

Wpływ przewlekłego leczenia inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę na ryzyko pooperacyjnego migotania przedsionków po zabiegach pomostowania tętnic wieńcowych



Long-term angiotensin converting enzyme inhibition and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting

Krzysztof Szyndler, Piotr Siondalski, Rafał Pawlaczyk, Krzysztof Jarmoszewicz, Grzegorz Łaskawski, Andrzej Łoś, Dariusz Jagielak, Jan Rogowski

Klinika Kardiologii AM, Gdańsk

Kardiologia i Torakochirurgia Polska 2006; 3 (3): 264–269

Streszczenie

Wstęp: Jednym z najczęstszych powikłań po zabiegach kardiologicznych jest migotanie przedsionków (AF), dotyczy ono do 50% chorych. Redukcja występowania pooperacyjnego AF jest celem działań prewencyjnych. Doniesienia w literaturze wskazują na zmniejszenie częstości AF u chorych z niewydolnością krążenia lub przerostem lewej komory serca leczonych inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI).

Cel: Celem pracy było określenie wpływu przewlekłej terapii ACEI na częstość występowania pooperacyjnego AF po zabiegach pomostowania tętnic wieńcowych (CABG).

Materiał i metodyka: Do badania włączono 360 chorych z chorobą wieńcową – 255 chorych otrzymywało ACEI w terapii przewlekłej, 105 chorych stanowiło grupę kontrolną. Wszyscy chorzy byli poddani izolowanemu zabiegowi CABG.

Wyniki: Pooperacyjne AF obserwowano u 20,4% grupy leczonej ACEI i u 32,4% grupy kontrolnej ($p=0,015$). Przewlekła terapia ACEI stanowiła niezależny czynnik zmniejszający ryzyko pooperacyjnego AF (OR 0,44; 95% CI 0,25–0,78; $p=0,001$). Redukcja względnego ryzyka pooperacyjnego AF dla terapii ACEI wyniosła 37%.

Wnioski: Przewlekłe leczenie ACEI istotnie zmniejsza ryzyko pooperacyjnego AF u chorych po zabiegach CABG.

Słowa kluczowe: CABG, pooperacyjne migotanie przedsionków, ACE-inhibitor.

Wstęp

Jednym z najczęstszych powikłań leczenia kardiologicznego są zaburzenia rytmu serca w postaci napadowego AF. Według doniesień, częstość występowania AF po zabie-

Abstract

Background: Postoperative atrial fibrillation (PAF) occurs in up to 50% of patients and represents the most common complication after coronary artery bypass grafting (CABG). Recent studies demonstrated significant reduction of paroxysmal AF in patients with heart failure or left ventricle hypertrophy treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI).

AIM of the study was to determine whether chronic ACEI therapy has an impact on the incidence of PAF after CABG.

Materials and methods: The study was performed on 360 patients with coronary artery disease. 255 patients receiving ACEI and 105 patients without ACEI underwent isolated CABG.

Results: Postoperative AF was observed in 20.4% of subjects of the ACEI group and 32.4% of controls ($p=0.015$). ACEI therapy was the only independent factor reducing the risk of PAF (OR 0.44; 95% CI 0.25-0.78; $p < 0.001$). Relative risk reduction of PAF for ACEI therapy equals 37%.

Conclusion: Long-term ACEI therapy significantly reduces PAF in patients after CABG.

Key words: CABG, postoperative atrial fibrillation, ACE-inhibitor.

gach CABG wynosi 10–50% [1–5]. Zwykle arytmia pojawia się pomiędzy 24. a 96. godz. po zabiegu, a szczyt częstości przypada pomiędzy 1. a 3. dobą pooperacyjną [6, 7]. Pooperacyjne AF, pomimo że w większości przypadków ma cha-

Adres do korespondencji: dr n. med. Krzysztof Szyndler, Klinika Kardiologii AM, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel. +48 58 349 24 03, faks +48 58 341 76 69, e-mail: szyndler@wp.pl

rakter samoograniczający i jedynie u niektórych chorych prowadzi do istotnego upośledzenia parametrów hemodynamicznych, zwykle wymaga interwencji lekarskiej i pielęgnarskiej oraz prowadzi do wydłużenia czasu hospitalizacji [1, 2, 8]. Zidentyfikowano wiele czynników ryzyka pooperacyjnego AF. Do najistotniejszych należą: wiek, występowanie napadowego AF przed zabiegiem, przewlekła niewydolność nerek, upośledzona funkcja skurczowa lewej komory, użycie krążenia pozaustrojowego, a także zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza niedobór magnezu [2, 3, 8–10]. Podejmowane są liczne działania profilaktyczne w celu zmniejszenia występowania pooperacyjnego AF. Metaanalizy badań klinicznych wykazały skuteczność β -adrenolityków [11], amiodaronu [12], magnezu [13] w ograniczaniu częstości występowania AF w okresie pooperacyjnym.

W publikacji Healya i wsp. przedstawiono wyniki metaanalizy dotyczące istotnej roli ACEI i blokerów receptora angiotensyny na redukcję częstości występowania napadowego AF u chorych z niewydolnością krążenia, przerostem lewej komory lub po kardiowersji elektrycznej (RRR=28%; 95% CI 0,15–0,4; $p=0,0002$) [14]. Częstość napadowego AF w okresie 2–4 lat po ostrym incydencie wieńcowym wśród chorych rekrutowanych do badania TRACE, w którym randomizacją objęto 1577 pacjentów, wyniosła 5,3% w grupie placebo i 2,8% w grupie przyjmującej trandolapril (RRR=0,45; 95% CI, 0,26–0,76; $p<0,01$) [15].

Cel pracy

Celem pracy było określenie wpływu przewlekłej terapii ACEI na częstość występowania pooperacyjnego AF po zabiegach CABG.

Materiał i metodyka

Do badania włączono 360 losowo wybranych chorych z chorobą wieńcową, zakwalifikowanych do operacyjnego leczenia choroby wieńcowej w Klinice Kardiologii i Chirurgii AMG od maja 2001 r. do maja 2005 r. Chorych włączano do badania po wyrażeniu świadomej, pisemnej zgody. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Akademii Medycznej w Gdańsku. Badanie miało charakter obserwacji prospektywnej.

Badaną populację podzielono na dwie grupy:

- 255 chorych przyjmujących ACEI w terapii przewlekłej – przez co najmniej miesiąc przed zabiegiem operacyjnym oraz
- 105 chorych, którzy nie byli leczeni ACEI, stanowiących grupę kontrolną.

Badane grupy były jednorodne pod względem rozpoznania uznanych czynników ryzyka pooperacyjnego AF. Zarysowały się niewielkie, lecz istotne statystycznie różnice w częstości występowania nadciśnienia tętniczego, ostrego incydentu wieńcowego w wywiadzie, zwężenia prawej tętnicy wieńcowej oraz wartości BMI (wskaźnik masy ciała) oraz frakcji wyrzutowej lewej komory.

Dane dotyczące przyjmowanych leków były gromadzone na podstawie informacji uzyskanych od chorych oraz weryfikowane na podstawie kart leczenia szpitalnego z okresu

przed zabiegiem operacyjnym. W grupie 255 chorych przyjmujących ACEI 36% otrzymywało enalapril, 24% perindopril, 18% cilazapril, 11% chinapril, 3,5% trandolapril, 3,2% lisinopril, 2,3% kaptopril, 1,2% benazepril, 0,8% ramipril.

Charakterystykę kliniczną, farmakoterapię oraz wybrane dane operacyjne w grupie przyjmującej ACEI oraz w grupie kontrolnej przedstawiono w tab. I.

Monitorowanie rytmu serca

Rytm serca analizowano za pomocą ciągłego monitorowania na oddziale intensywnej opieki pooperacyjnej, a następnie na oddziale kardiologii na podstawie 12-odprowadzeniowego zapisu elektrokardiogramu (EKG) wykonywanego codziennie oraz w wypadku wystąpienia objawów klinicznych arytmii. Obserwacją objęto wczesny okres pooperacyjny, tj. do 6. doby pooperacyjnej lub do dnia wypisu chorego z Kliniki Kardiologii do dalszego etapu rehabilitacji kardiologicznej.

Migotanie przedsionków rozpoznawano na podstawie 12-odprowadzeniowego zapisu EKG i uznawano za istotne klinicznie, jeżeli czas trwania arytmii wynosił co najmniej 15 min lub arytmia doprowadzała do pogorszenia stanu ogólnego.

Analiza statystyczna

Dane mierzalne wyrażono jako średnie \pm odchylenie standardowe (SD), dane jakościowe, jako częstości występowania, wyrażono w procentach (%).

Hipotezę zerową odrzucano na poziomie istotności statystycznej $p<0,05$.

Do analizy porównawczej zmiennych ciągłych wykorzystano test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych, a w wypadku braku normalności rozkładu lub niejednorodności wariancji test U Manna-Whitneya.

Zmienne jakościowe porównywano za pomocą testu χ^2 , χ^2 z poprawką Yatesa lub dokładnego testu Fishera, przy spełnieniu wymaganych założeń.

Do analizy niezależnych czynników ryzyka napadowego AF wykorzystano wielokrotną regresję logistyczną. Do analizy wielokrotnej włączono te czynniki, dla których w analizie jednoczynnikowej wykazano istotną statystycznie korelację z pooperacyjnym występowaniem arytmii. Wyliczono iloraz szans (*odds ratio*, OR) w przedziale ufności o dolnej i górnej granicy wynoszącej 95% (*confidence interval*, CI 95%).

Obliczenia statystyczne wykonywano przy użyciu pakietu StatSoft, Inc. (2005). STATISTICA (*data analysis software system*), wersja 7.1. www.statsoft.com.

Wyniki

Pooperacyjne AF obserwowano u 20,4% grupy leczonej ACEI i u 32,4% grupy kontrolnej ($p=0,015$). Częstość innych powikłań pooperacyjnych, takich jak zgon wewnątrzszpitalny, okołoperacyjny zawał mięśnia sercowego, zespół małego rzutu, ostra niewydolność nerek, ostra niewydolność oddechowa, jakościowe zaburzenia świadomości, incydenty neurologiczne, powikłania infekcyjne, nadmierne krwa-

wienie pooperacyjne z koniecznością resternotomii, była podobna i nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupą leczoną przewlekłe ACEI a grupą kontrolną. Co najmniej jedno ze wszystkich analizowanych powikłań pooperacyjnych wystąpiło u 32,2% chorych w grupie leczonej ACEI, zaś w grupie kontrolnej u 43,8% (p=0,03).

Analiza jednokrotna wykazała znamienne różnice pomiędzy grupą z AF i bez AF w okresie pooperacyjnym dotyczące wieku, ryzyka zgonu okołoperacyjnego wg EuroSCORE, częstości napadowego AF w wywiadzie, wartości klirensu kreatyniny, częstości przyjmowania ACEI oraz czę-

stości zwężenia gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej. W tab. II zamieszczono szczegółową analizę porównawczą chorych z napadowym AF w okresie pooperacyjnym oraz bez tej arytmii.

Regresja wielokrotna ujawniła 3 niezależne czynniki ryzyka pooperacyjnego AF:

- wiek (OR=1,06; 95% CI 1,02–1,09; p=0,001),
- napadowe AF w wywiadzie (OR=5,2; 95% CI 2,4–11,2; p<0,0001),
- zwężenie gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej (OR=2,2; 95% CI 1,1–4,5; p=0,001).

Tab. I. Charakterystyka kliniczna, farmakoterapia oraz dane operacyjne w grupie leczonej

	ACEI n=255	Grupa kontrolna n=105	P
wiek [lata]	62,4±9,3	60,8± 8,3	NS*
płeć męska [%]	70,6	77,1	NS
BMI [kg/m ²]	29±4,1	27±3,8	<0,001
EuroSCORE [pkt]	3,1±2,3	2,7±2,4	NS
klasa CCS	2,6±0,7	2,5±0,7	NS
niestabilna dławica piersiowa [%]	12,1	14,3	NS
nadciśnienie tętnicze [%]	78,8	55,2	<0,001
cukrzyca [%]	30,6	21	NS
ostry incydent wieńcowy w wywiadzie [%]	66,3	52,4	0,01
EFLV [%]	53±9,8	55±8,6	0,01
choroba 1-, 2-, 3-naczyniowa [%]	3,5/27,5/69	7,6/32,4/60	NS
zwężenie prawej tętnicy wieńcowej [%]	84,3	73,3	0,01
napadowe AF w wywiadzie [%]	10,7	10,6	NS
wymiar lewego przedsionka [cm]	3,9±0,5	4,0±0,5	NS
klirens kreatyniny [ml/min]	78,3±24	77±24	NS
β-adrenolityk %	83,1	83,8	NS
Ca-bloker [%]	23,1	17,1	NS
amiodaron [%]	3,1	3,8	NS
digoksylna [%]	2,0	1,9	NS
nitraty [%]	72,2	81,9	NS
diuretyki [%]	21,6	15,4	NS
statyny [%]	84,7	76,2	NS
CABG w KPU [%]	58,8	53,3	NS
liczba pomostów naczyniowych	2,6±0,9	2,6±0,9	NS
rewaskularyzacja 1/2/3 tętnic wieńcowych [%]	14,9/46,5/38,6	14,3/50,5/ 5,2	NS

*NS – różnica nie osiągnęła istotności statystycznej

BMI – wskaźnik masy ciała

EFLV – frakcja wyrzutowa lewej komory serca

CABG w KPU – pomostowanie tętnic wieńcowych z użyciem krążenia pozaustrojowego

Przewlekła terapia ACEI stanowiła jedyny niezależny czynnik zmniejszający ryzyko pooperacyjnego AF (OR=0,44; 95% CI 0,25–0,78; p=0,001). Redukcja względnego ryzyka pooperacyjnego AF dla terapii ACEI wyniosła 37%, a NNT – liczba chorych wymagających leczenia ACEI, aby uniknąć jednego incydentu AF w okresie pooperacyjnym – wyniosła 8,3.

Powikłania pooperacyjne w grupie z pooperacyjnym AF i w grupie z rytmem zatokowym

Powikłania pooperacyjne obserwowano u 19,8% chorych w grupie z AF oraz u 9,5% bez AF (p=0,01). Większa częstość powikłań u chorych z AF wynikała z wyższej

Tab. II. Charakterystyka kliniczna, technika operacyjna oraz powikłania pooperacyjne u chorych z AF i bez AF po CABG

	AF n=86	Bez AF n=274	P
wiek [lata]	65,6±7,9	60,8±8,5	<0,001
pleć męska [%]	70,9	73	NS*
niestabilna dławica piersiowa [%]	10,5	13,5	NS
klasa CCS	2,5±0,7	2,6±0,7	NS
ostry zespół wieńcowy w wywiadzie [%]	55,8	64,2	NS
nadciśnienie tętnicze [%]	76,7	70,4	NS
cukrzyca [%]	20,9	29,9	NS
POChP [%]	3,5	4,4	NS
EFLV [%]	53,5±8	53,9±10	NS
choroba 1-, 2-, 3-naczyniowa [%]	3,5/19,8 /76,7	5,1/31,8/63,1	NS
zwężenie prawej tętnicy wieńcowej [%]	86	79,6	NS
zwężenie gałęzi okalającej [%]	82,3	69,6	0,02
EuroSCORE [pkt]	3,6±2,3	2,9±2,3	0,003
napadowe AF w wywiadzie [%]	26,2	5,9	<0,0001
ACEI [%]	60,5	74	0,01
klirens kreatyniny [ml/min]	70,7±22	80,2±24	0,006
wymiar lewego przedsionka [cm]	4±0,5	4±0,5	NS
CABG w KPU [%]	56,9	57,3	NS
liczba pomostów naczyniowych	2,7±0,8	2,6±0,9	NS
rewaskularyzacja 1/2/3 tętnic wieńcowych [%]	10,5/46,5/43	16,1/48/35,9	NS
śmiertelność wewnątrzszpitalna [%]	3,5	0,36	0,01
zespół małego rzutu [%]	6,9	2,2	0,03
okołooperacyjny zawał serca [%]	4,6	3,3	NS
ostra niewydolność nerek [%]	8,3	3,3	0,05
ostra niewydolność oddechowa [%]	7	1,8	0,01
powikłanie pooperacyjne** [%]	19,8	9,5	0,01
czas pobytu na oddziale intensywnej opieki pooperacyjnej [godz.]	43,6±32	32±27	0,004

*NS – różnica nie osiągnęła istotności statystycznej

POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

EFLV – frakcja wyrzutowa lewej komory

CABG w KPU – pomostowanie tętnic wieńcowych z użyciem krążenia pozaustrojowego

**odsetek chorych z co najmniej jednym z wymienionych powikłań: zgon, zespół małego rzutu, okołooperacyjny zawał serca, VF/VT, jakościowe zaburzenia świadomości, ostry zespół mózgowy, ostra niewydolność oddechowa, ostra niewydolność nerek

śmiertelności wewnątrzszpitalnej, częstszego występowania zespołu małego rzutu z koniecznością stosowania kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej, ostrej niewydolności nerek i niewydolności oddechowej niż w grupie z rytmem zatokowym. Dłuższy był czas pobytu na oddziale intensywnej opieki pooperacyjnej w grupie z pooperacyjnym AF, w porównaniu z chorymi bez AF (odpowiednio 43,6±32 vs 32±27 godz., $p=0,004$). W tab. II przedstawiono charakterystykę kliniczną, wybrane elementy techniki operacyjnej oraz powikłania pooperacyjne w grupach z AF i bez AF.

Dyskusja

Wyniki powyższego badania wskazują na istotny wpływ przewlekłej terapii ACEI na redukcję częstości pooperacyjnego AF po zabiegu CABG. Według bazy publikacji naukowych *Pubmed* (www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed), do tej pory nie przeprowadzono badania oceniającego wpływ przewlekłej terapii ACEI na częstość pooperacyjnego AF po zabiegach kardiologicznych. Jedyna wzmianka dotycząca tego zagadnienia pochodzi z publikacji Zamanna i wsp., jednakże badanie to, przeprowadzone w małej grupie chorych, nie miało na celu oceny zależności pomiędzy terapią ACEI a częstością pooperacyjnego AF [16]. W badaniu tym zauważono, że odstawienie ACEI przed zabiegiem operacyjnym było związane z częstszym występowaniem arytmii ($p=0,02$).

Metaanaliza Healy i wsp., obejmująca 56 308 chorych z niewydolnością krążenia, nadciśnieniem tętniczym, chorych po kardiowersji elektrycznej oraz po zawale mięśnia sercowego, wykazała istotny wpływ leczenia ACEI lub blokerem receptora angiotensyny na częstość występowania napadowego AF – największą redukcję ryzyka obserwowano w grupie chorych z niewydolnością krążenia, w której redukcja ryzyka względnego (RRR) wyniosła 44% ($p=0,007$) [14]. Powstaje pytanie o mechanizm działania antyarytmicznego ACEI. Zablockowanie działania angiotensyny II prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego i ciśnienia w przedsionkach oraz zmniejszenia napięcia ściany przedsionków. Szeroko badanym zagadnieniem, zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i klinicznych, jest wpływ ACEI na remodeling ściany przedsionka. W doniesieniu Bolta i wsp. wykazano mniejsze nagromadzenie kolagenu oraz brak zmniejszenia gęstości mikrokapilar u chorych z utrwalonym AF leczonych ACEI w porównaniu z grupą chorych z utrwalonym AF nieprzyjmujących ACEI [17]. Badania podstawowe potwierdzają mechanizm działania ACEI na przebudowę strukturalną przedsionków i nadają znaczenie roli układu renina-angiotensyna-aldosteron w prewencji AF [18–20].

Obok zjawiska remodelingu przedsionków, w ostatnich latach podkreśla się znaczenie reakcji zapalnej jako przyczyny napadowego AF. Aviles i wsp., obserwując 5806 pacjentów w okresie blisko 7 lat, wykazał silną korelację wyjściowego poziomu białka CRP z częstością napadowego AF (AF stwierdzono u 3,7% osób z 1. kwartyla stężenia CRP vs 7,4% osób z 4. kwartyla stężenia CRP, iloraz szans 1,8, 95% CI 1,2–2,5; $p=0,002$) [21]. Badania histopatologiczne wycinków pobranych z przedsionka chorych z utrwalonym AF wykazały, że przyczyną arytmii może być odczyn zapalny ścia-

ny przedsionka [22]. Chirurgiczne leczenie choroby wieńcowej prowadzi do aktywacji uogólnionej odpowiedzi zapalnej, która jest bardziej nasiloną po zabiegach z użyciem krążenia pozaustrojowego (KPU) niż po zabiegach na bijącym sercu [23–25]. Metaanaliza Chenga i wsp. wykazała redukcję częstości pooperacyjnego AF w grupie operowanej na bijącym sercu o 42%, w porównaniu z zabiegami w KPU (OR 0,58; 95% CI, 0,44–0,77) [26]. W badaniach Gaudino i wsp. poziom interleukiny-6 (IL-6) w surowicy po CABG z użyciem KPU był wyższy u chorych, u których wystąpiło pooperacyjne AF ($p<0,001$) [27]. Badanie Trevelyan i wsp., oceniające wpływ leczenia enalapilem i losartanem na odpowiedź zapalną po CABG, wykazało istotną statystycznie 51% redukcję pola pod krzywą stężenia IL-6 w okresie okołoperacyjnym ($p=0,001$) u części chorych leczonych enalapilem, w porównaniu z grupą kontrolną nieprzyjmującą ACEI [28].

Analiza wielokrotna wykazała, że niezależnymi czynnikami ryzyka AF są wiek oraz napadowe AF w wywiadzie, co jest zgodne z doniesieniami innych autorów [1–3, 6, 8].

Ograniczenia

Ograniczeniem badania jest brak randomizacji chorych do grupy przyjmującej ACEI i *placebo*. Obecnie, w świetle doniesień o skuteczności terapii ACEI u chorych z chorobą wieńcową [29], przeprowadzenie tak zaplanowanego badania mogłoby nie uzyskać zgody Komisji Bioetycznej.

Wnioski

Przewlekła terapia ACEI istotnie zmniejsza ryzyko pooperacyjnego AF u chorych po zabiegach CABG. Badania dotyczące epidemiologii, przyczyn i mechanizmów pooperacyjnego AF powinny brać pod uwagę uznane czynniki ryzyka arytmii oraz uwzględniać przyjmowanie ACEI i rolę układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Praca wyróżniona przez Komitet Naukowy III Kongresu Polskiego Towarzystwa Kardio-Torakochirurgów, Wrocław, 18–20.05.2006.

Piśmiennictwo

- Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, Vandervliet M, Collins JJ, Jr, Cohn LH, Burstin HR. Predictors Of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Surgery. Current Trends And Impact On Hospital Resources. *Circulation* 1996; 94: 390-397.
- Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Mangano DT, Browner WS. Atrial Fibrillation Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Predictors, Outcomes, And Resource Utilization. Multicenter Study Of Perioperative Ischemia Research Group. *Jama* 1996; 276: 300-306.
- Kalman JM, Munawar M, Howes LG, Louis WJ, Buxton BF, Gutteridge G, Tonkin AM. Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting Is Associated With Sympathetic Activation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1709-1715.
- Siebert J, Anisimowicz L, Lango R, Rogowski J, Pawlaczyk R, Brzeziński M, Beta S, Narkiewicz M. Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting: Does The Type Of Procedure Influence The Early Postoperative Incidence? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 455-459.
- Siebert J, Rogowski J, Jagielak D, Anisimowicz L, Lango R, Narkiewicz M. Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting Without Cardiopulmonary Bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 520-523.
- Funk M, Richards Sb, Desjardins J, Bebon C, Wilcox H. Incidence, Timing, Symptoms, And Risk Factors For Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Am J Crit Care* 2003; 12: 424-433.

7. Siebert J, Lewicki L, Młodnicki M, Rogowski J, Lango R, Anisimowicz L, Narkiewicz M. Atrial Fibrillation After Conventional And Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: Two Opposite Trends In Timing Of Atrial Fibrillation Occurrence? *Med Sci Monit* 2003; 9: Cr137-Cr141.
8. Hogue CW, Jr, Hyder MI. Atrial Fibrillation After Cardiac Operation: Risks, Mechanisms, And Treatment. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 300-306.
9. Kaplan M, Kut MS, Icer UA, Demirtas MM. Intravenous Magnesium Sulfate Prophylaxis For Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 344-352.
10. Mendes LA, Connelly GP, Mckenney PA, Podrid PJ, Cupples LA, Shemin RJ, Ryan TJ, Davidoff R. Right Coronary Artery Stenosis: An Independent Predictor Of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Surgery. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 198-202.
11. Crystal E, Garfinkle MS, Connolly SS, Ginger TT, Sleik K, Yusuf SS. Interventions For Preventing Post-Operative Atrial Fibrillation In Patients Undergoing Heart Surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Cd003611.
12. Gillespie EL, Coleman CI, Sander S, Kluger J, Gyskiewicz KA, White CM. Effect Of Prophylactic Amiodarone On Clinical And Economic Outcomes After Cardiothoracic Surgery: A Meta-Analysis. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1409-1415.
13. Alghamdi AA, Al-Radi OO, Latter DA. Intravenous Magnesium For Prevention Of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Surgery: A Systematic Review And Meta-Analysis. *J Card Surg* 2005; 20: 293-299.
14. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention Of Atrial Fibrillation With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors And Angiotensin Receptor Blockers: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832-1839.
15. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril Reduces The Incidence Of Atrial Fibrillation After Acute Myocardial Infarction In Patients With Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376-380.
16. Zaman AG, Alamgir F, Richens T, Williams R, Rothman MT, Mills PG. The Role Of Signal Averaged P Wave Duration And Serum Magnesium As A Combined Predictor Of Atrial Fibrillation After Elective Coronary Artery Bypass Surgery. *Heart* 1997; 77: 527-531.
17. Boldt A, Scholl A, Garbade J, Resetar ME, Mohr Fw, Gummert JF, Dhein S. Ace-Inhibitor Treatment Attenuates Atrial Structural Remodeling In Patients With Lone Chronic Atrial Fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2006; 101: 261-267.
18. Li D, Shinagawa K, Pang L, Leung TK, Cardin S, Wang Z, Nattel S. Effects Of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition On The Development Of The Atrial Fibrillation Substrate In Dogs With Ventricular Tachypacing-Induced Congestive Heart Failure. *Circulation* 2001; 104: 2608-2614.
19. Shi Y, Li D, Tardif JC, Nattel S. Enalapril Effects On Atrial Remodeling And Atrial Fibrillation In Experimental Congestive Heart Failure. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 456-461.
20. Shinagawa K, Mitamura H, Ogawa S, Nattel S. Effects Of Inhibiting Na (+)/H (+)-Exchange Or Angiotensin Converting Enzyme On Atrial Tachycardia-Induced Remodeling. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 438-446.
21. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, Van Wagener DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK. Inflammation As A Risk Factor For Atrial Fibrillation. *Circulation* 2003; 108: 3006-3010.
22. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological Substrate Of Atrial Biopsies In Patients With Lone Atrial Fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1180-1184.
23. Brasil LA, Gomes WJ, Salomao R, Buffolo E. Inflammatory Response After Myocardial Revascularization With Or Without Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 56-59.
24. Gu YJ, Mariani MA, Van Overen W, Grandjean JG, Boonstra PW. Reduction Of The Inflammatory Response In Patients Undergoing Minimally Invasive Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 420-424.
25. Struber M, Cremer JT, Gohrbandt B, Hagl C, Jankowski M, Volker B, Ruckoldt H, Martin M, Haverich A. Human Cytokine Responses To Coronary Artery Bypass Grafting With And Without Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1330-1335.
26. Cheng Dc, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ. Does Off-Pump Coronary Artery Bypass Reduce Mortality, Morbidity, And Resource Utilization When Compared With Conventional Coronary Artery Bypass? A Meta-Analysis Of Randomized Trials. *Anesthesiology* 2005; 102: 188-203.
27. Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, Di Ca, Nasso G, Burzotta F, Iacoviello L, Donati Mb, Schiavello R, Maseri A, Possati G. The -174g/C Interleukin-6 Polymorphism Influences Postoperative Interleukin-6 Levels And Postoperative Atrial Fibrillation. Is Atrial Fibrillation An Inflammatory Complication? *Circulation* 2003; 108 (Suppl 1): Ii195-Ii199.
28. Trevelyan J, Brull DJ, Needham EW, Montgomery HE, Morris A, Mattu RK. Effect Of Enalapril And Losartan On Cytokines In Patients With Stable Angina Pectoris Awaiting Coronary Artery Bypass Grafting And Their Interaction With Polymorphisms In The Interleukin-6 Gene. *Am J Cardiol* 2004; 94: 564-569.
29. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, Weaver WD. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors In Coronary Artery Disease And Preserved Left Ventricular Systolic Function: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1576-1583.