

Vernakalant – nejrychlejší farmakologická kardioverze čerstvě vzniklé fibrilace síní

Jan Šimek, Tomáš Janota

2. interní klinika a 3. interní klinika VFN, Praha

Vernakalant je síňově specifické antiarytmikum vyvinuté k rychlé intravenózní farmakologické kardioverzi čerstvě vzniklé fibrilace síní. Oproti propafenonu a flecainidu lze vernakalant použít i u nemocných se stabilní ischemickou chorobou srdeční, mírným srdečním selháním a recentně po kardiochirurgické revaskularizaci myokardu či výkonu na srdečních chlopních. Nejvyšší účinnost je patrná v prvních 48 hodinách od vzniku arytmie. Schopnost rychlého obnovení sinusového rytmu, krátký eliminační poločas a nízký výskyt nežádoucích účinků skýtá potenciál k širokému využití, za krátkého pobytu ve zdravotnických zařízeních.

Klíčová slova: fibrilace síní, antiarytmika, vernakalant, farmakologická kardioverze.

Vernakalant for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation

Vernakalant is atrial selective antiarrhythmic drug developed for rapid intravenous cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. Unlike propafenone and flecainide, vernakalant can be used in patients with stable coronary artery disease, mild to moderate heart failure and in patients after recent valvular or coronary artery bypass surgery. The highest conversion rates are systematically observed in the first 48 hours following the onset of arrhythmia. Unique ability of rapid conversion to sinus rhythm, short elimination half-life, and low occurrence of serious adverse events are promising for wider use of the drug in a routine clinical practice.

Key words: atrial fibrillation, antiarrhythmic drugs, vernakalant, pharmacological cardioversion.

Interv Akut Kardiolog 2014; 13(3): 143–146

Úvod

Prevalence fibrilace síní díky stárnutí populace neustále narůstá (1). V rámci léčebné strategie kontroly srdečního rytmu je neúčinnější katetrová ablace (2, 3, 4), ale její dostupnost pro širokou populaci je limitovaná, výkon může vést k potenciálně závažným komplikacím (5) a data o prognostickém benefitu oproti konzervativní farmakologické léčbě doposud chybí. Kontrola srdečního rytmu proto spočívá především v elektrických či farmakologických kardioverzích a profylaktické léčbě antiarytmiky třídy Ic nebo III. Data z klinických studií ukazují, že nemocní profitují z obnovování a udržování sinusového rytmu (6). Klinický benefit je však významně redukován nežádoucími účinky antiarytmické farmakoterapie, na který bolestně naráží i vývoj nových léčiv (7). Pro prognosticky závažná rizika farmakologické léčby a její nízkou účinnost je u řady nemocných volena strategie pouhé kontroly srdeční frekvence. Vývoj nových, účinných a bezpečných antiarytmik proto patří k současným prioritám kardiologického výzkumu.

Farmakologická kardioverze

Farmakologická kardioverze perzistentní fibrilace síní je rutinní součástí strategie kontroly srdečního rytmu. V běžné klinické praxi probíhá nejčastěji formou intravenózní aplikace zvoleného léku. Koncept kardioverze pilul-

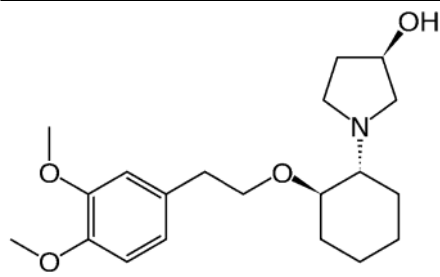
kou v kapse, spočívající v perorálním podání antiarytmika ve vysoké dávce je vhodný pouze pro nízkorizikové nemocné. Do nedávné doby byla farmakologická kardioverze fibrilace síní možná pouze třemi antiarytmiky – flecainidem, propafenonem a amiodaronem. Léčba intravenózním sotalolem není vhodná a ibutilid je v kardioverzi fibrilace síní relativně málo účinný (navzdory vysoké úspěšnosti u flutteru síní). Vernakalant, jako první síňově specifické antiarytmikum, představuje novou perspektivní volbu.

Farmakologická kardioverze formou pilulky v kapse

Optimálními adepty na farmakologickou kardioverzi perorálním podáním antiarytmik třídy Ic (propafenon či flecainid) mimo zdravotnické zařízení jsou nemocní bez organického srdečního onemocnění, u kterých byla bezpečnost tohoto přístupu ověřena ve zdravotnickém zařízení. Úspěšnost perorálního podání antiarytmik u vhodně vybraných nemocných je statisticky srovnatelně účinná a numericky dokonce účinnější než intravenózně vedená farmakologická kardioverze. Úspěšnost strategie pilulky v kapse dosahuje až 94 % (8), což zřejmě souvisí s časností užití antiarytmika po rozvoji symptomů. Průměrný čas od vzniku symptomů do užití antiarytmika se u tohoto přístupu pohybuje kolem 36 minut (8).

Současné možnosti intravenózně vedené farmakologické kardioverze

Účinnost farmakologické kardioverze významně klesá s délkou trvání arytmie. V EuroHeart Survey byla úspěšnost intravenózně vedené farmakologické kardioverze fibrilace síní trvající < 48 h 80 %, zatímco úspěšnost při délce trvání > 48 h byla 54 % (9). Farmakologická kardioverze je proto metodou volby k obnovení sinusového rytmu zejména u krátce trvajících recidiv fibrilace síní. Nejčastěji používaným intravenózním lékem k farmakologické kardioverzi v EuroHeart Survey (9) byl amiodaron (63%). Antiarytmika třídy Ic byla použita pouze ve 22%. Preference amiodaronu pro farmakologickou kardioverzi byla pozorována i v registru RHYTHM-AF (10) a snad reflektuje možnost jeho podání i u nemocných se srdečním selháním a po prodělaném infarktu myokardu. K obnovení sinusového rytmu však po podání amiodaronu dochází po značně delší době než u propafenonu či flecainidu. Finální úspěšnost je srovnatelná. Farmakologická kardioverze amiodaronem je spojená s delším pobytem ve zdravotnickém zařízení a delším trváním symptomů. U nemocných bez organického srdečního onemocnění je proto zjevně lepší volbou použít antiarytmika třídy Ic. Jednoznačným favoritem v rychlosti obnovení sinusového rytmu v současné době je však nové intravenózní antiarytmikum vernakalant.

Obrázek 1. Chemický vzorec vernakalantu

Vernakalant

Vernakalant (RSD1235, obrázek 1) je selektivní síňové antiarytmikum blokující vícečetné kaliové a natriové iontové kanály, které působí na iontové toky ve všech fázích síňového akčního potenciálu. Blokáda kaliových kanálů Kv1.5 zodpovědných za ultra-rychlý vyrovnávací draslíkový proud (Ikur) vede ke specifickému prodloužení efektivní refrakterní periody síňového myokardu bez ovlivnění komor, neboť tyto kanály se nacházejí pouze v síních. Jedinečným antiarytmickým účinkem je také frekvenčně a voltážově závislá blokáda natriových kanálů. Rychlá elektrická aktivita při fibrilaci síní vede k navýšení klidového membránového potenciálu v síňových kardiomyocytech. Inhibiční efekt vernakalantu v síních je tak facilitován, neboť velké množství natriových kanálů se již nachází v inaktivovaném stavu.

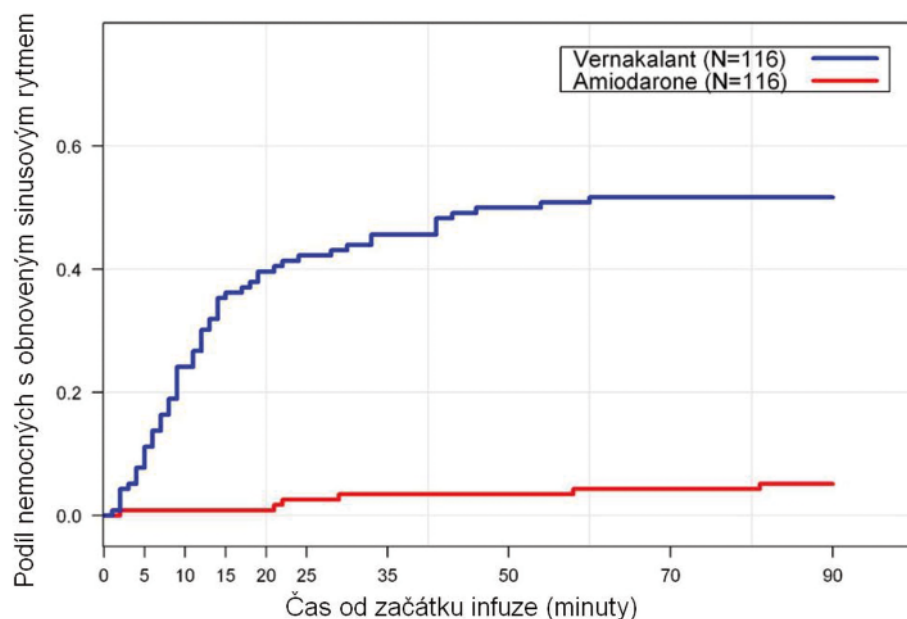
Vernakalant je metabolizován v játrech cytochromem P450 CYP2D6 a jeho průměrný eliminační poločas je 3 hodiny. Plazmatické koncentrace vernakalantu po ukončení infuze prudce klesají a úprava dávkování při renální insuficienci či poruše funkce jater není nutná. Vernakalant je kompetitivní inhibitor CYP2D6, nicméně závažnější lékové interakce jsou díky rychlé distribuci léku a jeho krátkému eliminačnímu poločasu nepravděpodobné.

Vernakalant je podáván v malé infuzi během 10 minut v úvodní dávce 3 mg/kg a v případě potřeby v následné dávce 2 mg/kg. Druhá dávka je podávána pouze tehdy, pokud 15 minut po ukončení první infuze nebyl obnoven sinusový rytmus. Podobně jako u jiných antiarytmik je během aplikace nutná monitorace životních funkcí, EKG a krevního tlaku.

Vernakalant v klinických studiích

Účinnost vernakalantu ve farmakologické kardioverzi fibrilace síní byla testována v několika randomizovaných klinických studiích proti placebo (ACT I–III) a proti amiodaronu (AVRO).

Ve studiích **ACT I a III** (Atrial arrhythmia Conversion Trial) (11, 12) byl vernakalant významně účinnější než placebo (placebo-extracted účinnost 47,3 %). Nejvyšší účinnost byla patrná

Obrázek 2. Výsledky studie AVRO – primární cíl, podle (14)

u fibrilace síní trvající kratší dobu než 48 hodin (62,1 vs. 4,9 %). K obnovení sinusového rytmu docházelo nejčastěji ke konci úvodní infuze (medián konverze 11 min v ACT I a 8 min v ACT III). Rychlá účinnost vernakalantu byla potvrzena v nezaslepené studii **ACT IV** (13), ve které došlo k obnovení sinusového rytmu u 50,9 %, v průměrném čase 14 min od zahájení infuze.

Ve studii AVRO (Active-controlled, superiority study of Vernakalant versus amiodarone in Recent Onset atrial fibrillation) byla testována účinnost vernakalantu oproti amiodaronu ve farmakologické kardioverzi čerstvě vzniklé fibrilace síní (trvající 4–48 hod). Účinnost léků byla hodnocena v průběhu prvních 90 minut po podání. Vernakalant obnovil sinusový rytmus v 51,7 % případů, zatímco amiodaron pouze v 5,2 % případů (14, obrázek 2).

Účinnost vernakalantu ve farmakologické kardioverzi fibrilace síní vzniklé v prvních 7 dnech po kardiochirurgické operaci (chirurgické revaskularizaci myokardu či zákroku na chlopních) byla testována ve studii **ACT II** (15). Vernakalant obnovil sinusový rytmus během 90minutové observace u 47 % nemocných a placebo v 17 %. U 75 % nemocných došlo k obnovení sinusového rytmu po úvodní dávce vernakalantu (medián konverze 12 min).

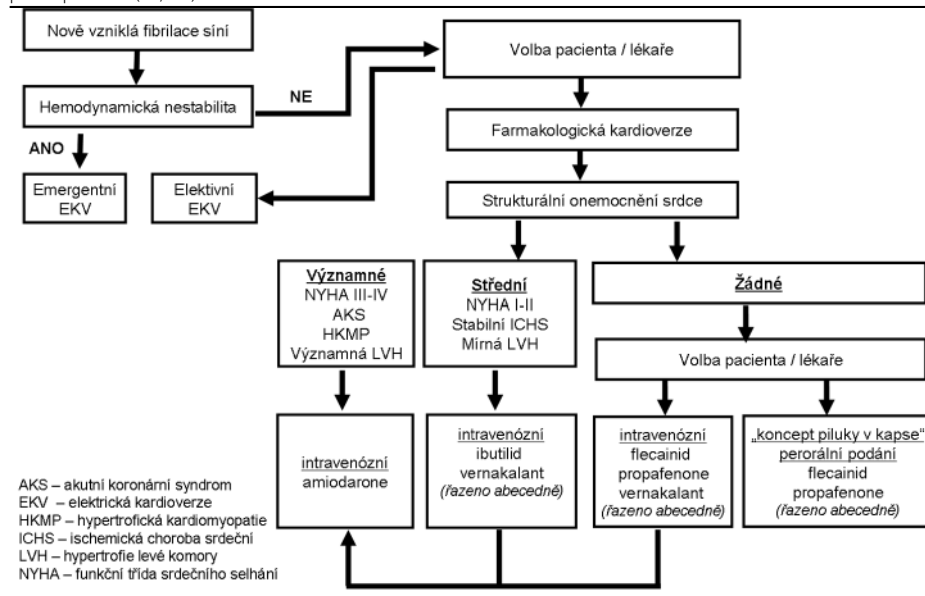
Účinnost vernakalantu oproti propafenonu a flecainidu u čerstvě vzniklé fibrilace síní (do 48 hod) byla testována pouze v malých, nerandomizovaných studiích (32 a 36 subjektů). Propafenone 600 mg a flecainid 300 mg byly podávány perorálně. Vernakalant obnovil sinusový rytmus v 86–93 % (hodnoceno po dvou hodinách od zahájení léčby) a propafenone s flecainidem v 78 % (hod-

noceno po 8 hod od zahájení léčby). K terminaci fibrilace síní docházelo u vernakalantu v 9–10 minutě, zatímco u flecainidu a propafenonu v 163–166 minutě (16). Numericky vyšší účinnost vernakalantu na malém souboru nedosáhla statistické signifikance. Léčba vernakalantem však byla spojena s významně kratším hospitalizačním pobyt (o 43 %). Rozsáhlejší randomizované klinické studie doposud nebyly publikovány. Aktuálně jsou registrovány dvě klinické studie srovnávající vernakalant s flecainidem a ibutilidem. Zda tyto studie skutečně probíhají, není veřejně známo (17, 18). V neposlední řadě byl vernakalant v kardioverzi čerstvě vzniklé fibrilace síní srovnatelně účinný jako elektrická kardioverze (19). Jednalo se však opět o malou nerandomizovanou studii z jednoho centra.

V meta-analýze klinických studií byl vernakalant 8,4 krát účinnější než placebo (95 % interval spolehlivosti 4,4–16,3), při srovnatelném výskytu nežádoucích účinků. Sinusový rytmus po úspěšné kardioverzi fibrilace síní vernakalantem přetrvával za 24 hodin u více než 95 % jedinců (20). V jiné meta-analýze byl intravenózní vernakalant v kardioverzi krátce trvající fibrilace síní, 2 hodiny po podání léku, účinnější než intravenózní propafenone (21). Vernakalant byl bezpečný i u nemocných po prodělaném infarktu myokardu (22) a se srovnatelnou účinností jako u nemocných bez ischemické choroby srdeční.

Vernakalant není dostatečně účinný v kardioverzi déle trvající fibrilace síní (> 7 dní) (11, 12) a je prakticky neúčinný v kardioverzi typického flutteru síní (12, 15, 24). Nicméně, pokud po podání vernakalantu proběhla organizace arytmie do typického flutteru síní (patrně až u 12,7 %

Obrázek 3. Volba elektrické či farmakologické kardioverze – upraveno podle doporučených postupů ČKS (31, 32)



jedinců), došlo k následnému časnému obnovení sinusového rytmu u 1/3 nemocných. Riziko vzniku deblokovaného flutteru síní po podání vernakalantu je nižší než po antiarytmicích třídě Ic (propafenonu a flecainidu), protože dochází k prodloužení refrakternosti AV uzlu a délky cyklu flutteru síní (25). Výskyt této komplikace byl několikrát publikován (26, 27, 28). Z klinického hlediska arytmiie v uvedených sděleních neměla charakter život ohrožující komplikace. V případě potřeby byla provedena elektrická kardioverze či radiofrekvenční ablace.

Výsledky klinických studií jsou potvrzovány i v post-marketingovém sledování a rutinní klinické praxi. V monocentrickém sledování ve Švédsku došlo k terminaci fibrilace síní v prvních dvou hodinách od podání vernakalantu u 70% nemocných (medián času konverze 11 min) (29). Vernakalant byl statisticky účinnější u fibrilace síní trvající méně než 10 hod (76% účinnost) oproti fibrilaci síní trvající déle než 10 hod (66% účinnost). Z významnějších nežádoucích účinků byla nejčastější přechodná hypotenze a bradykardie (1,4%), která si v jednom případě vyžádala podání atropinu. Zkušenost autorů článku získaná především při participaci na studii AVRO je ve shodě s publikovanými výsledky – 60% účinnost nejčastěji během 10 minut od podání první dávky léku.

Nežádoucí účinky při léčbě vernakalantem

Z nezávažných nežádoucích účinků byly v klinických studiích pozorovány nejčastěji poruchy vnímání chuti (16%), kýchání (12,5%) a parestézie (6,9%). Tyto příznaky zřejmě sou-

visí s bloádou natriových kanálů v centrálním nervovém systému (30) a vyskytují se pouze přechodně při podávání infuze.

Vernakalant má nízký proarytmogenní potenciál. Díky preferenčnímu působení v síních byl v klinických studiích výskyt nesetrválých komorových tachykardií na úrovni placeba. Vyšší výskyt však byl pozorován u nemocných se srdečním selháním (29) a též u chlopenních vad. Riziko vzniku deblokované síňové tachykardie je nižší než u konvenčně používaných antiarytmiků třídy Ic.

Přechodná hypotenze se objevuje u 5–7% nemocných a jako závažná nežádoucí událost byla v klinických studiích hlášena v 1,2% případů, což je 4× častěji než u placeba. Výrazně častější výskyt hypotenze byl patrný u nemocných se srdečním selháním (16,1%). Zodpovědným patofyziologickým mechanismem je nejpravděpodobněji negativní inotropní efekt.

Vernakalant nemá bradykardizující efekt. Během podání léku při fibrilaci síní nedochází ke zpomalení komorové frekvence. Bradykardie se však mohou vyskytovat po obnovení sinusového rytmu, ať už jako efekt konkomitantní bradykardizující léčby či jako projev sick sinus syndromu.

Indikace a kontraindikace podání vernakalantu

Vernakalant je indikován k farmakologické kardioverzi u nemocných s recentně vzniklou fibrilací síní (do 7 dnů od vzniku u běžné populace a do 3 dnů od vzniku u nemocných po kardiokirurgické operaci). Evropskou lékovou agenturou byl schválen v roce 2010 pod obchodním názvem Brinavess (Cardiome). Ve Spojených státech a v Kanadě doposud

schválen nebyl. FDA doporučila provedení rozsáhlé randomizované klinické studie. Dle stávajících doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti (31) a České kardiologické společnosti (32) z roku 2012 je vernakalant v indikační třídě IA u nemocných bez strukturálního onemocnění srdce a v indikační třídě IIb u nemocných se středně závažným srdečním onemocněním, jako je stabilní ischemická choroba srdeční, mírné srdeční selhání (NYHA I-II) a lehká hypertrofie levé komory (tloušťka stěn levé komory do 14 mm). V rámci kardioverze je samozřejmě nutné řádné zajištění perorální antikoagulační léčby k prevenci tromboembolických komplikací nebo provedení jícnové echokardiografie.

Vernakalant je kontraindikován při významné hypotenzi (systolický krevní tlak pod 100 mm Hg, u těžšího srdečního selhání (NYHA III a IV), v průběhu akutního koronárního syndromu (v prvních 30 dnech), při prodloužení intervalu QT nad 440 ms, u těsné aortální stenózy, po intravenózním podání antiarytmiků třídy I a III (4 hodinový interval) a při významné bradykardii či anamnéze záchytu významné AV blokády.

Vernakalant v klinické praxi

Potenciál vernakalantu spočívá v rychlosti jeho účinku a v nízkém rizikovém profilu. Dle SPC je vernakalant možné použít za monitorace v klinických zařízeních vhodných pro kardioverze. Každé kardiologicky zaměřené zdravotnické zařízení, které provádí zátěžové EKG je vybaveno defibrilátorem a musí ovládat elektrickou kardioverzi v případě vzniku život ohrožující arytmiie. V rámci komplexní péče o nemocné s fibrilací síní se jistě nabízí možnost urgentního podání vernakalantu za krátké observace v těchto ambulantních zařízeních, stejně jako je tomu při aplikacích adenosinu u pravidelných supraventrikulárních tachykardií.

Úspěšnost farmakologické kardioverze je obecně nejvyšší v časných hodinách po jejím vzniku. Randomizované klinické studie s vernakalantem jasně ukázaly, že účinnost je nejvyšší v prvních 48 hodinách a pozorování z národních registrů svědčí pro ještě vyšší účinnost při léčbě v prvních 10 hodinách od vzniku arytmiie (29). Časná restaurace sinusového rytmu vernakalantem navíc může mít i potenciál nižšího rizika tromboembolických komplikací a nižšího rizika rozvoje elektrické a strukturální remodelace levé síně vedoucí k perzistentním a permanentním formám arytmiie (30, 33). Nemocní by měli být edukováni, aby v případě obtíží neváhali vyhledat zdravotnické zařízení schopné provést kardioverzi.

Výhodou standardních antiarytmik pro farmakologickou kardioverzi je otestování jejich bezpečnosti za hospitalizace, s následnou možností přechodu na profylaktickou perorální léčbu při dimisi včetně konceptu pilulky v kapsle. Vernakalant tuto možnost nemá. Klinické studie s perorální formou byly v roce 2012 ukončeny pro nízkou účinnost srovnatelnou s placebem (34).

Na rozdíl od propafenonu a flecainidu je možné vernakalant použít k farmakologické kardioverzi i u nemocných se středně závažným srdečním onemocněním, jako je stabilní ischemická choroba srdeční či mírné srdeční selhání ve funkční třídě NYHA I-II (35), jak ukazuje indikační schéma doporučených postupů ČKS (obrázek 3). Je jen nutná pečlivá monitorace s přerušením infuze při významném poklesu krevního tlaku.

Závěr

Vernakalant je síňově specifické antiarytmikum vyvinuté k rychlé farmakologické kardioverzi čerstvě vzniklé fibrilace síní. Léčba má nejvyšší účinnost v prvních 10–48 hodinách od vzniku arytmie. Díky příznivému bezpečnostnímu profilu jej lze podat i u nemocných se stabilní ischemickou chorobou srdeční, mírným srdečním selháním a lehkou hypertrofií levé komory. Léčba je účinná i u nemocných s čerstvě vzniklou fibrilací síní po kardiochirurgické revaskularizaci myokardu či výkonu na srdečních chlopních. Především u nemocných se srdečním selháním je třeba pomýšlet na riziko hypotenze. Schopnost rychlého obnovení sinusového rytmu, krátký eliminační poločas a nízký výskyt nežádoucích účinků skýtá potenciál k širšímu využití, za krátkého pobytu ve zdravotnických zařízeních a se zlepšením kvality života nemocných s fibrilací síní. Rychlé obnovení sinusového rytmu též může snižovat tromboembolické riziko a strukturální remodelaci levé síně.

Literatura

- Naccarelli GV, et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *The American journal of cardiology* 104.11 (2009): 1534–1539.
- Khan AR, et al. „Catheter Ablation and Anti-Arrhythmic Drug Therapy as First or Second Line Therapy in the Management of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis.“ *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* (2014): CIRCEP-114.
- Nault I, et al. „Drugs vs. ablation for the treatment of atrial fibrillation: the evidence supporting catheter ablation.“ *European heart journal* (2010): ehq079.
- Fiala M. Role katetrové ablace fibrilace síní v prevenci tromboembolické cévní mozkové příhody. *Interv Akut Kardiologie* 2008; 7: 143–146.

- Peichl P, Mlčochová H, Čihák R, et al. Selektivní katetrizační ablace fibrilace síní: potenciální komplikace výkonu a možnosti jejich prevence. *Interv Akut Kardiologie* 2008; 7: 226–229.
- Relationships Between Sinus Rhythm, Treatment, and Survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. The AFFIRM Investigators. *Circulation* 2004; 109: 1509–1513.
- Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedronone in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 2268–2276.
- Alboni, Paolo, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the “pill-in-the-pocket” approach. *New England Journal of Medicine* 351.23 (2004): 2384–2391.
- Pisters R, Nieuwlaar R, Prins MH, Le Heuzey JY, Maggioni AP, Camm AJ, et al. Euro Heart Survey Investigators. Clinical correlates of immediate success and outcome at 1-year follow-up of real-world cardioversion of atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Europace* 2012; 14: 666–674.
- Crijns HJ, Bash LD, Chazelle F, Le Heuzey JY, Lewalter T, Lip GY, et al. RHYTHM-AF: design of an international registry on cardioversion of atrial fibrillation and characteristics of participating centers. *BMC Cardiovasc Disord* 2012; 12: 85.
- Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Møller S, et al. Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008; 117: 1518–1525.
- Pratt CM, Roy D, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Møller S, et al. Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1277–1283.
- Stiell IG, Roos JS, Kavanagh KM, Dickinson G. Multicenter, open-label study of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *AmHeart J* 2010; 159: 1095–1101.
- Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 313–321.
- Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, et al. Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 652–659.
- Conde D, et al. Propafenone Versus Vernakalant for Conversion of Recent Onset Atrial Fibrillation. *Cardiovascular therapeutics* 31.6 (2013): 377–380.
- Maastricht University Medical Center. Vernakalant Versus Flecainide: Atrial Contractility. In: ClinicalTrials.gov [website on the Internet]. Bethesda, MD: US National Library of Medicine; 2012 [updated July 18, 2012]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01646281>.
- Medical University of Vienna. Vernakalant versus ibutilide in recent-onset atrial fibrillation. In: ClinicalTrials.gov [website on the Internet]. Bethesda, MD: US National Library of Medicine; 2011 [updated February 21, 2012]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01447862>.
- Conde D, et al. Vernakalant versus electrical cardioversion in recent-onset atrial fibrillation. *International journal of cardiology* 168.4 (2013): 4431–4432.
- Buccelletti F, Iacomini P, Botta G, Marsiliani D, Carroccia A, Gentilioni S, et al. Efficacy and safety of vernakalant in recent-onset atrial fibrillation after the European Medicines Agency approval: systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 1872–1878.
- Bash LD, Buono JL, Davies GM, Martin A, Fahrback K, Phatak H, et al. Systematic review and meta-analysis of the effi-

cacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012; 26: 167–179.

- Torp-Pedersen C, Camm AJ, Butterfield NN, Dickinson G, Beatch GN. Vernakalant: conversion of atrial fibrillation in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol* 2013; 166: 147–151.
- Roy D, Rowe BH, Stiell IG, Coutu B, Ip JH, Phaneuf D, et al. CRAFT Investigators. A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel anti-arrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2355–2361.
- Camm AJ, Toft E, Torp-Pedersen C, Vijayaraman P, Juul-Møller S, Ip J, et al. Scene 2 Investigators. Efficacy and safety of vernakalant in patients with atrial flutter: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Europace* 2012; 14: 804–809.
- Dorian P, Pinter A, Mangat I, Korley V, Cvitkovic SS, Beatch GN. The effect of vernakalant (RSD1235), an investigational antiarrhythmic agent, on atrial electrophysiology in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 35–40.
- Zografos TA, Spiros PK, Apostolos K. Type 1 Brugada pattern exacerbation and 1:1 atrioventricular conduction induced by vernakalant. *Heart Rhythm* 11.5 (2014): 895–897.
- de Riva-Silva M, et al. 1:1 Atrial Flutter After Vernakalant Administration for Atrial Fibrillation Cardioversion. *Revista Española de Cardiología* 65.11 (2012): 1062–1064.
- Franzini C, Müller-Burri SA, Shah DC. Atrial flutter with 1:1 atrioventricular conduction after administration of vernakalant for atrial fibrillation. *Europace* 2014; 16(1): 3–3.
- Savelieva I, Graydon R, Camm AJ. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation with vernakalant: evidence in support of the ESC Guidelines. *Europace* 2014; 16(2): 162–173.
- Tsuiji Y, Dobrev D. Safety and efficacy of vernakalant for acute cardioversion of atrial fibrillation: an update. *Vascular health and risk management*, 2013; 9: 165.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2012; 14: 1385–1413.
- Čihák R, Haman L, Heinc P. Souhrn Aktualizace doporučených postupů ESC pro léčbu fibrilace síní z roku 2012. *Cor et Vasa*; 54 (2012): 532–541.
- Bytešník J. Současné trendy v antiarytmické medikamentózní léčbě fibrilace síní. *Interv Akut Kardiologie* 2009; 8(6): 307–310.
- Torp-Pedersen C, Raev DH, Dickinson G, Butterfield NN, Mangal B, Beatch GN. A randomized, placebo-controlled study of vernakalant (oral) for the prevention of atrial fibrillation recurrence after cardioversion. *Cir Arrhythm Electrophysiol*. 2011; 4(5): 637–643.
- Táborský M, Heinc P. Vernakalant – antiarytmikum nové generace pro akutní verzi fibrilace síní. *Farmakoterapie* 2012; 8(1): 42–48.

Článek přijat redakcí: 12. 9. 2014

Článek přijat po přepracování: 28. 9. 2014

Článek přijat k publikaci: 1. 10. 2014

MUDr. Jan Šimek

2. interní klinika, 3. interní klinika VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
jan_simek@hotmail.com