Nadciśnienie tętnicze a migotanie przedsionków

Orson Go, MD, Clive Rosendorff, MD, PhD, DScMed

Hypertension and Atrial Fibrillation

Current Cardiology Reports 2009; 11: 430-435

Tłum. dr n. med. Sławomir Katarzyński

W SKRÓCIE

Migotanie przedsionków (AF – *atrial fibrillation*) staje się problemem zdrowia publicznego. Najważniejszym czynnikiem ryzyka jest niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, które sprzyja nie tylko rozwojowi tej arytmii, ale też utrwaleniu jej poprzez wywoływanie przebudowy przedsionka. Badania doświadczalne wykazały, że ważną rolę w tym procesie odgrywa układ renina–angiotensyna. Jak wynika z retrospektywnej analizy wielu dużych badań oraz niewielkich prospektywnych prób klinicznych, inhibitory ACE oraz antagoniści receptorów AT_1 dla angiotensyny II (sartany) mają prawdopodobnie korzystne działanie w zapobieganiu pierwszemu napadowi migotania i jego nawrotom w różnych grupach chorych. Obecnie prowadzonych jest kilka dużych prospektywnych badań klinicznych z wydłużonymi okresami obserwacji. Oczekuje się, że ich wyniki pozwolą ostatecznie określić rolę wymienionych leków w profilaktyce migotania przedsionków.

Wprowadzenie

Migotanie przedsionków to najczęstsza postać utrwalonej arytmii w Stanach Zjednoczonych. Szacuje się, że w 2002 r. zapadło na nią 2,3 mln mieszkańców tego kraju.[1] Zapadalność zwiększa się z wiekiem, od 40. r.ż. arytmia ta występuje u 1 na 4 osoby.[2] Do głównych czynników ryzyka zalicza się: nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca oraz wady zastawkowe.[3] Ocenia się, że do roku 2050 migotanie przedsionków zostanie rozpoznane u ponad 10 mln Amerykanów.[4] Każdego roku jest przyczyną około 400 tys. hospitalizacji w Stanach Zjednoczonych.[1] W skali populacyjnej najważniejszą przyczyną prowadzącą do rozwoju przewlekłego migotania jest niekontrolowane nadciśnienie tętnicze. Szacuje się, że osoby chore na nadciśnienie tętnicze są obciążone o 42% większym ryzykiem rozwoju tej arytmii.[5] Około 60% chorych z migotaniem przedsionków ma nadciśnienie tętnicze.[6]

W artykule omówiono rolę nadciśnienia tętniczego w patogenezie migotania przedsionków, znaczenie układu renina–angiotensyna oraz wyniki badań klinicznych wskazujących na ochronne działanie leków hamujących jego aktywność w zapobieganiu tej arytmii.

Nadciśnienie tętnicze a patogeneza migotania przedsionków

Mechanizm prowadzący do wyzwolenia migotania jest złożony. Kiedy fizjologiczne bodźce (np. wzmożona aktywność układu autonomicznego[7]) oddziałują na swoiste ogniska w przedsionkach, dochodzi w nich do wygenerowania późnych depolaryzacji. Jeśli czas refrakcji przedsionków jest skrócony lub prędkość przewodzenia fal depolaryzacji w ich obrębie zmniejszona, wyzwalane przez późne depolaryzacje fale mikroreentry mogą zainicjować migotanie przedsionków. Chociaż późne depolaryzacje stanowią najczęstsze zjawisko inicjujące napad migotania przedsionków, w badaniu, w którym stosowano kardiowertery-defibrylatory w grupie 98 chorych, u których wystąpiło 612 epizodów migotania, wykazano znaczną międzyosobniczą oraz indywidualną zmienność rodzaju zaburzeń poprzedzających epizod spontanicznego napadu migotania przedsionków. Powszechne były bradykardia i nagły początek arytmii. Zwykle u jednego pacjenta przed migotaniem przedsionków występowały dwa rodzaje przyczyn.[8]

Mimo że większość epizodów migotania przedsionków trwa krótko, przebiega bezobjawo-

wo i ustępuje samoistnie, jeśli napotyka odpowiednie podłoże arytmogenne, może przekształcić się w utrwaloną postać arytmii. W przypadku nadciśnienia tętniczego stale utrzymujące się podwyższone wartości ciśnienia prowadzą do upośledzenia relaksacji lewej komory, a w konsekwencji do wzrostu ciśnienia w lewym przedsionku.[9] Rozciągnięcie błony komórkowej kardiomiocytu może spowodować jej depolaryzację w ciągu kilku milisekund, dając początek późnym depolaryzacjom. W ich powstawaniu uczestniczy dokomórkowy napływ kationów przez kanały aktywowane naprężeniem mechanicznym. W chwili gdy późne depolaryzacje osiągają odpowiednią wartość progową, wyzwolone zostaje pobudzenie przedwczesne. Następuje aktywacja programu transkrypcji genów oraz mechanizmów neurohormonalnych, co prowadzi do przerostu miocytów, włóknienia i apoptozy. Ponadto naprężenie i zmiany neurohormonalne modyfikują aktywność kanałów jonowych, powodując obniżenie potencjału spoczynkowego, zmniejszenie amplitudy potencjału czynnościowego i pojawienie się późnych depolaryzacji. U owiec przewlekłe podwyższone ciśnienie tętnicze doprowadziło do powszechnego występowania zaburzeń przewodnictwa, skrócenia długości fal propagacji pobudzeń w przedsionku oraz wzrostu częstości występowania migotania przedsionków.[10] Ostatecznie dochodzi do powiększenia się przedsionka, a z chwilą osiągnięcia pewnej masy krytycznej staje się on idealnym czynnikiem podtrzymującym i utrwalającym migotanie.[11]

Podczas migotania przedsionków miocyty i fibroblasty, wchodząc z krótkotrwałe i przypadkowe interakcje, umożliwiają powstawanie licznych krótkich fal reentry. Czas trwania potencjału czynnościowego skraca się, podobnie jak okres refrakcji, zanika też adaptacja okresu refrakcji do częstotliwości rytmu serca. Zwiększa się dyspersja efektywnego czasu refrakcji przedsionków i niejednorodność zaburzeń przewodnictwa. Wspomniane zmiany elektryczne powstają już po kilku dniach trwania arytmii i mogą być odwracalne. Jednak w tym samym czasie pojawiają się też zmiany w strukturze komórek. Dochodzi do powiększenia jąder komórkowych i dyspersji chromatyny, proliferacji i zwiększenia objętości mitochondriów oraz przerwania siateczki sarkoplazmatycznej. Obserwuje się miolizę i dezorganizację struktury wiązek mięśniowych.[12] Zachodzą również istotne zmiany w rezerwie metabolicznej komórek oraz mutacje somatyczne. Ostatecznie występuje apoptoza, włóknienie śródmiąższowe, a przedsionek powiększa się jeszcze bardziej. W miarę jak napady migotania powtarzają się coraz częściej, kolejne epizody arytmii utrzymują się dłużej, są stabilniejsze i łatwiej ulegają wzbudzeniu. Ponadto im dłużej utrzymuje się migotanie przedsionków, tym większe jest prawdopodobieństwo ostatecznego utrwalenia się tej arytmii.[13]

Prowadzone są badania, które mają pomóc w zrozumieniu mechanizmu postępującej przebudowy przedsionka i rozwoju migotania w przebiegu nadciśnienia tętniczego. W długofalowym badaniu porównującym grupę pacjentów z nadciśnieniem i migotaniem przedsionków, chorych z ciężkim nadciśnieniem, łagodnym nadciśnieniem oraz osób bez nadciśnienia, stanowiących grupę kontrolną, w pierwszej z tych grup stwierdzono zwiększoną objętość lewego przedsionka i znamienne upośledzenie jego podatności podczas napełniania.[14] W innym długookresowym badaniu z 6-10-letnią obserwacją pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i napadowym migotaniem przedsionków wykazano, że zmniejszona frakcja skracania lewego przedsionka oraz zwiększona prędkość przepływu wstecznego w żyłach płucnych są czynnikami prognostycznymi utrwalenia się migotania.[15] Nie umiemy wciąż jednak precyzyjne określić momentu, w którym migotanie przedsionków przechodzi w formę utrwaloną.

Układ renina–angiotensyna a migotanie przedsionków

Wykazano, że zwiększone rozciągnięcie ściany i migotanie przedsionków powodują nawet trzykrotny wzrost ekspresji tkankowego enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) w przedsionkach,[16] a tym samym zwiększenie wytwarzania angiotensyny II. Wiąże się ona z białkami G aktywującymi kinazy mitogenozależne Erk1/Erk2. Kinazy te stymulują białka transkrypcyjne pobudzające mechanizmy genetyczne wytwarzania białek uczestniczących w proliferacji i różnicowaniu komórek.[17] Prowadzi to w ostateczności do przerostu miocytów, włóknienia oraz apoptozy. Angiotensyna II stymuluje ponadto migrację granulocytów obojętnochłonnych i monocytów do tkanek, obkurcza naczynia i zwiększa reaktywność płytek krwi. Także aldosteron, wpływając na kinazy aktywowane przez mitogeny 1 i 2 oraz szlak sygnałowy Ki-Ras, pobudza fibroblasty, co dodatkowo sprzyja włóknieniu.[18] Zwiększa się również aktywność metaloproteinaz macierzy.[19] Angiotensyna II wpływa też na właściwości elektrofizjologiczne komórek, oddziałując w szczególności na prąd wapniowy i potasowy.[20]

Rolę układu renina–angiotensyna wyjaśniły badania doświadczalne nad przebudową przedsionków z wykorzystaniem inhibitorów ACE i sartanów. U psów z migotaniem przedsionków angiotensyna II skracała efektywny okres refrakcji przedsionków i wydłużała czas powrotu po stymulacji wysokiej częstotliwości trwającej tylko 180 min. W badaniu tym stosowanie kandesartanu lub kaptoprylu zapobiegało wydłużaniu się efektywnego okresu refrakcji przedsionków. Co więcej, leki te, w odróżnieniu od placebo, sprawiły, że zachowana została fizjologiczna adaptacja wspomnianego czasu refrakcji do częstotliwości rytmu serca.[21] W badaniu na podobnym modelu zwierzęcym, jednak z dłuższym okresem obserwacji, leczenie kandesartanem przez 4 tygodnie zmniejszyło włóknienie i pozwoliło zachować niezmienioną prędkość przewodzenia w przedsionkach. W próbie tej nie stwierdzono jednak skrócenia efektywnego okresu refrakcji przedsionków.[22] W badaniu oceniającym komórkowe wykorzystanie energii na modelu niewydolności serca u psów, wywołanej stymulacją o dużej częstotliwości, stosowanie omapatrylatu pozwoliło utrzymać na niezmienionym poziomie stężenie trifosforanu adenozyny w mięśniu sercowym oraz aktywność kinazy adenylowej i kreatynowej. Taki wpływ na stan bioenergetyczny miocytów wiązał się jednocześnie z zachowaniem integralności strukturalnej przedsionków.[23] Badanie przeprowadzone stosunkowo niedawno wykazało, że u psów z migotaniem przedsionków indukowanym szybką stymulacją podawanie cilazaprylu oraz walsartanu prowadzi do

istotnego zmniejszenia objętości przedsionka, zmniejszenia nasilenia miolizy oraz łatwości indukcji i skrócenia czasu trwania migotania.[24]

Dowody kliniczne na celowość stosowania antagonistów układu renina-angiotensyna w migotaniu przedsionków

Wtórne analizy badań klinicznych

Pierwsze dane kliniczne przemawiające za skutecznością środków zmniejszających aktywność układu renina–angiotensyna pochodzą z analizy *post hoc* badania TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation). W próbie tej u chorych z dysfunkcją komory po zawale mięśnia sercowego stosowano trandolapryl lub placebo i wykazano m.in. rzadsze występowanie migotania komór w grupie otrzymujących lek (ryzyko względne 0,45).[25] Wiele przeprowadzonych później analiz wtórnych dużych badań klinicznych wskazywało na przydatność inhibitorów ACE i sartanów w profilaktyce migotania przedsionków w różnych populacjach pacjentów.

W badaniu SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) długotrwałe stosowanie enalaprylu zmniejszało ryzyko migotania przedsionków u chorych z dysfunkcją lewej komory o 78% w porównaniu z placebo (5,4% v. 24%; ryzyko względne 0,22).[26] Inna analiza tego samego badania ujawniła, że leczenie enalaprylem zredukowało częstość hospitalizacji z powodu arytmii przedsionkowych oraz liczbę zgonów (ryzyko względne 0,64).[27] W Val-HEFT (Valsartan Heart Failure Trial) częstość występowania migotania przedsionków zmniejszyła się dzięki stosowaniu walsartanu v. placebo u chorych z niewydolnością serca z 7,9% do 5,3% (ryzyko względne 0,63).[28] W badaniu CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) nowe przypadki migotania przedsionków występowały istotnie rzadziej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca stosujących kandesartan niż u tych, którzy przyjmowali placebo (6,5% v. 7,9%; ryzyko względne 0,81).[29]

Wszystkie powyższe badania przeprowadzono z kontrolą placebo. Pojawia się pytanie, czy efekty te są wynikiem obniżenia ciśnienia tętniczego, czy też leki zmniejszające aktywność układu renina–angiotensyna cechuje wyjątkowa skuteczność w tym względzie w porównaniu z innymi grupami leków przeciwnadciśnieniowych. Wyniki badania VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) ujawniły istotnie rzadsze występowanie nowych przypadków migotania przedsionków (iloraz szans 0,84) oraz migotania przetrwałego (iloraz szans 0,68) u osób z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia tej arytmii stosujących walsartan niż u leczonych amlodypiną,[30] mimo że u tych ostatnich uzyskano lepszą kontrolę ciśnienia krwi. W badaniu LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension), porównującym regresję przerostu komór u chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych losartanem lub atenololem, odnotowano istotne zmniejszenie częstości występowania nowych przypadków migotania przedsionków (6,8 v. 10,1 na 1000 osobolat; ryzyko względne 0,67) w grupie otrzymującej losartan mimo podobnej redukcji wartości ciśnienia krwi w obu grupach. Stosowanie losartanu zmniejszyło ryzyko rozwoju pierwszego napadu migotania przedsionków o 21%. Co więcej, w grupie chorych leczonych losartanem, u których wystąpiło migotanie przedsionków, udary mózgu były o 51% rzadsze.[31,32] Zmniejszenie częstości migotania tłumaczono regresją przerostu lewej komory w wyniku leczenia losartanem; zauważalny efekt ochronny pojawił się już po 6 miesiącach terapii i utrzymał się przez cały okres 5-letniej obserwacji. Każe to sądzić, że zmniejszenie częstości migotania przedsionków jest efektem wpływu losartanu na przebudowę przedsionka.[33]

Wyniki retrospektywnej analizy dokumentacji zażywania leków ponad 10 tys. chorych z nadciśnieniem tętniczym, stosujących inhibitory ACE lub antagonistów wapnia co najmniej przez 6 miesięcy, wskazują, że leczenie inhibitorem ACE wiązało się z istotnie rzadszym występowaniem migotania przedsionków w okresie 4 lat obserwacji oraz dłuższym czasem do pierwszego epizodu migotania (ryzyko względne 0,88).[34]

Wyniki innych retrospektywnych analiz nie są już tak obiecujące. W dwóch dużych próbach klinicznych poświęconych nadciśnieniu (CAPP [Captopril Prevention Project] i STOP-Hypertension 2 [Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2]) nie stwierdzono różnic w częstości występowania migotania przedsionków u chorych leczonych inhibitorami ACE i pacjentów otrzymujących inne leki przeciwnadciśnieniowe.[35,36] W badaniach tych wyniki terapii oceniano na podstawie zgłoszeń powikłań klinicznych i dlatego mogą być niewiarygodne. W badaniu GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto-3), do którego włączono chorych po zawale mięśnia sercowego, odnotowano istotną różnicę częstości nowych przypadków migotania w grupie leczonych lizynoprylem z azotanami, ale nie samym lizynoprylem, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi inne leki (ryzyko względne 0,76).[37] W retrospektywnej analizie podgrupy kontroli rytmu w badaniu AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management) nie wykazano zmniejszenia częstości nawrotów migotania w całej badanej populacji, lecz jedynie ich mniejszą liczbę w subpopulacji chorych z zastoinową niewydolnością serca.[38] W badaniu HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) nie stwierdzono istotnej różnicy w odsetku pacjentów obciążonych dużym ryzykiem w grupie leczonej ramiprylem v. placebo, u których wystąpiło migotanie przedsionków.[39]

Badania prospektywne u chorych z migotaniem przedsionków poddawanych kardiowersji elektrycznej

Przeprowadzono kilka badań, w których stosowano inhibitory ACE lub sartany u pacjentów poddawanych kardiowersji elektrycznej z powodu migotania przedsionków. Zauważono, że wśród chorych z przetrwałym migotaniem pacjenci stosujący inhibitory ACE wymagali mniejszej liczby wyładowań w celu przywrócenia rytmu zatokowego. W tym samym badaniu wykazano też, że po roku od kardiowersji chorzy otrzymujący te leki cechowali się krótszym czasem trwania załamków P w uśrednionym elektrokardiogramie.[40]

Stosowanie irbesartanu łącznie z amiodaronem przez 3-6 tygodni przed próbą kardiowersji elektrycznej z powodu migotania

zmniejszyło częstość nawrotów do 2 miesięcy po kardiowersji w porównaniu z monoterapią amiodaronem. Znamiennie większe było też prawdopodobieństwo utrzymania rytmu zatokowego, gdy do amiodaronu dołączono irbesartan.[41] Enalapryl stosowany łącznie z amiodaronem na 4 tygodnie przed kardiowersją u chorych z migotaniem przedsionków utrzymującym się od co najmniej 3 miesięcy zmniejszał częstość nawrotów migotania ocenianą do 3 miesięcy po zabiegu oraz na koniec okresu obserwacji.[42] Leczenie irbesartanem przez co najmniej 2 tygodnie zmniejszało nasilenie dysfunkcji mechanicznej przedsionków po kardiowersji elektrycznej migotania, wyrażonej istotnym zmniejszeniem prędkości opróżniania uszka lewego przedsionka w porównaniu z grupą kontrolną.[43] W grupie pacjentów otrzymujących kandesartan przez 3-6 tygodni przed kardiowersją elektryczną i 6 miesięcy po niej nie odnotowano natomiast istotnej różnicy w częstości nawrotów migotania w porównaniu z grupą stosującą placebo.[44]

Najnowsze prospektywne badania kliniczne u chorych z migotaniem przedsionków i nadciśnieniem tętniczym

W celu określenia roli inhibitorów ACE i sartanów w leczeniu chorych z migotaniem przedsionków i nadciśnieniem tętniczym zaprojektowano i rozpoczęto wiele prospektywnych badań klinicznych z wydłużonym okresem obserwacji. Większość z nich nie została jeszcze zakończona.

W próbie oceniającej skuteczność losartanu i amlodypiny w profilaktyce migotania przedsionków u pacjentów z łagodnym nadciśnieniem tętniczym i napadowym migotaniem przedsionków losartan istotnie zmniejszył częstość nawrotów arytmii ocenianą w okresie pierwszych 12 tygodni i jednego roku.[45] W badaniu ONTARGET/TRANSCEND (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant subjects With Cardiovascular Disease) oceniano skuteczność ramiprylu, telmisartanu oraz obu leków stosowanych jednocześnie w zapobieganiu pierwszemu napadowi migotania przedsionków u osób z chorobami układu krążenia lub u chorych na cukrzycę z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Nie stwierdzono znaczącej różnicy w częstości występowania nowych przypadków migotania między grupami leczonymi tymi lekami w monoterapii ani też między grupą poddaną leczeniu ramiprylem a stosującą terapię skojarzoną.[46]

Prawdopodobnie najmocniejsze dowody na nieskuteczność leków hamujących aktywność układu renina–angiotensyna w zapobieganiu migotaniu przedsionków pochodzą z opublikowanego ostatnio badania GISSI-AF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation), największej dotychczas próby klinicznej poświęconej temu zagadnieniu. Ponad 1400 osób z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i z migotaniem przedsionków w wywiadzie przydzielono losowo do leczenia walsartanem lub placebo. W okresie rocznej obserwacji częstość występowania migotania przedsionków u chorych otrzymujących walsartan była podobna jak w grupie placebo (51,4% v. 52,1%), nie zanotowano też różnic w czasie do wystąpienia pierwszego napadu arytmii. Zaobserwowano jedynie korzystną tendencję (choć nieistotną statystycznie) u chorych z niewydolnością serca lub skurczową dysfunkcją lewej komory otrzymujących walsartan.[47] Badanie budzi jednak pewne zastrzeżenia. 57% chorych otrzymywało wcześniej inhibitory ACE, a ponad 70% stosowało leki antyarytmiczne I lub III klasy. Dlatego nie można wykluczyć, że korzystne działanie leków hamujących aktywność układu renina–angiotensyna (i być może antyarytmicznych) w odniesieniu do przebudowy elektrycznej i strukturalnej przedsionka zostało osiągnięte jeszcze przed rozpoczęciem badania. Możliwe też, że czas leczenia walsartanem był zbyt krótki, by zaobserwować jego korzystne działanie, jako że co najmniej połowa wszystkich zdarzeń stanowiących pierwszorzędowy parametr oceny końcowej wystąpiła w ciągu pierwszych 2 miesięcy od randomizacji.

Obecnie jest prowadzonych kilka prób klinicznych. W wieloośrodkowym kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą – ANTIPAF (Angiotensin II Antagonist in Paroxysmal Atrial Fibrillation) – oceniano skuteczność olmesartanu w profilaktyce migotania przedsionków, wykorzystując codzienną rejestrację teleelektrokardiograficzną u chorych z napadowym migotaniem w 12-miesięcznej obserwacji. Choć zostało ono już zakończone, jego wyników jeszcze nie ogłoszono.[48] W badaniu J-RHYTHM II (Japanese Rhythm Management Trial II for Atrial Fibrillation) jest oceniana skuteczność stosowania kandesartanu, amlodypiny oraz obu tych leków jednocześnie w połączeniu z lekami przeciwzakrzepowymi u chorych z nadciśnieniem tętniczym i napadowym migotaniem przedsionków. W tym badaniu częstość nawrotów objawowego i bezobjawowego migotania przedsionków w ciągu roku jest określana na podstawie codziennego monitorowania elektrokardiograficznego z wykorzystaniem transmisji telefonicznej.[49] Kolejne wieloośrodkowe kontrolowane placebo badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą – CTAF-2 (Canadian Trial on Atrial Fibrillation-2) – ma ocenić skuteczność peryndoprylu w zapobieganiu utrwalonemu migotaniu przedsionków u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i napadowym lub przetrwałym migotaniem w 13-miesięcznej obserwacji.[50] W podobnym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo – ACTIVE-I (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events) – ocenia się w około 3-letniej obserwacji wpływ terapii irbesartanem na częstość powikłań sercowo-naczyniowych i częstość zgonów w grupie pacjentów z migotaniem przedsionków oraz przynajmniej jednym dużym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego.[51]

Inne sposoby postępowania

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym poza stosowaniem leków hamujących aktywność układu renina–angiotensyna terapia migotania przedsionków być może powinna uwzględniać także inne elementy. Chorzy z nadciśnieniowym przerostem lewej komory są obciążeni prawdopodobnie zwiększonym ryzykiem częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes* w wyniku występowania wczesnych komorowych depolaryzacji wtórnych, dlatego preferuje się u nich w leczeniu pierwszego rzutu leki antyarytmiczne klasy IC i amiodaron zamiast leków z klasy IA i klasy III. Trzeba pa-

miętać, że zalecane leki także mogą mieć działanie proarytmiczne, a amiodaron również ciężkie pozasercowe działania niepożądane.[52] Niedawno wykazano, że dronedaron zwiększa czas do pierwszej hospitalizacji z powodu powikłań sercowo-naczyniowych oraz śmiertelność w populacji składającej się w 86% z chorych na nadciśnienie tętnicze, cechuje się też lepszym profilem bezpieczeństwa niż amiodaron.[53] β-adrenolityki są lekami z wyboru w dążeniu do utrzymania rytmu zatokowego u chorych z chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym, w tym u osób z kardiomiopatią niedokrwienną.[54] U osób z chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącym migotaniem przedsionków warto więc zastosować lek z grupy inhibitorów ACE lub sartanów, β-adrenolityk oraz zależnie od wskazań lek antyarytmiczny z grupy IC, amiodaron lub dronedaron.

Wnioski

Nadciśnienie tętnicze to jedna z najważniejszych przyczyn migotania przedsionków. Zależność między tymi bardzo częstymi patologiami jest złożona. Badania biochemiczne, ultrastrukturalne i elektrofizjologiczne pozwoliły nam lepiej zrozumieć mechanizmy prowadzące do rozwoju migotania przedsionków na skutek niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego. Kluczowe znaczenie w przyszłości będzie mieć określenie momentu, w którym przedsionki stają się podatne na wystąpienie migotania, a także kiedy dochodzi do utrwalenia się arytmii. Badania doświadczalne zwróciły uwagę na ważną rolę układu renina–angiotensyna w rozwoju migotania przedsionków. Retrospektywne analizy badań klinicznych sugerują możliwą skuteczność inhibitorów ACE oraz sartanów w prewencji pierwszych napadów oraz nawrotów w różnych populacjach. Obecnie prowadzi się wiele dużych badań klinicznych z wydłużonym okresem obserwacji, które rozstrzygną ostatecznie kwestię skuteczności wspomnianych leków u chorych z nadciśnieniem tętniczym i migotaniem przedsionków. Można oczekiwać, że w miarę wyjaśniania złożonego mechanizmu wywoływania i podtrzymywania migotania przedsionków w niedalekiej przyszłości zostaną opracowane nowe i skuteczniejsze leki.

Oświadczenie
Nie zgłoszono konfliktu interesów.

Adres do korespondencji: Clive Rosendorff MD, PhD, DScMed, Mount Sinai School of Medicine, Medicine (111), James J. Peters VA Medical Center, 130 West Kingsbridge Road, Bronx, NY 10468, USA. E-mail: clive.rosendorff@va.gov

© Copyright 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Science Inc. i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska.

Piśmiennictwo:

1. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics: 2005 Update. Dallas, TX: American Heart Association 2005.
2. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation 2004;110:1042-1046.
3. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study JAMA 1994;271:840-844.
4. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation 2006;114:119-125.
5. Whelton PK. Epidemiology of hypertension. Lancet 1994;344:101-106.
6. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2005;26:2422-2434.
7. Tan AY, Zhou S, Ogawa M, et al. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines. Circulation 2008;118:916-925.
8. Hoffman E, Sulke N, Edvardsson N, et al. New insights into the initiation of atrial fibrillation. A detailed intraindividual and interindividual analysis of the spontaneous onset of atrial fibrillation using new diagnostic pacemaker features. Circulation 2006;113:1933-1941.
9. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the fi rst diagnosed non-valvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. J Am Coll Cardiol 2002;40:1636-1644.
10. Deroubaix E, Folliguet T, Rucker-Martin C, et al. Moderate and chronic hemodynamic overload of sheep atria induces reversible cellular electrophysiologic abnormalities and atrial vulnerability. J Am Coll Cardiol 2004;44:1918-1926.
11. Byrd GD, Prasad SM, Ripplinger CM, et al. Importance of geometry and refractory period in sustaining atrial fibrillation. Testing the Critical Mass Hypothesis. Circulation 2005;112(Suppl 1):I7-I13.
12. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2008;51:802-809.
13. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake, chronically instrumented goats. Circulation 1995;92:1954-1968.
14. Tsai C, Hwang J, Shih Y, et al. Evolution of left atrial systolic and diastolic functions in different stages of hypertension: distinct effects of blood pressure control. Cardiology 2008;109:180-187.
15. Maruyama T, Kishikawa T, Ito H, et al. Augmentation of pulmonary vein backflow velocity during left atrial contraction: a novel phenomenon responsible for progression of atrial fibrillation in hypertensive patients. Cardiology 2008;109:33-40.
16. Goette A, Staack T, Rocken C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensinconverting enzyme in human atria during atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2000;35:1669-1677.
17. McEwan PE, Gray GA, Sherry L, et al. Differential effects of angiotensin II on cardiac cell proliferation and intramyocardial perivascular fibrosis in vivo. Circulation 1998;98:2765-2773.
18. Stockand JD, Meszaros JG. Aldosterone stimulates proliferation of cardiac fibroblasts by activating Ki-Ras and MAPK1/2 signaling. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003;284:H176-H184.
19. Mukherjee R, Herron AR, Lowry AS, et al. Selective induction of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in atrial and ventricular myocardium in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol 2006;15:532-537.
20. 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;27:512-518.
21. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. Circulation 2000;101:2612-2617.
22. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2003;41:2197-2204.
23. Cha Y, Dzeja PP, Redfi eld MM, et al. Bioenergetic protection of failing atrial and ventricular myocardium by vasopeptidase inhibitor omapatrilat. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006;290:H1686-H1692.
24. Li Y, Li W, Gong Y, et al. The effects of cilazapril and valsartan on the mRNA and protein expressions of atrial calpains and atrial structural remodeling in atrial fibrillation dogs. Basic Res Cardiol 2007;102:245-256.
25. 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.
26. Vermes E, Tardiff 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;107:2926-2931.
27. 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.
28. 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.
29. McMurray JJ, Young JB, Dunlap ME, et al. Relationship of dose of background angiotensin-converting enzyme inhibitor to the benefi ts of candesartan in the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-added trial. Am Heart J 2006;151:985-991.

30. Schmeider R, Kjeldsen SE, Julius S, et al. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE-trial [abstract]. J Hypertens 2006;24(Suppl 6):31.
31. Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared with atenolol: the Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. J Am Coll Cardiol 2005;45:712-719.
32. Wachtell K, Hornestam B, Lehto M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: the Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. J Am Coll Cardiol 2005;1:705-711.
33. Okin PM, Wachtell 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.
34. L'Allier PL, Ducharme A, Keller PF, et al. Angiotensinconverting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2004;44:159-164.
35. 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) Randomized Trial. Lancet 1999;353:611-616.
36. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study. Lancet 1999;354:1751-1756.
37. Pizetti F, Turazza FM, Franzosi MG, et al. Incidence and prognostic signifi cance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction. The GISSI-3 data. Heart 2001;86:527-532.
38. Murray KT, Rottman JN, Arbogast PG, et al. Inhibition of angiotensin II signaling and recurrence of atrial fibrillation in AFFIRM. Heart Rhythm 2004;1:669-675.
39. 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 (HOPE). Am Heart J 2007;154:448-453.
40. Zaman AG, Kearney MT, Schecter C, et al. Angiotensinconverting enzyme inhibitors as adjunctive therapy in patients with persistent atrial fibrillation. Am Heart J 2004;147:823-827.
41. Madrid AH, Bueno MG, Rebullo 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.
42. 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;34:2090-2098.
43. Dagres N, Karatasakis G, Panou F, et al. Pre-treatment with irbesartan attenuates left atrial stunning after electrical cardioversion. Eur Heart J 2006;27:2062-2068.
44. Tveit A, Grundvold I, Olufsen M, et al. Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. Int J Cardiol 2007;120:85-91.
45. 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.
46. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, et al. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. New Engl J Med 2008;358:1547-1559.
47. The GISSI-AF Investigators: Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360:1606-1617.
48. ClinicalTrials.gov: Trial to Investigate the Effi cacy of Olmesartan in Paroxysmal Atrial Fibrillation. Available at http://clinicaltrials.gov/show/NCT00098137. Accessed August 2009.
49. Yamashita T, Ogawa S, Aizawa Y, et al. Randomized study of angiotensin II type 1 receptor blocker v. dihydropiridine calcium antagonist for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertension. The J-RHYTHM II Study design for the investigation of upstream therapy for atrial fibrillation. Circ J 2006;70:1318-1321.
50. Tardif JC, Talajic M. Perindopril and prevention of atrial fibrillation. Eur Heart J Suppl 2007;9:E25-E29.
51. ClinicalTrials.gov: Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE I). Available at http://clinicaltrials.gov/show/NCT00249795. Accessed August 2009.
52. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. Circulation 2006;114:700-752.
53. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360:668-678.
54. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientifi c statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation 2007;115:2761-2788.

Komentarz:

prof. dr hab. med. Krystyna Łoboz-Grudzień
Wydział Nauk o Zdrowiu, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, Wrocław

W ostatnim okresie rośnie zainteresowanie związkiem pomiędzy nadciśnieniem tętniczym a migotaniem przedsionków. Nadciśnienie tętnicze jest najczęstszym modyfikowalnym, niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju migotania przedsionków i jego powikłań w postaci niewydolności serca i udaru mózgu. Migotanie przedsionków może pojawiać się na każdym etapie choroby układu sercowo-naczyniowego w nadciśnieniu tętniczym.[1] Uważa się, że przebudowa lewego przedsionka i zwiększona aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) stanowią wspólne patofizjologiczne szlaki w nadciśnieniu tętniczym i migotaniu przedsionków.

Patomechanizm migotania przedsionków w nadciśnieniu tętniczym nie został do końca poznany. Autorzy artykułu omawiają udział nadciśnienia tętniczego w patogenezie tej arytmii, rolę układu RAA w jej rozwoju oraz przedstawiają kliniczne dowody na rolę leków hamujących aktywność układu RAA w prewencji migotania przedsionków.

Z punktu widzenia praktyki klinicznej ważne jest zapobieganie rozwojowi nowych epizodów migotania (prewencja pierwotna) oraz zapobieganie nawrotom i przechodzeniu napadowych form w postać utrwaloną (prewencja wtórna). W wytycznych ESH/ESC dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym zarówno z 2007 r.,[1] jak i uaktualnionych z 2009 r.,[2] dużą wagę w stratyfikacji ryzyka przywiązuje się do subklinicznych powikłań narządowych (przerost lewej komory, powiększenie lewego przedsionka, upośledzenie funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory). Eksperci z National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) w USA do subklinicznych markerów zwiększonego ryzyka migotania przedsionków zaliczyli: wzrost sztywności naczyń, echokardiograficzne dowody zmian strukturalnych i czynnościowych lewej komory oraz lewego przedsionka, a także ostatnio zidentyfikowane nowe biomarkery zapalne i neurohumoralne. Do czynników ryzyka migotania przedsionków zaliczono ponadto bezdech nocny i zespół metaboliczny.[3] Trudno jednak w codziennej praktyce klinicznej określać indywidualne ryzyko rozwoju tej arytmii.

Autorzy przedstawiają mechanistyczny pogląd na patogenezę migotania i podkreślają znaczenie przebudowy strukturalnej oraz elektrycznej lewego przedsionka jako substratu w rozwo-

ju i w utrwalaniu się tej arytmii w jej historii naturalnej. Przebudowa lewego przedsionka jest odwracalna. Powiększenie jamy, której często towarzyszy włóknienie, jest wykładnikiem przebudowy strukturalnej, elektrycznej natomiast – migotanie.[4] Czy zatem poza obniżaniem ciśnienia i regresją przerostu lewej komory zapobieganie, a nawet odwracanie niekorzystnej przebudowy przedsionka powinno być celem terapeutycznym?

Układ RAA bierze udział zarówno w patogenezie nadciśnienia tętniczego, jak i w patofizjologii migotania przedsionków. Angiotensyna II odgrywa kluczową rolę w przebudowie lewego przedsionka poprzez promowanie włóknienia. W ostatnim okresie niezwykle popularna stała się koncepcja mówiąca, że leki hamujące aktywność układu RAA mogą zapobiegać przebudowie lewego przedsionka.[5] Korzyści ze stosowania tych leków wykraczają daleko poza obniżenie ciśnienia krwi i wynikają ze zmniejszenia ciśnienia w przedsionkach, hamowania włóknienia i regresji przerostu lewej komory. Korzystny wpływ inhibitorów ACE na migotanie przedsionków wykazywano pośrednio w badaniach klinicznych w różnych populacjach chorych, w których arytmia ta nie stanowiła parametru oceny końcowej. Analizy *post hoc* z dużych badań klinicznych w nadciśnieniu tętniczym cytowane w artykule (m.in. badanie LIFE z losartanem, VALUE z walsartanem) dostarczyły dowodów, że sartany redukują ryzyko powstawania nowych epizodów migotania. Udowodniono, że regresji przerostu lewej komory towarzyszy zmniejszenie częstości nowych epizodów migotania i zahamowanie lub odwrócenie przebudowy lewego przedsionka. Według najnowszych wytycznych ESH/ESC u chorych z nadciśnieniem tętniczym i z przerostem lewej komory (fenotyp o dużym ryzyku migotania przedsionków) racjonalnym wyborem w leczeniu hipotensyjnym są leki z grupy hamującej aktywność układu RAA, inhibitory ACE oraz sartany.[1,2]

Leczenie antyarytmiczne w profilaktyce nawrotów migotania wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi. Coraz więcej jest dowodów na to, że stosowanie leków hamujących aktywność układu RAA w terapii wspomagającej leczenie antyarytmiczne po kardiowersji farmakologicznej i elektrycznej skutecznie zapobiega nawrotom i utrwalaniu się migotania. Wnioski te wypływają jednak z małych badań obserwacyjnych (irbesartan, losartan), a wyniki badania GISSI-AF (walsartan) cytowane przez autorów oraz ostatnio ogłoszone wyniki badania ACTIVE-I (irbesartan) w czasie kongresu European Society of Cardiology (ESC) w Barcelonie w 2009 r. nie rozstrzygnęły roli sartanów w profilaktyce migotania przedsionków. Nie ma więc wystarczających dowodów, które byłyby podstawą do rekomendowania leków hamujących aktywność układu RAA w profilaktyce nawrotów migotania.

Leczenie antyarytmiczne w profilaktyce migotania przedsionków u chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory jest związane ze zwiększonym ryzykiem proarytmii. W tej grupie chorych zgodnie z rekomendacjami ESC z 2006 r. lekiem z wyboru jest amiodaron.[6] W codziennej praktyce u chorych na nadciśnienie tętnicze, szczególnie z chorobą wieńcową, często stosowane są β-adrenolityki. Choć mniej skuteczne, wyróżniają się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa (aż dziwi, że nie zostały uwzględnione w wytycznych ESC z 2006 r.). Ostatnio duże nadzieje wiąże się z nowym lekiem antyarytmicznym – dronedaronem, bezjodową postacią amiodaronu o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa. Dronedaron redukował kliniczne parametry oceny końcowej w populacji chorych z migotaniem przedsionków i z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (86% z nadciśnieniem tętniczym), u których wykluczano zaawansowaną niewydolność serca (badanie ATHENA). Dronedaron został w lipcu 2009 r. zarejestrowany przez Food and Drug Administration w USA do stosowania u chorych z napadowym lub przetrwałym migotaniem przedsionków i dodatkowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. W Polsce lek jest jeszcze niedostępny (ale został już zarejestrowany w EU w procedurze centralnej w 2009 r.).

Warto zwrócić uwagę na to, że chorzy z nadciśnieniem tętniczym i migotaniem przedsionków to szczególna grupa zagrożona powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi. W każdym przypadku należy ocenić indywidualne ryzyko takich powikłań. Ostatnio opublikowana retrospektywna analiza badania ATHENA wskazuje na zmniejszone ryzyko udaru u chorych otrzymujących dronedaron niezależnie od przyjmowania leków przeciwzakrzepowych.[7] Konieczne są dalsze badania w celu określenia roli leków hamujących układ RAA. A może inne nowe strategie, działania przeciwzapalne czy modulujące układ autonomiczny, okażą się skuteczne w profilaktyce migotania przedsionków.

Piśmiennictwo:

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007;25:1105-1187; wersja uaktualniona J Hypertens 2009,27,Oct (w druku).
2. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, at al. Reappraisal of European Guidelines on Hypertension Management of European Society of Hypertension Task Force document. Blood Press 2009;18:308-47.
3. Benjamin EJ, Chen PS, Bild DE, et al. Prevention of Atrial Fibrillation: Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. Circulation 2009;119:606-618.
4. Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TSM. Structural and Functional Remodeling of the Left Atrium. J Am Coll Cardiol 2008;51:1-11.
5. Cuspidi C, Negri F, Zanchetti A. Angiotensin II receptor blockers and cardiovascular protection: Focus on left ventricular hypertrophy regression and atrial fibrillation prevention. Vasc Health Risk Manag 2008;4:67-73.
6. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al . ACC/AHA/ ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation executive summary: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006;27:1979-2030.
7. Connolly SJ, Crijns HJ. Torp-Pedersen C, et al. for the ATHENA Investigators Analysis of Stroke in ATHENA: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedarone 400 mg BID for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death From Any Cause in Patients With Atrial Fibrillation/Atrial Flutter Circulation. 2009;120:1174-1180.