

Genetyczne uwarunkowania najczęstszych arytmii

Genetic background of common arrhythmias

Marek Kiliszek, Łukasz A. Małek, Edward Koźluk, Piotr Łodziński, Grzegorz Opolski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Akademia Medyczna, Warszawa

Streszczenie

Postęp elektrofizjologii klinicznej i eksperymentalnej pozwala na łączenie problemów klinicznych z zaburzeniami komórkowymi i ich uwarunkowaniami genetycznymi. Do tej pory zidentyfikowano 4 geny odpowiedzialne za dziedziczne migotanie przedsionków. Znalezione także polimorfizmy genetyczne, korelujące z występowaniem migotania przedsionków: genów angiotensynogenu, koneksyny 40 oraz KCNE1 (kodującego podjednostki kanałów potasowych). Genetyczne podłoże zespołu preekscytacji, nawrotnego częstoskurczu węzłowego czy częstoskurczów komorowych wymaga dalszych intensywnych badań, podobnie jak farmakogenetyczna ocena skuteczności leczenia migotania przedsionków.

Słowa kluczowe: gen, migotanie przedsionków, zespół preekscytacji, częstoskurcz komorowy

Abstract

Progress in the field of clinical and experimental electrophysiology helps us to elucidate connections between clinical problems and genetic cellular abnormalities. So far four genes have been discovered to be responsible for inherited forms of atrial fibrillation. Several polymorphisms in genes encoding angiotensinogen, connexin 40 and subunits of potassium channels (KCNE1) have been disclosed to correlate with this disease. On the other hand genetic background of preexcitation, atrio-ventricular nodal reentry tachycardia and ventricular tachycardias need further studies. More research is also needed to assess the efficacy of pharmacogenetic treatment methods for atrial fibrillation.

Key words: gene, atrial fibrillation, preexcitation, ventricular tachycardia

Kardiologia Polska 2006; 64: 10 (supl. 6): 601–605

Wstęp

W ostatnich latach obserwuje się olbrzymi postęp w rozumieniu mechanizmów i podłoża zaburzeń rytmu serca. Dzięki rozwojowi elektrofizjologii w większości przypadków możemy wskazać patofizjologiczne podłoże generowania zaburzeń rytmu serca: patologiczny automatyzm, aktywność wyzwalaną czy mechanizm pętli nawrotnej (*reentry*). Wciąż jednak trudno odpowiedzieć na pytanie, co sprawiło, że właśnie taki mechanizm arytmii pojawił się u danego pacjenta. Zainteresowanie genetycznym podłożem arytmii wynika nie tylko z intuicyjnego odczuwania, że musi istnieć wrodzona predyspozycja do zaburzeń rytmu, ale także z obserwacji ro-

dzin, w których te zaburzenia występują częściej, co sugeruje, że są dziedziczne. Celem niniejszej pracy było podsumowanie informacji dotyczących genetycznych uwarunkowań najbardziej powszechnych zaburzeń rytmu serca: migotania przedsionków, zespołu preekscytacji, nawrotnego częstoskurczu węzłowego i komorowych zaburzeń rytmu.

Migotanie przedsionków

Jest to jedna z najczęściej występujących arytmii. W badaniu Framingham wykazano, że ok. 30% osób ma przynajmniej jednego krewnego pierwszego stopnia z arytmią tego rodzaju. Ryzyko względne wystąpienia

Adres do korespondencji:

Marek Kiliszek, I Katedra i Klinika Kardiologii, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, tel.: +48 22 599 19 58, faks: +48 22 599 19 57, e-mail: kiliszek@amwaw.edu.pl

migotania przedsionków jest u nich większe o 85% [1]. Dane potwierdzają, że czynnik genetyczny ma niebagatelne znaczenie w rozwoju tej choroby. Z pracy Darbara i wsp. wynika z kolei, że rodzinne występowanie migotania przedsionków nie jest rzadkie, częstość sięga 15% w grupie chorych z idiopatyczną formą arytmii [2].

U pacjentów z rodzinnym występowaniem migotania przedsionków zidentyfikowano 7 różnych regionów (tzw. *loci*) odpowiedzialnych za arytmie, występujących w obrębie chromosomów: 5, 6, 7, 10, 11, 17, 21. W 4 przypadkach udało się również określić geny związane z migotaniem przedsionków. W przypadku trzech *loci* gen odpowiedzialny nie jest jeszcze określony [3]. W większości rodzin choroba dziedziczona była autosomalnie dominująco. Zaobserwowane mutacje występowały w genach KCNQ1, KCNE2, KCNJ2 i KCNH2. Kodują one podjednostki sercowych kanałów potasowych. Zwraca uwagę, że we wszystkich przypadkach rodzinnego migotania przedsionków, w których udało się zidentyfikować mutację odpowiedzialną za arytmie, powodowała ona zwiększenie aktywności kanałów potasowych, skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego w przedsionkach oraz skrócenie czasu refrakcji przedsionków. Sugeruje to, że przynajmniej w tych przypadkach migotanie przedsionków jest pierwotnie patologią kanałów jonowych. Interesujące jest też, że była to choroba jednogenowa. Niestety, w innych rodzinach pacjentów z migotaniem przedsionków nie udało się zidentyfikować tych mutacji, co przemawia za tym, że nie jest to częsta przyczyna arytmii [4].

Wydaje się, że w większości przypadków etiologia migotania przedsionków jest wieloczynnikowa, z czego czynnik (czynniki?) genetyczny jest tylko jednym z elementów. Lai i wsp. wykonali badanie kliniczno-kontrolne na grupie 108 pacjentów z migotaniem przedsionków w porównaniu z grupą kontrolną dobraną pod względem wieku, płci oraz dysfunkcji lewej komory i zastawkowej choroby serca [5]. Wykazano, że polimorfizm A112G genu KCNE1 ma związek z występowaniem migotania przedsionków. Polimorfizm ten zmienia sekwencję aminokwasów (glicyna zamiast seryny w pozycji 38.) w kodowanym białku (podjednostka β wolnego kanału potasowego I_{Ks}). W innej pracy wykazano, że przy tak zmienionym białku dochodzi do zmniejszenia gęstości prądu potasowego, co prowadzi do wydłużenia czasu trwania potencjału czynnościowego [6]. Autorzy, na podstawie przeprowadzonych symulacji komputerowych, sugerują, że może to być mechanizm predysponujący do występowania arytmii.

Grupa badaczy z Holandii wykazała, że występowanie allelu A w pozycji 44. regionu promotorowego koneksyny 40 wiąże się ze wzmożoną podatnością przedsionków na migotanie. Mechanizm patofizjologicznych powiązań polimorfizmu koneksyny nie jest jeszcze wy-

jaśniony. Przypuszcza się, że nieprawidłowa dystrybucja połączeń typu gap (które są formowane przez koneksyny) może powodować nieprawidłowe przewodzenie i zwiększoną anizotropię elektryczną przedsionków, co zwiększa ryzyko ich migotania. W innej pracy, wykonanej w obrębie osób z 2 rodzin z migotaniem przedsionków dziedzicznym autosomalnie dominująco, nie stwierdzono żadnych mutacji w całym kodującym regionie genu koneksyny 40 [7].

Nowy kierunek badań wytycza praca niedawno opublikowana w *NEJM*. U 15 pacjentów z idiopatycznym migotaniem przedsionków zsekwencjonowano gen koneksyny 40 zarówno w obrębie tkanki przedsionków, jak i w limfocytach [8]. Zidentyfikowano 4 nowe mutacje w tym genie, z czego 3 występowały jedynie w obrębie mięśnia przedsionków (C262T, A487G, G113A). Mutacja G286T występowała u jednego pacjenta zarówno w limfocytach, jak i w mięśniu sercowym. Wszystkie te mutacje zmieniały sekwencję aminokwasów w koneksynie 40, przyczyniając się do zmiany dystrybucji tego białka lub właściwości elektrycznych. W zsekwencjonowanym w tym samym badaniu genie koneksyny 43 nie obserwowano żadnych mutacji. Badanie potwierdza istotną rolę koneksyny 40 w elektrofizjologii przedsionków, ale również pokazuje, że choroby uznane za idiopatyczne mogą mieć genetyczne podłoże wynikające z mutacji w komórkach somatycznych w obrębie objętej chorobą tkanki.

Tsai i wsp. w badaniu kliniczno-kontrolnym oceniali związek polimorfizmów, powiązanych z układem renina-angiotensyna, z migotaniem przedsionków [9]. Z badania wyłączono osoby z rodzinnym oraz idiopatycznym migotaniem przedsionków. Stwierdzono istotną korelację pomiędzy polimorfizmami genu angiotensynogenu: M235T, G-6A, G-217A a występowaniem arytmii. Nie wykazano natomiast związku pomiędzy migotaniem przedsionków a pozostałymi polimorfizmami genu angiotensynogenu (T174M, A-20C, G-152A), polimorfizmem insercyjno-delecyjnym genu enzymu konwertującego angiotensynę oraz polimorfizmem receptora angiotensyny AT1 (A1166C). Wcześniej Yamashita i wsp. nie stwierdzili zależności pomiędzy polimorfizmem insercyjno-delecyjnym genu enzymu konwertującego angiotensynę a występowaniem idiopatycznego migotania przedsionków [10].

Zespół Wolffa-Parkinsona-White'a

Zespół Wolffa-Parkinsona-White'a (WPW) jest drugą pod względem częstości przyczyną występowania napatowych częstoskurczów z wąskimi zespołami QRS w cywilizacji zachodniej [11, 3]. Do wystąpienia zespołu niezbędna jest obecność drogi dodatkowej łączącej przedsionki z komorami. Stanowi to podłoże dla występowania nawrotnego częstoskurczu przedsionkowo-komorowego, w którym ramiona pętli stanowią szlak do-

datkowy oraz układ bódźoprzewodzący. Powyższy mechanizm i wystąpienie u osoby z zespołem WPW napadu migotania przedsionków mogą prowadzić do nagłego zgonu sercowego. Na podstawie badań autopsyjnych szacuje się, że za przeszło 30% nagłych zgonów sercowych w tej grupie chorych może odpowiadać opisany powyżej mechanizm.

Mimo że osoby z zespołem WPW najczęściej nie mają dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku arytmii, to za utworzenie się lub brak inwolucji drogi dodatkowej w życiu embrionalnym z pewnością odpowiadają procesy genetyczne. W warunkach normalnych jedynym połączeniem mięśniówki przedsionków i komór jest fizjologiczny układ bódźoprzewodzący. Proces podziału na mięśniówkę przedsionków i komór rozpoczyna się w 7. tyg. życia i bardzo często kończy się przed upływem 12. tyg. życia płodowego [12]. Polega on na wnikaniu tkanki włóknistej oraz łączeniu się jej z poduszczką brzuszną wosierdzia, z której powstaje aparat zastawkowy. Tkanka włóknista nie ulega fuzji z poduszczką grzbietową, co stanowi podłoże dla powstania węzła przedsionkowo-komorowego. Mimo to u niemowląt obecne są jeszcze pasma kardiomiocytów łączące obie mięśniówki. Dużą rolę w procesie tworzenia się prawidłowej bariery między przedsionkami a komorami muszą zatem odgrywać także odpowiednio regulowane procesy apoptozy.

Izolowany zespół WPW bardzo rzadko przybiera formę choroby dziedzicznej. Mimo to obecność samych szlaków dodatkowych może wykazywać pewne cechy dziedziczności. W ciekawym badaniu Vidailleta i wsp., przeprowadzonym na grupie 2343 krewnych pierwszego stopnia, w tym z 343 osobami z potwierdzoną elektrofizjologicznie obecnością szlaku dodatkowego, wykazano, że szlak dodatkowy występuje u 3,4% krewnych badanych osób, czyli ponad 20 razy częściej niż w populacji ogólnej (0,15%) [13]. Ponadto osoby z rodzinną postacią WPW częściej posiadały kilka dróg dodatkowych i dotyczyło ich większe ryzyko nagłego zgonu sercowego.

Zespół WPW często towarzyszy niektórym chorobom wrodzonym lub dziedzicznym, prowadzącym do zaburzeń budowy i funkcji serca, metabolizmu lub czynności mitochondriów (tabela I) [14].

W przypadku przedstawionych schorzeń częstość występowania zespołu WPW sięga kilkunastu procent. Podłożem anomalii Ebsteina jest nieprawidłowe ukształtowanie zastawki trójdzielnej, zaburzające szczelność bariery przedsionek–komora. Dla rodzinnej kardiomiopatii przerostowej zaproponowano mechanizm, zgodnie z którym lokalny przerost mięśniówki może prowadzić do naruszenia naturalnej bariery, jaką stanowi pierścień włóknisty. W przypadku pozostałych chorób podstawową rolę odgrywa akumulacja glikogenu

w kardiomiocytach, co także prowadzi do dezintegracji pierścienia włóknistego. Ponadto komórki obładowane glikogenem cechuje lepsze przewodzenie bodźców na zasadzie „sztywnego kabla”, czyli zjawisko występujące fizjologicznie w układzie bódźoprzewodzącym.

Do roli akumulacji glikogenu w patogenezie zespołu WPW przekonują wyniki analizy dużej rodziny z dziedziczną kardiomiopatią przerostową, zespołem WPW oraz blokiem przewodzenia przedsionkowo-komorowego. *Locus* genowe odpowiadające za chorobę zidentyfikowano na chromosomie 7. Jednym z genów-kandydatów mapujących się w tym regionie był PRKAG2, czyli podjednostka γ 2 kinazy białkowej aktywowanej przez adenozymonofosforan (AMPK), a pierwszą mutacją opisaną w tej jednostce była substytucja arginina-glutamina w pozycji 302 [15]. Od tego czasu opisano już 6 kolejnych mutacji. Prowadzą one do zaburzenia funkcji AMPK, która jest białkiem aktywowanym w sytuacji wzrostu stosunku AMP do ATP. Jej zadaniem jest zwiększenie dostępności ATP w wyniku stymulacji wchłaniania glukozy, hamowania syntezy glikogenu, zwiększenia utleniania wolnych kwasów tłuszczowych oraz zmniejszenia ich syntezy. Zmutowana jednostka AMPK zaburza wiązanie się z nią AMP, co może powodować

Tabela I. Dziedziczne i wrodzone postaci zespołu WPW [zmodyfikowano na podstawie Ehtisham J, Watkins H. Is Wolff Parkinson White syndrome a genetic disease? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 11: 1258–62]

Typ dziedziczenia	
wady serca	
anomalii Ebsteina	
rodzinna kardiomiopatia przerostowa	AD
kardiomiopatia przerostowa + zespół preekscytacji + zaburzenia przewodzenia	AD
choroby spichrzeniowe i metaboliczne	
choroba Pompego	AR
choroba Danona	XL
stwardnienie guzowate	AR
zespoły mitochondrialne	
dziedziczna neuropatia wzrokowa typu Lebera (LHON)	odmatczyne
mutacje tRNA	odmatczyne

AR – autosomalne recesywne; AD – autosomalne dominujące;
XL – sprzężone z płcią; tRNA – transkrypcyjna RNA

nieprawidłowe gromadzenie się glikogenu lub brak reakcji na wymagania energetyczne komórki w czasie embriogenezy i okresie późniejszym. Teoretyczne podstawy tej tezy zostały potwierdzone na modelu zwierzęcym, w którym transgeniczne myszy ze zmutowanym AMPK wykazywały fenotyp odpowiadający zespołowi WPW. Nie wszystkie mutacje prowadzą jednak do osłabienia funkcji AMPK. Niektóre z nich powodują jej ciągłą aktywację, czego efektem jest zwolnienie inaktywacji kanałów sodowych obecnych w komórkach mięśnia sercowego i wzrost ryzyka aktywacji kanału przy bardziej ujemnych potencjałach [16]. Może to prowadzić nie tylko do wydłużenia potencjału czynnościowego, ale również do powstawania późnych potencjałów następczych. W świetle obecnych danych zespół WPW może zatem okazać się kolejną kanałopatią lub też kolejną chorobą spichrzeniową.

Niestety, wciąż brakuje genów-kandydatów, które mogłyby odpowiadać za występowanie izolowanego zespołu WPW niezwiązanego ze strukturalną chorobą serca. Być może podłoża arytmii należy upatrywać w czynnikach transkrypcyjnych, które odpowiadają za procesy embriogenezy.

Wielokształtny częstoskurcz komorowy zależny od katecholamin (CPVT) oraz nawrotny częstoskurcz węzłowy

Wielokształtny, polimorficzny częstoskurcz komorowy, dziedziczony w sposób dominujący lub recesywny, występuje u osób bez organicznych zmian w sercu. Ta choroba charakteryzuje się występowaniem częstoskurczów w odpowiedzi na wysiłek, które często degenerują do migotania komór. Śmiertelność sięga 30% przed ukończeniem 30. roku życia. Zgodnie z najnow-

szą teorią za występowanie choroby odpowiedzialne są mutacje w genach zaangażowanych w wewnątrzkomórkowe działanie jonów wapnia (receptor rianodynowy, kalsekwestryna 2) [17].

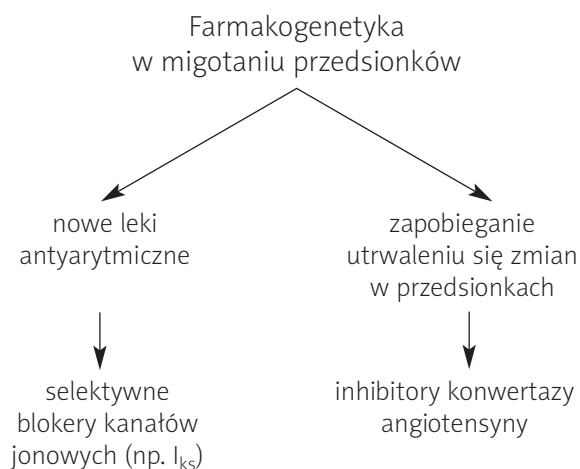
Nie zostało dobrze poznane podłoże genetyczne nadpadowego nawrotnego częstoskurczu węzłowego (AVNRT). Zdarza się, że arytmia występuje rodzinnie, co sugeruje, że przynajmniej u części pacjentów udział czynnika genetycznego w jej rozwoju jest istotny [18].

Implikacje kliniczne

Ideą badań genetycznych, oprócz lepszego poznania mechanizmu choroby, powinno być poszukiwanie nowych metod terapeutycznych. Czy lepsze poznanie patogenezy migotania przedsionków umożliwi zmiany w podejściu do leczenia tej arytmii? Wydaje się, że tak [19]. Nowe strategie terapeutyczne mogą rozwijać się co najmniej dwukierunkowo, to znaczy koncentrować się na poszukiwaniu nowych leków antyarytmicznych, wykazujących selektywne powinowactwo do określonych kanałów jonowych, lub zapobiegać negatywnemu remodelingowi przedsionków, szczególnie u osób z podłożem dla takiej przebudowy (rycina 1).

Jak napisano wyżej, mutacje predysponujące do migotania przedsionków dotyczą podjednostek kanałów potasowych. Większość z nich to mutacje typu nabycia funkcji, które prowadzą do skrócenia czasu trwania potencjału czynnościowego oraz czasu refrakcji przedsionków. Istnieją zatem teoretyczne przesłanki, zgodnie z którymi blokery kanałów potasowych mogłyby okazać się skuteczne w prewencji migotania przedsionków. Najlepiej przebadanym lekiem blokującym zarówno wolny, jak i szybki kanał potasowy (I_{Ks} i I_{Kr}) jest azimilid. Mimo obiecujących wyników pierwszych badań, najnowsze analizy oceniające wpływ azimilidu na utrzymywanie rytmu zatokowego u pacjentów z różnymi postaciami migotania przedsionków, również bez współistniejącej strukturalnej choroby serca, rozczarowują [20]. Azimilid nie wykazał bowiem istotnie wyższej skuteczności w stosunku do *placebo*. Pewne nadzieje pokłada się w lekach selektywnie blokujących kanał I_{Ks} , takich jak chromanol 293b czy HMR 1556 [21]. Leki te wykazywały dużą skuteczność w przywracaniu rytmu zatokowego u zwierząt z przetrwałym migotaniem przedsionków [22]. Nie opublikowano jak dotąd prac farmakogenetycznych, oceniających skuteczność leków antyarytmicznych w zależności od polimorfizmów kanałów jonowych.

Innym, kierowanym wynikami badań genetycznych i zmiennością międzyosobniczą, rozwiązaniem w farmakoterapii migotania przedsionków może być zapobieganie niekorzystnemu remodelingowi przedsionków związanemu z arytmią. Pomocne mogą okazać się leki dotychczas wykorzystywane w innych sytuacjach klinicz-



Rycina 1. Farmakogenetyka w migotaniu przedsionków. I_{Ks} – wolny kanał potasowy

nych, takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora dla angiotensyny (ARB). W badaniach na modelach zwierzęcych ACE-I zapobiegały powiększeniu lewego przedsionka, jego włóknieniu oraz zwolnieniu przewodzenia impulsów. W największej opublikowanej dotychczas metaanalizie poświęconej temu zagadnieniu dokonano oceny wpływu leczenia ACE-I i ARB na redukcję występowania migotania przedsionków u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, po zawale mięśnia sercowego, z niewydolnością serca oraz po skutecznej kardiowersji elektrycznej [23]. Względna redukcja ryzyka (RRR) wystąpienia AF przy stosowaniu ACE-I w wymienionych grupach chorych wyniosła 29%. Największe korzyści z hamowania osi RAA w celu zapobieżenia wystąpieniu AF odnosili pacjenci z niewydolnością serca (RRR 44%) oraz po skutecznej kardiowersji elektrycznej (RRR 48%). Farmakogenetyczna ocena związku pomiędzy stosowaniem antagonistów układu renina–angiotensyna a ich skutecznością w migotaniu przedsionków nie została do tej pory zbadana.

Nie ulega wątpliwości, że powyższe opracowanie nie wyczerpuje tematu. Zarówno zespół długiego QT, jak i zespół Brugadów, arytmie o niewątpliwym tle genetycznym – choć względnie rzadkie – opisano w innym miejscu [24]. Podsumowując, należy przyznać, że w ostatnich latach wykonano wiele interesujących i ważnych prac w zakresie genetycznych uwarunkowań arytmii, niemniej jednak aktualny stan wiedzy na ten temat jest dalece niesatysfakcjonujący, a pytań istnieje nadal nieproporcjonalnie więcej od uzyskanych odpowiedzi.

Piśmiennictwo

1. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004; 23: 2851–5.
2. Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol* 2003; 12: 2185–92.
3. Roberts R. Genomics and Cardiac Arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2006; 1: 9–21.
4. Ellinor PT, Moore RK, Patton KK, et al. Mutations in the long QT gene, KCNQ1, are an uncommon cause of atrial fibrillation. *Heart* 2004; 90: 1487–8.
5. Lai LP, Su MJ, Yeh HM, et al. Association of the human minK gene 38G allele with atrial fibrillation: evidence of possible genetic control on the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2002; 3: 485–90.
6. Ehrlich JR, Zicha S, Couto P, et al. Atrial fibrillation-associated minK38G/S polymorphism modulates delayed rectifier current and membrane localization. *Cardiovascular Research* 2005; 3: 520–8.
7. Lamarche J, O'Hara G, Philippon F, et al. Molecular analysis of connexin 40 in the familial form of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 16: 1511–2.
8. Gollob MH, Jones DL, Krahn AD, et al. Somatic Mutations in the Connexin 40 Gene (GJA5) in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006; 25: 2677–88.
9. Tsai CT, Lai LP, Lin JL, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 13: 1640–6.
10. Yamashita T, Hayami N, Ajiki K, et al. Is ACE gene polymorphism associated with lone atrial fibrillation? *Jpn Heart J* 1997; 5: 637–41.
11. Scheinman MM. History of Wolff-Parkinson-White syndrome. *PACE* 2005; 2: 152–6.
12. Wessels A, Markman MW, Vermeulen JL, et al. The development of the atrioventricular junction in the human heart. *Circ Res* 1996; 1: 110–7.
13. Vidaillet HJ Jr, Pressley JC, Henke E, et al. Familial occurrence of accessory atrioventricular pathways (preexcitation syndrome). *N Engl J Med* 1987; 2: 65–9.
14. Ehtisham J, Watkins H. Is Wolff Parkinson White syndrome a genetic disease? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 11: 1258–62.
15. Gollob MH, Green MS, Tang A, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *New Engl J Med* 2001; 24: 1823–64.
16. Light PE, Wallace CH, Dyck JR. Constitutively-active AMP activated protein kinase regulates voltage-gated sodium channels in ventricular myocytes. *Circulation* 2003; 15: 1962–5.
17. Nam GB, Burashnikov A, Antzelevitch C. Cellular mechanisms underlying the development of catecholaminergic ventricular tachycardia. *Circulation* 2005; 21: 2727–33.
18. Hayes JJ, Sharma PP, Smith PN, et al. Familial atrioventricular nodal reentry tachycardia. *PACE* 2004; 1: 73–6.
19. Mestroni L. Genomic medicine and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 12: 2193–6.
20. Pritchett EL, Kowey P, Connolly S, et al. Antiarrhythmic efficacy of azimilide in patients with atrial fibrillation. Maintenance of sinus rhythm after conversion to sinus rhythm. *Am Heart J* 2006; 5: 1043–9.
21. Varro A, Biliczki P, Iost N, et al. Theoretical possibilities for the development of novel antiarrhythmic drugs. *Curr Med Chem* 2004; 1: 1–11.
22. Bauer A, Koch M, Kraft P, et al. The New selective I (Ks)-blocking agent HMR 1556 restores sinus rhythm and prevents heart failure in pigs with persistent atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2005; 3: 270–8.
23. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. A Meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 11: 1832–9.
24. Koźluk E, Kiliszek M, Małek Ł, et al. Kardiologia po Dyplomie. W druku.