

# 慢性非弁膜症性心房細動における アンジオテンシン受容体拮抗薬の電氣的除細動後 の洞調律維持効果についての前向き試験

Effects of ARB (Telmisartan) on Maintaining Sinus Rhythm after Electrical Cardioversion for Chronic Atrial Fibrillation - Prospective Study

江神 康之\* 西野 雅巳 原 正彦 中谷 晋平 橋本 光人 山上 喜由 松岡 研 加藤 弘康 習田 龍  
山口 仁史 田中 健二郎 田内 潤 山田 義夫

Yasuyuki EGAMI, MD\*, Masami NISHINO, MD, PhD, FJCC, Masahiko HARA, MD, Shimpei NAKATANI, MD,  
Akihito HASHIMOTO, MD, Kiyoshi YAMAGAMI, MD, Ken MATSUOKA, MD, Hiroyasu KATO, MD, Ryu SHUTTA, MD,  
Hitoshi YAMAGUCHI, MD, PhD, Kenjiro TANAKA, MD, Jun TANOUCHE, MD, PhD, FJCC, Yoshio YAMADA, MD, PhD

大阪労災病院循環器科

## 要 約

**目的** 近年の心房細動治療において、レニン-アンジオテンシン系抑制薬が心房細動の発症基質の生成を抑制する「upstream approach」として注目されている。今回、我々は慢性非弁膜症性心房細動症例において、電氣的除細動（EC）後の洞調律維持に対するアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）の効果について前向き無作為試験にて検討した。

**方法** 本研究の対象は来院時に心房細動を呈しており、24時間Holter心電図で心房細動が確認され、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、ARB、抗不整脈薬が投与されていない非弁膜症性心房細動症例で、これらが無作為にARB（Telmisartan 20 mg/日）を投与する群（ARB group）と投与しない群（non-ARB group）に割り付けした。ECは割り付け後から3週間以上経過した後に施行された。EC後の抗不整脈薬には全例にCibenzoline（200-300 mg/日）を使用した。心房細動の再発をend pointとし、Kaplan-Meier法を用いて心房細動再発回避率を計算し、両群間にて比較検討した。

**結果** 今回の研究では27例が登録され、解析可能であった症例は20例（ARB groupは9例、non-ARB groupは11例）であった。患者背景は両群間で有意差を認めなかった。Kaplan-Meier法による心房細動再発回避率は、ARB groupで有意に高かった（66.7% vs. 24.2%,  $p = 0.01$ ）。

**結論** 慢性非弁膜症性心房細動に対するupstream approachとしてのARB（Telmisartan）前投与は電氣的除細動後の洞調律維持に有用であると考えられた。

<Keywords> Atrial fibrillation  
Arrhythmias

ACE inhibitor  
treatment of (ARB)

J Cardiol Jpn Ed 2008; 1: 76-82

## はじめに

AFFIRM試験<sup>1)</sup>の後、心房細動治療におけるリズムコントロールの意義について疑問視されることが多くなってきたが、AFFIRM試験のサブ解析では予後改善因子として抗凝固療法がなされていること、洞調律であることがあげられた<sup>2)</sup>。

そこで、我々は十分な抗凝固療法がなされており、副作用が少なく、より長期に洞調律維持が可能となる薬剤があれば、心房細動治療の新たな治療法になりえると仮説を立てた。Ⅲ群抗不整脈薬であるAmiodaroneは電氣的除細動後の洞調律維持に高い有用性があることが示されているが<sup>3)</sup>、肺線維症などの重篤な心外副作用が報告されている<sup>4,5)</sup>。

最近、心房細動の発症基質を抑制する「upstream approach」が注目されている。Goetteら<sup>6)</sup>は心房細動患者の心房筋において心房の線維化をきたすもとなるErk (extra-

\* 大阪労災病院循環器科

591-8025 堺市北区長曾根町 1179-3

E-mail: egami@orh.go.jp

2007年8月16日受付, 2008年1月18日改訂, 2008年1月21日受理

cellular signal-regulates kinase) の発現が亢進していることを示し、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬が Erk の発現を抑制することを報告した。また、Madridら<sup>7)</sup>は Amiodarone にアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) である Irbesartan を併用することで、有意に心房細動再発が抑制されたことを報告した。

今回、我々は慢性非弁膜症心房細動症例に対して電気的除細動前に ARB を投与し、洞調律維持における ARB の効果について前向き無作為試験にて検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

本研究は75歳未満の自覚症状を伴う持続性非弁膜症性心房細動に対して電気的除細動が予定された患者を対象とした。この研究において持続性心房細動の定義は初回来院時の12誘導心電図が心房細動で、24時間Holter心電図でも心房細動の持続が確認され、再診時の12誘導心電図で心房細動を呈しており、かつ2週間以上の心房細動罹患歴を有することとした。弁膜症性心房細動症例、甲状腺機能亢進症例、開心術後症例、電気的除細動既往症例、ワーファリン内服困難例、維持透析施行例、腎機能障害 (血清クレアチニン >1.5 mg/dl) 合併例、ペースメーカー挿入症例、心機能低下症例 (左室駆出率 <45%)、すでに ACE 阻害薬、ARB を内服している症例は本研究から除外した。患者の本研究参加にあたっては、無作為割り付け前に患者本人からインフォームドコンセントを得た。

### 2. プロトコール

本研究は単独施設無作為比較試験で、無作為割り付けまでの間に24時間Holter心電図 (自由行動下血圧測定付)、胸壁心エコー検査を施行し、前述の選択基準を満たすことを確認した。本研究に対する同意が得られた後に、再度12誘導心電図にて心房細動が持続していることを確認し、対象を ARB group と non-ARB group に無作為に割り付けした。割り付け後、ARB group には Telmisartan (20 mg/日) を使用した。自由行動下血圧測定の結果で平均収縮期血圧が140 mmHg 以上、もしくは平均拡張時血圧が90 mmHg 以上であれば、ACE 阻害薬、ARB 以外の降圧治療薬を使用することとした。また、割り付け終了時から全症例に対してワーファリンによる抗凝固療法を開始し、international normalized ratio (INR) が1.5から2.5になるようにコント

ロールした。電気的除細動はTelmisartan投与後3週間以上経過し、かつ、INRが適切な治療域に保たれてから約3週間後に計画された。

### 3. 心エコー検査

電気的除細動前の経胸壁心エコー検査で、左室拡張末期径 (Dd)、左室収縮末期径 (Ds)、左室駆出率 (EF)、左房径 (LAD)、僧帽弁閉鎖不全症 (MR grade: 0, 1, 2, 3) および、三尖弁閉鎖不全症 (TR grade: 0, 1, 2, 3) を計測し、除細動直前の経食道心エコー検査で左心耳内血流速を計測した。

### 4. 電気的除細動

電気的除細動に先立ち、全症例に対して経食道心エコー検査を施行し、左心房内に血栓がないことを確認した。電気的除細動直前に安静臥床にて採血を行い、血漿心房ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 濃度を測定した。プロポフォールによる静脈麻酔の後に電気的除細動を施行した。電気的除細動時のパドルの位置は apex-anterior position とした。除細動プロトコールは心電図 R 波同期下に除細動エネルギーを200 J (単相性放電) に設定し、無効の場合は300 J、360 J まで増加させた。360 J にても洞調律に復帰しない場合は静注の抗不整脈薬を使用し、再度360 J にて除細動を試みた。電気的除細動後に洞調律が得られない場合、もしくは1時間以内に心房細動に復帰する場合を除細動不成功とし、本研究から除外した。また、入院中の心房細動の再発に対しては静注抗不整脈薬あるいは、電気的除細動にて洞調律に復帰させた。

### 5. 抗不整脈薬

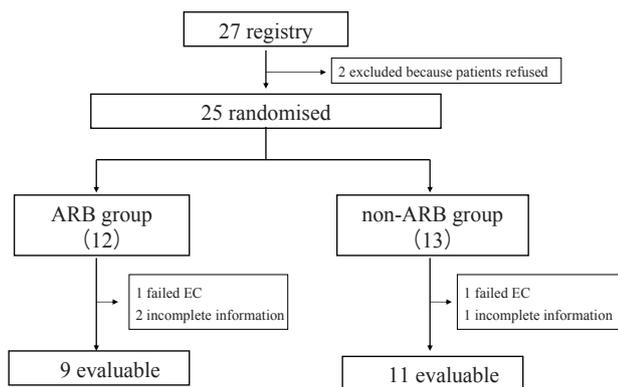
電気的除細動後の内服抗不整脈薬には Cibenzoline (200-300 mg/日) を使用した。Cibenzoline は70歳以上では200 mg/日、70歳未満では300 mg/日とした。

### 6. Follow up

経過観察は退院後2週、4週、6週、8週、12週、16週、24週、48週後に行った。外来での診察時に12誘導心電図を施行し、心房細動の再発の有無を検査した。また、患者が動悸を含めた心症状を訴えたときは来院してもらい、心房細動が認められなくても症状から心房細動の再発が疑われた場合は24時間Holter心電図を施行した。

### 7. 統計解析

統計解析には StatView J-5.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いた。各数値は平均±標準偏差で表記した。連続変数の対応のない2群間の比較には unpaired-t 検定を、



**Fig. 1** Schema of study design.  
ARB: angiotensin receptor blocker.

非連続変数の出現頻度の比較には $\chi^2$ 独立性の検定をそれぞれ用いて $p < 0.05$ を有意差の判定とした。また、外来診察時の心電図で心房細動を呈している場合、明らかに心房細動時の症状が出現した場合、24時間Holter ECGにて1時間以上持続する心房細動が認められた場合を心房細動再発とし、ARB groupとnon-ARB groupの心房細動再発回避率はKaplan-Meier法で計算し、Log-rank法を用いて両群間の比較を施行した。

## 結果

### 1. 患者背景

2005年4月から2006年9月の間に患者登録を行い、27名が登録された。登録後、本研究への選択基準を満たした25名はARB投与群 (ARB group) とARB非投与群 (non-ARB group) のいずれかに割り付けられた (ARB group 12例, non-ARB group 13例)。この中で、追跡不能例がARB group 2例, non-ARB group 1例, 電気的除細動不成功例がARB group 1例, non-ARB group 1例で、これらは今回の試験から除外された。従って解析可能症例は20例 (ARB group 9例, non-ARB group 11例) であった (Fig. 1)。

両群間で年齢, 性別, 心房細動罹患歴, 体表面積 (BSA), 平均収縮期血圧, 平均拡張期血圧, 平均心拍数, ANP, BNPに有意差を認めなかった。また, 基礎疾患 (冠動脈疾患, 心不全入院歴, 心筋症, 高血圧, 糖尿病), 内服薬 ( $\beta$ ブロッカー, ジギタリス製剤, カルシウム拮抗薬) について

も両群で有意差を認めなかった (Table 1)。

### 2. 除細動前心エコー検査

電気的除細動前に施行した各心エコーパラメータ (Dd, Ds, EF, LAD, MR grade, TR grade) においては両群間で有意差を認めなかった (Table 2)。左房径は両群ともに拡大を認めたが ( $47 \pm 6$  mm vs.  $50 \pm 4$  mm,  $p = \text{ns}$ ) が, 左室径, 左室駆出率は両群ともに正常範囲内であった。

### 3. 電気的除細動

電気的除細動によって25例中23例 (92%) が洞調律復帰に成功した。最終的に対象となった20例において電気的除細動に要したエネルギー量は両群間で有意差を認めなかった ( $464 \pm 267$  J vs.  $401 \pm 247$  J,  $p = \text{ns}$ )。電気的除細動の際, 静注の抗不整脈薬を使用したものはARB group 1例, non-ARB group 1例であった。いずれの症例も静注抗不整脈薬にPilsicainide 50 mgを使用した。Pilsicainideの点滴では洞調律に復帰しなかったが, 再度電気的除細動を施行し洞調律に復帰した。入院中, 1例 (non-ARB group) において心房細動の再発を認めたが, 再度電気的除細動を施行し, 洞調律に復帰した。

### 4. 抗不整脈薬

洞調律復帰直後よりCibenzolineの内服を開始した。Cibenzoline 300 mg/日を処方されたのはARB groupでは7例, non-ARB groupでは9例 (78% vs. 82%,  $p = \text{ns}$ )。Cibenzoline 200 mg/日を処方されたのは2例, non-ARB groupでは2例 (22% vs. 18%,  $p = \text{ns}$ ) であった。

### 5. 心房細動再発

follow upが可能であった全20症例の平均follow up期間は $5 \pm 6$ ヵ月。心房細動再発例はARB groupで2例, non-ARB groupで8例であった (22% vs. 73%,  $p = 0.07$ )。Kaplan-Meier法による心房細動再発率はARB groupで有意に高かった (66.7% vs. 24.2%,  $p = 0.01$ , Log-rank test) (Fig. 2)。経過観察中の全死亡例, 心臓死, 脳梗塞発症例, 脳出血発症例は認めなかった。また, Telmisartanによると考えられる一過性の下肢浮腫を1例に認めたが, 薬剤の変更, 中止を必要とせず, 経過観察のみにて軽快した。その他の副作用は認めなかった。

### 6. follow up期間中の血圧変化

割り付け時の収縮期血圧, 拡張期血圧は両群で有意差を認めなかった (収縮期血圧:  $130 \pm 13$  vs.  $133 \pm 15$ ,  $p = \text{ns}$ , 拡張期血圧:  $74 \pm 16$  vs.  $80 \pm 13$ ,  $p = \text{ns}$ )。割付から3ヵ月

**Table 1** Baseline patients' characteristics.

|   | ARB group   | non-ARB group | <i>p</i> |
|---|-------------|---------------|----------|
| Patient ( <i>n</i> )                        | 9           | 11            |          |
| Age (y)                                     | 57 ± 13     | 64 ± 11       | 0.25     |
| sex (male)                                  | 6           | 6             | 0.67     |
| BSA (m <sup>2</sup> )                       | 1.81 ± 0.24 | 1.70 ± 0.23   | 0.30     |
| Duration fo AF (months)                     | 11 ± 16     | 11 ± 16       | 0.93     |
| SBP (mmHg)                                  | 130 ± 13    | 133 ± 15      | 0.54     |
| DBP (mmHg)                                  | 74 ± 16     | 80 ± 13       | 0.40     |
| HR (bpm)                                    | 91 ± 14     | 85 ± 6        | 0.28     |
| ANP (pg/ml)                                 | 25 ± 8      | 52 ± 29       | 0.18     |
| BNP (pg/ml)                                 | 82 ± 55     | 149 ± 67      | 0.07     |
| CAD ( <i>n</i> , %)                         | 2 (22)      | 0 (0)         | 0.18     |
| DCM ( <i>n</i> , %)                         | 1 (11)      | 1 (9)         | 0.99     |
| Prior hospitalization of HF ( <i>n</i> , %) | 1 (11)      | 3 (27)        | 0.59     |
| Hypertension ( <i>n</i> , %)                | 6 (67)      | 4 (36)        | 0.37     |
| Diabetes ( <i>n</i> , %)                    | 0 (0)       | 2 (18)        | 0.48     |
| Medications                                 |             |               |          |
| β blocker ( <i>n</i> , %)                   | 4 (44)      | 5 (45)        | 0.99     |
| Digoxin ( <i>n</i> , %)                     | 1 (11)      | 2 (18)        | 0.99     |
| Ca antagonist ( <i>n</i> , %)               | 1 (11)      | 0 (0)         | 0.45     |

Values are given as mean ± SD.

BSA: body surface area, AF: atrial fibrillation, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate, ANP: atrial natriuretic peptide, BNP: brain natriuretic peptide, CAD: coronary artery disease, DCM: dilated cardiomyopathy, HF: heart failure.

**Table 2** baseline echocardiogram.

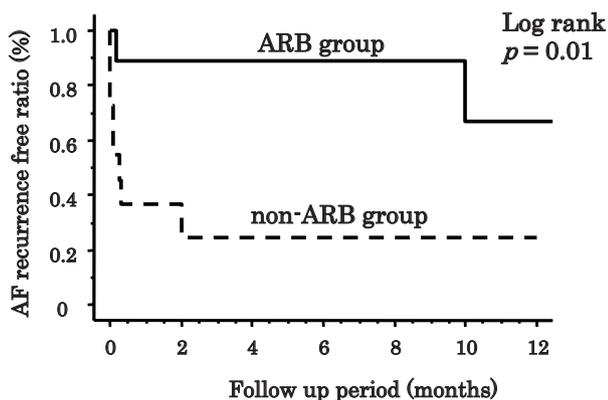
|                       | ARB group | non-ARB group | <i>p</i> |
|-----------------------|-----------|---------------|----------|
| Dd (mm)               | 52 ± 7    | 49 ± 5        | 0.29     |
| Ds (mm)               | 36 ± 7    | 31 ± 4        | 0.11     |
| EF (%)                | 61 ± 11   | 64 ± 8        | 0.57     |
| LA (mm)               | 47 ± 6    | 49 ± 4        | 0.3      |
| MR grade (0, 1, 2, 3) | 0.9 ± 0.8 | 1.3 ± 0.6     | 0.24     |
| TR grade (0, 1, 2, 3) | 1.0 ± 0.7 | 1.4 ± 0.5     | 0.2      |
| LAAV (cm/sec)         | 33 ± 11   | 26 ± 10       | 0.1      |

Values are given as mean ± SD.

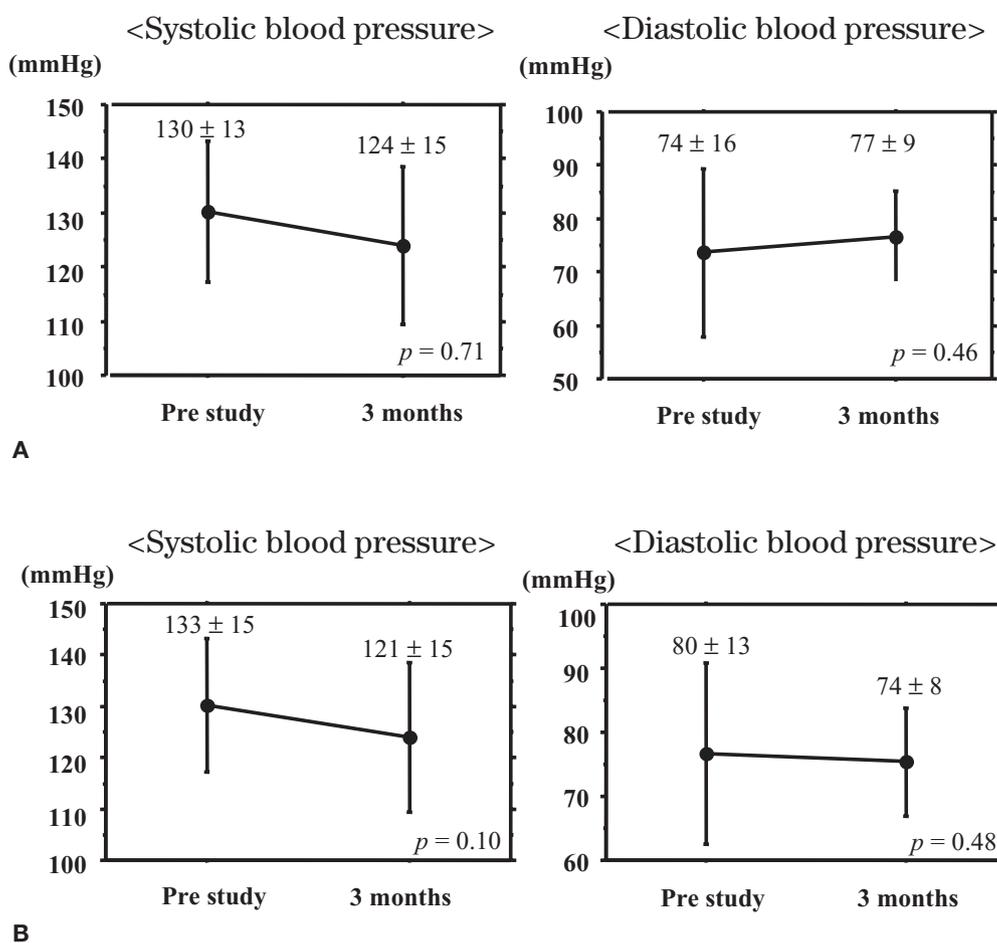
LVDd: left ventricular diastolic dimension, LVDs: left ventricular systolic dimension, EF: ejection fraction, LA: left atrial dimension, MR: mitral valve regurgitation, TR: tricuspid valve regurgitation, LAAV: left atrial appendage velocity (measured by transesophageal echocardiography).

後の収縮期血圧、拡張期血圧も両群で有意差を認めなかった(収縮期血圧:124 ± 15 vs. 121 ± 15, *p*=ns, 拡張期血圧:77 ± 9 vs. 74 ± 8, *p*=ns). また、各郡の収縮期血圧、拡

張期血圧は割り付け時と3ヵ月後で有意差を認めなかった (Fig. 3A, 3B).



**Fig. 2** AF recurrence free curve. Kaplan-Meier Cumulative AF recurrence free curves for ARB group (the straight line) and non-ARB group (the dotted line). The AF recurrence-free ratio was significantly higher in ARB group than in non-ARB group during the follow-up period (66.7% vs. 24.2%,  $p = 0.01$ , log rank test). AF: atrial fibrillation, ARB: angiotensin receptor blocker.



**Fig. 3** (A) The changes of blood pressure in ARB group. There were no significant changes of systolic blood pressure and diastolic blood pressure between pre study and 3 months in ARB group. Pre study: blood pressure at the time of registration of this study, 3 months: blood pressure at 3 months after assignment to each group. (B) The changes of blood pressure in non-ARB group. There were no significant changes of systolic blood pressure and diastolic blood pressure between pre study and 3 months in non-ARB group. Abbreviations were same as Fig. 3A.

## 考 察

今回の研究では、慢性非弁膜症性心房細動症例に対する電氣的除細動後の洞調律維持においてclass Ia 抗不整脈薬 (Cibenzoline) にARB (Telmisartan) を併用することで、抗不整脈薬単独治療に比べて副作用を発現することなく有意に長期間の洞調律を維持できることが示された。

### 1. 心房細動と電氣的、構造的リモデリング

心房細動によって起こる心房筋のリモデリングには心房細動発症後比較的早期に起こる電氣的リモデリング (イオンチャンネルやイオン交換系の発現変化に伴う心房筋の電気生理学的変化) と、それよりも遅れて出現する構造的リモデリング (心房筋の細胞変性や間質の線維化) がある<sup>8,9,10</sup>。Allessieら<sup>11</sup>は動物実験において心房細動を繰り返し誘発することで、心房細動の誘発性が高まり、持続時間も長くなる (AF begets AF) とともに、心房筋の有効不応期や活動電位時間が短縮し、有効不応期の頻度依存性が消失すること (電氣的リモデリング) を示した。また、心房細動発症早期の電氣的リモデリングには細胞内のCa濃度の上昇が関与しており、Verapamil投与により短期間な電氣的リモデリングは抑制されることが示されたが<sup>12,13</sup>、その一方でLiら<sup>14</sup>はイヌを用いた長期間の心室高頻度ペースングによる心不全モデルで、心房細動の主な原因は心房の有効不応期の短縮ではなく、間質の線維化 (構造的リモデリング) による伝導速度の低下であると報告した。

### 2. 電氣的リモデリング/構造的リモデリングとRAS系抑制薬

Nakashima<sup>15</sup>らはイヌを用いた心房高頻度ペースングモデルにおいてRAS系抑制薬が心房不応期の短縮を予防することを示した。他の研究者たちも動物実験において、RAS系抑制薬が短期的には電氣的リモデリングを抑制し<sup>16,17</sup>、電氣的リモデリングに細胞内Ca濃度が関与していることを報告した<sup>16</sup>。

構造的リモデリングのおもな特徴である心房筋の間質の線維化にはアンジオテンシンIIが深く関与しており、アンジオテンシンIIを阻害するRAS系抑制薬には構造的リモデリングの進行を抑制する効果が期待される。Kumagaiら<sup>16</sup>はイヌの心房高頻度ペースングモデルにてCandesartanが間質の線維化や心房内伝導遅延を抑制し、誘発による心房細動の持続時間を短くすることから、Candesartanの心房筋に対する主な効果は構造的リモデリングの抑制であると結論づけた。

Nakashima<sup>18</sup>らは動物実験においてOlmesartanが心房細動によって起こった構造的リモデリングを回復する (reverse-remodeling) ことを示しており、RAS系抑制薬は我々の研究対象のような左房拡大を伴った慢性心房細動症例において、構造的リモデリングの進行を抑制するだけでなく、回復させることで不整脈基質を修飾し、心房細動の再発、持続を予防すると考えられる。

### 3. 心房細動再発とRAS系抑制薬

Pedersenら<sup>19</sup>はTRACE試験において心機能の低下した心筋梗塞後の患者にACE阻害薬を使用し、心房細動の新規発症を有意に抑制したと報告し、心房細動治療におけるRAS系抑制薬が注目された。その後Madridら<sup>7</sup>は7日以上持続した心房細動症例に対してAmiodarone単独投与群と、AmiodaroneとIrbesartan (ARB) 投与群における心房細動の再発率を前向きに検討したところ、Irbesartan併用群において有意に心房細動の再発が少ないことを報告し、ヒトの心房細動治療においてARBが有効であることが示された。ただし、わが国における臨床研究はなく、今回、我々は日本人に対する心房細動治療においてARBが有効であるかを検討した。評価可能な症例数は20例と少なかったが、平均follow up期間が5±6ヵ月においてARB groupはnon-ARB groupに比べて有意に心房細動再発が抑制された。今回の研究ではnon-ARB groupにおける心房細動再発例の多くは電氣的除細動後1ヵ月以内に再発しており (再発率: ARB group vs. non-ARB group 11% vs 64%,  $p = 0.18, ns$ )、ARBは電氣的除細動後早期から心房細動再発抑制効果を発揮しうると考えられた。アンジオテンシンIIはアンジオテンシンI受容体に結合し、G蛋白を介して細胞内Ca濃度を上昇させ<sup>20</sup>、心筋の自動能亢進や撃発活動を発現し心房細動のtriggerとなる期外収縮を発生させる (initiation) ことが知られており、RAS系抑制薬が心房細動再発のinitiationにも関与する可能性が示唆された。今回のプロトコルでは抗不整脈薬の開始時期が電氣的除細動後からとなっていたため、洞調律復帰直後から数日間は抗不整脈薬の効果が不十分な症例もあり、そのことが本研究の心房細動再発率に影響した可能性も考えられるが、両群で条件は同じであり、この研究結果への影響は少ないと考えられた。

本研究は前向き無作為抽出試験ではあるが対象症例数が少なく、follow up期間も短いため、ARBの有用性を示すには症例数を増やし、さらに長期間のfollow-upデータが必要と

考えられる。また、心房細動再発の定義に主観的症状があること、無症候性心房細動の再発を検討していないことから、心房細動再発症例を過小評価している可能性が考えられた。心房細動再発の客観性をより高めるためには全症例に対して定期的に24時間Holter ECGを施行する事が望ましいと考えられた。

心房細動治療において洞調律維持の意義を証明するためには全死亡、心臓死、脳梗塞の発症率などを含めた検討が必要である。また本研究ではARBの開始時期についての検討がなされていないが、少なくとも3週間のARB投与で有効な可能性が示された。ARB開始時期の違いによる検討がなされれば、より臨床的に有用であると考えられた。

## 結 論

慢性非弁膜症性心房細動に対するupstream approachとしてのARB (Telmisartan) 前投与は電氣的除細動後の洞調律維持に有用であると考えられた。

## 文 献

- 1) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD, Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-1833.
- 2) Epstein AE. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; 109: 1509-1513.
- 3) AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 20-29.
- 4) Dusman RE, Stanton MS, Miles WM, Klein LS, Zipes DP, Fineberg NS, Heger JJ. Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation* 1990; 82: 51-59.
- 5) Pitcher WD. Amiodarone pulmonary toxicity. *Am J Med Sci* 1992; 303: 206-212.
- 6) Goette A, Staack T, Röcken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansoerge S, Klein HU, Lendeckel U. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1669-1677.
- 7) 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 patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: A prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331-336.
- 8) Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415: 219-226.
- 9) Nattel S. Therapeutic implications of atrial fibrillation mechanisms: can mechanistic insights be used to improve AF management? *Cardiovasc Res* 2002; 54: 347-360.
- 10) Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 230-246.
- 11) Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goat. *Circulation* 1995; 92: 1954-1968.
- 12) Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation: time course and mechanisms. *Circulation* 1996; 94: 2968-2974.
- 13) Tieleman RG, De Langen CDJ, Van Gelder IC, de Kam PJ, Grandjean J, Bel KJ, Wijffels MCEF, Allesie MA, Crijns HJGM. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 1997; 95: 1945-1953.
- 14) Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999; 100: 87-95.
- 15) Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 2612-2617.
- 16) Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2197-2204.
- 17) Shinagawa K, Mitamura H, Ogawa S, Nattel S: Effects of inhibiting Na(+)/H(+)-exchange or angiotensin converting enzyme on atrial tachycardia-induced remodeling. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 438-446.
- 18) Nakashima H, Kumagai K. Reverse-remodeling effects of angiotensin II type 1 receptor blocker in a canine atrial fibrillation model. *Circ J* 2007; 71: 1977-1982.
- 19) Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376-380.
- 20) Lanier SM, Malik KU. Attenuation by prostaglandins of the facilitatory effect of angiotensin II at adrenergic prejunctional sites in the isolated Krebs-perfused rat heart. *Circ Res* 1982; 51: 594-601.

