

# Αρτηριακή υπέρταση και κοιλιακή μαρμαρυγή: διαγνωστική προσέγγιση, πρόληψη και θεραπεία

Π.Κ. Τσινιβίζοβ  
Μ.Σ. Καλλίστρατος  
Α.Ι. Μανώλης

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι η πιο συχνή διαταραχή του καρδιαγγειακού συστήματος και η κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι η συχνότερη από τις κλινικά σημαντικές αρρυθμίες. Αμφότερες οι παθήσεις αυτές συχνά συνυπάρχουν με τον επιπολασμό τους στο γενικό πληθυσμό να αυξάνεται με γοργούς ρυθμούς. Παρόλο που υπάρχουν διάφοροι παράγοντες κινδύνου και κλινικές καταστάσεις υπεύθυνες για την πρόκληση της ΚΜ, η ΑΥ με τον υψηλό επιπολασμό της παραμένει ο κύριος παράγοντας. Διάφοροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί (όπως οι δομικές καρδιακές αλλαγές, νευροορμονικοί μηχανισμοί, ίνωση, αθηροσκληρώση κτλ) έχουν ενοχοποιηθεί για να εξηγήσουν την εμφάνιση της ΚΜ. Η ύπαρξη της ΚΜ καθ' αυτής αυξάνει τον κίνδυνο του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), ενώ όταν αυτή συνδυάζεται με αυξημένη αρτηριακή πίεση οδηγεί σε απότομη αύξηση των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Η αντιυπερτασική θεραπεία φαίνεται πως συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου αυτού, με κάποιες ομάδες των αντιυπερτασικών φαρμάκων να είναι ανώτερες των άλλων στην πρόληψη της ΚΜ και των θρομβοεμβολικών επιπλοκών της. Σε αυτή την ανασκόπηση θα παρουσιάσουμε το ρόλο και τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς με τους οποίους η ΑΥ προάγει την εμφάνιση της ΚΜ, ενώ θα αναλύσουμε επιπλέον, τη διαγνωστική προσέγγιση, τη διαστρωμάτωση κινδύνου αλλά και τη θεραπεία της ΚΜ βασιζόμενοι στα νεότερα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ΑΥ είναι η συχνότερη διαταραχή του καρδιαγγειακού συστήματος η οποία προσβάλλει το 20-50% του ενήλικου πληθυσμού στις αναπτυγμένες χώρες και ο επιπολασμός της αυξάνει ραγδαία μετά την ηλικία των 50 ετών<sup>1</sup>. Η ΚΜ είναι η συχνότερη κλινικά σημαντική εμμένουσα αρρυθμία, ευρισκόμενη στο 1-2% του γενικού πληθυσμού. Περισσότεροι από 5 εκατομμύρια ευρωπαίοι πάσχουν από ΚΜ και ο αριθμός αυτός αναμένεται τουλάχιστον να διπλασιαστεί στα επόμενα 50 χρόνια<sup>2</sup>. Αναγνωρίζοντας τον αυξημένο κίνδυνο της ΚΜ και των επιπλοκών της ανάμεσα στους υπερτασικούς ασθενείς, αυτό το κείμενο σκοπό έχει να βελτιώσει τη διαγνωστική προσέγγιση, πρόληψη και θεραπεία των ασθενών αυτών.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Διάφοροι παράγοντες, κλινικές καταστάσεις και βλάβες οργάνων

νων στόχων (ΑΥ, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, άπνοια ύπνου, ηλικία, μεταβολικό σύνδρομο, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια κ.α.) έχουν ενοχοποιηθεί ως σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ΚΜ. Η ΑΥ διπλασιάζει τον κίνδυνο της ΚΜ<sup>3</sup>, και σε συνδυασμό με τον αυξημένο επιπολασμό της στο γενικό πληθυσμό, καταλαμβάνει τη σημαντικότερη θέση από όλους τους παράγοντες κινδύνου της ΚΜ. Η ΑΥ συνυπάρχει με πολλές καταστάσεις οι οποίες συνδέονται με την ΚΜ, όπως στο 72% των ΑΕΕ, 82% στη χρόνια νεφρική νόσο, 77% στο σακχαρώδη διαβήτη, 73% στη στεφανιαία νόσο, 71% στην καρδιακή ανεπάρκεια και στο 62% στο μεταβολικό σύνδρομο<sup>4</sup>. Η χρόνια μη επαρκώς ρυθμιζόμενη ΑΥ οδηγεί σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, δομικές αλλαγές και διάταση του αριστερού κόλπου, ανομοιογένεια της κολπικής αγωγιμότητας και ίνωση<sup>5</sup>, καταστάσεις οι οποίες μπορούν να συμμετέχουν στην εμφάνιση της ΚΜ<sup>6-9</sup>.

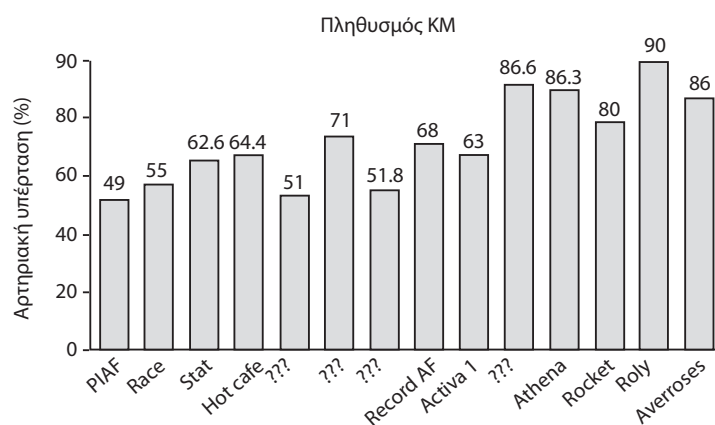
Ο αυξημένος επιπολασμός της ΑΥ στους ασθενείς με ΚΜ διαπιστώνεται από διάφορες κλινικές μελέτες στις οποίες, στο 49% με 90% των ασθενών συνυπάρχει η ΑΥ με την ΚΜ (49% στην PIAF, 51% στην AFFIRM, 51,8% στην CHARM, 55% στην RACE, 68% στην RECORD AF, 86,3% στην ATHENA, 86,6% στην ACTIVE, 80% στην RE-LY, 90% στην ROCKET-AF και 86% στην AVERROES)<sup>10-23</sup>. (Εικόνα 1) Εκτός των άλλων η ΑΥ είναι ένας σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας της χρόνιας νεφρικής νόσου, με τις τελευταίες μελέτες να αναδεικνύουν την προοδευτική έκπτωση

της νεφρικής λειτουργίας, ως ενός ισχυρού παράγοντα της νεοεμφανιζόμενης ΚΜ, ανεξάρτητα από την ύπαρξη υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και της διάτασης του αριστερού κόλπου<sup>24</sup>.

Η ΚΜ μπορεί να εμφανιστεί σε όλα τα στάδια της καρδιαγγειακής νόσου. Ενώ στα πρώιμα στάδια η παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου (ΑΥ, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία) προδιαθέτει τους ασθενείς αυτούς στην εκδήλωση της ΚΜ, με την πρόοδο της νόσου και την εκδήλωση βλαβών στα όργανα στόχους, η καρδιαγγειακή νόσος όχι μόνο προδιαθέτει στην εκδήλωση της ΚΜ, αλλά και η ίδια ΚΜ αυξάνει τον κίνδυνο της νόσου αυτής. (Εικόνα 2)

Από μία επιμέρους ανάλυση της μελέτης ADVANCE διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και ΚΜ έχουν κατά 61% αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία και αναλόγως αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό θάνατο, ΑΕΕ και καρδιακή ανεπάρκεια (61%) σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΚΜ<sup>25</sup>.

Η ΚΜ είναι η πιο συχνή αρρυθμία στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και επιδεινώνει την πρόγνωση της στην κλάση III-IV κατά NYHA<sup>26</sup>. Πρόσφατη μετα-ανάλυση σε περισσότερους από 54000 ασθενείς ανέδειξε σημαντική συσχέτιση της ΚΜ με αυξημένη ολική θνησιμότητα<sup>27</sup>. Η ΚΜ είναι η κύρια αιτία των νοσηλειών λόγω αρρυθμίας και αναλογεί στο ένα τρίτο όλων των νοσηλειών που γίνονται λόγω διαταραχών ρυθμού<sup>28</sup>. Ο αριθμός των νοσηλειών λόγω ΚΜ έχει αυξηθεί δραματικά τα τελευταία χρόνια<sup>29</sup>.



Εικόνα 1. Επίπτωση της ΑΥ στις μελέτες της ΚΜ.



Πίνακας 1. Συνέπειες της ΚΜ

	Κολπική μαρμαρυγή	Κολπική μαρμαρυγή με συννοσηρότητες	
ΑΕΕ <sup>α</sup>	X 5	ΑΥδ: καρδιαγγειακά συμβάματα	X 3
Νοσηλείες <sup>α</sup>	X 2-3	ΑΕΕ	X 3
Θνησιμότητα <sup>β</sup>	X 2	Νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας	X 2
	Καρδιακή ανεπάρκεια <sup>ε</sup> : Θνησιμότητα		X 2
Επιδείνωση της ποιότητας ζωής <sup>γ</sup>	Έμφραγμα μυοκαρδίου <sup>στ</sup>	Ενδοσσοκομειακή θνησιμότητα	X 2
		Μακροπρόθεσμη θνησιμότητα	X 1.8

<sup>α</sup> Wolf et al<sup>37</sup>. <sup>β</sup> Benjamin et al<sup>35</sup>. <sup>γ</sup> Hammer et al<sup>45</sup>.

<sup>δ</sup> Wachtell et al<sup>9</sup>. <sup>ε</sup> Wang et al<sup>89</sup>. <sup>στ</sup> Pizzetti et al<sup>90</sup>.

γασίας του Αγγειοεγκεφαλικού Κινδύνου στην ΚΜ προσδιόρισε τους ανεξάρτητους παράγοντες για ΑΕΕ: ιστορικό ΑΕΕ ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, αύξηση ηλικίας, ΑΥ, σακχαρώδης διαβήτης, δομική καρδιακή νόσος, παχυσαρκία<sup>38</sup>. Η παρουσία αμφοτέρων ΑΥ και ΚΜ τριπλασιάζει τον κίνδυνο της ετήσιας επίπτωσης του ΑΕΕ, συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ιστορικό ΑΥ<sup>39</sup>. Τουλάχιστον στο ένα τρίτο των ασθενών η ΚΜ εκδηλώνεται ασυμπτωματικά<sup>40</sup>. Μελέτες με Holter ρυθμού και διατηλεφωνικής παρακολούθησης απέδειξαν πως τα ασυμπτωματικά επεισόδια της παροξυσμικής ΚΜ είναι 10-12 φορές συχνότερα σε σχέση με τα συμπτωματικά<sup>41-42</sup>, όμως οι επιπτώσεις είναι ίδιες. Η μελέτη ASSERT παρακολούθησε 2600 ασθενείς ηλικίας >65 ετών με ΑΥ αλλά χωρίς ιστορικό ΚΜ, στους οποίους είχε εμφυτευθεί βηματοδότης ή απινιδωτής. Ανέδειξε ότι στους περισσότερους από 36% οι συσκευές είχαν ανιχνεύσει κολπική αρρυθμία. Αυτοί που παρουσίασαν αρρυθμία τους τρεις πρώτους μήνες, είχαν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ και θρομβοεμβολικού επεισοδίου<sup>43</sup>. Η παροξυσμική ΚΜ έχει σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής του ασθενούς, ανεξάρτητα από τη συχνότητα και διάρκεια των επεισοδίων. Η επίδραση στην ποιότητα ζωής είναι ανάλογη με αυτήν της καρδιακής ανεπάρκειας και του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου<sup>44-46</sup>. Πρόσφατα δεδομένα ανέδειξαν την ΚΜ ως έναν ανεξάρτητο παράγοντα όλων των μορφών άνοιας και αυξημένου κινδύνου εκδήλωσης της νόσου Alzheimer<sup>47</sup>.

## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΗΣ ΚΜ

Η ΚΜ προκαλεί συμπτώματα όπως αίσθημα παλμών, ζάλη, ανησυχία, γενικευμένη αδυναμία και ήπια δύσπνοια. Ωστόσο μέχρι 90% των επεισοδίων της ΚΜ μπορούν να εκδηλωθούν ασυμπτωματικά. Σημεία και συμπτώματα όπως προκάρδιο άλγος, σημαντική δύσπνοια και αιμοδυναμική αστάθεια μπορεί να οφείλονται στις συννοσηρότητες όπως ισχαιμική καρδιοπάθεια και καρδιακή ανεπάρκεια. Όταν υπάρχει υποψία της ΚΜ, συνιστάται το ΗΚΓ 12 απαγωγών ως πρώτο βήμα για να τεθεί η διάγνωση. Όταν παρουσιάζονται συμπτώματα σχετιζόμενα με την αρρυθμία ή τη θεραπεία της, η καταγραφή του ρυθμού με Holter ή με άλλες συσκευές θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, όπως σε υπερασισικούς ή πιθανότητα της διενέργειας υπερηχογραφήματος καρδιάς. Διάφορες καρδιακές νόσοι όπως στεφανιαία, βαλβιδική νόσος και καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζονται με την ΚΜ. Επομένως μετά από την επιβεβαίωση της διάγνωσης ΚΜ, ο εργαστηριακός προσδιορισμός των μυοκαρδιακών δεικτών και του Β-νατριουρητικού πεπτιδίου θα πρέπει να πραγματοποιηθεί.

Η ΚΜ ταξινομείται σε πρωτοδιαγνωσθείσα (ανεξάρτητα από τη διάρκειά της), παροξυσμική (αυτοανατασόμενη σε λιγότερο από 7 ημέρες, συνήθως στο πρώτο 48ωρο), εμμένουσα (διάρκειας μεγαλύτερης από 7 ημέρες ή μικρότερης από 7 ημέρες, που χρήζει ιατρικής παρέμβασης για να τερματιστεί) και μόνιμη (διάρκεια μεγαλύτερη του ενός έτους). Η σιωπηλή ΚΜ μπορεί να ανακαλυφθεί από μία πρωτοεμφανιζόμενη επιπλοκή σχετιζόμενη με την ΚΜ ή να είναι τυχαίο εύρημα στο ΗΚΓ<sup>48</sup>. Υπάρχουν δύο τύποι κινδύνου: ο κίνδυνος για την εκδήλωση της ΚΜ και ο κίνδυνος από την εκδήλωση της ΚΜ. Η πρόωμη αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου ενοχοποιημένων για την εκδήλωση της ΚΜ, μπορεί να βοηθήσει στη δημιουργία μοντέλων διαστρωμάτωσης κινδύνου για την καλύτερη πρόληψη ιδίως της ασυμπτωματικής ΚΜ. Από τους ερευνητές του Framingham αναπτύχθηκε ένα μοντέλο πρόβλεψης κινδύνου το οποίο υπολογίζει τον απόλυτο κίνδυνο εκδήλωσης της ΚΜ στην επόμενη 10ετία, βασιζόμενο στον αριθμό προδιαθεσικών κλινικών παραγόντων. Από πολυπαραγοντικές αναλύσεις αποδείχθηκε ότι η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, η συστολική αρτηριακή πίεση, η θεραπεία της ΑΥ, το διάστημα PR και η καρδιακή ανεπάρκεια αντιπροσωπεύουν το 64% του κινδύνου<sup>49</sup>.

## ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΩΝ ΕΠΙΣΟΔΙΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΜ

Η ΚΜ σχετίζεται με κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων με αποτέλεσμα αυξημένα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, ΑΕΕ και περιφερικές εμβολές. Το ιστορικό ΑΕΕ ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, η αύξηση της ηλικίας, η ΑΥ και η δομική καρδιακή νόσος (υπερτροφία ή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας) έχουν αναδειχθεί προγνωστικοί παράγοντες του ΑΕΕ στους ασθενείς με ΚΜ. Πολλάριθμοι παράγοντες κινδύνου έχουν χρησιμοποιηθεί για να δημιουργήσουν διάφορα μοντέλα διαστρωμάτωσης κινδύνου και αρκετοί προγνωστικοί κανόνες έχουν αναπτυχθεί για να υπολογίσουν τον κίνδυνο από τις επιπλοκές της ΚΜ. Λόγω της απλότητας και ευκολίας στη χρήση, ο δείκτης CHADS<sub>2</sub> έχει γίνει ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος κανόνας στην κλινική πράξη<sup>50</sup>. Ο δείκτης CHADS<sub>2</sub> (Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke) αναθέτει 1 πόντο για κάθε ένα από το ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, ΑΥ, ηλικία >75 ετών και σακχαρώδη διαβήτη και 2 πόντους για ιστορικό ΑΕΕ ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου. Βάση του CHADS<sub>2</sub> οι ασθενείς ταξινομούνται σε χαμηλού κινδύνου για ΑΕΕ (0 πόντοι), στους οποίους δεν συνιστάται αντιπηκτική αγωγή αλλά ασπιρίνη (81-325mg), σε μετρίου κινδύνου (1 πόντος) στους οποίους συνιστάται ασπιρίνη (81-325mg) ή η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη και σε μετρίου/υψηλού κινδύνου (≥2 πόντοι) στους οποίους συνιστάται η αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη. Η δόση της βαρφαρίνης θα πρέπει να τιτλοποιείται ανάλογα με το INR, με τιμή στόχο της θεραπείας 2,0-3,0. Οι λιγότερο ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες όπως γυναικείο φύλο, ηλικία 65-74 ετών και αγγειακή νόσος οι οποίοι δεν υπολογίζονται από το δείκτη CHADS<sub>2</sub> προστέθηκαν στο δείκτη CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>51</sup>. Ο δείκτης CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc είναι πιο ευαίσθητος στον εντοπισμό των απόμων χαμηλού κινδύνου οι οποίοι δεν χρήζουν αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας, ενώ τα άτομα με (≥1 παράγοντες) θα πρέπει να τεθούν σε από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη ή τους νέους αντιπηκτικούς παράγοντες οι οποίοι δεν χρήζουν μέτρησης του INR.

### Διαχείριση της ΚΜ

Η διαχείριση των ασθενών με ΚΜ έχει στόχο την πρόληψη, ελέγχοντας τους προδιαθεσικούς πα-

ράγοντες κινδύνου, τη μείωση των συμπτωμάτων και την πρόληψη των σημαντικών επιπλοκών σχετιζόμενων με την ΚΜ. Παρακάτω θα συζητήσουμε για το ρόλο της αντιυπερτασικής και αντιπηκτικής θεραπείας στους ασθενείς με ΚΜ, χωρίς να αναφερθούμε στα άλλα θέματα όπως έλεγχος συχνότητας και ρυθμού, κατάλυση (ablation) κτλ, τα οποία καλύπτονται από τις προσφάτως δημοσιευθέντες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας (ESC guidelines for the management of AF)<sup>48</sup>.

### ΚΜ και αντιυπερτασική θεραπεία

Τα αντιυπερτασικά φάρμακα μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της ΚΜ κυρίως μέσω της ελάττωσης της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο κάποιες αντιυπερτασικές ουσίες μπορούν να μειώσουν αυτόν τον κίνδυνο μέσω άλλων μηχανισμών. Υπήρξαν ελάχιστες προοπτικές μελέτες για την ανάπτυξη της ΚΜ στους υπερτασικούς, αλλά υπάρχουν αρκετές δευτερεύουσες αναλύσεις από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες και κάποιες μετα-αναλύσεις οι οποίες μας προσφέρουν σημαντικά δεδομένα.

### ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ (ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ “Α-ΜΕΑ” ΚΑΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ II “ΑΤII”)

Σε μία πρώιμη μετά-ανάλυση 11 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών από τον Healey και τους συνεργάτες<sup>52</sup>, αποδείχθηκε ότι οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ) μείωσαν σημαντικά το σχετικό κίνδυνο εμφάνισης της ΚΜ κατά 28% (15-40%), όμως αυτό το όφελος αφορούσε αποκλειστικά τους ασθενείς με υπερτροφία ή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Σε άλλη μετά-ανάλυση από τον Kalus και τους συνεργάτες<sup>53</sup>, η χρήση των α-ΜΕΑ ή των ΑΤII σχετιζόταν με 49% (35-72%) λιγότερο κίνδυνο εμφάνισης της ΚΜ, με χαμηλότερο ποσοστό αποτυχίας ηλεκτρικής καρδιομετατροπής της ΚΜ κατά 53% (35-72%) και με λιγότερες υποτροπές της ΚΜ μετά από ηλεκτρική καρδιομετατροπή κατά 61%. Ωστόσο, θα πρέπει να λάβουμε υπόψη πως οι περισσότερες μελέτες συμπεριλαμβανόμενες σε αυτές τις μετά-αναλύσεις δεν είχαν σχεδιαστεί για να μελετήσουν την ΚΜ. Σε μία προκαθορισμένη ανάλυση της μελέτης VALUE η

χρήση της βλοσαρτάνης σε σχέση με την αμιλοδιπίνη σχετιζόταν με 16% μείωση ( $p < 0.0455$ ) στην εμφάνιση τουλάχιστον ενός νεοεμφανιζόμενου επεισοδίου ΚΜ και 32% μείωση ( $p < 0.0046$ ) της επίπτωσης της εμμένουσας ΚΜ<sup>54</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα ανέδειξε και η μελέτη LIFE, στην οποία η ομάδα η οποία λάμβανε έναν παράγοντα ΑΤΙΙ (λοσαρτάνη) είχε χαμηλότερη επίπτωση της νεοεμφανιζόμενης ΚΜ σε σχέση με την ομάδα η οποία λάμβανε β-αποκλειστή (ατενολόλη)<sup>55</sup>. Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας του 2007<sup>56</sup> οι α-MEA και ΑΤΙΙ φημιουράουν ως τα προτιμώμενα φάρμακα σε υπερτασικούς ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της ΚΜ. Η εξήγηση για αυτήν την ένδειξη κρύβεται στη συσχέτιση μεταξύ της κολπικής διάτασης και της ΥΑΚ, στην εννοϊκή δράση των αναστολέων του ΣΡΑ, στις αμφοτέρους αυτές καταστάσεις και στη σχέση μεταξύ της αναστροφής της ΥΑΚ και της μείωσης επίπτωσης της νεοεμφανιζόμενης ΚΜ<sup>57-58</sup>. Ωστόσο τα δεδομένα τα οποία είχαν συγκεντρωθεί μέχρι τότε δεν υποστήριζαν με συνέπεια όλες αυτές τις συστάσεις. Νέες μελέτες όπως η ONTARGET, TRANSCEND, PROFESS και I-PRESERVE δημοσιεύθηκαν έκτοτε. Στην ONTARGET<sup>59</sup> η νεοεμφανιζόμενη ΚΜ είχε μικρότερη, στατιστικά μη σημαντική επίπτωση στην ομάδα των ΑΤΙΙ (τελμιαρτάνη) σε σχέση με τους α-MEA (ραμπριλίνη), υποδεικνύοντας την απουσία διαφοράς στις δυο αυτές μορφές αναστολής του ΣΡΑ. Στις placebo ελεγχόμενες συγκριτικές μελέτες των TRANSCEND<sup>60</sup> και PROFESS<sup>61</sup> δεν κατέστη δυνατό να αποδειχθεί η προστατευτική δράση των ΑΤΙΙ κατά της εμφάνισης της ΚΜ. Η μελέτη HOPE συμπεριέλαβε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού κινδύνου, χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια και δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας και τους τυχαιοποίησε σε αγωγή με α-MEA (ραμπριλίνη) ή placebo<sup>62</sup>. Δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις δύο ομάδες, ως προς την εκδήλωση της ΚΜ (0.68-1.24,  $p = 0.57$ ). Στην μελέτη TRANSCEND<sup>60</sup>, ασθενείς με δυσανεξία στους α-MEA με καρδιαγγειακή νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη με βλάβη τελικού οργάνου-στόχου, τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με ΑΤΙΙ (τελμιαρτάνη) ή placebo, χωρίς καμία σημαντική επίδραση στην εκδήλωση της ΚΜ. Αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες απέδειξαν ότι η θεραπεία με α-MEA ή ΑΤΙΙ προσφέρει ένα πρόσθετο όφελος στη μείωση του κινδύνου υποτροπής της ΚΜ μετά από ηλεκτρική ανάταξη, όταν δίδεται σε συνδυασμό με αντιαρρυθμικό φάρμακο, συνήθως αμωδαρόνη, συγκριτικά με το αντιαρρυθ-

μικό φάρμακο μόνο του<sup>63-64</sup>. Αντιστρόφως, η διπλή-τυφλή, placebo ελεγχόμενη μελέτη CAPRAF απέτυχε να αναδείξει οποιοδήποτε όφελος από τη θεραπεία με καντεσαρτάνη, στη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού, ύστερα από ανάταξη της ΚΜ σε ασθενείς οι οποίοι δεν λάμβαναν αντιαρρυθμική αγωγή<sup>65</sup>. Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί οι οποίοι μπορούν να εξηγήσουν την ευεργετική δράση των αναστολέων του ΣΡΑ στους υπερτασικούς ασθενείς με ΚΜ. Η αναστολή του ΣΡΑ προλαμβάνει τη διάταση του αριστερού κόλπου, την κολπική ίνωση, τη δυσλειτουργία και καθυστέρηση της ταχύτητας αγωγής με κάποιες μελέτες να προσάπτουν και αντιαρρυθμικές ιδιότητες. Οι αναφερόμενες ιδιότητες των αναστολέων του ΣΡΑ, μπορούν να εξηγήσουν τη μείωση επίπτωσης της νεοεμφανιζόμενης ΚΜ<sup>66-67</sup>.

**β-αναστολείς:** Η χρήση των β-αναστολέων στη θεραπεία πρώτης γραμμής της ΑΥ τελευταία έχει αμφισβητηθεί. Όμως οι β-αναστολείς αναμφισβήτητα παραμένουν αποτελεσματικοί στον έλεγχο συχνότητας της ΚΜ και πιθανόν στον έλεγχο του φλεβοκομβικού ρυθμού, ειδικά στην καρδιακή ανεπάρκεια και μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις<sup>68-69</sup>. Στην ανασκόπηση η οποία συμπεριλάμβανε περίπου 12000 ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια (περίπου 90% λάμβαναν αναστολείς ΣΡΑ), η επίπτωση της νεοεμφανιζόμενης ΚΜ ήταν σημαντικά χαμηλότερη κατά 27%(14-38%,  $p < 0.001$ ) στους ασθενείς οι οποίοι θεραπεύονταν με β-αναστολείς, συγκριτικά με αυτούς οι οποίοι τέθηκαν σε placebo θεραπεία<sup>69</sup>. Το ιστορικό της ΚΜ και συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να είναι συγκεκριμένες ενδείξεις για τη χρήση των β-αναστολέων. Η θεραπεία με σοταλόλη, έναν μη εκλεκτικό β-αναστολέα, με αντιαρρυθμικές ιδιότητες τάξης ΙΙΙ, είναι αποτελεσματική στη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού μετά από καρδιομετατροπή, αλλά λόγω προαρρυθμικής της δράσης δεν συνιστάται για τη θεραπεία της ΑΥ. Στη μελέτη LIFE η θεραπεία με ΑΤΙΙ (λοσαρτάνη) ήταν ανώτερη συγκριτικά με αυτήν με β-αναστολείς (ατενολόλη), ως προς τη μείωση των επεισοδίων της νεοεμφανιζόμενης και υποτροπιάζουσας ΚΜ. Ωστόσο είναι δύσκολο να βγουν συμπεράσματα από τα αποτελέσματα των μελετών όπου συγκρίνονται δύο ή περισσότερες αντιυπερτασικές ουσίες, λόγω της αβεβαιότητας εάν οι παρατηρούμενες επιπτώσεις είναι αποτέλεσμα αρνητικής δράσης της μιας ουσίας ή της ευεργετικής δράσης της άλλης. Από τη γενική βάση ερευνητικών δεδομένων του Ηνωμένου Βασιλείου προκύπτει σαφής υπεροχή των α-MEA, ΑΤΙΙ

και β-αναστολέων έναντι των αναστολέων των διαύλων Ca στη μείωση του κινδύνου της ΚΜ<sup>70</sup>. Πιθανοί ευεργετικοί μηχανισμοί της δράσης των β-αναστολέων σε αυτή την κατεύθυνση είναι η αναστολή της ισχαιμίας, της αναδιαμόρφωσης και της δράσης του συμπαθητικού συστήματος στους β-αδρενεργικούς υποδοχείς προλαμβάνοντας τη βράχυνση του δυναμικού ενέργειας, η οποία συμβάλλει στη διαίωνηση της ΚΜ<sup>68-69</sup>. Οι υποτροπές της ΚΜ είναι συχνές, ακόμη και σε ασθενείς υπό προφύλαξη με β-αναστολείς.

**Αναστολείς των διαύλων Ca.** Οι αναστολείς των διαύλων Ca (CCB) είναι μία ετερογενής ομάδα φαρμάκων με αντιυπερτασικές ιδιότητες. Οι μη-διυδροπυριδίνες όπως διλτιαζέμη και βεραπαμίλη χρησιμοποιούνταν για να επιβραδύνουν την κοιλιακή ανταπόκριση στην ΚΜ, με τη βεραπαμίλη να έχει μελετηθεί και για την αποτελεσματικότητά της, στη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού μετά από καρδιομετατροπή. Οι CCBs θα μπορούσαν θεωρητικά να μετριάσουν την κατά τη διάρκεια της ταχυκαρδίας υπερφόρτωση των κυττάρων με Ca και την επαγόμενη απ'αυτήν ηλεκτρική αναδιαμόρφωση των κόλπων<sup>71</sup>. Στη μελέτη του De Simone με τους συνεργάτες, η πρόσθετη θεραπεία με βεραπαμίλη μείωσε σημαντικά τις υποτροπές της ΚΜ στη διάρκεια 3 μηνών, σε σχέση με τη μονοθεραπεία με προπαφαινόνη<sup>72</sup>. Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν ανέδειξαν το ίδιο ενθαρρυντικά αποτελέσματα<sup>71-73</sup>. Στη μελέτη VALUE ο ΑΤΠΙ βαλσαράνη ήταν πιο αποτελεσματικός από τον CCB αμλοδιπίνη, στην πρόληψη της νεοεμφανιζόμενης ΚΜ<sup>74</sup>. Αναδρομική μελέτη η οποία συμπεριέλαβε περίπου 5500 ασθενείς από την εθνική, ιατρική και φαρμακευτική βάση δεδομένων των Ηνωμένων Πολιτειών, συνέκρινε τους ασθενείς που λάμβαναν για θεραπεία της ΑΥ α-MEA, με αυτούς που θεραπεύονταν με CCBs. Στα επόμενα τέσσερα χρόνια, η επίπτωση της νέας ΚΜ ήταν στατιστικά χαμηλότερη στους ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν α-MEA (HR-0.85)<sup>74</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και από τη γενική βάση δεδομένων του Ηνωμένου Βασιλείου<sup>70</sup>.

**Διουρητικά.** Τα διουρητικά συμπεριλαμβάνονται συχνά στη θεραπεία της ΑΥ, αλλά οι δράσεις τους στην εμφάνιση της ΚΜ δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς.

**Ανταγωνιστές της αλδοστερόνης.** Ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό έχουν 12πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης της ΚΜ, συγκριτικά με τους ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ. Αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΚΜ. Διάφορες μελέτες με σπιρονολακτόνη και επλερενόνη βρίσκονται σε εξέλιξη.

## ΚΜ ΚΑΙ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η απόφαση να καλυφθεί το κεφάλαιο της αντιπηκτικής αγωγής βασίζεται στο γεγονός ότι σε όλες τις μελέτες της ΚΜ η επίπτωση της ΑΥ κυμαίνεται από 60-90%, αναδεικνύοντας τη σημαντικότητα της ΑΥ ως σημαντικού παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση της<sup>10-24</sup>. Η ΑΥ συμπεριλαμβάνεται στην CHADS<sub>2</sub><sup>50</sup> και CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>51</sup> βαθμολόγηση κινδύνου για ΑΕΕ. Στην καθημερινή πράξη μεγάλο ποσοστό ασθενών είναι >65 ετών ή είναι γυναικείου φύλου, επομένως έχοντας τουλάχιστον 2 παράγοντες κινδύνου, η πλειονότητα των υπερτασικών ασθενών με ΚΜ, θα πρέπει να λαμβάνει την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, εκτός και εάν αντενδείκνυται. Η αντιπηκτική αγωγή ενδείκνυται όχι μόνο στην εμμένουσα ή μόνιμη ΚΜ, αλλά και στην παροξυσμική, η οποία δεν πρέπει να υποεκτιμάται.

Για περισσότερο από μισό αιώνα, η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή της ΚΜ περιοριζόταν στη χρήση των αναστολέων της Βιταμίνης Κ (αBK). Η από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία με αBK (στόχος INR 2-3) ενδείκνυται σύμφωνα και με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, ως πρότυπη θεραπεία της πρόληψης του ΑΕΕ στους ασθενείς με ΚΜ μέσου και υψηλού κινδύνου (Εικόνα 1). Οι αBK είναι άκρως αποτελεσματικοί όταν επιτυγχάνεται ο κατάλληλος θεραπευτικός στόχος (INR 2-3). Ο βασικός στόχος της αντιπηκτικής αγωγής περιλαμβάνει τη διατήρηση της ισορροπίας ανάμεσα στην πρόληψη του ΑΕΕ και της αποφυγής των αιμορραγικών επιπλοκών. Η σχέση κινδύνου-οφέλους και ο κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να υπολογίζεται σε κάθε ασθενή πριν την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής. Ο δείκτης HAS-BLEED χρησιμεύει για να αξιολογηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας των ασθενών με ΚΜ<sup>75</sup>, με το σκορ  $\geq 3$  να υποδηλώνει αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και να απαιτεί αυξημένη προσοχή του θεράποντος ιατρού και του ασθενούς. Μέτα-ανάλυση 29 μελετών με περισσότερους από 28000 ασθενείς ανέδειξε ότι, η δοσορυθμιζόμενη θεραπεία με βαρφαρίνη οδήγησε στην κατά 64% μείωση των ΑΕΕ και κατά 26% της ολικής θνητότητας. Σύμφωνα με τα δεδομένα των κλινικών μελετών, η θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς με ΚΜ και  $\geq 1$  παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ, σε περίπτωση απουσίας αντενδείξεων. Η ασπιρίνη δεν προσφέρει επαρκή προστασία έναντι του ΑΕΕ στους ασθενείς με ΚΜ. Η μέτα-ανάλυση του Hart και των συνεργ. (2007) ανέδειξε μη σημαντική μείωση των ΑΕΕ (19%), χωρίς

επίδραση στην ολική θνησιμότητα. Εννέα μελέτες συνέκριναν τα αποτελέσματα της δράσης των αΒΚ και της ασπιρίνης, με στατιστικά σημαντική υπεροχή των αΒΚ ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο κατά 39%<sup>76</sup>.

Η μελέτη ACTIVE-W συνέκρινε το συνδυασμό της ασπιρίνης με την κλοπιδογρέλη, σε σχέση με την βαρφαρίνη, ως προς την πρόληψη των αγγειακών επεισοδίων στους ασθενείς με ΚΜ, με μέσο όρο 2 παραγόντων κινδύνου. Η αντιπηκτική αγωγή αποδείχθηκε ανώτερη σε σχέση με το συνδυασμό των δύο κατά 40%, χωρίς σημαντικές διαφορές στις αιμορραγικές επιπλοκές<sup>77</sup>. Στην ίδια μελέτη ο συνδυασμός της κλοπιδογρέλης με την ασπιρίνη αποδείχθηκε ανώτερος κατά 11% σε σχέση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη ως προς την πρόληψη των μείζονων αγγειακών επεισοδίων, με κόστος την αυξημένη επίπτωση των αιμορραγικών επιπλοκών<sup>78</sup>.

Μολοντί εκατομμύρια ασθενών έχουν επωφεληθεί από τους αΒΚ, οι ουσίες αυτές έχουν κάποια μειονεκτήματα, τα οποία μειώνουν τη χρήση τους και περιορίζουν τη δράση τους. Σύμφωνα με τα δεδομένα των περισσότερων μελετών, βάση του δείκτη CHADS<sub>2</sub> οι υψηλού κινδύνου ασθενείς λαμβάνουν την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή σε ποσοστό χαμηλότερο του 70%<sup>79</sup>.

Στοχεύοντας στην αποφυγή των περιορισμών αυτών, η φαρμακευτική βιομηχανία προχώρησε στην ανάπτυξη νέων αντιπηκτικών φαρμάκων, τα οποία πιθανόν να αλλάξουν ριζικά την αντιληψή μας για το θέμα αυτό.

## ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τους άμεσους αναστολείς της θρομβίνης (dabigatran, ximelagatran) και στους αναστολείς του παράγοντα Χα (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Διάφορες σχετικές μελέτες έχουν δημοσιευθεί ή βρίσκονται σε ερευνητικό στάδιο.

RE-LY: Η ουσία dabigatran μελετήθηκε σε μία μεγάλη, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη, στην οποία συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη (στόχος INR 2-3) σε 18113 ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ<sup>21</sup>. Δύο δόσεις του dabigatran (110mg και 150mg δις ημερησίως) αξιολογήθηκαν. Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ΑΕΕ (ισχαιμικό ή αιμορραγικό) ή το συστηματικό εμβολικό επεισόδιο. Η δόση του dabigatran των 150mg αποδείχθηκε ανώτερη της βαρφαρίνης. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο εμφανίστηκε στο

1.71% των ασθενών/έτος στην ομάδα της βαρφαρίνης, στο 1.54% στην ομάδα dabigatran 110mg ( $p=0.34$ ) και στο 1.11% των ασθενών οι οποίοι λάμβαναν dabigatran 150mg δυο φορές την ημέρα ( $p<0.001$ ). Το ποσοστό των μείζονων αιμορραγιών έφτασε το 3.57% το χρόνο στην πρώτη, 2.87% στη δεύτερη ( $p=0.003$ ) και 3.32% στην τρίτη ομάδα ( $p=0.31$ ) αντίστοιχα<sup>80</sup>. Η επίπτωση του αιμορραγικού ΑΕΕ είχε ελαττωθεί και στις δύο ομάδες του dabigatran σε σχέση με αυτήν της βαρφαρίνης. Το dabigatran σε αντίθεση με την βαρφαρίνη δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση των επιπέδων του INR. Ανάλυση μιάς υποομάδας ασθενών με ιστορικό ΑΕΕ ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου ανέδειξε την μη κατωτερότητα αμφοτέρων των δόσεων του dabigatran στην πρόληψη του ΑΕΕ, αλλά δεν ανέδειξε ανωτερότητα στην υποομάδα των ασθενών με δείκτη CHADS<sub>2</sub>  $\geq 3$ <sup>81</sup>. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου ήταν αριθμητικά (αλλά όχι στατιστικά) συχνότερο στις ομάδες του dabigatran. Δεν υπάρχει κάποιο ειδικό αντίδοτο για το dabigatran, το οποίο έχει χρόνο ημίσειας ζωής 12-17 ώρες. Σε περίπτωση σοβαρής αιμορραγίας η υποστηρικτική θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, συμπυκνωμένα ερυθρά, αιμοκάθαρση και χειρουργική αντιμετώπιση.

Το dabigatran etexilate έγινε το πρώτο από του στόματος αντιπηκτικό τα τελευταία 50 χρόνια, το οποίο πήρε την ένδειξη πρόληψης του ΑΕΕ και του συστηματικού εμβολικού επεισοδίου στους ασθενείς με ΚΜ μη βαλβιδικής αιτιολογίας.

SPORTIF. Δύο μακροπρόθεσμες μελέτες στην φάση III συνέκριναν την ουσία ximelagatran με τη βαρφαρίνη στους ασθενείς με ΚΜ<sup>82-83</sup>. Παρόλα τα πλεονεκτήματα της ουσίας, ως προς την πρόληψη των αγγειακών επεισοδίων και των αιμορραγικών επιπλοκών, συγκριτικά με τη βαρφαρίνη, η περαιτέρω μελέτη του ximelagatran διεκόπη, λόγω αναφερόμενων περιστατικών ηπατοτοξικότητας.

ROCKET-AF. 14264 ασθενείς με ΚΜ τυχαιοποιήθηκαν σε διπλή-τυφλή εικονική μελέτη σε δύο ομάδες. Η πρώτη τέθηκε σε αναστολέα του παράγοντα Χα rivaroxaban 20mg σε μία δόση ημερησίως (15mg εάν η κάθαρση κρεατινίνης κυμαινόταν μεταξύ 30-49 ml/min), ενώ η δεύτερη σε προσαρμοσμένη δόση βαρφαρίνης (με στόχο INR 2-3) αντίστοιχα. Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη περιλάμβαναν, το καταγεγραμμένο κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 6 μηνών επεισόδιο ΚΜ και την παρουσία τουλάχιστον δύο παραγόντων κινδύνου<sup>22</sup>. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία (ΑΕΕ και μη-εγκε-



φαλική εμβολή) παρουσιάστηκαν στο 2.12% των ασθενών της ομάδας του rivaroxaban και στο 2.42% της ομάδας της βαρφαρίνης ( $p=0.017$ ). Συνολικά το rivaroxaban αποδείχθηκε μη-κατώτερο σε σχέση με τη βαρφαρίνη ως προς τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία, ενώ αποδείχθηκε ανώτερο στους ασθενείς οι οποίοι παρέμειναν στη θεραπεία πέρα των 40 μηνών της μελέτης. Οι μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές παρουσιάστηκαν στο 3.6% των ασθενών της ομάδας του rivaroxaban έναντι 3.45% της ομάδας της βαρφαρίνης ( $p=0.576$ ). Η επίπτωση της ενδοκράνιας αιμορραγίας ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα του rivaroxaban (0.49% έναντι 0.74%,  $p=0.019$ ). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο rivaroxaban και την βαρφαρίνη, στην επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

**AVERROES.** Η διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη αυτή συνέκρινε τον αναστολέα του παράγοντα Χα arixaban με την ασπιρίνη, ως προς την πρόληψη του ΑΕΕ στους ασθενείς με ΚΜ, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για θεραπεία με αΒΚ. Οι ασθενείς είχαν τυχαιοποιηθεί σε δύο ομάδες. Η πρώτη λάμβανε arixaban 5mg δις ημερησίως, ενώ η δεύτερη ασπιρίνη (81-324mg). Η μελέτη διακόπηκε νωρίτερα, μετά από μία ενδιάμεση ανάλυση στην οποία αποκαλύφθηκε >55% μείωση της εμφάνισης του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (ΑΕΕ ή συστηματικό εμβολικό επεισόδιο) στην ομάδα του arixaban, μετά από μέση παρακολούθηση των 1.1 ετών (1.7% έναντι 3.9%,  $p<0.001$ ). Δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες, ως προς τις αιμορραγικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένων και των ενδοκρανιακών αιμορραγιών. Επίσης η θεραπεία με το arixaban ήταν πολύ καλύτερα ανεκτή συγκριτικά με την ασπιρίνη<sup>23</sup>. Επομένως οι ασθενείς στους οποίους αποτυγχάνει ή αρνούνται τη θεραπεία με αΒΚ, η ασπιρίνη αποτελεί ένα κατώτερο φάρμακο ως προς την πρόληψη του ΑΕΕ, λιγότερο καλά ανεκτό, έχοντας ανάλογες αιμορραγικές επιπλοκές με το arixaban. Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της μελέτης AVERROES στην ΚΜ, ήρθαν σε αντίθεση με τα απογοητευτικά της φάσης III της μελέτης APPRAISE-2 στην οποία η ουσία δοκιμάστηκε σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα, όταν φάνηκε ξεκάθαρα πως η αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου δεν αντισταθμιζόταν από το όφελος της μείωσης των ισχαιμικών επεισοδίων.

**ARISTOTLE.** Η μελέτη αυτή τυχαιοποίησε 18201 ασθενείς με ΚΜ συγκρίνοντας το arixaban (5mg δις ημερησίως) με τη βαρφαρίνη (στόχος INR

2-3) και μετά από 21 μήνες παρακολούθησης, ανέδειξε την ανωτερότητα του arixaban στην πρόληψη του ΑΕΕ και του συστηματικού εμβολικού επεισοδίου κατά 21%, στη μείωση των αιμορραγικών επεισοδίων κατά 31% και στη μείωση της ολικής θνητότητας κατά 11%. Επομένως το arixaban ήταν ανώτερο της βαρφαρίνης στην πρόληψη του ΑΕΕ και του συστηματικού εμβολικού επεισοδίου (πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία), ενώ επίσης σχετιζόταν με λιγότερες αιμορραγικές επιπλοκές και μειωμένη θνησιμότητα<sup>84</sup>.

## ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΝΕΩΤΕΡΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

1. Η ESC στις τελευταίες της οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΚΜ<sup>48</sup> δεν κάνει επίσημη αναφορά στο dabigatran, μιας και όταν γράφονταν αυτές, το φάρμακο δεν είχε εγκριθεί ακόμα στην Ευρώπη. Ωστόσο γίνεται αναφορά στα αποτελέσματα της μελέτης RE-LY και τη χρήση του dabigatran, με βάση τον κίνδυνο του ΑΕΕ (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) και του αιμορραγικού κινδύνου (HAS-BLED)<sup>48</sup>.

2. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας/Αμερικάνικης εταιρείας ΑΕΕ<sup>85</sup> δεν συμπεριέλαβαν τα νεώτερα αυτά φάρμακα στις οδηγίες τους, μιας και αυτά δεν είχαν εγκριθεί ακόμα από τον FDA.

3. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Καναδικής Καρδιαγγειακής Εταιρείας συστήνουν υπό όρους το dabigatran στους περισσότερους ασθενείς που χρήζουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή<sup>86</sup>.

4. Το Αμερικάνικο Κολέγιο της Καρδιολογίας/Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία/Εταιρεία Καρδιακού Ρυθμού δημοσίευσαν μία ανανέωση των οδηγιών τους<sup>87-88</sup>, δίνοντας στο dabigatran την ένδειξη της κατηγορίας I στους ασθενείς με ΚΜ μη βαλβιδικής αιτιολογίας, χωρίς σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (CrCl>15mL/min) ή επηρεασμένη ηπατική λειτουργία (Επίπεδο Απόδειξης Β). Ωστόσο λόγω του υψηλού κόστους του φαρμάκου, θα πρέπει να γίνεται προσεκτική επιλογή των υποψιφίων ασθενών, λαμβάνοντας υπόψη τη σχέση κόστους-οφέλους της θεραπείας.

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Οι υπερτασικοί ασθενείς εκτίθενται σε αυξημένο κίνδυνο ΚΜ και η ΑΥ είναι η πιο συχνά παρατηρούμενη διαταραχή στις μελέτες της ΚΜ. Η επίγνωση του αυξημένου αυτού κινδύνου, μας ανα-

γκάζει στην στενότερη παρακολούθηση των ασθενών αυτών. Η ΚΜ είναι συνήθως μια προοδευτική νόσος, η οποία επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου. Η επιδείνωση αυτή οφείλεται στις ηλεκτρικές, συσταλτικές και δομικές αλλαγές στους κόλπους, γνωστές και ως κολπική αναδιαμόρφωση. Η ΚΜ οδηγεί στην επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας και αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Πρόληψη και θεραπεία της ΚΜ είναι επιτακτική, λαμβάνοντας υπόψη τον διαρκώς αυξανόμενο σε ηλικία πληθυσμό, το υψηλό ποσοστό της αρρυθμιστικής υπέρτασης, τον κίνδυνο του ΑΕΕ και την επιδείνωση των άλλων συννοσηροτήτων στην παρουσία της ΚΜ. Η αντιμετώπιση της ΚΜ περιλαμβάνει αντιυπερτασική, αντιαρρυθμική και αντιπηκτική αγωγή. Τα αντιυπερτασικά φάρμακα της ομάδας των αΜΕΑ, ΑΠΙ και β-αναστολέων, έχουν αποδειχθεί ανώτερα στην πρόληψη της ΚΜ σε σχέση με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, ιδιαίτερα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ΥΑΚ και μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί ακρογωνιαίό λίθο στην πρόληψη των επιπλοκών της ΚΜ, με τα νεότερα φάρμακα, σύμφωνα και με τις τελευταίες μελέτες να αφήνουν πολλές υποσχέσεις για το μέλλον.

## SUMMARY

**Pavlos K. Tsinivizov, Manolis S. Kallistratos, Athanasios J. Manolis. Atrial Fibrillation and Arterial Hypertension: Evaluation and treatment. *Arterial Hypertension* 2012; 21: 50-63.**

Arterial Hypertension (HTN) and atrial fibrillation (AF) are common diseases and frequently coexists. Although there are multiple risk factors for the development of AF, hypertension due to its high prevalence represents the main predisposing factor. Several pathophysiologic mechanisms (such as structural heart disorders, neurohormonal activation, fibrosis, atherosclerosis etc.) have been proposed to explain the onset of AF. The coexistence of AF and HTN increases dramatically the rate of cardiovascular complications. Several risk models have been developed for risk stratification and prevention of thromboembolic events in patients with AF. In all of them HTN is included as an important risk factor. Antihypertensive treatment reduces this risk, with some agents to be superior to others in the prevention of new onset AF and stroke. For many years despite some disadvantages, the antithrombotic treatment was based in vitamin K antagonists (VKA). In an effort to eliminate these disadvantages, new anticoagulants have emerged with promising results.

In this review we will present data regarding the epidemiology, pathophysiology and consequences of AF as well as data regarding the risk stratification and treatment including the novel anticoagulants for prevention of thromboembolic events.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J.* Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22: 11-9.
2. *Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D.* Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N-9N.
3. *Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA.* Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-4.
4. *Wong ND, Lopez VA, L'Italien G, Chen R, Kline SE, Franklin SS.* Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003-2004. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2431-6.
5. *Moser M, Hebert PR.* Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1214-8.
6. *Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, et al.* Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41: 218-23.
7. *Ciaroni S, Cuenoud L, Bloch A.* Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2000; 139: 814-9.
8. *Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE.* The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476-84.
9. *Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlof 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.
10. *Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J.* Rhythm or rate control in atrial fibrillation -Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789-94.
11. *Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al.* (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators). A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
12. *Ducharme A, Swedberg 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; 151: 985-91.
13. *Van Gelder IC, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al.* RAtE Control Efficacy in permanent atrial fibrillation: a comparison between lenient versus strict rate control in patients with and without heart failure. Background, aims, and design of RACE II. *Am Heart J* 2006; 152: 420-6.
  14. *Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, et al.* Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690-6.
  15. *Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH, et al.* (Euro Heart Survey Investigators). Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 3018-26.
  16. *Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al.* Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004; 126: 476-86.
  17. *Le Heuzey JY, Breithardt G, Camm J, Crijns H, Dorian P, Kowey PR, et al.* The RecordAF study: design, baseline data, and profile of patients according to chosen treatment strategy for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010; 105: 687-93.
  18. *Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al.* (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators). A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
  19. *Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al.* ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668-78.
  20. *Yusuf S.* A randomized evaluation of irbesartan versus placebo in patients with Atrial Fibrillation (factorial design of ACTIVE Program). ESC 2009 Hotline Session No. 3586-7.
  21. *Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
  22. *Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 883-91.
  23. *Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al.* Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-817.
  24. *Sciarretta S, Pontremoli R, Rosei EA, Ambrosioni E, Costa V, Leonetti G, et al.* Independent association of ECG abnormalities with microalbuminuria and renal damage in hypertensive patients without overt cardiovascular disease: data from Italy-Developing Education and awareness on MicroAlbuminuria in patients with hypertensive Disease study. *J Hypertens* 2009; 27: 410-7.
  25. *Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, et al.* (ADVANCE Collaborative Group). Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J* 2009; 30: 1128-35.
  26. *Vardas P, Marakis H.* Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Hellenic J Cardiol* 2004; 45:277-281.
  27. *Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L.* A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 676-83.
  28. *Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al.* Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-5.
  29. *Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB.* Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003; 108: 711-6.
  30. *Van Gelder IC, Hemels ME.* The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. *Eurpace* 2006; 8: 943-9.
  31. *Vaziri SM, Larson MG, Lauer MS, Benjamin EJ, Levy D.* Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. *Hypertension* 1995; 25:1155-60.
  32. *Mitchell GF, Vasani RS, Keyes M.J, Parise H, Wang TJ, Larson MG, et al.* Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2007; 297: 709-15.
  33. *Stritzke J, Markus MR, Duderstadt S, Lieb W, Luchner A, Doring A, et al.* (MONIKA/KORA Investigators). The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging the MONICA/KORA (monitoring of trends and determinations in cardiovascular disease/cooperative research in the region of Augsburg) study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1982-9.
  34. *Tsioufis C, Syrseloudis D, Hatzizianni A, Tzamou V, Andrikou I, Tolis P, et al.* Relationships of CRP and P wave dispersion with atrial fibrillation in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2010; 23: 202-207.
  35. *Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D.* Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.
  36. *Go AS.* The epidemiology of atrial fibrillation in elderly persons: the tip of the iceberg. *Am J Geriatr Cardiol* 2005; 14: 56-61.
  37. *Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB.* Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
  38. *Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group.* Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69: 546-54.
  39. *Atrial fibrillation Investigators.* Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five

- randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-57.
40. *Savelieva I, Camm AJ.* Silent atrial fibrillation--another Pandora's box. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 145-8.
  41. *Page RL, Tilsch TW, Connolly SJ, et al.* (Azimilide Supraventricular Arrhythmia Program (ASAP) Investigators) Asymptomatic or "silent" atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation* 2003; 107: 1141-5.
  42. *Defaye P, Dournaux F, Mouton E.* Prevalence of supraventricular arrhythmias from the automated analysis of data stored in the DDD pacemakers of 617 patients: the AIDA study. The AIDA Multicenter Study Group. *Automatic Interpretation for Diagnosis Assistance. Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 250-5.
  43. *Healey J, et al.* The relationship between atrial high-rate episodes and stroke: the Asymptomatic Stroke and Atrial Fibrillation Evaluation in Pacemaker Patients Trial (ASSERT) *AHA* 2010; Abstract 21838.
  44. *van den Berg MP, Rancho AV, van Sonderen FL, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ.* Paroxysmal atrial fibrillation, quality of life and neuroticism. *Neth J Med* 2005; 63: 170-4.
  45. *Hammer ME, Blumenthal JA, McCarthy EA, Phillips BG, Pritchett EL.* Quality-of-life assessment in patients with paroxysmal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994; 74: 826-9.
  46. *Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al.* The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1303-9.
  47. *Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al.* Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm* 2010; 7: 433-7.
  48. *EHRA, EACTS, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
  49. *Schnabel RB, Aspelund T, Li G, Sullivan LM, Suchy-Dicey A, Harris TB, et al.* Validation of an atrial fibrillation risk algorithm in whites and African Americans. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1909-17.
  50. *Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ.* Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-70.
  51. *Marinigh R, Lip GY, Fiotti N, Giansante C, Lane DA.* Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: Implications for Thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 827-37.
  52. *Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, 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.
  53. *Kalus JS, Coleman CI, White CM.* The impact of suppressing the renin-angiotensin system on atrial fibrillation. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 21-8.
  54. *Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA.* VALUE Trial Group. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008; 26: 403-11.
  55. *Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam 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.
  56. *Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, 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: 1105-87.
  57. *Gerds E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, et al.* Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007; 49: 311-6.
  58. *Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, et al.* Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006; 296: 1242-8.
  59. *ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
  60. *Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al.* Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174-83.
  61. *Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al.* PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225-37.
  62. *Salehian O, Healey J, Stambler B, Alnemer K, Almerri K, Grover J, et al.* Impact of ramipril on the incidence of atrial fibrillation: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study. *Am Heart J* 2007; 154: 448-53.
  63. *Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, et al.* Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331-6.
  64. *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.

65. Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, Abdelnoor M, Smith P, Arnesen H. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1544-8.
66. Gerds E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007; 49: 311-6.
67. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006; 296: 1242-8.
68. Kühlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 139-46.
69. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; 28: 457-62.
70. Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 78-84.
71. Van Noord T, Van Gelder IC, Tieleman RG, Bosker HA, Tuinenburg AE, Volkers C, et al. VERDICT: the Verapamil versus Digoxin Cardioversion Trial: A randomized study on the role of calcium lowering for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 766-9.
72. De Simone A, Stabile G, Vitale DF, Turco P, Di Stasio M, Petrazzuoli F, et al. Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 810-4.
73. Lee SH, Yu WC, Cheng JJ, et al. Effect of verapamil on long-term tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 2000; 101: 200-6.
74. 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.
75. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-100.
76. Hart RG, Pearce LA, Aquilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
77. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-12.
78. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066-78.
79. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010; 123: 638-45.
80. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875-6.
81. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1157-63.
82. Halperin XL. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J* 2003; 146: 431-8.
83. Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 690-8.
84. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
85. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517-84.
86. Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, Stephenson M, Talajic M. CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011; 27: 74-90.
87. Wann LS, Curtis AB, January Ct, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA 3rd, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: 104-23.
88. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Ezekowitz MD, Jackman WM, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on Dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011; 123: 1144-50.

89. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 2920-2925.
90. Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG, Barlera S, Ledda A, Maggioni AP, et al. GISSI-3 Investigators. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart* 2001; 86: 527-532.