



Praca pogładowa

Tytuł pracy: Postępy w farmakoterapii zaburzeń rytmu serca ze szczególnym uwzględnieniem leków o potencjalnym zastosowaniu w medycynie ratunkowej.

Autor: Krystian Gnat

Promotor: dr hab. n. med. Łukasz Dobrek, prof. nadzw.

INFORMACJE O ARTYKULE:

Historia:

Data akceptacji Promotora:

Data recenzji:

Data publikacji:

Słowa kluczowe:

Migotanie przedsionków

Dronedaron

Wernakalant

Ranolazyna

STRESZCZENIE:

Migotanie przedsionków (*ang. Atrial Fibrillation; AF*) to najczęstsza arytmia stwierdzana w dorosłej populacji. Arytmia ta jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań, takich jak zator tętnicy płucnej oraz udar mózgu. Od wielu lat zapobieganie AF jest oparte na stosowaniu amiodaronu, β -blokerów i prewencyjnie leków przeciwkrzepliwych. W sytuacji wystąpienia epizodu AF w leczeniu przedszpitalnym celem umiarowania pacjenta podaje się amiodaron, którego zastosowanie niesie za sobą jednak wiele działań niepożądanych. Niniejsza publikacja przedstawia nowe, niedawno wprowadzone do praktyki klinicznej leki antyarytmiczne, które w przyszłości mogą potencjalnie zastąpić amiodaron w standardach postępowania ratowniczego lub służyć jako wspomaganie leczenia AF. Do leków tych zaliczyć należy dronadaron, wernakalant oraz ranolazynę. Dronedaron, który powstał na bazie amiodaronu, pozbawiony jest wielu działań niepożądanych lecz jest słabszy pod kątem utrzymywania rytmu zatokowego. Wernakalant, obecnie stosowany jedynie w opiece szpitalnej, wykazuje skuteczność w umiarawianiu napadowych epizodów AF. Ranolazyna, stosowana głównie w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej, również cechuje się działaniem antyarytmicznym. Poprzez swoje działanie jako bloker kanałów sodowych być może znajdzie miejsce w leczeniu AF jako lek wspomagający terapię. W pracy opisano również krótko obecnie trwające poszukiwania nad nowymi farmakologicznymi możliwościami leczenia AF.

Wstęp

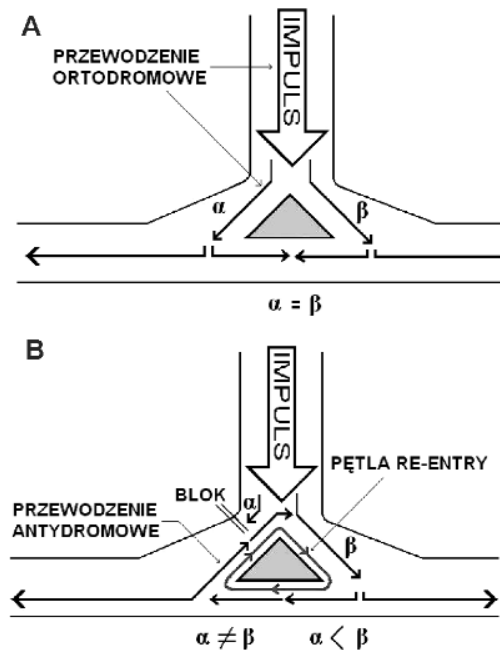
Migotanie przedsionków (*ang. Atrial Fibrillation; AF*) jest arytmia, która zajmuje pierwsze miejsce wśród zaburzeń rytmu serca z uwagi na częstość występowania. Dotyka najczęściej ludzi po 40r.ż., a największy wzrost zachorowalności przypada po 65r.ż., natomiast w wieku >80 lat dotyka 9% populacji [1,2,3]. Niestety prognozuje się dalszy wzrost zachorowalności na AF i w 2050r. częstość występowania AF prawdopodobnie wyniesie 50% populacji w wieku powyżej 80r.ż. [4]. Do najczęstszych czynników etiologicznych migotania przedsionków zaliczyć należy zarówno czynniki sercowe, jak i pozasercowe. Wśród pierwszych z wyżej wymienionych należą: nadciśnienie tętnicze, przewlekła niewydolność serca, wady zastawki mitralnej, choroba niedokrwienna serca, zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, oraz choroby układowe przebiegające z zajęciem serca (sarkoidoza, amyloidozą). Pozasercowymi czynnikami predysponującymi do wystąpienia AF są: nadczynność tarczycy, choroby płuc, otyłość, cukrzyca, guz chromochłonny, przewlekła choroba nerek oraz zatrucia alkoholem, tlenkiem węgla, kofeiną i lekami (zwłaszcza o charakterze adrenomimetyków) [1]. Wspomniane schorzenia, zmieniają właściwości elektrofizjologiczne kardiomiocytów przedsionków, powodując zmianę szybkości przewodzenia impulsów elektrycznych oraz okresów refrakcji sąsiadujących włókien. Bezwzględny warunkiem, który musi zostać spełniony, aby doszło do zjawiska „macro re-entry”, obejmującego węzeł przedsionkowo-komorowy lub licznych, mnogich pętli „micro re-entry” zlokalizowanych w mięśniówce przedsionków, będących podstawowymi mechanizmami organizującymi migotanie przedsionków, jest:

- obecność dwóch szlaków o różnej długości włókien, różnej szybkości przewodzenia i repolaryzacji

lub

- obecność dwóch szlaków o tej samej długości, przy obecności w jednej z wiązek jednokierunkowego ortodromowego bloku przewodzenia, ze zwolnieniem szybkości pobudzenia antydromowego.

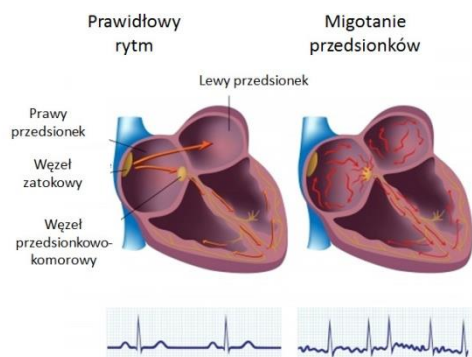
Mechanizmy te są zobrazowane na rycinie 1:



Ryc. 1. Mechanizm re-entry [5]

Zaburzona funkcja elektryczna kardiomiocytów przedsionków przyczynia się do upośledzenia hemodynamiki serca. Duża ilość pobudzeń powoduje brak efektywnego skurczu przedsionków i spadek frakcji wyrzutowej serca nawet o 20-30% [1]. W wyniku AF przedsionki kurczą się z częstotliwością 350-600/min, a komory z częstością zależną od współistniejącego bloku przedsionkowo-komorowego [6]. W migotaniu przedsionków akcja komór uzależniona jest od blokowania tych pobudzeń przez węzeł przedsionkowo-komorowy (AV). Jeżeli dodatkowe pobudzenia z przedsionków omijają węzeł AV dochodzi do tachyarytmii komór. W wyniku występowania epizodu AF trwającego >48 godz. z powodu zastoju krwi w uszku lewego przedsionka może dojść do utworzenia skrzepliny, w konsekwencji doprowadzając do udaru mózgu bądź zatoru tętnicy płucnej, w zależności od lokalizacji. Są to najgroźniejsze powikłania AF, o których również trzeba pamiętać w leczeniu AF.

Wyrazem zmienionej czynności mioelektrycznej serca jest zapis EKG, który rejestrowany u pacjenta z AF, ujawnia obecność tak zwanej „fali f”, zilustrowanej na Rycinie 2 poniżej.



Ryc. 2 Prawidłowy rytm i migotanie przedsionków [7]

Dostępne są coraz nowsze inwazyjne techniki leczenia, wprowadza się także nowe leki antyarytmiczne, które nie dają oczekiwanych efektów i nadal w głównej mierze leczenie AF opiera się na kardiowersji, kontrolowaniu czynności skurczowej komór poprzez podawanie β -blokerów, leków przeciwkrzepliwych w celu zapobiegnięcia wystąpieniu powikłań spowodowanych skrzepinami oraz leków antyarytmicznych takich jak amiodaron, którego działanie jest obarczone wieloma działaniami niepożądanymi przy długotrwałym stosowaniu [3]. Obecnie trwają poszukiwania leku, który długotrwale utrzymuje rytm zatokowy i nie powoduje nawrotów AF, a także niepowodującego poważnych skutków ubocznych. W niniejszej pracy przedstawiono kilka nowych obiecujących leków antyarytmicznych, które poddano rozważaniom o możliwości przywracania i długotrwałego utrzymywania rytmu zatokowego bez obarczania pacjenta poważnymi działaniami niepożądanymi. Są to: dronedaron, wernakalant, ranolazyna.

Dronedaron

Jednym z niedawno wprowadzonych na rynek leków jest dronedaron, który został stworzony na bazie amiodaronu. Różnica w budowie polega na odmienności budowy chemicznej -w dronedaronie grupę jodową zastąpiono grupą metyldwutlenku siarki. Dronedaron, z uwagi na charakter wielokanałowego blokera jonowego, sklasyfikowano do wszystkich, czterech podstawowych grup leków antyarytmicznych, zgodnie z klasyfikacją Vaughana-Williamsa. Ponadto różni się od amiodaronu tym, iż nie posiada toksycznego wpływu na tarczycę, płuca, wątrobę oraz ma inny profil farmakokinetyczny i wybrane cechy farmakodynamiczne: mniej akumuluje się w tkankach, a jego okres półtrwania jest znacząco krótszy (wynosi do 2 dni), wydalany jest z kałem i moczem. Ponadto, podobnie jak swój poprzednik, wykazuje działanie sympatykolytyczne (działanie na receptory α i β) [3]. Szczegółowe różnice

i podobieństwa pomiędzy amiodaronem, a dronedaronem przedstawia tabela 1 poniżej.

Tabela 1. Różnice między amiodaronem i dronedaronem na poziomie molekularnym i farmakokinetycznym [3].

Właściwości	Amiodaron	Dronedaron
Zawartość jodu (%)	37,3	0
Biodostępność (%)	20–55	70–94
Związanie z białkami (%)	> 96	> 98
Metabolizm	Wątroba (CYP2C8 i CYP2C9)	Wątroba (CYP3A4)
Okres półtrwania w surowicy (dni)	58	1–2
Wydalanie	Wątroba i drogi żółciowe	Z kałem i moczem
Właściwości antyarytmiczne	Hamuje potasowy, sodowy i wapniowy typu L kanał jonowy, Blokuje receptory α i β	Hamuje potasowy, sodowy i wapniowy typu L kanał jonowy, Blokuje receptory α i β
Działania niepożądane	Zwłóknienie płuc, złogi w rogowce, problemy z tarczycą, nadwrażliwość na światło oraz wzrost stężenia kreatyniny	Bóle brzucha, biegunka, wzrost stężenia kreatyniny
Interakcje: • warfaryna • digoksyna	Wzrost wartości INR Wzrost stężenia digoksyny	Brak wpływu na INR Wzrost stężenia digoksyny
Odstęp QTc	Wydłużenie QTc	Wydłużenie QTc

Zanim dronedaron został wprowadzony na rynek przeprowadzono szereg badań klinicznych z jego udziałem. Najbardziej znanymi są:

- DAFNE (*Dronedaron Atrial Fibrillation study after Electrical Cardioversion*);
- EURIDIS (*The European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedaron for the Maintenance of Sinus Rhythm*) / ADONIS (*the American–Australian–African Trial with Dronedaron in Atrial*

Fibrillation or Flutter Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm);

- ERATO (*Efficacy and Safety of Dronedaron for the Control of Ventricular Rate During Atrial Fibrillation*);
- ATHENA (*A placebo-controlled, double-blind, parallel-arm Trial to assess the efficacy of dronedaron 400 mg BID for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patients with Atrial fibrillation / atrial flutter*);
- ANDROMEDA (*Antiarrhythmic Trial with Dronedaron in Moderate to Severe CHF Evaluating Morbidity Decrease Study*);
- DIONYSOS (*Efficacy & Safety of Dronedaron Versus Amiodaron for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation*).

Na początku przeprowadzono badanie DAFNE, które miało na celu ustalenie optymalnej dawki leku oraz bezpieczeństwa jego przyjmowania. Wykazano, że najodpowiedniejszą dawką leku jest 2 razy po 400mg na dobę większa dawka 600 i 800mg podawana 2 razy na dobę nie poprawiała wyników, natomiast częściej pojawiały się działania niepożądane ze strony układu pokarmowego. Przy stosowaniu dawki optymalnej wydłużono średni czas do nawrotu AF z 5 do 60 dni w porównaniu z placebo [3]. Zaobserwowano także działania niepożądane związane z pracą serca takie jak wydłużenie odstępu PR i QT. Okazało się jednak, że zmiany te nie wpływają na pojawienie się groźnych arytmii.

Kolejne badanie EURIDIS/ADONIS również wykazało wyższość dronedaronu nad placebo w utrzymywaniu rytmu zatokowego. Wyniki wyniosły odpowiednio 116 dni oraz 53 dni do nawrotu AF [3]. W badaniu ujawniono jednak kolejną niepożądaną reakcję polekową podwyższenie stężenia kreatyniny u badanych pacjentów przyjmujących dronedaron. W późniejszych badaniach starano się ustalić czy podwyższenie stężenia kreatyniny związane było z zaburzeniem czynności nerek. Szczegółowa analiza wyników nie potwierdziła upośledzenia ich funkcji po dronedaronie. W badaniu przeprowadzonym na 12 osobach, gdzie połowa otrzymywała dronedaron, wykazano co prawda obniżenie klirensu kreatyniny oraz klirensu amin katecholowych o około 17% w porównaniu do placebo, lecz inne wskaźniki nerkowe były bez zmian. Po przeprowadzeniu szczegółowej analizy wyników badań ustalono, że dronedaron zmniejsza klirens kreatyniny, powodując tym samym wzrost jej stężenia w surowicy. Jednak nie jest to spowodowane zaburzeniami aktywności filtracyjnej nerek, a hamowaniem aktywnego wydzielania kreatyniny.

W badaniu ERATO oceniano wpływ dronedaronu na rytm pracy komór u pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków. Stosowano dawkę 2 razy 400mg na dobę przez 6 miesięcy. Grupą porównywalną były osoby przyjmujące placebo. Wykazano spadek częstotliwości rytmu komór u osób przyjmujących dronedaron w porównaniu z grupą przyjmującą placebo o -0,7 uderzenia/min. W sytuacji, gdy lek antyarytmiczny podawano łącznie z β -blokerami, spadek częstotliwości rytmu komór wyniósł aż 14,9/min, z digoksyną o 11,9/min, a przy podawaniu razem z antagonistami wapnia o 5,1/min. Bardzo istotną kwestią jest to, iż nie stwierdzono przy tym ani toksycznego, ani proarytmicznego działania leku [3]. Największym, dotychczas przeprowadzonym badaniem oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo dronedaronu, było badanie ATHENA, w którym wzięło udział ponad 4600 badanych z 37 krajów. Celem badania była ocena wpływu dronedaronu na zmniejszenie liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz na ogólną śmiertelność. U badanych przyjmujących dronedaron ryzyko hospitalizacji zmniejszyło się o 24%, jednakże nie zaobserwowano istotnej zmiany w ogólnej liczbie zgonów. Stwierdzono jednak spadek liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych o 26%, a spadek liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób przyjmujących dronedaron o 29% [3,8]. Ponadto, po zakończeniu badania ATHENA, przeprowadzono dodatkowe analizy o charakterze retrospektywnym. Zauważono spadek ilości hospitalizacji z powodu AF aż o 37%, a przy stosowaniu jednocześnie leczenia przeciwkrzepliowego, ryzyko udaru mózgu spadło o 34%. Ujawniono zatem kolejne ważne aspekty działania nowego leku antyarytmicznego, przemawiające za stosowaniem dronedaronu [3]. Po raz kolejny potwierdzono również wystąpienie tych samych działań niepożądanych, jak w innych badaniach w grupie leczonej dronedaronem (wydłużenie odstępu QT, bradykardia, a także zaburzenia ze strony układu pokarmowego).

Istnieją również doniesienia podważające korzystny wpływ dronedaronu w eksperymentalnej farmakoterapii AF. Badanie ANDROMEDA, którego głównym celem było zbadanie antyarytmicznego wpływu dronedaronu u chorych z zaawansowaną niewydolnością krążenia (frakcja wyrzutowa serca <35%) i napadowym AF, przerwano po 7 miesiącach z powodu ponad 2-krotnie większej śmiertelności w grupie przyjmującej dronedaron w stosunku do placebo (odpowiednio 8,1% oraz 3,8%) [3]. Przyczyną zgonów było głównie pogorszenie wydolności krążenia. W związku z tym dronedaron nie jest wskazany u pacjentów z niewydolnością serca w III-ciej i IV-tej klasie według skali NYHA.

Przeprowadzono również badanie DIONYSOS, w którym wzięło udział 504 badanych. Było to jedyne badanie, w którym porównano dronedaron z amiodaronem pod względem bezpieczeństwa i skuteczności w utrzymywaniu rytmu zatokowego. Jedna z grup badanych przyjmowała dronedaron 2 razy dziennie w dawce 400mg, natomiast drugiej podawano amiodaron w dawce 600mg/dobę przez 28 dni. Następnie dawkę amiodaronu zmniejszono do 200mg/dobę. Punktem końcowym w tym badaniu był nawrót AF, nietolerancja leku lub brak efektów w leczeniu. W badaniu tym amiodaron okazał się skuteczniejszy w długotrwałym utrzymywaniu rytmu zatokowego. Wyniki po osiągnięciu jednego z punktów końcowych tj. nawrotu migotania przedsionków są następujące: w grupie przyjmującej dronedaron 63,5% badanych przerwało badanie, a w grupie przyjmującej amiodaron 42% badanych. Natomiast po kardiowersji odpowiednio 36,5% oraz 24,3% badanych, co świadczy o większej skuteczności amiodaronu. Konieczność przerwania badania z powodu nietolerancji leku wyniosła w grupie leczonej dronedaronem 10,4%, natomiast w grupie przyjmującej amiodaron 13,3%, po roku stosowania [3]. Różnica może wydawać się niewielka, jednak należy zauważyć, że w przeciwieństwie do amiodaronu, skutki uboczne ze strony dronedaronu polegały głównie na wystąpieniu niegroźnych dolegliwości ze strony układu pokarmowego. Z kolei jeśli główny aspekt stanowią groźniejsze działania niepożądane, to amiodaron powodował ich więcej. W zestawieniu z dronedaronem wyniki przedstawiały się następująco: powikłania neurologiczne: 1,2% vs. 6,7%, ze strony tarczycy 0,8% vs. 5,9%, wzroku 0,8% vs. 1,2%. Częstość wystąpienia wydłużonego QT wynosi 10,9% oraz 20,5%, a bradykardii 19,0% oraz 29,5% [3].

Powyższe badania wykazują, że dronedaron jest o wiele bezpieczniejszym lekiem, jednak z drugiej strony, lek ten wydaje się być mniej skuteczny od amiodaronu w utrzymywaniu rytmu zatokowego u osób z migotaniem przedsionków, ponadto jest przeciwwskazany u osób z niewydolnością serca (gdzie EF<35%). W przypadku stosowania dronedaronu należy jednak również pamiętać o spadku ilości hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych, a także o spadku ryzyka wystąpienia zdarzeń zatorowo-zakrzepowych. Powoduje to, że dronedaron wydaje się być lekiem znacznie lepszym niż porównywany amiodaron. Poważniejsze, możliwe działania niepożądane dronedaronu nie zostały jeszcze ujawnione być może z powodu małego doświadczenia w długotrwałym stosowaniu tego leku lub wciąż relatywnie niewielkiej liczebności badanej populacji w przeprowadzonych badaniach klinicznych. Najdłuższe badanie ATHENA trwało zaledwie 21 miesięcy, zatem pomimo, iż dronedaron wydaje się

być bezpieczniejszym i być może lepszym lekiem od amiodaronu, to należy kontynuować badania nad stosowaniem dronedaronu przez dłuższy okres czasu oraz na jeszcze większych grupach chorych.

Wernakalant

Wernakalant został zarejestrowany we wszystkich krajach Unii Europejskiej we wrześniu 2010 roku. Wykazuje działanie selektywne na przedsionki. Jest to właściwość pożądana w leczeniu nadkomorowych zaburzeń rytmu serca z uwagi na brak niekorzystnego wpływu tego leku na pracę komór, dzięki czemu nie dochodzi do niebezpiecznych dla zdrowia pacjenta i życia pacjenta arytmii komorowych. Wernakalant blokuje kanały sodowe i potasowe w tym kanały I_{kur} oraz $I_{kur,Ach}$ (predsionkowo-selektywne kanały jonowe) wpływając tym samym na pobudliwość elektryczną komórek serca. Lek jest podawany i.v. w dawce początkowej 3mg/kg m.c. w ciągu 10min, a następnie w sytuacji, gdy po 15 min. nie doszło do umiarowania, podaje się kolejne 2mg/kg m.c. w ciągu 10min. Stosowanie leku powinno odbywać się po odpowiednio wdrożonej płynoterapii pod kontrolą EKG. Wernakalant jest metabolizowany w wątrobie przez izoenzym 2D6 cytochromu P450, okres półtrwania to ok. 2 godziny. Co ciekawe, stężenie leku we krwi u osób zarówno źle, jak i dobrze metabolizujących lek, utrzymuje się na podobnym poziomie [9].

Wernakalant ma również swoje ograniczenia. Głównymi przeciwwskazaniami do podawania tego leku są:

- skurczowe ciśnienie tętnicze krwi poniżej 100mmHg;
- OZW w ciągu ostatniego miesiąca;
- wydłużony odstęp QT;
- ciężka stenoza aortalna;
- oraz niewydolność serca w III lub IV klasie według skali NYHA[9].

Obecnie wernakalant jest stosowany w leczeniu migotania przedsionków wyłącznie w warunkach szpitalnych.

Natomiast zespoły ratownictwa medycznego (ZRM) w celu umiarawiania AF mają wciąż do swojej dyspozycji jedynie amiodaron. Czy aby na pewno nie da się go zastąpić? Dzięki przeprowadzonym badaniom wernakalant wydaje się być lepszą

alternatywą w stosunku do amiodaronu w leczeniu napadowego, krótko trwającego epizodu AF, co potwierdzają badania omówione pokrótce poniżej.

Pierwszym z nich było badanie CRAFT (*Controlled Randomized Atrial Fibrillation Trial*). Wykazano wówczas przewagę nowego leku antyarytmicznego nad placebo. Grupą badaną były osoby z AF trwającym ponad 3 godziny, ale krócej niż 3 dni. Po rozpoczęciu podawania leków wernakalant przywrócił rytm zatokowy u znacznie większej ilości osób w porównaniu do placebo, odpowiednio 61% vs. 5%. Biorąc pod uwagę czas, w jakim udało się umiarować pacjentów, wernakalant również wykazał zdecydowanie większą skuteczność nad placebo. Po godzinie obserwacji rytm zatokowy powrócił u 53% badanych stosujących lek antyarytmiczny przy stwierdzonej wówczas jedynie 5% skuteczności w grupie przyjmującej placebo, w 24 godzinie badania wartości te wynosiły odpowiednio 79% vs. 49%. Średni czas powrotu rytmu zatokowego SR (*ang. sinus rhythm*) po dożylnym podaniu wernakalantu wyniósł 14 minut, a dla placebo 162 minuty [9].

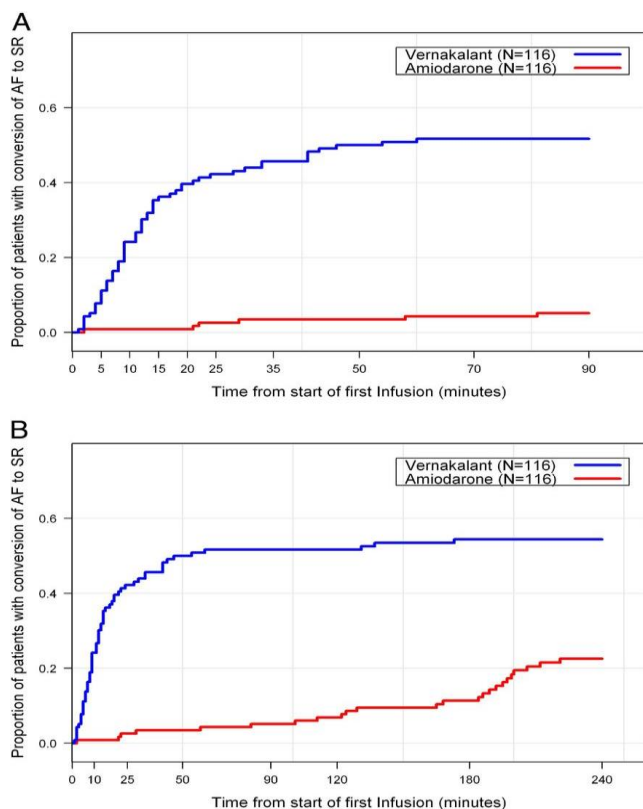
Kolejnym badaniem, w którym zestawiono wernakalant z placebo było badanie ACT (*Atrial Arrhythmia Conversion Trial*). Potwierdziło ono wyniki badania CRAFT. Ponownie wykazano wyższość wernakalantu nad placebo. Skuteczność w przywróceniu SR wynosiła odpowiednio 50% vs. 0-10%. Zauważono jednak, że badany lek wykazuje najlepsze działanie w AF, które trwa od 3 godzin do 7 dni. Natomiast w epizodach AF trwających powyżej 7 dni zaobserwowano gorszą odpowiedź na leczenie. U pacjentów z inną arytmia nadkomorową tj. trzepotaniem przedsionków, nie zaobserwowano korzyści po podaniu wernakalantu [9].

Badaniem, które było poświęcone ocenie porównawczej wernakalantu z amiodaronem w leczeniu napadowego AF (biorąc od uwagę kryterium czasu trwania AF od 3÷48 godzin) było badanie AVRO (*Vernakalant vs Amiodarone in subjects with Recent Onset atrial fibrillation*). Wzięło w nim udział 254 pacjentów w wieku 18÷85lat. Badanych podzielono na dwie równe grupy po 116 uczestników. Jedna grupa przyjmowała wernakalant dożylnie w dawce 3mg/kg m.c. w ciągu 10 minut, a następnie po 15 minutach, w sytuacji braku powrotu rytmu zatokowego, podawano dodatkowo 2mg/kg m.c. Druga grupa otrzymywała amiodaron w standardowej dawce 5mg/kg m.c. we wlewie dożylnym przez 60min., następnie 50mg jako dawkę podtrzymującą

w ciągu kolejnych 60min. Jako pierwszy punkt końcowy przyjęto powrót rytmu zatokowego w 90min. od rozpoczęcia infuzji. W grupie przyjmującej wernakalant osiągnięcie założonego punktu końcowego w 90 minucie po podaniu leku zaobserwowano u 60 z 116 (51,7%) pacjentów, natomiast w grupie przyjmującej amiodaron jedynie u 6 z 116(5,2%).

Drugim kompleksowym punktem końcowym było ustąpienie objawów i ocena jakości życia po 90min., utrzymywanie SR przez 4 godz., możliwość wypisania ze szpitala po 2 godz. oraz powrót SR dopiero po 240min. od podania leków. Wszystkie osoby biorące udział w badaniu zgłaszały przynajmniej jeden objaw AF, najczęściej było to: kołatanie serca, nieregularne tętno, szybkie bicie serca, zmęczenie, duszność, zawroty głowy i ucisk lub ból w klatce piersiowej. Po 90min. od chwili podania leku odczuwalne przez pacjentów objawy AF ustąpiły u 62 z 116 (53,4%) chorych w grupie przyjmującej wernakalant, w porównaniu do grupy leczonej amiodaronem, 38 ze 116 pacjentów (32,8%). U badanych przyjmujących wernakalant mediana czasu do powrotu SR była znacznie krótsza niż w grupie przyjmującej amiodaron i wyniosła 11min. Ponadto pacjenci leczeni wernakalantem wyżej ocenili jakość swojego zdrowia po umiarowaniu w porównaniu z drugą grupą leczoną amiodaronem odpowiednio o 10,9pkt. vs. 5,6pkt. według wizualnej skali analogowej VAS (*ang. Visual Analogue Scale*). Rytm zatokowy u umiarowionych pacjentów w ciągu pierwszych 90 min. był utrzymywany przez 4 godz. u 59 z 60 (98,3%) pacjentów przyjmujących wernakalant i 6 z 6 (100%) w grupie amiodaronu. Zgodnie z wynikami badań, 43 ze 116 (37,1%) osób leczonych wernakalantem i 11 ze 116 (9,5%) przyjmujących amiodaron było gotowych do wypisu ze szpitala po 2 godz. od rozpoczęcia leczenia [10].

Omawiane powyżej zmiany rytmu serca po 90 i 240min. ilustruje rycina 3poniżej.



Ryc. 3 Czas do konwersji z migotania przedsionków (AF) do rytmu zatokowego (SR) w czasie (A) 90min. i (B) 240min. po podaniu leków [10].

W dobie wzrastającej ilości wezwań do napadowego AF, należy podkreślić, iż zespoły ratownictwa medycznego wciąż używają amiodaron, mimo, iż na rynku potencjalnie dostępny jest już przynajmniej jeden skuteczniejszy od niego lek. Należy zatem rozważyć zastąpienie amiodaronu przez opisywany w niniejszej pracy wernakalant. Być może udawałoby się wtedy farmakologicznie umiarować pacjentów o wiele szybciej i częściej, co podniosłoby niewątpliwie również jakość życia tych osób, zapobiegałoby powikłaniom, takim jak zatory tętnic mózgowych czy płucnych, a także skróciłoby okres hospitalizacji. Wprowadzenie wernakalantu do arsenału leków w karetce mogłoby być krokiem naprzód w skutecznym, przedszpitalnym leczeniu zaburzeń rytmu serca.

Ranolazyna

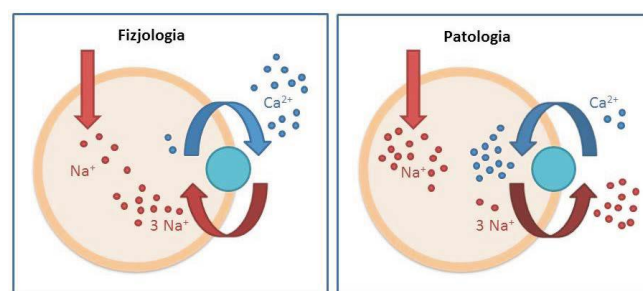
Ranolazyna jest stosunkowo nowym, nie do końca poznanym lekiem. Na rynek został wprowadzony w celu leczenia stabilnej dławicy piersiowej [9,10]. Przez lata wykazywano jej skuteczny wpływ na to schorzenie m.in. w badaniach:

- ERICA (*Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina Trial*);

- CARISA (*Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina Trial*);
- TERISA (*Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina Trial*);
- MERLIN-TIMI 36 (*Effects of Ranolazine on Recurrent Cardiovascular Events in Patients With NSTEMI-ACS*).

Obecnie ranolazynę stosuje się jako lek II rzutu w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej [11].

Mechanizm działania ranolazyny polega na hamowaniu głównie prądów sodowych, słabiej potasowych i w niewielkim stopniu wapniowych (I_{CaL}). Związek ten w umiarkowanym stopniu hamuje szybki dokomórkowy prąd I_{NaF} , lecz jego główne działanie polega na blokowaniu kanałów późnego prądu I_{NaL} (działa ok. 40-60 razy silniej na I_{NaL} niż I_{NaF}). Aktywację prądu I_{NaL} powodują różne stany patologiczne m. in. zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie, niewydolność serca, przerost lewej komory oraz migotanie przedsionków [11]. Aktywacja sodowa wynikająca z uruchomienia wspomnianych kanałów skutkuje gromadzeniem się jonów Na^+ we wnętrzu komórki, powodując tym samym wzmocnienie pracy pompy sodowo-wapniowej i wtórne nadmierne gromadzenie jonów Ca^{2+} w komórce (ryc.4) [11,12]. Powstałe wewnątrzkomórkowe zaburzenia jonowe przyczyniają się do zaburzeń czynności elektrycznej, jak i skurczowej miokardium. Hamowanie prądu I_{NaL} bez wywierania znacznego wpływu na I_{NaF} skutkuje tym, że komórki miokardium po podaniu ranolazyny zachowują prawidłową pobudliwość i przewodzenie [11].



Ryc. 4 Znaczenie pompy sodowo-wapniowej w warunkach fizjologicznych i patologicznych [11].

Ranolazyna hamuje ponadto dwa odkomórkowe prądy potasowe I_{Kr} oraz I_{Ks} (obecne w komórkach zarówno przedsionków i komór). Kanałem potasowym, będącym potencjalnym elementem arytmogenezy, jest tutaj I_{Kr} , którego zaburzenia powodują wydłużenie odstępu QT. Hamowanie tego prądu przez ranolazynę może zatem przyczyniać się do efektu antyarytmicznego [11,12].

Pierwszym badaniem, w którym stwierdzono antyarytmiczny wpływ ranolazyny i spadek nawrotów napadowego AF było badanie MERLIN-TIMI 36, w którym uczestniczyło ponad 6 tysięcy osób z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST [2,9,10]. U osób badanych, którym podawano ranolazynę, monitorowano EKG metodą Holtera celem weryfikowania obecności zmian niedokrwienych. W uzyskanych zapisach EKG dodatkowo stwierdzono zmniejszenie nawrotów AF i częstoskurczów komorowych. Dzięki tym wynikom zainicjowano kolejne badania, które miały potwierdzać działanie antyarytmiczne ranolazyny [11].

Pierwszym badaniem ukierunkowanym na potwierdzenie antyarytmicznych właściwości ranolazyny było RAFFAELLO (*Ranolazine in Atrial Fibrillation Following An Electrical Cardioversion*), którego celem było określenie skuteczności bezpieczeństwa w zapobieganiu nawrotom AF po skutecznej kardiowersji elektrycznej. W badaniu tym zestawiono ranolazynę z placebo. Okazało się, że żadna z zastosowanych dawek leku nie wydłużała czasu do nawrotu AF w porównaniu z placebo [9]. Badanie potwierdziło jednak bezpieczeństwo i tolerancję leku, wskazując również, że wyższe dawki mogą odgrywać pewną rolę w terapii AF. Ranolazyna okazała się pomocna w kardiowersji farmakologicznej u osób z napadowym trwającym <48h AF. U 121 badanych po kardiowersji włączono leczenie amiodaronem lub amiodaronem z dodatkiem ranolazyny. Wykazano, że ranolazyna nasilała skuteczność amiodaronu i skracala czas do powrotu SR. Połączenie amiodaronu i ranolazyny było skuteczne u osób z powiększonym prawym przedsionkiem (≥ 46 mm), a także u osób po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) [11].

Badanie HARMONY (*A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedaron When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation*), obejmowało grupę z napadowym AF i wszczepionym stymulatorem serca. W badaniu wzięło udział 134 osoby, które podzielono na pięć grup przyjmujących określoną dawkę leku:

- placebo;
- ranolazynę 2x750mg;
- dronedaron 2x225mg;
- ranolazynę 2x750mg i dronedaron 2x225mg;
- ranolazynę 2x750mg i dronedaron 2x 150mg.

Badanie to potwierdziło skuteczność schematu obejmującego podanie ranolazyny (2x750mg) oraz

dronaderonu (2x225mg). Wykazano spadek występowania arytmii o >70% u 45% badanych w tej grupie. Zestawiając uzyskane wyniki z tymi uzyskanymi w grupie przyjmującej samą ranolazynę stwierdzono spadek występowania AF u 17% badanych. Należy również podkreślić kwestię indywidualizacji dawkowania ranolazyny u chorych ze współistniejącymi schorzeniami, zwłaszcza narządów metabolizujących i wydalających leki. U osób z niewydolnością nerek stężenie leku we krwi zwiększa się o 1,7-2 razy. Podobnie jest u pacjentów z niewydolnością wątroby przy jej umiarkowanej niewydolności obserwuje się wzrost osoczowego stężenia tego leku o 1,8 razy. Ponadto, u pacjentów o masie ciała 40kg w porównaniu do osób o masie 70kg, następuje wzrost o 1,4 razy natomiast u osób z niewydolnością serca w III lub IV klasie według skali NYHA o 1,3 razy. Ranolazyna przeciwwskazana jest u osób z kliresem kreatyniny <30ml/min, a także u osób przyjmujących inhibitory CYP3A4, gdyż związek ten metabolizowany jest m.in. przez ten cytochrom [11].

W innych przeprowadzonych badaniach przedklinicznych na szczurach wykazano, że ranolazyna może odgrywać ważną rolę w leczeniu nadciśnienia płucnego. W połączeniu z właściwościami antyarytmicznymi może okazać się przełomem w leczeniu tego zaburzenia, które poprzez wywoływanie patologicznej przebudowy prawej komory, usposabia do wystąpienia zaburzeń rytmu serca [11]. Zgodnie z przedstawionymi powyżej wynikami badań należy uznać, iż na chwilę obecną ranolazyna nie jest jeszcze traktowana jako skuteczny lek w monoterapii AF. Jednak lek ten obecnie jest postrzegany jako istotny związek wspomagający farmakoterapię AF. Ponadto, należy mieć nadzieję, iż obecnie trwające i podejmowane w bliskiej przyszłości kolejne badania wykażą jednoznacznie skuteczność i bezpieczeństwo ranolazyny w leczeniu nadciśnienia płucnego, co okazałoby się znamienym przełomem w farmakologicznym leczeniu tego schorzenia.

Przyszłe możliwości farmakoterapii migotania przedsionków

W związku z coraz lepszym poznawaniem patomechanizmów migotania przedsionków, zarówno na poziomie strukturalnym jak i molekularnym, można wskazać kilka nowych, potencjalnych możliwości farmakologicznej interwencji w przebiegu tej arytmii.

Jednym z potencjalnych punktów uchwytu jest kontrola wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia. Rianodyna jest blokerem uwalniania wapnia z siateczki sarkoplazmatycznej, a mechanizm ten może być wykorzystany w leczeniu AF. Potencjalnie zapobiegałaby ona przeciążeniu komórki wapniem co wpływałoby na prawidłowe właściwości elektryczne komórki. Obecnie rianodyna jest w trakcie badań [12]. Trwają również inne badania nad blokerami związanymi z selektywnymi kanałami przedsionkowymi I_{Kur} i I_{KACh} .

Inne cele terapii AF związane są z zahamowaniem patologicznej przebudowy lub odwróceniem zaburzeń strukturalnych ściany przedsionków. Obecnie badania nad związkami wykazującymi takie właściwości są w 1 i 2 fazie badań klinicznych. Przykładem tutaj są antagoniści receptorów mineralokortykosteroidowych, czyli blokery receptora aldosteronowego, będące obecnie w fazie 2 badań EPLERAF (*Eplerenone in the prevention of atrial fibrillation recurrences after cardioversion*), IMPRESS-AF (*IMproved exercise tolerance in heart failure with PReserved Ejection fraction by Spironolactone on myocardial fibrosis in Atrial Fibrillation*).

Kontrola procesu zapalnego powodującego zwłóknienie tkanek przedsionków jest kolejnym potencjalnym kierunkiem w leczeniu AF. Związki wykazujące efekt przeciwzapalny znajdują się obecnie w 2 fazie badań.

Ponadto, trwają również badania nad genetycznym podłożem AF i możliwościami modyfikacji genów w prewencji i leczeniu zaburzeń rytmu serca. Ostatnio przeprowadzono badania nad rolą miRNA w inicjacji i utrzymywaniu AF. Dowody wskazują, że zaburzenia ekspresji genów mogą przyczyniać się do przebudowy elektrycznej i strukturalnej serca, która utrwała AF. Regulacja ekspresji takich genów stwarza zatem nową, unikatową perspektywę kontroli AFz wykorzystaniem zaawansowanych technik inżynierii genetycznej [13].

Podsumowanie i wnioski

W niniejszej pracy przeanalizowano doniesienia naukowe poświęcone ocenie skuteczności i bezpieczeństwa dronedaronu, wernakalantu i ranolazyny w leczeniu migotania przedsionków. W dużej mierze zestawiono je z amiodaronem traktowanym obecnie jako farmakologiczny

„standard” terapii AF. Poniżej streszczono i podsumowano kluczowe wnioski.

Dronedaron oceniono na podstawie wyników badań takich jak: DAFNE, EURIDIS/ADONIS, ERATO, ATHENA, ANDROMEDA oraz DIONYSOS. Jedną z wielu zalet dronedaronu jako nowej pochodnej amiodaronu było to, że nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych, a jedynie niegroźne zaburzenia ze strony układu pokarmowego oraz wydłużenie odstępu PR i QT niepowodujące wystąpienie groźnych arytmii. Kolejne badania wykazały, że terapia dronedaronem powodowała spadek hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych o 24%, a zgonów z tej samej przyczyny o 29%. Istotne było również to, że przy stosowaniu dronedaronu zaobserwowano spadek hospitalizacji z powodu AF o 37%, a przy jednoczesnym stosowaniu leków przeciwkrzepliwych spadek ryzyka wystąpienia udaru mózgu o 34% w porównaniu z placebo. W zestawieniu z amiodaronem, dronedaron okazuje się lekiem bezpieczniejszym lecz mniej skutecznym w utrzymywaniu SR ponieważ nawrót AF występował szybciej u osób przyjmujących dronedaron. Nowy lek jest przeciwwskazany u osób z III lub IV niewydolnością serca w skali NYHA.

Wernakalant został oceniony na podstawie wyników badań: CRAFT, ACT i AVRO. Wernakalant jest już wykorzystywany w leczeniu szpitalnym, brak go jednak wśród leków stosowanych przez ZRM, gdzie mógłby odegrać kluczową rolę w leczeniu napadowego AF. Nowy lek w zestawieniu placebo okazał się bardzo skuteczny. Po godzinie obserwacji od podania leku wernakalant przywrócił SR 53%, a po 24 godzinach aż 79% pacjentów. Na uwagę zasługuje również to, że średni czas do powrotu SR wyniósł 14min. Wykazano, że wernakalant jest najskuteczniejszy w krótko trwającym epizodzie AF. W porównaniu z amiodaronem wernakalant okazał się skuteczniejszy w przywróceniu rytmu zatokowego po 90min. od rozpoczęcia infuzji. Wernakalant przywrócił SR 51,7%, a amiodaron jedynie 5,2%. Badany lek ma swoje ograniczenia. Przeciwwskazany jest do podawania osobom z CTK poniżej 100mmHg, z OZW w ostatnim miesiącu, z wydłużonym odstępem QT, z ciężką stenozą aortalną oraz tak jak w przypadku dronedaronu u osób z niewydolnością serca w III lub IV klasie według NYHA.

Ranolazynę oceniono w badaniach MERLIN TIMI36, RAFAELLO oraz HARMONY. Na rynek została pierwotnie wprowadzona w celu leczenia choroby niedokrwiennej serca. W jednym z badań, u osób

z OZW o charakterze NSTEMI zauważono dodatkowo spadek częstości występowania AF i częstoskurczów komorowych, co zainicjowało kolejne badania. Stwierdzono w nich, że ranolazyna podawana po kardiowersji elektrycznej nie wpływa na czas do powrotu SR. Jednak zastosowana w kardiowersji farmakologicznej w kombinacji z amiodaronem nasilała jego skuteczność poprzez skrócenie czasu do powrotu SR. Kolejne badania potwierdziły zasadność wdrażania terapii skojarzonej tych obu leków. Ponadto, ranolazyna w połączeniu z dronedaronem powodowała spadek występowania arytmii o ponad 70% u 45% badanych ze wszczepionym stymulatorem serca. Należy zachować ostrożność w podawaniu ranolazyny u osób z niewydolnością nerek i wątroby. Schorzenia te zwiększają stężenie leku we krwi. Przeciwwskazana jest u osób z klirensiem kreatyniny <30ml/min oraz u osób przyjmujących inhibitory CYP3A4. Ranolazyna jest lekiem wciąż nie w pełni poznanym, a niedawno przeprowadzone badania sugerują jej potencjalną skuteczność również w leczeniu nadciśnienia płucnego.

Należy również podkreślić, iż obecnie trwają poszukiwania nowych farmakodynamicznych punktów uchwytu dla nowych związków, innych niż opisanych powyżej. Wiele z nich jest w 1 i 2 fazie badań klinicznych. Należy się spodziewać, że na przełomie kilku lub kilkunastu następnych lat na rynku pojawią się nowe leki działające w zupełnie inny, obecnie jeszcze nie znany nam sposób. Potrzeba również czasu oraz zmian prawnych, aby w leczeniu przedszpitalnym można było zastąpić wciąż dominujący w wytycznych farmakoterapii AF amiodaron innymi, już dostępnymi lekami, które poprawiłyby również efekty ambulatoryjnego leczenia migotania przedsionków, bez konieczności hospitalizacji pacjenta.

Piśmiennictwo

- [1] Gajewski P. (red). Interna Szczeklika 2017. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków, 2017, str. 238-247.
- [2] Saklani P. Skanes A. Novel anti-arrhythmic medications in the treatment of atrial fibrillation. *Current Cardiology Reviews* 2012;8: 302-309.
- [3] Pęcak R. Żochowski P.W. Filipiak K.J. Migotanie przedsionków — nowe leki, nowe nadzieje. Stan badań nad dronedaronem. *Choroby Serca i Naczyń* 2010; 7(2): 93–100.
- [4] Sierpiński R. Migotanie przedsionków jako choroba społeczna: http://www.sercedlaarytmii.pl/news_pl_110_migotanie

- przedsionkow-jako-choroba-spoeczna.html. (dostęp 12.06.2018)
- [5] Lilly L.S. (red). Patofizjologia chorób serca. (red). Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław, 1996.
 - [6] Thor P. (red). Podstawy patofizjologii człowieka. Uniwersyteckie Wydawnictwo VESALIUS, Kraków, 2009, str. 309.
 - [7] <http://www.kardiolog-jarocin.pl/migotanie-przedsionkow> (dostęp 18.04.2018.)
 - [8] Opolski G. Dronedaron - miejsce w leczeniu migotania przedsionków po badaniu ATHENA. *Kardiologia Polska* 2009; 67(4): 457-458.
 - [9] Michalak M. Ścibisz A. Filipiak K.J. Dronedaron i wernakalant w migotaniu przedsionków— nowe leki, nowe fakty, nowe wytyczne. *Choroby Serca i Naczyń* 2011; 8(1): 17–24.
 - [10] Camm A.J., Capucci A., Hohnloser S.H., Torp-Pedersen C., Van Gelder I.C., Mangalet B. et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 57(3): 313-321.
 - [11] Kusz B. Mizia-Stec K. Ranolazyna - nowy lek antyarytmiczny? *WDR* 2015; 35(2): 4-9.
 - [12] Dobrev D, Voigt V., Wehrens X.H.T. The ryanodine receptor channel as a molecular motif in atrial fibrillation: pathophysiological and therapeutic implications. *Cardiovascular Research* 2011; 89(4): 734-743.
 - [13] Fragakis N. Vassilikos V. P. New antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. *Continuing Cardiology Education* 2016;2(3): 151-157.

Advances in pharmacotherapy of arrhythmias with particular emphasis on drugs with potential application in emergency medicine.

ABSTRACT:

Atrial Fibrillation (AF) is the most common arrhythmia found in the adult population. This arrhythmia is an important risk factor for the development of complications such as pulmonary embolism and stroke. For many years, the prevention of AF has been based on the use of amiodarone, β -blockers and preventive anticoagulants. In the event of an AF episode in pre-hospital treatment, amiodarone is administered to moderate the patient, but its use has many side effects. This publication presents new, recently introduced into clinical practice, antiarrhythmics, which in the future may potentially replace amiodarone in the standards of emergency procedures or serve as a support for the treatment of AF. These drugs include dronedarone, vernakalant and ranolazine. Dronedarone, which is based on amiodarone, has no adverse effects but is weaker in terms of maintaining the sinus rhythm (SR). Vernakalant, currently used only in hospital care, shows efficacy in the moderation of paroxysmal AF episodes. Ranolazine, which is mainly used to treat stable angina, is also characterized by anti-arrhythmic effects. Through its action as a sodium channel blocker, it may find a place in the treatment of AF as a supportive drug therapy. The study also describes a short-term ongoing search for new pharmacological treatment options for AF.