

Inhibitory ACE, sartany a fibrilace síní

MUDr. Růžena Lábrová, Ph.D., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

Interní kardiologická klinika, LF MU a FN Brno

Fibrilace síní (FS) je nejčastější setrvalou arytmií. Je spojena se zvýšenou morbiditou, mortalitou a se sníženou kvalitou života. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a sartany redukují morbiditu a mortalitu u pacientů se srdečním selháním, cévním onemocněním a hypertenzí. Renin angiotenzin aldosteronový systém (RAAS) se také podílí na patofyziologii vzniku a udržení FS a jsou již data, že blokáda tohoto systému se uplatní v prevenci rekurence FS, a tím také sníží následky, které s sebou FS nese. Na vzniku a trvání FS se podílí celá řada rizikových faktorů a nelze vyloučit, že právě RAAS má klíčovou úlohu. Blokáda RAAS by měla být součástí terapeutické strategie FS, zvláště u vysoce rizikových pacientů, u kterých je přítomná arteriální hypertenze, ICHS, srdeční selhání, mají po infarktu myokardu nebo je přítomný diabetes mellitus. Zda by se měly blokátory RAAS podávat u lone FS, bez prokázaného organického postižení srdce nebo dokonce v rámci primární prevence FS, ukáže až čas.

Klíčová slova: fibrilace síní, síňová remodelace, upstream terapie, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II.

ACE inhibitors, sartans and atrial fibrillation

Atrial fibrillation is the most common sustained arrhythmia. It is associated with increased morbidity and mortality and decreased quality of life. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers reduce morbidity and mortality in patients with heart failure, vascular disease, and hypertension. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is involved in the pathophysiology of atrial fibrillation, and that RAAS blockade improves outcomes in atrial fibrillation merits plausibility. There are now mounting data to suggest that modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system might have an important role in the prevention of atrial fibrillation and its consequences. The development and maintenance of atrial fibrillation is highly complex, and the renin-angiotensin-aldosterone system may have a key role here. RAAS blockade should be part of the therapeutic management strategy for AF, especially in high risk patient populations with hypertension, IHD, heart failure, diabetes mellitus or after myocardial infarction. There is a question, if RAAS blockers should be given for lone AF without proved organic heart damage, or even as primary prevention of AF. So we have to wait for results of clinical studies with more patients.

Key words: atrial fibrillation, atrial remodelling, upstream therapy, angiotension-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers.

Interní Med. 2009; 11(7 a 8): 327–331

Fibrilace síní (FS) je nejčastější setrvalou tachyarytmií u člověka (1) a rozhodně nepatří k benigním arytmiím. Její incidence a prevalence stále narůstá. Její prevalence exponenciálně roste s věkem a ve věku nad 70 let může dosáhnout až 10 % (2). Nedávno publikované studie ukázaly trojnásobné zvýšení prevalence FS v posledních třech dekádách po úpravě na věk, pohlaví a přidružená onemocnění, takže její nárůst nelze vysvětlit pouze stárnutím populace. Tyto údaje ještě mohou být podhodnocené, protože až 70 % paroxysmů FS u jednotlivce mohou být asymptomatické. Předpokládá se, že v následujících padesáti letech se zvýší počet pacientů s FS 2,5–5krát (3–5), což se stává velkým problémem nejen ve zdravotnictví, ale i v sociální a ekonomické oblasti. U pacientů s FS se nejen snižuje kvalita života, ale je zvýšená morbidita i mortalita. Na dvojnásobné mortalitě u pacientů s FS se podílí převážně tromboembolické mozkové příhody a částečně i progresse srdečního selhání. Riziko mozkové příhody je u pacientů s FS 5krát vyšší než u zdravé populace. FS zhoršuje srdeční

selhání u pacientů s již přítomným organickým postižením srdce, u pacientů s funkční skupinou NYHA IV je prevalence FS až 50 %. Ale i sama FS může být příčinou srdečního selhání z důvodu elektrické, strukturální a mechanické remodelace myokardu (6, 7) (obrázek 1). Úspěšná léčba FS a obnovení sinusového rytmu potom vedou k částečnému zlepšení nebo úplné normalizaci funkce levé komory.

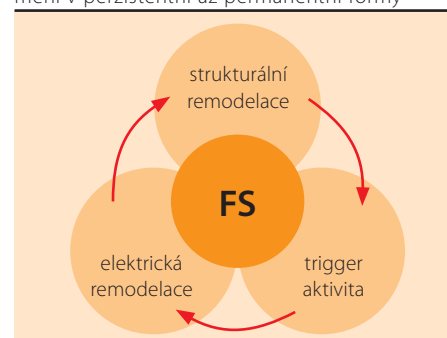
Terapií první volby u pacientů s FS stále zůstává farmakologická léčba. Účinnost antiarytmické léčby je většinou dočasná a nese s sebou řadu nežádoucích účinků, včetně život ohrožující proarytmie (8). Proarytmogenní efekt antiarytmika se pohybuje od 0 do 10 % a zvyšuje se se závažností strukturálního postižení srdce. U nejúčinnějšího antiarytmika amiodaronu se dají předpokládat vedlejší účinky až u 20 % pacientů. Nová antiarytmika se v klinické praxi významně neuplatnila. Slibné se ukazují výsledky klinických studií s dronedaronem. Pokud jsou pacienti významně symptomatictí s paroxysmální či jinou formou FS nebo nelze dosáhnout při perzistentní

či permanentní formě FS přiměřenou frekvenci komor, je nutné volit nefarmakologický přístup, radiofrekvenční katetrovou ablací (RFA).

„Upstream“ léčba FS

U jedinců, u kterých je velké riziko vzniku FS, by se měla zahájit určitá preventivní strategie, která by měla zabránit především vzniku nové

Obrázek 1. Schéma vývoje remodelace síní u FS. Modulující faktory, ale i FS sama vedou od trigger aktivity k elektrické a dále ke strukturální remodelaci myokardu síní. Tyto změny se stávají postupně ireverzibilní a paroxysmální formy FS se postupně mění v perzistentní až permanentní formy



FS, ale také se podílet na větší účinnosti zavedené antiarytmické terapie ke kontrole rytmu.

Tzv. upstream léčba vede k prevenci a také léčbě remodelace síní, která se podílí na vzniku a udržení FS. Stupeň remodelace je také důležitý z hlediska účinnosti léčby FS. Při pokročilejší remodelaci síní je menší pravděpodobnost k obnovení a udržení sinusového rytmu (SR), vznikají častější a delší ataky FS a následně paroxysmální FS přechází v chronické formy. Zabráněním remodelace síní se zvýší pravděpodobnost udržení SR, což také ukazují studie se síniovými defibrilátory, kdy časná léčba atak FS vedla ke snížení četnosti paroxysmů FS. Podle menších studií byly v upstream léčbě podávány statiny, kortikoidy, rybí olej a omega-3 vícenasyčené mastné kyseliny. V jedné studii byly podány statiny vs placebo u pacientů s ICHS, kdy statiny vedly ke statisticky významnému snížení rekurence FS, což bylo zřejmě důsledkem protizánětlivého účinku (9). Ve studii Dernellise byly podávány glukokortikoidy u perzistentní FS jako léčba zánětu, kdy po jejich podání ve srovnání s placebem došlo ke snížení CRP i rekurence FS (10). Další autoři podávali pacientům před a po provedeném aortokoronárním bypassu rybí olej (11). U pacientů, kterým byl podán rybí tuk, došlo k redukci vzniku FS o 54% ve srovnání s placebem. Pozitivní účinek této neantiarytmické léčby v rekurenci FS je ještě nutné prokázat na větších souborech pacientů.

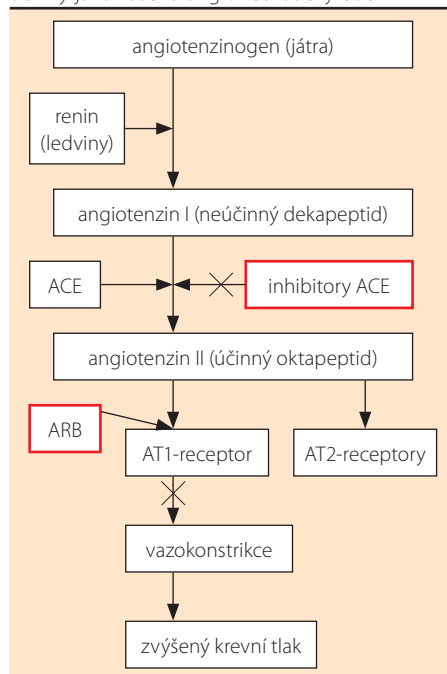
V upstream léčbě se nejvíce uplatňuje blokáda RAAS, a to především inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (inhibitory ACE) a blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II (ARB) (obrázek 2). U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním a zvláště s přítomnou dysfunkcí levé komory se zvyšuje aktivace RAAS, který se podílí na regulaci rovnováhy vodního prostředí, minerálů a dále reguluje cévní odpověď na poškození a zánět. V poslední době je prokázáno, že inhibitory ACE a ARB blokádou RAAS snižují kardiovaskulární morbiditu, mortalitu a zabraňují vzniku nové FS u pacientů se srdečním selháním, dysfunkcí levé komory a po srdečním infarktu, po mozkové příhodě a s přítomnou arteriální hypertenzí (12). Obě skupiny léků ovlivňují negativní působení angiotenzinu II na buňky.

V populaci je nejčastější rizikový faktor vzniku FS arteriální hypertenze. Na rozdíl od klinických studií, které sledovaly hospitalizované pacienty, kde hlavním etiologickým faktorem vzniku FS byla ischemická choroba srdeční (ICHS). FS a hypertenze jsou samostatné rizikové faktory vzniku mozkové příhody a ještě větší riziko je, pokud

jsou tyto faktory v kombinaci a obzvláště s přítomným diabetem mellitus a/nebo srdečním selháním (13). Přítomnost hypertenze u FS zvyšuje riziko mozkové příhody dvakrát. Hypertenze může vést k FS přes dilataci levé síně, ischemii a/nebo zvýšený tlak v levé síni, vyplývající ze snížené poddajnosti levé komory, obzvláště pokud je přítomná hypertrofie levé komory na podkladě hypertenze. Hypertenze může vést ke vzniku a progresi aterosklerózy koronárních tepen, jejímž důsledkem je vznik akutního srdečního infarktu s různým stupněm dysfunkce levé komory, který je velmi často provázen vznikem FS. Přemíra konzumace alkoholu může vést jak k hypertenzi, tak ke vzniku FS (14).

Hypertenze a FS mají mnoho společného v patofyziologických mechanismech vzniku. Hemodynamika snížené poddajnosti levé komory u diastolické dysfunkce levé komory vede k hypertenzi a ke zvýšenému napětí síní a následně k jejich dilataci. Zánětlivý proces také hraje důležitou

Obrázek 2. Syntéza angiotenzinu a možná inhibice jeho účinku. Angiotenzinogen se syntetizuje v játrech, renin v ledvinách. Renin je enzym, který konvertuje angiotenzinogen na angiotenzin I, což je neúčinný dekaeptid. Konverzí dekaeptidu – angiotenzinu I na oktaeptid – angiotenzin II se získává jedna z neúčinnějších presorických látek. Angiotenzin II se váže na specifický receptor AT₁, čímž se vyvolá mohutná přímá vasokonstrikce a stimuluje se také vyplavení aldosteronu a noradrenalinu. Abychom zabránili účinkům angiotenzinu II, používáme inhibitory ACE, které inhibují angiotenzin konvertující enzym. Druhou možností je podání kompetitivních antagonistů AT₁ (blokátorů AT₁ receptorů) – santonů, které tento receptor obsadí a tím zabrání působení angiotenzinu II. Inhibitory ACE brání rozpadu bradykininu a jeho zvýšenou koncentrací se mohou objevit jeho nežádoucí účinky jako kašel a angioneurotický edém



roli v etiologii obou chorob (15). Obě choroby jsou také protrombotickými stavy, které jsou rizikovými faktory vzniku mozkové příhody (16).

Na vzniku a trvání FS se podílí celá řada rizikových faktorů, ale nelze vyloučit, že právě RAAS má klíčovou úlohu. FS se podílí na vzniku dobře rozpoznatelných změn v síni, které jsou známé jako elektrická a strukturální remodelace. Na podkladě vývoje těchto změn potom FS vyvolává další FS. Mezi důležité skutečnosti elektrické remodelace u FS patří redukce vnitřního L-typu Ca²⁺, zkrácení síňové refrakterní periody, ztráta rychlosti adaptace a prodloužení síňové vodivosti (17). Strukturální remodelace je charakterizovaná síňovou dilatací a fibrózou, kdy depozita pojivové tkáně mezi myocyty síní vedou k ohraničeným elektrofyziologickým nehomogenitám, což zpomaluje vedení v síni a dává prostor ke vzniku mateřských reentry okruhů, které se podílí na vzniku a trvání FS (18). U FS má RAAS vliv jak na elektrickou, tak na strukturální remodelaci.

Strukturální remodelace

Vazebním místem pro angiotenzin II jsou AT₁ a AT₂ receptory. Stimulace AT₁ receptoru indukuje hypertrofii síňových myocytů, fibrózu, postihuje kontraktilitu síní vedoucí ke strukturální remodelaci. Zatímco stimulace AT₂ receptoru má účinek opačný, proliferativní procesy inhibuje.

Dvě různé studie ukázaly variabilní zastoupení subtypů receptorů pro angiotenzin II u paroxysmální a perzistentní FS. AT₁ receptorová deregulace potom souvisí s těžšími formami FS (19). Někteří autoři prokázali u perzistentní formy FS lokálně zvýšenou hladinu angiotenzin konvertujícího enzymu ve tkáni síní u pacientů s normální systolickou funkcí levé komory (20). Dalším důležitým mechanismem, kterým působí angiotenzin II na buněčné úrovni a vede k síňové remodelaci, je aktivace proteinkináz, které indukují apoptózu a fibrózu.

Elektrická remodelace

Angiotenzin II také modifikuje elektrofyziologii síní pomocí nepřímých vlivů na iontové kanály. Stimulace AT₁ receptorů aktivuje fosfolipázu C, která vede k inositol trifosfátem indukovanému uvolnění vápníku ze sarkoplazmatického retikula. Zvýšená hladina vápníku a redukce draslíku podporují zvyšování síňové refraktivity (21).

RAAS, zánět a fibrilace síní

Hromadí se důkazy z genetických studií, kvantifikace stanovených zánětlivých markerů

a histologické vzorky ukazují na významnou spojitost mezi zánětem a FS, na kterém se významně podílí aktivace RAAS. Angiotenzin II má některé prozánětlivé vlastnosti, jako aktivaci různých zánětlivých mediátorů, např. C-reaktivní protein, tumor nekrosis faktor alfa, interleukin 6, nukleární faktor kappa B a nukleární faktor alfa a také stimuluje infiltraci neutrofilů (22). Zvýšená síňová exprese angiotenzinu II je spojená se zvýšenou smrtí buněk síní a leukocytární infiltrací, což znovu podporuje těsné spojení mezi RAAS, zánětem a FS (23).

Další faktory spojující RAAS s FS

Existuje předběžný důkaz asociace mezi polymorfismem RAAS genu se zvýšeným rizikem vzniku FS (24). Dále pak angiotenzin II má i protrombotické vlastnosti, a tak může přispívat k protrombotické tendenci u FS, a tím se ještě u této arytmie zvyšuje riziko mozkové příhody (25).

Blokáda renin-angiotenzinového systému a FS

Vzhledem k tomu, že RAAS se významně podílí na vzniku a udržení FS, lze racionálně předpokládat, že blokáda RAAS inhibitory ACE a ARB může být prospěšná při léčbě FS. Nejvíce klinických dat bylo získáno z randomizovaných retrospektivních studií, které prokazují účinek inhibitorů ACE a ARB v prevenci FS. Většina z těchto studií nebyla primárně vytvořena s tímto cílem, a proto dostupná data byla získána z retrospektivní analýzy. Většina těchto studií nebyla placebem kontrolována.

Nedávno byla publikovaná metaanalýza 11 randomizovaných klinických studií s 56 308 pacienty, kde se sledoval účinek blokády RAAS na FS. 4 studie byly u pacientů s přítomným srdečním selháním, 3 u hypertoniků, 2 u pacientů po elektrické kardioverzi a 2 u pacientů po prodělaném infarktu myokardu (26). ACE inhibitory a ARB redukovaly celkové relativní riziko vzniku FS o 28 %. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v účinku obou skupin, inhibitorů ACE (28 %) a ARB (29 %).

Nejvýraznější byly výsledky ve studiích u pacientů se srdečním selháním (SS), např. při podání candesartanu u pacientů se srdečním selháním ve studii CHARM a podání valsartanu ve studii Val-HeFT (27, 28). U těchto pacientů se SS došlo ke snížení morbidit i mortality, ale také došlo k celkovému 44 % snížení relativního rizika vzniku FS. Autoři také zmínili jasný vztah mezi tíží srdečního selhání a větší aktivací RAAS systému a z toho vyplývající nutnost podání blokátorů RAAS v důsledné prevenci vzniku FS.

RAAS blokáda také snižuje incidenci FS při dysfunkci levé komory a po prodělaném infarktu myokardu (29). Ve studii TRACE byli zařazeni pacienti po infarktu myokardu s přítomnou dysfunkcí levé komory, kde trandolapril snížil incidenci FS o 47 % (30). Ve studii HOPE byl prokázán 2krát nižší výskyt FS u pacientů léčených po srdečním infarktu ramipilem než placebem (31). Ve studii SOLVD došlo během tříletého sledování u pacientů s dysfunkcí levé komory, kterým byl podán enalapril, ke snížení incidence FS o 77 % (32).

Dvě prospektivní randomizované studie, ale ne placebem kontrolované, prokázaly statisticky významnou redukci rekurence FS u pacientů po elektrické kardioverzi pro dlouhodobě perzistující FS při podávání inhibitoru ACE (enalaprilu) nebo ARB (irbesartanu). Obě studie zdokumentovaly významné snížení rekurence FS, kdy převážně došlo k ovlivnění časných recidiv FS (33). Někteří autoři popisují při blokádě RAAS inhibitory ACE nebo ARB po elektrické kardioverzi až 48 % redukci relativního rizika vzniku FS, ale s širokým intervalem spolehlivosti 21–65 %.

Jaký má význam blokáda RAAS na vznik FS u hypertenze? Souhrnná data ze tří hypertenzních studií LIFE (Losartan Intervention For Endpoints reduction in hypertension), CAPP (Captopril Prevention Project) a STOP-H-2 s podáváním enalaprilu (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2) redukovala vznik nově vzniklé FS. Studie STOP hodnotila i snížení rekurence FS, ale výsledky nevyšly statisticky významně, došlo k 12 % redukci relativního rizika. Nejlepších výsledků redukce vzniku FS se dosáhlo u hypertoniků s prokázanou hypertrofií levé komory ve studii LIFE. V substudii LIFE (LIFE new-onset AF substudy) byl podáván losartan nebo atenolol u hypertoniků s prokázanou hypertrofií levé komory, kde se předpokládá přítomnost diastolické dysfunkce levé komory. I když došlo k podobnému snížení krevního tlaku u 9193 pacientů ve větvi s ARB i betablokátořem, byla demonstrována významná redukce nově vzniklé FS ve skupině léčené losartanem. Po 4,8 letech losartan snížil incidenci FS o 33 % a následné CMP o 51 %; snížil kardiovaskulární mortalitu, CMP, infarkt myokardu o 42 % (34, 35). Z těchto výsledků můžeme přepokládat, že ARB oproti betablokátoři významně redukuje vznik nové FS a také snižuje protrombotické riziko.

Léčba hypertenze může mít stejné antihypertenzní účinky, ale liší se v efektivitě prevence FS (36). Pacienti s hypertenzí a přítomnou jakoukoliv formou FS by měli mít v medikaci inhibitory ACE nebo ARB, a to platí i pro hypertoniky, kteří mají vysoké riziko vzniku FS.

Mechanismus, kterým blokáda RAAS zabráni FS, zahrnuje snížení síňového napětí, snížení enddiastolického tlaku levé komory a následně tlaku levé síně, a tím předchází vzniku síňové fibrózy, modifikuje sympatický tonus, moduluje iontové proudy nebo mění refrakternost síně podobně jako přímé antiarytmické účinky. Inhibitory ACE snižují periferní cévní rezistenci a mají mírný venodilatační účinek. Způsobují pokles tlaku, ale nezvyšují baroreceptory zprostředkované zrychlení tepové frekvence. ARB na rozdíl od inhibitorů ACE účinkují, i když dojde k přeměně angiotenzinu I na angiotenzin II jinými cestami než prostřednictvím angiotenzin konvertujícího enzymu, například účinkem nespecifických tkáňových aminopeptidáz.

V experimentu bylo u psů navozeno srdeční selhání pětiletou rychlou síňokomorovou stimulací. Po podání inhibitoru ACE – enalaprilu došlo ke snížení hladiny angiotenzinu II a také se snížila aktivace proteinkinázy v síních. Došlo k redukci síňové fibrózy, abnormality vedení, vzniku a rekurence FS a také k trojnásobnému zkrácení trvání paroxysmu FS. U remodelace myokardu psů navozené rychlou síňokomorovou stimulací byl podán ARB – candesartan. Ukázalo se, že candesartan zkracuje síňovou refrakterní periodu a také snižuje fibrotizaci síní. Redukce hladiny angiotenzinu II a tím utlumení jeho potenciálních protrombotických účinků může také představovat důležitý mechanismus, kterým inhibitory ACE a ARB redukuje riziko ischemického iktu u FS. Inhibice RAAS brání několika mechanismy remodelaci myokardu, a tím brání vzniku a recidivě FS (37).

Inhibitory ACE nebo ARB snížením hladiny angiotenzinu II také omezují jeho prozánětlivý potenciál, což také pravděpodobně brání vývoji remodelace síní nebo při její přítomnosti vede k pozitivní zpětné remodelaci síně. Podle Cardina a kol. inhibitory ACE (enalapril) zabraňují zvýšení koncentrace angiotenzinu II, ovlivňují buněčnou apoptózu, ale nepostihují celkovou buněčnou smrt, leukocytární infiltraci a pouze redukuje, ale úplně neodstraňují tkáňovou fibrózu (23).

Nedávno byla publikovaná práce, která sledovala účinek samotného amiodaronu oproti kombinaci amiodaronu s losartanem u pacientů s lone paroxysmální FS. Lone FS je označení pro izolovanou FS bez prokázaného kardiovaskulárního onemocnění. V kombinační terapii došlo k významnému snížení výskytu paroxysmů FS ze 41 na 19 % a také ke zmenšení velikosti levé síně. Podobný pozitivní efekt mělo v klinických studiích i přidání enalaprilu a irbesartanu k amiodaronu (38).

Letos byla publikovaná menší studie z pracoviště v Miláně, kde byl sledován efekt podání inhibitorů ACE – ramiprilu oproti placebo v prevenci recidivy u pacientů s lone FS, kde nebyla přítomná hypertenze ani srdeční selhání u jinak zdravých osob, u kterých byla poprvé zjištěná FS, která byla vertována intravenózním podáním propafenonu. Po verzi byli pacienti randomizováni do skupiny s podáváním 5 mg ramiprilu a druhá skupina dostávala placebo. Pacienti byli sledováni 3 roky a každé 3 měsíce absolvovali EKG Holterovo monitorování. V ramiprilové větvi došlo ke statisticky významnému snížení recidiv FS než ve větvi podávání placebo. Závěrem konstatují, že ramipril je účinný v prevenci rekurence lone FS. Ale abychom mohli paušálně všem pacientům s prvním záchytem FS doporučit preventivní podávání inhibitorů ACE či ARB, je potřeba tyto účinky ještě ověřit na větším počtu pacientů (39).

V květnu 2009 byla ukončena klinická studie ACTIVE – irbesartanová větev (AF Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events). Hodnotila, jestli ARB – irbesartan, je nadřazený placebo. Irbesartan se přidává k zavedené antihypertenzní terapii a sleduje se vliv na prevenci vaskulárních příhod u asi 9000 pacientů s FS a také vliv na rekurenci FS (ACTIVE I).

Závěr

Data z randomizovaných klinických studií demonstrovala jasný účinek inhibitorů ACE a ARB v prevenci FS napříč spektrem kardiovaskulárních chorob. Ještě jsou potřeba další data z mezinárodních multicentrických dvojitě sledovaných placebem kontrolovaných klinických studií u pacientů s FS k potvrzení těchto účinků.

Zatímco máme klinická data z hlavně diskutovaného vlivu angiotenzinu II a jeho modulace inhibitory ACE a ARB, data vlivu blokady RAAS antagonistou aldosteronu chybí, ale jejich účinek může být také významný. Dále jsou potřeba klinická data u dalších podskupin pacientů, jako jsou jinak zdraví pacienti s lone-samotnou FS. Záležitost vztahu zánětu a FS a léčbu zánětu je také potřeba prokázat dalším výzkumem.

Blokáda RAAS by měla být součástí terapeutické strategie FS, zvláště u vysoce rizikových pacientů, u kterých je přítomná arteriální hypertenze, ICHS, srdeční selhání, mají po infarktu myokardu nebo je přítomný diabetes mellitus. Zda by se měly blokátory RAAS podávat u lone FS, bez prokázaného organického poškození srdce nebo dokonce v rámci primární prevence FS, nám poví až výsledky klinických studií s větším počtem pacientů.

Práce byla podpořena grantem VVZ MŠMT 0021622402 a grantem IGA MZ NR 9337–3, IGA MZ IA 8606–5.

Literatura

1. Lévy S, Breithardt G, Campbell RWF, et al. Atrial fibrillation: Current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1998; 19: 1294–1320.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001; 285: 2370–2375.
3. Lábrová R. Epidemiologie fibrilace síní. Kardiolog 2007; 5 (1): 6–10.
4. Tsang TS, Petty GW, Barnes ME, et al. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 93–100.
5. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, et al. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: the Framingham Study. Am Heart J 1996; 131: 790–795.
6. Ehrlich JR, Nattel S, Hohnloser SH. Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets. J Cardiovascular Electrophysiol 2002; 13: 339–405.
7. Lábrová R, Špinar J. Srdeční selhání a fibrilace síní. Cor Vasa 2008; 50 (10): 385–392.
8. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 913–920.
9. Young-Xu Y, Jabbar S, Goldberg R, et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 2003; 92: 1379–1383.
10. Dernellis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. Eur heart J 2004; 25 (13): 1100–1107.
11. Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, et al. N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1723–1728.
12. Freestone B, Beevers DG, Lip GY. The renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation: a new therapeutic target? J Hum Hypertens 2004; 18: 461–465.
13. Gage BF, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001; 285: 2864–2870.
14. Bautista LE. Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence. J Hum Hypertens 2003; 17: 223–230.
15. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, et al. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. J Hum Hypertens 2005; 19: 149–154.
16. Lip GYH. Hypertension and the prothrombotic state. J Hum Hypertens 2000; 14: 687–690.
17. Hertervig EJ, et al. Evidence for electrical remodelling of the atrial myocardium in patients with atrial fibrillation. A study using the monophasic action potential recording technique. Clin Physiol Funct Imaging 2002; 22: 8–12.
18. Schotten U, et al. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. Circulation 2001; 103: 691–698.
19. Goette A, et al. Regulation of angiotensin II receptors subtypes during atrial fibrillation in humans. Circulation 2000; 101: 2678–2681.
20. Goette A, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1669–1677.
21. Sanders P, Morton JB, Kistler PM, et al. Electrophysiological and electroanatomic characterization of the atria in sinus node disease: evidence of diffuse atrial remodelling. Circulation 2004; 109: 363–368.

22. Das UN. Is angiotensin-II an endogenous pro-inflammatory molecule? Med Sci Monit 2005; 11: 155–162.
23. Cardim S, et al. Evolution of the atrial fibrillation substrate on experimental congestive heart failure: angiotensin dependent and-independent pathways. Cardiovasc Res 2003; 60: 315–325.
24. Tsai CT, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation. Circulation 2004; 109: 1640–1646.
25. Brown NJ, Vaughan DE. Prothrombotic effect of angiotensin. Adv Intern med 2000; 45: 419–429.
26. Healey JS, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1832–1839.
27. Magioni AP, et al. Val HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val HeFT). Am Heart J 2005; 149: 548–557.
28. Olsson LG, Swedberg K, Duchampe A, et al. Atrial fibrillation and risk of clinical event in chronic heart failure with and without left ventricular dysfunction: results from the CHARM program. J Am Coll Cardiol 2006; 46: 1997–2004.
29. Špinar J, Vitovec J. Inhibitory ACE, nebo sartany v léčbě pacientů po infarktu myokardu. Cor Vasa 2009; 51: 103–111.
30. 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.
31. The HOPE investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. NEJM 2000; 342: 145–153.
32. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. Insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. Circulation 2003; 107: 2926–2931.
33. Ueng KC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of prospective and controlled study. Eur Heart J 2003; 24: 2090–2098.
34. Wachtel K, Hornestam B, Lehko M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Losartan Intervention For Endpoints reduction in hypertension (LIFE) study. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 705–711.
35. Wachtel K, Lehko M, Olsen MH, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: The Losartan Intervention For Endpoints reduction in hypertension (LIFE) study. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 712–719.
36. Špinar J, Vitovec J. Losartan – víc než pokles krevního tlaku. Kardiolog Rev 2006; 8: 115–120.
37. Lip D, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. Circulation 2001; 104: 2608–2614.
38. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JMG, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation. Circulation 2002; 106: 331.
39. Belluzzi F, Sernesi L, Preti P, et al. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 24–29.

MUDr. Růžena Lábrová, Ph.D.
Interní kardiologická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
labrova@seznam.cz

