

Κολπική μαρμαρυγή και υπέρταση.

Δύο οντότητες που συχνά συνυπάρχουν

Σοφία Γιαννίτση, Εμμανουήλ Σ. Καλλίστρατος, Λεωνίδας Πουλημένος, Αθανάσιος Ι. Μανώλης

Γενικό Νοσοκομείο Ασκληπιείο Βούλας, Καρδιολογική Κλινική

Atrial fibrillation and arterial hypertension- Two entities frequently coexist.

S. Giannitsi, MS. Kallistratos, LE. Poulimenos, AJ. Manolis

Cardiology Clinic. General Hospital of Asklepieion Voulas.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι η πιο συχνή διαταραχή του καρδιαγγειακού συστήματος και η κολπική 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. Σε αυτή την ανασκόπηση θα παρουσιάσουμε το ρόλο και τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς με τους οποίους η ΑΥ προάγει την εμφάνιση της ΚΜ καθώς και τα νεότερα δεδομένα που αφορούν τη διάγνωση αλλά και το θεραπευτικό χειρισμό αυτών των ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: Κολπική μαρμαρυγή, Αρτηριακή υπέρταση

ABSTRACT

Atrial fibrillation and arterial hypertension frequently coexist. This fact occurs not only because arterial hypertension increases the incidence of new onset of atrial fibrillation but also because those two diseases share also common risk factors and conditions that increase the incidence of both. In this review, an assessment of the strong relationship of arterial hypertension with AF, of the pathophysiological mechanisms linking those two diseases, as well as of the effects of various antihypertensive drug classes on AF are undertaken.

Kew words: Atrial fibrillation; arterial hypertension

Επιδημιολογία κολπικής μαρμαρυγής

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι η πιο κοινή εμμένουσα αρρυθμία και η επίπτωσή της στο γένικό πληθυσμό παγκοσμίως είναι 1-2%.¹ Αποτελεί μεγάλο οικονομικό βάρος για το σύστημα υγείας και ευθύνεται για το 1/3 των εισαγωγών λόγω καρδιακής αρρυθμίας. Ασθενείς που έχουν φτάσει την ηλικία των 40, έχουν 25% κίνδυνο να αναπτύξουν κολπική μαρμαρυγή.² Η ΚΜ επηρεάζει σημαντικά τη θνητότητα και θνησιμότητα, ενώ ευθύνεται για το 20% του συνόλου των εγκεφαλικών επεισοδίων. Τελικά, μη διαγνωσθέντα ή σιωπηλά επεισόδια ΚΜ ίσως είναι η κύρια αιτία για κρυπτογενή εγκεφαλικά επεισόδια.³⁻⁵

Αιτιολογία κολπικής μαρμαρυγής

Διάφοροι παράγοντες κινδύνου είναι υπεύθυνοι για την ανάπτυξη ΚΜ μεταξύ των οποίων ηλικία, υπέρταση, στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, βαλβιδοπάθεια, συγγενή καρδιακά νοσήματα, υπερθυρεοειδισμός, χημειοθεραπεία, παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, υπνική άπνοια και χρόνια νεφρική νόσος.⁶ Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι το συχνότερο απαντούμενο αίτιο ΚΜ στην κλινική πρακτική. Σε επιδημιολογικές μελέτες βρέθηκε πως η ΑΥ σχετίζεται με 1,8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για πρωτοεμφανιζόμενη ΚΜ και 1,5 φορές για μόνιμη ΚΜ. Σε πολλές κλινικές δοκιμές για ΚΜ, το 49-90% των συμμετεχόντων είχαν ΑΥ αποδεικνύοντας ότι οι δύο αυτές οντότητες συχνά συνυπάρχουν.⁷

Υπέρταση και κολπική μαρμαρυγή- Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και συσχετίσεις

Η ΑΥ per se αυξάνει τον κίνδυνο για ΚΜ περίπου 2 φορές και είναι πιθανά αναστρέψιμος αιτιολογικός παράγοντας για ΚΜ. Η αθεράπευτη ή ατελής θεραπευθείσα ΑΥ οδηγεί σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, μια από τις σημαντικότερες υποκλινικές βλάβες υπεύθυνη για καρδιαγγειακά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της ΚΜ. Στη μελέτη Framingham τα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης και η διάρκεια της ΑΥ προέβλεπαν την αρνητική αναδιαμόρφωση του κόλπου⁸ και επιπλέον η πίεση παλμού σχετίστηκε με την επίπτωση της ΚΜ⁹. Πολλές μελέτες είχαν αποδείξει ότι η ΑΥ είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΚΜ. Σε μια ανάλυση 5.000 ατόμων βρέθηκε ότι ασθενείς με 10 mmHg υψηλότερη συστολική πίεση αναφοράς είχαν 11% αυξημένο κίνδυνο για ΚΜ στην τριετία. Μόλις εδραιωθεί η κοιλιακή υπερτροφία, η ευενδοτότητα της αριστεράς κοιλίας μειώνεται, η σκληρία, οι πιέσεις πλήρωσης καθώς και το τοιχωματικό stress της αριστεράς κοιλίας αυξάνονται και συνεπώς ενεργοποιούνται το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και ο άξονας ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Επιπλέον στον κόλπο, πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση

των ινοβλαστών σε μυοίνοβλάστες, ενισχυμένη εναπόθεση συνθετικού ιστού, ίνωση, εναπόθεση ενδοκυττάριου υποστρώματος και φλεγμονώδεις αλλαγές οδηγούν σε δομική αναδιαμόρφωση. Κατόπιν προκαλείται ηλεκτρική αποσύνδεση μεταξύ μυικών δεσμίδων του κόλπου και τοπικές ετερογενείς συζεύξεις που υποβοηθούν την έναρξη και εδραίωση ΚΜ. Με τον καιρό, η ιστική αναδιαμόρφωση προωθεί και διατηρεί την ΚΜ. Η αναδιαμόρφωση του κόλπου αποτελείται από ουσιαστικά από 3 ειδών βλάβες: ηλεκτρική αναδιαμόρφωση κυρίως λόγω ενδοκυττάρων αλλαγών στη διαχείριση ασβεστίου, συσταλτική αναδιαμόρφωση, και δομική ιστική αναδιαμόρφωση που χρειάζεται εβδομάδες ή μήνες για να συμβεί και επηρεάζει τη λειτουργικότητα του καρδιακού μυός.¹⁰⁻¹¹

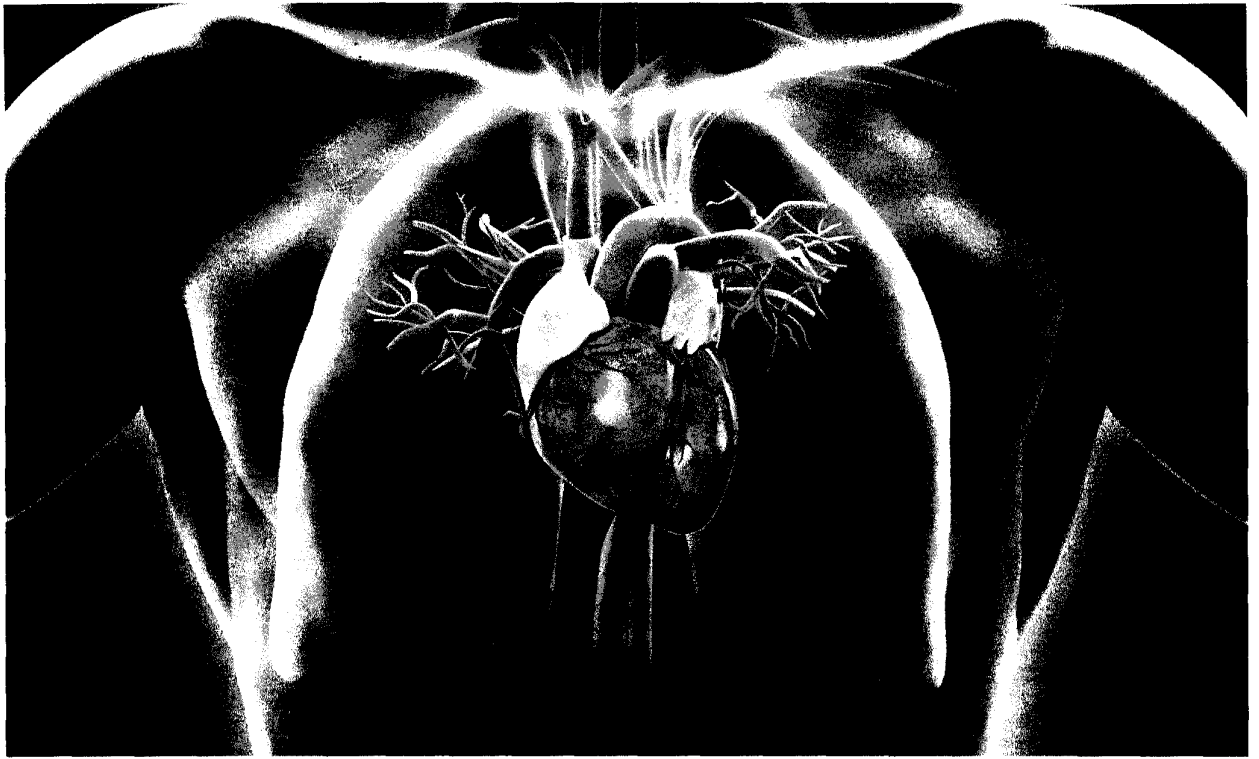
Συνέπειες κολπικής μαρμαρυγής

Η απώλεια της κολπικής συστολής και ο κολποκοιλιακός δυσσυχρονισμός, επηρεάζουν την αιμοδυναμική ισορροπία κατά την ΚΜ. Η μειωμένη αιματική ροή και στάση είναι κυρίως υπεύθυνη για το θρομβωτικό υλικό που συχνά υπάρχει στο ωτίο του αριστερού κόλπου. Η ΚΜ είναι υπεύθυνη για το 15-20% όλων των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων¹², αυξάνει 4-5 φορές ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου τη βαρύτητα και υποτροπή τους. Η ΚΜ επιπλέον επηρεάζει τη γνωσιακή κατάσταση και ποιότητα ζωής των ασθενών¹³. Είναι γνωστό ότι η συνύπαρξη ΚΜ και ΑΥ τριπλασιάζει τον ετήσιο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο.

Διάγνωση

Η ΚΜ ίσως παρουσιαστεί με αίσθημα παλμών, αδυναμία, ανησυχία, δυσκολία στην αναπνοή ή ίσως είναι σιωπηλή και αναγνωρίζεται σε τυχαίο ΗΚΓ ή καταγράφεται σε συσκευή (βηματοδότη/απινιδιστή). Πιο σοβαρά συμπτώματα όπως πόνος στο στήθος, σοβαρή δύσπνοια, ή αιμοδυναμική αστάθεια ίσως οφείλονται σε βαριές συννοσηρότητες όπως ισχαιμική καρδιακή νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια. Επί υποψίας νέας ΚΜ στο ΗΚΓ 12 απαγωγών, λαμβάνεται πλήρες ιατρικό ιστορικό, φυσική εξέταση, μέτρηση αρτηριακής πίεσης και υπερηχοκαρδιογράφημα¹⁴. Η ΚΜ ταξινομείται ως πρωτοδιαγνωσθείσα (ανεξαρτήτως διάρκειας, εμφάνιση και βαρύτητας συμπτωματολογίας), ως παροξυσμική (αυτοτερματιζόμενη συνήθως σε 48 ώρες ή σε λιγότερες από 7 μέρες), εμμένουσα (που διαρκεί πάνω από 7 ημέρες ή απαιτεί τερματισμό με ανάταξη είτε με φάρμακα είτε με ηλεκτρικό ρεύμα), επί μακρόν εμμένουσα (που διαρκεί πάνω από ένα έτος ως τη στιγμή που ο ασθενής αποφασίζει να ακολουθήσει στρατηγική ελέγχου ρυθμού) και μόνιμη (η παρουσία αρρυθμίας γίνεται αποδεκτή από ασθενή και γιατρό ως μόνιμη).¹⁵

Διαστρωμάτωση κινδύνου και πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων από κολπική μαρμαρυγή σε υπερτασικούς ασθενείς- θεραπευτική προσέγγιση



Οι βασικές επιπλοκές της ΚΜ είναι θρομβοεμβολικά επεισόδια και βλάβες στη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Το ιστορικό του εγκεφαλικού ή παροδικού ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, η μεγάλη ηλικία, η υπέρταση και η δομική καρδιακή νόσος είναι αναγνωρίσιμοι παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό σε ασθενείς με ΚΜ. Το απλούστερο σχήμα για διαστρωμάτωση κινδύνου είναι το CHADS₂, που πρόσφατα αναθεωρήθηκε σε CHA₂DS₂VASc (τα αρχικά αντιστοιχούν στα εξής: (C: Congestive heart failure- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, H: Hypertension-Υπέρταση, A: Age-Ηλικία 75 έτη, D: Diabetes Mellitus (Σακχαρώδης Διαβήτης), S: Prior Stroke or TIA or thromboembolism –Προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή θρομβοεμβολισμός, V: Vascular disease-Αγγειακή νόσος, A: Age-Ηλικία 65 – 74, και S: Sex category –Φύλο (θήλυ φύλο), το οποίο αναγνωρίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τους ασθενείς χαμηλού καρδιακού κινδύνου για θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Οι ασθενείς με CHA₂DS₂VASc>1 θα πρέπει να λάβουν αντιθρομβωτική θεραπεία είτε με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ ή με τα άμεσα («νεώτερα») από του στόματος αντιπηκτικά (άμεσους αναστολείς της θρομβίνης ή αναστολείς του παράγοντα Χα). Σε κάθε περίπτωση η συζήτηση με τον ασθενή για τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα κάθε προσέγγισης και τα θέματα ασφά-

λειας είναι υποχρεωτική. Επιπλέον, ο κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να υπολογίζεται πριν την έναρξη αντιπηκτικής αγωγής και ένα χρήσιμο εργαλείο για αυτό το σκοπό είναι το σκορ HASBLED (H: Hypertension-Υπέρταση, A: Abnormal renal and liver function-Παθολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία, S: Stroke-εγκεφαλικό επεισόδιο, B: Bleeding-Αιμορραγικά επεισόδια, L: Labile INRs-Ασταθή INR, E: Elderly-Μεγάλη ηλικία, D: Drugs or alcohol-Φάρμακα ή αλκοόλ). HASBLED ≥3 καταδεικνύει ότι ο ασθενής είναι σε υψηλό κίνδυνο για αιμορραγία και απαιτείται προσοχή και στενή παρακολούθηση του ασθενούς αλλά και τροποποίηση των παραγόντων που συνεισφέρουν στον αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, όπου τουλάχιστον είναι δυνατόν. Καταστάσεις όπως υπέρταση και ηλικία συμβάλλουν αμφότερες σε αυξημένο θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης έχει περαιτέρω πλεονεκτήματα στη μείωση των αιμορραγικών επεισοδίων. Πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί ερευνώντας ασθενείς με ΚΜ αλλά δυστυχώς καμία για να εκτιμήσει επί τούτου την άμεση επίδραση των αντιυπερτασικών στον κίνδυνο της ΚΜ. Τα διαθέσιμα αποτελέσματα προέρχονται μόνο από μεταanalύσεις και post hoc αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.^{16,17}

Κατηγορίες μειζώνων αντιυπερτασικών φαρμάκων και κολπική μαρμαρυγή

Αναλύσεις κλινικών δοκιμών έδειξαν όφελος στην πρωτογενή πρόληψη της ΚΜ όταν χρησιμοποιούνταν ανταγωνιστές του άξονα ρενίνης αγγειοτασίνης αλοστερόνης ως αντιυπερτασικά αλλά κανείς πρέπει να κρατά στο μυαλό του ότι αυτές οι κλινικές δοκιμές δεν σχεδιάστηκαν ειδικά για ασθενείς με ΚΜ. Μπλοκάρισμα του άξονα ρενίνης ίσως προλαμβάνει τη διάταση, την ίνωση και τη δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου, τη μείωση της ταχύτητας αγωγής και ίσως έχει επιπλέον αντιαρρυθμικές ιδιότητες. Η επίδρασή τους στην αναδιαμόρφωση του κόλπου και οι αντιινωτικές, αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες ίσως εξηγούν τη μείωση νεοεμφανισθείσας ΚΜ¹⁸. Μερικές μελέτες έχουν βρει ότι οι ανταγωνιστές αλδοστερόνης (λοσαρτάνη, βαλοσαρτάνη) είναι καλύτεροι στην πρωτογενή πρόληψη της ΚΜ από τους β αποκλειστές (ατενολόλη)-μελέτη LIFE.¹⁹ Επιπλέον σε μια μεταανάλυση βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση 25% στο σχετικό κίνδυνο της παροδικής κολπικής μαρμαρυγής.²⁰ Αντιθέτως, αυτά τα ευρήματα δεν επιβεβαιώθηκαν σε πολλές μελέτες που περιλάμβαναν υψηλού κινδύνου ασθενείς, όπως η PROFESS²¹, TRANSCEND²², όπου οι συγγραφείς δεν βρήκαν προστατευτική επίδραση των ανταγωνιστών αλδοστερόνης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε νεοεμφανισθείσα κολπική μαρμαρυγή (παρόλο που οι απόλυτοι αριθμοί και η αποδεικτική ισχύς της ανάλυσης ίσως ήταν ανεπαρκείς). Επιπλέον στην ACTIVE I²³, η ιβεσαρτάνη δεν κατόρθωσε να βελτιώσει την επιβίωση σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΚΜ. Στην ONTARGET²⁴ οι ανταγωνιστές αλδοστερόνης δεν έδειξαν διαφορά συγκριτικά με τους αποκλειστές του άξονα ρενίνης στην πρόληψη νέας εμφάνισης ΚΜ. Όσον αφορά τη δευτερογενή πρόληψη, οι μεταανάλυσεις κάποιων μικρών τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών έδειξαν σημαντική μείωση 45-50% στο σχετικό κίνδυνο της υποτροπιάζουσας ΚΜ αλλά αυτές οι υποτροπές δεν μπορούσαν να αποφευχθούν όταν συγκορηγόταν αναστολείς αλδοστερόνης με αντιαρρυθμικά στις κλινικές μελέτες CAPRAF, GISSI-AF και ANTIPAF²⁵. Σε μια μεταανάλυση οι β αποκλειστές στην καρδιακή ανεπάρκεια καταδεικνύουν μείωση 27% στην έναρξη ΚΜ.²⁶ Όπως προαναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές όπως στη LIFE, η χρήση αναστολέων αλδοστερόνης ήταν ανώτερη των β αποκλειστών όσον αφορά τη μείωση του κινδύνου για επανεμφάνιση ΚΜ. Οι β αποκλειστές συστήνονται ως αντιυπερτασική θεραπεία σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση. Υπάρχει πιθανότητα οι β αποκλειστές να διατηρούν το φλεβοκομβικό ρυθμό, ειδικά στην καρδιακή ανεπάρκεια και μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Οι β αποκλειστές ίσως δρουν προλαμβάνοντας την αρνητική αναδιαμόρφωση και την ισχαιμία και μειώνοντας την ενεργοποίηση του συμπα-

θητικού. Όμως, ο ρυθμός υποτροπής της ΚΜ είναι υψηλός ακόμα και υπό την προφύλαξη με β αποκλειστές και δεν θεωρούνται αποτελεσματικοί ελεγκτές του ρυθμού. (εκτός της ατενολόλης η οποία θεωρείται αντιαρρυθμικό κλάσης III παρά β αποκλειστής). Οι ανταγωνιστές ασβεστίου έχουν αντιυπερτασικές ιδιότητες και μπορούν θεωρητικά να μειώσουν την υπερφόρτωση με ασβέστιο στην από ταχυκαρδία επαγόμενη ηλεκτρική αναδιαμόρφωση του κόλπου. Διαφορετικές κλινικές δοκιμές, για παράδειγμα η μελέτη VALUE²⁷, έχουν συγκρίνει παραμέτρους για την αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη νέας ΚΜ, με απογοητευτικά αποτελέσματα. Τα διουρητικά δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς για την ικανότητά τους να προλαμβάνουν νέα ΚΜ. Έχουν σημαντικές αντιυπερτασικές ιδιότητες αλλά ο πιθανός προαρρυθμικός κίνδυνος εξαιτίας υποκαλιαιμίας ή υπομαγνησιαιμίας δεν θα πρέπει να παραβλέπεται. Οι ασθενείς με πρωτογενή υπεραλδοστερονισμό, έχου 12 φορές υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη ΚΜ σε σχέση με τους αντίστοιχους υπερτασικούς. Ο ρόλος των ανταγωνιστών αλδοστερόνης δεν έχει μελετηθεί σε ανθρώπους, αλλά πρωτογενή αποτελέσματα μελετών σε εξέλιξη δείχνουν ότι η χρήση σπιρονολακτόνης μειώνει την επίπτωση επανεμφάνισης ΚΜ σε υπερτασικούς με μέτρια δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας. Σε ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια και ήπια συμπτώματα η επλερερόνη μειώνει την επίπτωση εμφάνισης νέας ΚΜ.²⁸ Ενώ η αντιυπερτασική θεραπεία σχετίζεται με σημαντική μείωση 10% του σχετικού κινδύνου για ΚΜ, αυτή η επίδραση αφορά ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, χωρίς καθαρό όφελος σύμφωνα με μια μεγάλη μεταανάλυση²⁹. Οι τρέχουσες ευρωπαϊκές οδηγίες για την υπέρταση προτείνουν ότι η χρήση αναστολέων του άξονα ρενίνης και ανταγωνιστών αλδοστερόνης σε ασθενείς που πάσχουν από υπέρταση και είναι σε αυξημένο κίνδυνο για νέα ή υποτροπιάζουσα ΚΜ ίσως είναι οφέλιμη (κλάση II, επίπεδο απόδειξης C). Η ίδια ένδειξη δίδεται για την έναρξη β αποκλειστή και ανταγωνιστή αλδοστερόνης σε υπερτασικούς ασθενείς στους οποίους συνυπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια. Σε κάθε περίπτωση αυτή η ένδειξη βασίζεται σε γνώμες ειδικών και μικρές μελέτες, αναδρομικές και καταγραφές και το όφελος από αυτές είναι αμφιλεγόμενο.

Συμπεράσματα

Οι υπερτασικοί ασθενείς έχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν κολπική μαρμαρυγή, και οι ασθενείς με ΚΜ συχνά υποφέρουν από υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Και οι δυο αυτές οντότητες ίσως οδηγούν σε σοβαρά καρδιαγγειακά συμβλήματα. Η επίγνωση αυτού του αυξημένου κινδύνου απαιτεί στενότερη παρακολούθηση του ασθενούς, θεραπεία της ΚΜ με κατάλληλη αγωγή και έλεγχο της αρτηριακής πίεσης.

Βιβλιογραφία

1. Davis RC, et al. Prevalence of atrial fibrillation management: a prospective survey in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace*. 2012;14:1553-59
2. Wilke T, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: An analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 2013;15:486-93
3. Knecht S, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*. 2008;29:2125-32
4. Santageli P, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2012;9:1761-8
5. Wolf PA, et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8
6. Wang 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; 167:2431-2436.
7. Manolis AJ, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2012;30:239-52
8. Vaziri SM, Larson MG, Lauer MS, Benjamin EJ, Levy D. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. *Hypertension* 1995; 25:1155-1160.
9. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2007;297:709-715.
10. Van Gelder IC, Hemels ME. The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. *Europace* 2006; 8:943-949.
11. Allesie M, et al. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2005;54:230-46
12. Penado S, Cano M, Acha O, Hernandez JL, Riancho JA. Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence. *Am J Med* 2003; 114:206-210.
13. 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; 7:433-437.
14. Mant J, Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Murray ET, Holder R, et al. Accuracy of diagnosing atrial fibrillation on electrocardiogram by primary care practitioners and interpretative diagnostic software: analysis of data from screening for atrial fibrillation in the elderly (SAFE) trial. *BMJ* 2007; 335:380.
15. EHRA, EACTS, Camm AJ, Kirchhoff 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; 31:2369-2429.
16. Manolis A, Kallistratos M, Poulimenos L. Recent Clinical Trials in Atrial Fibrillation in Hypertensive Patients. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(4):350-9.
17. Manolis A, Doulas M, Poulimenos L, Kallistratos M, Mancia G. The unappreciated importance of blood pressure in recent and older atrial fibrillation trials. *J Hypertens*. 2013 Nov;31(11):2109-17
18. Ogunsua AA, Shaikh AY, Ahmed M, McManus DD. Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic, and Treatment Parallels. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2015 Oct-Dec;11(4):228-34.
19. 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.
20. 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 Jan-Feb;15(1):36-43.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET): Implications for Reduced Cardiovascular Risk, PR Liebson, EA Amsterdam - Preventive cardiology, 2009
25. Athanasios J. Manolis, Leonidas E. Poulimenos, and John B. Kostis. Hypertension and atrial fibrillation: modern epidemiologic, pathophysiologic, and therapeutic aspects. In : Mancia G, Grassi G, Redon J. Manual of hypertension of the European Society of Hypertension. 2014 CRC
26. 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 Feb;28(4):457-62
27. 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
28. Karl Swedberg, MD, PHD et al. Eplerenone and Atrial Fibrillation in Mild Systolic Heart Failure Results From the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) Study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1598-603.
29. Connor A. Emdin et al, Effect of antihypertensive agents on risk of atrial fibrillation: a meta-analysis of large-scale randomized trials *Europace* 2015 17, 701-710.

