

LANDIOLOL

NOVÝ I.V. BETABLOKÁTOR PRO INTENZIVNÍ PÉČI A URGENTNÍ MEDICÍNU

MUDr. Roman Škulec, Ph.D.

- *Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem*
- *Zdravotnická záchranná služba Středočeského kraje*
- *Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, UK v Praze, LFHK, FN Hradec Králové*

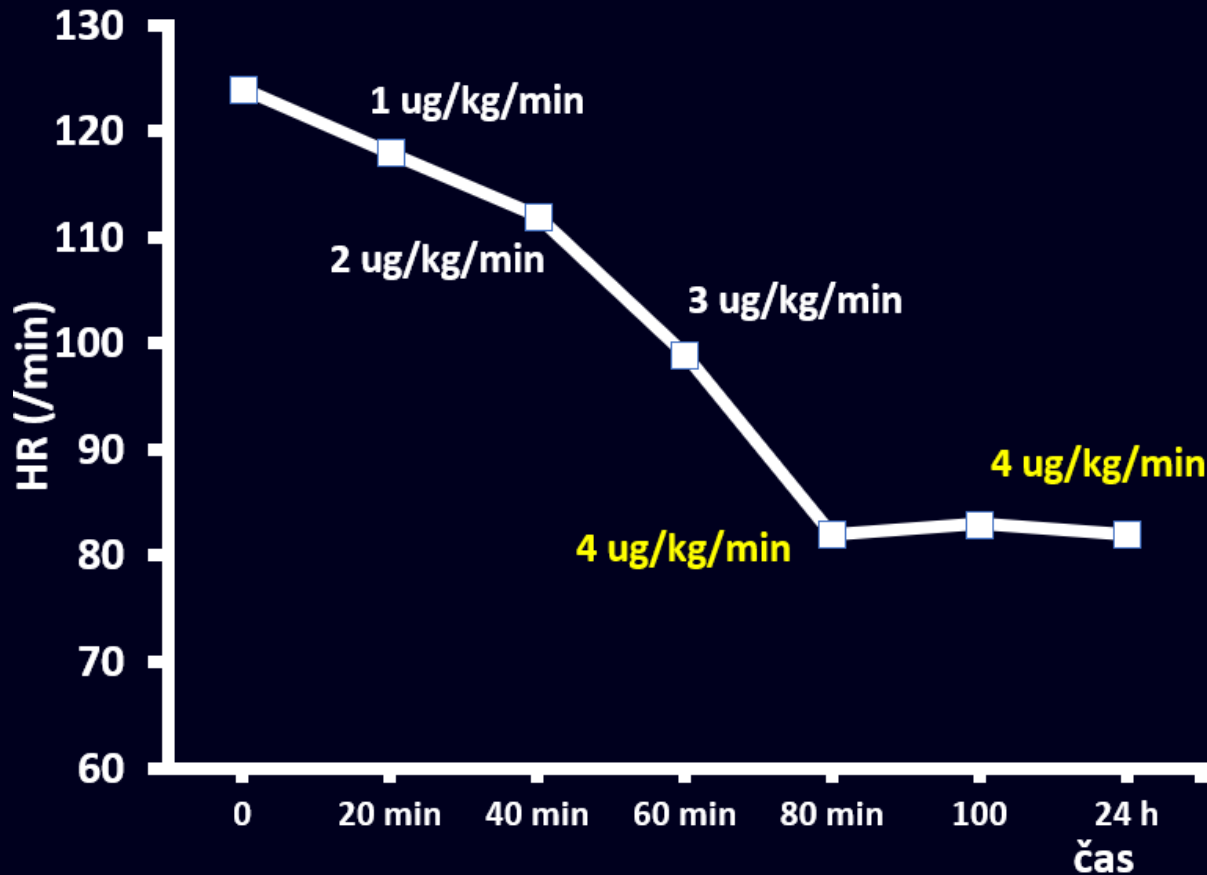
KONFLIKT ZÁJMŮ

- **aktuální přednáška na ČSIM 2018**

CASE 1

- 66letá žena, intraabdominální katastrofa, peritonitida, septický šok, po obvyklé stabilizaci
- HR 124/min, TK 115/65, EF LK 75%, C.I. 3,6 l/min/m², NAD 0,35 µg/kg/min
- titrace landiololu i.v. 1-40 µg/kg/min, 1/20 min

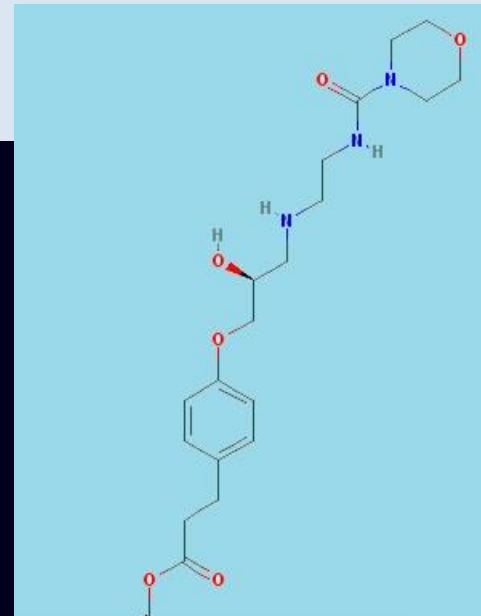
CASE 1



■ HR 83/min, TK 122/68, EF LK 65%, C.I. 3,3 l/min/m²,
NAD 0,15 µg/kg/min

LANDIOLOL (RAPIBLOC®)

- ultrakrátce působící i.v. kardioselektivní β_1 -blokátor
- 6/2016 registrován ve 24 zemích v Evropě
- letité zkušenosti v Japonsku
- 300 nebo 600 mg prášek



LANDIOLOL (Rapibloc)

- 100 $\mu\text{g/kg}$ za 1 min s následnou inf. 10-40 (80) $\mu\text{g/kg/min}$
- lze bez bolusového úvodu (hraniční TK, vazopresorická podpora)
- u sepse 1 – 40 $\mu\text{g/kg/min}$
- u systolické dysfunkce LK (LVEF <40%, CI <2,5 l/min/m², NYHA 3-4) 1 – 10 $\mu\text{g/kg/min}$

FARMAKODYNAMIKA

- **vysoce selektivní (β_1/β_2 225/1)**
- **negativně chronotropní a dromotropní**
- **signif. pokles TF během 1-6 min, udržován kont. infuzí, odeznění účinku 5-10 min po vysazení**
- **nevede ke vzniku tolerance**
- **antiarytmický, antiischemický, antihypertenzní
protizánětlivý, antioxidační efekt**

FARMAKOKINETIKA

- lineární vztah dávka – plasmatická koncentrace
- vylučován ledvinami
- po bolusovém podání C_{\max} za 1,8–3 min, $t_{1/2}$ cca 3,5 min
- při kont. infuzi C_{\max} za 25-90 min, , $t_{1/2}$ cca 4,5 min
- bez rozdílů mezi Japonci a kavkazskou populací
- obvyklé interakce

FARMAKOKINETIKA

Table 1 Landiolol pharmacokinetics

Pharmacokinetic parameters	Japanese population ¹	Caucasian population ^{8,9}
CL (mL/kg·min)	41.8	52.8
VD (mL/kg)	242	366
$t_{1/2}$ (min)	3.96	4.52
C_{\max} (mcg/mL)	1.01	0.98

CL, clearance; VD, volume of distribution.

LANDIOLOL versus ESMOLOL

	landiolol	esmolol
β_1 selektivita	*	
$t_{1/2}$	*	
negativně chronotropní	*	
negativně inotropní	*	
tolerance	*	
antihypertenzní efekt	*	*

INDIKACE A KIND

- pro léčbu supraventrikulární tachykardie a pro rychlou kontrolu komorové frekvence u pacientů s fibrilací síní nebo síňovým flutterem v perioperačním a pooperačním stavu nebo za jiných okolností, kdy je žádoucí krátkodobá kontrola komorové frekvence
- nekompenzační sinusová tachykardie, pokud podle úsudku lékaře vyžaduje specifickou intervenci
- *není určen k léčbě hypertenze a ke chronickému použití*
- *obvyklé kontraindikace betablokátorů*

KLINICKÉ STUDIE

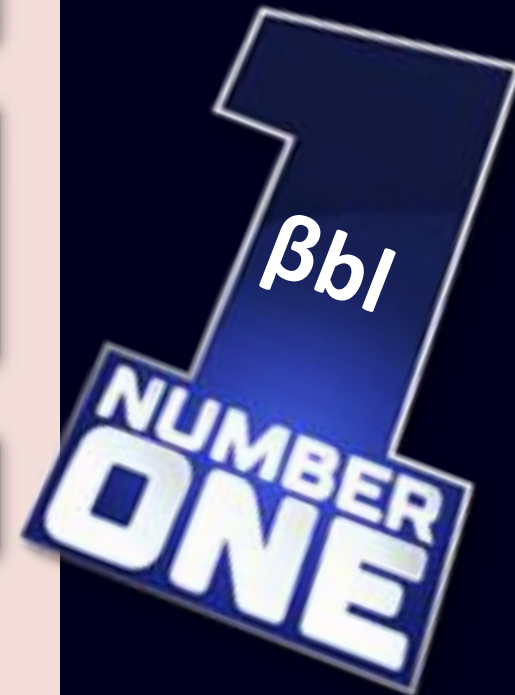
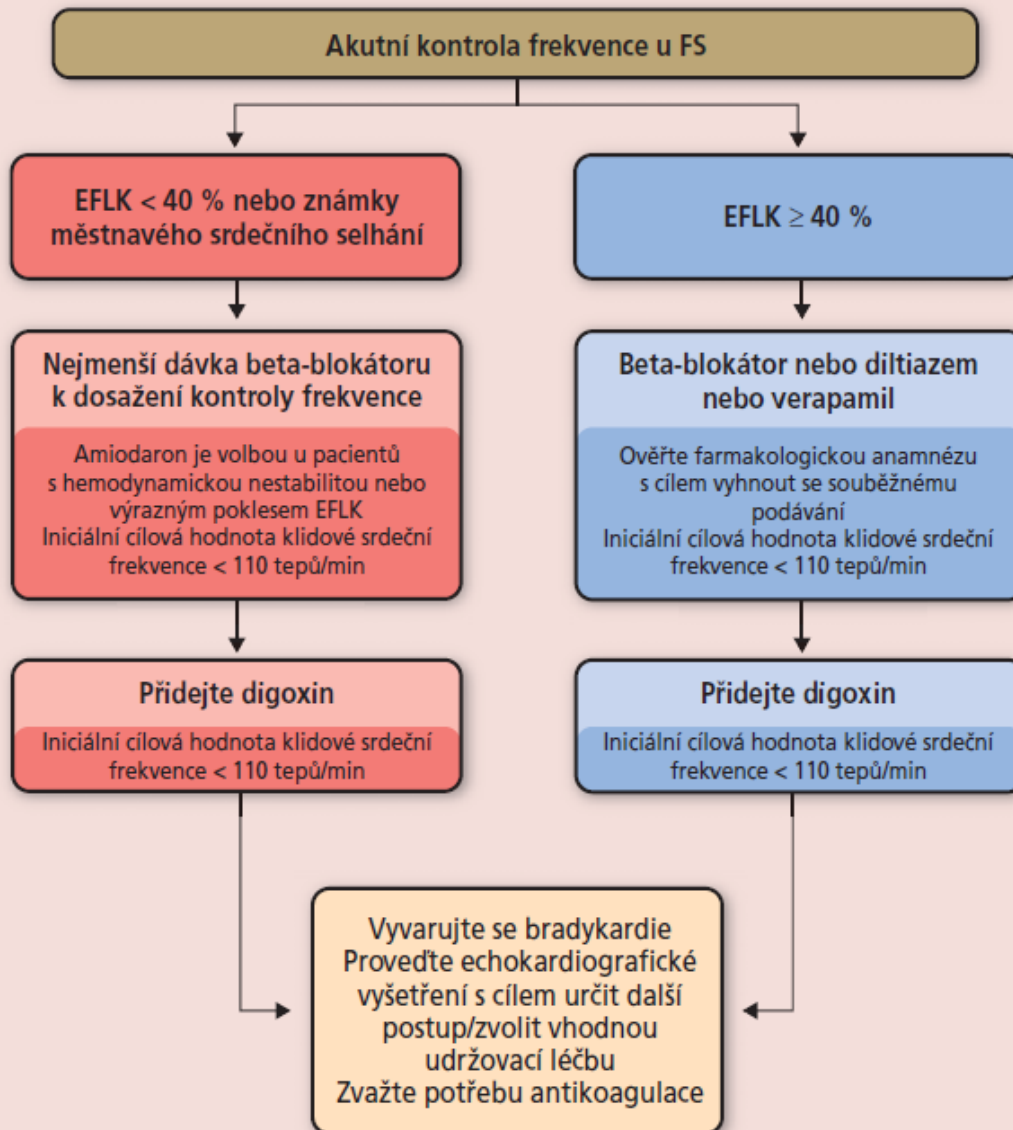
- **akutní kontrola frekvence u tachyfibrilace síní u srdečního selhání a POAF**
- **farmakologická kardioverze u POAF**
- **prevence POAF**
- **prevence nežádoucích účinků invazivních procedur**
- **landiolol u sepse**

KLINICKÉ STUDIE

- **akutní kontrola frekvence u tachyfibrilace síní u srdečního selhání a POAF**
- **farmakologická kardioverze u POAF**
- **prevence POAF**
- **prevence nežádoucích účinků invazivních procedur**
- **landiolol u sepse**

AKUTNÍ KONTROLA FREKVENCE FIS

ESC 2016



AKUTNÍ KONTROLA FREKVENCE FIS U ADHF

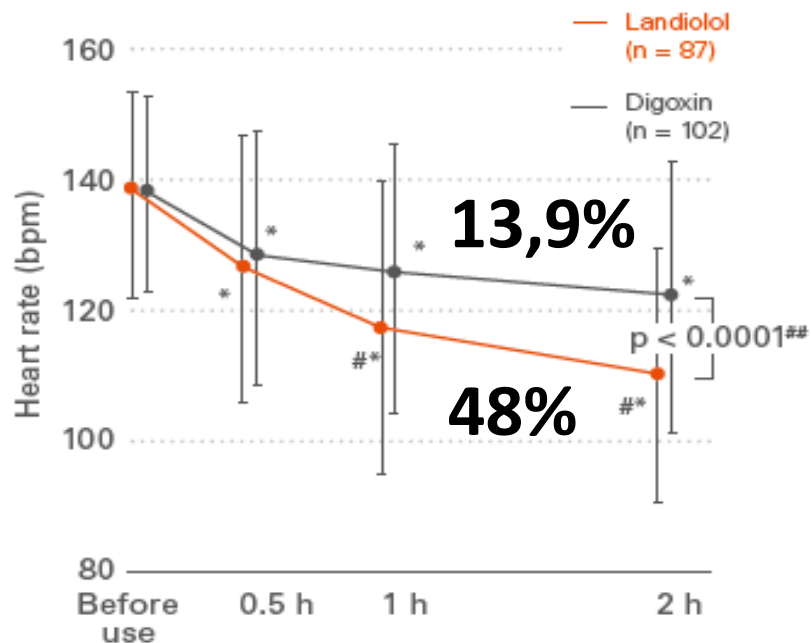
A Low-Dose β_1 -Blocker Effectively and Safely Slows the Heart Rate in Patients with Acute Decompensated Heart Failure and Rapid Atrial Fibrillation

thereafter. **Results:** Two hours after starting landiolol, the HR was reduced significantly (22%), without a reduction in blood pressure, and remained constant thereafter. The HR reduction 2 h after landiolol administration was significantly greater in the DHF group than in the SHF group. No incidence of hypotension was recorded. **Conclusions:** Digitalis or amiodarone is currently recommended for HR control in ADHF patients with rapid AF. Our results showed that continuous infusion of low-dose landiolol may also be useful as first-line therapy in these patients.

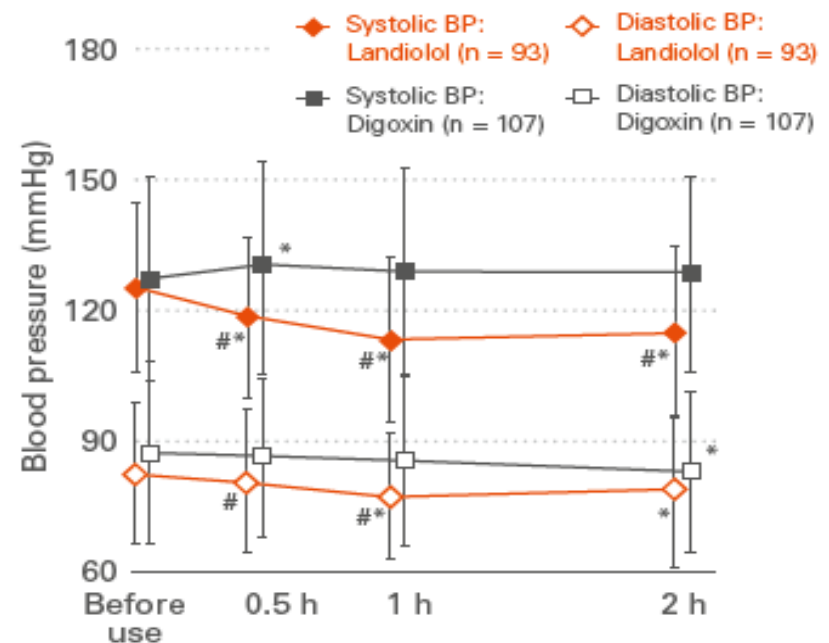
■ landiolol účinný v kontrole frekvence u ADHF

J-LAND TRIAL

Effects of Rapibloc® on heart rate and blood pressure in patients with impaired left-ventricular function and atrial fibrillation

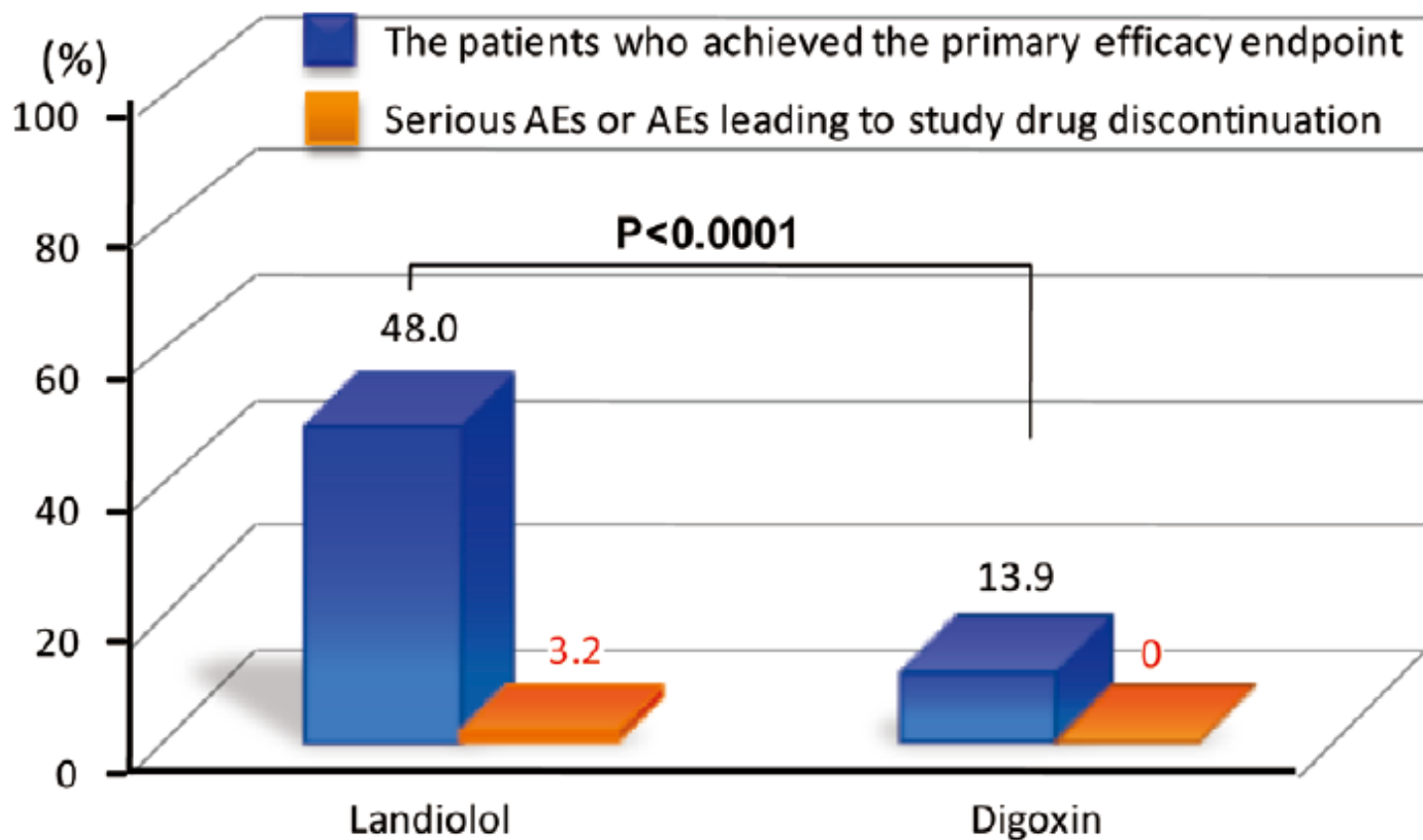


p < 0.05 vs Digoxin; * p < 0.05 vs baseline



■ landiolol účinnější než digoxin v kontrole tachyfibrilace
síní

J-LAND TRIAL

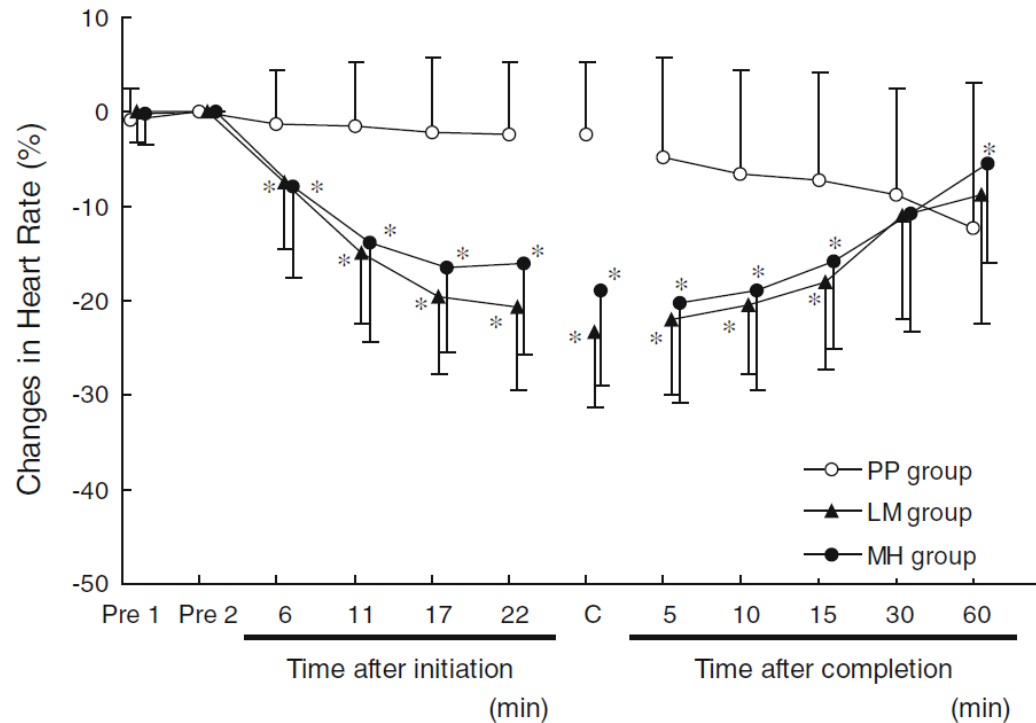


■ landiolol účinnější než digoxin v kontrole tachyibrilace síní

KONTROLA FREKVENCE FIS U POAF

The Effectiveness and Safety of Landiolol Hydrochloride, an Ultra-Short-Acting β_1 -Blocker, in Postoperative Patients with Supraventricular Tachyarrhythmias: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study

Nobuyuki Taenaka · Shinichi Kikawa



■ PP 0%

■ LM 60,4%

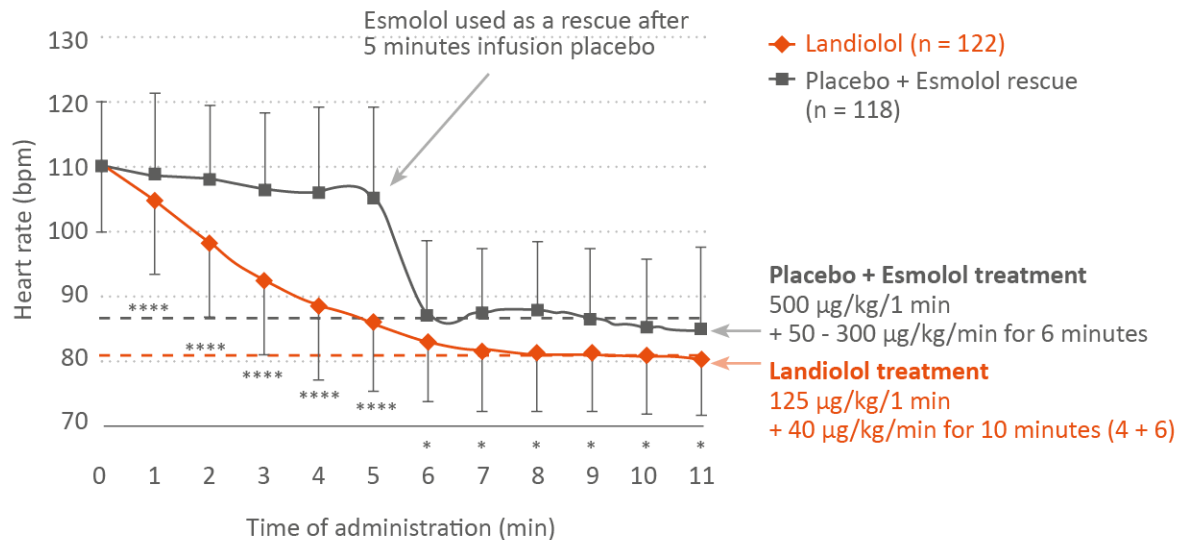
■ MH 42,0%

■ landiolol účinnější než placebo v kontrole tachyfibrilace síní u POAF

INTRAOPERAČNÍ KONTROLA FREKVENCE SVT

Landiolol in the treatment of the intraoperative supraventricular tachycardia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study☆

Changes in heart rate: Landiolol vs. placebo + Esmolol rescue



*Significant differences vs placebo (p < 0.05)

****Significant differences vs placebo (p < 0.0001)

■ landiolol účinný v kontrole intraoperační SVT

KLINICKÉ STUDIE

- akutní kontrola frekvence u tachyfibrilace síní u srdečního selhání a POAF
- farmakologická kardioverze u POAF
- prevence POAF
- prevence nežádoucích účinků invazivních procedur
- landiolol u sepse

Doporučení pro prevenci pooperační fibrilace síní

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
V rámci prevence pooperační FS po kardiochirurgických výkonech je doporučováno perioperační perorální podávání beta-blokátoru.	I	B
U pooperační FS s hemodynamickou nestabilitou je doporučována obnova sinusového rytmu elektrickou kardioverzí nebo antiarytmiky.	I	C
U pacientů s FS po kardiochirurgické operaci ohrožených ischemickou CMP by měla být zvážena (v závislosti na individuálním poměru rizika ischemické CMP a krvácení) dlouhodobá antikoagulace.	IIa	B
Antiarytmika by měla být zvážena u symptomatické pooperační FS po kardiochirurgické operaci, přičemž cílem je pokusit se o obnovu sinusového rytmu.	IIa	C
Perioperační podávání amiodaronu by mělo být zváženo jako profylaxe FS po kardiochirurgické operaci.	IIa	A
Asymptomatická pooperační FS by měla být nejprve řešena kontrolou frekvence a antikoagulací.	IIa	B
Intravenózní aplikace vernakalantu může být zvážena ve snaze o kardioverzi pooperační FS u pacientů bez závažného srdečního selhání, hypotenze nebo závažného strukturálního poškození srdce (zejména aortální stenózy).	IIb	B

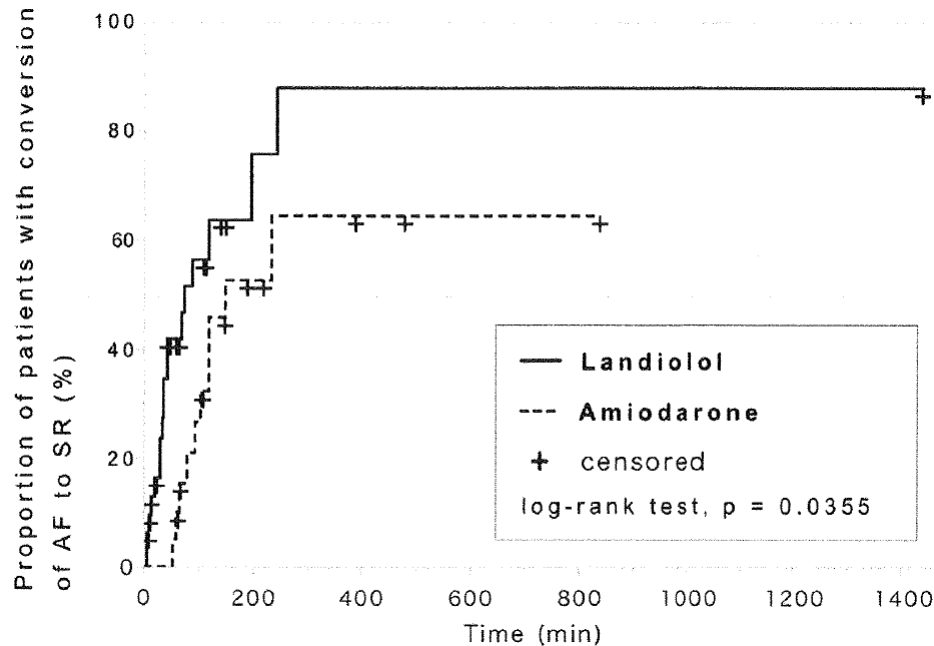
KLINICKÉ STUDIE

- akutní kontrola frekvence u tachyfibrilace síní u srdečního selhání a POAF
- farmakologická kardioverze u POAF
- prevence POAF
- prevence nežádoucích účinků invazivních procedur
- landiolol u sepse

POAF TERAPIE

Efficacy and Safety of Landiolol Compared to Amiodarone for the Management of Postoperative Atrial Fibrillation in Intensive Care Patients

Sho C. Shibata, MD, PhD, Akinori Uchiyama, MD, PhD, Noriyuki Ohta, MD, PhD, and Yuji Fujino, MD, PhD



■ landiolol účinnější a rychlejší v konverzi POAF na SR než amiodaron

POAF TERAPIE

Landiolol, an Ultra-Short-Acting β_1 -Blocker, More Effectively Terminates Atrial Fibrillation Than Diltiazem After Open Heart Surgery

– Prospective, Multicenter, Randomized, Open-Label Study (JL-KNIGHT Study) –

Atsuhiko Sakamoto, MD, PhD; Masafumi Kitakaze, MD, PhD; Shinichi Takamoto, MD, PhD;
Akiyoshi Namiki, MD, PhD; Hiroshi Kasanuki, MD, PhD; Saichi Hosoda, MD, PhD;
JL-KNIGHT study group

Table 2. Treatment Effects

	Landiolol (n=35)	Diltiazem (n=36)
Conversion to sinus rhythm		
<8h	19 (54.3)*	11 (30.6)
<16h	21 (60.0)	17 (47.2)
<24h	26 (74.3)	22 (61.1)
HR controlled, but not converted		
<8h	22 (62.9)	18 (50.0)
<24h	29 (82.9)	27 (75.0)
<72h	34 (97.1)*	28 (77.8)
Recurrence of AF	3/26 (11.5)	6/22 (27.2)

Table 3. Adverse Effects and Duration of ICU Stay

	Landiolol (n=35)	Diltiazem (n=36)
Hypotension	4 (11.4)*	11 (30.6)
Bradycardia	0 (0)*	4 (11.1)
Ischemic ECG	0 (0)	2 (5.6)
AV block	0 (0)	0 (0)
Bronchospasm	0 (0)	0 (0)
ICU stay (days)	3.9±2.1	3.4±1.2

■ landiolol účinnější rychlejší v konverzi POAF na SR než diltiazem

KLINICKÉ STUDIE

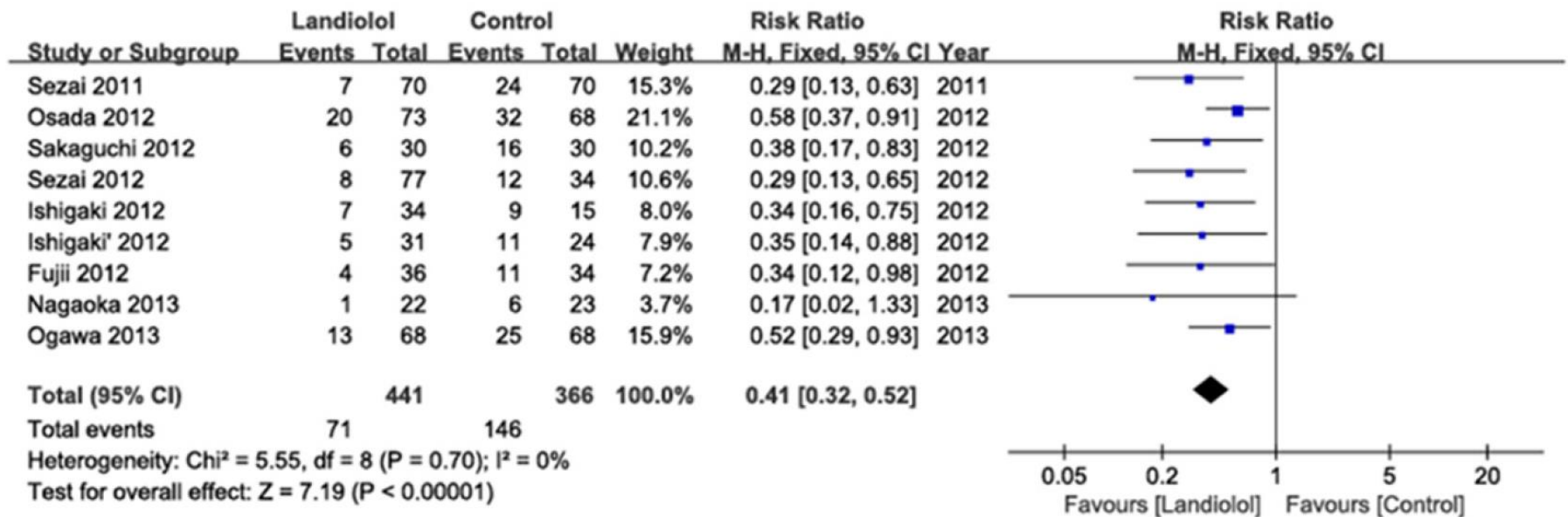
- akutní kontrola frekvence u tachyfibrilace síní u srdečního selhání a POAF
- farmakologická kardioverze u POAF
- **prevence POAF**
- prevence nežádoucích účinků invazivních procedur
- landiolol u sepse

PREVENENCE POAF PO KCH

Int J Clin Exp Med 2015;8(7):10265-10273

Efficacy and safety of landiolol for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials

Liang Li¹, Qing Ai², Ling Lin¹, Pu Ge¹, Changming Yang³, Li Zhang¹



■ redukce POAF po kardiochirurgické operaci o 59%

PREVENENCE POAF PO KCH

Ann Thorac Cardiovasc Surg 2014; 20: 129–134

Online February 28, 2013
doi: 10.5761/atcs.0a.12.02003

*Original
Article*

Prevention of Atrial Fibrillation with Ultra-Low Dose Landiolol after Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting

Eiki Nagaoka, MD, Hirokuni Arai, MD, PhD, Kiyoshi Tamura, MD, PhD,
Satoru Makita, MD, and Naoto Miyagi, MD, PhD

■ landiolol účinnější než diltiazem (4,8 vs. 27 %)

PREVENENCE POAF PO NON-KCH

Perioperative Landiolol Infusion Reduces the Incidence of Atrial Fibrillation after Pulmonary Lobectomy: Postoperative Randomized Controlled Study

Kaori Yagi¹, Jitsuo Usuda², Atsuhiko Sakamoto¹

	Landiolol	Placebo	P
No. of patients	22	21	
Partial block	6	2	0.10
Negative T wave	0	1	0.32
Sinus arrhythmia	8	5	0.27
Atrial fibrillation	1	6	*0.03

*P < 0.05.

■ landiolol snižuje riziko POAF*

PREVENENCE POAF

■ landiolol účinný v prevenci POAF

Study	Treatment ^a [μg/kg/min] [n]	AF ^b (% pts)
<i>Off-pump CABG</i>		
Nagaoka et al. [31]	LAN 0.5–2 ^c [21]	4.8 [*]
	DIL ^c [22]	27
Fuji et al. [33]	LAN 5 ^c , then CAR [36]	11.1 [*]
	Placebo ^c , then CAR [34]	32.3
Ogawa et al. [32]	LAN 3–5 × 2 d [68]	19 [*]
	No LAN [68]	37
<i>CABG, valvuloplasty or valve replacement on CPB</i>		
PASCAL [34]	LAN 2 × 48 h [70]	10 ^{**}
	Placebo [70]	34.3
BABYLON [35]	LAN 5 × 3 d [34]	14.7
	LAN 5 × 3 d + BIS [33]	9.1 [*]
	Placebo [34]	35.3
PLATON [30]	LAN 2 × ≥2 d ^c [30]	10 ^{**}
	No LAN [30]	40
Sakaguchi et al. [36]	LAN 10 × 72 h [30]	20 [*]
	No LAN [30]	53.3
<i>Oesophagectomy</i>		
Ojima et al. [40]	LAN 3 × 72 h [50]	10 [*]
	Placebo [50]	30
Horikoshi et al. [41]	LAN 5 ^c [19]	5.3 [*]
	Placebo [20]	35
Yoshida et al. [39]	LAN 5 × 24 h [40]	0
	No LAN [39]	2.5
<i>Pulmonary lobectomy</i>		
Yagi et al. [42]	LAN 2.5–20 × 72 h [22]	4.5 [*]
	Placebo [21]	28.6

KLINICKÉ STUDIE

- **akutní kontrola frekvence u tachyfibrilace síní u srdečního selhání a POAF**
- **farmakologická kardioverze u POAF**
- **prevence POAF**
- **prevence nežádoucích účinků invazivních procedur**
- **landiolol u sepse**

PREVENCE BĚHEM PCI

- **landiolol snižuje riziko periprocedurálního myokardiálního poškození**
- **landiolol zlepšuje parametry reperfuze po PCI**
- **landiolol snižuje riziko rozvoje srdečního selhání Killip III/IV po dPCI pro STEMI**

PREVENCE BĚHEM PCI

Int J Cardiol. 2013 Aug 20;167(4):1547-51. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.04.096. Epub 2012 May 18.

Intracoronary followed by intravenous administration of the short-acting β -blocker landiolol prevents myocardial injury in the face of elective percutaneous coronary intervention.

Park H¹, Otani H, Noda T, Sato D, Okazaki T, Ueyama T, Iwasaka J, Yamamoto Y, Iwasaka T.

METHODS AND RESULTS: Patients undergoing elective PCI (n=70) were randomly assigned to the landiolol (n=35) or control (n=35) group. Landiolol or saline was administered into target vessels through a balloon catheter for 1min before and after first balloon inflation followed by continuous intravenous administration for 6h after PCI. The incidence of myocardial injury defined by cardiac troponin-I (cTnI) ≥ 0.05 ng/ml was 79% of the patients in the control group compared to 56% in the landiolol group (p=0.04). The cTnI level at 24h after PCI tended to be lower in the landiolol group (0.57 ± 1.14 versus 1.27 ± 2.48 ng/ml; p=0.07), while the CK-MB level was not significantly different between the landiolol and control groups. The incidence of peri-procedural myocardial infarction defined by cTnI ≥ 0.12 ng/ml was significantly (p=0.02) lower in the landiolol group (41%) compared to the control group (70%). There was no incidence of coronary spasm, hypotension, bradycardia or heart failure during and after PCI in the two groups.

CONCLUSIONS: Brief intracoronary followed by continuous intravenous administration of landiolol is safe and effective for myocardial protection in the face of elective PCI.

■ intrakoronární a následná i.v. aplikace landiololu působí protektivně během elektivní PCI

PREVENCE BĚHEM dPCI PRO STEMI

Beneficial effect of early infusion of landiolol, a very short-acting beta-1 adrenergic receptor blocker, on reperfusion status in acute myocardial infarction

Methods

We conducted a prospective, single-group trial of landiolol during the primary PCI for a STEMI. Landiolol was started intravenously just before reperfusion. The reperfusion status and outcomes in 55 treated patients were compared with those in 60 historical controls treated without landiolol. The optimal reperfusion was assessed by an ST-segment resolution (STR), coronary flow, and myocardial blush grade (MBG) after reperfusion.

Results

Patients in the landiolol group achieved a higher rate of an STR (64% vs. 42%, $p = 0.023$) and MBG 2/3 (64% vs. 45%, $p = 0.045$), whereas coronary flow was comparable between the two groups. A multivariate analysis showed that landiolol use was an independent predictor of an STR (odds ratio 2.99, 95% confidence interval 1.25–7.16, $p = 0.014$). The incidence of non-sustained ventricular tachycardia (27% vs. 50%, $p = 0.014$), hypotension (15% vs. 32%, $p = 0.046$), and progression to Killip class grade III or IV (0% vs. 10%, $p = 0.028$) were lower in the landiolol group.

- **i.v. aplikace landiololu před reperfuzí zlepšovala parametry reperfuze a snižovala výskyt komplikací po dPCI pro STEMI**

DALŠÍ PROCEDURY

■ landiololu účinně tlumí nadměrnou hemodynamickou odpověď doprovázející různé invaz. procedury

Study	Treatment ^a (μg/kg) [n]	Post ^b [BL]	
		HR (bpm)	BP ^c (mmHg)
<i>Intubation in general surgery</i>			
Goyagi et al. [51]	LAN SD [11]	72 [†] [70]	143 [†] [137]
	Control [11]	94 [*] [72]	177 [*] [139]
Kawaguchi et al. [48]	LAN SD [15]	73 ^{††} [72]	128 [148]
	Control [15]	96 [70]	141 [150]
Kitamura et al. [54]	LAN 100 [12]	87 [†] [84]	164 [*] [143]
	LAN 250 [10]	78 [†] [73]	148 [*] [132]
	LAN 500 [12]	82 [†] [73]	141 [134]
	Control [19]	100 [*] [79]	155 [*] [126]
Kawaguchi et al. [50]	LAN SD [20]	72 ^{**††} [63]	108 ^{**††} [74]
	REM [20]	67 ^{**††} [54 ^{††}]	86 ^{**††} [65 ^{††}]
	Control [20]	83 ^{**} [66]	129 ^{**} [82]
Miyazaki et al. [49]	LAN 100 [9]	78 [78]	125 [156]
	PRO [9]	76 [77]	134 [156]
	NIC [9]	88 [*] [71]	121 [160]
Oda et al. [52]	LAN SD [15]	68 ^{††} [80]	73 [*] [93]
	ESM [15]	74 ^{**†} [90]	81 [100]
	Control [15]	87 [90]	86 [94]
<i>Extubation in general surgery</i>			
Kawaguchi et al. [48]	LAN SD [15]	85 ^{††} [72]	144 ^{††} [148]
	Control [15]	105 [70]	169 [150]
<i>Electroconvulsive therapy</i>			
Wajima et al. [53]	LAN SD (32)	95 ^{**††} [79]	112 ^{**††} [99]
	LAN HD (32)	85 ^{**††} [79]	102 ^{**††} [98]
	Control (32)	113 ^{**} [76]	130 ^{**} [98]

BL baseline, BP blood pressure, bpm beats/min, ESM esmolol, HD high dose, HR heart rate, LAN landiolol, NIC nicardipine, PL placebo, PRO

KLINICKÉ STUDIE

- akutní kontrola frekvence u tachyfibrilace síní u srdečního selhání a POAF
- farmakologická kardioverze u POAF
- prevence POAF
- prevence nežádoucích účinků invazivních procedur
- **landiolol u sepse**

LANDIOLOL U SEPSE

- kompenzační sinusová tachykardie u sepse
- **neadekvátní sinusová tachykardie u sepse**
- marker horší prognózy
- patofyziologický podklad

LANDIOLOL U SEPSE

[Wiener klinische Wochenschrift](#)

August 2012, Volume 124, [Issue 15–16](#), pp 552–556 | [Cite as](#)

Concomitant use of beta-1 adrenoreceptor blocker and norepinephrine in patients with septic shock

Results

Ten septic patients (mean age 54.4 ± 18.7), APACHE II 21.5 ± 6.2 , CRP 275 ± 78 mg/l, procalcitonin 14.5 ± 10.1 mg/l, were given esmolol drip of 212.5 ± 63.5 mg/h at start to 272.5 ± 89.5 mg/h at 24 h. Heart rate decreased from mean 142 ± 11 /min to 112 ± 9 /min ($p < 0.001$) with parallel insignificant reduction of cardiac index (4.94 ± 0.76 to 4.35 ± 0.72 l/min/m²). Stroke volume insignificantly increased from 67.1 ± 16.3 ml to 72.9 ± 15.3 ml. No parallel change of pulmonary artery wedge pressure was observed (15.9 ± 3.2 to 15.0 ± 2.4 mmHg) as well as no significant changes of norepinephrine infusion (0.13 ± 0.17 to 0.17 ± 0.19 mg/kg/min), DO₂, VO₂, OER or arterial lactate.

Conclusions

Saving the heart 30 beats/min did not demonstrate adverse impact on global haemodynamics in rates above 110/min. Using well titratable betablocker seems to be safe and cardioprotective in septic shock patients with high cardiac output.

LANDIOLOL U SEPSE

- dosažení HR 80-94/min nebo snížení HR o 20-30 % nemá negativní vliv na hemodynamiku a periferní perfuzi ve srovnání s HR >110 bpm

LANDI-SEP

- multicentrická randomizovaná nezaslepená klinická studie (4 země, 200 pacientů)
- pacienti se septickým šokem s přetrvávající tachykardií $\geq 95/\text{min}$ po úvodní oběhové stabilizaci (24-36 h)
- landiolol (1 – 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) versus placebo max. 28 dní
- dosažení HR 80-92/min bez zvýšení dávky vazopresorů v prvních 24 hodinách po zahájení léčby

LANDIOLOL - ZÁVĚRY

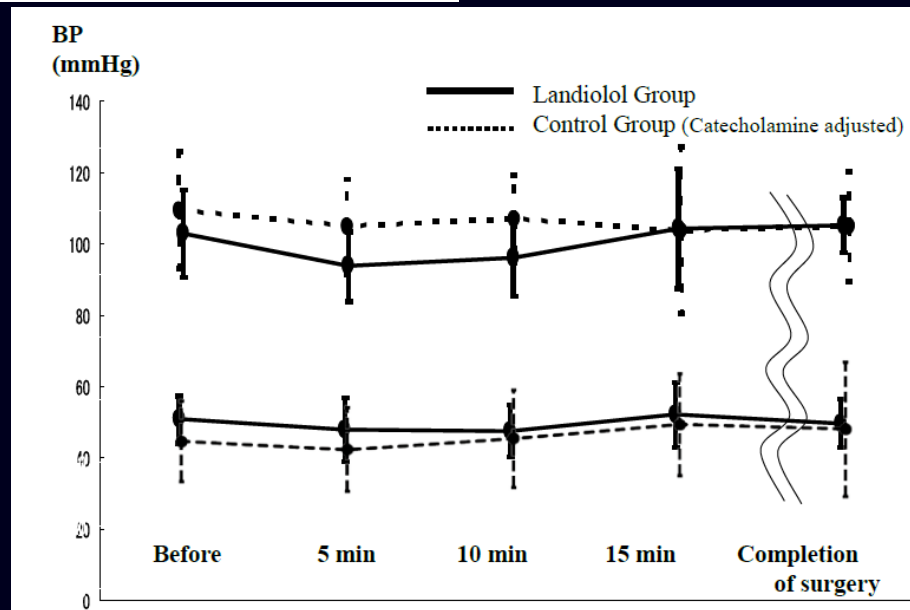
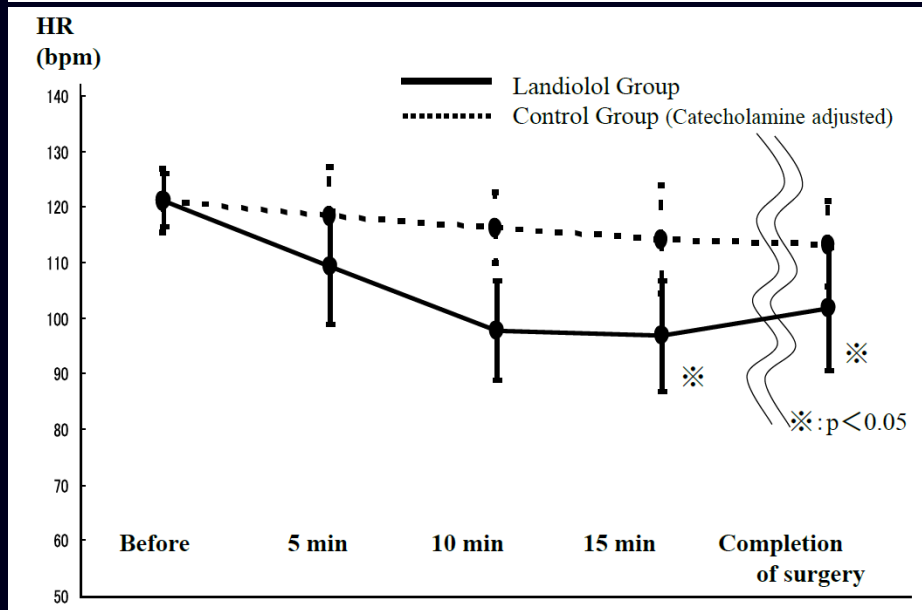
- ultrakrátce působící i.v. kardioselektivní β_1 -blokátor
- farmakodynamickým, farmakokinetickým a bezpečnostním profilem na míru dizajnovaný pro intenzivní péči a urgentní medicínu
- velmi účinný v řadě situací vyžadujících ovlivnění srdeční frekvence

Děkuji za pozornost

skulec@email.cz

KONTROLA FREKVENCE PO CPB

Low Dose Landiolol Combined with Catecholamine Can Decrease Heart Rate without Suppression of Cardiac Contraction after Cardiopulmonary Bypass



■ kombinace landiololu a katecholaminů po CPB je hemodynamicky výhodná