

EFFETTI ANTIARITMICI DEI FARMACI NON ANTIARITMICI. ESISTONO DAVVERO?

C. Greco, M. Lombardi, A. Celotto, S. Urgese

**Unità Operativa Complessa di Cardiologia III,
Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata di Roma.**

Nonostante l'affermarsi di nuove tecnologie nel trattamento delle aritmie cardiache, quali l'ablazione transcatetere o l'impianto di device antitachicardici, la terapia farmacologica anti-aritmica rimane una componente importante delle strategie terapeutiche, anche se con i limiti di un'efficacia spesso subottimale e della potenziale tossicità cardiaca ed extracardiaca. Dopo il CAST¹ tuttavia l'attenzione in questo settore si è progressivamente e lentamente spostata al di fuori dalla cerchia ristretta dei farmaci antiaritmici, appartenenti alla tradizionale classificazione di Vaughan Williams. Di pari passo si sono fatte sempre più evidenti le grandi dimensioni sociali del problema della fibrillazione atriale, che nel 2050 interesserà circa 30 milioni di pazienti nel mondo occidentale.

Gli sforzi della ricerca in questo campo negli ultimi vent'anni sono stati quindi indirizzati, per quanto concerne le aritmie atriali, verso l'individuazione di agenti specifici per i canali ionici atriali, con l'obiettivo di ottimizzare l'efficacia clinica minimizzando gli effetti collaterali, identificando altresì nuovi obiettivi terapeutici "non tradizionali". L'importanza che la ricerca ha attribuito al rimodellamento atriale strutturale ed elettrico nello sviluppo di aritmie atriali ha posto le basi della terapia "upstream", cioè che agisca a monte del fenomeno puramente aritmico. Il rimodellamento atriale agisce su diversi fronti: aumenta la possibilità di meccanismi trigger o di rientro che scatenano l'aritmia, promuove fenomeni trigger di post-depolarizzazione precoce o ritardata, alterando le correnti di calcio a livello dei cardiomiociti; se legato ad elevate frequenze atriali riduce la refrattarietà atriale favorendo fenomeni di rientro che mantengono l'aritmia. Infine, l'attivazione sostenuta e rapida dell'atrio promuove la fibrosi, che a sua volta crea substrati per mantenere l'aritmia; questo spiega perché i parossismi di FA tendono a diventare fenomeni permanenti, peraltro resistenti alla terapia anti-aritmica. Contribuisce al mantenimento dell'aritmia a lungo termine il rimodellamento strutturale dell'atrio della FA cronica, caratterizzato da ipertrofia dei miociti e accumulo di glicogeno. La fibrosi atriale, lo stretching e la dilatazione atriale sono caratteristiche comuni a molte

patologie strutturali cardiache che appunto predispongono allo sviluppo di FA.

La terapia “upstream” fa riferimento all’uso di farmaci non anti-aritmici che intervengono sia sulla patologia cardiaca sottostante, la cui presenza aumenta il rischio di sviluppare l’aritmia, sia modificando direttamente il substrato atriale o i meccanismi della FA per prevenire l’insorgenza e la ricorrenza dell’aritmia. Questi agenti includono gli ACE inibitori (ACE-I), i bloccanti del recettore dell’angiotensina (ARBs), le statine, gli n3 acidi grassi polinsaturi (PUFA), e i corticosteroidi, l’ivabradina e la ranolazina, queste due ultime con evidenze al momento limitate. I target chiave diretti della terapia “upstream” sono i cambiamenti strutturali dell’atrio, quali la fibrosi, l’ipertrofia e l’infiammazione e lo stress ossidativo, mentre effetti indiretti si estrinsecano sui canali ionici, sulle gap junctions e sulle correnti del calcio.

In una posizione intermedia si collocano ivabradina e ranolazina, che pur agendo su canali ionici, come i tradizionali farmaci anti-aritmici, hanno meccanismi alternativi potenzialmente validi nei confronti rispettivamente delle tachicardie ad origine dal nodo del seno e di tachicardie sopra e ventricolari.

Sebbene non siano stati condotti studi randomizzati controllati nella prevenzione primaria della FA, analisi retrospettive degli studi in cui la FA era un endpoint secondario hanno mostrato una riduzione significativa della nuova comparsa dell’aritmia con trattamento con ACE e ARBs in classi selezionate di pazienti, come quelli con insufficienza cardiaca o con ipertensione arteriosa con ipertrofia ventricolare sinistra o ancora con FA nel periodo postoperatorio della chirurgia cardiaca. Risultati più contrastanti caratterizzano le osservazioni sulle potenzialità dei farmaci non anti-aritmici nella prevenzione secondaria della FA. Alcuni piccoli studi randomizzati hanno dimostrato un’efficacia aggiuntiva di ACE I ed ARBs rispetto alla profilassi con un farmaco anti-aritmico in monoterapia, mentre d’altra parte gli ARBs in monoterapia non hanno dimostrato nessun beneficio nel prevenire le recidive dopo cardioversione elettrica. Dati altrettanto contraddittori si trovano in letteratura sull’efficacia delle terapie farmacologiche “upstream” nel ridurre mortalità e gli eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con FA.

Di recente anche nel trattamento delle tachicardie sopraventricolari e ventricolari si sono intraviste nuove potenzialità sia pure ancora prevalentemente segnalate in case reports, piccoli studi non randomizzati o analisi post-hoc e quindi senza evidenze definitive. Questi dati suggeriscono che l’ivabradina possa avere un utilizzo nelle tachicardie ad origine nel nodo del seno e la ranolazina nelle tachiaritmie ventricolari e nell’FA.

Sebbene nessuno, finora, dei nuovi potenziali farmaci anti-aritmici abbia ottenuto l’approvazione per questo specifico utilizzo, sono in corso numerosi studi di fase 3. Di certo questo nuovo settore della farmacoterapia offre elementi di novità ed apre interrogativi che meritano una trattazione dettagliata.

ACE inibitori e ARBs

Recentemente, si è sviluppato un notevole interesse sul potenziale ruolo anti-aritmico del blocco del sistema renina angiotensina nella prevenzione e il trattamento della FA.

Lo stress emodinamico determinato dal sovraccarico di volume atriale, favorito da ipertensione arteriosa, diabete, scompenso e infarto, comporta come è noto un’iperattivazione del sistema renina angiotensina (RAS). Da un punto di vista fi-

siopatologico, tutti i fattori che inducono aumento della pressione intraatriale provocano congestione delle vene polmonari attorno ai cui ostii si trovano zone sensibili e cellule pace-maker in grado di dare inizio a fenomeni aritmici; inoltre l'aumento della tensione dei miociti atriali attiva il RAS tissutale locale, innescando il processo di rimodellamento strutturale ed elettrico dell'atrio^{2,3}. L'aumento della tensione delle cellule atriali è di per sé causa di alterazioni dei flussi ionici di membrana, che comportano un accorciamento del periodo refrattario effettivo e depolarizzazioni premature. Anche l'aumentata produzione di angiotensina II influenza le correnti ioniche di membrana, facendo aumentare il calcio libero intracellulare o alterando la conduttanza al potassio con un'ulteriore riduzione del periodo refrattario e un accorciamento della durata del potenziale d'azione⁴. L'angiotensina II agisce, oltre che sul rimodellamento elettrico anche su quello strutturale, in quanto favorisce la fibrosi attraverso l'attivazione di numerose chinasi⁵; poiché la persistenza di tale stimolo rende irreversibile il rimodellamento atriale, è necessario un approccio terapeutico precoce all'insorgenza di questi fenomeni per prevenire le aritmie che ne possono scaturire.

Considerato il ruolo svolto dal RAS nel favorire il rimodellamento atriale, l'effetto dei farmaci che inibiscono tale sistema nei pazienti affetti da FA è stato oggetto di numerosi studi sperimentali e clinici. Da queste osservazioni è risultato largamente evidente che l'inibizione della RAS è associata a minor fibrosi atriale⁶ e il blocco dell'angiotensina II ad effetti benefici anche sul rimodellamento elettrico⁷. Una metanalisi del 2010⁸ ha passato in rassegna la letteratura per definire esattamente le circostanze in cui la terapia modulatrice del RAS è utile, confermando che sia gli ACE-I che gli ARBs possiedono un effetto preventivo sul FA, maggiore nella prevenzione primaria che in quella secondaria e di entità diversa a seconda delle condizioni in cui essa veniva valutata.

Sulla base di queste osservazioni, gli ACE inibitori e gli ARBs hanno attualmente un'indicazione di classe II, livello di evidenza A, nelle linee guida della Società Europea di Cardiologia del 2010 sul trattamento della FA⁹.

Tra gli studi di prevenzione primaria va ricordato lo studio LIFE¹⁰, che arruolava pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra all'elettrocardiogramma, dove veniva evidenziato che, a parità di valori di pressione arteriosa, il trattamento con losartan preveniva la comparsa di FA in misura maggiore rispetto all'atenololo, riducendo la mortalità cardiovascolare e lo stroke. Lo studio VALUE successivamente dimostrava un effetto favorevole dello stesso valsartan sulle recidive di FA¹¹.

Similmente, nello scompenso cardiaco il SOLVD¹², il CHARM¹³ e il Val-HeFT¹⁴ hanno dimostrato un effetto benefico dell'uso dei RAS-I con significativa riduzione della ricorrenza di FA. Analoga evidenza non è disponibile nel contesto del post-infarto miocardico poiché gli studi condotti nel post-IMA sulla terapia con ACE I, come il GISSI-3¹⁵ e il TRACE¹⁶, non hanno evidenziato una significativa riduzione dell'insorgenza di FA nei trattati.

Negli studi di prevenzione secondaria dopo cardioversione, quando un ACE inibitore o un ARBs veniva aggiunto alla terapia con amiodarone, si osservava una riduzione del 30-40% delle recidive rispetto ai pazienti che proseguivano la sola profilassi con amiodarone^{17,18,19}. Non vi era invece evidenza di vantaggio in quei pazienti che assumevano un bloccante del RAS in monoterapia. Una riduzione degli episodi di FA era invece evidente negli studi condotti su pazienti con funzione sistolica compromessa, con atrio sinistro dilatato o che assumevano una politerapia²⁰.

Recentemente, Fogari²¹ ha confrontato l'effetto preventivo sulla FA del telmisartan, del ramipril e dell'amlodipina in pazienti ipertesi con FA parossistica senza altra patologia cardiaca concomitante e con atrio sinistro di normali dimensioni, dimostrando che il telmisartan è più efficace nel ridurre le recidive. Non è chiaro se la maggior protezione antiaritmica offerta dal telmisartan sia legata al suo effetto antiipertensivo e di protezione cardiovascolare o se dipenda da altre proprietà specifiche di tipo pleiotropico indipendenti dall'antagonismo dei recettori dell'angiotensina II.

In sintesi, l'insieme di questi studi suggerisce che il maggior effetto antiaritmico nella prevenzione della FA da parte dei farmaci inibitori del RAS viene esplicato in prevenzione primaria nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra o con insufficienza cardiaca e nella prevenzione secondaria dopo cardioversione solo se questi farmaci sono utilizzati in aggiunta ad una terapia anti-aritmica tradizionale con amiodarone.

Ranolazina

La ranolazina riduce l'ischemia miocardica con un effetto inibitorio sulla corrente tardiva del sodio (INaL), che risulta aumentata durante l'ischemia miocardica e lo scompenso cardiaco; ad un aumento del sodio intracellulare segue, mediante lo scambio sodio-calcio, un aumento del calcio intracellulare, con l'effetto finale di un prolungamento del potenziale d'azione e di un'aumentata suscettibilità alle correnti post-depolarizzanti precoci.

L'uso della ranolazina è finora approvato nella cardiopatia ischemica cronica, ma in conseguenza della sua potenziale azione di stabilizzazione di membrana, si è ipotizzata un'azione anti-aritmica aggiuntiva.

L'ipotesi è stata generata da studi sperimentali in vitro. In miociti atriali isolati da atri con fibrillazione atriale, si è visto che la corrente tardiva del sodio era significativamente aumentata (26%), e veniva ridotta del 60% dopo trattamento con ranolazina ($p < 0.05$). La riduzione ottenuta era di molto inferiore (18%) in miociti di atri in ritmo sinusale; l'attività pro-aritmica di isoprenalina e calcio veniva inoltre significativamente ridotta dal trattamento con ranolazina (dell'83% e del 100%, rispettivamente)²².

Oltre a sopprimere l'eccitabilità delle cellule atriali dopo induzione di FA, la ranolazina ha mostrato anche un effetto nel prevenire il re-innesco della tachiaritmia maggiore rispetto alla stessa lidocaina²³. L'azione di prolungamento del periodo refrattario post-depolarizzazione della ranolazina, che sarebbe alla base dei fenomeni anti-aritmici descritti è infatti maggiore sul tessuto atriale rispetto a quello ventricolare.

Sono stati inoltre pubblicati numerosi *case reports* in cui si evidenziava la potenziale efficacia anti-aritmica della ranolazina: in un caso di cardiopatia dilatativa di origine non ischemica dopo terapia con ranolazina non erano più comparsi episodi di tachicardia ventricolare²⁴, mentre in una piccola serie di 4-7 pazienti con FA parossistica resistente a terapia convenzionale, la ranolazina dimostrava di ridurre le recidive²⁵.

In un'analisi post-hoc del trial MERLIN-TIMI 36²⁶, disegnato per dimostrare l'efficacia anti-ischemica di ranolazina in 6.560 pazienti con sindrome coronarica acuta senza ST alto, nel braccio dei trattati con ranolazina si osservava una riduzione significativa degli eventi tachiaritmici ventricolari e sopraventricolari, in-

clusa la FA, a 7 giorni dall'evento acuto rispetto al braccio di controllo (83.1% vs 73.1% HR 0.89 $p < 0.001$).

Sono attualmente in fase di progettazione trial randomizzati controllati sull'uso della ranolazina in pazienti con FA, come il "Ranolazine for the Prevention of Recurrent Persistent Atrial Fibrillation After Electrical Cardioversion: a Pilot Study".

Un altro potenziale target aritmico della ranolazina oggetto di studi è la sindrome del QT lungo (LQT3), causata da una mutazione del canale del sodio SCN5A che risulta iperattivo; in un caso descritto l'infusione di ranolazina e.v. ha determinato una riduzione della durata del QT di 26 ± 3 ms²⁷. Nella forma LQT8, nota come "Timothy sindrome", legata ad un'iperattivazione del canale tardivo del calcio, a seguito della corrente tardiva del sodio, la ranolazina si è dimostrata efficace nel risolvere una tachicardia ventricolare polimorfa in un modello animale²⁸.

In sintesi, l'effetto anti-aritmico evidenziato dai dati retrospettivi del MERLIN-TIMI 36 attende una conferma da studi prospettici e randomizzati.

Ivabradina

L'ivabradina inibisce selettivamente il pacemaker spontaneo del nodo del seno, bloccando la corrente If. Questo riduce la frequenza cardiaca, migliorando i parametri diastolici, senza alterare la contrattilità miocardica e determinare effetti emodinamici sistemici. Ha ottenuto finora l'approvazione per la cardiopatia ischemica cronica e lo scompenso cardiaco in Europa, sebbene la sua selettività per il nodo del seno, dimostrata anche mediante studio elettrofisiologico²⁹, stia progressivamente determinando un'estensione del suo utilizzo, off label, alle forme di tachicardia atriale che originano dal nodo del seno quali la tachicardia sinusale inappropriata, la tachicardia posturale ortostatica e la tachicardia da rientro nodale, con risultati clinici apparentemente promettenti.

È ben noto che le tachiaritmie atriali croniche o incessanti, che colpiscono prevalentemente la popolazione giovanile sana, possono causare un'invalidante, sia pur spesso reversibile forma di "tachicardiomiopatia" con notevoli ripercussioni sulla qualità di vita; in questa popolazione attiva l'uso di terapie anti-aritmiche convenzionali è spesso molto limitata o non applicabile per i suoi importanti effetti collaterali³⁰.

I dati ad oggi disponibili sul potenziale effetto dell'ivabradina in questi contesti clinici, derivano prevalentemente da case reports o piccoli studi osservazionali, condotti soprattutto sulla tachicardia sinusale inappropriata, dove è stata dimostrata un'efficacia significativa, anche dopo fallimento o sospensione per effetti collaterali delle terapie convenzionali, beta bloccanti o calcio antagonisti; l'efficacia è stata dimostrata sia per la riduzione stabile della frequenza cardiaca sinusale, sia per la reversibilità della tachicardiomiopatia^{31,32,33}. Gli stessi risultati positivi sono stati evidenziati in due pazienti d'età pediatrica con tachicardia sinusale inappropriata³⁴ e tachicardia atriale originante dall'auricola sinistra³⁵.

Uno studio osservazionale recente ha mostrato in 18 pazienti con tachicardia sinusale inappropriata che la terapia con ivabradina riduceva, oltre alla FC basale, anche la massimale dopo sforzo, aumentando il carico di lavoro tollerato³⁶.

Anche nel caso dell'ivabradina le promettenti segnalazioni attendono conferme in trial randomizzati di dimensioni adeguate.

Glucocorticoidi

Grazie al loro potere anti-infiammatorio, hanno dimostrato efficacia nella prevenzione dell'FA in modelli animali³⁷ e in studi clinici³⁸, sebbene la loro potenziale tossicità in terapia cronica ne restringa l'effettivo utilizzo.

Statine

Le statine hanno dimostrato un'efficacia anti-infiammatoria ed anti-ossidante, e quindi una potenzialità nella prevenzione dell'insorgenza di aritmie con un effetto "upstream".

Oltre ai loro effetti ipolipemizzanti, le statine presentano proprietà pleiotropiche che si pensa giochino un ruolo nella protezione cardiovascolare, compresa la modulazione dell'infiammazione³⁹, l'inibizione dell'attivazione piastrinica e della trombosi⁴⁰, e il miglioramento della funzione endoteliale⁴¹. Inoltre, le statine hanno dimostrato di influenzare favorevolmente i markers di regolazione autonoma cardiovascolare come la variabilità della frequenza cardiaca^{42,43}.

Studi più recenti hanno dimostrato che le statine possono anche possedere proprietà anti-aritmiche, soprattutto nei confronti di tachiaritmie ventricolari⁴⁴.

I meccanismi ipotizzati con cui le statine agirebbero nel prevenire le aritmie, coinvolgono direttamente o indirettamente, i loro effetti pleiotropici. Per esempio, le loro proprietà anti-ossidanti, anti-infiammatorie e anti-mitogeniche⁴⁵, stabilizzando la placca ridurrebbero l'insorgenza di ischemia miocardica, substrato delle aritmie ventricolari. Inoltre, le statine hanno dimostrato di migliorare l'equilibrio autonomo cardiovascolare, che riduce la propensione allo sviluppo delle aritmie^{43,44}, e migliora la funzione sistolica ventricolare sinistra nei pazienti con cardiomiopatia, anch'esso substrato di aritmie ventricolari⁴⁶. Al di là di un'ipotetica efficacia "upstream", rimane aperta l'ipotesi di un meccanismo anti-aritmico diretto che giustificerebbe il miglioramento della sopravvivenza in pazienti con scompenso cardiaco su base ischemica e non, certamente indipendente dall'effetto ipolipemizzante⁴⁷.

Studi osservazionali e sottoanalisi di studi su pazienti portatori di ICD per aritmie ventricolari maggiori evidenziano non solo una riduzione della aritmie ma anche un miglioramento della sopravvivenza indipendente dall'effetto ipolipemizzante^{48,49}. Anche nei confronti dell'FA, studi recenti hanno dimostrato che le statine possono possedere proprietà anti-aritmiche sia in prevenzione primaria che secondaria⁵⁰.

Nella coronaropatia stabile l'incidenza di FA è infatti risultata minore nei pazienti trattati con statine, anche dopo l'aggiustamento per singole variabili^{49,51}. Nel periodo peri-operatorio di interventi cardiocirurgici la fibrillazione atriale è una complicanza comune. L'uso di statine prima dell'intervento chirurgico di by-pass è stato associato a riduzione di incidenza postoperatoria dell'aritmia^{52,52,54,55}. Tale ruolo protettivo nei confronti dell'aritmia si osserva anche dopo interventi non cardiocirurgici come nel caso della resezione polmonare maggiore o degli interventi sull'esofago⁵⁶.

Nella FA persistente le statine hanno dimostrato inoltre di poter ridurre le recidive dell'aritmia dopo una cardioversione elettrica^{57,58,59,60}.

Una ridotta funzione del ventricolo sinistro è una condizione che predispone all'insorgenza di FA^{61,62,63} mediante diversi meccanismi: la presenza di insuffi-

cienza mitralica significativa, un'aumentata pressione atriale sinistra, un elevato tono simpatico con attivazione neuromonale. Dall'analisi dei dati del registro multicentrico ADVANCENT, i pazienti che assumevano farmaci ipolipemizzanti avevano un rischio significativamente minore di sviluppare FA rispetto ai pazienti con iperlipidemia non trattata o senza iperlipidemia⁶⁴.

Sebbene tutti questi dati suggeriscano fortemente un ruolo antiaritmico potenziale delle statine, sono necessari studi randomizzati a più lungo termine per estenderne l'indicazione.

Acidi grassi Omega-3 (PUFA)

I risultati dello Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI)⁶⁵ hanno mostrato una riduzione della mortalità nei pazienti che assumevano PUFA dopo infarto miocardico, rispetto al gruppo di controllo. Questo risultato era principalmente dovuto ad una importante riduzione della morte improvvisa^{66,67,68,69}. Questa segnalazione ha rappresentato di fatto la prima conferma clinica controllata del ruolo anti-aritmico dei PUFA. Nello stesso tempo si è trattato della più importante dimostrazione di un effetto anti-aritmico di un farmaco non anti-aritmico.

Le proprietà dei n-3 PUFA, suggerite da studi osservazionali in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, dove è stata documentata una riduzione del rischio di mortalità complessiva del 20%^{70,71,72,73} sono state ampiamente documentate in modelli cellulari ed animali⁷⁴. L'ipotesi più realistica vedrebbe il meccanismo dell'effetto anti-aritmico nell'incorporazione dei PUFA nelle membrane cellulari, con l'effetto finale di una riduzione dell'eccitabilità cellulare riducendo la probabilità di aritmie fatali e non^{75,76,77}. Nel GISSI-HF, in una popolazione di 6.975 pazienti con scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA IIIa-Iva, gli stessi PUFA confermarono in parte la capacità di ridurre la mortalità a distanza, portandola al 27% contro il 29% del braccio di controllo al follow-up con mediana 3.9 anni (HR 0.91 95% CI con p= 0.041)⁷⁸. Nell'ambito della fibrillazione atriale, studi su animali⁷⁹ hanno suggerito un'azione di prevenzione dell'insorgenza dell'aritmia in modelli di fibrosi atriale, sebbene i dati epidemiologici⁸⁰ sugli effetti clinici dei PUFA nell'insorgenza di FA siano ancora conflittuali. Dati iniziali sul potenziale utilizzo degli omega-3 come anti-aritmici in prevenzione primaria della FA post-operatoria sono incoraggianti; uno studio randomizzato ne ha dimostrato l'efficacia in pazienti sottoposti a by-pass, riducendo sia il tasso di insorgenza di FA post-operatoria del 54.4%, sia la durata della degenza⁸¹.

Il potenziale effetto anti-aritmico in pazienti con defibrillatore impiantabile è stato indagato in piccoli trial, con risultati ad oggi contrastanti^{82,83,84,85}.

Conclusioni

Il panorama degli studi sugli effetti anti-aritmici dei farmaci non anti-aritmici è piuttosto eterogeneo ma molto stimolante: si passa da alcune certezze a dati promettenti ma ancora parziali, ed ancora, da meccanismi fortemente suggestivi a conferme ancora mancate. Si è però certamente aperta una nuova fase, in cui il trattamento delle aritmie cardiache non è di esclusivo appannaggio dei farmaci inclusi nella classificazione di Vaughan Williams.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial [CAST] Investigators*. Preliminary report. Effects of ecainide and flecainide on mortality in a randomized trial of of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321:406-412
- 2) *Nattel S, Shiroshita-Takeshita A, Cardin S, Pelletier P*. Mechanisms of atrial remodeling and clinical relevance. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20(1):21-25
- 3) *Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic Km, Mewis C, Kuhlkamp V*. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999; 44(1):121-131
- 4) *Yu H, Gao J, Wang H, Wymore R, Steimberg S, McKinnon D, Rosen MR, Cohen IS*. Effects of the rennin-angiotensin system on the current I (to) in epicardial and endocardial ventricular myocytes from the canine heart. *Circ Res* 2000; 86(10):1062-68
- 5) *Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansoerge S, Klein HU, Lendeckel U*. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase nad angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(6):1669-67
- 6) *Boldt A, Scholl A, Garbade J et al*. ACE-inhibitor treatment attenuates atrial structural remodeling in patients with lone chronic atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2006; 101:261-7
- 7) *Von Lewinski D, Kockskamper J, Rubertus SU et al*. Direct proarrhythmogenic effects of angiotensin II can be suppressed by AT(1) receptor blockade in human atrial myocardium. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:1172-6
- 8) *Markus P, Schneider, Tsushung A, Hua, Michael Böhm, Kristian Wachtell, Sverre, E. Kjeldsen, Roland E. Schmieder*. Prevention of Atrial Fibrillation by Renin-Angiotensin System Inhibition: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2299-2307
- 9) The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Europ Heart J* 2010; 31:2369-2429
- 10) *Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al*. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003
- 11) *Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA*. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008; 26:403-11
- 12) *Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG et al*. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107:2926-31
- 13) *Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA et al*. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152:86-92
- 14) *Maggioni AP, Latini R, Carson PE et al*. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149:548-57
- 15) *Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG et al*. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart* 2001; 86:527-32
- 16) *Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C*. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100:376-80
- 17) *Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C*. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patient with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106(3):331-336

- 18) *Yin Y, Dalal D, Liu Z, Wu J, Liu D, Lan X, Dai Y, Su L, Ling Z, She Q, Luo K, Woo K, Dong J.* Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27(5):1841-46
- 19) *Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Zoppi A, Fogari E, Rinaldi A.* Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patient. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47(1):46-50
- 20) *GISSI-AF Investigators.* Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360(16):1606-17
- 21) *Fogari R.* L'ipertensione come fattore predittivo di fibrillazione atriale: aspetti fisiopatologici e terapeutici. *Patient of cardiovascular risk* 2001; 2:1-16
- 22) *Samuel Sossalla, MD, Birte Kallmeyer, MS, Stefan Wagner, MD.* Altered Na- Currents in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(21)
- 23) *Burashnikov A, Di Diego JM, Zygmunt AC, Belardinelli L, Antzelevitch C.* Atrium-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation: differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of ranolazine. *Circulation* 2007; 116:1449-57
- 24) *Murdock DK, Kaliebe J, Overton N.* Ranolazine-induced suppression of ventricular tachycardia in a patient with non-ischemic cardiomyopathy: a case report. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31:765-768
- 25) *Murdock D, Overton N, Kaliebe J, Devecchi F.* The effect of ranolazine on maintaining sinus rhythm in patients with resistant atrial fibrillation. *Ind Pacing Electrophysiol J* 2008; 8:175-181
- 26) *Scirica BM, Morrow DA, Hod H, Murphy SA, Belardinelli L, Hedgepeth CM, Molhoek P, Verheugt FWA, Gersh BJ, McCabe CH, Braunwald.* Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: result from the metabolic efficiency with ranolazine for less myocardial ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation* 2007; 116:1647-52
- 27) *Moss AJ, Zareba W, Schwarz KQ, Rosero S, McNitt S, Robinson JL.* Ranolazine shortens repolarization in patients with sustained inward sodium current due to type-3 long-QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:1289-93
- 28) *Sicouri S, Timothy KW, Zygmunt AC, Glass A, Goodrow RJ, Belardinelli L, Antzelevitch C.* Cellular basis for the electrocardiographic and arrhythmic manifestations of Timothy syndrome: effects of ranolazine. *Heart Rhythm* 2007; 7:638-647
- 29) *Camm AJ, Lau CP.* Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine (S16257) in adult patients with normal baseline electrophysiology. *Drugs R D* 2003; 4:83-89
- 30) *Calo L, De Ruvo E, Sette A, Sciarra L, Scioli R, Sebastiani F, Topai M, Iulianella R, Navone G, Liyo E, Gaita F.* Tachycardia-induced cardiomyopathy: Mechanism of failure and clinical implications. *J Cardiovasc Med* 2008; 138-143
- 31) *Weyn T, Stockman D, Degreef Y.* The use of ivabradine for inappropriate sinus tachycardia. *Acta Cardiol* 2011; 66(2):259-62
- 32) *Winum PF, Cayla G, Rubini M, Beck L, Messner-Pellenc P.* A case of cardiomyopathy induced by inappropriate sinus tachycardia and cured by ivabradine. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32(7):942-4
- 33) *Sette A, Martino A, Liyo E, Calò L.* Efficacy of ivabradine in a case of inappropriate sinus tachycardia and ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21(7):815-7. Epub 2010 Mar 5
- 34) *Romeo E, Grimaldi N, Sarubbi B.* A Pediatric Case of Cardiomyopathy Induced by Inappropriate Sinus Tachycardia: Efficacy of Ivabradine. *Pediatr Cardiol* 2011; 32:842-845
- 35) *Shomu B, Yash L, Pritesh P, Apurva V.* Reversal of Tachycardiomyopathy Due to Left

- Atrial Tachycardia by Ivabradine. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22:340-342
- 36) Calò L, Rebecchi M, Sette A *et al.* Efficacy of ivabradine administration in patients affected by inappropriate sinus tachycardia. *Heart Rhythm* 2010; 7(9):1318-23
 - 37) Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Lavoie J, Nattel S. Prednisone prevents atrial fibrillation promotion by atrial tachycardia remodeling in dogs. *Cardiovasc Res* 2006; 69:865-75
 - 38) Dernellis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004; 25:1100-7
 - 39) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moyer LA *et al.* Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98(9):839-844
 - 40) Notarbartolo A, Davi G, Averna M, Barbagallo CM, Ganci A *et al.* Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(2):247-251
 - 41) O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 95(5):1126-31
 - 42) Vrtovec B, Okrajsek R, Golcicnik A, Ferjan M, Starc V *et al.* Atorvastatin therapy increases heart rate variability, decreases QT variability, and shortens QTc interval duration in patients with advanced chronic heart failure. *J Card Fail* 2005; 11(9): 684-690
 - 43) Welzig CM, Shin DG, Park HJ, Kim YJ, Saul JP *et al.* Lipid lowering by pravastatin increases parasympathetic modulation of heart rate: Galpha(2), a possible molecular marker for parasympathetic responsiveness. *Circulation* 2003; 108(22):2743-46
 - 44) Abuissa H, O'Keefe JH, Bybee KA. Statins as antiarrhythmics: a systematic review. Part II. *Clin Cardiol* 2009; 32(10):549-552
 - 45) Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279(20):1643-50
 - 46) Yamada T, Node K, Mine T, Morita T, Kioka H *et al.* Long-term effect of atorvastatin on neurohumoral activation and cardiac function in patients with chronic heart failure: a prospective randomized controlled study. *Am Heart J* 2007; 153(6):1055 e1051-58
 - 47) Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(4):642-648
 - 48) Mitchell LB, Powell JL, Gillis AM, Kehl V, Hallstrom AP. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(1):81-87
 - 49) Chiu JH, Abdelhadi RH, Chung MK, Gurm HS, Marrouche NF *et al.* Effect of statin therapy on risk of ventricular arrhythmia among patients with coronary artery disease and an implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol* 2005; 95(4):490-491
 - 50) Abuissa H *et al.* Statins as antiarrhythmics: a systematic review Part 1. *Clin Cardiol* 2009; 32 (10):544-548
 - 51) Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R *et al.* Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92(12):1379-83
 - 52) Aranki SF, Shaw DP, Adams DH *et al.* Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996; 94(3):390-397
 - 53) Marin F, Pascual DA, Roldan V *et al.* Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2006; 97(1):55-60
 - 54) Dotani MI, Elnicki DM, Jain AC, Gibson CM. Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcomes after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2000; 86(10):1128-30, A1126
 - 55) Patti G, Chello M, Candura D *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* 2006; 114(14):1455-61
- 56) *Amar D, Zhang H, Heerdt PM, Park B, Fleisher M, Thaler HT.* Statin use is associated with a reduction in atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery independent of C-reactive protein. *Chest* 2005; 128(5):3421-27
 - 57) *Siu CW, Lau CP, Tse HF.* Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003; 92(11):1343-45
 - 58) *Tveit A, Grundtvig M, Gundersen T et al.* Analysis of pravastatin to prevent recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2004; 93(6):780-782
 - 59) *Ozaydin M, Varol E, Aslan SM et al.* Effect of atorvastatin on the recurrence rates of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2006; 97(10):1490-93
 - 60) *The National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Atrial Fibrillation.* Atrial fibrillation: current understandings and research imperatives. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(7):1830-34
 - 61) *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(11):840-844
 - 62) *Cha YM, Redfield MM, Shen WK, Gersh BJ.* Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: a vicious electromechanical cycle. *Circulation* 2004; 109(23):2839-43
 - 63) *Ehrlich JR, Nattel S, Hohnloser SH.* Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13(4):399-405
 - 64) *Hanna IR, Heeke B, Bush H et al.* Lipid-lowering drug use is associated with reduced prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Heart Rhythm* 2006; 3(8):881-886
 - 65) *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico.* Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354:447-55
 - 66) *Marchioli R, Barzi F, Bomba E et al.* Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105:1897-903
 - 67) *Marchioli R, on behalf of GISSI-Prevenzione Investigators.* Treatment with polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione trial. *Eur Heart J* 2001; 3:D85-96
 - 68) *Macchia A, Levantesi G, Franzosi MG et al, for the GISSI-Prevenzione Investigators.* Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:904-09
 - 69) *Marchioli R, Levantesi G, Macchia et al, for the GISSI-Prevenzione Investigators.* Antiarrhythmic mechanisms of n-3 PUFA and the results of the GISSI-Prevenzione trial. *J Membrane Biol* 2005; 206:117-28
 - 70) *Wang C, Harris WS, Chung M et al.* N-3 fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:5-17
 - 71) *He K, Song Y, Daviglius ML, Liu et al.* Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004; 35:1538-42
 - 72) *He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P.* Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality. A meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004; 109:2705-11
 - 73) *Mozaffarian D, Rimm EB.* Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006; 296:1885-99
 - 74) *London B, Albert C, Anderson ME et al.* Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias:

- prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office Of Dietary Supplements. Omega-3 Fatty Acids and their Role in Cardiac Arrhythmogenesis: Workshop. *Circulation* 2007; 116:e320-35
- 75) *Di Stasi D, Bernasconi R, Marchioli R et al.* Early modifications of fatty acid composition in plasma phospholipids, latelets and mononucleates of healthy volunteers after low doses of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:183-90
 - 76) *Arterburn LM, Hall EB, Oken H.* Distribution, interconversion, and dose response of n 3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (suppl):1467S-76S
 - 77) *Hibbeln JR, Nieminen LRG, Blasbalg TL, Riggs JA, Lands WEM.* Healthy intakes of n 3 and n 6 fatty acids: stimations considering worldwide diversity. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(suppl):1483S-93S
 - 78) *Tavazzi L, Maggioni AP, Marchiorli R et al.* Effect of n-3 polynsaturated fatty acid in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF Trial): a randomized trial. *Lancet* 2008; 372:1223-30
 - 79) *Sakabe M, Shiroshita-Takeshita A, Maguy A et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation associated with heart failure but not atrial tachycardia remodeling. *Circulation* 2007; 116:2101-09
 - 80) *Savelieva I, Camm J.* Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5:30-41
 - 81) *Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberti F, Loricchio ML, de Ruvo E, Meo A, Pandozi C, Staibano M, Santini M.* N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1723-28
 - 82) *Jenkins DJA, Josse AR, Beyene J et al.* Fish-oil supplementation in patients with implantable cardioverter defibrillators: a meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178:157-64
 - 83) *Leaf A, Albert CM, Josephson M et al, for the Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators.* Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; 112:2762-68
 - 84) *Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ et al, for the SOFA Study Group.* Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA* 2006; 295:2613-19
 - 85) *Raitt MH, Connor WE, Morris C et al.* Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293:2884-91