

## DOCUMENTO DI CONSENSO

## ACE-inibitori e sartani nella profilassi della fibrillazione atriale

### Un aggiornamento delle linee guida sul trattamento della fibrillazione atriale

Marcello Disertori<sup>1</sup> (chairman), Prisca Zeni,<sup>1</sup> Paolo Alboni,<sup>2</sup> Gianluca Botto,<sup>3</sup> Michele Brignole,<sup>4</sup> Alessandro Capucci,<sup>5</sup> Pietro Delise,<sup>6</sup> Paolo Della Bella,<sup>7</sup> Giuseppe Di Pasquale,<sup>8</sup> Maurizio Gasparini,<sup>9</sup> Giuseppe Inama,<sup>10</sup> Federico Lombardi,<sup>11</sup> Claudio Pandozi,<sup>12</sup> Antonio Raviele,<sup>13</sup> Jorge A. Salerno<sup>14</sup>

G Ital Aritmol Cardiol 2007;10:100-105

<sup>1</sup>UO di Cardiologia, Ospedale S. Chiara, Trento; <sup>2</sup>UO di Cardiologia, Ospedale Civile, Cento; <sup>3</sup>UO di Cardiologia, Ospedale S. Anna, Como; <sup>4</sup>Dipartimento di Cardiologia, Centro Aritmologico, Ospedali del Tigullio, Lavagna; <sup>5</sup>UO di Cardiologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza; <sup>6</sup>UO di Cardiologia, Ospedale di Conegliano Veneto; <sup>7</sup>UO di Aritmologia, Centro Cardiologico Monzino, Milano; <sup>8</sup>UO di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna; <sup>9</sup>UO di Elettrofisiologia ed Elettrostimolazione, IRCCS, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano; <sup>10</sup>UO di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Crema; <sup>11</sup>UO di Cardiologia, Ospedale S. Paolo, DMCO, Università degli Studi, Milano; <sup>12</sup>Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Ospedale San Filippo Neri, Roma; <sup>13</sup>Dipartimento Cardiovascolare, UO di Cardiologia, Ospedale Umberto I, Mestre; <sup>14</sup>Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Ospedale di Circolo, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

## Premesse

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta un problema clinico, sociale ed economico di sempre maggiore importanza, essendo l'aritmia sostenuta più frequente, con una prevalenza che raggiunge il 6% dopo i 65 anni di età.<sup>1</sup> Nel recente studio osservazionale FIRE,<sup>2</sup> che ha coinvolto 207 ospedali italiani (corrispondenti al 33% delle strutture operanti sul nostro territorio), l'1,5% degli accessi al Pronto Soccorso e il 3,3% dei ricoveri erano imputabili a fibrillazione o flutter atriale.

Per quanto riguarda il ripristino del ritmo sinusale, sia i farmaci antiaritmici sia la cardioversione elettrica sono estremamente efficaci nella maggior parte dei pazienti. Per quanto riguarda invece la profilassi delle recidive di FA, i farmaci antiaritmici tradizionali sono abbastanza deludenti. Anche impiegando l'amiodarone, che è l'antiaritmico più efficace nella prevenzione della FA, la percentuale di recidive a un anno è di circa 40-50%.<sup>3</sup> I farmaci antiaritmici sono poi tutti gravati da importanti effetti collaterali che molto spesso ne impongono la sospensione. Ciò è emerso anche in una recente metanalisi<sup>4</sup> pubblicata su *Archives of Internal Medicine* del 2006, che ha evidenziato come gli antiaritmici di classe IA, IC e III siano efficaci nel mantenere il ritmo sinusale dopo cardioversione di FA, incrementando però gli effetti collaterali, e quelli di classe IA anche la mortalità. Questo lavoro ha preso in considerazione 44 trial, per un totale di 11.322 pazienti, allo scopo di valutare non solo l'efficacia dei diversi farmaci antiaritmici nella prevenzione delle recidive di FA, ma anche l'effetto su alcuni importanti outcome clinici quali mortalità, ictus e altri embolismi, effetti avversi e proaritmie. Dai risultati è emerso che, a seconda del farmaco antiaritmico impiegato, la recidiva di FA è ridotta dal 30% al 50% rispetto al controllo e che l'amiodarone è il più efficace. Per quanto riguarda la mortalità, invece, non vi era alcun effetto se non l'aumento indotto da farmaci di classe IA. Tutti i farmaci antiaritmici, inoltre, sono gravati da effetti collaterali che causano la sospensione del trattamento in misura maggiore rispetto al controllo.

## Meccanismi elettrofisiologici

La FA è oggetto di studi sperimentali e clinici da quasi 90 anni. In tutto questo tempo, i progressi sono stati

molti, con un'accelerazione negli ultimi 10 anni, ma accanto a indubbie certezze ormai acquisite rimangono non pochi aspetti oscuri ancora da chiarire.

### Acquisizioni elettrofisiologiche nell'uomo: ruolo di *trigger*, *initiator* e *perpetuator*

In clinica, la FA umana si caratterizza per il fatto di potersi verificare in condizioni estremamente diverse. Può insorgere nel decorso naturale di gravi cardiopatie che determinano alterazioni macroscopiche degli atri, come la steno-insufficienza mitralica, le cardiomiopatie ipocinetiche, ecc. Tuttavia, può anche essere l'evento clinico più rilevante di cuori per il resto del tutto sani, almeno apparentemente. Per quanto riguarda il rapporto tra dimensioni dell'atrio sinistro e FA, le cose si sono complicate nel tempo. Infatti, fin dai primordi dell'elettrocardiografia si è notato che la FA si riscontra facilmente in pazienti con atri molto dilatati, come ad esempio nella stenosi o nell'insufficienza mitralica. Era stata anche descritta una correlazione diretta tra dimensioni atriali sinistre e la tendenza della aritmia a cronicizzare. In base a tali osservazioni, è stato naturale dedurre che la FA è una conseguenza diretta dell'atriomegalia, tanto da indurre alcuni studiosi a identificare le due condizioni. A far sorgere i primi dubbi su questo teorema mai dimostrato è stata la constatazione, dopo la regressione epidemiologica della cardiopatia reumatica, che la FA si osservava sempre più spesso in pazienti con atri normali o solo di poco dilatati. Inoltre, è stato dimostrato che in pazienti con FA parossistica e persistente le dimensioni atriali tendono ad aumentare progressivamente a mano a mano che la fibrillazione si protrae nel tempo. Viceversa, si è anche osservato che, dopo il ripristino del ritmo sinusale, atri dilatati tendono a ridursi progressivamente di dimensioni. Ne deriva la conclusione che, in sintonia con i dati sperimentali, probabilmente anche nell'uomo *atrial fibrillation begets atrial fibrillation*, cioè la FA tende a produrre un rimodellamento elettrofisiologico e anatomico che porta a un circolo vizioso alla fine del quale l'aritmia tende a cronicizzare.

In clinica, pertanto, appare più corretto parlare di "fibrillazioni atriali" piuttosto che di "fibrillazione atriale". La FA, infatti, è il risultato finale di meccanismi elettrofisiologici e di substrati anatomici profondamente diversi. La stessa presentazione clinica dell'aritmia è variabile (parossistica, persistente e permanente).

Per spiegare tanta eterogeneità dell'aritmia, Allesie e il suo gruppo<sup>5-8</sup> hanno teorizzato il fatto che la FA sia il risultato finale di meccanismi elettrofisiologici complessi in cui vanno individuati tre elementi principali: i *trigger*, gli *initiator* e i *perpetuator* (Fig. 1).

I *trigger* possono essere variabili, come abbiamo detto, ed essere rappresentati da vari tipi di tachicardia o da foci automatici localizzati nelle vene polmonari. I *trigger*, per poter dare inizio alla FA, hanno bisogno di un substrato elettrofisiologico (*initiator*) in grado di favorire il rientro. L'*initiator* può essere la dispersione della refrattarietà o la conduzione depressa. Il substrato che funge da *initiator* non interessa necessariamente ambedue gli atri e non è necessariamente contiguo al *trigger*. Ad esempio, il *trigger* può essere localizzato nell'atrio sinistro e l'*initiator* in atrio destro. Alcuni studi sperimentali indicano come possibili *initiator* il fascio di Backman (che connette i due atri a livello del tetto) e il setto interatriale. Affinché, infine, la FA possa avere un rilievo clinico sono necessari i *perpetuator*. Diversamente, dopo pochi secondi o al massimo qualche minuto l'aritmia si estingue spontaneamente. Una serie di fattori può fungere da *perpetuator*, quali la dilatazione atriale, i danni anatomici della muscolatura atriale e il rimodellamento elettrico e anatomico che consegue alle continue recidive.

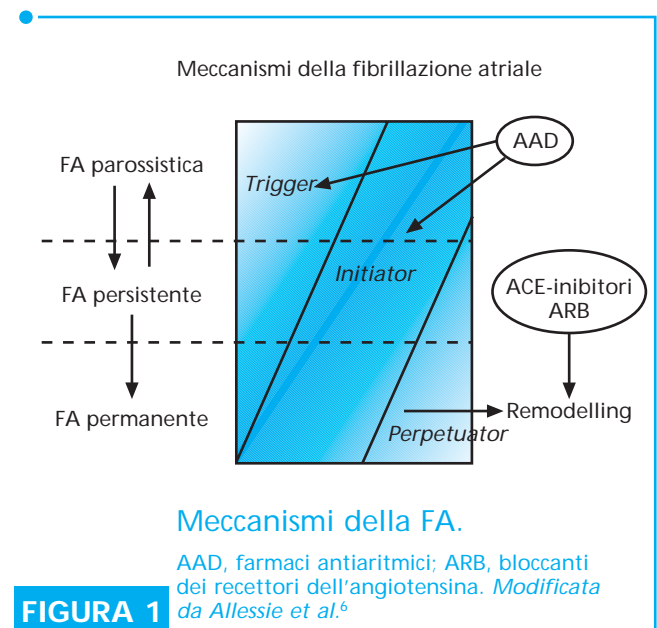


FIGURA 1

Nelle diverse forme di FA, il peso dei tre fattori appare diverso. Nelle FA parossistiche (generalmente appannaggio di cuori poco alterati o addirittura sani) assume un ruolo preponderante il *trigger*, mentre gli *initiator* e i *perpetuator* sono meno importanti. Nella FA persistente, accanto al *trigger*, cresce la rilevanza dei *perpetuator*, che diventa massima nella FA permanente.

La proposta di Alessie non ha solo il pregio di puntualizzare ulteriormente la fisiopatologia della FA, ma pone anche le basi per classificare le varie forme di FA a seconda del meccanismo elettrofisiologico preponderante nel singolo paziente. Di conseguenza, teorizza la possibilità di un diverso trattamento nei vari pazienti agendo prevalentemente sull'una o sull'altra componente.

## Terapia anti-rimodellamento atriale

Il sistema renina-angiotensina svolge un ruolo chiave nel rimodellamento morfologico e funzionale del ventricolo, ma i dati a disposizione per l'atrio, di tipo sia sperimentale sia clinico, sono molto limitati.

### Sistema renina-angiotensina e fibrillazione atriale: evidenze sperimentali

La densità dei recettori per l'angiotensina II appare superiore negli atri che nei ventricoli. Ciò fa ipotizzare che, anche a livello atriale, l'angiotensina II possa modulare l'espressione genica modificandone le proprietà funzionali. Il fenomeno è stato documentato nel cane per il rimodellamento a breve termine indotto dalla rapida stimolazione atriale: in questo modello, sono stati testati sia il captopril, un ACE-inibitore, sia il candesartan, un bloccante dei recettori dell'angiotensina II.<sup>9</sup> Durante 180 minuti di pacing, la durata del periodo refrattario si accorciava progressivamente, per poi recuperare nei 30 minuti successivi. Sia il captopril sia il candesartan inibivano marcatamente l'instaurarsi di questa alterazione, strettamente correlata all'inducibilità di FA, mentre l'infusione di angiotensina II la accentuava, a dimostrazione del coinvolgimento di questo fattore nel processo di rimodellamento elettrico.

Li et al.<sup>10</sup> hanno recentemente dimostrato, in un modello sperimentale di insufficienza cardiaca indotta da pacing ad alta frequenza nel cane, che una stimola-

zione a 220-240 battiti/min per un periodo di 5 settimane determinava un rallentamento della conduzione atriale, fibrosi interstiziale e una maggior facilità all'induzione di FA. Il pretrattamento con enalapril determinava una significativa riduzione dei valori di angiotensina II e si associava a un'attenuazione della velocità di propagazione dell'impulso a livello atriale indotta dal pacing negli animali di controllo e dell'entità della fibrosi e dell'inducibilità di FA. Anche per il candesartan è stato dimostrato un effetto simile nel ridurre la fibrosi interstiziale dopo FA indotta nel cane.<sup>11</sup>

Il gruppo di Chen, partendo dal presupposto che l'angiotensina II possa indurre FA stimolando l'attività elettrica ectopica a livello delle vene polmonari e che i bloccanti del suo recettore possano prevenire la FA sopprimendo l'attività aritmogena delle vene polmonari, ha valutato l'effetto dell'angiotensina II e dei bloccanti del suo recettore losartan sulle proprietà elettrofisiologiche ed elettriche delle vene polmonari.<sup>12</sup> È stato dimostrato che l'angiotensina II aumenta l'attività spontanea e quella triggerata a livello delle vene polmonari e che il trattamento con losartan può prevenire o ridurre l'effetto proaritmico dell'angiotensina II sui miociti delle vene polmonari. Questi dati sembrano confermare un effetto del sistema renina-angiotensina a livello del rimodellamento atriale sia elettrico sia strutturale.

### Sistema renina-angiotensina e fibrillazione atriale: evidenze cliniche

Nel 1999, in un'ulteriore elaborazione dello studio TRACE, Pedersen et al.,<sup>13</sup> in pazienti con disfunzione ventricolare da infarto miocardico, hanno dimostrato in un follow-up di 4 anni una riduzione del 55% ( $p < 0,05$ ) dell'incidenza di FA in associazione al trattamento con l'ACE-inibitore trandolapril. Sessantaquattro dei 1577 pazienti che al momento della randomizzazione erano in ritmo sinusale avevano presentato una FA nel periodo di osservazione dello studio. Di questi, 42 (5,3%) appartenevano al gruppo placebo e 22 (2,8%) al gruppo in trattamento attivo. Non vi erano differenze significative di età e di frazione di eiezione tra i due gruppi e l'analisi multivariata mostrava che la somministrazione di trandolapril era associata a una minore probabilità di sviluppare FA anche dopo la correzione per le principali caratteristiche cliniche.

Anche una più recente analisi di un sottogruppo di pazienti dello studio SOLVD<sup>14</sup> che al momento della randomizzazione erano in ritmo sinusale (374 pazienti) sembra indicare un ruolo degli ACE-inibitori nella prevenzione della FA. Infatti, nel confronto enalapril versus placebo, è stato possibile evidenziare una significativa riduzione di nuovi episodi di FA (dal 24% al 5,4%;  $p < 0,0001$ ) nel gruppo con ACE-inibitore. All'analisi multivariata, la somministrazione di enalapril era il fattore più significativamente associato alla riduzione del rischio di sviluppare FA.

Per quanto riguarda i bloccanti dell'angiotensina II, una specifica analisi dello studio LIFE (su pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare) ha evidenziato una riduzione del 33% dell'incidenza di FA di nuova insorgenza nei pazienti trattati con losartan rispetto a quelli trattati con atenololo ( $p < 0,001$ ).<sup>15</sup> L'effetto del losartan sulla FA osservato nello studio LIFE si mantiene nel tempo e ciò può avere grande rilevanza nella definizione del comportamento più corretto da tenere nella pratica clinica riguardo alla durata del trattamento farmacologico. Inoltre, una recente sottoanalisi dello studio Val-HeFT,<sup>16</sup> su una popolazione di 4395 pazienti, ha evidenziato come il valsartan, aggiunto alla miglior terapia per lo scompenso cardiaco, riducesse in maniera significativa (dal 7,9% al 5,3%;  $p = 0,0002$ ) l'incidenza di FA in un follow-up medio di 23 mesi. Questi dati sono stati confermati anche con il candesartan nello studio CHARM.<sup>17</sup>

Per quanto riguarda gli studi prospettici con endpoint la profilassi degli episodi di FA, Fogari<sup>18</sup> ha recentemente valutato 222 pazienti con reperto anamnestico di recente episodio di FA parossistica e ipertensione arteriosa di grado lieve. I pazienti, già in trattamento con amiodarone, sono stati randomizzati all'aggiunta di losartan o amlodipina. A parità di riduzione pressoria, il 35,1% dei pazienti randomizzati ad amlodipina ha presentato almeno un episodio di FA nel corso dell'anno di osservazione rispetto all'11,7% dei pazienti nel gruppo losartan ( $p > 0,01$ ), confermando che l'effetto antiaritmico legato al blocco dei recettori dell'angiotensina II è indipendente da quello correlato alla riduzione pressoria.

Infine, in un recente studio di Yin,<sup>19</sup> 177 pazienti con FA parossistica isolata sono stati randomizzati in tre gruppi a ricevere, rispettivamente, amiodarone, amiodarone + losartan e amiodarone + perindopril. In un follow-up di 24 mesi, l'associazione di perindopril o losar-

tan con amiodarone è risultata più efficace del solo amiodarone nella prevenzione delle recidive di FA (19%, 24% e 41%, rispettivamente, di recidive aritmiche;  $p = 0,02$ ). L'efficacia di losartan + amiodarone era simile a quella di perindopril + amiodarone.

### **ACE-inibitori e bloccanti dell'angiotensina II in pazienti sottoposti a cardioversione elettrica della FA**

Per quanto riguarda gli studi prospettici randomizzati con endpoint la profilassi degli episodi di FA in pazienti sottoposti a cardioversione elettrica, in letteratura ne esistono due e di piccole dimensioni. Hanno in comune il confronto tra amiodarone e l'associazione tra amiodarone e un ACE-inibitore o amiodarone e un bloccante dell'angiotensina II in soggetti con sottostante cardiopatia. I pazienti venivano pretrattati con questi farmaci in previsione della cardioversione elettrica e continuavano poi il trattamento assegnato per tutta la durata del follow-up.

Nello studio prospettico randomizzato di Madrid et al.,<sup>20</sup> 154 pazienti, dopo cardioversione di FA, sono stati randomizzati a trattamento con amiodarone o ad amiodarone + irbesartan. Dopo 2 mesi di osservazione, è stata riscontrata una differenza significativa nell'incidenza di recidive: l'84% dei pazienti in amiodarone + irbesartan, rispetto al 63% dei pazienti nel gruppo con solo amiodarone, era in ritmo sinusale ( $p = 0,008$ ). All'analisi multivariata, l'utilizzo del bloccante dei recettori dell'angiotensina II era l'unico fattore correlato al mantenimento del ritmo sinusale, con una riduzione del rischio relativo di recidiva dell'81%. In questo studio, la differenza di incidenza di FA si osservava sostanzialmente nel primo mese di trattamento, mentre successivamente l'incidenza nei pazienti trattati con irbesartan era pressoché parallela a quella del gruppo placebo.

Risultati positivi sovrapponibili nella prevenzione delle recidive di FA sono stati ottenuti da Ueng et al.<sup>21</sup> aggiungendo l'enalapril all'amiodarone in 79 pazienti su 159 con caratteristiche cliniche simili (pazienti sottoposti a cardioversione elettrica per FA persistente e sottostante cardiopatia). È stata osservata una percentuale di mantenimento del ritmo sinusale del 74% in quelli trattati con enalapril e amiodarone rispetto al 57% di quelli trattati solo con amiodarone ( $p = 0,021$ ; follow-up medio 270 giorni).

## Studi in corso

Naturalmente, l'insieme di questi dati non è ancora sufficiente per affermare l'efficacia degli inibitori del sistema renina-angiotensina nella prevenzione delle recidive di FA nell'uomo. Questi dati hanno tuttavia fatto sorgere la necessità di uno studio specifico, di ampiezza adeguata, per testare l'ipotesi di un possibile ruolo degli ACE-inibitori e dei bloccanti dei recettori dell'angiotensina II nella prevenzione della FA. La cardiologia italiana ha accolto questa sfida e, grazie alla collaborazione di ANMCO e Istituto Mario Negri di Milano, è stato disegnato lo studio GISSI-Atrial Fibrillation (GISSI-AF),<sup>22</sup> che ha concluso la fase di arruolamento il 14 gennaio 2007.

Il GISSI-AF è uno studio prospettico randomizzato, multicentrico, disegnato per testare se l'impiego di farmaci bloccanti dei recettori dell'angiotensina II possa ridurre le recidive di FA. L'obiettivo primario dello studio è dimostrare come, in pazienti con storia di FA recente trattati al meglio con le terapie raccomandate dalle varie linee guida, l'aggiunta di valsartan (320 mg/die) sia superiore al placebo nel ridurre le recidive di FA. Un sottostudio del GISSI-AF analizza anche gli effetti del farmaco sui diametri atriali e sui parametri neuro-ormonali.

La casistica è costituita da pazienti con FA sintomatica (almeno due episodi di FA con documentazione ECG negli ultimi 6 mesi o una cardioversione elettrica nelle ultime 2 settimane) e sottostante cardiopatia. Sono invece esclusi i pazienti giovani (<40 anni) con FA isolata senza ingrandimento atriale sinistro; in questi soggetti è infatti presumibile che una terapia anti-rimodellamento possa influire scarsamente sulle recidive aritmiche, essendo in questi casi il meccanismo della FA diverso. La scelta di arruolare pazienti con sottostante cardiopatia dovrebbe permettere di studiare una popolazione molto simile a quella che viene vista ogni giorno negli ambulatori e nei reparti di cardiologia.

Allo studio hanno partecipato 114 centri cardiologici italiani e sono stati randomizzati 1442 pazienti (1:1 valsartan vs placebo). Il primo paziente è stato arruolato il 4 novembre 2004 e l'ultimo il 14 gennaio 2007. Dopo l'arruolamento, i pazienti vengono seguiti per un *follow-up* di 12 mesi con periodici controlli clinici, biochimici ed ecocardiografici. I risultati saranno disponibili nel 2008.

Tutti i pazienti sono dotati di un sistema per la trasmissione transtelefonica dell'ECG, da attivare al bisogno (per qualsiasi sintomo) e in modo programmato almeno una volta alla settimana. Vista l'ampiezza del campione, è verosimile che la registrazione transtelefonica possa fornire ulteriori importanti informazioni sulla storia clinica dei pazienti con FA e in particolare sull'incidenza delle recidive asintomatiche.

Un altro studio in corso (ONTARGET),<sup>23</sup> che testa telmisartan vs ramipril vs telmisartan + ramipril in pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari, inserisce la prevenzione della FA tra gli endpoint secondari. Anche un altro studio in corso (ACTIVE), in un sottogruppo di 500 pazienti, valuta l'efficacia dell'irbesartan vs placebo nel prevenire le recidive di FA.

## Linee guida AIAC per il trattamento della fibrillazione atriale

In base ai dati sopra riportati (studi per ora disponibili), le recenti linee guida italiane per il trattamento della fibrillazione atriale, redatte da una Task Force di esperti dell'AIAC e presentate nel corso del Congresso Nazionale 2006,<sup>24</sup> possono essere aggiornate nelle raccomandazioni relative alla prevenzione delle recidive con farmaci inibitori dell'angiotensina nel modo riportato nelle Tabelle I e II.

### Profilassi farmacologica non antiaritmica della FA: ACE-inibitori e sartani

**TABELLA I**

	Raccomandazioni	Evidenza
ACE-inibitori	Ila	A
Sartani	Ila	A

### Profilassi farmacologica non antiaritmica in pazienti sottoposti a cardioversione elettrica di FA: ACE-inibitori e sartani

**TABELLA II**

	Raccomandazioni	Evidenza
ACE-inibitori	Ila	B
Sartani	Ila	B

## Bibliografia

- Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-1022.
- Santini M, De Ferrari GM, Pandozi C, et al. Atrial fibrillation requiring urgent medical care. Approach and outcome in the various departments of admission. Data from atrial Fibrillation/flutter Italian Registry (FIRE). *Ital Heart J* 2004;5:205-213.
- Roy D, Talajic M, Dorian P, et al.; for the Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:913-920.
- Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longàs-Tejero MA, et al. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2006;166:719-728.
- Konings KT, Kirchhof JH, Smeets JR, et al. High-density mappings of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994;89:1665-1680.
- Allessie MA, Konings K, Kirchhof C, Wijffels M. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996;77:10A-23A.
- Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. *Circulation* 1995;92:1954-1968.
- Ausma J, Wijffels M, Thone F, et al. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997;96:3157-3163.
- Nakashima H, Kumagai K, Urata H, et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:2612-2617.
- Li D, Shinagawa K, Pang L, 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;104:2608-2614.
- 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.
- Chen YJ, Chen YC, Tai CT, et al. Angiotensin II and angiotensin II receptor blocker modulate the arrhythmogenic activity of pulmonary veins. *Br J Pharmacol* 2006;147:12-22.
- 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.
- Vermes 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;107:2926-2931.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
- 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.
- Michelson E, Swedberg K, Granger C, et al. Prevention of atrial fibrillation in symptomatic chronic heart failure by candesartan: results from CHARM (abstract). *J Am Coll Cardiol* 2004;43(Suppl A):222A.
- 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.
- Yin Y, Dalal D, Liu Z, et al. Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:1841-1846.
- Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331-336.
- Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation: results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003;24:2090-2098.
- Disertori M, Latini R, Maggioni AP, et al. Rationale and design of the GISSI-Atrial Fibrillation Trial: randomized, prospective, multicenter study on the use of valsartan, an angiotensin II AT1-receptor blocker, in the prevention of Atrial Fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Med* 2006;7:29-38.
- The ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients. *Am Heart J* 2004;148:52-61.
- Linee Guida AIAC per il trattamento della fibrillazione atriale (FA). *GIAC* 2006;9:1-71.

### Indirizzo per la corrispondenza

Marcello Disertori  
 Cardiologia, Ospedale S. Chiara  
 Largo Medaglie d'Oro  
 38100 TRENTO  
 Tel.: 0461-903266  
 Fax: 0461-903122  
 E-mail: marcello.disertori@apss.tn.it