

Atriyal fibrilasyonda renin-anjiyotensin sistem inhibisyonunun kardiyoversiyon başarısı ve nüksler üzerine etkisi

The effect of inhibition of renin-angiotensin system on cardioversion success and recurrences of atrial fibrillation

Abdullah Doğan, Selahaddin Akçay

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

ÖZET

Atriyal fibrilasyon (AF) gelişmesi ve tekrarlamalarında, alta yatan mekanizma olarak renin-anjiyotensin sistemi (RAS) önemli rol oynayabilir. Ayrıca, AF'nin kendisi RAS'ı aktive ederek atriyal yapısal ve/veya elektrofizyolojik yeniden biçimlenmeye neden olabilir. Bu yeniden biçimlenme, AF için aritmogenik kaynak görevi görebilir. Bundan dolayı, kalp yetersizliği ve sol ventrikül hipertrofinin eşlik ettiği hipertansiyon gibi belirli hastalarda, AF gelişmesini ve tekrarını önlemek için, anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleriyle RAS'ın baskılanması bir tedavi yöntemi olabilir. Ayrıca, RAS'ın baskılanması, AF kardiyoversiyonunu iyileştirebilir. Bu yazıda, RAS blokerlerinin, AF'nin kardiyoversiyonu ve nükslerine etkisini gözden geçirdik. (*Anadolu Kardiyol Derg 2009; 9: 505-11*)

Anahtar kelimeler: Renin-anjiyotensin sistem, atriyal fibrilasyon, kardiyoversiyon, nüks

ABSTRACT

The renin-angiotensin system (RAS) can play an important role as the underlying mechanism for the development and recurrence of atrial fibrillation (AF). In addition, AF itself can lead to atrial structural and/or electrophysiologic remodeling by activating the RAS. This remodeling serves as an arrhythmogenic substrate for AF. Thus, the inhibition of RAS with angiotensin converting-enzyme inhibitor or angiotensin receptor blockers may be a strategy to prevent occurrence and recurrence of AF in certain patients such as those with heart failure and hypertension in associated with left ventricular hypertrophy. In addition, it may facilitate the cardioversion of AF. In this review, we overview the effect of RAS blockers on cardioversion success and recurrence of AF. (*Anadolu Kardiyol Derg 2009; 9: 505-11*)

Key words: Renin-angiotensin system, atrial fibrillation, cardioversion, recurrence

Giriş

Atriyal fibrilasyon (AF), 65 yaş üzeri toplumun %5'ini etkiler ve eşlik ettiği hastalıkların yanı sıra kardiyovasküler mortaliteyi yaklaşık iki kat artırır (1). Atriyal fibrilasyonlu hastalarda, ritim veya hız kontrolünden hangisinin optimal tedavi olduğu hala belirsizdir. Kardiyoversiyon (KV) sonrası sinüs ritminin sürdürülmesi de önemli bir konudur. Ritim kontrolünde proaritmi ve ablasyon tedavisinin getirdiği riskler bulunurken, hız kontrolünde ise antikoagülasyona ait kanama riskleri vardır (1).

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS), kardiyovasküler sistem için düzenleyici görevi olan önemli bir sistemdir (2). Bu sistemin

ürünü olan anjiyotensin (AT)-2, hem anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ADE) hem de ADE-dışı yollarla (kimaz, katepsin vb.), endotel, kalp, böbrek ve beyin gibi pek çok dokuda oluşturulur.

Atriyal fibrilasyon ve remodeling patogeneğinde RAS'ın rolü

Atriyumlarda kısmen depolarize olmuş hücreler, fibrozis, iletim anormallikleri, refrakterliğinin kısılması ve refrakterlik dispersiyonunun artması gibi anatomik ve elektrofizyolojik özellikler AF gelişmesinde rol oynayabilirler (3, 4). Ancak, AF patogenezi konusunda hala belirsizlikler vardır. Günümüzde, RAS, araştırmaların ilgi odağı olmuştur.

Atriyal fibrilasyonda, sol atriyumda zaman içinde hem yapısal, hem de elektrofizyolojik değişiklikler meydana gelir. Bu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Abdullah Doğan, Gazi Kemal Mah., 1309 Sokak, Saraç Sitesi C blok, D. 5 32100, Isparta, Türkiye
Tel: +90 246 232 44 79 (1107) E-mail: adogan35@hotmail.com

©Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

değişiklikler, atriyal yeniden biçimlenme (remodeling) olarak tanımlanır ve bunlar geriye döndürülebilir (4).

Elektriksel remodeling'de, atriyal efektif refrakter periyot (ERP) kısalır, refrakterliğin hız adaptasyonu bozulur ve ileti gecikir (4-10). Yapısal remodeling'de ise atriyal fibrozis ve/veya genişleme vardır (4-6, 8-12). "Lone AF" (LAF) hastalarının atriyal biyopsi örneklerinde fibrozis gözlenmiş ve fibrozis derecesi ile AF riskinin arttığı bildirilmiştir (12). Fibrozis, atriyaalarda heterojen iletiye ve AF'nin kronikleşmesine zemin hazırlar (5, 6, 9). Sonuç olarak, bu yapısal ve elektriksel değişiklikler, hem AF oluşmasına, hem de onun süreklilik kazanmasına yol açabilirler (4-12).

Anjiyotensin-2 ve aldosteron, atriyal remodeling gelişmesinde önemli nörohormonlardır (4). Atriyal fibrilasyonda, atriyal ADE, AT-2 ve mitojenle aktive olan hücre-dışı sinyal-kontrollü kinaz (ERK)-1 ve ERK-2 sentezinin arttığı bildirilmiştir (5, 8, 11, 13). Yine, AT-1 reseptörlerinin arttığı, AT-2 reseptörlerinin ise değişmediği veya azaldığı bildirilmiştir (13, 14). Anjiyotensin-2, ERK1/2'yi aktive ederek, hücre büyümesi, proliferasyonu ve difransiyasyonunu tetikler (2, 8, 11). Ayrıca, intersiyel fibrozise yol açar (2, 4, 5, 8, 9, 11). Lone AF hastalarında, atriyal fibrozis ve AT-1 reseptörlerinde artış bildirilmiştir (12, 14).

Diğer taraftan, AT-2, atriya-ıçi basıncı artırarak duvar gerinliğini artırır. Bu gerilme sonucu, atriyal ERP kısalır, intra-atriyal ileti uzar ve homojenliği bozulur (6, 10). Bu değişiklikler, AF'ye yatkınlığı artırır. Köpeklerde, hızlı atriyal pacing ile oluşturulan atriyal elektriksel remodeling üzerine kandesartan ve kaptoprilin etkisi araştırılmıştır (6). Hızlı uyarı öncesi, salin, AT-2, kandesartan ve kaptopril infüzyonları başlanmış ve çalışma boyunca (3 saat) devam edilmiştir. Hızlı pacing sırasında, salin ve AT-2 gruplarında atriyal ERP anlamlı olarak kısalmış ve ERP'nin hız adaptasyonu kaybolmuştur. Kandesartan ve kaptopril gruplarında ise atriyal ERP kısalması önlenmiş ve hız adaptasyonu korunmuştur (6). Başka bir hayvan çalışmasında da hızlı pacing ile kalp yetersizliği ve AF oluşturulmuştur. Atriyal fibrozis ve iletide yavaşlama gözlenmiştir (5). Enalapril tedavisiyle fibrozis ve ileti anormalliği önlenmiş ve ERK1/2 düzeyi de azalmıştır (5). Bununla birlikte, insanlarda, AT-2 infüzyonuyla atriyal ERP, ERP dispersiyonu ve iletim özelliklerinde değişiklik gözlenmemiştir (15).

Aldosteron, kardiyak fibroblastları ve matriks metalloproteinazları uyarak daha fazla fibrozis oluşturabilir (16). Atriyal fibrilasyon hastalarında, serum aldosteron seviyesinin arttığı ve KV sonrası azaldığı bildirilmiştir (17). Aldosteron antagonistleri, atriyal eksitabiliteyi, AT-1'nin AT-2 dönüşümünü ve atriyal fibrozisi önleyebilirler (16, 18). Deneysel çalışmada, spironolakton, lisinopril ve atenolola göre atriyal fibrozisi daha fazla önlemiştir (18).

Anjiyotensin-2, yukarıdakilerden farklı olarak da aritmojenik etki gösterebilir (19, 20). Geç-rektifiye olan K⁺ kanallarının (IKs) yavaş komponenti üzerinden atriyal aksiyon potansiyel süresini etkiler (19). Deneysel çalışmada, AT-2 uygulamasıyla, IKs amplitüdü artmış ve aksiyon potansiyel süresini kısaltmıştır. Bu olumsuz etkiler, valsartan tedavisiyle önlenmiştir (19).

Diğer etki ise, AT-2, atriya ve ventrikül miyositlerinde kalsiyum konsantrasyonunu artırabilir (20). Hücre-içi, kalsiyum yüklenmesi hem atriyal elektriksel remodeling'e, hem de ventriküler reperfüzyon aritmilerine neden olabilir (20). Ambulatuvar kayıtlar

ra göre, paroksizmal AF ataklarının çoğu atriyal erken vuru ile başlamaktadır (21). Atriyal fibrilasyon hastalarında, KV sonrası, ADE inhibitörüyle, atriyal erken vuru sıklığı azalmıştır (22).

Deneysel çalışmalarda, RAS blokerleriyle atriyal fibrozis (5, 6, 8, 9, 11, 14) ve elektrofizyolojik anormalliklerin (5, 6, 9) önlenildiği bildirilmiştir. Bu olumlu etkiler, hemodinamik etkilerin ötesinde gözlenmiştir. Çünkü benzer hemodinamik etkiler gösteren hidralazin ve nitratla aynı sonuçlar gözlenmemiştir (5).

Özet olarak, AT-2 ve aldosteron, atriyal remodeling gelişiminde önemli hormonlardır. Atriyal remodeling, hem AF oluşmasında, hem de bu aritminin süregenleşmesinde görev alır. Renin-anjiyotensin sistem blokerleri, hemodinamik ve diğer etkilerle atriyal remodeling'i önleyebilirler. Dolayısıyla, AF oluşumu ve tekrarını önlemede, RAS blokerleri yararlı olabilir.

Renin-anjiyotensin sistem blokerlerinin kardiyoversiyon başarısına etkisi

Farmakolojik veya elektriksel yöntemle, AF sinüs ritmine döndürülebilir. Elektriksel KV başarısı, hasta özelliklerine, kolaylaştırıcı ilaç kullanımına ve uygulanan akım biçimine göre %70 ile %99 arasında değişir (1). Kısa süreli AF'de hem elektriksel, hem de farmakolojik KV başarısı daha yüksektir. Atriyal fibrilasyon süresi uzadıkça başarı oranı düşer (1). Çünkü "AF, AF'yi tetiklemektedir" (7).

Renin-anjiyotensin sistem blokerlerinin KV başarısını etkileyip etkilemediği birçok çalışmada değerlendirilmiştir (22-27, Tablo 1). Persistan AF hastalarının alındığı küçük bir çalışmada, bir yıllık takipte, ADE inhibitörü alanlarda (n=24), almayanlara göre (n=23), başarılı KV için uygulanan şok girişimi sayısı (24'e 34, p<0.01) ve enerji miktarı (203±12'ye 271±10 j, p<0.01) daha düşük bulunmuştur (23). Van Nord ve ark.'nın çalışmasında (24) ise persistan AF'li 107 hastaya elektriksel KV uygulanmıştır. Kardiyoversiyon öncesi 28 hasta ADE inhibitörü almış, 79'u almamıştır. İşlem başarısı, ADE inhibitörü alanlarda daha yüksek bulunmuştur (%96'ya %80, p=0.04). Başarılı KV için, ADE inhibitörü kullanımı ve küçük sol atriya bağımsız belirteç olarak bulunmuştur. Ancak, ADE inhibitörü alan grupta, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve sol ventrikül disfonksiyonu daha sıklıkla.

Bizim çalışmamızda (25), 221 hastanın 116'sı elektif KV öncesi en az 4 hafta RAS blokeri [ADE inhibitörü veya AT-2 reseptör blokeri (ARB)] almış ve 105'i almamıştır. Her iki grupta farmakolojik veya elektriksel KV oranları benzerdi (p=0.60). Renin-anjiyotensin blokeri alan grupta, KV başarısı daha yüksekti (%97'ye %82, p=0.03). Ayrıca, KV için uygulanan şok sayısı (1.9±1.1'e 2.3±1.2, p=0.04) ve toplam enerji miktarı da (496±335'e 616±346 j, p=0.02) daha düşüktü.

Randomize çalışmalardan (22, 26, 27), Ueng ve ark.'nın çalışmasında (22), enalapril+amiodaron alan grubun KV başarısı, plasebo+amiodaron grubunkinden yüksek olma eğilimindeydi (%91'e %81, p=0.13). Madrid ve ark.'nın çalışmasında, plasebo ve irbesartan gruplarında hem farmakolojik (%39'a %42, p=0.27), hem de elektriksel KV (%80'e %89, p=0.27) başarı oranları benzer bulunmuştur (26). Tveit ve ark.'nın çalışmasında da (27), kandesartan ve plasebo gruplarında, benzer KV başarısı (%84'e %88) bildirilmiştir. Bununla birlikte, plasebo grubunda tam şok yetersizliği yüksek olma eğilimindeydi (%15'e %8, p=0.17).

Tablo 1. Renin-anjiyotensin sistem blokerlerinin kardiyoversiyon başarısına etkisi değerlendiren çalışmalar

Araştırmacı	n	Hastalar	RAS blokeri	Kontrol	Kardiyoversiyon
Vanden Berg MP ³⁰	30	KY	Lisinopril	Plasebo	İyileşme yok
Madrid AH ²⁶	154	HT, KAH, KY, LAF %28	İrbesartan artı amiodaron	İrbesartan	İyileşme yok
Madrid AH ³¹	90	LAF %100	150/300 mg irbesartan artı amiodaron	Amiodaron	İrbesartan 300 %95 İrbesartan 150 %90 Amiodron %78
Ueng KC ²²	145	HT, KAH, KY, LAF %20	Enalapril artı amiodaron	Amiodaron	Hafif iyileşme (%91'e %81, p=0.13)
Zaman AG ²³	47	Hafif KY	ADEİ (+)	ADEİ (-)	Daha az şok girişimi
Van Nord T ²⁴	107	HT, KAH, KY	ADEİ (+)	ADEİ (-)	İyileşme var (%90'a %80, p=0.04)
Tveit A ²⁷	171	HT, KAH, LAF %48	Kandesartan	Plasebo	İyileşme yok
Dogan A ²⁵	216	HT, KAH, KY, LAF %11	RAS blokeri +	RAS blokeri -	İyileşme var (%97'ye %82, p=0.03)

ADEİ - anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü, AF - atriyal fibrilasyon, HT - hipertansiyon, KAH - koroner arter hastalığı, KY - kalp yetersizliği, LAF - "lone" atriyal fibrilasyon, RAS - renin-anjiyotensin sistemi

Renin-anjiyotensin sistem blokerlerinin KV başarısına etkisini değerlendiren önceki dört çalışmanın meta-analizinde (28), ADE inhibitörü veya ARB kullanımı, başarısız KV riskini azaltmıştır (Olasılık oranı (OO)= 0.47, %95 güven aralığı (GA) - 0.24-0.92, p=0.03). Analiz, amiodarona eklenen ADE inhibitörü veya ARB çalışmalarına kısıtlandığında da, RAS blokerleri başarısız KV riskini azaltmıştır (OO=0.39, %95 GA - 0.19-0.80). Yayınlanan 7 çalışmayı birlikte değerlendirdiğimizde, RAS blokerleriyle başarısız KV riskinde %49'luk azalma (OO=0.51, %95 GA - 0.34-0.78, p<0.01) saptadık (Tablo 2).

Renin-anjiyotensin sistem blokerlerinin AF nükslerine etkisi

Başarılı KV sonrası sinüs ritminin sürdürülmesi önemli bir sorundur. Kardiyoversiyon sonrası, hemen, erken ve geç dönemde nüksler görülebilir. Genellikle ilk bir haftada yoğunlaşır (7, 22, 25-27, 29). Aritmiyi başlatan ve devam ettiren faktörlerin birlikteliği, gelişmesinde önemli rol oynar (1, 3, 4, 7).

Hemen AF nüksüne etkisi

Başarılı kardiyoversiyonu takiben ilk 5 dakikada AF gözlenmesi, hemen AF nüksü (IRAF) olarak tanımlanır ve hastaların %5 ile %26'sında görülebilir (1). Bu nüksler, sıklıkla, atriyal refrakterliğin kısılmasına, atriyal erken vurulara ve pulmoner ven ağzından kaynaklanan atımlara bağlıdır (1).

Renin-anjiyotensin sistem blokerlerinin, IRAF üzerine etkisi özel olarak değerlendirilmemiştir. Ancak, RAS blokerlerinin, erken ve geç AF nükslerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, IRAF'ı önlemede, bu ajanların yararlı olabileceği bildirilmiştir (22, 25-27). Ueng ve ark.'nın çalışmasında (22), amiodarona ilave edilen enalapril, IRAF oranını %14.7'den %4.3'ye indirmiştir (p=0.07). Ayrıca, ilk 2 dakikadaki atriyal erken vuru sayısını da anlamlı olarak azaltmıştır (19±13'e 9±8, p<0.01). Madrid ve ark.'nın çalışmasında ise, irbesartan+amiodaron alanlarda hiç IRAF gözlenmezken, yalnız amiodaron alanların %5.3'ünde IRAF

Tablo 2. Atriyal fibrilasyon hastalarında RAS blokerleriyle başarısız kardiyoversiyon riski

Çalışmalar	RAS blokeri, n/N	Kontrol, n/N	Olasılık oranı	%95 GA
VandenBerg MP ³⁰	3/10	3/14	1.40	0.23-8.42
Madrid AH ²⁶	3/79	9/75	0.47	0.11-1.96
Ueng KC ²²	6/70	14/75	0.46	0.17-1.26
Madrid AH ³¹	3/41	5/23	0.34	0.07-1.54
Van Nord T ²⁴	1/28	16/79	0.18	0.02-1.39
Tveit A ²⁷	9/86	13/85	0.68	0.28-1.18
Dogan A ²⁵	9/116	19/105	0.43	0.19-0.98*
Toplam	38/430	79/456	0.51	0.34-0.78**

*:p <0.05 ve **:p <0.01
Olasılık oranı (OO) ve %95 güven aralığı (GA) Ki-kare veya Fisher-exact testi ile hesaplandı
AF - atriyal fibrilasyon, RAS - renin-anjiyotensin sistemi

gözlenmiştir (26). Bizim çalışmamızda da (25), RAS blokeri alanların %4'ünde, almayanların ise %12'sinde IRAF gözlenmiştir (p=0.05). Oysa Tveit ve ark.'nın çalışmasında (27), irbesartan ve plasebo gruplarında benzer IRAF oranı bildirilmiştir (%3 ve %1.4). Sonuç olarak, RAS blokerleri, atriyal elektriksel remodelingi iyileştirerek IRAF riskini azaltabilir, ancak büyük çalışmalara gereksinim vardır.

Erken ve geç AF nükslerine etkisi

Başarılı KV sonrası, RAS blokerlerinin erken ve geç AF nüksüne etkisini araştıran pek çok klinik çalışma mevcuttur (22-27, 30-37). Bu çalışmalarda, farklı sonuçlar bildirilmiştir (Tablo 3). İlk olarak, küçük (n=30) randomize çalışmada (30), elektriksel KV öncesi 6 haftalık lisinopril tedavisi, plaseboya göre, kalp yetersizliği olan AF hastalarında, AF nüks oranını azaltmıştır (%29'a %64). Ancak kısıtlı vaka sayısı nedeniyle sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Daha sonra, Madrid ve ark. (27), elektriksel KV sonrası persistan AF hastalarına, irbesartan+amiodaron (n=79) veya amiodaron (n=75) vermişlerdir. Hem ikinci ayda (%63'e %85, p=0.01), hem de 12. ayda (%56'ya %79, p=0.01) irbesartan+amiodaron grubunda daha az nöks bildirmişlerdir. Benzer şekilde, amiodarona enalapril ilavesi, yalnız amiodarona göre, birinci (%12'ye %31, p=0.05) ve 4. haftada (%16'ya %39, p=0.002) AF nöksünü daha fazla azaltmıştır (22). Bu yarar, 270 gün boyunca sürmüştür (%26'ya %53, p=0.02). "Lone AF" hastalarının alındığı başka bir randomize çalışmada da (31), amiodarona eklenen irbesartan, doza bağımlı olarak AF nöks oranını anlamlı olarak azaltmıştır (%48, %35 ve %23, p=0.001, Tablo 3).

Çalışmamızda (25), diğer çalışmalardan farklı olarak, RAS blokerlerinin akut AF nöksüne (ilk 24 saat içinde) etkisi araştırıldı. Önceden RAS blokeri alanlarda, almayanlara göre, akut nöks oranı daha düşük bulundu (%17'ye %31, p=0.03).

Yukarıdaki 4 çalışmanın (22, 26, 30, 31) meta-analizinde (28), ADE inhibitörü veya ARB tedavisiyle, AF nöksünde %61'lik risk azalması (%95 GA- 0.20-0.75, p<0.01) sağlanmıştır. Analiz, amiodarona RAS blokeri ilavesini içeren 3 çalışmaya kısıtlandığında, risk azalması %59'dur (%95 GA: 0.19-0.89). Benzer olarak, sadece Ueng ile Madrid ve ark.'nın çalışmaları birlikte değerlendirildiğinde, AF nöks riski %48 (%95 GA- 0.35-0.79, p=0.002) azalmıştır (38). Üç çalışmayı havuzlayan Jibrini ve ark.'nın meta-analizinde ise, RAS blokajıyla AF tekrarlama riskinde %51'lik risk azalması sağlanmıştır (39).

Sadece hipertansif AF hastalarının alındığı başka bir çalışmada (32), amiodarona ilave olarak losartan (n=111) veya amlodipin (n=111) verilmiştir. On iki aylık takipte, kan basıncında benzer azalmaya karşın, losartan grubunda daha az AF nöksü gözlenmiştir (%12'ye %35, p<0.01).

Yukarıdaki olumlu çalışmaların tersine, 4 çalışmada olumsuz sonuçlar bildirilmiştir (24, 27, 33, 34). İlk olumsuz sonuç, "Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM)" çalışmasının retrospektif analizinden gelmiştir (33). Ortalama 3.5 yıllık takipte, RAS blokeri alan (n=421) veya almayanlarda (n=732) benzer AF nöksü gözlenmiştir. Bununla birlikte, kalp yetersizliği veya sol ventrikül disfonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu <%40) olanlarda, RAS blokerleri, AF nöksünü azaltmıştır (%37'ye %52, p=0.02). Ancak, hipertansiflerde yarar gözlenmemiştir. Yine, küçük bir çalışmada (24), ADE inhibitörü alan (n=28) ve almayanlarda (n=79), bir aylık AF nöksü (%49'a %50) benzer bulunmuştur. Ancak, bu çalışmanın bir aylık nöks oranları oldukça yüksektir.

Tveit ve ark. (27), persistan AF hastalarını elektriksel KV sonrası kandesartan (n=86) veya plasebo (n=85) gruplarına randomize etmişlerdir. İşlemden 3-6 hafta önce başlanan kandesartan (16 mg/gün), 6 aylık nöks oranını azaltmamıştır (%65'e %71, p=0.42).

Yeni "Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation (GISSI-AF)" çalışmasına, 2 ve üzeri AF atağı saptanan 1422 hasta alınmıştır (34). Hastaların mevcut tedavilerine valsartan (n=722) veya plasebo

Tablo 3. Başarılı kardiyoversiyon sonrası, RAS blokerlerinin AF nöksü üzerine etkisini değerlendiren başlıca çalışmalar

Çalışma	n	Takip	Hastalar	Tedavi	Kontrol	AF nöksü
Madrid AH ²⁶	154	12 ay	KAH, HT, 8 LAF %2	İrbesartan artı amiodaron	Amiodaron	Anlamlı azalma (%21'e %44)
Ueng KC ²²	145	24 ay	HT, KAH, LAF %20	Enalapril artı amiodaron	Amiodaron	Anlamlı azalma (%26'ya %49)
Madrid AH ³¹	90	12 ay	Lone AF	150/300 mg irbesartan artı amiodaron	Amiodaron	Doza bağlı azalır (%23, %35 ve %48)
AFFIRM ³³	1153	3.5 yıl	HT, KAH, KY	RAS blokeri +	RAS blokeri -	KY ve EF<%40 olanlarda azalma
Van Nord T ²⁴	107	1 ay	HT, KY	ADEİ (+)	ADEİ (-)	Azalma yok
Yin Y ³⁵	177	24 ay	LAF	Losartan veya perindopril artı amiodaron	Amiodaron	Losartan %19 Perindopril %24 Amiodaron %41
Fogari R ³²	222	12 ay	HT	Losartan artı amiodaron	Amlodipin artı amiodaron	Losartan %12 Amlodipin %35
Tveit A ²⁷	171	6 ay	HT, KAH, KY, LAF %48	Kandesartan	Plasebo	Azalma yok (%71'e %65)
Fogari R ³⁷	369	12 ay	HT, LAF	Valsartan Ramipril	Amlodipin	Valsartan %16 Ramipril %28 Amlodipin %47
Belluzi F ³⁶	62	3 yıl	LAF	Ramipril	Plasebo	Anlamlı azalma (%10'a %32)
GISSI-AF ³⁴	1442	12 ay	HT, KAH, KY, LAF %12	Valsartan	Plasebo	Azalma yok (%51'e %52)
Doğan A ²⁵	221	24 saat	HT, KAH, KY, LAF %11	RAS blokeri +	RAS blokeri -	Anlamlı azalma (%17'ye %31)

ADEİ - anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü, AF - atriyal fibrilasyon, EF - ejeksiyon fraksiyonu, HT - hipertansiyon, KAH - koroner arter hastalığı, KY - kalp yetersizliği, LAF - "lone" atriyal fibrilasyon, RAS - renin-anjiyotensin sistemi

(n=720) eklenmiştir. Valsartan 80 mg/gün ile başlanmış ve iki hafta arayla 160 mg ve 320 mg/gün dozuna çıkılmıştır. Hastalar 12 ay boyunca AF nöksleri yönünden izlenmiştir. Hastaların %80'inden fazlası yapısal hastalığa (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği vb.) sahipti. On iki aylık AF nöks oranları valsartan ve plasebo gruplarında benzer bulunmuştur (%51'e %52). Ancak, her iki gruptaki hastaların yarıdan fazlası ADE inhibitörü almıştır. Bununla birlikte, ADE inhibitörü almayan hastalarda da AF nöks oranı benzer bulunmuştur (%51'e %52). Yine, amiodaron alan ve almayanlarda da benzer nöks oranı gözlenmiştir. İlginç olarak, kalp yetersizliği ve/veya sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda da nöks farkı gözlenmemiştir. Bu çalışmanın bulguları, önceki küçük çalışmaların olumlu sonuçlarını tartışılır hale getirmiştir.

Valsartan dozu çalışma sonuçlarını etkiler mi? Bununla ilgili yapılan alt-grup analizinde, hem ilk 15 günlük (%14'e %12, p>0.05), hem de valsartan 160 veya 320 mg/gün dozuna çıkıldıktan sonraki nöks oranları (%43'e %43) benzer bulunmuştur (34). Çalışma boyunca, hastaların klinik durumu stabil kalmış ve kan basıncı kontrol altında tutulmuştur.

Renin-angiyotensin sistem blokajının, LAF hastalarında faydalı olup olmadığı 4 randomize çalışmada araştırılmıştır (31, 35-37). Bunların ilkinde (31), 12 aylık takipte amiodarona eklenen irbesartan doza bağlı olarak AF nöksünü azaltmıştır. Yin ve ark.'nın çalışmasında (35) ise 177 LAF hastası, eşit olarak amiodaron, amiodaron+perindopril veya amiodaron+losartan gruplarına randomize edilmiştir. İki yıllık takipte, amiodarona kıyasla, amiodaron+perindopril ve amiodaron+losartan gruplarında daha az AF nöksü gözlenmiştir (Sırasıyla %44, %24 ve %19, p=0.02). Oysa losartan ve perindopril gruplarında nöks oranı benzerdir (p=0.47). Ayrıca, RAS blokeri alan gruplarda, sol atriyal çap artışı, amiodaron grubuna göre daha düşük bulunmuştur (p<0.001).

Yeni küçük bir çalışmada, 62 LAF hastası, ramipril veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir (36). Üç yılın sonunda, ramipril grubunda daha az nöks (%10'a %32, p=0.03) gözlenmiştir. Ayrıca, sol atriyum boyutu ramipril grubunda değişmemiş, plasebo grubunda artmıştır. Başka bir randomize çalışmada (37), ise hipertan-

sif 369 LAF hastasına valsartan (n=122), ramipril (n=124) veya amlodipin (n=123) verilmiştir. On iki aylık takipte, kan basıncı benzer oranda azalırken, amlodipin göre, ramipril ve valsartan gruplarında daha az nöks gözlenmiştir (%47, %28 ve %16, p<0.01). Ayrıca, valsartan ramiprilden daha etkili bulunmuştur (p=0.02). Bununla birlikte, bu çalışmanın LAF tanımı tartışmaya açıktır.

Diğer taraftan, GISSI-AF çalışmasının alt-grup analizinde (34), LAF hastalarında (n=172), 12 aylık valsartan tedavisi AF nöksünü azaltmamıştır (%54'e %58). Mevcut 5 çalışmayı birlikte değerlendirdiğimizde, LAF hastalarında, RAS blokerleri, AF nöks riskini azaltmaktadır (OR=0.55, %95 GA-0.42-0.72, Tablo 4).

Renin-angiyotensin sistem blokerleriyle yeni AF gelişmesinin önlenmesi

Hipertansiyon tedavisinde RAS blokerleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ajanların, hipertansiflerde yeni AF riskine etkisi birçok çalışmanın sonradan analizinde değerlendirilmiştir (40-44, Tablo 5). Retrospektif bir analizde (40), ADE inhibitörü veya kalsiyum antagonisti alan 10926 hipertansiyon hastasının 4.5 yıllık takibinde, ADE inhibitörü alanlarda, yeni AF riski %15 azalmıştır (%95 GA: 0.03-0.26). Benzer olarak, sol ventrikül hipertrofisi

Tablo 4. Yapısal kalp hastalığı olmayan AF hastalarında RAS blokerlerinin AF nöksüne etkisi

Çalışmalar	RAS blokeri, n/N	Kontrol grubu n/N	Olasılık oranı	%95 Güven aralığı
Madrid AH ³¹	17/60	14/30	0.61	0.26 - 1.39
Yin Y ³⁵	25/118	24/59	0.52	0.27 - 0.99*
Fogari R ³⁷	42/246	46/123	0.46	0.28 - 0.73†
Belluzzi F ³⁶	3/31	10/31	0.30	0.07 - 1.19
GISSI-AF ³⁴	42/78	55/94	0.92	0.55-1.52
Toplam	129/533	149/337	0.55	0.42-0.72†

*p<0.05, †p<0.01
Olasılık oranı ve %95 güven aralığı Ki-kare veya Fisher-exact testi ile hesaplandı
AF - atriyal fibrilasyon, RAS - renin-angiyotensin sistemi

Tablo 5. Yeni AF gelişimi üzerine RAS blokerlerinin etkisini değerlendiren başlıca çalışmalar

Çalışma*	Yıl	n	Hastalar	Takip	Tedavi	Kontrol	Yeni AF riski
CAPP ⁴³	1999	10985	HT, SR	6.1 yıl	Kaptopril	BB, diüretik	Yarar yok
STOP-2 ⁴⁴	1999	6614	HT, SR	5.0 yıl	Enalapril	BB / KA / Dİ	Yarar yok
LIFE ⁴¹	2003	9193	HT,SVH	4.9 yıl	Losartan	Atenolol	%44 azalma
VALUE ⁴²	2004	15245	HT, SR	4.2 yıl	Valsartan	Amlodipin	Azalma yok
Lallier PL ⁴⁰	2004	10926	HT	4.5	ADEİ	KA	%15 azalma
SOLVD ⁴⁶	2003	374	KY, SR	3.3 yıl	Enalapril	Plasebo	%78 azalma
ValHeFT ⁴⁷	2003	4409	KY, SR	2.0 yıl	Valsartan	Plasebo	%33 azalma
CHARM ⁴⁸	2005	5518	KY, SR	3.2 yıl	Kandesartan	Plasebo	%28 azalma
TRACE ⁵⁰	1999	1577	Mİ, SR	2-4 yıl	Trandolapril	Plasebo	%48'lik azalma
GISSI-3 ⁴⁹	2001	17711	Mİ, SR	0.5 yıl	Lisinopril	Plasebo	Azalma yok

*Çalışmaların açık adları kaynaklarda mevcuttur

ADEİ - anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü, AF - atriyal fibrilasyon, BB - beta bloker, Dİ - diüretik, EF - ejeksiyon fraksiyonu, HT - hipertansiyon, KA - kalsiyum antagonisti, KAH - koroner arter hastalığı, KY - kalp yetersizliği, LAF - "lone" atriyal fibrilasyon, Mİ - miyokard infarktüsü, RAS - renin-angiyotensin sistemi, SR - sinüs ritmi, SVH - sol ventrikül hipertrofisi,

olan hipertansiyon hastalarında, atenolole göre, losartanla yeni AF riskinde %29'luk azalma bildirilmiştir (41). Bununla birlikte, ADE inhibitörü ile diğer ajanların (beta-bloker, kalsiyum antagönist veya diüretikler) karşılaştırıldığı iki hipertansiyon çalışmasında, AF riskinde anlamlı azalma gözlenmemiştir (43, 44). Bu çalışmaların birlikte değerlendirildiği iki farklı meta-analizde de (38, 45), RAS blokerleri yeni AF riskini azaltmamıştır. Bununla birlikte, üç hipertansiyon çalışmasının (41, 43, 44) değerlendirildiği başka bir meta-analizde (39), RAS blokeri yeni AF gelişme riskini %23 azaltmıştır (OO=0.77, %95 GA - 0.69-0.86).

Kalp yetersizliği hastalarında, RAS blokerlerinin yeni AF oluşumuna etkisi 3 çalışmada değerlendirilmiştir (46-48). Bu çalışmalarda yeni AF riski %33 ile %88 azalmıştır (Tablo 5). Bu çalışmaların meta-analizlerinde de, RAS blokerleri yeni AF riskini %32 ile %44 arasında azaltmıştır (38, 39, 45).

Miyokard infarktüsü olan hastalarının alındığı büyük bir çalışmada (49), lisinopril yeni AF riskini azaltmamıştır (49). Oysa sol ventrikül disfonksiyonu olan miyokard infarktüsü hastalarında (50), trandolapril yeni AF riskini %5.3'den %2.8'e indirmiştir (%55'lik risk azalması). Bu azalma, sol ventrikül disfonksiyonu ve serum potasyum düzeyinden bağımsız bulunmuştur. Bununla birlikte, bu iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde, ADE inhibitörleri, AF riskini azaltmamıştır (38, 45).

Hipertansiyon (40-44), kalp yetersizliği (46-48) ve miyokard infarktüsü (49, 50) çalışmalarının tümünün birlikte değerlendirildiğinde üç farklı meta-analizde, RAS blokerleriyle yeni AF riskinde %29 (38), %19 (39) ve %28'lik (45) anlamlı azalma bildirilmiştir. Bu yarar, özellikle kalp yetersizliği hastalarında ve sol ventrikül hipertrofinin eşlik ettiği hipertansiyon hastalarında belirgindir (38, 41, 45). Ayrıca, ADE inhibitörü, ARB'ye göre biraz daha etkin gözükse de iki ajan benzer yarar sağlar (28, 38, 39, 45).

Sonuç

Renin-anjiyotensin sistemi blokerleri, atriyal elektriksel ve/veya yapısal remodeling'i önleyerek AF substratını ve yükünü azaltabilirler. Kardiyoversiyon başarısını artırabilirler. Başarılı KV sonrası, tekrarlama riski yüksek hastalarda (ör. kalp yetersizliği), AF nükslerini önleyebilirler. Devam eden klinik çalışmalar (ACTIVE, ANTI-PAF, RAAS, vb.) sonuçlanıncaya kadar, yalnız AF nükslerini önlemek için RAS blokeri kullanmak mantıklı gözükmemektedir. Aldosteron antagonistlerinin rolü ise belirsizdir.

Kaynaklar

1. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation- executive summary. Eur Heart J 2006; 27: 1979-2030.
2. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular system. Lancet 2007; 369: 1208-19.
3. Aslan Ö, Güneri S. Atriyal fibrilasyonun elektrofizyolojik temelleri. Anadolu Kardiyol Derg 2002; 3: 244-52.
4. Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1-11.
5. Li D, Shinagawa K, Pang L, Leung TK, Cardin S, Wang Z, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. Circulation 2001; 104: 2608-14.
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. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation 1995; 92: 1954-68.
8. Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth 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.
9. 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.
10. Ravelli F, Allesie M. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. Circulation 1997; 96: 1686-95.
11. 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.
12. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. Circulation 1997; 96: 1181-4.
13. Goette A, Arndt M, Rocken C, Spiess A, Staack T, Geller JC, et al. Regulation of angiotensin II receptor subtypes during atrial fibrillation in humans. Circulation 2000; 101: 2678-81.
14. Boldt A, Scholl A, Garbade J, Resetar ME, Mohr FW, Gummert JF, et al. ADE-inhibitor treatment attenuates atrial structural remodeling in patients with lone chronic atrial fibrillation. Basic Res Cardiol 2006; 101: 261-7.
15. Kistler PM, Davidson NC, Sanders P, Fynn SP, Stevenson IH, Spence SJ, et al. Absence of acute effects of angiotensin II on atrial electrophysiology in humans. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 154-6.
16. Stockand JD, Meszaros JG. Aldosterone stimulates proliferation of cardiac fibroblasts by activating Ki-RasA and MAPK1/2 signaling. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 284: H176-84.
17. Goette A, Hoffmanns P, Enayati W, Meltendorf U, Geller JC, Klein HU. Effect of successful electrical cardioversion on serum aldosterone in patients with persistent atrial fibrillation. Am J Cardiol 2001; 88: 906-9.
18. Milliez P, DeAngelis N, Rucker-Martin C, Leenhardt A, Vicaut E, Robidel E, et al. Spironolactone reduces fibrosis of dilated atria during heart failure in rats with myocardial infarction. Eur Heart J 2005; 26: 2193-9.
19. Zankov DP, Omatsu-Kanbe M, Isono T, Toyoda F, Ding WG, Matsuura H, et al. Angiotensin II potentiates the slow component of delayed rectifier K+ current via the AT1 receptor in guinea pig atrial myocytes. Circulation 2006; 113: 1278-86.
20. Touyz RM, Sventek P, Lariviere R, Thibault G, Fareh J, Timothy Reudelhuber T, et al. Cytosolic calcium changes induced by angiotensin II in neonatal rat atrial and ventricular cardiomyocytes are mediated via angiotensin II subtype 1 receptors. Hypertension 1996; 27: 1090-6.
21. Kolb C, Nürnberg S, Ndrepepa G, Zrenner B, Schömig A, Schmitt C. Modes of initiation of paroxysmal atrial fibrillation from analysis of spontaneously occurring episodes using a 12-lead Holter monitoring system. Am J Cardiol 2001; 88: 853-7.
22. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, Tsai CF, Lin MC, Chan KC, 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.
23. Zaman AG, Kearney MT, Schechter C, Worthley SG, Nolan J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as adjunctive therapy in patients with persistent atrial fibrillation. *Am Heart J* 2004; 147: 823-7.
 24. Van Noord T, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Pretreatment with ADE inhibitors improves acute outcome of electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5: 3.
 25. Doğan A, Akçay S, Karabacak M, Türker Y, Özyayın M, Erdoğan D. The effect of pretreatment with renin angiotensin-aldosterone system blockers on cardioversion success and acute recurrence of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1017-23.
 26. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with longlasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331-6.
 27. Tveit A, Grundvold I, Olufsen M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, et al. Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007; 120: 85-91.
 28. Kalus JS, Coleman C, White CM. The impact of suppressing the renin-angiotensin system on atrial fibrillation. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 21-8.
 29. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, De Kam PJ, Van Den Berg MP, Haaksma J, et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: A result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 167-73.
 30. Van den Berg MP, Crijns HJ, van Veldhuisen DJ, Griep N, de Kam PJ, Lie KI. Effects of lisinopril in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation. *J Card Fail* 1995; 1: 355-63.
 31. Madrid AH, Marin IM, Cervantes CE, Morell EB, Estévez JE, Moreno G, et al. Prevention of recurrences in patients with lone atrial fibrillation. The dose-dependent effect of angiotensin II receptor blockers. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004; 5: 114-20.
 32. Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Zoppi A, Fogari E, et al. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 46-50.
 33. Murray KT, Rottman JN, Arbogast PG, Shemanski L, Primm RK, Campbell WB, et al. Inhibition of angiotensin II signaling and recurrence of atrial fibrillation in AFFIRM. *Heart Rhythm* 2004; 1: 669-75.
 34. The GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 1606-17.
 35. Yin Y, Dalal D, Liu Z, Wu J, Liu D, Lan X, et al. Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 1841-6.
 36. Belluzzi F, Sernesi L, Preti P, Salinaro F, Fonte ML, Perlini S. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 24-9.
 37. Fogari R, Derosa G, Ferrari I, Corradi L, Zoppi A, Lazzari P, et al. Effect of valsartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and P-wave dispersion in hypertensive patients with recurrent symptomatic lone atrial fibrillation. *Am J Hypertens* 2008; 21: 1034-9.
 38. Healey JS, Branchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832-9.
 39. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2008; 15: 36-43.
 40. 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.
 41. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Horneftam B, Dahlöf B, 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.
 42. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008; 26: 403-11.
 43. Hansson L, Lindholm DH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A. 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: 661-6.
 44. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, 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: 1751-76.
 45. 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.
 46. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, 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.
 47. Maggioni AP, Latini R, Peter E, Carson PE, Singh SN, Barlera S, 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: 548-57.
 48. Ducharme A, Swedber K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152: 86-92.
 49. Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG, Barlera S, Ledda A, Maggioni A, et al. The incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart* 2001; 86: 527-32.
 50. 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.