proLékaře.cz | 18.11.2026

Nová antiarytmika v léčbě fibrilace síní

M. Táborský, P. Neužil

Klíčová slova

fibrilace síní – antiarytmická léčba – patofyziologické mechanizmy

Souhrn

Fibrilace síní (FS) je spojena se zvýšenou mortalitou a morbiditou. FS je příčinou signifikantní ekonomické zátěže, která narostla v posledních desetiletích, s předpokladem dalšího nárůstu díky zvyšujícímu se trendu prevalence FS a hospitalizací spojených s FS. Bez ohledu na úspěch katetrizační ablace, resp. chirurgické léčby, je stále první volbou léčby fibrilace síní farmakoterapie. Nicméně současně dostupná antiarytmika jsou spojena s řadou nežádoucích účinků včetně komorové proarytmie. Cílem je vývoj účinnějších a bezpečnějších antiarytmik se specifickým účinkem na svalovinu síní, zejména pro nemocné se strukturálním postižením myokardu. Tento přehled zahrnuje selektivní blokátory několika iontových kanálů, preparáty zaměřené na patofyziologii, modifikaci substrátu FS a zánětu. Nedílnou součástí komplexního léčebného přístupu této arytmie jsou další nové a bezpečnější farmakologické preparáty.

Keywords

atrial fibrillation – antiarrhythmic drugs – pathophysiological mechanisms

Summary

New antiarrhythmic drugs in treatment of atrial fibrillation. Atrial fibrillation (AF) is associated with increased mortality and morbidity. AF causes a significant economical burden which has grown in the past decades and is expected to grow even further in the upcoming period with the increasing trend in AF prevalence and hospitalizations. Despite of success of advanced catheter ablation and surgical treatment of AF, pharmacological therapy stil remains the first-line approach in the treatment of AF. Nevertheless currently available antiarrhythmic drugs (AAD) are associated with a significant side effects including ventricular proarrhythmia. The goal is to develop more effective and safer AADs specifically targeting atrial tissue, especially for patiens with structural heart disease. This review is including selective multi-ion channel blockers and agents targeting the underlying pathophysiology, substrate alterations and inflammation. Additional new and safer pharmacological targets are likely to be identified as a part of complex treatment approach of this arrhythmia.

Úvod

Fibrilace síní (FS) je jednoznačně nejčastěji se vyskytující arytmií v celosvětové populaci [1,2]. Bez ohledu na významný pokrok v oblasti nefarmakologické léčby FS představují antiarytmika v léčbě většiny pacientů základní možnost první volby. Klasická antiarytmika používaná k léčbě FS jsou však v řadě případů spojena s rizikem proarytmického účinku, se zvýšenou mortalitou a také s dalšími vedlejšími účinky, a to zejména u nemocných se strukturálním postižením myokardu [3,4]. Mimo to je účinnost současně dostupných antiarytmik při léčbě FS z dlouhodobého hlediska nedostatečná, a to díky poměrně vysoké inter- a intraindividuální variabilitě.

Základní strategie léčby fibrilace síní – kontrola rytmu, kontrola frekvence, prevence rekurencí FS a tromboembolických komplikací je z hlediska jak farmakologické, tak nefarmakologické léčby podrobně shrnuta v nedávno vydaných Doporučeních pro léčbu FS Evropské kardiologické společnosti [5] a České kardiologické společnosti [6].

Cílem antiarytmické léčby u fibrilace síní je buď ukončení arytmie a udržení sinusového rytmu, nebo kontrola komorové odpovědi. Při použití stávajících antiarytmik s výjimkou amiodaronu dochází k recidivě fibrilace síní v průměru u 50 % pacientů za 12 měsíců [7]. Teoretický profit pacienta z udržení sinusového rytmu (prevence remodelace síní, obnovení síňové transportní kapacity se zlepšením hemodynamických parametrů, zlepšení zátěžové kapacity, zmírnění symptomatologie, zlepšení kvality života a v neposlední řadě snížení tromboembolických komplikací) byl ověřován v řadě studií srovnávajících strategii kontroly rytmu a kontroly frekvence. Výsledky studií Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) [8], Atrial Fibrillation Follow-up Investagition of Rhythm Management (AFFIRM) [9] a Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) [10] znovu oživily diskusi, zda je z hlediska prognózy pacienta skutečně nutné, resp. možné 100% udržení sinusového rytmu, nebo je naopak výhodná kontrola rytmu v kombinaci s účinnou antikoagulační léčbou. Tyto studie kromě jiného také prokázaly neefektivnost stávajících antiarytmik a jejich neutrální výsledek jednoznačně podnítil nutnost vývoje nových farmak.

Mezi nová antiarytmika uváděná v tomto přehledu patří selektivní blokátory několika iontových kanálů se specifickým účinkem v síních a látky, které cíleně působí na změny na síňových iontových kanálech nebo receptorech. Třetí skupinu tvoří již známé léky s primárně neantiarytmickým efektem, které tlumí aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému a projevy zánětu, což představuje nové cílové oblasti ovlivnění substrátu FS. V neposlední řadě mohou noví selektivní agonisté adenozinového receptoru A1 nabídnout možnost specifičtější a bezpečnější kontroly komorové srdeční frekvence FS.

Základní patofyziologické mechanizmy vzniku a udržení fibrilace síní

Elektrická a strukturální remodelace síní

Pochopení elektrických a strukturálních změn při fibrilaci síní je při rozvaze o farmakologickém ovlivnění této arytmie esenciální. Wijffels et al jako první popsali koncepci elektrické remodelace a zjistili, že FS vede ke změně elektrického prostředí síní, a tím k dalšímu prohlubování fibrilace, „fibrilace síní tak vyvolává další fibrilaci síní“ [11]. Základní poruchy toku iontů v síních, které jsou vyvolány fibrilací síní, představuje snížení toku vápníku kanály typu L (IL, Ca) a přechodných toků kalia směrem z buňky (Ito). Snížení IL, Ca z velké části způsobuje významné

proLékaře.cz | 18.11.2026

zkrácení doby trvání akčního potenciálu v síních, což vede ke zkrácení refrakterní periody síní. Tento proces se nazývá elektrická remodelace [12]. Elektrická remodelace vytváří substrát pro udržení FS, nicméně přetrvávající FS je nepochybně důsledkem dalších faktorů, jako např. strukturálních změn a zpomalení vedení.

Úloha plicních žil ve vzniku a udržení fibrilace síní

Haissaguerre et al jako první prokázali, že plicní žíly mohou být zdrojem rychlé opakované aktivace tkáně, která nezávisí na levé síni. Anatomie plicních žil a stavba svalových vláken v síních v okolí plicních žil je velmi složitá a u různých pacientů se liší, přičemž dochází ke změnám v orientaci svalových vláken. To představuje anatomický podklad, který může vést k anizotropnímu vedení vzruchu a vzniku reentry mechanizmu [13]. Možnost působení lokálního reentry mechanizmu podporuje nález, že refrakterní perioda plicních žil je podstatně kratší u pacientů s FS než u pacientů bez FS a u pacientů s FS je ještě kratší než refrakterní perioda levé síně [14]. Další potvrzení významné úlohy, kterou hrají plicní žíly při vzniku a udržení FS, poskytly klinické studie, které prokázaly, že katetrizační ablace zaměřená na strategii izolaci plicních žil může vyloučit či snížit výskyt opakované FS [15].

Pro klinickou praxi zatím nebyly vyvinuty preparáty, které by se cíleně zaměřovaly na spouštěcí mechanizmus v plicní žíle nebo jej potlačují či vedou ke změně elektrofyziologie plicní žíly tak, aby nedocházelo ke vzniku či udržení FS. Ovlivnění trigrů v ústí plicních žil je v současné době a zejména v budoucnosti doménou katetrizačních ablací.

Teorie rotorů u fibrilace síní

Dalším zásadním kamenem do mozaiky poznání mechanizmu vzniku FS je představa, že FS může být způsobena jedním nebo několika rychlými spouštěči rotory. V několika modelech FS u zvířat bylo díky podrobným elektrofyziologickým studiím prokázáno, že FS je výsledkem jednoho nebo několika rotorů s velmi krátkou délkou srdečního cyklu, v jehož průběhu zbývající části síní nejsou schopny reagovat v poměru 1 : 1 [16]. Stabilní rotory s vysokou frekvencí jsou hlavním mechanizmem odpovědným za permanentní fibrilaci síní [17]. Cílené působení na primární spouštěče v průběhu FS může v budoucnu znamenat nové terapeutické možnosti.

Současnost a budoucnost farmakoterapie fibrilace síní

V současné době se k prevenci vzniku FS používají především antiarytmika I. a III. třídy podle Vaughana-Williamse. Kromě ne zcela optimální účinnosti jsou hlavním problémem nežádoucí účinky a proarytmický efekt. Problém proarytmického působení se vyskytuje prakticky u všech současně známých antiarytmik s výjimkou amiodaronu, což je jediné antiarytmikum, které schválila americká FDA k bezpečnému podávání u pacientů se závažnou hypertrofií, resp. dysfunkcí levé komory [18]. Přestože se v případě amiodaronu jedná o velmi účinné antiarytmikum, není pro množství svých závažných vedlejších účinků spojených s jeho dlouhodobým podáváním univerzálním lékem na FS, a proto je třeba hledat nové možnosti antiarytmické léčby [19].

Nová antiarytmika, kterými se v tomto přehledu zabýváme, lze rozdělit zhruba do 4 skupin:

- První skupina nových antiarytmik se podobá amiodaronu tím, že se v případě těchto látek jedná především o AA III. třídy. Je však důležité, že blokují iontové kanály pro několik různých prvků. Cílem je zachování účinnosti amiodaronu, aniž by bylo jejich podávání spojeno se stejnou toxicitou. Do této skupiny patří azimilid, dronedaron, tedisamil a dofetilid.
- Druhá skupina nových léků má antiarytmické vlastnosti zaměřené selektivně na síně. Mezi tyto látky patří experimentální preparáty AZD7009, AVE0118 a antagonisté receptorů pro 5-hydroxytryptamin (5-HT). Při podávání léků, které působí selektivně na síňové iontové kanály nebo receptory, se lze vyhnout závažnému nebezpečí výskytu komorového proarytmického působení, které je spojeno s podáváním většiny současně používaných antiarytmik.
- Třetí kategorie zahrnuje látky, které nejsou primárně antiarytmiky a jsou cíleny na základní patofyziologii FS tím, že mění substrát nezbytný pro vznik a udržení FS. Do této skupiny patří ACE-inhibitory, blokátory receptorů pro angiotenzin (ARB), blokátory aldosteronu, steroidy a statiny, které mohou vést k prevenci strukturální remodelace, fibrózy a zánětu.
- Čtvrtou skupinu představují látky, které vedou k účinnému a bezpečnému zpomalení komorové frekvence u fibrilace síní. Do této skupiny patří selektivně působící agonisté receptorů adenozinu – např. tekadenozon nebo preparát SDW-WAG994.

Nová antiarytmika III. třídy (kombinace blokády několika iontových kanálů)

Dronedaron

Dronedaron je antiarytmikum, které se svou strukturou podobá amiodaronu, nemá však jodidovou skupinu. Mnoho nekardiálních vedlejších účinků amiodaronu, jako např. pulmonální toxicita, oftalmologické účinky a vliv na tyreoidální a jaterní dysfunkci, je spojeno právě s jodidovou skupinou amiodaronu. Dronedaron působí inhibičně na sodíkové, draslíkové a vápníkové kanály, včetně napětím řízených draslíkových kanálů aktivovaných acetylcholinem a vápníkových kanálů typu L. Dronedaron je antagonistou jak α-, tak i β-adrenoreceptorů. Proto má, podobně jako amiodaron, antiarytmické účinky I. až IV. třídy podle Vaughana-Williamse. Pokud jde o elektrofyziologické vlastnosti, byly ve zvířecích modelech zjištěny mezi dronedaronem a amiodaronem jisté rozdíly. Ve srovnání s amiodaronem vede dronedaron při dlouhodobé léčbě u psů ke kratšímu prodloužení komorové depolarizace [20]. Kromě toho má dronedaron ve srovnání s amiodaronem kratší poločas, snadněji se dosáhne jeho terapeutické hladiny a dá se očekávat, že ve tkáních dochází k jeho menší akumulaci.

Bezpečnost dronaderonu byla ověřována v řadě studií. Studie *Dronedarone Artrial Fibrillation Study After Electrical Cardioversion* hodnotila jednak účinnost dronedaronu na prevenci recidivy FS po kardioverzi a dále efekt podané dávky. V průběhu 6 měsíců sledování se doba do výskytu nové epizody FS v případě dronedaronu v dávce 800 mg prodloužila, přičemž střední hodnota byla 60 dní, zatímco ve skupině s placebem to bylo 5 dní [21]. U žádné dávky nebyla pozorována tyreoidální, oční ani pulmonální toxicita, resp. proarytmický účinek. Ukázalo se proto, že dávka 800 mg dronedaronu denně byla pro prevenci recidid FS po kardioverzi optimální. Ve studii ANDROMEDA (*Antiarrhythmic Trial with Dromedarone in Moderate-to-Severe Congestive Heart Failure Evaluating Morbidity Decrease*) se ukázalo, že dronedaron může vyvolat obavy ohledně bezpečnosti zejména u nemocných se strukturálním onemocněním myokardu. Byla ukončena předčasně, protože ve skupině s dronedaronem byl pozorován trend zvýšeného rizika úmrtí.

Studie EURIDIS (*The EURopean trial in atrial fibrillationor flutter patiens receiving Dronaderone fro the maintanence od Sinus Rhythm*) a studie ADONIS (*American-Australian-African Trial with DronedarOne In atrial fibrillation or flutter patients for the maintenance of sinus rhythm*) zabývající se kontrolou rytmu měly zařazeny 1200 pacientů buď s paroxyzmální, nebo perzistentní FS. Při léčbě dronedaronem byl interval do recidivy FS 2,3 až 2,7krát delší než v případě placeba. Nejdůležitější však je, že údaje ze studií EURIDIS a ADONIS o bezpečnosti dronedaronu jsou povzbudivé. Nebyl zaznamenán proarytmický účinek, ani případy torsades de pointes a v průběhu 12měsíčního sledování byla zaznamenána nízká úmrtnost (1 %), která se nelišila od údajů pro placebo (0,7 %). Výskyt nežádou-

proLékaře.cz | 18.11.2026

Tab. Přehled nových antiarytmik v léčbě fibrilace síní.

I. nová antiarytmika III. třídy	dronedaron azimilid tedisamil dofetilid
II. antiarytmika působící selektivně na síně	AVE0118 AZD7009 RS-100302 SB 207266
III. skupiny léků, které ovlivňují substrát fibrilace síní	ACEI ARB blokátory aldosteronu steroidy statiny
IV. léky určené kontrole komorové frekvence	agonisté receptoru adenozinu A1

cích účinků a vysazení léku se v obou skupinách nelišily [22,23]. Je však nutno poznamenat, že na rozdíl od studie ANDROMEDA byli pacienti s pokročilým srdečním selháváním ze studie EURIDIS a ADONIS vyloučeni.

Azimilid

Dihydrochlorid azimilidu je selektivní antiarytmikum III. třídy, které blokuje rychlou (I_{kr}) i pomalou komponentu (I_{ks}) napětím řízeného draslíkového kanálu. Azimilid prodlužuje dobu trvání akčního potenciálu a refrakterní periodu v síních i v komorách. Na rozdíl od sotalolu azimilid neblokuje β-adrenergní receptory. Vzhledem k dlouhému poločasu (až 4 dny) je možné jej podávat jednou denně. Účinnost azimilidu na prodloužení doby prosté symptomů u pacientů s FS nebo flutterem síní byla prokázána v několika randomizovaných klinických studiích [23,24].

Dále bylo prokázáno, že azimilid je účinným a bezpečným preparátem pro léčbu FS u pacientů s dysfunkcí levé komory po prodělaném infarktu myokardu. Na základě výsledků podstudie, která byla součástí studie ALIVE (Azimilide Postinfarct Survival Evaluation Trial), bylo prokázáno, že podávání azimilidu je u pacientů se sníženou funkcí levé komory po infarktu myokardu (průměrná ejekční frakce levé komory 28,5 %) účinné a bezpečné [25]. Mezi důležité nežádoucí účinky spojené s léčbou azimilidem řadíme závažnou neutropenii s 1,0% výskytem a tachykardii typu torsades de pointes, které byly registrovány u 1,5 % pacientů užívajících tento preparát.

Tedisamil

Tedisamil byl původně vyvinut jako vazodilatans k léčbě anginy pectoris. Později se ukázalo, že má navíc důležité antiarytmické vlastnosti. Tedisamil se řadí mezi antiarytmika III. třídy, přestože bylo zjištěno, že má mimo účinku na kanály I_{Kr}, I_{Ks}, I_{Kur} a I_{k-ATP} účinek také na více iontových kanálů, včetně účinku na přechodný tok iontů směrem z buňky I_{to}. Ve vysokých koncentracích tedisamil blokuje tok sodíkových iontů směrem do buňky (I_{Na}) a chloridový kanál aktivovaný cAMP (I_{Cl}). Relativní síňovou selektivitu tohoto antiarytmika lze vysvětlit jeho účinkem na tok I_{to} s tím, že dochází k delšímu prodloužení akčního potenciálu v síních než v komorách [26].

Hohnloser et al sledovali 175 pacientů se symptomatickou fibrilací a flutterem síní, kteří byli randomizováni k intravenóznímu podání tedisamilu nebo placeba. Na sinusový rytmus bylo vertováno 51 % pacientů. Průměrná doba potřebná k verzi byla 35 min [8].

Jiné studie s tímto preparátem však vedly k obavám ohledně bezpečnosti tedisamilu ve vztahu k jeho proarytmickému působení (prodloužení intervalu QT s frekvenčně obráceným účinkem), což vedlo k dočasnému přerušení klinických studií.

Dofetilid

Dofetilid je novým antiarytmikem III. třídy, jehož elektrofyziologický účinek spočívá v blokaci napětím řízených draslíkových kanálů (tzv. delayed rectifier) v průběhu konečné fáze depolarizace. Dofetilid má navíc ve srovnání s ostatními antiarytmiky III. třídy podstatně vyšší účinek na prodloužení efektivní refrakterní periody v síních i komorách. Verze FS v případě experimentálního modelu městnavého srdečního selhání proběhla účinněji a rychleji než v případě modelu rychlé síňového stimulace, což jsou situace, které se z hlediska síňového substrátu zásadním způsobem liší. Zásadním problémem tohoto antiarytmika je prodloužení QT-intervalu spojené s torsades de pointes [27]. S ohledem na toto riziko doporučuje americká FDA zahájení léčby za 3denní monitorace v lůžkových zařízeních (identické problémy se vyskytly např.u astemizolu, terfenadinu a cisapridu, což vedlo k jejich stažení z trhu). Kontraindikací podání dofetilidu je bazální QTc-interval před léčbou > 440 ms. Z výše uvedených důvodů je zavedení tohoto antiarytmika do standardní klinické praxe velmi problematické.

Antiarytmika působící selektivně na síně

AVE0118

AVE0118 byl označen jako antiarytmikum III. třídy „rané fáze“, protože blokuje časné síňové repolarizační proudy, superrychlou komponentu draslíkového kanálu (I_{Kur}), která je přítomna pouze v síních, a přechodné kanály směrem z buňky (I_{to}), které se nacházejí v síních v mnohem větším počtu.

Tento preparát snižoval indukovatelnost FS a v experimentální studii vedl v 63 % k akutní verzi perzistující FS. AVE0118 nemá účinek na repolarizaci komor, proto jeho podání nevedlo k změně QT-intervalu [28].

AZD7009

AZD7009 je novým antiarytmikem, které v závislosti na dávce může selektivně prodlužovat repolarizace síní. Podle výsledků předběžných studií má AZD7009 vliv na blokádu napětím řízených draslíkových kanálů (I_{Kr}), sodíkových kanálů (I_{Na}) a superrychlých napětím řízených draslíkových kanálů (I_{Kur}), čímž ho můžeme nejlépe charakterizovat jako blokátor kanálů pro několik různých iontů. V experimentu měl AZD7009 vliv na akutní ukončení indukované setrvalé fibrilace nebo flutteru síní ve 100 % případů a na 95% prevenci jejich recidivy [29]. AZD7009 je slibným novým antiarytmikem pro léčbu fibrilace a flutteru síní, které působí na síně selektivně, a mohlo by tak představovat novou třídu antiarytmik.

RS-100302 a SB 207266 antagonisté receptoru pro serotonin 5-HT4

Proarytmické působení 5-HT může být výsledkem zvýšené propustnosti kalciových kanálů typu L, což způsobuje přetížení, které může vést k větší možnosti aktivace síní. 5-HT kromě toho zvyšuje propustnost „pacemakerového“ kanálu (I_f), což vede ke zkrácení trvání akčního potenciálu v síních a ke vzniku substrátu pro FS [30]. Bylo objeveno několik serotonergních receptorů, mezi nimi i receptor pro 5-HT_4, což umožňuje působit na tento hormonální proces farmakologicky, aniž by přitom docházelo k vedlejším účinkům na komorový myokard. V experimentu vedlo podání preparátu RS 100302 k verzi na sinusový rytmus u 89 % fibrilace síní [31]. Možnost selektivního ovlivnění receptorů nacházejících se pouze v síních se jeví jako obzvlášť slibný nový terapeutický přístup.

Skupina léků, které ovlivňují substrát fibrilace síní

Inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (ACEI)

Řada studií potvrdila důležitou úlohu systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) při udržování FS a možný prospěch z hlediska prevence FS, jehož lze dosáhnout farmakologickým ovlivněním osy systému RAAS. Fibrilace síní je spojena se snížením počtu receptorů AII 1. typu a zvýšením počtu receptorů AII 2. typu v síních [32]. Inhibice systému RAAS může sloužit především k prevenci vytvoření substrátu, který umožňuje vznik FS, na rozdíl od léčby již přítomné arytmie.

Výsledky studií s ACEI u pacientů s FS prokázaly, že systém RAAS působí jako jeden z mediátorů síňové remodelace, která může vést ke vzniku FS. Ve studii TRACE (*TRAndolapril Cardiac Evaluation*) bylo randomizováno

proLékaře.cz | 18.11.2026

1 577 pacientů po infarktu myokardu s dysfunkcí levé komory jednak do skupiny, která byla léčena trandolaprilem, a jednak do skupiny, které bylo podáváno placebo. Trandolapril vedl po dobu 4 let k signifikantnímu snížení rizika vzniku FS (relativní riziko, 0,45; $p < 0,01$) [33].

Retrospektivní analýzy, které by potvrzovaly účinnost ACEI na prevenci vzniku nové FS u pacientů se srdečním selháním, zatím nebyly potvrzeny. Nedávná prospektivní studie zjistila, že při užívání ACEI enalaprilu v kombinaci s amiodaronem se procento pacientů bez recidivy FS v průběhu prvních 4 týdnů po elektrokardioverzi perzistující FS zvýšilo na 84 % ve srovnání s 61 % v případech, kdy byl použit samotný amiodaron. [34]. V budoucnu budou k dispozici další prospektivní data o užívání ACEI různými skupinami pacientů s rizikem rozvoje nově vzniklé nebo rekurentní FS.

Blokátory receptoru angiotenzinu (ARB)

Předběžné výsledky jasně dokazují, že jak v experimentálních studiích, tak i v klinickém prostředí ARB, podobně jako ACEI, příznivě ovlivňují strukturální remodelaci síní a vedou ke snížení výskytu síňových arytmií. Retrospektivní analýza provedená na základě studie Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*), v rámci níž byli randomizováni pacienti se srdečním selháním a ejekční frakcí levé komory < 0,40 do skupiny s valsartanem a placebem, zjistila, že FS se v průběhu průměrného 23měsíčního sledování vyskytla u 5,3 % pacientů léčených valsartanem oproti 7,9 % pacientů užívajících placebo [35].

Rozsáhlá prospektivní randomizovaná studie ACTIVE (*Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for the prevention of Vascular Events*) má zahrnovat část ACTIVE I, která bude hodnotit, zda je antagonista receptoru AII – irbesartan – vhodnější k prevenci vaskulárních příhod u pacientů s FS než placebo, či nikoli.

K potvrzení příznivého účinku ARB a/nebo ACEI užívaných samostatně nebo ve formě hybridní terapie na recidivy FS budou zapotřebí další studie, které by tyto předběžné výsledky potvrdily.

Blokátory aldosteronu

Studie zabývající se pokročilým srdečním selháním potvrzují negativní účinek aldosteronu na kardiální remodelaci. Ve velké randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) zlepšil blokátor aldosteronu – spironolakton – přežití u pacientů se srdečním selhání ve stádiu NYHA III/IV a vedl k 29% snížení mortality z důvodu náhlé smrti. Podstudie v rámci studie RALES prokázala, že blokáda aldosteronu vede ke snížení sérových markerů fibrózy s pozitivním ovlivněním remodelace síní [36].

Inhibice zánětu – steroidy a statiny

Mezi zánětlivou reakcí a FS existuje úzká spojitost. Tento vztah byl původně prokázán u pacientů s fibrilací síní a myokarditidou potvrzenou na základě biopsie [37]. V experimentálním modelu fibrilace a flutteru síní u psů se sterilní perikarditidou měl prednison zásadní vliv na změnu průběhu pooperační fibrilace a flutteru síní, kdy v tomto modelu zcela potlačil indukovatelnost flutteru síní a změnil přirozený časový průběh FS [38].

Statiny, které mají silné protizánětlivé vlastnosti, byly navrženy k užití potlačení zánětu doprovázejícího FS. Zatím nebyly provedeny rozsáhlé prospektivní studie, které by hodnotily preventivní působení statinů na rozvoj FS, avšak retrospektivní humánní údaje i zvířecí experimentální modely ukazují, že by statiny mohly být přínosem [39].

Léky určené ke kontrole komorové frekvence

Selektivně působící agonisté receptoru adenozinu A1 umožní, aby se v budoucnu dosáhlo specifičtější a úspěšnější kontroly srdeční frekvence v průběhu fibrilace síní, než je tomu v případě současně dostupných léků [40]. Tekadenozon je experimentálním selektivně působícím agonistou receptorů adenozinu, který v závislosti na dávce blokuje pouze receptor A1, což vede k tomu, že se u něj nevyskytují vedlejší účinky, které pozorujeme u adenozinu, jako např. hypotenze, návaly a vazodilatace, k nimž dochází při aktivaci receptorů A2. Mezi možné mechanizmy účinku lze zařadit aktivaci napětím řízených draslíkových kanálů směrem do buňky a dále inhibici „pacemakerových“ a kalciových kanálů typu L [41].

Závěr

V průběhu posledního desetiletí se podařilo shromáždit řadu nových poznatků o patofyziologii fibrilace síní. Vznik a udržení FS je důsledkem významných změn funkčních vlastností, struktury a elektrofyziologického chování síní. Základními faktory, které přispívají ke vzniku arytmogenního síňového substrátu umožňujícího udržení FS, jsou procesy elektrické a strukturální remodelace v důsledku rychlé síňové frekvence, srdečního selhání a dilatace síní.

Výsledky studie AFFIRM spolu s dalšími studiemi zabývajícími se srovnáním strategie kontroly srdeční frekvence a srdečního rytmu vedly k tomu, že kontrola srdeční frekvence doprovázená dlouhodobou účinnou antikoagulací se stala legitimní možností léčby pacientů s FS. Je však jasné, že značná část pacientů s FS má výraznou symptomatologii s nutností opětovného nastolení a zachování sinusového rytmu. Studie zabývající se srovnáním kontroly srdeční frekvence a srdečního rytmu také poukázaly na hlavní omezení a nevýhody současné antiarytmické léčby.

Cílené působení na specifické síňové kanály či receptory a možnosti blokování několika kanálů najednou jsou v teoretické rovině atraktivní možností vývoje nových preparátů. Tato alternativa se však dosud jednoznačně nepromítla do vyšší klinické účinnosti a bezpečnosti. Prevence FS pomocí léků, které se zaměřují na patofyziologické mechanizmy, včetně prevence elektrické remodelace, k níž dochází v důsledku tachykardie, potlačení strukturální remodelace, která je výsledkem aktivace systému RAAS či zánětu, se jeví jako velmi slibná.

Tento přehled antiarytmické léčby není zcela záměrně vyčerpávající a nezahrnuje všechny léky, které se nacházejí na různém stupni klinických zkoušek. Existuje celá řada nových a zajímavých možností antiarytmické terapie, které jsou v současné době hodnoceny. Současné literární rešerše hovoří o vývoji více než 20 antiarytmik – např. kombinovaných blokátorů draslíkových a kalciových kanálů (H345/52 a SB 237376), blokátoru $I_{K.ACh}$ a I_{Kr} (JTV-519), selektivních blokátorů I_{Kur} (S1185, S9947 a S20951) a celé řady dalších.

V kontextu dynamického rozvoje poznání patofyziologie FS a řady nových zkoušených léků je jasné, že pokud se má současná antiarytmická farmakoterapie FS zlepšit, aby nebyla zatížena nepříliš přesvědčivou klinickou účinností, nepřijatelnou toxicitou a rizikem proarytmického účinku, musíme se snažit v léčebné strategii nalézt nové přístupy.

Je důležitou skutečností, že by moderní léčba fibrilace síní měla být prováděna v centrech, která mohou nabídnou komplexní řešení – kromě antiarytmické léčby také katetrizační ablace a chirurgické řešení FS. Samozřejmostí je management antikoagulační léčby a systematická ambulantní kontrola nemocných s fibrilací síní. Nová cíleně působící a bezpečná farmaka by mohla přispět k podstatně většímu rozšíření kauzální léčby fibrilace síní. Pouze tak můžeme dosáhnout pokroku v léčbě této velmi frekventované a komplikované arytmie.

Literatura

1. Wellens HJ. Atrial fibrillation – the last big hurdle in treating supraventricular tachycardia. N Engl J Med 1994; 331: 944–945.

2. Ezekowitz MD. The epidemic of the new millennium. Ann Intern Med 1999; 131: 537–538.

3. Dell'Orfano JT, Patel H, Wolbrete DL et al. Acute treatment of atrial Fibrillation: spontaneous conversion rates and cost of care. Am J Cardiol 1999; 83: 788–790.

4. Podrid PJ. Amiodarone: Re-evaluation of an old drug. Ann Intern Med 1995; 122: 689–700.

proLékaře.cz | 18.11.2026

5. Fuster V, Ryden LE, Cannon DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the Management of patients with atrial fibrillation – executive summary. Eur Heart J 2006; 27: 1979–2030.

6. Čihák R, Heinc P. Fibrilace síní: současné možnosti léčby aneb (stará) nová guidelines. Cor Vasa 2002; 44: 38–42.

7. Digitalis in Acute Atrial Fibrillation [DAAF] trial Group Investigators: Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation: results of a randomized, placebo-controlled multicenter trial in 239 patients. Eur Heart J 1997; 18: 649–654.

8. Hohnloser SK, Kuck KH, Lilienthal J et al. Rhythm or rate control in atrial fibrillation [PIAF]: a randomised trial. Lancet 2000; 356: 1789–1794.

9. AFFIRM Investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management [AFFIRM] Investigators. N Engl J Med 2002; 347: 1825–1833.

10. VanGelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Eng J Med 2002; 347: 1834–1840.

11. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation 1995; 92: 1954–1968.

12. Nattel S. Atrial electrophysiological remodelling caused by rapid atrial activation: Underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. Cardiovasc Res 1999; 42: 298–308.

13. Mandapati R, Skanes A, Chen J et al. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. Circulation 2000; 101: 194–199.

14. Jais P, Hocini M, Macie L et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. Circulation 2002; 106: 2479–2485.

15. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 1998; 339: 659–666.

16. Matsuo KTY, Uno K, Khrestian CM et al. A new mechanism of sustained atrial fibrillation: Studies in the canine sterile pericarditis model. Circulation 1998; 98(suppl): 209.

17. Fenelon G, Shepard RK, Stambler BS. Focal origin of atrial tachycardia in dogs with rapid ventricular pacing-induced heart failure. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14: 1093–1102.

18. Nieuwlaat R, Capucci R, Camm JA et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member Countries. Eur Heart J 2005; 26: 2422–2434.

19. Wilson JS, Podrid PJ. Side effects from amiodarone. Am Heart J 1991; 21: 158–171.

20. Varro A, Takacs J, Nemeth M et al. Electrophysiological effects of dronedarone (SR 33589), a noniodinated amiodarone derivative in the canine heart: Comparison with amiodarone. Br J Pharmacol 2001; 133: 625–634.

21. Touboul P, Brugada J, Capucci A et al. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: A dose-ranging study. Eur Heart J 2003; 24: 1481–1487.

22. Singh BN, Connolly SJ, Roy D et al. The EURIDIS and ADONIS trials: Dronedarone for maintaining sinus rhythm in patients with atrial fibrillation/flutter. Circulation 2004; 110: (Abstract 3429).

23. Page RL, Conolly SJ, Wilkinson WE et al. Antiarrhythmic effects of azimilide in paroxysmal supraventricular tachycardia: Efficacy and dose-response. Am Heart J 2002; 143: 643–649.

24. 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.

25. Pratt CM, Singh SN, Al-Khalidi HR et al. The efficacy of azimilide in the treatment of atrial fibrillation in the presence of left ventricular systolic dysfunction: Results from the Azimilide Post infarct Survival Evaluation (ALIVE) trial. J Am Coll Cardiol 2003; 108 (Suppl 4): 507.

26. Dukes ID, Morad M. Tedisamil inactivates transient outward K+ current in rat ventricular myocytes. Am J Physiol 1989; 257: H1746–H1749.

27. Li D, Benardeau A, Nattel S. Contrasting efficacy of dofetilide in differing experimental models of atrial fibrillation. Circulation 2000; 102: 104–112.

28. Blaauw Y, Gogelein H, Tieleman RG et al. "Early" class III drugs for the treatment of atrial fibrillation: Efficacy and atrial selectivity of AVE0118 in remodelled atria of the goat. Circulation 2004; 110: 1717–1724.

29. Goldstein RN, Khrestian C, Carlsson L et al. AZD7009: A new antiarrhythmic drug with predominant effects on the atria effectively terminates and prevents reinduction of atrial fibrillation and flutter in the sterile pericarditis model. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: 1444–1450.

30. Hollander W, Michelson AL, Wilkins RW. Serotonin and antiserotonins I. Their circulatory, respiratory and renal effects in man. Circulation 1957; 16: 246–255.

31. Rahme MM, Cotter B, Leistad E et al. Electrophysiological and antiarrhythmic effects of the atrial selective 5-HT(4) receptor antagonist RS-100302 in experimental atrial flutter and fibrillation. Circulation 1999; 100: 2010–2017.

32. Goette A, Arndt M, Rocken C et al. Regulation of angiotensin II receptor subtypes during atrial fibrillation in humans. Circulation 2000; 101: 2678–2681.

33. Pedersen OD, Bagger H, Kober L et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. Circulation 1999; 100: 376–380.

34. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. Eur Heart J 2003; 24: 2090–2098.

35. Maggioni AP, Latini R, Carson PE et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: Results from the Valsartan Heart Trial (Val-HeFT). Am Heart J 2005; 149: 548–557.

36. Zannad F, Alla F, Dousset B et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: Insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales investigators. Circulation 2000; 102: 2700–2706.

37. Chung MK, Martin DO, Sprecher D et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: Inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. Circulation 2001; 104: 2886–2891.

38. Goldstein RNKC, Kyungmoo R, Van Wagoner DR et al. Prevention of post-operative atrial fibrillation and flutter using steroids (Abstract). PACE 2003; 26: 1058.

39. Shiroshita-Takeshita A, Schram G, Lavole J et al. Effect of simvastatin and anti-oxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodelling in dogs. Circulation 2004; 110: 2313–2319.

40. Wyse DG, Waldo AL, Di Marco JP et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347: 1825–1833.

41. Prystowsky EN, Niazi I, Curtis AB et al. Termination of paroxysmal supraventricular tachycardia by tecadenoson (CVT-510), a novel A1-adenosine receptor agonist. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1098–1102.

Doručeno do redakce 21. 11. 06
Přijato k otištění po recenzi 2. 2. 06

MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC
MUDr. Petr Neužil, CSc., FESC

kardiologické oddělení,
Nemocnice Na Homolce, Praha