НАСЛАГВАЩА ТЕРАПИЯ ПРИ ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ

А. Кишева, Й. Йотов, А. Ангелов, А. Пенев

*Първа клиника по кардиология с ИКО,
МБАЛ „Св. Марина” – Варна, Медицински
университет - Варна*

РЕЗЮМЕ

Предсърдното мъждене (ПМ) е най-честото ритмично нарушение. То е честа причина за хоспитализация и повишава смъртността и болестността. Общоприетото антиаритмично лечение е с ограничени възможности за превенция на ПМ, поради което се търсят други начини за профилактика. Т.нар. upstream терапия се проучва за възможно благоприятно въздействие и е включена в някои препоръки за поведение в Европа и по света. В настоящия обзор се посочват доказателствата за ефектите на различни класове медикаменти за първична и вторична профилактика на ПМ. Обсъжда се действието на инхибиторите на ренин-ангиотензин системата, блокерите на алдостероновите рецептори, антилипемични и антиоксидантни средства и др. възможности за повлияване.

Ключови думи: Предсърдно мъждене, профилактика, upstream лечение

Предсърдното мъждене (ПМ) е най-честата причина за хоспитализация по повод на сърдечна аритмия. То засяга 1-2% от общата популация, зачестява с напредването на възрастта и се установява при около 20% от хората над 85 години (1). ПМ е свързано със значителна смъртност и заболяемост поради инсулт, тромбоемболизъм, сърдечна недостатъчност, води до влошено качество на живот, когнитивна дисфункция и намален физически капацитет (2). Предсърдното мъждене увеличава 5-кратно риска за емболичен мозъчен инсулт, причина е за 20% от всички инсулти и за 36% инсултите във възрастта 80-89 години (3). Ишемичните инсулти, свързани с ПМ, често са фатални, а болните, които преживяват, са по-увредени и по-заstrашени от повторен инсулт в сравнение с инсулт по други причини (4).

ПМ е прогресиращо заболяване, свързано със структурно, електрическо и контрактилно ремоделиране на сърцето. Фиброзата и възпалението играят важна роля в аритмогенния

UPSTREAM THERAPY IN ATRIAL FIBRILLATION

A. Kisheva, Y. Yotov, A. Angelov, A. Penev

**First clinic of cardiology, St. Marina university
hospital, Medical university of Varna**

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common rhythm disorder and a frequent cause for hospitalization and increased mortality and morbidity. The conventional antiarrhythmic therapy has limited options for prevention of AF, so other ways of prevention are being researched. The so-called upstream therapy is being studied for possible beneficial effects and was included in some guidelines of conduct in Europe and worldwide. In this review we indicate the evidence for the effects of different drug classes for primary and secondary prevention of AF. We discuss the action of the inhibitors of the renin-angiotensin system, aldosterone receptors blockers, antilipemic and antioxidant agents and other impact options.

Keywords: atrial fibrillation, prevention, upstream therapy

Atrial fibrillation (AF) is the most common cause of hospitalization for cardiac arrhythmia. It affects 1-2% of the general population, incidence increases with aging and is found in about 20% of people over 85 years (1). AF is associated with significant mortality and morbidity due to stroke, thromboembolism and heart failure. AF leads to reduced quality of life, cognitive dysfunction and reduced exercise capacity (2). AF increases five times the risk of embolic stroke and is the cause for 20% of all strokes and for 36% of the strokes for people aged 80-89 years old (3). Ischemic strokes, associated with AF, are often fatal, and patients who survive, are more damaged and endangered of a recurrent stroke compared to people with strokes for other reasons (4).

AF is a progressive disease associated with structural, electrical and contractile remodeling of the heart. Fibrosis and inflammation play an important role in the arrhythmogenic substrate. They occur as a result of aging, progression of the underlying disease, genetic factors and environmental factors (5,6,7,8). The available antiarrhythmic drugs are not completely effective and have significant side effects. In recent years, there is a tendency to search for drugs that interrupt the progression of the process by affecting

субстрат. Те настъпват в резултат на стареене, прогресия на подлежащото заболяване, генетични фактори и фактори на околната среда (5,6,7,8). Наличните антиаритмични медикаменти не са напълно ефикасни и имат значителни странични ефекти. През последните години има тенденция за търсене на медикаменти, които прекъсват прогресията на процеса, като въздействат върху подлежащите механизми за развитие и поддържане на ПМ – т. нар. upstream терапия. Смята се, че те биха имали ефект както за първична, така и за вторична профилактика на ПМ.

За първи път през 2010 г. Европейското кардиологично дружество включи upstream терапията в препоръките за лечение на предсърдното мъждене (2).

Блокери на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Най-добре са проучени РААС-блокери. Те потискат аритмогенния ефект на ангиотензин-2, който включва: стимулация на предсърдната фиброза и хипертрофия, повлияване на калциевото свързване, промяна в йонните канали, активация на медиаторите на оксидативен стрес, подпомагане на възпалението (9,10). Освен това те въздействат върху подлежащото заболяване и модулират симпатиковата активност. Съществуват редица експериментални данни и клинични доказателства за ефекта на РААС блокери за първична профилактика, но данните за вторична профилактика са противоречиви.

Сърдечната недостатъчност (СН) е един от най-важните рискови фактори за възникване на ПМ. Според данните от Фрамингамското проучване тя увеличава риска от ПМ с 4,5 пъти за мъжете и 5,9 пъти за жените (11).

TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) е първото голямо проучване, което доказва благоприятен ефект по отношение на поява на първи пристъп от ПМ при болни, преживели наскоро миокарден инфаркт (МИ), с фракция на изтласкване (ФИ) $\leq 35\%$. След 2-4 години проследяване, в сравнение с плацебо, ACE инхибиторът трандолаприл намалява честотата на ПМ - 2.8% vs. 5.3, което намалява риска с 55% (OR 0.45, 95% CI 0.26–0.76; $P = 0.01$) (12). Подобни са данните от ретроспективния анализ в един от центровете на SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) – по-малка честота на ПМ при пациенти със СН и ФИ $\leq 35\%$, лекувани 2.9 г. с enalapril спрямо плацебо (5.4 vs. 24%; hazard ratio (HR), 0.22, 95%

the underlying mechanisms for the development and maintenance of AF – the so-called upstream therapy. It is believed that they would have an effect both for the primary and for the secondary prevention of AF. For the first time in 2010 the European Society of Cardiology included upstream-therapy in the recommendations for the treatment of AF (2).

Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers

RAAS blockers are the most studied. They suppress the arrhythmogenic effect of angiotensin-2, which includes: stimulation of atrial fibrosis and hypertrophy, impact on calcium binding, change in ion channels, activation of the mediators of oxidative stress and relief of inflammation. (9, 10) In addition, they affect the underlying disease and modulate sympathetic activity. There are many experimental data and clinical evidence on the effects of RAAS blockers for primary prevention, but the data for secondary prevention are controversial.

Heart failure (HF) is one of the most important risk factors for the occurrence of AF. According to data from the Framingham study it increases the risk of AF 4.5 times for men and 5.9 times for women (11). TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) is the first major study that shows a favorable effect on the onset of the first attack of AF in patients who have suffered recent myocardial infarction (MI) with ejection fraction (EF) $\leq 35\%$. After 2-4 years of follow-up, compared to placebo, the ACE inhibitor trandolapril reduces the incidence of AF - 2.8% vs. 5.3, which reduces the risk by 55% (OR 0.45, 95% CI 0.26–0.76; $P = 0.01$) (12). Similar are the data from the retrospective analysis in one of the centers of the SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) – less frequent AF in patients with HF and EF $\leq 35\%$, treated for 2.9 years with enalapril compared to placebo (5.4 vs. 24%; hazard ratio (HR), 0.22, 95% CI, 0.11–0.44; $P < 0.0001$) (13). The Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) study in patients with symptomatic HF and EF $< 40\%$ also showed reduction in the relative risk of recent AF by 37% compared to placebo (5.12 vs. 7.95%; $P = 0.0002$) for 1.9 year period (14). In the CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) program the occurrence of new AF is set as a secondary endpoint. Adding candesartan to conventional therapy in 6 379 patients with symptomatic HF and without a history of AF showed lower frequency of AF compared to placebo - 5.55 vs. 6.74%; OR 0.81, 95% CI, 0.662–0.998; $P = 0.048$ (15). The effect was most pronounced in patients

CI, 0.11–0.44; $P < 0.0001$ (13). Проучването Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) при болни със симптомна СН и ФИ <40% също демонстрира редукция на релативния риск от новооткрито ПМ с 37% в сравнение с плацебо (5.12 vs. 7.95%; $P = 0.0002$) за 1,9 год. (14). В CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) програмата появата на ново предсърдно мъждене е заложена като вторична крайна цел. Добавянето на candesartan към конвенционалната терапия при 6379 със симптомна СН и без анамнеза за ПМ показва по-малка честота на ПМ в сравнение с плацебо - 5.55 vs. 6.74%; OR 0.81, 95% CI, 0.662–0.998; $P = 0.048$ (15). Ефектът е бил най-изразен при болни с потисната левокамерна функция. Четири мета-анализа установяват 30-48% редукция на ПМ при болни със систолна СН (16,17,18,19). Въпреки търсенията, няма доказателства за подобен ефект на АСЕ-инхибитори или ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ) при пациенти със СН със запазена фракция на изтласкване.

Хипертонична болест е друг важен рисков фактор за възникване на ПМ - 1.8 пъти по-висок риск от новопоявило се ПМ и 1.52 пъти по-висок риск от прогресия към перманентно ПМ (11, 20). Този риск е по-голям при болни с дилатирано ляво предсърдие (21). Пациентите с хипертония и левокамерна хипертрофия (ЛКХ) имат по-високи циркулиращи нива на ангиотензин II (22). Въпреки предположенията, че РААС инхибицията ще оказва сигнификантен ефект при хипертониците, само един мета-анализ показва статистически значима 25% редукция на релативния риск от ПМ. Най-голямо значение за този резултат се отдава на проучването LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) при болни с ЛКХ - 33% редукция на новопоявило се ПМ в групата на losartan срещу atenolol (23). Позитивни резултати има проучването VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) при 15 245 хипертоници с рискови фактори, но не задължително с ЛКХ. Новопоявилото се ПМ е било по-рядко в групата с валсартан в сравнение с амлодипин (3.67 vs. 4.34%; HR, 0.843; 95% CI, 0.713–0.997; $P = 0.0455$), въпреки по-добрия контрол на АН в групата с амлодипин (24). Два ретроспективни анализа на административни данни в САЩ и Великобритания показват, че лечението с АСЕ-инхибитори или АРБ може да забави появата на ПМ (25). Две други проучвания - CAPPP (CAPtopril Prevention Project) (26) и STOPH-2 (Swedish Trial in Old Patients with

with depressed left ventricular function. Four meta-analyses estimated a 30-48% reduction of AF in patients with systolic HF (16, 17, 18, 19). Despite the search, there is no evidence for of a similar effect of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARBs) in patients with HF with preserved EF.

Hypertension is another important risk factor for the occurrence of AF – 1.8 times higher risk of newly occurring AF and 1.52 times higher risk of progression to permanent AF (11, 20). This risk is greater in patients with dilated left atrium (21). Patients with hypertension and left ventricular hypertrophy (LVH) have higher circulating levels of angiotensin II (22). Despite suggestions that RAAS inhibition will have significant effect in hypertensive patients, only one meta-analysis showed a statistically significant 25% reduction in the relative risk of AF. The greatest significance for this result is given by the LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) study in patients with LVH – 33% reduction in newly occurring AF in the losartan versus the atenolol group (23). There are positive results in the VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) study in 15 245 hypertensive patients with risk factors, but not necessarily with LVH. The newly occurring AF was less frequent in the valsartan compared to amlodipine (3.67 vs. 4.34%; HR, 0.843; 95% CI, 0.713-0.997; $P = 0.0455$), despite better control of AF in the group with amlodipine (24). Two retrospective analyses of administrative data in the U.S. and the UK have shown that treatment with ACE inhibitors or ARBs can delay the onset of AF (25). Two other studies – CAPPP (CAPtopril Prevention Project) (26) and STOPH-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2) (27), however, did not demonstrate a statistically significant benefit from the use of RAAS inhibitors.

The two large studies HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) with ramipril and TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease) with telmisartan in patients with multiple risk factors - hypertension (respectively 45.7% and 76.4%), diabetes mellitus (DM), ischemic heart disease (IHD), cerebrovascular diseases, peripheral artery disease, hypercholesterolemia, etc., found no difference in newly occurring AF compared to placebo (28,29).

AF is one of the most common complications of heart surgery. It occurs as a result of inflammation, oxidative stress, altered metabolic processes in the extracellular matrix, a boost of fibrosis, as well

Hypertension-2) (27), обаче, не демонстрират статистически значима полза от приложение на РААС инхибитори.

Двете големи проучвания HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) с рамиприл и TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease) с телмизартан при пациенти с множество рискови фактори – хипертония (съответно при 45,7% и 76,4%), ЗД, ИБС, МСБ, периферна артериална болест, хиперхолестеролемия и др., не установяват разлика по отношение на новопоявило се предсърдно мъждене в сравнение с плацебо (28,29).

Предсърдното мъждене е едно от най-честите усложнения на сърдечните операции. То настъпва в резултат на възпаление, оксидативен стрес, променени обменни процеси в екстрацелуларния матрикс, тласък на фиброзата, както и повишена продукция на катехоламини и ангиотензин-2 (7). Проведените ретроспективни проучвания са предимно негативни. В проучването AFIST (Atrial Fibrillation Suppression Trial) II и III се наблюдава тенденция за по-ниска честота на предсърдното мъждене при болни, получаващи АСЕ-инхибитори или АРБ, но разликата не е сигнификантна (30). Подобни са резултатите и при болни след имплантиране на ПЕКС (31).

РААС-блокери са проучвани и за вторична профилактика. Няколко малки проспективни рандомизирани проучвания (Madrid et al., 2002) с ирбесартан 150-300мг, (Ueng et al., 2003) с еналаприл 20мг) показват полза от добавянето на АСЕ-инхибитори или АРБ към амиодарон след синхронизирано електрическо кардиоверзио (СЕКВ) – 45-50% редукция от рецидив на ПМ (32, 33). CAPRAF (Candesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation), двойно-сляпо плацебо контролирано проучване, не успява да демонстрира полза от терапията с кандесартан при пациенти, които не получават антиаритмична терапия за задържане на синусов ритъм след СЕКВ (34). Най-голямото проучване за вторична профилактика - GISSI-AF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiaca Atrial Fibrillation) при 1442 пациента със сърдечно-съдови РФ (85% с хипертония) и пароксизмално или наскоро кардиовертирано персистиращо ПМ, показва, че няма ефект от валсартан, добавен към оптимална терапия, вкл. антиаритмик, по отношение времето до настъпване на първи рецидив (HR 0.99; 95% CI 0.85–1.15; P = 0.84), както и за броя пациенти с

as increased production of catecholamines and angiotensin-2 (7). The conducted retrospective studies are mostly negative. In the AFIST (Atrial Fibrillation Suppression Trial) study II and III there was a lower incidence of AF in patients receiving ACE inhibitors or ARBs, but the difference was not significant (30). Similar results were seen in patients after implantation of a permanent pacemaker (31).

RAAS blockers have been also studied for secondary prevention. Several small prospective randomized trials (Madrid et al. Irbesartan 150-300mg, Ueng et al. Enalapril 20mg) showed a benefit of adding ACE inhibitors or ARBs to amiodarone after synchronized electrical cardioversion (SECV) – 45-50% reduction of AF recurrence (32, 33). CAPRAF (Candesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation), a double-blind, placebo-controlled study failed to demonstrate benefit from treatment with candesartan in patients who did not receive antiarrhythmic therapy to maintain sinus rhythm after SECV (34). The largest secondary prevention study – GISSI-AF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiaca Atrial Fibrillation) in 1442 patients with cardiovascular RF (85% with hypertension) and paroxysmal or recently cardioverted persistent AF showed that there was no effect of valsartan added to the optimum treatment, incl. an antiarrhythmic, regarding the time to first relapse (HR 0.99; 95% CI 0.85-1.15; P = 0.84), and the number of patients with more than one episode of AF (26.9% vs. 27.9%) compared to the placebo after 1 year (35).

J-RHYTHM (Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation) II study in 318 patients with CHB and paroxysmal AF showed no effect of candesartan compared to amlodipine in the incidence and duration of AF recurrence (8% vs. 14%) for 1 year (36). ANTIPAF (Angiotensin II Antagonist in Paroxysmal Atrial Fibrillation) – a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study demonstrated that RAAS inhibition with olmesartan 40 mg/day has no effect on the suppression of paroxysmal AF in patients without significant cardiovascular diseases that do not take an antiarrhythmic (37).

Aldosterone antagonists

Aldosterone is secreted in the zona glomerulosa of the adrenal gland but also locally in the heart. Besides causing intravascular fluid retention and volume overload, it is related to the endothelial dysfunction and worsens vascular reactivity. It activates inflammation, alters the fibrinolytic processes, takes

повече от един епизод на ПМ (26.9% vs. 27.9%) в сравнение с плацебо след 1 година (35).

J-RHYTHM (Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation) II study при 318 пациента с ХБ и пароксизмално ПМ установява, че няма ефект от кандесартан в сравнение с амлодипин по отношение честотата и продължителността на рецидивите на ПМ (8% vs. 14%) за 1 година (36). ANTIPAF (Angiotensin II Antagonist in Paroxysmal Atrial Fibrillation) - проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване демонстрира, че РААС инхибицията с olmesartan 40 mg/дн няма ефект по отношение на потискане на пароксизмалното ПМ при пациенти без значимо ССЗ, които не получават антиаритмик (37).

Алдостеронови антагонисти

Алдостеронът се секретира в зона гломерулоза на надбъбречните жлези (НБЖ), но и локално в сърцето. Освен че предизвиква вътресъдова задръжка на течности и обемно обременяване, той има отношение към ендотелната дисфункция и влошава съдовата реактивност. Той активира възпалението, променя фибринолитичните процеси, участва в образуването на тъканна фиброза, много често води до митохондриален оток и дисфункция. Алдостеронът активира симпатиковата НС, потиска барорецепторната чувствителност, повишава екскрецията на калий и магнезий и стимулира апоптозата. (38,39) При болните с ПМ се наблюдава повишена експресия на минералкортикоидни рецептори (MRs) в сравнение с тези в синусов ритъм. ПМ повишава серумното ниво на алдостерона, а възстановяването на синусов ритъм води до възвръщане на нормалните серумни концентрации. Болните с първичен хипералдостеронизъм имат 12 пъти по-висок риск от поява на ПМ (40). Нивото на алдостерон след СЕКВ корелира със задръжането на синусов ритъм при пациенти с нормална систолна функция. Алдостеронът не се блокира напълно от ACE или ARB поради ефекта на изплъзване (41). Претретирането със спиронолактон при кучета намалява предсърдната фиброза и индуцирането на ПМ (42). Пациенти <65 год. със СН, които имат имплантируем кардиовертер-дефибрилатор (ICD) за първична профилактика на ритмни нарушения, и получават спиронолактон, по-рядко получават епизоди на ПМ >5 мин, но ефектът не се потвърждава при възрастни пациенти (43). Добавянето на спиронолактон към бета-блок

part in the formation of tissue fibrosis and often leads to mitochondrial swelling and dysfunction. Aldosterone activates the sympathetic nervous system (SNS), inhibits the baroreceptor sensitivity, increases potassium and magnesium excretion and stimulates apoptosis (38, 39). In patients with AF, an increased expression of mineralocorticoid receptor (MRs) is observed compared to those in sinus rhythm. AF increases aldosterone serum levels and restoration of sinus rhythm leads to restoration of normal serum concentrations. Patients with primary hyperaldosteronism have a 12 times higher risk for AF (40). The level of aldosterone after SECV correlates to maintaining sinus rhythm in patients with normal systolic function. Aldosterone is not completely blocked by ACE or ARB because of the slippage effect (41). Pretreatment with spironolactone in dogs decreased the atrial fibrosis and induction of AF (42). Patients < 65 year old with HF who have an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) for primary prevention of arrhythmias and receive spironolactone less often receive AF episodes > 5 min, but the effect was not confirmed in adult patients (43). The addition of spironolactone to a beta-blocker or ACE leads to significant reduction of AF episodes for 12 months in patients with paroxysmal or persistent AF despite antiarrhythmic therapy – SPIR-AF (44). One of the conclusions of the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) is that in patients with systolic HF and mild symptoms eplerenone significantly reduced the occurrence of new AF – 25 of 911 (2.7%) versus 40 of 883 (4.5%) in the placebo group (HR: 0.58, 95%, CI: 0.35 - 0.96; p = 0.034) (45).

There are studies on aldosterone antagonists and AF in patients after cardiac surgery, HF and after SECV.

Statins

Inflammation plays an important role in some cases of AF. Increased levels of CRP, interleukin 1 β and 6, TNF α are observed. The preventive effect of statins occurs as the result of improvement of the lipid metabolism, prevention of the atherosclerosis, the anti-inflammatory and anti-oxidative action, reduction of the endothelial dysfunction and neurohormonal activation, as well as by affecting the condition of the membrane and the ion channel conductance (46).

There are no large studies on the role of statins for primary prevention of AF. In the AdvantestSM registry – 25,268 patients with EF $\leq$ 40% and ischemic LV dysfunction in 72%, after administration

или ACE води до сигнификантна редукция на епизодите на ПМ за 12 месеца при пациенти с пароксизмално или персистиращо ПМ въпреки антиаритмичната терапия - SPIR-AF (44). Един от изводите на EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) е, че при пациенти със систолна СН и леки симптоми еплеренон намалява сигнификантно появата на ново ПМ - 25 от 911 (2.7%) срещу 40 от 883 (4.5%) в плацебо групата (HR: 0.58, 95% CI: 0.35 - 0.96; $p = 0.034$) (45).

Провеждат се проучвания за алдостероновии антагонисти и ПМ при болни след кардиохирургия, СН, след СЕКВ.

Статини

Възпалението играе важна роля в някои случаи на ПМ. Наблюдават се повишени нива на CRP, интерлевкин 1 β и 6, TNF α . Превантивният ефект на статините настъпва в резултат на подобряване на липидния метаболизъм, превенцията на атеросклерозата, противовъзпалителното и антиоксидантното им действие, редукция на ендотелната дисфункция и неврохормонална активация, както и чрез повлияване на състоянието на мембраната и провеждането през йонните канали (46).

Няма проведени големи проучвания за ролята на статините за първична профилактика на ПМ. В AdvantentSM registry - 25 268 пациента с ФИ $\leq 40\%$ и исхемична ЛК дисфункция в 72%, след приложение на липидопонижаващата терапия (статини или комбинирана терапия) се наблюдава 31% редукция на релативния риск от развитие на ПМ в сравнение с липса на терапия (95% CI, 0.64–0.74; $P < 0.001$). Това е по-изявен ефект от този на бета-блокери и РААС инхибитори (47). В SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) се отчита 28% редукция на релативния риск от развитие на ПМ (48). Не толкова положителни са данните от GISSI-AF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiaca Heart Failure) - при 3690 пациента със синусов ритъм в началото. Терапията с розувастатин е понижила риска от ПМ само с 13% (HR 0.868; 95% CI 0.734–1.026; $P = 0.097$) (49). Анализ на ~10 000 пациента със СН, лекувани със статини, предлага хипотезата, че дозата има значение: ПМ е било по-рядко при пациенти, получаващи по-високи дози (аторвастатин 80 mg, симвастатин 80 mg, ловастатин 40 mg) срещу ниски дози от същите медикаменти (50).

Липсват убедителни доказателства за ефектите

of lipid-lowering therapy (or combination therapy statins) there was a 31% reduction in the relative risk of developing AF compared to absence of treatment (95% CI, 0.64-0.74; $P < 0.001$). This effect is more prominent than that of the beta-blockers and RAAS inhibitors (47). In SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) a 28% reduction in the relative risk of developing AF is reported (48). Not so positive is the data from GISSI-AF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiaca Heart Failure) – in 3690 patients with sinus rhythm at baseline. Treatment with rosuvastatin reduced the risk of AF only with 13% (HR 0.868; 95% CI 0.734-1.026; $P = 0.097$) (49). Analysis of ~10,000 patients with HF treated with statins suggested the hypothesis that the dose is of significance: AF was less frequent in patients receiving higher doses (atorvastatin 80 mg, simvastatin 80 mg, lovastatin 40 mg) versus low doses of the same drug (50).

There is no convincing evidence on the effects of statins in patients with hypertension. In the lipid-lowering arm of ALLHAT there was no difference in the incidence of AF between the group with pravastatin and the usual treatment group (19.8 vs. 19.4 per 1000 participants; OR 1.108; $P = 0.54$) (51). Similar are the results from PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) study on 5804 patients, 70-82 years old with risk factors. Treatment with pravastatin 40 mg/day did not reduce the incidence of new AF occurrences after 3.2 years as compared to placebo (9.8 vs. 9.1%; HR 1.08; 95% CI 0.92-1.28; $P = 0.35$) (52).

There is contradicting data on coronary heart disease (CHD) and acute coronary syndrome with a slight advantage of statins in HERS (Heart and Estrogen-progestin Replacement Study) (53), SAES (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) (54), GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) (55), FAST-MI (French registry of Acute ST-elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction) (56) against the VA-HIT (Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial) (57), MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) (58) and others. SPARCL (Stroke Prevention with Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) with 4731 patients who suffered a stroke or TIA did not prove an advantage in using atorvastatin 80 mg versus placebo for the prevention of newly AF occurrences for 4.8 years (59).

The conducted studies on the use of statins for primary prevention of AF after cardiac surgery are generally in favor of this treatment. ARMYDA-3 (Atorvastatin

на статините при болни с хипертония. В липидопонижаващото рамо на ALLHAT няма разлика в честотата на ПМ между групата с правастатин и групата с обичайно лечение (19.8 vs. 19.4 на 1000 участника; OR 1.108; P = 0.54) (51). Подобни са резултатите от PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) върху 5804 пациента на 70–82 год. с рискови фактори. Терапията с правастатин 40 mg/дн. не е понижила честотата на новопоявило се ПМ след 3,2 год. в сравнение с плацебо (9.8 vs. 9.1%; HR 1.08; 95% CI 0.92–1.28; P = 0.35) (52).

Противоречиви са данните при исхемична болест на сърцето (ИБС) и остър коронарен синдром с леко предимство на статините в проучванията HERS (Heart and Estrogen-progestin Replacement Study)(53), SAES (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) (54), GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) (55), FAST-MI (French registry of Acute ST-elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction) (56) срещу VA-HIT (Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial) (57), MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering)(58) и др. SPARCL (Stroke Prevention with Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) с 4731 пациента с преживян инсулт или ТИА не доказва предимство от използването на аторвастатин 80 мг срещу плацебо за превенция на новопоявило се ПМ за 4,8 год (59).

Проведените проучвания за използване на статини за първична профилактика на ПМ след сърдечна операция като цяло са в полза на това лечение. ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) показва по-ниска честота на пост-оперативното ПМ след приложение на аторвастатин 7 дни преди хоспитализацията - 35 vs. 57%; OR 0.39; 95% CI 0.18–0.85; P = 0.017 (60).

Не е доказан ефект на статините по отношение на вторична профилактика на ПМ. Те нямат ефект за намаляване на появата на ПМ след СЕКВ - StopAF (Statin Therapy for the Prevention of Atrial Fibrillation) (61).

Полиненаситени мастни киселини (ПНМК)

ПНМК регулират състоянието и активността на мембраните и мембранните протеини, имат директен електрофизиологичен ефект върху някои йонни канали, притежават противовъзпалителни и антиоксидантни свойства. Те повлияват благоприятно подлежащото заболяване чрез вазодилатация, редукция на артериалното

for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) showed a lower incidence of post-operative AF after administration of atorvastatin 7 days before hospitalization – 35 vs. 57%; OR 0.39; 95% CI 0.18–0.85; P = 0.017 (60).

There is no proven effect of statins in the secondary prevention of AF. They have no effect in reducing the incidence of AF after SECV – StopAF (Statin Therapy for the Prevention of Atrial Fibrillation) (61).

Polyunsaturated fatty acids (PUFAs)

PUFAs regulate the status and the activity of membranes and membrane proteins, have a direct electrophysiological effect on some ion channels and anti-inflammatory and antioxidant properties. They influence favorably the underlying disease by vasodilation, reduction in blood pressure and improved contractile function of the myocardium (62). The epidemiological studies are contradictory. In the Cardiovascular Health Study the consumption of boiled or baked fish 1-4 times/week is associated with ~30% lower risk of AF for 12 years compared to a consumption less than once a week (63). Reversely, in the US-based Physician's Health Study During, 17,679 men without a history of heart disease were monitored for 15 years. Those who ate fish ≥ 5 meals/week were at greater risk of developing AF, compared to those who consumed fish $< \text{once/month}$ (RR 1.46; 95% CI 0.94–2.28; P for trend = 0.017) (64). There is no proven effect for PUFAs in secondary prevention of AF.

Other drugs

There is a search for other medications, which, by acting on the AF substrate, can reduce its frequency. Corticosteroids have shown good results after cardiac surgery. Three meta-analyzes have shown a 26–58% reduction in the relative risk of postoperative AF and reduced hospital stay, most prominent in intermediate doses – 50–210 mg dexamethasone or 200–100 mg hydrocortisone, compared with higher doses (OR 0.36; 95 % CI 0.23–0.55 and 0.32, 95% CI, 0.21–0.50) (65,66,67). The presence of many side-effects limits the application of this group of drugs.

Experiments with ivabradine on experimental animals show a reduction of fibrosis in the ventricles and atria (68) but there is no evidence for their application in humans.

CONCLUSION

Although a variety of drugs potentially affect the pathogenesis of AF and are expected to have an

налягане и подобрена контрактилна функция на миокарда (62). Епидемиологичните проучвания са противоречиви. В Cardiovascular Health Study консумацията на варена или печена риба 1-4х/седм. е асоциирана с ~30% по-нисък риск от ПМ за 12 години в сравнение с консумация по-рядко от 1х/седм. (63). Обратно, в US-based Physician's Health Study During са проследени 17 679 мъже без анамнеза за сърдечно заболяване в продължение на 15 години. Тези, които са консумирали най-много риба ≥ 5 хранения/седмица, са били по-заstraшени от развитие на ПМ, за разлика от тези, консумирали риба < 1 х месечно (RR 1.46; 95% CI 0.94–2.28; P for trend = 0.017) (64). ПНМК нямат доказан ефект за вторична профилактика на ПМ.

Други медикаменти

Търсят се и други медикаменти, които чрез въздействие върху субстрата на ПМ да намалят неговата честота.

Кортикостероидите показват добър ефект след сърдечни операции. 3 мета-анализа показват 26–58% редукция на релативния риск от постоперативно ПМ и намален болничен престой, най-изразено при междинни дози - 50–210 mg dexamethasone или 200–100 mg hydrocortisone, в сравнение с високи дози (OR 0.36; 95% CI 0.23–0.55 и 0.32; 95% CI, 0.21–0.50) (65,66,67). Наличието на множество странични ефекти ограничава приложението на тази група медикаменти.

Опитите с ивабрадин на опитни животни демонстрират намаляване на фиброзата в камерите и предсърдията (68), но няма данни за приложението им при хора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки че множество медикаменти потенциално повлияват патогенезата на ПМ и се очаква да имат ефект по отношение на профилактиката, резултатите са противоречиви. Най-много доказателства от проучванията, макар и противоречиви, за благоприятен ефект има за РААС-блокери за първична профилактика, особено при пациенти със систолна СН и ЛКХ, след кардиоверзия в комбинация с антиаритмична терапия. Благоприятен е профилът и на статините при болни след сърдечна операция. Приложението на алдостероновите рецепторни инхибитори е обещаваща алтернатива, но са необходими нови проучвания. Ето защо последните препоръки за поведение при ПМ са предпазливи по отношение

effect in terms of prevention, the results were contradictory. The greatest amount of evidence, albeit contradictory, for beneficial effects is for RAAS blockers for primary prevention, particularly in patients with systolic HF and left ventricular hypertrophy, after cardioversion combined with antiarrhythmic therapy. Also favorable is the profile of statins in patients after cardiac surgery. The application of aldosterone receptor inhibitors is a promising alternative, but new studies are needed. Therefore, the current recommendations of conduct for AF are cautious about the importance of upstream therapy for primary and secondary prevention.

Address for correspondence:

Antonia Kisheva, MD
First clinic of cardiology
St. Marina university Hospital of Varna
1 Hristo Smirnenki Blvd
Varna, 9010
e-mail: tony_kisheva@yahoo.com

REFERENCES:

1. Nattel S., B Burstein, D Dobrev. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: Mechanisms and Implications. - Circ Arrhythm Electrophysiol, 1, 2008, 62-73.
2. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. - European Heart Journal, 31, 2010, 2369–242.
3. Wolf P.A., RD Abbott, WB Kannel. Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: The Framingham Study. - Stroke, 22, 1991, 983-988.
4. Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes M., Beiser A.S., Kase C.S., Benjamin E.J., D'Agostino R.B.. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. - Stroke, 27, 1996, 1760-1764.
5. Benjamin E. J., P.-S. Chen, D. E. Bild, A. M. Mascette, C. M. Albert, A. Alonso, H. Calkins, S. J. Connolly, A. B. Curtis, D. Darbar, et al. Prevention of Atrial Fibrillation: Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. - Circulation, 119, 2009, (4), 606 - 618.
6. Burstein B, S Nattel. Atrial Fibrosis: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation. -J Am Coll Cardiol, 51, 2008, 802-809.
7. Savelieva I, N Kakouros, A Kourliouros, AJ Camm. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention, -Europace, 13, 2011, (3), 308-328.
8. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Savelieva I, Ernst S .

значението на upstream терапията за първична и вторична профилактика.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Антония Кишева
Първа клиника по кардиология с ИКО
МБАЛ „Св. Марина“ – Варна
Бул. „Христо Смирненски“ 1
9010 Варна
Тел: 052978258
Е-поща: tony_kisheva@yahoo.com

Atrial fibrillation. In: Camm AJ, Lüsher TF, Serruys PW, editors. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2009. p. 1069-132.

9. Goette A, Lendeckel U. Electrophysiological effects of angiotensin II. Part I: signal transduction and basic electrophysiological mechanisms. -Europace 10, 2008, 238-41.

10. Cardin S., Li D., Thorin-Trescases N., Leung T.K., Thorin E., Nattel S. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and -independent pathways. -Cardiovasc Res, 60, 2003, 315-2.

11. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Wolf P.A. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. – JAMA, 271, 1994, 840-4.

12. Pedersen O.D., 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, 100, 1999, 376-80.

13. Vermees E., Tardif J.C., Bourassa M.G., Racine N., Levesque S., White M., et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. – Circulation, 103, 2003, 2926-31.

14. Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E., Singh S.N., Barlera S., Glazer R., 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, 149, 2005, 548-57.

15. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A., Cohen-Solal A., Granger C.B., Maggioni A.P., 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, 152, 2006, 86-92.

16. Healey J.S., Baranchuk A., Crystal E., Morillo C.A., Garfinkle M., Yusuf S., et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors

and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. -J Am Coll Cardiol, 45, 2005, 1832-9.

17. Anand K., Mooss A.N., Hee T.T., Mohiuddin S.M. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. - Am Heart J, 152, 2006, 217-22.

18. Jibrini M.B., Molnar J., Arora R.R. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. - Am J Ther, 15, 2008, 36-43.

19. Schneider M.P., Hua T.A., Böhm M., Wachtell K., Kjeldsen S.E., Schmieder R.E. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition a meta-analysis. - J Am Coll Cardiol, 55, 2010, 2299-307.

20. De Vos C.B., Pisters R., Nieuwlaet R., Prins M.H., Tieleman R.G., Coelen R.J., et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. - J Am Coll Cardiol, 55, 2010, 725-31.

21. Wachtell K., Gerds E., Aurigemma G.P., Boman K., Dahlöf B., Nieminen M.S., et al. In-treatment reduced left atrial diameter during antihypertensive treatment is associated with reduced new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. - Blood Press, 19, 2010, 169-75.

22. Ruilope L.M., Schmieder R.E. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients. - Am J Hypertens, 2008, 500-8.

23. Okin P.M., Wachtell K., Devereux R.B., Harris K.E., Jern S., Kjeldsen S.E., et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. -JAMA, 296, 2006, 1242-8.

24. Schmieder R.E., Kjeldsen S.E., Julius S., McInnes G.T., Zanchetti A., Hua T.A. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. - J Hypertens, 26, 2008, 403-11.

25. L'Allier P.L., Ducharme A., Keller P.F., Yu H., Guertin M.C., Tardif J.C. Angiotensin converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. - J Am Coll Cardiol, 44, 2004, 159-16.

26. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L., Lanke J., Hedner T., Niklason A., et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. – Lancet, 353, 1999, 611-6.

27. Hansson L., Lindholm L.H., Ekbom T., Dahlöf B., Lanke J., Schersten B., et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial

- in Old Patients with Hypertension-2 study. – *Lancet*, 354, 1999, 1751–6.
28. 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*, 154, 2007, 448–53.
29. 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 randomized controlled trial. – *Lancet*, 372, 2008, 1174–83.
30. White C.M., Kluger J., Lertsburapa K., Faheem O., Coleman C.I. Effect of preoperative angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use on the frequency of atrial fibrillation after cardiac surgery: a cohort study from the Atrial Fibrillation Suppression Trials II and III. – *Eur J Cardiothorac Surg*, 31, 2007, 817–20.
31. Williams S.G., Connelly D.T., Jackson M., Bennett A., Albouaini K., Todd D.M. Does treatment with ACE inhibitors or angiotensin II receptor antagonists prevent atrial fibrillation after dual chamber pacemaker implantation? – *Europace*, 7, 2005, 554–9.
32. Madrid A.H., Bueno M.G., Rebollo J.M., 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*, 106, 2002, 331–6.
33. Ueng K.C., Tsai T.P., Yu W.C., Tsai C.F., Lin M.C., Chan K.C., 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*, 24, 2003, 2090–8.
34. Van Noord T., Crijns H.J., van den Berg M.P., Van Veldhuisen D.J., Van Gelder I.C.. Pretreatment with ACE inhibitors improves acute outcome of electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. – *BMC Cardiovasc Disord*, 5, 2005, 3.
35. Disertori M., Latini R., Barlera S., Franzosi M.G., Staszewsky L., Maggioni A.P., et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. – *N Engl J Med*, 360, 2009, 1606–17.
36. Yamashita T., Inoue H., Okumura K., Kodama I., Aizawa Y., Atarashi H., et al.; on behalf of the J-RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II Study). – *Europace* 2010. Epub ahead of print.
37. Goette A., Breithardt G., Fetsch T., Hanrath P., Klein H.U., Lehmacher W., et al. Angiotensin II antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial: rationale and study design. – *Clin Drug Invest*, 27, 2007, 697–705.
38. Bradley A., Maron M.D., Jane A., Leopold M.D., Aldosterone Receptor Antagonists effective but often forgotten. – *Circulation*, 121, 2010, 934–939.
39. Lendeckel U., Dobrev D., Goette A. Aldosterone-receptor antagonism as a potential therapeutic option for atrial fibrillation. – *Br J Pharmacol*, 159, 2010, (8), 1581–3.
40. Milliez P., Girerd X., Plouin P.F., Blacher J., Safar M.E., Mourad J.J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. – *J Am Coll Cardiol*, 45, 2005, 1243–8.
41. Allan D. Struthers; Aldosterone: An important mediator of cardiac remodeling in heart failure. – *Br J Cardiol*, 12, 2005, (3), 211–218.
42. Yang S.S., Han W., Zhou H.Y., Dong G., Wang B.C., Huo H., et al. Effects of spironolactone on electrical and structural remodeling of atrium in congestive heart failure dogs. – *Chin Med J (Engl)*, 121, 2008, 38–42.
43. Brinkley DM, Chen J. Effect of spironolactone on atrial fibrillation in patients with heart failure. – *Heart Rhythm*, 7, 2010, S262.
44. Dabrowski R., Borowiec A., Smolis-Bak E., Kraska A., Kowalik I., Wozniak J., et al. Spironolactone therapy in prevention of atrial fibrillation episodes - final results of open, prospective SPIR-AF study. – *Eur Heart J*, 31, 2010, 822. Abstract.
45. Karl Swedberg, MD, PhD; Faiez Zannad, MD, PhD; John J.V. McMurray, MD; Eplerenone and Atrial Fibrillation in Mild Systolic Heart Failure, – *J Am Coll Cardiol*, 59, 2012, (18), 1598–1603
46. Savelieva I., Camm A.J. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. – *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 5, 2008, 30–41.
47. Hanna I.R., Heeke B., Bush H., Brosius L., King-Hageman D., Dudley S.C. Jr., et al. Lipid-lowering drug use is associated with reduced prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. – *Heart Rhythm*, 3, 2006, 881–6.
48. Dickinson M.G., Hellkamp A.S., Ip J.H., Anderson J., Johnson G.W., Singh S.N., et al. Statin therapy was associated with reduced atrial fibrillation and flutter in heart failure patients in SCD-HEFT. – *Heart Rhythm*, 3, 2006, S49.
49. Maggioni A.P., Fabbri G., Lucci D., Marchioli R., Franzosi M.G., Latini R., et al. Effects of rosuvastatin on atrial fibrillation occurrence: ancillary results of the GISSI-HF trial. – *Eur Heart J*, 19, 2009, 2327–36.
50. Kotlewski A., Liu I.L.A., Khan S.S., Shen A.Y., Brar S.S. Prevalence of atrial fibrillation and flutter by different HMG-CoA reductase inhibitors and doses in heart failure. – *J Am Coll Cardiol*, 47, 2006, 61A.
51. Wachtell K., Horneftam B., Lehto M., Slotwiner D.J., Gerds E., Olsen M.H., et al. Cardiovascular morbidity

- and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. - *J Am Coll Cardiol*, 45, 2005, 705–11.
52. Macfarlane P.W., Murray H., Sattar N., Stott D., Ford I., Buckley B., et al. The incidence and risk factors for new onset atrial fibrillation in the PROSPER study. - *Europace* 13, 2011, 634–639.
53. Pellegrini C.N., Vittinghoff E., Lin F., Hulley S.B., Marcus GM. Statin use is associated with lower risk of atrial fibrillation in women with coronary disease: the HERS trial. - *Heart*, 95, 2009, 704–8.
54. Bang C.A., Greve M., Olsen H.M., Kober L., Wachtell K. Effect of statin treatment on atrial fibrillation in patients with asymptomatic aortic stenosis: a SEAS substudy. - *Eur Heart J*, 31, 2010.
55. Vedre A., Gurm H.S., Froehlich J.B., Kline-Rogers E., Montalescot G., Gore J.M., et al. Impact of prior statin therapy on arrhythmic events in patients with acute coronary syndromes (from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)). - *Am J Cardiol*, 104, 2009, 1613–7.
56. Danchin N., Fauchier L., Marijon E., Barnay C., Furber A., Mabo P., et al.; the French registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Impact of early statin therapy on development of atrial fibrillation at the acute stage of myocardial infarction: data from the FAST-MI register. - *Heart*, 96, 2010, 1809–814.
57. Adabag A.S., Mithani S., Al Aloul B., Collins D., Bertog S., Bloomfield H.E., et al. Efficacy of gemfibrozil in the primary prevention of atrial fibrillation in a large randomized controlled trial. - *Am Heart J*. 157, 2009, 913–8.
58. Schwartz G.G., Olsson A.G., Chaitman B., Goldberg J., Szarek M., Sasiela W.J. Effect of intensive statin treatment on the occurrence of atrial fibrillation after acute coronary syndrome: an analysis of the MIRACL trial. - *Circulation*, 110, 2004, III-740.
59. Schwartz G.G., Chaitman B.R., Goldberger J.J., Messig M. on behalf of the Steering Committee of the SPARCL trial. High-dose atorvastatin and risk of atrial fibrillation in patients with prior stroke or transient ischemic attack: analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. - *Am Heart J*, 161, 2011, 993-999.
60. Patti G., Chello M., Candura D., Pasceri V., D'Ambrosio A., Covino E., et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. - *Circulation*, 114, 2006, 1455–61.
61. Negi S., Shukrullah I., Veledar E., Bloom H.L., Jones D.P., Dudley S.C. Statin therapy for the prevention of atrial fibrillation trial (SToP AF trial). - *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010. Epub ahead of print.
62. Savelieva I., Kourliouros A., Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. - *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 381, 2010, 1–13.
63. Mozaffarian D., Psaty B.M., Rimm E.B., Lemaitre R.N., Burke G.L., Lyles M.F., et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. - *Circulation*, 110, 2004, 368–73.
64. Aizer A., Gaziano J.M., Manson J.E., Buring J.E., Albert C.M. Relationship between fish consumption and the development of atrial fibrillation in men. - *Heart Rhythm*, 3, 2006, S5.
65. Marik PE, Fromm R. The efficacy and dosage effect of corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. - *J Crit Care*, 24, 2009, 458–463.
66. Ho K.M., Tan J.A. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. - *Circulation*, 119, 2009, 1853–66.
67. Baker W.L., White C.M., Kluger J., Denowitz A., Konecny C.P., Coleman C.I. Effect of perioperative corticosteroid use on the incidence of postcardiothoracic surgery atrial fibrillation and length of stay. - *Heart Rhythm*, 4, 2007, 461–8.
68. Busseuil D., Shi Y.F., Mecteau M., Brand G., Gillis M.-A., Thorin E., Asselin C., Roméo P., Leung T.K., Latour J.-G., Des Rosiers C., Bouly M., Rhéaume E., Tardif J.-C. Heart Rate Reduction by Ivabradine Reduces Diastolic Dysfunction and Cardiac Fibrosis. - *Cardiology*, 177, 2010, 234–242