Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.73.187 Thu, 25 Apr 2024, 18:03:01

giac • Volume 12 • Numero 2 • giugno 2009

Articolo originale

Ornella Durin, Claudio Pedrinazzi, Giuseppe Inama

Dipartimento Cardiocerebrovascolare – U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Crema

Fibrillazione atriale e farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina: argomento chiuso dopo il GISSI AF?

Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia di più frequente riscontro (circa lo 0,95% nella popolazione generale, secondo i dati dello studio ATRIA),[1] con una prevalenza che aumenta fortemente con l'età, passando dallo 0,1% al di sotto dei 55 anni al 9% dopo gli 80 aa d'età. Questo significa che con l'incremento della sopravvivenza, delle patologie cardiovascolari legate all'invecchiamento e il miglioramento del trattamento a esse riservato, il fenomeno FA è destinato ad assumere nel tempo proporzioni sempre maggiori. Sempre lo studio ATRIA fornisce una proiezione secondo la quale negli USA si passerà da 2,3 milioni di casi nel 2001, a 5,6 milioni nel 2050 se il trend di incidenza non verrà modificato. È facile comprendere come queste previsioni prospettino un problema sociosanitario rilevante per assistenza e costi, destinato a crescere in modo esponenziale se non risolto.

Purtroppo la nostra efficacia nella prevenzione secondaria dell'aritmia risulta piuttosto scadente, poiché gli antiaritmici si sono rivelati nel medio-lungo periodo tutti decisamente deludenti, probabilmente a motivo della molteplicità dei fattori coinvolti nello scatenamento della FA e della complessità delle loro interazioni. Per quanto riguarda poi la prevenzione primaria, la sensibilità rispetto a tale problema è del tutto recente, a causa delle previsioni di espansione futura del fenomeno.

Per tutti questi motivi è vivissima l'esigenza di efficaci strategie di prevenzione, utilizzabili con sicurezza su vasta scala. È in questo contesto che si inserisce il discorso, affatto attuale, che esplora la potenziale efficacia di farmaci la cui principale azione non si esplica a livello dei canali ionici.

Particolarmente ricca è la letteratura relativa all'utilizzo di farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina, che mostra, accanto a risultati decisamente incoraggianti anche dati deludenti, come quelli emersi dal GISSI AF conclusosi poco più di un anno fa.

Attraverso una revisione della letteratura prodotta negli ultimi dieci anni, abbiamo cercato di fare il punto su questo argomento che, a nostro parere, il GISSI AF non ha esaurito, nonostante l'inevitabile pausa di riflessione imposta a speranze ed entusiasmi.

L'approccio "upstream" nella prevenzione della FA. Il ruolo della modulazione del sistema renina-angiotensina

Il rallentamento della conduzione e la disomogeneità dei periodi refrattari costituiscono il substrato elettrofisiologico del rimodellamento atriale su cui la FA si innesca e si automantiene (AF begets AF).[2,3] Tale processo, prima elettrico e successivamente strutturale, inizia precocemente dopo l'innesco dell'aritmia, qualunque ne sia il trigger. In particolare, il rimodellamento elettrico (accorciamento dei periodi refrattari, perdita del loro fisiologico adattamento all'incremento della frequenza e rallentamento della velocità di conduzione) si instaura nel giro di poche ore, que-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.73.187 Thu, 25 Apr 2024, 18:03:01

sto rende ragione della sempre maggior resistenza dell'aritmia alla cardioversione, specie dopo le prime 24 ore. Anche il rimodellamento strutturale inizia precocemente, benché la fibrosi e soprattutto l'ingrandimento atriale possano impiegare settimane per manifestarsi. Sotto il profilo terapeutico è interessante notare che il rimodellamento è, sino a un certo punto, reversibile. Quello elettrico, se precocemente interrotto, nel giro di poche ore regredisce, mentre quello strutturale sembra poter essere prevenuto o rallentato intervenendo a monte dei processi che lo generano e lo sostengono. Studi sperimentali relativamente recenti hanno focalizzato l'attenzione su ACE inibitori, sartanici, statine, acidi grassi polinsaturi e antinfiammatori steroidei, come farmaci potenzialmente in grado di agire favorevolmente nel controllo del rimodellamento. In particolare, il sistema renina-angiotensina ha dimostrato una potenziale aritmogenicità non solo dipendente dall'attivazione adrenergica da esso mediata, ma anche diretta, dovuta a un'azione sugli equilibri ionici di membrana,[4] sulle refrattarietà cellulari e sull'innesco dei fenomeni infiammatori tissutali.[5] L'azione di attivatore tissutale dell'ATII è nota da tempo. La stimolazione degli ATR1 innescherebbe la cascata dell'infiammazione, a partire da processi fosforilativi che attivano una famiglia di protein-kinasi. Queste kinasi attivate promuovono a loro volta l'ipertrofia dei miociti, la proliferazione dei fibroblasti, l'accumulo di collagene e l'apoptosi.[5] Allo stesso tempo, interessanti lavori sperimentali hanno dimostrato come il pretrattamento con ACE inibitori o con ATR1 bloccanti sia in grado di prevenire i fenomeni di rimodellamento elettrico precoce[6] e di ridurre i processi di fibrosi angiotensina indotti, rallentando e attenuando il più tardivo rimodellamento strutturale.[4,7-9]

Gli ACE inibitori e gli ARBs nella fibrillazione atriale. Gli studi clinici

I risultati incoraggianti degli studi sperimentali hanno fornito la base razionale per numerosi lavori clinici che, negli ultimi dieci anni, hanno coinvolto migliaia di pazienti, affetti dalle patologie cardiovascolari alla quali si associa più di frequente la FA: ipertensione arteriosa, scompenso cardiocircolatorio o disfunzione ventricolare sinistra, cardiopatia ischemica acuta e cronica.

I numeri più consistenti appartengono ad ampi studi randomizzati e controllati, disegnati però con end point diversi dalla valutazione di efficacia rispetto alla FA. I dati in questo senso sono stati ricavati da analisi post hoc, con gli inevitabili bias che questo tipo di valutazione comporta. Esiste poi un certo numero di studi disegnati ad hoc, quasi tutti su popolazioni più piccole, solo in parte randomizzati e controllati.

L'unico tra questi che ha unito a un disegno rigoroso (randomizzato, in doppio cieco, contro placebo) l'arruolamento di un consistente numero di pazienti è stato il GISSI AF, nato da una collaborazione ANMCO-Istituto di ricerca Mario Negri di Milano. Da novembre 2004 a gennaio 2007 sono stati seguiti con un follow-up di un anno 1442 soggetti con FA pregressa e patologia cardiovascolare dimostrata, randomizzati a trattamento con valsartan o placebo. Uno studio quindi di prevenzione secondaria che si è avvalso non solo dei dati ricavati dai follow-up ambulatoriali, ma anche di controlli raccolti settimanalmente, o sulla base dei sintomi, dagli stessi pazienti, grazie a piccoli e pratici registratori consegnati all'arruolamento, capaci di trasmissione transtelefonica dell'elettrocardiogramma. I risultati del trial, pubblicati di recente, non hanno sostanzialmente dimostrato differenze tra trattati e non, e inevitabilmente hanno scosso le aspettative di chi segue questo filone con molto interesse e qualche speranza.

Entro il 2008, oltre al GISSI AF, si sono chiusi altri due trial: l'ONTARGET/TRASCEND[33]e l'ACTIVE,[34] molto attesi, visto che nel loro disegno è prevista anche la valutazione nella protezione dalla FA da parte delle molecole impiegate (rispettivamente telmisartan-ramipril e irbesartan). Mentre i dati relativi agli end point principali e ad alcuni studi secondari sono già stati pubblicati, sono attualmente ancora "ongoing" le valutazioni rispetto all'eventuale vantaggio nei pazienti con

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.73.187 Thu, 25 Apr 2024, 18:03:01

FA. Esistono infine alcune metanalisi che, valutando migliaia di risultati, dopo un'accurata selezione dei trial, hanno permesso di meglio comprendere e di ricomporre i dati, apparentemente discordanti, che emergono dall'analisi delle numerose, singole esperienze.

Nelle Tabelle I e II abbiamo rispettivamente sintetizzato i dati dei grandi trial[10-16] e degli studi più piccoli con risultati favorevoli nella prevenzione secondaria della FA, dopo CV elettrica o farmacologica, in associazione a un trattamento antiaritmico puro (di solito l'Amiodarone).[17-20]

Il comune denominatore di questi studi, tutti i grandi trial e parte dei più piccoli studi ad hoc, è costituito dalla presenza di una sottostante cardiopatia nei soggetti randomizzati, complicata in

TABELLA I.
Grandi trial randomizzati e controllati. Analisi post hoc favorevoli al trattamento con ACE inibitori o sartanici.

Studio	Farmaco	Tipologia pazienti	Tipo di studio	Risultati
TRACE/1999[10]	Trandolapril vs placebo	IMA prgresso + disfunzione Vsx. (FE ≤ 36%) F.U. 2-4 anni	Analisi post hoc in studio random e controllato	Riduzione nuovi episodi di FA nel braccio trandolapril (2,8% vs 5,3%; RR 0,45)
SOLVD/2003[11]	Enalapril vs placebo	Insufficienza Vsx. (FE ≤ 35%)	Analisi post hoc in studio random e controllato	Riduzione nuovi episodi di FA nel nel braccio enalapril (RR assoluto 19%; dal 24% al 5,4%; P 0,0001)
SOLVD/2004[12]	Enalapril vs placebo	Insufficienza Vsx. (FE ≤ 35%)	Analisi post hoc in studio random e controllato	Riduzione dell'ospedalizzazione per tachiaritmie nel braccio enalapril (RR 0,64; P 0,002)
L'ALLIER/2004[13]	ACE inibitori vs Ca antagonisti	Ipertensione arteriosa di primo riscontro in terapia da almeno 6 mesi	Studio osservazionale retrospettivo	Riduzione di nuove diagnosi di FA nel braccio ACE inibitori (RR 0,55) Riduzione di 92 ricoveri/ 1000 pz. anno per recidiva di FA
CHARM/2004[14]	Candesartan (4-16 mg.) vs placebo	Scompenso cardiaco in classe NYHA II-IV (FE > 40% nel 40% dei casi)	Analisi post hoc in studio random e controllato	Riduzione nuovi episodi di FA nel braccio candesartan (6,5% vs 7,9% RR 0,81; P 0,048)
ValHeFT/2005[15]	Valsartan (40-160 mg.) vs placebo	Scompenso cardiaco (FE < 40%)	Analisi post hoc in studio random e controllato	Riduzione nuovi episodi di FA nel braccio valsartan (5.1% vs 7,9% RR 0,63; P 0,0002)
LIFE/2005[16]	Losartan vs. Atenololo	Ipertensione arteriosa con evidenza ECG di ipertrofia del Vsx.	Analisi post hoc in studio random e controllato	Riduzione nuovi episodi di FA nel braccio losartan (6,8 vs.10,1 RR 0,67)
VALUE 2008[36]	Valsartan vs Amlodipina	Ipertensione arteriosa. Alto rischio cardiovascolare	End point secondario in studio random e comtrollato	Ridotta incidenza di FA (nuovi casi e FA persistente) nel braccio valsartan (3.67% vs 4.34% RR 0,84-P 0,0455) e (1,35% vs 1,97%. RR 0.68-P 0,0046)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.73.187 Thu, 25 Apr 2024, 18:03:01

particolare da disfunzione del Vsx. o da scompenso CC conclamato. In caso di ipertensione arteriosa (studio LIFE), erano presenti segni franchi di ipertrofia Vsx. (definita da criteri EGG).
In Tabella III compaiono invece le esperienze in cui sembra che nessun vantaggio sia derivato dal trattamento con ACE inibitori o sartanici da soli o in associazione con antiaritmici, in alcuni studi valutati anche su pazienti sottoposti ad ATC con RF.[21-29] In questi lavori, sia che si considerasse la FA di primo riscontro o episodi plurirecidivi, le casistiche sono caratterizzate da soggetti ipertesi senza dimostrazione di danno miocardico, o da lone fibrillation, oppure da pazienti selezionati in base a un generico elevato rischio cardiovascolare, oppure ancora da casi di infarto miocardico acuto (GISSI III). Si tratta in pratica di popolazioni con caratteristiche cliniche apparentemente piuttosto diverse rispetto a quelle degli studi a esito favorevole. In particolare manca un consistente riferimento all'ipertrofia o alla disfunzione del Vsx. o al franco scompenso CC. Nello stesso GISSI AF, che richiedeva la presenza di cardiopatia come requisito per l'arruolamento,[28] la patologia sottostante principale si è rivelata essere l'ipertensione arteriosa, associata in genere alla presenza di solo ingrandimento atriale sx. I soggetti con scompenso CC o disfunzione del Vsx. furono 114 su 1442 e in questo piccolo sottogruppo è stato riscontrato un trend verso una più bassa ricorrenza di FA, senza raggiungere la significatività.[29]
I risultati delle metanalisi sembrano sostenere queste considerazioni. La metanalisi di Madrid,[30] pubblicata nel 2004, ha analizzato 24.849 pazien-

TABELLA II.
Trial prospettici randomizzati. End point: controllo FA recidiva. Risultati a favore del trattamento con ACE inibitori o sartanici.

Studio	Farmaco	Tipologia pazienti	Tipo di studio	Risultati
Madrid et al./2002[17]	Amiodarone vs Amiodarone + irbesartan	154 pazienti cardioversione per FA persistente	Randomizzato e controllato in aperto	Miglior controllo delle recidive con l'associazione rispetto ad Amiodarone solo (55,91% vs 79,62%; P 0,007)
Ueng et al./2003[18]	Amiodarone vs Amiodarone + enalapril	159 pazienti cardiopatia sottostante cardioversione per FA persistente	Randomizzato e controllato	Miglior controllo delle recidive con l'associazione rispetto ad Amiodarone solo (61,3% vs 84,3%; P 0,002 dopo FU di 4 mesi) (54,3 % vs 74,3%; P 0,021 dopo FU 270 gg.)
Fogari et al./2006[19]	Amiodarone + losartan vs Amiodarone + amlodipina	222 pazienti ipertensione lieve e recente episodio di FA già trattati con Amiodarone	Randomizzato	Miglior controllo delle recidive con l'associazione Amiodarone losartan rispetto Amiodarone amlodipina (11,75% vs 35,1%; P < 0,01)
Yin et al./2006[20]	Amiodarone vs Amiodarone + losartan vs Amiodarone + perindopril	177 pazienti FA parossistica isolata recidiva	Randomizzato	Miglior controllo delle recidive con l'associazione Amiodarone ACE inibitore o sartanico rispetto ad Amiodarone solo (rispettivamente 19%, 24%, 41%; P 0,02)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.73.187 Thu, 25 Apr 2024, 18:03:01

TABELLA III.
Analisi post hoc di grandi trial e piccoli trial con end point il controllo della FA recidiva. Nessuna differenza statisticamente significativa a favore del blocco del sistema renina-angiotensina nella profilassi di nuovi episodi di FA o delle recidive.

Studio	Farmaco	Tipologia pazienti	Tipo di studio	Risultati
CAPP/1999[21]	Captopril vs altri antipertensivi	Ipertensione arteriosa	Analisi post hoc in studio randomizzato e controllato	Nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nell'insorgenza di FA
STOP-H2/1999[22]	Enalapril vs altri antipertensivi	Ipertensione arteriosa	Analisi post hoc in studio randomizzato e controllato	Nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nell'insorgenza di FA
GISSI3/2001[23]	Lisinopril vs nitrati vs lisinopril + nitrati	Infarto miocardico acuto	Analisi post hoc in studio randomizzato e controllato	Nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nell'insorgenza di FA
HOPE/2007[24]	Ramipril vs placebo	Alto rischio per eventi cardiovascolari	Analisi post hoc in studio randomizzato e controllato	Nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nell'insorgenza di FA (2% vs 2,2%; P 0,57). Bassa incidenza complessiva di FA (2,1%)
Fazio et al./ 2007[25]	ACE inibitori o sartanici vs altri trattamenti	187 pazienti ipertensione arteriosa senza evidenza di cardiopatia sottoposti a cardioversione	Analisi retrospettiva	Nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nelle recidive di FA (83% vs 86%; P 0,85)
Richter 2007[26]	Statine ACE inibitori sartanici o loro associazione	234 pazienti FA plurirecidiva sottoposti ad ATC con RF in atrio sx.	Prospettico, non randomizzato, in aperto	Nessuna differenza statisticamente significativa nella incidenza di FA postablazione
Obadah Cekakie et al.[27]	Statine ACE inibitori sartanici o loro associazione	177 pazienti FA plurirecidiva sottoposti ad ATC con RF in atrio sx.	Analisi retrospettiva	Nessuna differenza statisticamente significativa nella incidenza di FA postablazione. Trend a favore nel gruppo sartanici.
GISSI AF/2009[28,29]	Valsartan vs placebo	1442 pazienti con patologia cardiovascolare, per lo più ipertesi e pregressa FA	Studio randomizzato contro placebo, in doppio cieco	Nessuna differenza significativa tra farmaco attivo e placebo nel controllo delle recidive aritmiche, per la popolazione generale. Vantaggio del farmaco nei soggetti con scompenso CC.

ti: 11.328 in trattamento attivo e 13.521 controlli, provenienti da 7 studi (CAPP, STOP-H2, TRACE, SOLVD, Val-HeFT, Madrid [irbesartan] e Ueng [enalapril]), selezionati da un pool di 3955. Rispetto all'end point nuova insorgenza o recidiva di FA, la differenza tra soggetti trattati e i controlli è stata favorevole al trattamento in modo chiaramente significativo (OR 0,57; 95% IC 0,39-0,82; P 0,003). Ancor più, la sottoanalisi eseguita nei pazienti scompensati o con precedente FA, ha net-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.73.187 Thu, 25 Apr 2024, 18:03:01

tamente elevato il livello di significatività (OR 0,42; 95% IC 0,27-0,66; P 0,0002).
Nel 2005 Healey[31] pubblicava la più consistente metanalisi sull'argomento, valutando 56.308 soggetti arruolati in 11 diversi studi (Van den Burg, Ueng, Vermes, GISSI3, Pedersen, STOP-H2, CAPP, CHARM, Madrid, Val-HeFT, LIFE). Anche in questo caso la differenza tra trattati e controlli risultò significativa a favore dei trattati (RRR 28%; IC 15%-44%; P 0,0002), e ancora, i soggetti con maggior carico di FA (RRR 48%) e con scompenso (RRR 44%; P 0,007) presentarono il vantaggio maggiore, mentre in caso di ipertensione arteriosa semplice la differenza tra trattati e non trattati non fu statisticamente significativa (RRR 12%; P 0,04).
Più di recente Anand (2006),[32] avendo come obbiettivo la prevenzione di FA di nuova insorgenza e l'identificazione della popolazione con effetto più favorevole ha valutato 9 studi (CAPP, STOP-H2, TRACE, SOLVD, GISSI 3, Val-HeFT, VALUE, CHARM, LIFE) per un totale di 72.469 pazienti, di cui 3738 con FA di primo riscontro.
L'RR complessivo fu 0,82 (95% IC 0,70-0,97) ma è interessante lo studio dei sottogruppi. Ancora una volta i soggetti con scompenso risultarono significativamente favoriti dal trattamento, con una riduzione degli episodi aritmici del 43% tra trattati e non (RR 0,57; 95% IC 0:37-0,89), mentre in caso di ipertensione arteriosa e infarto miocardico acuto il vantaggio si confermò statisticamente non significativo.

ACE inibitori e ARBs nella FA: alcune considerazioni dopo il GISSI AF

I risultati degli studi sperimentali sembrano sostenere in modo molto netto il vantaggio della modulazione del sistema renina-angiotensina nel prevenire e/o rallentare i fenomeni di rimodellamento elettrico e strutturale dell'atrio che favoriscono l'insorgenza e sono responsabili della persistenza della fibrillazione atriale.
Non così univoci appaiono invece i risultati degli studi clinici, specie di prevenzione secondaria, come peraltro è anche lecito attendersi, vista la polifattorialità e la grande complessità dei fenomeni che sottendono l'insorgenza di questa particolare aritmia. Non a caso lo stesso trattamento antiaritmico puro finisce per dare nel tempo risultati assai deludenti.
D'altra parte non sembra nemmeno lecito ignorare i risultati incoraggianti, che sono emersi da migliaia di pazienti arruolati in trial correttamente costruiti: semmai si può tentare di leggerli alla luce dell'insieme dei numerosi lavori clinici, ben sintetizzati in alcune metanalisi molto ampie ma anche molto selettive nella scelta degli studi.
Da questa lettura[37] sembra scaturire l'importanza legata alla patologia o meglio alla situazione cardiocircolatoria di base del paziente. I dati di efficacia si rafforzano in presenza di scompenso cardiocircolatorio, di disfunzione Vsx., di ipertrofia Vsx. (piuttosto che di ingrandimento atriale); si attenuano o scompaiono in caso di lone fibrillation, ipertensione arteriosa isolata, ischemia miocardica acuta.
Gli stessi risultati del GISSI AF sembrano sostenere queste valutazioni, e in modo tanto più autorevole in quanto si tratta del trial clinico randomizzato ad hoc più importante per consistenza di arruolamento.
È possibile che solo particolari situazioni di attivazione del sistema renina-angiotensina consentano di far emergere in un follow-up di breve-medio termine risultati relativi all'efficacia della modulazione del sistema stesso. Ad esempio, in un paziente scompensato sia l'entità dell'attivazione del sistema, sia le caratteristiche di sensibilità del substrato "miocardio" possono grandemente giovarsi di una modulazione, favorendo l'emergenza del risultato positivo in termini medio-brevi e su popolazioni discretamente ampie. Assai diversa è la condizione di un iperteso senza conclamato danno miocardico. Sappiamo che l'ipertensione costituisce il fattore di rischio indipendente di FA, con maggior prevalenza nella popolazione, e ciò a causa dell'ingrandimento atriale causato dall'aumentata pressione in atrio indotta dalla ridotta compliance e dall'ipertrofia del Vsx.[35] Si può quindi supporre che siano la prevenzione o la regressione di que-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.73.187 Thu, 25 Apr 2024, 18:03:01

sto danno a fornire una protezione che si consoliderà silenziosamente nel tempo, richiedendo per manifestarsi periodi di osservazione lunghi e popolazioni numerose.

Personalmente continuiamo a credere che il controllo farmacologico del sistema renina-angiotensina sia protettivo nei confronti di alcuni eventi cardiovascolari, FA compresa, anche se va sottolineato che ciò non significa utilizzare queste molecole con aspettative antiaritmiche in senso stretto. Significa che continueremo, come da Linee guida, a trattare i pazienti con disfunzione del Vsx. o con scompenso CC conclamato, con le massime dosi tollerate di ACE inibitori o ARBs, nella certezza di ridurre sintomi e complicanze, tra cui la FA. Significa anche che tratteremo preferibilmente gli ipertesi con questi stessi farmaci, nella speranza che gli effetti dimostrati sperimentalmente possano alla lunga rivelarsi protettivi. Sarebbe effettivamente molto interessante scoprire tra dieci/venti anni, analizzando i dati raccolti da registri approntati per valutare il comportamento terapeutico di ampi numeri di soggetti ipertesi, fatto salvo l'utilizzo di dosi efficaci, che lo sconfortante trend previsto nello studio ATRIA sta in qualche modo rallentando o modificandosi.

La filosofia è in sostanza quella di conoscere sempre meglio e sfruttare il potenziale di questi e altri farmaci (come statine o omega 3), in un'ottica di prevenzione rispetto alla comparsa o al peggioramento degli eventi cardiovascolari più importanti, tra i quali le aritmie costituiscono certo una parte molto rilevante in termini di numerosità dei soggetti colpiti e di gravità del rischio.

Bibliografia

1. Go AS, Hylck EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed Atrial Fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation (ATRIA) study. JAMA 2001;285:2370-2375.
2. Wijffels MC, Kirchhoff CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. *Circulation* 1995;92:1954-1968.
3. Allessie MA, Konings K, Kirchhof CJ, Wijffels M. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of Am J Cardiol atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996;77:10A-23A.
4. Caballero R, Delpon E, Valenzuela C, Longobardo M, Tamargo J. Losartan and its metabolite E3174 modify cardiac delayed rectifier K^+ currents. *Circulation* 2000;101:1199-1205.
5. Cardin S, Li D, Thorin-Trescases N, Leung TK, Thorin E, Nattel S. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin dependent and independent pathways. *Cardiovasc Res* 2003;60:315-325.
6. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remdeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:2612-2617.
7. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of Angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodelling in atrial fibrillation. *J AM Coll Cardiol* 2003;41:2197-2204.
8. Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001;104:2608-2614.
9. 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.
10. 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.
11. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insights from the Studies Of Left Ventricular Dysfuntion (SOLVD) Trials. *Circulation* 2003;107:2926-2931.
12. Alsheikh-Ali AA, Wang PJ, Rand W, et al. Enalapril treatment and hospitalization with atrial tachyarrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2004;147:1061-1065.
13. L'Allier PL, Ducharme A, Keller PF, Yu H, Guertin MC, Tardif JC. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:159-164.
14. Swedberg K, Pfeffer M, Cohen-Solal A et Al. Prevention of atrial fibrillation in symptomatic cronic heart failure by candesartan: results from CHARM (abstract). *J Am Coll Cardiol* 2004;43 (Suppl. 1):A222.
15. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: Results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;149:548-557.
16. Wachtell K, Letho M, Gerdts E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.73.187 Thu, 25 Apr 2024, 18:03:01

The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712-719.
17. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of Irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331-336.
18. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, et al. 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.
19. Fogari R, Mugellini A, Destro M, et al. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:46-50.
20. Yin Y, Dalal D, Liu Z, et al. Prospective randomized study comparing amiodarone vs amiodarone plus losartan vs amiodarone plus perindopril for prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:1841-1846.
21. Hansson L, Lindholm NH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPP) Randomized Trial. *Lancet* 1999;353:611-616.
22. Hansson L, Lindholm NH, Ekbom T, et al. Randomized trial of old and new anthypertensive drugs in elderly patients: Cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension -2 Study. *Lancet* 1999;354:1751-1756.
23. Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG, et al. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: The GISSI 3 data. *Heart* 2001;86:527-532.
24. Salchian O, Healey J, Stambler B. Impact of ramipril on the incidence of atrial fibrillation: Results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study. *Am Heart J* 2007;154 448-453.
25. Fazio G, Pizzuto C, Sutera L, et al. Inefficiency of rennin-angiotensin inhibitors in preventing atrial fibrillation in patients with a normal heart. *Minerva Cardioangiol* 2007;55:311-315.
26. Richter B, Derntl M, Marx M, Lercher P, Gossinger HD. Therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors, antiotensin II receptors blockers and statins: no effect on ablation outcome after ablation of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2007;153:113-119.
27. Obadah Al Chekakie M, Akar JG, Wang F et Al. The effects of statins and rennin-angiotensin system blockers on atrial fibrillation recurrence following antral pulmonary vein isolation. *J cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:942-946.
28. Disertori M, Latini R, Maggioni AP, et al. Rationale and design of the GISSI-Atrial Fibrillation Trial: randomized, prospective, multicenter study on the use of valsartan, an angiotensin II AT1-receptor blocker, in the prevention of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Med* 2006;7:29-38.
29. The GISSI AF Investigators. Writing Commettee: M Disertori, R Latini, AP Maggioni, S Barlera, et al. Valsartan for prevention of recurrent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;16:1606-1617.
30. Madrid AH, Peng J, Zamora J, et al. The role of angiotensinreceptors blockers and/or angiotensin converting enzyme inhibitors in the prevention of atrial fibrillation in patients with cardiovascular diseases: Meta-Analysis or eandomized controlled clinical trials. *PACE* 2004;27:1405-1410.
31. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptors blockers. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832-1839.
32. 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.
33. Fitchett D. Clnical trial update: focus on the ONTARGET study. Vasc. *Health Risk Manag* 2007;3(6):901-908.
34. The ACTIVE steering committee. Rationale and design of ACTIVE: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events. *Am Heart J* 2006;151:1187-1193.
35. Cuspidi C, Negri F, Zanchetti A. Angiotensin II receptors blokers and cardiovascular protection: focus on left ventricular hypertrophy regression and atrial fibrillation prevention. Vascular Health and Risk Management 2008;4(1):67-73.
36. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA; VALUE Trial Group Reduced incidence of new onset Atrial Fibrillation with Angiotensin II Receptor blockade: the VALUE trial. *Hypertens* 2008; 26(3):403-411.
37. Durin O, Pedrinazzi C, Inama G. Trattamento farmacologico non antiaritmico della Fibrillazione Atriale: il punto sui farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina. *G Ital Cardiol* 2008;9(1-10):5-9.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA
Giuseppe Inama
Dipartimento Cardiocerebrovascolare
U.O. di Cardiologia
Ospedale Maggiore, Crema
Tel.: 0373-280033-280032-280036
Fax: 0373-280036
E-mail: g.inama@hcrema.it