

**XXII. ČESKÉ A SLOVENSKÉ
SYMPOZIUM O ARYTMIIÁCH A
KARDIOSTIMULÁCI**



**„NEARYTMICKÉ“
ANTIARYTMIKÁ**

Ján KMEC

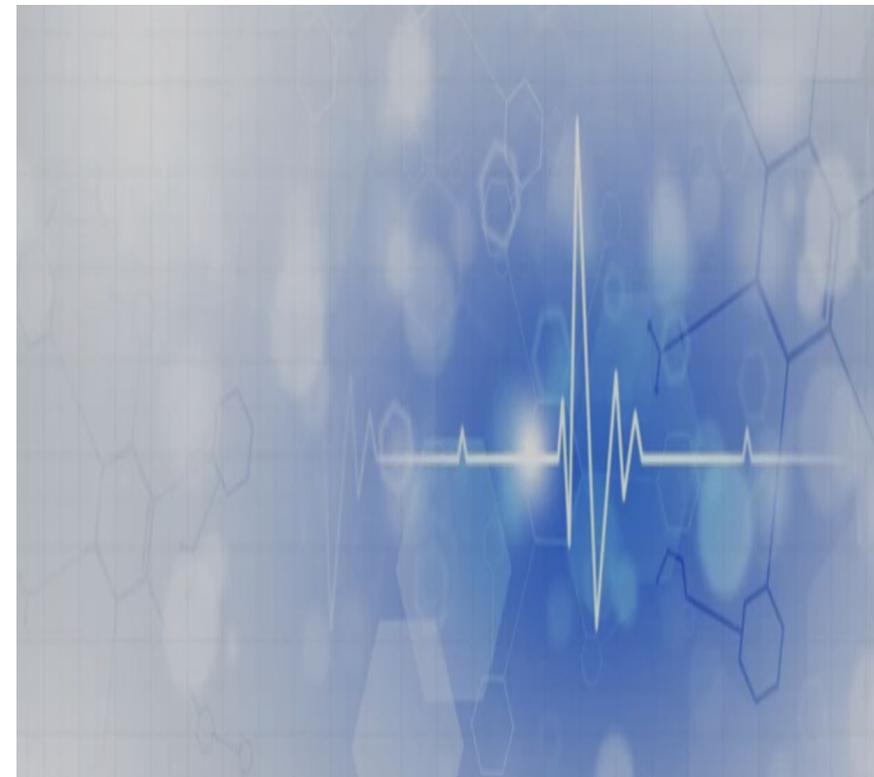


**KARDIOCENTRUM
FNsP J.A.Reimana
PREŠOV**

9.-11. november 2025, Clarion Hotel Olomouc

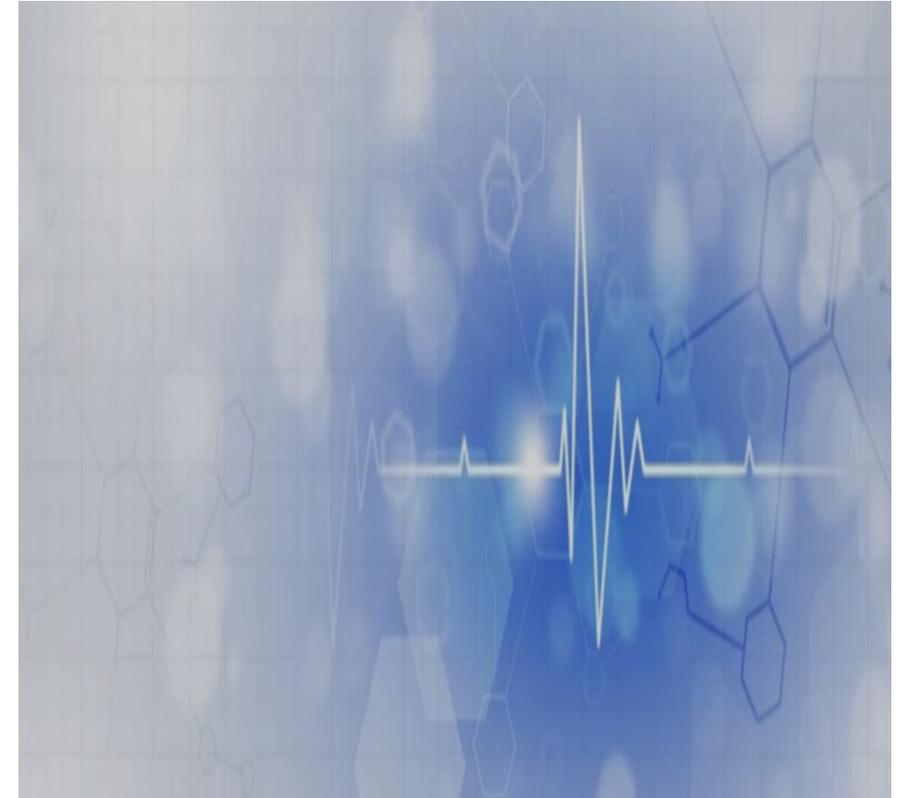
NEANTIARYTMICKÁ S ANTIARYTMICKÝMI VLASTNOSTAMI

- **Súčasná antiarytmická liečba je empirická, podlieha klinickému posúdeniu, zostáva slabinou súčasnej KV medicíny.**
- **Prechod z tradičných antiarytmík na terapie novej generácie môže podporiť exaktnú medicínu s liečbou prispôsobenou individuálnym genetickým, fyziologickým a environmentálnym profilom.**
- **Väčšina život ohrozujúcich arytmii vzniká v súvislosti s nejakou formou kardiálneho ochorenia, ktoré určuje prognostické dôsledky, ako aj špecifickú medikamentóznou liečbu.**



NEANTIARYTMIKÁ S ANTIARYTMICKÝMI VLASTNOSTAMI

- **Optimalizovaná liečba základného kardiálneho ochorenia je neoddeliteľnou súčasťou liečby arytmie viac ako akékoľvek membránovo pôsobiace antiarytmikum.**
- **Nearytmiká s antiarytmickými vlastnosťami sú trieda liekov, ktoré sa nekvalifikujú ako antiarytmiká, môžu však modifikovať procesy KV remodelácie a mať oneskorený a nepriamy antiarytmický účinok.**



Schwartz PJ, et al. (2020) Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primers* 6:58.

Kingma J, et al.(2023) Overview of cardiac arrhythmias and treatment strategies. *Pharmaceuticals (Basel)* 16:844.

Valderrabano M (2022) The future of antiarrhythmic drug therapy: will drugs be entirely replaced by procedures? *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 18:58e63. Valderrábano. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* doi: 10.14797/mdcvj.1185

ZJEDNODUŠENÁ AKTUALIZOVANÁ KLASIFIKÁCIA ANTIARYTMÍK

Class	Sub-class	Primary pharmacological target/action	Example of drugs
BLOKÁTORY HCN KANÁLOV			
0		HCN channel-mediated pacemaker current (I_h)	Ivabradine
BLOKÁTORY NA⁺ KANÁLOV			
I ^a	Ia	Nav1.5 (I_{Na}) open-state (intermediate dissociation)	Ajmaline, disopyramide ^b , procainamide ^b , quinidine/hydroquinidine ^{b,c,d}
	Ib	Nav1.5 (I_{Na}) inactivated state (rapid dissociation)	Lidocaine, mexiletine ^{c,d} , phenytoin
	Ic	Nav1.5 open/inactivated state (slow dissociation)	Antazoline ^e , cibenzoline, flecainide ^f , pilsicainide, propafenone ^f
	Id	Late Na ⁺ current	Ranolazine
INHIBÍTORE A AKTIVÁTORE AUTONÓMNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU			
II	Ila	β -adrenoceptor antagonists	β 1-blockers: atenolol, bisoprolol, esmolol, landiolol, metoprolol, nebivolol β 1- and β 2-blockers: nadolol, propranolol β 1-, β 2-, and α 1-blockers: carvedilol, labetalol
	Ilb	β -adrenoceptor agonists	Isoprenaline
	Ilc	Muscarinic M2 receptor inhibitors	Atropine
	Ild	Vagal nerve/ACh release activators	Digoxin, digitoxin
	Ile	Adenosine A1 receptor activators	Adenosine
BLOKÁTORY A OPENERS (OTVÁRAČE) K⁺ KANÁLOV			
III ^a	Illa	Non-selective K ⁺ channel blockers	Amiodarone ^g , dronedarone ^g , sotalol ^h , bretylium
		Kv11.1 (hERG) K ⁺ channel blockers	Dofetilide ⁱ , ibutilide ⁱ , nifekalant
		Kv1.5 (I_{Kur}) K ⁺ channel blockers	Vernakalant ^{i,k}
IIIb	Kir6.2 (K_{ATP}) K ⁺ channel openers	Nicorandil ⁱ	
IIIc	GIRK1 and GIRK4 ($I_{K_{ACh}}$) blockers	No approved medications	

VII	CIELENÉ UPSTREAM MODULÁTORY		
T	FARMAKOLOGICKÉ CIELE	ELEKTROFYZIOLOGICKÉ ÚČINKY	LIEK
	ACEI, ARNI, MRA, Omega - 3 mastné kyseliny, SGKLT2i, statíny,...	Elektrofyziologicalká a štrukturálna (fibrotická, hypertrofická alebo zápalová) remodelácia	Enalapril, lisinipril, losartan, kandesartam, spironolakton, kyselina eicosopentaenová, kyselina docosahexaenová, atorvastatín,..

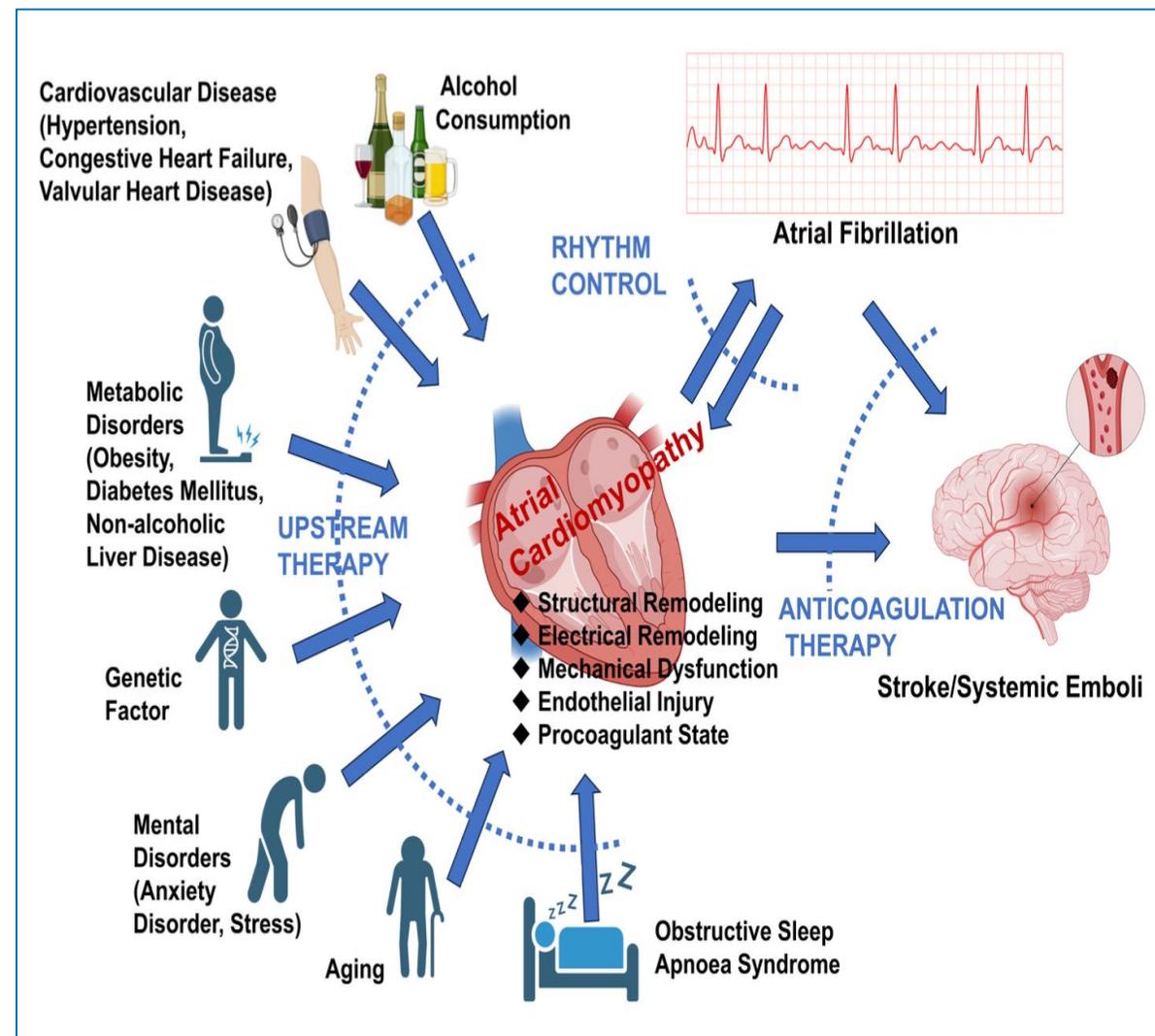
Merino JL, et al. Practical compendium of antiarrhythmic drugs: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Europace* (2025) 27, euaf076

CIELENÉ UPSTREAM MODULÁTORY		
VII	ACEI, ARNI, mineralocorticoid receptor antagonists, SGLT2 inhibitors, statins	Atorvastatin, enalapril, lisinopril, losartan, candesartan, sacubitril, spironolactone, etc.

ATRIÁLNA KMP

HLAVNÉ RIZIKOVÉ FAKTORY, KOMPLIKÁCIE A LIEČEBNÉ STRATÉGIE

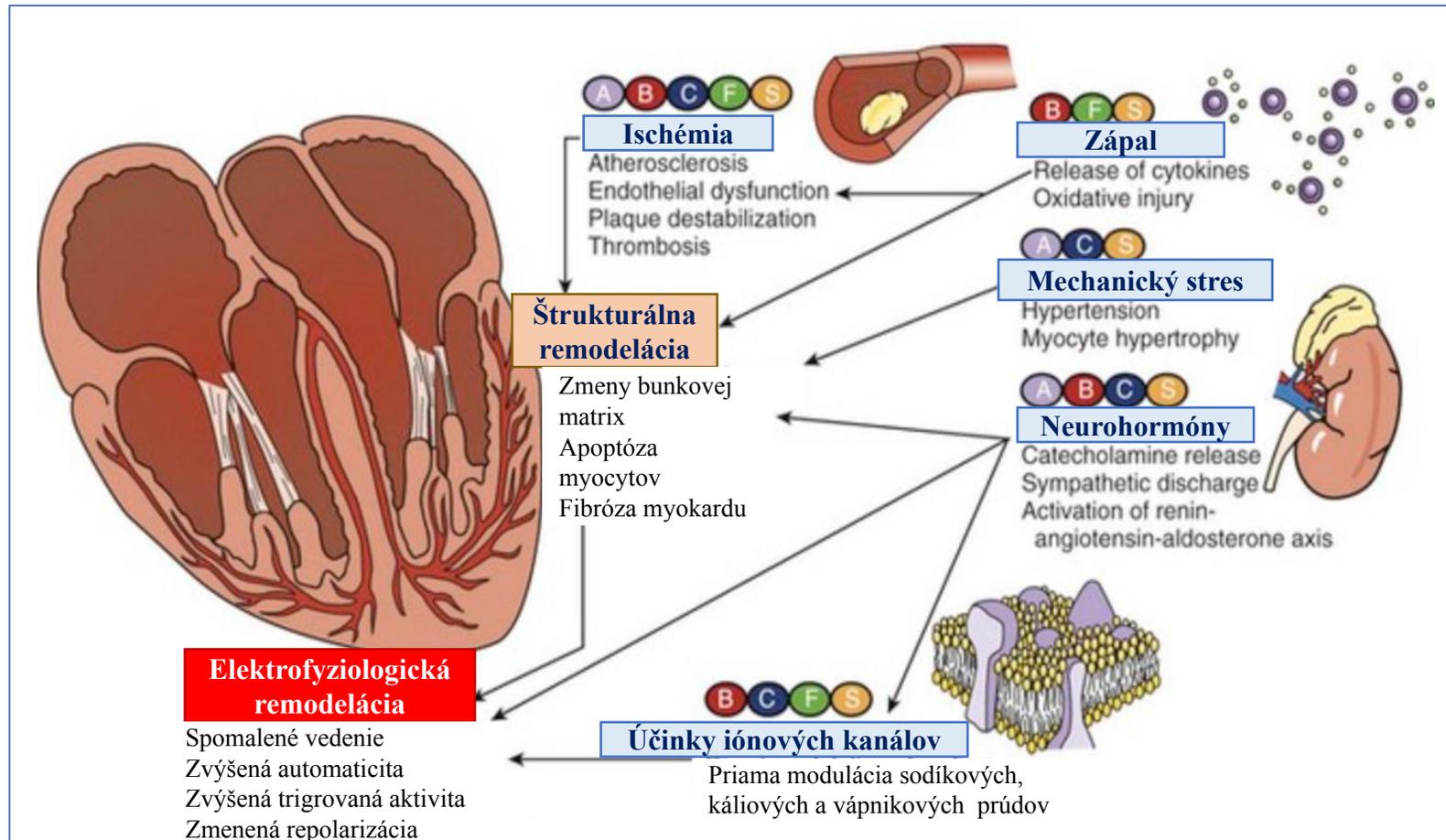
- **AtCM:** charakterizovaná štrukturálnou a elektrickou remodeláciou, mechanickou dysfunkciou, poškodením endotelu a prokoagulačným stavom, ktoré sú spôsobené patologickými mediátormi podporujúcimi AF,
 - neurohumorálne faktory (katecholamíny, ANG II)
 - rastové faktory (transformačný rastový faktor β_1),
 - dilatácia, zápal a oxidačný stres.
- Hlavné komplikácie AtCM: AF, MP/SE
- Primárna liečebná stratégia AtCM: **"upstream terapia"** na korekciu rizikových faktorov, kontrolu rytmu a prevenciu embolických príhod.



- "Upstream terapia" je farmakologická intervencia zameraná na patologické mediátory, ktoré podporujú AF.
- Zahŕňa zmeny životného štýlu a manažment RF - základné kamene manažmentu AtCM.

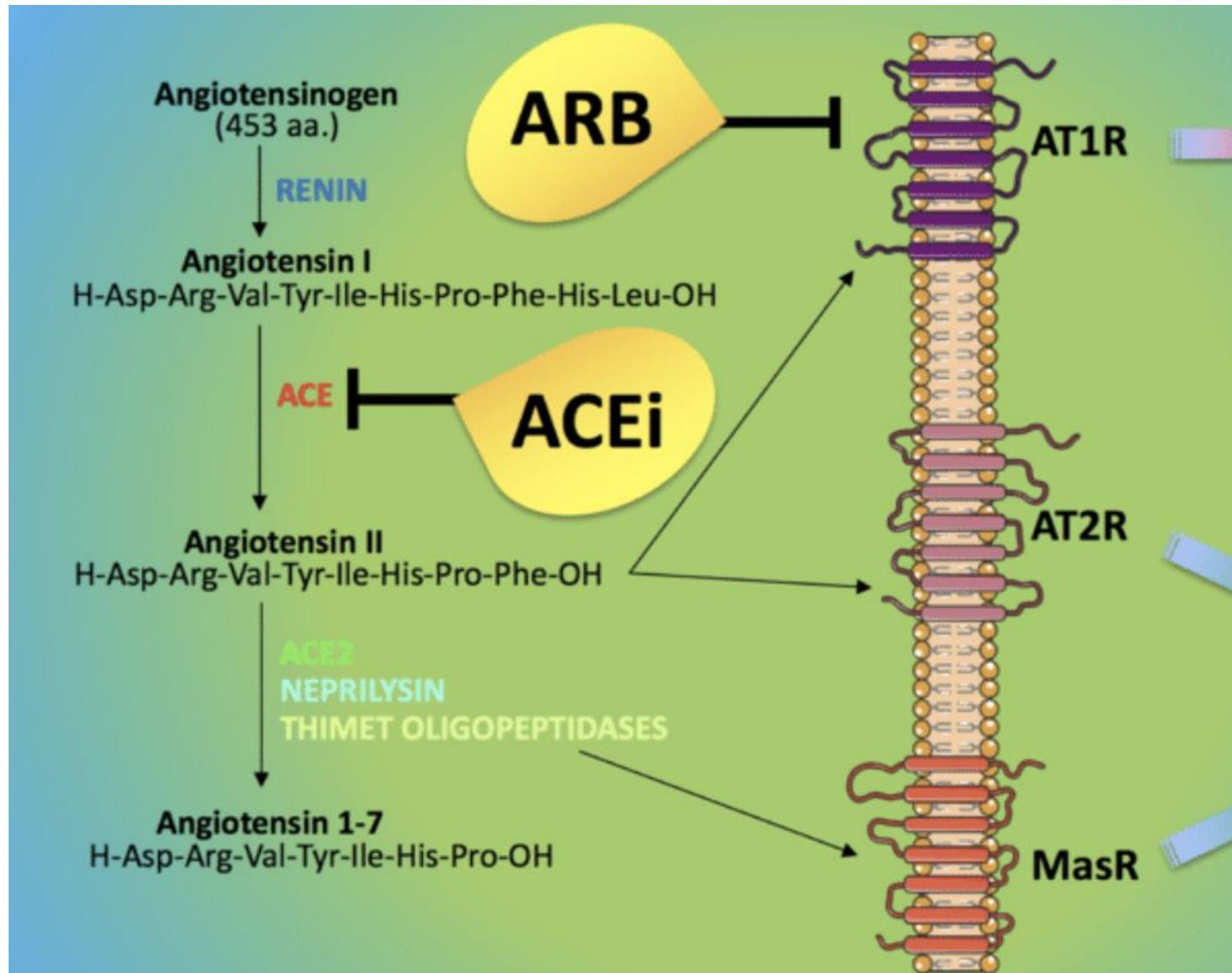
PATOFYZIOLOGICKÉ MECHANIZMY KOMOROVEJ ARYTMOGENÉZY

NAVRHOVANÉ SPÔSOBY ÚČINKU NEANTIARYTMICKÝCH TERAPIÍ



- A** Antagonisty RAAS;
- B** β -adrenergné blokátory;
- C** Blokátory kalciových kanálov;
- F** Rybí olej;
- S** Statíny.

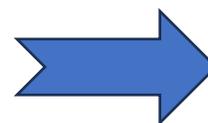
ACEI / ARB V MANAŽMENTE ARYTMIÍ



ÚČINKY ACEI/ARB NA KOMOROVÉ ARYTMIE A NSS

- **RAAS: rozhodujúci vplyv na patofyziológiu HFrEF**

- myokardiálna remodelácia, intersticiálna fibróza
- poruchy v rôznych iónových prúdoch



**zvyšujú
arytmogenézu**

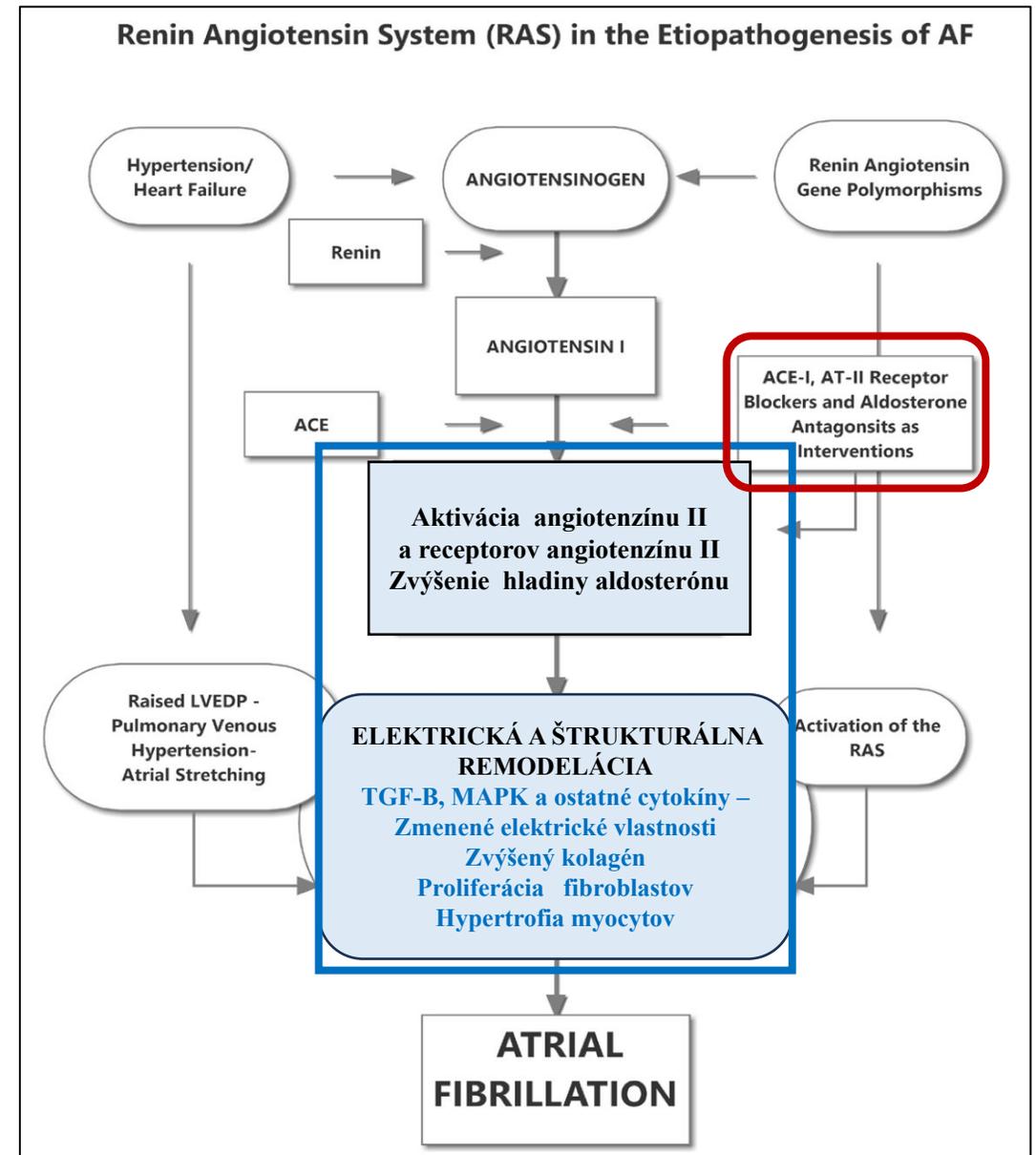
- **Inhibícia RAAS: ACEI/ARB**

priaznivé účinky



- útlm remodelácie komôr,
- vazodilatácia,
- zníženie neurohormonálnych látok
- zníženie tonu sympatika a cirkulujúcich katecholamínov,
- priaznivé účinky na iónové prúdy.

ÚLOHA RAAS V ETIOPATOGENÉZE FIBRILÁCIE PREDSIENÍ INHIBÍTORY RAAS



RAS: Renin angiotensin system; LVEDP: Left Ventricular End Diastolic Pressure;
TGF: Transforming growth factor;
MAPK: Mitogen-activated protein kinase; ACE-I: Angiotensin converting enzyme;
ACE: Angiotensin converting enzyme; ARB: Angiotensin receptor blocker .

INHIBÍCIA RAAS (ACEI/ARB) A ARYTMIE

Potenciálny priaznivý účinok inhibície RAAS na výskyt arytmií (AF):

- priamy
- sekundárny
k neurohumorálnej modulácii
a antihypertenzívnym
účinkom.
- Priamy antiarytmický účinok
inhibítorov RAAS
- pomerne zmiešané výsledky

Štúdia	N	Headline	V
• TRACE	1577	The study showed a significant difference in the development of AF in favour of the ACE-I	AF
• GISSI-3	17944	Reduction in AF post-AMI.	AF
• CHF	374	Significant reduction in the frequency of ventricular arrhythmias such as PVCs, ventricular couplets and VT.	KA
• SOLVD	55	Significantly fewer patients with AF in enalapril group	AF
• Val-HEFT	4395	Significantly lower AF incidence in patients with HF randomised to either valsartan or placebo on top of HF treatment.	AF
• CHARM	392	Candesartan reduced incidence of AF in patients with symptomatic HF.	AF
• HOPE	8335	Over 4.5 years of follow-up ramipril (compared to placebo) did not significantly reduce the incidence of AF in patients without known HF or left ventricular systolic dysfunction.	AF
• VALUE	15245	Valsartan-based treatment of hypertension reduced the incidence of new-onset/ sustained AF compared with an amlodipine-based treatment in hypertensive patients.	AF
• GISSI-AF	1442	Valsartan had no effect on the recurrence rate of AF in patients with a history of AF (including post-successful cardioversion).	AF
• ONTARGET	2557	No changes in new onset AF in combining telmisartan and ramipril, but an increased risk of adverse effects.	AF
• ACTIVE-1	9016	Irbesartan did not significantly reduce the risk of hospitalisation of patients with AF.	AF
• J-HYTHM II	326	Candesartan, combined with amlodipine, gave no advantage of amlodipine alone in terms of paroxysmal AF frequency.	AF

ÚČINNOSŤ BLOKÁTOROV RAAS V PREVENCII FIBRILÁCIE PREDSIENÍ

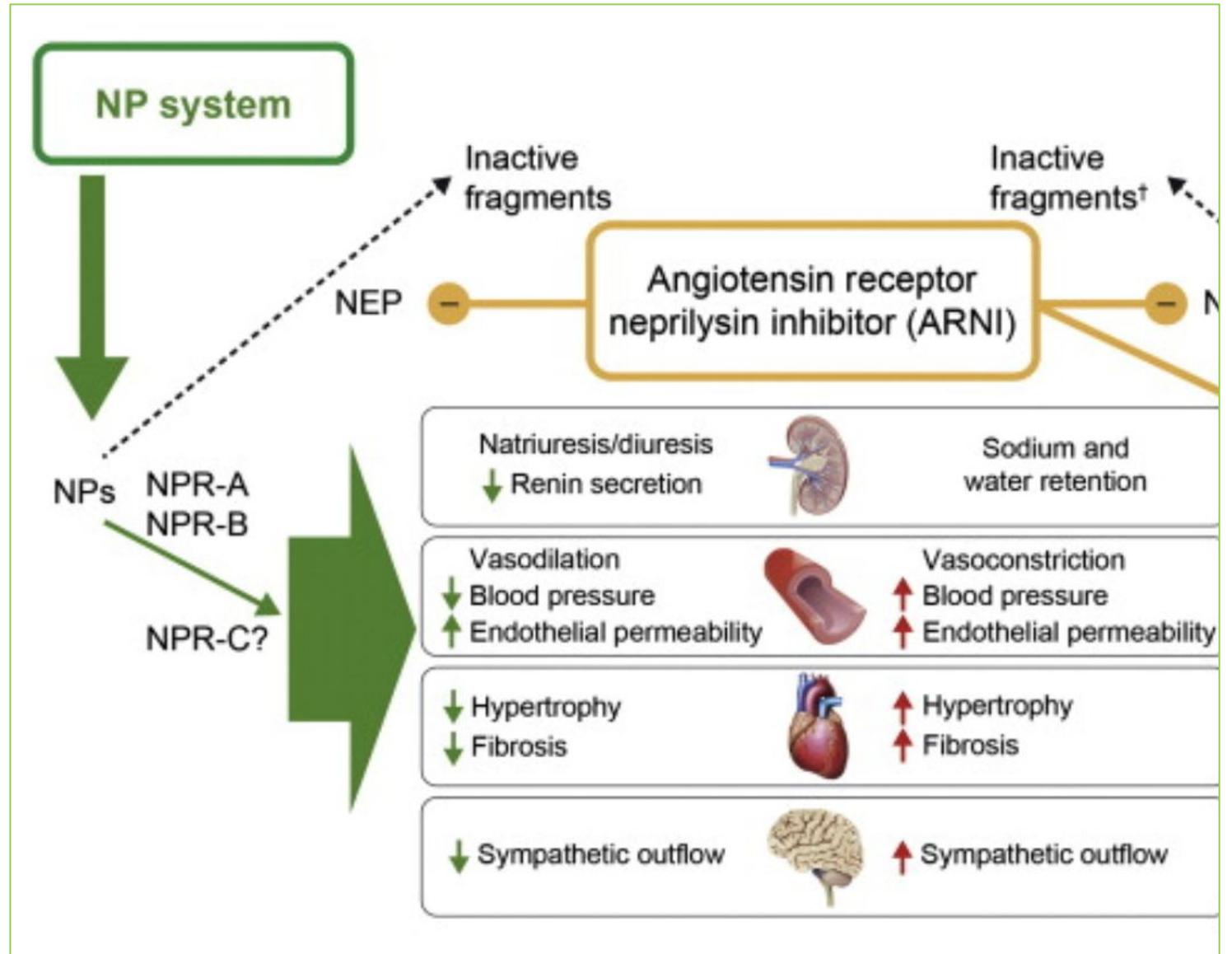
Meta-analýza a systematický prehľad (Koniari I, et al.)	Podporné referencie	
	Chaugai et al.	Khatib et al.
Počet pacientov	165 387	
Počet analyzovaných RKŠ	26	14
RAAS medikácia	ARB, ACEI	ARB, ACEI, AA

- Výraznejšie ovplyvnenie remodelácie srdca s **ARB** ako **ACEi**.
- Pozitívne ovplyvnenie KV príhod, SZ a rizika recidívy AF s **ARB** a **ACEi** u pacientov s KVO.
- Prínos inhibície RAAS v primárnej aj sekundárnej prevencii AF u pacientov AH.
- Najvýraznejšia redukcia novovzniknutej AF s **ARB**. **MRA** - bez efektu
- Rovnako prospešná redukcia rekurencie AF s **ACEI** a **ARB**. **MRA** – malý efekt

AA — aldosterone antagonists; ACEIs — angiotensin converting enzyme inhibitors; AH — arterial hypertension; ARB — angiotensin receptor blockers; KACH — coronary artery disease; EMPHASIS-HF — Eplerenone in Mild Patients Hospitalisation and Survival Study in Heart Failure; EPHEUS — Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Guide;

Koniari I, et al. Atrial fibrillation in heart failure patients: An update on renin–angiotensin–aldosterone system pathway blockade as a therapeutic and prevention target. *Cardiology Journal* • 2023, Vol. 30, No. 2, 312–326

ANGIOTENSIN RECEPTOR-NE PRILYSIN INHIBITOR (ARNI) v manažmente arytmií

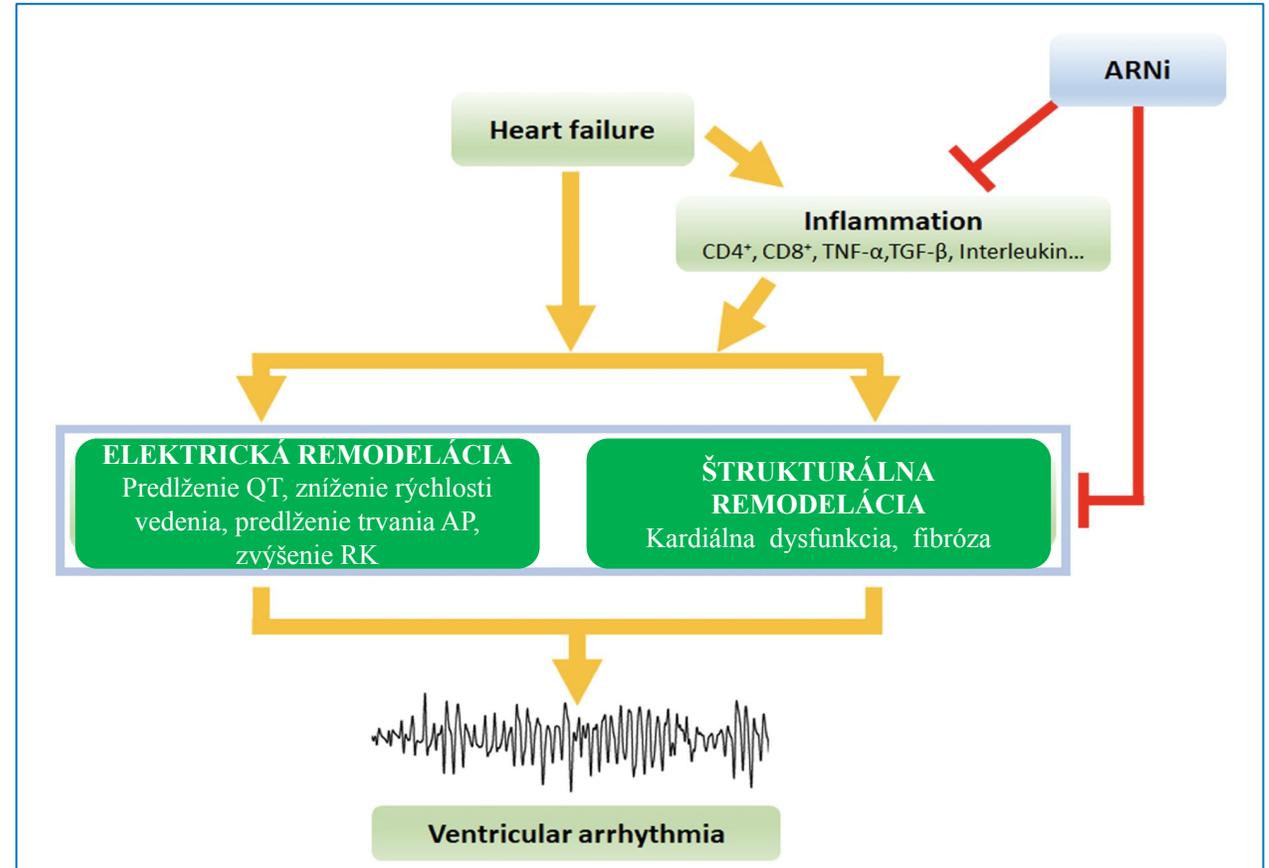


ARNI

MOŽNÁ CESTA PRE OCHRANNÝ ÚČINOK ARNI PRI SZ

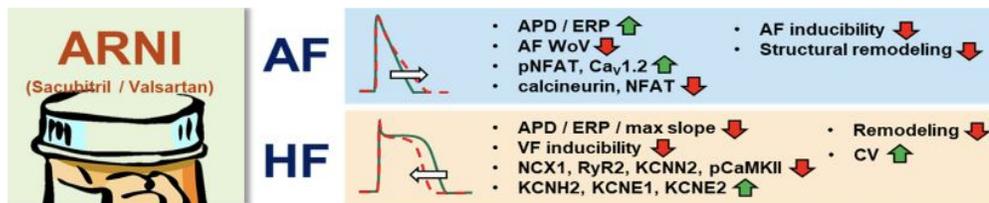
priaznivé účinky :

- vazodilatácia,
- útlm aktivácie sympatiku,
- zníženie napätia steny myokardu a fibrózy
- zníženie modulačných účinkov na iónové kanály (draslíkové kanály, RyR2 a dráha CaMKII)
- zlepšenie rýchlosti vedenia, čo môže prispieť k zníženej indukovanosti VF pri SZ.
- V súčasnosti **neexistuje žiadny presvedčivý mechanizmus**, ktorý je základom supresie arytmie sprostredkovanej ARNI u pacientov so SZ.



Žltá šípka označuje propagáciu. Červená čiara označuje inhibíciu.

ARNi, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; AP, akčný potenciál; RK, reštitučná krivka; TNF- α , tumor necrosis factor α ; TGF- β , trans-forming growth factor β



ARNI

HLAVNÉ ŠTÚDIE A METAANALÝZY ÚČINKU ARNI NA KOMOROVÚ ARYTMIU A NSS

Authors Journal Year	Type of Study Intervention	No. of Patients in the Population		Effect on VA and SCD
Martens, et al. Clin Res Cardiol. 2019 [57].	Retrospective, cohort Pre- vs. Post-ARNi initiation	151 HFrEF with ICD	+	VA reduction (51 vs. 14; $p < 0.001$) ICD shock reduction (16 vs. 6; $p < 0.001$)
De Diego, et al. Heart Rhythm. 2018 [58].	Prospective, cohort ARNi vs. ACEi/ARB	240 HFrEF with ICD	+	VA and ICD shock reduction (0.8% vs. 6.7%; $p < 0.02$)
Russo, et al. J Clin Med. 2020 [64].	Prospective, cohort ARNi	167 HFrEF with ICD	+	VA reduction (15 vs. 4; $p = 0.03$) ICD shock reduction (13 vs. 3; $p = 0.02$)
Rohde et al. JACC Heart Fail. 2020 [59].	RCT—post hoc analysis ARNi vs. ACEi	8399 HFrEF	+	SCD reduction in the ICD group (HR 0.49; 95% CI 0.25–0.99) and non-ICD group (HR 0.81; 95% CI 0.67–0.98)
Curtain, et al. Eur J Heart Fail. 2022 [60].	RCT—post hoc analysis ARNi vs. ACEi	8399 HFrEF	+	VA reduction (HR 0.76; 95% CI 0.62–0.95)
Fernandes, et al. Heart Rhythm O2. 2021 [63].	Meta-analysis ARNi vs. ACEi/ARB	11,204 HFrEF	+	SCD reduction (OR 0.78; 95% CI 0.63–0.96) VA reduction (OR 0.45; 95% CI 0.25–0.79) Higher BiV Pacing ($p < 0.0001$)
Liu, et al. Front Cardiovasc Med. 2022 [61].	Meta-analysis ARNi vs. ACEi/ARB/Placebo	18,500 HFrEF or HFpEF	+	No VA reduction (RR 0.86; 95% CI 0.68–1.10) SCD reduction (RR 0.79; 95% CI 0.70–0.90)
Mujadzic, et al. J Innoc Card Rhythm Mang. 2022 [65].	Meta-analysis ARNi vs. ACEi/ARB/Placebo	18,548 HFrEF or HFpEF	+	VA & SCD reduction (OR 0.71; 95% CI 0.54–0.93) ICD shock reduction (OR 0.23; 95% CI 0.11–0.47)
Pozzi, et al. Heart Fail Rev. 2023 [62].	Meta-analysis ARNi vs. ACEi/ARB	8837 HFrEF	+	VA reduction (OR 0.78; 95% CI 0.63–0.96 for RCT and RR 0.62; 95% CI 0.53–0.72 for observational studies) ICD shock reduction (RR 0.24; 95% CI 0.12–0.24)

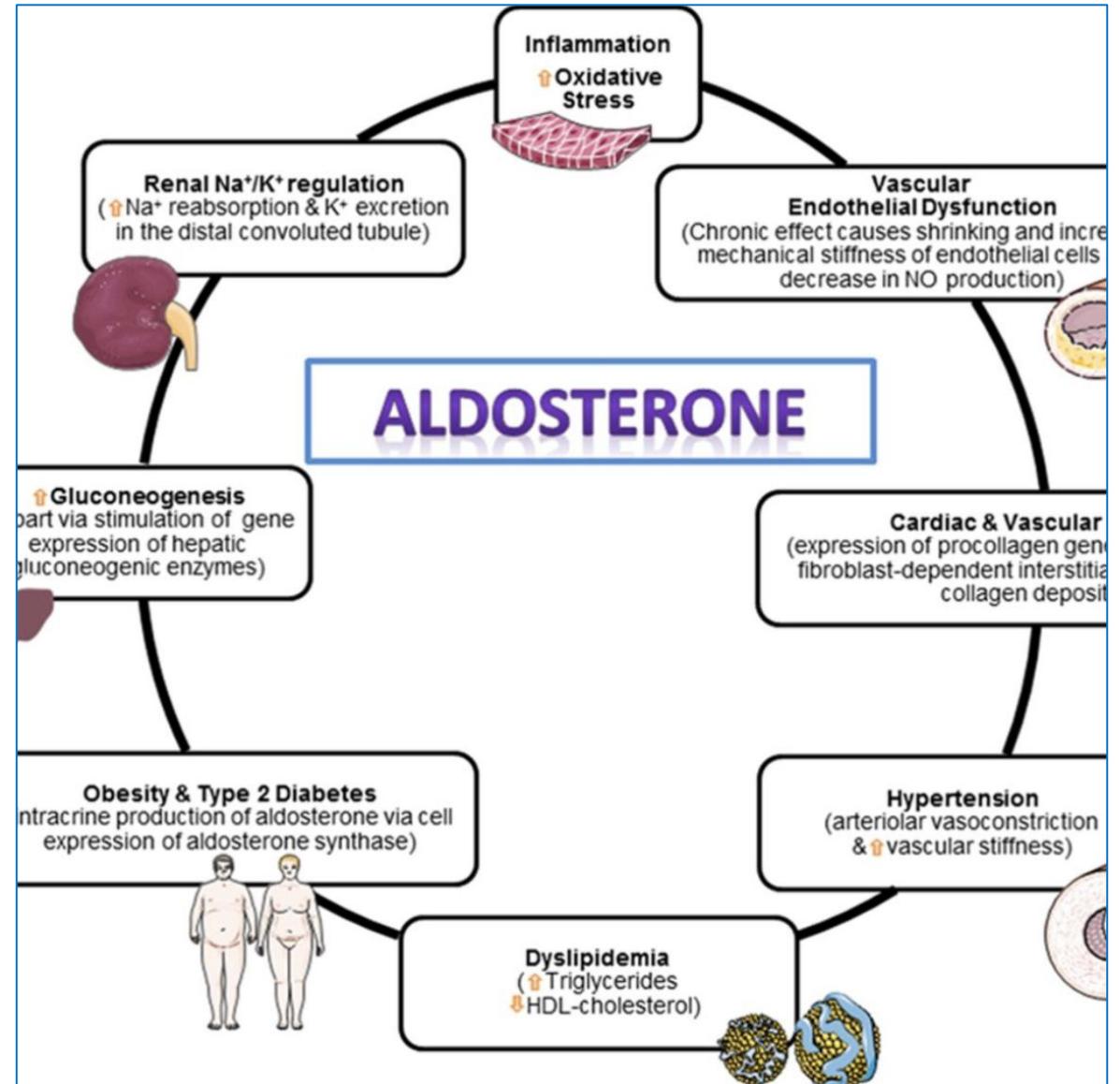
- Existujú však štúdie, ktoré dokonca uvádzajú zvýšený výskyt arytmií po liečbe sacubitril/valsartanom.
- Na úplné pochopenie presných molekulárnych mechanizmov sú potrebné ďalšie štúdie.

RKŠ a metaanalýzy potvrdzujú účinnosť ARNI pri znižovaní komorových arytmií, NSS a ICD šokov.

ANTAGONISTY MINERALO- KORTIKOIDNÝCH RECEPTOROV

(MRA)

v manažmente
arytmií



MRA

Komplementárny prístup k neurohormonálnej supresii RAAS na aldosterónový receptor poskytuje sériu prospešných KV účinkov:

- prevencia elektrickej remodelácie myokardiálneho tkaniva,
- útlm fibrózy a remodelácie komôr,
- zníženie aktivácie sympatiku
- priaznivé účinky na endoteliálnu vazomotorickú dysfunkciu
- zlepšenie vazodilatácie, srdcového výdaja,
- zlepšenie systolickej a diastolickej funkcie ĽK,
- zníženie zápalu, veľkosti IM ložiska, plniacich tlakov ĽK.

MRA

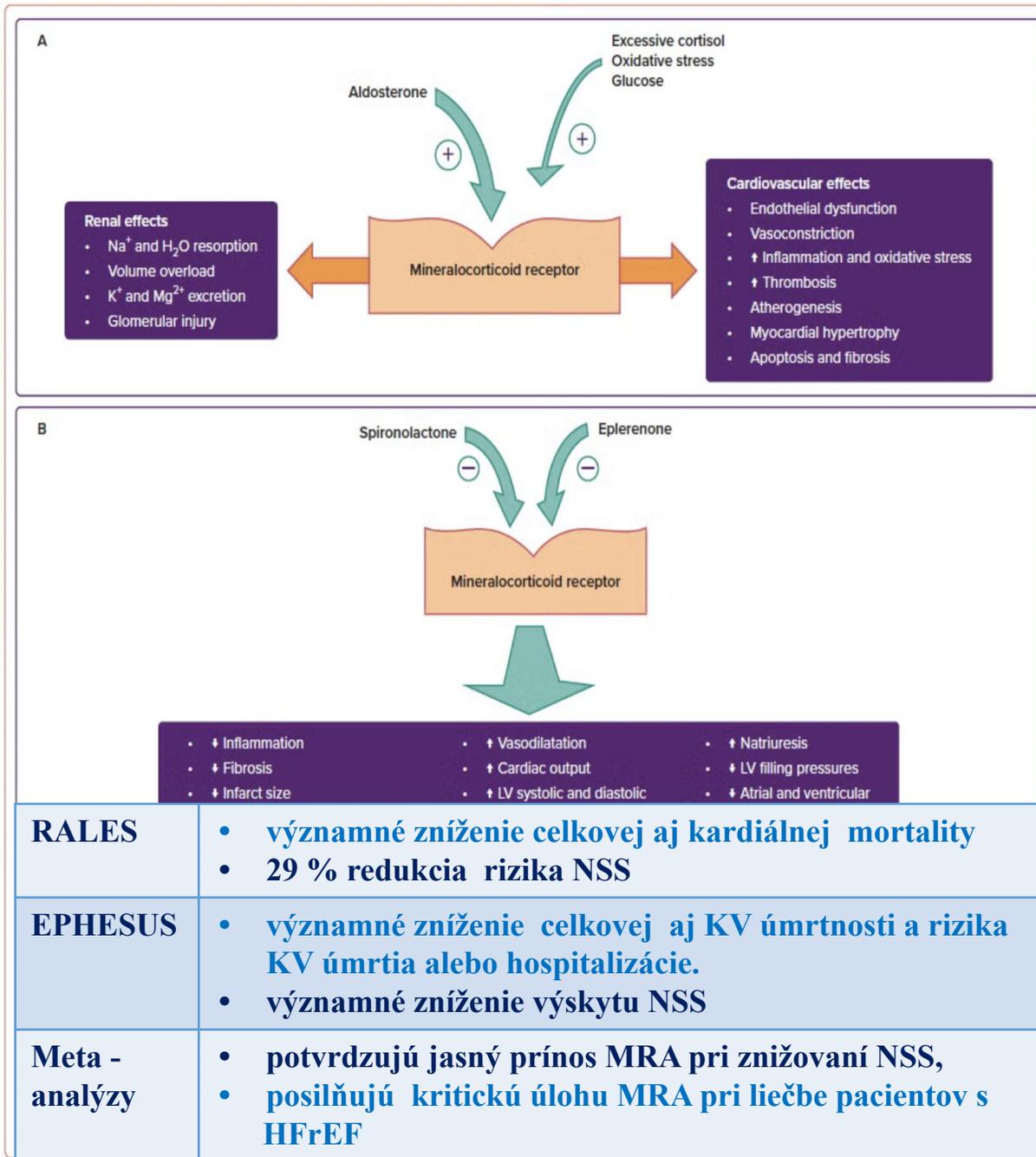
- **redukovávajú predsieňové a komorové arytmie**
- **zabraňujú NSS.**

Sethi R, et al. Evidence for Aldosterone Antagonism in Heart Failure. Cardiac Failure Review 2024;10:e15.

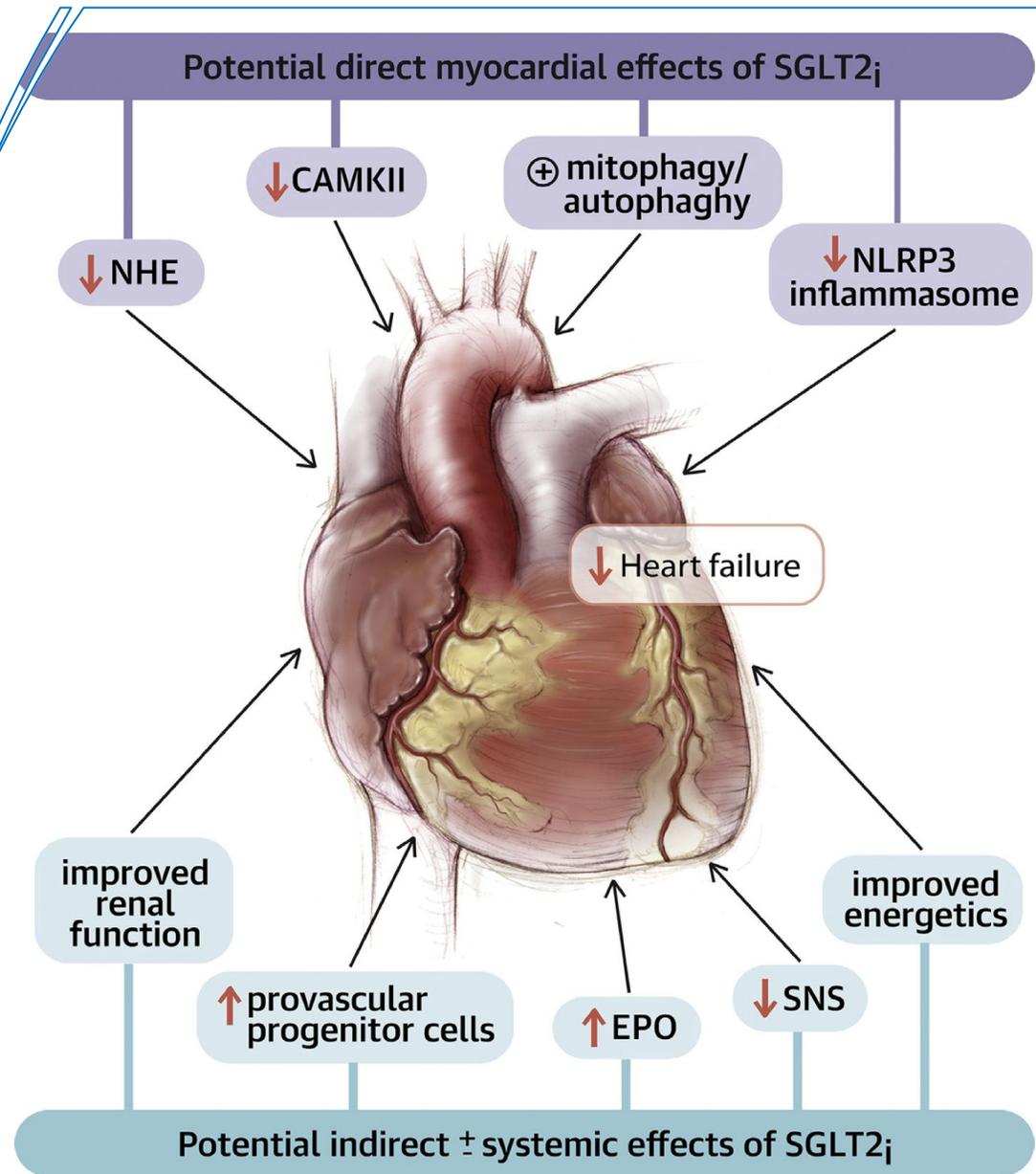
Zaher W, et al. *J. Clin. Med.* 2024, 13, 1316. <https://doi.org/10.3390/jcm13051316>

Al-Gobari, M, et al. *BMJ Open* 2018, 8, e021108.

Le, H.-H, et al. *PLoS ONE* 2016, 11, e0145958.



**INHIBÍTORY
SODÍKOVO-GLUKÓZ
OVÉHO
KOTRANSPORTÉRA 2
(SGLT2i)
v manažmente arytmií**



SGLT2 INHIBÍTORY ANTIARYTMICKÉ ÚČINKY

Prvá cesta (intracelulárne natrium)

- má okamžitú úlohu, dominuje funkcii iónových kanálov v krátkodobom horizonte
- reguluje intracelulárnu homeostázu nátria a kalcia.

Druhá cesta (metabolizmus)

- má dlhodobú úlohu a dominuje pri dlhodobej liečbe.

SGLT2i, Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors;
AF, atrial fibrillation/atrial flutter; VA, ventricular arrhythmias;
SCD, sudden cardiac death; HIF-1, hypoxia-inducible factor-1;
EPO, erythropoietin; NHE-1, Na⁺-H⁺ exchanger 1;
INaL, late Na⁺ current; APD, action potential duration.

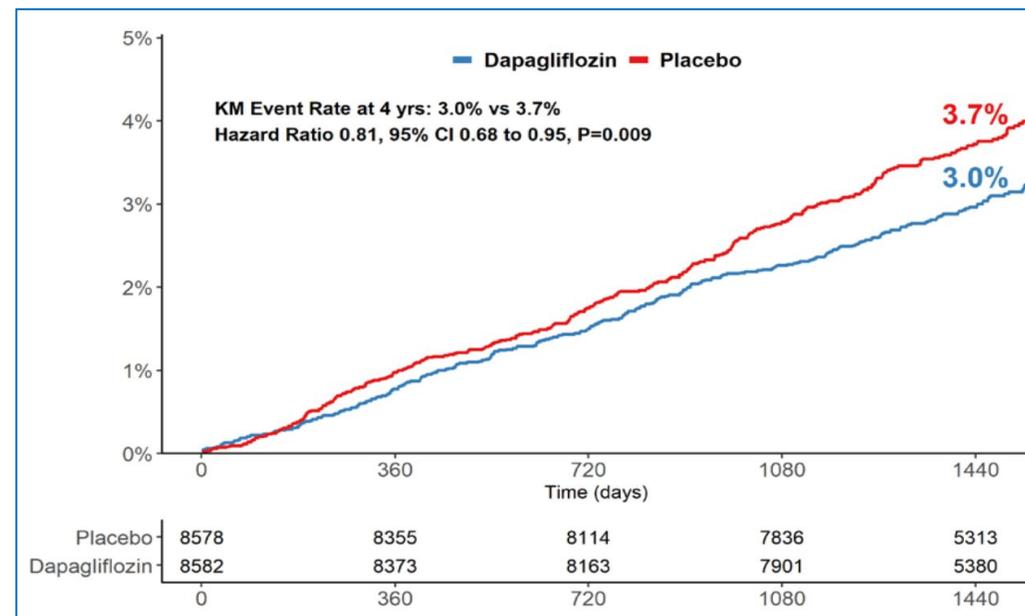


ŠTÚDIA DECLARE-TIMI 58

ÚČINOK DAPAGLIFLOZÍNU NA AF U PACIENTOV S DM 2. TYPU

ÚČINOK DAPAGLIFLOZÍNU V POROVNANÍ S PLACEBOM NA FIBRILÁCIU A FLUTTER PREDSIENÍ

- **DECLARE-TIMI 58** (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58):
- **účinnosť a bezpečnosť SGLTi dapagliflozínu v porovnaní s placebom u 17 160 pacientov s DM 2. typu a s viacerými RF aterosklerotického KVO (n = 10 186) alebo známym aterosklerotickým KVO (n = 6974).**
- **CIEĽ:** zistiť vplyv dapagliflozínu na prvú a celkový počet epizód AF/AFL u pacientov s (n=1116) a bez prevládajúcej AF/AFL
- **Z:** Dapagliflozín znížil riziko príhod AF/AFL o 19 %, 7,8 oproti 9,6 udalostí na 1000 pacientorokov; (P = 0,009).
- **Nedošlo k žiadnej modifikácii účinku podľa pohlavia, anamnézy ischemickej MP, glykovaného hemoglobínu A1c, indexu telesnej hmotnosti, TK alebo eGF (všetky P pre interakciu >0,20).**



- **Dapagliflozín znížil výskyt epizód AF/AFL u vysoko rizikových pacientov s DM 2. typu.**
- **Účinok bol konzistentný bez ohľadu na predchádzajúcu anamnézu AF, aterosklerotického KVO alebo SZ.**

KLINICKÉ ŠTÚDIE A META-ANALÝZY ÚČINKU SGLT2i NA KOMOROVÚ ARYTMIU A NSS

Authors Journal Year	Type of Study Intervention	No. of Patients in the Population		Effect on VA and SCD
Curtain, et al. Eur Heart J. 2021 [98].	RCT—post hoc analysis Dapaglifozin vs. Placebo	4744 HFrEF	+	Reduction in the composite outcome of VA and SCD (HR 0.79; 95% CI 0.63–0.99)
Fernandes, et al. Heart Rhythm. 2021 [99].	Meta-analysis SGLT2i vs. Placebo	63,166 T2DM or HF	+	SCD reduction (HR 0.72; 95% CI 0.54–0.97)
Li, et al. Cardiovasc Diabetol. 2021 [104].	Meta-analysis SGLT2i vs. Placebo	52,115 T2DM or CKD or HF	+	VA reduction (RR 0.73; 95% CI 0.53–0.99)
Sfairopoulos et al. Europace. 2022 [100].	Meta-analysis SGLT2i vs. Placebo	55,590 T2DM or CKD or HF	—	No VA reduction (RR 0.84; 95% CI 0.66–1.06)
Yin et al. Front Cardiovasc Med. 2022 [101].	Meta-analysis SGLT2i vs. Placebo	10,344 HFrEF or HFpEF	—	No SCD reduction (RR 0.74; 95% CI 0.50–1.08)
Oates, et al. J Cardiovasc Electrophysiol. 2023 [102].	Meta-analysis SGLT2i vs. Placebo	10,796 HFrEF or HFpEF	+	No VA reduction (VT: RR 0.90; 95% CI 0.44–1.82; VF: RR 1.40; 95% CI 0.73–2.67)
			+	SCD reduction (RR 0.68; 95% CI 0.48–0.95)
				No VA reduction (RR 1.03; 95% CI 0.83–1.29)

- **Kardioprotektívne účinku SGLT2i:**
 - priame účinky na myokard
 - systémové účinky
- **Koncepcia "CARE ME"** (cardio+renal+metabolic)
 - koncepcia manažmentu komorbidít pri DM 2T uvádza, že **SGLT2i majú antiarytmické účinky,**
 - presné mechanizmy však stále chýbajú.

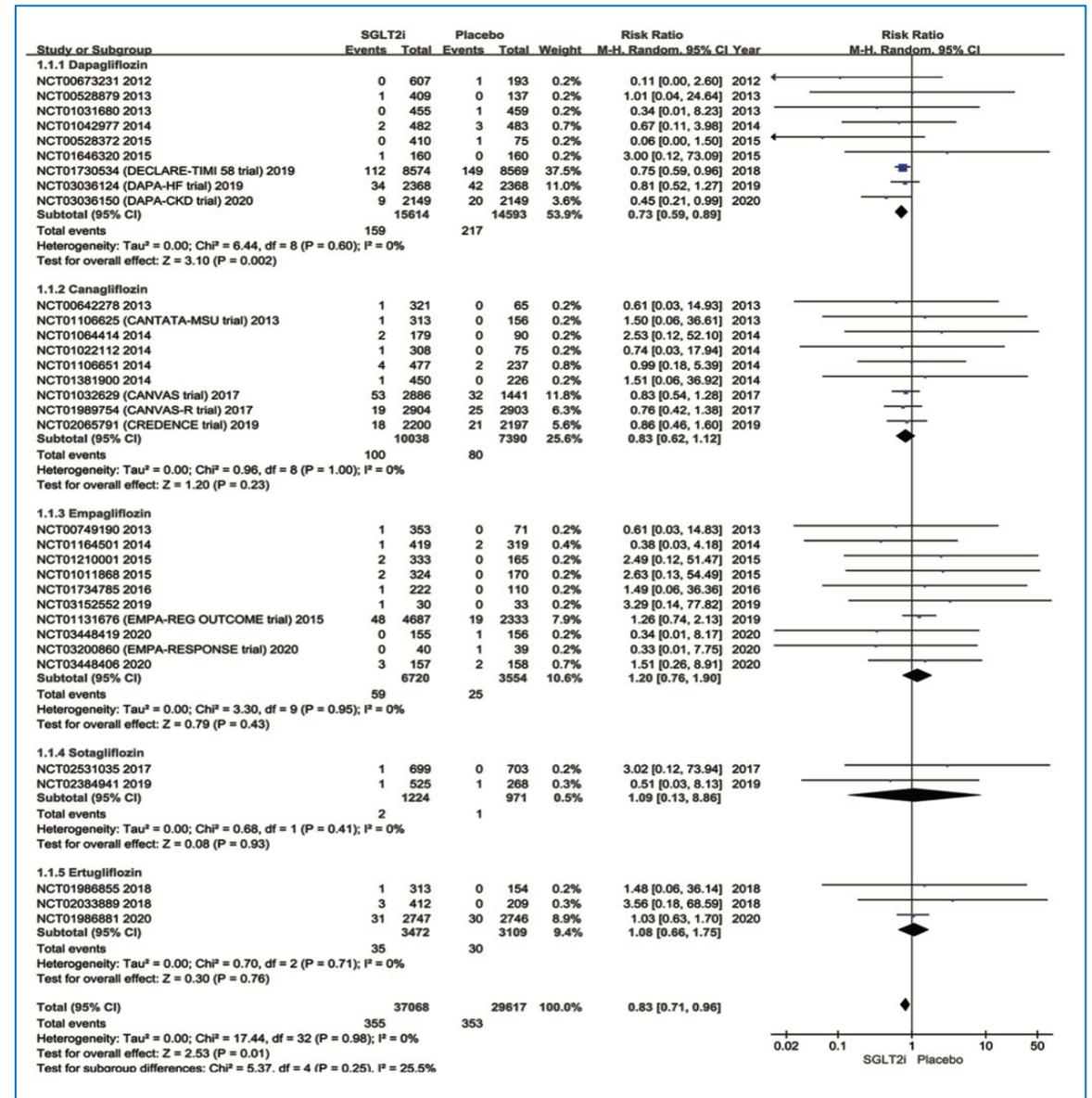
Zaher W, et al. Anti-Arrhythmic Effects of Heart Failure Guideline-Directed Medical Therapy and Their Role in the Prevention of Sudden Cardiac Death: From Beta-Blockers to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Beyond. *J. Clin. Med.* 2024, 13, 1316.

WuJ,LiuY,WeiX,ZhangX,YeY,LiW and Su X (2022) Antiarrhythmic effects and mechanisms of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A mini review. *Front. Cardiovasc. Med.* 9:915455. doi: 10.3389/fcvm.2022.915455

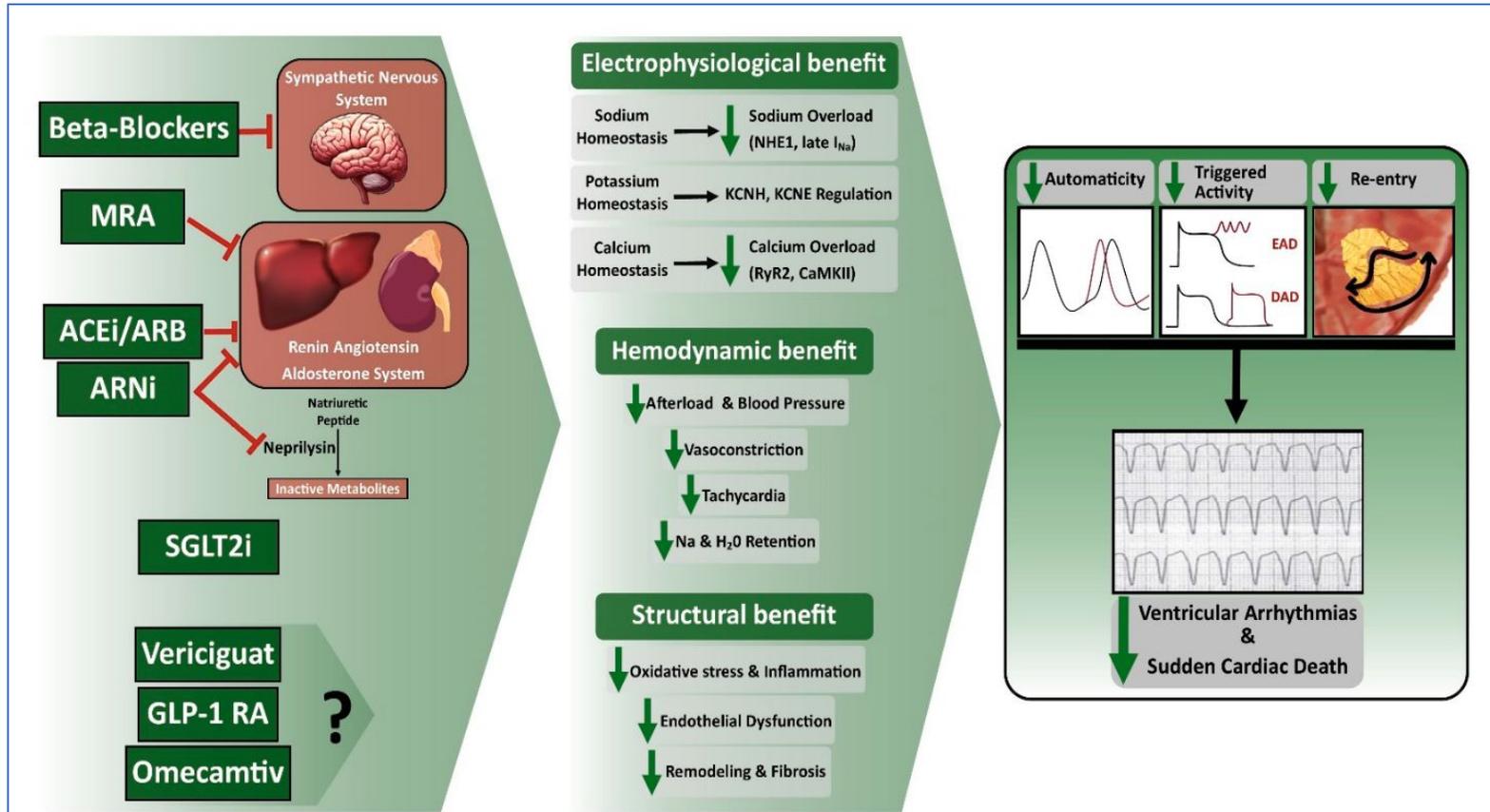
OCHRANNÉ ÚČINKY SGLT_i NA VÝSKYT AF A FLP SYSTEMATICKÝ PREHĽAD A METAANALÝZA RKŠ

33 štúdií, 66 685 pacientov

- SGLT₂i - o 19,33 % redukovávajú výskyt AF/AFL v porovnaní s placebom.
- Užívatelia dapagliflozínu - najnižší výskyt AF/AFL.
- Potrebné sú ďalšie štúdie pre dôkaz ochranných účinkov kanagliflozínu, empagliflozínu, ertugliflozínu a sotagliflozín pre vývoj AF/AFL



EFEKT **GDMT** NA KOMOROVÉ ARYTMIE A NSS pri SRDCOVOM ZLYHÁVANÍ



- **Optimalizácia GDMT**
- účinná stratégia na zníženie výskytu NSS v populácii pacientov so SZ

TERAPEUTICKÉ INTERVENCIE sa primárne zameriavajú na kľúčové systémy:

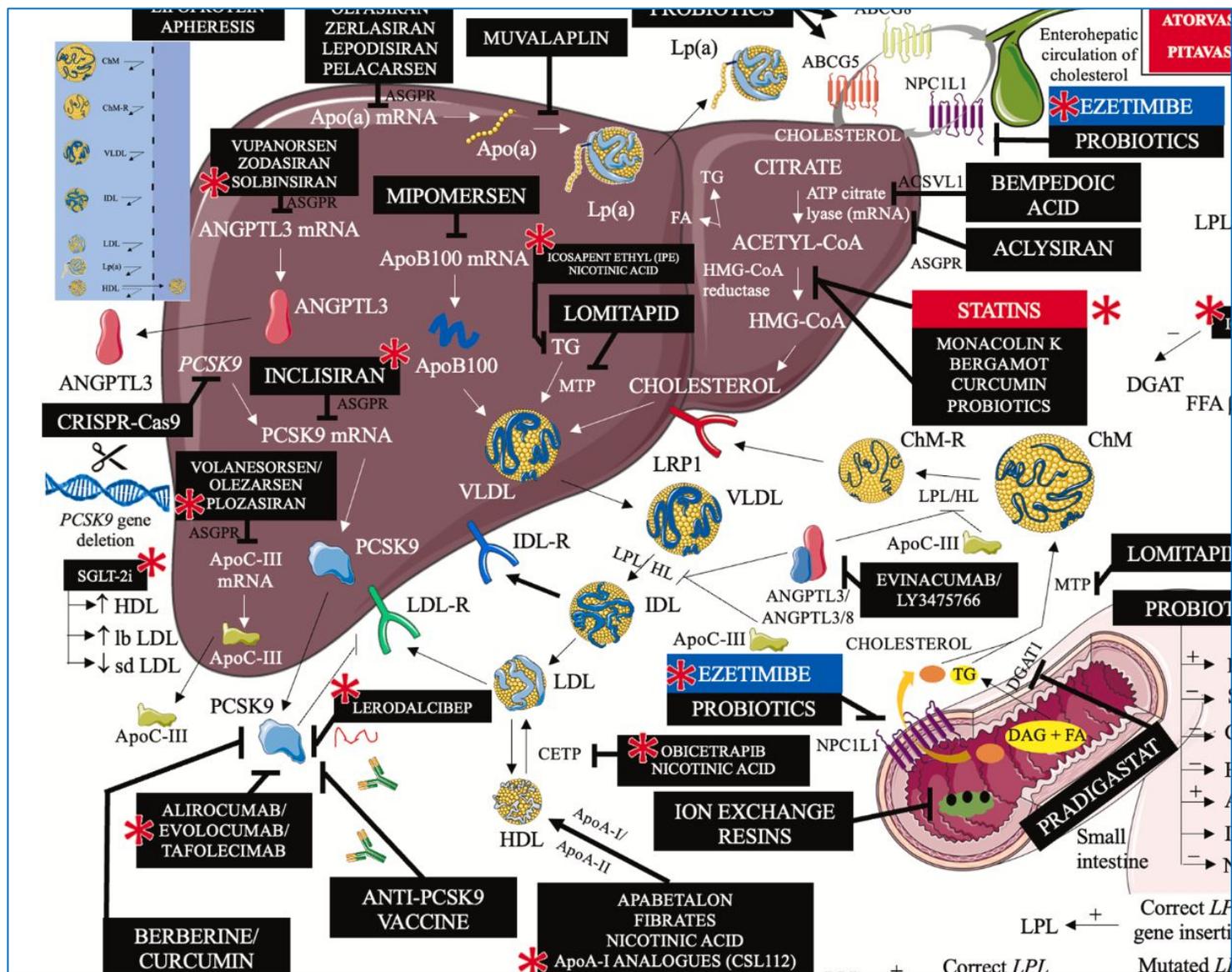
- **RAAS a sympatkový nervový systém** - brania štruktúrnej aj elektrickej remodelácii myokardu
- Napriek priaznivým modulačným účinkom na RAAS, **ACEI a ARB** neboli presvedčivo asociované s redukciou NSS ani KA.
- Dôkazy podporujú **užitočnosť BB, ARNI a MRA** pri redukcii rizika NSS.
- **SGLT2 inhibítory** - sľubné predbežné údaje o antiarytmických účinkov.

Jednotlivé molekuly GDMT pri SZ pôsobia synergicky a prostredníctvom komplementárnych mechanizmov znižujú arytmičné riziko.

Cotransporter 2 Inhibitor.

Zaher W, et al. Anti-Arrhythmic Effects of Heart Failure Guideline-Directed Medical Therapy and Their Role in the Prevention of Sudden Cardiac Death: From Beta-Blockers to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Beyond. *J. Clin. Med.* 2024, 13, 1316. <https://doi.org/10.3390/jcm13051316>

STATÍNY v manažmente arytmií



STATÍNY

ZÁKLADNÉ MECHANIZMY ANTIARYTMICKÝCH ÚČINKOV

- **stabilizácia a regresia aterosklerotického plátu**
(t. j. zlepšená perfúzia myokardu a menšie riziko ischémie- reperfúzie alebo arytmie spôsobenej jazvou,...),
- **inhibícia oxidovaného LDL-C**
(oxidovaný LDL zvyšuje AT1R, prípadne prostredníctvom dráhy závislej od jadrového faktora kappa B- NFκB)
- **antioxidačné, protizápalové a antiproliferatívne účinky**
- **regulácia koronárneho arteriálneho tonu závislého od oxidu dusnatého a endotelovej funkcie**
- **útlm arytmogénnej štrukturálnej remodelácie**
prostredníctvom rôznych mechanizmov vrátane upregulácie expresie transkripčného faktora GATA-6 (GATA binding faktor 6) a inhibície Rho dráhy
- **zlepšenie heterogenity srdcovej repolarizácie**
(t.j. disperzia QT, QTd – zvýšená QTd je spojená s výskytom život ohrozujúcich komorových arytmií)
- **zvýšenie variability srdcovej frekvencie (HRV)**
(predpokladá sa, že znížená HRV je spojená so zníženým parasympatickým tonusom a predpovedá arytmičné príhody)
- **zmeny vodivosti transmembránových iónových kanálov**

Statíny môžu pôsobiť prostredníctvom pleiotropných účinkov pri znižovaní morbidity a mortality

STATÍNY A KOMOROVÉ ARYTMIE

ŠTÚDIA	VPLYV STATÍNOV NA ARYTMIE
MADIT-CRT Multicentre Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy	<ul style="list-style-type: none">• RKŠ, ktorá skúmala potenciálny antiarytmický prínos užívania statínov pri neischemickej KMP• užívanie statínov asociované s významným (77 %) znížením rizika NSS alebo život ohrozujúcich KA (VT/VF)
MADIT-II	<ul style="list-style-type: none">• priaznivý antiarytmický účinok užívania statínov u pacientov s ICD znížením rizika VT/VF a NSS
AVID Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators	<ul style="list-style-type: none">• statíny u pacientov s aterosklerotickým KVO s implantovaným ICD viedli k zníženiu pravdepodobnosti (40 % zníženie RR) recidívy VT/VF v štúdií antiarytmík verus ICD
GRACE Global Registry of Acute Coronary Events	<ul style="list-style-type: none">• súvislosť so zníženou VT, VF alebo zástavou srdca (ako aj AF)
TRACS Thai Registry of Acute Coronary Syndrome	<ul style="list-style-type: none">• statíny asociované so zníženým výskytom komorových arytmií

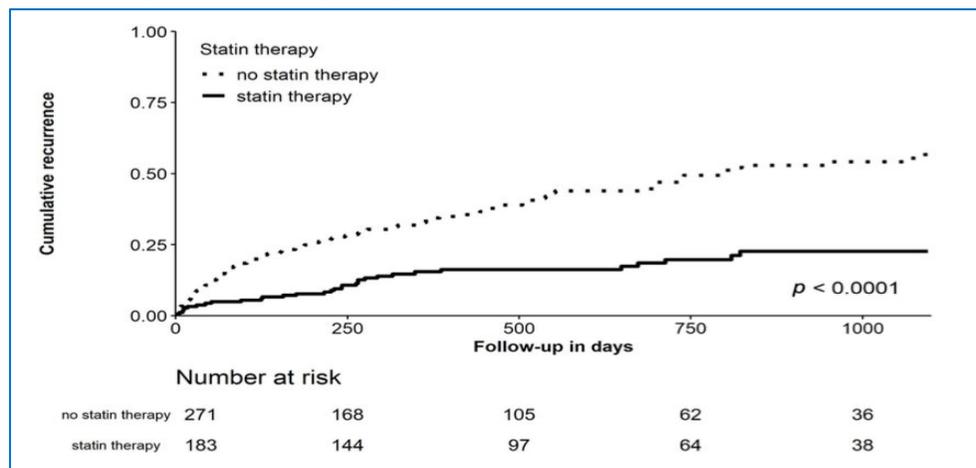
Statíny vykazujú priaznivý ochranný účinok proti život ohrozujúcim komorovým arytmiám

UPSTREAM LIEČBA STATÍNMI A DLHODOBÁ RECIDÍVA AF PO KARDIOVERZII

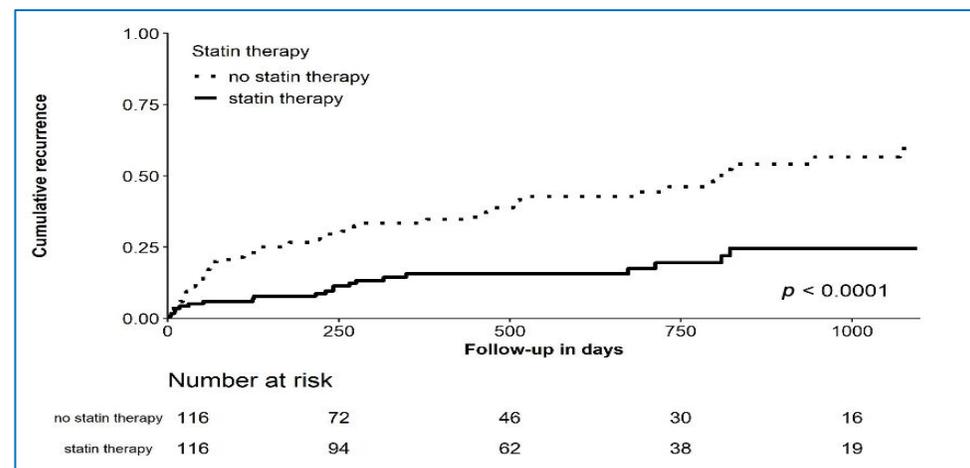
PROPENSITY-MATCHED ANALYSIS

- Register jedného centra konsektívnych pacientov podstupujúcich EKV alebo FKV.
- Celkovo 454 pacientov. 183 (40,3 %) pacientov dostalo v čase KV liečbu statínmi.
- Paroxyzmálna AF - 43,6 %, pretrvávajúca AF u 56,4 % pacientov,
- EKV vykonaná u 96,5 % a FKV u 3,5 % pacientov.

Kumulatívna krivka incidencie recidívy AF po KV porovnávajúca všetkých pacientov so statínmi a bez statínov

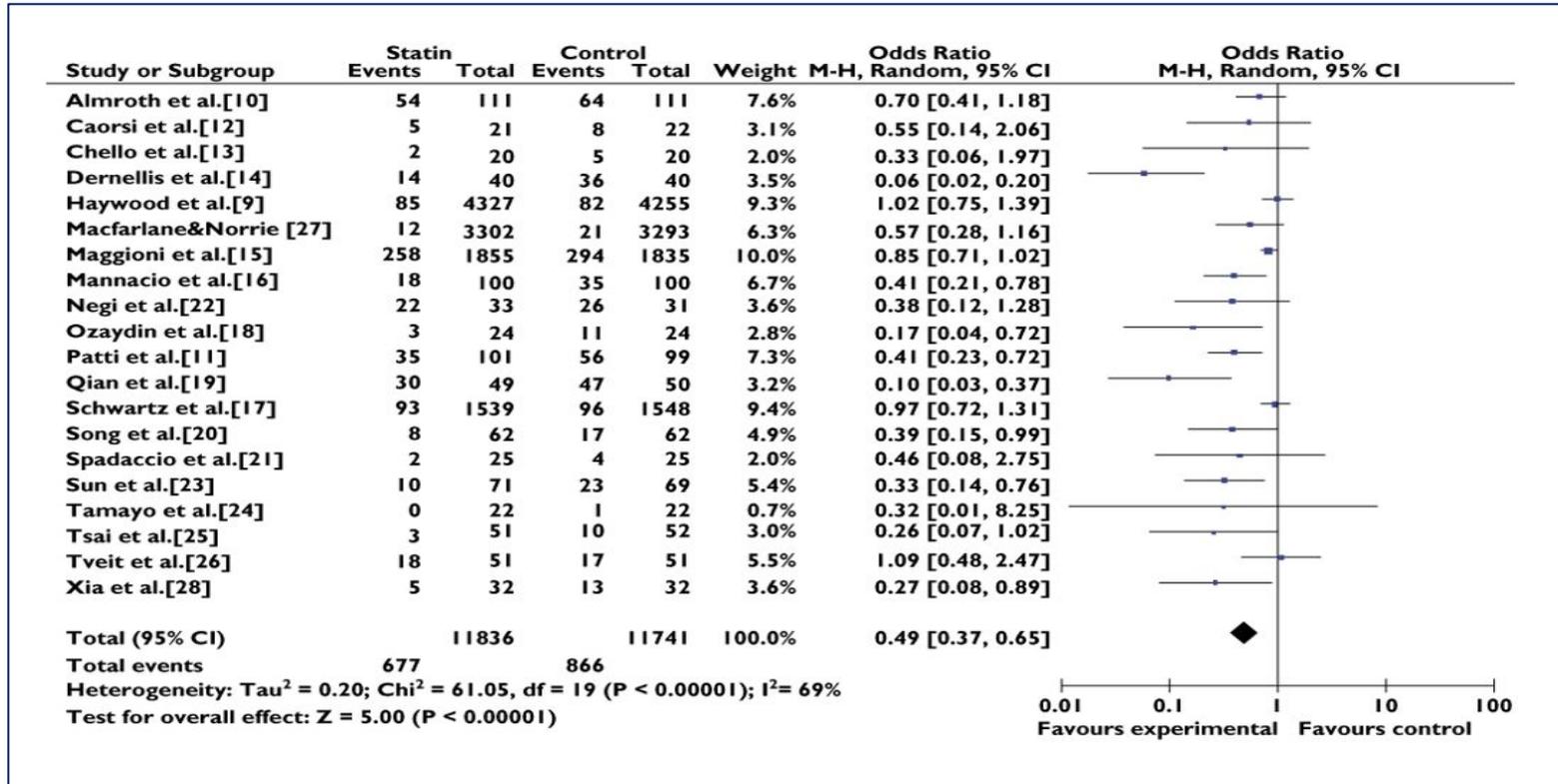


Kumulatívna krivka incidencie recidívy AF v porovnaní pacientov s a bez statínov pomocou propensity-matched párov



Liečba statínmi asociovaná s dlhodobým zníženým rizikom recidívy AF po úspešnej kardioverzii.

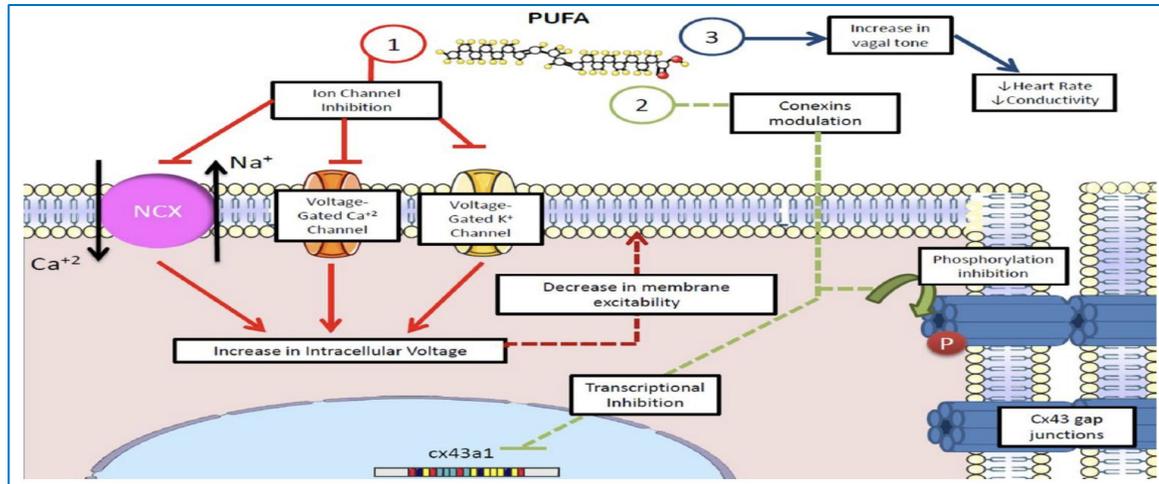
STATÍNY V PREVENCII FIBRILÁCIE PRED SIENÍ META-ANALÝZA KRŠ



ALLHAT, antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial;
 ARMYDA-3, atorvastatin for reduction of myocardial dysrhythmia after cardiac surgery study;
 MIRACL, myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering study;
 SToP AF trial, statin therapy for the prevention of atrial fibrillation trial;
 WOSCOPS, west of scotland coronary prevention study

Fangová metaanalýza - celkovo významne znížené riziko výskytu/recidívy AF

POLYNEENASÝTENÉ MASTNÉ KYSELÍNY (PUFA) ANTIARYTMICKÉ ÚČINKY



PUFA: polyunsaturated fatty acids; TXA2: thromboxane A2; TXA3: thromboxane A3; COX-1: cyclooxygenase 1; DAT: 1,2 diglyceride acyltransferase; TAG: triacylglycerides; NF-kB: nuclear factor kappa B; TLR-4: toll-like receptor 4; VLDL: very low-density lipoproteins. NCX: sodium-calcium exchanger; Cx43: connexin-43;
omega-3 mastné kyseliny: EPA (kyselina eikosapentaenová), DHA (kyselina dokosahehexaenová)

n-3 PUFA

1. stabilizácia membránového potenciálu znížením transmembránového ion trafficu;
2. inhibícia aktivity a expresie konnexínov, zníženie vodivosti tkaniva myokardu; (Konexíny štrukturálne podjednotky medzibunkových kanálov, gap junction proteins)
3. zvýšenie vagového tonusu, zníženie srdcovej frekvencie, vodivosti a excitability myokardu.

ASOCIÁCIA OMEGA-3 MK A FIBRILÁCIE PREDSIENÍ



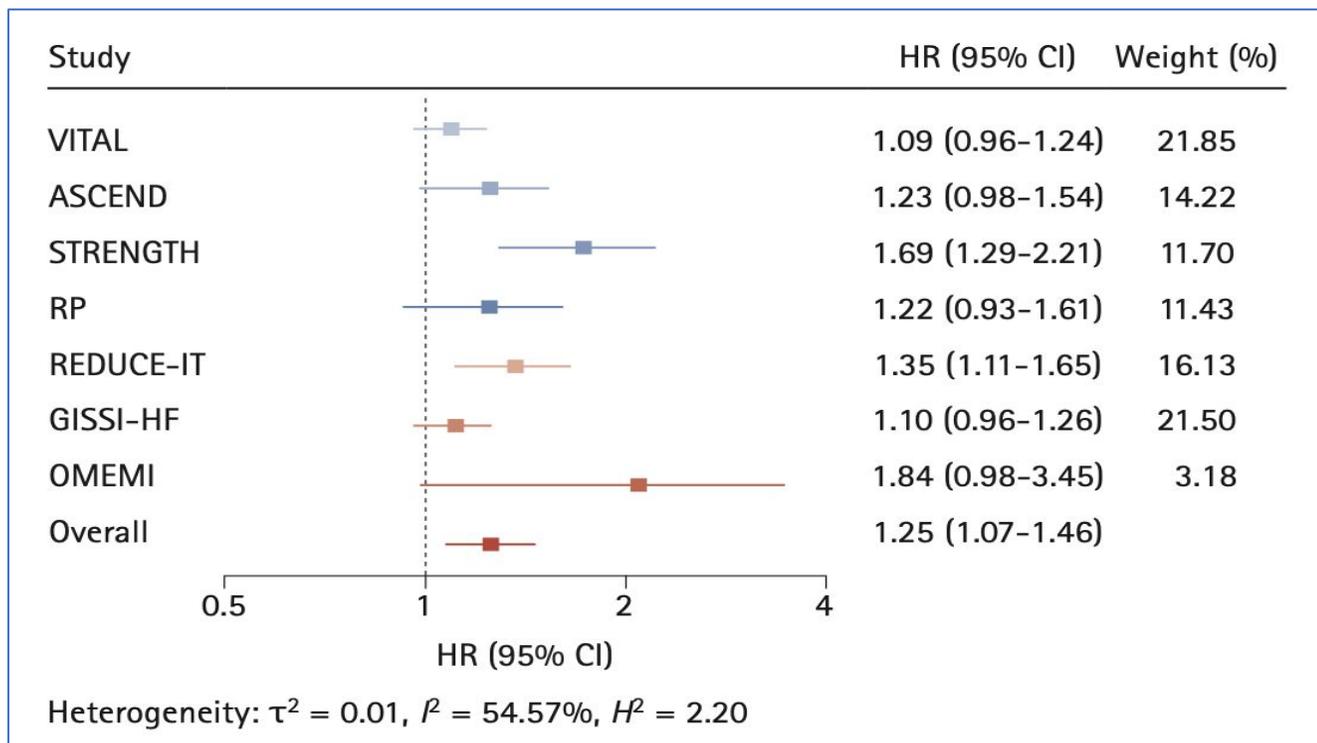
PIEZO1 kanály: vrťulová zostava s centrálnym pórom a 3 nahor zahnutými lopatkami.

- Po príjme sa PUFA inkorporujú do povrchových membrán kardiomyocytov. Účinok zmien sa líši v závislosti od rôznych typov PUFA. Prevládajúci účinok kyseliny dokosahehexaénovej má za následok zvýšenie funkcie PIEZO1 a zvýšený prílev Ca^{++} a iných katiónov
- Spoločne tieto zmeny predlžujú trvanie AP a zvyšujú sklon k oneskoreným následným depolarizáciám na spustenie AF a podporujú signalizáciu závislú od vápnika.

MOŽNÉ MECHANIZMY ANTIARYTMICKÉHO ÚČINKU PUFA

EFEKT	MECHANIZMUS
<ul style="list-style-type: none"> Redukcia vulnerability substrátu 	
<ul style="list-style-type: none"> Zmenená elektrofyziológia myocytov 	<ul style="list-style-type: none"> Modulácia vodivosti a prúdov iónových kanálov (napr. Na, K, vápnik typu L) (napr. Ito, I_k, nátriový prúd závislý od napätia) vedie k zníženiu excitability myocytov. Priama inhibícia kanála uvoľňovania iónov kalcia SR / gating ryanodínového receptora. Modulácia konnexínov.
<ul style="list-style-type: none"> Zmeny fosfolipidov membrány myokardiálnych buniek 	<ul style="list-style-type: none"> Inzercia n3-PUFA do bunkových membrán mení funkciu proteínov a signalizáciu: napr. protizápalové; antitrombóza – znížená agregácia a adhézia Tr prostredníctvom zníženej produkcie TXA2. Zmenené zloženie fosfolipidov membrány srdcových myocytov: zníženie n6-PUFA pri zvýšení n3-PUFA je antiarytmické - znížením dostupnosti iónov kalcia Zníženie koncentrácie NEFA proarytmickej membrány, zabránenie intracelulárnemu preťaženiu kalcium
<ul style="list-style-type: none"> Zmenená rovnováha metabolitov antiarytmík 	
	<ul style="list-style-type: none"> Zvýšený pomer prostacyklínu (antiarytmické) k TXA2 (proarytmické).
<ul style="list-style-type: none"> Zlepšená HRV 	
	<ul style="list-style-type: none"> Účinnok blokujúci vápnikové kanály na srdcových myocytov. Modulácia sympatického nervového systému.
<ul style="list-style-type: none"> Redukcia spúšťačov udalosti a remodelácie 	
<ul style="list-style-type: none"> Znížená ateroskleróza 	<ul style="list-style-type: none"> Znížený zápal platu a zvýšená stabilita platu; znížená neovaskularizácia.
<ul style="list-style-type: none"> Znížená trombóza 	<ul style="list-style-type: none"> Znížená agregácia trombocytov.
<ul style="list-style-type: none"> Znížená fibróza srdca 	<ul style="list-style-type: none"> Zvýšené hladiny cGMP, ktoré inhibujú srdcovú fibrózu vyvolanú TGFβ1 blokovaním fosforylácie a jadrovej translokácie Smad2/3, ako aj inhibičných účinkov na niektoré štrukturálne remodelačné signálne molekuly (napr. Akt, EGF).

ÚČINKY SUPLEMENTÁCIE OMEGA-3 MASTNÝCH KYSELÍN NA RIZIKO FIBRILÁCIE PREDSIENÍ



VITAL, Vitamin D and Omega-3 Trial; ASCEND, A Study of Cardiovascular Events in Diabetes; STRENGTH, Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia; RP, Risk and Prevention Study; REDUCE-IT, Reduction of Cardiovascular Events With Icosapent Ethyl-Intervention Trial; GISSI-HF, Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure; OMEMI, Omega-3 Fatty Acids in Elderly With Myocardial Infarction.

- **Riziko AF sa zvyšuje s dávkou omega-3 mastných kyselín.**
- **Metaanalýza siedmich RKŠ: zvýšené riziko AF spojené s PUFA bolo v štúdiách, ktoré používali > 1 g omega-3 mastných kyselín denne.**
- **Štúdie REDUCE-IT a STRENGTH: vysoké dávky omega-3 mastných kyselín, preukázali významné zvýšenie ($p = 0,003$) rizika AF o 5,3 % a 3,9 %.**
- **Suplementácia omega-3 mastnými kyselinami môže mať ochranný účinok proti koronárnym príhodám, ktorý je závislý od dávky (KŠ)**
- **PUFA pri znižovaní počtu incidentov POAF - zmiešané výsledky (Driscoll)**

AGONISTY RECEPTORA GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 ARYTMIE

AGONISTY RECEPTORA GLP-1:

- kontrola glykémie
- pleiotropné vlastnosti:
- neuroprotektívne
- kardioprotektívne
- protizápalové,
- stimulácia rastu nervov
- ovplyvnenie metabolizmu lipidov
- znižujú počet aterotrombotických príhod

	LEADER (n=9340)	ELIXA (n=6068)	SUSTAIN-6 (n=3297)	EXSCEL (n=14752)	Harmony Outcomes (n=9463)	REWIND (n=9901)	PIONEER 6 (n=3183)	AMPLITUDE-O (n=4076)
Drug	Liraglutide	Lixisenatide	Semaglutide	Exenatide	Albiglutide	Dulaglutide	Semaglutide	Efpeglenatide
Age, y	64 ± 7	60 ± 10	65 ± 7	62 ± 9	64 ± 7	66 ± 7	66 ± 7	65 ± 8
Sex	64%	69%	61%	62%	69%	54%	68%	67%
- Male	36%	31%	39%	38%	31%	46%	32%	33%
- Female								
Administration route	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous	Oral	Subcutaneous
Dosage	1.8 mg/d	10 µg/d or 20 µg/d	0.5 mg/w or 1 mg/w	2 mg/w	1,5 mg/w	1.5 mg/w	14 mg/d	4 mg/w or 6 mg/w
HbA1c %	8.7 ± 1.6	7.7 ± 1.3	8.7 ± 1.5	8.1 ± 1.0	8,7 ± 1.5	7.3 ± 1.1	8.2 ± 1.6	8.9 ± 1.5
Established CVD	81%	100%	83%	73%	100%	31%	85%	90%
History of HF	18%	22%	24%	16%	20%	9%	12%	18%
Follow up, y (median)	3.8	2.1	2.1	3.2	1.6	5.4	1.3	1.81
Key findings	Significantly reduced the risk of MACE	No significant impact on primary end-point	26% lower risk of MACE	Exenatide had no impact on primary end-point,	Significantly reduced the risk of MACE	Significantly reduced the risk of MACE	No significant reduction in MACE compared to placebo	Significantly lower risk of MACE and renal outcome events with

- výsledky štúdií konzistentne preukázali **KV prínosy vrátane zníženia závažných nežiaducich KV príhod.**

INCIDENCIA AF PRI LIEČBE SEMAGLUTIDOM (METAANALÝZA)

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		MH, Random, 95% CI
Administration = Oral						
PIONEER 4	1	285	0	142	1.4%	1.50 [0.06; 36.53]
PIONEER 5	1	163	1	161	1.9%	0.99 [0.06; 15.66]
PIONEER 6	6	1591	14	1591	15.8%	0.43 [0.17; 1.11]
PIONEER 11	1	390	0	131	1.4%	1.01 [0.04; 24.65]
Total (95% CI)	2429		2025		20.5%	0.53 [0.23; 1.24]

Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0$; $\text{Chi}^2 = 0.95$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.81$); $I^2 = 0\%$

Administration = Sc

SUSTAIN 6	26	1648	38	1649	58.9%	0.68 [0.42; 1.12]
STEP 1	2	1306	1	655	2.5%	1.00 [0.09; 11.04]
STEP 2	4	805	2	402	5.0%	1.00 [0.18; 5.43]
STEP 4	1	535	2	268	2.5%	0.25 [0.02; 2.75]
STEP 6	0	299	1	101	1.4%	0.11 [0.00; 2.75]
STEP HFpEF	3	263	12	266	9.2%	0.25 [0.07; 0.89]
Total (95% CI)	4856		3341		79.5%	0.59 [0.39; 0.91]

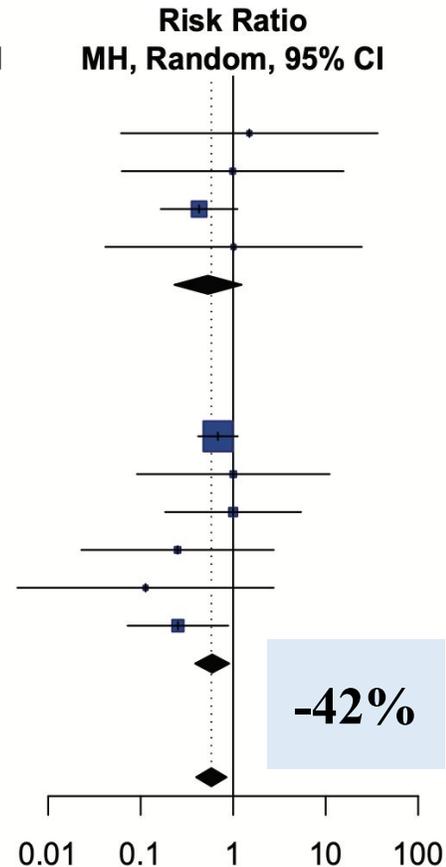
Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0$; $\text{Chi}^2 = 4.2$, $\text{df} = 5$ ($P = 0.52$); $I^2 = 0\%$

Total (95% CI) **7285** **5366** **100.0%** **0.58 [0.40; 0.85]**

Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0$; $\text{Chi}^2 = 5.19$, $\text{df} = 9$ ($P = 0.82$); $I^2 = 0\%$

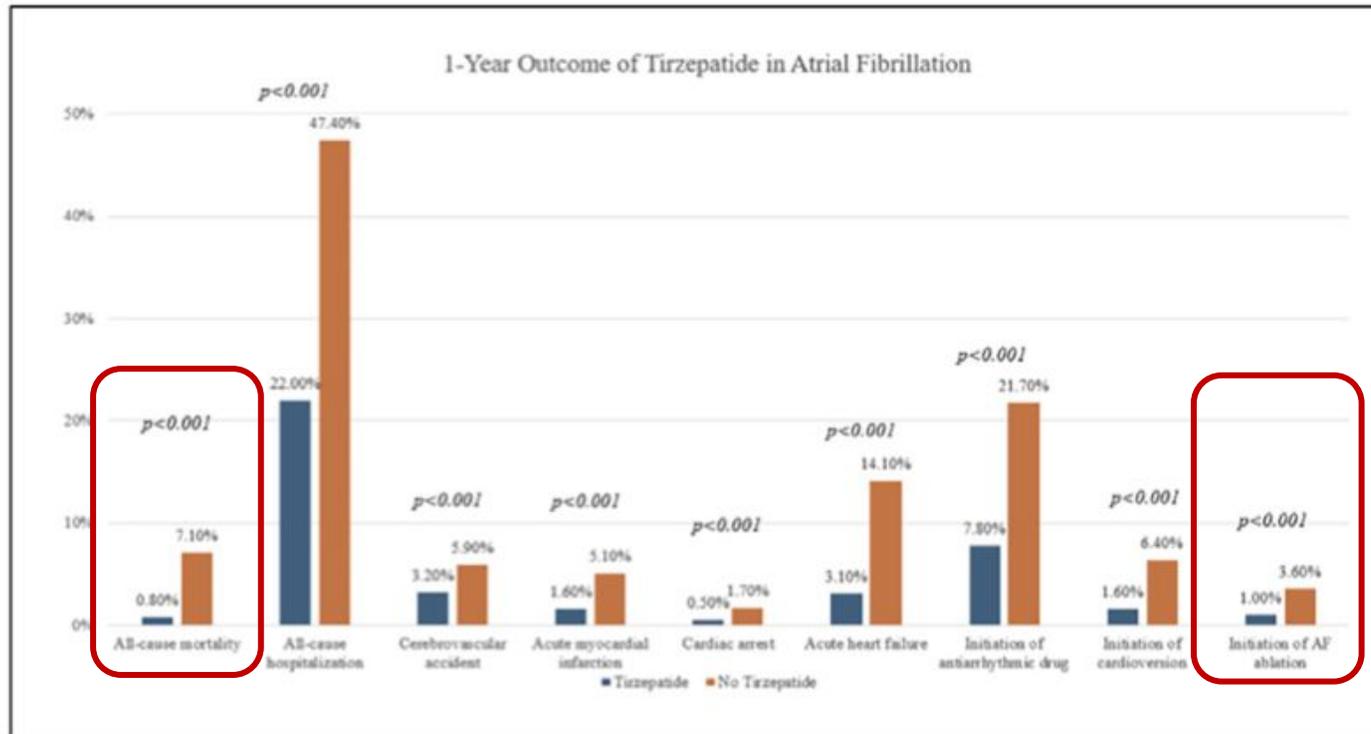
Residual heterogeneity: $\text{Tau}^2 = \text{NA}$; $\text{Chi}^2 = 5.15$, $\text{df} = 8$ ($P = 0.74$); $I^2 = 0\%$

Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 0.05$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.83$)



- Populácia jedincov s nadhmotnosťou prevažne s T2DM
- **GLP-1 RA semaglutid signifikantne znížil výskyt epizód AF – 42 %**
- Follow-up: 68 mesiacov;

TIRZEPATIDE V LIEČBE PACIENTOV S T2DM / OBEZITOU A AF



Užívanie tirzepatidu u pacientov s AF bolo asociované

- s 90% redukciou celkovej mortality,
- redukciou AF vyžadujúcej ďalšie intervencie a
- redukciou kardiálnych príhod.

AGONISTY RECEPTORA GLUCAGON-LIKE PEPETIDE-1 ARYTMIE

Wei J, et al. :

- Štúdia preukázala **neutrálny účinok GLP-1 RA na riziko závažných arytmií.**

Wu S, et al.

- Liečba GLP-1 RA **nebola spojená s celkovo vyšším rizikom arytmií**, čo preukazuje **dobrý KV bezpečnostný profil.**

Wu S, et al.

- Pre zistenie, **či je účinok GLP-1 RA špecifický pre liek potenciálne antiarytmický alebo arytmogénny a líši sa od dávky alebo východiskovej hodnoty BMI**, sú potrebné **d'alšie štúdie.**

Patel H, et al.

- **Užívanie GLP-1 RA u jedincov s obezitou je asociované so zníženou pravdepodobnosťou recidívy arytmie po ablácii AF, čo vedie k zníženiu potreby kardioverzie, AA liečby alebo reblácii AF.**

Wei J, et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on arrhythmias and its subtypes in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol.* 13:910256. doi: 10.3389/fendo.2022.910256. Wu S, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial *Diabetology & Metabolic Syndrome* <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00970-2>

REVIEW (2022) 14:195. Patel H, et al. Long-Term Impact of GLP-1 Receptor Agonists on AF Recurrence After Ablation in Obese Patients 2025, <https://doi.org/10.1111/jce.16737>

PROTIZÁPALOVÁ LIEČBA AKO UPSTEAM LIEČBA V MANAŽMENTE AF

KĽÚČOVÉ ŠTÚDIE O ÚČINKU PROTIZÁPALOVÝCH LIEKOV NA FIBRILÁCIU PREDSIENÍ

	Mechanism	Primary Use	Key Clinical Trials	Effect
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Inhibition of cyclooxygenase (COX) enzymes; inhibition of prostaglandin synthesis causes fluid retention	Analgesics and anti-inflammatory treatments	Pizzuto K et al. [113] (cross-sectional, prospective)	Positive
Chloroquine, hydroxychloroquine	Prolongation of an action potential duration that leads to a cease of arrhythmia in the mechanism of re-entrant excitation	Antimalarial drugs	Filgueiras-Rama D et al. [131] (prospective, comparative trial)	Positive
Antioxidants, e.g., quercetin;	Inhibition of lipid peroxidation; modulation of the MAPK signaling pathway; interference with the NFκB/TNFα pathway	A nutritional supplement; a regular component of a normal diet	Li D et al. [138] (prospective trial)	Positive
Ascorbic acid (vitamin C)			Trankle CR et al. [161] (prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled)	Positive
			Dehghani MR et al. [162] (prospective, non-randomized study)	Positive
Anti-IL-6 monoclonal antibody-tocilizumab	Reduction in the QTc interval duration	Inflammatory and autoimmune disorders; in adults with COVID-19 receiving systemic corticosteroids and supplemental oxygen or mechanical ventilation	Lazzerini PE et al. [28] (prospective, non-control trial)	Positive
IL-1β (interleukin 1β)—Canakinumab	Paracrine signaling of the inflammatory cascade	Cryopyrin-associated periodic syndrome, Muckle-Wells syndrome, familial cold auto-inflammatory syndrome	Krisai P et al. [140] (prospective, randomized trial)	Neutral
Glucocorticosteroids	Inhibiting the production of reactive oxygen species (ROS); actively suppressing the release of interleukin-1 beta (IL-1β) and interleukin-18 (IL-18) through direct inhibition of the NLRP3 inflammasome; inhibition of the release of histamine from mast cells	Autoimmune disorders and hematological diseases	Iskandar S et al. [156] (prospective, randomized)	Neutral
Colchicine	Inhibition of ROS production; active suppression of the release of IL-1β and IL-18 through direct inhibition of the NLRP3 inflammasome; inhibition of the release of histamine from mast cells	Gout flares; Familial Mediterranean Fever (FMF), Behçet's syndrome, pericarditis, and postcardiotomy syndrome	Deftereos s et al. [325] (prospective, randomized control study)	Positive

	Mechanism	Primary Use	Key Clinical Trials	Effect
Statins	Reversible competitive inhibition of HMG-CoA reductase; impairment of the mevalonate pathway; sphingosine-1-phosphate pathway activation; increase in Ca ²⁺ concentration and further promotion of Ca ²⁺ -signaling pathways involving pathological overactivation of cardiac type 2 ryanodine receptors; activation of the Akt/Nrf2/HO-1 pathway, which delivers heme oxygenase-1 (HO-1)—structural remodeling suppression		Albert MA et al. [186] (prospective, randomized control study)	Positive
Omega-3 polyunsaturated fatty acids	Reduction in thromboxane A2 activity; antioxidative properties; decreasing substantially pro-inflammatory cytokines such as IL-6 and TNF-alpha; downregulation of nuclear factor kappa B (NF-κB), an essential mediator of the NLRP3 inflammasome; regulatory function of Ca ²⁺ ion distribution within the cardiomyocytes; the upregulation of the Cx43	Reducing triglyceride levels in blood serum, decreasing blood pressure, and potent anti-inflammatory properties	Bhatt DL et al. [234] (prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled) Nicholls SJ et al. [235] (prospective, randomized, double-blind)	Positive
Vitamin D	Attenuation of IFN-γ, TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, and IL-17 secretion, and increased anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10; regulation of the immune system directly via VDRs (vitamin D receptors); decrease in NLRP3 gene expression and activation, inhibiting further excretion of profibrotic cytokines	A nutritional supplement	Virtanen JK et al. [248] (randomized, double-blind, placebo-controlled)	Positive
Antidiabetic Drugs - sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors	Affect AMP-activated protein kinase (AMPK); decrease pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-1beta, and TNF-alpha production and reduce the M1/M2 macrophages ratio		Zelniker TA et al. [258] (prospective, non-randomized)	Positive
Glucagon-like peptide-receptor agonists (GLP-1RAs)—thiazolidinediones	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) activators; regulation of signal transduction pathways engaging tumor necrosis factor-α (TNF-α), transforming growth factor-β (TGF-β), superoxide dismutase, and Atrial Natriuretic Peptide (ANP); lowering connective tissue growth factor (CTGF) levels, reducing the production of reactive oxygen species (ROS)	Diabetes Mellitus; Heart Failure; Chronic Kidney Disease	Zhang X et al. [274] (prospective, randomized)	Positive
DPP-4 inhibitor	Promotes nitric oxide (NO) production, prevents mitochondrial membrane depolarization, enhances mitochondrial function, and stimulates mitochondrial biogenesis		Yamamoto T et al. [275] (prospective, randomized, animal model study)	Positive

SCHVÁLENÉ LIEKY S MOŽNÝMI ANTIARYTMICKÝMI VLASTNOSŤAMI

LIEK	CIEĽ	PÔVODNÁ INDIKÁCIA	ZMENENÁ INDIKÁCIA	AKTUÁLNY KLINICKÝ STAV (KŠ)
BOTULOTOXÍN typ A	neurotoxín, ktorý znižuje exocytotické uvoľňovanie acetylcholínu z nervových zakončení	<ul style="list-style-type: none"> - Kozmetické ošetrenia - Neurologické ochorenia - Poruchy močového mechúra 	<ul style="list-style-type: none"> - Prevenia komorových arytmií po IM - Prevenia POAF 	<ul style="list-style-type: none"> • Prevenia pooperačnej AF - KŠ skúmali antiarytmický potenciál injekcií botulotoxínu A do ganglionových plexov počas operácii na otvorenom srdci na prevenciu pooperačnej AF - iba jedna zo štúdií preukázala významný rozdiel medzi injekciami botulotoxínu A a placebom. - Súčasná prebiehajúca štúdia BOTAF (Prevention of Atrial Fibrillation by Botulinum Toxin Injections) • Prevenia komorových arytmií po IM. - Predklinická štúdia preukázala, že injekcia botulotoxínu A do ľavého ganglion stellatum na psom modeli chron. IM viedla k inhibícii funkcie ľavého ganglion stellatum, čo zlepšilo HRV a zmiernilo remodeláciu komôr, zlepšilo funkciu srdca a zabránilo VA 30 dní po indukcii IM.
METFORMÍN	aktivátor kinázy aktivovaný 5'adenozín monofosfátom	- Diabetes mellitus	- Upstream liečba pri AF	<ul style="list-style-type: none"> • užívanie metformínu asociované s nižším rizikom AF (obs. KŠ) • Možné zníženie rizika AF v porovnaní so štandardnou antidiabetickou liečbou • Antifibrotické vlastnosti metformínu preukázané v myšom modeli pľúcnej fibrózy, nie je známe, či sa rovnaké účinky vzťahujú na srdcovú fibrózu.

SCHVÁLENÉ LIEKY S MOŽNÝMI ANTIARYTMICKÝMI VLASTNOSŤAMI

LIEK	CIEĽ	PÔVODNÁ INDIKÁCIA	ZMENENÁ INDIKÁCIA	AKTUÁLNY KLINICKÝ STAV (KŠ)
KOLCHICÍN	NLRP3 inhibítor inflamasómu prostredníctvom vlastností narúšajúcich mikrotubuly	- Dna - Familiárna stredomorská horúčka	-Terapeutický potenciál - ateroskleróza, - perikarditída, - SZ, IM, - pooperačná AF -Terapeutické nízke dávky kolchicínu sú bezpečné.	<ul style="list-style-type: none"> • Kolchicín v klinickej indikácii ako AAD. - testovaný najmä na prevenciu pooperačných AF po operácii na otvorenom srdci a katétrovej ablácii. - KŠ - rozporuplné výsledky - V súčasnosti sa v 4 KŠ skúma antiarytmický potenciál kolchicínu u pacientov s AF
KANAKINUMAB	Monoklonálna protilátka IL-1 β	- Ateroskleróza	- Recidívy AF po EKV u pacientov s perzistujúcou AF	<ul style="list-style-type: none"> • Účinky kanakinumabu na AF sa skúmali v malej pilotnej klinickej štúdii CONVERT-AF - hodnotila mieru recidívy AF po EKV u pacientov s pretrvávajúcou AF liečených buď kanakinumabom alebo placebom - Recidíva AF po 6 m bola 77 % pri placebe a 36 % v pri kanakinumabe, - nedosiahla konvenčnú štatistickú významnosť
DOXAPRAM	silný inhibítor TASK-1 kanálov	- Respiračný stimulant pri stredne ťažkom až ťažkom zlyhaním ventilácie a pri CHOCHP	- Kardioverzia paroxyzmálnej alebo perzistentnej nevalvulárnej AF	<ul style="list-style-type: none"> • pKŠ: antiarytmický potenciál doxapramu u ošipáných. • Doxapram sa v súčasnosti skúma na kardioverziu paroxyzmálnej alebo perzistentnej nevalvulárnej AF u pacientov v štúdii DOCTOS (Kanály TASK-1 (K2P3.1) sú prevažne exprimované v predsieňovom tkanive a zdá sa, že sú regulované nahor, pokiaľ ide o úroveň expresie a funkciu u pacientov s AF)

ODPORÚČANIA PRE UPSTREAM LIEČBU NA PREVENCIU AF PRI ZÁKLADNÝCH KOMORBIDITÁCH

ODPORÚČANIA	T	H
• Použitie ACEI/ARB na primárnu prevenciu AF u pacientov s hypertenziou a hypertrofiou ľavej komory.	IIa	B
• DIURETIKÁ sa odporúčajú u pacientov s AF, SZ a kongesciou na zmiernenie symptómov a uľahčenie manažmentu AF	I	C
• Použitie ACEI/ARB A B-BLOKÁTORA na primárnu prevenciu AF u pacientov so srdcovým zlyhávaním a zníženou ejekčnou frakciou.	IIa	A
• INHIBÍTORY SGLT2 sa odporúčajú pacientom s SZ a AF bez ohľadu na EF ĽK pre redukcia rizika hospitalizácie pre HF a kardiovaskulárnej smrti.	I	A
• ÚČINNÁ KONTROLA GLYKÉMIE sa odporúča ako súčasť komplexného manažmentu RF u jedincov s diabetes mellitus a AF, aby sa znížila záťaž, recidíva a progresia AF.	I	C
• Neodporúča sa použitie ACEI/ARB a statínu na primárnu a sekundárnu prevenciu AF u pacientov bez základných komorbidít.	III	B

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AF, atrial fibrillation; ARB, angiotensin-receptor blocker; COR, class of recommendation; GOR, grade of recommendation; LOE, level of evidence; MINDS, Medical Information Network Distribution Service.

ZÁVER

- **Súčasná antiarytmiká majú obmedzenú účinnosť a často sú asociované s nežiaducimi účinkami.**
- **“Nearytmiká“ s antiarytmickými vlastnosťami, ako sú blokátory RAAS, silné protizápalové a antioxidačné látky môžu znížiť proarytmické faktory, vývoj substrátu arytmie zabránením štrukturálnej a elektrickej remodelácie myokardu.**
- **Očakáva sa, že úpravou substrátu pre arytmie tieto stratégie zabránia ich vzniku, recidíve alebo prechodu do permanentných foriem.**
- **Otázkou je, či je tento prístup skutočne účinný sám o sebe alebo je aspoň doplnkom ku konvenčným stratégiám kontroly rytmu.**
- **Vyžaduje sa objasnenie najvhodnejšej cieľovej populácie, najvhodnejšieho lieku, dávky lieku a načasovania intervencie.**
- **Nearytmické antiarytmiká môžu byť paradigmou pre vývoj nových liekov zameraných na prevenciu výskytu život ohrozujúcich komorových arytmii a škodlivých predsieňových arytmii.**

ĎAKUJEM ZA POZORNOST



KARDIOCENTRUM
FNsP J.A.Reimana
PREŠOV