

Nadciśnienie tętnicze i migotanie przedsionków — profilaktyka

Sverre E. Kjeldsen¹, Tonje A. Aksnes¹, Roland E. Schmieder²

¹Department of Cardiology, Ullevaal University Hospital, Oslo, Norwegia

²Department of Nephrology, University Hospital, Erlangen, Niemcy

Przedrukowano za zgodą z: *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2009*; 10: No. 42

MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW W NADCIŚNIENIU TĘTNICZYM

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) jest najczęstszym typem utrwalonej arytmii serca i wiąże się z występowaniem wielu chorób serca. Częstość tego schorzenia podwaja się w każdej dekadzie po 50. roku życia i sięga 10% u pacjentów powyżej 80. roku życia [1]. Obecność nadciśnienia tętniczego powoduje, że ryzyko rozwinięcia AF u mężczyzn i kobiet wzrasta odpowiednio 1,4- i 1,5-krotnie [1]. Pacjentów z AF cechuje również podwyższone ryzyko zachorowalności i śmiertelności sercowo-naczyniowej. Powszechne występowanie nadciśnienia tętniczego sprawia, że znacznie częściej niż jakikolwiek inny czynnik ryzyka przyczynia się ono do rozwoju AF [1]. Nadciśnienie tętnicze wiąże się z przerostem lewej komory, osłabionym napelnianiem komorowym, spowolnieniem szybkości przewodzenia przedsionkowego, zmianami strukturalnymi oraz powiększeniem lewego przedsionka. Wszystkie te zmiany w budowie i fizjologii serca sprzyjają roz-

wojowi AF oraz zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

W poniższej pracy autorzy dokonali przeglądu możliwych mechanizmów podwyższonego ryzyka AF u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz przeanalizowali skuteczność różnych metod leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Nadciśnienie tętnicze jest rozpoznawczym, niezależnym oraz potencjalnie modyfikowalnym czynnikiem ryzyka rozwoju AF [1]. Ryzyko względne (RR, *relative risk*) rozwinięcia AF u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obliczono na 1,4–2,1 — to wartość umiarkowana w porównaniu, na przykład, z niewydolnością serca czy wadami zastawkowymi, w przypadku których względne ryzyko rozwoju AF kształtuje się na poziomie odpowiednio 6,1–17,5 oraz 2,2–8,3 [2]. Jednak, ze względu na duże rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego, to najważniejszy czynnik ryzyka. Ostatnie badania wskazują, że ważniejszym czynnikiem ryzyka może być podwyższone ciśnienie tętna. W badaniu *Framingham* podwyższone ciśnienie skurczowe było związane z wystąpieniem AF, a zależność ta okazała się nawet wyraźniejsza, gdy do modelu statystycznego dodano niskie ciśnienie rozkurczo-

we z towarzyszącym efektem wysokiego ciśnienia tętna [3]. Inne znane czynniki ryzyka występowania AF to: przerost lewej komory serca, rozmiar lewego przedsionka, niewydolność serca, wady zastawkowe (szczególnie zastawki mitralnej) oraz choroba niedokrwienna serca, częstość rytmu serca, płeć, cukrzyca, nadczynność tarczycy, poważne zakażenie, patologie układu oddechowego, udar mózgu, otyłość, nadużywanie alkoholu i palenie tytoniu [4]. Niedawno rozpoznano nowe czynniki ryzyka wystąpienia AF, takie jak bezdech senny, procesy zapalne oraz czynniki genetyczne [5].

Izolowane AF definiuje się jako migotanie przedsionków u osób poniżej 60. roku życia, u których klinicznie lub echokardiograficznie nie stwierdzono chorób serca ani układu oddechowego, włączając nadciśnienie tętnicze [6]. Biorąc pod uwagę zagrożenie powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi oraz śmiertelność, rokowania u tych pacjentów są pomyślne [6]. Współwystępowanie nadciśnienia tętniczego często nie stwierdza się u pacjentów z izolowanym AF z powodu niekompletnych badań diagnostycznych (np. brak 24-godz. ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia tętniczego) albo jednoczesnego stosowania β -adrenolityków lub antagoni-

Adres do korespondencji:

Prof. Sverre E. Kjeldsen
Dept. of Cardiology, Ullevaal University Hospital
N-0407 Oslo, Norway
e-mail: s.e.kjeldsen@medisin.uio.no
Copyright © by European Society of Hypertension
Tłumaczenie: Agnieszka Święcicka
Wydanie polskie: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.

stów wapnia, które również wykazują działanie przeciwnadciśnieniowe [5].

Samo AF powoduje elektryczny i strukturalny remodeling serca, wpływa na występowanie kolejnych incydentów AF oraz ich utrwalenie. Sugeruje się ważny udział angiotensyny II w procesie remodelingu przedsionkowego. Zaobserwowano obiecujące wyniki w zakresie wpływu blokerów układu renina–angiotensyna (RA), takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) oraz antagoniści receptora angiotensyny II (ARB, *angiotensin II receptor blocker*), na zmniejszenie częstości AF w badaniach nad niewydolnością serca i nadciśnieniem tętniczym [7].

WYSTĘPOWANIE NOWYCH PRZYPADKÓW AF W BADANIACH NAD NADCIŚNIENIEM Z ZASTOSOWANIEM BLOKERÓW UKŁADU RA

Dotychczas nie przeprowadzono żadnego prospektywnego badania, w którym oceniono by wpływ blokady układu RA na rozwój AF jako pierwotny punkt końcowy, ale dokonano kilku wtórnych analiz dużych randomizowanych badań. Pojawiają się jednak pewne ograniczenia w ocenie występowania nowych przypadków AF w tych badaniach, ponieważ nie zaprojektowano ich, aby analizować to zagadnienie jako pierwotny punkt końcowy. Również przyjęte w badaniach definicje i ocena AF wykazują istotne różnice. Roczna ocena zapisów EKG sprzyja niedoszacowaniu częstości AF (choć nie różni się między badanymi grupami). W trwających obecnie badaniach występowanie nowych przypadków AF jest predefiniowanym punktem końcowym, a ich elementem jest telefoniczne monitorowanie EKG w celu rozpo-

znawania bezobjawowego AF. W kilku badaniach nad inhibitorami ACE, prowadzonych nad nadciśnieniem tętniczym, opisywano wpływ leków z tej grupy na AF. Ponieważ badań nie zaprojektowano w celu dokładnej analizy AF, obserwacje te należy traktować raczej jako przypadkowe odkrycia — bez istotnych efektów blokady układu RA [8, 9].

W badaniu *Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE)* ponad 9000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz cechami przerostu lewej komory serca w badaniu EKG przydzielono metodą randomizacji do grupy leczonej atenololem (β -adrenolitykiem) lub do grupy leczonej losartanem (ARB). W obu grupach osiągnięto zbliżone obniżenie ciśnienia tętniczego [10]. Do analizy AF włączono 8851 pacjentów bez wcześniejszego wywiadu AF oraz ze stwierdzonym wyjściowo rytmem zatokowym [11]. Na podstawie rocznej analizy EKG, prowadzonej w jednym ośrodku w trakcie trwającego średnio 4,8 roku badania, nowe przypadki AF stwierdzono u 371 z tych pacjentów, w tym u 221 z grupy leczonej atenololem i u 150 z grupy, w której stosowano losartan [11]. Oznacza to, że randomizacja do grupy leczonej ARB była związana z redukcją względnego ryzyka wystąpienia nowych przypadków AF o 33%, niezależnie od innych czynników ryzyka ($p < 0,001$) [11]. U pacjentów, u których wystąpiło AF, ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych było 2-krotnie wyższe, ryzyko udaru mózgu wzrosło 3-krotnie i byli oni 5-krotnie częściej hospitalizowani z powodu niewydolności serca, nawet po przystosowaniu względem kowariancji [11].

W badaniu *Valsartan Antihypertensive long-term use evaluation (VALUE)*

ponad 15 000 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, z nadciśnieniem tętniczym, poddano terapii amlodipiną (antagonistą wapnia) lub losartanem (ARB), a nowe przypadki AF były wtórnym predefiniowanym punktem końcowym. Badania EKG przeprowadzano co roku, a wyniki poddano centralnej analizie [12]. W trakcie trwającego średnio 4,2 roku badania częstość przynajmniej jednego udokumentowanego w EKG epizodu AF wynosiła 3,67% w grupie leczonej walsartanem oraz 4,34% u chorych przyjmujących amlodipinę, co dało iloraz szans wynoszący 0,84 (0,713–0,997; $p = 0,0455$) [12]. Częstość przetrwałego AF wynosiła 1,35% u pacjentów w grupie przyjmującej walsartan i 1,97% u chorych w grupie leczonej amlodipiną, skutkiem czego nieskorygowany wskaźnik ryzyka wynosił 0,68 (0,525–0,889; $p = 0,0046$). Biorąc pod uwagę potencjalne kowariancje zakłócające (wiek, obecność choroby wieńcowej w historii choroby, przerost lewej komory), zmniejszenie częstości AF w przypadku leczenia ARB było istotne [12].

W badaniu, w którym porównywano wpływ różnych leków przeciwnadciśnieniowych na nawrót AF, 369 pacjentów z umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym oraz rytmem zatokowym (ale z ≥ 2 incydentami AF w ciągu ≥ 6 ostatnich miesięcy) przydzielono losowo, metodą podwójnie ślepej próby, do grup poddanych przez rok terapii ARB (walsartanem), inhibitorem ACE (ramipilem) lub antagonistą wapnia (amlodipiną) [13]. Ryzyko ponownego wystąpienia AF znacznie obniżono, stosując leczenie blokerami układu RA (ARB i inhibitorem ACE), w porównaniu z wynikami w grupie leczonej antagonistą wapnia, chociaż skuteczność w obni-

zaniu ciśnienia tętniczego była podobna [13]. Zgodnie z tym, w badaniu *Ongoing Telmisartan alone and in combination with Ramipril global endpoint trial* (ONTARGET), około 69% pacjentów miało nadciśnienie tętnicze i nie zauważono żadnej istotnej różnicy pod względem liczby nowych przypadków AF u chorych poddanych leczeniu inhibitorem ACE — ramiprilem, ARB — telmisartanem lub terapii skojarzonej (inhibitor ACE + ARB) [14].

W kilku mniejszych badaniach przeanalizowano wpływ blokady układu RA, w połączeniu z amiodaronem podawanym po kardiowersji elektrycznej, u chorych z AF. W badaniu, w którym 154 pacjentów objęto randomizacją do badania otwartego z zastosowaniem irbesartanu (ARB), czas do kolejnego nawrotu AF wydłużył się i prawdopodobieństwo całkowitego wyeliminowania epizodów AF było większe w przypadku zastosowania terapii irbesartanem w połączeniu z amiodaronem niż gdy zastosowano leczenie samym amiodaronem (80% v. 56%; $p = 0,007$) [15]. W podgrupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (< 50%) pojawiła się tendencja wskazująca, że leczenie irbesartanem i amiodaronem było skuteczniejsze w obniżaniu liczby nawrotów AF niż leczenie samym amiodaronem. Redukcja RR wynosiła 0,49 (0,11–2,06) [15]. Zastosowanie ARB było jedyną istotną zmienną związaną z utrzymaniem rytmu zatokowego po kardiowersji w analizie wielozmiennej [15]. W innym badaniu, przeprowadzonym przez Ueng i wsp. [16], dołączenie enalaprilu (inhibitora ACE) do leczenia amiodaronem pozwoliło na długoterminowe utrzymanie rytmu zatokowego.

W badaniu, do którego włączono 213 pacjentów z łagodnym nadciś-

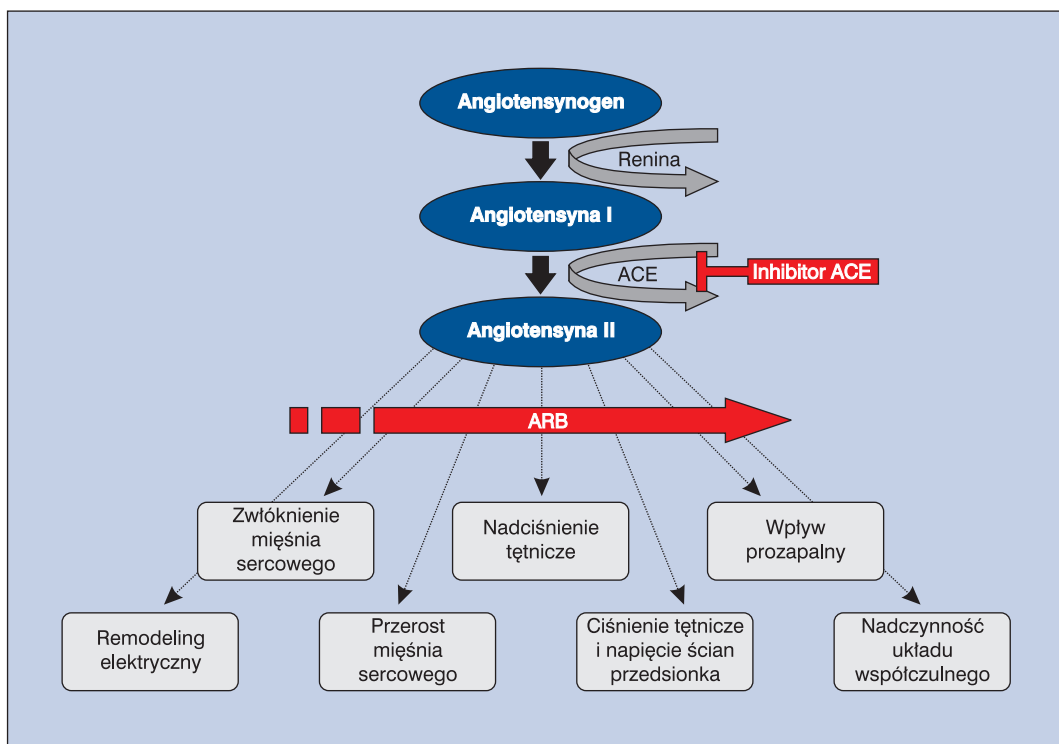
nieniem tętniczym i napadowym AF leczonych amiodaronem, dodatkowa terapia losartanem (ARB) w ciągu roku spowodowała znacząco niższy wskaźnik liczby nawrotów AF w porównaniu z grupą chorych leczonych amlodipiną (antagonista wapnia) — odpowiednio 13 pacjentów *versus* 39 chorych ($p < 0,01$) [17]. Skuteczność leczenia samym ARB, bez pomocniczej terapii antyarytmicznej przed kardiowersją elektryczną AF, analizowano w badaniu *Candesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation* (CAPRAF) [18]. W tym badaniu tylko 25–35% pacjentów miało nadciśnienie tętnicze i nie stwierdzono żadnej istotnej statystycznie różnicy w zakresie liczby przypadków ponownego wystąpienia AF między obydwoimi sposobami leczenia [18]. Dlatego wpływ blokady układu RA na ponowne występowanie AF bez dodatkowego leczenia przeciwnadciśnieniowego i antyarytmicznego nie jest dokładnie poznany. W najnowszym badaniu *Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico–Atrial Fibrillation* (GISSI-AF) zastosowanie ARB w ramach prewencji wtórnej również nie zapobiegło nawrotom AF [19].

Możliwe mechanizmy wpływu blokerów układu RA na obniżenie częstości AF przedstawiono na rycinie 1 — mogą wywierać wpływ niehemodynamiczny, a także hemodynamiczny, na przykład przez obniżenie ciśnienia tętniczego *per se* [20]. Zmniejszenie przerostu lewej komory serca przez blokery układu RA może poprawić hemodynamikę lewej komory oraz obniżyć ryzyko rozwoju AF. Sugeruje się również inne, poza obniżającym ciśnienie tętnicze, mechanizmy działania antyarytmicz-

nego, na przykład: wpływ na czynność kanałów jonowych, zmniejszenie dyspersji załamka P, ograniczenie zwłóknienia mięśnia sercowego, redukcję napięcia ścian, poszerzenia lewego przedsionka oraz modulację czynności układu współczulnego [7]. Blokada układu RA może również spowodować efekt oszczędzający potas, co może obniżać ryzyko tachyarytmii. Sugeruje się również bezpośrednio antyarytmiczne działanie tych leków. Leki z grupy ARB wpływają na produkcję angiotensyny II — zarówno zależnej, jak i niezależnej od ACE poprzez bezpośrednią blokadę receptora, natomiast inhibitory ACE hamują ACE w sposób konkurencyjny, co oznacza, że ich działanie może być zniesione przez wzrost stężenia reniny podczas leczenia przeciwnadciśnieniowego. Powyższe obserwacje nie są definitywnym wskazaniem do stosowania blokerów układu RA w celu zapobiegania AF, ale uważa się, że należy rozważyć ich podawanie pacjentom z nawracającym AF, szczególnie w przypadku obecności innych wskazań, takich jak nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca lub cukrzyca [21].

WYSTĘPOWANIE AF W BADANIACH, W KTÓRYCH STOSOWANO INNY TYP TERAPII PRZECIWNADCIŚNIENIOWEJ

Ostatnio kwestionuje się stosowanie β -adrenolityków jako leków pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego [21]. Jednak znany jest wpływ leków z tej grupy na kontrolę częstości rytmu w AF oraz potencjalny wpływ na zachowanie rytmu zatokowego, zwłaszcza w niewydolności serca oraz we wczesnej opiece po operacji serca [22, 23]. W metaanalizie, której poddano prawie 12 000 cho-



Rycina 1. Możliwy mechanizm ograniczenia występowania nowych przypadków migotania przedsionków (AF, atrial fibrillation) oraz nawrotu AF poprzez blokadę układu renina–angiotensyna (udostępniono za zgodą; *Seminars in Cardiology* [19]); ACE (angiotensin-converting enzyme) — enzym konwertazy angiotensyny; ARB (angiotensin II receptor blocker) — antagonist receptoru angiotensyny II

rych ze skurczową niewydolnością serca (ok. 90% otrzymywało blokery układu RA), β -adrenolityki znacznie zmniejszały częstość ponownych przypadków AF oraz obniżyły ryzyko względne o 27% (RR 0,61–0,86; $p < 0,001$) [22]. Nieselektywny β -adrenolityk, sotalol, jest skuteczny w utrzymywaniu rytmu zatokowego, ale działa również proarytmicznie i nie zaleca się jego stosowania w terapii przeciwnadciśnieniowej. Potencjalnymi mechanizmami działania selektywnych β -adrenolityków w zakresie obniżenia ryzyka występowania AF może być zapobieganie niekorzystnemu remodelingowi i niedokrwieniu, obniżenie napięcia układu współczulnego lub przeciwdziałanie β -adrenergicznemu skróceniu potencjału czynnościowego, które w przeciw-

nym razie mogłoby się przyczynić do utrwalenia AF [22].

Antagoniści wapnia to heterogenna grupa leków o właściwościach przeciwnadciśnieniowych. Niedihydropirydyny, takie jak diltiazem i wera-pamil, są stosowane w celu spowolnienia rytmu komór w AF. Nad wera-pamilem prowadzono dodatkowe badania dotyczące jego skuteczności w zachowywaniu rytmu zatokowego po kardiowersji. Leki obniżające stężenie wapnia mogłyby, teoretycznie, zmniejszać przeciążenie jego nadmiarem w wywołanym tachykardią elektrycznym remodelingu przedsionka [24]. Wyniki badań są jednak niejednoznaczne. W badaniu VALUE lek z grupy ARB — walsartan — wykazywał większą skuteczność w zapobieganiu nowym incydom AF niż

amlodipina — lek z grupy antagonistów wapnia [12].

Diuretyki są często dołączane do leczenia przeciwnadciśnieniowego, ale ich wpływ na częstość incydentów AF nie był szczegółowo badany. W badaniu *Veteran Affairs Cooperative Study on Single-Drug Therapy in Mild-Moderate Hypertension*, w którym porównywano skuteczność różnych leków przeciwnadciśnieniowych, stwierdzono, że hydrochlorotiazyd powodował lepsze efekty w obniżaniu masy lewej komory oraz skuteczniej zmniejszał rozmiar lewego przedsionka w porównaniu z innymi lekami [25, 26]. Wiadomo, że masa lewej komory i rozmiar lewego przedsionka są czynnikami ryzyka AF, ale nieznanym jest ich wpływ na wystąpienie pierwszego epizodu AF.

WNIOSKI

Migotanie przedsionków oraz nadciśnienie tętnicze są szeroko rozpowszechnionymi i często współistniejącymi stanami chorobowymi, związanymi ze znaczną zachorowalnością i śmiertelnością. Intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza blokerami układu RA, może odwrócić zmiany strukturalne w sercu, opóźnić lub zapobiec rozwojowi AF i jego nawrotom oraz obniżyć ryzyko występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych. Profilaktyka pierwotna jest nową strategią w leczeniu AF, ponieważ dawniej znacznie częściej skupiano się na zapobieganiu niekorzystnym skutkom oraz na kontroli częstości i rodzaju rytmu serca. Jednak, ze względu na starzenie się populacji, szacuje się, że liczba pacjentów z AF wzrośnie 2,5-krotnie w okresie najbliższych 50 lat [27]. Dlatego nacisk na profilaktykę pierwotną, połączoną z optymalnym leczeniem przeciwnadciśnieniowym, może być w przyszłości niezmiernie istotny dla zmniejszenia zachorowalności, śmiertelności oraz wydatków na opiekę zdrowotną.

PIŚMIENNICTWO

- Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82 (8A): 2N–9N.
- Healey J.S., Connolly S.J. Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91 (10A): 9G–14G.
- Mitchell G.F., Vasani R.S., Keyes M.J. i wsp. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2007; 297 (7): 709–715.
- Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. i wsp. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271 (11): 840–844.
- Schoonderwoerd B.A., Smit M.D., Pen L., Van G.I. New risk factors for atrial fibrillation: causes of 'not-so-lone atrial fibrillation'. *Europace* 2008; 10 (6): 668–673.
- Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. i wsp. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation — executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (4): 854–906.
- Aksnes T.A., Flaa A., Strand A., Kjeldsen S.E. Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin II-receptor blockers in the treatment of hypertension and heart failure. *J. Hypertens.* 2007; 25 (1): 15–23.
- Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. i wsp. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354 (9192): 1751–1756.
- Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. i wsp. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353 (9153): 611–616.
- Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359 (9311): 995–1003.
- Wachtell K., Lehto M., Gerds E. i wsp. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45 (5): 712–719.
- Schmieder R.E., Kjeldsen S.E., Julius S. i wsp. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J. Hypertens.* 2008; 26 (3): 403–411.
- Fogari R., Derosa G., Ferrari I. i wsp. Effect of Valsartan and Ramipril on Atrial Fibrillation Recurrence and P-wave dispersion in Hypertensive Patients With Recurrent Symptomatic Lone Atrial Fibrillation. *Am. J. Hypertens.* 2008; 21 (9): 1034–1039.
- Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. i wsp. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (15): 1547–1559.
- Madrid A.H., Bueno M.G., Rebollo J.M. i wsp. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106 (3): 331–336.
- Ueng K.C., Tsai T.P., Yu W.C. i wsp. 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 (23): 2090–2098.
- Fogari R., Mugellini A., Destro M. i wsp. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006; 47 (1): 46–50.
- Tveit A., Grundvold I., Olufsen M. i wsp. Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2007; 120 (1): 85–91.
- GISSI-AF Investigators, Disertori M., Latini R., Barlera S. i wsp. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1606–1617.
- Aksnes T.A., Strand A.H., Flaa A., Kjeldsen S.E. Prevention of new-onset atrial fibrillation with blockade of the renin-angiotensin system. *Seminars in Cardiology* 2006; 12: 125–135.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25 (6): 1105–1187.
- Nasr I.A., Bouzamondo A., Hulot J.S. i wsp. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (4): 457–462.
- Bradley D., Creswell L.L., Hogue C.W. Jr. i wsp. Pharmacologic prophylaxis: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 2005; 128 (supl. 2): 39S–47S.
- Van Noord T., Van Gelder I., Tieleman R.G. i wsp. VERDICT: the Verapamil versus Digoxin Cardioversion Trial: A randomized study on the role of calcium lowering for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001; 12 (7): 766–769.
- Gottdiener J.S., Reda D.J., Massie B.M. i wsp. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Circulation* 1997; 95 (8): 2007–2014.
- Gottdiener J.S., Reda D.J., Williams D.W. i wsp. Effect of single-drug therapy on reduction of left atrial size in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. *Circulation* 1998; 98 (2): 140–148.
- Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. i wsp. 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 (18): 2370–2375.