnloser et al. 2009)



## Azimilid

Azimilid bol vyvinutý pre liečbu supraventrikulárnych aj ventrikulárnych tachykardií. Jedná sa stále o experimentálnu látku, aktuálne nie je registrovaná v žiadnej krajine. Narozdiel od väčšiny liečiv s aktivitou voči draslíkovým kanálom blokuje obe súčasti repolarizačného prúdu, pomalý ( $I_{Ks}$ ) aj rýchly ( $I_{Kr}$ ). V testoch na zvieracích modeloch predlžuje srdečnú refraktérnosť a znižuje prah pre defibriláciu. Látka je pacientmi dobre tolerovaná. Závažným nežiadúcim účinkom je neutropénia vyskytujúca sa u cca 0,5% pacientov. Tento stav je reverzibilný po vysadení terapie. (Riera et al. 2008), (Dorian et al. 2004)

Biodostupnosť po perorálnom podaní je asi 85%. Eliminačný polčas je do 4 dní. Látka podlieha metabolizácii v pečeni. (Riera et al. 2008)

Účinnosť azimilidu v porovnaní so sotalolom a placebom u pacientov s perzistentnou AF bola overovaná v štúdií A-COMET-II (viz zoznam skratiek). Štúdia bola randomizovaná, dvojito zaslepená. Štúdie sa zúčastnilo 658 pacientov s perzistentnou AF a plánovanou elektrickou kardioverziou. Kritériá vylučujúce účasť boli okrem iného prítomnosť známeho rizikového faktora vzniku TdP, vyšší AV blok, srdečné zlyhanie triedy IV podľa NYHA. Pacienti s AF podstúpili po štyroch dňoch terapie elektrickú kardioverziu.

Medián času po opätovný vznik AF bol 12 dní u placebo, 14 u azimilidu a 28 dní u sotalolu. V skupine s azimilidom a sotalolom sa vyskytli zhodne po 4 úmrtia. V skupine s placebom žiadne. Arytmia bola príčinou v dvoch prípadoch v skupine s azimilidom a troch v skupine so sotalolom. Vyskyto sa 5 prípadov TdP, všetky v skupine s azimilidom. (Lombardi et al. 2006)

Štúdia ALIVE (viz zoznam skratiek) testovala vplyv azimilidu na 1 ročnú mortalitu u 3717 pacientov po akútnom IM. Kritériá vylučujúce účasť boli okrem iného známy rizikový faktor arytmie TdP, iná antiarytmická liečba látkou skupiny I alebo III podľa Vaughan-Williamsa, chronické srdečné zlyhanie stupeň IV podľa NYHA, bradykardia. Azimilid v porovnaní s placebom neovplyvnil mortalitu (165 vs 158 úmrtí), znížil výskyt AF. Výskyt arytmie TdP bol 0,3% v skupine s azimilidom a 0,1% u placebo. U pacientov s azimilidom bolo zaznamenaných 15 prípadov ťažkej neutropénie, u placebo 4 prípady. (Camm et al. 2004)

U pacientov s ICD azimilid v dvojite zaslepenej randomizovanej štúdií s účasťou 633 pacientov znížil potrebu korekcie srdečného rytmu pomocou ICD. Počet výbojov ICD z akéhokoľvek dôvodu vrátane ukončenia symptomatickej komorovej

tachykardie bol v skupine užívajúcej azimilid výrazne nižší. Relatívna redukcia rizika bola 57%. Komorová arytmia typu TdP (ukončená pomocou ICD) sa vyvinula u 5 pacientov liečených azimilidom a 1 u placeba. U jedného pacienta lečeného azimilidom sa vyskytla reverzibilná neutropénia. (Dorian et al. 2004)

### Ibutilid

Ibutilid je látka pôsobiaca na draslíkové kanály, nevykazuje multikanálové pôsobenie. V súčasnosti nie je v ČR ani v EU (centrálnou procedúrou) registrovaný žiadny prípravok s obsahom tejto látky. Je registrovaný americkou FDA. Používa sa i.v. ako ibutilid fumarát na farmakologickú kardioverziu pri AF alebo flutteri. Využitie je možné v prípadoch, ak je elektrická kardioverzia alebo s ňou spojená celková anestézia nevhodná.

V porovnaní s amiodaronom je ibutilid efektívnejší pri konverzii čerstvého sieňového flutteru na sínusový rytmus, kým pri AF majú podobnú efektivitu. Pri kardioverzii AF je podľa štúdie na 82 pacientoch efektívnejší ako propafenon. (Riera et al. 2008)

V porovnaní s flecainidom u pacientov s AF trvajúcou do 48 hodín v prospektívnej štúdií bol ibutilid mierne účinnejší ako flecainid. Konverzia na sínusový rytmus bola 50% u flecainidu a 56% u ibutilidu. (Reisinger et al. 2004)

## **Antiarytmiká skupiny IV podľa Vaughan Williamsa**

Na napätí závislé vápnikové kanály bývajú na základe farmakologických a biologických vlastností delené na niekoľko funkčných podtypov pomenovaných ako L-typ, N-typ, ďalej P/Q a R typ. Jedotlivé typy sa líšia elektrofyziologickými vlastnosťami- podmienkami a rýchlosťou aktivácie/ deaktivácie, vodivosťou a podobne. Kanály typu L sú aktivované vyšším napätím (hlavne v porovnaní s kanálmi typu T) a hrajú kľúčovú úlohu v regulácii toku vápenatých katiónov a s tým spojenou kontraktilitou myokardu. T-typ je aktivovaný nižším napätím, v myokarde je zastúpený v menšej miere v porovnaní s L-typom, a to prevažne v tkanivách s pacemakerovou aktivitou.

Vápnikový kanál typu L prítomný v ľudskom srdci je zo štrukturálneho hľadiska hetero-tetramérnym komplexom tvoreným štyrmi polypeptidovými

podjednotkami-  $\alpha_1$ ,  $\beta$ ,  $\alpha_2/\delta$ . V skeletálnom svalstve a v mozgu je prítomná piata podjednotka- $\gamma$ .

Podjednotka  $\alpha_1$  tvorí iónový kanál a obsahuje tiež väzbové miesto pre blokátory vápnikových kanálov používaných typov (dihydropyridíny, fenylalkylamíny, benzothiazepíny). Ostatné podjednotky plnia prídavné a regulačné funkcie. (Treinys a Jurevicius 2008)

### Úloha vápnika pri kontrakcii srdcovej svaloviny, vzťah k arytmiám

Správna regulácia udržiavajúca rovnováhu vápnikových prúdov v srdcových myocytoch je kriticky dôležitá pre zaistenie kontraktility svaloviny a teda aj srdečného rytmu. Počas fázy plató srdečného AP malé množstvo kalcia vstupuje do myocytov prostredníctvom na napätí závislých kalciových kanálov typu L, spôsobiac uvoľnenie väčšieho množstva kalcia do cytosolu cez ryanodínové kanály (RyR) v membráne sarkoplazmatického retikula. Tento proces, nazývaný kalcium indukované uvoľnenie kalcia (anglicky "calcium-induced calcium release") zvýši intracelulárnu koncentráciu vápenatých katiónov a aktivuje kontraktilný aparát svalových buniek. (Liu a Priori 2008)

V sedemdesiatych rokoch bol objavený takzvaný prechodný do bunky smerujúci prúd pri skúmaní preparátov pod vplyvom kardioaktívnych glykosidov. Neskôr bol daný do súvislosti so vzostupom intracelulárnej hladiny vápnika a následnou výmenou iónov sodno-vápnikovým membránovým výmenníkom v pomere tri sodné katióny za jeden vápenatý (viz obr. 13). Vzostup vnútrobunkovej hladiny vápnika pri výskyte tohto s arytmiami spájaného prúdu je spôsobený jeho uvoľnením zo sarkoplazmatického retikula. (Venetucci et al. 2008)

K nadmernej stimulácii ryanodínových receptorov môže všeobecne dôjsť pri nadmernej hladine vnútrobunečného vápnika z dôvodu nadmerného influxu alebo nedostatočného effluxu. Dôvodom môže byť stimulácia sympatiku, porucha na úrovni iónovej rovnováhy, membránového transportu a receptorov alebo vnútrobunkovej regulácie (viz obr. 13). Výsledkom sú oneskorené následné depolarizácie (delayed after-depolarisation), prípadne vznik arytmiie. (Venetucci et al. 2008)

Porucha na úrovni ryanodínových receptorov sa zatiaľ považuje za príčinu vzniku arytmií pri katecholaminergnej polymorfnej komorovej tachykardii a možná je účasť pri chronickom srdečnom zlyhávaní. V prvom prípade ide o dedičnú mutáciu

príslušného génu vedúcu k nadmernej priepustnosti kanálu, v druhom prípade sa predpokladá možnosť nadmernej fosforylácie a následnej disociácie regulačných proteínov, čo vedie k zvýšenému prísunu vápnika do bunky. (Venetucci et al. 2008)

Ryanodinový receptor (v srdci je prítomný typ 2) je makromolekulárny komplex tvorený samotným kanálom (tetramérna štruktúra) a prídavnými proteínmi. Detailnejšie objasnenie úlohy RyR a regulácie uvoľňovania vápnika pri chronickom srdečnom zlyhávaní, prípadne objavenie spojitosti s ďalšími arytmiami môže byť východiskom k vývinu látok zasahujúcich do tohto procesu. Samotná blokáda RyR2 (nutná selektivita pre myokard) by pravdepodobne nebola vhodná. Mohlo by dôjsť k zhoršeniu systolickej funkcie a tiež k inhomogenitám v uvoľňovaní kalcia s potenciálne arytmogénnym účinkom. (Gyorke a Carnes 2008)

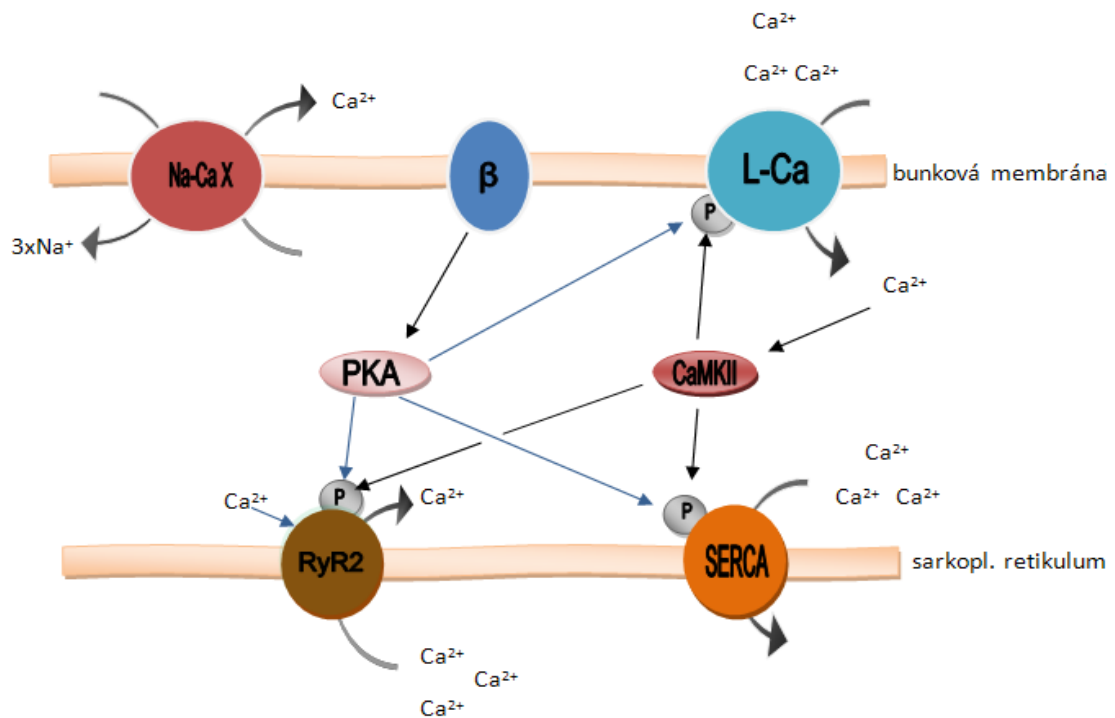
### Verapamil, diltiazem

V praxi používané blokátory kalciových kanálov sa líšia v pomere účinku voči hladkej svalovine cievnej steny a negatívne inotropného pôsobenia na myokard. U nifedipínu, ako prototypového zástupcu dihydropyridínových blokátorov sa pomer selektivity voči cievam a srdcu odhaduje asi na 10:1. U novších zástupcov je cievna selektivita údajne rádovo vyššia.

Verapamil a diltiazem, ako zástupci ne-dihydropyridínových látok s výraznejším účinkom na myokard môžu byť využité ako antiarytmiká. Okrem antianginózneho účinku (dilatácia koronárneho riečiska, negatívna inotropia) dochádza tiež k zníženiu rýchlosti spontánnej depolarizácie a trvania AP hlavne v bunkách SA a AV uzlu. Vo vyšších dávkach môže dôjsť k AV bloku II. až III. stupňa.

Ako antiarytmikum môže byť verapamil využitý u paroxysmálnej supraventrikulárnej tachykardie, fibrilácii/ flutteri predsieni (okrem WPW syndrómu, keďže vedenie cez prídavnú spojku zostáva zachované). (Nathan et al. 2005)

Podľa štúdie porovnávajúcej účinnosť verapamilu a diltiazemu s adenozínom u približne 200 pacientov so supraventrikulárnou tachykardiou sú oba prístupy porovnateľne účinné. Kalciové blokátory boli podávané pomalou infúziou, čím sa podľa autorov znižuje riziko vzniku hypotenzie. Ku konverzii došlo u 98% pacientov v skupine s kalciovými blokátormi a u 86,5% u adenozínu. Hypotenzia, ako nežiaduci účinok verapamilu sa vyskytla v jednom prípade. (Lim et al. 2009)



Obrázok 13. Základné regulačné mechanizmy ovplyvňujúce obsah kalcia v bunke myokardu. **Na-CaX** – výmenník sodík-vápnik aktivovaný nadbytkom kalcia, **β**- beta adrenergny receptor, **L-Ca** – kanál typu L, **RyR2** –ryanodínový kanál typ 2, **SERCA**- kalciová pumpa (ATPasa) sarkoplazmatického retikula, **PKA** –protein kinasa A, **CaMKII** –cakmoduli-dependentná protein kinasa II, **P** –miesto fosforylácie. Podľa (Liu a Priori 2008).

## Liečivá neklasifikované podľa Vaughan Williamsa

### Digoxín

Digoxín reverzibilne inhibuje  $\alpha$  podjednotku sodno-draslíkovej ATPasy. Dochádza k zníženiu sodíkového gradientu, čo negatívne ovplyvní činnosť výmenníku sodík-vápnik a vedie k zvýšenej koncentrácii  $\text{Ca}^{2+}$  v bunke. Tento je následne k dispozícii počas svalovej kontrakcie, čím sa vysvetľuje pozitívne inotropný efekt tohto liečiva.

Už v nižších dávkach pozitívne ovplyvňuje neurohormonálnu reguláciu. Konkrétne dochádza k zníženiu aktivity renínu, aldosterónu, poklesu plazmatickej koncentrácie norepinefrínu. Dochádza tiež k zlepšeniu citlivosti baroreceptorov a zníženiu tonusu sympatiku, čo vedie k zníženiu aktivity SA uzlu. Pozorované je tiež zvýšenie tonusu parasympatiku. Okrem toho zvyšuje digoxín diurézu znížením reabsorpcie sodíka (blok Na/K ATPasy) v renálnych tubuloch.

Digoxín znižuje vedenie AV uzlom, vďaka čomu môže byť využívaný pri kontrole srdečného rytmu u AF s rýchlou odpoveďou komôr. (Pervaiz et al. 2006)

V prípade intoxikácie sú arytmogénne efekty digoxínu sprostredkované kombináciou priameho pôsobenia na myokard a neuronálne mediovanom zvýšení autonómnej aktivity. Môže sa jednať o AV blok, AV junkčnú tachykardiu a ďalšie poruchy rytmu. Výskyt neskorých následných depolarizácií je pravdepodobne spôsobený kalcium aktivovaným do bunky smerujúcim sodíkovým prúdom (pri nadbytku kalcia). (Pervaiz et al. 2006)

Najväčšia klinická štúdia (Digitalis Investigation Group, DIG) zameraná na použitie digoxínu u pacientov s chronickým srdčným zlyhávaním prebehla v deväťdesiatych rokoch. Nebol zistený pozitívny vplyv na celkovú mortalitu v porovnaní s diuretikami a inhibítormi ACE. Znižoval však počet hospitalizácií. V tejto indikácii využitie digoxínu výrazne pokleslo. Podľa dodatočnej analýzy výsledkov štúdie DIG digoxín v nízkych dávkach (sérová koncentrácia pod 1ng/ml) znižoval mortalitu v prvom roku sledovania. Pravdepodobné je zachovanie pozitívneho neurohormonálneho pôsobenia už pri sérovej koncentrácii 0,5ng/ml. (Ahmed et al. 2009)

## LÁTKY NEPATRIACE MEDZI ANTIARYTMIKÁ

### Makrolidové antibiotiká

Makrolidové antibiotiká majú schopnosť predlžovať repolarizačnú fázu AP blokováním draslíkového hERG kanálu. V databáze americkej FDA bolo od roku 1987 do roku 2000 zaznamenaných 156 hlásení výskytu TdP v súvislosti s makrolidovými antibiotikami. Z toho v súvislosti s erytromycínom 56%, s klaritromycínom 36% a pacienti liečení azitromycínom predstavovali 11%. Z celkového počtu bolo 70% žien a u 42% bola prítomná aj iná srdcová abnormalita. Polovica pacientov užívala tiež iné liečivá predlžujúce QT interval. Z analýzy vyplýva význam spoluúčasti rizikových faktorov. (Simkó et al. 2008)

V prípade erytromycínu je pravdepodobne rizikové intravenózne podanie vyšších dávok (3-4g/deň). Makrolidy (okrem azitromycínu) inhibujú cytochróm P450 3A4, čo má za následok zvýšenie plazmatickej koncentrácie liečiv metabolizovaných prevažne/ výhradne za účasti tejto izoformy. Spoločné podávanie cisapridu a klaritromycínu u zdravých dobrovoľníkov spôsobilo trojnásobné zvýšenie koncentrácie cisapridu a predĺženie QT intervalu priemerne o 25ms (pri podaní látok samostatne predĺženie QT pod 10ms).

Azitromycín na rozdiel od ostatných makrolidov len minimálne inhibuje CYP450 3A4 a nespôsobuje významné interakcie so substrátmi tohto cytochrómu. Napriek existencii popísaných prípadov arytmií je azitromycín z pohľadu kardiotoxicity považovaný za najbezpečnejší makrolid. (Owens a Nolin 2006)

### Fluorchinolóny

Fluorchinolóny predlžujú QT interval blokováním na napätí závislých draslíkových kanálov, prevažne rýchleho komponentu  $I_{Kr}$  draslíkového prúdu. Potenciál k blokáde  $I_{Kr}$  je rôzny v rámci skupiny aj v závislosti na dávke. Levofloxacin, ciprofloxacin a ofloxacin sú výrazne slabšie inhibítory hERG kanálov v porovnaní so sparfloxacinom, grepafloxacinom, moxifloxacinom a gatifloxacinom. Rôzny proarytmogénny potenciál v skupine fluorchinolónov naznačuje existenciu štrukturálnych vlastností molekúl, ktorá prispieva k blokáde hERG kanálu. Hlavne

substituent v polohe 5 fluorochinolónovej molekuly je považovaný za príčinu rôznej schopnosti týchto liečiv predlžovať interval QT. (Falagas et al. 2007)

Viacero fluorochinolónov bolo stiahnutých z trhu pre vážne nežiaduce účinky (fototoxicita, hepatotoxicita, nefrotoxicita, výkyvy glykémie), z toho grepafloxacín a čiastočne sparfloxacín z dôvodu predlžovania QT intervalu. (Falagas et al. 2007)

Zo súčasne používaných fluorochinolónov je moxifloxacín podľa klinických štúdií spájaný s najvyšším rizikom predlžovania QT. U ofloxacínu, levofloxacínu a ciprofloxacínu je podľa in-vitro štúdií k inhibícii hERG potrebná pomerne vysoká koncentrácia. (Simkó et al. 2008)

Podľa retrospektívnej analýzy hlásení výskytu TdP v USA za roky 1996-2001 bolo nahlásených 25 prípadov TdP v súvislosti s fluorochinolónmi. To zodpovedalo 5,4 prípadu na 10 miliónov preskripcií u levofloxacínu, 27 u gatifloxacínu a 0,3 u ciprofloxacínu. (Falagas et al. 2007)

## **Antimykotiká**

Azolové antimykotiká ketokonazol, itrakonazol, mikonazol a flukonazol inhibujú izoenzým 3A4 cytochrómu P450. Okrem toho ketokonazol inhibuje tiež izoformu 2C19 a flukonazol 2C9, čo môže ovplyvniť metabolizmus viacerých antidepresív.

Podanie týchto antimykotík v kombinácii s QT predlžujúcimi liečivami, ktorých metabolizmus je závislý na niektorom z inhibovaných cytochrómov, môže viesť k vážnym arytmiám. Boli popísané prípady synkopy po podaní flukonazolu u pacientov užívajúcich amitriptilín. Arytmia TdP bola zaznamenaná pri kombinácii itrakonazolu alebo ketokonazolu s terfenadínom. Akumulácia nemetabolizovaného terfenadínu a následné EKG abnormality boli v prvej polovici deväťdesiatych rokov potvrdené aj u zdravých dobrovoľníkov.

Arytmie spojené so samotnými antimykotikami (teda bez farmakokinetickej interakcie s inou QT predlžujúcou látkou) boli popísané prevažne u pacientov s viacerými rizikovými faktormi. (Simkó et al. 2008)

U mikonazolu a ketokonazolu bola blokáda hERG kanálov potvrdená pokusmi na ľudských bunkových líniách. Bolo zistené, že obe látky potrebujú k tomuto účinku kanál bez mutácie v oblasti samotného póru (vnútorná „dutina“ kanálu). Táto



podmienka je spoločná pre viaceré látky blokujúce draslíkový prúd (viac na strane 33). V prípade mikonazolu viedla mutácia k 21 násobnému nárastu inhibičnej koncentrácie  $IC_{50}$ . Tieto výsledky podľa autorov vyvracajú predchádzajúci predpoklad, že sa zmienené antimykotiká prednostne viažu na neaktívne kanály. (Kikuchi et al. 2005) (Ridley et al. 2006)

## **Antimalariká**

Chinín aj jeho izomér chinidín oba vykazujú antimalarické účinky. Spoločná je tiež schopnosť  $\alpha$ -adrenergnej blokády- v oboch prípadoch hrozí riziko fatálnej hypotenzie v prípade rýchleho intravenózneho podania.

V rámci vplyvu na AP v srdci spomaľujú depolarizáciu blokádou sodíkového prúdu, čoho výsledkom je rozšírenie QRS komplexu na EKG. Spoločný je aj ich účinok voči vápnikovým kanálom typu L a slabý vagolytický efekt. Výrazný rozdiel je v účinku voči draslíkovým hERG kanálom, kde sa odhaduje potreba asi desaťnásobnej koncentrácie chinínu na dosiahnutie rovnakého stupňa inhibície v porovnaní s chinidínom.

Predĺženie QT o viac ako 25% pri liečbe malárie chinínom bolo podľa štúdie z deväťdesiatich rokov pozorované u 9% pacientov. (White 2007)

Chlorochin zriedkavo môže spôsobiť abnormality vedenia vzruchu v srdci a pri chronickom užívaní (reumatizmus) bol zaznamenaný vznik kardiomyopatií. Kardiotoxicita sa prejavuje hlavne pri predávkovaní. Popri hypotenzii sa môže vyskytnúť tachykardia aj bradykardia, prípadne AV blok. Dochádza tiež k rozšíreniu QRS komplexu na EKG. Negatívne inotropné pôsobenie na srdce spolu s periférnou vazodilatáciou môžu viesť k šoku. Mechanizmom rozvoja hypotenzie je pravdepodobne  $\alpha$ -blokáda a ďalšie mechanizmy zahŕňajúce oxid dusnatý a histamín, čo vedie k arteriodilatácii aj venodilatácii.

Pri perorálnom užívaní antimalarických dávok nie sú dôkazy o významnej kardiotoxicite. Pri intravenóznom podaní (nepoužíva sa pre riziko hypotenzie) dochádza k rozšíreniu QRS komplexu, ale nie k predĺženiu QT intervalu. Podľa in-vitro štúdií chlorochin môže blokovať sodíkové, vápnikové (typ L) aj draslíkové ( $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$ ) kanály. (White 2007)

Meflochin je spájaný s výskytom sínusovej bradykardie u niektorých pacientov. Predpokladá sa blokáda medzibunkových spojení na úrovni konexínov, ktoré sú obzvlášť výrazne zastúpené v nodálnom tkanive. V in-vitro podmienkach je schopný blokovať kalciový prúd (L kanál) a  $I_{Ks}$  draslíkový prúd. Bol len slabým inhibítorom hERG kanálov. (White 2007)

Halofantrín je s výnimkou chinínovníkových alkaloidov v tejto skupine liečiv najviac spomínaný v súvislosti a arytmogénnym pôsobením. Vykazuje významnú blokádu draslíkového hERG kanála. Spôsobuje výrazné predĺženie QT intervalu už pri terapeutických koncentráciách a je spájaný s náhlou srdečnou smrťou, pravdepodobne v dôsledku malígnej komorovej arytmie.

Absorbcia tejto lipofilnej látky je variabilná, rovnako aj následné plazmatické koncentrácie, čo zvyšuje rizikovosť liečby. Pravdepodobné je synergické pôsobenie na repolarizáciu v kombinácii s meflochinom (blokuje  $I_{Ks}$ ). (White 2007)

### **Antidepresíva a neuroleptiká**

U viacerých látok zo skupiny neuroleptík a tiež antidepresív je známe, že zvyšujú riziko komorových arytmií a náhlejšej srdečnej smrti. Z tohto dôvodu boli viaceré látky stiahnuté z používania. Niektoré neuroleptiká a antidepresíva sú spájané s predlžovaním QT intervalu a rizikom arytmie TdP, niektoré s navodením príznakov BrS so vznikom polymorfnej komorovej arytmie. (Sicouri a Antzelevitch 2008)

Medzi antidepresívami bývajú s arytmiou TdP spájané amitriptylín, imipramín a maprotilín. Tricyklické antidepresíva okrem priameho ovplyvnenia transportu iónov cez membránu pôsobia tiež (pri vyššej dávke)  $\alpha$  adrenergnú blokádu a hypotenziu. Anticholinergné pôsobenie okrem ostatných príznakov môže viesť k tachykardii. Blokáda sodíkových kanálov môže viesť k abnormalitám srdečnej kondukcie a arytmiám. Toto pôsobenie, podobné antiarytmikám IA skupiny, môže byť u pacientov s funkčnými chorobami srdca nebezpečné už pri terapeutickej dávke.

U antidepresív je častejšia schopnosť blokády viacerých iónových kanálov. Imipramín, amitriptylín a fluoxetín blokujú  $I_{Ca}$  a  $I_{Kr}$  a s výnimkou posledného menovaného tiež  $I_{Na}$ . Blokáda prúdov smerujúcich do bunky aj z bunky je spájaná s nízkou koreláciou medzi stupňom  $I_{Kr}$  blokády a dĺžkou QT intervalu.

Tricyklické a tetracyklické antidepresíva a lítium patria medzi látky, ktoré môžu spôsobiť manifestáciu BrS. EKG prezentácia tohto syndrómu sa môže prejaviť až pod vplyvom napríklad  $\alpha$  alebo  $\beta$  adrenergných blokátorov, spomínaných antidepresív, vagotoník, starších antihistaminík, porúch elektrolytovej rovnováhy, alkoholovej a kokaínovej toxicity. V prípade antidepresív je riziko vyššie pri predávkovaní alebo kombinácii s uvedenými látkami. (Sicouri a Antzelevitch 2008)

U antidepresív so skupiny SSRI je pôsobenie na srdce menej prebádané. Kardiotoxicita býva popisovaná skôr ojedinele, formou konkrétnych prípadov. Z kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov sa uvádza najčastejšie ortostatická hypotenzia. U fluoxetínu sa celkový výskyt kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov predpokladá na úrovni 0,0003%. Arytmie (sínusová tachykardia, junkčný rytmus) sa môžu vyskytnúť pri predávkovaní.

U pacientov s ischemickou chorobou srdca je zatiaľ najviac študovaným antidepresívom sertralín. Podľa doterajších údajov nezvyšuje mortalitu ani morbiditu u tejto skupiny. (Fernandez et al. 2007)

Neuroleptiká majú všeobecne v porovnaní s antidepresívami vyšší proarytmický potenciál. Retrospektívna štúdia z roku 2001 hodnotiaca patientske záznamy (približne 480000) z prelomu osemdesiatych a deväťdesiatych rokov (teda pred uvedením risperidonu a novších „atypických“ zástupcov) dospela k záveru, že riziko náhlej srdečnej smrti bolo u užívateľov neuroleptík 2,4 krát vyššie v porovnaní s ostatnými. (Ray et al. 2001)

Novšie atypické neuroleptiká- olanzapín, risperidon a quetiapín vykazujú výrazne nižšie riziko v porovnaní so staršími látkami, najmä zo skupiny fenothiazínov.

Medzi neuroleptiká uznávané za potenciálne rizikové z pohľadu vplyvu na QT interval a možnosť vzniku TdP patria chlorpromazín, haloperidol, sertindol a thioridazín.

K proarytmickému riziku thioridazínu prispieva metabolizmus na cytochróme P450 typ 2D6, čo môže viesť k fluktuáciám plazmatickej hladiny v dôsledku interakcií a genetickej variability. Výrobca originálneho prípravku stiahol thioridazín celosvetovo v roku 2005 (generiká môžu byť v niektorých krajinách dostupné). (Sicouri a Antzelevitch 2008)

## **Antracyklínové cytostatiká**

Kardiotoxické pôsobenie antracyklínov je multifaktorálny proces, v ktorého patogenéze sa uvažuje o viacerých faktoroch. In vivo spôsobujú antracyklíny selektívnu inhibíciu génov pre troponín,  $\alpha$ -aktin, ľahký myozínový reťazec typu 2 a M izoformu kreatinkinasy. Touto inhibíciou sa vysvetľuje poškodenie a strata myofibríl, ktorá môže viesť k vzniku kardiomyopatie. Doxorubicín môže tiež aktivovať niektoré typy kanálov v sarkoplazmatickom retikule a spôsobiť kalciové preťaženie bunky. Študovaný je tiež vplyv prozápalových cytokínov. (Poprach et al. 2008)

Za hlavný mechanizmus kardiotoxického pôsobenia je považovaný vznik a pôsobenie kyslíkových radikálov pri vnútrobunkových reakciách antracyklínov. Pretože tkanivo myokardu je chudobné na antioxidačné enzýmy, prejaví sa toxicita antracyklínov výraznejšie. (Menna et al. 2008) Mechanizmus vzniku reaktívnych kyslíkových zlúčenín popisuje obrázok 14.

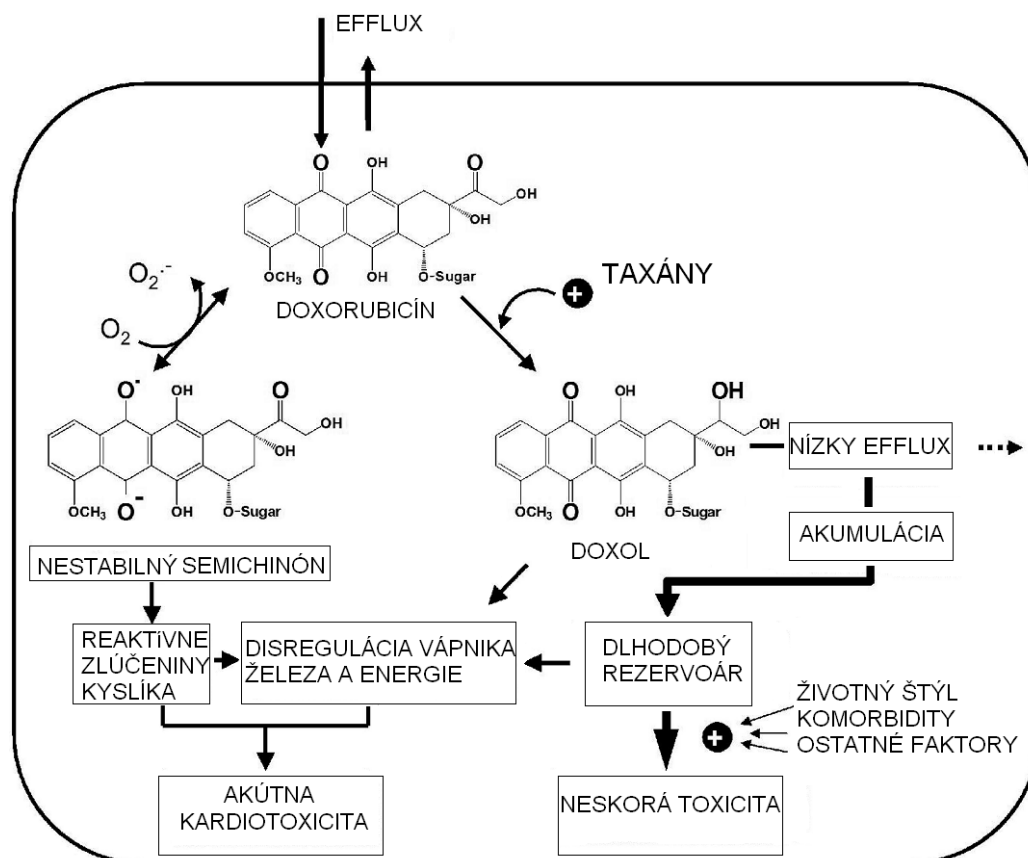
Redukcia antracyklínov na metabolity charakteru sekundárnych alkoholov je pravdepodobne zodpovedná za prejavy chronickej toxicity. Dochádza k akumulácii týchto metabolitov, síce menej aktívnych formou oxidačného stresu, ale s vyššou schopnosťou disregulácie homeostázy vápnika a železa v bunke. (Menna et al. 2008)

Jednou z možností ako znížiť kardiotoxicitu je podanie doxorubicínu vo forme lipozómov neschopných preniknúť cez normálny endotel. Okrem finančnej náročnosti však tento prístup prináša aj ďalšie riziká vedľajších účinkov. (Menna et al. 2008)

Kardiotoxicita antracyklínov môže byť znížená dexrazoxanom. Táto látka, derivát etyléndiamínetaetraoctovej kyseliny (EDTA), pôsobí ako vnútrobunkové chelatačné činidlo pravdepodobne vychytávaním voľného železa bez zníženia antitumorového efektu liečby. Železo katalyzuje reakcie, pri ktorých vzniká za účasti peroxidu vodíka, prípadne superoxidového radikálu (príčinou ich zvýšenej tvorby je prítomnosť antracyklínov) vysoko reaktívny hydroxylový radikál. Ten na rozdiel od predošlých dvoch nie je bunka schopná enzymaticky eliminovať. Na oxidačnom strese sa podieľajú aj komplexy antracyklínov so železom. (Simunek et al. 2009)

Antracyklínovú kardiotoxicitu možno rozdeliť na akútnu, subakútnu, chronickú a oneskorenú. Akútna toxicita sa zvyčajne prejaví tachykardiou, vzácne môže dôjsť k vážnym až fatálnym komorovým arytmiám. Subakútna toxicita je spojená so syndrómom perikarditídy/ myokarditídy a prejavmi zlyhávania srdca. Chronická toxicita sa prejavuje v priebehu jedného roku, charakteristická je systolická

disfunkcia s príznakmi srdečného zlyhávania. Oneskorená toxicita sa môže u prežívajúcich pacientov prejavíť aj po niekoľkých rokoch. (Poprach et al. 2008)



Obrázok 14. Mechanizmus kardiotoxického pôsobenia doxorubicínu. Schéma zobrazuje dejy v bunke. Prevzaté z (Menna et al. 2008).

Je známe, že chronická toxicita sa vyskytuje vo vzťahu ku kumulatívnej dávke antracyklínového cytostatika. Podľa retrospektívnej analýzy troch štúdií je riziko srdečného zlyhávania so systolicou disfunkciou asi 5% pri kumulatívnej dávke 400mg/m<sup>2</sup> a Pri dávke 500mg/m<sup>2</sup> už 15%. (Swain et al. 2003)

Bolo zistené zvýšenie kardiotoxicity antracyklínov v kombinácii s taxánovými cytostatikami. Paclitaxel môže samostatne navodiť arytmie a poruchy tlaku krvi. V kombinácii s doxorubicínom bolo zistené zvýšené riziko kardiomyopatie. Príčinou je pravdepodobne podpora tvorby alkoholových derivátov doxorubicínu ovplyvnením reductáz paclitaxelom. Epirubicín v bunke tvorí menej dlhodobo pôsobiacich metabolitov a vykazuje asi o 30% nižšiu kardiotoxicitu. Nižšia je aj kardiotoxicita v kombinácii s paclitaxelom. (Menna et al. 2008)

## Kokaín

Kokaín je metabolizovaný plazmatickými a pečevnými cholinesterázami na hydrofilné metabolity. Sérový polčas je 45-90 minút. V moči sa vylučuje asi 1% látky, metabolity sú v krvi a moči detekovateľné 24-36 hodín.

Kokaín blokuje presynaptický reuptake noradrenalínu a dopamínu, čím dôjde k zvýšenej koncentrácii neurotransmiterov na postsynaptických receptoroch. Pôsobenie je teda výrazne nepriamo sympatomimetické. Kokaín zvyšuje srdečnú frekvenciu, krvný tlak a spôsobuje kontrakciu koronárnych artérií. (Lange a Hillis 2001)

Spojitosť medzi infarktom myokardu a užívaním kokaínu bola spozorovaná v osemdesiatych rokoch. Patogenéza s kokaínom súvisiacej srdečnej ischémie je multifaktorálna a zahŕňa zvýšenie spotreby kyslíku myokardom, vazokonstrikciu koronárnych artérií a zvýšenie agregability trombocytov. Okolo 90% pacientov s infarktom myokardu užívajúcich kokaín sú tiež fajčiari. Táto kombinácia ešte zvyšuje koronárnu vazokonstrikciu. (Lange et al. 2004)

Efekty sú výraznejšie v aterosklerózou už postihnutých segmentoch ciev. Ku koronárnej vazokonstrikcii dochádza primárne stimuláciou  $\alpha$ -adrenergných receptorov (reaguje na fentolamím ako  $\alpha$ -blokátor). Zvyšuje tiež produkciu endotelínu (vazokonstria) a znižuje produkciu oxidu dusnatého cievny endotelom. Navodená hypertenzia a koronárna vazokonstria môže byť znížená podaním nitrátov a verapamilu. (Lange a Hillis 2001)

Proarytmické pôsobenie kokaínu môže byť čiastočne sprostredkované efektom na repolarizáciu. V klinickej štúdií na 14 užívateľoch tejto látky monitorovaných pomocou EKG spôsobilo podanie 25mg (fajčením) zvýšenie srdečnej frekvencie v priemere o 22 tepov/min. U šiestich pacientov sa vyskytli abnormality na EKG. Pozorované bolo predĺženie QT intervalu. (Magnano et al. 2006)

Kokaín blokuje selektívne  $I_{Kr}$  v aktivovanej aj inaktívnej forme. V štúdií na psoch bolo predĺženie QT intervalu dosiahnuté primárne v kombinácii s etanolom. Pri tejto kombinácii vzniká metabolit cocaethylen podporujúci euforizujúce účinky kokaínu a tiež spájaný so zvýrazneným a predĺženým kardiotoxickým pôsobením. Pravdepodobnosť vzniku malígnych arytmií je v tejto kombinácii vyššia. Vzhľadom na genetický polymorfizmus u srdcových draslíkových kanálov je možná vyššia citlivosť niektorých jedincov k predlžovaniu QT intervalu (samostatne alebo v kombinácii s inými faktormi) a náchylnosti k arytmií. (Patel et al. 2009)

## ZÁVER

V terapii fibrilácie predsiení sú podľa súčasných poznatkov z pohľadu mortality oba hlavné postupy rovnocenné. V prípade kontroly odpovede komôr je počas fyzickej námahy digoxín menej účinný ako beta-blokátory alebo verapamil. V prevencii je účinnejší amiodaron v porovnaní s propafenonom a sotalolom. Kardioverzia môže byť vykonaná elektrickým výbojom alebo farmakologicky. Možnosťou liečby je aj katetrizačná ablácia. Pri ostatných supraventrikulárnych arytmiách vyžadujúcich liečbu predstavuje najefektívnejší prístup.

Komorové arytmie sú hlavnou príčinou náhlej srdcovej smrti. Pacienti ohrození malígnymi arytmiami môžu najviac získať implantáciou ICD. Vplyv viacerých antiarytmík na mortalitu u pacientov po IM je skôr negatívny. U amiodaronu prevažne neutrálny. Komorová arytmia najčastejšie spájaná s nežiadúcimi účinkami liekov je TdP. Mechanizmom vzniku je pravdepodobne re-entry podporený disperziou repolarizácie mapieč srdcom pod vplyvom liečiva a iných rizikových faktorov.

Antiarytmiká skupiny I podľa Vaughan Williamsa majú rôzny proarytmogénny potenciál. Látky triedy IC sa vyznačujú minimálnym vplyvom na repolarizáciu, riziko proarytmie je u nich nižšie. Najväčšie využitie má propafenon, vykazujúci tiež účinky  $\beta$ -blokátora. Chinidín, antiarytmikum triedy IA je uvádzaný ako efektívne liečivo pri BrS a syndróme krátkeho QT. Pozitívny vplyv na bezpečnosť liečby chinidínom má kombinácia s verapamilom pri liečbe AF, účinnosť je porovnateľná so sotalolom.

Z antiarytmík triedy III je najpoužívanejší amiodaron. Nevýhodou je variabilná farmakokinetika a výskyt nežiadúcich účinkov. Látka má multikanálové pôsobenie, čím sa vysvetľuje relatívne nízke riziko proarytmie. Vplyv na mortalitu je nejednoznačný. U pacientov po IM ani u chronického srdečného zlyhania neovplyvnil celkovú mortalitu. Znížil mortalitu v štúdií na pacientoch s ICD a kardiomyopatiou, znižuje výskyt neúčelných výbojov. Implantácia ICD znižuje mortalitu v porovnaní s amiodaronom.

Sotalol okrem blokády draslíkových kanálov má tiež účinky  $\beta$ -blokátora. Riziko proarytmie a výskytu TdP stúpa s dávkou. V terapii AF má nižšiu efektivitu ako amiodaron.

Dofetilid, liečivo určené k liečbe perzistentnej AF nie je aktuálne v EU dostupný. Látka blokuje selektívne draslíkové kanály a má vysokú miligramovú účinnosť. Rizikom je výskyt arytmie, väčšina prípadov sa prejaví počas prvých troch dní.

Najnovším liečivom tejto skupiny, zatiaľ neregistrovaným v EU ani v USA je dronedaron. Cieľom vývoja bola bezpečnejšia alternatíva amiodaronu. Látka neobsahuje iód a má kratší biologický polčas. Multikanálové pôsobenie je podobné amiodaronu. U pacientov s výrazne zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory je pravdepodobné zvýšenie mortality. V terapii AF pri vylúčení týchto pacientov znižuje mortalitu aj potrebu hospitalizácie. Riziko proarytmie je nízke.

Z látok blokujúcich vápnikové kanály sa využíva v v liečbe arytmií verapamil, menej diltiazem. Účinné sú v liečbe supraventrikulárnych tachykardií. Pri akútnej liečbe je pomalé i.v. podanie porovnateľne účinné s adenozínom.

Digoxín môže byť použitý pri kontrole srdčného rytmu u AF s rýchlou odpoveďou komôr. V terapii chronického srdčného zlyhania ustúpil do pozadia. Podľa retrospektívnej analýzy môže v tejto indikácii znižovať mortalitu pri nízkej plazmatickej koncentrácii.

U liečiv s inou než antiarytmickou indikáciou býva riziko arytmií najčastejšie výsledkom liekových interakcií, či súhry viacerých rizikových faktorov. U makrolidových antibiotík to môže byť inhibícia CYP450 3A4 v kombinácii s repolarizáciu ovplyvňujúcim liečivom metabolizovaným za účasti tohto cytochrómu. U fluorochinolónových antibiotík bol rizikovým už nepoužívaný grepafloxacín. U azolových antimykotík je riziko arytmie spojené s enzýmovou inhibíciou a následnými interakciami. U antimalarík je najrizikovejší halofantrín, vykazujúci významné predĺženie QT.

U antidepresív bývajú s arytmiou TdP spájané amitriptylín, imipramín a maprotilín. Môžu vyvolať manifestáciu BrS. Vyšší proarytmický potenciál majú staršie antipsychotiká.

Antracyklínové cytostatiká pôsobia akútnu aj chronickú kardiotoxicitu. Chronická toxicita je závislá na kumulatívnej dávke. Riziko sa znižuje podaním chelátoru voľného vnútrobunkového železa.

Kokaín má nepriame sympatomimetické účinky, spôsobuje kontrakciu koronárnych artérií, zvyšuje agregabilitu trombocytov. Zvyšuje riziko IM, pri chronickom užívaní tiež riziko kardiomyopatie a v kombinácii s alkoholom riziko vzniku arytmie typu TdP.



## ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK

AF	predsieňová fibrilácia
AP	akčný potenciál
AV	atrioventrikulárny
BrS	Brugadov syndróm
CYP450	cytochróm P450
EMA	European Medicines Agency / Európska lieková agentúra
FDA	Food and Drug Administration
hERG	human Ether-à-go-go Related Gene
HUGO	Human Genome Organisation
ICD	implantable cardioverter defibrillator / implantovaný defibrilátor
NYHA	New York Heart Association
SA	sinoatriálny
TdP	Torsades de pointes
WPW	Wolff-Parkinson-White syndróm

### Skratky klinických štúdií

A-COMET II	Azimilide-CardiOversion MaintEnance Trial-II
ADONIS	American-Australian-African Trial With DronedarONE In AF or AFL Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management
ALIVE	Amiodarone versus Lidocaine In Pre-Hospital Cardiac Arrest Due to Ventricular Fibrillation
ANDROMEDA	European Trial of Dronedarone in Moderate to Severe Congestive Heart Failure
ATHENA	A Trial With Dronedarone to Prevent Hospitalization or Death in Patients With Atrial Fibrillation
CAMIAT	Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial
CAST	Cardiac Arrhythmia Suppression Trial
CAST II	Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (zmena protokolu)

DIAMOND	Danish Investigations of Arrhythmias and Mortality on Dofetilide
DIG	Digitalis Investigation Group
EMIAT	The European Myocardial Infarct Amiodarone
EURIDIS	EUROpean Trial In AF or AFL Patients Receiving Dronedarone for the maIntenance of Sinus Rhythm
PAFAC	Prevention of Atrial Fibrillation After Cardioversion
SAFE-T	Sotalol and Amiodarone Atrial Fibrillation Effectiveness Trial
SOPAT	Suppression Of Paroxysmal Atrial Tachyarrhythmias
SWORD	Survival With ORal D-sotalol

## POUŽITÁ LITERATÚRA

1. Ahmed, A.; Waagstein, F.; Pitt, B.; White, M.; Zannad, F.; Young, J. B. and Rahimtoola, S. H. "Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis Investigation Group trial." *Am J Cardiol* 2009; 103(1): 82-7.
2. anonym. "The Sicilian gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology." *Circulation* 1991; 84(4): 1831-51.
3. Balazs, T. *Cardiac Toxicology*. Boca Raton- Florida, CRC Press 1981: 41-54.
4. Bargout, R.; Jankov, A.; Dincer, E.; Wang, R.; Komodromos, T.; Ibarra-Sunga, O.; Filippatos, G. and Uhal, B. D. "Amiodarone induces apoptosis of human and rat alveolar epithelial cells in vitro." *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278(5): L1039-44.
5. Bass, A. S.; Darpo, B.; Breidenbach, A.; Bruse, K.; Feldman, H. S.; Garnes, D.; Hammond, T.; Haverkamp, W.; January, C.; Koerner, J., et al. "International Life Sciences Institute (Health and Environmental Sciences Institute, HESI) initiative on moving towards better predictors of drug-induced torsades de pointes." *Br J Pharmacol* 2008; 154(7): 1491-501.
6. Bassani, R. A. "Transient outward potassium current and Ca<sup>2+</sup> homeostasis in the heart: beyond the action potential." *Braz J Med Biol Res* 2006; 39(3): 393-403.
7. Belhassen, B.; Glick, A. and Viskin, S. "Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome." *Circulation* 2004; 110(13): 1731-7.
8. Burashnikov, A.; Di Diego, J. M.; Zygmunt, A. C.; Belardinelli, L. and Antzelevitch, C. "Atrial-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation." *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1123: 105-12.
9. Bytešník, J. "Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu komorových arytmií." *Cor Vasa* 2005; 47(9): (Suppl) 41–57.
10. Cahill, S. A. and Gross, G. J. "Propafenone and its metabolites preferentially inhibit IKr in rabbit ventricular myocytes." *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308(1): 59-65.
11. Calkins, H.; Yong, P.; Miller, J. M.; Olshansky, B.; Carlson, M.; Saul, J. P.; Huang, S. K.; Liem, L. B.; Klein, L. S.; Moser, S. A., et al. "Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction: final results of a prospective, multicenter clinical trial. The Atakr Multicenter Investigators Group." *Circulation* 1999; 99(2): 262-70.
12. Camm, A. J.; Pratt, C. M.; Schwartz, P. J.; Al-Khalidi, H. R.; Spyt, M. J.; Holroyde, M. J.; Karam, R.; Sonnenblick, E. H.; Brum, J. M. G. and on Behalf of the Azimilide post Infarct surVival Evaluation Investigators. "Mortality in Patients After a Recent Myocardial Infarction: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Azimilide Using Heart Rate Variability for Risk Stratification." *Circulation* 2004; 109(8): 990-996.
13. Campbell, T. J. and Williams, K. M. "Therapeutic drug monitoring: antiarrhythmic drugs." *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46(4): 307-19.
14. Cruickshank, J. "Initial management of cardiac arrhythmias." *Aust Fam Physician* 2008; 37(7): 516-20.
15. Cruickshank, J. M. "Are we misunderstanding beta-blockers." *Int J Cardiol* 2007; 120(1): 10-27.
16. De Bruin, M. L.; Pettersson, M.; Meyboom, R. H.; Hoes, A. W. and Leufkens, H. G. "Anti-HERG activity and the risk of drug-induced arrhythmias and sudden death." *Eur Heart J* 2005; 26(6): 590-7.
17. Dorian, P.; Borggrefe, M.; Al-Khalidi, H. R.; Hohnloser, S. H.; Brum, J. M.; Tatla, D. S.; Brachmann, J.; Myerburg, R. J.; Cannom, D. S.; van der Laan, M., et al. "Placebo-controlled, randomized clinical trial of azimilide for prevention of ventricular tachyarrhythmias in patients with an implantable cardioverter defibrillator." *Circulation* 2004; 110(24): 3646-54.
18. Dorian, P.; Cass, D.; Schwartz, B.; Cooper, R.; Gelaznikas, R. and Barr, A. "Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation." *N Engl J Med* 2002; 346(12): 884-90.
19. Douglas P. Zipes; A. John Camm; Martin Borggrefe; Alfred E. Buxton; Bernard Chaitman; Martin Fromer; Gabriel Gregoratos; George Klein; Arthur J. Moss; Robert J. Myerburg, et al. "ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death." *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: e247-e346.

20. Elsherbiny, M. E.; El-Kadi, A. O. and Brocks, D. R. "The metabolism of amiodarone by various CYP isoenzymes of human and rat, and the inhibitory influence of ketoconazole." *J Pharm Pharm Sci* 2008; 11(1): 147-59.
21. Falagas, M. E.; Rafailidis, P. I. and Rosmarakis, E. S. "Arrhythmias associated with fluoroquinolone therapy." *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29(4): 374-9.
22. Fernandez, A.; Bang, S. E.; Srivathsan, K. and Vieweg, W. V. "Cardiovascular side effects of newer antidepressants." *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7(3): 305-9.
23. Furberg, C. D.; Psaty, B. M.; Manolio, T. A.; Gardin, J. M.; Smith, V. E. and Rautaharju, P. M. "Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study) - abstract databázy PUBMED." *Am J Cardiol* 1994; 74(3): 236-41.
24. Fuster, V.; Alexander, R. W.; Hurst, J. W.; O'Rourke, R. A.; Roberts, R.; King, S. B.; Prystowsky, E. N. and Nash, I. Hurst's the heart. New York, McGraw-Hill, Medical Pub. Division 2004: 787-975.
25. Fuster, V.; Ryden, L. E.; Cannom, D. S. and al., e. "ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation." *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 854-906
26. Gyorke, S. and Carnes, C. "Dysregulated sarcoplasmic reticulum calcium release: potential pharmacological target in cardiac disease." *Pharmacol Ther* 2008; 119(3): 340-54.
27. Hebbar, A. K. and Hueston, W. J. "Management of common arrhythmias: Part I. Supraventricular arrhythmias." *Am Fam Physician* 2002; 65(12): 2479-86.
28. Hebbar, A. K. and Hueston, W. J. "Management of common arrhythmias: Part II. Ventricular arrhythmias and arrhythmias in special populations." *Am Fam Physician* 2002; 65(12): 2491-6.
29. Hohnloser, S. H.; Crijns, H. J.; van Eickels, M.; Gaudin, C.; Page, R. L.; Torp-Pedersen, C. and Connolly, S. J. "Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation." *N Engl J Med* 2009; 360(7): 668-78.
30. Hohnloser, S. H.; Klingenhoben, T. and Singh, B. N. "Amiodarone-associated Proarrhythmic Effects: A Review with Special Reference to Torsade de Pointes Tachycardia." *Ann Intern Med* 1994; 121(7): 529-535.
31. Chen, J.; Seebom, G. and Sanguinetti, M. C. "Position of aromatic residues in the S6 domain, not inactivation, dictates cisapride sensitivity of HERG and eag potassium channels." *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(19): 12461-6.
32. ICH. "The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals (S7B)." 2005.
33. Kayser, S. R. "Dronedarone: in quest of the ideal antiarrhythmic drug." *Prog Cardiovasc Nurs* 2007; 22(4): 221-4.
34. Kikuchi, K.; Nagatomo, T.; Abe, H.; Kawakami, K.; Duff, H. J.; Makielski, J. C.; January, C. T. and Nakashima, Y. "Blockade of HERG cardiac K<sup>+</sup> current by antifungal drug miconazole." *Br J Pharmacol* 2005; 144(6): 840-8.
35. Kistler, P. M. "Catheter ablation techniques in managing arrhythmias." *Aust Fam Physician* 2007; 36(7): 512-7.
36. Kistler, P. M. and Obeyesekere, M. N. "Pharmacologic management of tachycardia." *Aust Fam Physician* 2007; 36(7): 500-5.
37. Klabunde, R. E. *Cardiovascular Physiology Concepts*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2005: 10-39.
38. Kober, L.; Torp-Pedersen, C.; McMurray, J. J.; Gotzsche, O.; Levy, S.; Crijns, H.; Amlie, J. and Carlsen, J. "Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure." *N Engl J Med* 2008; 358(25): 2678-87.
39. Lange, R. A.; Cigarroa, J. E. and Hillis, L. D. "Theodore E. Woodward award: cardiovascular complications of cocaine abuse." *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2004; 115: 99-111; discussion 112-4.
40. Lange, R. A. and Hillis, L. D. "Cardiovascular complications of cocaine use." *N Engl J Med* 2001; 345(5): 351-8.
41. Lee, C. H.; Nam, G. B.; Park, H. G.; Kim, H. Y.; Park, K. M.; Kim, J.; Choi, K. J. and Kim, Y. H. "Effects of antiarrhythmic drugs on inappropriate shocks in patients with implantable cardioverter defibrillators." *Circ J* 2008; 72(1): 102-5.
42. Lim, S. H.; Anantharaman, V.; Teo, W. S. and Chan, Y. H. "Slow infusion of calcium channel blockers compared with intravenous adenosine in the emergency treatment of supraventricular tachycardia." *Resuscitation* 2009.
43. Liu, N. and Priori, S. G. "Disruption of calcium homeostasis and arrhythmogenesis induced by mutations in the cardiac ryanodine receptor and calsequestrin." *Cardiovasc Res* 2008; 77(2): 293-301.

44. Lombardi, F.; Borggrefe, M.; Ruzyllo, W. and Luderitz, B. "Azimilide vs. placebo and sotalol for persistent atrial fibrillation: the A-COMET-II (Azimilide-CardioVersion Maintenance Trial-II) trial." *Eur Heart J* 2006; 27(18): 2224-31.
45. Magnano, A. R.; Talathoti, N. B.; Hallur, R.; Jurus, D. T.; Dizon, J.; Holleran, S.; Bloomfield, D. M.; Collins, E. and Garan, H. "Effect of acute cocaine administration on the QTc interval of habitual users." *Am J Cardiol* 2006; 97(8): 1244-6.
46. Menna, P.; Salvatorelli, E. and Minotti, G. "Cardiotoxicity of antitumor drugs." *Chem Res Toxicol* 2008; 21(5): 978-89.
47. Murdock, D. K.; Overton, N.; Kersten, M.; Kaliebe, J. and Devecchi, F. "The effect of ranolazine on maintaining sinus rhythm in patients with resistant atrial fibrillation." *Indian Pacing Electrophysiol J* 2008; 8(3): 175-81.
48. Napolitano, C. and Priori, S. G. "Brugada syndrome." *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 35.
49. Nathan, S.; Pepine, C. J. and Bakris, G. L. "Calcium antagonists: effects on cardio-renal risk in hypertensive patients." *Hypertension* 2005; 46(4): 637-42.
50. Nerbonne, J. M. and Kass, R. S. "Molecular physiology of cardiac repolarization." *Physiol Rev* 2005; 85(4): 1205-53.
51. Ng, G. A. "Treating patients with ventricular ectopic beats." *Heart* 2006; 92(11): 1707-12.
52. Owens, R. C., Jr. and Nolin, T. D. "Antimicrobial-associated QT interval prolongation: points of interest." *Clin Infect Dis* 2006; 43(12): 1603-11.
53. Patel, M. B.; Opreanu, M.; Shah, A. J.; Pandya, K.; Bhadula, R.; Abela, G. S. and Thakur, R. K. "Cocaine and alcohol: a potential lethal duo." *Am J Med* 2009; 122(1): e5-6.
54. Pedersen, O. D.; Bagger, H.; Keller, N.; Marchant, B.; Kober, L. and Torp-Pedersen, C. "Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigation of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy." *Circulation* 2001; 104(3): 292-6.
55. Pervaiz, M. H.; Dickinson, M. G. and Yamani, M. "Is digoxin a drug of the past?" *Cleve Clin J Med* 2006; 73(9): 821-4, 826, 829-32 passim.
56. Poprach, A.; Petrakova, K.; Vyskocil, J.; Lakomy, R.; Nemecek, R.; Kocak, I.; Kocakova, I. and Vyzula, R. "[Cardiotoxicity of drugs used in oncology]." *Klin Onkol* 2008; 21(5): 288-93.
57. Pučelík, P. *Membránová elektrofyziologie myokardu*. Praha, Avicenum 1990: 10-19.
58. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M. and Flower, R. *Rang & Dale's Pharmacology*. Edinburgh, Churchill Livingstone 2007: 264-279.
59. Ray, W. A.; Meredith, S.; Thapa, P. B.; Meador, K. G.; Hall, K. and Murray, K. T. "Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death." *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(12): 1161-7.
60. Reisinger, J.; Gatterer, E.; Lang, W.; Vanicek, T.; Eisserer, G.; Bachleitner, T.; Niemeth, C.; Aicher, F.; Grander, W.; Heinze, G., et al. "Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset." *Eur Heart J* 2004; 25(15): 1318-24.
61. Ridley, J. M.; Milnes, J. T.; Duncan, R. S.; McPate, M. J.; James, A. F.; Witchel, H. J. and Hancox, J. C. "Inhibition of the HERG K<sup>+</sup> channel by the antifungal drug ketoconazole depends on channel gating and involves the S6 residue F656." *FEBS Lett* 2006; 580(8): 1999-2005.
62. Riera, A. R.; Uchida, A. H.; Ferreira, C.; Ferreira Filho, C.; Schapachnik, E.; Dubner, S.; Zhang, L. and Moffa, P. J. "Relationship among amiodarone, new class III antiarrhythmics, miscellaneous agents and acquired long QT syndrome." *Cardiol J* 2008; 15(3): 209-19.
63. Roden, D. M. "Proarrhythmia as a pharmacogenomic entity: a critical review and formulation of a unifying hypothesis." *Cardiovasc Res* 2005; 67(3): 419-25.
64. Roy, D.; Talajic, M.; Dorian, P.; Connolly, S.; Eisenberg, M. J.; Green, M.; Kus, T.; Lambert, J.; Dubuc, M.; Gagne, P., et al. "Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators." *N Engl J Med* 2000; 342(13): 913-20.
65. Roy, D.; Talajic, M.; Nattel, S.; Wyse, D. G.; Dorian, P.; Lee, K. L.; Bourassa, M. G.; Arnold, J. M.; Buxton, A. E.; Camm, A. J., et al. "Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure." *N Engl J Med* 2008; 358(25): 2667-77.
66. Shantsila, E.; Watson, T. and Lip, G. Y. "Drug-induced QT-interval prolongation and proarrhythmic risk in the treatment of atrial arrhythmias." *Europace* 2007; 9 Suppl 4: iv37-44.
67. Scheinman, M. M. and Huang, S. "The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry - abstract databázy PUBMED." *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23(6): 1020-8.
68. Sicouri, S. and Antzelevitch, C. "Sudden cardiac death secondary to antidepressant and antipsychotic drugs." *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7(2): 181-94.

69. Siddoway, L. A. "Amiodarone: guidelines for use and monitoring." *Am Fam Physician* 2003; 68(11): 2189-96.
70. Simkó, J.; Csilek, A.; Karaszi, J. and Lorincz, I. "Proarrhythmic potential of antimicrobial agents." *Infection* 2008; 36(3): 194-206.
71. Simunek, T.; Sterba, M.; Popelova, O.; Adamcova, M.; Hrdina, R. and Gersl, V. "Anthracycline-induced cardiotoxicity: Overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron." *Pharmacol Rep* 2009; 61(1): 154-71.
72. Singh, B. N.; Connolly, S. J.; Crijns, H. J.; Roy, D.; Kowey, P. R.; Capucci, A.; Radzik, D.; Aliot, E. M. and Hohnloser, S. H. "Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter." *N Engl J Med* 2007; 357(10): 987-99.
73. Singh, B. N.; Singh, S. N.; Reda, D. J.; Tang, X. C.; Lopez, B.; Harris, C. L.; Fletcher, R. D.; Sharma, S. C.; Atwood, J. E.; Jacobson, A. K., et al. "Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation." *N Engl J Med* 2005; 352(18): 1861-72.
74. SkillStat\_Learning\_Inc. (2005). "[http://www.skillstat.com/ECG\\_Sim\\_demo.html](http://www.skillstat.com/ECG_Sim_demo.html) , simulátor EKG."
75. Suzuki, H. and Takeuchi, S. "Microtechnologies for membrane protein studies." *Anal Bioanal Chem* 2008; 391(8): 2695-702.
76. Swain, S. M.; Whaley, F. S. and Ewer, M. S. "Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials." *Cancer* 2003; 97(11): 2869-79.
77. Tamargo, J.; Caballero, R.; Gomez, R.; Valenzuela, C. and Delpon, E. "Pharmacology of cardiac potassium channels." *Cardiovasc Res* 2004; 62(1): 9-33.
78. Torp-Pedersen, C.; Moller, M.; Bloch-Thomsen, P. E.; Kober, L.; Sandoe, E.; Egstrup, K.; Agner, E.; Carlsen, J.; Videbaek, J.; Marchant, B., et al. "Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group." *N Engl J Med* 1999; 341(12): 857-65.
79. Treinys, R. and Jurevicius, J. "L-type Ca<sup>2+</sup> channels in the heart: structure and regulation." *Medicina (Kaunas)* 2008; 44(7): 491-9.
80. Vassallo, P. and Trohman, R. G. "Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications." *JAMA* 2007; 298(11): 1312-22.
81. Venetucci, L. A.; Trafford, A. W.; O'Neill, S. C. and Eisner, D. A. "The sarcoplasmic reticulum and arrhythmogenic calcium release." *Cardiovasc Res* 2008; 77(2): 285-92.
82. Verkerk, A. O.; Wilders, R.; van Borren, M. M.; Peters, R. J.; Broekhuis, E.; Lam, K.; Coronel, R.; de Bakker, J. M. and Tan, H. L. "Pacemaker current (I<sub>f</sub>) in the human sinoatrial node." *Eur Heart J* 2007; 28(20): 2472-8.
83. Viskin, S.; Antzelevitch, C.; Marquez, M. F. and Belhassen, B. "Quinidine: a valuable medication joins the list of 'endangered species'." *Europace* 2007; 9(12): 1105-6.
84. Watanabe, H.; Koopmann, T. T.; Le Scouarnec, S.; Yang, T.; Ingram, C. R.; Schott, J. J.; Demolombe, S.; Probst, V.; Anselme, F.; Escande, D., et al. "Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans." *J Clin Invest* 2008; 118(6): 2260-8.
85. White, N. J. "Cardiotoxicity of antimalarial drugs." *Lancet Infect Dis* 2007; 7(8): 549-58.
86. Wilde, A. A. and Langendijk, P. "Antiarrhythmic drugs, patients, and the pharmaceutical industry: value for patients, physicians, pharmacists or shareholders?" *Neth Heart J* 2007; 15(4): 127-8.
87. Wyse, D. G.; Waldo, A. L.; DiMarco, J. P.; Domanski, M. J.; Rosenberg, Y.; Schron, E. B.; Kellen, J. C.; Greene, H. L.; Mickel, M. C.; Dalquist, J. E., et al. "A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation." *N Engl J Med* 2002; 347(23): 1825-33.
88. Yang, F.; Hanon, S.; Lam, P. and Schweitzer, P. "Quinidine Revisited." *Am J Med* 2009.
89. Yildiz, A.; Yigit, Z.; Okcun, B.; Baskurt, M.; Ortak, K.; Kaya, A. and Kucukoglu, S. "Comparison of rate and rhythm control in hypertension patients with atrial fibrillation." *Circ J* 2008; 72(5): 705-8.
90. Zareba, W. "Drug induced QT prolongation." *Cardiol J* 2007; 14(6): 523-33.
91. Zimetbaum, P. "Amiodarone for atrial fibrillation." *N Engl J Med* 2007; 356(9): 935-41.