

Agnieszka Styczeń, *Tomasz Zapolski, Andrzej Wysokiński

Leczenie uzupełniające (*upstream therapy*) w prewencji pierwotnej i wtórnej migotania przedsionków – obiecująca perspektywa czy fałszywe nadzieje?

Upstream therapy in primary and secondary prevention of atrial fibrillation – a promising prospect or false hopes?

Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Lublin
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Wysokiński

Słowa kluczowe

migotanie przedsionków, leczenie uzupełniające, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, blokery receptora angiotensyny, statyny, wielonienasycone kwasy tłuszczowe

Key words

atrial fibrillation, upstream therapy, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, statins, polyunsaturated fatty acids

Streszczenie

Migotanie przedsionków (AF) jest najczęściej występującym zaburzeniem rytmu serca w populacji ogólnej. Obecność arytmii wiąże się ze znacznie zwiększoną chorobowością i śmiertelnością. AF jest postępującą chorobą wtórną do strukturalnego remodelingu przedsionków z powodu migotania samego w sobie, zmian związanych z procesem starzenia oraz pogorszeniem podstawowej choroby serca.

Leczenie uzupełniające (ang. *upstream therapy*) polega na stosowaniu leków pozbawionych działania antyarytmicznego, które modyfikują substrat arytmii lub celowane mechanizmy AF, co zapobiega wystąpieniu i nawrotowi arytmii. Terapia ta obejmuje następujące grupy leków: inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEIs), blokery receptora angiotensyny (ARBs), statyny, n-3 wielonienasycone kwasy tłuszczowe oraz opcjonalnie kortykosteroidy i tiazolidinediony.

Kluczowymi celami *upstream therapy* są zmiany morfologiczne przedsionków, takie jak włóknienie, przerost, zapalenie i stres oksydacyjny; ewentualnie nieprawidłowości w pracy kanałów jonowych przedsionków, połączeń komórkowych oraz przeładowanie jonami wapnia.

Badania kliniczne łącznie z danymi eksperymentalnymi wykazały, że leczenie uzupełniające może być wartościową strategią terapeutyczną w prewencji pierwotnej AF u wybranych pacjentów. Podobnych prawidłowości nie odnotowano w przypadku prewencji wtórnej, dlatego kwestia ta nadal wymaga prowadzenia randomizowanych analiz badawczych.

Poniższa praca przedstawia rolę leczenia uzupełniającego w terapii migotania przedsionków w odniesieniu do profilaktyki pierwszo- i drugorzędowej wystąpienia arytmii.

S u m m a r y

Atrial fibrillation is the most common heart rhythm disturbance in general population. Occurrence of arrhythmia is connected with notably greater morbidity and mortality. AF is a progressive disorder referential to its presence itself, age-associated changes and exacerbation of underlying heart disease.

Upstream therapy in atrial fibrillation draws on the use of non-arrhythmic agents which alter the substrate of arrhythmia or targeted mechanisms of AF to obviate the occurrence or recurrence of the heart rhythm disturbance. Such drugs comprise angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin receptor blockers (ARBs), statins, n-3 polyunsaturated fatty acids; optionally corticosteroids and thiazolidinediones.

The key targets in upstream therapy constitute atrial morphological changes, such as fibrosis, inflammation, hypertrophy and oxidative stress; alternatively effects on atrial ion channels, gap junctions and calcium ions handling.

Clinical reports altogether with experimental data implied that upstream treatment can be rewarding therapeutical strategy for primary prevention of AF in chosen patients. However, similar results have not been observed in case of secondary prevention, as a consequence further randomized researches concerning that issue are required.

This review presents the role of upstream therapy pertained to first and second degree prophylaxis of arrhythmia occurrence.

Adres/address:

*Tomasz Zapolski
Katedra i Klinika Kardiologii UM
ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin
tel. +48 (81) 724-42-55
fax +48 (81) 724-41-51
zapolia@wp.pl

WSTĘP

Migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation* – AF) jest najczęściej występującą arytmia i dotyczy 1-1,5% osób na świecie (1). W Stanach Zjednoczonych liczba pacjentów z arytmia wzrasta i prognozuje się, że do 2050 przekroczy 10 mln (2). Podobny wzrost liczby populacji z AF prawdopodobnie wystąpi również w Europie Zachodniej (3). AF predysponuje do występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych w wielu mechanizmach. Najistotniejszą rolę w etiopatogenezie udaru mózgu odgrywają skrzepliny uwalniane z lewego przedsionka (ang. *left atrium* – LA), uformowane w wyniku zastoiny krwi w obrębie pozbawionego czynności hemodynamicznej, najczęściej powiększonego LA (4).

AF wzrastająco wiąże się z: nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca oraz cukrzycą, spośród których wszystkie są uznanymi czynnikami ryzyka wystąpienia arytmii (5). Wśród stanów sprzyjających pojawieniu się migotania przedsionków dodatkowo można wymienić: niewydolność nerek, zaburzenia funkcji tarczycy, choroby nowotworowe, niedokrwistość oraz depresję (6).

AF jest wynikiem ciągłego remodelingu przedsionków, który obejmuje transformację elektryczną i strukturalną, zmieniony metabolizm (remodeling neurohormonalny i biochemiczny), zmiany autonomiczne wtórne do procesu starzenia, progresji podstawowej choroby serca oraz czynników genetycznych i środowiskowych. Włóknienie jest głównym elementem strukturalnego (i funkcjonalnego) remodelingu oraz zbieżnym wynikiem naprawy tkankowej i reaktywnych odpowiedzi na zapalenie, stres oksydacyjny, starzenie i apoptozę. Transformacja strukturalna przedsionków obejmuje wiele patomechanizmów, spośród których układ renina-angiotensyna II-aldosteron (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system* – RAAS) odgrywa centralną rolę w wywoływaniu zespołu odpowiedzi tkankowych na poziomie elektrycznym i strukturalnym.

Aktualnie coraz większy nacisk kładzie się na poszukiwanie substratu arytmii oraz oddziaływanie terapeutyczne na ewentualną przyczynę AF (7). Idea leczenia uzupełniającego (ang. *upstream therapy*), którego celem jest prewencja i spowalnianie procesu przebudowy miokardium, jest interesująca, ponieważ leczenie to jest skierowane zarówno na hamowanie rozwoju arytmii *de novo* (profilaktyka pierwotna), jak i na redukcję częstości nawrotów oraz progresję choroby do utrwalonego AF (profilaktyka wtórna).

Praca nad różnorodnymi modelami zwierzęcymi w sposób powtarzalny prezentowała związek pomiędzy AF a włóknieniem przedsionków, zapaleniem i stresem oksydacyjnym, jak również pomiędzy ochronnymi właściwościami leczenia inhibitorami układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz lekami o właściwościach przeciwzapalnych i przeciwoksydacyjnych, takimi jak statyny i wielonienasycone kwasy tłuszczowe (ang. *polyunsaturated fatty acids* – PUFAs). Terapia *upstream*, która obejmuje: inhibitory enzymu konwertującego (ang. *angiotensin-converting enzyme*

inhibitors – ACEIs), blokery receptora dla angiotensyny II (ang. *angiotension receptor II blockers* – ARBs), antagonistów aldosteronu, statyny, n-3 wielonienasycone kwasy tłuszczowe, kortykosteroidy oraz tiazolidinediony ma potencjał zapobiegania wystąpieniu świeżego AF (profilaktyka pierwszorzędowa), jak i arytmii o charakterze nawrotowym (profilaktyka drugorzędowa). W miarę zbierania dowodów klinicznych, wydaje się oczywistym, że *upstream therapy* może mieć zróżnicowany wpływ na prewencję pierwotną i wtórna. Podczas gdy przeważająca większość analiz profilaktyki pierwotnej z wykorzystaniem statyn i inhibitorów RAAS wykazała stałą redukcję wystąpienia epizodu AF *de novo*, badania profilaktyki wtórnej okazały się mniej imponujące. Dlatego dane dotyczące prewencji pierwotnej i wtórnej w różnych podgrupach pacjentów rozważane są oddzielnie (8). Dotychczas opublikowano jedynie kilka badań randomizowanych dotyczących leczenia uzupełniającego AF: J-RHYTHM II (Japanese Rhythm Management Trial of Atrial Fibrillation), ANTIPAF Trial (Angiotensin II-Antagonist in Paroxysmal Atrial Fibrillation), GISSI-AF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca Atrial Fibrillation), ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After Cardiac Surgery) oraz CARAF (Canadian Registry of Atrial Fibrillation).

INHIBITORY KONWERTAZY ANGIOTENSYNY ORAZ ANTAGONIŚCI RECEPTORA DLA ANGIOTENSYNY II

Najistotniejszym mechanizmem działania ACEIs jest hamowanie arytmogennego wpływu angiotensyny II, które obejmuje stymulację włóknienia przedsionków i ich przerostu wtórnego do aktywowanych mitogenem kinaz białkowych, tworzenia połączeń międzykomórkowych typu *gap junction*, zaburzeń gospodarki jonami wapniowymi, zmian w dynamice kanałów jonowych, aktywacji mediatorów stresu oksydacyjnego oraz nasilenia procesów zapalnych (ryc. 1) (7, 9-11).

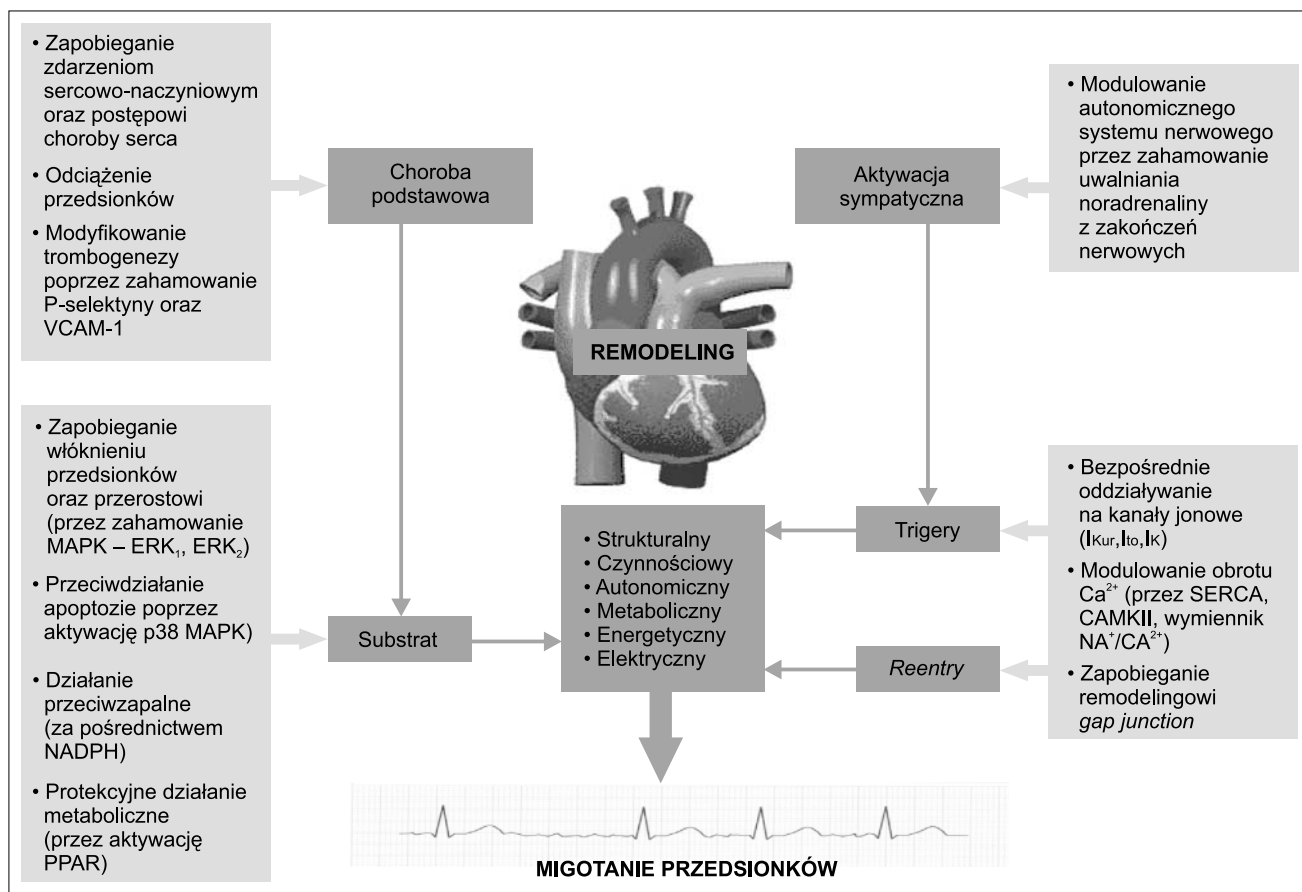
Profilaktyka pierwotna

1. Zastoinowa niewydolność serca

W kilku randomizowanych badaniach o charakterze retrospektywnym dotyczących zaburzeń funkcji lewej komory i niewydolności serca dowiedziono mniejszą częstość występowania AF *de novo* u chorych przyjmujących ACEIs lub ARBs, w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo. Metaanalizy przedstawiające dane z powyższych badań wykazały istotną redukcję ryzyka AF (średnio o 38-40%) w przypadku terapii lekami blokującymi RAAS (ACEIs i ARBs) (12-14). Korzyści ze stosowania tej grupy leków nie są tak oczywiste w przypadku chorych z objawami niewydolności serca i zachowaną frakcją skurczową (9).

2. Nadciśnienie tętnicze

Dotychczas statystycznie istotne 25% obniżenie ryzyka względnego wystąpienia AF wykazano w jednej metaanalizie (15). U chorych leczonych losartanem (ARB) znacząco obniżyła się częstość



Ryc. 1. Procesy patofizjologiczne związane z remodelingiem lewego przedsionka, potencjalnie modyfikowalne przez ACEIs oraz ARBs: wielofunkcyjna zależna od Ca^{2+} /kalmodyliny kinaza II (ang. *Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase – CaMKII*), kinaza regulowana przez sygnały zewnątrzkomórkowe (ang. *extracellular signal-regulated kinase – ERK*), kinazy białkowe aktywowane mitogenami (ang. *mitogen-activated protein kinases – MAPK*), zredukowany fosforan dwunukleotydu nikotynamidoadeninowego (ang. *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate – NADPH*), receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor – PPAR*), sarkoplazmatyczna adenylozotriójfosfata transportująca wapń (ang. *sarcoendoplasmic reticulum Ca^{2+} -adenosine triphosphatase – SERCA*), cząstka adhezyjna śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular cell adhesion molecule – VCAM*) (zmodyfikowano wg 7, 9).

występowania AF *de novo* w porównaniu z pacjentami przyjmującymi atenolol (badanie LIFE) (16). Analizy kolejnych badań (tj. VALUE) sugerowały, że terapia nadciśnienia tętniczego za pomocą ACEIs i ARBs może opóźnić wystąpienie arytmii również w codziennej praktyce klinicznej (17).

3. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

W przypadku obciążenia wieloma czynnikami ryzyka, w tym: nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową, cukrzycą, chorobą naczyń mózgowych lub obwodowych, hipercholesterolemią (badania HOPE i TRANSCEND), wpływ przyjmowanych leków nie jest jednoznaczny. W czasie tych badań nie dowiedziono ochronnego wpływu leku z grupy ACEIs (ramiprylu) oraz z grupy ARBs (telimsartanu) na występowanie AF *de novo* (15, 18).

Profilaktyka wtórna

W kilku randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych o względnie niewielkich rozmiarach udowodniono, że terapia ACEIs lub ARBs, stosowana łącznie z terapią lekami antyarytmicznymi, głównie amiodaronem (klasa III antyarytmików), dodatkowo korzystnie wpływa na ryzyko nawrotu AF po kardiowersji

w porównaniu z leczeniem tylko przeciwyrtmicznym – na podstawie metaanalizy danych pochodzących z powyższych badań stwierdzono istotne obniżenie ryzyka względnego nawrotu arytmii (45-50%). Przeciwnie, w czasie badania CAPRAF nie wykazano korzyści w postaci utrzymania rytmu zatokowego po kardiowersji, wynikających z leczenia lekiem z grupy ARBs (kandesartanem) (19, 20).

Analiza badania GISSI-AF, którym objęto 1442 chorych obciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (u 85% nadciśnieniem tętniczym) i napadowym AF lub po niedawnej rewersji arytmii do rytmu zatokowego, nie udowodniła wpływu walsartanu stosowanego jako uzupełnienie klasycznej terapii (21).

Wstępne wyniki badania J-RHYTHM II, przeprowadzonego na grupie 318 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz AF o charakterze napadowym, nie wykazały korzyści z leczenia lekiem z grupy ARBs (kandesartanem) w porównaniu z lekiem z grupy blokerów kanału wapniowego (amlodypiną), w odniesieniu do częstości i czasu trwania nawrotów arytmii (22).

Reasumując, u pacjentów obciążonych chorobą układu sercowo-naczyniowego (np. przerostem i dysfunkcją lewej komory serca), poddawanych terapii

ACEIs lub ARBs, potwierdzono redukcję częstości występowania AF stwierdzanego *de novo*, ale dane dotyczące chorych z chorobą serca o umiarkowanym nasileniu i nawracającą arytmia są mniej oczywiste. Nie udowodniono przewagi korzyści ze stosowania którejkolwiek klasy leków blokujących RAAS nad inną (8).

Antagoniści aldosteronu

Wzrastająca ilość dowodów, pochodząca zarówno z teoretycznych, jak i eksperymentalnych badań naukowych wskazuje, że terapia podtrzymująca z użyciem antagonistów aldosteronu (spironolaktonu i eplerenonu) może zredukować szkodliwy wpływ nadmiernej sekrecji aldosteronu, a następnie modyfikować uwarunkowania wystąpienia AF, obejmujące włóknienie mięśniówki przedsionków. Odnosi się to do pacjentów z różnymi rodzajami arytmii, włączając grupę chorych z AF o charakterze utrwalonym (23).

Aldosteron wzmacnia działanie angiotensyny II na drodze zwiększonej transkrypcji receptora AT-1 oraz enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), a także indukuje proliferację komórkową (24). W analizach eksperymentalnych, oprócz działania hipertensyjnego, aldosteron znacząco wpływał na promocję przerostu, włóknienia i martwicy kardiomiocytów, endothelium oraz komórek ściany naczyń. Aldosteron stymuluje syntezę kolagenu typu I i III, jak również fibroblastów przez aktywację lokalnych receptorów mineralokortykosteroidowych (25-27). Promuje procesy zapalne, stres oksydacyjny, dysfunkcję układu autonomicznego oraz uszkodzenie naczyń. Inne potencjalne mechanizmy arytmogenne aldosteronu obejmują: hamowanie zwrotnego wychwytu noradrenaliny, osłabienie aktywności baroreceptorów, wzrost ich wrażliwości na katecholaminy oraz redukcję zmienności rytmu serca (HRV). Znaczenie ma również istotna utrata potasu i magnezu (25).

U pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem istnieje średnio 12-krotnie większe ryzyko wystąpienia AF (28). Udowodniono, że stężenie aldosteronu wzrasta podczas arytmii (29). Włóknienie miokardium jest szczególnie ważne w pogorszeniu funkcji mięśnia sercowego oraz jako substrat dla arytmii. Tkanka włóknista o niskim napięciu może być potencjalną przyczyną zaburzeń aktywacji przedsionków, które mogą uczestniczyć w wystąpieniu i podtrzymaniu AF (30). W modelu eksperymentalnym zawału serca tylko spironolakton powodował redukcję włóknienia w obrębie mięśniówki przedsionków oraz skrócenie załamka P w zapisie EKG – dwóch czynników uznanych za czynniki ryzyka wystąpienia epizodu arytmii (31). Wykazano, że spironolakton odwraca skutki remodelingu LA poprzez zmniejszenie pobudliwości przedsionka, hamowanie konwersji naczyniowej angiotensyny I do angiotensyny II oraz łagodzenie włóknienia przedsionka (32).

Nadciśnienie tętnicze występuje u 70% pacjentów z AF. Spironolakton posiadający właściwości hipotensyjne może się przyczynić do lepszej kontroli nadciśnienia, która może mieć znaczenie w działaniu anty-

rytmicznym tego leku. Nowy selektywny antagonistą aldosteronu – eplerenon – może być wartościową alternatywą dla szerszego wprowadzenia terapii podtrzymującej w przypadku działań niepożądanych spironolaktonu, zwłaszcza występowania ginekomastii.

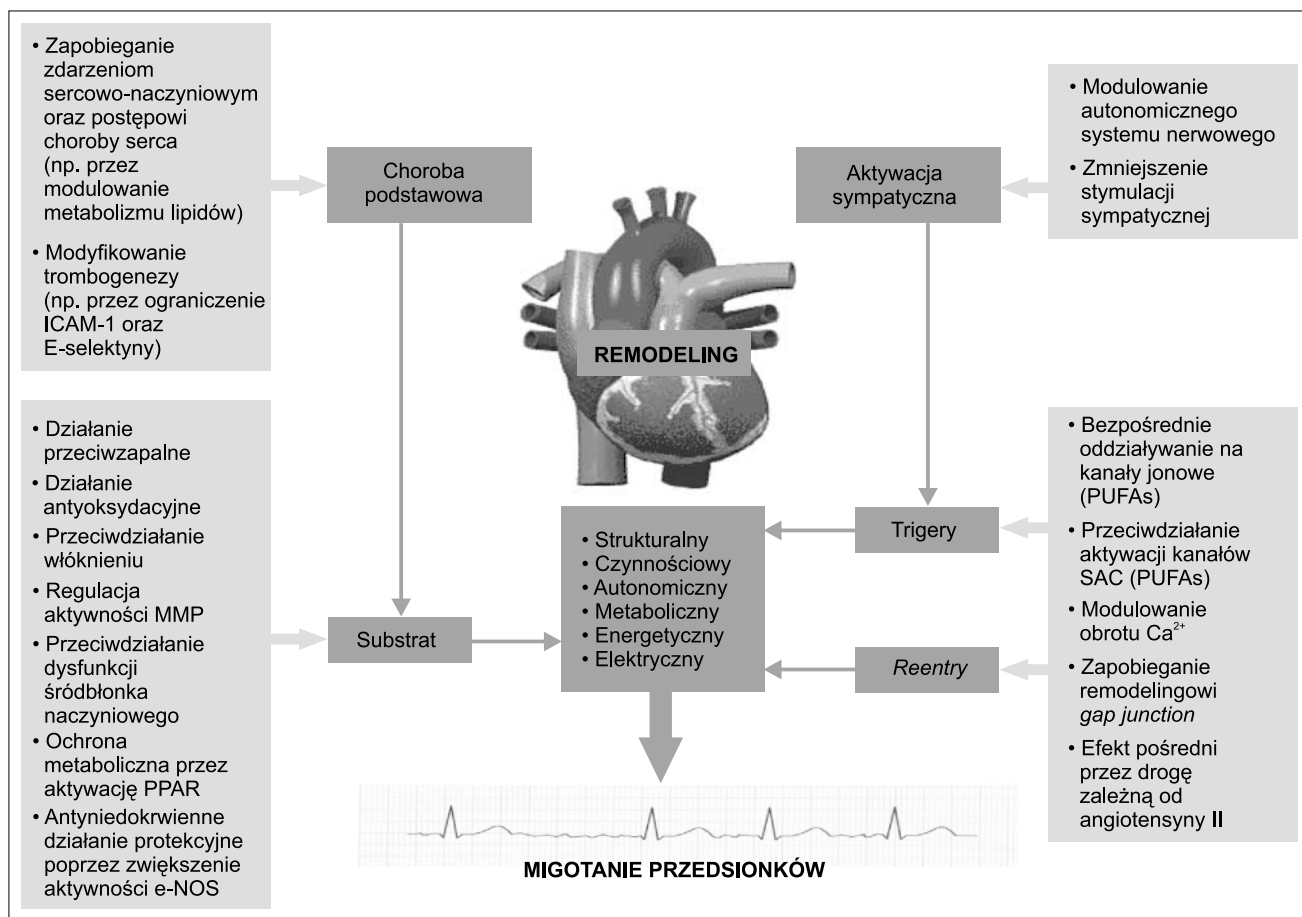
Subanaliza badania EMPHASIS (eplerenon u pacjentów z umiarkowaną skurczową niewydolnością serca, w klasie czynnościowej NYHA II, frakcją wyrzutową lewej komory < 35%) wykazała, że leczenie eplerenonem może zapobiec pierwszemu w życiu epizodowi AF i trzepotania przedsionków (33).

W przypadku chorób przewlekłych, takich jak nadciśnienie tętnicze oraz niewydolność serca, AF może być konsekwencją patologicznej modulacji sygnałów wewnątrzkomórkowych (32). Dłużej trwające migotanie doprowadza do zwiększonej ekspresji enzymu konwertującego angiotensynę oraz aldosteronu (24). Stężenia aldosteronu u chorych z utrwalonym AF są również podwyższone (28). U tych pacjentów spironolakton może zapobiegać przebudowie mięśnia sercowego drogą zależną od działania enzymu konwertującego angiotensynę, naskórkowego czynnika wzrostu, szlaku zewnątrzkomórkowych kinaz regulowanych sygnałem, Rho-kinaz oraz NADP(H) (34).

U pacjentów po zawale mięśnia sercowego terapia spironolaktonem zredukowała syntezę prokolagenu typu I i III oraz zahamowała rozwój rozstrzeni lewej komory serca (35, 36). Dane u pacjentów z nadciśnieniem i łagodnym upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory wskazują, że spironolakton obniża częstość nawrotów AF po kardiowersji elektrycznej. Badania kliniczne wykazały dodatkowo, że długo trwająca terapia spironolaktonem w dawce 25 mg/dobę u pacjentów z utrwalonym AF może prowadzić do zmniejszenia wymiarów zarówno lewego przedsionka, jak i komór (37).

STATYNY

Zapalenie może być kluczowym mechanizmem niektórych rodzajów AF w związku z częstym występowaniem arytmii po operacjach kardiologicznych, które, jak powszechnie wiadomo, indukują układową reakcję zapalną, z dobrą odpowiedzią na leczenie lekami o właściwościach przeciwzapalnych, takimi jak steroidy (38, 39). Zwiększony poziom cytokin zapalnych i białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein* – CRP) został odnotowany u przedstawicieli populacji ogólnej (40, 41), u których następnie wystąpiło AF, oraz u pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową (42). Poziomy CRP korelował z prawdopodobieństwem nawrotu AF w metaanalizie 7 prospektywnych badań klinicznych (43). Dokładny mechanizm, poprzez który statyny mogą zapobiegać AF, nie został jak dotąd ustalony. Uważa się jednak, że korzyści przynoszą: poprawa metabolizmu lipidów i zapobieganie procesowi miażdżycy, działanie przeciwzapalne i przeciwoksydacyjne, prewencja dysfunkcji śródbłonna i aktywacji neurohormonalnej, zmiany płynności błon komórkowych i przewodnictwa w kanałach jonowych (ryc. 2) (9, 44).



Ryc. 2. Procesy patofizjologiczne związane z remodelingiem lewego przedsionka, potencjalnie modyfikowalne przez statyny oraz PUFAs: śródbłonkowa syntaza tlenu azotu (ang. *endothelial nitric oxide synthase* – e-NOS), międzykomórkowa cząstka adhezyjna-1 (ang. *intercellular adhesion molecule 1* – ICAM-1), metaloproteinazy macierzy (ang. *matrix metalloproteinases* – MMP), receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor* – PPAR), kanały aktywowane rozciąganiem (ang. *stretch-activated channels* – SAC) (zmodyfikowano wg 9, 44).

Statyny mogą neutralizować arytmogenne działanie angiotensyny II poprzez redukcję oksydowanych lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), które mogą zwiększyć regulację receptorów dla angiotensyny II typu 1. Statyny regulują metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej, mogąc w ten sposób odgrywać rolę w kontrolowaniu remodelingu strukturalnego przedsionków związanego z AF, takiego jak ich poszerzenie i włóknienie. Na modelach zwierzęcych z jałowym zapaleniem osierdzia, szybką stymulacją przedsionkową oraz tachystymulacją komorową na wzór AF, statyny osłabiały elektryczną i strukturalną przebudowę przedsionków oraz zmniejszały ich podatność na wystąpienie AF (ryc. 2) (9, 44-47).

Profilaktyka pierwotna

Pacjenci leczeni stałą stymulacją przedsionkową lub dwujamową są coraz częściej wykorzystywaną grupą badawczą dla określenia wyników leczenia uzupełniającego AF statynami. Badanie ATAHEB (Atorvastatin Trial for Atrial Heart Rate Episodes in Patients with Bradycardia) było badaniem prospektywnym przeprowadzonym na grupie 52 pacjentów z przedsionkowym lub dwujamowym stymulatorem serca, którzy zostali podzieleni na podgrupę otrzymującą atorwastatynę

oraz podgrupę nieotrzymującą żadnego leczenia. Chorzy pozostawali w obserwacji przez okres 12 miesięcy (48). Wykazano, że statyny mogą zmniejszać częstość występowania AF u pacjentów z implantowanymi układami stymulującymi serce o 57% (49). Pomimo faktu, że nie została wykryta statystyczna heterogenność, badania retrospektywne miały niewielki rozmiar, co nie pozwala na formalne zalecenie leków z grupy inhibitorów HMG-CoA w profilaktyce AF u chorych leczonych elektrostymulacją stałą (9).

Badanie ARMYDA-3 przeprowadzone na grupie 200 chorych obejmowało wstępne leczenie atorwastatyną w dawce 40 mg na dobę (rozpoczynając 7 dni przed zabiegiem kardiochirurgicznym) i było związane ze znaczącą redukcją częstości występowania wewnątrzszpitalnego pooperacyjnego AF w porównaniu do grupy chorych otrzymujących placebo (50). Obserwowano, że wpływ inhibitorów HMG-CoA jest zależny od dawki przyjętego leku.

Profilaktyka wtórna

W profilaktyce drugorzędowej AF mechanizm antyarytmicznego działania statyn nie został jednoznacznie ustalony, a wpływ tej grupy leków na formowanie substratu arytmii oraz odwracanie przebudowy

przedsionków pozostaje nieznany. Kwestią otwartą jest również dawka leku oraz czas trwania terapii. Ograniczone i kontrowersyjne dowody oraz brak randomizowanych badań kontrolowanych wykluczyły możliwość sprecyzowania jakichkolwiek zaleceń dla użycia inhibitorów HMG-CoA w prewencji wtórnej AF. W dostępnych randomizowanych badaniach kontrolowanych nie udowodniono korzyści wynikających ze stosowania preparatów z grupy statyn po rewersji do rytmu zatokowego (51).

Reasumując, brak wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność statyn w prewencji pierwotnej i wtórnej AF, za wyjątkiem AF występującego po zabiegach kardiochirurgicznych, nie pozwala sformułować obowiązujących zaleceń. Jak dotąd nie uzgodniono, jak długo należy stosować terapię ani też który leków z grupy inhibitorów HMG-CoA stosować oraz w jakiej dawce.

WIELONIENASYCONE KWASY TŁUSZCZOWE

PUFAs omega-3 lub n-3 (przede wszystkim kwas eikozapentaenowy, ang. *eicosapentaenoic acid* – EPA oraz dokozaheksaenowy, ang. *dokozahexaenoic acid* – DHA), będąc podstawowymi komponentami błon komórkowych, stabilizują aktywność licznych białek błonowych oraz przeciwdziałają skracaniu okresu refrakcji wywołanym rozciągnięciem włókien przedsionków, zmniejszają stopień anizotropii drogą wzrostu płynności błon oraz redukują stopień nasilenia stresu oksydacyjnego (52). PUFAs wywierają bezpośredni elektrofizjologiczny wpływ na wiele kanałów jonowych, w tym kanały sodowe, ultraszybkie kanały potasowe oraz wymienniki sodowo-wapniowe (52-55). Innym potencjalnym antyarytmicznym mechanizmem działania PUFAs jest działanie przeciwzapalne i antyoksydacyjne oraz regulacja aktywności kinaz białkowych (56). Dodatkowo, PUFAs mogą redukować szkodliwy wpływ podstawowej choroby serca, np. poprzez wazodylatację, normalizację ciśnienia tętniczego krwi oraz poprawę czynności skurczowej mięśnia sercowego (52). W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że PUFAs minimalizują remodeling elektryczny oraz hamują przebudowę strukturalną przedsionków.

Profilaktyka pierwotna

Dane pochodzące z badań epidemiologicznych w populacji ogólnej są kontrowersyjne. W badaniu Cardiovascular Health Study, obejmującym 4815 chorych, wykazano, że zwiększona podaż PUFAs w diecie wiąże się z około 30% zmniejszeniem ryzyka wystąpienia AF w okresie 12 miesięcy w porównaniu z grupą z mniejszą podażą PUFAs (57). W badaniu Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study przeprowadzonym na grupie 2174 pacjentów płci męskiej, u których mierzone stężenie n-3 PUFAs w surowicy krwi, wykazano, że działanie prewencyjne tej grupy leków może zależeć od przyjmowania konkretnego kwasu (58). Poza tymi dwoma badaniami, w innych badaniach populacyjnych nie potwierdzono takich związków.

W prospektywnym randomizowanym badaniu klinicznym z grupą 160 chorych, wstępne leczenie suplementami PUFAs na minimum 5 dni przed pomostowaniem aortalno-wieńcowym i kontynuacja terapii PUFAs do wypisu pacjenta ze szpitala wiązały się z niższym występowaniem świeżo rozpoznanego AF w porównaniu z grupą kontrolną (15,2 vs. 33,3%; $p = 0,013$), a w rezultacie z krótszym pobytem w szpitalu (59). Dożylna infuzja PUFAs w dawce 100 mg/kg/dobę rozpoczęta przy przyjęciu do rewaskularyzacji chirurgicznej mięśnia serca korelowała ze znacznie zmniejszonym występowaniem arytmii pooperacyjnej w porównaniu z infuzją oleju sojowego (17,3 vs. 30,6%; $p < 0,05$), jak również z krótszym okresem hospitalizacji chorych (60). Pomimo odpowiedniej podstawy teoretycznej oraz danych eksperymentalnych, brak jest nadal wystarczających dowodów w randomizowanych badaniach o szerokiej skali na skuteczność terapii PUFAs, charakteryzującej się istotnie niższą częstością AF po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego. Dawka wywołująca efekt antyarytmiczny oraz czas trwania terapii nie zostały dotychczas ustalone (8).

Profilaktyka wtórna

Dowody na skuteczność PUFAs w prewencji wtórnej AF są ograniczone, a dostępne badania (w większości w swojej wstępnej fazie) – kontrowersyjne. Obecnie oczekujemy na wyniki kilku większych randomizowanych badań prospektywnych, ale jak dotąd nie istnieje niezbity dowód na sformułowanie jakichkolwiek zaleceń dla stosowania PUFAs w profilaktyce drugorzędowej AF (61).

Podsumowując, obecnie dostępne dane nie uzasadniają zalecenia stosowania PUFAs w pierwotnej i wtórnej profilaktyce AF.

GLIKOKORTYKOSTEROIDY

Profilaktyka pierwotna

Stosowanie glikokortykosteroidów (ang. *glucocorticosteroides* – GKS) w celu zapobiegania wystąpienia AF było badane głównie w kontekście chirurgii klatki piersiowej i serca (62-65). Trzy niezależne metaanalizy wykazały, że terapia GKS była związana z 26-58% redukcją względnego ryzyka pooperacyjnego AF. Pobyt w szpitalu również został skrócony średnio o 0,66-1,6 dnia (39, 66, 67). Największy efekt był obserwowany u chorych leczonych GKS w średnich dawkach w porównaniu z użyciem dawek niskich oraz wysokich, jakkolwiek związek ten nie zawsze był obecny. Potencjalne efekty uboczne stosowania glikokortykosteroidów w celu zapobiegania AF po zabiegu kardiochirurgicznym wykluczyły ich rutynowe użycie, dlatego GKS przypisano klasę IIB zaleceń wg Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (68). Jakkolwiek, nie ma dowodów potwierdzających leczenie uzupełniające GKS celem profilaktyki AF *de novo*, za wyjątkiem arytmii pooperacyjnej, gdzie ich użycie ograniczają istotne objawy niepożądane (9).

Profilaktyka wtórna

Dowody na stosowanie GKS jako leczenia uzupełniającego są bardzo nieliczne. W randomizowanym, kontrolowanym placebo, podwójnie ślepych badaniu, 104 chorych z objawowym AF o bardzo niedawnym początku (średnio 6 h) było randomizowanych metyloprednizolonem w dawce 16 mg przez okres 4 tygodni, zmniejszanej do 4 mg lub zamienianej na placebo, po przebyciu kardiowersji farmakologicznej (amiodaron) lub elektrycznej (69). Wykazano znacząco mniejszą ilość nawrotów AF (9,6 vs. 50%) i redukcję liczby pacjentów, u których wystąpiło przetrwałe AF (1,9 vs. 28,9%), u chorych otrzymujących GKS w porównaniu z otrzymującymi placebo po okresie obserwacji o czasie trwania średnio 23,6 miesiąca. Wraz ze zmniejszeniem ilości nawrotów arytmii u pacjentów przyjmujących GKS równoległe wystąpiło zmniejszenie poziomów białka C-reaktywnego, podczas gdy zwiększone poziomy CRP istotnie korelowały z ryzykiem nawrotu AF (70). Te ograniczone obserwacje w badaniach epidemiologicznych negują dowód na brak efektu, a nawet na proarytmiczny efekt działania GKS. Konieczne są dalsze badania prospektywne, których przedmiotem będzie dawka i czas trwania terapii, przed rozważeniem użycia GKS jako *upstream therapy* w profilaktyce drugorzędowej głównych typów AF (71).

TIAZOLIDINEDIONY

Profilaktyka pierwotna

Mało jest dowodów pośrednich na wpływ leków przeciwcukrzycowych na wystąpienie AF. Agoniści receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksydomów (ang. *PPAR-gamma agonists*) poza kontrolą glikemii, mogą brać udział w protekcji przed AF poprzez swoje działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne oraz przeciwzakrzepowe (72). Dodatkowo leki te mogą hamować produkcję cytokin prozapalnych: interleukiny-1 β i interleukiny-6, modulować aktywność metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej, obniżać produkcję nadtlenu, indukować enzymy przeciwoksydacyjne oraz redukować ekspresję receptora typu 1 dla angiotensyny II. Dane kliniczne dotyczące tiazolidinedionów ograniczają się do opisów przypadków prezentujących znaczącą redukcję obciążenia napadowym AF u chorych z cukrzycą leczonych rosiglitazonem (73).

PODSUMOWANIE

Dotychczas zakończone badania kliniczne oraz obserwacje eksperymentalne wskazują, że leczenie uzupełniające może być wartościową opcją terapeutyczną w prewencji pierwotnej AF (tab. 1) (71). W prewencji wtórnej istnieją dość słabe przesłanki skuteczności tego typu terapii wskazujące na jej niewielką przydatność w zapobieganiu kolejnym epizodom arytmii (tab. 2) (8, 71, 74). Jedynie w przypadku ARBs lub ACEIs stosowanego łącznie z lekiem antyarytmicznym wydaje się, iż można oczekiwać zwiększenia prawdopodobieństwa utrzymania rytmu zatokowego po kardiowersji (tab. 2) (8).

Tabela 1. Zalecenia dotyczące profilaktyki pierwotnej AF w ramach leczenia uzupełniającego (71).

Zalecenia	Klasa	Poziom
U pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową oraz nowo rozpoznany AF należy rozważyć leczenie ACEIs i ARBs	IIa	A
Należy rozważyć leczenie ACEIs oraz ARBs w celu zapobiegania wystąpienia AF u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a zwłaszcza przerostem lewej komory	IIa	B
U pacjentów po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego, łącznie z operacją zastawki lub bez interwencji na zastawce, należy rozważyć stosowanie statyn w profilaktyce wystąpienia AF	IIa	B
Można rozważyć zastosowanie statyn w profilaktyce pierwotnej AF u pacjentów ze współistniejącą chorobą serca, zwłaszcza niewydolnością serca	IIb	B
U pacjentów nieobciążonych chorobą układu sercowo-naczyniowego nie zaleca się leczenia uzupełniającego ACEIs, ARBs oraz statyną w profilaktyce pierwotnej AF	III	C

Tabela 2. Zalecenia dotyczące profilaktyki wtórnej AF w ramach leczenia uzupełniającego (71).

Zalecenia	Klasa	Poziom
U pacjentów z nawracającym AF oraz otrzymujących leki antyarytmiczne, można rozważyć wstępne leczenie ACEIs oraz ARBs	IIb	B
ARBs oraz ACEIs, zalecane z innych przyczyn (np. nadciśnienie tętnicze), mogą skutecznie zapobiegać nawrotom napadowego AF lub skutecznie działać u pacjentów z przetrwałym AF poddawanych KE w przypadku nieobecności istotnej strukturalnej choroby serca	IIb	B

PIŚMIENNICTWO

- Chen LY, Shen WK: Epidemiology of atrial fibrillation: a current perspective. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1-6.
- Miyasaka Y, Barnes M, Gersh B et al.: Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980-2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119-125.
- Naccarelli GV, Varker H, Lin J et al.: Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1534-1539.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GHY et al.: Atrial fibrillation. [In:] Camm AJ, Lusher TF, Serruys PW (eds.): *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Blackwell Publishing Ltd, Oxford 2009: 1069-1132.
- Dąbrowski R: *Upstream therapy* w migotaniu przedsionków i innych zaburzeniach rytmu serca – u kogo może być skuteczna? *W Dobrym Rytmie* 2012; 1(22): 1-7.
- Savelieva I, Camm I: Is there any hope for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atrial fibrillation? *Am Heart J* 2007; 154: 403-406.
- Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A et al.: Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for ESC guidelines. Part II: Secondary prevention. *Europace* 2011; 13: 610-625.

9. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros K et al.: Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: Primary prevention. *Europace* 2011; 13: 308-328.
10. Goette A, Lendeckel U: Electrophysiological effects on angiotensin II. Part I: Signal transduction and basic electrophysiological mechanisms. *Europace* 2008; 10: 238-241.
11. Cardin S, Li D, Thorin-Trescases N et al.: Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and -independent pathways. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 315-325.
12. 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; 45: 1832-1839.
13. Anand K, Mooss AN, Hee TT et al.: Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006; 152: 217-222.
14. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR: Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2008; 15: 36-43.
15. Salehian O, Healey J, Stambler B et al.: Impact of ramipril on the incidence of atrial fibrillation: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study. *Am Heart J* 2007; 154: 448-453.
16. Watchell K, Lehto M, Gerds E et al.: 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: 712-719.
17. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julis S et al.: Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008; 26: 403-411.
18. Yusuf S, Teo K, Anderson C et al.: Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized control trial. *Lancet* 2008; 372: 1174-1183.
19. Tveit A, Grundovold I, Olufsen M et al.: Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007; 120: 85-91.
20. Van Noord T, Crijns HJ, van den Berg MP et al.: Pretreatment with ACE inhibitors improves acute outcome of electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5: 3.
21. Disertori M, Latini R, Barlera S et al.: Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 1606-1617.
22. Yamashita T, Inoue H, Okumura K et al.: Randomized trial of angiotensin II-receptor blockers vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II Study). *Europace* 2011; 13: 473-479.
23. Dąbrowski R, Szwed H: Antiarrhythmic potential of aldosterone antagonists in atrial fibrillation. *Cardiol J* 2012; 19: 223-229.
24. Goette A, Staaack T, Rocken C 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.
25. Struthers AD: Aldosterone: Cardiovascular assault. *Am Heart J* 2002; 144: S2-S7.
26. Schmidt BMW, Schmieder RE: Aldosterone-induced cardiac damage: focus on blood pressure independent effects. *Am J Hypertens* 2003; 16: 80-86.
27. Harada E, Yoshimura M, Yasue H et al.: Aldosterone induces angiotensin-converting enzyme gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation* 2001; 104: 137-139.
28. Goette A, Hoffmanns P, Enayati W et al.: Effect of successful electric al cardioversion on serum aldosterone in patients with persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001; 88: 906-909.
29. Pei DA, Li L, Xu ZY et al.: Expression of mineralocorticoid receptor and 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human atria during chronic atrial fibrillation: study of 25 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007; 87: 816-819.
30. Spach MS, Boineau JP: Microfibrosis produces electrical load variations due to loss of side-to-side cell connections: A major mechanism of structural heart disease arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 397-413.
31. Milliez P, Girerd X, Plouin PF et al.: Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243-1248.
32. Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TSM: Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implication for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1-11.
33. Zannad F, McMurray J, Krum H et al.: EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11-21.
34. Nakano S, Kobayashi N, Yoshida K et al.: Cardioprotective mechanisms of spironolactone associated with the angiotensin-converting enzyme/epidermal growth factor receptor/extracellular signal-regulated kinases, NADP(H) oxidase/lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, and Rho-kinase pathways in aldosterone/salt-induced hypertensive rats. *Hypertens Res* 2005; 28: 925-936.
35. Modena MG, Aveta P, Menozzi A et al.: Aldosterone inhibition limits collagen synthesis and progressive left ventricular enlargement after anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 141: 41-46.
36. Zannad F, Alla F, Dousset B et al.: Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: Insights from the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Circulation* 2000; 102: 2700-2706.
37. Ezekowitz JA, McAlister FA: Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systemic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 469-477.
38. Shoroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Lavoie J et al.: Prednisone prevents atrial fibrillation promotion by atrial tachycardia remodeling in dogs. *Cardiovasc Res* 2006; 69: 865-875.
39. Mrik PE, Fromm R: The efficacy and Osage effect of corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery; a systematic review. *J Crit Care* 2009; 24: 458-463.
40. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C et al.: Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108: 3006-3010.
41. Zacks ES, Okin PM, Min J et al.: Association of markers of inflammation with New onset atrial fibrillation in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Circulation* 2006; 114: II-678 (Abstract).
42. Marcus GM, Whooley AM, Glidden DV et al.: Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J* 2008; 155: 303-309.
43. Liu T, Li L, Korantzopoulos P et al.: Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1642-1648.
44. Savelieva I, Kourliouros A, Camm J: Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2010; 381: 1-13.
45. Kumagai K, Nakashima H, Saku K: The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res* 2004; 62: 105-111.
46. Shiroshita-Takeshita A, Schram G, Lavoie J et al.: The effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation – promotion by atrial tachycardia remodeling in dogs. *Circulation* 2004; 110: 2313-2319.
47. Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Burstein B et al.: Effects of simvastatin on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2007; 74: 75-84.
48. Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ et al.: Atorvastatin prevents atrial fibrillation in patients with bradyarrhythmias and implantation of an atrial – based or dual – chamber pacemaker: a prospective randomized trial. *Am Heart J* 2008; 156: 65-70.
49. Santangeli P, Ferrante G, Pelargonio G et al.: Usefulness of statins in preventing atrial fibrillation in patients with permanent pacemaker: a systematic review. *Europace* 2010; 12: 649-654.
50. Pati G, Chello M, Candura D et al.: Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARYDMA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006; 114: 1455-1461.
51. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M et al.: Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation: a prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990; 82: 792-797.
52. Savelieva I, Camm J: Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 30-41.
53. Ninio DM, Murphy KJ, Howe PR et al.: Dietary fish oil protects against stretch – induced vulnerability to atrial fibrillation in a rabbit model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 1189-1194.
54. Li GR, Sun HY, Zhang XH et al.: Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit transient outward and ultra-rapid delayed rectifier K currents and Na current in human atrial myocytes. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 186-193.
55. Boland LM, Drzewiecki MM: Polyunsaturated fatty acid modulation of voltage – gated Ion channel. *Cell Biochem Biophys* 2008; 52: 659-684.
56. Xiano YF, Ke Q, Chen Y et al.: Inhibitory effect of n-3 fish oil fatty acids on cardiac Na/Ca Exchange currents in HEK293t cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 321: 116-123.
57. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB et al.: Fosh intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110: 368-373.
58. Virtanen JK, Mursu J, Voutilainen S et al.: Serum long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of hospital diagnosis of atrial fibrillation in men. *Circulation* 2009; 120: 2315-2321.
59. Berry JD, Prineas RJ, van Horn L et al.: Dietary fish and incident atrial fibrillation (from the Women's Health Initiative). *Am J Cardiol* 2010; 105: 844-848.
60. Heidt MC, Vician M, Stracke SK et al.: Beneficial effects of intravenously administered N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57: 276-280.
61. Okin PM, Watchell K, Devereux RB et al.: Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006; 296: 1242-1248.
62. Halvorsen P, Raeder J, White PF et al.: The effect of dexamethazone on side effects after coronary revascularisation procedures. *Anesth Analg* 2003; 96: 1578-1583.

63. Prasongsukarn K, Abel JG, Jamieson WR et al.: The effects of steroids on the occurrence of postoperative atrial fibrillation after coronary bypass grafting surgery: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 193-198.
64. Yared JP, Bakri MH, Erzurum SC et al.: Effect of dexamethasone on atrial fibrillation after cardiac surgery: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Cardiotrac Vasc Anesth* 2007; 21: 68-75.
65. Halonen J, Halonen P, Jarvinen O et al.: Corticosteroids of the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized control trial. *JAMA* 2007; 297: 1562-1567.
66. Ho KM, Tan JA: Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation* 2009; 119: 1853-1866.
67. Baker WL, White CM, Kluger J et al.: Effect of perioperative corticosteroid use on the incidence of postcardiothoracic surgery atrial fibrillation and length of stay. *Heart Rhythm* 2007; 4: 461-468.
68. Humphries KH, Lee M, Sheldon R et al.: CARAF Investigators. Statin use and recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am Heart J* 2007; 154: 908-913.
69. Dernellis J, Panaretou M: Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticosteroid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004; 25: 1100-1107.
70. Krishnan GM, Sood NA, Coleman CI et al.: Intravenous corticosteroid use is associated with reduced early recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation. *J Am Col Cardiol* 2010; 55: 1136-1150.
71. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al.: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; 12: 1360-1420.
72. Shimano M, Tsuji Y, Inden Y et al.: Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator, attenuates atrial fibrosis and atrial fibrillation promotion in rabbits with congestive heart failure. *Heart Rhythm* 2008; 5: 451-459.
73. Takahashi N, Kume O, Teshima Y et al.: Pioglitazone attenuates inflammatory atrial fibrosis and vulnerability to atrial fibrillation induced by pressure overload in rats. *Circulation* 2010: abstract 10983.
74. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R et al.: Wytyczne ESC dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków na 2012 rok. Uaktualnienie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących postępowania w migotaniu przedsionków z 2010 roku opracowane przy współpracy z European Heart Rhythm Association (EHRA). *Kardiol Pol* 2012; 70 (supl. IV): 197-234.

otrzymano/received: 08.06.2015
zaakceptowano/accepted: 09.07.2015