

Současné trendy v antiarytmické medikamentózní léčbě fibrilace síní

Jan Bytešník

Klinika kardiologie, IKEM Praha

Přes narůstající počet a nadějně výsledky katetrizačních ablací a kardiochirurgických výkonů k ovlivnění fibrilace síní (FS) zůstává v současnosti hlavním léčebným postupem u různých forem FS medikamentózní léčba. Rozlišujeme 2 hlavní strategie této léčby: kontrolu srdeční frekvence a kontrolu srdečního rytmu. K obnovení a udržení sinusového rytmu jsou používána u pacientů bez strukturálního srdečního postižení především 3 antiarytmika – propafenon, sotalol, flecainid – a u pacientů s kardiálním postižením je preferován amiodaron. Jsou vyvíjena nová antiarytmika – selektivní pro síňový myokard, či analoga amiodaronu s podstatně menším rizikem nežádoucích účinků (např. dronedaron). Pozornost je též zaměřena na léky, které potlačují vývoj arytmogenního substrátu v síních (inhibitory ACE, sartany, statiny aj.). Vyjmenované léky jsou též podávány k posílení efektu nefarmakologické léčby v rámci tzv. hybridní terapie.

Klíčová slova: antiarytmické léky, fibrilace síní, antiremodelační terapie.

Current trends in antiarrhythmic drug therapy of atrial fibrillation

Despite the increasing number and promising results of catheter ablations and cardiac surgeries to manage atrial fibrillation (AF), drug therapy currently remains the mainstay of treatment in various forms of AF. Two major strategies of this treatment are distinguished: heart rate control and heart rhythm control. To restore and maintain the sinus rhythm, three antiarrhythmic drugs – propafenone, sotalol, and flecainide – are mainly used in patients without structural cardiac disease; in those with cardiac damage, amiodarone is preferred. New antiarrhythmic drugs are being developed such as selective ones for atrial myocardium, or amiodarone analogues with a substantially lower risk of adverse effects (e.g. dronedarone). Attention is also paid to medications suppressing the development of arrhythmogenic substrate in the atria (ACE inhibitors, sartans, statins etc.). The medications mentioned above are also administered to enhance the effect of nonpharmacological treatment within the so-called hybrid therapy.

Key words: antiarrhythmic medications, atrial fibrillation, antiremodelling therapy.

Interv Akut Kardiolog 2009; 8(6): 307–310

Prevalence fibrilace síní a hlavní směry medikamentózní léčby

Fibrilace síní (FS) je nejčastější udržující se arytmií v dospělé populaci. Její prevalence zřetelně stoupá s věkem pacientů. V populaci nad 65 let je její výskyt nad 4 %, u 80letých či starších osob je to více než 8 %. V současné době rychle pokračuje rozvoj nefarmakologické léčby – především v podobě izolace plicních žil a modifikace arytmogenního substrátu. Tato léčba v rámci několika spíše menších randomizovaných studií zaznamenala lepší efekt pro udržení sinusového rytmu, než léčba farmakologická (1). Přes narůstající počet a příznivé výsledky katetrizačních ablací a chirurgických výkonů k ovlivnění fibrilace síní – zůstává v současnosti hlavním léčebným postupem u různých forem FS medikamentózní léčba. Můžeme ji rozdělit do 2 hlavních strategií, kterými jsou kontrola **srdeční frekvence** a kontrola **srdečního rytmu**.

Při kontrole srdeční frekvence je léčba cílena na ovlivnění převodu síňo-komorovým uzlem při trvajícím FS. V této indikaci jsou používány především beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů a digoxin). Vyjimečně je používán ke kontro-

le síňo-komorového převodu amiodaron v nižší dávce – v kombinaci s beta-blokátorem.

Při kontrole srdečního rytmu jsou používána konvenční i novější antiarytmika nebo další léky k obnově a udržení sinusového rytmu. V této léčbě jsou využívána především antiarytmika třídy III a IC – dle všeobecně akceptované klasifikace. Obě zmíněné strategie léčby FS srovnávalo několik randomizovaných studií, z nichž největší a nejvýznamnější je studie AFFIRM, v níž bylo zařazeno 4060 pacientů průměrného věku 69,7 roku. Studie ukázala při 5letém sledování celkovou mortalitu ve skupině s kontrolou rytmu 24 % a ve skupině s kontrolou srdeční frekvence 21 %. Tento rozdíl nebyl statisticky významný ($p = 0,08$) (2, 3).

Ani výsledky dalších studií nepotvrdily při relativně kratším sledování výhodu strategie kontroly srdečního rytmu oproti kontrole srdeční frekvence pro přežívání pacientů.

Zásadní význam má udržování účinné anti-koagulace při obou uvedených terapeutických postupech. AFFIRM i další studie a jejich subanalýzy, zaměřené na posouzení kvality života a výskyt komplikací při FS, hovoří ve prospěch kontroly rytmu (3–5). V současnosti tedy převa-

žuje u významného počtu pacientů snaha o docílení sinusového rytmu a jeho další stabilizace. Obnovení sinusového rytmu by mělo být pokud možno včasné, aby se potlačilo riziko nežádoucí elektrofyziologické a anatomické remodelace síňového myokardu, která nastává a progresuje při přetrvávání FS.

V souladu s uvedenými poznatky má být výběr léčebného postupu individuální – se zvažováním frekvence a významnosti symptomů u jednotlivých forem fibrilace síní a s ohledem na možná rizika dané léčby, vztažená k věku pacienta, základnímu kardiálnímu postižení a dalším přidruženým chorobám. V tomto směru jsou hlavním vodítkem dosavadní všeobecně akceptovaná společná doporučení amerických kardiologických společností a Evropské kardiologické společnosti (schéma 1) (5).

Současná antiarytmická medikamentózní léčba FS

V ČR máme k docílení sinusového rytmu k dispozici především 4 antiarytmika (amiodaron, flecainid, propafenon a sotalol). Zmíněný flecainid (lék Tambacor) je dostupný omezeně – v rámci specifického léčebného programu.

Výjimečně jsou používány preparáty na bázi chinidinu a ajmalinu.

Antiarytmika, používaná nyní v léčbě FS, mají určité limitace. Je to zejména menší účinnost v ovlivnění dané arytmie v jednotlivých případech a též relativně vyšší riziko vedlejších účinků a nesnášenlivost této léčby (6). Hodnocení účinnosti testovaných léků je ovlivněno také skutečností, že při zařazování pacientů do některých studií byla použita výrazná selekce a tak složení pacientů ve studiích neodpovídá běžné populaci, na kterou by se měly výsledky vztahovat. Ku příkladu ve studii Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) bylo posuzováno při výběru do studie desetkrát více pacientů, než bylo nakonec zařazeno (7). V běžné klinické praxi jsou hlavní populací s FS pacienti ve věkové skupině nad 70 let a u nich je použití nefarmakologické léčby rizikovější vzhledem k častým komorbiditám a polyfarmaci s nárůstem možnosti lékových interakcí.

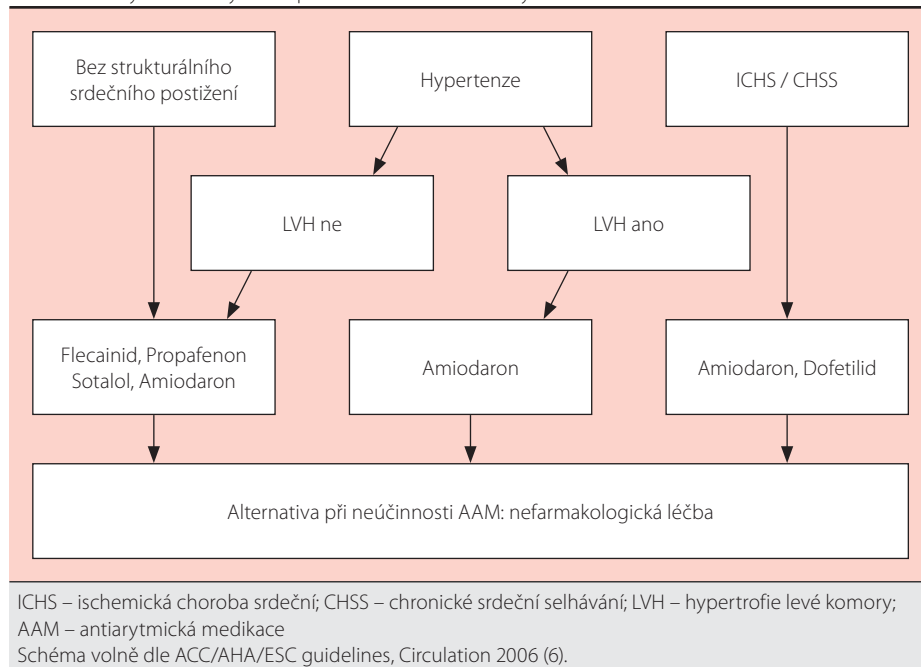
V současné době není k dispozici antiarytmikum ke kontrole srdečního rytmu bez zřetelnějších vedlejších účinků. Například při chronickém podávání amiodaronu je udáván výskyt řady vedlejších účinků: plicní toxicita 1–17 %, hepatotoxicita 15–30 %, dysfunkce štítné žlázy 5–10 %, fotosenzitivita 25–75 %, korneální mikrodepozita > 90 % (8, 9). Většina vedlejších účinků tohoto antiarytmika závisí na kumulativní dávce a objevuje se obvykle až po delším podávání (> 12 měsíců) dávky 400 mg amiodaronu denně (10). Ojedinelé jsou popsány klinicky významné vedlejší účinky již po krátké trvající léčbě amiodaronem (11).

Je proto důležité při léčbě antiarytmiky myslet na možnost výskytu vedlejších účinků této léčby a snažit se o prevenci jejich vzniku dodržováním zásad bezpečné farmakoterapie (12). Dle klinických zkušeností je vhodné kombinovat antiarytmika s betablokátory. Jsou například reference o příznivých zkušenostech kombinace amiodaronu s carvedilem u pacientů se strukturálním srdečním postižením se systolickou dysfunkcí levé komory (13).

Nová antiarytmika v léčbě FS

Cílem je vývoj účinnější a bezpečnější antiarytmické medikamentózní léčby FS. Nejspíše by to mělo být antiarytmikum, selektivní pro síňový myokard (8, 14). Akční potenciál myokardu síní má kratší trvání a málo vyjádřenou fázi plateau na rozdíl od akčního potenciálu komorového myokardu (obrázek 1). Síňové kardiomyocyty mají některé iontové kanály, které v komorovém myokardu nejsou zřetelněji zastoupeny (např. I_{Kur} , I_{KACH}). Draslíkový kanál I_{Kur}

Schéma 1. Výběr antiarytmika pro kontrolu srdečního rytmu u fibrilace síní



je velmi rychle aktivován během depolarizace membrány na hodnoty nad -20 mV, je největší během fáze 2 akčního potenciálu a odpovídá za kratší trvání síňového akčního potenciálu. Kanál I_{KACH} je nejvýraznější v sinusovém uzlu. V pracovním myokardu síní je patrně zodpovědný za abnormální automacii. Jeho aktivace acetylcholinem, uvolněným z vagových nervových zakončení, zkracuje trvání akčního potenciálu síní a může tak podmiňovat některé paroxysmální fibrilace síní, vázané na zvýšenou vagotonii.

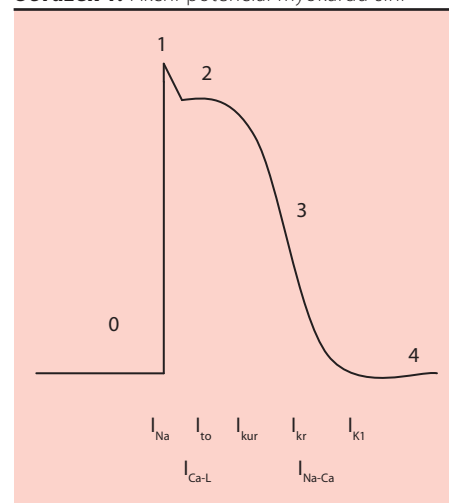
Strategie vývoje **nových antiarytmik** pro léčbu fibrilace síní vychází z novějších poznatků o patofyziologii fibrilace síní a je tedy cílena na:

- léky selektivní pro síňový myokard
- léky, blokující více iontových kanálů (obdobné jako amiodaron, ale méně toxické)
- léky s účinky na mezibuněčné spoje (gap-junkce), umožňující zlepšení vedení vzruchu při určitém poškození myokardu – např. ischemií, fibrózou ...
- léky ovlivňující jiné iontové kanály, které mohou hrát roli při vzniku a udržení fibrilace síní (kanály aktivované napětím myocytů („stretch-activated“))

V současnosti probíhají studie s řadou nových léků v dané indikaci. Některé studie jsou zatím v preklinické fázi, jiné jsou již v některé fázi klinického zkoušení. Pro ilustraci jsou v následujícím textu shrnuty základní údaje o několika vybraných testovaných antiarytmicích.

Azimilid je novější antiarytmikum III. třídy, které blokuje iontové kanály I_{Kr} , I_{Ks} . S tímto antiarytmikem byla provedena studie ALIVE. Jejím

Obrázek 1. Akční potenciál myokardu síní



Na rozdíl od myokardu komor je akční potenciál (AP) síňového myokardu kratší a má jen málo vyjádřenou fázi 2-plateau. Síňové kardiomyocyty obsahují některé iontové kanály, které v komorovém myokardu chybí nebo mají jinou funkci. Zkratky označení iontových kanálů, podílejících se na jednotlivých fázích akčního potenciálu síní, jsou uvedeny pod křivkou AP. Blokáda jednotlivých kanálů různými antiarytmickými léky je shrnuta v textu

primárním cílem bylo zjistit vliv azimilidu v dávce 100 mg denně na mortalitu pacientů se systolickou dysfunkcí levé komory po proběhlém infarktu myokardu. Subanalýza studie ukázala, že z 3 278 pacientů, u nichž byl při randomizaci sinusový rytmus, se objevila fibrilace síní v době studie u 0,5 % při léčbě azimilidem a u 1,2 % při podávání placeba ($p < 0,05$). U pacientů, kteří měli při vstupu do studie fibrilaci síní, bylo po léčbě Azimilidem docíleno vyšší procento verzí na sinusový rytmus (26,8 %) ve srovnání s placebem (10,8 %) (15). Z metaanalýzy 4 studií

s Azimilidem vyplynulo, že toto antiarytmikum v dávce 100 mg a 125 mg prodloužilo interval do první recidivy fibrilace síní ($p < 0,02$) (16). I další studie s Azimilidem (A-COMET-II) ukázala, že po tomto antiarytmiku byl prodloužen interval k první recidivě fibrilace síní. Byly však zaznamenány ojedinělé případy výskytu komorové tachykardie typu Torsade de pointes (17).

Dronedaron je nové antiarytmikum strukturně podobné amiodaronu. Tato molekula neobsahuje atomy jodu a má nižší lipofilitu. Dronedaron má ve srovnání s amiodaronem výrazně kratší poločas vylučování a sníženou kumulaci ve tkáních a tedy i sníženou orgánovou toxicitu. Recentně publikovaná studie ATHENA byla placebem kontrolovaná a jejím cílem bylo zjistit, zda dronedaron může snížit hospitalizace a úmrtí pro kardiovaskulární příčiny u pacientů se síňovou fibrilací s rizikovými faktory pro iktus či pro kardiovaskulární mortalitu. ATHENA zahrnovala více než 4,6 tisíce pacientů, randomizovaných do dronedaronové a placebové skupiny. Medián délky sledování byl 22 měsíců. Dronedaron byl lepší oproti placebu při hodnocení primárních cílových ukazatelů. Mezi pacienty, kteří dostávali dronedaron, 675 pacientů (29,3 %) mělo první hospitalizaci pro kardiovaskulární důvody a 59 (2,6 %) pacientů zemřelo bez předchozí hospitalizace. V placebové skupině bylo 859 (36,9 %) prvních hospitalizací pro kardiovaskulární důvody a 58 (2,5 %) úmrtí bez předchozí hospitalizace. Relativní riziko („hazard ratio“ – HR) pro kompozitní primární ukazatel bylo při léčbě dronedaronem 0,76 ($p < 0,001$). Analýza podskupin ukázala konzistentní příznivý efekt dronedaronu napříč několika důležitými podskupinami. Analýza sekundárních cílových ukazatelů byla také ve prospěch dronedaronu. V dronedaronové skupině bylo 63 kardiovaskulárních úmrtí (2,7 %) ve srovnání s 90 kardiovaskulárními úmrtími v placebové skupině (HR 0,71, $p = 0,03$). Rekurence fibrilace síní nebyla cílovým ukazatelem, ale snížení hospitalizace pro kardiovaskulární důvody bylo dosaženo hlavně snížením počtu hospitalizací pro fibrilaci síní. Bylo zaznamenáno 510 (21,9 %) hospitalizací pro fibrilaci síní v placebové skupině vs. 335 (14,6 %) v dronedaronové skupině (HR 0,63, $p < 0,001$). Pravděpodobně nežádoucí účinky, vedoucí k přerušení léčby, byly pozorovány u 12,7 % pacientů v dronedaronové skupině vs. u 8,1 % pacientů v placebové skupině. Nejčastějším významným vedlejším účinkem při léčbě dronedaronem byly gastrointestinální potíže (například průjem či nauzea). Autoři studie uzavírají, že dronedaron je spojen se signi-

fikantním snížením počtu hospitalizací či úmrtí pro kardiovaskulární příhody a má výhodný profil výskytu vedlejších účinků (18). Americká FDA (Food and Drug Administration) podala 2. 7. 2009 informaci, že schvaluje dronedaron (preparát Multaq) k léčbě i prevenci recidiv FS či flutteru síní u pacientů bez závažnějšího srdečního selhání.

Dle recentní informace výbor CHMP (The Committee for Medicinal Products for Human Use) doporučil lék Multaq v uvedené indikaci též ke schválení v Evropské unii. (<http://www.emea.europa.eu/whatsnewp.htm>). Zatím však není oficiální schválení pro klinické použití uvedeného antiarytmika v Evropě. Než budou známy výsledky dalších studií, nelze zatím tento lék doporučit u pacientů s vysokým rizikem náhlé srdeční smrti – při závažné systolické dysfunkci levé komory.

AVE-1231 (obdobně jako jeho předchůdce AVE-0118) je prototypem selektivního síňového antiarytmika. Blokuje zejména síňový draslíkový vyrovnávací proud (I_{Kur}) a má jen minimální efekt na komorový myokard. Prodlužuje efektivní refrakterní periodu síní. Experimentální práce s AVE-0118 ukázaly též příznivý efekt tohoto léku na síňovou kontraktilitu – nejspíše na podkladě ovlivnění Na^+/Ca^{++} výměny (19). Po experimentálních příznivých výsledcích se však zmíněný lék neukázal jako dostatečně efektivní u déle trvající fibrilace síní u lidí. Proto je dále studován analog, označený **AVD-1231**, který je zatím v první fázi klinického zkoušení (20).

Vernakalant (RSD-1235) je nové antiarytmikum, ovlivňující více iontových kanálů (I_{Kur} , I_{to} , I_{Kr} , I_{KACH} , I_{Na}) a je testován efekt jeho intravenózní aplikace na kardioverzi fibrilace síní. V nižších koncentracích (i. v. aplikace dávky 3–4 mg/kg během 10 minut) účinkuje převážně na síňový myokard a má jen nevýznamný efekt na elektrofyzilogické vlastnosti srdečních komor. U fibrilace síní relativně krátkého trvání (3–7 dnů) docílil vernakalant obnovení sinusového rytmu u 51 % pacientů ve srovnání se 4 % u placeba ($p < 0,001$) (21).

Další léky s antiarytmickým potenciálem u fibrilace síní

Rotigaptid je modulátorem přenosu vzruchu na mezibuněčných spojeních, tzv. gap-junkcích. Patří mezi nadějně léky s antiarytmickým potenciálem pro léčbu fibrilace síní. Rotigaptid může zlepšit přenos vzruchu mezi buňkami při určitých patofyzilogických situacích (ischemie) a sníží výskyt fibrilace síní (22, 23).

Antiremodelační („up-stream“) terapie je cílena na potlačení síňové „elektrické“ a strukturní remodelace, která provází přetrvávající fibrilaci síní. Vychází z poznatků o **patofyzilogickém podkladu** dané arytmie a je směřována k potlačení remodelačních procesů, které přispívají k arytmogenezi (24–26). Je známo, že síňová tachyarytmie vede ke snížení počtu („down“ – regulace) iontových kanálů I_{Ca-L} a I_{to} a vede tak k elektrické (resp. elektrofyzilogické) remodelaci síní, umožňující udržení síňové fibrilace. Zmíněná „down“ – regulace I_{Ca-L} je výsledkem molekulární zpětné vazby, která detekuje zvýšení nitrobuňčného Ca^{++} . Síňová tachyarytmie (rychlé elektrické aktivace síňových kardiomyocytů) způsobí vyšší zátěž buňky Ca^{++} (Ca^{++} „overload“), což aktivuje systém kalmódulin–kalcineurin–NFAT (nuclear factor of activated T-cells). To následně způsobí transkripční „down-regulaci“ kanálů I_{Ca-L} s následnou úpravou intracelulárního Ca^{++} za cenu zkrácení trvání akčního potenciálu (APD) a potlačení adaptace APD na změny frekvence (27).

„Upstream“ terapie má za cíl **zabránit vývoji arytmogenního substrátu**. Fibróza je nejvýraznějším rysem strukturní remodelace, která hraje klíčovou roli ve vývoji arytmogenního substrátu pro fibrilaci síní. Fibrotické změny mezi kardiomyocyty a uvnitř buněk vedou k heterogenitě vedení vzruchu v síňovém myokardu. Je známá profibrotická role systému renin-angiotensin-aldosteron, oxidativního stresu a zánětlivých procesů (26). Pozornost je v současnosti věnována různým lékům (ACE inhibitory, blokátory AT1 receptorů, antagonisté aldosteronu, statiny, blokátory adrenergických receptorů aj.), které by mohly za určitých podmínek tento proces příznivě ovlivnit. S velkým zájmem se očekávají výsledky řady studií, cílených na tento problém.

Závěr

Přes velký rozvoj katetrizačních ablací a chirurgické léčby u fibrilace síní jsou antiarytmika v rámci indikace obnovení a udržení sinusového rytmu dosud nejčastěji užívanou léčbou. V řadě případů jsou používána i po nedostatečně účinné nefarmakologické léčbě – v rámci tzv. hybridní terapie. Současná nabídka antiarytmik (v našich podmínkách jsou to především 4 léky – amiodaron, flecainid, propafenon, sotalol) se nejspíše v dohledné době rozšíří o další medikamenty. Nadějně jsou klinické výsledky s dronedaronem, který účinkuje obdobně jako amiodaron na více iontových kanálů a nemá závažné nežádoucí účinky. Slibný je pokračující vývoj antiarytmik selektivních pro síňový myo-

kard. Pokračuje též ověřování efektu tzv. anti-remodelační léčby, cílené na potlačení vývoje arytmogenního substrátu v síňovém myokardu. V současné etapě antiarytmické léčby fibrilace síní trvá požadavek na zajištění účinné antikoagulační (případně antiagregační) léčby – v závislosti na riziku tromboembolických komplikací u jednotlivých pacientů.

Literatura

1. Noheria A, Kumar A, Wylie JV, Josephson ME. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 581–586.
2. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–1833.
3. AFFIRM Investigators. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005; 149: 112–120.
4. Singh SN, Tang XC, Singh BN, et al., for the SAFE-T Investigators. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 721–730.
5. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary. *Circulation* 2006; 114: 700–752.
6. Conway E, Musco S, Kowey PR. New horizons in antiarrhythmic therapy: will novel agents overcome current deficits? *Am J Cardiol* 2008; 102(Suppl.): 12H–19H.
7. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al., for the SAFE-T Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861–1872.
8. Waldo AL. A perspective on antiarrhythmic drug therapy to treat atrial fibrillation: There remains an unmet need. *Am Heart J* 2006; 151: 771–778.
9. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical Indications. *JAMA* 2007; 298: 1312–1322.
10. Ruangchira-Urai R, Colby TV, Klein J, et al. Nodular amiodarone lung disease. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1654–1660.
11. Kharabsheh S, Abendroth CS, Kozak M. Fatal pulmonary toxicity occurring two weeks of initiation of amiodarone. *Am J Cardiol* 2002; 89: 896–898.
12. Olshansky B, Sami M, Rubin A, et al. Use of amiodarone for atrial fibrillation in patients with preexisting pulmonary disease in the AFFIRM Study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 404–405.
13. Kanoupakis EM, Manios EG, Mavrikis HE, et al. Electrophysiological effects of carvedilol administration in patients with dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 22: 169–176.
14. Kalifa J, Bernand M, Gout B, et al. Anti-arrhythmic effects of I_{Na} , I_{Kr} , and combined I_{Kr} – I_{CaL} blockade in experimental model of acute stretch-related atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21: 47–53.
15. Craig M, Pratt MD, Singh SN, et al. The efficacy of azimilide in the treatment of atrial fibrillation in the presence of left ventricular systolic dysfunction. Results from the Azimilide Postinfarct Survival Evaluation (ALIVE) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1211–1216.
16. Connolly SJ, Schnell DJ, Page RL, et al. Dose-response relations of azimilide in the management of symptomatic, recurrent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001; 88: 974–979.
17. Lombardi F, Borggrefe M, Ruzyllo W, et al. Azimilide vs placebo and sotalol for persistent atrial fibrillation: the A-COMET-II (Azimilide–CardioVersion Maintenance Trial-II) trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 2224–2231.
18. Hohnloser SH, Crijns HJGM, van Eickels M, et al., for the ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668–678.
19. De Haan S, Greiser M, Harks E, et al. AVE0118, blocker of the transient outward current (I_{to}) and ultrarapid delayed rectifier current (I_{Kur}) fully restores atrial contractility after Cardioversion for atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 2006; 114: 1234–1242.
20. Ford JW, Milnes JT. New drugs targeting the cardiac ultrarapid delayed-rectifier current (I_{Kur}): rationale, pharmacology and evidence for potential therapeutic value. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 52: 105–120.
21. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008; 117: 1518–1525.
22. Guerra J, Everett T IV, Lee K, et al. Effects of the gap junction modifier rotigaptide (ZP 123) on atrial conduction and vulnerability to atrial fibrillation. *Circulation* 2006; 114: 110–118.
23. Shiroshita-Takeshita A, Sakabe M, Haugan K, et al. Model-dependent effects of the gap junction conduction-enhancing antiarrhythmic peptide rotigaptide (ZP123) on experimental atrial fibrillation in dogs. *Circulation* 2007; 115: 310–318.
24. Murray KT, Mace LC, Yang Z. Nonantiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4(Supl. 3): S 88–S 90.
25. Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implication for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 1–11.
26. Burstein B, Nattel S. Atrial structural remodeling as an antiarrhythmic target. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 52: 4–10.
27. Qi XY, Yeh YH, Xiao L, et al. Cellular signaling underlying atrial tachycardia remodeling of L-type calcium current. *Circ Res* 2008; 103: 845–854.

Článek přijat redakcí: 14. 9. 2009

Článek přijat k publikaci: 22. 10. 2009

MUDr. Jan Bytešník, CSc.

Klinika kardiologie, IKEM Praha
Videňská 1958, 140 21 Praha 4
jan.bytesnik@ikem.cz
