

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
LÉKAŘSKÁ FAKULTA

FARMAKOKINETIKA ANTIARYTMIK

Ústav klinické farmakologie, LF OU, Ostrava

Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, FN Ostrava

Ústav farmakologie, Lékařská fakulta UP, Olomouc

PharmDr. Erika Hrudíková

Disertační práce byla vypracována v rámci doktorského studijního programu
Lékařská farmakologie.

Ostrava, 2022

Poděkování

Úvodem bych ráda poděkovala všem, kteří mi v průběhu přípravy této práce pomáhali:

- Doc. MUDr. Ivaně Kacířové, PhD., mé školitelce, za vedení a cenné rady při vypracování disertační práce.
- Prof. MUDr. Milanu Grundmannovi, CSc., za cenné rady při vypracování disertační práce.
- MUDr. Martinu Kolkovi, PhD. z Kardiologického centra FN Ostrava, za spolupráci při výzkumu.
- RNDr. Romaně Uřinové, PhD., vedoucí laboratoře OKF, a ostatním pracovníkům laboratoře za skvělou práci při rutinní analýze koncentrací léčiv.
- PharmDr. Janě Ďuricové, PhD., mé spolupracovnici a kamarádce, za její pomoc při shromažďování dat.
- a především mým rodičům, babičce a manželovi za pomoc, trpělivost a hlídání dětí po celou dobu přípravy a zpracování disertační práce.

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité prameny.

V Ostravě dne 23. 8. 2022

PharmDr. Erika Hrudíková

Obsah:

1. Úvod a cíl práce

2. Teoretická část – Terapeutické monitorování amiodaronu: farmakokinetika a hodnocení vztahu mezi účinkem a dávkou/koncentrací

2.1 Farmakokinetika amiodaronu

2.2 Mechanismus účinku amiodaronu a jeho aktivního metabolitu desethylamiodaronu

2.2.1 Akutní léčba

2.2.2 Chronická léčba

2.3 Vedlejší účinky amiodaronu

2.4 Lékové interakce amiodaronu

2.5 Vztah mezi dávkou/koncentrací amiodaronu (resp. desethylamiodaronu) a kardiálními účinky

2.5.1 Intravenózní podávání

2.5.2 Perorální podávání

2.5.3 Perorální vs. intravenózní podávání

2.6 Terapeutické monitorování léčiv

3. Výsledková část

3.1 Terapeutické monitorování amiodaronu a desethylamiodaronu po chirurgické ablaci fibrilace síní – zhodnocení závislosti mezi klinickým účinkem a sérovou koncentrací

3.1.1 Úvod

3.1.2 Metodika

3.1.3 Statistická analýza

3.1.4 Výsledky

3.1.5 Diskuse

3.1.6 Omezení

3.1.7 Závěr studie

3.2 Farmakokinetická interakce mezi amiodaronem a metoprololem u pacientů po chirurgické ablaci fibrilace síní-prospektivní studie

3.2.1 Úvod

3.2.2 Metodika

3.2.3 Statistická analýza

3.2.4 Výsledky

3.2.5 Diskuse

3.2.6 Omezení

3.2.7 Závěr studie

3.3 Kazuistika – Sebevražda v důsledku intoxikace kombinací metoprololu s propafenonem-první kazuistika v dětském věku

3.3.1 Úvod

3.3.2 Materiál a Metoda

3.3.3 Výsledky

3.3.4 Diskuse

3.3.5 Závěr

3.4 Seznam zkratk

4. Závěry

5. Literatura

6. Abstrakt

7. Publikace

7.1 Publikace s IF

7.2 Abstrakta

7.3 Přednášky

7.4 Publikace s IF nesouvisející s prací

1. Úvod a cíl práce

Fibrilace síní (AF) je nejčastější setrvalou poruchou srdečního rytmu diagnostikovanou u 2 až 4 % dospělé populace (1, 2). Na základě klinického obrazu, trvání a spontánního ukončení epizod se tradičně rozlišuje pět typů AF: poprvé diagnostikovaná, paroxysmální, perzistující, dlouhodobě perzistující a permanentní (3). Podstatou AF je vysokofrekvenční excitace síně, která vede k dysynchronní kontrakci obou síní a následně nepravidelné komorové excitaci. Během posledních tří desetiletí, kdy AF dosahuje rozměrů epidemie, došlo díky explozivnímu výzkumu k významnému pokroku její klinické léčby (4). Přesto je AF celosvětově spojena se značnou morbiditou a mortalitou z kardiovaskulárních příčin, jako je zejména cévní mozková příhoda, srdeční selhání nebo náhlé úmrtí (1, 3). Riziko úmrtí na cévní mozkovou příhodu lze do značné míry snížit použitím antikoagulancií, kdežto úmrtí podmíněné srdečním selháním a náhlé úmrtí zůstávají častým jevem i tehdy, jsou-li pacienti s AF léčeni podle aktuálních vědeckých poznatků.

Existují dva základní přístupy léčby AF, a to terapie kontroly srdečního rytmu a terapie kontroly srdeční frekvence. Ačkoli mnozí kliničtí lékaři věří, že udržení sinusového rytmu (SR) může snížit morbiditu a mortalitu pacientů s AF, všechny studie porovnávající kontrolu rytmu a kontrolu frekvence se samotnou kontrolou frekvence (při adekvátní antikoagulaci) přinesly neutrální výsledky (3). Současné podávání antikoagulační medikace se u pacientů řídí rizikovou stratifikací, tzv. CHA₂DS₂VASC skórem (5).

Kontrola srdečního rytmu spočívá v konverzi AF na SR a následně v dlouhodobém udržení SR (5). Využívá různých přístupů k léčbě včetně kardioverze, antiarytmik a katetrizační ablace spolu s adekvátní kontrolou srdeční frekvence a antikoagulační terapií. Na základě aktuálně dostupných důkazů z randomizovaných kontrolovaných studií je primární indikací pro kontrolu rytmu snížení symptomů souvisejících s AF a zlepšení kvality života. V případě nejistoty může být racionálním prvním krokem pokus o obnovení SR následovaný vyhodnocením odpovědi na terapii. Chirurgická ablace AF spolu s dlouhodobou léčbou perorálními antikoagulancií by měla být zvažena u pacientů podstupujících chirurgický zákrok na srdci (1). V porovnání s katetrizační ablací přináší chirurgická ablace lepší výsledky v udržení SR, ačkoliv jsou komplikace po chirurgickém zákroku zjevně vyšší (6).

Rozhodnutí pro zahájení dlouhodobé léčby antiarytmiky by mělo být provedeno na základě zvážení symptomatické zátěže, možných nežádoucích účinků antiarytmik a také preference pacienta (1). V úvahu je třeba vzít také to, že účinnost antiarytmik z hlediska jejich schopnosti udržet SR není příliš vysoká a že klinicky úspěšná léčba antiarytmiky může

recidivy AF spíše zmírnit než úplně odstranit. Krátkodobou léčbu antiarytmiky lze také využít k prevenci časných recidiv AF po katetrové, resp. chirurgické ablacii AF, ačkoliv přínos tohoto přístupu je stále předmětem diskusí (3). Antiarytmika v tomto případě napomáhají stabilizaci časného období hojení a reverzní remodelace. Případné recidivy arytmií, zvláště po ablacii perzistující AF, je vhodné co nejdříve ukončit např. elektrickou kardioverzí a proces reverzní remodelace takto podpořit. Období prvních tří měsíců po ablacii se většinou v klinických studiích nehodnotí (tzv. „blinking“ perioda). Případnou opakovanou ablacii je proto až na výjimky vhodné plánovat až po uplynutí prvních 3–6 měsíců po předchozí ablacii (7).

Kontrola srdeční frekvence je nedílnou součástí léčby AF a často postačuje ke zmírnění symptomů souvisejících s AF (1). Monoterapie blokátory β -adrenergických receptorů je ve snaze snížit srdeční frekvenci často volena jako první (3).

Dle nejnovějších guidelines Evropské kardiologické společnosti je pro dlouhodobou kontrolu rytmu u všech pacientů s AF, včetně těch se srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí, doporučen amiodaron (AMI). AMI je (kromě některých β -blokátorů) jediné antiarytmikum, které nepřináší zvýšení celkové mortality na srdeční selhání (8). Nicméně, vzhledem k jeho extrakardiální toxicitě je třeba, kdykoliv je to možné, zvážit jako první volbu jiné antiarytmikum (1). Použití AMI je komplikováno také jeho odlišnou farmakokinetikou, která se vyznačuje variabilní biologickou dostupností po perorálním podání a zejména dlouhým biologickým poločasem, který může překročit až 100 dní. Jeho hlavní metabolit desethylamiodaron (DEA) se kumuluje ve vysoké koncentraci v plazmě a tkáních, má velice podobné elektrofyziologické vlastnosti a podílí se na antiarytmickém účinku AMI (9, 10). Rizikem amiodaronu je také jeho značný potenciál lékových interakcí. Dle guidelines z roku 2016 publikovaných Českou kardiologickou společností je doporučovaná denní dávka AMI k udržení SR (po předchozím nasycení) 200 mg denně perorálně (3). Vzhledem k odlišnostem farmakokinetiky AMI a možným interindividuálním rozdílům koncentrací při užívání stejné dávky je vhodnou metodou k optimalizaci jeho dávkování terapeutické monitorování léčiv (TDM). Korelace mezi plazmatickou koncentrací AMI a DEA a antiarytmickým efektem jsou dle literárních údajů však stále kontroverzní. Závěry některých prací uvádějí, že plazmatické koncentrace přesahující 0,5 mg/l se zdají být potřebné pro účinnost, ale neexistují žádné přesvědčivé důkazy prokazující korelaci mezi skutečnými plazmatickými koncentracemi a antiarytmickým účinkem (10).

Co se týká potenciálně významných lékových interakcí AMI, jedná se v klinické praxi zejména o riziko aditivní kardiální deprese v důsledku interakce s blokátory β -adrenergických

receptorů, jako je například metoprolol (9). Toto léčivo lze také monitorovat pomocí TDM. V běžné praxi se však souběžné monitorování blokátorů β -adrenergních receptorů neprovádí, a to ani při pokračování v terapii AMI po provedené ablací AF. Rutinní monitorování koncentrací AMI s DEA a metoprololu (M) u ambulantních pacientů po provedené chirurgické ablací AF by tedy mohlo být přínosné jak pro konkrétního pacienta, tak pro získání informací důležitých k přesnější objektivizaci vzájemných interakcí těchto dvou léčiv. Stanovení metabolitu metoprololu (α -hydroxymetoprolol) a následně metabolického poměru metoprolol/ α -hydroxymetoprolol (OH-M) by navíc umožnilo vyhodnocení fenotypu cytochromu P450 2D6 při aktuální koncentraci souběžně užívaného amiodaronu. Individuální nastavení dávky u amiodaronu a metoprololu, která by vedla k optimálnímu terapeutickému účinku s minimalizací nežádoucích účinků, by tak mohlo vést ke snížení nákladů na léčbu a zejména ke zvýšení kvality života pacientů s AF.

Cílem této disertační práce bylo u pacientů po provedené chirurgické ablací AF vyhodnotit: 1) nastavení vhodné dávky AMI a M pomocí rutinně prováděného TDM, 2) vztah mezi individuální koncentrací AMI a jeho farmakologicky aktivního metabolitu DEA s jejich antiarytmickým efektem, 3) lékovou interakci mezi AMI (resp. DEA) a M a její závislost na koncentraci AMI, resp. DEA, a 4) závislost fenotypu cytochromu P450 2D6 na koncentraci AMI, resp. DEA pomocí metabolického poměru M/OH-M.

2. TEORETICKÁ ČÁST

Terapeutické monitorování amiodaronu: farmakokinetika a hodnocení vztahu mezi účinkem a dávkou/koncentrací (10)

2.1. Farmakokinetika amiodaronu

V důsledku pomalé a nekompletní gastrointestinální absorpce je systémová biologická dostupnost AMI po perorálním podání nízká a značně variabilní (11, 12). Biologická dostupnost je také nápadně ovlivněna současným příjmem potravy, jídlo výrazně zvyšuje jak rychlost, tak rozsah absorpce AMI (8). Vedle gastrointestinální sekrece zprostředkované P-glykoproteinem je pravděpodobnou příčinou této variability také metabolismus cytochromem P450 (CYP) 3A4 ve střešní stěně. DEA, hlavní metabolit AMI, je inhibitorem aktivity jak P-glykoproteinu tak CYP3A4. Je tedy pravděpodobné, že se při dlouhodobé terapii jeho biologická dostupnost v čase postupně zvyšuje (13). Čas od perorálního příjmu do nástupu vrcholové sérové koncentrace (C_{max}) byl odhadnut na 7,3 hod (11). Zjištěná plocha pod koncentrační křivkou (AUC) po první perorální dávce byla méně než třetinová v porovnání s AUC po 9, 11 a 37 dávce naměřené u 3 pacientů (AUC byla normalizována na dávku) (12). Dokonce i v případě intravenózní aplikace, při předpokládané 100% biologické dostupnosti, se C_{max} AMI po podání dávky 5 mg/kg (aplikováno v 15minutové infúzi) pohybovala v rozpětí 8,604 až 19,441 mg/l (14).

AMI patří mezi lipofilní léčiva s vysokou vazbou na plazmatické proteiny. Jeho volná frakce je nezávislá na celkové koncentraci léčiva a koncentraci albuminu v krvi, což značí, že vazebnost (v obvyklém terapeutickém rozmezí koncentrací) není koncentračně závislá (15). DEA je ve srovnání s AMI méně liposolubilní a méně se váže na plazmatické bílkoviny (16). Vysoká rozpustnost AMI v tucích je příčinou jeho velkého distribučního objemu (V_d) (17). Pro určení objemu hlubokých kompartmentů je rozhodujícím faktorem délka podávání AMI. Je tedy pravděpodobné, že skutečného ustáleného stavu, co se týče V_d a eliminace, není nikdy dosaženo, protože v případě dlouhodobé terapie se AMI neustále postupně kumuluje (18). Nejvyšší koncentrace AMI byly pozorovány v tukové tkáni, játrech, kostní dřeni a plicní tkáni. Ukázalo se, že DEA byl, s výjimkou tukové tkáně, v těchto tkáních přítomen v několikanásobně vyšších koncentracích ve srovnání s AMI (19). Tato tendence DEA kumulovat se v tkáních více než AMI je v souladu s vyšším koncentračním poměrem mezi červenými krvinkami a plazmou (20). Rozpětí koncentrací AMI měřených v myokardu (po rychlé intravenózní injekci AMI) bylo značně široké. Za příčinu lze dle autorů označit různý odběrový čas po aplikaci dávky, rozdílnou hmotnost pacientů, variabilní regionální průtok

v koronárních cévách v čase odběru a variabilita místa odběru a hloubky biopsie (21). AMI, stejně jako DEA, pronikají placentou a mohou tak představovat riziko, pokud pacientka v průběhu léčby otěhotní (22).

V případě přerušení léčby po předchozím dlouhodobém podávání (a tedy přiblížení se ustálenému stavu) dochází během několika dní po ukončení terapie k poklesu koncentrace AMI o 25 %, za 36 dní po ukončení byl pozorován pokles koncentrace až o 50 %. Přerušení léčby na 2-3 dny proto může vést ke klinicky účinnému poklesu koncentrace AMI v případě zajištění úlevy u pacientů s akutním nástupem bradykardie, třesu, ataxie nebo zažívacích potíží (18). Ačkoliv v séru může být detekováno nepatrné množství AMI i po více než 9 měsících po vysazení terapie, tyto minimální koncentrace již pravděpodobně neposkytují antiarytmickou ochranu (19).

Plazmatický poločas ($t_{1/2}$) stanovený po užití jednotlivé dávky je u pacientů značně variabilní (11). V případě intravenózní aplikace byl zaznamenán průměrný poločas 4,3 hod (během 2. fáze poklesu sérové koncentrace) (23). Ve studii autorů Shiga a kol. je popsána kinetika AMI při intravenózním podávání. Po dokončení infuze byla pozorována velmi rychlá počáteční fáze poklesu během prvních 2-3 minut a během následných 30-45 minut došlo k poklesu léčiva na méně než 2 mg/l. Tento počáteční pokles sérové koncentrace lze vysvětlit absorpcí do periferních tkání bohatých na tuk. Naproti tomu vzestup koncentrací DEA zaostával za změnou v koncentraci mateřské látky, které se také nacházely pod klinicky účinným rozmezím. Tento rozpor autoři vysvětlují pomalou metabolizací mateřské látky (14). Pomalé vylučování AMI a jeho metabolitu koncepčně vysvětluje multikompartmentový model. Dlouhá doba eliminace v terminální fázi plazmatické křivky odráží pomalé uvolňování AMI z rezervoáru, nebo hlubokých kompartmentů, do plazmy (24).

Hlavními enzymy zodpovídajícími za metabolismus AMI jsou zástupci rodiny CYP, přičemž největší podíl na metabolizaci má isoforma 3A4. AMI podstupuje deethylaci na hlavní metabolit DEA (resp. mono-N-desethylamiodaron-MDEA) a ten je dále metabolizován (25). DEA je (pravděpodobně spolu s AMI) následně degradován hydroxylací na jiné sloučeniny (např. na n-3-hydroxybutyl-MDEA) (8, 26). K metabolizaci AMI mohou významně přispívat i isoformy 2C8 a 1A1 (27). Aktivita isoformy CYP1A1 se liší v závislosti na tom, zda je pacient kuřák, protože v tomto případě je tento enzym indukován. Na tvorbě metabolitu DEA se proto u kuřáků může výrazněji podílet právě tato isoforma (28). Na druhou stranu, aktivita isoformy CYP2C8 může být ovlivněna genetickým polymorfismem. V práci autorů Soyama a kol. bylo zjištěno, že varianta CYP2C8 P404A, ale ne CYP2C8*3, má nižší vnitřní clearance pro deethylaci AMI v porovnání s CYP2C8*1. Je

tedy pravděpodobné, že polymorfické alely CYP2C8 mohou vést k rozdílné klinické odpovědi na léčbu AMI (29). Vyšší frekvence variantních alel CYP2C8 se dá očekávat u populace kavkazských Američanů s jihoevropskými předky v porovnání s jedinci se severoevropským původem (30). Přispění dalších metabolických enzymů (CYP1A2, CYP2C19 nebo CYPD6) se v metabolismu AMI zdá být menší. Tyto isoformy mohou alternativně přispívat k metabolizaci v klinických situacích, kdy dochází k inhibici CYP3A4 nebo 2C8 současně podávaným léčivem (27). Méně než 1 % podané dávky AMI je vylučováno močí v nezměněné formě (31). U dialyzovaných pacientů by koncentrace AMI v séru mezi jednotlivými dialýzami měly fluktuovat jen minimálně (32).

Poměr mezi DEA a AMI zůstává relativně konstantní napříč různými dávkami nebo koncentračním rozmezím. Tento poměr se však zvyšuje s délkou léčby (a dosahuje přibližně 80 % koncentrace AMI po několika měsících), což značí časovou závislost metabolizace (20). Individuální variabilita clearance se při dlouhodobé terapii AMI snižuje. Změny v dispozici AMI a DEA v souvislosti s věkem sice byly prokázány, ale jejich klinický význam se zdá být zanedbatelný (33). Farmakokinetický profil AMI je shrnut v tabulce 2.1.

Tabulka 2.1 Farmakokinetický profil amiodaronu

Farmakokinetický parametr	
Vazba na plazmatické proteiny	<99 %
Vd	50-100 l/kg
Metabolismus	CYP3A4, 1A1, 2B6
Enzymová inhibice	CYP3A4, 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2D6
Clearance (amiodaronu) po jednorázové i.v. dávce	90-158 ml/h/kg
Clearance (desethylamiodaronu) po jednorázové i.v. dávce	197-290 ml/h/kg
Exkrece	žlučí, renální je minimální
t _{1/2} (amiodaronu) po jednotlivé dávce	11-20 h
t _{1/2} (amiodaronu) při dlouhodobé terapii	průměrně 50 dní
t _{1/2} (desethylamiodaronu) při dlouhodobé terapii	průměrně 60 dní

Vd –distribuční objem, t_{1/2} –eliminační poločas

2.2 Mechanismus účinku

Účinky AMI na úrovni buňky lze rozdělit v závislosti na tom, zda se jedná o akutní nebo chronickou terapii (34).

2.2.1 Akutní léčba

Akutní terapie AMI má za následek inhibici vnitřních sodíkových kanálů (účinek antiarytmik I. třídy dle klasifikace Vaughan-Williamse) a vnitřních vápníkových kanálů (účinek antiarytmik IV. třídy), a nekompetitivní blokádu α - β – adrenergních receptorů (účinek antiarytmik II. třídy) (35, 36). Současně dochází ke koncentračně-závislému snížení toku draslíkových iontů a k inhibici ligandem-řízeného draslíkového kanálu (37, 38). AMI signifikantně zkracuje trvání akčního potenciálu (APD) v Purkyňových vláknech, naopak v buňkách svaloviny komor jej prodlužuje (39). Následně dochází k potlačení automaticity sinoatriálního (SA) uzlu, což způsobí snížení sinusové rychlosti a zvýšení refrakternosti atrioventrikulárního (AV) uzlu ústící v potlačení jeho funkce (40, 41). Blokáda kalciových kanálů zpomaluje vedení AV uzlem, avšak tento efekt na vedení AV uzlem je často maskován snížením srdeční frekvence (42, 43). Ukázalo se, že QT interval je relativně neovlivněn a prodloužení efektivní refrakterní periody (ERP) komorového svalstva je minimální nebo zanedbatelné (35). U pacientů se sníženou komorovou funkcí intravenózní aplikace AMI zvyšuje ERP pravé komory a vykazuje rychlostně závislé prodloužení QRS intervalu (14). Kromě účinků elektrofyziologických má intravenózně podávaný AMI také vliv na hemodynamiku srdce. Navzdory negativně inotropnímu účinku na levou komoru vede snížení systémové vaskulární rezistence a požadavků myokardu na kyslík k mírnému zvýšení srdečního výkonu (44).

2.2.2 Chronická léčba

Hlavním efektem chronického podávání AMI je inhibice vnějších draslíkových kanálů (účinek antiarytmik III. třídy dle Vaughan-Williamse), která vede k prodloužení APD nejen v síních a komorách, ale také v SA a AV uzlu. Srovnatelně se prodlužuje také ERP (45). Nejpravděpodobnějším vysvětlením prodloužení APD se zdá být pokles hustoty toku draslíkových iontů a 4-AP sensitivních vnějších kanálů, což může být způsobeno modulací genové exprese iontových kanálů (35). Perorálně podávaný AMI má kromě signifikantního efektu na QT interval také schopnost zpomalit SR (43). V porovnání s mateřskou látkou vykazuje metabolit DEA silněji vlastnosti antiarytmik I. třídy a slaběji vlastnosti antiarytmik IV. třídy (16). DEA vede ke koncentračně závislému prodloužení QRS, QT a QTc intervalu

s potenciálem signifikantně vyšším než AMI (46). Postupná kumulace DEA je tedy pravděpodobnou příčinou některých opožděných elektrofyziologických účinků u pacientů dlouhodobě léčených AMI (47). Ukázalo se, že antiarytmický účinek DEA je spíše částečně závislý na genové expresi než na přímém efektu na kanály nebo receptory buněčné membrány (48).

2.3 Nežádoucí účinky

U pacientů léčených AMI byla popsána celá řada kardiálních a extrakardiálních nežádoucích účinků, a to jak při perorálním tak intravenózním podávání (45). AMI má vliv na metabolismus štítné žlázy, kde se klinicky projevuje jako její hypofunkce nebo hyperfunkce. Obojí je výsledkem inhibice dejodace tyroxinu E a uvolnění jodu z molekuly AMI. Inhibiční účinek AMI byl pozorován při nižších koncentracích iodidů ve srovnání s NaI indukovanou inhibicí (8).

Dalším, poměrně častým nežádoucím účinkem je nadměrná bradykardie, která se s vyšší pravděpodobností vyskytne u pacientů s poruchou sinusového uzlu. Obecně je však AMI považován za léčivo s malým proarytmickým potenciálem v porovnání s jinými antiarytmiky (16). Nicméně ženské pohlaví bývá spojováno se zvýšeným rizikem arytmie typu torsades de pointes (49). Riziku těžké hypotenze po intravenózní aplikaci se lze do značné míry vyhnout zpomalením rychlosti infuze, zejména u pacientů s hypovolemickým stavem (50). K hypotenzi může docházet částečně i díky polysorbátu 80 obsaženému v infuzi, což je pomocná látka s vazodilatačními vlastnostmi (51).

Depozita v rohovce jsou běžným nežádoucím účinkem nalezeným až u 100 % exponovaných osob. Syndrom suchého oka a zákal čočky jsou také časté (8). Vývoj rohovkových mikrodepozitů a jejich rychlost progresu je závislá na dávce, ale vysazení AMI z tohoto důvodu obvykle není nutné. V případě, že je AMI přesto vysazen, dochází k úplnému ústupu očních změn zpravidla za 3-4 měsíce. U obvyklých terapeutických dávek je pravděpodobnost, že AMI způsobí jaterní toxicitu, ve skutečnosti nízká (52). Dermatologické nežádoucí účinky (např. fotosensitivita) jsou běžné (53). S prevalencí asi 5 % se u pacientů léčených AMI vyskytuje několik typů plicních onemocnění (54).

2.4 Lékové interakce

AMI ovlivňuje aktivitu řady isoformů CYP P450 a může tak vést k mnoha lékovým interakcím se současně podávanými léčivy. Inhibice CYP1A2, 2C9, 2D6, 3A4, ale také transportéru P-glykoproteinu může způsobit zvýšení koncentrace jiných léčiv eliminovaných

těmito cestami (např. výsledkem podávání AMI může být zvýšení sérové koncentrace digoxinu o 70 % už po jednodenním souběžném podávání). Současné užívání AMI a warfarinu vede také ke zvýšení koncentrace warfarinu, což ve výsledku vede k prodloužení protrombinového času a INR (44). Čas nástupu této interakce je vysoce variabilní (1-28dnů), ve většině případů bylo zpoždění nástupu interakce delší než 6 dnů. Inhibice metabolismu warfarinu může trvat i 2 až 16 týdnů poté, co bylo podávání AMI přerušeno (31). K další významné interakci dochází mezi AMI a metoprololem, V této interakci hraje významnou roli metabolit DEA, který je inhibítozem enzymu CYP2D6 (25). Interakce se výrazněji projevuje u pacientů s ≥ 2 funkčními alelami v porovnání s pacienty s 1 funkční alelou CYP2D6, což naznačuje jasný vztah mezi genetickou predispozicí a dávkou (55).

2.5 Vztah mezi dávkou a koncentrací AMI (resp. DEA) a kardiálními účinky

I přes dosažení srovnatelných koncentrací přetrvávají rozdíly mezi časnými a pozdními účinky AMI (56). Tento rozpor nemůže být vysvětlen pouze na základě rozdílné koncentrace AMI v myokardu, což lze vyvodit ze závěrů studie porovnávající koncentrace AMI v koronárních arteriích a v myokardu. Koncentrace zjištěné v této studii byly po dvouhodinové koronární infuzi ve stejném rozsahu jako ty pozorované při dlouhodobé léčbě (57). Souhrn dosud publikovaných prací na toto téma je uveden v tabulkách 2.2, resp. 2.3.

Tabulka 2.2 Intravenózní podávání amiodaronu (koncentrace DEA nebyly měřeny)

n	dávka	AMI (mg/l)	typ arytmie	účinek	literatura
5	5-10 mg/kg	*	trvalá VT	VT ukončena během 20 minut u všech pacientů	19
9	5 mg/kg	3,1±1,8	AVRNT	AVRNT ukončena u 7 pacientů u 3 pacientů tachykardie reindukována	58
9	10-20 mg/kg/den po dobu 4dnů	1,7±1,0	refrakterní trvalá komorová tachykardie	refrakterní trvalá komorová tachykardie ukončena u 5 pacientů	59
8	125 mg/den	*	setrvalá VT	VT ukončena v 0,94 h	51
14	500 mg/den	*		VT ukončena v 1,92 h	
15	1000 mg/den	*		VT ukončena v 0,85 h	
13	125 mg/den	*	setrvalá VT	VT ukončena v 4,58 h	60
12	1000 mg/den	*		VT ukončena v 4,23 h	
78	525 mg/den	*	VT	úspěšná odpověď během 6-24 h u 41 % pacientů	61
80	1050 mg/den	*		úspěšná odpověď během 6-24 h u 45 % pacientů	
79	2100 mg/den	*		úspěšná odpověď během 6-24 h u 53 % pacientů	

*...koncentrace nebyly měřeny

n...počet pacientů; VT...ventrikulární tachykardie; AVRNT...AV uzlová reentry tachykardie

Tabulka 2.3 Perorální podávání amiodaronu

n	dávka	AMI (mg/l)	DEA (mg/l)	typ arytmie	účinek	literatura
18	jednotlivá dávka 30 mg/kg	5,2; 8,6 (u 2 pacientů)	*	permanentní AF	SR obnoven u 5 pacientů během 5±1,5 h	62
17	jednotlivá dávka 30 mg/kg	71 % dosáhlo mediánu 2,4 (rozmezí 0,96-4,7)	<0,2	chronická síňová tachykardie	žádný pacient farmakologicky nezvertoval během 24 h	63
129	600 mg/den	2,0± 0,8 1,4± 0,7	1,4± 0,7 1,0± 0,5	refrakterní síňová fibrilace/ flutter síní	<ul style="list-style-type: none"> • 23 konvertovalo na SR během 4 týdnů • 106 nekonvertovalo na SR během 4 týdnů 	64
23	<ul style="list-style-type: none"> • počáteční dávka 600-2000 mg/den, průměrná udržovací dávka 713 mg/den • počáteční dávka 600-2000 mg/den, průměrná udržovací dávka 375 mg/den 	*	*	perzistující, recidivující, symptomatická VT	<ul style="list-style-type: none"> • žádné recidivy během následujících 21,5měsíců u 15 pacientů • izolované recidivy během následujících 32,2měsíců u 5 pacientů 	65
8/10	1600-4400 mg/den	2,08- 2,80	0,60- 0,75	refrakterní, perzistující, hemodyn. nestabilní komorová arytmie / potenciálně život ohrožující komorová arytmie	průměrně 3,6 dní do prvního 24 h EKG bez VT	66

Tabulka 2.3 pokračování

n	dávka	AMI (mg/l)	DEA (mg/l)	typ arytmie	účinek	literatura
48	odpovídající na léčbu: průměrně 349±122 mg/den; neodpovídající na léčbu 460±135 mg/den	<ul style="list-style-type: none"> • odpovídající na léčbu 1,5± 0,6 • neodpovídající na léčbu 1,7± 0,7 	*	refrakterní symptomatická síňová tachyarytmie	úspěšně kontrolovaná u 41 pacientů během průměrně 10,1 měsíců	67
50	odpovídající na léčbu: průměrně 3371±145 mg/den; neodpovídající na léčbu 500±175 mg/den	<ul style="list-style-type: none"> • odpovídající na léčbu 1,8± 0,7 • neodpovídající na léčbu 1,9± 0,7 	*	perzistující VT	38 pacientů odpovědělo během průměrně 10,9 měsíců	67
64	200-600 mg/den	0,8- 8,0 u pacientů reagujících na léčbu	*	supraventrikulární/ komorová tachyarytmie	kontrolováno u 87,5 % pacientů během 5,5 měsíců	19
127	sytící dávka 600-1600 mg/denně po dobu 10-18 dní; udržovací dávka 200-600 mg 6-7 dní v týdnu	<ul style="list-style-type: none"> · pacienti bez recidiv: 2,8± 1,4 (VA) / 1,7± 1,2 (SA) · pacienti s recidivami: 1,9± 1,0 (VA) / 1,3± 1,2 (SA) 	<ul style="list-style-type: none"> · pacienti bez recidiv: 1,6± 0,6 (VA)/1,0± 0,4 (SA) · pacienti s recid. 1,2± 0,6 (VA)/ 0,7± 0,5 (SA) 	rezistentní VA/SA	efekt u 78 % pacientů (81 % pacientů s VA / 70 % pacientů s SA)	68

Tabulka 2.3 pokračování						
n	dávka	AMI (mg/l)	DEA (mg/l)	typ arytmie	účinek	literatura
25		· > 2,0	*	komplexní VA	signifikantní redukce PVCs, párových PVCs a VT	69
		· > 1,5			· signifikantní redukce VT	
12	600 mg/den	0,86± 0,48	0,23± 0,15	VPDs	nejméně 75% potlačení VPDs za 13,2 dní (rozmezí 1-36 dní) terapie	70
24	úvodní dávka 900 mg/den (800-1200 mg) udržovací dávka 560 mg/den (400-800 mg)	1,3 (rozmezí 0,44- 4,10)	*	refrakterní VT	potlačení spontánní arytmie u 5 pacientů po 31 dnech (rozmezí 21-88 dní) terapie	71
40	825± 357 mg/den	1,37± 0,63	0,83± 0,16	perzistující VT/ VF	· u 9 pacientů nemohla být arytmie indukována · u 31 pacientů byla arytmie indukována	72
	776±301 mg/den	1,40± 1,28	0,84± 0,29			

*... koncentrace nebyly měřeny

n...počet pacientů; AF...atriální fibrilace; SR... sinusový rytmus; VA...komorová arytmie; SA...síňová arytmie; PVC...předčasné komorové komplexy; VPD...předčasná depolarizace komor

2.5.1 Intravenózní podávání

Je dobře známo, že antiarytmický účinek AMI může být při perorálním podávání opožděn až o několik dnů. Po intravenózním podání lze očekávat okamžitý nástup účinku, jako bylo uvedeno ve studii autorů Rotmensch a kol. (19), avšak v porovnání s dlouhodobou léčbou je zde větší riziko reindukce arytmie. Ve zmíněné studii se tachykardie znovuobjevily u 3 ze 7 pacientů a autoři došli k závěru, že perorální terapie zabrání recidivě a reinducibilitě svým převládajícím účinkem na prodloužení refrakterní fáze síní a komor a potlačení vedení retrográdní rychlou cestou (58).

Autoři Saksena a kol. nepozorovali ve své práci po intravenózním podání AMI žádný efekt na délku cyklu spontánní ventrikulární tachyarytmie (59). Výzkumem časového průběhu elektrofyziologických změn během intrakoronární infuze AMI u psů se zabývali autoři Nanas a kol. (57), kteří došli ke zjištění, že existuje významná korelace mezi rozsahem redukce rychlosti vedení a koncentrací AMI v myokardu, avšak nebyla prokázána korelace mezi systémovou koncentrací a koncentrací v koronárních arteriích. Ve zmíněné studii vzrostly koncentrace AMI v myokardu z průměrných 5,95 ug/g v 15. minutě infúze až na 188,88 ug/g v 10. hodině infúze. Pozorovaný účinek byl ovšem ze začátku pouze nepatrný a stal se zřetelným až po několika hodinách. Navíc zde nebyla pozorována žádná významná změna repolarizace v jakémkoliv intervalu (57). Žádná změna v repolarizačním intervalu nebyla obdobně pozorována ani ve studii u lidí, kdy byl AMI aplikován v 10-hodinové infúzi. Průměrné myokardiální koncentrace AMI dosahovaly hodnot $95,7 \pm 67,4$ ug/g v $2,5 \pm 1,2$ min po podání. Oproti předchozí práci provedené u psů nebyly v této studii zjištěny žádné významné elektrokardiografické změny. Příčinami tohoto rozdílného elektrokardiografického účinku mohou být odlišný zkoumaný živočišný druh a metodika výzkumu (malá velikost souboru a široký rozsah myokardiálních koncentrací AMI ve studii na lidech a absence hodnocení časného antiarytmického efektu) (21). Scheinman a kol. ve své práci popsali benefiční vztah mezi navýšením dávky intravenózně aplikovaného AMI a účinkem u pacientů s život-ohrožující arytmií. Pacienti léčení dávkami mezi 500 až 1000 mg/den intravenózního AMI vykazovali signifikantně nižší počet událostí arytmie a delší čas rekurence arytmie v porovnání s pacienty léčenými nižší dávkou 125 mg/den. Současně byla nalezena signifikantní závislost mezi dávkou AMI a časem nástupu první epizody arytmie a významného poklesu doplňkových bolusů AMI za hodinu (51). K obdobným závěrům došli také autoři Kowey a kol. při srovnání účinnosti a bezpečnosti nízkých a vysokých dávek AMI a bretylia. Primární analýza nástupu první epizody arytmie během 48 hod od zahájení terapie

prokázala srovnatelný efekt bretylia a AMI v dávce 1000 mg/den, který však byl vyšší v porovnání se skupinou pacientů dostávajících nižší dávkou AMI (125 mg/den). Podobné výsledky přinesla sekundární analýza času nástupu první epizody a procenta pacientů vyžadujících doplňkovou infuzi (60).

K odlišným závěrům došli autoři Levin a kol., kteří nenalezli žádný vztah mezi dávkou a účinkem AMI u pacientů léčených pro recidivující trvalé hypotenzní ventrikulární tachyarytmie ve smyslu úspěšnosti terapie, doby do první recidivy arytmie nebo úmrtnosti za 24 hod. Zde byl ovšem zaznamenán signifikantní rozdíl mezi dávkou a účinkem AMI mezi skupinou pacientů léčených dávkou 500 mg AMI a skupinami léčenými dávkami 1000 mg a 2000 mg v době nástupu první události arytmie během prvních 12 hodin. Tento rozpor si autoři vysvětlují malou velikostí studijního souboru a relativní necitlivostí stanovených cílů studie (61).

Další ze studií se zabývala kinetickou analýzou plasmatických koncentrací AMI (v dávce 5 mg/kg v 5-min infúzi) u 4 pacientů v elektrofyzilogické studii (před a za 1 a 2 hodiny po aplikaci). Přímá souvislost mezi plazmatickou koncentrací a účinkem zde nebyla prokázána (73).

2.5.2 Perorální podávání

Nástup antiarytmického účinku perorálně podaného AMI byl zaznamenán po užití jednorázové dávky AMI (30 mg/kg) během 4 až 5 hodin u předčasných komorových komplexů a po 2 až 8 hod u ventrikulární tachykardie (u přibližně 60 % pacientů) (62). U 28 % pacientů s permanentní fibrilací dokázal AMI obnovit SR během $5 \pm 1,5$ hod. Signifikantní závislost byla pozorována mezi sérovou koncentrací AMI a nástupem antiarytmického účinku, přičemž prahová koncentrace AMI v séru se pohybovala mezi 1,5 až 2,0 mg/l a s ní související koncentrace v myokardu se pohybovala od 10 do 20 mg/kg. Pacienti s rezistentní arytmií byli z této studie vyloučeni (62).

Na druhou stranu, autoři Nielsen a Moller ve své práci nedosáhli verze na SR za použití stejné dávky AMI, ačkoliv u 71 % pacientů byla naměřena doporučená koncentrace AMI (2-2,5 mg/l) v séru (63). Koncentrace DEA zde však zůstaly nízké. Rozpor mezi těmito 2 studii může být způsoben typem a dobou trvání arytmie. Zatímco do první studie byli zařazeni pacienti s fibrilací trvající po dobu 5 dnů, ve druhé studii byli hodnoceni pacienti s chronickou fibrilací nebo flutterem síní se střední dobou trvání 10 měsíců (rozmezí 3 až 45 měsíců). Na význam sérových koncentrací DEA pro verzi na SR poukázal ve své práci Tielman a kol., kdy k verzi zpravidla došlo při zvyšující se koncentraci DEA a také současné

léčbě verapamilem. U pacientů se stanovenou koncentrací AMI $<1,2$ mg/l nebo DEA $<0,9$ mg/l byla verze na SR nepravděpodobná. Naproti tomu snížení komorové frekvence během probíhající AF jasně korelovalo s plazmatickou koncentrací samotného AMI (64).

V případě perorální léčby AMI zůstává vážným problémem dlouhá prodleva mezi zahájením terapie a nástupem antiarytmického účinku, ke kterému s konvenčními nasycovacími režimy dojde v průměru až za 9,5 dne (65). Hypotézu, zda rychlejší sycení AMI k cílové plazmatické koncentraci může překonat velkou část tohoto zpoždění mezi zahájením terapie a nástupem antiarytmického účinku testovali ve své práci autoři Mostow a kol. Dávkování bylo upraveno na základě sérových koncentrací AMI tak, aby bylo co nejrychleji dosaženo údolní koncentrace mezi 2,0 až 3,0 mg/l. Od prvního dne bylo pozorováno významné snížení předčasných komorových komplexů (PVC) a párových PVC, druhý den nastala redukce komorové tachykardie. Navzdory užívání vyšších dávek AMI neodhalilo hemodynamické monitorování žádnou významnou změnu srdečního výdeje, plicního kapilárního tlaku nebo krevního tlaku (66).

V další publikované práci autoři Greenberg a kol. srovnávali elektrofyziologické parametry po 9 dnech akutního sycení AMI (v dávce 1200 až 1400 mg/den) a po dalším měsíci udržovací terapie (v dávce 400 mg/den), u pacientů se setrvalou komorovou tachykardií. Krátkodobá i dlouhodobá terapie vedla k významným změnám v QTc intervalu, efektivní refrakterní periodě pravé komory a délce cyklu ventrikulární tachykardie. Při porovnání elektrofyziologických parametrů na konci sytívací fáze a měsíc po další terapii však nebyly pozorovány žádné výrazné změny. Sérové koncentrace AMI a DEA zůstaly po sytívací dávce stabilní ($1,19 \pm 0,13$ a $0,72 \pm 0,06$ mg/l po nasycovací dávce; $1,08 \pm 0,22$ a $0,84 \pm 0,05$ mg/l po měsíci udržovací léčby), nekorelovaly však s rozsahem elektrofyziologických změn (74). Sérové koncentrace AMI menší než 1 mg/l nedokázaly zabránit rekurenci u 47 % pacientů podstupujících léčbu rezistentní ventrikulární nebo supraventrikulární arytmií, zatímco u pacientů s vyššími koncentracemi se arytmiie vrátily pouze ve 14 % případů, jak popsali autoři Rotmensch a kol. (68).

V případě dlouhodobé terapie refrakterní symptomatické síňové tachyarytmie a symptomatické život-ohrožující ventrikulární tachyarytmie se průměrné sérové koncentrace AMI mezi pacienty, kteří odpovídali a neodpovídali na léčbu, nelišily, avšak někteří z těch, kteří odpovídali, relapsovali, když jejich sérové koncentrace klesly pod koncentraci 1 mg/l (67). Podobně, v jiné studii autorů Rotmensch a kol., sérové koncentrace AMI nepredikovaly klinický účinek u pacientů, jejichž supraventrikulární a ventrikulární tachyarytmie byly kontrolovány (19). V retrospektivní studii autorů Mostow a kol. byl pokles frekvence PVCs a

párových PVCs stejně jako komorová tachykardie spojen s údolní plazmatickou koncentrací AMI vyšší než 2,0 mg/l, resp. 1,5 mg/l. Dokonce byla nalezena i negativní korelace mezi sérovou koncentrací AMI a frekvencí PVCs, párových PVC a ventrikulární tachykardie. Korelace však neexistovala mezi tímto typem arytmií a dávkou AMI (69).

Ze závěrů citovaných studií lze vyvodit, že udržování sérových koncentrací AMI, resp. DEA nejméně nad 1 mg/l se zdá být pro prevenci recidiv arytmie jako optimální. Na druhou stranu se však účinnosti nižších koncentrací AMI podařilo prokázat autorům Conolly a kol., kteří pozorovali, že 67 % pacientů s častou předčasnou depolarizací komor (VPDs) odpovídalo na koncentrace AMI nižší než 1 mg/l (70), tedy koncentrace nižší než dříve referované. Hlavní rozdíl mezi touto studií a prací autorů Mostow a kol. (69) je ten, že nejnižší koncentrace spojená s antiarytmickým účinkem byla systematicky určována opakovaným Holterovským měřením během fáze sycení. V předchozích studiích byly u pacientů užívajících AMI koncentrace analyzovány pouze retrospektivně, bez jakéhokoliv systematického pokusu o stanovení nejnižší koncentrace spojené s antiarytmickým účinkem. Vztah mezi sérovými koncentracemi AMI a DEA a potlačením VPD byl pozorován u všech pacientů, což naznačuje, že koncentrace AMI a jeho metabolitu jsou důležitým faktorem při posuzování antiarytmického účinku, přičemž silněji byl tento trend pozorován u DEA. U každého pacienta došlo se zvyšujícími se koncentracemi AMI a DEA k progresivnímu poklesu frekvence VPDs. Je však třeba zmínit, že pacienti ve zmíněné studii nebyli léčeni pro trvalou ventrikulární tachykardii nebo fibrilaci, proto by vyslovené závěry neměly být na tyto pacienty extrapolovány (70).

Jiné z dosud publikovaných prací nenalezly žádnou souvislost mezi sérovou koncentrací AMI a účinkem. Sérové koncentrace AMI nesouvisely s terapeutickou odpovědí a vícenásobná lineární regresní analýza neprokázala žádnou korelaci koncentrací a změn elektrokardiogramu (EKG) nebo elektrofyziologických parametrů v práci autorů Saksena a kol., sérové koncentrace DEA však v této studii nebyly hodnoceny. Ačkoliv míra recidivy arytmie byla stále značná (21 %), byly tyto arytmie mnohem lépe tolerovány (71). K podobným závěrům došli autoři Greenberg a kol., kteří nenalezli žádnou korelaci mezi sérovou koncentrací AMI nebo dávkou a jakýmkoli elektrofyziologickými změnami měřenými po jednom měsíci léčby perorálním AMI (72). Odlišné výsledky pak přinesla práce autorů Debbas a kol., kteří pozorovali významnou korelaci mezi sérovou a myokardiální koncentrací AMI a obojí dobře korelovalo také s procentním nárůstem v QTc intervalu (75).

Pokud se zaměříme pouze na dávku AMI bez ohledu na dosaženou koncentraci, pak byly publikovány 2 studie, které přinesly odlišné výsledky. Autoři Ward a kol. pozorovali, že

jen 6 z 23 pacientů s úplnou supresí arytmií vyžadovalo udržovací dávku AMI vyšší než 200 mg/den, zatímco v práci autorů Rosenbaum a kol. bylo třeba udržovací dávky 300 mg/den a vyšší u 9 z 11 pacientů (76). Tento rozpor může být dán rozdílnými skupinami pacientů.

Kontroverzní výsledky jednotlivých studií mohou pramenit z rozdílně definovaných kritérií účinnosti (např. eliminace spontánní ventrikulární ektopické aktivity vs. suprese trvalé arytmií), výběru pacientů, závažnosti základního srdečního onemocnění, doby sledování a monitorování před zahájením studie, načasování posouzení účinnosti a různých dávkovacích schémat. Každý typ arytmií může rovněž vyžadovat rozdílnou dávku, resp. sérovou koncentraci jak AMI, tak jeho metabolitu.

2.5.3 Perorální vs. intravenózní podávání

Intravenózně aplikovaný AMI může být úspěšný v případě léčby život-ohrožující komorové arytmií i v případě, že předchozí chronická perorální léčba selhala, jak popsali ve své práci autoři Kavesh a kol. V zaznamenané kazuistice ukázali pacienta s „elektrickou bouří“ a to navzdory dlouhodobé léčbě perorálním AMI v dávce 400 mg/den (se sérovou koncentrací AMI 2,546 mg/l a DEA 1,361 mg/l). Nicméně jeho arytmií byla úspěšně залéčena intravenózně aplikovaným AMI v dávce 150 mg/10 min, poté 1 mg/min po 6 h a následně 0,5 mg/min. Po 6 týdnech kontinuální terapie AMI, během kterých se epizody trvalé ventrikulární arytmií neobjevily, byla provedena transplantace srdce. Dva dny před transplantací byla naměřena koncentrace AMI 1,796 mg/l a DEA 1,684 mg/l. Příčinou úspěchu intravenózní terapie se zdá být rozdílný mechanismus účinku oproti perorální léčbě.

Dřívější experimenty u potkanů naznačují, že intravenózní AMI má na úrovni myokardu silnější sympatolytický účinek než AMI podaný perorálně. Existují také rozdíly v hemodynamice, kdy intravenózně aplikovaný AMI má za následek vasodilataci, zvýšení průtoku krve koronárními arteriemi, zvýšení plnicího tlaku levé komory a srdečního výdeje, zatímco perorální AMI může navzdory vazodilataci snížit srdeční index (77).

2.6. Terapeutické monitorování léčiv (TDM)

Antiarytmický účinek AMI byl na experimentálních zvířecích modelech pozorován již v roce 1969, nicméně případná závislost mezi dávkou, sérovou koncentrací a účinkem stále není zcela jasná (9, 35). Použití AMI je komplikováno jeho velmi neobvyklou farmakokinetikou (9). Sérové koncentrace u pacientů užívajících perorální AMI se mezi jednotlivci významně liší a značné interindividuální rozdíly byly nalezeny i s ohledem na minimální efektivní koncentraci AMI (23). To vše naznačuje, že samotné měření sérové

koncentrace AMI, resp. DEA nemůže zcela nahradit zhodnocení klinické odpovědi jednotlivého pacienta na léčbu (70).

Ačkoliv účinek AMI byl pozorován při širokém rozpětí sérových koncentrací (0,1 až 11,9 mg/l) (31), někteří autoři naznačují, že sérové koncentrace AMI mezi 1,0 až 1,5 mg/l jsou spojené se snížením ventrikulární ektopie a naopak koncentrace >2,5 mg/l neposkytují žádný další přínos k antiarytmickému účinku (45).

Dle závěrů jiných autorů se zdají být pro antiarytmický účinek dostačující i nižší sérové koncentrace AMI (nad 0,5 mg/l). Žádná přesvědčivá data ukazující na korelaci mezi aktuální sérovou koncentrací a antiarytmickým účinkem AMI však neexistují.

Podobně, závažná toxicita se zdá být pravděpodobnější při koncentracích nad 2,5 mg/l, ale její incidence koreluje spíše s celkovou podanou dávkou, což ukazuje na důležitost kumulace AMI v cílových tkáních v průběhu času (9).

Sérové koncentrace, přestože jsou potenciálně prospěšné pro monitorování dlouhodobé terapie, jsou pravděpodobně nepoužitelné nebo až zavádějící během 4-6 týdenního období sycení na začátku podávání AMI, protože stoupající koncentrace v séru (před dosažením rovnovážného stavu) nejsou v rovnováze s tkáňovou koncentrací (18, 24). Během udržovací terapie jsou již sérové koncentrace AMI pravděpodobně v rovnováze s vyšším množstvím AMI nalezeného v tělních tkáních. To může vysvětlit, proč sérové koncentrace během dlouhodobé léčby kolísají velmi málo v porovnání s kinetikou jednorázové dávky. Sérové koncentrace stanovené během dlouhodobé terapie proto mohou odrážet tkáňové koncentrace a terapeutický efekt mnohem přesněji, než by tomu bylo během akutní fáze léčby (67).

V práci autorů Robinson a kol. nevykazovaly sérové koncentrace AMI ani jeho metabolitu po dosažení ustáleného stavu žádnou významnou změnu v čase, proto lze předpokládat, že AMI ani neinhibuje ani nezrychluje svůj vlastní metabolismus. Nebyl také nalezen žádný vztah mezi výškou a váhou pacienta a sérovou koncentrací AMI. Dokonce bylo zjištěno, že dávka je slabým prediktorem koncentrace AMI v ustáleném stavu. V případě chronické perorální léčby je třeba brát v úvahu také compliance pacienta (78).

Autoři Mailing a kol. popsali intraindividuální variabilitu distribuce AMI v plazmě a erytrocytech během dlouhodobé stabilní léčby. Jejich výsledky podtrhly vysoce variabilní buněčnou distribuci AMI a DEA u stejného pacienta při stabilní dávce v průběhu času. Autoři došli k závěru, že neexistuje žádný klinicky využitelný vztah mezi sérovou koncentrací a klinickým účinkem u stejného jedince během stabilní dávky (79). Informace o studijním protokolu dané studie se však nepodařilo získat.

Jednou z indikací, kdy může být TDM u AMI s výhodou uplatněno, je léčba pacientů se zavedenou nasogastrickou sondou. Absorpce AMI je v tomto případě výrazně nižší v porovnání s perorálním podáním a k dosažení obdobných koncentrací je třeba podat přibližně 3násobek běžné perorální dávky. Zde je TDM nutné pro optimalizaci dávky v raných fázích léčby AMI (80).

Dobrou korelaci mezi myokardiální koncentrací AMI a DEA a celkovou kumulativní dávkou pozorovali autoři Candinas a kol. Koncentrace léku v tkáních korelovaly se sérovými koncentracemi AMI a DEA jen slabě. Jejich data tedy potvrzují pomalé ustanovení rovnováhy mezi koncentracemi AMI a DEA v séru a v myokardu. Z tohoto důvodu může být monitorování celkové kumulativní dávky klinicky relevantnější oproti monitorování sérových koncentrací (81).

Stran nežádoucích účinků, usazování depozit v oční rohovce se zdá být závislé na dávce a délce léčby (82). Hypotenze se obvykle objevuje v případě použití vyšší rychlosti intravenózní infúze bez závislosti na zvyšující se dávce (51). Většina pacientů, u kterých se rozvinula plicní toxicita, byla léčena udržovacími dávkami vyššími než 400 mg/den (83). Elevace jaterních enzymů souvisela s vyšší průměrnou denní dávkou a sérovou koncentrací, zatímco změna barvy kůže s dávkou kumulativní (72).

Souhrnem lze říci, že souvislost mezi sérovou koncentrací AMI a DEA a klinickým účinkem je obtížné vyhodnotit. Účinky akutního a chronického, jakož i intravenózního a perorálního podávání AMI se liší, a to nezávisle na dosažení srovnatelné koncentrace AMI v séru/myokardu. Ačkoli několik studií naznačilo, že rozsah sérových koncentrací mezi 0,5 a 2,5 mg/l se zdá být nejúčinnější, výsledky jiných studií neprokázaly rozdíl v dosažených sérových koncentracích mezi respondéry a non-respondéry. Nicméně, udržení sérové koncentrace alespoň nad 0,5 mg/l, resp. 1,0 mg/l se zdá být optimální. Dalším způsobem interpretace sérových koncentrací AMI je stanovení individuální koncentrace, při které je dosaženo optimální terapeutické odpovědi u daného pacienta (10).

3. VÝSLEDKOVÁ ČÁST

3.1 Terapeutické monitorování amiodaronu a desethylamiodaronu po chirurgické ablaci fibrilace síní – zhodnocení závislosti mezi klinickým účinkem a sérovou koncentrací (84)

3.1.1 Úvod

Chirurgická ablace je efektivní léčebnou možností pro pacienty s AF (85). Autoři Cox a kol. poprvé představili chirurgickou ablaci AF jako takzvaný MAZE I zákrok (86). Dalším vývojem a optimalizací se tato metoda postupně vyvinula do operačního postupu s označením MAZE III a stala se zlatým standardem chirurgické léčby AF. Chirurgická ablace AF je nejčastěji prováděna jako souběžný zákrok během operace chlopní nebo aortokoronárního bypassu (CABG). Dilatace levé síně, non-paroxysmální AF, délka trvání AF před zákrokem, pokročilejší věk pacienta a nemožnost izolovat celou zadní levou síň jsou známými prediktory snížení dlouhodobé efektivity této metody (87, 88).

Kombinace chirurgické ablace AF s antiarytmickou léčbou (tzn. „hybridní“ terapie kontroly rytmu) se zdá být rozumným léčebným přístupem, ačkoliv důkazů z kontrolovaných studií podporujících její využití není mnoho. V případě volby „hybridní terapie“ jsou antiarytmika běžně podávána po dobu 8-12 týdnů po ablaci k redukci časných rekurencí AF (88). Nejúčinnějším antiarytmikem dostupným pro léčbu jak síňové, tak komorové arytmie zůstává i nadále AMI, přičemž doporučená dávka pro udržení SR je uváděna jako 200 mg denně (88, 89). Podávání AMI je však spojeno s řadou komplikací. Jednak je to schopnost interakce s řadou dalších léčiv a dále neobvyklá farmakokinetika, která má za následek interindividuální variabilitu jeho sérových koncentrací (10). Ke stanovení optimální koncentrace AMI i jeho farmakologicky aktivního metabolitu DEA pro individuálního pacienta může přispět rutinně prováděné TDM. Vyhodnotit souvislost mezi koncentrací AMI a DEA v séru a jejich klinickou účinností je však stále obtížné. Ačkoliv několik studií ukázalo, že sérové koncentrace AMI (a DEA) v rozmezí 0,5 až 2,5 mg/L se zdají být nejúčinnější (64, 66, 68, 69), jiní autoři neprokázali (z hlediska sérových koncentrací) žádný rozdíl mezi pacienty odpovídajícími na léčbu a pacienty nereagujícími (19, 67, 71, 72).

Účelem této práce bylo posoudit korelaci mezi sérovými koncentracemi AMI a DEA a udržením SR u pacientů po chirurgické ablaci AF.

3.1.2 Metodika

V prospektivní, observační, jednocentrické studii byly analyzovány údaje 68 pacientů (30 žen a 38 mužů) s paroxysmální, perzistující nebo dlouhodobě perzistující AF, kteří podstoupili chirurgickou ablací AF v r. 2014-2017. Základní charakteristika pacientů a přehled užívané medikace jsou uvedeny v tabulkách 3.1.1 a 3.1.2. Všichni pacienti podstoupili kombinovanou operaci srdce, jejíž součástí byla kryoablace levé síně v rozsahu izolace pravé a levé plicní žíly (PV), ložiskových lézí (spojující levé a pravé léze PV), léze šíje levé síně (spojovací léze s mitrálním prstencem), resekce přívěsku levé síně a spojovací léze základny přívěsku s levou horní PV. Při zákroku byla použita sonda Cryoflex (The Cardioblate CryoFlex Argon-powered Cryoablation System, Medtronic USA, Inc.) (90). Spektrum primárně indikovaných kardiochirurgických výkonů je uvedeno v tabulce 3.1.3.

Pacienti byli sledováni v rámci ambulantních kontrol přibližně 1, 3, 6 a 12 měsíců po zákroku. Udržení SR bylo hodnoceno 12-svodovým elektrokardiogramem (EKG) při první kontrole a 24-hodinovým Holterovým EKG monitoringem a současně 12-svodovým EKG při následných kontrolách. Jakákoliv epizoda trvající déle než 30 sekund byla považována za rekurenci AF. V rámci kontrol byly provedeny odběry krve a z nich stanovena údobní koncentrace (tzn. před užitím) AMI a DEA v séru, dávkování AMI bylo následně upraveno za využití rutinního TDM. Sledovány byly také funkce ledvin (sérový kreatinin a urea), jaterní funkce – alanin-transamináza (ALT), aspartát-transamináza (AST) a gama-glutamyl transferáza (GMT) a funkce štítné žlázy pomocí stanovení thyreostimulačního hormonu (TSH).

V případě, že v rámci ambulantní kontroly nebyl pacientovi detekován SR, došlo k eskalaci antiarytmické terapie na základě TDM nebo, při přítomnosti AF a zároveň optimální koncentraci AMI, byla provedena elektrická kardioverze (DC) stejnosměrným proudem (za předpokladu 3-4 týdenní účinné antikoagulační léčby nebo dříve po vyloučení nitrosrdeční trombózy jícnovou echokardiografií). Antiarytmická léčba byla ošetřujícím kardiologem ukončena po 3-6 měsících od zákroku v případě stabilního SR, ověřeného 24-hodinovým Holterovým EKG.

Protokol studie byl schválen Etickou komisí Fakultní nemocnice Ostrava (Referenční číslo 656/2014), před zahájením studie podepsali všichni účastníci studie informovaný souhlas.

Koncentrace AMI a DEA v séru byly stanoveny kapalinovou chromatografií s použitím UV/VIS detekce při 240 nm. Chromatografická separace byla prováděna na koloně Kinetex PFP s použitím izokratické eluční mobilní fáze methanolu: triethylaminu: kyseliny

octové (99,942: 0,008: 0: 05, v/v/v), pH mobilní fáze bylo upraveno na 4,7 kyselinou fosforečnou. Příprava vzorku spočívala v extrakci do etheru. Metoda byla validována podle pravidel FDA a byla dvakrát ročně kontrolována externí kontrolou kvality (EQC) RfB (Bonn, Německo). Dolní limit kvantifikace byl pro AMI i DEA 0,25 mg/l.

Tabulka 3.1.1 Základní charakteristika pacientů

pohlaví	30 žen/38 mužů
věk (průměr± SD; rozmezí)	71±6; (55-82) let
hmotnost (průměr± SD; rozmezí)	85± 16; (52-119) kg
výška (průměr± SD; rozmezí)	168± 10; (145-188) cm
AMI v medikaci před chirurgickou ablací AF	15 pacientů
trvání perzistující AF (průměr± SD; rozmezí)	4,3± 2,1; (0,5-9) měsíců
trvání dlouhodobě perzistující AF (rozmezí):	
1-5 let	14
>5 let	1
>10 let	1
typ AF:	
paroxysmální	26 pacientů
perzistující	25 pacientů
dlouhodobě perzistující	17 pacientů
srdeční rytmus při příjmu k chirurgické ablací AF:	
SR	32 pacientů
non-SR*	36 pacientů
srdeční rytmus při propuštění:	
SR	59 pacientů
non-SR	9 pacientů
implantovatelný kardioverter-defibrilátor před/po chirurgické ablací	2/0 pacientů
pacemaker před/po chirurgické ablací	2/15 ⁺ pacientů
ambulantní kontroly:	
1. ambulantní kontrola	90 % pacientů z nichž 100 % s AMI
2. ambulantní kontrola	84 % pacientů z nichž 91 % s AMI
3. ambulantní kontrola	81 % pacientů z nichž 58 % s AMI
4. ambulantní kontrola	76 % pacientů z nichž 29 % s AMI
trvání doby sledování (průměr± SD; rozmezí)	192± 116 (20-391) dní
celková mortalita	7 pacientů

*non-SR = fibrilace síní, flutter síní, supraventrikulární tachykardie

⁺nově implantovaný dvoukomorový pacemaker

Tabulka 3.1.2 Další medikace

Tabulka 3.1.2 a) Užívaná medikace před chirurgickou ablací (68 pacientů)

léčivo	počet pacientů	%
beta-blokátory	57	84
ACE inhibitory nebo AT1 blokátory	52	76
diuretika	47	69
hypolipidemika	42	62
antikoagulancia a/nebo protidestičkové léky	39	57
kalciové blokátory	21	31
antidiabetika	16	24
antiastmatika	10	15
jiná antihypertenziva	7	10
jiná léčiva	55	81

Tabulka 3.1.2 b) Medikace při propuštění (68 pacientů)

léčivo	počet pacientů	%
beta-blokátory	67	99
ACE inhibitory nebo AT1 blokátory	43	63
diuretika	42	62
hypolipidemika	41	60
antikoagulancia a/nebo protidestičkové léky	39	57
kalciové blokátory	16	24
antidiabetika	14	21
antiastmatika	11	16
jiná antihypertenziva	2	3
jiná léčiva	65	96

Tabulka 3.1.2 c) Medikace při 1. ambulantní kontrole (53 pacientů)

léčivo	počet pacientů	%
beta-blokátory	52	98
ACE inhibitory nebo AT1 blokátory	42	79
diuretika	38	72
hypolipidemika	33	62
antikoagulancia a/nebo protidestičkové léky	32	60
kalciové blokátory	14	26
antidiabetika	12	23
antiastmatika	8	15
jiná antihypertenziva	1	2
jiná léčiva	49	92

Tabulka 3.1.2 d) Medikace při 2. ambulantní kontrole (44 pacientů)

léčivo	počet pacientů	%
beta-blokátory	42	95
ACE inhibitory nebo AT1 blokátory	38	86
diuretika	33	75
hypolipidemika	31	70
antikoagulancia a/nebo protidestičkové léky	29	66
kalciové blokátory	12	27
antidiabetika	11	25
antiastmatika	8	18
jiná antihypertenziva	1	2
jiná léčiva	36	82

Tabulka 3.1.2 e) Medikace při 3. ambulantní kontrole (31 pacientů)

léčivo	počet pacientů	%
beta-blokátory	31	100
ACE inhibitory nebo AT1 blokátory	26	84
diuretika	25	81
hypolipidemika	24	77
antikoagulancia a/nebo protidestičkové léky	24	77
kalciové blokátory	11	35
antidiabetika	9	29
antiastmatika	2	6
jiná antihypertenziva	1	3
jiná léčiva	23	71

Tabulka 3.1.2 f) Medikace při 4. ambulantní kontrole (11 pacientů)

léčivo	počet pacientů	%
beta-blokátory	11	100
ACE inhibitory nebo AT1 blokátory	10	91
diuretika	10	91
hypolipidemika	9	82
antikoagulancia a/nebo protidestičkové léky	9	82
kalciové blokátory	4	36
antidiabetika	1	9
antiastmatika	1	9
jiná antihypertenziva	0	0
jiná léčiva	10	91

ACE...angiotenzin-konvertující enzym

AT1...angiotenzinový receptor typu 1

Tabulka 3.1.3 Kardiochirurgické výkony

Výkon	Počet pacientů (n=68)	%
MV revize	1	1,5
MV revize + TV revize	15	22,1
MV revize + TV revize + AV náhrada	2	2,9
MV revize + TV revize + ASD/PFO	3	4,4
MV revize+ AV náhrada	2	2,9
MV revize+ AV náhrada +epikardiální levá ventrikulární elektroda	1	1,5
MV revize + CABG	5	7,4
MV revize + CABG + TV revize	3	4,4
MV revize + CABG + TV revize + PFO	1	1,5
MV revize + CABG + AV náhrada	2	2,9
MV revize + CABG + AV náhrada + PFO	1	1,5
MV revize + CABG + PFO	1	1,5
MV revize + epikardiální levá ventrikulární elektroda	1	1,5
MV náhrada	5	7,4
MV náhrada + TV revize	2	2,9
MV náhrada + AV náhrada	1	1,5
MV náhrada + CABG	2	2,9
MV náhrada + CABG + AV náhrada	1	1,5
CABG	8	11,8
CABG + TV revize	1	1,5
CABG + AV náhrada	3	4,4
CABG + CEA	1	1,5
AV náhrada	3	4,4
AV náhrada + PFO	1	1,5
Bentall	1	1,5
TV revize	1	1,5

ASD = defekt síňového septa, AV = aortální chlopeč, Bentall = Bentall operace, CABG = bypass koronární arterie, CEA = karotická endarterektomie, MV = mitrální chlopeč, PFO = patent foramen ovale, TV = trikuspidální chlopeč

3.1.3 Statistická analýza

Sérové koncentrace AMI a DEA byly použity pro stanovení součtu koncentrací AMI + DEA a poměru koncentrací DEA/AMI. Statistická analýza byla provedena pomocí GraphPad Prism verze 5.00 pro Windows, GraphPad Software (San Diego, CA, USA; www.graphpad.com). D'Agostino a Pearsonův omnibus normality test byl nejprve použit k testování, zda hodnoty podléhají Gaussovu rozdělení. Poté byl použit k porovnání dvou rozdílných skupin nepárový t test (při Gaussovském rozdělení; vyjádřeno jako průměr \pm SD) nebo neparametrický Mann–Whitney test (pokud nebylo zachováno Gaussova rozdělení; vyjádřeno jako medián a rozmezí). Podobně byl pro korelační analýzu použit Pearsonův korelační test (pro Gaussovo rozdělení) nebo Spearmanův neparametrický korelační test. Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou.

3.1.4 Výsledky

Sérové koncentrace AMI a DEA, součet koncentrací AMI+DEA, metabolický poměr DEA/AMI a dávka AMI jak při jednotlivých ambulantních kontrolách, tak za celé sledované období jsou uvedeny v tabulce 3.1.4. Holterovo EKG monitorování bylo během ambulantních kontrol provedeno u 99 % případů. SR byl detekován v 83 % všech měření, přičemž u těchto měření byl zjištěn medián sérové koncentrace u AMI 0,81 mg/l (rozsah 0,16 – 2,35 mg/l) a u DEA 0,70 mg/l (rozsah 0,19 – 2,63 mg/l). U sledovaných parametrů nebyly zjištěny žádné signifikantní rozdíly mezi pacienty se SR a bez SR s výjimkou 2. ambulantní kontroly, při které byly koncentrace AMI i DEA a součet koncentrací AMI + DEA významně vyšší u pacientů bez SR ve srovnání s pacienty se SR. Současně byl v této podskupině pacientů signifikantně nižší poměr koncentrací DEA/AMI.

SR byl detekován u 83 % pacientů při 1. ambulantní kontrole, u 87 % pacientů při 2. ambulantní kontrole, u 77 % pacientů při 3. ambulantní kontrole a u 82 % pacientů při 4. ambulantní kontrole (jednalo se o pacienty, kterým byl podáván AMI). Na druhou stranu, celkově 91 % pacientů, u kterých nebyl detekován SR, bylo přijímáno k výkonu s diagnostikovanou non-paroxysmální AF.

DC kardioverze byla provedena u 5 pacientů při 1. ambulantní kontrole (SR bylo dosaženo u 4 pacientů), u 4 pacientů při 2. ambulantní kontrole (SR bylo dosaženo u všech pacientů), u 3 pacientů při 3. ambulantní kontrole (SR bylo dosaženo u 2 pacientů) a u 1 pacienta při 4. ambulantní kontrole (SR bylo dosaženo). Jeden pacient vyžadoval implantaci karioverter-defibrilátoru (ICD), u 15 pacientů byl implantován permanentní kardiostimulátor.

Distribuce všech koncentrací AMI a DEA v séru a DEA/AMI poměru jsou znázorněny v grafu č. 3.1.1 (a-c).

Nežádoucí účinky léčby AMI ve studované skupině jsou prezentovány v tabulce 3.1.5. Co se týče nežádoucích účinků, významnou korelaci jsme pozorovali mezi sérovou koncentrací DEA a elevací TSH ($p = 0,0092$, korelační koeficient = $0,6464$). Tato korelace však nebyla pozorována v případě koncentrace AMI ($p = 0,1961$, korelační koeficient = $0,3536$) a součtu koncentrací AMI+DEA ($p = 0,1961$, korelační koeficient = $0,3536$), graf 3.1.2. a-c.

Tabulka 3.1.4 Porovnání dávky, sérové koncentrace AMI a DEA, součtu koncentrací AMI+DEA a poměru koncentrací DEA/AMI u pacientů se SR/ bez SR

N...počet pacientů

M...počet vyšetření

1. ambulantní kontrola							
		dávka	dávka	AMI	DEA	AMI+DEA	DEA/AMI
		(mg/den)	(mg/kg)	(mg/l)	(mg/l)	(mg/l)	poměr
SR (N=45)	medián	300	3,19	0,71	0,60	1,27	0,87
	průměr	268	3,27	0,77	0,65	1,42	0,92
	SD	94	1,04	0,40	0,35	0,71	0,29
	min	143	1,93	0,16	0,31	0,47	0,38
	max	600	7,06	2,35	2,63	4,98	1,94
bez SR (N=9)	medián	200	2,59	0,66	0,59	1,18	0,86
	průměr	318	4,30	0,68	0,58	1,25	0,89
	SD	357	4,96	0,22	0,15	0,36	0,11
	min	143	1,28	0,29	0,3	0,59	0,73
	max	1200	16,44	1,03	0,81	1,84	1,03
<i>p hodnota</i>		0,1679	0,4248	0,5876	0,6053	0,5526	0,8360
2. ambulantní kontrola							
		dávka	dávka	AMI	DEA	AMI+DEA	DEA/AMI
		(mg/den)	(mg/kg)	(mg/l)	(mg/l)	(mg/l)	poměr
SR (N=39)	medián	300	3,33	0,81	0,74	1,58	0,85
	průměr	261	3,15	0,81	0,67	1,49	0,88
	SD	69	0,86	0,36	0,23	0,57	0,20
	min	143	1,43	0,16	0,19	0,35	0,48
	max	400	4,41	1,98	1,12	2,93	1,44
bez SR (N=6)	medián	300	3,77	1,51*	1,03*	2,56*	0,66*
	průměr	317	3,92	1,54	1,02	2,56	0,67
	SD	75	0,88	0,51	0,25	0,76	0,07
	min	200	3,03	0,9	0,67	1,58	0,57
	max	400	5,56	2,42	1,38	3,8	0,76
<i>p hodnota</i>		0,0991	0,1229	0,0013	0,0148	0,0028	0,0059
3. ambulantní kontrola							
		dávka	dávka	AMI	DEA	AMI+DEA	DEA/AMI
		(mg/den)	(mg/kg)	(mg/l)	(mg/l)	(mg/l)	poměr
SR (N=24)	medián	300	3,17	0,97	0,81	1,80	0,85
	průměr	265	3,15	1,03	0,82	1,85	0,82
	SD	66	0,67	0,32	0,22	0,50	0,18
	min	171	1,94	0,62	0,44	1,18	0,42
	max	400	4,41	1,71	1,32	3,03	1,11
bez SR (N=7)	medián	300	3,73	0,93	0,75	1,68	0,98
	průměr	274	3,51	0,89	0,84	1,73	0,98
	SD	90	0,72	0,36	0,32	0,66	0,23
	min	143	2,46	0,47	0,46	1,07	0,75
	max	400	4,17	1,37	1,38	2,75	1,43
<i>p hodnota</i>		0,7866	0,2284	0,2877	0,803	0,6168	0,0506

4. ambulantní kontrola							
		dávka	dávka	AMI	DEA	AMI+DEA	DEA/AMI
		(mg/den)	(mg/kg)	(mg/l)	(mg/l)	(mg/l)	poměr
SR (N=9)	medián	300	3,16	1,10	0,79	1,83	0,75
	průměr	260	3,25	1,18	0,83	2,01	0,72
	SD	67	0,62	0,49	0,27	0,75	0,09
	min	143	2,31	0,37	0,29	0,66	0,57
	max	350	4,29	2,17	1,23	3,4	0,86
bez SR (N=2)	medián	400	5,29	1,54	0,93	2,47	0,63
	průměr	400	5,29	1,54	0,93	2,47	0,63
	SD	283	4,82	0,38	0,09	0,29	0,22
	min	200	1,89	1,27	0,86	2,26	0,48
	max	600	8,70	1,81	0,99	2,67	0,79
<i>p hodnota</i>		**	**	**	**	**	**
Celkově							
		dávka	dávka	AMI	DEA	AMI+DEA	DEA/AMI
		(mg/den)	(mg/kg)	(mg/l)	(mg/l)	(mg/l)	poměr
SR (M=117)	medián	300	3,19	0,81	0,70	1,50	0,85
	průměr	264	3,21	0,87	0,70	1,57	0,87
	SD	78	0,87	0,40	0,29	0,65	0,24
	min	143	1,43	0,16	0,19	0,35	0,38
	max	600	7,06	2,35	2,63	4,98	1,94
bez SR (M=24)	medián	250	3,46	0,94	0,73	1,67	0,81
	průměr	313	4,07	1,03	0,79	1,82	0,84
	SD	225	3,14	0,51	0,29	0,77	0,20
	min	143	1,28	0,29	0,30	0,59	0,48
	max	1200	16,44	2,42	1,38	3,80	1,43
<i>p hodnota</i>		0,8782	0,4342	0,2150	0,1460	0,2090	0,4733

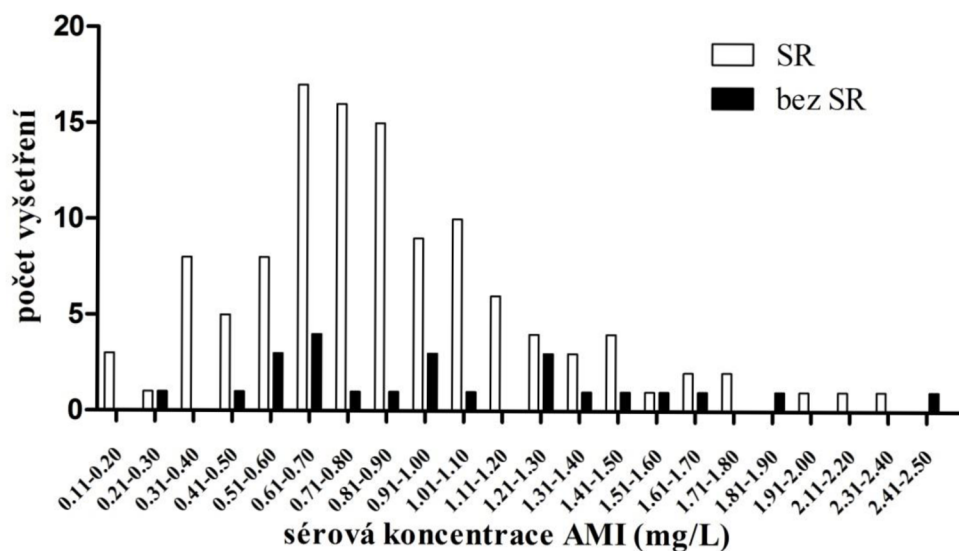
** statistická analýza nebyla provedena (malý počet pacientů)

Tabulka 3.1.5 Nežádoucí účinky AMI při následných ambulantních kontrolách

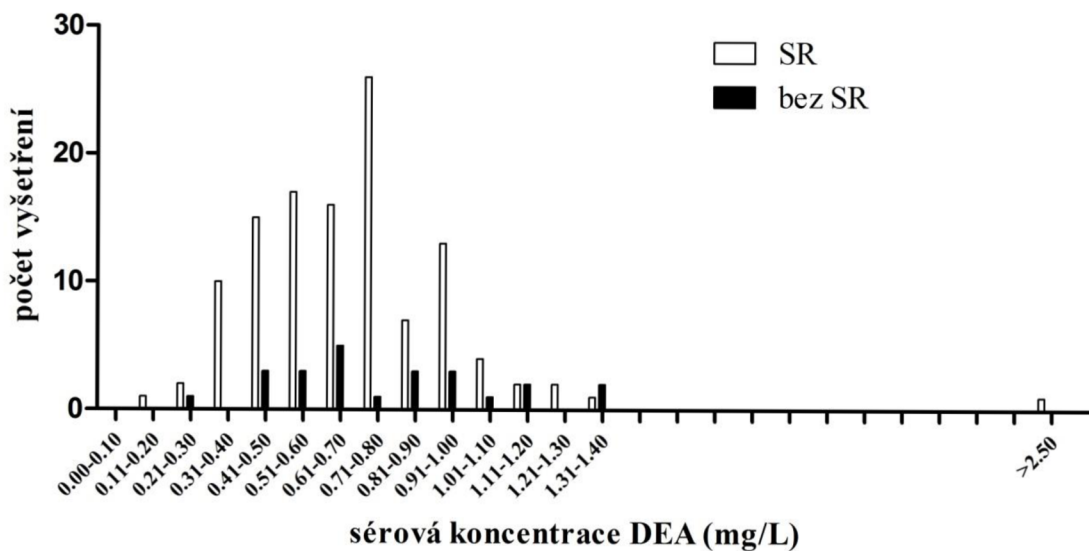
Nežádoucí účinky			
typ nežádoucího účinku	počet pacientů	AMI sérová koncentrace (mg/l) / TSH (umol/l)	DEA sérová koncentrace (mg/l) / TSH (umol/l)
elevace TSH (>5,6 umol/l)	14 (21 %)	0,16/ 8,22 0,18/ 6,72 0,37/ 6,01 0,53/ 10,73 0,63/ 10,04 0,73/ 6,35 (0,78/ 8,65; 1,07/ 18,35) 0,74/ 8,31 0,77/ 5,84 0,92/ 5,93 0,94/ 7,61 1,03/ 11,79 1,10/ 7,23 2,35/ 32,78 neměřeno	0,31/ 8,22 0,26/ 6,72 0,29/ 6,01 0,58/ 10,73 0,55/ 10,04 0,50/ 6,35 (0,66/ 8,65; 0,74/ 18,35) 0,45/ 8,31 0,52/ 5,84 0,44/ 5,93 1,04/ 7,61 0,73/ 7,23 0,81/ 11,79 2,63/ 32,78 neměřeno
elevace jaterních enzymů	4 (6 %)	0,65 1,05 1,14 2,17	0,80 0,80 0,97 1,23
prodloužení QTc intervalu na EKG (> 0,45 sec.)	2 (3 %)	1,0 0,53	0,43 0,58
AV blokáda	1 (1 %)	1,0	0,63
sick sinus syndrom	1 (1 %)	neměřeno	neměřeno
nově implantovaný dvoukomorový kardiostimulátor	1 (1 %)	neměřeno	neměřeno
poruchy barevného vidění	1 (1 %)	0,54	0,54
dystrophia corneae verticillata	1 (1 %)	neměřeno	neměřeno

Graf 3.1.1 Distribuce všech sérových koncentrací amiodaronu (AMI), desethylamiodaronu (DEA) a poměru koncentrací DEA/AMI

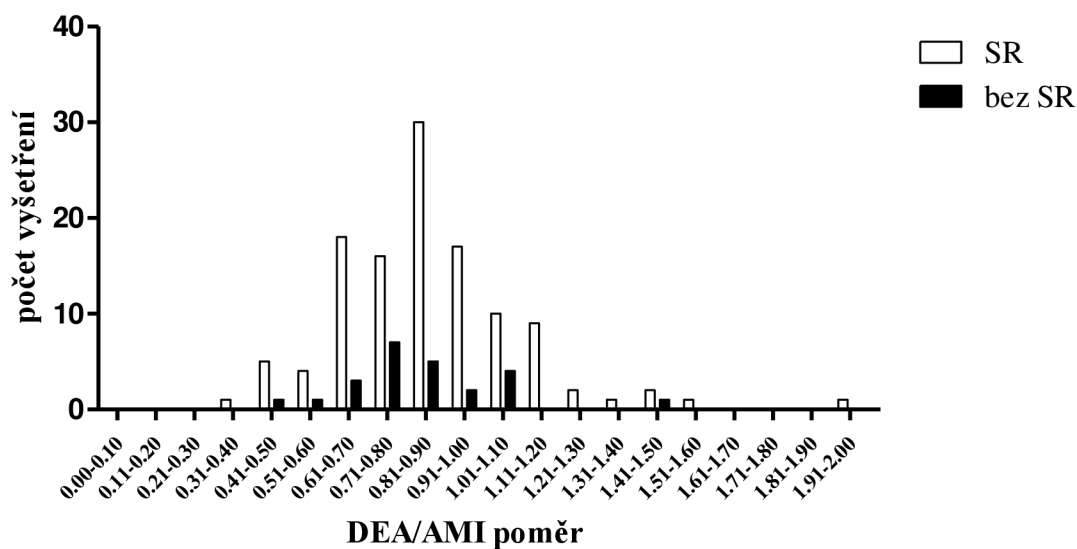
Graf. 3.1.1 a) distribuce všech sérových koncentrací AMI



Graf. 3.1.1 b) distribuce všech sérových koncentrací DEA

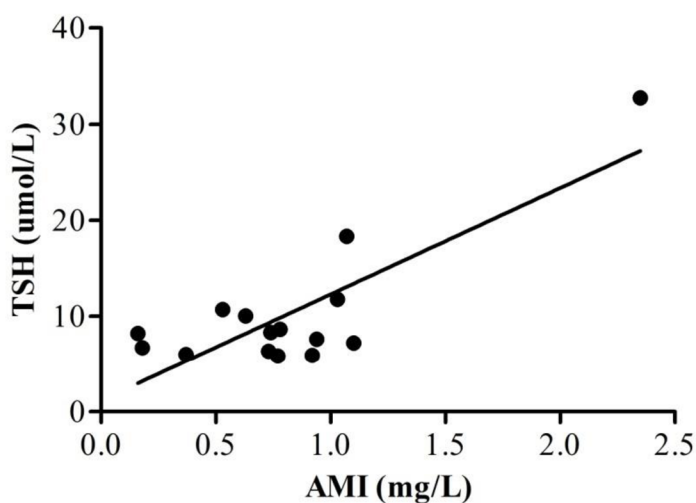


Graf. 3.1.1c) distribuce všech poměrů koncentrací DEA/AMI

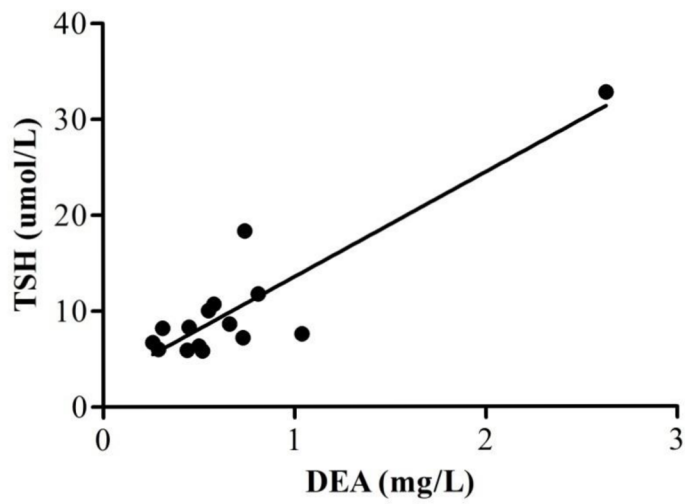


Graf 3.1.2 Korelace mezi elevací TSH (umol/l) a sérovou koncentrací amiodaronu (AMI), desethylamiodaronu (DEA) a součtu sérových koncentrací amiodaron+desethylamiodaron (AMI+DEA)

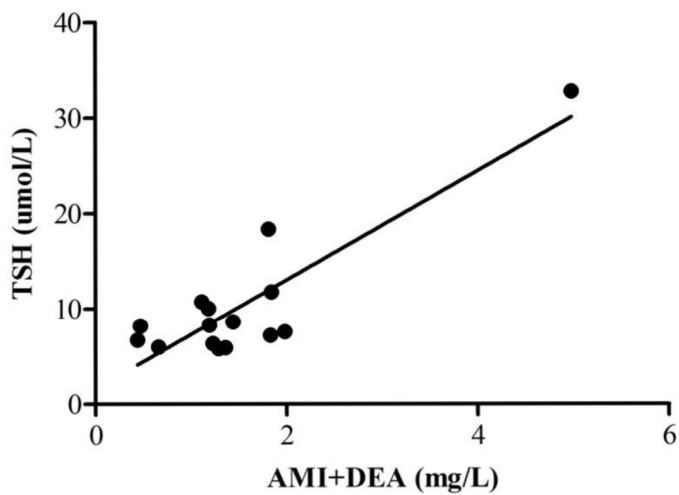
Graf 3.1.2 a) Korelace mezi elevací TSH (umol/l) a sérovou koncentrací AMI (mg/l);
 (počet= 15; korelační koeficient = 0,3536; $p=0,1961$; $y= 12,166x$; $R^2= 0,6606$)



Graf 3.1.2 b) Korelace mezi elevací TSH (umol/l) a sérovou koncentrací DEA (mg/l); (počet= 15; korelační koeficient = 0,6464; p= 0,0092; y= 13,244x; R²= 0,7401)



Graf 3.1.2 c) Korelace mezi elevací TSH (umol/l) a sérovou koncentrací AMI+DEA (mg/l); (počet= 15; korelační koeficient = 0,3536; p= 0,1961; y=6,442x; R²=0,7467)



3.1.5 Diskuse

Dle našich znalostí se jedná o první studii sledující sérové koncentrace AMI a DEA u pacientů po chirurgické ablaci AF. Úspěšnost terapie je zde navíc prezentována systematickým sledováním na základě konsenzuálního prohlášení o katetrové a chirurgické ablaci AF z roku 2017 vydaného HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE (85).

Roční úspěšnost naší studie je primárně založena na 12-svodovém EKG a 24-hodinovém monitorování EKG Holterem. Ačkoli obecná shoda spočívá v tom, že časná recidiva AF po proběhlé chirurgické ablaci nemusí nutně znamenat selhání léčby v dlouhodobém horizontu, profylaktická léčba AMI je po ablaci přesto doporučena (91). K ukončení profylaktické léčby se u pacientů s dosaženým SR přistupuje zpravidla po 3 měsících od zákroku (92). Terapie AMI však nebývá standartně provázená rutinním TDM.

V naší práci jsme zaznamenali vysokou úspěšnost při sledování udržení SR a potvrdili jsme tak účinnost AMI a DEA v měřených sérových koncentracích. Ve sledované skupině pacientů dokázal AMI udržet SR u 83 %, resp. u 87 % pacientů v období přibližně 1 až 3 měsíce po chirurgické ablaci, v porovnání se studií autorů Kolek a Brát (ze stejného pracoviště, ale bez optimalizace terapie za pomoci TDM), ve které byla úspěšnost za stejné období nižší (70,8 %, respektive 79,8 %) (93). Většina pacientů (91 %), u kterých nebylo dosaženo SR, měla diagnostikovanou non-paroxysmální AF, což je v souladu s jinými studiemi, které uvádí non-paroxysmální AF jako jeden z prediktorů pozdních recidiv AF (88).

Během sledovaného období jsme neprokázali významné rozdíly v sérových koncentracích AMI, DEA, součtu AMI+DEA a poměru koncentrací DEA/AMI mezi pacienty se SR a bez SR s výjimkou 2. ambulantní kontroly, při které byly sérové koncentrace AMI, DEA a součet koncentrace AMI + DEA významně vyšší ve skupině pacientů bez SR. Současně byl v této podskupině pacientů signifikantně nižší poměr koncentrací DEA/AMI.

Přestože u několika pacientů, kteří při 1. ambulantní kontrole nedosáhli SR, byla na základě TDM navýšena dávka AMI, a tedy následně došlo k nárůstu sérových koncentrací AMI a DEA, nebyli tito pacienti schopni zvertovat na SR, což naznačuje, že zvýšení sérové koncentrace nad 1,0 mg/l nemusí vést k verzi na SR, jak jsme očekávali. Nižší poměr koncentrací DEA/AMI u zmíněných pacientů byl pravděpodobně způsoben nedosažením ustáleného stavu krátce po navýšení dávky. V této podskupině byla u 5 z 6 pacientů diagnostikována non-paroxysmální AF, což je jeden z prediktorů snížené účinnosti chirurgické ablace AF. Při následné ambulantní kontrole (za přibližně 6 měsíců po chirurgické ablaci AF) 5 z původních 6 pacientů zvertovalo na SR (4 z nich po DC kardioverzi), což může

naznačovat, že ke strukturální reverzní remodelaci levé síně po zákroku je u tohoto typu pacientů (resp. typu fibrilace) zapotřebí delší časové období.

Srovnání s jinými studii je obtížné, protože většina z dosud publikovaných prací se zabývala sledováním sérové koncentrace AMI (a/nebo DEA) u pacientů, kteří nepodstoupili MAZE zákrok, případně jiný typ ablace. Navíc, rutinní užití 24-hod EKG Holteru po ablaci AF v naší studii zvyšuje procento pacientů s detekovanými asymptomatickými recidivami AF ve srovnání s použitím pouze 12-svodového EKG v některých předchozích studiích. Další otázkou je, jak přesné bylo měření sérových koncentrací v minulosti, vzhledem k tomu, že stanovená nejnižší hranice spolehlivé kvantifikace ve studii autorů Rotmensch a kol. byla poměrně vysoká, a to 0,5 mg/l (68).

Nicméně, podobné výsledky, jako v naší práci, zaznamenali také autoři Saksena a kol. (refrakterní komorová tachykardie), Greenberg a kol. (supraventrikulární a komorová arytmie) a Haffajee a kol. (refrakterní tachyarytmie) (67, 71, 72). U většiny sledovaných pacientů s detekovaným SR byla měřena sérová koncentrace AMI (a DEA) mezi 0,5 až 1,0 mg/l. Autoři Connolly a kol. obdobně pozorovali, že u 67 % pacientů reagujících na léčbu AMI byly sérové koncentrace nižší než 1,0 mg/l (70).

Zatímco předchozí studie analyzovaly koncentraci v séru pouze retrospektivně, bez systematického pokusu o optimalizaci léčby AMI, autoři Connolly a kol. stanovili nejnižší koncentraci spojenou s antiarytmickým účinkem systematicky, opakovaným monitorováním srdečního rytmu. Obdobně jsme se i my v naší práci snažili dosáhnout takové koncentrace AMI, při které pacienti zvrtovali na SR, a tu následně udržet.

Naopak, efekt vyšších sérových koncentrací AMI (>1,5 až 2,0 mg/l) zaznamenali ve své studii autoři Mostow a kol., zde se však jednalo o skupinu pacientů s komplexními komorovými arytmiemi (69). Jedním z důvodů tohoto rozdílu může být fakt, že ventrikulární arytmie mohou vyžadovat vyšší sérové koncentrace AMI ve srovnání s AF. Dalším z důvodů může být chybní kontrolní skupiny pacientů (tzn. pacientů, u nichž AMI neměl očekávaný účinek).

Sérová koncentrace DEA se zdá být pro verzi na SR důležitější než koncentrace AMI (63, 64). V naší studijní skupině jsme pozorovali minimálně 78% úspěšnost u pacientů s mediánem sérové koncentrace DEA 0,7 mg/l.

Jedním z přístupů pro možnou analýzu sérových koncentrací AMI a DEA může být určení pacientů, kteří reagují nebo nereagují na léčbu při odpovídající sérové koncentraci. Jinými slovy, pokud při koncentraci AMI (resp. DEA) v séru v rozmezí 0,5 – 1,0 mg/l

nedojde k očekávanému účinku, pak je nepravděpodobné, že by se terapeutická odpověď objevila při vyšší dávce AMI (a tím vyšší koncentraci v séru).

Doporučená denní dávka AMI pro udržení SR je dle současných doporučení 100 až 200 mg jednou denně (po úvodní nasycovací dávce 10 g) (94). Vyšší dávky podávané pacientům v naší studii měly za cíl dosáhnout alespoň dolní hranice doporučeného terapeutického rozmezí. Nežádoucí účinky pozorované ve studované skupině se objevily při sérové koncentraci AMI (a DEA) nacházející se na dolní hranici doporučeného terapeutického rozmezí (0,5-2,5 mg/l) a pod ní, s výjimkou hypotyreózy. U dvou pacientů pak bylo nutné použít substituční léčbu hypotyreózy. Podle našich znalostí se jedná o první studii, ve které byla pozorována korelace mezi sérovou koncentrací DEA a TSH. Práce autorů Yamato a kol. analyzovala soubory dat od 330 pacientů a neprokázala žádný významný vztah mezi koncentracemi AMI a DEA v séru a hormony související se štítnou žlázou, včetně TSH, fT4 a T3 (95). Ke stejným závěrům dříve došli i další autoři (96). Dosud jedinou studií popisující významnou korelaci mezi sérovou koncentrací AMI a sérovou koncentrací rT3 je práce autorů Anastasiou-Nana a kol. (97). Efekt DEA však nebyl v této studii zkoumán. Vliv DEA na funkci štítné žlázy potvrdili také autoři Bogazzi a kol., kteří prokázali, že právě DEA, nikoli AMI, měl přímý, i když slabý účinek na geny, které regulují hormony štítné žlázy (98). Dysfunkce štítné žlázy byla v naší skupině pacientů pozorována při různých koncentracích AMI, podobně jako v práci autorů Stäubli a kol. (99). Prodloužení QTc intervalu bylo důvodem pro snížení dávky AMI nebo ukončení léčby u dvou pacientů.

Nezaznamenali jsme žádné život ohrožující nežádoucí účinky, které by AMI u pacientů vyvolával. Dobrou snášenlivost relativně vyššího dávkování AMI prokázali ve své práci také autoři Kaski a kol., kde pacienti, u kterých nedošlo k recidivě, měli průměrnou udržovací dávku AMI dokonce 713 mg/den (65).

3.1.6 Omezení studie

Uvedená studie má několik omezení. Jedná se o prospektivní observační studii zaměřenou na jedno centrum, která analyzuje dlouhodobé výsledky u pacientů s AF, kteří podstoupili chirurgickou ablaci AF, ale neporovnává je s pacienty léčenými konzervativně. Malý počet pacientů a absence univerzálního kontinuálního monitorování srdce může vést k nadhodnocení doby bez recidivy AF. Na druhou stranu, nekompletní sledování pacientů v následné ambulantní péči mohlo vést k podhodnocení doby bez recidivy AF. Doba, po kterou byli pacienti po chirurgickém zákroku sledováni (1 rok), je sice relativně krátké období, ale podle konsenzuálních prohlášení HRS/EHRA/ACAS by všechny ablační studie

měly sledovat účinnost zákroku 12 měsíců po posledním ablačním zásahu. K potenciálnímu zdroji chyb mohlo dojít po propuštění pacientů z přísně kontrolovaného prostředí nemocnice do následné ambulantní péče. Přestože byli pacienti poučeni, aby v den studijní kontroly neužívali ranní léky, odběr krve po užití medikace nelze zcela vyloučit.

3.1.7 Závěr studie

Hlavním cílem této prospektivní studie bylo pokusit se určit optimální terapeutické rozmezí pro sérovou koncentraci AMI a farmakologicky účinného metabolitu DEA ve specifické skupině pacientů po chirurgické ablaci AF. Kvůli značné interindividuální variabilitě sérových koncentrací AMI (a DEA) nemůže jejich pouhé stanovení nahradit klinické hodnocení reakce na léčbu u jednotlivých pacientů. Stejně jako u jiných antiarytmik se jeví, že existují pacienti, jejichž srdeční arytmie nereagují na léčbu AIM bez ohledu na dosažené sérové koncentrace mateřského léčiva nebo metabolitu. Na druhé straně se zdá být výhodou stanovení individuální sérové koncentrace AMI (a DEA), při které je dosaženo optimální terapeutické odpovědi u daného pacienta. Z tohoto důvodu by rutinní terapeutické monitorování AMI a DEA mohlo být užitečné při personalizované farmakoterapii u pacientů po chirurgické ablaci AF.

3.2 Farmakokinetická interakce mezi amiodaronem a metoprololem u pacientů po chirurgické ablaci fibrilace síní-prospektivní studie

3.2.1 Úvod

Chirurgická ablace je účinnou možností léčby pacientů s AF (85). U některých pacientů je po provedeném zákroku nutná antiarytmická medikamentózní léčba buď ke snížení časných recidiv AF, nebo v případě, že nebylo dosaženo SR.

Nejúčinnějším antiarytmikem, které je dnes k dispozici pro léčbu jak atriálních, tak ventrikulárních arytmií, je amiodaron (AMI) (89). Problémem jeho podávání zůstává vysoký interakční potenciál, kterým se vyznačuje i jeho aktivní metabolit DEA. Nedílnou součástí léčby pacientů s AF je i kontrola srdeční frekvence. Zde první linii léčiv představují kardioselektivní β 1-adrenergní blokátory s převládajícími účinky antiarytmik II. třídy, jako je např. metoprolol (M) (25, 88). U pacientů po chirurgické ablaci AF bývá amiodaron často kombinován právě s metoprololem, jehož metabolismus jak AMI, tak jeho metabolit DEA ovlivňují (10).

Podstatnou částí metabolismu M je rozsáhlá presystémová eliminace za pomoci CYP2D6, následně vzniklé metabolity pak již k β 1-blokádě významně nepřispívají (100). Kvantitativně nejdůležitější metabolickou cestu představuje O-dealkylace následovaná oxidací, minoritním metabolitem vylučovaným převážně močí je α -hydroxymetoprolol (OH-M). Zdá se, že α -hydroxylace je zprostředkována výhradně CYP2D6, zatímco O-demetylace závisí na jiných enzymech (101, 102). Díky tomu, že 70-80 % metabolismu metoprololu je zprostředkováno enzymem CYP2D6, je možné ho využít jako jednu z testovacích látek pro fenotypizaci tohoto enzymu. To může mít značný klinický význam, protože CYP2D6 je jedním z vysoce geneticky polymorfních enzymů.

Obecně lze na základě genotypu rozdělit pacienty do čtyř podskupin: pomalí (PM), intermediární (IM), extenzivní (EM) a ultrarychlí (UM) metabolizátoři. Pacienti s genotypem PM postrádají jakoukoli funkční alelu, zatímco EM metabolizátoři mají dvě a UM subjekty více než dvě funkční alely. Pacienti s genotypem IM jsou heterozygotní pro specifickou variantní alelu a/nebo mají alely se sníženou aktivitou (103). V případě kombinace metoprololu a amiodaronu se předpokládá, že za jejich interakcí stojí právě inhibice enzymu CYP2D6 (25).

Cílem této prospektivní studie bylo vyhodnotit lékovou interakci mezi amiodaronem (resp. jeho farmakologicky aktivním metabolitem DEA) a metoprololem u pacientů po chirurgické ablaci AF.

3.2.2 Metoda

Jedná se o druhou část prospektivní studie navazující na výše uvedenou práci s názvem „Terapeutické monitorování amiodaronu a desethylamiodaronu po chirurgické ablaci fibrilace síní-zhodnocení závislosti mezi klinickým účinkem a sérovou koncentrací“ (84). Jsou zde tedy analyzována data stejných pacientů, která jsou v této části zpracována zvláště pro snadnější orientaci ve výsledcích i diskusi.

Studie je prospektivní, observační, jednocentrická, zahrnující data 68 pacientů (30 žen a 38 mužů) s paroxysmální, perzistující nebo dlouhodobě perzistující AF, kteří podstoupili chirurgickou ablaci AF v období r. 2014-2017. Základní charakteristika pacientů a přehled užívané medikace byly již uvedeny v tabulkách 3.1.1 a 3.1.2. (viz první výsledková část). Pacienti užívali amiodaron hydrochlorid a metoprolol sukcinát nebo metoprolol tartát před a/nebo po chirurgické ablaci. S výjimkou podávaného AMI neužíval žádný z pacientů jiné léčivo, o kterém by bylo známo, že působí jako inhibitor CYP2D6. Sledování pacientů tentokrát probíhalo jak za hospitalizace, tak při následných ambulantních kontrolách přibližně 1, 3, 6 a 12 měsíců po operaci. Při přijetí do nemocnice byla zaznamenána srdeční frekvence na 12-svodovém EKG. Udržení SR bylo hodnoceno 12-svodovým EKG při první kontrole a 24-hodinovým Holterovým EKG monitoringem a současně 12-svodovým EKG při následných ambulantních kontrolách. Jakákoliv epizoda trvající déle než 30 sekund byla považována za rekurenci AF.

Během hospitalizace a následných ambulantních kontrol byly měřeny údolní sérové koncentrace M, OH-M, AMI a DEA, v případě M a OH-M byly sérové koncentrace u některých pacientů za hospitalizace analyzovány také 3 hodiny po podání. Pro M byla vypočtena zdánlivá perorální clearance (Cl) pomocí vzorce: $Cl = \text{denní dávka (mg/kg)} / \text{koncentrace M v séru (mg/l)}$ (104). K vyhodnocení interakce mezi AMI, respektive DEA a M byl použit metabolický poměr M/OH-M a poměr koncentrace/dávka (c/D) metoprololu. Stanovení genotypu CYP2D6 probíhalo kombinací alelicky specifické polymerázové řetězové reakce v reálném čase a polymorfismu délky restričních fragmentů polymerázové řetězové reakce. Následně byly detekovány tři alelické varianty CYP2D6 *3, *4 a *6.

Sérové koncentrace M a OH-M byly analyzovány pomocí vysoce účinné kapalinové chromatografie (HPLC) s fluorescenční detekcí při 230 a 300 nm podle práce Peřinová a kol. s menší úpravou (105). M, OH-M a vnitřní standard nadolol byly extrahovány z 200 ml séra s 50 ml 1 M NaOH a následně extrakcí se 1,5 ml dichlormethanu. Chromatografické separace byly provedeny na koloně Supercosil™ LC-18 s reverzní fází (15 cm³ mm, 5 mm, s mobilní fází sestávající z acetonitrilu: metanolu: vody: triethylaminu (14: 5: 81: 0,05, pH 3,8) při

průtoku 0,7 ml/min. Celková analýza trvala 12 minut. Retenční čas byl 2,04 minuty pro OH-M, 3,02 minuty pro nadolol a 9,04 minuty pro M. Mez detekce byla stanovena na 3,0 ug/l a dolní mez kvantifikace (LLOQ) na 5,0 ug/l pro M i OH-M. Variační koeficienty uvnitř testu a mezi testy byly nižší než 7,2 % a hodnoty obnovy byly pozorovány mezi 98,2–103,0 %. Kalibrační křivka byla lineární v rozmezí koncentrací 5–500 ug/l pro obě sloučeniny. Pro statistické výpočty byla použita polovina LLOQ u pacientů s koncentracemi nižšími než LLOQ (106, 107). Koncentrace AMI a jeho hlavního metabolitu DEA v séru byly stanoveny kapalinovou chromatografií s použitím UV/VIS detekce při 240 nm. Chromatografická separace byla prováděna na koloně Kinetex PFP s použitím izokratické eluční mobilní fáze methanolu: triethylaminu: kyseliny octové (99,942: 0,008: 0: 05, v/v/v), pH mobilní fáze bylo upraveno na 4,7 kyselinou fosforečnou. Příprava vzorku spočívala v extrakci do etheru. Metoda byla validována podle pravidel FDA a byla dvakrát ročně kontrolována externí kontrolou kvality (EQC) RfB (Bonn, Německo).

Protokol studie byl schválen Etickou komisí Fakultní nemocnice Ostrava (Referenční číslo 656/2014), před zahájením studie podepsali všichni účastníci studie informovaný souhlas.

3.2.3 Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena pomocí GraphPad Prism verze 5.00 pro Windows, GraphPad Software (San Diego, CA, USA; www.graphpad.com). D'Agostino a Pearsonův omnibus normality test byl nejprve použit k testování, zda hodnoty podléhají Gaussovu rozdělení. Poté byl použit k porovnání dvou rozdílných skupin nepárový t test (při Gaussovském rozdělení; vyjádřeno jako průměr \pm SD) nebo neparametrický Mann–Whitney test (pokud nebylo zachováno Gaussova rozdělení; vyjádřeno jako medián a rozmezí). Podobně byl pro korelační analýzu použit Pearsonův korelační test (pro Gaussovo rozdělení) nebo Spearmanův neparametrický korelační test. Kategorické proměnné byly vyjádřeny v procentech a porovnány pomocí chí-kvadrátového testu nebo Fisherova testu. Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou.

3.2.4 Výsledky

Sérové koncentrace M se u všech pacientů (tj. jak s AMI, tak bez AMI) během celé doby sledování (tj. jak v průběhu hospitalizace, tak během ambulantních kontrol) pohybovaly v rozmezí 2,50 - 152,50 ug/l (průměr $20,01 \pm 26,37$ ug/l) a sérové koncentrace OH-M mezi 2,50 - 252,60 ug/l (průměr $38,59 \pm 44,92$ ug/l). Poměr těchto koncentrací (M/OH-M) byl

v rozmezí 0,051 - 5,440 (průměr 0,713 ± 0,814), viz tabulka 3.2.1. Během hospitalizace se sérové koncentrace M pohybovaly v rozmezí 2,50-80,20 ug/l (průměr 12,39 ± 16,64 ug/l) a OH-M mezi 2,50-172,40 ug/l (průměr 33,68 ± 44,08 ug/l), poměr těchto koncentrací (M/OH-M) byl v rozmezí 0,051-5,440 (průměr 0,748 ± 1,090), viz tabulka 3.2.2. Následně se během ambulantních kontrol sérové koncentrace M nacházely v rozmezí 2,50-152,50 ug/l (průměr 24,84 ± 30,09 ug/l) a OH-M v rozmezí 3,00-252,60 ug/l (průměr 41,76 ± 45,36 ug/l). Vzájemný poměr obou sérových koncentrací (M/OH-M) se pohyboval v rozmezí 0,085-3,250 (průměr 0,691 ± 0,574), viz tabulka 3.2.3.

Během hospitalizace byli pacienti s amiodaronem léčeni signifikantně nižší dávkou metoprololu za den ($p < 0,0001$), a to i v přepočtu na kilogram tělesné hmotnosti a den ($p = 0,0003$), dosahovali však současně významně nižších hodnot sérové koncentrace metoprololu ($p = 0,0218$) i metabolitu OH-M ($p = 0,0007$). V průběhu ambulantního sledování se žádný z těchto sledovaných parametrů mezi pacienty s AMI a bez AMI statisticky významně nelišil (tabulka 3.2.3).

Zdánlivá perorální clearance metoprololu se během celého sledovaného období (hospitalizace + ambulantní kontroly) mezi pacienty užívající AMI (medián = 0,046 mg/kg, rozmezí 0,002 - 0,357 mg/kg) a bez AMI (medián = 0,046 mg/kg, rozmezí 0,009 - 0,417 mg/kg) statisticky nelišila ($p = 0,6094$), viz tabulka 3.2.1. Statisticky významný rozdíl nebyl v tomto parametru taktéž pozorován během hospitalizace ($p = 0,2049$) ani během ambulantních kontrol ($p = 0,8573$), viz tabulky 3.2.2, resp. 3.2.3.

Stejně tak nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v hodnotách metabolického poměru M/OH-M mezi pacienty užívajícími AMI (medián 0,474, rozmezí 0,069 – 5,080) a bez AMI (medián 0,408, rozmezí 0,051 – 5,440) v průběhu celého sledovaného období ($p = 0,2715$), viz tabulka 3.2.1, během hospitalizace ($p = 0,1569$) ani během ambulantních kontrol ($p = 0,5237$), viz tabulky 3.2.2, resp. 3.2.3.

Při bližší analýze se hodnoty zdánlivé perorální clearance metoprololu ani metabolického poměru M/OH-M statisticky nelišily ani při analýze s ohledem na přítomnost či nepřítomnost defektní alely CYP2D6. Rozložení metabolického poměru M/OH-M v celém sledovaném období a jeho porovnání při užívání s amiodaronem a bez kombinace s amiodaronem je prezentováno v grafu 3.2.1. Během ambulantních kontrol byla dávka M na kg u pacientů užívajících AM zvýšena (medián hospitalizace = 0,3356; medián ambulance = 0,4588; $p = 0,0109^*$). U pacientů bez AM byla dávka M na kg během ambulantních kontrol snížena (medián hospitalizace = 1,558; medián ambulance = 0,6494; $p = 0,0650$).

V období ambulantního sledování nebyl v žádném z výše uvedených parametrů týkajících se dávkování a sérových koncentrací metoprololu zjištěn statisticky významný rozdíl mezi pacienty s detekovaným sinusovým rytmem a bez dosažení sinusového rytmu (tabulka 3.2.4). Stejně tak nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi pacienty se sinusovým rytmem a bez sinusového rytmu při srovnání dávkování a sérových koncentrací amiodaronu (tabulka 3.2.5).

Při analýze údajů všech pacientů bez ohledu na výsledek genotypizace byla pozorována vysoce signifikantní korelace mezi c/D poměrem metoprololu a sérovou koncentrací jak AMI, tak DEA ($p < 0,0001$). Signifikantní korelace byla nalezena také mezi metabolickým poměrem M/OH-M (před užitím) a sérovou koncentrací DEA ($p = 0,0172$). U pacientů bez defektní alely CYP2D6 byla zjištěna vysoce signifikantní korelace mezi c/D poměrem metoprololu a sérovou koncentrací jak AMI, tak DEA ($p < 0,0001$), avšak nebyla patrná korelace mezi metabolickým poměrem M/OH-M (před užitím) a sérovou koncentrací AMI ani DEA. U pacientů s defektní alelou CYP2D6 byla nalezena signifikantní korelace mezi c/D poměrem metoprololu ($p = 0,0163$) i metabolickým poměrem M/OH-M před užitím ($p = 0,0284$) a sérovou koncentrací DEA (tabulka 3.2.6).

Rozložení genotypu CYP2D6 u pacientů je uvedeno v tabulce 3.2.7, distribuce defektních alel je prezentována v tabulce 3.2.8. Dva pacienti byli genotypizováni jako pomalí metabolizátoři (CYP2D6 *4/*4), 21 pacientů (37 %) bylo heterozygotních pro defektní alely *. Bylo zjištěno, že 23 pacientů bylo nositelem defektní alely CYP2D6 * 4, dva pacienti byli heterozygotní pro defektní alelu CYP2D6 * 6 a jeden pacient byl heterozygotní pro defektní alelu CYP2D6 * 3.

Nežádoucí účinky pozorované u pacientů jsou zaznamenány v tabulce 3.2.9, kde jsou současně uvedeny sérové koncentrace metoprololu, amiodaronu a desethylamiodaronu.

Hraniční, avšak signifikantní korelace byla pozorována mezi tepovou frekvencí a sérovou koncentrací metoprololu v kombinaci s amiodaronem ($p = 0,0484$, graf 3.2.2 a), v případě samotného metoprololu bez kombinace s amiodaronem tato korelace nebyla nalezena ($p = 0,3204$, graf 3.2.2 b). Nezaznamenali jsme ani statisticky významný rozdíl mezi metabolickým poměrem údolních koncentrací M/OH-M ve srovnání s odběrem za 3 hodiny po užití ($p = 0,3269$), viz. graf 3.2.3.

Procentuální zastoupení koncentrací metoprololu v rámci referenčních rozmezí nalezených v literatuře (119) je pak zobrazeno v grafu 3.2.4. Při příjmu k hospitalizaci bylo 42 % pacientů v referenčním rozmezí a 58 % pacientů pod dolní hranicí referenčního rozmezí. V období hospitalizace pouze 4 % pacientů dosahovala referenčního rozmezí, 96 % pacientů

se pohybovalo pod dolní hranicí referenčního rozmezí a v období ambulantních kontrol vzrostl počet pacientů v referenčním rozmezí na 34 %, 66 % pacientů referenčního rozmezí nedosahovalo. Žádná z naměřených koncentrací nedosáhla hodnoty nad horní hranicí referenčního rozmezí.

Tabulka 3.2.1 Porovnání dávky, zdánlivé perorální clearance (Cl), c/D poměru, sérových koncentrací M a OH-M a metabolického poměru M/OH-M u pacientů s a bez AMI během hospitalizace+ ambulantních kontrol; N = počet vzorků

		hmotnost	dávka	dávka	Cl	c/D	M	OH-M	M/OH-M
		(kg)	(mg/den)	(mg/kg)	(l/kg)	poměr	(ug/l)	(ug/l)	poměr
+AMI N=139	medián	78,00	25,00*	0,357*	0,046	21,60	8,60*	18,80*	0,474
	průměr	84,19	49,36	0,628	0,060	34,63	16,44	31,61	0,714
	SD	15,98	47,12	0,644	0,050	49,68	18,99	36,62	0,769
	min	55,00	12,50	0,132	0,002	2,80	2,50	2,50	0,069
	max	119,00	200,00	3,030	0,357	412,10	87,60	202,50	5,080
-AMI N=44	medián	78,50	62,50	0,814	0,046	21,70	13,70	38,65	0,408
	průměr	85,23	90,91	1,104	0,076	29,55	31,29	60,30	0,712
	SD	16,52	69,43	0,862	0,087	27,37	40,19	59,71	0,950
	min	60,00	12,50	0,176	0,009	2,40	2,50	2,50	0,051
	max	119,00	200,00	2,911	0,417	111,30	152,50	252,60	5,440
<i>p hodnota</i>		0,6218	<0,0001*	0,0003*	0,6094	0,6094	0,0183*	0,0003*	0,2715
Celkově N=183		hmotnost	dávka	dávka	Cl	c/D	M	OH-M	M/OH-M
		(kg)	(mg/den)	(mg/kg)	(l/kg)	poměr	(ug/l)	(ug/l)	poměr
	medián	78,00	25,00	0,410	0,046	21,60	10,50	22,50	0,466
	průměr	84,44	59,41	0,744	0,064	33,40	20,01	38,59	0,713
	SD	16,07	56,07	0,730	0,061	45,26	26,37	44,92	0,814
	min	55,00	12,50	0,132	0,002	2,40	2,50	2,50	0,051
max	119,00	200,00	3,030	0,417	412,10	152,50	252,60	5,440	

Tabulka 3.2.2 Porovnání dávky, zdánlivé perorální clearance (Cl), c/D poměru, sérových koncentrací M a OH-M a metabolického poměru M/OH-M u pacientů s a bez AMI během hospitalizace; N = počet vzorků

		hmotnost	dávka	dávka	Cl	c/D	M	OH-M	M/OH-M
		(kg)	(mg/den)	(mg/kg)	(l/kg)	poměr	(ug/l)	(ug/l)	poměr
+AMI N=56	medián	85,00	25,00*	0,336*	0,070	14,37	6,30*	12,95*	0,383
	průměr	85,70	42,86	0,520	0,074	24,94	9,66	24,99	0,742
	SD	15,79	51,72	0,667	0,048	26,54	13,05	37,12	1,012
	min	60,00	12,50	0,134	0,008	4,60	2,50	2,50	0,069
	max	116,00	200,00	2,740	0,217	131,80	80,10	159,80	5,080
-AMI N=15	medián	89,00	100,00	1,558	0,081	12,40	13,60	43,90	0,223
	průměr	87,40	125,00	1,480	0,129	17,19	22,61	66,10	0,769
	SD	17,13	76,76	0,927	0,125	15,44	23,95	53,61	1,387
	min	60,00	25,00	0,236	0,017	2,40	2,50	2,50	0,051
	max	119,00	200,00	2,740	0,417	57,66	80,20	172,40	5,440
<i>p hodnota</i>		<i>0,6118</i>	<i><0,0001*</i>	<i>0,0003*</i>	<i>0,2049</i>	<i>0,2049</i>	<i>0,0218*</i>	<i>0,0007*</i>	<i>0,1569</i>
Celkově N=71		hmotnost	dávka	dávka	Cl	c/D	M	OH-M	M/OH-M
		(kg)	(mg/den)	(mg/kg)	(l/kg)	poměr	(ug/l)	(ug/l)	poměr
	medián	86,00	25,00	0,347	0,071	14,05	6,60	14,40	0,361
	průměr	86,08	60,21	0,723	0,086	23,30	12,39	33,68	0,748
	SD	15,97	66,49	0,823	0,074	24,72	16,64	44,08	1,090
	min	60,00	12,50	0,134	0,008	2,40	2,50	2,50	0,051
max	119,00	200,00	2,740	0,417	131,80	80,20	172,40	5,440	

Tabulka 3.2.3 Porovnání dávky, zdánlivé perorální clearance (Cl), c/D poměru, sérových koncentrací M a OH-M a metabolického poměru M/OH-M u pacientů s a bez AMI během ambulantních kontrol; N = počet vzorků

		hmotnost	dávka	dávka	Cl	c/D	M	OH-M	M/OH-M
		(kg)	(mg/den)	(mg/kg)	(l/kg)	poměr	(ug/l)	(ug/l)	poměr
+AMI N=83	medián	78,00	50,00	0,463	0,036	27,41	13,40	23,30	0,530
	průměr	83,16	53,81	0,703	0,050	41,33	21,02	36,19	0,695
	SD	16,12	43,47	0,621	0,048	60,01	20,98	35,76	0,549
	min	55,00	12,50	0,132	0,002	2,80	2,50	3,00	0,085
	max	119,00	200,00	3,030	0,357	412,10	87,60	202,50	2,802
-AMI N=29	medián	77,00	50,00	0,649	0,036	27,84	13,80	35,50	0,468
	průměr	84,09	73,28	0,910	0,048	35,94	35,78	57,31	0,682
	SD	16,39	59,27	0,772	0,038	30,11	46,18	63,34	0,649
	min	63,00	12,50	0,176	0,009	5,75	2,50	4,80	0,147
	max	118,00	200,00	2,911	0,174	111,30	152,50	252,60	3,250
<i>p hodnota</i>		<i>0,7522</i>	<i>0,1153</i>	<i>0,1892</i>	<i>0,8573</i>	<i>0,8573</i>	<i>0,3470</i>	<i>0,1179</i>	<i>0,5237</i>
Celkově N=112		hmotnost	dávka	dávka	Cl	c/D	M	OH-M	M/OH-M
		(kg)	(mg/den)	(mg/kg)	(l/kg)	poměr	(ug/l)	(ug/l)	poměr
	medián	77,00	50,00	0,506	0,036	27,50	13,60	25,40	0,508
	průměr	83,40	58,89	0,757	0,049	39,91	24,84	41,76	0,691
	SD	16,12	48,57	0,667	0,045	53,68	30,09	45,36	0,574
	min	55,00	12,50	0,132	0,002	2,80	2,50	3,00	0,085
max	119,00	200,00	3,030	0,357	412,10	152,50	252,60	3,250	

Tabulka 3.2.4 Porovnání dávky metoprololu, zdánlivé perorální clearance (Cl), c/D poměru, sérových koncentrací M a OH-M a metabolického poměru M/OH-M u pacientů s a bez sinusového rytmu (SR) během ambulantních kontrol; N = počet vzorků

		hmotnost	dávka	dávka	Cl	c/D	M	OH-M	M/OH-M
		(kg)	(mg/den)	(mg/kg)	(l/kg)	poměr	(ug/l)	(ug/l)	poměr
SR N= 81	medián	80	50,00	0,463	0,043	23,18	12,20	23,20	0,490
	průměr	83,79	57,97	0,741	0,052	38,25	23,92	38,06	0,717
	SD	15,84	49,33	0,673	0,050	45,89	31,05	41,68	0,607
	min	55,00	12,50	0,132	0,003	2,80	2,500	3,00	0,085
	max	119,00	200,00	3,030	0,357	368,30	152,5	231,00	3,250
bez SR N= 31	medián	75	50,00	0,556	0,033	30,49	19,80	33,10	0,555
	průměr	82,38	61,29	0,798	0,043	44,14	27,25	50,07	0,667
	SD	17,04	47,25	0,660	0,050	70,49	27,75	53,33	0,527
	min	58,00	12,50	0,174	0,002	8,24	2,500	6,00	0,147
	max	118,00	200,00	2,911	0,121	412,10	126,6	252,60	2,250
<i>p hodnota</i>		<i>0,5407</i>	<i>0,4179</i>	<i>0,4138</i>	<i>0,4980</i>	<i>0,4980</i>	<i>0,1609</i>	<i>0,1800</i>	<i>0,8902</i>
Celkově N= 112	medián	77,00	50,00	0,506	0,036	27,50	13,60	24,90	0,510
	průměr	83,40	58,89	0,757	0,049	39,91	24,84	41,41	0,703
	SD	16,12	48,57	0,667	0,045	53,68	30,09	45,31	0,584
	min	55,00	12,50	0,132	0,002	2,80	2,500	3,00	0,085
	max	119,00	200,00	3,030	0,357	412,10	152,5	252,60	3,250

Tabulka 3.2.5 Porovnání dávky a sérové koncentrace AMI, DEA, součtu AMI+DEA a poměru DEA/AMI u pacientů s a bez sinusového rytmu (SR) během ambulantních kontrol;

N = počet vzorků

		hmotnost	dávka	dávka	AMI	DEA	AMI+DEA	DEA/AMI
		(kg)	(mg/den)	(mg/kg)	(mg/l)	(mg/l)	(mg/l)	poměr
SR N = 61	medián	86,00	300,00	3,16	0,80	0,70	1,50	0,85
	průměr	83,95	262,60	3,13	0,90	0,71	1,60	0,86
	SD	15,54	70,82	0,71	0,42	0,25	0,64	0,22
	min	55,00	143,00	1,93	0,16	0,19	0,35	0,42
	max	119,00	400,00	4,29	2,17	1,32	3,40	1,44
bez SR N = 13	medián	72,00	300,00	3,60	1,00	0,81	1,84	0,81
	průměr	80,77	365,50	4,70	1,00	0,78	1,78	0,86
	SD	19,14	293,50	4,12	0,49	0,29	0,75	0,25
	min	58,00	143,00	1,28	0,29	0,30	0,59	0,48
	max	118,00	1200,00	16,44	1,81	1,38	2,80	1,43
<i>p hodnota</i>		<i>0,3445</i>	<i>0,4542</i>	<i>0,2787</i>	<i>0,5413</i>	<i>0,3616</i>	<i>0,3871</i>	<i>0,9736</i>
Celkově N = 74		hmotnost	dávka	dávka	AMI	DEA	AMI+DEA	DEA/AMI
		(kg)	(mg/den)	(mg/kg)	(mg/l)	(mg/l)	(mg/l)	poměr
	medián	78,00	300,00	3,17	0,81	0,72	1,54	0,85
	průměr	83,39	280,20	3,40	0,91	0,72	1,63	0,86
	SD	16,13	139,30	1,87	0,44	0,26	0,66	0,23
	min	55,00	143,00	1,28	0,16	0,19	0,35	0,42
max	119,00	1200,00	16,44	2,17	1,38	3,40	1,44	

Tabulka 3.2.6 Korelace mezi c/D poměrem metoprololu (M) a metabolickým poměrem (M/OH-M) před užitím a sérovými koncentracemi amiodaronu (AMI) a desethylamiodaronu (DEA)

a) u všech pacientů bez ohledu na výsledek genotypizace

	počet		AMI	DEA
c/D poměr M	133	korelační koeficient	0,3564	0,3843
		p	<0,0001	<0,0001
M/OH-M poměr (před užitím)	133	korelační koeficient	0,1481	0,2063
		p	0,0889	0,0172

b) u pacientů bez defektní alely CYP2D6

	počet		AMI	DEA
c/D poměr M	88	korelační koeficient	0,3862	0,4061
		p	0,0002	<0,0001
M/OH-M poměr (před užitím)	88	korelační koeficient	0,08085	0,1422
		p	0,4539	0,1863

c) u pacientů s defektní alelou CYP2D6

	počet		AMI	DEA
c/D poměr M	41	korelační koeficient	0,2506	0,3730
		p	0,1141	0,0163
M/OH-M poměr (před užitím)	41	korelační koeficient	0,2781	0,3426
		p	0,0783	0,0284

Tabulka 3.2.7 Rozložení CYP2D6 defektních alel

Genotyp: *		
*1/*1	*1/DA ⁺	DA/DA
34	21	2

⁺DA...defektní alela

Tabulka 3.2.8 Distribuce CYP2D6 defektních alel

CYP2D6 alely	Počet alel
*3	1
*4	23
*6	2
CY2D6 alely	Počet pacientů
*4/*4	2

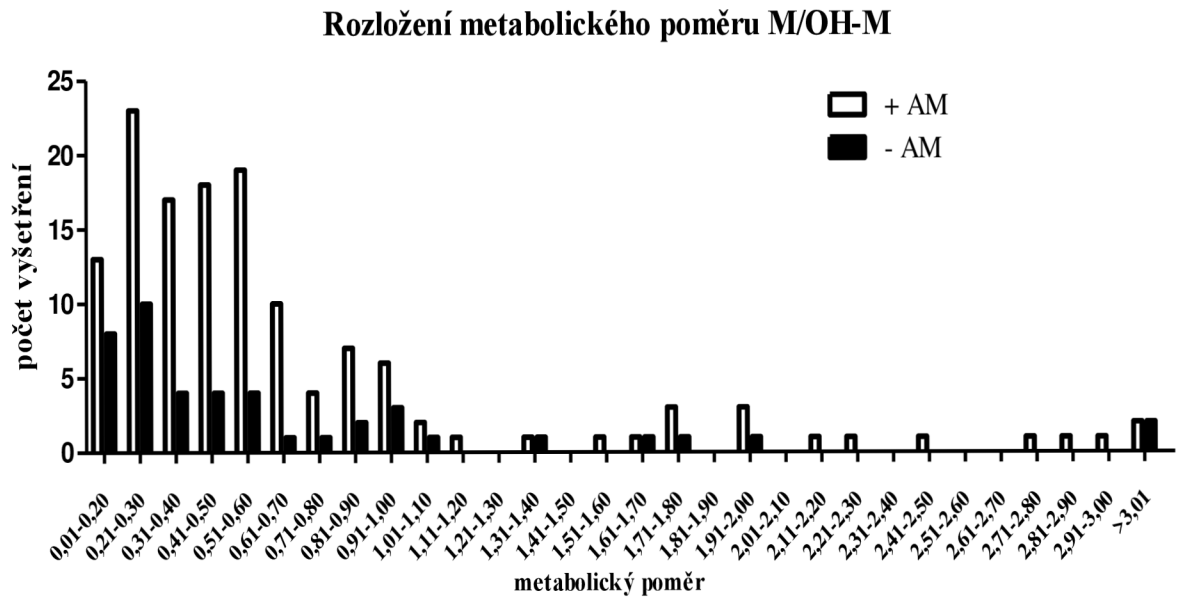
Tabulka 3.2.9 Nežádoucí účinky metoprololu (hospitalizace + ambulantní kontroly)
tachykardie >90/min

Nežádoucí účinky					
typ nežádoucího účinku	počet pacientů	M – AMI (sérová koncentrace M; OH-M, ug/l)	M + AMI (sérová koncentrace M; OH-M, ug/l)	AMI (sérová koncentrace mg/l)	DEA (sérová koncentrace mg/l)
tachykardie	12 (18 %)	<2,5; 14,4			
			9; 21,3	0,43	0,46
			6,1; 3,1	0,29	0,38
			9,3; 24,8	1,07	0,29
		<2,5; 4,8			
			4,3; 7,6	1,05	0,8
			5,0; 8,3/ 20,8; 30,8	0,54/ 0,47	0,64/ 0,67
			4,5; 10,0	0,18	0,26
			11,4; 24,4		
			38,3; 42,3		
			6,2; 114,6		
				<2,5; 13,4/ 4,6; 20,8	0,53/ 0,73
AV blokáda	2 (3 %)	8,8; 39,5			
			3,0; 10,2	0,37	0,55
SVES	4 (6 %)		87,3; 40,7	1,23	0,82
		68,7; 78,6			
			8,1; 14,1	1,37	1,38
		12,0; 48,9			
sick sinus syndrom	7 (10 %)		<2,5; <2,5	0,36	0,13
			11,0; 10,8	1,55	0,67
			17,6; 31,8	2,12	1,03
			12,7; <2,5	0,55	0,28
			14,5; 98,7	1,14	0,43
		4,7; 29,5			
			3,7; 13,1	0,51	0,14
nově implantovaný dvoukomorový kardiostimulátor	7 (10 %)		<2,5; <2,5	0,36	0,13
			11,0; 10,8	1,55	0,67
			17,6; 31,8	2,12	1,03
			12,7; <2,5	0,55	0,28
		4,7; 29,5			
			3,7; 13,1	0,51	0,14
			3,0; 10,2	0,37	0,55

poruchy barevného vidění	1 (1 %)	64,5; 137,7	7,9; nelze/ 37,0; 89,6/	0,54/ 0,77	0,54/ 0,52
elevace jaterních enzymů	3 (4 %)		66,0; 66,0	2,17	1,23
			20,1; 12,1	1,14	0,97
			22,7; 22,5	0,65	0,8

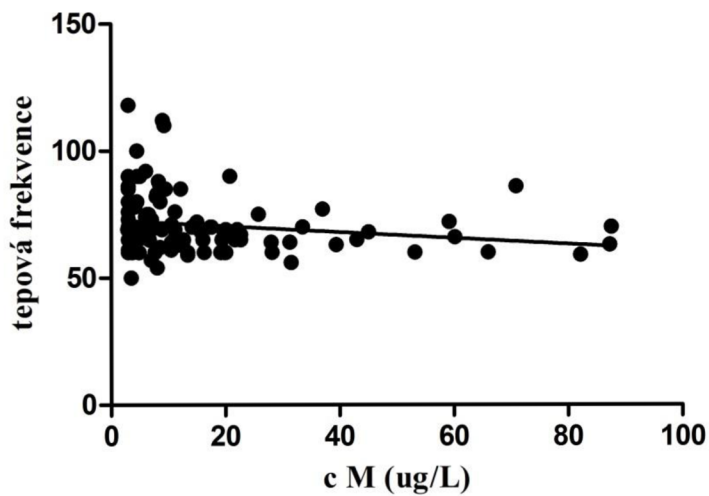
SVES = supraventrikulární extrasystola

Graf 3.2.1 Rozložení metabolického poměru M/OH-M – příjem, hospitalizace, ambulantní kontroly ($N_{+AM} = 137$; $N_{-AM} = 44$; medián $_{+AM} = 0,4737$; medián $_{-AM} = 0,4080$; $p = 0,2715$)

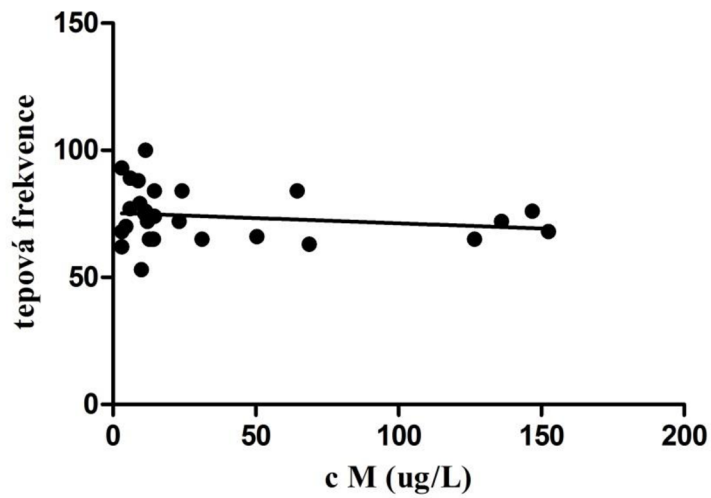


Graf 3.2.2 Korelace mezi tepovou frekvencí za minutu a koncentrací (c) metoprololu (M)

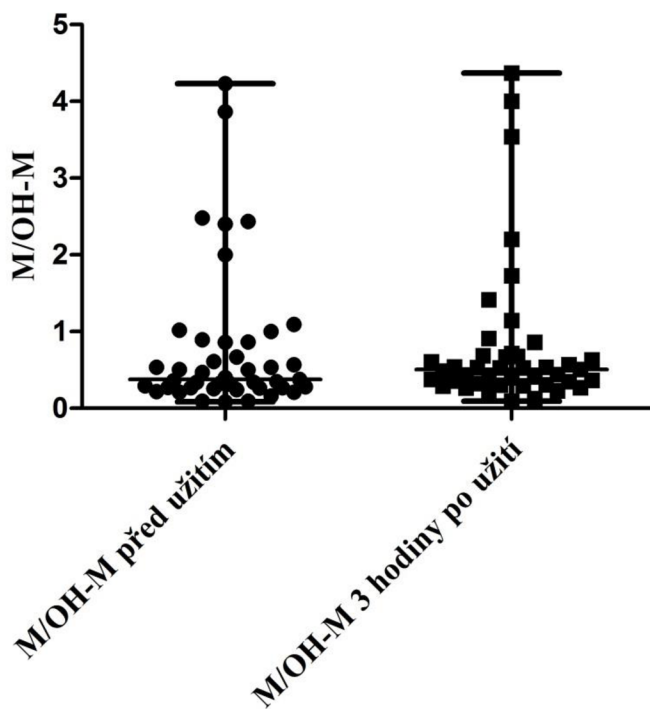
3.2.2 a) kombinace s AMI (počet = 101; korelační koeficient = -0,1970; $p = 0,0484$)



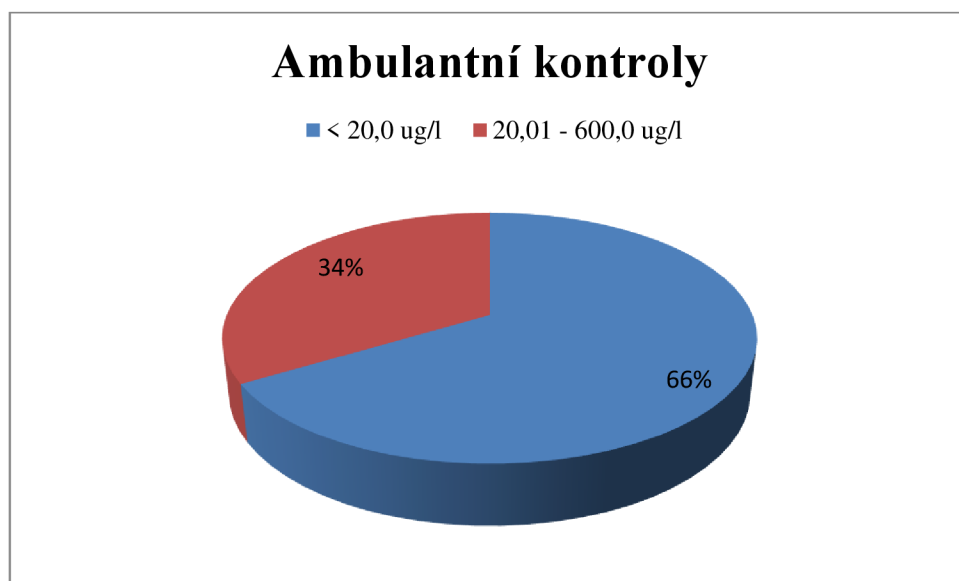
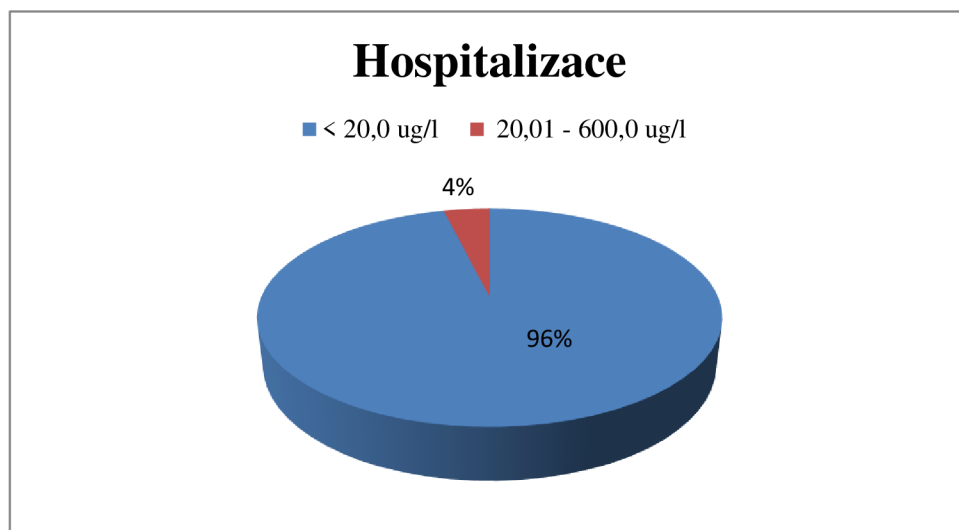
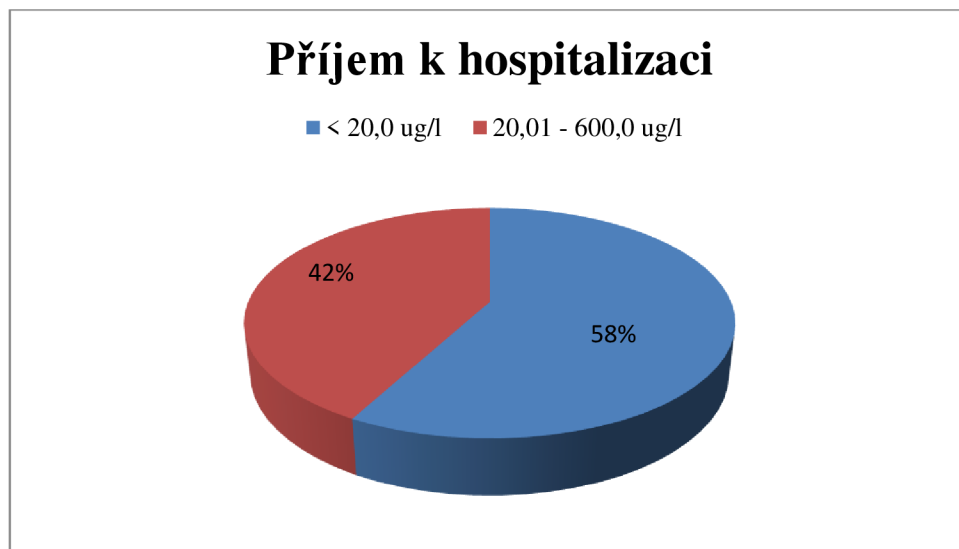
3.2.2 b) bez AMI (počet = 28; korelační koeficient = -0,1949; p = 0,3204)



Graf 3.2.3 Rozložení metabolického poměru M/OH-M před užitím v porovnání s odběrem za 3 hodiny po užití (počet = 86; p = 0,3269)



Graf 3.2.4 Rozložení koncentrací metoprololu v rámci uváděného referenčního rozmezí 20,0-600,0 µg/l (119)



3.2.5 Diskuse

V naší prospektivní studii jsme během 4letého sledování hodnotili lékovou interakci mezi amiodaronem (resp. jeho farmakologicky aktivním metabolitem DEA) a metoprololem u 68 pacientů po chirurgické ablaci AF. Přestože je v odborné literatuře kombinační terapie β -blokátorů s AMI charakterizována silnými synergickými účinky (108), je obtížné klinický dopad této lékové interakce vyhodnotit. V naší práci jsme pozorovali pouze hraničně signifikantní korelaci mezi minutovou tepovou frekvencí a sérovou koncentrací metoprololu při současném užívání s amiodaronem. Bradykardie definovaná jako tepová frekvence $<45/\text{min}$ (109) nebyla v naší studii zaznamenána jak ve skupině pacientů bez AMI, tak v kombinaci s AMI, přestože se u 21 (37 %) pacientů vyskytla jedna defektní alela CYP2D6 a u dvou pacientů byly obě alely defektní. Žádný z pacientů také nedosáhl antimode 10,5 rozlišující mezi EM a PM (110). Během hospitalizace byli pacienti s amiodaronem léčeni signifikantně nižší dávkou metoprololu, dosahovali však současně významně nižších hodnot sérové koncentrace metoprololu i metabolitu OH-M. V průběhu ambulantních kontrol byla oběma skupinám pacientů předepisována obdobná dávka AMI a sérové koncentrace M a OH-M se mezi pacienty s AMI a bez AMI již statisticky nelišily. Obdobný závěr byl publikován ve studii typu „case-control“, kdy kombinace metoprololu s paroxetinem/fluoxetinem nevedla k signifikantní bradykardii (111).

Během ambulantních kontrol nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi pacienty s detekovaným sinusovým rytmem a bez dosažení sinusového rytmu při srovnání dávkování a sérových koncentrací jak metoprololu, tak amiodaronu, a to včetně jejich metabolitů.

V naší studii jsme nezaznamenali signifikantně významný rozdíl zdánlivé perorální clearance metoprololu při srovnání léčby samotným M a v kombinaci s AMI, a to bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost defektní alely CYP2D6. K podobným závěrům došli také autoři Laurent-Kenesi a kol. ve studii s nikardipinem, kde u extenzivních metabolizátorů nebyla signifikantně ovlivněna parciální metabolická clearance M na OH-M, avšak orální clearance M (vypočtena z poměru dávka/AUC) při kombinaci s nikardipinem byla selektivně snížena pouze u pacientů s fenotypem EM, což vedlo sice k malému, nicméně signifikantnímu zvýšení průměrné plazmatické koncentrace M v porovnání s terapií samotným M bez nikardipinu (112). Naopak signifikantní nárůst C_{\max} M u pacientů s fenotypem EM v kombinaci s dalším inhibitorem dronedaronem popsali ve své práci autoři Dany a kol. (109), kde se u pacientů s fenotypem PM interakce neprojevila. Pacientům byla v této studii podávána vyšší dávka metoprololu (200 mg/den) ve srovnání s naší prací (medián 25 mg/den) a byla zde prokázána závislá interakce na dávce dronedaronu. Je možné se domnívat, že

k projevu interakce v naší studii nedošlo díky nízkým dávkám podávaného metoprololu. Na druhé straně jsme však nepozorovali ani statisticky významný rozdíl v hodnotách metabolického poměru M/OH-M mezi pacienty užívajícími, resp. neužívajícími amiodaron.

Dle našich znalostí, dosud pouze dvě studie hodnotily farmakokinetickou interakci mezi M a AMI, resp. DEA u pacientů. Předpokládá se, že tato interakce zřejmě vzniká v důsledku inhibice aktivity CYP2D6, a to spíše prostřednictvím DEA než samotným AMI (zjištěná hodnota inhibiční konstanty (K_i) pro AMI byla 45,1 uM ve srovnání s K_i 4,5 uM u DEA) (27). K těmto závěrům došli také autoři Chen a kol. v práci zabývající se farmakokinetickým modelováním (113). Současné podávání dalšího ze známých inhibitorů CYP2D6 imatinibu (s podobnou hodnotou K_i jako má DEA) vedlo k malému až mírnému zvýšení plazmatické expozice M u všech pacientů bez ohledu na fenotyp CYP2D6 (114).

Je možné, že genetický polymorfismus enzymů uplatňujících se při tvorbě metabolitů by mohl vést k interindividuálním odchylkám v rozsahu těchto lékových interakcí, což by také reflektovalo naše výsledky (115). Zaznamenali jsme, že v podskupině pacientů s defektní alelou koreloval c/D poměr M pouze se sérovou koncentrací DEA, zatímco v podskupině pacientů bez defektních alel byla významná korelace pozorována jak v případě AMI, tak DEA. Pro srovnání, Fukumoto a kol. zaznamenali signifikantní korelaci pouze mezi c/D poměrem M a koncentrací DEA (25). Rozdíl mezi naší prací a prací autorů Fukumoto a kol. je jednak v počtu pacientů (naše skupina obsahovala výsledky 139 analýz v kombinaci s AMI, autoři Fukumoto a kol. hodnotili pouze 30 stanovení), a je také třeba vzít v úvahu populační variabilitu metabolické aktivity CYP2D6 u japonské populace ve srovnání s českým etnikem.

Druhá z prací zaměřená na farmakokinetickou interakci autorů Werner a kol. sledovala pouze plazmatickou koncentraci metoprololu, která se po úvodní dávce AMI téměř zdvojnásobila, současně došlo k poklesu celkové clearance metoprololu o 43 % (dávka AMI zde byla 1,2 g/den po dobu 6 dnů). Sérové koncentrace AMI, resp. DEA však v této práci nebyly měřeny, pacienti dostávali vyšší dávku metoprololu (průměrně 119 ± 51 mg) (55).

Interakci metoprololu s AMI popsali v kazuistice 64leté pacientky s hypertrofickou kardiomyopatií autoři Leor a kol. Pro záchvaty ventrikulární tachykardie bylo zahájeno podávání atenololu, poté byl do terapie přidán AMI v dávce 1200 mg denně. Po 5 dnech současného podávání byl atenolol vysazen z důvodu bradykardie. Následně bylo zahájeno podávání metoprololu v dávce 100 mg. Za 3 hodiny po podání první dávky metoprololu došlo k život ohrožující bradykardii (20 tepů za minutu) pod klinickým obrazem vystupňované reverzibilní β -blokády (116). Přesto nadále platí, že kombinační terapie AMI s β -blokátory je prospěšná zejména pro pacienty po infarktu myokardu (117).

Metabolický poměr M/OH-M stanovený v naší studii z odběrů před užitím medikace koreloval se sérovou koncentrací DEA u podskupiny pacientů s defektní alelou CYP2D6, u podskupiny pacientů bez defektních alel tato korelace nebyla pozorována. Jedním z možných vysvětlení je, že pacienti s méně aktivním enzymem CYP2D6 jsou při současném užívání inhibitoru CYP2D6 náchylnější k fenokonverzi na pomalou metabolizaci CYP2D6 více než pacienti s plně aktivním enzymem (111). Autoři Werner a kol. ve své práci uvedli, že interakce mezi AMI a M byla výraznější u pacientů, kterým byly detekovány ≥ 2 funkční alely CYP2D6 ve srovnání s 1 funkční alelou, což silně podporuje myšlenku genetické závislosti (55).

Pro stanovení enzymatické aktivity CYP2D6 in vivo byl za standardních podmínek validován metabolický poměr M/OH-M v séru měřený za 3 hodiny po užití metoprololu (118). Také u části pacientů v naší studii byla stanovena koncentrace M i v odběru provedeném v tomto odběrovém čase, avšak statisticky významný rozdíl mezi metabolickým poměrem úrodních koncentrací M/OH-M ve srovnání s odběrem za 3 hodiny po užití nebyl zaznamenán. Jedním z možných důvodů je to, že v naší studii byla podávána poměrně nízká denní dávka metoprololu (medián 25 mg/den) a měřené koncentrace se často pohybovaly okolo limitu stanovitelnosti, resp. pod ním.

Co se týče zdánlivé orální clearance metoprololu (medián 0,047 l/kg u pacientů bez defektních alel, resp. 0,045 l/kg u pacientů s defektní alelou), ta byla v naší studii vyšší ve srovnání s prací Ďuricová a kol. (medián 0,0201 l/kg u pacientů bez defektních alel, resp. 0,0114 l/kg u pacientů s defektní alelou), ačkoli ve zmíněné studii nebyl přítomen žádný inhibitor CYP2D6 (103). Příčinou této diskrepance může být vyšší denní dávka metoprololu podávaná pacientům v práci Ďuricová a kol. (100-200 mg/den), ve srovnání v naší práci (25 mg/den během hospitalizace, resp. 50 mg/den během ambulantních kontrol).

V průběhu hospitalizace se 96 % stanovených koncentrací metoprololu nacházelo pod dolní hranicí referenčního rozmezí, pouze 4 % byla v uváděném referenčním rozmezí, 20,0-600,0 $\mu\text{g/l}$ a žádná z naměřených koncentrací nedosáhla hodnoty nad horní hranici (119). Během ambulantních kontrol bylo v referenčním rozmezí naměřeno 34 % vzorků a u zbytku byly stanoveny nižší koncentrace. V případě nežádoucích účinků nebyl vztah k určitým koncentracím metoprololu ani amiodaronu včetně jejich metabolitů patrný.

V našem souboru jsme mezi pacienty užívajícími metoprolol bez amiodaronu a v kombinaci s amiodaronem nepozorovali signifikantní rozdíl jak ve zdánlivé orální clearance metoprololu, tak v metabolickém poměru M/OH-M, tedy v parametrech, které by měly být ovlivněny aktivitou CYP2D6. Dle dříve publikovaných vědeckých publikací však AMI a

DEA nepatří k silným inhibitorům CYP2D6 (120). Ve studii autorů McDonald a kol. vykazoval AMI pouze slabý inaktivační vliv na cytochrom P450, DEA se vyznačoval mírnou inaktivací isoformy CYP2D6 (115). Některá zjištění navíc naznačují, že se enzym CYP2D6 na inhibici eliminace metoprololu vyvolané současně užívaným AMI nepodílí. Je možné, že existují i další mechanismy zodpovědné za tuto interakci, jako je např. snížená aktivita mikrosomální oxidace léčiv AMI. Dle autorů Berger a kol. nejen CYP2D6, ale také CYP3A4, 2B6 a 2C9 přispívají k α -hydroxylaci, O-demethylaci a N-dealkylaci metoprololu (121). Metoprolol navíc patří mezi léčiva s vysokou hepatální clearance, proto také rozdíly v průtoku krve játry pravděpodobně mohou mít významný vliv na rychlost eliminace metoprololu a interindividuální variabilitu jeho farmakokinetiky (122).

3.2.6 Omezení

V naší studii lze najít několik omezení. Jedná se o prospektivní observační studii zaměřenou na jedno centrum, nelze tedy porovnat s výsledky z jiného pracoviště. Potenciální zdroj chyb mohl také vzniknout tím, že pacienti byli propuštěni z přísně kontrolovaného nemocničního prostředí do následné ambulantní péče a nelze tedy stoprocentně vyhodnotit compliance při užívání AMI a M v domácím prostředí.

3.2.7 Závěr studie

V našem souboru pacientů po chirurgické ablaci fibrilace síní jsme nepozorovali signifikantní rozdíl jak ve zdánlivé orální clearance metoprololu, tak v metabolickém poměru M/OH-M v závislosti na kombinaci s amiodaronem, respektive bez amiodaronu. Během hospitalizace byli pacienti s amiodaronem léčení signifikantně nižší dávkou metoprololu, dosahovali však současně významně nižších hodnot sérové koncentrace metoprololu i metabolitu OH-M. V průběhu ambulantních kontrol byla oběma skupinám pacientů předepisována obdobná dávka AMI a sérové koncentrace M a OH-M se mezi pacienty s AMI a bez AMI již statisticky nelišily.

Přestože byla mezi c/D poměrem metoprololu a sérovou koncentrací DEA nalezena statisticky významná korelace bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost defektní alely CYP2D6, v uvedené indikaci se rutinní terapeutické monitorování koncentrací metoprololu nejeví jako opodstatněné. Nízké dávky metoprololu i přes kombinaci s amiodaronem zpravidla nevedou k vysokým koncentracím s rizikem nežádoucích účinků. Přínos TDM metoprololu však lze zvážit u pacientů s genotypem pomalého metabolizátora CYP2D6.

3.3 KAZUISTIKA – Sebevražda v důsledku intoxikace kombinací metoprololu s propafenonem-první kazuistika v dětském věku (123)

3.3.1 Úvod

Metoprolol (M), běžně předepisovaný selektivní β_1 adrenergní blokátor, je široce užíván k léčbě pacientů s různými srdečními onemocněními. Blokádou β_1 receptorů v srdci snižuje srdeční frekvenci a kontraktilitu myokardu, blokuje β -adrenergní receptory v ledvinách a redukuje aktivitu plazmatického reninu. Perorálně podávaný M je téměř úplně absorbován, ačkoli metabolismus prvního průchodu snižuje jeho systémovou dostupnost asi o 50 %. Jeho lipofilita a nízká vazebnost na plazmatické bílkoviny (asi 12 %) usnadňují rozsáhlou distribuci a průnik do centrálního nervového systému. Po metabolizaci v játrech zprostředkované CYP 2D6 je M vylučován primárně formou neaktivních metabolitů. Celková tělesná clearance se pohybuje v rozmezí 43,2 a 92,4 l/h a eliminační poločas trvá obvykle 3-4 hodiny (124).

Účinek M je závislý na dávce, se zvyšující se denní dávkou stoupá až k dosažení úplné blokády β_1 receptorů, ke které dochází při sérové koncentraci >107 ng/ml. Pro klinicky signifikantní efekt je nezbytné dosažení 30 % maximálního účinku, tento limit byl pozorován při sérové koncentraci M dosahující 12 ng/ml (125).

K dosažení toxických koncentrací M dochází buď při náhodných akutních intoxikacích nebo při suicidálních pokusech, a to včetně úmrtí. Toxicita související s předávkováním je způsobena především srdečním selháním a závažnou respirační insuficiencí (126). Jako toxické byly uváděny plazmatické koncentrace metoprololu 650 ng/ml v práci Dupuis a kol. (126) a 1000 ng/ml v práci Repetto a Repetto (127), letální intoxikace byly spojovány s koncentracemi mezi 3600 až 19800 ng/ml (128, 129, 130). Existuje však několik kazuistik úspěšně léčené intoxikace při dávce metoprololu 50 g a koncentracích vyšších než 10000 ng/ml, viz Tabulka 3.3.1 (128–134).

Propafenon je dobře známé antiarytmikum, které je také metabolizováno cestou CYP2D6, a tento enzym rovněž inhibuje (135, 136). Působí jako blokátor sodíkových kanálů, β -adrenergních receptorů a vede k blokádě draslíkových kanálů. Stoschitzky a kol. (137) klasifikují propafenon jako antiarytmikum tříd Ic a II, při dávkování aktuálně doporučeném pro kardioverzi paroxysmální fibrilace síní (AF) působí klinicky signifikantní β -blokádu. Užívání propafenonu může vést k významným změnám na elektrokardiogramu (EKG), předávkování může vyústit v městnavé srdeční selhání, poruchy srdečního vedení, hypotenzi a

záchvatům. V literatuře bylo zdokumentováno několik případů intoxikace propafenonem, která může být fatální zejména v případě užití dávky větší než 4 g (138-144).

Intoxikace propafenonem u dětí a mladých dospělých je spíše vzácná. Avšak to, že je často užíván dospělými, z něj činí snadno dostupné léčivo (145). Autoři Wozakowska-Kapłon a Stępień-Walek zaznamenali případ úspěšné léčby mladého pacienta (17letý chlapec), který v sebevražedném pokusu užil 3 g propafenonu (146). Další případ přežití u dětí (16letá dívka) po intoxikaci 6 g propafenonu popsali Saz a kol. (145), podobně jako v kazuistice autorů Ardiç a kol. (147), kdy 17letý chlapec užil okolo 6 g propafenonu. Úspěšné uzdravení mladé pacientky (18letá dívka), která pozřela extrémně vysokou dávku propafenonu (9 g) a kaptoprilu (1 g), o nichž je známo, že mají oba závažné kardiální nežádoucí účinky, popsali Avci a kol. (148). Koncentrace propafenonu v krvi však nebyly v těchto případech stanoveny. V práci autorů Repetto and Repetto (127) jsou jako toxické uváděny koncentrace propafenonu 2000 ng/ml, letální/posmrtná koncentrace pak 7700 ng/ml (u dětí 800 ng/ml). Nejvyšší letální koncentraci propafenonu (12000 ng/ml) zdokumentovali Maxeiner a Klug u 20leté ženy, která užívala dávku 6 g (142).

V naší práci prezentujeme, pokud je nám známo, první případ intoxikace kombinací metoprololu s propafenonem v dětském věku, a to včetně sérových koncentrací metoprololu, alfa-hydroxymetoprololu a propafenonu.

3.3.2 Materiál a metoda

14letá dívka (hmotnost přibližně 55 kg), bez předchozí anamnézy srdečního onemocnění byla přijata na pohotovost v místní nemocnici po užití přibližně 1 g metoprololu (Vasocardin 50 mg, tablety, perorální užití, Zentiva, Slovensko) a asi 1,5-3 g propafenonu (Rytmonorm 150 mg, filmem-obalené tablety, perorální užití, BGP Products Česká republika) v sebevražedném pokusu. Přesné množství každého z léčiv a přesný čas užití však nebyly známy. Dívka vykazovala ztrátu vědomí, záchvaty a rozšíření QRS-komplexu na EKG, spontánní dýchání bylo přítomno. Klinické známky a symptomy intoxikace byly zaznamenány do zdravotnické dokumentace pacientky.

Za přibližně 10 hodin po užití byly změřeny vysoké koncentrace metoprololu (2630 ng/ml) a propafenonu (2500 ng/ml) v séru. Další vzorky pro stanovení koncentrací M a jeho metabolitu alfa-hydroxymetoprololu (OH-M) byly odebrány mezi 2. a 4. dnem hospitalizace a analyzovány pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie s fluorescenční detekcí při 230 a 300 nm podle metody Peřinová a kol. (105) s drobnými úpravami. M, OH-M a vnitřní standart nadolol byly extrahovány z 200 μ l séra s 50 μ l 1 M NaOH následované extrakcí 1,5

ml dichlormethanem. Chromatografické separace byly prováděny na koloně s reverzní fází Supercosil™ LC-18 (15cmx3mm, 5µm) s mobilní fází sestávající z acetonitrilu: metanolu: vody: triethylaminu (14:5:81:0.05, pH 3,8) při průtoku 0,7 ml/min. Celková analýza trvala 12 minut. Retenční čas byl 2,04 min pro OH-M, 3,02 min pro nadolol a 9,04 min pro M. Limit detekce byl 3 ng/ml a limit kvantifikace 5 ng/ml pro M i OH-M. Vnější a vnitřní variační koeficienty byly méně než 7,2 % a výtěžnost se pohybovala mezi 98,2 až 103,0 %. Kalibrační křivka byla lineární v rozmezí koncentrací 5–500 ng/ml pro obě látky (105). Farmakokinetická analýza koncentrací M byla provedena pomocí softwaru MWPharm verze 3.30 a interpretována klinickým farmakologem. K publikaci této kazuistiky byl získán souhlas Etické komise Fakultní nemocnice Ostrava.

3.3.3 Výsledky

Po přijetí k hospitalizaci se klinický stav pacientky rychle zhoršoval až k rozvoji kardiogenního šoku včetně závažné hypotenze (65-85/45-50 mmHg) a bradykardie (50 tepů za minutu), kdy došlo u pacientky k elektromechanické disociaci se zástavou oběhu. Pacientka byla plně resuscitována, ventilována, současně dostávala vysoké dávky katecholaminů aβ-mimetik (adrenalin a isoprenalin). Podán byl také glukagon (antidotum β-blokátorů) a aktivní uhlí. Byl proveden pokus o zavedení dočasné externí srdeční podpory s využitím endovaskulární elektrody zavedené vnitřní jugulární žilou do pravé srdeční komory.

Bohužel, stimulace nebyla hemodynamicky účinná a pacientka byla proto transportována na jednotku intenzivní péče (JIP) Kardiochirurgického centru Fakultní nemocnice Ostrava, přesun trval 33 minut. Navzdory vysokým dávkám adrenalinu a isoprenalinu, které byly během transportu kontinuálně intravenózně podávány, přetrvávala závažná hypotenze (systolický krevní tlak 50 mmHg) a bradykardie (50-55 tepů za minutu). Po přijetí došlo k srdeční zástavě s neměřitelným krevním tlakem a nehmatatelným pulsem na karotidách a stehenních tepnách, u pacientky se objevila cyanóza na obou horních i dolních končetinách a mydriáza. Ihned byla zahájena veno-arteriální femofemorální membránová oxygenace (ECMO) s chlazením na 34 °C, s využitím odstředivého čerpadla Levitronix Centrimag (Levitronix LLC, Waltham, MA, USA), oxygenátoru Hilite 7000 LT (Medos Medizintechnik AG, Germany), 24 francouzských žilních kanyl a 16 francouzských arteriálních kanyl. Počáteční rychlost byla nastavena na 4400 otáček za minutu, s průtokem krve 3,8 l/min a průtokem plynu přes plynový mixér 4,5 l/min s frakcí kyslíku 0,9. V laboratorních nálezech byly známky acidózy (pH 6,66) a rozvoje akutního selhání ledvin.

Na EKG byl patrný náhradní junkční rytmus (50 tepů za minutu), elevace ST segmentu ve svodech V1-V3, následované negativní vlnou T, čímž tyto změny indikovaly přítomnost “Brugada-like syndromu” (Graf 3.3.1). Rentgenový snímek zachytil plicní edém a rozšíření srdečního stínu. V důsledku akutní ischemie pravé dolní končetiny (komplikace ECMO, kdy došlo k přerušení průtoku krve distálně do femorální arteriální kanyly) byla provedena chirurgická revize pravé stehenní tepny. Následující den prokázal transkraniální Dopplerův ultrazvuk symetrický průtok v intrakraniálních tepnách a dobrou perfúzi mozku. Elektrokardiografie odhalila závažnou dilataci obou komor se systolickou dysfunkcí (ejekční frakce levé komory byla pouze 15 %).

Další den došlo k dočasnému zlepšení srdeční funkce a ke zvýšení ejekční frakce na 60 %, současně se však objevilo několik závažných epizod komorové tachykardie vyžadující elektrickou kardioverzi. Během 5. dne léčby se stav pacientky výrazně zhoršil až k projevům mnohočetného orgánového selhání s rhabdomyolýzou. Ischemie končetiny si vyžádala další chirurgickou revizi pravé stehenní tepny. Transkraniální Dopplerovský ultrazvuk prokázal závažnou intrakraniální hypertenzi a počítačová tomografie edém mozku a mozečku, intracerebrální i intramozečkový hematom a také infratentoriální okcipitální konus. Na EKG byly známky atriální fibrilace (Graf 3.3.2). 6. den po přijetí potvrdily transkraniální Dopplerovský ultrazvuk a mozková scintigrafie mozkovou smrt, byl zastaven mimotělní oběh a došlo k přerušení spontánní cirkulace.

V průběhu hospitalizace byly použity tyto léčené postupy: umělá plicní ventilace, ECMO, kontinuální veno-venózní hemodialýza, stejnosměrná kardioverze, antikoagulační terapie (heparin), transfúze krevních derivátů, hemostatika (etamsylát, kyselina tramexamová), alkalizační roztoky, vysoké dávky katecholaminů (adrenalin, noradrenalin, isoprenalin), kardiotonika (milrinon), vazopresory (terlipresin), anestetika (sufentanil, midazolam, diazepam), furosemid, antibiotika (ampicilin/sulbaktam), insulin (humulin r), inhibitory protonové pumpy (omeprazol), expektorancia (ambroxol) a nootropika (piracetam).

Sérové koncentrace M pomalu klesaly z 689,1 ng/ml (2. den) na 132,7 ng/ml (4. den), viz graf 3, zatímco koncentrace OH-M se snížily z 19,1 ng/ml (2. den) pouze na 12,5 ng/ml (4. den). Metabolický poměr M/OH-M stanovený 2. den byl 36,1, svědčící pro fenotyp pomalého metabolizátora, dále klesal na 22,9 a 16,1 (3. den) a na 10,6 (4. den), viz tabulka 3.3.2. Eliminační poločas M byl prodloužen na 13,2 hodiny, což bylo téměř 4x déle než je běžná hodnota a clearance se snížila asi o 70 % (Graf 3.3.3, Tabulka 3.3.3).

Pitevni a histologické nálezy

Tělo zesnulé dívky bylo přijato k pitvě na Ústav soudního lékařství Fakultní nemocnice Ostrava. Zevní vyšetření odhalilo petechiální krvácení na kůži. Srdce bylo normální váhy, obě komory obsahovaly jak tekutou, tak houbovitou sraženou krev. Bylo viditelné hemoragické zalití epikardu a rozsáhlé krvácení na endokardu a srdečních chlopních. Konzistence myokardu byla poškozena rozsáhlým intramyokardiálním souvislým krvácením. Plíce vykazovaly při otevření hrudníku známky těžkého edému a kolapsu, pod viscerální plenou se nacházely četné ekchymózy. Po rozříznutí byla plicní tkáň purpurově červená, její vzdušnost byla snížena a vytékala z ní zpěněná krvavá tekutina. V obou pleurálních dutinách se nacházelo 1500 ml serózní tekutiny. Játra vážila 1800 g. Jaterní parenchym byl tmavě načervenalé barvy, křehké konzistence, a na řezu bylo patrné, že obsahuje několik malých okrsků žlutohnědé tkáně, které zřejmě představovaly oblasti fokální nekrózy. Peritoneální dutina obsahovala 2000 ml serózní tekutiny.

Mozek vykazoval známky těžkého edému s četnými hemoragiemi, mozkové závitky byly oploštělé a brázdy zúžené. Na spodině mozku byly hluboké tlakové konusy. Všechny orgány byly překrvené a velké krevní cévy stejně jako srdce obsahovaly tekutinu a houbovitě sraženou krev. Histologický rozbor myokardu odhalil fokální nekrózu kardiomyocytů, krvácení v intermysiu a v plicích těžký plicní edém. Na jaterních řezech byla patrná akutní centrilobulární jaterní nekróza s neutrofily a makrofágy zahrnující všechny oblasti. Zbývající hepatocyty vykazovaly steatózu a cholestázu.

3.3.4 Diskuse

V porovnání s dříve hlášenými úmrtími byla dávka a/ nebo koncentrace metoprololu a propafenonu v tomto případě nižší, přesto však vedly přibližně 1 g M a maximálně 3 g propafenonu ke smrti pacientky. Preexistující onemocnění, jako Brugada syndrom, se zdálo být nepravděpodobné. Případ masivního požití M (5 g) již dříve popsali Page a kol. (149). Přestože koncentrace M v séru byly přibližně 100 až 200 x vyšší než terapeutické koncentrace, farmakokinetika byla podobná jako při terapeutickém dávkování M. V tomto případě předávkování se neukázala závislost kinetiky na dávce, a poločas M odhadovaný na 2,8 hodin byl v souladu s krátkým poločasem zjištěným v terapeutických farmakokinetických studiích.

CYP2D6 je kódován více než 100 různými alelickými variantami a subvariantami, což vede ke značné diverzitě isoenzymového genetického polymorfismu (150). Na základě těchto genových variant se k charakterizaci metabolismu léčiv prostřednictvím CYP2D6 in vivo

používají 4 fenotypy metabolizátorů: ultrarychlý metabolizátor (UM), extenzivní metabolizátor (EM), intermediární metabolizátor (IM) a pomalý metabolizátor (PM). V důsledku variability těchto fenotypů se sérová koncentrace M dostupná pro systémové účinky může pohybovat od subterapeutických hodnot u UM až po supraterapeutické a potenciálně toxické ve skupině PM, což zvyšuje pravděpodobnost nežádoucích účinků (151, 152). Pomalý metabolismus se u CYP2D6 objevuje asi u 7 % bělochů. M lze použít také jako jeden z „probe-drug“ pro fenotypizaci CYP2D6, metabolický poměr (MR) M/OH-M v plazmě za 3 hodiny po podání M byl validován pro měření enzymové aktivity CYP2D6 in vivo (118). Stanovení MR M/OH-M, který používá jediný vzorek krve u pacientů rutinně léčených M poskytuje jednoduchou alternativu pro stanovení metabolické aktivity (153). Hodnota antimódu odlišující fenotyp EM a PM byla stanovena na $MR = 10,5$ (154).

Autoři Wagner a kol. se zabývali vlivem propafenonu na farmakokinetiku M (155). U pacientů, kteří byli nejprve léčeni M a následně propafenonem, se koncentrace M v rovnovážném stavu zvýšily 2-5 x, přičemž došlo k přibližně 2násobnému snížení orální clearance M. Terminální poločas měl také tendenci se prodlužovat, tento efekt však nebylo možno statisticky ověřit. Navíc, blokující účinek M na β -receptory byl výraznější po tandemovém podání léčiv. Délka blokády β -receptorů M, měřena poklesem tachykardie vyvolané námahou, se prodloužila ve chvíli, když byl současně podán propafenon (155).

V naší předchozí práci (156) jsme prezentovali případ interakce mezi M a propafenonem, ve kterém dosahoval metabolický poměr CYP2D6 hodnoty 104,3; tedy hodnoty indikující fenotyp PM. Přerušeni léčby propafenonem znamenalo konverzi fenotypu pacientky z PM na EM. Tato kazuistika demonstrovala inhibiční efekt propafenonu na metabolismus M vedoucí k projevům nežádoucích účinků v důsledku vysoké koncentrace M (156).

Ke smrti pacientky došlo pravděpodobně v důsledku kombinovaného účinku M (negativně ionotropní účinek na myokard způsobený kompetitivním antagonismem β 1-receptorů) a propafenonu (negativně ionotropní účinek v důsledku β 1-adrenergní blokády a blokády kalciových kanálů), přičemž pro obě léčiva jsou typické závažné kardiální nežádoucí účinky (farmakodynamická interakce). Toxicitu M navíc potencovala léková interakce s propafenonem (inhibice CYP2D6) vedoucí k dosažení fenotypu PM (farmakokinetická interakce). Blokáda β 1-receptorů je zodpovědná za kardiovaskulární účinky a různé abnormality EKG. Způsobuje snížení srdeční inotropie, chronotropie a automaticity, což může vyvrcholit v redukci srdečního výdeje. Blokáda β 1-receptorů také vede k potlačení sekrece

reninu v ledvinách, a tím ke snížení produkce angiotenzinu II a aldosteronu. Kombinace renálních účinků a snížení srdečního výdeje podporuje pokles krevního tlaku. Blokádá β_2 – receptorů může způsobit bronchospasmus, periferní vazokonstrikci, hypoglykémii, abnormality centrálního nervového systému a hyperkalémii. Metoprolol má 20x vyšší afinitu k β_1 -receptorům než k β_2 -receptorům. V situacích, kdy dojde k předávkování se však kardioselektivita ztrácí a blokádou jsou ohroženy všechny β -receptory (157). Náš případ také ukázal EKG typu Brugada-like syndromu v důsledku předávkování blokátorem sodíkových kanálů propafenonem, který je podobný případu popsanému autory Hasdemir a kol. (158).

Tabulka 3.3.1 Plasmatické koncentrace metoprololu u intoxikací s letálním nebo reverzibilním výsledkem

literatura	počet subjektů	letální intoxikace	požité množství (gram)	plasmatické koncentrace (ng/ml) letální intoxikace	plasmatické koncentrace (ng/g nebo ng/ml) reverzibilní intoxikace
		reverzibilní intoxikace			
Moller (131)	1	0	10		12200
		1			
Sire (132)	1	0	není známo		13100
		1			
Wallin, Hulting (133)	1	0	50		18000
		1			
Stajic a kol. (131)	1	1	není známo	4700	
		0			
Rohrig a kol. (129)	1	1	není známo	19800	
		0			
Takahashi a kol. (134)	1	0	2		680
		1			
Kinoshita a kol. (130)	1	1	není známo	3600	
		0			
Page a kol. (149)	1	0	5		13570
		1			

Tabulka 3.3.2 Sérové koncentrace metoprololu a alfa-hydroxymetoprololu, metabolický poměr metoprolol/alfa-hydroxymetoprolol; hodnota antimódu rozlišující fenotyp extenzivního metabolizátora a pomalého metabolizátora je stanovena na 10,5 (105)

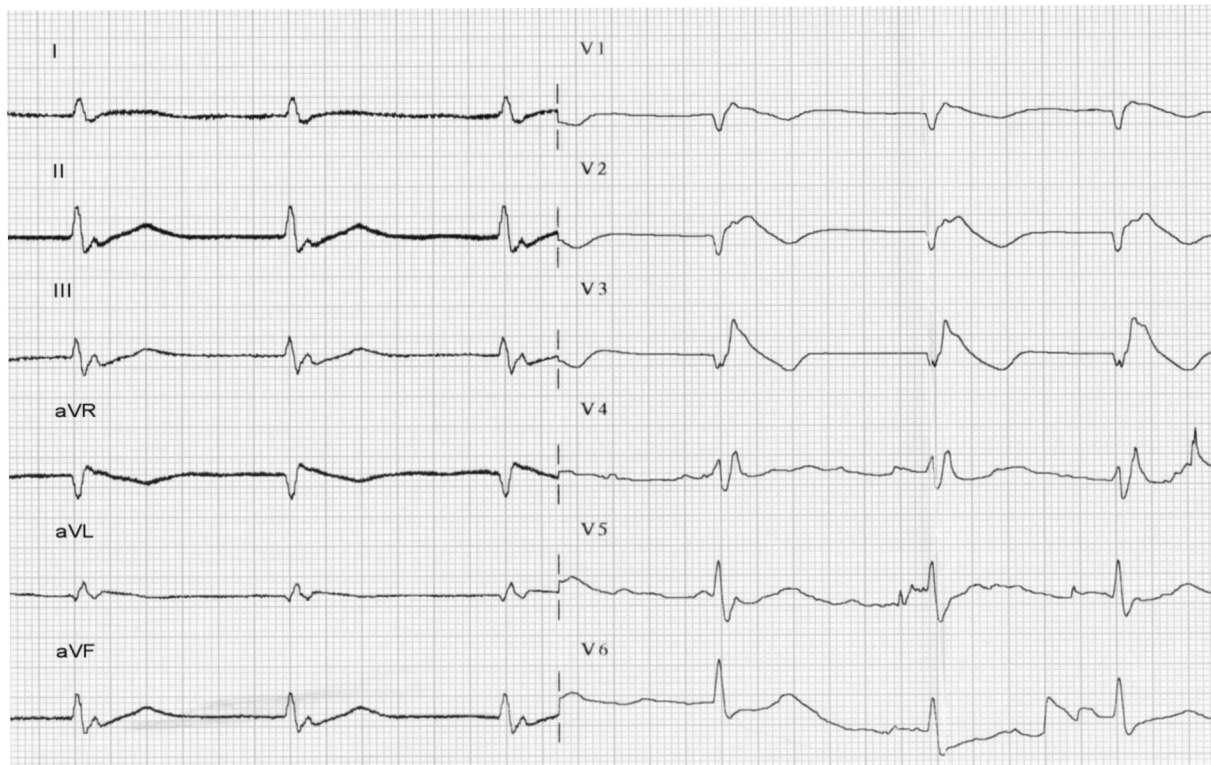
čas po užití	metoprolol (ng/ml)	alfa-hydroxymetoprolol (ng/ml)	poměr metoprolol/alfa-hydroxymetoprolol
10 h	2630,0	nestanoven	-
27 h	689,1	19,1	36,1
43 h	377,2	16,5	22,9
57 h	240,2	14,9	16,1
67 h	132,7	12,5	10,6

Tabulka 3.3.3 Změny ve farmakokinetice metoprololu u pacientky a porovnání s hodnotami u obecné populace (z MW Pharmu verze 3.30)

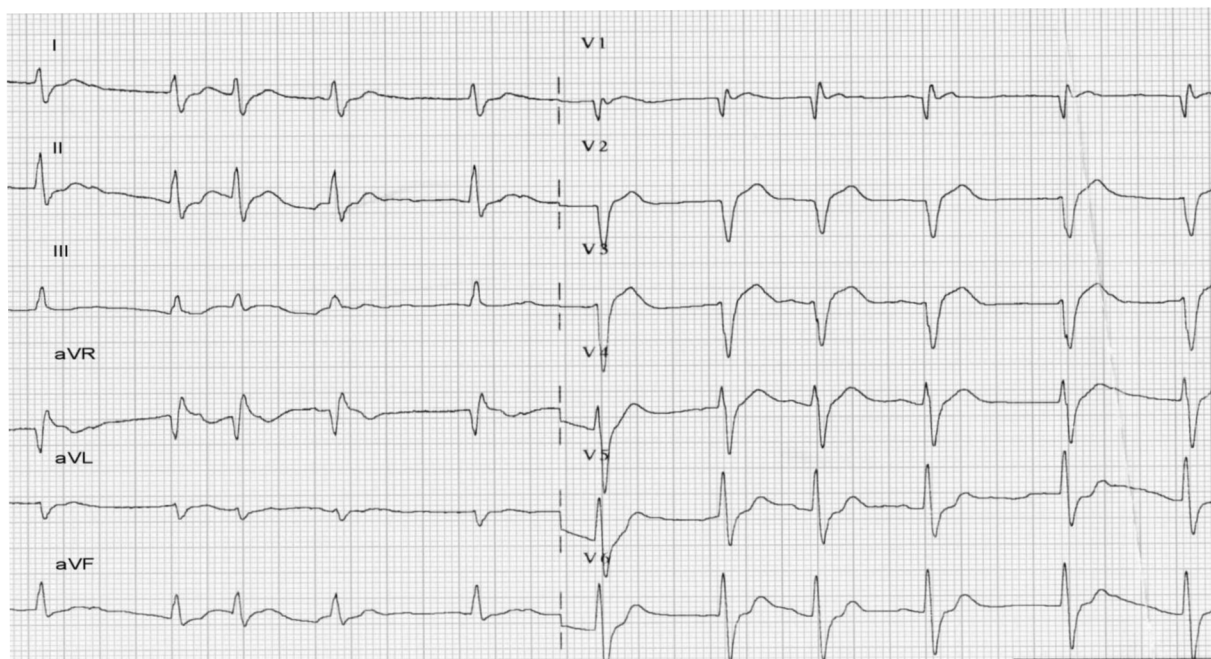
datum	20.1.2014 14:15	21.1.2014 6:00	21.1.2014 20:00	22.1.2014 6:00	MW Pharm verze 3.30
C (ng/ml)	689,1	377,2	240,2	132,7	
Cl (l/h)	20,01	14,04	12,18	11,55	43,61
t _{1/2} (h)	7,62	10,86	12,52	13,21	3,50

C – koncentrace metoprololu; Cl – clearance; t_{1/2} – eliminační poločas

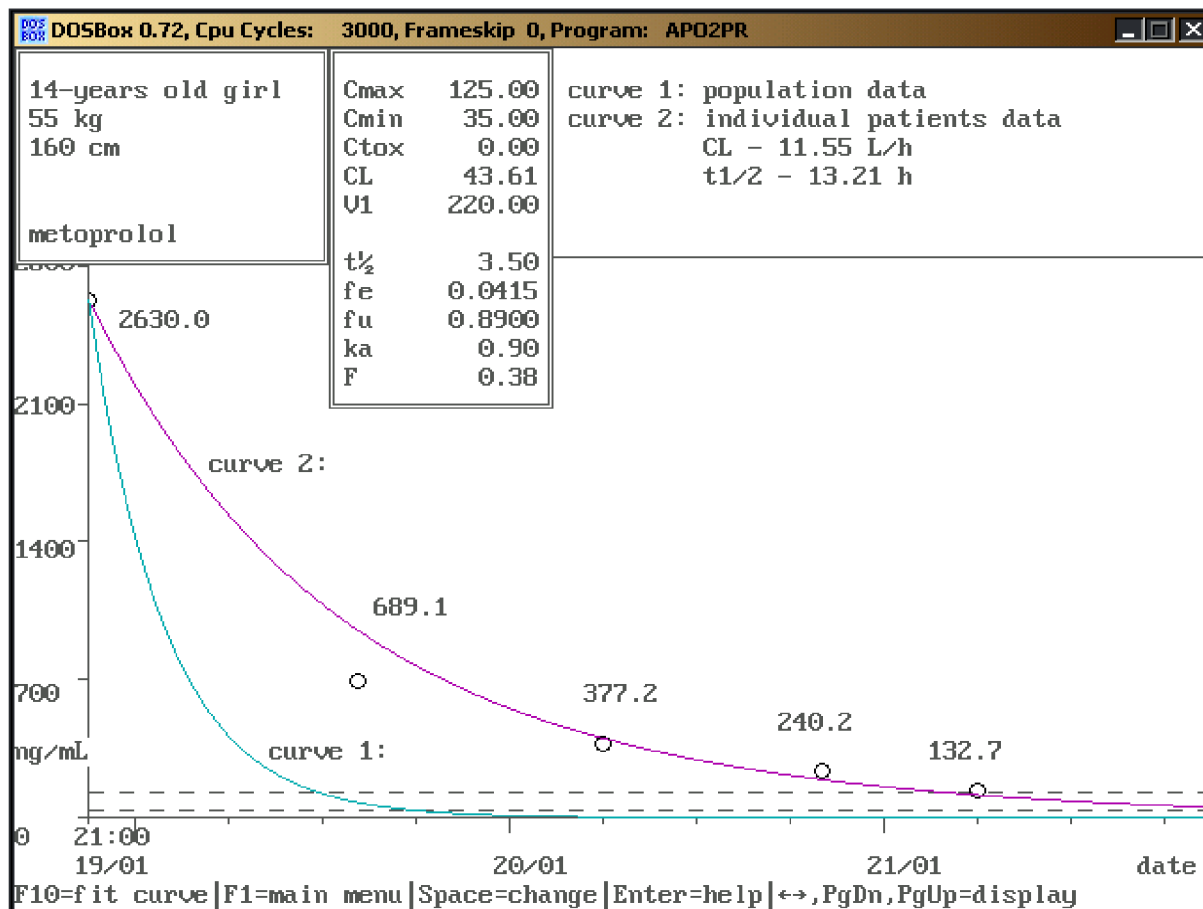
Graf 3.3.1 Dvanáctisvodový elektrokardiogram: junkční únikový rytmus, 50 tepů za minutu, retrográdní vlna P skrytá ve vlně ST-T ve svodech II, III, aVF, V1 a V2; elevace ST-segmentu ve svodech V1-V3 následována negativní vlnou T („Brugada-like syndrom“)



Graf 3.3.2 Dvanáctisvodový elektrokardiogram: fibrilace síní, 70 tepů za minutu



Graf 3.3.3 Sérové koncentrace metoprololu: křivka 1- populační hodnoty, křivka 2- individuální data pacientky



3.3.5 Závěr

V této kazuistice je uveden případ úmrtí v dětském věku v důsledku sebevraždy kombinací předávkování metoprololem a propafenonem. Toxicita metoprololu byla zesílena lékovou interakcí s propafenonem, která způsobila inhibici CYP2D6, což vedlo k fenotypu pomalého metabolizátora (farmakokinetická interakce) a současně k negativnímu inotropnímu účinku v důsledku aktivity blokující b-adrenergní systém a kalciové kanály (farmakodynamická interakce).

3.4 Seznam zkratek:

ABC –ATP-binding cassette
ACE – angiotenzin-konvertující enzym
AF – fibrilace síní
ALT–alaninaminotransferáza
AMI – amiodaron
APD – trvání akčního potenciálu
AST –aspartátaminotransferáza
AUC – plocha pod koncentrační křivkou
AV – atrioventrikulární
BCRP –breast cancer resistance protein
CABG – aortokoronární bypass
Cl – clearance
CYP –cytochrom P450
DEA – desethylamiodaron
ECMO–extrakorporální membránová oxygenace
EKG – elektrokardiogram
EM – extenzivní metabolizátor
ERP – efektivní refrakterní perioda
GMT – gamaglutamyltransferáza
ICD – implantovatelný kardioverter-defibrilátor
IM – intermediární metabolizátor
JIP – jednotka intenzivní péče
K_i – inhibiční konstanta
M – metoprolol
MDEA – mono-N-desethylamiodaron
MR – metabolický poměr
MRP – multidrug resistance-associated protein
t_{1/2}– eliminační poločas
OH-M– α -hydroxymetoprolol
PM – pomalý metabolizátor
PVCs – předčasné komorové komplexy
SA – sinoatriální
SR– sinusový rytmus

SVES– supraventrikulární extrasystoly

TDM– terapeutické monitorování léčiv

TSH– hormon stimulující štítnou žlázu

UM– ultrarychlý metabolizátor

VA –ventrikulární arytmie

Vd – distribuční objem

VF – ventrikulární fibrilace

VPDs – předčasné depolarizace komor

VT – ventrikulární tachykardie

4. Závěry

4.1 Cílem první teoretické práce (10) bylo shrnout výsledky dosud publikovaných studií zabývajících se vztahem mezi sérovou koncentrací AMI, jeho metabolitu DEA a dávkou AMI a antiarytmickými, resp. nežádoucími účinky. Ze závěrů dosud publikovaných prací vyplývá, že závislost mezi sérovou koncentrací AMI a DEA a klinickým efektem je obtížně hodnotitelná. Účinky akutní vs. chronické, stejně tak intravenózní vs. perorální léčby se liší nezávisle na dosažení srovnatelné myokardiální, resp. sérové koncentrace. Ačkoliv v několika studiích se ukázalo, že sérové koncentrace mezi 0,5 a 2,5 mg/l se zdají být neúčinnější, jiné práce naopak neprokázaly rozdíl mezi respondenty a non-respondenty z hlediska sérových koncentrací. Příčinou může být jak rozdílná metodika a kritéria účinnosti, tak také typ sledované arytmie (komorová vs. atriální, paroxysmální vs. perzistující). Nicméně jako optimální se zdá být udržování sérových koncentrací AMI a DEA alespoň nad 0,5 mg/l, resp. 1,0 mg/l. Jednou z možností, jak interpretovat sérové koncentrace AMI a DEA, může také být pokusit se pomocí TDM určit individuální terapeutickou koncentraci u daného pacienta (159).

4.2 Hlavním cílem druhé, praktické části této disertační práce (84), bylo pokusit se určit optimální terapeutické rozmezí pro sérovou koncentraci AMI a jeho farmakologicky účinného metabolitu DEA ve specifické skupině pacientů po provedení chirurgické ablace AF. Vzhledem ke značné interindividuální variabilitě sérových koncentrací AMI (a DEA) nemůže samotná analýza těchto koncentrací nahradit hodnocení klinické odpovědi na léčbu jednotlivých pacientů. Stejně jako u jiných antiarytmik se zdá, že existují pacienti, jejichž arytmie nereagují na léčbu AMI a to bez ohledu na dosažené sérové koncentrace léčiva nebo jeho metabolitu. Na druhou stranu se jeví být výhodou stanovení individuálních koncentrací AMI (a DEA), při kterých je dosaženo optimální terapeutické odpovědi. Z tohoto důvodu by mohlo být terapeutické monitorování AMI a DEA užitečné při personalizované farmakoterapii u pacientů po chirurgické ablaci AF.

4.3 Třetí část je zaměřena na analýzu farmakokinetické interakce mezi AMI a M ve stejné skupině pacientů po provedené chirurgické ablaci AF. V naší práci jsme neprokázali, že by mezi pacienty užívajícími a neužívajícími AMI byly statisticky významné rozdíly jak ve zdánlivé perorální clearance, resp. v c/D poměru, tak v metabolickém poměru M/OH-M. Lze se tedy domnívat, že léková interakce mezi AMI a M se v našem souboru pacientů významně neprojevila, pravděpodobně v důsledku nižších podávaných dávek M. Ačkoliv mezi sérovou

koncentrací M a c/D poměrem byla jak v případě AMI, tak DEA nalezena statisticky významná korelace, v indikaci po ablaci AF se při kombinaci metoprololu s amiodaronem nejví rutinní TDM metoprololu jako klinicky významné. Nízké dávky M zpravidla nevedou k toxickým koncentracím s projevy nežádoucích účinků, TDM lze tedy zvážit spíše pacientů s genotypem pomalého metabolizátora CYP2D6.

4.4. V kazuistice (123) je uveden případ úmrtí v dětském věku v důsledku sebevraždy kombinací předávkování metoprololem a propafenonem. Toxicita metoprololu byla zesílena lékovou interakcí s propafenonem, která způsobila inhibici CYP2D6, což vedlo k fenotypu pomalého metabolizátora (farmakokinetická interakce) a současně k negativnímu inotropnímu účinku v důsledku aktivity blokující b-adrenergní systém a kalciové kanály (farmakodynamická interakce).

5. Literatura:

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020 Aug 29;ehaa612. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Epub ahead of print. PMID: 32860505.
2. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014; 6: 213-20.
3. Čihák R, Haman L, Táborský M. Doporučené postupy ESC 2016 pro léčbu fibrilace síní formulované ve spolupráci s EACTS. *Cor et Vasa* 2016; 58: 636–683
4. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017 Apr 28;120(9):1501-1517. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732. PMID: 28450367; PMCID: PMC5500874.
5. Heinc P, Kováčik F, Moravec O, et al. Nová doporučení pro léčbu fibrilace síní. *Interní Med*. 2013; 15(2): 52-58.
6. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012; 33(21): 2719-2747.
7. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC).

Eur Heart J. 2010;31(19):2369-429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278. Epub 2010 Aug 29.

Erratum in: Eur Heart J. 2011 May;32(9):1172. PMID: 20802247.

8. Petr P, Verner M, Van Wyk CJ, Koeleman HA, Svítíl P, Kalová H. (2003). Amiodarone—excellent antiarrhythmic drug. Happy end after. J Appl Biomed 2003; 40: 127-139.

9. Campbell TJ and Williams KM. Therapeutic drug monitoring: antiarrhythmic drugs. Br J Clin Pharmacol 2001;52(S1):21S-34S.

10. Hrudikova Vyskocilova E, Grundmann M, Duricova J, Kacirova I. Therapeutic monitoring of amiodarone: pharmacokinetics and evaluation of the relationship between effect and dose/concentration. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2017; 161(2): 134-143. [https://doi: 10.5507/bp.2017.016](https://doi.org/10.5507/bp.2017.016). Epub 2017 Mar 31.

11. Andreasen F, Agerbaek H, Bjerregaard P, Gřitzsche H. Pharmacokinetics of amiodarone after intravenous and oral administration. Eur J Clin Pharmacol 1981;19(4):293-9.

12. Riva E, Gerna M, Latini R, Giani P, Volpi A, Maggioni A. Pharmacokinetics of amiodarone in man. J Cardiovasc Pharmacol 1982;4(2):264-9.

13. Kashima A, Funahashi M, Fukumoto K et al. Pharmacokinetic characteristics of amiodarone in long-term oral therapy in Japanese population. Biol Pharm Bull 2005;28(10):1934-8.

14. Shiga T, Tanaka T, Irie S, Hagiwara N, Kasanuki H. Pharmacokinetics of intravenous amiodarone and its electrocardiographic effect on healthy Japanese subjects. Heart Vessels 2011;26(3): 274-81. doi:10.1007/s00380-010-0047-7

15. Veronese ME, McLean S, Hendrik R. Plasma protein binding of amiodarone in a patient population: measurement by erythrocyte partitioning and a novel glass-binding method. Br J Clin Pharmacol 1988;26(6):721-31.

16. Nattel S, Talajic M, Fermini B, Roy D. Amiodarone: Pharmacology, Clinical Actions, and Relationships Between Them. J Cardiovasc Electrophysiol 1992;3(3):266-80.

17. Holt DW, Tucker GT, Jackson PR, Storey GC. Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J* 1983;106(4 Pt 2):840-7.
18. Pollak PT, Bouillon T, Shafer SL. Population pharmacokinetics of longterm oral amiodarone therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67(6):642-52.
19. Rotmensch HH, Swanson BN, Greenspon AJ, Shoshani D, Greenspan AM. Amiodarone: individualizing dosage with serum concentrations. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;6(6):1327-35.
20. Heger JJ, Prystowsky EN, Zipes DP. Relationships between amiodarone dosage, drug concentrations, and adverse side effects. *Am Heart J* 1983;106(4 Pt 2):931-5.
21. Anastasiou-Nana MI, Nanas JN, Alexopoulos G, Karli JN, Margari ZJ, Agapitos E, Patsi EN, Stamatelopoulos SF. Amiodarone concentration in human myocardium after rapid intravenous administration. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13(3):265-70.
22. Robson' DJ, Jeeva Raj MV, Storey CAG, Holt DW. Use of amiodarone during pregnancy. *Postgrad Med J* 1985; 61:75-7. doi:10.1136/ pgmj.61.711.75
23. Anastasiou-Nana M, Levis GM, Moulopoulos S. Pharmacokinetics of amiodarone after intravenous and oral administration. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1982;20(11):524-9.
24. Siddoway LA, McAllister CB, Wilkinson GR, Roden DM, Woosley RL. Amiodarone dosing: a proposal based on its pharmacokinetics. *Am Heart J* 1983;106(4 Pt 2):951-6.
25. Fukumoto K, Kobayashi T, Tachibana K, Kato R, Tanaka K, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Ueno K. Effect of amiodarone on the serum concentration/dose ratio of metoprolol in patients with cardiac arrhythmia. *Drug Metab Pharmacokinet* 2006;21(6):501-5.
26. Ha HR, Bigler L, Binder M, Kozlik P, Stieger B, Hesse M, Altorfer HR, Follath F. metabolism of amiodarone (part I): identification of a new hydroxylated metabolite of amiodarone. *Drug Metab Dispos* 2001;29(2):152-8.

27. Ohyama K, Nakajima M, Nakamura S, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T. A significant role of human cytochrome P450 2C8 in amiodarone N-deethylation: an approach to predict the contribution with relative activity factor. *Drug Metab Dispos* 2000;28(11):1303-10.
28. Elsherbin ME, El-Kadi AO, Brocks DR. The metabolism of amiodarone by various CYP isoenzymes of human and rat, and the inhibitory influence of ketoconazole. *J Pharm Pharm Sci* 2008;11(1):147-59.
29. Soyama A, Hanioka N, Saito Y, Murayama N, Ando M, Ozawa S, Sawada J. Amiodarone N-deethylation by CYP2C8 and its variants, CYP2C8*3 and CYP2C8 P404A. *Pharmacol Toxicol* 2002;91(4):174-8.
30. Garcia-Martín E, Martínez C, Ladero JM, Agúndez JA. Interethnic and intraethnic variability of CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms in healthy individuals. *Mol Diagn Ther* 2006;10(1):29-40.
31. Latini R, Tognoni G, Kates RE. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin Pharmacokinet* 1984;9(2):136-56.
32. Harris L, Hind CR, McKenna WJ, Savage C, Krikler SJ, Storey GC, Holt DW. Renal elimination of amiodarone and its desethyl metabolite. *Postgrad Med J* 1983;59(693):440-2.
33. Chow MS. Intravenous amiodarone: pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use. *Ann Pharmacother* 1996;30(6):637-43.
34. Ikeda N, Nademanee K, Kannan R, Singh BN. Electrophysiologic effects of amiodarone: experimental and clinical observation relative to serum and tissue drug concentrations. *Am Heart J* 1984;108(4 Pt1):890-8.
35. Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovasc Res* 1997;35(1):13-29.

36. Charlier R. Cardiac actions in the dog of a new antagonist of adrenergic excitation which does not produce competitive blockade of adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 1970;39(4):668-74.
37. Kodama I, Kamiya K, Honjo H, Toyama J. Acute and chronic effects of amiodarone on mammalian ventricular cells. *Jpn Heart J* 1996;37(5):719-30.
38. Mori K, Saito T, Masuda Y, Nakaya H. Effects of class III antiarrhythmic drugs on the Na (+) -activated K⁺ channels in guinea-pig ventricular cells. *Br J Pharmacol* 1996;119(1):133-41.
39. Yabek SM, Kato R, Singh BN. Acute effects of amiodarone on the electrophysiologic properties of isolated neonatal and adult cardiac fibers. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(5):1109-15.
40. Goupil N and Lenfant J. The effects of amiodarone on the sinus node activity of the rabbit heart. *Eur J Pharmacol* 1976;39(1):23-31.
41. Pickoff AS, Singh S, Flinn CJ, Torres E, Ezrin AM, Gelband H. Dose-dependent electrophysiologic effects of amiodarone in the immature canine heart. *Am J Cardiol* 1983;52(5):621-5.
42. Nattel S, Talajic M, Quantz M, DeRoode M. Frequency-dependent effects of amiodarone on atrioventricular nodal function and slow channel action potentials: evidence for calcium channel-blocking activity. *Circulation* 1987;76(2):442-9.
43. Hamer AW, Mandel WJ, Zaher CA, Karagueuzin HS, Peter T. The electrophysiologic basis for the use of amiodarone for treatment of cardiac arrhythmias. *Pacing Clin electrophysiol* 1983;6(4):784-94.
44. Cahoon W Jr, Flattery MP, Hess ML. Amiodarone: development, clinical indications, and safety. *Prog Cardiovasc Nurs* 2007;22(3):173-6.
45. Van Herendael H and Dorian P. Amiodarone for the treatment and prevention of ventricular fibrillation and ventricular tachycardia. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6(9):465-7.

46. Nattel S. Pharmacodynamic studies of amiodarone and its active N-desethyl metabolite. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8(4):771-7.
47. Talajic M, DeRoode MR, Nattel S. Comparative electrophysiologic effects of intravenous amiodarone and desethylamiodarone in dogs: evidence for clinically relevant activity of the metabolite. *Circulation* 1987;75(1):265-71.
48. Varbiro G, Toth A, Tapodi A, Bogнар Z, Veres B, Sumegi B, Gallyas F Jr. Protective effect of amiodarone but not N-desethylamiodarone on postischemic hearts through the inhibition of mitochondrial permeability transition. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;307(2):615-25.
49. Wolbrette DL. Risk of proarrhythmia with class III antiarrhythmic agents: sex-based differences and other issues. *Am J Cardiol* 2003;91(6A):39D-44D.
50. Munoz A, Karila P, Gallay P, Zettelmeier F, Messner P, Mery M, Grolleau R. A randomized hemodynamic comparison of intravenous amiodarone with and without Tween 80. *Eur Heart J* 1988;9(2):142-8.
51. Scheinman MM, Levine JH, Cannom DS, Friehling T, Kopelman HA, Chilson DA, Platia EV, Wilber DJ, Kowey PR. Dose-ranging study of intravenous amiodarone in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. The Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. *Circulation* 1995;92(11):3264-72.
52. Pollak PT. How Toxic is Amiodarone to the Liver? *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19(1):11-3.
53. Shukla R, Jowett NT, Thompson DR, Pohl JE. Side effects with amiodarone therapy. *Postgrad Med J* 1994;70(825):492-8.
54. Schwaiblmair M, Berghaus T, Haeckel T, Wagner T, von Scheidt W. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: an under-recognized and severe adverse effect? *Clin Res Cardiol* 2010;99(11): 693-700.doi:10.1007/s00392-010-0181-3

55. Werner D, Wuttke H, Fromm MF, Schaefer S, Eschenhagen T, Brune K, Daniel WG, Werner U. Effect of amiodarone on the plasma levels of metoprolol. *Am J Cardiol* 2004; 94(10):1319-21.
56. Nattel S, Davies M, Quantz M. The antiarrhythmic efficacy of amiodarone and desethylamiodarone, alone and in combination, in dogs with acute myocardial infarction. *Circulation* 1988;77(1):200-8.
57. Nanas JN, Mason JW. Pharmacokinetics and regional electrophysiological effects of intracoronary amiodarone administration. *Circulation* 1995;91(2):451-61.
58. Gambhir DS, Bhargava M, Nair M, Arora R, Khalilullah M. Comparison of electrophysiologic effects and efficacy of single-dose intravenous and long-term oral amiodarone therapy in patients with AV nodal reentrant tachycardia. *Indian Heart J* 1996;48(2):133-7.
59. Saksena S, Rothbart ST, Shah Y, Cappello G. Clinical efficacy and electropharmacology of continuous intravenous amiodarone infusion and chronic oral amiodarone in refractory ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1984;54(3):347-52.
60. Kowey PR, Levine JH, Herre JM, Pacifico A, Lindsay BD, Plumb VJ, Janosik DL, Kopelman HA, Scheinman MM. Randomized, double blind comparison of intravenous amiodarone and bretylium in the treatment of patients with recurrent, hemodynamically destabilizing ventricular tachycardia or fibrillation. The Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. *Circulation* 1995;92(11):3255-63.
61. Levine JH, Massumi A, Scheinman MM, Winkle RA, Platia EV, Chilson DA, Gomes A, Woosley RL. Intravenous amiodarone for recurrent sustained hypotensive ventricular tachyarrhythmias. Intravenous Amiodarone Multicenter Trial Group. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(1):67-75.
62. Escoubet B, Coumel P, Poirier JM, Maison-Blanche P, Jaillon P, Leclercq JF, Menasche P, Cheymol G, Piwnica A, Lagier G, et al. Suppression of arrhythmias within hours after a

single oral dose of amiodarone and relation to plasma and myocardial concentrations. *Am J Cardiol* 1985;55(6):696-702.

63. Nielsen KD and Moller S. Amiodarone for rapid cardioversion of chronic atrial tachyarrhythmia? *Pharmacol Toxicol* 2000;86(6):283-6.

64. Tieleman RG, Gosselink AT, Crijns HJ, van Gelder IC, van den Berg MP, de Kam PJ, van Gilst WH, Lie KI. Efficacy, safety, and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral amiodarone. *AmJ Cardiol* 1997;79(1):53-7.

65. Kaski JC, Girotti LA, Messuti H, Rutitzky B, Rosenbaum MB. Long term management of sustained, recurrent, symptomatic ventricular tachycardia with amiodarone. *Circulation* 1981;64(2):273-9.

66. Mostow ND, Vrobel TR, Noon D, Rakita L. Rapid suppression of complex ventricular arrhythmias with high-dose oral amiodarone. *Circulation* 1986;73:1231-8.

67. Haffajee CI, Love JC, Canada AT, Lesko LJ, Asdourian G, Alpert JS. Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tachyarrhythmias. *Circulation* 1983;67(6):1347-55.

68. Rotmensch HH, Belhassen B, Swanson BN, Shoshani D, Spielman SR, Greenspan AJ, Greenspan AM, Vlasses PH, Horowitz LN. Steady-state serum amiodarone concentrations: relationships with antiarrhythmic efficacy and toxicity. *Ann Intern Med* 1984;101(4):462-9.

69. Mostow ND, Rakita L, Vrobel TR, Noon DL, Blumer J. Amiodarone: correlation of serum concentration with suppression of complex ventricular ectopic activity. *Am J Cardiol* 1984;54(6):569-74.

70. Connolly SJ, Gupta RN, Hoffert D, Roberts RS. Concentration response relationships of amiodarone and desethylamiodarone. *AmHeart J* 1988;115(6):1208-13.

71. Saksena S, Rothbart ST, Cappello G. Chronic effects of amiodarone in patients with refractory ventricular tachycardia. *Int J Cardiol* 1983;3(3):339-52.

72. Greenberg ML, Lerman BB, Shipe JR, Kaiser DL, DiMarco JP. Relation between amiodarone and desethylamiodarone plasma concentrations and electrophysiologic effects, efficacy and toxicity. *J Am CollCardiol* 1987;9(5):1148-55.
73. Giani P, Maggioni AP, Volpi A, Cavalli A, Latini R, Neyroz P, Riva E, D'Aranno V. Blood levels and electrophysiological effects of intravenous amiodarone in patients with junctional reciprocating tachycardia. Preliminary observations. *Acta Cardiol* 1984;39(1):9-17.
74. Greenberg ML, Lerman BB, Haines DE, Baron JA, Dimarco JP. Stability of electrophysiological parameters after acute amiodarone loading: implications for patient management. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;12(7 Pt 1):1038-43.
75. Debbas NM, du Cailar C, Bexton RS, Demaille JG, Camm AJ, Puech P. The QT interval: a predictor of the plasma and myocardial concentrations of amiodarone. *Br Heart J* 1984;51(3):316-20.
76. Ward DE, Camm AJ, Spurrell RA. Clinical antiarrhythmic effects of amiodarone in patients with resistant paroxysmal tachycardias. *Br Heart J* 1980;44(1):91-5.
77. Kavesh NG, Olsovsky MR, Freudenberger RS, Conte JV, Peters RW, Shorofsky SR, Gold MR. Intravenous amiodarone suppression of electrical storm refractory to chronic oral amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22(4 Pt 1):665-7.
78. Robinson K, Johnston A, Walker S, Mulrow J, Holt D, McKenna W. Stability of plasma amiodarone levels during chronic oral therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4(2):529-30.
79. Maling TJ, Siebers RW, Burgess CD, Taylor C, Purdie G. Individual variability of amiodarone distribution in plasma and erythrocytes: implications for therapeutic monitoring. *Ther Drug Monit* 1989;11(2):121-6.
80. Kotake T, Takada M, Goto T, Komamura K, Kamakura S, Morishita H. Serum amiodarone and desethylamiodarone concentrations following nasogastric versus oral administration. *J Clin Pharm Ther* 2006;31(3):237-43.

81. Candinas R, Frielingsdorf J, Ha HR, Carrel T, Turina M, Follath F. Myocardial amiodarone concentrations after short – and long term treatment in patients with end-stage heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;53(5):331-6.
82. Kaplan LJ, Cappaert WE. Amiodarone-induced corneal deposits. *Ann Ophthalmol* 1984;16(8):762-6.
83. Rakita L, Sobol SM, Mostow N, Vrobel T. Amiodarone pulmonary toxicity. *Am Heart J* 1983;106(4 Pt 2):906-16.
84. Hrudikova E, Grundmann M, Kolek M, Urinovska R, Kacirova I. Therapeutic monitoring of amiodarone and desethylamiodarone after surgical ablation of atrial fibrillation – evaluation of the relationship between clinical effect and the serum concentration. *Saudi Pharm J*. 2021 May;29(5):369-376. doi: 10.1016/j.jsps.2021.03.004.
85. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim ZH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen PS, Chen SA, Chung MK, Nielsen JC, Curtis AB, Davies DW, Day JD, d'Avila A, de Groot NMSN, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao HM, Verma A, Wilber DJ, Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *J Arrhythm* 2017;33 (5): 369-409. [https://doi: 10.1016/j.joa.2017.08.001](https://doi.org/10.1016/j.joa.2017.08.001). Epub 2017 Sep 15.
86. Cox JL, Churyla A, Malaisrie SCh, Kruse J, Pham DT, Kislitsina ON, McCarthy PM. When Is a Maze Procedure a Maze Procedure? *Can J Cardiol* 2018; 11: 1482-1491. [https://doi: 10.1016/j.cjca.2018.05.008](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.05.008). Epub 2018 Jun 20.
87. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim ZH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen PS, Chen SA, Chung MK, Nielsen JC, Curtis AB, Davies DW,

Day JD, d'Avila A, de Groot NMSN, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao HM, Verma A, Wilber DJ, Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2018; 20: 1-160. [https://doi: 10.1093/europace/eux274](https://doi.org/10.1093/europace/eux274).

88. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castellá M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Alexandru Popescu B, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS *Eur Heart J* 2016; 37 (38): 2893-2962. [https://doi: 10.1093/eurheartj/ehw210](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210). Epub 2016 Aug 27

89. Kumar K, Zimetbaum PJ. Antiarrhythmic drugs 2013: state of the art. *Curr Cardiol Rep* 2013;15(10):410. doi:10.1007/s11886-013-0410-2

90. Barta J, Brat R. Assessment of the effect of left atrial cryoablation enhanced by ganglionated plexi ablation in the treatment of atrial fibrillation in patients undergoing open heart surgery. *J Cardiothorac Surg* 2017; 12 (1): 69. [https://doi: 10.1186/s13019-017-0625-1](https://doi.org/10.1186/s13019-017-0625-1).

91. Altman RK, Proietti R, Barrett CD, Paoletti Perini A, Santangeli P, Danik SB, Di Biase L, Natale A. Management of refractory atrial fibrillation post surgical ablation. *Ann Cardiothorac Surg* 2014; 3 (1): 91-97. [https://doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.12.08](https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2013.12.08).

92. Ad N, Holmes SD, Shuman DJ, Pritchard G, Miller CE. Amiodarone after surgical ablation for atrial fibrillation: Is it really necessary? A prospective randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 151 (3): 798-803. [https://doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.07.034](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.07.034). Epub 2015 Jul 17.

93. Kolek M, Brat R. Cardiac rhythm and atrial transport function after surgical ablation of atrial fibrillation using cryoenergy: predictors and effectiveness of the procedure. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2010; 154 (1): 55-68.
94. Gillis AM. Guidelines for Potassium Channel Blocker Use. *Card Electrophysiol Clin* 2016; 8(2):495-501. <https://doi: 10.1016/j.ccep.2016.02.010>. Epub 2016 Mar 14.
95. Yamato M, Wada K, Fujimoto M, Hosomi K, Hayashi T, Oita A, Takada M. Association between N-desethylamiodarone/amiodarone ratio and amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73 (3): 289-296. <https://doi: 10.1007/s00228-017-2195-5>. Epub 2017 Jan 12.
96. Lafuente-Lafuente C, Alvarez JC, Leenhardt A, Mouly S, Extramiana F, Caulin C, Funck-Brentano C, Bergmann JF. Amiodarone concentrations in plasma and fat tissue during chronic treatment and related toxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67 (5): 511-519. <https://doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03381.x>. Epub 2009 Feb 2.
97. Anastasiou-Nana M, Koutras DA, Levis G, Souvatzoglou A, Boukris MA, Moulopoulos SD. The correlation of serum amiodarone levels with abnormalities in the metabolism of tyroxine. *J Endocrinol Invest* 1984; 7 (4): 405-407.
98. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Burelli A, Raggi F, Ultimieri F, Cosci C, Vitale M, Fenzi G, Martino E. Desethylamiodarone antagonizes the effect of thyroid hormone at the molecular level. *Eur J Endocrinol* 2001; 145(1): 59-64.
99. Stäubli M, Bircher J, Galeazzi RL, Remund H, Studer H. Serum concentrations of amiodarone during long term therapy. Relation to dose, efficacy and toxicity. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24 (4): 485-494.
100. Lennard MS, Silas JH, Freestone S, Trevethick J. Defective metabolism of metoprolol in poor hydroxylators of debrisoquine. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;14(2):301-303.
101. Frank D, Jaehde U, Fuhr U. Evaluation of probe drugs and pharmacokinetic metrics for CYP2D6 phenotyping. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63(4):321-333. Epub 2007 Feb 2.

102. McGourty JC, Silas JH, Lennard MS, Tucker GT, Woods HF. Metoprolol metabolism and debrisoquine oxidation polymorphism--population and family studies. *Br J Clin Pharmacol.* 198; 20(6):555-566.
103. Duricova J, Perinova I, Jurckova N, Jeziskova I, Kacirova I, Grundmann M. Cytochrome P450 2D6 phenotype and genotype in hypertensive patients on long-term therapy with metoprolol. *Bratisl Lek Listy.* 2013;114(4):206-212.
104. Johnson EL, Stowe ZN, Ritchie JC, Newport DJ, Newman ML, Knight B, Pennell PB. Carbamazepine clearance and seizure stability during pregnancy. *Epilepsy Behav.* 2014; 33:49-53. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.02.011.
105. Peřinová I, Ďuricová J, Brozmanová H, Kacířová I, Grundmann M. Determination of metoprolol and its metabolite α -hydroxymetabolite in serum by HPLC method with fluorescence detection. *Čes Slov Farm* 2008; 57 (6): 254–259.)
106. Birnbaum AK, Meador KJ, Karanam A, Brown C, May RC, Gerard EE, Gedzelman ER, Penovich PE, Kalayjian LA, Cavitt J, Pack AM, Miller JW, Stowe ZN, Pennell PB, MONEAD Investigator Group. Antiepileptic drug exposure in infants of breastfeeding mothers with epilepsy. *JAMA Neurol.* 2020;77(4):441-450. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4443.
107. Keizer RJ, Jansen RS, Rosing H, Thijssen B, Beijnen JH, Schellens JHM, Huitema ADR. Incorporation of concentration data below the limit of quantification in population pharmacokinetic analyses. *Pharmacol Res Perspect.* 2015;3(2): e00131. doi: 10.1002/prp2.131. Epub 2015 Mar 25.
108. Tonet J, Frank R, Fontaine G, Grosogeat Y. Efficacy and safety of low doses of beta-blocker agents combined with amiodarone in refractory ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1988;11(11 Pt 2):1984-9.

109. Damy T, Pousset F, Caplain H, Hulot JS, Lechat P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between metoprolol and dronedarone in extensive and poor CYP2D6 metabolizers healthy subjects. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004 Feb;18(1):113-23. doi: 10.1046/j.1472-8206.2003.00216.x. PMID: 14748763
110. Jonkers RE, Koopmans RP, Portier EJ, van Boxtel CJ. Debrisoquine phenotype and the pharmacokinetics and beta-2 receptor pharmacodynamics of metoprolol and its enantiomers. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991 Mar;256(3):959-66. PMID: 1848636.
111. Bahar MA, Kamp J, Borgsteede SD, Hak E, Wilffert B. The impact of CYP2D6 mediated drug-drug interaction: a systematic review on a combination of metoprolol and paroxetine/fluoxetine. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(12):2704-2715. doi: 10.1111/bcp.13741. Epub 2018 Sep 24.
112. Laurent-Kenesi MA, Funck-Brentano C, Poirier JM, Decolin D, Jaillon P. Influence of CYP2D6-dependent metabolism on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of metoprolol and nifedipine, alone and in combination. *Br J Clin Pharmacol*. 1993;36(6):531-8.
113. Chen Y, Mao J, Hop CE. Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict drug-drug interactions involving inhibitory metabolite: a case study of amiodarone. *Drug Metab Dispos*. 2015;43(2):182-9. doi: 10.1124/dmd.114.059311. Epub 2014 Oct 16.
114. Wang Y, Zhou L, Dutreix C, Leroy E, Yin Q, Sethuraman V, Riviere GJ, Yin OQ, Schran H, Shen ZX. Effects of imatinib (Glivec) on the pharmacokinetics of metoprolol, a CYP2D6 substrate, in Chinese patients with chronic myelogenous leukaemia. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(6):885-92. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03150.x. Epub 2008 Apr 1.
115. McDonald MG, Au NT, Rettie AE. P450-Based Drug-Drug Interactions of Amiodarone and its Metabolites: Diversity of Inhibitory Mechanisms. *Drug Metab Dispos*. 2015;43(11):1661-9. doi: 10.1124/dmd.115.065623. Epub 2015 Aug 21.

116. Leor J, Levartowsky D, Sharon C, Farfel Z. Amiodarone and beta-adrenergic blockers: an interaction with metoprolol but not with atenolol. *Am Heart J.* 1988 Jul;116(1 Pt 1):206-7. doi: 10.1016/0002-8703(88)90275-x. PMID: 3394625.
117. Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, Camm AJ, Cairns JA, Julian DG, Gent M, Janse MJ, Dorian P, Frangin G. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators. *Circulation.* 1999 May 4;99(17):2268-75. doi: 10.1161/01.cir.99.17.2268. PMID: 10226092.
118. Sohn DR, Kusaka M, Shin SG, Jang IJ, Chiba K, Ishizaki T. Utility of a one-point (3-hour postdose) plasma metabolic ratio as a phenotyping test using metoprolol in two east Asian populations. *Ther Drug Monit.* 1992;14(3):184-9.
119. Schulz M, Schmoldt A, Andresen-Streichert H, Iwersen-Bergmann S. Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1,100 drugs and other xenobiotics. *Critical Care* 2020)
120. Prokeš M, Suchopár J. Vybrané lékové interakce v kardiologii. *Kardiol Rev Int Med* 2020; 22(3): 108–117
121. Berger B, Bachmann F, Duthaler U, Krähenbühl S, Haschke M. Cytochrome P450 Enzymes Involved in Metoprolol Metabolism and Use of Metoprolol as a CYP2D6 Phenotyping Probe Drug. *Front Pharmacol.* 2018; 9:774. doi: 10.3389/fphar.2018.00774. eCollection 2018.
122. Regårdh CG, Johnsson G. Clinical pharmacokinetics of metoprolol. *Clin Pharmacokinet.* 1980;5(6):557-69.
123. Kacirova I, Grundmann M, Kolek M, Vyskocilova-Hrudikova E, Urinovska R, Handlos P. Lethal suicide attempt with a mixed-drug intoxication of metoprolol and propafenone – A first pediatric case report. *Forensic Sci Int.* 2017;278: e34-e40. doi:10.1016/j.forsciint.2017.06.025 IF=1.974, Q2
124. Oertel R, Pietsch J, Arenz N et al. Distribution of metoprolol in human autopsy material. *Pharmazie* 2011; 66:115-118.

125. Abrahamsson B, Lücker P, Olofsson B et al. The relationship between metoprolol plasma concentration and beta 1- blockade in healthy subjects: a study on conventional metoprolol and metoprolol CR/ZOK formulations. *J Clin Pharmacol* 1990;30(2 Suppl): 46-54.
126. Dupuis C, Gaulier JM, Péliissier-Alicot AL et al. Determination of three beta-blockers in biofluids and solid tissues by liquid chromatography-electrospray-mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 2004;28(8):674-679.
127. Repetto MR, Repetto M. Therapeutic, toxic, and lethal concentrations in human fluids of 90 drugs affecting the cardiovascular and hematopoietic systems. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35(4):345-351.
128. Stajić M, Granger RH, Beyer JC. Fatal metoprolol overdose. *J Anal Toxicol* 1984;8(5):228-230.
129. Rohrig TP, Rundle DA, Leifer WN. Fatality resulting from metoprolol overdose. *J Anal Toxicol* 1987;11(5):231-232
130. Kinoshita H, Taniguchi T, Nishiguchi M et al. An autopsy case of combined drug intoxication involving verapamil, metoprolol and digoxin. *Forensic Sci Int* 2003;133(1-2):107-112.
131. Moller BH. Letter: Massive intoxication with metoprolol. *Br Med J* 1976;1(6003):222.
132. Sire S. Metoprolol intoxication. *Lancet* 1976;2(7995):1137.
133. Wallin CJ, Hulting J. Massive metoprolol poisoning treated with prenalterol. *Acta Med Scand* 1983;214(3):253-255.
134. Takahashi H, Ohashi N, Motokawa K et al. Poisoning caused by the combined ingestion of nifedipine and metoprolol. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31(4):631-637.

135. Kroemer HK, Fischer C, Meese CO, Eichelbaum M. Enantiomer/enantiomer interaction of (S)- and (R)-propafenone for cytochrome P450IID6- catalyzed 5- hydroxylation: in vitro evaluation of the mechanism. *Mol Pharmacol* 1991;40(1):135-142.
136. Otton SV, Inaba T, Kalow W. Competitive inhibition of sparteine oxidation in human liver by beta-adrenoceptor antagonists and other cardiovascular drugs. *Life Sci* 1984;34(1):73-80.
137. Stoschitzky K, Stoschitzky G, Lercher P et al. Propafenone shows class Ic and class II antiarrhythmic effects. *Europace*. 2016 Apr;18(4):568-71. doi:10.1093/europace/euv195.
138. Müller-Peltzer H, Greger G, Neugebauer G, Hollmann M. Beta-blocking and electrophysiological effects of propafenone in volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:831-833.
139. Budde T, Beyer M, Breithardt G et al. Therapy of severe propafenone poisoning – an attempt at elimination by hemoperfusion. *Z Kardiol* 1986;75:764-769.
140. Kerns W 2nd, English B, Ford M. Propafenone overdose. *Ann Emerg Med* 1994;24:98-103.
141. Ielasi G, Panagia M, Grasso L, Caminiti G. Acute voluntary poisoning with propafenone. A clinical case. (In Italian). *Minerva Anesthesiol* 1993;59:69-73.
142. Maxeiner H, Klug E. Lethal suicidal intoxication with propafenone, after a history of self-inflicted injuries. *Forensic Sci Int* 1997;89:27-32.
143. Clarot F, Goullé JP, Horst M et al. Fatal propafenone overdoses: case reports and a review of the literature. *J Anal Toxicol* 2003;27(8):595-599.
144. Unal S, Bayrakci B, Yasar U, Karagoz T. Successful treatment of propafenone, digoxin and warfarin overdosage with plasma exchange therapy and rifampicin. *Clin Drug Investig* 2007;27:505-508.

145. Saz EU, Ucar SK, Ulger Z et al. Successful treatment of suicidal mega dose of propafenone intoxication - a case report. *Kardiol Pol* 2010;68(11):1284-1285.
146. Wozakowska-Kaplon B, Stepień-Walek A. Propafenone overdose: cardiac arrest and full recovery. *Cardiol J* 2010;17(6):619-622.
147. Ardiç I, Günebakmaz O, Yarlioglu M, Kaya MG. Acute intoxication with propafenone and trimethoprim-sulfamethoxazole in a case of suicide attempt. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2009;37(6):410-413.
148. Avci A, Yilmaz A, Celik M et al. Successful treatment of suicide attempt by megadose of propafenone and captopril. *Cardiovasc Toxicol* 2013;13(3):230-233. doi:10.1007/s12012-013-9201-7.
149. Page C, Hackett LP, Isbister GK. The use of high-dose insulin-glucose euglycemia in beta-blocker overdose: a case report. *J Med Toxicol* 2009;5(3):139-143.
150. Eichelbaum M. Polymorphic oxidation of debrisoquine and sparteine. *Prog Clin Biol Res* 1986;214:157-167.
151. Rau T, Wuttke H, Michels LM et al. Impact of the CYP2D6 genotype on the clinical effects of metoprolol: a prospective longitudinal study. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85(3):269-272.
152. Nagele P, Liggett SB. Genetic variation, β -blockers, and perioperative myocardial infarction. *Anesthesiology* 2011;115(6):1316-1327. doi:10.1097/ALN.0b013e3182315eb2.
153. Duricova J, Perinova I, Kacirova I, Grundmann M. Comparison of metoprolol/ α -hydroxymetoprolol metabolic ratio after a single dose and in steady state. (In Czech). *Ces Slov Farm* 2010;59(5): 222-226.
154. Jonkers RE, Koopmans RP, Portier EJ, van Boxtel CJ. Debrisoquine phenotype and the pharmacokinetics and beta-2-receptor pharmacodynamics of metoprolol and its enantiomers. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;256(3):959-968.

155. Wagner F, Kalusche D, Trenk D et al. Drug interaction between propafenone and metoprolol. *Br J Clin Pharmac* 1987;24(2):213-220.
156. Duricova J, Perinova I, Jurckova N et al. Clinically important interaction between metoprolol and propafenone. *Can Fam Physician* 2013;59(4):373-375.
157. Anderson AC. Management of Beta-Adrenergic Blocker Poisoning. *Clin Ped Emerg Med* 2008;9:4-16.
158. Hasdemir C, Olukman M, Ulucan C, Roden DM. Brugada-type ECG pattern and extreme QRS complex widening with propafenone overdose. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(5):565-566.
159. Burton ME. *Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring*. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams; 2006 p.446-57.

6. Abstrakt

Pharmacokinetics of antiarrhythmics

Key words: amiodarone, desethylamiodarone, metoprolol, propafenone, atrial fibrillation, surgical ablation

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is the most common persistent heart rhythm disorder diagnosed in 2 to 4 % of the adult population. There are two basic approaches to treating AF: heart rhythm control therapy and heart rate control therapy. Surgical ablation (SA) of AF should be considered in patients undergoing cardiac surgery. To prevent early recurrences of AF after SA can also be used short-term treatment with antiarrhythmics. Heart rate control (most commonly β -blocker) monotherapy is an integral part of AF treatment. According to the latest guidelines of the European Society of Cardiology, amiodarone (AMI) is recommended for long-term rhythm control in all patients with AF. Unfortunately, AMI is able to interact with a number of other drugs (for example β -blocker metoprolol). Due to the differences in the pharmacokinetics of AMI and possible inter-individual differences in concentrations when using the same dose, therapeutic drug monitoring (TDM) is an appropriate method to optimize its dosage.

Aims: In patients after SA of AF we try to evaluate: 1) setting the appropriate dose of AMI and metoprolol (M) using routinely performed TDM; 2) the relationship between the individual concentration of AMI and its pharmacologically active metabolite desethylamiodarone (DEA) with their antiarrhythmic effect; 3) the drug interaction between AMI (or DEA) and M and its dependence on AMI, resp. DEA concentration, and 4) dependence of cytochrome P450 2D6 phenotype on AMI, resp. DEA concentration, using the metoprolol/ α -hydroxymetoprolol (M/OH-M) metabolic ratio.

Methods: The current study was a single-centre, prospective, observational study which comprised the data of 68 patients (30 females and 38 males) with paroxysmal, persistent or longstanding persistent AF who had undergone SA between October 2014 and October 2017 at Department of Cardiac Surgery, University Hospital Ostrava, Czech Republic. Patients were followed up during hospitalization and in an out-patient clinic approximately 1, 3, 6 and 12 months after surgery. Maintaining of SR was evaluated by a 12-lead electrocardiogram

(ECG) (at the first out-patient visit) and 24-hour Holter ECG monitoring and 12-lead ECG (at other visits). Trough (before administration) blood samples of AMI, DEA, M and OH-M were taken and routine TDM was used to optimize drug dosage. In the case of M and OH-M, serum concentrations were also analyzed 3 hours after administration in some patients during hospitalization. The AMI and DEA concentrations were determined in serum by liquid chromatography using UV/VIS detection at 240 nm, metoprolol and OH-M concentrations were analyzed by high performance liquid chromatography (HPLC) with fluorescence detection at 230 and 300 nm.

Results:

In the first part of the practical work we have noticed a high success rate in maintaining of SR (overall 83 %). SR was detected in 83 % of patients on the first visit, in 87 % of patients at the second visit, in 77 % of patients at the third visit and in 82 % of patients at the final visit, if AMI was used. On the other hand, overall, 91 % of patients with currently present supraventricular tachyarrhythmia suffered from non-paroxysmal AF at admission to heart surgery. The median of serum concentration of AMI was 0.81 mg/L (range 0.16-2.35 mg/L) and DEA 0.70 mg/L (range 0.19-2.63 mg/L). Any significant difference was not found between two groups (patients with SR versus patients with supraventricular tachyarrhythmia) in dosage, AMI and DEA serum concentrations, sum of AMI + DEA concentrations and DEA/AMI concentrations ratio with the exception of the second outpatient visit, in which AMI, DEA and the sum of AMI + DEA concentrations were significantly higher in patients with persistent supraventricular tachyarrhythmia. We observed significant correlation between serum concentration of DEA and thyroid-stimulating hormone elevation.

In the second part serum concentrations of M ranged from 2.50 to 152.50 µg/L (mean 20.01 ± 26.37 µg/l) in all patients (both with and without AMI) during the entire follow-up period (both during hospitalization and during outpatient follow-up) and serum OH-M concentrations between 2.50-252.60 µg/l (mean 38.59 ± 44.92 µg/l). During hospitalization, patients with AMI were treated with a significantly lower dose of M per day, even on a per kilogram body weight per day basis, but at the same time they achieved significantly lower metoprolol and the metabolite OH-M serum concentration values. The apparent oral clearance of M and the metabolic ratio M/OH-M did not differ statistically between patients with and without AMI during the entire observation time (hospitalization + outpatient controls), even with regard to the presence or absence of a defective CYP2D6 allele. Regardless of the

genotyping result, a highly significant correlation was observed between the c/D ratio of M and the serum concentration of both AMI and DEA. A significant correlation was also found between the M/OH-M metabolic ratio (trough concentrations) and serum DEA concentration. In patients without a defective CYP2D6 allele, a highly significant correlation was found only between the c/D ratio of M and the serum concentration of both AMI and DEA, in patients with a defective CYP2D6 allele, a significant correlation was found between the c/D ratio of metoprolol and the metabolic ratio M/OH-M before administration and the serum concentration of DEA. Two patients were genotyped as poor metabolizers (CYP2D6 *4/*4), 21 patients (37 %) were heterozygous for defective alleles *. With respect to the reference range, 42 % of patients were within the range on admission to hospital, during the hospitalization period only 4 % of patients reached the range and during the period of outpatient controls the number of patients within the reference range increased to 34 %.

During routine TDM we captured and presented also a first pediatric case report of death due to intoxication of metoprolol and propafenon. A 14- year-old girl was admitted to a local emergency department after ingestion of M (probably 1 g) and propafenone (probably 1.5-3 g) in a suicide attempt. She developed cardiogenic shock with cardiac arrest and was fully resuscitated. Veno-arterial femorofemoral extracorporeal membrane oxygenation was started immediately. High serum concentrations of both drugs were detected approximately 10 h after ingestion (2630 µg/L metoprolol and 2500 µg/L propafenone). Other serial samples for the monitoring of the concentrations of M and its metabolite OH-M were obtained between days 2 and 4 after admission. The M/OH-M ratio on the second day was 36.1, indicative of a poor metabolizer phenotype. The patient condition gradually worsened, brain edema and intracerebral hemorrhage occurred, and on the 6th day, the patient died.

Conclusions:

The aim of the theoretical work was to summarize the results of the studies published so far dealing with the relationship between the serum concentration of AMI, its metabolite DEA and the dose of AMI and antiarrhythmic effects, respectively. From the conclusions of the works published so far, it follows that the dependence between the serum concentration of AMI and DEA and the clinical effect is difficult to assess. Although several studies have shown that serum concentrations between 0.5 and 2.5 mg/L appear to be most effective, other works has shown no difference between responders and non-responders in terms of serum

concentrations. However, maintaining the serum concentrations of AMI and DEA at least above 0.5 mg/L, respectively 1.0 mg/L, seems to be optimal.

The main goal of the first practical part of work was to try to determine the optimal therapeutic range for serum concentration of AMI and the pharmacologically effective metabolite DEA in the specific group of patients after SA of AF. Because of considerable interindividual variability of AMI (and DEA) serum concentration, analysis of these concentrations alone cannot replace assessment of the clinical response for treatment of individual patients. As with other antiarrhythmic agents, there appear to be patients whose arrhythmias do not respond to AMI regardless of the reached serum concentrations of the drug or metabolite. On the other hand, establishment of individual AMI (and DEA) concentrations at which optimal therapeutic response is achieved seems to be advantage. On this account, therapeutic monitoring of AMI and DEA should be helpful in personalised pharmacotherapy in patients after SA of AF.

In a second part of work we did not demonstrate that there were statistically significant differences in apparent oral clearance or in the *c/D* ratio of metoprolol, as well as in the *M/OH-M* metabolic ratio between patients with and without AMI. Therefore, it can be assumed that the drug interaction between AMI and *M* was not significantly manifested in our patient group, probably due to the lower administered doses of *M*. Although a statistically significant correlation was found between the serum concentration of *M* and the *c/D* ratio for both AMI and DEA, in the indication after AF ablation, when metoprolol is combined with amiodarone, the routine TDM of metoprolol does not appear to be clinically significant. As a rule, low doses of *M* do not lead to toxic concentrations with manifestations of adverse effects, so TDM can be considered more for patients with the CYP2D6 slow metabolizer genotype.

In the case report we showed a pediatric case of death due to a mixed drug overdose of metoprolol and propafenone. The toxicity of metoprolol was potentiated by a drug interaction with propafenone causing inhibition of CYP2D6, resulting in a poor metabolizer phenotype (pharmacokinetic interaction), as well as a simultaneous negative inotropic effect due to β -adrenergic and calcium channel blocking activity (pharmacodynamic interaction).

7. Publikace

7.1 Publikace s IF

Hrudikova E, Grundmann M, Kolek M, Urinovska R, Kacirova I. Therapeutic monitoring of amiodarone and desethylamiodarone after surgical ablation of atrial fibrillation – evaluation of the relationship between clinical effect and the serum concentration. *Saudi Pharm J*. 2021 May;29(5):369-376. doi: 10.1016/j.jsps.2021.03.004. IF=4.562, Q2

Kacirova I, Grundmann M, Kolek M, **Vyskocilova-Hrudikova E**, Urinovska R, Handlos P. Lethal suicide attempt with a mixed-drug intoxication of metoprolol and propafenone– A first pediatric case report. *Forensic Sci Int*. 2017;278:e34-e40. doi:10.1016/j.forsciint.2017.06.025 IF=1.974, Q2

Hrudikova-Vyskocilova E, Grundmann M, Duricova J, Kacirova I. Therapeutic monitoring of amiodarone: pharmacokinetics and evaluation of the relationship between effect and dose/concentration. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2017;161(2):134-143. doi:10.5507/bp.2017.016 IF=1.087, Q4

7.2 Abstrakta

Hrudikova-Vyskocilova E, Kacirova I, Duricova J, Urinovska R, Grundmann M. Analysis of pharmacokinetic interaction between amiodarone/desethylamiodarone and metoprolol. *Clinical Therapeutics*. 2017, 39(8), e84.

Sibl A, **Hrudikova-Vyskocilova E**, Kacirova I, Grundmann M. Pharmacokinetic interaction between digoxin and amiodarone. *Clinical Therapeutics*. 2017, 39(8), e82.

Seleng J, **Hrudikova-Vyskocilova E**, Kacirova I, Grundmann M. Therapeutic drug monitoring of amiodarone and desethylamiodarone. *Clinical Therapeutics*. 2017, 39(8), e82.

7. 3. Přednášky

Vyskočilová E, Kacířová I, Ďuricová J, Grundmann M, Kolek M. Terapeutické monitorování hladin amiodaronu-nejnovější poznatky. VII. Československá konference klinické farmakologie, Olomouc 10. – 12. 9. 2015

Hrudíková-Vyskočilová E, Kacířová I, Ďuricová J, Halvová P, Uřínovská R, Grundmann M. Zhodnocení farmakokinetické interakce mezi amiodaronem/desethylamiodaronem a metoprololem, XVIII. Česká Konference klinické farmakologie, Plzeň, 8. – 9. 9. 2016

Hrudikova-Vyskocilova E, Kacirova I, Duricova J, Urinovska R, Grundmann M. Analysis of pharmacokinetic interaction between amiodarone/desethylamiodarone and metoprolol, 13th European Congress of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Praha, 24. – 27. 6. 2017

Hrudíková-Vyskočilová E, Kacířová I, Ďuricová J, Uřínovská M, Grundmann M. Zhodnocení farmakokinetické interakce mezi amiodaronem/desethylamiodaronem a metoprololem, VIII. Studentská vědecká konference Lékařské fakulty OU, Ostrava, 10. 5. 2018

Hrudíková-Vyskočilová E, Kacířová I, Kolek M, Uřínovská R, Grundmann M. Terapeutické monitorování amiodaronu u pacientů po chirurgické ablaci. XIX. Česká konference klinické farmakologie, Brno, 9. – 10. 11. 2018

Hrudíková-Vyskočilová E, Kolek M, Grundmann M, Uřínovská R, Kacířová I. Terapeutické monitorování amiodaronu a metoprololu po chirurgické ablaci-zhodnocení závislosti mezi klinickým účinkem a sérovou hladinou. IX. Studentská vědecká konference Lékařské fakulty OU, Ostrava, 9. 5. 2019

Hrudíková E, Kolek M, Grundmann M, Kacířová I, Uřínovská R. Terapeutické monitorování amiodaronu u pacientů po chirurgické ablaci fibrilace síní. VIII. Česko-slovenská konference klinické farmakologie, XX. Česká konference klinické farmakologie, Rožnov pod Radhoštěm, 19.-21. 9. 2019

Hrudíková E, Grundmann M, Kolek M, Uřínovská R, Kacířová I. TDM amiodaronu po ablační terapii fibrilace síní, IX. Československá konference klinické farmakologie, 2.-3.9.2021, on-line forma

7.4 Publikace s IF nesouvisející s prací:

Vyskočilová E, Szotáková B, Skálová L, Bártíková H, Hlaváčová J, Boušová I. Age-related changes in hepatic activity and expression of detoxification enzymes in male rats. *Biomed Res Int.* 2013;2013:408573. doi:10.1155/2013/408573. IF=2,7, Q3