

Przeciwwarytmiczne właściwości inhibitorów konwertazy angiotensyny

Małgorzata Szwoch, Grzegorz Raczak

II Katedra Kardiologii Kliniki Kardiologii i Elektroterapii Serca Akademii Medycznej w Gdańsku

Klasyczne leki przeciwwarytmiczne, stosowane w prewencji nagłej śmierci sercowej, przyniosły rozczarowanie. W związku z tym zwrócono uwagę na leki o potencjalnym działaniu przeciwwarytmicznym — inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). W badaniach klinicznych wykazano, że zapobiegają one arytmiom komorowym oraz, co najważniejsze, nagłym zgonom sercowym. Te korzystne efekty dotyczyły przede wszystkim chorych z niewydolnością serca i po ostrym zawale serca. W wytycznych *European Society of Cardiology (ESC)* zaleca się stosowanie inhibitorów ACE w celu prewencji nagłej śmierci sercowej w tych grupach pacjentów, nadając im najsilniejszą klasę zaleceń (klasa IA).

Stosowane w ciągu ostatnich 3 dekad leki przeciwwarytmiczne, leczenie chirurgiczne i ablacja umożliwiły utrzymanie rytmu zatokowego u wielu pacjentów z migotaniem przedsionków. Jednak żadna z powyższych metod nie wpływa na remodeling przedsionka, który powoduje występowanie tej arytmii. Strategia terapii migotania przedsionków obejmująca stosowanie inhibitorów ACE pozwala na redukcję strukturalnych i elektrofizjologicznych zmian w przedsionkach odpowiedzialnych za powstawanie arytmii. W badaniach klinicznych wykazano, że inhibitory ACE zmniejszają częstość występowania migotania przedsionków, zwłaszcza u chorych z niewydolnością serca. W aktualnych wytycznych *American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology (ACC/AHA/ESC)* z 2006 roku po raz pierwszy wspomniano o możliwości prewencji migotania przedsionków za pomocą inhibitorów ACE.

Słowa kluczowe: nagła śmierć sercowa, migotanie przedsionków, inhibitory konwertazy angiotensyny

ZAPOBIEGANIE ARYTMIIOM KOMOROWYM I NAGŁYM ZGONOM SERCOWYM

Klasyczne leki przeciwwarytmiczne podlegają obecnie krytyce. Już na początku lat 90. XX wieku stwierdzono, że leki przeciwwarytmiczne należące do klasy I według Vaughana i Williamsa — enkainid i flekainid — stosowane u chorych po zawale serca, powodują wzrost ryzyka śmierci w porównaniu z podawaniem placebo [1]. Podobne efekty obserwowano, stosując d-sotalol — prawoskrętny

izomer o właściwościach wyłącznie klasy III [2]. Dlatego substancja ta nie jest zarejestrowana do użytku klinicznego. Z kolei postać posiadająca rejestrację — d/l-sotalol (wykazujący dodatkowe działanie blokujące receptory β), chociaż nie powodowała wzrostu śmiertelności, to jednak nie była bardziej skuteczna niż placebo [3]. Także najbardziej obiecujący spośród wszystkich leków przeciwwarytmicznych — amiodaron — w najnowszym randomizowanym, wielośrodowym badaniu obejmującym ponad 2,5 tys. osób z niewydolnością serca obciążonych podwyższonym ryzykiem nagłej śmierci sercowej (II–III klasa niewydolności wg *New York Heart Association [NYHA]*; frakcja wyrzutowa [EF, *ejection fraction*] $\leq 35\%$), nie powodował dłuższego przeżycia w porównaniu z placebo. Zatem najskutecz-

Adres do korespondencji:

dr med. Małgorzata Szwoch
II Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca AMG
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
tel.: 0 58 349 39 10, faks: 0 58 349 39 20, tel. kom.: 604 110 163
e-mail: mszwoch@mp.pl

niejszą metodą w zapobieganiu nagłej śmierci sercowej pozostaje implantacja kardiowertera-defibrylatora [4]. Jednak w obecnych warunkach, ze względu na zbyt wysoki koszt urządzenia, nie jest możliwe wykonywanie tego zabiegu u wszystkich osób obciążonych podwyższonym ryzykiem nagłego zgonu sercowego. W związku z tym warto zwrócić uwagę na leki wykazujące potencjalne działanie przeciwarrytmiczne, które nie powodują niepożądanych działań klasycznych leków przeciwarrytmicznych. Do takich leków, obok β -adrenolityków i antagonistów aldosteronu, należą inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*).

Obecnie bierze się pod uwagę kilka mechanizmów, które mogą być odpowiedzialne za przeciwarrytmiczne działanie inhibitorów ACE:

- w zapobieganiu arytmii komorowym bardzo ważne jest przesunięcie równowagi współczulno-przywspółczulnej na korzyść przywspółczulnej; leki z tej grupy powodują zarówno wzrost napięcia nerwu błędnego, jak i spadek napięcia układu współczulnego; zmniejszenie aktywacji współczulnej odbywa się przez nasilenie wychwytu zwrotnego i zmniejszenie uwalniania noradrenaliny z zakończeń nerwowych, przez wpływ na ośrodkowy układ nerwowy oraz dzięki zahamowaniu przekształcania angiotensyny I w angiotensynę II przez inhibitory ACE;
- w zapobieganiu komorowym zaburzeniom rytmu nie mniej ważne jest działanie przeciwniedokrwienne; od dawna wiadomo, że jest to podstawowy mechanizm działania leków β -adrenolitycznych, ostatnio zwraca się uwagę, że takie właściwości wykazują także inhibitory ACE; dzięki zmniejszeniu stężeń angiotensyny II i aldosteronu oraz ograniczeniu rozpadu bradykininy i zwiększeniu powstawania prostaglandyn poprawia się funkcja śródbłonna, tętnice wieńcowe rozszerzają się, a ponadto obserwuje się efekty antyproliferacyjne, przeciwkrzepliwie, przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe;
- poprawa parametrów hemodynamicznych powoduje odciążenie mięśnia sercowego i czyni miokardium mniej podatnym na wystąpienie arytmii komorowych; inhibitory ACE wywołują zarówno zmniejszenie obciążenia wstępnego, jak i następczego — zmniejszając aktywację współczulną i stężenie angiotensyny II, hamują skurcz naczyń, a obniżając stężenie aldosteronu, redukują retencję płynów; niezależnie od poprawy parametrów hemodynamicznych, pod wpływem inhibitorów ACE zmniejsza się przerost, włóknienie i przebudowa mięśnia sercowego, co także może się przyczyniać do ich wpływu przeciwarrytmicznego;
- powszechnie znany jest proarytmiczny efekt hipokaliemii i hipomagnezemii; inhibitory ACE zwiększają stężenia potasu i magnezu, głównie dzięki zmniejszeniu wydzielania aldosteronu z nadnerczy;
- możliwy jest także bezpośredni przeciwarrytmiczny wpływ inhibitorów ACE; działanie takie bierze się pod uwagę, gdyż wykazano, że angiotensyna II — kluczowa substancja w mechanizmie działania leków z tej grupy — bezpośrednio wpływa na właściwości elektrofizjologiczne komórki: zwiększa wolny dośrodkowy prąd wapniowy, zmienia kinetykę odśrodkowego prądu potasowego, zmienia czas repolaryzacji i skraca refrakcję, co przyczynia się do powstawania arytmii [5].

Sugerowane przeciwarrytmiczne właściwości inhibitorów ACE potwierdzono w badaniach klinicznych. Do badania Sogaarda i wsp. [6] włączono chorych z ostrym zawałem serca i dysfunkcją skurczową lewej komory serca. Podczas 6-miesięcznej obserwacji stwierdzono niższą częstość komorowych zaburzeń rytmu w grupie przyjmującej kaptopril niż w grupie przyjmującej placebo ($p < 0,05$). Ponadto w grupie leczonej kaptoprilem obserwowano mniejszą rozstrzeń lewej komory i mniejsze niedokrwienie mięśnia sercowego niż w grupie otrzymującej placebo. Mogą one, przynajmniej częściowo, wyjaśniać przeciwarrytmiczny efekt inhibitorów ACE. W badaniu *Captopril and Thrombolysis Study* (CATS), obejmującym 298 chorych z ostrym zawałem ściany przedniej, stwierdzono istotnie niższą częstość epizodów nieutrwalonego częstoskurczu komorowego w przypadku stosowania kaptoprilu niż placebo. Mniejsza częstość arytmii komorowych w grupie leczonej kaptoprilem korelowała z niższym stężeniem noradrenaliny w tej grupie niż w grupie przyjmującej placebo [7]. Podobne wyniki uzyskano w grupie chorych z przewlekłą niewydolnością serca. Do badania Hattori i wsp. [8] włączono osoby zakwalifikowane do II–III klasy czynnościowej według NYHA, z zarejestrowanymi komorowymi zaburzeniami rytmu (klasa Lown IVa i IVb). W grupie przyjmującej cilazapril stwierdzono zmniejszenie liczby par komorowych i incydentów częstoskurczu komorowego, a także obniżenie stężenia noradrenaliny i zwiększenie zmienności rytmu serca. Autorzy badania wysunęli przypuszczenie, że przeciwarrytmiczny efekt inhibitora ACE — cilazaprilu może się wiązać z hamowaniem aktywacji współczul-

nej przez leki z tej grupy [8]. Stosując inhibitory ACE u osób z niewydolnością serca, należy się spodziewać około 30-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia częstoskurczu komorowego [9].

Zmniejszanie ryzyka arytmii komorowych nie jest jednoznaczne z obniżeniem ryzyka nagłej śmierci sercowej. Najlepszym przykładem są wyniki badania *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)*, w którym enkainid i flekainid powodowały supresję arytmii komorowych i wzrost śmiertelności [1]. Wyniki kilku dużych wieloośrodkowych badań, w których oceniano wpływ inhibitorów ACE na redukcję ryzyka nagłej śmierci sercowej, jako jednego z wielu punktów końcowych, lub oceniano ten wpływ w analizie *post hoc*, wskazują na korzystny efekt działania inhibitorów ACE w tym zakresie. Brakuje, niestety, badań specjalnie zaprojektowanych w celu oceny wpływu leków z tej grupy na ryzyko nagłego zgonu sercowego, choć niewątpliwie wykazano zmniejszenie śmiertelności całkowitej.

Spośród badań obejmujących chorych z przewlekłą niewydolnością serca największą skuteczność inhibitorów ACE w zakresie redukcji liczby przypadków nagłej śmierci sercowej wykazano w badaniu *Vasodilator-Heart Failure Trial II (V-HeFT II)*. Porównywano w nim wpływ enalaprilu i hydralazyny stosowanej w skojarzeniu z dwuazotanem izosorbidu w grupie 804 osób z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory serca mniejszą niż 45%. W 2,5-letniej obserwacji enalapril powodował istotne zmniejszenie częstości nagłych zgonów sercowych (o 39%) w porównaniu z hydralazyną i azotanem. Podobne wyniki odnotowano w odniesieniu do śmiertelności całkowitej [10]. Mniej zachęcające wnioski wynikają z badania *Studies of Left Ventricular Dysfunction-treatment (SOLVD-treatment)*. Co prawda enalapril, stosowany w grupie 2569 chorych zakwalifikowanych do II–III klasy czynnościowej według NYHA, powodował istotne obniżenie ryzyka śmiertelności całkowitej, lecz jedynie 10-procentową, nieznamiennej statystycznie ($p = 0,2$) redukcję ryzyka śmierci arytmicznej, w porównaniu z placebo [11]. Stosując enalapril u osób z zaawansowaną niewydolnością serca (IV klasa czynnościowa NYHA) już w ogóle nie obserwowano zmniejszenia częstości nagłych zgonów sercowych [12]. Metaanaliza Garga i Yusufa [13], obejmująca randomizowane, kontrolowane użyciem placebo badania, do których włączano pacjentów z niewydolnością serca, wykazała 9-procentowe zmniejszenie ryzyka nagłej śmierci sercowej, które jednak nie było znamienne statystycznie ($p = 0,37$), oraz istotne ograniczenie śmiertelności całkowitej dzięki podawaniu inhibitorów ACE.

Korzystne działanie leków z tej grupy w zapobieganiu nagłej śmierci sercowej obserwowano także w populacji chorych z niewydolnością serca i ostrym zawałem serca. W badaniu *Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE)* stwierdzono, że trandolapril redukuje ryzyko nagłego zgonu sercowego o 24% ($p = 0,03$) [14]. Metaanaliza Domanskiego i wsp. [15] dowiodła, że stosowanie inhibitorów ACE u chorych z ostrym zawałem serca powoduje istotne obniżenie ryzyka śmiertelności całkowitej oraz nagłej śmierci sercowej (o 20%).

Można przypuszczać, że inhibitory ACE zmniejszają częstość nagłych zgonów sercowych także w grupie osób obciążonych zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych (np. z chorobą wieńcową, cukrzycą, miażdżycą zarostową kończyn dolnych), lecz bez niewydolności serca i bez ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego. Wykazano to w jednej z analiz badania *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)*, w której ramipril, w porównaniu z placebo, powodował ponad 20-procentową redukcję śmiertelności arytmicznej ($p = 0,028$) [16].

ZAPOBIEGANIE MIGOTANIU PRZEDSIONKÓW

Terapia migotania przedsionków jest daleka od optymalnej. Leki przeciwwytmiczne, stosowane w celu utrzymania rytmu zatokowego, wykazują ograniczoną skuteczność i mogą powodować groźne działania niepożądane, na przykład złośliwe komorowe zaburzenia rytmu. Ablacja substratu arytmii nie jest dostępna dla wszystkich chorych oraz może powodować poważne powikłania. Natomiast sama obecność migotania przedsionków zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu oraz śmiertelność, szczególnie u osób z niewydolnością serca. W związku z tym w ostatnich latach trwają poszukiwania nowych opcji terapeutycznych tej najpowszechniejszej arytmii.

W nowoczesnym podejściu do leczenia migotania przedsionków zwraca się uwagę na zmniejszanie strukturalnego i elektrycznego remodelingu, który powoduje wystąpienie arytmii. Jak się wydaje, takimi właściwościami odznaczają się leki hamujące układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach wykazano, że stosowanie enalaprilu powoduje zmniejszenie rozstrzeni, poprawę kurczliwości oraz redukcję włóknienia lewego przedsionka, a zatem ogranicza strukturalny remodeling. Ponadto, przez poprawę przewodzenia w obrębie przedsionków, enalapril zmniejszał

remodeling elektryczny. Te korzystne zmiany powodowały ograniczenie częstości napadów migotania przedsionków i skrócenie czasu ich trwania. Niestety, dotychczas dostępną jest bardzo niewielka liczba badań oceniających wpływ inhibitorów ACE na remodeling przedsionków u człowieka. Bierze się także pod uwagę bezpośredni wpływ leków z tej grupy na kanały jonowe w przedsionkach, jednak wyniki badań dotyczących tego zagadnienia są rozbieżne. Podsumowując, należy stwierdzić, że mechanizm leków hamujących układ RAA, przez który mogą zapobiegać migotaniu przedsionków nie jest całkiem jasny — szczególną uwagę zwraca się na poprawę hemodynamiki i zmniejszenie rozciągnięcia lewego przedsionka (*stretch*) oraz na redukcję jego włóknienia, zachodzące dzięki tym lekom.

Przypuszczenia na temat korzystnego działania inhibitorów ACE w zapobieganiu migotaniu przedsionków znajdują potwierdzenie w badaniach klinicznych.

Jedynym prospektywnym badaniem dotyczącym migotania przedsionków jako pierwotnego punktu końcowego, w którym oceniano wpływ inhibitorów ACE, jest badanie Uenga i wsp. [17]. Włączono do niego 145 pacjentów z migotaniem przedsionków trwającym ponad 3 miesiące i stosowano enalapril z amiodaronem lub tylko amiodaron. Terapię rozpoczynano 4 tygodnie przed elektrokardiografią i kontynuowano. W czasie okresu obserwacji wynoszącego 270 dni stwierdzono, że rytm zatokowy utrzymywał się u 74,3% chorych leczonych enalaprilem podawanym łącznie z amiodaronem i u 57,3% chorych przyjmujących jedynie amiodaron. Oznacza to 40-procentową redukcję ryzyka nawrotu migotania przedsionków dzięki inhibitorom ACE ($p = 0,021$).

W pozostałych prospektywnych badaniach oceniano wpływ inhibitorów ACE w zapobieganiu migotaniu przedsionków, będącym wtórnym punktem końcowym lub oceny tej dokonano na podstawie analizy *post hoc*. Poniżej krótko przedstawione wyniki niektórych spośród tych badań.

Największą korzyść z zastosowania inhibitorów ACE obserwowano w badaniach obejmujących chorych z niewydolnością serca, a właśnie w tej grupie utrzymywanie rytmu zatokowego jest szczególnie istotne. Na przykład w retrospektywnej analizie badania SOLVD stwierdzono, że enalapril powodował 78-procentowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia migotania przedsionków w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$). Wartość tego ciekawego spostrzeżenia ogranicza mała liczba badanych chorych (65 osób

z migotaniem przedsionków), co mogło znacząco wpłynąć na uzyskane wyniki [18].

Korzyści ze stosowania inhibitorów ACE odnotowano także w badaniach obejmujących chorych z ostrym zawałem serca. W analizie *post hoc* badania TRACE wykazano, że trandolapril zmniejsza ryzyko wystąpienia migotania przedsionków o 55% ($p < 0,01$) [19]. Z kolei analiza badania *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarcto Miocardico 3* [GISSI-3] dowiodła, że różnica między inhibitorem ACE (lisinoprilem) a placebo w zapobieganiu migotaniu przedsionków nie była znamienne statystycznie [20]. Różne wyniki tych dwóch badań można tłumaczyć inną charakterystyką chorych — do badania TRACE włączano osoby z ostrym zawałem serca i skurczową dysfunkcją lewej komory ($EF < 35\%$), a do GISSI-3 — niewyselekcjonowanych pacjentów z ostrym zawałem serca. Korzyści związane z podawaniem inhibitorów ACE w zapobieganiu migotaniu przedsionków mogą być zatem większe u chorych z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego i dysfunkcją skurczową lewej komory niż u pacjentów z ostrym niedokrwieniem miokardium i prawidłową kurczliwością lewej komory, co najprawdopodobniej wiąże się z wyższym stężeniem angiotensyny II w pierwszym przypadku.

W przeciwieństwie do opisanych pozytywnych efektów działania inhibitorów ACE na redukcję liczby epizodów migotania przedsionków u chorych z niewydolnością serca i zawałem serca, nie stwierdzono takich korzyści w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [21]. Jednak skuteczne w tym zakresie okazały się leki o podobnym mechanizmie działania — blokery receptora angiotensyny II. Obserwowane efekty były widoczne w bardziej wyselekcjonowanej grupie pacjentów — z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory [22]. Nasuwa to przypuszczenie, że w takiej grupie chorych mogłyby zostać uwidocznione korzyści ze stosowania inhibitorów ACE, które nie są wyraźne w dużej grupie wszystkich osób z nadciśnieniem tętniczym.

Metaanaliza Healeya i wsp. [23], obejmująca pacjentów z niewydolnością serca, ostrym zawałem serca i nadciśnieniem tętniczym, wykazała, że stosowanie inhibitorów ACE powoduje istotną 28-procentową redukcję ryzyka wystąpienia migotania przedsionków ($p = 0,01$). Czy inhibitory ACE znajdą zastosowanie w zapobieganiu migotaniu przedsionków również u chorych bez ustalonych wskazań do stosowania leków z tej grupy (np. z samotnym migotaniem przedsionków), pozostaje sprawą otwartą.

PODSUMOWANIE

Odzwierciedleniem stanu wiedzy na temat potencjalnych przeciwwytmicznych właściwości inhibitorów ACE są zalecenia *European Society of Cardiology* (ESC) i *American Heart Association* (AHA).

Zgodnie z zaleceniami ESC w prewencji nagłej śmierci sercowej (która, jak wiadomo, w przeważającej części jest skutkiem złośliwych arytmii komorowych), inhibitory ACE należy stosować: u chorych z niewydolnością serca (klasa zalecenia I, wiarygodność danych A), po przebytym zawale serca (klasa zalecenia I, wiarygodność danych A) oraz u osób z kardiomiopatią rozstrzeniową (klasa zalecenia I, wiarygodność danych B) [24].

Wydaje się, że oprócz zapobiegania arytmii komorowym, leki z opisywanej grupy zmniejszają częstość występowania migotania przedsionków, zwłaszcza u chorych z niewydolnością serca. W aktualnych wytycznych ACC/AHA/ESC z 2006 roku po raz pierwszy w sposób zdecydowany napisano o prewencji migotania przedsionków za pomocą inhibitorów ACE [25]. Jednak, ze względu na brak wystarczających danych pochodzących z badań prospektywnych, obecnie nie można jednoznacznie zarekomendować leczenia inhibitorami ACE wyłącznie w celu zapobiegania migotaniu przedsionków. Obecnie prowadzone są badania kliniczne, które pozwolą w pełni ocenić wartość tej grupy leków w terapii migotania przedsionków.

PIŚMIENNICTWO

- CAST investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 781–788.
- Waldo A.L., Camm A.J., deRuiter H. i wsp. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival with oral d-sotalol. *Lancet* 1996; 348: 7–12.
- Julian D.G., Prescott R.J., Jackson F.S., Szekely P. Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet* 1982; 1: 1142–1147.
- Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. i wsp. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 225–237.
- Garg S., Narula J., Marelli C., Cesario D. Role of angiotensin receptor blockers in the prevention and treatment of arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 921–925.
- Sogaard P., Gotzsche C.O., Ravkilde J. i wsp. Ventricular arrhythmias in the acute and chronic phases after acute myocardial infarction. Effect of intervention with captopril. *Circulation* 1994; 90: 101–107.
- Kingma J.H., van Gilst W.H., Peels C.H. i wsp. Acute intervention with captopril during thrombolysis in patients with first anterior myocardial infarction. Results from the Captopril and Thrombolysis Study (CATS). *Eur. Heart J.* 1994; 15: 898–907.
- Hattori Y., Atsushi S., Hioaki F. i wsp. Effects of cilazapril on ventricular arrhythmia in patients with congestive heart failure. *Clin. Ther.* 1997; 19: 481–486.
- Fletcher R.D., Cintron G.B., Johnson G. i wsp. Enalapril decreases prevalence of ventricular tachycardia in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT II VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87: VI49–VI55.
- Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S. i wsp. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 303–310.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 293–302.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1429–1435.
- Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273: 1450–1456.
- Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1670–1676.
- Domanski M.J., Exner D.V., Borkowf C.B. i wsp. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 598–604.
- Teo K.K., Mitchell L.B., Pogue J. i wsp. Effect of ramipril in reducing sudden deaths and nonfatal cardiac arrests in high-risk individuals without heart failure or left ventricular dysfunction. *Circulation* 2004; 110: 1413–1417.
- 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: 2090–2098.
- Vermes E., Tardif J.-C., Bourassa M.G. i wsp. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2926–2931.
- Pedersen O.D., Bagger H., Kober L. i wsp. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376–380.
- Pizzetti F., Turazza F.M., Franzosi M.G. i wsp. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart* 2001; 86: 527–532.
- Hansson L., Lindholm L.H., Ekborn 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: 1751–1756.
- Wachtell K., Lehto M., Hornestam B. i wsp. Losartan reduces the risk of new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients with ECG left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 504.
- Healey J.S., Morillo C.A., Connolly S.J. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation and cardiac remodeling. *Curr. Opin. Cardiol.* 2004; 20: 31–37.
- The Task Force on ACE-inhibitors of ESC Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1454–1570.
- ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1979–2030.