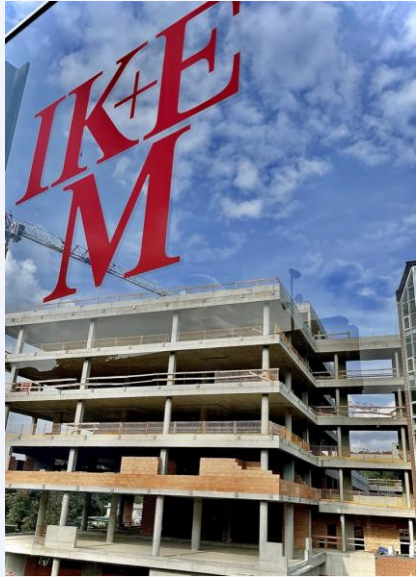


Amiodaron je antiarytmikum první volby



Prof MUDr Josef Kautzner, CSc, FESC
Přednosta KC a KK, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

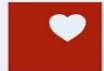
joka@ikem.cz, [twitter@KautznerJosef](https://twitter.com/KautznerJosef)
www.ikem.cz

INSTITUT KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY
KLINIKA KARDIOLOGIE



IKEM

Historie amiodaronu



Amiodaron začal jako lék pro AP

Clinical Trial > Sem Hop. 1968 Sep 10;44(38):2338-41.

[Study of 100 cases of angina treated by amiodarone]

[Article in French]

P Bernal, J Abiteboul

PMID: 4301158

No abstract available

1961: objeven jako lék na AP

Brzy se objevily nežádoucí účinky (1967 stažen z trhu)



Později se začal užívat k léčbě arytmií

Clinical Trial > Am J Cardiol. 1976 Dec;38(7):934-44. doi: 10.1016/0002-9149(76)90807-9.

Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent

M B Rosenbaum, P A Chiaie, M S Halpern, G J Nau, J Przybylski, R J Levi, J O Lazzari, M V Elizari

PMID: 793369 DOI: 10.1016/0002-9149(76)90807-9

Abstract 1976

Amiodarone, administered orally in doses of 200 to 600 mg/day, was remarkably effective in the treatment and prevention of a wide variety of atrial and ventricular arrhythmias. Total suppression and control was provided in 95 (92.4 percent) of 106 patients with supraventricular arrhythmias and in 119 (82 percent) of 145 patients with ventricular arrhythmias. The rates of total control of the arrhythmia were: 96.6 percent in 30 patients with recurrent atrial flutter or fibrillation, 96.6 percent in 59 patients with repetitive supraventricular tachycardia, 100 percent in 27 patients with Wolff-Parkinson-White syndrome and 77.2 percent in 44 patients with recurrent ventricular tachycardia unsuccessfully treated with other drugs. Excellent results were obtained in 6 to 8 patients with repetitive ventricular tachycardia and ventricular fibrillation related to postinfarction ventricular aneurysm and in 12 of 14 patients with ventricular extrasystoles and ventricular tachycardia related to Chagasic myocarditis. Amiodarone proved safe in patients with severe congestive heart failure and severe myocardial damage. Its clinical efficacy was related to its electrophysiologic properties and to two unique properties: its wide safety margin and its cumulative effect. The latter liberates patients from a rigid hourly schedule and provides for continuous antiarrhythmic control, days and even weeks after treatment is discontinued.

70léta – začal být užíván v USA pro léčbu komorových arytmií

1985 – FDA lék schválilo bez studií (z obavy před nedostatkem léku po přerušení dodávek z Evropy)

Podle ESC guidelines je i u elektrické bouře ablace doporučena víceméně až po selhání amiodaronu...

Catheter ablation is recommended in patients presenting with incessant VT or electrical storm due to SMVT refractory to AADs.^{330,331}

I

B

Deep sedation/intubation should be considered in patients with an intractable electrical storm refractory to drug treatment.³²⁵

IIa

C

Catheter ablation should be considered in patients with recurrent episodes of PVT/VF triggered by a similar PVC, non-responsive to medical treatment or coronary revascularization.^{221,332,333}

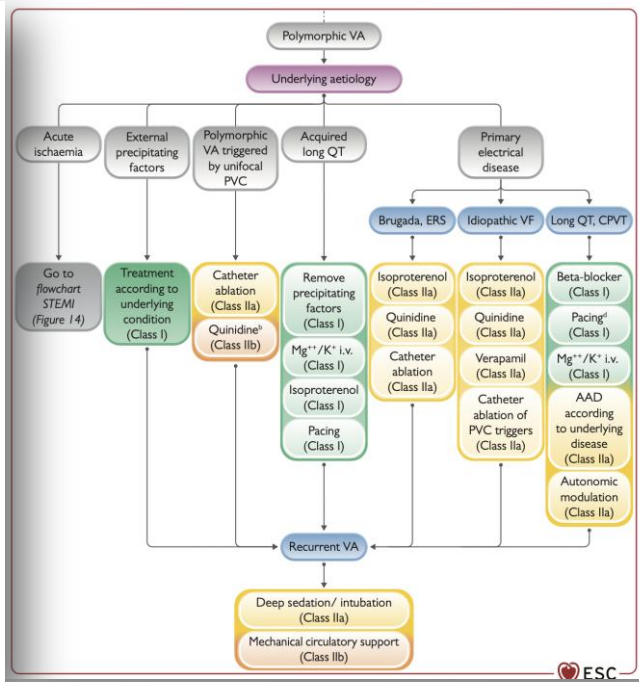
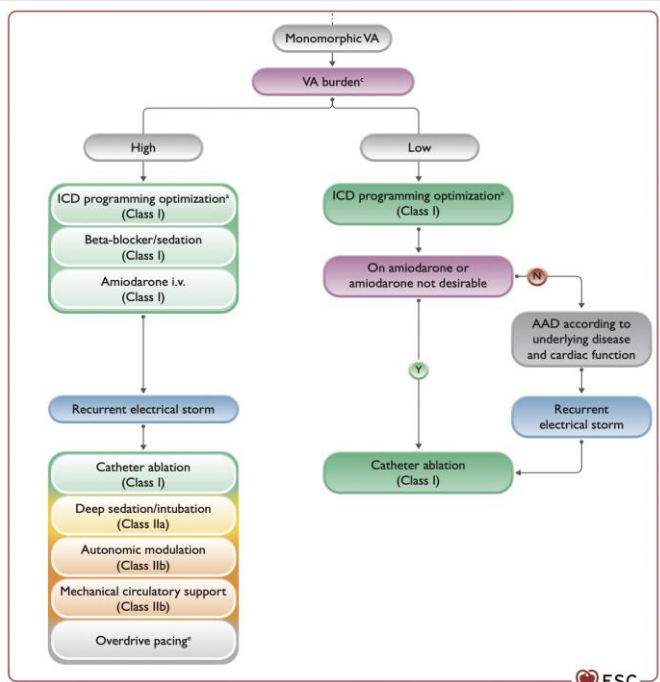
IIa

C

Quinidine may be considered in patients with CAD and electrical storm due to recurrent PVT when other AAD therapy fails.^{323,324}

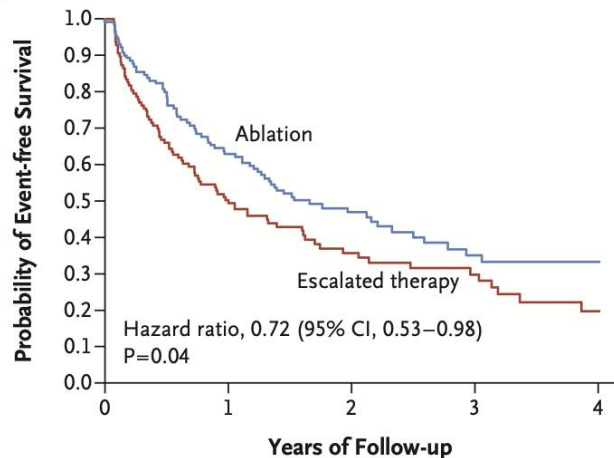
IIb

C



Jeden z důvodů je VANISH trial ...

A Primary Outcome



No. at Risk

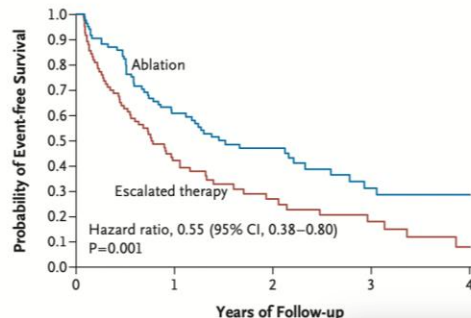
	0	1	2	3	4
Ablation	132	80	40	20	8
Escalated therapy	127	61	25	17	6

259 pts, 132 ablační větve, 127 eskalace AA

FU 27.9±17.1 měsíců

Kompozitní endpoint: 59.1% ABL, 68.5% AA (p<0.04)

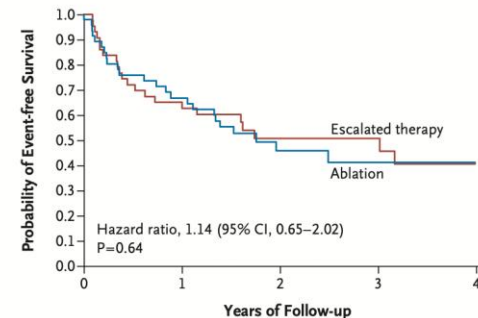
A Use of Amiodarone at Baseline



No. at Risk

	0	1	2
Ablation	85	50	25
Escalated therapy	84	33	13

B No Use of Amiodarone at Baseline



No. at Risk

	0	1	2	3	4
Ablation	47	30	13	8	3
Escalated therapy	43	28	14	10	4

***AMIODARONE LAWSUITS:
UNCOVERING THE RISE OF
'LAST RESORT' LAWSUITS***



Nežádoucí účinky amiodaronu



SPC 2011 – nežádoucí účinky

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté

Tablety přípravku Amiodaron Mylan mohou způsobit plicní toxicitu (hypersenzitivní pneumonie, alveolární/intersticiální pneumonie nebo fibróza, zánět pohrudnice, obliterující bronchiolitida způsobující pneumonii). Někdy může být tato toxicita smrtelná.

Doprovodné znaky mohou zahrnovat dušnost (která může být závažná a nevysvětlitelná současným srdečním stavem), neproduktivní kašel a zhoršení celkového zdravotního stavu (únava, úbytek na váze a horečka). Nástup je obvykle pomalý, ale další vývoj může být rychlý. Zatímco většina případů byla hlášena při dlouhodobé léčbě, jen k málu z nich došlo brzy po zahájení léčby.

Plicní toxicita je obvykle reverzibilní po včasné vysazení amiodaronu, s nebo bez léčby kortikosteroidy. Klinické příznaky se často vytráčí během několika týdnů, poté následuje pomalejší zlepšení radiologických nálezů a zlepšení funkce plic. U některých pacientů se zdravotní stav může zhoršit i přes vysazení amiodaronu.

Velmi vzácné

Bylo pozorováno několik případů akutního syndromu respirační nedostatečnosti dospělých, nejčastěji v období bezprostředně po operaci. Někdy vedoucí k úmrtí (viz bod 4.5 Interakce).

Bylo hlášeno několik případů bronchospazmu u pacientů se závažným respiračním selháním a zvláště pak u astmatických pacientů.

Štítná žláza

Časté

Během nebo brzy po léčbě amiodaronem došlo k hypertyreóze, někdy fatální, a i k hypotyreóze (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Poruchy jater (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)

Velmi časté

Isolovaný vzestup sérových transamináz, který je obvykle středně závažný (1,5x až 3x nad normu), vyskytující se na začátku léčby. Toto se může vrátit k normálu po snížení dávky nebo dokonce spontánně.

Časté

Akutní onemocnění jater s vysokými sérovými hladinami transamináz a/nebo žloutenkou, včetně jaterního selhání, které je někdy fatální.

Velmi vzácné

Chronické onemocnění jater (pseudoalkoholická hepatitida, cirhóza), někdy fatální.

SPC 2011 – nežádoucí účinky

kožní

Velmi časté

Může se objevit fotosenzitivita, která může přetrvávat několik měsíců po vysazení amiodaronu (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Ve většině případů jsou příznaky omezeny na brnění, pálení a zarudnutí pokožky vystavené slunci, ale mohou být viděny i závažné fototoxické reakce s tvorbou puchýřů.

Časté

Může se vyskytnout bídlivově šedé nebo namodralé zbarvení světla exponované kůže, zejména na obličeji. Odeznění této pigmentace po vysazení léčivého přípravku může být velmi pomalé.

Velmi vzácné

Byly také hlášeny jiné typy kožní vyrážky, včetně ojedinělých případů exfoliativní dermatitidy a alopecie. V průběhu radioterapie byly hlášeny případy erytému.

Poruchy nervového systému

Časté

Extrapyramidový třes, jenž obvykle ustoupí po snížení dávky nebo vysazení.

Byly také hlášeny jiné reakce, jako noční můry, poruchy spánku, deprese a delirium.

Méně časté

Periferní neuropatie může být způsobena amiodaronem. Občas byly hlášeny myopatie. Oba tyto stavy mohou být závažné, i když jsou obvykle reverzibilní po vysazení léčivého přípravku.

Velmi vzácné

Vertigo, bolesti hlavy a mohou se vyskytnout také parestezie. Vzácně byly hlášeny také třes a ataxie zpravidla s kompletní regresí po snížení dávky nebo vysazení léčivého přípravku. Byla hlášena benigní zvýšená intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri).

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté

Benigni gastrointestinální poruchy (nevolnost, zvracení, poruchy chuti) se obvykle vyskytují při nasycovacích dávkách a odezní po snížení dávky.

Poruchy krve a lymfatického systému

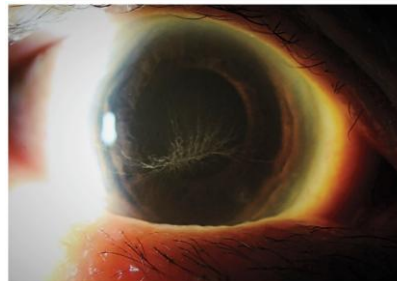
Velmi vzácné

Hemolytická anémie, aplastická anémie a trombocytopenie. Leukopenie a pancytopenie byly také hlášeny. V literatuře byly popsány případy granulomu kostní dřeně.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi vzácné

Zánět varlat a nadvarlat
Impotence.



Korneální depozita
– časté, ale vzácně poruchu vizu, většinou reverzibilní
Neuropatie optiku
– vzácně, ale popis slepoty po 3 týdnech užívání



Modravý kolorit kůže
Fotosenzitivita

Knudsen, BMJ 2017

INSTITUT KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY
KLINIKA KARDIOLOGIE



IKE
M

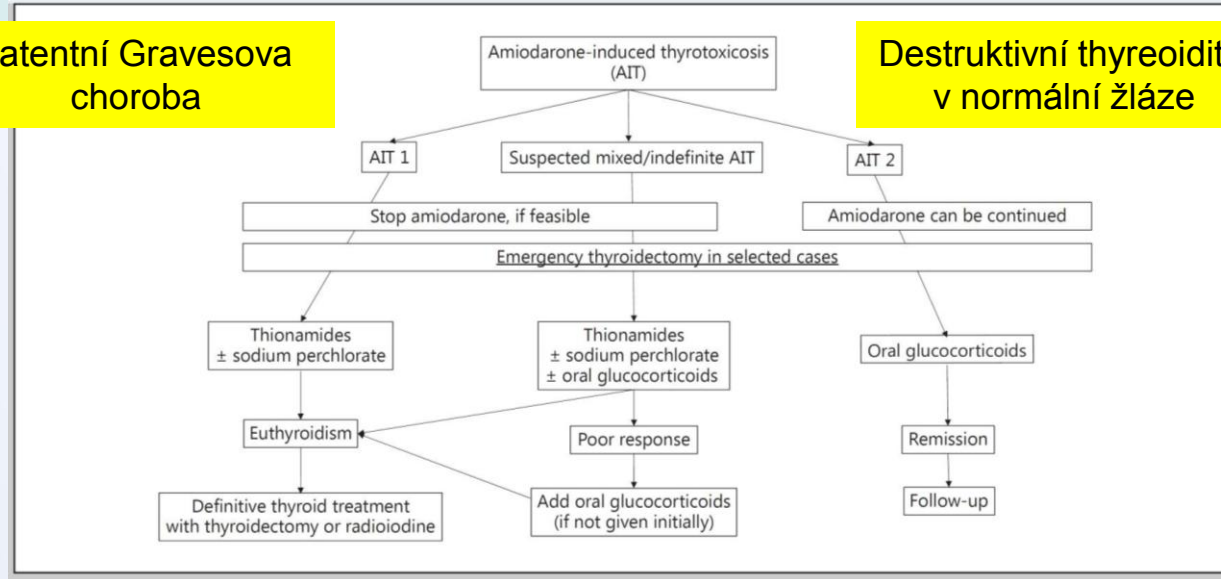
Amiodaron a thyreotoxikosa

2018 European Thyroid Association (ETA)

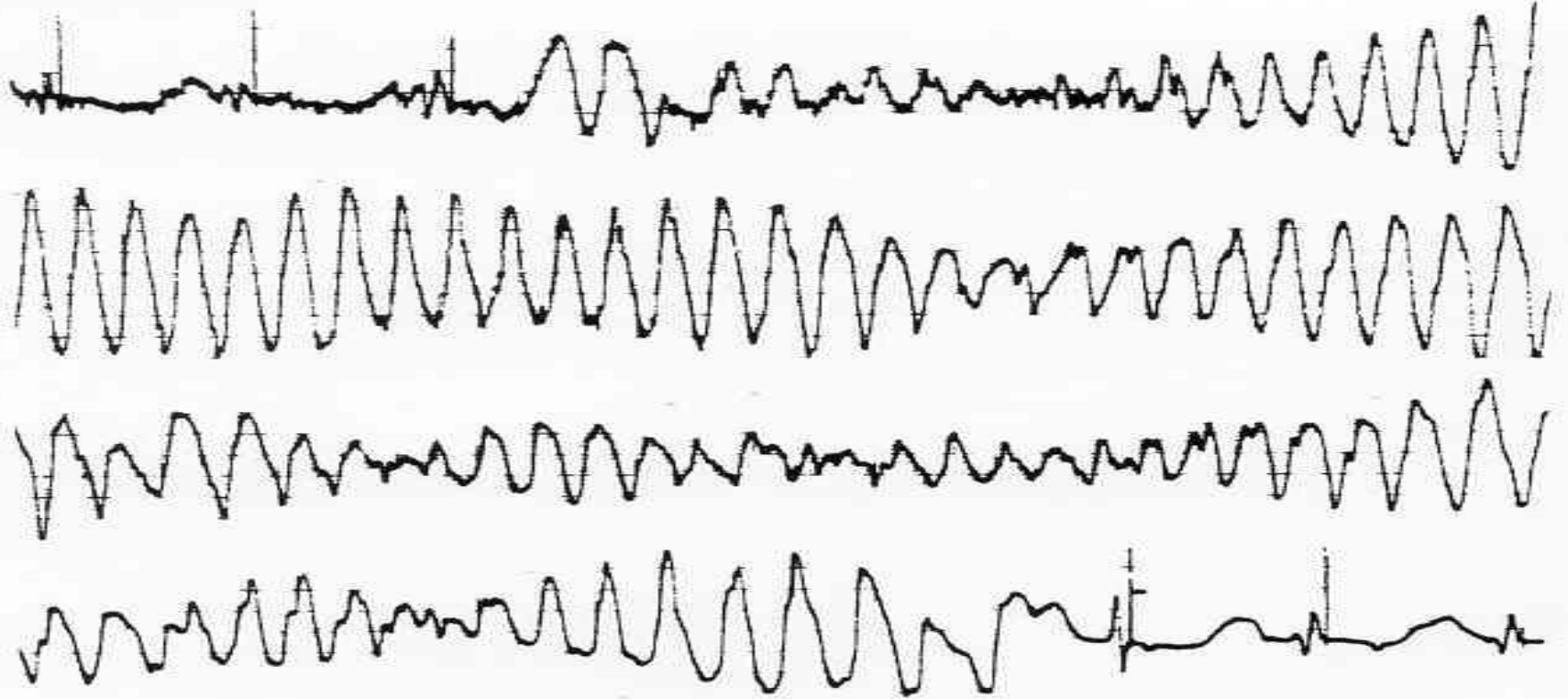
Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction

Latentní Gravesova
choroba

Destruktivní thyreoiditis
v normální žláze



Amiodaron produžuje interval QT - riziko Torsades de Pointes



Amiodaron a proarytmický efekt

269 pts léčených iv amiodaronem, prům věk 51 let, 4 pts TdP dependentní na pauzách, degenerující do FK po prům dávce 690mg, 12 hodin, QTc 433 se prodloužil na 505ms

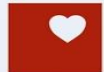
Characteristics of Amiodarone-induced TdP.

1. Incidence is about 3%
 2. Occurs in the first 24 h of infusion
 3. Associated with prolongation of QT interval
 4. Pause dependent onset
 5. Polymorphic VT degenerating to ventricular fibrillation
 6. High mortality if unrecognized and if infusion is not stopped immediately
 7. Risk decreases after QTc returns to baseline 48–72 h of stopping infusion
 8. Can occur with normal QT
 9. Risk factors are baseline QT prolongation, female gender, LV dysfunction, hypokalemia, hypomagnesemia and prior therapy with beta-blocker or beta-blocker and digoxin
 10. Recurs if amiodarone is reinitiated anytime in future
 11. Favorable medium term prognosis if recognized and treated early
 12. Not associated with the most common genes of LQTS
-

Rizikové faktory:

Ženské pohlaví, snížená EFLK, elektrolytové poruchy, prodloužení QT bazálně, léčba BB nebo digoxinem

Klinické indikace amiodaronu



SPC 2021 – Indikace amiodaronu

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Amiodaron je indikován pouze k léčbě těžkých poruch rytmu, které neodpovídají na jinou léčbu nebo kde jiná léčba není možná.

- Poruchy síňového rytmu (verze fibrilace nebo flutteru, udržování sinusového rytmu po kardioverzi).
- Nodální poruchy rytmu – tachykardie.
- Komorové poruchy rytmu (život ohrožující předčasné kontrakce komor, komorové tachykardie v salvách, prevence záchvatů komorové tachykardie a fibrilace komor).
- Poruchy rytmu spojené s Wolff-Parkinson-Whiteovým syndromem.

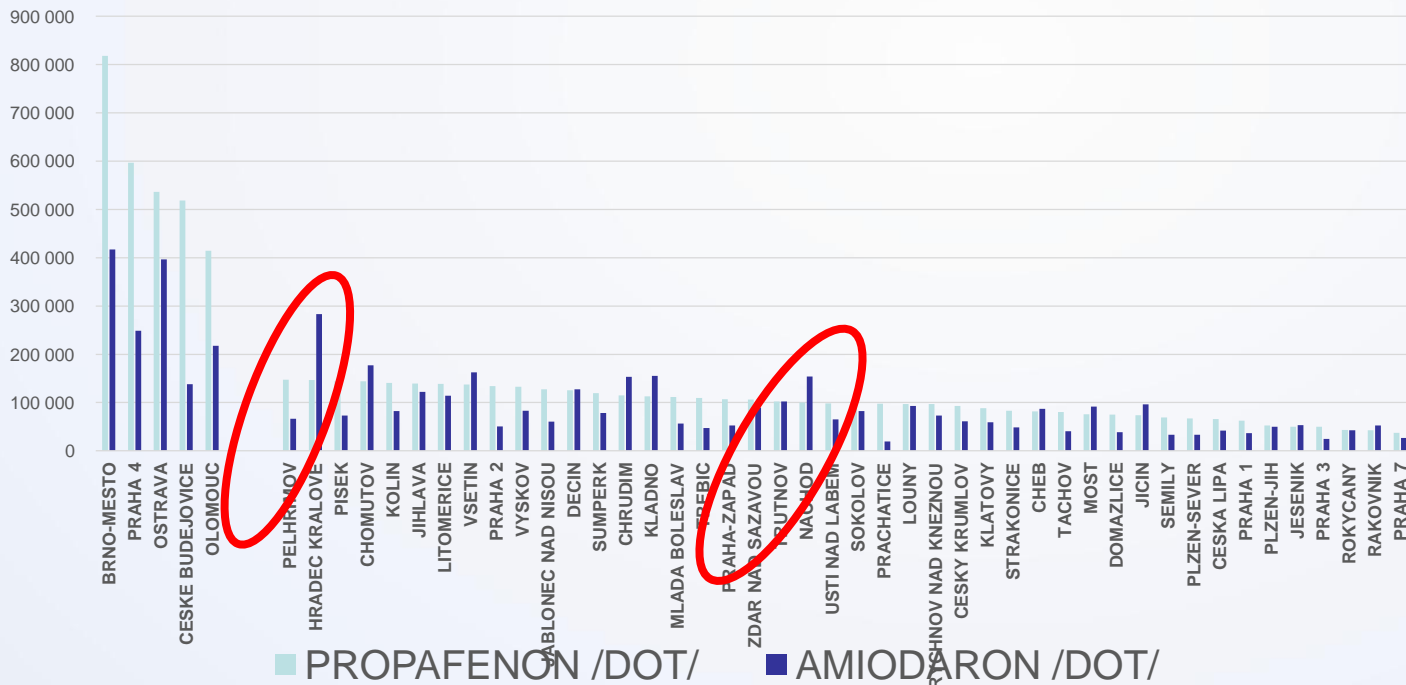
Vzhledem ke svým farmakologickým vlastnostem je amiodaron indikován zejména tam, kde jsou výše uvedené poruchy rytmu provázeny dalším srdečním onemocněním (koronární insuficience, srdeční selhání).

Přípravek Cordarone je určen k léčbě dospělých pacientů.

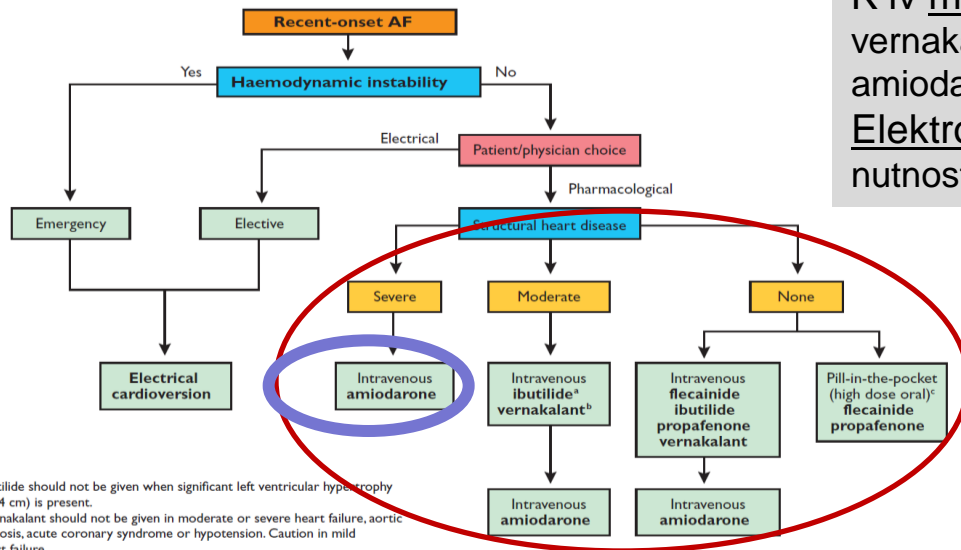


Jaká je realita?

Preskribce AA v různých okresech ČR (2021)



Akutní kontrola rytmu



*Ibutilide should not be given when significant left ventricular hypertrophy (≥1.4 cm) is present.

^bVernakalant should not be given in moderate or severe heart failure, aortic stenosis, acute coronary syndrome or hypotension. Caution in mild heart failure.

^c'Pill-in-the-pocket' technique – preliminary assessment in a medically safe environment and then used by the patient in the ambulatory setting.

K iv medikamentózní verzi – propafenon, vernakalant, při strukturálním postižení srdce amiodaron.

Elektrokardioverze nejúčinnější, nevýhodou nutnost anestezie (analgesedace).

Registr EKV: od 2020: 9
měs - 1082 výkonů (43 %
akutních, 57% elektivních)

Komplikace:

Přechodná bradykardie: 6.7%
Prolongovaná bradykardie: 0.6%
VT/VF (vyžadující výboj): 0.2%
Spazmy navozené anestézií: 0.1%

Rok	2022	2021	2020	2019	2018	2017	2016	2015	2014	2013
N	1765	1569	1418	1477	1220	1165	1175	1105	1071	886

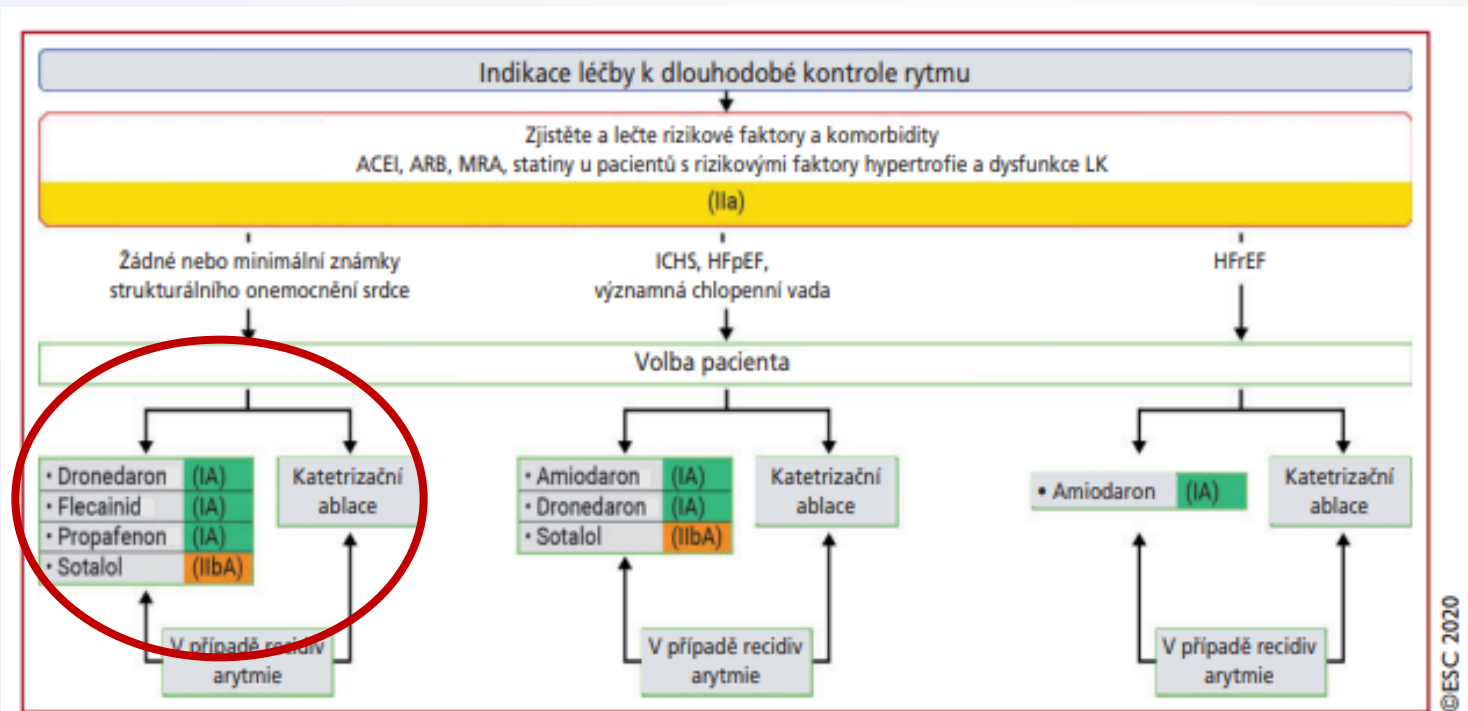
Počet EKV na KK IKEM

Účinnost antiarytmik při konverzi FS krátkého trvání

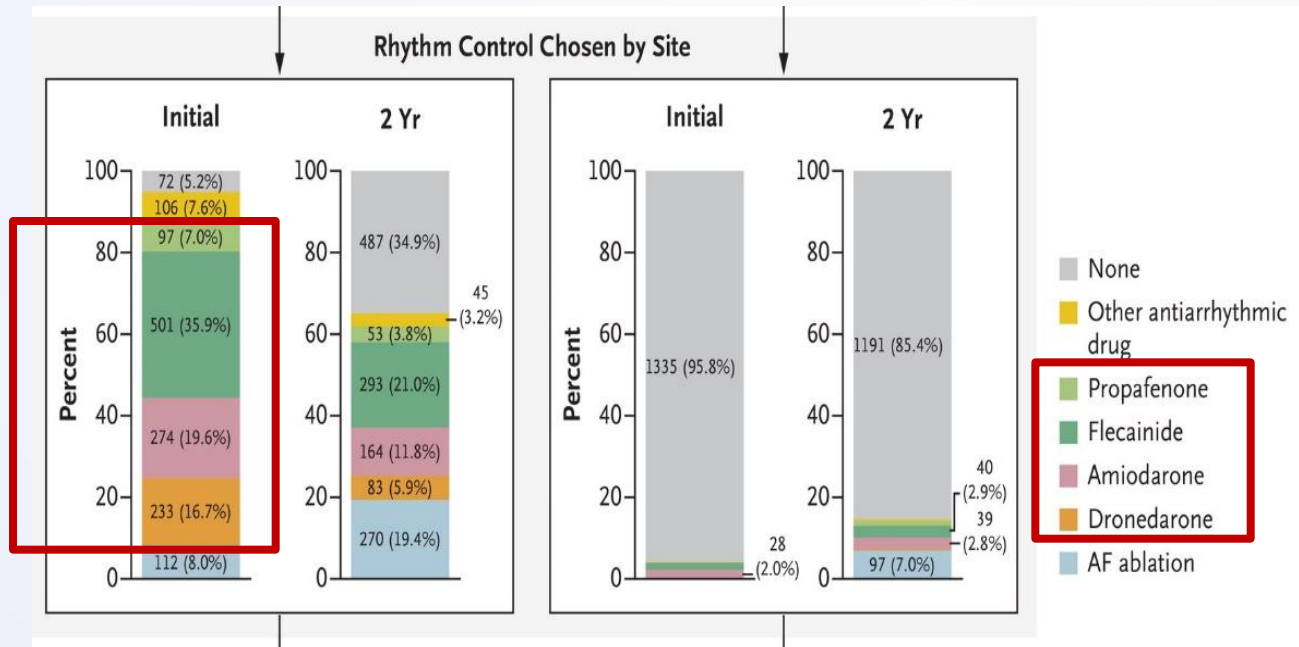
Treatment	Treatment arms (t)	Number of patients included in the analysis of efficacy data	Number of patients included in review of the safety data
amiodarone (IV)	5	266	266
amiodarone (oral)	1	43	43
flecainide (IV)	5	234	234
flecainide (oral)	1	40	40
ibutilide (IV)	1	106	106
procainamide (IV)	1	40	40
propafenone (IV)	7	330	330
propafenone (oral)	8	297	297
vernakalant (IV)	4	365	507 ^a
placebo	13	583	670 ^a

Treatment	Cardioversion at 2 h	Cardioversion within 8–24 h
Vernakalant	51.8%	—
Amiodarone-Oral	9.3%	87.1%
Amiodarone-IV	16.2%	61.2%
Flecainide-Oral	67.5%	80.6%
Flecainide-IV	63.7%	69.9%
Procainamide-IV	62.5%	—
Propafenone-Oral	21.2%	78.7%
Propafenone-IV	50.8%	81.9%
Sotalol-IV	—	61.2%
Placebo	11.8%	48.2%

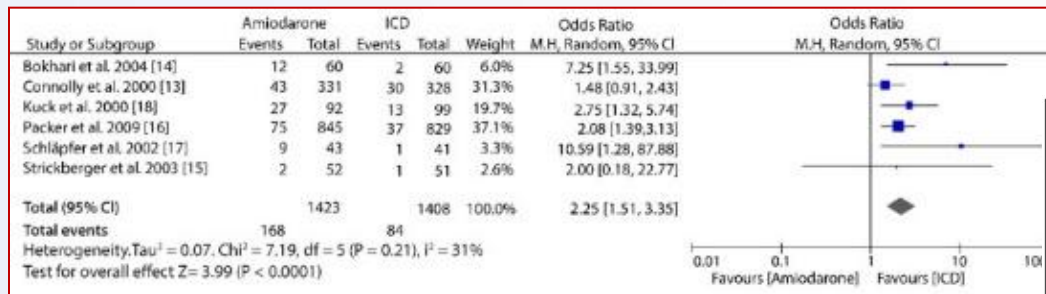
Dlouhodobá kontrola rytmu



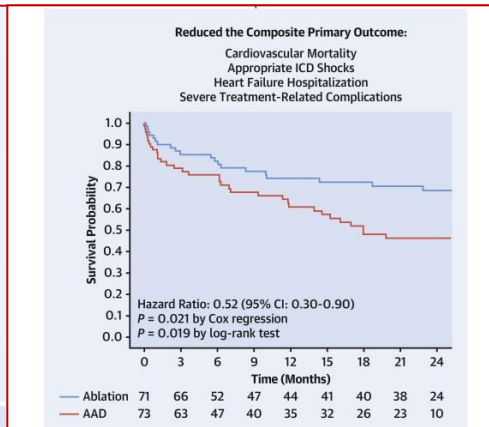
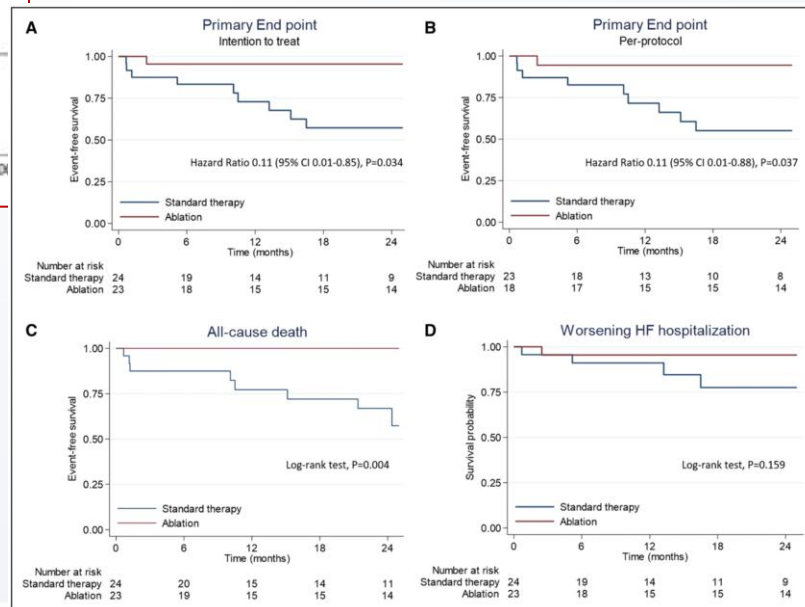
Jaká antiarytmika se používají u FS?



Amiodaron u komorových arytmií ICD i ablace jsou účinnější



PARTITA trial



Substrátová
ablace vs léky

Zaki et al, Cureus 2022

Arenal A et al, Substrate Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Symptomatic Ventricular Tachycardia, JACC 2022

INSTITUT KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY
 KLINIKA KARDIOLOGIE



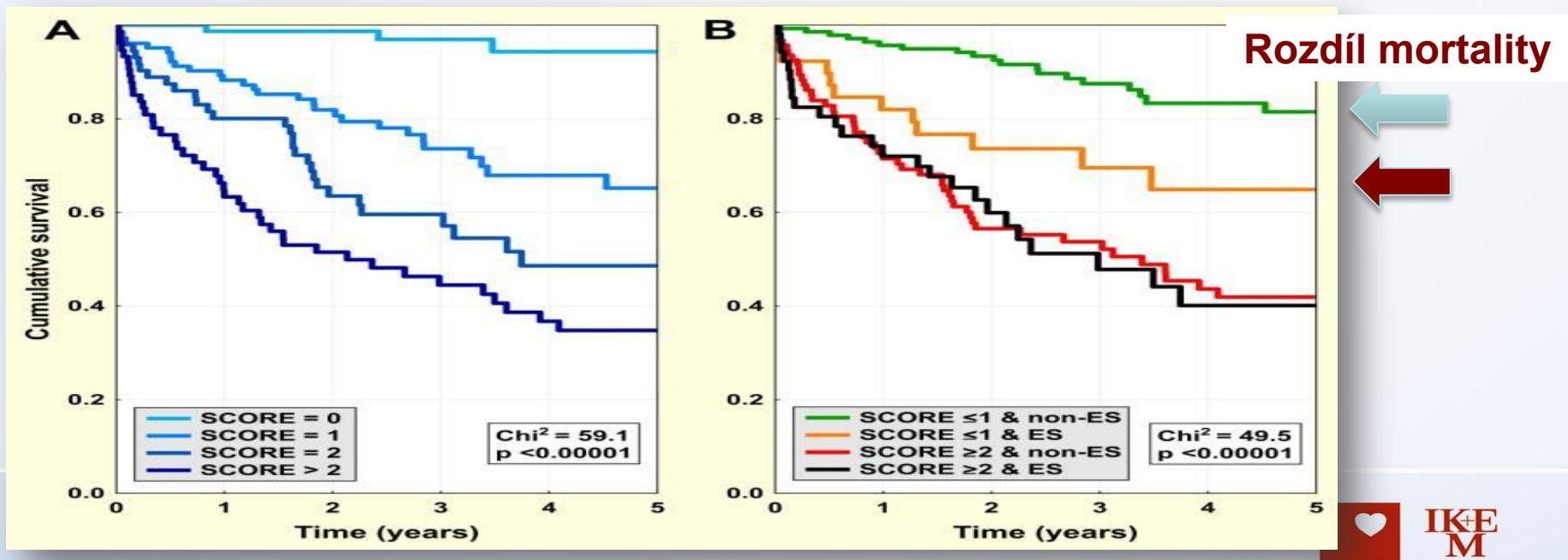
IKEM

Naše data ukazují, že chronicky podávaný amiodaron je jeden z možných prediktorů mortality

IKEM: 2006-2013

328 pts (věk: 63±12 let; 88% M; 72% ischemická KMP; LVEF: 32±12%) ,93 pts (28%) ablace při elektrické bouři (ES), FU 1088±779 dní, mortalita 31.9., resp 40.9 %

Prediktory mortality: věk nad 70, NYHA≥3, kreatinin>115 μmol/L, LVEF ≤25%, Amiodaron Rx



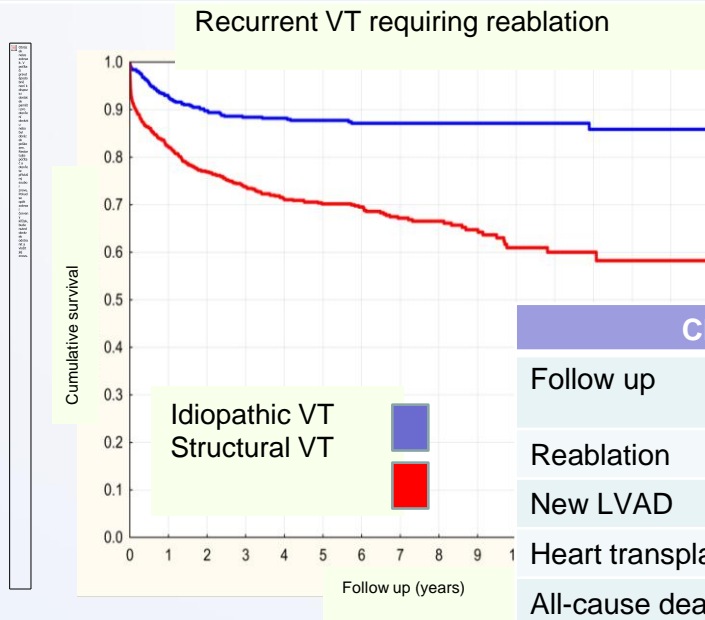
Naše data dále ukazují, že modifikace substrátu je bezpečná a účinná

Population

Patients who had their **first** ablation for **SHD-related** VA between **August 2006** and **December 2020** and followed up to September 2022

Baseline Characteristics (N = 1143)

Age	63 ± 13 yrs
Males	87 %
Ischemic CMP	67 %
Electrical storm	25 %
NYHA	2.1 ± 1.0
LVEF	34 ± 13 %
Diabetes mellitus	32 %
COPD	12 %
Prior LVAD	2.4 %
PAINESD score	11.4 ± 6.6



Clinical Outcome (N = 1143)

Follow up	4.1 (IQR: 2.0 – 7.2) yrs
Reablation	28 %
New LVAD	2.7 %
Heart transplant	5.2 %
All-cause death	48 %

Indikace pro podávání amiodaronu

- **Akutně - FS při SI / ICHS**
- **arytmická bouře / zvážit urgentní ablaci**
- **Chronicky -**
- **FS nereagující na jiná AA / ablaci**
- **FS u pacienta nevhodného k ablaci**
- **FS dlouho perzistující před EKV / ev ablací**
- **prevence recidiv FS/ST po ablaci (hybridní léčba) ****
- **komorové arytmie po implantaci ICD**
(ablace by měla být preferovaná)

Centrum komplexní léčby komorových arytmií

www.komorovky.cz

INSTITUT KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY
KLINIKA KARDIOLOGIE



**IKE
M**



Proč je tak stále oblíbený amiodaron ?

Antiarytmik je málo
Amiodaron je nejúčinnější

Proč by amiodaron neměl být zdaleka tak oblíbený?

- Má velké množství nežádoucích účinků
- Přínos často nevyváží rizika
- Existují alternativní způsoby léčby





June 16th - 17th, 2023

www.prague-togethervt.cz



June 16th - 17th, 2023

PRAGUE

Czech Republic

