

Trattamento farmacologico non antiaritmico della fibrillazione atriale: il punto sui farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina

Ornella Durin, Claudio Pedrinazzi, Giuseppe Inama

U.O. di Cardiologia, A.O. Ospedale Maggiore, Crema (CR)

Key words:
ACE-inhibitors;
Angiotensin receptor
blockers;
Atrial fibrillation;
Renin-angiotensin
system.

Atrial fibrillation is the most frequent arrhythmia in clinical practice. It is necessary to look for new therapeutic solutions because of the unsatisfactory efficacy of antiarrhythmic drugs in controlling relapses and the continuous growth of this phenomenon.

The study of non-antiarrhythmic drugs that act specifically on atrial remodeling, which is the arrhythmia substrate, is a novel and very interesting field of investigation. Namely, we have been evaluating drugs that act on the renin-angiotensin system for the last few years with very promising, although not univocal, results. In this paper we discuss the rationale of their employment and review the most important data of the literature since 1999.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-10): 5S-10S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Ornella Durin

U.O. di Cardiologia
A.O. Ospedale Maggiore
Largo U. Dossena, 2
26013 Crema (CR)
E-mail: cardiologia@
hcrema.it

Introduzione

La fibrillazione atriale (FA), esclusi i battiti ectopici, è l'aritmia più frequente, con lo 0.5-1% di prevalenza nella popolazione generale (dalle 300 000 alle 600 000 persone in Italia, pari al 3.3% dei ricoveri nel nostro paese)¹. Poiché la prevalenza dell'aritmia aumenta fortemente con l'età (0.1% sotto i 55 anni e 9% al di sopra degli 80 anni), dobbiamo aspettarci una crescita incrementale, a causa dell'invecchiamento della popolazione e della cronicizzazione di molte patologie cardiovascolari. Una proiezione dello studio ATRIA² prevede un aumento dei casi negli Stati Uniti da 2.3 milioni nel 2001 a 5.6 milioni nel 2050 se il trend di incidenza non verrà modificato.

Attualmente trattiamo con successo e basse complicanze la FA persistente con i farmaci antiaritmici e, in caso di insuccesso, con DC-shock. Purtroppo siamo assai meno efficaci nella prevenzione, sia secondaria che primaria.

I farmaci antiaritmici si sono rivelati deludenti nella profilassi delle recidive, probabilmente a causa della complessità dei fenomeni che innescano l'aritmia. Di fatto chinidina, sotalolo, flecainide, propafenone dopo 1 anno di trattamento non garantiscono una protezione >50% e l'amiodarone, efficace a 24 mesi in almeno il 75% dei casi, dopo 24-36 mesi non è più vantaggioso degli altri farmaci. Per quanto riguarda poi

la prevenzione primaria, la sensibilità rispetto a tale problema è del tutto recente e poco o nulla sappiamo su come attuarla.

L'approccio “upstream” nella profilassi

Il rallentamento della conduzione e la disomogeneità dei periodi refrattari costituiscono il substrato elettrofisiologico che favorisce l'insorgenza e il mantenimento della FA. Gli studi di Wijffels et al.³ hanno dimostrato che l'aritmia si automantiene (*AF begets AF*) attraverso un processo di rimodellamento dell'atrio, dapprima elettrico e successivamente strutturale, che inizia precocemente dopo l'inesco, qualunque ne sia il fattore scatenante. In particolare, il rimodellamento elettrico (caratterizzato da 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 ed è responsabile della crescente resistenza alla cardioversione, specie dopo le prime 24 h. Anche i processi di rimodellamento strutturale iniziano molto precocemente, benché la fibrosi e soprattutto l'ingrandimento atriale possano impiegare settimane per manifestarsi.

Tuttavia, almeno inizialmente, il rimodellamento è reversibile. In particolare quello elettrico che, se precocemente inter-

rotto, 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.

È a questo punto che si inserisce il razionale di impiego dei farmaci modulanti il sistema renina-angiotensina, che agirebbero sia direttamente, sia antagonizzando l'innescamento di processi infiammatori.

Il sistema renina-angiotensina

Il sistema renina-angiotensina può essere aritmogeno non solo attraverso l'attivazione adrenergica da esso mediata, ma anche con un'azione diretta sugli equilibri ionici di membrana, sulla refrattarietà cellulare e sull'innescamento dei fenomeni infiammatori tissutali.

In presenza di FA, di aumento della pressione intratriale e dello "stretching" di parete, l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) aumenta nettamente nel miocardio atriale⁴ dove i recettori per l'angiotensina II (ATII) presentano una "up-regulation". Il 60% dell'ATII atriale viene prodotta attraverso la via delle chimosi e solo per il 40% attraverso l'ACE. Ne conseguirebbe teoricamente un miglior controllo degli effetti dell'ATII agendo a livello recettoriale o in modo combinato, ipotesi peraltro non confermata sino ad ora in letteratura⁵.

Studi recenti hanno messo in luce la capacità dell'ATII di interferire direttamente con l'attività elettrica cellulare. Nakashima et al.⁶ hanno dimostrato che l'ATII interviene nel rimodellamento elettrico precoce favorendo sia l'accorciamento dei periodi refrattari sia l'adattamento inverso delle refrattarietà e che il pretrattamento con antagonisti del recettore AT1 o con ACE-inibitori previene questo effetto, pare riducendo l'accumulo di calcio intracellulare, mediato dall'ATII attraverso sia una più vivace captazione di membrana che un aumentato rilascio da parte del reticolo sarcoplasmatico. Studi sperimentali indicherebbero un'azione dell'ATII anche sulle correnti potassiche, benché non sia chiaro per ora con quali implicazioni.

Successivamente Kumagai et al.⁷ hanno osservato che la somministrazione di un antagonista del recettore AT1, benché poco efficace sul rimodellamento elettrico tardivo (che vede forse meno coinvolti i flussi transmembrana del calcio), riduce il rallentamento dei tempi di conduzione intratriale grazie ad una netta diminuzione dei processi di fibrosi angiotensina-indotti con attenuazione del rimodellamento strutturale. Nello stesso senso sembrano andare anche le osservazioni su cani trattati con enalapril, condotte da Cardin et al.⁸. In particolare, questi ultimi sottolineano come l'efficacia dell'enalapril si esplica prevenendo l'incremento dell'ATII a livello atriale, con conseguente controllo dei fenomeni infiammatori chinasi-mediati e riduzione dell'apoptosi cellulare e dei processi riparativi fibrotici⁸.

L'azione di attivatore tissutale dell'ATII è nota da tempo. La stimolazione dei recettori AT1 innesca la cascata dell'infiammazione a partire da processi fosforilativi di proteinchinasi che promuovono l'ipertrofia dei miociti, la proliferazione dei fibroblasti, l'accumulo di collagene e l'apoptosi.

I dati della letteratura

Dal 1999 sono state pubblicate numerose analisi *post-hoc* condotte sui dati di grandi trial randomizzati e controllati, costruiti con altri endpoint (TRACE⁹, SOLVD^{10,11}, CHARM¹², Val-HeFT¹³, LIFE¹⁴), o in ampi studi retrospettivi¹⁵, che hanno documentato una significativa superiorità degli ACE-inibitori o degli antagonisti dei recettori AT1 nel ridurre i nuovi episodi di FA in soggetti con patologia cardiovascolare o FA recidivante (Tabella 1). Nello stesso senso sembrano andare i risultati di studi *ad hoc*, più piccoli, alcuni dei quali controllati e randomizzati¹⁶⁻¹⁹, che dimostrano come l'associazione di ACE-inibitori o sartani con l'amiodarone previene le recidive di FA dopo cardioversione, in modo significativamente più efficace rispetto a quest'ultimo usato in monoterapia o con altri farmaci (ad esempio calcioantagonisti) (Tabella 2).

Non mancano tuttavia le voci contro, derivanti anch'esse sia da grandi trial, sia da piccoli studi *ad hoc* peraltro non sempre rigorosamente costruiti. I due grandi studi svedesi CAPP²⁰ e STOP-Hypertension-2²¹, il GISSI-3²² e la più recente valutazione sullo studio HOPE²³ non presentano differenze statisticamente significative riguardo alla comparsa di FA in pazienti trattati con sartani o ACE-inibitori rispetto ai controlli (Tabella 3). Stesso messaggio proviene dall'esperienza di Fazio et al.²⁴, retrospettiva, su pazienti per lo più ipertesi, ma senza segni evidenti di cardiopatia, e da quelle di Richter et al.²⁵ e Al Chekatie et al.²⁶ su soggetti sottoposti ad ablazione transcatetere con radiofrequenza in atrio sinistro per FA plurirecidivante (Tabella 3).

La contraddittorietà di questi dati sembra almeno in parte ricomporsi se si analizzano i risultati delle meta-analisi pubblicate in questi anni, che suggeriscono un netto "effetto cardiopatia" sui risultati.

La prima è quella di Madrid et al.²⁷ (24 849 pazienti di cui 11 328 randomizzati a trattamento attivo e 13 521 controlli), provenienti da 7 studi. Rispetto all'endpoint "nuova insorgenza o recidiva di FA", la differenza complessiva tra soggetti trattati e controlli ha significativamente favorito il trattamento (odds ratio 0.57; intervallo di confidenza [IC] 95% 0.39-0.82; $p = 0.003$). Tuttavia la significatività è stata nettamente più elevata nei pazienti scompensati o con precedente FA (odds ratio 0.42; IC 95% 0.27-0.66; $p = 0.0002$).

Anche nella meta-analisi di Healey et al.²⁸ (56 308 pazienti arruolati in 11 diversi studi), la differenza tra trattati e controlli è risultata significativamente a favore del trattamento (riduzione del rischio relativo [RRR] 28%;

Tabella 1. Grandi trial randomizzati controllati (TRC). Analisi *post-hoc* favorevoli al trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) o sartani.

Studio	Farmaco	Tipologia dei pazienti	Tipo di studio	Risultati
TRACE ⁹	Trandolapril vs placebo	IMA progresso + disfunzione VS (FE ≤36%), follow-up 2-4 anni	Analisi <i>post-hoc</i> in TRC	Riduzione di nuovi episodi di FA nel braccio trandolapril (2.8 vs 5.3%; RR 0.45)
SOLVD ¹⁰	Enalapril vs placebo	Insufficienza VS (FE ≤35%)	Analisi <i>post-hoc</i> in TRC	Riduzione di nuovi episodi di FA nel braccio enalapril (RR assoluto 18.6%, dal 24 al 5.4%; p = 0.0001)
SOLVD ¹¹	Enalapril vs placebo	Insufficienza VS (FE ≤35%)	Analisi <i>post-hoc</i> in TRC	Riduzione dell'ospedalizzazione per tachiaritmie nel braccio enalapril (RR 0.64; p = 0.002)
CHARM ¹²	Candesartan (4-16 mg) vs placebo	Scompenso cardiaco in classe NYHA II-IV (FE >40% nel 40% dei casi)	Analisi <i>post-hoc</i> in TRC	Riduzione di nuovi episodi di FA nel braccio candesartan (6.5 vs 7.9%; RR 0.81; p = 0.048)
Val-HeFT ¹³	Valsartan (40-160 mg) vs placebo	Scompenso cardiaco (FE <40%)	Analisi <i>post-hoc</i> in TRC	Riduzione di nuovi episodi di FA nel braccio valsartan (5.1 vs 7.9%; RR 0.63; p = 0.0002)
LIFE ¹⁴	Losartan vs atenolofo	Iperensione arteriosa con evidenza ECG di ipertrofia VS	Analisi <i>post-hoc</i> in TRC	Riduzione di nuovi episodi di FA nel braccio losartan (6.8 vs.10.1%; RR 0.67; p = 0.001)
L'Allier et al. ¹⁵	ACE-inibitori vs calcioantagonisti	Iperensione 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 pazienti-anno per recidiva di FA

FA = fibrillazione atriale; FE = frazione di eiezione; IMA = infarto miocardico acuto; RR = rischio relativo; VS = ventricolo sinistro.

Tabella 2. Trial prospettici randomizzati. Endpoint: controllo delle recidive di fibrillazione atriale (FA). Risultati a favore del trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) o sartani.

Studio	Farmaco	Tipologia dei pazienti	Tipo di studio	Risultati
Madrid et al. ¹⁶	Amiodarone vs amiodarone + irbesartan	154 pazienti sottoposti a cardioversione per FA persistente	TRC in aperto	Favorita l'associazione vs amiodarone solo (79.62 vs 55.91%; p = 0.007)
Ueng et al. ¹⁷	Amiodarone vs amiodarone + enalapril	180 pazienti con cardiopatia sottostante sottoposti a cardioversione per FA persistente	TRC	Favorita l'associazione vs amiodarone solo (61.3 vs 84.3%; p = 0.002 dopo follow-up di 4 settimane; 57.3 vs 74.3%; p = 0.021 dopo 9 mesi)
Fogari et al. ¹⁸	Amiodarone + losartan vs amiodarone + amlodipina	222 pazienti con ipertensione lieve e recente episodio di FA già trattati con amiodarone	Randomizzato	Favorita l'associazione amiodarone + losartan rispetto ad amiodarone + amlodipina (11.75 vs 35.1%; p <0.01)
Yin et al. ¹⁹	Amiodarone vs amiodarone + losartan vs amiodarone + perindopril	177 pazienti con recidiva di FA parossistica isolata	Randomizzato	Favorito amiodarone + ACE-inibitore o sartano vs amiodarone solo (rispettivamente 19%, 24%, 41%; p = 0.02)

TRC = trial randomizzato controllato.

Tabella 3. Nessuna differenza statisticamente significativa a favore del blocco del sistema renina-angiotensina nella profilassi di nuovi episodi di fibrillazione atriale (FA) o delle recidive.

Studio	Farmaco	Tipologia dei pazienti	Tipo di studio	Risultati
CAPP ²⁰	Captopril vs altri antipertensivi	Iperensione arteriosa	Analisi <i>post-hoc</i> in TRC	Nessuna differenza significativa
STOP-Hypertension-2 ²¹	Enalapril vs altri antipertensivi	Iperensione arteriosa Insorgenza FA	Analisi <i>post-hoc</i> in TRC	Nessuna differenza significativa
GISSI-3 ²²	Lisinopril vs nitrati vs lisinopril + nitrati	IMA Insorgenza FA	Analisi <i>post-hoc</i> in TRC	Nessuna differenza significativa
HOPE ²³	Ramipril vs placebo	Alto rischio per eventi cardiovascolari	Analisi <i>post-hoc</i> in TRC	Nessuna differenza significativa (2.0 vs.2.2%; p = 0.57); bassa incidenza complessiva di FA (2.1%)
Fazio et al. ²⁴	ACE-inibitori o sartani vs altri trattamenti	Insorgenza FA 187 pazienti dopo cardioversione Iperensione arteriosa	Analisi retrospettiva	Nessuna differenza significativa tra i due gruppi (83 vs 86%; p = 0.85)
Richter et al. ²⁵	Statine, ACE-inibitori, sartani o loro associazione	No cardiopatia 234 pazienti con plurirecidenza di FA sottoposti ad ATC con RF in atrio sinistro	Prospettico, non randomizzato, in aperto	Nessuna differenza significativa nell'incidenza di FA postablazione
Al Chekakie et al. ²⁶	Statine, ACE-inibitori, sartani o loro associazione	177 pazienti con plurirecidenza di FA sottoposti ad ATC con RF in atrio sinistro	Analisi retrospettiva	Nessuna differenza significativa nell'incidenza di FA postablazione

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ATC = ablazione transcateretere; IMA = infarto miocardico acuto; RF = radiofrequenza; TRC = trial randomizzato controllato.

IC 15-40%; p = 0.0002) senza differenze sostanziali tra sartani e ACE-inibitori (rispettivamente, RRR 29%; IC 95% 16-40%; p = 0.002 e RRR 28%; IC 95% 7-44%; p = 0.01); tuttavia il vantaggio è stato maggiore in caso di maggior carico di FA (RRR 48%) e scompenso (RRR 44%; p = 0.007), mentre nell'ipertensione arteriosa isolata la differenza tra trattati e non trattati è risultata statisticamente non significativa (RRR 12%; p = 0.4).

La più recente metanalisi di Anand et al.²⁹ (prevenzione di FA di nuova insorgenza e identificazione della popolazione con effetto più favorevole) ha analizzato 72 469 pazienti (3738 con FA di primo riscontro) da 9 studi, con follow-up da 6 mesi a 6.1 anni. Il rischio relativo complessivo è stato 0.82 (IC 95% 0.70-0.97). Di interesse l'analisi dei sottogruppi: nei soggetti in ritmo sinusale all'ingresso in studio e senza storia di FA precedente il rischio relativo è stato 0.61 (IC 95% 0.46-0.83). Ancora una volta lo scompenso è risultato favorito, con una riduzione degli episodi aritmici del 43% tra trattati e non (rischio relativo 0.57; IC 95% 0.37-0.89), mentre in caso di ipertensione arteriosa e infarto miocardico il vantaggio non è stato statisticamente significativo. Diversamente dal lavoro di Healey et al.²⁸, in questa analisi gli ACE-inibitori sono risultati più efficaci.

Altri trial renderanno disponibili i loro risultati nel corso del 2008. L'ACTIVE-1 (clopidogrel + irbesartan su eventi cardiovascolari) prevede di valutare l'irbesartan vs placebo nella prevenzione delle recidive di FA, in un sottogruppo di 500 pazienti. Il braccio TRASCEND dell'ONTARGET (i risultati del braccio ONTARGET sono già stati pubblicati³⁰) prevede, sul totale di 5776 soggetti intolleranti agli ACE-inibitori, un sottogruppo per la valutazione di telmisartan vs placebo nella prevenzione della FA (risultati disponibili a settembre 2008).

Il GISSI-AF³¹, studio prospettico, randomizzato in doppio cieco contro placebo, ha arruolato 1442 soggetti reclutati in 114 centri italiani, con endpoint principale la prevenzione delle recidive della FA. Il valsartan 160-320 mg viene testato vs placebo in pazienti con patologia cardiovascolare dimostrata. Nato da una collaborazione tra l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e l'Istituto Mario Negri di Milano, i primi risultati sono stati presentati allo scorso Congresso Nazionale ANMCO (Firenze, 30 maggio-2 giugno 2008).

Discussione

La FA è un'aritmia multiforme sul piano clinico. Non esiste infatti un solo tipo di FA, ciò che rende tanto difficile la profilassi a prescindere dall'efficacia delle terapie disponibili. Essa si associa infatti ad un ampio spettro di patologie, squilibri fisici ed azione di sostanze tossiche. Il discorso non è più semplice per la FA "lone",

ampio velo che copre pietosamente le situazioni anatomico-patologiche più variegata e clinicamente meno apparenti, definendo in modo elegante la nostra inadeguata capacità di indagine. Esistono quindi molteplici substrati e fattori scatenanti, di volta in volta modulati dal prevalere di sistemi diversi (simpatico, parasimpatico, sistema renina-angiotensina-aldosterone, ecc.).

Il razionale di un approccio non antiaritmico con ACE-inibitori e antagonisti recettoriali dell'angiotensina sembra teoricamente molto solido e sostenuto da un'ampia documentazione scientifica. Tuttavia se si analizzano i risultati dei trial essi ci appaiono, anche se incoraggianti, ancora insufficienti per rivoluzionare i nostri comportamenti clinici. Infatti i risultati favorevoli dei grandi trial derivano sempre da analisi *post-hoc* in studi disegnati con altre finalità, con tutti i "bias" derivanti da simili modalità di indagine. D'altro canto gli studi *ad hoc*, anche i più rigorosi, hanno reclutato solo piccoli numeri.

L'analisi dei sottogruppi mostra chiaramente che i risultati a favore del trattamento migliorano nettamente in caso di maggior rischio aritmico (scompenso cardiaco, disfunzione sistolica ventricolare sinistra con riduzione di frazione di eiezione più o meno severa, ipertensione arteriosa purché associata ad ipertrofia ventricolare sinistra, recidiva di FA). Per contro la significatività si annulla nei casi di ipertensione isolata o nella cardiopatia ischemica acuta o recente.

Sembra quindi che la maggior efficacia si esprima nei soggetti con maggior livello di "patologia", forse grazie all'effetto favorevole esercitato dalla modulazione del sistema renina-angiotensina sui complessi squilibri che sostengono e aggravano l'instaurarsi del rimodellamento cardiaco in caso di scompenso, ipertensione o cardiopatia ischemica postinfartuale.

Conclusioni

Bisogna attendere, se ci saranno, conferme da studi *ad hoc*, rigorosi, ampi e con follow-up sufficienti a far emergere possibili vantaggi in popolazioni a bassa prevalenza di patologia, nonché approntare registri da cui ricavare dati (relativi ad esempio a posologie e compliance) più vicini alla realtà clinica quotidiana.

Per ora, quindi, le indicazioni all'uso degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina o degli ACE-inibitori possono essere solo quelle ufficiali. La scelta di privilegiarli in caso di FA rispetto ad altri farmaci, magari sfruttando l'associazione con antiaritmici già in trattamento, resta al momento del tutto personale.

Riassunto

La fibrillazione atriale è l'aritmia di più frequente riscontro clinico. La sostanziale inefficacia dei farmaci antiaritmici nella profilassi delle recidive e la continua espansione del fenomeno impongono la ricerca di nuove soluzioni terapeutiche.

Lo studio dei trattamenti farmacologici non antiaritmici, con azione sui fenomeni di rimodellamento atriale, che costituiscono il substrato su cui l'aritmia si innesca e si automantiene, rappresenta un filone di ricerca attuale e di grande interesse. In particolare, i farmaci che modulano l'attività del sistema renina-angiotensina sono stati ampiamente studiati negli ultimi anni, con risultati estremamente promettenti. In questo lavoro se ne illustra il razionale di impiego e si riassumono i dati più salienti della letteratura al riguardo, dal 1999 ad oggi.

Parole chiave: ACE-inibitori; Antagonisti recettoriali dell'angiotensina; Fibrillazione atriale; Sistema renina-angiotensina.

Bibliografia

1. Santini M, De Ferrari GM, Pandozi C, et al, for the FIRE Investigators. Atrial fibrillation requiring urgent medical care. Approach and outcome in the various departments of admission. Data from the atrial Fibrillation/flutter Italian REgistry (FIRE). *Ital Heart J* 2004; 5: 205-13.
2. Go AS, Hylek 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: 2370-5.
3. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-68.
4. Goette A, Staack 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: 1669-77.
5. Ehrlich JR, Hohnloser SH, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J* 2006; 27: 512-8.
6. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 2612-7.
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 remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2197-204.
8. 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: 315-25.
9. 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: 376-80.
10. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107: 2926-31.
11. 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: 1061-5.
12. Swedberg K, Pfeffer M, Cohen-Solal A, et al. Prevention of atrial fibrillation in symptomatic chronic heart failure by candesartan: results from CHARM. [abstract] *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Suppl 1): A222.

13. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al, for the Val-HeFT Investigators. 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: 548-57.
14. Wachtell 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: 712-9.
15. 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: 159-64.
16. 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: 331-6.
17. 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: 2090-8.
18. 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.
19. 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: 1841-6.
20. Hansson L, Lindholm LH, 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) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-6.
21. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-6.
22. Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG, et al, for the GISSI-3 Investigators. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart* 2001; 86: 527-32.
23. Salehian O, Healey J, Stambler B, et al, for the HOPE Investigators. Impact of ramipril on the incidence of atrial fibrillation: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study. *Am Heart J* 2007; 154: 448-53.
24. Fazio G, Pizzuto C, Sutera L, et al. Inefficiency of renin-angiotensin inhibitors in preventing atrial fibrillation in patients with a normal heart. *Minerva Cardioangiol* 2007; 55: 311-5.
25. Richter B, Derntl M, Marx M, Lercher P, Gossinger HD. Therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptors blockers, and statins: no effect on ablation outcome after ablation of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2007; 153: 113-9.
26. Al Chekatie MO, Akar JG, Wang F, et al. The effects of statins and renin-angiotensin system blockers on atrial fibrillation recurrence following antral pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 942-6.
27. Madrid AH, Peng J, Zamora J, et al. The role of angiotensin receptor blockers and/or angiotensin converting enzyme inhibitors in the prevention of atrial fibrillation in patients with cardiovascular diseases: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 1405-10.
28. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptors blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832-9.
29. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006; 152: 217-22.
30. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al, for the ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
31. Disertori M, Latini R, Maggioni AP, et al, for the GISSI-AF Investigators. Rationale and design of the GISSI-Atrial Fibrillation Trial: randomized, prospective, multicentre 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.