

# Związek między amiodaronem, nowymi lekami przeciwartmicznymi klasy III oraz innymi lekami a nabytym zespołem długiego QT

Andrés Ricardo Pérez Riera<sup>1</sup>, Augusto Hiroshi Uchida<sup>2</sup>, Celso Ferreira<sup>1</sup>,  
 Celso Ferreira Filho<sup>1</sup>, Edgardo Schapachnik<sup>3</sup>, Sergio Dubner<sup>4</sup>,  
 Li Zhang<sup>5</sup> i Paulo Jorge Moffa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ABC Faculty of Medicine (FMABC), Foundation of ABC (FUABC), Santo André, Brazylia

<sup>2</sup>Heart Institute, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazylia

<sup>3</sup>Dr. Cosme Argerich Hospital, Buenos Aires, Argentyna

<sup>4</sup>Clínica and Maternidad Suizo Argentina, Buenos Aires, Argentyna

<sup>5</sup>LDS Hospital, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2008; 15: 209–219

## Streszczenie

Związki należące do III klasy leków przeciwartmicznych wydłużają czas trwania odstępu QT głównie poprzez zablokowanie opóźnionego, szybkiego, prostującego, odkomórkowego prądu potasowego (IKr), w niewielkim tylko stopniu wpływając na przebieg okresu repolaryzacji. Powyższy kanał jest kodowany przez ludzki gen hERG. Inhibicja kanałów potasowych kodowanych przez hERG poprzez zastosowanie leków przeciwartmicznych klasy III powoduje wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego komórek mięśnia sercowego, co daje korzystny efekt przeciwartmiczny. Nadmierne wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego może doprowadzić do rozwoju nabytego zespołu długiego QT, który bezpośrednio wiąże się z ryzykiem powstania arytmii typu torsades de pointes. Preparaty należące do III klasy leków przeciwartmicznych mogą blokować wszystkie typy kanałów potasowych: IKs, IKr, IKur oraz IK1. Głównym przedstawicielem III klasy leków przeciwartmicznych jest amiodaron. Lek ten stanowi „złoty standard” w profilaktyce nawrotów migotania przedsionków. Mimo że związek ten cechuje się wysoką skutecznością w zakresie leczenia wielu arytmii, duża liczba działań niepożądanych ogranicza jego kliniczne zastosowanie. Dronedaron jest syntetycznym analogiem amiodaronu pozbawionym komponentu jodowego i cechuje się mniejszą liczbą działań niepożądanych. Podobnie jak amiodaron wykazuje on wielokanałowe działanie blokujące, hamując między innymi przezbłonowe prądy: Na<sup>+</sup>, IKs, IKur, IK1 oraz wolny prąd wapniowy typu L. Do głównych przedstawicieli nowej generacji związków III klasy leków przeciwartmicznych zaliczają się: dofetilid, dronedaron, azimilid oraz ibutilid. W badaniach wykazano, że doustne podanie dofetilidu nie zwiększa śmiertelności wśród pacjentów z ostrym

**Adres do korespondencji:** Andrés Ricardo Pérez Riera, MD, Rua Sebastiao-Afonso, 885 — Jd. Miriam 04417–100, Sao Paulo, Brazil, tel. +55 11 5621 2390, faks +55 11 5625 7278/5506 0398, e-mail: riera@uol.com.br

Tłumaczenie: Lek. Łukasz Gawiński

zawałem lub zastoinową niewydolnością serca. Dofetilid stanowi alternatywny lek w przypadku farmakologicznej kardiowersji migotania i trzepotania przedsionków. Azimilid blokuje zarówno szybkie, jak i wolne składowe kanałów potasowych. Lek ten nie zawiera komponentu metanosulfonanilidowego. Trecytilid, tedisamil, ersentilid, ambasilid, chromanol oraz sematilid stanowią inne związki przyporządkowane do III klasy leków przeciwaritmicznych. Breytilium i sotalol są wcześniej odkrytymi związkami o złożonej aktywności przeciwaritmicznej. W niniejszym artykule dokonano przeglądu głównych badań związanych z przedstawionymi lekami. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 462–476)

**Słowa kluczowe:** leki przeciwaritmiczne, nagła śmierć sercowa, zespół długiego QT

## Wstęp

Lista leków, które odpowiadają za wydłużenie czasu trwania odstępu QT/QTc, stale się poszerza. Zjawisko to wiąże się głównie z blokadą odkomórkowego prądu potasowego IKr, co skutkuje wydłużeniem czasu trwania okresu repolaryzacji i następczym pojawieniem się wczesnych potencjałów następczych oraz zjawiska reentry. Niektóre z leków wydłużają czas trwania odstępu QT w sposób zależny od dawki, inne zaś wykazują ten efekt przy każdym stężeniu [1].

Termin „rezerwa okresu repolaryzacji” odzwierciedla zmienne ryzyko powstania arytmii u różnych chorych poddanych działaniu tego samego leku blokującego kanały IKr. Ludzki gen hERG (*ether a-go-go-related*) kodujący kanały potasowe stał się ostatnio przedmiotem intensywnych badań naukowych w związku z jego nietypową kinetyką oraz powiązaniem z występowaniem arytmii sercowych oraz zjawiskiem nagłej śmierci. Blokada kanałów hERG wiąże się zarówno z farmakologiczną terapią przeciwaritmiczną, jak i z patogenezą rodzinnego oraz nabytego zespołu długiego QT (aLQTS, *acquired long QT syndrome*). Wspomniana rezerwa może przybierać zmienne wartości na skutek wpływów różnych czynników patologicznych lub genetycznych. Istotne patofizjologiczne mutacje dotyczące kanałów jonowych stwierdzono jedynie u małego odsetka pacjentów z aLQTS. We wcześniejszym okresie przypadki zespołu długiego QT niepodważane o występowanie mutacji mogły być obecne u osób, u których występowała arytmia typu *torsade de pointes* (TdP) związana ze stosowaniem leków przeciwaritmicznych. Prawidłowy czas trwania skorygowanego odstępu QT nie wyklucza ryzyka proarytmii [2]. Wrodzony zespół długiego odstępu QT powoduje zaburzenia w przebiegu komorowego okresu repolaryzacji, co skutkuje wydłużeniem czasu trwania odstępu QT w powierzchniowym zapisie elektrokardiograficznym (EKG). Nabyty

zespół długiego QT jest spowodowany głównie działaniem leków.

Z kolei około 7,5% osób rasy białej jest genetycznie pozbawionych aktywności enzymatycznej CYP2D9 cytochromu P450, koniecznej w procesach metabolicznych leków, które mogą powodować wydłużenie czasu trwania odstępu QT. W przypadku gdy są one nieprawidłowo metabolizowane, w powiązaniu z genetycznymi mutacjami zespołu długiego QT powodują zwiększenie ryzyka incyden- tu arytmii typu TdP, ponieważ wydłuża się okres półtrwania tych leków. Ocena ryzyka jest stosunkowo trudna, szczególnie w przypadku zastosowania leków niekardiologicznych oraz z powodu relatywnie małej częstości występowania tych arytmii. Inny rodzaj ryzyka wynika z odstawienia leku z powodu zagrożenia proarytmicznego (poważnego, lecz stosunkowo rzadkiego) i utraty korzyści wynikających z pozytywnego działania preparatu. Ostatecznie istnieje także ryzyko przemysłowe dla producenta w przypadku późnego wycofania leku z obrotu po zainwestowaniu znacznych finansów w proces jego opracowania.

Do innych przyczyn aLQTS należą: zaburzenia elektrolitowe, choroby serca (zawał serca, kardiomiopatia rozstrzeniowa, wypadanie płotka zastawki mitralnej), schorzenia neurologiczne, niedobory żywieniowe, ciężkie niedożywienie u chorych z jadłowstrętem, przewlekła ekspozycja na działanie związków arsenu [3], suplementacja chlorku cezu [4], płęć żeńska i inne.

Diagnostyka arytmii typu TdP na podstawie standardowego zapisu EKG jest stosunkowo łatwa, mimo że pomiar czasu trwania odstępu QT, a także jego zmienność w zależności od częstości akcji serca pozostają złożonymi zagadnieniami. Leczenie arytmii typu TdP w przypadku niestabilności hemodynamicznej polega na bezzwłocznej kardiowersji elektrycznej. W innych przypadkach leczenie opiera

się na celowym przyspieszeniu częstości akcji serca, na przykład poprzez infuzję izoprenaliny lub też zastosowanie stymulacji elektrycznej mięśnia sercowego, dożylnych infuzji preparatów potasu (w przypadku współistniejącej hipokaliemii) bądź infuzji siarczanu magnezu [5]. Inną alternatywą w dłuższej perspektywie jest odstawienie leków wywołujących i odpowiedzialnych za powstanie arytmii.

Umiarkowany stopień blokady receptorów kodowanych przez gen hERG przy zastosowaniu związków należących do III klasy leków przeciwarytmicznych daje korzystny efekt terapeutyczny. W przeciwieństwie do tego znaczna redukcja prądów płynących przez kanały hERG na skutek defektów genetycznych lub będąca wynikiem niekorzystnych działań zastosowanych leków może prowadzić do rozwoju, odpowiednio, wrodzonego lub też nabytego zespołu długiego QT charakteryzującego się wydłużeniem czasu trwania potencjału czynnościowego, jak również wydłużeniem odstępu QT w powierzchniowym zapisie EKG oraz zwiększonym ryzykiem wystąpienia arytmii typu TdP i następczej nagłej śmierci sercowej. Zespół długiego QT wywołany stosowaniem leków charakteryzuje się wydłużonym czasem trwania skorygowanego odstępu QT oraz zwiększonym ryzykiem wystąpienia polimorficznego częstoskurczu komorowego (VT, *ventricular tachycardia*). Związki farmakologiczne należące do III klasy leków przeciwarytmicznych wydłużają okres repolaryzacji (wydłużają okres refrakcji elektrycznej) przez zablokowanie odkomórkowych prądów potasowych (wydłużenie czasu trwania odstępu QT) z typowym słabym wpływem na okres depolaryzacji (bez wpływu na czas trwania zespołu QRS).

Wszystkie leki, które wydłużają czas trwania skorygowanego odstępu QT, blokują szybki komponent opóźnionego prądu prostującego (IKr). Niektóre leki wydłużają czas trwania skorygowanego odstępu QT w sposób zależny od dawki, inne zaś wywołują ten efekt niezależnie od stężenia [1]. Wzrastający poziom wiedzy na temat zagadnień związanych z funkcją kanałów hERG oraz molekularnymi mechanizmami kontroli przepływu prądów przez te kanały umożliwia poprawę skuteczności profilaktyki i leczenia zaburzeń okresu repolaryzacji komórek mięśnia sercowego związanych z kanałami hERG.

U większości pacjentów, u których rozwinęła się wywołana przez leki arytmia typu TdP, można wskazać istniejące wcześniej i leżące u jej podstaw czynniki ryzyka. Najpowszechniejszym z nich jest płeć żeńska. Do leków, które mogą wywoływać arytmie typu TdP, należą: związki zaliczane do klas IA oraz III leków przeciwarytmicznych, antybiotyki klasy

makrolidów, pentamidyna, leki z grupy związków przeciwmalarycznych, leki przeciwpyschotyczne, trójjodek arsenu oraz metadon. Leki te trzeba stosować szczególnie ostrożnie u kobiet ze skłonnością do bradykardii.

### **Blokada kanałów potasowych**

Kanały potasowe, szczególnie te należące do grupy „opóźnionych kanałów prostujących”, są aktywowane podczas okresu repolaryzacji (trzecia faza) potencjału czynnościowego. Blokada kanałów potasowych wydłuża czas trwania potencjału czynnościowego.

Wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego najczęściej skutkuje wzrostem efektywności okresu refrakcji mięśnia sercowego. Wiele z leków, które wydłużają czas trwania okresu repolaryzacji (III klasa leków przeciwarytmicznych, blokery kanałów potasowych), wykazuje ujemną lub odwrotną zależność w stosunku do częstości akcji serca.

Wymienione leki wykazują bardzo znikomy efekt wydłużenia okresu repolaryzacji w obrębie tkanek, w których okres ten przebiega w gwałtowny sposób. Leki te mogą wydłużać czas trwania okresu repolaryzacji w obrębie wolno depolaryzujących tkanek lub w okresie następującym po długiej pauzie kompensującej, wywołując zarazem zaburzenia okresu repolaryzacji i arytmie typu TdP.

Proces repolaryzacji kardiomiocytów odbywa się głównie za sprawą szybkiego komponentu opóźnionego potasowego prądu prostującego (IKr), który jest kodowany przez gen hERG. Inhibicja prądów potasowych przepływających przez kanały kodowane przez hERG przy udziale związków należących do III klasy leków przeciwarytmicznych (tab. 1) powoduje wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego komórki, co jest odpowiedzialne za korzystny, przeciwarytmiczny efekt działania leku. Odwrotnie, nadmierne wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego komórki mięśnia sercowego wskutek zastosowania różnego typu leków przeciwarytmicznych i nieprzeciwarytmicznych może prowadzić do rozwoju aLQTS, który wiąże się z ryzykiem rozwoju arytmii typu TdP i następczej nagłej śmierci sercowej [6].

### **I. Główny związek reprezentujący III klasę leków przeciwarytmicznych**

#### **Amiodaron**

Mimo że amiodaron został dopuszczony przez amerykańską Agencję ds. Leków i Żywności (FDA, *Food and Drug Administration*) do stosowania

**Tabela 1.** Leki przeciwaritmiczne klasy III

<b>I. Główny przedstawiciel</b>
Amiodaron
<b>II. Leki nowej generacji</b>
Dofetilid
Dronedaron
Azimilid
Ibutilid
<b>III. Inne leki</b>
Trecetilid
Tedisamil
Ersentilid
Ambasilid
Chromanol 293B
Sematilid
<b>IV. Inne starsze leki</b>
Sotalol (lek należący zarówno do II, jak i III klasy)
Bretylium

Uwaga: W niniejszej publikacji nie uwzględniono leków klasy IV.

tylko w przypadkach opornych arytmii komorowych, lek ten jest jednym z najczęściej przepisywanych preparatów przeciwaritmicznych w Stanach Zjednoczonych. Stanowi on zarazem „złoty standard” w przypadku prewencji nawrotów migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*). Amiodaron jest jednym z najefektywniejszych leków; wykazuje też łagodnie wyrażony potencjał proarytmiczny. Korzystny profil efektywności leku podczas procesu remodelingu elektrycznego mięśnia sercowego oraz szczególnie istotnie zaznaczone podczas stosowania amiodaronu wydłużenie czasu trwania refrakcji przedsionkowej we wczesnej fazie remodelingu elektrycznego mogą wyjaśniać jego wyższość pod względem skuteczności klinicznej nad innymi lekami przeciwaritmicznymi [7]. Amiodaron cechuje się niską częstością wywoływania kardiologicznych zdarzeń niepożądanych, wliczając w to arytmie typu TdP. Długookresowe stosowanie amiodaronu u kobiet w starszym wieku może skutkować wystąpieniem złożonego bloku zarówno szybkiego (IKr), jak i wolnego (IKs) komponentu opóźnionego, odkomórkowego prądu potasowego (IK), co w zapisie EKG przekłada się na większe od przewidywanego wydłużenie czasu trwania odstępu QT, nasilenie stopnia przezściennej dyspersji okresu repolaryzacji oraz rozdwojenie załamka T. Nierównomierność w zakresie regresji wydłużonego okresu repolaryzacji umożliwia wyodrębnienie obydwu komponentów prądu IK w obrębie rozdwojonej morfologii załamka T, co stanowi argument przeciwko uznawaniu fali U

za oddzielną całość. Ciche mutacje genów kodujących kanały jonowe lub też polimorfizmy tych genów i tak zwana regulacja „w dół” beta-adrenergicznej aktywacji kanałów IKs może leżeć u podstaw nietypowego przebiegu okresu repolaryzacji. Nierównomierność regresji wydłużonego przez działanie amiodaronu okresu repolaryzacji może stanowić bardzo istotne zagadnienie kliniczne [8]. Amiodaron powinien być stosowany w ramach ścisłej kontroli lekarskiej u pacjentów, którzy odniosą z tego faktu największe korzyści kliniczne, czyli: u chorych z AF oraz dysfunkcją lewej komory mięśnia sercowego, z utrwaloną formą częstoskurczu komorowego (sVT, *sustained ventricular tachycardia*), u chorych poddawanych operacjom kardiochirurgicznym, a także u osób z wszczepionym kardioverterem-defibrylatorem serca (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) i następczymi objawowymi defibrylacjami [9]. Mimo że lek ten jest bardzo skuteczny w terapii wielu różnych rodzajów arytmii, to liczne działania niepożądane [10–13] ograniczają jego zastosowanie kliniczne. Są one dość powszechne (> 75% pacjentów), a częstość ich występowania dodatkowo się zwiększa po roku przyjmowania. Niektóre z działań toksycznych amiodaronu mogą być śmiertelne. Długi czas półtrwania leku (25–110 dni) dodatkowo wydłuża okres toksyczności.

## II. Nowa generacja leków

### Dofetilid

**Struktura chemiczna.** Dofetilid jest nowym, wysoce swoistym związkiem należącym do III klasy leków przeciwaritmicznych. Chemicznie dofetilid stanowi pochodną metanosulfonanilidową.

**Mechanizm działania.** Dofetilid jest relatywnie nowym związkiem należącym do III klasy leków przeciwaritmicznych, który selektywnie blokuje szybki komponent sercowych opóźnionych kanałów prostujących. Dofetilid działa na drodze selektywnej blokady szybkiego komponentu opóźnionego, prostującego, odkomórkowego prądu potasowego (IKr). Lek prawdopodobnie pierwotnie blokuje kanały zaktywowane i ma znacznie niższe powinowactwo dla kanałów zamkniętych lub inaktywowanych [14]. W stężeniach nanomolarnych związek ten wydłuża zarówno przedsionkowy, jak i komorowy okres refrakcji efektywnej, a także czas trwania potencjału czynnościowego. Dofetilid prawdopodobnie nie wchodzi w interakcje z innymi kanałami jonowymi kardiomiocytów, co tłumaczy minimalny wpływ tego leku na szybkość przewodzenia, parametry kurczliwości mięśnia sercowego, a także na systemowe warunki hemodynamiczne.



W przeciwieństwie do innych leków przeciwaritmicznych, dofetilid podawany doustnie nie zwiększa śmiertelności pacjentów z ostrym zawałem serca lub zastoinową niewydolnością serca. Fakt ten jest bardzo istotny, ponieważ dzięki tym właściwościom dofetilid stanowi alternatywny lek stosowany w przypadku kardiowersji elektrycznej migotania bądź trzepotania przedsionków, a także lek podtrzymujący rytm zatokowy po kardiowersji u pacjentów z dużym ryzykiem nagłej śmierci sercowej [15].

Dofetilid wydłuża czas trwania odstępu QT, jednocześnie nieznacznie wpływając na stopień dyspersji odstępu QT. Lek nie wpływa na parametry przewodzenia, takie jak czas trwania odstępów: PA, AH, M HV, PR oraz na czas trwania zespołu QRS; nie wpływa też na długość cyklu podstawowego ani na czas trwania okresu refrakcji węzła zatokowego.

**Eliminacja.** Eliminacja leku odbywa się drogą nerkową i wątrobową (rodzina CYP3A4). U pacjentów z chorobami nerek można stwierdzić wyższe stężenie leku we krwi, co może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Bezpieczeństwo stosowania leku w przypadku chorób wątroby nie zostało do tej pory określone.

**Dawkowanie.** W przypadku formy doustnej (kapsułki): dorośli — 125–500  $\mu\text{g}$  2 razy dziennie.

**Zastosowanie kliniczne.** Przerywanie arytmii nadkomorowych (prewencja napadowego migotania lub trzepotania przedsionków), a także częstoskurczów komorowych [na drodze zwiększenia elektrycznego progu dla indukowanego VT lub migotania komór (VF, *ventricular fibrillation*)]. Dofetilid został zaakceptowany przez FDA jako lek służący do konwersji i podtrzymywania rytmu zatokowego u pacjentów z przetrwałym AF, nie jest natomiast wskazany u pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków.

### Główne badania kliniczne z użyciem dofetilidu

**Badanie EMERALD** (*The European and Australian Multicenter Evaluative Research on AF Dofetilide*). Było to europejsko-australijskie wieloośrodkowe badanie kliniczne oceniające zastosowanie dofetilidu w przypadku migotania przedsionków. Miało ono na celu określenie optymalnej dawki leku, a jego pierwotnym założeniem była ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności podawanych doustnie dofetilidu i sotalolu w prewencji nawrotów migotania przedsionków. Arytmię typu TdP zaobserwowano w 3 przypadkach, wszystkie u kobiet przyjmujących dofetilid w dawce 500  $\mu\text{g}$  2 razy dziennie. Wyniki powyższego badania sugerują, że dofetilid stanowi nową, efektywną opcję terapeutyczną w leczeniu migotania

przedsionków. Jednak zastosowanie relatywnie małej dawki sotalolu, a także opublikowanie wyników badania jedynie w postaci streszczenia, jak również wstępne wykluczenie potwierdzenia utrzymania rytmu zatokowego jedynie u pacjentów wcześniej poddanych kardiowersji i włączonych do analizy podtrzymującej, wywołuje wiele pytań dotyczących wiarygodności tego badania. Doustne podawanie mleczanu-1 magnezu spowodowało wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia magnezu, a także skrócenie czasu trwania odstępu QT u pacjentów przyjmujących jednocześnie sotalol oraz dofetilid [16].

**Badanie SAFIRE-D** (*Symptomatic Atrial Fibrillation Investigation Research on Dofetilide*). Badanie to dotyczyło zastosowania dofetilidu w objawowym migotaniu przedsionków. Oceniano w nim zdolność dofetilidu podawanego doustnie do przywracania i podtrzymywania rytmu zatokowego u pacjentów z przewlekłym (85% przypadków) migotaniem lub trzepotaniem przedsionków.

Po włączeniu do badania pierwszych 105 chorych zmieniono protokół dawkowania leku, dostosowując je do wyjściowych parametrów wydolności nerek (klirens kreatyniny), a także do zmian w zakresie czasu trwania odstępu QTc. Zaobserwowano 2 przypadki niezakończonych zgonem arytmii typu TdP, które zakwalifikowano jako wynik terapii dofetilidem; obydwie wystąpiły w ciągu pierwszych 3 dni terapii. Wydłużenie czasu trwania odstępu QTc stało się w 10 przypadkach powodem wykluczenia uczestnika z badania oraz wystąpienia 1 przypadku nagłej śmierci. Dostosowania dawki leku opartego na wielkości klirensu kreatyniny lub też wydłużenia czasu trwania odstępu QTc wymagało około 33% pacjentów uczestniczących w badaniu. Podsumowując, wyniki badania SAFIRE-D udowodniły, że w porównaniu z placebo w pierwszym roku stosowania dofetilid jest istotnie bardziej efektywny w podtrzymywaniu rytmu zatokowego. Jednak całkowitą efektywność tego leku oceniono jako umiarkowaną, co było prawdopodobnie skutkiem dużej częstości występowania niewydolności serca w badanej populacji. Ostatecznie w wyniku tego badania uznano także konieczność rozpoczynania terapii dofetilidem w warunkach szpitalnych z następczym dostosowaniem dawkowania na podstawie wartości klirensu kreatyniny w celu zminimalizowania ryzyka proarytmii.

**Badanie DIAMOND** (*Danish Investigations of Arrhythmias and Mortality on Dofetilide*). W powyższym badaniu udowodniono, że podawanie dofetilidu nie wpływa na wartość współczynnika śmiertelności u pacjentów po zawale serca z upośledzoną funkcją lewej komory. Ze względu na wyniki tego

badania wielu lekarzy stosuje dofetilid w leczeniu AF u pacjentów z upośledzoną czynnością lewej komory.

**Działania niepożądane.** Ze względu na bardzo specyficzny sposób działania dofetilid charakteryzuje się małą częstością występowania systemowych efektów ubocznych terapii. Dofetilid reprezentuje stosunkowo obiecujący i nowy związek należący do III klasy leków przeciwaritmicznych [18].

Podobnie jak w przypadku innych leków upośledzających przepływ przez kanały potasowe, wydłużenie czasu trwania odstępu QT występujące u pacjentów przyjmujących dofetilid może być powikłane wystąpieniem arytmii typu TdP. Jest to najpoważniejsze działanie niepożądane terapii. Częstość występowania arytmii typu TdP zależy od przyjmowanej dawki i wynosi 0,3–10,5%. Ryzyko wystąpienia arytmii ma prawdopodobnie charakter zależny od dawki. Częstość występowania arytmii typu TdP związana ze stosowaniem dużych dawek dofetilidu jest zwiększona. Ryzyko powstania indukowanej arytmii typu TdP można zmniejszyć, stosując odpowiednie środki ostrożności podczas rozpoczynania terapii, takie jak: hospitalizacja trwająca przynajmniej 3 dni w celu wykonania seryjnych oznaczeń stężenia kreatyniny, ciągła kontrola telemetryczna elektrokardiograficznego zapisu pracy serca, a także łatwa dostępność urządzeń służących do defibrylacji. Zaawansowana niewydolność serca, płeć żeńska oraz czas trwania odstępu QTc umożliwiają w pewnym stopniu identyfikację pacjentów cechujących się dużym ryzykiem powstania wczesnej arytmii typu TdP podczas terapii z zastosowaniem dofetilidu. U pacjentów z ostrym zawałem serca rzadziej niż u chorych z przewlekłą niewydolnością serca rozwija się arytmia typu TdP [19].

W przypadku chorych z napadowym AF i prawidłową funkcją lewej komory skuteczność leczenia z zastosowaniem dofetilidu była mniejsza niż 20%. Mimo środków ostrożności, poważne pro-arytmie (główne działanie niepożądane dofetilidu ograniczające jego stosowanie) ciągle występowały u pacjentów poddanych długookresowej kontroli klinicznej [20]. Dofetilid jest zasadniczo lekiem dość dobrze tolerowanym, jednak podobnie jak w przypadku innych preparatów przeciwaritmicznych z tej klasy, z jego stosowaniem wiąże się ryzyko wystąpienia arytmii typu TdP jako konsekwencji terapii. Ryzyko to można zmniejszyć poprzez: dostosowanie dawki do wartości klirensu kreatyniny oraz czasu trwania odstępu QT(c), selekcję pacjentów pod względem braku znanych czynników ryzyka dla powstania arytmii typu TdP oraz przeprowadzanie procedury włączenia leku (pierwsze 3 dni) w monitorowanych warunkach szpitalnych.

**Ciąża.** Dotychczas nie przeprowadzono badań z użyciem dofetilidu u kobiet w ciąży. Jednak w badaniach wykonanych na zwierzętach udowodniono, że dofetilid wywołuje wrodzone defekty płodu.

**Okres karmienia piersią.** Nie wiadomo, czy dofetilid przenika do mleka karmiącej matki. Jednak firmy farmaceutyczne nie zalecają karmienia piersią podczas terapii dofetilidem.

#### **Interakcje z innymi lekami:**

- leki przeciwaritmiczne lub inne leki kardiologiczne, na przykład amiodaron, stosowane przez ostatnie 3 miesiące;
- antybiotyki klasy makrolidów lub trimetoprim (stosowany sam bądź łącznie z sulfametoksazolem) (rodzina CYP3A4);
- bepridil;
- cimetydyna;
- cizaprid;
- megestrol;
- leki z grupy pochodnych fenotiazyn, takie jak prochlorperazyna bądź trifluoperazyna;
- leki należące do grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, takie jak amitrypylina lub dezipramina;
- werapamil może wywołać niemiarową akcję serca;
- hydrochlorotiazyd/triamteren może spowodować zwiększenie stężenia dofetilidu w osoczu krwi.

#### **Dronedaron**

Dronedaron jest nowym i poddawanym obecnie wielu badaniom lekiem przeciwaritmicznym, który chemicznie stanowi pochodną benzofuranu. W założeniu powinien się cechować tymi samymi właściwościami co amiodaron przy znacznie mniejszych działaniach niepożądanych [21]. Dronedaron jest antagonistą kanałów potasowych, chemicznie związanym z amiodaronem. Stanowi on nową, niejedową pochodną amiodaronu [22]. Związek ten został zsyntetyzowany przez firmę Sanofi-Aventis jako substancja lecznicza należąca do III klasy leków przeciwaritmicznych. Stosuje się go w leczeniu migotania i trzepotania przedsionków na terenie Europy i Stanów Zjednoczonych. Związek ten wykazuje wiele różnych działań elektrofizjologicznych, takich samych, jakie charakteryzują amiodaron, z wyjątkiem właściwości typowych dla komponentu jodowego. Dronedaron cechuje się, podobnie jak amiodaron, właściwościami wielokanałowej blokady, hamując tym samym przezłonowy przepływ prądów  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , a także wolnego prądu wapniowego przez kanały typu L. Dronedaron ma również, podobnie jak amiodaron, właściwości przeciwadrenergiczne. W przeciwieństwie do amiodaronu dronedaron nie działa na receptory tarczycowe [23].

Dronedaron jest niedawno odkrytym, bezjodowym analogiem amiodaronu (Sanofi Recherche), strukturalnie podobnym do amiodaronu. Wstępne doniesienia badawcze, przynajmniej z etapu badań nad zwierzętami, wskazywały na mniejszą tyreotoksyczność, a także na mniejszy stopień uszkodzenia tkanki płucnej przez dronedaron (w porównaniu z amiodaronem) [24].

Dronedaron cechuje się krótszym okresem półtrwania, dlatego proces wysycania lekiem organizmu jest łatwiejszy niż w przypadku amiodaronu. Jeżeli istotnie okaże się, że dronedaron cechuje się mniejszym stopniem toksyczności, fakt, że może on być podawany znacznie szybciej, stanowiłby istotną zaletę tego leku. Jednak aby do końca określić i ewentualnie potwierdzić wspomniane cechy dronedaronu, należy poczekać na zakończenie trwających właśnie badań.

Dronedaron redukuje nerkowy klirens kreatyniny oraz N-metylonikotyamidu o około 18%, bez dowodów na jednoczesny wpływ na stopień filtracji kłębuszkowej, nerkowy przepływ osocza czy zmiany w zakresie stężeń elektrolitów. Dane te sugerują specyficzną, częściową inhibicję kanalikowych transporterów kationów organicznych. W związku z tym podczas terapii dronedaronem oczekuje się ograniczonego wzrostu stężenia kreatyniny w osoczu krwi, co nie oznacza jednak obniżenia sprawności funkcji nerek [25].

Badania nad farmakologicznymi środkami przeciwarrytmicznymi służącymi do leczenia AF rozwijają się w kilku kierunkach. Podejmuje się starania, aby zmodyfikować istniejące już leki, na przykład amiodaron, aby poprawić profil bezpieczeństwa i zredukować działania niepożądane leku [26]. Dronedaron znacznie hamuje automatyzm węzła zatokowego, co skutkuje zmniejszeniem częstości spontanicznej akcji serca, amplitudy potencjału czynnościowego, a także redukcją stopnia nachylenia krzywej potencjału czynnościowego podczas czwartej fazy depolaryzacji.

Podczas podawania zarówno amiodaronu, jak i dronedaronu zaobserwowano zależny od dawki izoproterenolu wzrost automatyzmu węzła zatokowego. Dronedaron przypomina amiodaron pod względem zakresu działania w obrębie III klasy preparatów przeciwarrytmicznych, a także wpływu sympatykolytycznego, co wskazuje na jego potencjał jako leku o wyjątkowej aktywności przeciwarrytmicznej pozbawionego prawdopodobnie efektów ubocznych pośredniczonych przez reszty jodowe, które zawiera amiodaron.

Dronedaron wydłuża czas trwania odstępu RR oraz QT w zależności od zastosowanej dawki, nie

wpływając na dobowy profil zmienności akcji serca. Relatywne wydłużenie czasu trwania odstępu QT, QTc oraz RR przez dronedaron ma istotne znaczenie. Czas trwania odstępu QTc nie cechuje się wyraźnie określonym dobowym cyklem, co sugeruje, że dobowy cykl zmian czasu trwania odstępu QT jest głównie odzwierciedleniem dobowych zmian czasu trwania odstępu RR [27]. Dronedaron może stanowić użyteczny lek przeciwarrytmiczny alternatywny do amiodaronu w leczeniu arytmii nadkomorowych [28]. Stanowi on zarazem nową metodę farmakoterapii migotania przedsionków [26]. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, aby ostatecznie można było ocenić bezpieczeństwo dronedaronu oraz jego miejsce we współczesnej terapii przeciwarrytmicznej [29]. W dwóch identycznych, wielośrodkowych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanych badaniach klinicznych dronedaron (podawany w dawce 400 mg 2 razy dziennie) był istotnie bardziej efektywny niż placebo w podtrzymywaniu rytmu zatokowego oraz redukcji częstości akcji komórek podczas nawrotów migotania lub trzepotania przedsionków. Dodatkowo, częstość powikłań płucnych, a także powikłań tarczycowych oraz zaburzeń czynności wątroby nie wzrosła istotnie w grupie otrzymującej dronedaron [30].

**Badanie DAFNE** (*Dronedaron Atrial Fibrillation Study after Electrical Cardioversion*) [31]. Badanie to zaplanowano po to, by określić najbardziej optymalną pod względem skuteczności i bezpieczeństwa dawkę dronedaronu w profilaktyce napadów AF po skutecznej kardiowersji. Było to pierwsze prospektywne i randomizowane badanie przeprowadzone w tym celu. Jego wyniki potwierdziły, że stosowanie dronedaronu w dziennej dawce 800 mg jest skuteczną i bezpieczną terapią zapobiegającą nawrotom AF po przeprowadzonej wcześniej kardiowersji. Udowodniono także brak efektów ubocznych stosowania leku ze strony gruczołu tarczycowego oraz nie stwierdzono działania proarytmicznego. Cechy te należą do ważnych właściwości dronedaronu.

**Badanie ATHENA** (*A Trial with Dronedaron to Prevent Hospitalization or Death in Patients with Atrial Fibrillation*) stanowi interwencyjne, prewencyjne, randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, międzynarodowe badanie poświęcone skuteczności zastosowania dronedaronu (400 mg przyjmowane 2 razy dziennie) stosowanego przez przynajmniej 12 miesięcy u pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków w porównaniu z placebo. Celem badania była ocena skuteczności zastosowania dronedaronu w ramach profilaktyki kolejnych hospitalizacji



oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Pierwszorzędowy parametr skuteczności stanowił złożony punkt końcowy, na który składały się hospitalizacja z przyczyn naczyniowo-sercowych oraz zgon. Drugorzędowy parametr skuteczności stanowił punkt końcowy złożony z następujących zdarzeń: śmierć z jakiegokolwiek przyczyny, śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z innych powodów.

Wcześniej firma Sanofi-Aventis przeprowadziła dwa zasadnicze badania III fazy dotyczące stosowania dronedaronu w migotaniu przedsionków. W badaniach **EURIDIS** Dronedaron for the Maintenance of Sinus Rhythm (*EUROpean trial In AF or flutter patients for the maintenance of SR*) oraz **ADONIS** (*American-Australian-African Trial with Dronedaron in Atrial Fibrillation/Flutter Patients for the Maintenance of SR*) udowodniono istotną skuteczność dronedaronu stosowanego w dawce 400 mg podawanej 2 razy dziennie w zakresie profilaktyki nawrotów AF (w porównaniu z placebo). Do badania włączono 1237 pacjentów z rytmem zatokowym podczas okresu randomizacji. Wyniki udowodniły, że dronedaron cechuje się działaniem przeciwaritmicznym oraz dobrym stosunkiem korzyści do ryzyka, przy braku efektu proarytmicznego.

Badanie **ERATO** (*Efficacy and safety of dronedaron for The Control of ventricular rate*) odbyło się w 35 ośrodkach znajdujących się w 9 krajach europejskich. W badaniu oceniano zastosowanie dronedaronu u 174 włączonych do niego pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków. Dronedaron był także poddawany badaniom II fazy w Japonii w zakresie leczenia AF, jednak wyników tych badań nie opublikowano.

W badaniu **ANDROMEDA** poruszono aspekty bezpieczeństwa stosowania dronedaronu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca oraz umiarkowaną lub ciężką niewydolnością lewej komory. Zastosowanie dronedaronu wydaje się efektywne w zakresie profilaktyki nawrotów migotania lub trzepotania przedsionków.

Arytmia typu TdP, najpoważniejsze działanie niepożądane związane z terapią amiodaronem, nie była dotąd opisywana u ludzi w trakcie terapii dronedaronem. Dronedaron ma znikomy wpływ na funkcje gruczołu tarczowego oraz stężenie hormonów w eksperymentalnym modelu zwierzęcym, a także nie wywiera żadnego wpływu na czynność ludzkiego gruczołu tarczowego, co udowodniono w badaniach klinicznych. Dronedaron wydaje się użytecznym lekiem w prewencji nawrotów migotania lub trzepotania przedsionków u pacjentów z małym ryzykiem.

W celu dostarczenia dalszych dowodów skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dronedaronu potrzebne są dalsze badania eksperymentalne oraz długookresowe badania kliniczne [32]. Dronedaron działa na drodze zablokowania kanałów potasowych, sodowych oraz wapniowych; wykazuje także właściwości przeciwadrenergiczne. Lek oceniano, stosując dawki 400, 600 i 800 mg podawane 2 razy dziennie. Dronedaron stosowany w badaniach klinicznych wydłuża czas do kolejnego nawrotu AF do około 60–158 dni (w porównaniu z 5–59 dni w przypadku placebo) oraz zmniejsza częstość akcji serca podczas napadu AF o około 12–25 uderzeń/min. Do głównych działań niepożądanych należą objawy ze strony układu żołądkowo-jelitowego oraz ryzyko rozwoju proarytmii. Dronedaron może zwiększać ryzyko śmierci u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca [29].

Dronedaron i amiodaron wykazują podobną skuteczność przeciwaritmiczną u pacjentów po zawale serca, częściowo poprzez zapobieganie niejednorodnościom okresu repolaryzacji. Jednak stosowanie dronedaronu zwiększa śmiertelność spowodowaną bradyarytmią wtórnie do jego działania ujemnego inotropowego [33].

### Azimilid

**Mechanizm działania.** Azimilid jest badaniem obecnie związkiem należącym do III klasy leków przeciwaritmicznych, który blokuje zarówno szybki (IKr), jak i wolny (IKs) komponent opóźnionego, prostującego prądu potasowego. Lek ten nie został, jak dotąd, zaaprobowany do stosowania w żadnym z krajów.

Azimilid jest blokerem kanałów potasowych, podobnie jak dofetilid czy sotalol, jednak blokuje on zarówno komponent IKr, jak i IKs. Nie działa on, inaczej niż sotalol (inny lek należący do III klasy leków przeciwaritmicznych), jako beta-adrenolityk. W przeciwieństwie do sotalolu azimilid nie wykazuje odwrotnej zależności od częstości akcji serca, a więc jego właściwości oraz skuteczność nie wiążą się z częstością akcji serca. Azimilid można podawać w dawce jednorazowej; cechuje się on ograniczonymi zmianami dotyczącymi zakresu stężenia leku we krwi.

**Biodostępność.** Dostępność biologiczna azimilidu wynosi około 85%. Szczyt swojego stężenia we krwi lek ten osiąga po około 6–8 godzinach od podania.

**Eliminacja.** Azimilid cechuje się długim okresem półtrwania (do ok. 4 dni lub 114 godzin); jest wstępnie metabolizowany w wątrobie [34].

**Dawkowanie.** 75 mg lub 125 mg dziennie.



**Zastosowanie kliniczne.** Azimilid zsyntetyzowano w celu leczenia zarówno nadkomorowych, jak i komorowych tacharytmii. Stosowanie azimilidu wiązało się z trendem w kierunku zwiększonej skuteczności w zakresie podtrzymywania rytmu zatokowego u pacjentów z AF, przy braku istotności statystycznej [35]. Lek ten nie wykazuje klinicznie bądź statystycznie istotnej skuteczności dotyczącej redukcji ryzyka nawrotu arytmii u pacjentów ze strukturalną chorobą serca, u których przeprowadzono kardiowersję migotania przedsionków do rytmu zatokowego [36].

Najważniejsze randomizowane, prospektywne i kontrolowane placebo badanie poświęcone azimilidowi — **ALIVE** (*AzimiLide post Infarct surVival Evaluation*) przedstawiono w trakcie sesji *Highlights* odbywającej się w 2001 roku podczas Spotkania Naukowego *American Heart Association* [37].

W badaniu tym oceniano efekt zastosowania 75 mg i 100 mg azimilidu w odniesieniu do całkowitej śmiertelności (z uwzględnieniem wszelkich przyczyn) w grupie 3717 pacjentów z ostrym zawałem serca (5–21 dni po zawale) należących do grupy ryzyka nagłej śmierci. Główny nacisk położono na badania nad 100 mg dawką azimilidu.

Pierwszorzędowym celem badania ALIVE była ocena wpływu dawki 100 mg azimilidu na ogólną śmiertelność u pacjentów z ostrym zawałem serca, którzy cechowali się frakcją wyrzutową lewej komory na poziomie 15–35%. Drugim celem było wyodrębnienie grupy pacjentów o zakładanym wyższym ryzyku na podstawie niższych wartości parametrów zmienności rytmu serca.

Zastosowano analizę wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT, *intention-to-treat analysis*); 1690 pacjentów otrzymało placebo, natomiast 1691 chorym podano azimilid w dawce 100 mg. Całkowita śmiertelność w obu grupach była jednakowa. Podawanie leku raz dziennie rozpoczęto w 73% przypadków podczas pobytu w szpitalu, zaś w 27% — w warunkach ambulatoryjnych. W porównaniu z placebo (1,2%;  $p = 0,04$ ) u mniejszej liczby chorych otrzymujących azimilid w dawce 100 mg, u których początkowo rejestrowano rytm zatokowy, rozwinęło się migotanie lub trzepotanie przedsionków (0,5%).

Zarówno dawka 100 mg, jak i 75 mg azimilidu cechowała się podobnym profilem bezpieczeństwa stosowania. W przypadku pacjentów otrzymujących 100 mg azimilidu współczynniki częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych incydentów sercowo-naczyniowych wynosiły odpowiednio 38,2% oraz 28,4% i były porównywalne do współczynników przy zastosowaniu placebo

(odpowiednio 37,8% oraz 30,8%). Komitet ds. Zdarzeń Niepożądanych odnotował i sklasyfikował jako arytmie typu TdP 5 przypadków w grupie otrzymującej azimilid (0,3%) w porównaniu z 1 przypadkiem w grupie stosującej placebo (0,1%). Każdy z przypadków wystąpienia arytmii typu TdP wiązał się z obecnością u danego chorego przynajmniej jednego czynnika ryzyka, jak na przykład: wiek powyżej 65 lat, płeć żeńska, stosowanie leków z grupy diuretyków, hipokaliemia i/lub hipomagnezemia bądź bradykardia.

U pacjentów otrzymujących azimilid w dawce 100 mg częściej stwierdzano neutropenię w porównaniu z chorymi stosującymi placebo (0,9% vs. 0,2%). Wszystkie przypadki neutropenii wystąpiły w okresie od 25. do 48. dnia stosowania leku (w grupie azimilidu). Żaden z pacjentów nie przeszedł zagrażającej życiu infekcji; wszyscy chorzy powrócili do zdrowia w ciągu 1–18 dni, z wyjątkiem 1 osoby, u której nowy zawał serca zakończył się zgonem.

Podsumowując, azimilid podawany pacjentom po zawale serca obciążonym dużym ryzykiem, którzy cechują się istotnym zaburzeniem czynności lewej komory, w porównaniu z placebo nie wykazuje żadnych różnic w zakresie śmiertelności całkowitej, a także wydaje się pozytywnie wpływać na prewencję nawrotów migotania lub trzepotania przedsionków. Azimilid nie poprawia ani nie pogarsza śmiertelności wśród pacjentów po zawale serca. Niskie wskaźniki zmienności rytmu serca niezależnie wyodrębniają podgrupę chorych z dużym ryzykiem zgonu. Uogólniając, azimilid jest bezpiecznym i skutecznym lekiem w terapii migotania lub trzepotania przedsionków u pacjentów po zawale serca z zaburzoną czynnością lewej komory [38].

Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności wymaga przeprowadzenia kontrolowanych placebo badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku, jak również badań określających śmiertelność u pacjentów z istotnym schorzeniem mięśnia sercowego. Azimilid poddano badaniom tego typu i pozytywnie oceniono, jednak prawie wszystkie z prób poświęconych temu leкови przeprowadzono w warunkach pozaszpitalnych. Według preferencji FDA konieczne jest wykonanie kolejnych badań w warunkach szpitalnych, po to by zweryfikować wyniki otrzymywane do tej pory w warunkach ambulatoryjnych i umożliwić ściślejsze monitorowanie stanu chorego.

Azimilid istotnie zmniejszył częstość nawrotów VT lub VF przerywanego wyładowaniem elektrycznym bądź sekwencją stymulacji przeciwarytmicznej u pacjentów z wszczepionym ICD, redukując w ten sposób ryzyko objawowego VT [39].

Antyarytmiczna skuteczność azimilidu jest jedynie minimalnie większa niż placebo, jednak istotnie mniejsza niż w przypadku sotalolu u pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków. Umiarkowana skuteczność przeciwaritmiczna oraz duża częstość występowania arytmii typu TdP, a także istotne wydłużenie czasu trwania QTc silnie ograniczają zastosowanie azimilidu w leczeniu migotania przedsionków [40].

**Działania niepożądane.** Najczęstszym opisywanym efektem ubocznym terapii z zastosowaniem azimilidu jest ból głowy. Rzadszymi poważnymi działaniami niepożądanymi są wczesna, odwracalna neutropenia oraz arytmia typu TdP. Z przyjmowaniem leku wiąże się minimalnie zwiększone ryzyko rozwoju neutropenii, które pojawia się relatywnie wcześnie i jest odwracalne. Ze względu na występowanie neutropenii z tak małą częstością FDA stwierdziła, że konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań z większą liczbą pacjentów w celu weryfikacji, czy neutropenia zawsze występuje tak szybko w czasie leczenia i czy jest odwracalna. Te wyniki pozwoliłyby na wprowadzenie nowych, odpowiednich wytycznych stosowania leku.

Badania poświęcone azimilidowi i jego zastosowaniu w leczeniu AF wskazują, że całkowita częstość występowania arytmii typu TdP wynosi zaledwie 0,5% [41]. Arytmia tego typu jest najpoważniejszym działaniem niepożądanym i stwierdza się ją u pacjentów z innymi czynnikami predysponującymi, wliczając hipokaliemię.

Związana ze stosowaniem azimilidu arytmia typu TdP cechuje się parametrami oraz czynnikami ryzyka podobnymi jak stwierdzane w przypadku podawania innych blokerów kanałów IKr. Jednak istotną różnicą pomiędzy tymi lekami są aspekty czasowe występowania arytmii. Incydenty TdP nie pojawiają się w 1. tygodniu stosowania leku. Częstość występowania związanej z zastosowaniem azimilidu arytmii typu TdP wynosi 1% i nie zwiększa się u pacjentów z niską frakcją wyrzutową, nawet płci żeńskiej [42].

**Interakcje.** Nie zaobserwowano istotnych interakcji lekowych z digoksyną lub warfaryną. W zwierzęcym modelu badawczym jednoczesne podawanie ciprofloksacyny oraz azimilidu mogło wydłużać czas trwania odstępu QT oraz zwiększać częstość następczych epizodów arytmii typu TdP [43].

### Ibutilid

Ibutilid jest selektywnym związkiem należącym do III klasy leków przeciwaritmicznych, który podawany dożylnie może przerwać migotanie lub trzepotanie przedsionków. Jest to lek przeciwarit-

miczny, który pomaga sercu wrócić do prawidłowego rytmu zatokowego.

Ibutilid redukuje nieprawidłowe sygnały elektryczne, które wywołują AF poprzez stabilizację tkanki mięśniowej serca. Lek podaje się dożylnie, a jego okres działania jest bardzo krótki. Stosuje się go w ramach kardiowersji farmakologicznej migotania lub trzepotania przedsionków, może jednak wywołać arytmie typu TdP. Ibutilid podaje się w celu szybkiej konwersji migotania przedsionków do prawidłowego rytmu zatokowego. Może on stanowić alternatywę dla kardiowersji elektrycznej lub być stosowany w przypadkach, kiedy zabieg kardiowersji elektrycznej lub procedura znieczulenia są potencjalnie niebezpieczne lub niewłaściwe. Czasami lek ten wykorzystuje się również w celu zwiększenia skuteczności planowanej kardiowersji elektrycznej. Efektywność zastosowania ibutilidu zależy od czasu trwania AF oraz od innych, współistniejących schorzeń mięśnia sercowego. Im dłużej obecne jest migotanie przedsionków, tym słabsza jest skuteczność działania ibutilidu.

Ibutilid jest bardziej efektywny w zakresie przywracania rytmu zatokowego w przypadku ostrego napadu trzepotania przedsionków niż amiodaron, natomiast oba leki są jednakowo skuteczne w przypadku ostrego napadu AF [44].

U dzieci oraz u pacjentów z wrodzonymi chorobami mięśnia sercowego znajdującymi się pod ścisłą kontrolą lekarską ibutilid może stanowić efektywny lek umożliwiający kardiowersję trzepotania przedsionków [45].

Podczas ciąży stosowaną obecnie metodą przerywania migotania lub trzepotania przedsionków jest zewnętrzna kardiowersja prądem stałym. Zarówno lekarze, jak i pacjentki często uważają, że technika ta cechuje się zbyt dużym ryzykiem ze względu na konieczność wprowadzenia chorej w stan głębokiej sedacji lub znieczulenia całkowitego. Ibutilid okazał się skuteczny w przerywaniu objawowego, przetrwałego trzepotania przedsionków u pacjentki w 24. tygodniu ciąży [46]. Podanie amiodaronu w przypadku nieskuteczności ibutilidu może stanowić użyteczny dodatek do obecnych protokołów kardiowersji dla ostrego napadu migotania przedsionków [47]. Farmakologiczna kardiowersja migotania lub trzepotania przedsionków cechuje się współczynnikiem skutecznej konwersji do rytmu zatokowego na poziomie około 60–80%.

Ibutilid stanowi doskonałą opcję terapeutyczną przywracania rytmu zatokowego dla oddziałów ratunkowych. Zastosowanie tego leku może umożliwić uniknięcie konieczności przyjęcia chorego do szpitala, zmniejszenie ryzyka i niedogodności

związanych ze znieczuleniem ogólnym koniecznym do przeprowadzenia kardiowersji elektrycznej, a także pozwala na skrócenie czasu pobytu na oddziale ratunkowym wybranych pacjentów z nowo rozpoznaną arytmia przedsionkową serca [48].

Ibutilid można także zastosować w przypadku konwersji monomorficznego częstoskurczu przedsionkowego z podobną skutecznością jak w przypadku AF, jednak ze znacznie mniejszą niż w przypadku trzepotania przedsionków [49]. Mimo że obserwacja ta nie wpływa na ostateczną efektywność leku, to warto wspomnieć, że wstępne zastosowanie ibutilidu pozwala na zmniejszenie dawek dwufazowej energii stosowanej podczas przekłatkowej kardiowersji elektrycznej. Wstępne podanie ibutilidu ułatwia wykonanie przekłatkowej kardiowersji elektrycznej (z zastosowaniem impulsu jednofazowego) w przypadku migotania przedsionków [50]. Ibutylid jest efektywnym lekiem stosowanym w przypadku kardiowersji ostrego napadu AF u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach ratunkowych przy relatywnie niskim wskaźniku powikłań [51].

Zastosowany dożylnie ibutilid jest bardziej skuteczny niż podawany w ten sam sposób propafenon w przypadku kardiowersji ostrego napadu AF, a działania niepożądane występują rzadziej i są przemijające [52].

**Działania niepożądane.** Ibutylid może wywoływać wiele efektów ubocznych. Lek z tego powodu powinien być stosowany ostrożnie, a pacjent, który otrzymał ibutilid, musi być przez przynajmniej 4 godziny ściśle monitorowany w warunkach szpitalnych. Do działań niepożądanych ibutilidu należy zaliczyć:

- szybką bądź wolną akcją mięśnia sercowego;
- zawroty głowy lub oszołomienie;
- bóle głowy;
- nagłe osłabienie;
- niskie wartości ciśnienia tętniczego;
- kołatania serca;
- wystąpienie gwałtownych, niekontrolowanych rytmów serca: VT, nieutralonego VT, arytmii typu TdP lub VF;
- bloki przewodzenia;
- niewydolność serca;
- nudności;
- uczucie braku powietrza;
- obrzęki stóp lub kostek;
- ciężkie reakcje alergiczne (wysypka, pokrzywka, świąd, trudności w oddychaniu, ucisk w klatce piersiowej, opuchlizna w obrębie jamy ustnej, twarzy, ust, warg lub języka).

### III. Inne leki

#### Trecetilid

Trecetilid jest analogiem ibutilidu, który można przyjmować doustnie. Jego biodostępność ocenia się na około 70%. Charakteryzuje się takim samym mechanizmem działania jak ibutilid.

#### Tedisamil

Tedisamil jest preparatem przeznaczonym do leczenia migotania lub trzepotania przedsionków. Po przeprowadzeniu badań klinicznych późnej fazy związek ten uznano za innowacyjny lek umożliwiający szybką konwersję AF do rytmu zatokowego. Pierwotnie tedisamil był przeznaczony do stosowania jako lek przeciwdławicowy. Lek ten blokuje opóźnione i przemijające odkomórkowe prądy potasowe. W leczeniu choroby niedokrwiennej serca można wykorzystać zmniejszającą się częstość akcji serca. Tedisamil jest lekiem powodującym bradykardię ze względu na swoje możliwości inhibicji kanałów I(to) w obrębie przedsionków. Tedisamil hamuje prąd I(to), kanał dla prądu potasowego (IK), K(ATP), a także kinazę proteinową A aktywującą kanały chlorowe w obrębie komórek, jak również naczyniowe kanały IK oraz kanał IK aktywowany  $Ca^{2+}$  [IK (Ca)]. Tedisamil wydłuża czas trwania potencjału czynnościowego komórek mięśnia sercowego, a także czas trwania odstępu QT mierzonego w powierzchniowym zapisie EKG oraz czas trwania okresu refrakcji. Bradykardia w efekcie zastosowania tedisamilu wiąże się z redukcją zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen. Biegunka jest działaniem niepożądanym tego leku wymagającą przeprowadzenia dalszych badań.

#### Ersentilid

Ersentilid (CK-3579) jest nowoczesnym związkiem o działaniu przeciwaritmicznym, który wykazuje działanie hamujące na szybki komponent opóźnionego prostującego kanału potasowego (IKr) w połączeniu z relatywnie słabą blokadą beta-adrenergiczną. Kombinacja blokad kanału IKr i receptorów beta-adrenergicznych przy zastosowaniu ersantalidu stanowi bardzo skuteczną i bezpieczną interwencję przeciwaritmiczną, wolną od ograniczeń związanych z działaniem każdego innego leku pozbawionego efektu przeciwadrenergicznego. Takie połączenie może być bardzo użyteczne w przypadku pacjentów po zawale serca z dużym ryzykiem arytmii serca.

### Ambasilid

Ambasilid jest przedstawicielem III klasy leków przeciwaritmicznych o udowodnionym wielokierunkowym działaniu blokującym kanały jonowe, charakteryzującym się również aktywnością beta-adrenergiczną. Mimo że określono już elektrofizjologiczne efekty wpływu ambasilidu na poziomie komórkowym, dotychczas nie poddano badaniom naukowym efektu działania tego leku na poszczególne narządy. Ambasilid w sposób zależny od stężenia wydłuża czas trwania odstępu RR, PQ, zespołu QRS, odstępu QT oraz QTc zarówno podczas prawidłowego rytmu zatokowego, jak i w przypadku zredukowanej częstości akcji serca (atriektomia). Całka dP/dt ulega zwiększeniu (jej wartość staje się mniej ujemna) w przypadku wzrastającego stężenia ambasilidu, podczas gdy zastosowanie samego nośnika tego leku wywołuje mniej nasilony ujemny efekt lusitropowy. Ambasilid powoduje korzystną zależność polegającą na znacznie mniejszym stopniu wydłużenia QTc przy niższych wartościach częstości akcji serca [53].

### Chromanol 293B

Chromanol 293B jest główną składową potencjalnego nowego leku należącego do III klasy leków przeciwaritmicznych, który blokuje sercowe kanały potasowe IKs. Lek ten jest relatywnie selektywnym blokerem kanałów IKs. Wydłużanie czasu trwania potencjału czynnościowego spowodowanego jego zastosowaniem jest znacznie mniejsze niż w przypadku podawania blokerów kanałów IKr: 293B może być interesującym narzędziem w badaniach nad fizjologiczną rolą kanałów IKs, a także przeciwaritmicznego potencjału blokady tych kanałów. Leki, które selektywnie hamują kanały IKs, uważa się za związki o potencjalnej aktywności przeciwaritmicznej, ponieważ mogą one istotnie wydłużać czas trwania potencjału czynnościowego w przypadku wysokich wartości częstości akcji serca przy mniejszym stopniu przezściennej depolaryzacji w porównaniu z blokerami kanałów IKr. Kanał IKs jest formowany na drodze połączenia podjednostek KCNQ1 (Kv7.1, KvLQT1) oraz KCNE1 [54].

Mimo że udowodniono, iż chromanol otrzymywany z chromanolu 293B jest relatywnie selektywny w zakresie blokowania kanałów IKs w przypadku niektórych gatunków, to selektywność ta nie została do końca określona. Farmakologiczna blokada kanałów IKs w warunkach braku stymulacji współczulnej odgrywa małą rolę w zakresie wydłużenia potencjału czynnościowego prawidłowych komórek leżących w obrębie komór mięśnia sercowego. Jednak w przypadkach, kiedy rezerwa okresu

repolaryzacji tych komórek jest ograniczona, kanały IKs zaczynają odgrywać coraz większą rolę w zakresie wydłużania czasu trwania potencjału czynnościowego [55].

Blokada kanałów IKs istotnie zmniejsza stopień dyspersji okresu repolaryzacji, zwiększony w przypadku niewydolnego mięśnia sercowego, do wartości obserwowanych w zdrowym sercu. Blokada kanałów IKs cechuje się wyraźnym efektem przeciwaritmicznym bez jednoczesnego ryzyka proarytmicznego, a ponadto wydłuża czas trwania potencjału czynnościowego bez towarzyszącego wzrostu stopnia dyspersji okresu repolaryzacji [56].

### Sematilid

Związek ten stanowi bliski strukturalnie analog N-acetyloprokainamidu należący do III klasy leków przeciwaritmicznych. Preparat ten w warunkach *in vitro* wydłuża czas trwania potencjału czynnościowego, jednak nie redukuje maksymalnego nachylenia wznoszącej się części krzywej potencjału czynnościowego. Określa się go mianem „czystego” przedstawiciela III klasy leków przeciwaritmicznych, który działa głównie poprzez opóźnianie przewodzenia. Profil elektrofizjologiczny sematilidu jest zgodny z efektem typowej blokady odkomórkowych kanałów potasowych oraz wiąże się z izolowanym wydłużeniem czasu trwania okresu efektywnej refrakcji oraz okresu potencjału czynnościowego.

Działanie sematilidu charakteryzuje się istotnym efektem odwracalnej zależności czasu trwania potencjału czynnościowego oraz okresu efektywnej refrakcji od częstości akcji serca. Uważa się, że wygaszanie indukowanych VT po zastosowaniu sematilidu wiąże się z wydłużeniem czasu trwania okresu efektywnej refrakcji komórek prawej komory [57].

Wong i wsp. opublikowali pracę [58], w której przeprowadzili kliniczną ocenę farmakologicznej aktywności sematilidu wśród 14 pacjentów z przewlekłymi, nieutralnymi VT o wysokiej częstości akcji serca. U wszystkich chorych uczestniczących w badaniu przeprowadzono 36 dożylnych infuzji sematilidu (dawka w zakresie 0,15–1,5 mg/kg mc. podana w ciągu 15 min). Badanie było kontrolowane placebo.

Sematilid charakteryzuje się działaniem typowym dla preparatów należących do III klasy leków przeciwaritmicznych: wydłuża czas trwania odstępu QTc w sposób zależny od dawki i stężenia, nie zmienia czasu trwania odstępu PR ani zespołu QRS, a w dużych stężeniach zmniejsza częstość akcji serca. Porównując dawkę leku oraz pole pod krzywą czas–stężenie, dawkę oraz szczytowe stężenie leku



w surowicy krwi, a także szczytowe stężenie leku w surowicy oraz wydłużenie czasu trwania odstępu QTc, zaobserwowano zależności liniowe. Czas trwania odstępu QTc wydłużył się o około 25% w przypadku, kiedy stężenie leku w surowicy wynosiło około 2,0 µg/ml. Średni okres półtrwania eliminacji wynosił 3,6 ± 0,8 godziny, a większość dawki (77 ± ± 13%) została wydalona w niezmienionej postaci z moczem. Stężenie leku w surowicy większe lub równe 0,8 µg/ml powodowało wygaszenie arytmii (5 chorych) lub ją nasilało (3 pacjentów), wliczając 1 chorego który wymagał pilnej kardiowersji elektrycznej z powodu epizodu arytmii typu TdP (2,7 µg/ml) [58].

### Leczenie epizodu arytmii typu torsade de pointes w przypadku nabytego zespołu wydłużonego QT

W przypadku niestabilności hemodynamicznej chorego leczenie arytmii typu TdP polega na natychmiastowej kardiowersji elektrycznej. Pacjentów z TdP w stanie bezpośredniego zagrożenia życia należy bezzwłocznie poddać temu zabiegowi lub defibrylacji oraz podać im lek z wyboru w tego typu stanach klinicznych, czyli dożylny siarczan magnezu (MgSO<sub>4</sub>). Podanie magnezu jest zazwyczaj bardzo skuteczne, nawet u pacjentów z prawidłowym stężeniem magnezu we krwi. Dożylna infuzja MgSO<sub>4</sub> skutecznie przerywa także arytmie typu TdP u dzieci z zespołem długiego QT.

Dożylnie podanie MgSO<sub>4</sub> jest bardzo skutecznym i bezpiecznym działaniem w przypadku arytmii typu TdP, związanej z nabytym zespołem długiego QT u dorosłych.

### Postępowanie alternatywne

1. Bardzo ważnym postępowaniem jest wykluczenie czynników sprawczych arytmii. Stężenie potasu we krwi powinno być utrzymywane na prawidłowym poziomie.
2. Zastosowanie izoprotenerolu: skutecznym postępowaniem jest zwiększenie częstości akcji serca do 90–100 uderzeń/min.
3. Podanie związków potasu (w przypadku hipokaliemii): należy leczyć hipokaliemię, ponieważ jest ona stanem sprzyjającym wystąpieniu arytmii; trzeba dożylnie podać MgSO<sub>4</sub> we wstępnej dawce 2–4 g.
4. Odnotowano kilka przypadków skutecznych kardiowersji po zastosowaniu fenytoiny lub stymulacji typu *overdrive*.
5. Zabieg symapatektomii szyjnej z następczą implantacją ICD jest skuteczny w niektórych

przypadkach długoterminowego leczenia częstoskurczu typu TdP.

### Oświadczenie

Autorzy artykułu oświadczają, że nie istnieje żaden konflikt interesów dotyczący niniejszej pracy.

### Piśmiennictwo

1. Gupta A., Lawrence A.T., Krishnan K. i wsp. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am. Heart J.* 2007; 153: 891–899.
2. Lehtonen A., Fodstad H., Laitinen-Forsblom P. i wsp. Further evidence of inherited long QT syndrome gene mutations in antiarrhythmic drug-associated torsades de pointes. *Heart Rhythm* 2007; 4: 603–607.
3. Mumford J.L., Wu K., Xia Y. i wsp. Chronic arsenic exposure and cardiac repolarization abnormalities with QT interval prolongation in a population-based study. *Environ. Health Perspect.* 2007; 115: 690–694.
4. Vyas H., Johnson K., Houlihan R. i wsp. Acquired long QT syndrome secondary to cesium chloride supplement. *J. Altern. Complement. Med.* 2006; 12: 1011–1014.
5. Barnay C., Taieb J., Morice R. i wsp. Acquired long QT syndrome: A dominant problem? *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)* 2006; 55: 321–327.
6. Thomas D., Karle C.A., Kiehn J. Modulation of HERG potassium channel function by drug action. *Ann. Med.* 2004; 36: 41–46.
7. Linz D.K., Afkham F., Itter G., Rütten H., Wirth K.J. Effect of atrial electrical remodeling on the efficacy of antiarrhythmic drugs: comparison of amiodarone with I(Kr)- and I(to)/IKur-blockade *in vivo* atrial electrical remodeling and antiarrhythmic drugs. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007; 18: 1313–1320.
8. Ravina T., Ravina P., Gutierrez J. Acquired long QT syndrome: Unequal regression of amiodarone induced repolarization lengthening. *Int. J. Cardiol.* 2008; 124: 395–399.
9. Vassallo P., Trohman R.G. Prescribing amiodarone: An evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 2007; 298: 1312–1322.
10. Yamada Y., Shiga T., Matsuda N. i wsp. Incidence and predictors of pulmonary toxicity in Japanese patients receiving low-dose amiodarone. *Circ. J.* 2007; 71: 1610–1616.
11. Carrió M.L., Fortià C., Javierre C. i wsp. Is short-term amiodarone use post cardiac surgery a cause of acute respiratory failure? *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)* 2007; 48: 509–512.
12. Mouallem M., Antipov N., Mayan H. i wsp. Hyperglobulinemia in amiodarone-induced pneumonitis. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2007; 21: 63–67.
13. Klein I., Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; 116: 1725–1735.
14. Kiehn J., Lacerda A.E., Wible B., Brown A.M. Molecular physiology and pharmacology of HERG. Single-channel currents and block by dofetilide. *Circulation* 1996; 94: 2572–2579.
15. Roukoz H., Saliba W. Dofetilide: A new class III antiarrhythmic agent. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2007; 5: 9–19.
16. McBride B.F., Min B., Kluger J. i wsp. An evaluation of the impact of oral magnesium lactate on the corrected QT interval of patients receiving sotalol or dofetilide to prevent atrial or ventricular tachyarrhythmia recurrence. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2006; 11: 163–169.

17. Torp-Pedersen C., Moller M., Bloch-Thomsen P.E. i wsp. 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: 857–865.
18. Ward K.J., Gill J.S. Dofetilide: first of a new generation of class III agents. *Expert Opin. Investig. Drugs* 1997; 6: 1269–1281.
19. Pedersen H.S., Elming H., Seibaek M. i wsp.; DIAMOND Study Group. Risk factors and predictors of torsade de pointes ventricular tachycardia in patients with left ventricular systolic dysfunction receiving Dofetilide. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 876–880.
20. Myktysey A., Bauman J.L., Razminia M. i wsp. Observations on the safety and effectiveness of dofetilide in patients with paroxysmal atrial fibrillation and normal left ventricular function. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2007; 12: 36–43.
21. Tafreshi M.J., Rowles J. A review of the investigational antiarrhythmic agent dronedarone. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2007; 12: 15–26.
22. Zareba K.M. Dronedarone: A new antiarrhythmic agent. *Drugs Today (Barc.)* 2006; 42: 75–86.
23. Wegener F.T., Ehrlich J.R., Hohnloser S.H. Dronedarone: An emerging agent with rhythm- and ratecontrolling effects. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006; 17: 17–20.
24. Stoykov I., van Beeren H.C., Moorman A.F. i wsp. Effect of amiodarone and dronedarone administration in rats on thyroid hormone-dependent gene expression in different cardiac components. *Eur. J. Endocrinol.* 2007; 156: 695–702.
25. Tschuppert Y., Buclin T., Rothuizen L.E. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 27: 64: 785–791.
26. Naccarelli G.V., Wolbrette D.L., Samii S. i wsp. New antiarrhythmic treatment of atrial fibrillation. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2007; 5: 707–714.
27. Wadhani N., Sarma J.S., Singh B.N. i wsp. Dose-dependent effects of oral dronedarone on the circadian variation of RR and QT intervals in healthy subjects: Implications for antiarrhythmic actions. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2006; 11: 184–190.
28. Celestino D., Medei E., Moro S. i wsp. Acute *in vitro* effects of dronedarone, an iodine-free derivative, and amiodarone, on the rabbit sinoatrial node automaticity: A comparative study. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2007; 12: 248–257.
29. Dale K.M., White C.M. Dronedarone: an amiodarone analog for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. *Ann. Pharmacother.* 2007; 41: 599–605.
30. Singh B.N., Connolly S.J., Crijns H.J. i wsp. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 987–999.
31. Touboul P., Brugada J., Capucci A., Crijns H.J., Edvardsson N., Hohnloser S.H. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: A dose-ranging study. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1481–1487.
32. Kathofer S., Thomas D., Karle C.A. The novel antiarrhythmic drug dronedarone: Comparison with amiodarone. *Cardiovasc. Drug Rev.* 2005; 23: 217–230.
33. Agelaki M.G., Pantos C., Korantzopoulos P. i wsp. Comparative antiarrhythmic efficacy of amiodarone and dronedarone during acute myocardial infarction in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2007; 564: 150–157.
34. VerNooy R.A., Mangrum J.M. Azimilide, a novel oral class III antiarrhythmic for both supraventricular and ventricular arrhythmias. *Curr. Drug Targets Cardiovasc. Haematol. Disord.* 2005; 5: 75–84.
35. Kerr C.R., Connolly S.J., Kowey P. i wsp. ASTAR Investigators. Efficacy of azimilide for the maintenance of sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation in the presence and absence of structural heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 215–218.
36. Pritchett E.L., Kowey P., Connolly S., Page R.L., Kerr C., Wilkinson W.E. A-COMET-I Investigators. Antiarrhythmic efficacy of azimilide in patients with atrial fibrillation. Maintenance of sinus rhythm after conversion to sinus rhythm. *Am. Heart J.* 2006; 151: 1043–1049.
37. Camm A.J., Pratt C.M., Schwartz P.J. i wsp. AzimiLide post Infarct surVival Evaluation (ALIVE) 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: 990–996.
38. Pratt C.M., Singh S.N., Al-Khalidi H.R. i wsp. ALIVE Investigators. The efficacy of azimilide in the treatment of atrial fibrillation in the presence of left ventricular systolic dysfunction: Results from the Azimilide Postinfarct Survival Evaluation (ALIVE) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1211–1216.
39. Dorian P., Borggrefe M., Al-Khalidi H.R. i wsp. SHock Inhibition Evaluation with azimiLiDe (SHIELD) Investigators. Placebo-controlled, randomized clinical trial of azimilide for prevention of ventricular tachyarrhythmias in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Circulation* 2004; 110: 3646–3654.
40. Lombardi F., Borggrefe M., Ruzyllo W. i wsp. A-COMET-II Investigators. Azimilide *vs.* placebo and sotalol for persistent atrial fibrillation: The A-COMET-II (Azimilide-CardioVersion Maintenance Trial-II) trial. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2224–2231.
41. Wolbrette D.L. Risk of proarrhythmia with class III antiarrhythmic agents: Sex-based differences and other issues. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 39D–44D.
42. Pratt C.M., Al-Khalidi H.R., Brum J.M. i wsp. Azimilide Trials Investigators. Cumulative experience of azimilide-associated torsades de pointes ventricular tachycardia in the 19 clinical comprising the azimilide database. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 471–477.
43. Kaźmierczak J., Peregud-Pogorzelska M., Rzeuski R. QT prolongation and torsades de pointes due to a coadministration of ciprofloxacin and azimilide in a patient with implantable cardioverter-defibrillator. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2007; 30: 1043–1046.
44. Kafkas N.V., Patsilinos S.P., Mertzanos G.A. i wsp. Conversion efficacy of intravenous ibutilide compared with intravenous amiodarone in patients with recent-onset atrial fibrillation and flutter. *Int. J. Cardiol.* 2007; 118: 321–325.
45. Hoyer A.W., Balaji S. The safety and efficacy of ibutilide children and in patients with congenital heart disease. *Pacing Electrophysiol.* 2007; 30: 1003–1008.
46. Burkart T.A., Kron J., Miles W.M. i wsp. Successful termination atrial flutter by ibutilide during pregnancy. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2007; 30: 283–286.
47. Sideris S., Bonios M., Melexopoulou C. i wsp. The role of amiodarone in recent-onset atrial fibrillation after ibutilide has to restore sinus rhythm. *Cardiology* 2007; 107: 399–401.
48. Mountantonakis S.E., Moutzouris D.A., Tiu R.V. i wsp. Ibutilide expedite ED therapy for recent-onset atrial fibrillation. *Am. J. Emerg. Med.* 2006; 24: 407–412.
49. Eidher U., Freihoff F., Kaltenbrunner W. i wsp. Efficacy and of ibutilide for the conversion of monomorphic atrial tachycardia. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2006; 29: 358–362.

50. Mazzocca G., Corbucci G., Venturini E. i wsp. Is pretreatment ibutilide useful for atrial fibrillation cardioversion when combined with biphasic shock? *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)* 2006; 7: 124–128.
51. Viktorsdottir O., Henriksdottir A., Arnar D.O. Ibutilide for treatment of atrial fibrillation in the emergency department. *Med. J.* 2006; 23: 133–134.
52. Zhang N., Guo J.H., Zhang H.C. i wsp. Comparison of intravenous ibutilide *vs.* propafenone for rapid termination of recent atrial fibrillation. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59: 1395–1400.
53. Kijawornrat A., Hamlin R.L., Hamlin D.M. Effects of ambasilide isolated perfused guinea pig heart: use dependence. *Cardiovasc. Toxicol.* 2005; 5: 53–62.
54. Lerche C., Bruhova I., Lerche H. i wsp. Chromanol 293B binding KCNQ1 (Kv7.1) channels involves electrostatic interactions a potassium ion in the selectivity filter. *Mol. Pharmacol.* 2007; 71: 1503–1511.
55. Jost N., Virág L., Bitay M. i wsp. Restricting excessive action potential and QT prolongation: A vital role for human ventricular muscle. *Circulation* 2005; 112: 1392–1399.
56. Pajouh M., Wilson L.D., Poelzing S. i wsp. IKs blockade dispersion of repolarization in heart failure. *Heart Rhythm* 2005; 2: 731–738.
57. Sager P.T., Nademanee K., Antimisiaris M. i wsp. Antiarrhythmic effects of selective prolongation of refractoriness. Electrophysiologic actions of sematilide HCl in humans. *Circulation* 1993; 88: 1072–1082.
58. Wong W., Pavlou H.N., Birgersdotter U.M. i wsp. Pharmacology the class III antiarrhythmic agent sematilide in patients arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69: 206–212.