

A jódmentes szintetikus amiodaron-kongéner dronedaron odüsszeája: az antiarrhythmias gyógyszerfejlesztés szürke fejezete

Odyssey of the noniodinated synthetic amiodarone derivative dronedarone: a grey chapter of the antiarrhythmic drug development

Fazekas Tamás, c. egyetemi tanár, CSc/PhD, DSc, FESC

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar
fazekas.tamas@med.u-szeged.hu

Initially submitted September 23, 2017; accepted for publication October 14, 2017

Abstract

Dronedarone is a novel synthetic noniodinated benzofuran derivative that has been developed to eliminate the adverse effects of the most effective and commonly used antiarrhythmic drug, amiodarone. Dronedarone's electrophysiological spectrum is largely similar to that of 'multichannel' inhibitor//multitarget amiodarone. Some prospective, randomized, controlled clinical trials (DAFNE, EURIDIS/ADONIS, ERATO, ATHENA) have already suggested safety (low proarrhythmic potential, and lack of organ toxicity), sinus rhythm maintaining and/or ventricular rate controlling efficacy of dronedarone (800 mg/day). Opposing these, ANDROMEDA and PALLAS trials raised safety concerns for patients with systolic/congestive heart failure (CHF) and severe left ventricular dysfunction (LVEF \leq 35%; NYHA III-IV) by doubling the cardiovascular mortality. Dronedarone could be useful second- or third-line agent for some of low-risk symptomatic intermittent (paroxysmal/persistent) AF patients who require rhythm control. Despite the fact that dronedarone does not contain iodine, there were reported severe liver injuries (in some cases requiring urgent liver transplantation) and lung toxicity. Dronedarone should not be used for patients with CHF, those with left ventricular dysfunction (LVEF \leq 35%) and/or permanent AF. Subsequent and pooled indirect (meta)analyses showed increased all-cause and cardiovascular mortality and expanding heart failure exacerbations while using dronedarone across wide groups of populations. Until now, dronedarone's place in the management of AF remained largely undefined and in the grey zone, primarily because of its relative lack of efficacy and safety. The whole dronedarone scenario thus far is an example of enthusiasm surpassing the evidence based concerns and one has to struggle to find a low-risk atrial fib population/patient where it would be more effective instead of being more unsafe. New pharmacotherapeutic options are needed urgently.

Kulcsszavak: antiarrhythmias farmakoterápia; pitvarfibrilláció; amiodaron; dronedarone

Keywords: antiarrhythmic pharmacotherapy; atrial fibrillation; amiodarone; dronedarone

„we are still on the quest to find a good, effective and safe antiarrhythmic”

Gregory YH Lip

„mindig lehetetlennek tűnik, mielőtt megcsinálod”

Nelson Mandela

A dolgozatot a 80. éves Papp Gyula akadémikusnak ajánlom

A dronedaron az amiodaronéhoz hasonló kémiai szerkezetű antiarrhythmias gyógyszer. Jódmentes szintetikus benzofurán-származék, amelyet azzal a céllal fejlesztettek ki, hogy kiiktassák a mindmáig leghatásosabb és leggyakrabban alkalmazott anti-tachyarrhythmias gyógyszer, az amiodaron (Cordarone™) nem kívánatos extracardialis/toxikus hatásait. Elektrofarmakológiai hatásspektruma hasonlít a *multichannel* [csaknem valamennyi befelé irányuló (depolarizáló) és kifelé áramló (repolarizáló) transsarcolemmalis kationáramot gátló] amiodaronéhoz. A jó kamrafunkcióval [balkamrai ejekciós frakció = LVEF > 45%] rendelkező, visszatérő/intermittáló (paroxysmalis és/vagy perzisztens) pitvarfibrillációban (*atrial fibrillation* = AF) szenvedő betegeken korábban végzett, prospektív, internacionális, placebókontrollcsoportos vizsgálatok (DAFNE, EURIDIS/ADONIS, ATHENA, ERATO) eredményei azt sejtették, hogy a per os dronedaron (2 x 400 mg/die)-terápia a rövidebb-hosszabb ideig fennálló AF-et rohamok/attakok megelőzésének, a sinusritmus megőrzésének („ritmuskontroll”) és/vagy a pitvarfibrilláció (AF = *atrial fibrillation*) okozta szapora kamraműködés („kamrafrekvencia-kontroll”) csökkentésének és a sok betegnél pánikkeltő palpitatio mérséklésének effektív és klinikailag biztonságos farmakológiai eszköze lesz. A viszonylag rövid idő után félbeszakított nagyobb mintaszámú, randomizált, placebókontrollcsoportos ANDROMEDA és PALLAS vizsgálatok, és az eladdig e3lvégzett klinikai vizsgálatok indirekt meta-analízisei bizonyították, hogy dronedaron pangásos systolés szívelégtelenségben (CHF = *congestive heart failure*) szenvedő, rossz balkamra-funkciójú (LVEF ≤ 40%) és/vagy permanens/állandósult AF-ben szenvedő pácienseknek nem adható, mert ebben a kohorszban növeli az össz- és szív-ér rendszeri halálozást. Miután a szelektált, viszonylag kicsi cardiovascularis (CV = szív-ér rendszeri) kockázatú betegcsoportokon végzett klinikai farmakológiai vizsgálatok eredményei reménykeltőek voltak, a dronedaron (Multaq™) forgalombahozatalát a *Food and Drug Administration* (FDA), majd a *European Medicines Agency* (EMA) 2009-ben engedélyezte. Megkezdődhetett az antiarrhythmicum széleskörű *real-world/world-wide* alkalmazása, kezdetben csupán öt-hat országban, később világszerte.

A kezdeti, sokak szerint megalapozatlan lelkesedés/*hype* elsősorban a lágy végpontnak (*soft surrogate*) tartott, CV okra visszavezethető hospitalizáció számának csökkenését alátámasztó ATHENA-vizsgálat után felerősödő agresszív gyógyszergyári kampány és az AF megelőzésére alkalmas, effektív és mellékhatásmentes antiarrhythmicum hiánya/szüksége nyomán alakulhatott ki. Az amiodaron és a dronedaron AF-megelőző hatását szemtől szemben (*head-to-head*) összehasonlító DIONYSOS-vizsgálatot is hamar (hét hónap után) felfüggesztették, mert az amiodaron a posztkardioverziós perzisztens AF megelőzésében sokkal hatásosabbnak bizonyult, mint a dronedaron. A placebókontrollcsoportos vizsgálatok eredményeit biostatistikailag összesítő meta-analízisek azt is bizonyították, hogy az anyavegyület, ti. az amiodaron (az AF-profilaxis tekintetében) az után)követési időtől függően, kétszer-háromszor effektívebb, mint a jódmentes kongéner. A gyógyszert kongresszusi előadásaiokban kitartóan népszerűsítő „véleményformáló” kardiológusok a kétségeket ébresztő eredmények láttán inkább azt hangsúlyozták, hogy

a dronedaron AF-megelőző hatásossága/*efficacy* (az amiodaronhoz viszonyítva) valóban szerény, ellenben nem toxikus és kevés mellékhatása van.

A forgalombahozatal után, a posztmarketing időszakban (IV. fázis), amikor a meglehetősen drága (és a társadalombiztosítás által csak néhány országban támogatott) készítmény már csaknem valamennyi európai és tengerentúli országban a gyógyszerpiacra került, egy-két éven belül kiderült, hogy az új antiarrhythmicum korántsem olyan biztonságos, mint korábban hittük, és nem tesz eleget a gyógyszerbiztonságosság (*safety first*) újabban érvényes (kétségtelenül egyre szigorúbb, több gyógyszer-tervező -gyártó laboratóriumot az antiarrhythmias gyógyszerfejlesztés felfüggesztésére kényszerítő) követelményeinek. Májkárosító hatása szerencsére nagyon ritkán jelentkezik, de ha mégis, a beteg életét veszélyeztető heveny májelégtelenség csak sürgős májátültetéssel gyógyítható. Noha a molekula jódmentes, tüdő-toxikus (alveolitis, interstitialis pneumonitis, fibrosis), pajzsmirigy-működészavart és immunvasculitist okozó hatása van, s állapotrosszabbodást okozó gyógyszer + gyógyszer-interakcióinak száma is nagy. Nagy CV kockázatú betegekben QT-intervallumot prológnáló és kamrai proarrhythmias aktivitása is van [bigeminiát, *torsades de pointes* kamrai tachycardiát (VT = *ventricular tachycardia*) indukálhat]. Kizárólag szájon át adható, gastrointestinalis mellékhatásai azonban gyakoriak és sokfélék (nausea, hányás, erős hasmenés). Az AF megszüntetésére (gyógyszeres kardioverzióra) „oralis bolus”-terápiára (a propafenonnal, flekainiddel vagy ranolazinnal ellentétben) alkalmatlan. Nem adható organikus szívbetegség talaján kialakuló ventricularis szívritmus-zavarokban, permanens AF-ben, CHF-ben (NYHA III-IV), veseelégtelenségben (kreatinin-clearance < 30 ml/min) és terhességben. Ha a kamrai repolarizációs idő (az EKG QT-intervalluma) 500 ms-nál hosszabb és/vagy a dronedaron-kezelés alatt eléri ezen proarrhythmiasával fenyegető határértéket, adagolását a *torsades de pointes* VT fellépésének rizikója miatt fel kell függeszteni.

Az eddig elvégzett és publikált véletlen bevásztásos, kontrollált klinikai vizsgálatok és meta-analízisek eredményeinek, valamint a forgalomba hozatal után világszerte gyűjtött „posztmarketing” klinikai tapasztalatok tükrében leszögezhető, hogy a dronedaron egyfelől az intermittáló AF megelőzésének *gyenge* gyógyszere, másfelől (a klinikai kipróbálás kezdeti szakaszában reméltekkel ellentétben) *nem is elég biztonságos*, úgyhogy kifejlesztése nem hozott a klinikai tachyarrhythmias terápiájában számottevő előrelépést. Alkalmazása az utóbi években világszerte alábbhagyott, a reálsan indokolt indikációs kör egyre kisebb: ma már a sinusritmus megőrzése végett csupán tüneteket okozó, intermittáló, spontán megszűnésre hajlamos, AF-ben/pitvarlebegésben (AFlu), anatómiailag ép (*lone AF/AFlu*), vagy minimálsan károsodott szívvel, kicsi CV kockázattal és normáls májműködéssel bíró betegeknek rendelhető. A *European Medicines Agency* (EMA) a dronedaron alkalmazását csak akkor tartja (az előbb felsorol feltételek szem előtt tartásával) indokoltnak, ha minden más egyéb farmakoterápiás/antiarrhythmias gyógyszeres próbálkozás sikertelen volt, noha az eddig összegyűlt klinikai tapasztalok alapján a Multaq™ ezekben az esetekben is ineffektív. A gyógyszer okozta mérsékelt kreatinin-vérszintemelkedés vesefunkcióromlás látszatát kelti, s arra készítheti az (egyelőre ártalmatlannak vélt/minősített hatást nem ismerő) orvost, hogy vesén át kiürülő gyógyszer(ek) (pl. a renálsan eliminálódó ACE-gátló) adagját csökkentse, ami azután (pl. CHF-ben) állapotrosszabbodást okozhat.

Az antiarrhythmias (szívritmuszavar-megelőző és/vagy -megszüntető) gyógyszerek több mint száz éves történetének áttekintése után nem tekinthető pesszimiztikusnak az eddig sokszor ismételt megállapítás: *we are still on the quest to find a good, effective and safe antiarrhythmic* (3,18,19,21,23,29,35,56,76). Vítathatatlan, hogy az antiarrhythmias gyógyszertervezés és -fejlesztés nem tudott lépést tartani az utóbbi évtizedekben robbanásszerűen (főképp instrumentálsan) fejlődő intervenciós (techno)kardiológia előrehaladásával (10,25,29,36,47,50,62). Végleges pitvarfibrilláció (*atrial fibrillation* = AF)--mentességet nyújtó, tartósan/per os adható, nem kívánatos hatásoktól és gyógyszer + gyógyszer/táplálék-interakcióktól

mentes „ideális” antiarrhythmicummal, noha a gyógyszeripar ilyen irányú szelemi erőfeszítései és financiális befektetései évtizedek óta gígásziak, mind a mai napig nem rendelkezünk (15,22,28,35, 48,57,75,85)..

A világ valamennyi orvosát megdöbentették az 1970-es évek végén és a 80-as években kifejlesztett antiarrhythmicumokkal (jobbadán szívinfarktusos betegeken) végzett viszonylag nagy mintaszámú, prospektív, véletlen beválasztásos, placebokontrollcsoportos (*evidence-based*) klinikai tanulmányok eredményei (25,85). A „paradigmaváltó” CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*) bizonyította, hogy a szívizomsejtek depolarizációjért (a transzmembrán akciós potenciál villámgyors [cca. 1 ms-os] felszálló 0. fázisáért) felelős rapid Na^+ -beáramlást és az ingerület tovaterjedését lassító anti-tachyarrhythmias gyógyszerek (CAST I: flekainid, enkainid; CAST-II, moricizine/ethmozin) megszüntetik vagy nagymértékben csökkentik a (poszt)infarktusos betegek *ventricularis extrasystoliáját* (VES), ellenben, mindannyiunk megdöbbenésére, szignifikánsan növelték e betegek halálának relatív kockázatát és gyakoriságát (25,33,34,82,85). . A mortalitás-növekedés hátterében, mai tudásunk szerint, elsősorban ezen gyógyszerek kardiodepresszív (a szívizom elektromos és/vagy mechanikai működését deprimáló) és/vagy proarrhythmias/profibrilláns (végzetes kamrai tachycardiát = VT-t/kamraremegést = VF-et) előidéző hatása áll(t) (32,33,48,53,60,77).

Az experimentális szív-elektrofarmakológia és gyógyszerkutatás „bibliája” mind a mai napig a *Szekeres László* (1921-2012) és *Papp Gyula* (1937-) által angolul publikált monumentális (448 lapon 1293 cikket földolgozó) monográfia (*Experimental cardiac arrhythmias and antiarrhythmic drugs*, 1971; 75), amely a kinin/kinidin (*Wenckebach*, 1914) felfedezésétől és gyógyszerpiacra bocsátásától 1970-ig minden fontos szívritmuszavarra és antiarrhythmias vegyületre/gyógyszerre vonatkozó elektrofarmakológiai, patofiziológiai, gyógyszerészi kémiai, *in vitro* és *in vivo* állatkísérletes adatot ismertet, beleértve a szegedi munkacsoport már akkor nemzetközi visszhangot kiváltó saját kutatási eredményeit (19,21,63,80,81).. A nagszabású forrásmunka nemzetközi sikere megalapozta a szegedi cardiovascularis (CV) iskola kiválóságainak nagyívű, világszerte ismert és respektált szakmai-tudományos munkásságát, nemzetközi elismerések, tisztségek és kitüntetések odaítélésével (fém)jelzett életpályáját (63,80,81). Amikor Papp Gyula és tanszéki elődje, a szegedi keringésfarmakológiai iskola tulajdonképpeni megalapítója, Szekeres László meglátogathatták a két szakmateremtő amerikai világnagyság, *Brian F. Hoffmann* (1925-2013) és *Paul Crane* (1925-2003) kutatólaboratóriumait, örömmel vették tudomásul, hogy (fentebb említett) könyvük ott van az experimentális szív-elektrofiziológia úttörőinek irodai könyvtárában (81). Nyilvánvaló, hogy az idő múlása nem csökkentette az enormis adattömeget és ismeretanyagot tartalmazó, briliáns monográfia tudományos értékét. Nem volt véletlen, hogy amikor az utóbbi 60-70 év legjelentősebb kardiológusai [*Mauricio Rosenbaum* (1921-2003), *Albrecht Fleckenstein* (1917-1992), *Benjamin J Scherlag* (1932-), *Hein JJ Wellens* (1935-), *Berndt Lüderitz* (1940-), *Sergie S Barold* (1936-), *Pedro Brugada* (1952-) és mások] e sorok írójáról megtudták, hogy a szegedi egyetem belgyógyász-kardiológusaként munkakapcsolatban volt/van a grandiózus mű szerzőivel, elismerő szavak kíséretében emelték le könyvespolcukról a „Szekeres-Papp-bibliát”; én pedig elnyerhettem a (fölsorolt eminens kardiológusok) jóindulatú támogatását.

A szegedi Farmakológiai és Farmakoterápiái Intézet igazgatója (1991-2001), Papp Gyula akadémikus 2002 február 1.-i nyugállományba vonulása óta töretlenül folytatja kutató- és oktatómunkáját; azóta az intézetet *Varró András* (1954-) egyetemi tanár irányítja. Amikor a többek között Széchenyi-, Szent-Györgyi Albert-, Issekutz Béla-, Batthány-Strattmann László-díjjal és Hetényi Géza-emlékéremmel kitüntetett Papp Gyula akadémikus, rendes tag, emeritus professzorként átvette az MTA-SZTE Keringésfarmakológiai Kutatócsoportjának vezetését, a folyton folyvást újat kereső, célratörő, sohasem lankadó (*nunquam otiosus*), a nézeteltéréseket minden élethelyzetben nagystílusú és igazságosan kezelő kutatóprofesszor, megszabadulva

az intézetvezetés adminisztratív kötelmeitől, fölvirágoztatta az akadémiai kutatócsoport munkáját, annak tudományos és publikációs termékenysége tovább erősödött, színesedett (81). A nagy nemzetközi tekintéllyel bíró, mértéktartóan elegáns, rangra és életkorra való tekintet nélkül mindenkivel udvarias akadémikus személyes vonzereje (*1. ábra*) „méhkaptárként” vonzza a motivált egyetemi hallgatókat, fiatal kutatókat és doktoranduszokat.



1. ábra Papp Gyula akadémikus (1939-)

2017 augusztusában, nyolevanadik születésnapján. A kép az 1980-as évek első felében is készülhetett volna – az ünnepelt testi és szellemi frissessége, megjelenése, határozott járása, stílusa jottányit nem változott

A 80. születésnap alkalmából kiadott, a nagyívű életpálya 2002-2017 közötti időszakaszát aprólékosan áttekintő, tartalmilag és könyvészetileg egyaránt pompás, Varró Andrástól és *Baczkó Istvántól* szerkesztett könyv (81) olvasása közben e sorok íróját (aki Papp Gyulát csaknem 40 éve közelről ismeri) lenyűgözte a fiatal kutatókkal, PhD-jelöltekkel való széleskörű, felelős oktatói és emberi törődés, az időt sohasem sajnáló kutató- és tanítómunka, amelyet Papp akadémikus (noha ő maga szakmai-tudományos pályája során külföldön és idehaza egyaránt mindent „elért” és megkapott, amit csak lehet), az intézetben munkálkodó doktoranduszoktól sohasem sajnálta az időt, mindig rendelkezésükre állt, amikor Szegeden tartózkodott. Megerősíthetem, hogy ugyanez a gondos tudós-pedagógusi, mentori attitűd jellemezte az akkor még

társprofesszor Pappot már az 1980-as évek első felében is, amikor nemritkán „hajnali háromig” velem maradt intézeti irodájában, s értékeltük a vizsgálati eredményeket, „cizelláltuk” kéziratainkat. Visszaemlékszem, hogy a késő estébe nyúló munka során hamarabb elfáradtam (noha alig múltam 30 éves), mint a negyvenedik életévét átlépő, óriási munkabírású Papp Gyula). Mi sem jellemzőbb ezen dolgozat laureátjára, hogy pár nappal nyolcvanadik születésnapja előtt (2017 augusztus 25-én) kora este is csak munkahelyi dolgozósobájában találtam telefonvégen.

Ez a köszöntő, tisztelgő dolgozat a leghatásosabb, kedvezőtlen mellékhatás-spektruma dacára széles körben használt antiarrhythmias gyógyszerrel, az amiodaronról és kevésbé effektív új, jómentes származékáról, a dronedaronról szól (20, 55, 82, 86). Már e helyütt leszögezem, hogy Papp Gyula nemzetközileg is úttörő munkát végzett az amiodaron hatásmechanizmusának tisztázása területén. Papp 1968-1970 között *Edward Miles Vaughan Williams* professzorral (1918-2016) Oxfordban végzett (bretyliummal, propranolollal és a hypothyreosis szívhatásaival foglalkozó) munkái és közleményei tankönyvi adatok lettek és fontos részét képezik az antiarrhythmicumok *Vaughan Williams*-féle közismert klasszifikációjának. A szegedi farmakológiai intézet rendkívül sokrétű, félévszázados tudományos munkájából és a már említett komprehenzív monográfiából (75) kiderül, hogy az ún. „analóg-kutatás” nem mindig hozta meg a remélt eredményeket: erre példa a helyi érzéstelenítő prokainból kifejlesztett lidokain (32, 75, 76), A lidokain intravénásan befecskendezve megszünteti a heveny szívizom infarktus korai kórházi szakaszában fellépő [akkortájt az egyenáramú defibrillációt/kardioverzót kifejlesztő *Bernard Lown* (1921-) nyomán „figyelmeztető/warning” arrhythmianak nevezett, VT-t/VF-et „előrejelző”] ventricularis extrasystoliát (VES), a nagy mintaszámú vizsgálatok és meta-analízisek azonban bizonyították, hogy kardiodepresszív (bradyarrhythmia/magasfokú AV-blokkot kiváltó) és/vagy kamrai újraingerlődést (*reentry*-t) facilitáló hatása miatt a sokáig „népszerű” (gyakorta prehospitálisan intramuscularisab injiciált gyógyszer) növeli a szívinfarktusos betegek halálozását (32, 85). Mortalitásnövelő hatást észleltek a per os lidokain-analóg mexiletinnel végzett IMPACT (*International Mexiletine and Placebo Antiarrhythmic Coronary Trial*) tanulmányban, s csalódást okoztak a per os adagolható lidokain-kongének (tokainid, lidoflazin) is. A fluorozott lidokain-származék lidoflazin (Clinium™) jónéhány évig antianginás javallattal hazánkban is forgalomban volt; erős QT-intervallumot megnyújtó és proarrhythmias (*torsades de pointes* VT-t kiváltó) hatásáról angol és német folyóiratokban, valamint az *Orvosi Hetilapban* az első között számoltunk be a hetvenes években. Később a lidoflazin okozta kamrai proarrhythmia oly sokan és olyan gyakran észlelték, hogy a gyógyszert világszerte kivonták a forgalomból. A késői egyenirányító K^+ -áram gyors komponensét (I_{Kr}) szelektíven blokkoló, akciós potenciál időtartamot (*action potential duration* = APD)/kamrai repolarizációt (QT-intervallumot) prolongáló *d*-sotalollal (friss ésr égebbi) heveny szívinfarktusos (el)szenvedő betegeken végzett placebo-kontrollcsoportos SWORD (*Survival With Oral D-sotalol*) vizsgálatot is viszonylag hamar félbeszakították az antiarrhythmicummal kezelték körében észlelt markáns halálozásnövekedés miatt. A *d*-sotalolhoz hasonló hatásmechanizmusú (szelektív I_{Kr} -blokkoló) dofetilid néhány országban ma is forgalomban van, mivel a nagy mintaszámú [> 3000 ; (poszt)infarktusos és CHF-es betegeket is bevásztó] DIAMOND (*Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group*) vizsgálatok összegzésekor nem észleltek mortalitás-növekedést, ezen kemény végpont nézőpontjából a vizsgálat eredménye neutrális lett (19, 77). A dofetilid mégsem népszerű, sok kardiológustól előírt gyógyszer, mert (a vesefunkcióhoz való dózisillesztés nehézsége és) a QT(U)-intervallum-megnyúlás talaján fellépő *torsades de pointes* VT (folyamatos intracardialis elektrogram-regisztrálással megerősített) gyakorisága (5-10%) miatt nem tekinthető biztonságosnak, arról nem szólva, s adagolása minimum háromnapos kórházi megfigyeléssel (szívritmus-monitorozással és vesefunkció-ellenőrzéssel) kezdődhet (53,54). Nem váltak be azok az antiarrhythmias gyógyszerjelöltek sem, amelyek nem csupán az I_{Kr} -t, hanem a repolarizáció másik szereplőjének” tekinthető késői egyenirányító K^+ -áram lassú kinetikájú összetevőjét (I_{Ks}) is gátolják (azimilid, GLG-V-13), a kombinált $I_{Kr} + I_{Ks}$ -blokk ugyanis az erős repolarizáció-megnyúlással

szimultán rövid távon is fokozza a kamrai repolarizáció diszperzióját (26,36,54) és a szív proarrhythmia-hajlamát (34). Papp, Varró és a tőlük vezetett szorgos munkacsoportok elegáns kísérletei világelsőként bizonyították, hogy az *excesszív* repolarizáció-megnyúlás során I_{Ks} -megnyílás áll elő (ez az ún. „repolarizációs tartalék”), amely „védi” a szívizomsejteket és a kamraizomzatot az extrém akciós potenciál időtartam (APD/QT) megnyúlástól és az annak talaján fellépő, korai utódepolarizációtól indukált *torsades de pointes* VT-től (53,54). Az antiarrhythmias gyógyszerek adagolására vonatkozó, 30-40 év alatt összegyűjtött klinikai tapasztalatok felhívták a figyelmet, hogy a szívizomsejtmembrán kation (Na és/vagy K) csatornáit blokkoló orvosságok a ritmuszavarban szenvedő betegek 3-20%-ban, [sokszor a „tüneti/szubjektív javulás (pl. extrasystole-mentesség „biztosítása”) ellenére] növelik a szívkamrák arrhythmia-készségét, az életveszélyes/végzetes kamrai tachyarrhythmia (VT/VF) és/vagy a CHF fellépésének/rosszabbodásának kockázatát/gyakoriságát (8,18,24,27,28). A *post-CAST* érában, érthető módon, a korábbiaknál nagyobb hangsúlyt kap a gyógyszerjelöltek potenciális ritmuszavarkeltő és/vagy arrhythmia-súlyosbodást előidéző effektusainak Preklinikai/experimentális és klinikai tanulmányozása, a hatásosság (*efficacy*) és a biztonságosság (*safety*) egyenrangú és elfogulatlan összevetése (*safety and survival first*; 69,77). Számos antiarrhythmias céllal megtervezett, szintetizált és állatkísérletes modellekben kipróbált vegyület fejlesztését még a preklinikai szakban leállították, és nem kicsi azoknak a hatóanyagoknak/gyógyszerjelölteknek a száma sem, amelyekről a humán/klinikai (farmakológiai) kipróbálás során vagy már a forgalombahozatal után derült ki (sematilid, almokalant, azimilid, dronedaron), hogy nem biztonságosak. Vannak olyan antiarrhythmicumok, amelyek a klinikailag számottevő (5-9%-os) torsadogen aktivitás dacára több országban a gyógyszerpiacon maradtak (ilyen pl. a hazánkban nem forgalmazott, kizárólag intravénásan bevihető ibutilid/CorvertTM, amelynek alkalmazását néhány országban azon megfontolás alapján engedélyezték, hogy nagyon gyorsan eliminálódik az emberi szervezetből (4-5 óra), és az intenzív osztályon befecskendezett gyógyszer okozta *torsades de pointes* VT iv. magnéziummal vagy elektrokardioverzióval viszonylag könnyen megszüntetgető; 36). Néhány régebben előállított antiarrhythmicumot ma már csak ritkán, speciális javallattal/céllal alkalmazunk [mint pl. a mexiletint hosszú-QT-szindrómában; a kinidint Brugada-szindrómában a kardioverter-defibrillátor (ICD) beültetéséig; az ajmalint az EKG-n „rejtett” Brugada-szindróma fölfedésére, stb.). Az antiarrhythmias gyógyszerfejlesztés és klinikai fölhasználás hosszú idő óta tartó viszonylagos sikertelenségének (69) tudható be, hogy az utóbbi évtizedekben az AF és a többi arrhythmia gyógykezelésének előterébe a rohamosan fejlődő ún. nem gyógyszeres/intervenciós beavatkozások (implantálható antiarrhythmias eszközök, szívütemszabályzó-, kardioverter-defibrillátor-beültetés, transzkatóteres ablatív eljárások, sebészeti és ún. hibrid (műtéti + katé, műtétek) kerültek (10,23,25). Az *Európai Kardiológiai Társaság* (ESC) ez évi barcelonai kongresszusán előzetesen ismertetett többközpontú, randomizált CASTLE-AF (*Catheter Ablation versus Standard conventional Treatment with LEft ventricular dysfunction and Atrial Fibrillation*) tanulmányban 179 beteget katéterablációval, 184-et a konvencionális AF-vezérfonal útmutatása(i) szerint gyógyszerrel. Kezeltek. Mindkét csoport betegei zömében NYHA II. stádiumú CHF-ben szenvedtek és többségük (mindkét kohorszban) amiodaront kapott. A katéterablációs kezelés (3 év után) csökkentette a teljes és CV, s a Kaplan-Meier-görbe már hat hónap után a szívelégtelenséggel okolható kórházi kezelések számának szignifikáns csökkenését jelezte. A CASTLE-AF eredményei biztatóak, alapos megismerésükre azonban csak az *in extenso* publikáció megjelenése után nyílik lehetőség.

Napjainkban egyöntetű vélekedés, hogy optimális, igen hatásos, arrhythmia-specifikus, atoxikus, biztonságos (mellékhatásmentes) gyógyszer híján az antiarrhythmias farmakoterápiának csak bizonyos betegcsoportokban van létjogosultsága. Ha a klinikailag elhanyagolható pro(tachy)arrhythmias aktivitással bíró orvosságok (propafenon, *d,l*-sotalol, β -adrenerg-receptor-blokkolók, non-dihidropiridin Ca^{2+} -antagonisták) hatástalanok, az intervenciós/transzkatóteres ablatív beavatkozás(ok)nak ellenjavallata van vagy a tüneteket okozó, intermittáló AF-ben szenvedő beteg az invazív *redo* beavatkozás(ok) elvégzésébe nem egyezik bele és a jobb

életminőséget, nagyobb fizikai teherbírást nyújtó sinusritmust részesíti előnyben, ellenjavallat híján, *ultimum refugium*ként sor kerülhet az AF-profilaxis jelenleg leghatásosabb gyógyszerének, az amiodaronnak (Cordarone™) adagolására (15,37,41,48,83). Az amiodaronnak számos és sokféle nem kívánatos és szervtoxikus hatása van, úgyhogy csak a jól együttműködő (rendszeres ellenőrzést vállaló) beteggel való alapos megbeszélés/fölvilágosítás és kölesönös kockázatvállalás után rendelhető. Ugyanez elmondható a gyakorta (transzkatóteres ablációs kísérletek után is) kiújuló, súlyos tüneteket/panaszokat kiváltó AF-ről, ezeknek a betegeknek a száma ugyanis, a módszerek/(katéter)technikák látványos fejlődése dacára ma sem kicsi. Az amiodaron elektrofiziológiai jellemzésével Papp és Varró munkacsoportjai az elmúlt 30 évben sokat foglalkoztak és számos, a gyógyszer új típusú hatásait bemutató könyvfejezetük, publikációjuk jelent meg (61,62, 80, 82, 83); az amiodaron humán elektropatológiájának és klinikumának ismertetésében e sorok írója is részt vállalt. Az említett írásművekben taglalt elektrofarmakológiai és klinikai adatok e cikk olvasói számára jobbadán ismertek, ezért ezt az írást néhány (tőlem érdekesnek vélt) orvostörténeti adat fölvázolásával kezdem.

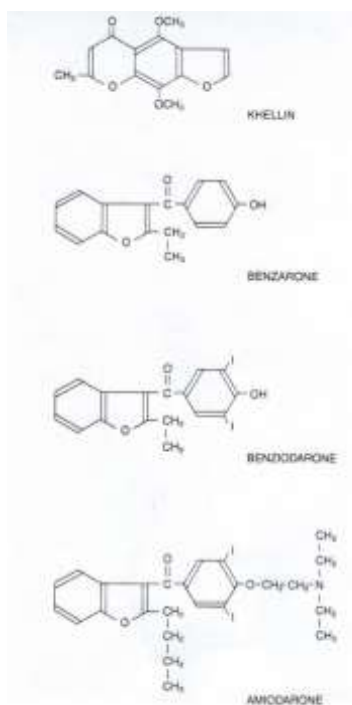
Amiodaron

A borostyánvirágúak (*Apiales*) rendjébe, az ernyősvirágúak (*Umbelliferae*) családjába tartozó *Ammi visnaga* (fogpiszkálófü; 2. ábra) Iránban, Egyiptomban, és számos mediterrán országban honos gyógynövény (arab neve „Khella”, a francia „herbe aux curesdents”; 1,37).



2. ábra A khellint tartalmazó gyógynövény,
az Ammi Visnaga (fogpiszkálófü)

A „khella” zsigeri simaizom-görcsoldó hatásáról már az Ebersz-papírusokban szó esik. Az „khella” spasmolytikus aktivitása csaknem teljes mértékben a gyógynövény khellin ($C_{14}H_{12}O_5$) tartalmának tudható be 3. ábra). A benzofurán-származék khellin kémiai szerkezetének tisztázása (1932) a kairói *Malik* érdeme (1). A gyógynövény szárított magvaiból készített főzetet már a régi gyógyászok is alkalmazták, ugyanis észrevették, hogy a decoctum képes a gastrointestinalum és a húgyutak görcseinek enyhítésére (43). A Nílus deltájában élő embercsoportokban akkortájt endémiás volt a schistosomiasis és az ahhoz nagyon gyakran társuló urolithiasis. Az antik kor gyógyászai a húgyúti „kólikát” évszázadokon át khellával kezelték (43). Az Ammi Visnaga főzete és tinktúrája már 1934-ben bekerült az Egyiptomi Gyógyszerkönyvbe.

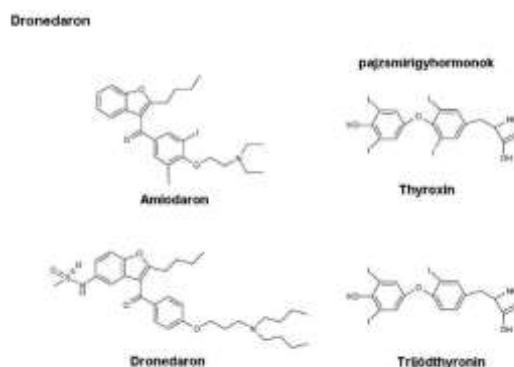


3. ábra Az amiodaron khellinből izolálható
felszintetikus (jódozott) benzofurán-származék

Gleb Vasil'evic Anrep (1891-1955) orosz származású farmakofiziológus, orvosegyetemi tanulmányait Szentpéterváron végezte. A Nobel-díjas orosz élettanász, *Ivan Petrovics Pavlov* (1849-1936) korán fölfigyelt a tehetséges orvostanhallgatóra és 1912-ben tanulmányútra küldte a világhírű *Ernest Starling* (1866-1927) kutatólaboratóriumába, ahol az ambíciózus medikus elsajátította a Starling-féle szív-tüdő-készítmény összeállításának és használatának módszertanát. A poliglott (hat nyelven beszélő) Anrep a cambridge-i egyetem professzora és a *Royal Society* tagja lett. 1927-ben angolra fordította *Pavlov* korszakalkotó könyvét (*Conditioned reflexes*). 1930-ban kinevezték a kairói egyetem élettani/farmakológiai tanszékének élére. A khellin szívre kifejtett jótékony hatásának fölfedezése valójában *serendipity*-nek (szerencsés, véletlenszerű megfigyelésnek/fölismerésnek) köszönhető. Anrep egyik technikusanak erős szívtáji fájdalmakat okozó angina pectorisa és veseköves kólikái voltak, amelyeket a laboratóriumi asszisztens az Egyiptomban már akkor népszerű khellinnel enyhíteni tudott. Tapasztalatait elmondta főnökének, aki ekkor elhatározta, hogy munkatársaival szisztematikusan tanulmányozzák a gyógynövénykivonat szívhatásait (1, 43). Kísérleteikben (*in situ* szív-tüdő-készítményen és altatott intakt kutyában) kimutatták, hogy a khellin növeli a coronaria-vérátáramlást, koszorúértágító hatása van. Az antianginás effektust klinikai körülmények között (38 stabil és/vagy nyugalmi/fekvő helyzetben is jelentkező angina pectorisban, valamint nyolc coronaria-occlusiót túlélő, posztinfarktusos betegen) is megfigyelték. Nagy hatású publikációjuk 1946-ban jelent meg a *British Heart Journal*-ben (1). *Anrep és mtsai* 1946-i dolgozatában a khellin anti-tachyarrhythmias hatásáról még esett volt szó.

Az Anrep-munkacsoport által megalapozott „khellin-ösvényen” elindulva a *Robert Charlier* (1935-2014) vezette brilliáns brüsszeli *Labaz*-kutatócsoport rengeteg benzofurán-származékot állított elő, amelyek közül az egyik (*Labaz 3428*) különösen hatásosnak bizonyult a különböző állatfajokban arrhythmogen anyagokkal/beavatkozásokkal (kloroformmal, CaCl_2 -vel, akonitinnal, acetilkolinnal, koszorúér-ligatúrával, elektromos ingerléssel) előidézett supraventricularis és kamrai arrhythmia megszüntetésében és/vagy

megelőzésében (7). A Labaz 3428 szintéziséről a belga munkacsoport először 1962-ben számolt be (7). Ez a két jódatomot tartalmazó benzofurán-származék (SR 33589) volt az amiodaron (CordaroneTM), melynek kémiai szerkezetéről viszonylag hamar kiderült, hogy hasonlít a pajzsmirigyhormonokéhoz (a thyroxin/T₄ és a trijothyroninéhoz/T₃; 4. ábra).



4. ábra Az amiodaron (bal oldalon, felül) és a dronedaron (bal oldalon, alul) kémiai szerkezete nagyon hasonlít a jobb oldalon látható pajzsmirigyhormonokéhoz

Az 1960-as évek második felében Charlier megkérte *Edward Miles Vaughan Williams*-t (1919-2016), az oxfordi Hertford College világhírű farmakológiai laboratóriumának akkori vezetőjét, hogy tárják föl és jellemezzék az amiodaron *in vitro* elektrofiziológiai tulajdonságait. Vaughan Williams a kísérletek elvégzésével az új-zélandi Otagói Egyetemről érkező *Commonwealth Fellow*-t, *Bramah N Singh*-et (1938-2014) bízta meg, aki, experimentális medicinában kevésbé jártos klinikus volt, és az ösztöndíjasként az idő tájt ugyanott dolgozó Papp Gyula segítségével sajátította el az intracelluláris mikroelektrod-technika kivitelezésének fortélyait; a magyar kutató segítette Singh-et az erősen lipofil benzofurán-származék feloldásának kitalálásában. A két, világhírűvé lett, oxfordi vendégkutató ekkor kötött életre szóló barátságot, amely a kaliforniai/los angeles-i egyetem kardiológus professzorává később kinevezett, az „amiodaron atyjának” titulált Singh elhunytáig tartott (71). *Vaughan Williams* és *Singh* alkották meg az antiarrhythmias gyógyszerhatások klasszifikációs rendszerét, amely az újabban nagyszámban létező „hibrid” hatásmechanizmusú gyógyszerek kifejlesztése dacára ma is használható kerete az antiarrhythmias gyógyszerhatások osztályozásának. Másfelől, „a Vaughan Williams-Singh-Papp-kutatóhármast munkái világossá tették, hogy igenis létezik olyan *antiarrhythmias/anti-reentry princípium*, melynek lényege a szívizomsejtek akciós potenciál időtartamának/repolarizációjának (APD) és effektív refrakter periódusának (ERP) terápiásan is jól kiaknázható megnyújtása (3. osztályhatás).

Singh (1938-2014) kísérleteit nyúlshívből izolált pitvari és kamrai multicelluláris szívizom-készítményeken végezte (71). Az amiodaron lipofiliája a transzmembrán akciós potenciálok paramétereinek mérését csak hat hétig tartó intraperitoneális (ip.) adagolás (20 mg/ttkg/nap) után lehetett elvégezni. Később kiderült, hogy ez a körülmény a kísérletsorozat szerencsés mozzanata volt, az akut/intravénásan és a krónikusan (tartósan, per os) adagolt amiodaron elektrofiziológiai hatásai ugyanis nagymértékben különbözőek (84). A gyógyszer erőteljesen (~30%) megnyújtotta pitvari és kamrai myocardium-készítményekben az akciós potenciál időtartamát (APD) és effektív refrakter periódusát (ERP), anélkül, hogy a nyugalmi membránpotenciált, továbbá az akciós potenciál amplitúdóját (a nyugalmi membránpotenciált) és felszálló szárának meredekségét számottevő mértékben befolyásolta volna (71,83). Fontos megfigyelés volt, hogy az amiodaron (a molekulatömeg 37,2%-a jód!) APD-ERP-prolongáló hatását thyroxin szimultán ip. adagolásával meg lehetett előzni, ami arra utalt, hogy az antiarrhythmias hatás létrejöttében a sarcolemmális pajzsmirigyhormon (T₃/T₄)-receptorok funkciójának gátlására visszavezethető szignáltranszdukció-inhibíciónak is szerepe lehet, hiszen a T₃-gátlás K⁺-csatorna-downregulációt és csökkent β-adrenerg-receptor génextpressziót okoz (62,84). A

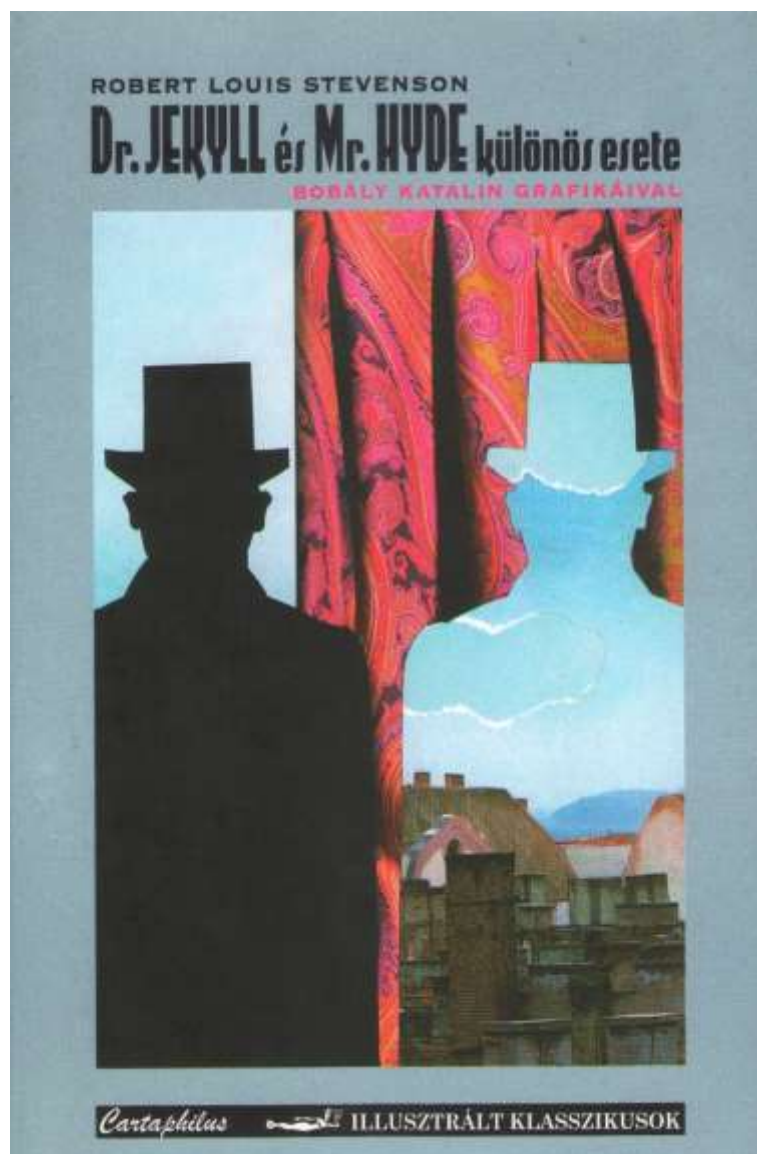
gyógyszer humán kipróbálásában a szívgyógyászat arculatát évtizedeken át meghatározó világnagyságok, az argentin *Mauricio B Rosenbaum*, a kamrai ingerületvezető rendszer trifascicuklaris szerkezetének felfedezője és *Philippe Coumel* (1935-2004), a párizsi Lariboisière egyetemi kórház több klinikai entitást és jelenséget (pl. a ma róla elnevezett, Coumel-típusú vagotóniás AF-et) fölfedező igazgató professzora, az arrhythmiai autonóm idegrendszeri szabályozásának tekintélyes szakértője vállalt úttörő szerepet. Kimutatták, hogy az amiodaronnak emberben is erős anti-tachyarrhythmias hatása van. Coumel és munkatársai arra is fölhívták a figyelmet, hogy az amiodaron nem csupán felnőttekben, hanem csecsemő- és gyermekkorban, mi több, a foetusban fellépő tachyarrhythmiai kioltására is alkalmas (23,25).

A több, mint félévszázada alkalmazott, az összes többi mindmáig kifejlesztett antiarrhythmicumnál hatásosabb amiodaron másik fő erénye, hogy (monoterápiában, kamrai repolarizációt megnyújtó gyógyszer és/vagy kórállapot híján) nincs klinikailag számottevő proarrhythmias (paradox arrhythmogen) hatása (~ *torsades de pointes* VT-t mindössze a betegek 0,7%-ában okoz). Az elhanyagolható proarrhythmias aktivitás egyik titkát éppen *Papp és mtsai* fejtették meg: kimutatták, hogy a hat hétig per os adagolt amiodaron az eredendően hosszabb APD-vel rendelkező Purkinje-rostokban rövidíti, a rövid(ebb) APD-vel rendelkező munkaizomsejteket tartalmazó szívizomrétegekben viszont megnyújtja a kamrai repolarizáció (és az effektív refrakter periódus = ERP) időtartamát, magyarul szólva, a tőle kiváltott APD-prolongáció nem fokozza, hanem mérsékli a myocardium repolarizációjának (fiziológiásan is meglévő, bizonyos kórformákban kifejezett) transmuralis és regionális inhomogenitását (61). *Drouin és mtsai* humán bal kamrából kimetszett myocardium-készítmények transmuralis izomrétegeinek (endocardium, epicardium, midmyocardialis M-sejtek) akciós potenciáljait analizálták, s a szegedi munkacsoport kutyaszíven nyert eredményeit megerősítették cit. 22).

Az amiodaronnak (200 mg/die per os) nincs negatív inotrop hatása, ennél fogva pangásos szívelégtelenségben (CHF) szenvedő betegek pitvarfibrillációjának (AF) megelőzésére is alkalmas. A per os amiodaronnal (200 mg/die) az elmúlt évtizedekben több tucat nagy mintaszámú, véletlen beválasztásos, kontrollcsoportos klinikai vizsgálatot végeztek (20,22, 25,48,64,85). E tanulmányok és meta-analíziseik rámutattak, hogy a gyógyszer a nagy CV kockázattal és előrehaladott organikus szívbetegséggel bíró betegcsoportokban sem okoz halálzárnövekedést (85). Rengeteg, különféle betegcsoportokon végzett *head-to-head* összehasonlító vizsgálat azt is bizonyította, hogy az amiodaron a leghatásosabb AF-megelőző antiarrhythmicum (22). Szélesebb körű alkalmazásának rendkívül kedvezőtlen extracardialis mellékhatás-spektruma szab határt (15, 22, 85).

Az amiodaron hatásosságát az elmúlt negyedszázadban, az ún. „evidence-based” (bizonyítékalapú) medicina (EBM) korszakában is temérdek nagy elemszámú, randomizált, placebo- vagy aktív-kontrollcsoportos vizsgálat és meta-analízis bizonyította. Ezen publikáció (k ismertetésétől az amiodaron-analóg dronedaron hányattatására, odüsszeájára fókuszáló dolgozatban eltekintünk (55,58,66,67,72,87). Csupán néhány olyan összehasonlító (amiodaron *versus* dronedaron) szempont, vizsgálati eredményre hívom fel a figyelmet, amelyek magyarul és/vagy bizonyítják, hogy az újonnan kifejlesztett amiodaron-analóg az intermittáló (paroxysmalis és/vagy perzisztens AF) megelőzésének (*i.e.* a sinusritmus tartós megőrzésének) klinikailag számottevően gyengébb gyógyszere, mint az amiodaron.

Az AF- és az antiarrhythmias gyógyszerkutatás kutatás egyik vezéralakja, *Stanley Nattel* szerkesztőségi cikkében a dronedaronról ír és annak kétarcúságát a skót *Stevenson* híres regénye főhősének karakteréhez hasonlítja (*Strange case of Dr. Jekyll and Mr. Hyde*; 5. ábra). Szkeptikusan fogalmaz a kontakt monofázisos akciós potenciál (MAP)-technika kifejlesztője, *Michael R Franz* is, aki dolgozatának címében így kérdez: *Amiodarone and dronedarone: the worker bee and the drone?* (38; Amiodaron és dronedaron: a méhkaptár dolgozója és a méhkas heréje?).



5. ábra Dr Jekyll és Mr Hyde különös esete [Robert Louis Stevenson (1850-1894)].

Stanley Nattel, az eminens montreali kardiofarmakológus (a Szegedi Tudományegyetem Díszdoktora) a dronedaront a híres rémregény Janus-arcú főhősével parafrázeálja (58)

Érdekes véletlen, hogy az angol *drone* szó magyar jelentése „here”. Zimetbaum a dronedaron hányattatását Odüsszeusz tengeri bolyongásához hasonlítja (87). James Reiffel, a new york-i Columbia Egyetem vezető kardiológusa így kérdezi: *Dronedaron for atrial fibrillation: unbridled enthusiasm or just another step forward?* (Dronedaron pitvarfibrillációban: zabolátlan lelkesedés vagy egy icipici előrelépés? (66) Torp-Pedersen, a dán szívgyógyászat legtekintélyesebb klinikusa kijelenti: *...in terms of efficacy, dronedarone is probably not a step forward* (77). Az AF kétféle kezelés stratégiáját („sinusritmus-megtartás versus kamrafrekvencia-Csökkentés/ellenőrzés) először összehasonlító AFFIRM-vizsgálat vezető koordinátora, George D Wyse a dronedaronról szólva egyenesen *hype*-ről (túlzó felhajtásról, csinnadrattáról) beszél. Nattel, Franz, Zimetbaum, Reiffel, Wyse és a többiek kétségeit a klinikai vizsgálatok vitatható eredményei és a dronedaron *real-world* alkalmazása során gyűjtött ellentmondó tapasztalatok igazolták. A 2016-i ESC-AF-ajánlás szerint „ritmuskontroll” (sinusritmus-megtartás) céljából kizárólag anatómiailag ép vagy minimálisan

károsodott szívvel bíró, intermittáló AF-ben szenvedő betegeknek rendelhető (azok beleegyezésével, a szimptómák enyhítése és az életminőség javítása, a kórházi kezelések számának csökkentése végett; I osztályú, A evidenciaszintű ajánlás; 13,48). A vezérfonal 17. (folyamat) ábráján a panel tagjai a dronedaron-terápiát stabil koszorúér-betegség, klinikailag jelentékeny szívbillentyű-betegség és/vagy balkamra-hypertrophia fennállásakor is ajánlják, noha ezekben a speciális betegcsoportokban (a kétségkívül nagy mintaszámú ATHENA-vizsgálattól eltekintve; lásd később) *real-world* klinikai tapasztalatok elegendő mennyiségben nincsenek (45,55). Emiatt is szembevetendő, hogy a vezérfonal dronedaronnal foglalkozó *szövegrészében* az utóbb említett vitatható javallatokról már nem esik szó. Nem kívánom nagyobb terjedelemben taglalni az utóbbi években egyre gyakrabban közzétett, tengerentúli és/vagy európai tudományos társaságoktól/szervezetektől delegált szakértőcsoportok által publikált ún. *clinical practice guidelines* korlátozott megbízhatóságát, ami az írócsoport tagjainak eltérő kvalitású szakmai-tudományos felkészültségével és szubjektív véleményformálásával okolható, a (sokszor igen hathatós) pénzügyi érdekeltségéről, befolyásolásról (deklarált vagy eltitkolt *conflict of interest*-ről) nem is szólva (23, 45, 55).

Az amiodaron és a dronedaron szív-elektrofiziológiai hatásait Varró és munkatársai kutyaszívűből izolált Purkinje- és munkaizomrostokon, továbbá kamraizomból izolált cardiomyocytákon is összehasonlították (84). Kimutatták, hogy az amiodaron az akciós potenciál gyors felszálló szárának sebességét (V_{max}) annál erősebben gátolja, minél nagyobb a frekvencia (84). Fontos különbség az amiodaron és a jódtmentes kongéner között, hogy a krónikus per os amiodaron kezelésnek kamraizomsejteken (50 mg//ttkg/nap négy hétig adagolva) erős „use”-dependens V_{max} -gátló effektusa van; a dronedaron (2x25 mg/ttkg/nap 4 héten keresztül) V_{max} gátló hatása gyenge (5,6,84). Burashnikov és mtsai kimutatták, hogy a krónikus amiodaron-adagolásnak pitvarizomban is van „use” (frekvencia)-dependens V_{max} -gátló hatása (6), következésképpen az ingerületvezetés sebességét nagy szívfrekvencia-tartományban (pl. AF alatt) erősebben csökkenti, mint normális frekvenciánál. Másfelől, a dronedaron frekvencia-dependens Na^+ -csatorna (V_{max}) gátló hatása az amiodaronénál sokkal gyengébb (6,84,86). Hasonló frekvenciafüggő („use-dependent”) Na^+ -csatornagátló hatást mind ez ideig csupán két új „atrioszelektív” antiarrhythmicum, a ranolazin és a vernakalant elektrofiziológiai analízise során tudtak kimutatni (2,69). Fontos preklinikai megfigyelés volt, hogy a krónikus amiodaron-kezelés éber kutyában erőteljesen megnyújtja a QTc-intervallumot, az állatok szívéből izolált papilláris izomsejteken pedig erőteljes APD-megnyúlást idéz elő; QTc- és APD-prolongációt kiváltó hatása a dronedaronnak nincsen (84). Varró és mtsai a két gyógyszer összehasonlító vizsgálati eredményeit összegezve megállapították, hogy az idült dronedaron adagolás nem fejt ki a krónikus amiodaron-kezelés hatására előálló jótékony elektrofiziológiai effektusokat (84). Burashnikov és mtsai a coronaria-rendszeresen keresztül Tyrode-oldattal perfundált pitvari szívizomkészítményekben hasonlították össze az amiodaron és a dronedaron (acetilkolinnal indukált) AF-et megelőző és megszüntető hatását, s a jódtmentes kongéner hatásait (számos paramétert mérve) sokkal gyengébbnek találták az anyavegyületénél (5).

Hasonló következtetésre jutott a klinikailag releváns kutyamodellen dolgozó maastrichti munkacsoport, amely *in situ* kísérletben, teljes AV-blokkban és CHF-ben szenvedő állatokon hasonlította össze a két gyógyszert. (amiodaron $n = 7$, 40 mg/ttkg/die; dronedaron $n = 8$, 2 x 20 mg/ttkg; mindkettő hat héten át per os bevíve). Vizsgálataikat teljes atrioventricularis blokk előzetes katéterablációs létrehozása után 6-10 héttel végezték és mindkét szívkamra endocardialis felszínéről monofázisos akciós potenciálokat (MAP) vezettek el az APD és az interventricularis repolarizációs diszperzió ($\Delta APD =$ balkamra APD mínusz jobbkamrai APD) meghatározása végett. Azt találták, hogy éber állapotban mindkét gyógyszer megnyújtja a QTc-t, de a kamrai repolarizáció inhomogenitását csak az amiodaron csökkenti, a dronedaron növeli (79). A dronedaron-csoportban (éppen a legnagyobb repolarizációs diszparitással bíró) négy állatban *torsades de pointes* VT (hosszú Δ delta APD) lépett fel (4/8), ezzel szemben az amiodaron-csoportban „szerzett hosszú-QT-szindrómára” jellemző proarrhythmiát egy állatban sem észleltek (0/7). Azt is megfigyelték, hogy a

dronedaron sokkal gyakrabban váltott ki VES-t indukáló korai utódepolarizációt (*early afterdepolarizations* = EADs), mint az amiodaron (79).

Ezek a viszonylag korán (2001-ben) publikált (sokaktól ignorált és/vagy nem idézett) *preklinikai* vizsgálatok alátámasztották, hogy a két gyógyszer elektrofiziológiai tulajdonságai *in vitro* és *in vivo* körülmények között egyaránt különbözőek, másként szólva, a dronedaron nem „jódmentes amiodaron”.

Az amiodaronnak nem-kompetitív α - és β_1 -antiadrenerg (sympatholyticus) tulajdonsága van: gátolja a β -receptor-aktiválta adenilcikláz, és a krónikus kezelés β -receptor-downregulációt idéz elő. α -és β_1 -receptorgátló aktivitása a dronedaronnak is van, de az amiodaronénál sokkal gyengébb (86). Kombinált dronedaron + metoprolol kezelés során [mivel mindkét gyógyszert a citokróm (CYP450) enzimrendszer egyik izoenzimje (a CYP2D6) metabolizálja, a metoprolol negatív dromotrop és inotrop hatása felerősödhet, s ugyanez igaz a nem-dihidropiridim Ca^{2+} -antagonistákra (verapamil, diltiazem) is (30,86) Az amiodaron antifibrilláns aktivitása a pitvarokban és a kamrákban egyaránt érvényesül: a tartós orális amiodaron-kezelés növeli az AF transthoracalis elektromos cardioverziójának hatásfokát (4), iv. bevive pedig növeli a VF defibrillációjának sikerarányát (ARREST = *Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation*; ALIVE = *Amiodarone versus Lidocaine in prehospital Ventricular fibrillation Evaluation*). Izolált szívizomsejteken végzett *patch clamp* mérések szerint az amiodaron APD-t megnyújtó hatásának hátterében a repolarizáló K^+ -áramok (I_{Kr} , I_{Ks} , $\text{I}_{\text{K,ACh}}$, $\text{I}_{\text{K,ATP}}$, I_{Kur}) gátlása áll (84,86). Az utóbbi években bebizonyosodott, hogy a vagustónus-fokozódás és a pitvarsejtek kolinerg-receptorainak izgalma fontos szerepet játszik az AF fellépésében és fennmaradásában: a pitvarspecifikus acetilkolin-függő K^+ -csatorna/áram ($\text{I}_{\text{K,ACh}}$) megnyílása rövidíti az APD-t és az ERP-t. A parasymphicus idegvégződésekből felszabaduló acetilkolin (ACh) myocardialis töménységének változékonysága növeli a pitvari repolarizáció (fiziológiásan is meglévő) spatiotemporalis heterogenitását. Az amiodaron gátolja ezt a (kizárólag a pitvarizomzatban jelenlévő) K^+ -áramot. Az atrioszelektív és pitvarspecifikus (kizárólag a pitvarsejtekben jelenlévő ioncsatornákra: $\text{I}_{\text{K,ACh}}$, I_{Kur}), ható antiarrhythmicumok farmakológiai gátlása új, reménykeltő farmakoterapiás kutatási irányzat (2,57,69). A dronedaron kamrai antifibrilláns és/vagy elektromos defibrillációt facilitáló hatásáról mind ez ideig nem jelent meg közlemény.

Az amiodaron elhanyagolhatóan kicsi proarrhythmias aktivitásában az I/B típusú Na^+ -csatornagátláson kívül szerepet játszik az L-típusú Ca^{2+} -csatornák gátlása, a Ca^{2+} -antagonizmus (30). Gátolja a lassú Ca^{2+} -beáramlást ($\text{I}_{\text{Ca,L}}$), s ha az APD megnyúlik, megelőzi a Ca-csatornák korai utódepolarizáció (*early afterdepolarization* = EAD) képződést előmozdító reakcióját „a repolarizáció II. vagy III. szakaszában való újbóli kinyílását. Nagyobb dózisban bevive, koncentráció függő módon a dronedaronnak (2 x 400 mg, étkezés közben, a nausea, hányás és hasmenés előfordulását csökkentendő; 67,78) is van L-típusú Ca^{2+} -beáramlást gátló tulajdonsága (67,68), ami abból a szempontból előnyös, hogy mérsékel(het)ti a dronedaron által gyakran kiváltott hasmenést. (68). Az amiodaron aktív metabolitja, az N-dezetilamiodaron (DEA) mindkét cardialis pajzsmirigyhormon-receptor altípus (TR_{α_1} , TR_{β_1}) *in vivo* antagonistája, így, a β -adrenerg-receptortól stimulált adenilcikláz gátlásával karöltve, közvetett módon K^+ -csatorna-downregulációt eredményez. Az amiodaron gátolja az akut szívizom-ischemia során aktiválódó, arrhythmogen lipid-köztitermékeket (szabad zsírsavakat, lizofoszfoglicerideket; 31) felszabadító foszfolipáz A_2 -t és az ilyenkor szintén megnyíló ATP-függő K^+ -csatornákat ($\text{I}_{\text{K,ATP}}$) is. E hatások összessége minden bizonnyal hozzájárul a heveny myocardium-ischemia előidézte tachyarrhythmia megelőzéséhez. Az amiodaron *In vivo* antioxidáns, s a pitvarizomzat tachycardia indukálta elektromos és strukturális átépülését (az ún. pitvari remodellinget) is csökkenti.

Az amiodaron alkalmazásának határt szab a nemkívánatos extracardialis mellékhatások viszonylag gyakori előfordulási gyakorisága (15,85). A betegek 5-15%-ában manifest hyper- vagy hypothyreosist idéz elő, s a szubklinikai pajzsmirigy-diszfunkció gyakorisága (a 2007-ben publikált SAFE-T-*avizsgálat* szerint) még

ennél is nagyobb, $\approx 25\%$. A hosszú felezési idejű (30-60 nap), lipofil (a szervezetben felhalmozódó és abból csak hóúnapok alatt kiürülő), sok jódot tartalmazó foszfolipázgátló gyógyszer a tüdőben lysosomalis foszfolipid-thesaurismosist, alveolitist/pneumonitist és/vagy interstitialis tüdőfibrosist okoz, amely a gyógyszer adagolásának felfüggesztése és (laasú) ürülése közben bevezetett glükokortikoid-kezelésre általában jól reagál, de előfordulnak légzési elégtelenséggel szövődő esetek is. A jódtmentes dronedaron is antagonizálja a pajzsmirigyhormon $TR_{\alpha 1}$ -hez való kötődését és az amidaronnál erősebben bénítja a tüdő-alveolusok makrofág sejtjeit, ezért, az anyavegyülethez hasonlóan, alveolitist/pneumonitist és interstitialis tüdőfibrosist okozhat (86). Megállapítható tehát, hogy a tüdő-toxicitásért nem kizárólag a jódt felelős. Az „amiodaron-hepatopathia” ritkán súlyos és/vagy végzetes; e tekintetben a dronedaronhoz hasonlít, amely szintén hepatotoxikus. Eleddig két szervátültetést igénylő, dronedaron okozta akut májelégtelenségről számoltak be.

Dronedaron

A jódtmentes félszintetikus amiodaron-származékokat, mint amilyen a dronedaron (Multaq[™]), azzal a céllal fejlesztették ki, hogy a *multichannel* „anyavegyülethez” hasonló hatásereőségű, de a nagy jódtartalom okozta extracardialis/toxikus mellékhatásoktól mentes antiarrhythmias gyógyszer hozzanak létre (20,24,41,42). A jódatomok eltávolításától a szervtoxicitás megszűnését remélték, a metánszulfonamid-csoport hozzáadásával pedig a gyógyszermolekula lipofiliáját mérsékeltek. A dronedaron eliminációs féléletideje cca. 24-31 óra, ezért 4-6 nap alatt kiürül a szervezetből. Biológiai hasznosulása az extenzív hepatikus *first-pass* metabolizmus miatt 15% (86). Gyógyszer + gyógyszer-interakció miatt simvastatinnal, kumarinokkal, új típusú orális antikoagulánsokkal (NOAC = Novel Oral AntiCoagulants: dabigatran, rivaroxaban, apixaban), antiepilepticumokkal, anmtidepresszívumokkal, orális azol-típusú antimycoticumokkal nem kombinálható (14,44). A kumarinizációt elsősorban a dronedaron sokszor erős hasmenést kiváltó hatása teszi bizonytalaná (INR-fluktuációt okoz), a trombin- és Xa-faktorgátló NOAC vérszintjét pedig azok hepatikus enzimikus metabolizációját ((CYP3A4) gátolva emeli (67). QT-prolongációt kiváltó kardioaktív vagy nem szívrendszerre ható gyógyszerekkel, Vaughan Williams – Singh I-IV osztályba tartozó antiarrhythmicumokkal, ketokonazzal, a pszihotrop szerek többségével, makrolid- és kinolon-típusú antibiotikumokkal, rifampicinnel, *grapefruit juice*-szal) való kombinációja kockázatos és nem ajánlott. Digitálissal kombinálva rövidíti az ún. poszt-repolarizációs refrakteritást, növeli a myocardium fibrillációhajlamát és az AV-vezetés gátlásával (bradycardia, AV-blokk) életveszélyes kamrai arhythmia(ka)t provokálhat (39). Sokan úgy elmélkednek, hogy a CHF-ben szenvedő betegcsoportokon végzett dronedaron-vizsgálatokban (ANDROMEDA, PALLAS; l. később) amiatt észleltek halálozásnövekedést, mert a páciensek jelentős része digoxint is kapott. A dronedaron β -adrenerg receptorblokkolóval (különösen metoprolollal) kombinálva gyakran okoz excesszív bradycardiát vagy AV-blokkot, ezért együttadásukra csupán a mellékhatások kockázatát vállalva, [a dózis(oka)t óvatosan csökkentve] kerülhet sor. A gyógyszer indukálta májkárosodás (DILI = *Drug-Induced Liver Injury*) egyik leggyakoribb kiváltó oka a világszerte (nálunk is) népszerű amoxicilin + klavulánsav-kombináció (Augmentin[™] és generikumai). A dronedaron ezen antimikrobás gyógyszerrel való kombinálása természetesen növeli a súlyos májkárosodás fellépésének veszélyét (59).

A multicelluláris myocardium-készítményeken és izolált cardiomyocytákon végzett kísérletek eredményei arra utaltak, hogy a „multichannel” (mind a négy Vaughan Williams–Singh-osztályhatással rendelkező) dronedaron heveny és krónikus elektrofarmakológiai tulajdonságai hasonlóak és egyenértékűek lesznek az amiodaronéval, annak extracardialis/szervtoxikus hatásai nélkül. Mivel nem tartalmaz jódot, remélhették, hogy sem hypo-, sem hyperthyreosist nem okoz, ez a várakozásunk azonban nem vált valóra: a dronedaron, az amiodaronnál vitathatatlanul sokkal ritkábban, kiválthat manifeszt vagy szubklinikai pajzsmirigy-diszfunkciót. Tüdőkárosító hatása is van.

Az első prospektív sokközpontú, véletlen beválasztásos, kettős vak (placebókontrollcsoportos), „dózisitráló” (a gyógyszer optimális napi adagját meghatározó „fázis 2”) klinikai kipróbálásra a DAFNE (*Dronedaron Atrial Fibrillation study after Electrical Cardioversion*) vizsgálatban került sor (78). A DAFNE-ba 199 jó balkamrafunkciójú (LVEF > 50%, átlagos balpitvari átmérőjű = 45 mm), (másfajta) antiarrhythmias gyógyszerrel vagy elektromosan (egyenáramú electrocardioversioval) konvertált perzisztens AF-es beteget válogattak be. A követési idő meglehetősen rövid (6 hónap) volt, s a vizsgálat csupán annak megállapítására volt alkalmas, hogy a Multaq™ optimális napi adagja kétszer 400 mg, az ennél nagyobb dózisokat a betegek nem (főleg az erős hányinger és hasmenés miatt) nem tolerálják. A nagyobb adagok (2 x 600, 2 x 800 mg) olyan gyakran okoztak tűrhetetlen gastrointestinal hatásokat hogy egyetértés született a tekintetben, hogy a jövőben használható maximális napi adag 2 x 400 mg (800 mg/die) lehet. Ezután a dronedaront valamennyi klinikai vizsgálatban ezt a dózist alkalmazva tanulmányozták.

A prospektív, internacionális, véletlen beválasztásos, kettős vak, placebókontrollcsoportos, jó kamrafunkciójú (átlagos LVEF > 59%/NYHA I-II) paroxysmalis/perzisztens AF-ben és/vagy pitvarlebegésben (AFlu) szenvedő betegeket beválogató, rövid (1 év) követési idejű EURIDIS (*European Trial in Atrial fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedaron for the Maintenance of Sinus Rhythm*) és ADONIS (*American-Australian-African Trial with Dronedaron in Atrial fibrillation or Flutter Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm*) vizsgálatokban a per os dronedaron (2 x 400 mg/die) statisztikailag szignifikánsan, klinikailag azonban nem számottevő mértékben nyújtotta meg az első dokumentált AF/AFlu-recidíváig eltelt időt (73). A gyógyszer adagolását SR alatt kezdték és mindkét betegcsoportot (dronedaron = 828; placebo = 409) transztelefonos EKG-monitorral és hagyományos EKG-val alkalomszerűen ellenőrizték. A két tanulmány eredményeit összesítették: az első dokumentált AF/AFlu kiújulásáig eltelt idő a dronedaronnal kezelték körében 116 nap, a placebo csoportban 53 nap volt. Egy év után a dronedaronnal kezelték 64,1%-ában, a placebo csoportban 75,2%-ban regisztráltak AF/AFlu-visszatérést (73). Ha a pitvari tachyarrhythmia kiújult, a dronedaront szedőkben jóval kisebb volt az „átvezetett” kamrafrekvencia (102±25 ütés/perc), mint a placebo csoportban (117±29). Az eredmények *post hoc* elemzése fölvetette, hogy a dronedaron ebben a viszonylag kis CV, normális balkamrafunkciójú, rövid ideig (után)követett kohorszban csökkenti a kórházi kezelést igénylő, súlyos panaszokat okozó perzisztens attackok és az ischaemiás szélütés (*stroke*) gyakoriságát, s a CV halálozást is csökkenti, ezeket a retrospektív eredményeket azonban joggal kezeltük fenntartásokkal. A dronedaron a kiindulási értékhez hasonlítva 7%-kal csökkentette a szív(sinus)frekvenciát, és 23 ms-el megnyújtotta a QT-időt. A gyakori transztelefonos és hagyományos EKG-ellenőrzés dacára korántsem biztos, hogy az ilyen típusú betegekben igen gyakori (10-40%) tünetmentes (*silent*)/éjjeli recidívákat is detektáltak, de nem kérdőjelezhető meg, hogy a dronedaron minimális mértékben hatásosabb volt a placebónál a SR megtartása és az AF/AFlu-recidíva alatti kamrafrekvencia-csökkentés tekintetében. A dronedaron-csoportban gyakrabban fordult elő (a későbbiekben is megfigyelt) kreatininvérszint-emelkedés, mint a placeboval kezeltékben (2,4% vs 0,2%; p = 0,004; 12). A dronedaront szedő betegek csoportjában gyakoribb volt a hyperthyreosis (67/801; 8,4%), mint a placebo csoportban (56/396; 14,1%; p = 0,002). s a dronedaron nehézlégzést és köhögést is kiváltott, ez a panasz/tünet azonban nem bizonyult a placebohoz hasonlítva szignifikánsan gyakoribbnak. Háromszor olyan gyakran okozott a dronedaron hasmenést, mint a placebo (59 vs 20 beteg), és kétszer olyan gyakran észleltek májfunkciós eltérést az aktívan kezelték körében (108 vs 55), a különbség azonban statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak (említésre méltó körülmény, hogy az adatbázis végleges biometriai analízisét a gyógyszert előállító Sanofi-Aventis biometriai osztályának munkatársai végezték; 73).

Az EURIDIS/ADONIS-vizsgálat(ok) eredményeit a tanulmányt irányító, véleményformáló (a)ritmológusok lelkesítő előadásokban ismertették/népszerűsítették, noha az eredmények nem mindenki számára voltak meggyőzőek, elsősorban a szerény *efficacy* és a rövid követési idő(k) miatt.

Mindazonáltal, az EURIDIS/ADONIS kapcsán sokaknak föltűnt, hogy amikor az AF kiújul, a dronedaron számottevő mértékben csökkenti az „átvezetett” kamrafrekvenciát. Ebből a megfigyelésből kiindulva

terveztek meg a figyelemkeltő mozaikszóval jelölt, viszonylag kis mintaszámú ($n = 174$), prospektív, többközpontú, randomizált, placebokontrollcsoportos (dronedaron-terápia: 85 beteg; placebo 89) ERATO (*Efficacy and safety of dronedarone for The Control of ventricular rate during atrial fibrillation*) vizsgálatot, amelybe „megtartott” balkamrafunkcióval (NYHA I-II) bíró, permanens/állandósult AF-ben (AF > hat hónap) szenvedő idős (> 65 év) szívbetegeket verbuváltak (11). A CHF (NYHA III-IV) kizáró kritérium volt. A követési idő csupán hat hónap. A dronedaron-adagolás már két hét után és a fél éves ellenőrző periódus alatt mindvégig szignifikánsan csökkentette a 24 óra alatt (Holter-monitorral) mért átlagos „átvezetett” kamrafrekvenciát ($\pm 11,7$ ütés/perc), s e hatás fizikai terhelés során tovább nőtt ($\pm 24,5$ ütés-per). A szerzőcsoport fél év alatt proarrhythmiát, szervtoxicitást nem észlelt (11). A vizsgálat értékét jelentős mértékben csökkenti, hogy a dronedaronnal kezelt betegek 29%-a AV-vezetést gátló nem-dihidropiridin Ca^{2+} -antagonistát, 40%-a digoxint, 54%-a β -adrenerg-receptor blokkolót is kapott (*d,l*-sotalol kivéve). A „bázisterápia” természetesen a gyógyszer + gyógyszer-interakció következtében, magától értődően, felerősítette a kamrafrekvenciacsökkentő effektust (11).

Az amerikai gyógyszerhatóság erre hivatott panelje az EURIDIS/ADONIS-vizsgálatok eredményeinek ismeretében úgy döntött, hogy a dronedaron morbiditásra és (a valóban kemény vizsgálati végpontnak tekinthető) összhalálózásra kifejtett hatását mérsékelte és súlyos pangásos szívelégtelenségben (NYHA III-IV) és balkamra-gyengeségben (LVEF < 35%) szenvedő, proarrhythmiára hajlamosabb, nagy CV kockázatú betegcsoportban ($n = 627$; átlagos életkor 69 év) is megvizsgáltatja.. Az AF nem volt beválogatási kritérium, csupán a pumpagyengeség (*safety trial*). A prospektív, randomizált, kettős vak, placebokontrollos ANDROMEDA (*ANtiarrhythmic Trial with DRonedarone in Moderate-to-severe congestive heart failure Evaluating morbidity Decrease*) tanulmány célja ennek a kérdésnek a megválaszolása volt. A 2002 júniusában megkezdett vizsgálatot egy közbülső biztonsági analízis kapcsán, 627 beteg beválogatása és kezelése után a független *Safety and Monitoring Board* két hónap után (2003 januárjában) fölfüggesztette, mivel a dronedaron-csoportban az összhalálozás (*all-cause mortality*) és a CHF rosszabbodására visszavezethető hospitalizációs igény biostatistikailag szignifikánsan és klinikailag is könnyen észrevehetően növekedett (placebo 40/317, 12,6% vs dronedaron 53/310, 17,1%; 49). A dronedaron a kezelés első heteiben a betegek egy részében 10-15%-kal növelte a szérum kreatinin-szintet, ezért akkortájt újra fölvetődött, hogy a halálzárnövekedést a vesefunkció-rosszabbodás okozza, ez a hipotézis azonban a későbbiekben nem igazolódott (49).

A prospektív, multicentrikus, placebokontrollcsoportos, nagy mintaszámú ($n = 4628$) ATHENA (*A placebo controlled Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of CV Hospitalization or death from any cause in patients with Atrial fibrillation/atrial flutter*) vizsgálatba idős (> 70 év), egy vagy több társbántalomban [hypertensio, strukturális szívbetegség/koszorúér-betegség/billentyűhiba, cukorbetegség, korábbi tranzien cerebralis ischaemiás attack = TIA, károsodott balkamrai ejekciós frakció (LVEF < 45%-35%) szenvedő, viszonylag nagy szívér-rendszeri kockázattal bíró betegeket válogattak be (42). Dronedaronnal 2301, placeboval 2327 páciens kezdett szedni, de a dronedaronnal a betegek 30,2 %-a idő előtt abbahagyta. A szerzők a nagymérvű diszkontinuitást egyfelől a gastrointestinalis mellékhatások (hasmenés) gyakoriságával (26%), másfelől a kipróbálás alatt lévő új gyógyszer hatékonyságának (szubjektív) alulbecsülésével magyarázták. Az átlagos követési idő ± 21 hónap volt. Az elsődleges végpont az új keletű CV eseménynek (elsősorban az AF kiújulásának) betudható első hospitalizáció(k) száma, a másodlagos a teljes és szívér-rendszeri halálozás volt. A friss CV eseménnyel (AF/AFLu-recidíva, CHF, heveny koszorúér-szindróma, kamrai szívritmus-zavar) megokolható hospitalizáció(k) száma 25%-kal, ($p < 0,001$), a CV-halálozás 29%-kal ($p < 0,034$) csökkent és kisebb számban számoltak a stasztikusok az aktívan kezelt betegek körében arrhythmogen/hirtelen halált ($p < 0,01$). A dronedaronnal kezelt betegeknek gyakoribb volt a szignifikáns bradycardia és a QT-intervallum-megnyúlás ($p < 0,001$). A „kemény” végpontnak tekinthető összhalálozás nem csökkent, de az biostatistikailag „komponált” ún. közvetett (kompozit) végpont (amelyet a CV

hospitalizáció és a teljes halálozás összegzése alapján kalkulált), igen, 24%-kal ($p < 0,001$; 42). Extracardialis mellékhatást (pajzsmirigy, tüdő-, máj-toxicitást) csak elvétve (0,3-0,5%) észleltek.

Az erőteljesen propagált ATHENA-vizsgálat után kibontakozó, sokakban túlzott lelkesedést kiváltó (továbbá a gyógyszert előállító és a projektbe sok pénzt investáló gyógyszerügyi nyomásgyakorlás és a világméretű promóciós "kampány" eredményeképpen) a Multaq™ forgalomba hozatalát az amerikai (FDA = *Food and Drug Administration*) és az európai (EMA = *European Medicines Agency*) gyógyszerhatóság engedélyezte, miközben több véleményformáló szakértő (észlelve a dronedaron *széreny effektivitását*) javasolta az amiodaron és a dronedaron közvetlen, *head-to-head* összehasonlítását.

A két gyógyszert összehasonlító prospektív, véletlen beválasztásos, kettős vak, párhuzamos csoportos, 23 ország 112 kardiológiai központjának részvételével lefolytatott DIONYSOS-vizsgálatba (*Efficacy and Safety of Dronedaron versus Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients with Persistent Atrial Fibrillation*) 504, a vizsgálat kezdete előtt amiodaront nem szedő („amiodaron-naív”) túlnyomórészt (~70%) perzisztens (spontánul nem szűnő) AF-től sújtott beteget válogattak: 255 a 28 napos telítő periódus után 200 mg/die amiodaront, 249 páciens 800 mg/die dronedaront kapott (52). A primer összetett végpontot az első, EKG-val dokumentált AF-kiújulás (beleértve a sikertelen elektrokardioverziót) és a gyógyszeresedés (hatástalanság vagy mellékhatások/intolerancia miatti) gyakoriságának összesítéséből számították ki. A két kohorsz orvos-biológiai jellemzői (*baseline characteristics*) a vizsgálat kezdetekor nem különböztek. A kezelés átlagos időtartama hét hónap lett, a vizsgálatot folytatni hajlandó betegeket 14 hónapig ellenőrizték. Az *efficacy trial*-t szakmai-tudományos és etikai okból hét hónap után felfüggesztették, mivel az amiodaron a betegek 63,5%-ban, a dronedaron a páciensek 42%-ban tudta megelőzni az első AF-recidívát ($p < 0,0001$). A sikeres egyenáramú (DC) elektromos kardioverzió után fellépő AF-recidíva is gyakoribb volt a dronedaron-csoportban, mint az amiodaronnal kezeltékben (36,5% vs 24,3%) (52). A rövidtávú vizsgálat a kétfajta terápia biztonságosságának (*safety*) összehasonlítására természetesen nem volt alkalmas.

A prospektív, randomizált, kettős vak, placebokontroll-csoportos PALLAS (*Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study Using Dronedaron on Top of Standard Therapy*) -vizsgálatba 65 évnél idősebb (± 75 év) nagy CV kockázatú, súlyos szív- és cukorbetegeket ($n = 3236$) válogattak be (9). A páciensek kétharmadának (NYHA II-III 54%) CHF-je, 69%-ának két évnél hosszabb ideje fennálló permanens AF-je/AFlu-ja volt. A betegek 88%-a kamrafrekvencia-csökkentő farmakoterápiában részesült (egyharmaduk digoxint is kapott !), K-vitamin-antagonista véralvadásgátló (kumarin) kezelésben 84%-uk részesült. A primer összetett kimeneteli végpontot (cerebrális vagy szisztémás artériás embolizáció + akut myocardialis infarktus és/vagy CV halál) szignifikánsan és klinikailag számottevően egyaránt több beteg „érte el” a dronedaron-kohorszban (dronedaron 43, placebo 19; $p < 0,002$). Gyakoribb volt a CV (21 vs 10; $P = 0,04$) és az arrhythmogen (13 vs 4) halálozás a dronedaronnal kezeltékben ($p = 0,003$). Szignifikánsan több stroke lépett fel az aktívan kezelt kohorszban, s a klinikailag legnyugtalanítóbb mozzanat a dronedaronnal kezelt betegek szívelégtelenségének megkettőződése vagy a már meglévő CHF föltűnő klinikai rosszabbodása volt (43 vs 24; $p = 0,02$). A PALLAS vizsgálat bizonyította, hogy a dronedaron (a placebóval összevetve) nagy CV rizikójú, permanens AF-es populációban növeli a CHF, az artériás embolizáció és a CV halál előfordulási gyakoriságát, ezért ilyen betegeknek nem adható (9). A PALLAS-tanulmány eredményeinek közzététele után a EMA CHMP-je (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) jelentést tett közzé, amelyben nyomatékosan avasolta a Multaq™-terápia megszorítását(14). Tette ezt azért is, mert a posztmarketing szakban (fázis 4) számos bejelentés érkezett az amerikai gyógyszerhatósághoz (FDA = *Food and Drug Administration*) dronedaron okozta májkárosodásról (DILI = *Drug-Induced Liver Injury*), s két esetben heveny májelégtelenség miatt sürgős szervátültetésre is szükség volt. Kórisméztek nehézlégzéssel és köhögéssel járó interstitialis tüdőbetegséget (alveolitist, pneumonitist, fibrosist) és dronedaron indukálta immunológiai betegségeket is (leukocitoklasztikus vasculitist és anafilaktoid angiooedemát). A dronedaron nagyon ritkán okoz 1:1 pitvarkamrai átvezetéssel járó pitvarlebegést (AFlu) és az eddigi tapasztalatok alapján megállapítható, hogy adekvát alkalmazás (QT-megnyúlást okozó gyógyszer hozzáadása nélkül) kamrai proarrhythmias (torsadogen)

aktivitása sem nagy, pontos/számszerű adataink e tekintetben azonban mind ez ideig nincsenek. Az amiodaron és a dronedaron AF-megelőző hatásereőségének szemtől szembeni összehasonlítására csak a rövidtávú DYONISOS-vizsgálat nyújtott lehetőséget, de több ún. indirekt meta-analízis alátámasztotta, hogy a dronedaron AF-megelőző hatása gyenge és CHF fennállásakor növeli a teljes és CV halálozást (8,64,65). Az sem elhanyagolható szempont, hogy a sokkal kevésbé hatékony és szűkülő indikációs körrel bíró Multaq™ összehasonlíthatatlanul drágább, mint a Cordarone™ (e.g. az Egyesült Királyságban a dronedaron napi adagjának összköltsége 2,25 angol font, az amiodaroné 0,05 £; *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)-jelentés (44).

Az ideális antiarrhythmicum(ok) kifejlesztésére irányuló, esélyhozó erőfeszítések magától értődően folytatódnak. Egyfelől, „erőltetett menetben” folytatódik az újabb benzofurán/amiodaron-származékok (celivaron, budiodaron, KB 130015, US 831 8800 B2) szintézise, biokémiai és elektrofiziológiai hatásainak kutatása (amelyben, többek között, a *Hideg* vezette pécsi munkacsoport is részt vesz; 70). A szegedi kardiofarmakológiai intézet egyik fontos kutatási iránya az amiodaron aktív metavitiljának, az N-dezetil-amiodaronnak (DEA) mélyreható elektrofiziológiai jellemzése. A fő cél természetesen az amiodaron hatásosságának megőrzése és a hepato-, tüdő- vagy pajzsmirigy-toxicitás (és a többi, klinikailag kevésbé súlyos mellékhatás) kiiktatása. Az amiodaron leánya”, a celivaron már a klinikai kipróbálás szakaszában van, az eddig elvégzett placebo-kontrollcsoporthoz vizsgálatok (MAIA, CORYFEE, ALPHEE, ICARIOS) azonban arról tanúskodnak, hogy az új származék sinusritmust helyreállító és AF -et megelőző hatása, a dronedaronhoz hasonlóan, sokkal gyengébb, mint az anyavegyületé (50). Randomizált tanulmányok (ALPHEE, ICARIOS) bizonyítják, hogy a celivaron az ICD-beültetésben részesített betegek VT/VF-től indukált ICD-intervencióinak számát sem csökkenti (50).

Az eddig taglalt kudarcok dacára, az új típusú (az eddigiekétől eltérő hatásmechanizmusú) gyógyszerjelöltek tervezése, experimentális és/vagy klinikai kipróbálása (az enormis költségek miatt a korábbiaknál kétségtelenül kisebb számban) lankadatlanul folytatódik. A 2015-ben publikált sokközpontú, kettős vak, randomizált, placebo-kontrollcsoporthoz vizsgálat *Safety and Efficacy of Single Oral Doses of Vanorexine for Conversion of Atrial Fibrillation or Flutter of Recent Onset to Normal Sinus Rhythm* (COR-ART) klinikai kísérletben a dopamin-transzporter gátló vanorexin ugyanolyan sikeraránytal szüntette meg a friss keletű (< 7 nap) AF-et/AFlu-t, mint az egyenáramú elektromos kardioverzió (12). Az atrioszelektív, „use-dependent” Na⁺-csatorna gátló vernakalant (Kynapid™) iv. befecskendezve (2-3 mg/ ttkg 10 perc alatt) a betegek ~60%-ban megszünteti a friss keletű (< 1 hét) AF-et (22,57). Az amiodaron származék budiodaron a PASCAL (*Paroxysmal Atrial Fibrillation Study with Continuous Atrial Logging*) biztonságosan csökkentette az AF-terhelést, de a gyógyszer fejlesztését és klinikai kipróbálását az amerikai gyártó (ARYx Therapeutics, Fremont, CA) üzleti okokból felfüggesztette.

Újabb, „második esélyt” kínál a dronedaronnak egy eltérő hatásmechanizmusú antiarrhythmicummal [a lassú/késői (*late/slow inward*) Na⁺-csatornát (I_{Na+L}) gátló, a stabil angina pectoris gyógyszereként már forgalomban ranolazinnal (Ranexa™)] való együttadás (56). Az internacionális, kettős vak, véletlen beválasztásos, paralel, placebo-kontrollcsoporthoz vizsgálat *Combined Ranolazine and Dronedaron in the Management of Paroxysmal Atrial Fibrillation* eredményei jótékony, szinergista hatást sejtetnek: a jól tolerálható kombinált kezelés hatássosága a beültetett, folyamatos ritmuszavar-detekcióra is alkalmas pacemaker segítségével pontosan mérhető volt (68). A gyógyszer-kombináció (a monoterápiás dózisonál kisebb adagban: dronedaron: 2 x 225 mg/die, ranolazin 750 mg/die) 59%-kal csökkentette az AF-„terhelést”, az AF-ben „töltött” idő összességéte). A kicsi mintaszám (n = 134), a rövid követési idő (12 hét) és a fajlagosan szelektált betegcsoport (amely három hónapon belül kétüregű programozható szívütemszabályzóval ellátott paroxysmalis AF-es páciensekből állt) nem teszi lehetővé, hogy a tanulmány eredményeiből általános érvényű következtetés(ek)re jussunk, de a klinikai kísérlet pozitív eredménye újra fölcillantotta a reményt (68). A már idézett kanadai szaktekintély, Stanley Nattel, úgy vélekedik, hogy a hozzáértően kombinált antiarrhythmias terápia (amelyet természetesen csak szív-elektrofiziológiában és

arrhythmológiában igen jártas szívgyógyász indikálhat és irányíthat), nem kellőképpern kiaknázott kutatási és farmakoterápiás irányzat. Nem kizárt tehát, hogy a jövőben sikerül (kis dózisban bevitt, proarrhythmiamentes) antiarrhythmias gyógyszer-kombinációval (a manapság oly „divatos” kombinációk valamelyikével) megelőzni az évről évre nagyobb prevalenciájú, a betegek 10-40%-ában tünetmentes, gyakran váratlan ischaemiás szélütést okozó népbetegséget, az AF-et.

*

Akik ezen tiszteletgő dolgozat laureátjának Papp Gyula szakmai-tudományos életpályáját, elfogulatlan világlátását és emberiségét netán nem ismerik, betekintést kaphatnak a tiszteletére és róla írt kitűnő könyvekből (Számvetés; Ráadás), ünnepi folyóirat-különszámokból a vele készített interjúkból, nyilatkozataiból (74,80,81). Megkérdőjelezhetetlen respektusát a Magyar Kardiológusok Társasága (MKT) is sokszor és sokféleképpen kifejezte. Az MKT-nek 1992-1995 között elnöke, 1995-1998 között a Tudományos Bizottság elnöke volt, jelenleg örökös tiszteletbeli elnök. 1993 óta – az MKT tagjai közül évtizedeken át egyedülként – a Magyar Tudományos Akadémia (MTA) tagja. Nemzetközi társasági tisztségeit, szerkesztőbizottsági és tiszteletbeli tagságait, akadémiai funkcióit, külföldi és hazai kitüntetéseit felsorolni e helyütt lehetetlen; ez megtörtént és megjelent a nagyhírű szegedi CV/szív-elektrofiziológiai műhely nemzetközi és hazai reputációját kiválóan és szorgosan őrző tanszéki utódtól, Varró Andrásról szerkesztett könyvekben (80,81). Tíz évvel ezelőtt, Papp Gyula 70. születésnapja alkalmából már volt alkalmunk dolgozatok írásával nagybecsülésünket kifejezni a *Cardiologia Hungarica* 2008. januári különszámának hasábjain. Jómagam abban a szerencsés helyzetben vagyok, hogy csaknem negyven éve, szegediek lévén, közelről ismerem Papp Gyulát, a tudóst és a magánembert (*l. ábra*), s felesleges megerősíteni, hogy nem csupán eminens kardiofarmakológus kutatóprofesszor, kimagasló intellektus, ízig-vérig neoreneszánsz, bibliofil íróember. Fontos leszögezni, hogy jóakarátú, nagyvonalú patrónus is, akinek a bennünk és körülöttünk lévő, gyorsan változó világ minden újdonságáról ma, nyolcvanévesen is, van tudomása, bölcs, határozott, pártatlan, etikus, mindig konstruktív, senkit és semmit nem degradáló véleménye. Rendkívül körültekintően ügyel(t) mindig arra, hogy soha senkit ne bántson meg, hangos szó, durva mondat még keserves élethelyzetekben sem hagyta el a száját Bárki fordul hozzá támogatásért, aki érdemes rá, meg is kapja (20). A hazai szívgyógyászat kibontakozása és Haynal Imre (1892-1979) klinikaigazgatói és tudományos működése óta bővelkedett külföldön is respektált, jeles professzorokban, de alighanem vitathatatlan, hogy a *modern magyar kardiológiát* Papp Gyulának sikerült, elsősorban oxfordi (1968-1969, 1971, 1981) és párizsi (1990) tanulmányútjai után, nemzetközi tudományos és emberi kapcsolatrendszerét tudatosan és fokozatosan bővítve, „bevinni” az *európai kardiológiai színtérre*. A 70-es években a rá mindig jellemző alaposággal és „oxfordi” angolsággal bírálatokat írt (többek között) az Európai Kardiológiai Társaság (*European Society of Cardiology* = ESC) folyóirata főszerkesztőjének felkérésére a *European Heart Journal*-hez elküldött kéziratokról. A szerkesztőbizottság tagjai fölfigyeltek a kitűnő lektori munkára és 1979-ben beválasztották a folyóirat *Editorial Board*-jába. Ezt a munkát 1984-ig végezte, majd az ESC elnökségi tagja lett (1984-1994). 1984-1988 között az európai szívtársaság tanácsosa, 1988-1992 között pénztárnoka, 1992-1994 között alelnök és az Ösztöndíj Bizottság (*Fellowship Committee*) elnöke. Ezen 10 éves periódus alatt az ESC-ben *ex officio* betöltött tisztségeinél és puvoárjánál fogva sokat tett a magyar kardiológia felvirágoztatásáért, az MKT helyzetének, megítélésének nemzetközi javításáért és sok más előremutató jótétemény mellett több magyar szívgyógyásznak (többek között Borbola Józsefnek, Varga Albertnek, Merkely Bélának és nekem) tudott komolysúlyú, hosszútávra szóló külföldi tudományos ösztöndíjat nyújtani. E sorok írója, már belgyógyász szakorvosként, hét évnyi belgyógyászati osztályon végzett betegellátó munka után, munkahelyi főnöke, Varró Vince (1921-) klinikaigazgató egyetemi tanár és leendő aspiránsvezetőm, Szekeres László, valamint az MTA Tudományos Minősítő Bizottságának (TMB) hozzájárulásával és támogatásával, 1981-1984 között MTA-aspiránsként teljes munkaidőben a szegedi egyetem arrhythmia-kutatásban élenjáró gyógyszerintézetében dolgozott. Ekkor kerültem szoros munkakapcsolatba a laureáttal, akivel együttműködve elvégeztük (a heveny

szívizom ischaemia során a cardiomyocyták károsodó foszfolipid-membránjaiból felszabaduló arrhythmogen lizofoszfatidilkolini (LPC) *in vitro* elektropatológiai jellemzését (31) és több közös összefoglaló cikket írtunk. Ez a három év életpályám rendkívül hasznos és tanulságos időszaka volt, mert részese lehettem Papp Gyula professzor időt nem kímélő, szigorú és perfekcionista kutatói és szakírói munkájának, s a farmakológiai intézetben töltött három év után (1986-ban) nem volt nehéz megszerezni az orvostudomány kandidátusa (MTA/CSc) tudományos fokozatot(16). Munkakapcsolatunk a klinikára való visszatérésem után sem szakadt meg, azután is számos közös publikációnk jelent meg. Említettem, hogy az ESC pénztárnoka 1998-2002 között Papp Gyula volt, így aztán nem volt túlságosan nagy meglepetés, hogy az ESC Ösztöndíj Bizottsága 1989 tavaszán úgy döntött, hogy egyik kutatói ösztöndíját az akkor még „szocialista” országok valamelyikében dolgozó, klinikai és experimentális kardiológiai tapasztalatokkal bíró („Janus-arcú”), angolul beszélő orvosnak ítéli oda. Az ösztöndíjat természetesen, a posztkommunista országokból elsőként, azért nyerhettem el, mert élveztem az akkortájt éppen az ESC *treasurer*-jeként tevékenykedő Papp Gyula hathatós támogatását. Mindmáig büszke vagyok, hogy erre addig és a vele végzett munka alapján érdemesnek tartott. Az akkor már világhírű, programozott elektromos szívingerlést (PES) kifejlesztő *Hein JJ Wellens* (1935-) maastricht-i kardiológiai klinikáját választottam és egy évig, Papp Gyula jóvoltából, Európa vezető szívközpontjában tanulhattam, dolgozhattam (1990-1991). Az Egyesült Államokban is elismert és tisztelt holland klinikaigazgató ajánlására kaptam meg az *American Heart Association* (AHA) stipendiumát. Az USA egyik vezető szív-elektrofiziológiai köpontjában, *Ralph Lazzara* és a His-köteg-potenciál humán regisztrálásának technikáját kidolgozó *Benjamin J Scherlag* (1932-) irányításával az oklahomai egyetem (OUHSC = *Oklahoma University Health Sciences Center, College of Medicine*) kardiológiai osztályán dolgozhattam 14 hónapig (1992-1993). Ezután is számos alkalommal vehettem részt előadóként (a Soros Alapítvány és az oklahomai kardiológiai klinika anyagi támogatásával) élenjáró amerikai konferenciákon. Ben Scherlag, a His-elektrográfia atyja, a világ egyik legnagyobb idézetségű kardiológusa (1969-i *Circulation*-alapcikke minden invazív szív-elektrofiziológiai publikáció obligát citátuma) 1994-ben, amikor a 22. Belgyógyász Világkongresszusnak (ISIM'94) Budapest adott otthont, Magyarországra is ellátogatott, szimpóziumot szerveztünk. Scherlag referátumokat tartott és Szegedre is ellátogatott. Budapesttől, zsinagógáinktól (a Dohány utcaitól és a szegeditől) el volt ragadtatva (pedig az oklahomai sem akármilyen). Hein Wellens professzort pedig 1995-ben (előterjesztésemre) tiszteletbeli dísztagjává fogadta az MKT és azóta is többször eljött Magyarországra tanítani bennünket. Mind e folyamatokat Papp Gyula „dominószzerűen” tovagördülő támogatása indította el és vitte előre.

Először 1977-ben, a 8. Kardiológiai Világkongresszuson (ahol az iskolateremtő Szekeres László professzor nagyszerű, 30 perces referátumot tartott, ami a hallgatóságban ülő fiatal belgyógyászt lenyűgözte és inspirálta), egy tokiói séta és beszélgetés közben vetette fel Szekeres professzor a (később megvalósuló) gondolatot, hogy tí. néhány évre menjek át dolgozni a Gyógyszertani Intézetbe, ahol az experimentális aritmológia és szív-elektrofiziológia alapvonalait elsajátíthatom. A Szekeres Lászlótól kezdeményezett, és a tőle és akadémiai nagydoktor társprofesszorától, Papp Gyulától irányított és körültekintően patronált kutatás, valamint a hollandiai, amerikai és svédországi ösztöndíjas évek alatt végzett munka betetőzésekként, védhettem meg, viszonylag fiatalon (50), akadémiai nagydoktori értekezésemet (17). Oklahomai főnökeim, Lazzara és Scherlag professzorok jóvoltából (ajánlásukkal és szponzorációjukkal) lettem 1995-ben az 1979-ben alapított Észak-Amerikai Pacemaker és Elektrofiziológiai Társaság (NASPE = *North American Society of Pacing and Electrophysiology*, jelenleg HRS = *Heart Rhythm Society*) első (idehaza dolgozó, nem emigrált) magyar tisztagja. Az akadémikus Papp Gyulától, Merkely Béla és Tenczer József professzoroktól, valamint tőlem szerkesztett *Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia* c. sokszerzős kézikönyvet az Akadémiai Kiadó kétszer is kiadta (1999-ben és 2009-ben) és mindkét alkalommal megkapta az MTA V. Orvosi Osztályának nívódíját. Időközben Merkely Béla tanszékvezető egyetemi tanár klinikaigazgató professor lett, s a közelmúltban az ESC alelnökévé is megválasztották, amiért ő maga mondott plénum előtt köszönetet a promotor Papp Gyulának. Az elmúlt évtizedekre visszatekintve mindenkinek könnyű belátni, hogy a magyar

szívgyógyászatot a hazai és nemzetközi porondon egyaránt fáradhatatlanul támogató Papp Gyulának az egész MKT és közvetlen tanítványai, munkatársai egyaránt nagyon sokat köszönhetnek.

Papp Gyula hazautazásakor, a búcsú során oxfordi mentora, Edward Miles Vaughan William a következőket mondta: *You should keep your mind always open; both mentally and physically you should remain active as long as you can. These are the secrets of a life worth living.*

Nos, az intracelluláris mikroelektród-technika brit úttörője 98 év és 19 napig élt. Kívánom, hogy tíz esztendő elteltével, 90 éves korában, a mostanihoz hasonló testi-fizikai jólétben és szellemi frissességben köszönthessük újra Papp Gyulát. Írásomat *Mészöly Miklós* (1921-2001; 6. ábra) derűsen bölcs soraival zárom: *Telik az idő, és nem mi lettünk vénebbek, hanem a sör habja vékonyabb.*



6. ábra Mészöly Miklós (1921-2001), író, költő

IRODALOM

1. ANREP GV, BARSOUM GS, KENAWAY MR, et al. *Ammi visnaga in the treatment of the anginal syndrome.* Br Heart J 1946; 8: 171-177. <https://doi.org/10.1136/hrt.8.4.171>
2. ANTZELEVITCH C, BURASHNIKOV A. *Atrial-selective sodium channel block as a novel strategy for the management of atrial fibrillation.* Ann N Y Acad Sci 2010; 1188: 79-86. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05086.x>
3. BAROLD SS, FAZEKAS T. *Einthoven's first electrocardiogram 100 years ago.* Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25: 1792-1793. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2002.01792.x>
4. BORBOLA J. *Dronedaron – a következő lépés.* Kardiovaszcularis prevenció rehabilitáció. 2010; 3: 29-33.
5. BURASHNIKOV A, BELARDINELLI A, ANTZELEVITCH C. *Acute dronedarone is inferior to amiodarone in terminating and preventing atrial fibrillation in canine atria.* Heart Rhythm 2010; 7: 1273-1279. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.05.019>
6. BURASHNIKOV A, DI DIEGO JM, SICOURI S, et al. *Atrial-selective effects of chronic amiodarone in the management of atrial fibrillation.* Heart Rhythm 2008; 5: 1735-1742. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.09.015>

7. CHARLIER R, DELTOUR G, TONDEUR R, et al. *Recherches dans la serie des benzofurannes. VII. Etude pharmacologique preliminaire du butyl-2(diiodo-3'5'-beta-N-diethylamino-ethoxy-4'-benzoyl)-3 benzofurane.* Arch Intern Pharmacodyn 1962; 139: 255-264.
8. CHATTERJEE S, GHOSH J, LICHSTEIN E, et al. *Meta-analysis of cardiovascular outcomes with dronedarone in patients with atrial fibrillation or heart failure.* Am J Cardiol 2012; 110: 607-613.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.04.034>
9. CONOLLY SJ, CAMM AJ, HALPERIN JL, et al for the PALLAS Investigators. *Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation.* N Engl J Med 2011; 365: 2268-2276.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109867>
10. CSANÁDI Z, FAZEKAS T, VARRÓ A. *A pitvarfibrilláció kezelésének nem farmakológiai lehetőségei.* Orv Hetil 2003; 144: 1279-1289.
11. DAVY JM, HEROLD M, HOGLUND C, et al. for the ERATO Investigators. *Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO).* Am Heart J 2008; 156: 527e1-527e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.08.010>
12. DITTRICH HC, FELD GK, BAHNSON TD, et al for the COR-ART. *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study to evaluate single oral doses of vanoxerine for conversion of recent onset atrial fibrillation or flutter to normal sinus rhythm.* Heart Rhythm 2015; 12: 1105-1112. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.02.014>
13. DURAY Z, TORP-PEDERSEN C, CONOLLY S, et al. *Effects of dronedarone on clinical outcomes in patients with lone atrial fibrillation.* J Cardiovasc Electrophysiol 2011; 22: 770-776.
<https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.02006.x>
14. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) recommends restricting use of Multaq.
<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?nav=LN&curl=pages>. 2011. szeptember 22.
15. FAZEKAS T. *Az amiodaron.* Orvosképzés 1986; 61: 112-123.
16. FAZEKAS T. *Zsírsvak és lizolipidek patogenetikai szerepe a heveny szívizom infarktus korai szakában.* Akadémiai (MTA) kandidátusi értekezés/CSc, 1986.
17. FAZEKAS T. *Az antiarrhythmias gyógyszerek klinikai alkalmazásának biztonsága. Antiarrhythmias és proarrhythmias gyógyszerhatások.* Akadémiai (MTA) (nagy)doktori értekezés/DSc, 2001.
18. FAZEKAS T. *A szívritmuszavarok gyógyszeres kezelésének jelenlegi lehetőségei és távlatai.* Háziórv Továbbképző Szle 2005; 10: 115-124.
19. FAZEKAS T. *A pitvarremegés áttekintő története.* Orvostört Közl. 2007; 200-201; 37-68.
20. FAZEKAS T. *Amiodaron — dronedaron ?* Cardiol Hung 2008; 38 (Suppl A): 46-51.
21. FAZEKAS T. *A magyar „szíveskönyvek” kiadástörténete.* Cardiol Hung 2008; 38: 200-207.

22. FAZEKAS T, BOGÁTS G, CSANÁDI Z, et al. *Pitvarfibrilláció. A szívizomsejttől a betegágyig. Klinikai bizonyítékok.* Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2010; p. 5-556.
23. FAZEKAS T. *Pitvarlebegés.* Budapest: Akadémiai Kiadó; 2013; p. 5-353.
24. FAZEKAS T. *A dronedaron odüsszeája: az antiarrhythmias gyógyszerfejlesztés sötét fejezete.* Magyar Tudományos Akadémia (MTA) Művelődéstörténeti Osztályközi Bizottságának konferenciája; MTA/Budapest: 2016. június 1.
25. FAZEKAS T, CSANÁDI Z. *A szívritmuszavarok kezelése. Klinikai bizonyítékok.* Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2004.
26. FAZEKAS T, CARLSSON L, SCHERLAG BJ, et al. *Electrophysiological and inotropic characterization of a novel Class III antiarrhythmic agent, GLG-V-13, in the mammalian heart.* J Cardiovasc Pharmacol 1996; 28: 182-191. <https://doi.org/10.1097/00005344-199608000-00002>
27. FAZEKAS T, CSANÁDI Z, VARRÓ A. *A pitvarfibrilláció patogenezise és klinikai jelentősége.* Orv Hetil 2003; 144: 155-163.
28. FAZEKAS T, CSANÁDI Z, VARRÓ A. *A pitvarfibrilláció gyógyszeres kezelése.* Orv Hetil 2003; 144: 119-1206.
29. FAZEKAS T, LISZKAI G. *Az antiarrhythmias farmakoterápia alapelvei az ezredfordulón.* Orv Hetil 1999; 140: 2851-2859.
30. FAZEKAS T, PAPP Gy. *A kalcium antagonisták klinikai alkalmazásának farmakológiai alapjai.* Az orvostudomány aktuális problémái 1989; 63: 5-31.
31. FAZEKAS T, † NÉMETH M, PAPP JGy. *Cardiac electrophysiological effects of lysolecithin, an ischaemic metabolite, on rabbit atrial and ventricular myocardium.* In: Szekeres L, Papp JGy (eds). Pharmacological protection of the myocardium. Vol. 1. Oxford/Budapest: Pergamon Press/Akadémiai Kiadó; 1986; p. 217-222.
32. FAZEKAS T, SCHERLAG BJ, MABO P, et al. *Facilitation of reentry by lidocaine in canine myocardial infarction.* Am Heart J. 1994; 127 (2): 345-352. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(94\)90123-6](https://doi.org/10.1016/0002-8703(94)90123-6)
33. FAZEKAS T, SMEETS J, WELLENS HJJ. *Az antiaritmiás gyógyszerek aritmogén hatása. A proaritmiák korszerű klinikai szemlélete.* Orv Hetil 1991; 132: 2243-2248.
34. FAZEKAS T, SZABÓ B, SCHERLAG BJ. *A hosszú QT/QTU-szindróma és a „torsades de pointes” kamrai tachycardia.* Orvosképzés 1993; 68: 99-111.
35. FAZEKAS T, VARRÓ A, PAPP Gy. *A klinikai arrhythmias gyógyszeres kezelésének jelenlegi helyzete és perspektívái.* Cardiol Hung. 1997; 26: 67-77.
36. FAZEKAS T, VOS MA, VAN DER ZANDE et al. *Az interventricularis repolarizációs diszperzió-növekedés szerepe az ibutilid által előidézett monomorf és torsades de pointes kamrai tachycardia kialakulásában.* Cardiol Hung 1994; 29: 159-168.

37. FITZGERALD JD. *Class III antiarrhythmic agents: serendipity or drug design ?* Dialog Cardiovasc Med 2004; 9: 243-252.
38. FRANZ MR, SINGH SN. *Amiodarone and dronedarone: the worker bee and the drone ?* Heart Rhythm 2010; 7:1280-1281. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.07.003>
39. FROMMEYER G, MILBERG G, GROTHOF JS, et al. *Dronedarone and digitalis: individually reduced post-repolarization refractoriness enhances life-threatening arrhythmias.* Europace 2015; 17: 1300-1308. <https://doi.org/10.1093/europace/euu393>
40. HEIJMAN J, HEUSCH G, DOBREV D. *Pleiotropic effects of antiarrhythmic agents: dronedarone in the treatment of atrial fibrillation.* Clin Med Insights 2013; 7: 127-140. <https://doi.org/10.4137/CMC.S8445>
41. HILLEMANN DE, MOOSS AN. *Role of dronedarone in atrial fibrillation: more questions than answers.* Pharmacotherapy 2010; 30: 867-871. <https://doi.org/10.1592/phco.30.9.867>
42. HOHNLOSER SH, CRIJNS HJGM, VAN EICKELS, et al for the ATHENA Investigators. *Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation.* N Engl J Med 2009; 360: 688-678. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0803778>
43. HOLLMAN A. *Plants in cardiology. Amiodarone, nifedipine, sodium cromoglycate.* Br Heart J 1991; 65: 57. <https://doi.org/10.1136/hrt.65.1.57>
44. HUGHES S. *UK cardiologists petition NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) to reverse dronedarone decision.* The Heartorg, 2010. február 4. <http://www.theheart.org/article/1045223/print.do>
45. IaANNONE P, HAUPT E, FLEGO G, et al. *Dronedarone for atrial fibrillation. The limited reliability of clinical practice guidelines.* JAMA Intern Med 2014; 174: 625-629. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.14485>
46. KATHOFER S, THOMAS D, KARLE CA. *The novel antiarrhythmic drug dronedarone: comparison with amiodarone.* Cardiovasc Drug Reviews 2005; 23: 217-230. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3466.2005.tb00167.x>
47. KHITRI AR, ALIOT EM, CAPUCCI A, et al. *Celivarone for maintenance of sinus rhythm and conversion of atrial fibrillation/flutter.* J Cardiovasc Electrophysiol 2012; 23: 462-472. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02234.x>
48. KIRCHOF P, BENUSSI S, KOTECHA D, et al. *Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery).* Eur Heart J 2016; 37: 2893-2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>

49. KOBER L, TORP-PEDERSEN C, McMURRAY JJ, et al. for the Dronedarone Study Group (ANDROMEDA). *Increased mortality after dronedarone for severe heart failure.* N Engl J Med 2008; 358: 2678-2687. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800456>
50. KOWEY PR, CRISJNS HJGM, ALIOT EM et al. for the ALPHEE Study. *Efficacy and safety of celivarone, with amiodarone as calibrator, in patients with an implantable cardioverter-defibrillator for prevention of implantable-cardioverter-defibrillator interventions or death.* Circulation 2011; 124: 2649-2660. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.072561>
51. LAUGHLIN JC, KOWEY PR. *Dronedarone: a new treatment for atrial fibrillation.* J Cardiovasc Electrophysiol 2008; 19: 1220-1226. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01251.x>
52. LE HEUZEY JY, DE FERRARI GM, RADZIK D, et al. *A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS Study.* J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21: 597-605. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01764.x>
53. LENGYEL CS, FAZEKAS T. *A szerzett hosszú-QT-szindróma és a torsades de pointes kamrai tachycardia.* In: Fazekas T, Merkely B, Papp Gy, Tenczer J (szerk). *Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia.* Budapest: Akadémiai Kiadó; 2009. p. 673-724.
54. LENGYEL CS, VARRÓ A, TÁBORI K, et al. *Combined pharmacological block of I_{Kr} and I_{Ks} increases short-term QT interval variability and provokes torsades de pointes.* Br J Pharmacol 2007; 151: 941-951. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707297>
55. MANDROLA JJ. *Dronedarone and clinical guidelines: a dark chapter that must be reread.* Medscape 2014; www.medscape.com/viewarticle/820735_print
56. MULLARD A. *Second chance for dronedarone after recent setback ?* Lancet 2012; 379: 601. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60251-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60251-7)
57. MUNTEAN DM, KOHAJDA ZS, FAZEKAS T, et al. *Atrial remodeling in permanent atrial fibrillation: mechanisms and pharmacological implications.* J Clin Exp Cardiol 2013; 11: 2-12.
58. NATTEL S. *Dronedarone in atrial fibrillation — Jekyll and Hyde ?* N Engl J Med 2011; 365: 2321-2322. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1111997>
59. NAINGGOLAN L. *FDA drug safety communication: severe liver injury associated with the use of dronedarone (marketed as Multaq).* 2011. január 14. <http://www.theheart.org/article/1172773/print.do>
60. PAPP Gy, CSONT T, VARRÓ A. *Kísérletes szív-ér rendszeri kutatások Szegeden.* In: Dux L (szerk). *Szegedi Egyetemi Tudástár 4. Élő természettudományok.* Szeged: Szegedi Egyetemi Kiadó, 2014; p. 164-188.
61. PAPP Gy, NÉMETH M, KRASSÓI I, et al. *Differential electrophysiologic effects of chronically administered amiodarone on canine Purkinje fibers versus ventricular muscle.* J Cardiovasc Pharmacol Therapeut 1996; 1: 287-296. <https://doi.org/10.1177/107424849600100404>

62. PAPP JGy, STRAUB M, ZIEGLER D (eds). *Atrial fibrillation: new therapeutic concepts*. Solvay Pharmaceutical Conferences. Amsterdam: IOS Press, 2003.
63. PAPP JGy, VARRÓ A, VÉGH Á (eds). *Achievements of Professor Emeritus László Szekeres*. Szeged: Szegedi Tudományegyetem/ Innovariant Nyomdaipari Kft; 2011: p. 7-227.
64. PICCINI JP, HASSELBLAD V, PETERSON ED, et al. *Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 1089-1095. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.085>
65. PODDA GM, CASAZZA G, CASELLA F, et al. *Addressing the management of atrial fibrillation – a systematic review of the role of dronedarone*. Int J Gen Med 2012; 5: 465-478. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S16674>
66. REIFFEL JA. *Dronedaron for atrial fibrillation: unbridled enthusiasm or just another small step forward ?* JAFIB 2009; 1: 500-504.
67. REIFFEL JA. *Dronedaron: where does it fit in the AF therapeutic armamentarium ?* JAFIB 2013; 5: 157-163.
68. REIFFEL JA, CAMM AJ, BELARDINELLI L, et al. and the HARMONY Investigators. *The HARMONY trial: combined ranolazine and dronedarone in the management of paroxysmal atrial fibrillation: mechanistic and therapeutic synergism*. Circ Arrhythm Electrophysiol 2015; 8: 1048-1056. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.002856>
69. ROBINSON VM, KOWEY P. *Smoothing the bumpy road to antiarrhythmic drug development*. Circulation 2015; 132: 2195-2197. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019463>
70. SIDDIQUI MA, KHAN A, ZAKA M. *A review of structure activity relationship of amiodarone and its derivatives*. J Med Chemistry 2016; 6: 37-42. <https://doi.org/10.4236/ojmc.2016.62003>
71. SINGH BN, VAUGHAN WILLIAMS EM. *The effect of amiodarone, a new anti-anginal drug, on cardiac muscle*. Br J Pharmacol 1970; 39: 657-667. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1970.tb09891.x>
72. SINGH D, CINGOLANI D, DIAMOND GA, et al. *Dronedaron for atrial fibrillation. Have we expanded the antiarrhythmic armamentarium ?* J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1569-1576. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.071>
73. SINGH BN, CONOLLY SJ, CRIJNS HJGM, et al. for the EURIDIS AND ADONIS Investigators. *Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter*. N Engl J Med 2007; 357: 987-999. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054686>
74. SULYOK E (szerk). In: Aranymosás. Beszélgetések szegedi akadémikusokkal. Papp Gyula: „milyen nagyszerű , milyen kevés és milyen szép – az, ami a lényeg”. Szeged: Délmagyarország Könyv-, Lapkiadó és Nyomdaipari Kft; 1995; p. 102-109.
75. SZEKERES L, PAPP JGy. *Experimental cardiac arrhythmias and antiarrhythmic drugs*. Budapest: Akadémiai Kiadó; 1971. p. 5-448.

76. SZEKERES L, PAPP JGy. *The discovery of antiarrhythmics*. Parnham MJ, Bruinvels J (eds). In: Discoveries in pharmacology. Vol 2, chapter 3, part 4: Hemodynamics, Hormones & inflammation. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV; 1984. p. 185-215.
77. TORP-PEDERSEN C, PEDERSEN OD, KOBER L. *Antiarrhythmic drugs. Safety first*. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1577-1579. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.072>
78. TOUBOUL P, BRUGADA J, CAPUCCI, A, et al. *Dronedaron for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study (DAFNE)*. Eur Heart J 2003; 24: 1481-1487. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00321-X](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00321-X)
79. VAN OPSTAL JM, SCHOENMAKERS M, VERDUYN C, et al. *Chronic amiodarone evokes no torsades de pointes arrhythmias despite QT lengthening in an animal model of acquired long-QT syndrome*. Circulation 2001; 104: 2722-2727. <https://doi.org/10.1161/hc4701.099579>
80. VARRÓ A (szerk). *Számvetés. Jubileumi kiadvány Papp Gyula akadémikus tiszteletére*. Szeged: Szegedi Tudományegyetem/Innovariant Nyomdaipari Kft; 2007; p. 7-214.
81. VARRÓ A, BACZKÓ I (szerk). *Ráadás. Nyugállományban is aktívan 2002-2012. A éves Papp Gyula Széchenyi-díjas akadémikus köszöntése*. Szeged: Szegedi Tudományegyetem/Innovariant Nyomdaipari Kft; 2017; p. 7-246.
82. VARRÓ A, FAZEKAS T. *Az antiarrhythmias gyógyszerek klinikai alkalmazásának farmakológiai alapjai*. Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia. Fazekas T, Merkely B, Papp Gy, Tenczer J (szerk). Második, átdolgozott kiadás. Budapest: Akadémiai Kiadó; 2009. p. 805-832.
83. VARRÓ A, FAZEKAS T, PAPP Gy. *Amiodaron — 1994*. Cardiol Hung 1995; 24: 5-17.
84. VARRÓ A, TAKÁCS J, NÉMETH M, et al. *Electrophysiological effects of dronedarone (SR 33589), a nonionated amiodarone derivative in the canine heart: comparison with amiodarone*. Br J Pharmacol 2001; 133: 625-634. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704106>
85. WOOSLEY RL, SINGH SN. *Arrhythmia treatment and therapy. Evaluation of clinical trial evidence*. New York/Basel: Marcel Dekker, Inc.; 2000. p. 1-373.
86. ZAREBA KM. *Dronedaron: a new antiarrhythmic agent*. Drugs Today 2006; 42: 75-86. <https://doi.org/10.1358/dot.2006.42.2.925346>
87. ZIMETBAUM PJ. *Dronedaron for atrial fibrillation — an odyssey*. N Engl J Med 2009; 360: 1811-1813. <https://doi.org/10.1056/NEJMp0902248>