

STRESZCZENIE PRACY DOKTORSKIEJ

Wprowadzenie

Antazolina jest lekiem przeciwhistaminowym pierwszej generacji o właściwościach antyarytmicznych podobnych do chinidyny. W niektórych krajach antazolina jest szeroko stosowana do przerywania arytmii, zwłaszcza migotania przedsionków (AF). Jednakże dotychczas nie przeprowadzono żadnych badań oceniających profil farmakokinetyczny u ludzi. Co więcej, mechanizm działania i wpływ antazoliny na parametry hemodynamiczne i elektrokardiograficzne jest wciąż nieznanymi i nie ma danych pokazujących bezpieczeństwo i skuteczność antazoliny w przypadku zastosowania antazoliny do przerywania AF podczas ablacji dróg dodatkowych oraz wpływu antazoliny na parametry elektrofizjologiczne.

Cele

Głównymi celami cyklu badań były: ocena profilu farmakokinetycznego antazoliny, ocena wpływu antazoliny na parametry hemodynamiczne i elektrokardiograficzne oraz ocena skuteczności, bezpieczeństwa i wpływu antazoliny na parametry elektrofizjologiczne podczas ablacji szlaków dodatkowych.

Material i metody

W badaniu oceniającym profil farmakokinetyczny wzięło udział 10 zdrowych ochotników. Celem tego badania było opracowanie i walidacja nowej metody chromatografii ciekowej/tandemowej spektrometrii mas (LC-MS/MS) do oznaczania stężenia antazoliny u ludzi oraz ocena profilu farmakokinetycznego leku. Antazolina była ekstrahowana z osocza stosując ekstrakcję ciecz-ciecz. Stężenie analitu mierzono za pomocą LC-MS/MS z xylometazoliną, jako wewnętrznym standardem. Metoda została zweryfikowana pod względem liniowości, precyzji, dokładności, stabilności (stabilność podczas zamrażania/rozmarzania, stabilność w automatycznym podajniku próbek, stabilność krótko- i

długoterminowa), integralność rozcieńczeń i efekt matrycy. Analizowane kryteria walidacji zostały spełnione.

W badaniu, w którym oceniano wpływ antazoliny na parametry hemodynamiczne i EKG, podawano dożylnie antazolinę w trzech dawkach po 100 mg u 10 zdrowych ochotników (4 mężczyzn, średni wiek 40+11 lat). Parametry hemodynamiczne i EKG zmierzono za pomocą kardiografii impedancyjnej [skurczowe (sBP), rozkurczowe (dBP), średnie (mBP) ciśnienie krwi, objętość wyrzutowa (SV), rzut serca (CO), całkowita oporność obwodowa (TPR) i częstość rytmu serca (HR), czas trwania załamka P, odstęp PR, czas trwania zespołu QRS, odstęp QT i skorygowany odstęp QT (QTcF). Zmierzono również stężenie antazoliny w osoczu.

W badaniu oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność antazoliny w przerywaniu napadu AF podczas ablacji dróg dodatkowych oraz jej wpływu na parametry elektrofizjologiczne, przeanalizowano zmiany w odstępach A-A oraz odsetek zespołów QRS z preekscytacją przed i po podawaniu antazoliny. Oceniano również całkowitą dawkę leku i czas od rozpoczęcia wstrzyknięcia do powrotu rytmu zatokowego.

Wyniki

Po pojedynczej dawce dożylniej mezylanu antazoliny (100 mg) oceniono profil farmakokinetyczny antazoliny i wykazano względnie szybką eliminację leku, z okresem półtrwania wynoszącym 2.29 godziny. Zaobserwowano stosunkowo dużą objętość dystrybucji ($V_{ss}=315$ L). Wartości średniego czasu przebywania leku w ustroju (MRT_{∞}) oraz pole powierzchni poniżej krzywej (AUC_{∞}) i klirens leku wynosiły odpowiednio 3.45 h, 0.91 mg h L⁻¹ i 80.5 L h⁻¹. U jednego ochotnika zaobserwowano istotne różnice w parametrach farmakokinetycznych.

Antazolina spowodowała znaczne wydłużenie załamka P, QRS oraz QT i QTcF (odpowiednio: 101 ± 10 vs. 110 ± 16 ms; $p < 0.05$ i 101 ± 12 vs. 107 ± 12 ms; $p < 0.05$; 399 ± 27 vs. 444 ± 23 ms; $p < 0.05$ i 403 ± 21 vs. 448 ± 27 ms; $p < 0.05$). Stwierdzono także istotny spadek wartości SV (94.9 ± 21.8 vs. 82.4 ± 19.6 ml; $p < 0.05$). Wykazano również istotną korelację między zmianami stężenia leku w osoczu, a zmianami CO, HR i dBP.

Spośród 290 pacjentów z zespołem Wolffa-Parkinsona-White'a poddanych ablacji u 12 (4.1%) (4 kobiety, średni wiek 36 ± 20 lat) wystąpiło w trakcie zabiegu AF, które nie ustało samoistnie w ciągu 10 minut. Antazolina była podawana w 100 mg bolusach do maksymalnej dawki 400 mg. U wszystkich 12 pacjentów lek przywrócił rytm zatokowy po średnim czasie 425 ± 365 s (zakres 43-1245 s) oraz po zastosowaniu średniej dawki 176 ± 114 mg (zakres 25-400 mg). Lek nieznacznie wydłużył odstęp R-R podczas AF (z 383 ± 106 do 410 ± 70 ms) i zmniejszył odsetek zespołów QRS z preekscytacją (od 35% do 26%). Zapisy wewnątrzsercowe pokazały stopniowe wydłużanie się odstępów A-A, a także uregulowanie i zmniejszanie pofragmentowania potencjałów przedsionkowych (średnia podległość A-A wyniosła 162 ± 30 ms – przed podaniem antazoliny vs. 226 ± 26 ms – tuż przed powrotem rytmu zatokowego, $p < 0.001$). Przewodzenie przez drogę dodatkową nie było całkowicie zablokowane u żadnego pacjenta, co umożliwiło kontynuację ablacji.

Wnioski

Podsumowując, proponowana nowa metoda LC-MS/MS została z powodzeniem zastosowana po raz pierwszy do oznaczania stężenia antazoliny u ludzi. Wyniki badania wykazały, że antazolina ma stosunkowo dużą objętość dystrybucji i istnieje indywidualna zmienność w farmakokinetyce tego leku, co może mieć ważne kliniczne implikacje dla skuteczności i bezpieczeństwa leku.

Antazolina nieznacznie upośledza hemodynamikę, znacznie redukując SV.

Znaczne wydłużenie czasu trwania załamka P i czasu trwania zespołu QRS odpowiada wydłużeniu przewodzenia, podczas gdy wydłużenie odstępu QT oznacza przedłużenie okresu repolaryzacji.

Antazolina bezpiecznie i szybko przerywa AF i przywraca rytm zatokowy podczas ablacji AP. Lek nie blokuje całkowicie AP, umożliwiając kontynuację ablacji. Ponadto antazolina powoduje przekształcenie AF w bardziej zorganizowaną formę arytmii przedsionkowej (trzepotanie przedsionków/częstoskurcz przedsionkowy) przed powrotem rytmu zatokowego.

ABSTRACT

Introduction

Antazoline is a first-generation antihistaminic agent with antiarrhythmic quinidine-like properties. In some countries, it is widely used for termination of cardiac arrhythmias, especially atrial fibrillation (AF). However, no human pharmacokinetic studies have been conducted with intravenous antazoline. Moreover, mechanism of action and impact of antazoline on haemodynamic and ECG parameters is still unknown and no data is available regarding safety and efficacy of antazoline for termination of atrial fibrillation occurring during ablation of accessory pathways and impact of antazoline on electrophysiological parameters.

Aims

The main goals of this series of studies was to assess pharmacokinetic profile of antazoline, impact on haemodynamic and ECG parameters and efficacy, safety and impact on electrophysiological parameters during accessory pathway ablation.

Material and methods

Pharmacokinetic study was applied involving 10 healthy volunteers. The aim of this study was to develop and validate a novel liquid chromatography/tandem mass spectrometry(LC-MS/MS) method for the determination of antazoline in human plasma. Antazoline was extracted from plasma using liquid–liquid extraction. The concentration of the analyte was measured by LC-MS/MS with xylometazoline as an internal standard. The method was validated for linearity, precision, accuracy, stability (freeze/thaw stability, stability in autosampler, short and long term stability), dilution integrity and matrix effect. The analyzed validation criteria were fulfilled.

In study which assess impact of antazoline on haemodynamic and ECG parameters, antazoline was given intravenously in three 100 mg boluses to 10 healthy volunteers (four males, mean age 40 + 11 years). Hemodynamic and ECG parameters were measured using impedance cardiography [systolic (sBP), diastolic (dBP), mean (mBP) blood pressure, stroke volume (SV), cardiac output (CO), total peripheral resistance (TPR) and heart rate (HR), P wave, PR interval, QRS complex, QT and corrected QT (QTcF) interval]. Plasma concentration of antazoline was also measured. In study which assess safety and efficacy of antazoline for termination of atrial fibrillation occurring during ablation of accessory pathways and its impact on electrophysiological parameters, we analyzed electrophysiological mechanism of antazoline (changes in A-A interval) and the percentage of pre-excited QRS complexes before and after antazoline administration. The total dose administered and the time from the start of injection to sinus rhythm restoration were also measured.

Results

Following a single intravenous dose of antazoline mesylate (100 mg), the plasma concentration profile showed a relative fast elimination with a terminal elimination half-life of 2.29 h. A relatively high volume of distribution was observed ($V_{ss}=315$ L). The values of mean residence time (MRT_{∞}), area under the curve (AUC_{∞}) and clearance were 3.45 h; 0.91 mg h L⁻¹ and 80.5 L h⁻¹; respectively. One volunteer showed significant differences in pharmacokinetic parameters.

Antazoline caused significant prolongation of P wave, QRS as well as QT and QTcF (101±10 vs. 110±16 ms, $p<0.05$ and 101±12 vs. 107±12 ms, $p<0.05$; 399±27 vs. 444±23 ms, $p<0.05$ and 403±21 vs. 448±27 ms, $p<0.05$; respectively).

Also, a significant decrease in SV was noted (94.9 ± 21.8 vs. 82.4 ± 19.6 ml, $p < 0.05$). A significant correlation between changes in plasma drug concentration and changes in CO, HR, and dBP was found.

Out of consecutive 290 patients with Wolff-Parkinson-White syndrome undergoing radiofrequency (RF) ablation, 12 (4.1%) (4 females, mean age 36 ± 20 years) developed sustained AF which did not stop spontaneously within 10 min, and antazoline in 100 mg repeated boluses was administered. In all 12 patients the drug restored sinus rhythm after a mean of 425 ± 365 s (range 43–1245 s) using a mean cumulative dose of 176 ± 114 mg (range 25–400 mg). The drug slightly prolonged R-R intervals during AF (from 383 ± 106 to 410 ± 70 ms) and reduced the percentage of fully pre-excited QRS complexes (from 35% to 26%). Intracardiac recordings showed gradual increase in A-A intervals, as well as regularization and decreasing fractionation of atrial activity following drug injection (mean A-A interval of 162 ± 30 ms at baseline vs. 226 ± 26 ms shortly before sinus rhythm restoration, $p < 0.001$). AP was not completely blocked in any patient which enabled continuation of ablation.

Conclusions

In conclusion, the proposed new LC-MS/MS method was successfully used for the first time for the determination of antazoline in human plasma. The results of the study showed, that antazoline has a relatively high volume of distribution and there is an individual variability in the pharmacokinetics of this drug, which may have important clinical implications for the efficacy and safety of the drug.

Antazoline impairs slightly hemodynamics, significantly reducing SV. Significant prolongation of P wave and QRS duration corresponds to drug-induced prolongation of conduction, whereas QT prolongation represents drug-induced prolongation of repolarization.

Antazoline safely and rapidly converts AF into sinus rhythm during ablation of AP. The drug does not block AP completely, enabling continuation of ablation. The drug converting AF into more organized atrial activity (atrial flutter/tachycardia) before sinus rhythm resumption.