

Migotanie przedsionków: możliwe interwencje w układzie renina-angiotensyna-aldosteron

Atrial fibrillation: potential therapeutic interventions in the renin-angiotensin-aldosterone system

Rafał Dąbrowski, Hanna Szwed

Instytut Kardiologii, Warszawa

Kardiol Pol 2007; 65: 440-445

Według oszacowań, migotanie przedsionków (AF) występuje u 5% ludzi w wieku >65. roku życia. W populacji >80. roku życia odsetek ten się podwaja i wynosi >10% [1]. Migotanie przedsionków jest arytmia trudną do leczenia i powoduje wiele niekorzystnych procesów, w tym postęp niewydolności serca. Po roku trwania arytmii niewydolność serca może się rozwinąć średnio u 7,8%, a po 5 latach u 20% chorych z AF [2]. Z drugiej strony sama niewydolność serca usposabia do wystąpienia AF. Ten rodzaj zaburzeń rytmu może być zarówno przyczyną, jak i skutkiem także innych chorób. Migotanie przedsionków jest przyczyną 15% udarów ośrodkowego układu nerwowego. Stanowi istotne obciążenie dla chorych – zarówno w aspekcie zdrowotnym, jak i ekonomicznym – oraz dla lekarzy – pod względem klinicznym i terapeutycznym. Coraz większa liczba interwencji w tym zakresie zwiększa dodatkowo wydatki na opiekę zdrowotną. Migotanie przedsionków pogarsza istotnie jakość życia, zakłócając codzienne funkcjonowanie i powodując problemy psychiczne związane także z koniecznością pilnych i częstych kontaktów z lekarzem i z leczeniem szpitalnym.

Czynniki ryzyka

Poszerzająca się wiedza na temat AF przynosi identyfikację i ocenę czynników ryzyka. Najważniejsze z nich to: niewydolność serca (ryzyko względne, RR: 6,1–8,1), wady zastawkowe (RR: 2,2–3,6), nadciśnienie tętnicze (duże rozpowszechnienie, RR: 1,7–1,8), choroba wieńcowa (zawał serca, leczenie operacyjne), poszerzenie jam przed-

sionków, przewlekłe serce płucne, otyłość [3, 4]. Istotnym czynnikiem obciążającym jest proces starzenia się serca oraz związane z tym włóknienie i niekorzystne zmiany w obrębie tkanki łącznej. Innymi czynnikami ryzyka są: niewydolność nerek, choroby nowotworowe, niedokrwistość, choroby tarczycy, spożywanie nadmiernych ilości alkoholu, choroby psychiczne (depresja). Wykazano, że zwiększona amplituda i czas trwania zatamka P w EKG może wskazywać na wzrost ryzyka napadu AF [5]. Są koncepcje, aby pacjentów z AF dzielić na chorych ze stabilnym wymiarem lewego przedsionka (LA) oraz postępującym poszerzeniem jamy LA. Ta druga grupa w największym stopniu korzystałaby z leczenia ablacją.

Często cytowane jest twierdzenie zaczerpnięte z tytułu eksperymentalnej pracy Wijffelsa, że: „migotanie przedsionków rodzi migotanie przedsionków” (ang. *AF begets AF*) [6]. Po wystąpieniu tej arytmii dochodzi do przebudowy w obrębie przedsionków i komór na kilku poziomach, a przebudowa ta stanowi substrat do utrwalania się arytmii i rosnących trudności z jej przerywaniem. Można tu mówić o przebudowie neurohormonalnej, elektrycznej i strukturalnej.

Zmiany neurohormonalne prowadzą do zwiększenia stężenia hormonów natriuretycznych: mózgowego (BNP) [7] i przedsionkowego (ANP) [8]. Zaobserwowano zwiększenie aktywacji adrenergicznej oraz wielopoziomowej aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) [4]. Wzrost poziomu aldosteronu może odpowiadać za włóknienie i wiele innych niekorzystnych procesów, o czym poniżej.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Rafał Dąbrowski, II Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel./faks: +48 22 844 95 10, e-mail: rafal.dabrowski@epf.pl

Praca wpłynęła: 30.11.2006. Zaakceptowana do druku: 04.12.2006.

W trakcie przebudowy elektrycznej dochodzi do skrócenia okresu skutecznej refrakcji przedsionków (AERP) i utraty jego zależności od częstotliwości rytmu serca z powodu skrócenia potencjału czynnościowego w mechanizmie zmniejszenia aktywności kanałów wapniowych typu L nawet do 70%. W pewnym stopniu przeciwdziała to przeładowaniu jonami wapnia komórek w czasie tachykardii przedsionkowej [9]. Skrócenie refrakcji stwarza sprzyjające warunki do powstania obwodów *reentry*. Ostabieniu ulegają też repolaryzacyjne prądy potasowe I_{to} , a nasileniu prądy depolaryzacyjne I_{Na} i I_{NCX} [10]. Dochodzi do zmian w obrębie dokomórkowych prostujących (*rectifier*) prądów potasowych I_{K1} i aktywowanych przez nerw błędny prądów zależnych od acetylocholiny I_{KACh} [11]. Stan tych prądów wpływa na potencjał spoczynkowy i repolaryzację potencjału czynnościowego. Ich farmakologiczna modyfikacja może mieć znaczenie kliniczne, ponieważ w modelach eksperymentalnych stwierdzono, że selektywny antagonisty kanału potasowego zależnego od acetylocholiny przerywał AF [12]. Swoistej przebudowie ulega też węzeł zatokowy, czego wyrazem są pauzy po przywróceniu rytmu zatokowego.

Efektom przebudowy strukturalnej są procesy powiększenia jam przedsionków, przerastania miocytów, zaburzeń kurczliwości i nasilonego włóknienia [4].

Włóknienie interstycjalne ma istotne znaczenie jako substrat arytmii w niewydolności serca. Jest ono poprzedzone zwiększoną aktywnością metaloproteinaz macierzy i cytokin, takich jak czynnik wzrostu beta-1 (TGF- β -1). Równolegle dochodzi do zwiększonej ekspresji kolagenu I i III, *up-regulation* metaloproteinazy-2 i *down-regulation* tkankowego inhibitora metaloproteinazy TIMP-1. Interesujące jest, że w eksperymentalnych modelach niewydolności serca silniejsze procesy apoptozy, śmierci komórek, aktywacji kinaz białkowych aktywowanych przez mitogeny oraz nacieków komórek zapalnych dotyczą przede wszystkim przedsionków, a nie komór [13].

Profilaktyka wystąpienia AF

W postępowaniu z chorym z napadowym, przetrwałym czy utrwalonym AF przed zastosowaniem leczenia antyarytmicznego celowa jest maksymalna korekcja potencjalnych substratów arytmii. Należy zwrócić uwagę na optymalne leczenie niewydolności serca, skuteczne postępowanie zmierzające do poprawy warunków hemodynamicznych u chorych z wadami zastawkowymi, leczenie nadciśnienia tętniczego, niedopuszczanie do nadmiernej tachykardii spoczynkowej i w razie konieczności zgodne ze wskazaniami leczenie stałą stymulacją. Ważnym elementem postępowania jest prawidłowe leczenie choroby wieńcowej (lek beta-adrenolityczny, inhibitor

konwertazy angiotensyny – ACE-I, statyna, kwas acetylosalicylowy), niewydolności nerek, cukrzycy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz innych chorób towarzyszących, w tym choroby nowotworowej, zaburzeń tarczycy, niedokrwistości. Należy zwrócić uwagę na korekcję możliwych obciążeń psychicznych (depresja, nerwica), stylu życia pacjenta: stresy, używki, tryb pracy i wypoczynku, nadużywanie alkoholu, zaburzenia elektrolitowe.

Przesłanki teoretyczne zastosowania blokady układu RAA i wyniki badań eksperymentalnych

Ostatnie lata zweryfikowały negatywnie długotrwałe stosowanie leków antyarytmicznych z grupy I i III wg klasyfikacji Vaughana Williamsa w aspekcie skuteczności i działań niepożądanych, w tym proarytmii. Obecnie coraz większe znaczenie przywiązuje się do poszukiwania substratu arytmii oraz oddziaływania terapeutycznego właśnie na ewentualną przyczynę zaburzeń rytmu. Sukcesy elektrofizjologii inwazyjnej w dużym stopniu pozwoliły na identyfikację i leczenie przyczyn nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu, jednak w wypadku leczenia AF zabiegi te są szczególnie skomplikowane, wymagają drogiego specjalistycznego sprzętu i często dalszego postępowania terapeutycznego (wszczepienia układu stymulującego serce). Ich skuteczność ocenia się na 70–90%. Rutynowo stosowane leki antyarytmiczne, obok leków beta-adrenolitycznych: propafenonu, amiodaronu, sotalolu, flekainidu, wspomagająco digoksyny, mają ograniczoną skuteczność i tolerancję przy długotrwałym stosowaniu. Dlatego celowe jest poszukiwanie nowych możliwości terapeutycznych, zwiększających skuteczność postępowania leczniczego.

W stanach chorobowych, takich jak nadciśnienie i niewydolność serca, AF może być konsekwencją patologicznej modulacji sygnałów międzykomórkowych [14]. Biorąc pod uwagę korzystne działanie leków modyfikujących funkcje układu RAA na schorzenia będące czynnikami ryzyka arytmii (niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa), logiczne jest przypuszczenie, że zastosowanie tych leków wpłynie na zmniejszenie ryzyka wystąpienia arytmii. Potencjalne mechanizmy ich działania to hamowanie przebudowy strukturalnej poprzez poprawę parametrów hemodynamicznych lewej komory (LV) i przedsionków, redukcja naprężenia przedsionków (ang. *atrial stretch*), hamowanie włóknienia, zapobieganie przebudowie neurohormonalnej oraz bezpośredni wpływ na kanały jonowe [15].

Jakie są podstawy teoretyczne takiego przypuszczenia? Jak wykazano, dłużej trwające AF powoduje zmiany strukturalne w obrębie przedsionków prowadzące do zwiększonej aktywności IV peptydazy dipeptydylowej

oraz wzrostu ekspresji konwertazy angiotensyny i aldosteronu. Równocześnie spada poziom bradykininy [16]. Nakashima i wsp. wykazali w badaniach eksperymentalnych, że angiotensyna II wpływa na elektryczną przebudowę przedsionka [17]. Powoduje nasilenie prądu wapniowego przez kanały L dzięki aktywacji kinazy proteinowej C i fosforylacji tych kanałów [18]. Dochodzi też do hamowania prądów potasowych, co ma niekorzystny wpływ na poziom plateau potencjału czynnościowego oraz repolaryzację [19]. Angiotensyna II hamuje także przewodzenie w węźle przedsionkowo-komorowym, co może powodować zwiększenie ryzyka występowania komorowych zaburzeń rytmu w mechanizmie *reentry* [20]. Innym niekorzystnym skutkiem działania angiotensyny II jest nasilenie uwalniania noradrenaliny z przedsionkowych nerwów współczulnych poprzez aktywację okołowęzłowych receptorów AT-1 oraz zmniejszenie gęstości receptorów beta-adrenergicznych [21, 22]. Jest to dowód na współzależność pomiędzy układem adrenergicznym i układem RAA. Angiotensyna II powoduje aktywację fibroblastów, promuje syntezę TGF- β -1. Dochodzi do gromadzenia kolagenu i dalszej strukturalnej przebudowy struktur serca. Postęp interstycjalnych zmian prowokowanych przez kinazy MAP zwiększa ryzyko wystąpienia AF. Zwiększona ekspresja sercowej angiotensyny II powoduje poszerzenie jam przedsionków i włóknienie [15] (Tabela I).

Aldosteron jest syntetyzowany w korze nadnerczy przy udziale syntazy aldosteronu, której aktywność regulowana jest przez angiotensynę II. Inne, obok angiotensyny II, czynniki wyzwalające procesy syntezy aldosteronu to jony potasu, kortykotropina i endotelina [23, 24]. Obok znanego działania hipertensyjnego aldosteronu, badania eksperymentalne wykazały jego istotny wpływ nasilający przerost, włóknienie i martwicę komórek mięśnia przedsionków i komór oraz uszkodzenie śródbłonna i ścian naczyń. Aldosteron stymuluje syntezę kolagenu I i III oraz fibroblastów w mechanizmie aktywacji lokalnych receptorów dla mineralokortykoidów. Pośrednio aldosteron może także indukować proliferację komórek i włóknienie w mechanizmie wzrostu stężenia receptorów AT-1, zwiększonej

Tabela I. Działanie proarytmiczne angiotensyny II

- nasilenie prądów wapniowych przez kanały L (aktywacja kinazy proteinowej C i fosforylacji kanałów)
- hamowanie prądów potasowych
- hamowanie przewodzenia w węźle przedsionkowo-komorowym
- wzrost uwalniania noradrenaliny z przedsionkowych nerwów współczulnych
- zmniejszenie gęstości receptorów beta-adrenergicznych
- aktywacja fibroblastów, wzrost syntezy kolagenu (kinazy MAP): strukturalna przebudowa jam serca (włóknienie, przerost)
- poszerzenie jam przedsionków i komór

lokalnej ekspresji konwertazy angiotensyny oraz poprzez endotelinę i PAI-1. Aldosteron promuje też procesy zapalne i stres oksydacyjny [24–26]. Potencjalnie arytmogenne mechanizmy działania aldosteronu to hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny, upośledzenie czynności baroreceptorów, zwiększenie ich wrażliwości na katecholaminy i związane z tym zmniejszenie zmienności rytmu zatokowego. W sumie: następuje pobudzenie układu współczulnego i zmniejszenie aktywności przywspółczulnej. Istotna jest powodowana przez ten hormon utrata potasu i magnezu [23, 27].

Korzystne działania ACE-I wynikają przede wszystkim z zahamowania syntezy angiotensyny II, czego bezpośrednim skutkiem jest obniżenie ciśnienia krwi, poprawa podatności dużych naczyń, redukcja przerostu i prewencja przebudowy LV. Dochodzi do zmniejszenia obciążenia następczego i skurczowego naprężenia LV. Dodatkowo redukcji ulega ciśnienie i naprężenie ścian przedsionków oraz stopień niedomykalności mitralnej. Zmniejsza się stężenie katecholamin we krwi i w mięśniu sercowym. Wykazano, że leki te mają działanie przeciwzapalne i antyoksydacyjne, powodują wzrost poziomu bradykininy i prostaglandyn, zwiększają aktywność przywspółczulną i hamują aktywność aldosteronu [15]. U chorych z utrwalonym AF, ACE-I zmniejszają ekspresję i stężenie kinaz proteinowych Erk1/Erk2 aktywujących proces włóknienia [16].

Wyniki badań eksperymentalnych na psach z niewydolnością serca (szybka stymulacja komór przez 5 tygodni) dowiodły, że podawanie enalaprylu zmniejsza włóknienie i przebudowę przedsionków serca oraz redukuje ryzyko wystąpienia AF w stanach niewydolności serca, co wskazuje na rolę układu RAA w procesie przebudowy przedsionków [28].

Wykorzystując eksperymentalny model szybkiej stymulacji przedsionków, Nakashima i wsp. oceniali wpływ podania dożylnego kandesartanu, kaptoprylu i angiotensyny II na AERP. Zarówno kaptopryl, jak i kandesartan zapobiegały skróceniu AERP, natomiast angiotensyna II spowodowała wybitne skrócenie AERP oraz opóźnienie powrotu AERP do wartości wyjściowych [17]. W innym badaniu, u psów poddanych szybkiej stymulacji komorowej w celu wywołania niewydolności serca podanie enalaprylu spowodowało zmniejszenie heterogenności przewodzenia oraz redukcję czasu trwania AF i stopnia włóknienia w obrębie przedsionków [29].

Potencjalnie korzystne działania blokerów receptorów dla angiotensyny (ARB) to zapobieganie niekorzystnym zmianom w obrębie kanałów jonowych, stabilizacja stężenia elektrolitów, prewencja przeładowania komórek jonami wapnia i zmniejszenie stopnia rozciągnięcia ścian przedsionka, redukcja ciśnienia końcoworozkurczowego w LV i prewencja włóknienia kardiomiocytów [30].

Dowody kliniczne

Inhibitory konwertazy angiotensyny

Retrospektywna analiza 10 926 chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych ACE-I lub antagonistami wapnia wskazała na istotnie mniej napadów AF w grupie leczonej ACE-I (RR: 0,85%) po okresie 4,5-letniej obserwacji [31].

W analizach retrospektywnych badania SOLVD, w którym udowodniono istotne korzyści leczenia enalaprylem chorych z niewydolnością serca, stwierdzono 18,6% redukcję wystąpienia AF w grupie leczonej ACE-I w stosunku do placebo w 2,9-letnim okresie obserwacji [32]. Kolejne doniesienie z badania SOLVD wskazało na znacznie mniejszą liczbę hospitalizacji z powodu tachyarytmii przedsionkowych w trakcie leczenia enalaprylem [33]. W subanalizie badania TRACE, w którym oceniano wpływ leczenia trandolaprylem chorych z ostrym zawałem serca (MI), wykazano, że profilaktyczne podawanie ACE-I, obok zmniejszenia śmiertelności, redukowało także ryzyko wystąpienia AF o 55%: 5,3% vs 2,8%, ($p < 0,05$; HR 0,45) [34].

Utrzymanie rytmu zatokowego po kardiowersji elektrycznej

W analizie retrospektywnej wyników badania AFFIRM wykazano mniej kolejnych napadów AF w grupie chorych z kontrolą rytmu leczonych ACE-I z powodu niewydolności serca [35].

W badaniu prospektywnym porównywano leczenie amiodaronem oraz amiodaronem i enalaprylem 4 tygodnie przed planowaną kardiowersją i po przywróceniu rytmu zatokowego. Stwierdzono, że leczenie skojarzone jest obciążone niższym ryzykiem nawrotu arytmii we wczesnym okresie oraz po 28 ($p < 0,002$) i 270 ($p < 0,021$) dniach obserwacji [36]. W innym prospektywnym badaniu chorych z napadowym AF randomizowano do 3 rodzajów leczenia: amiodaronem, amiodaronem i losartanem oraz amiodaronem, peryndoprylem i losartanem. Stwierdzono istotnie mniej napadów AF po 14 dniach i 24 mies. obserwacji w grupach pacjentów poddanych leczeniu skojarzonemu ($p < 0,006$ i $p < 0,04$). Dodatkowo u tych pacjentów zaobserwowano zmniejszenie wymiarów LA ($p < 0,001$). Nie było istotnych różnic pomiędzy grupą leczonych amiodaronem i losartanem a grupą leczonych amiodaronem, losartanem i peryndoprylem [37].

Antagoniści receptorów dla angiotensyny

W badaniu LIFE obserwowano 342 chorych z nadciśnieniem tętniczym, przerostem LV i utrwalonym lub przetrwałym AF, randomizowanych do leczenia atenololem lub losartanem. Stwierdzono redukcję napadów AF

o 23% w grupie leczonej losartanem. Połączony punkt końcowy (śmiertelność sercowo-naczyniowa, udar i MI) wystąpił u prawie 2-krotnie mniejszej liczby pacjentów po leczeniu losartanem (36 vs 67, $p < 0,009$) w porównaniu z leczeniem atenololem. Bardziej korzystali z leczenia pacjenci z AF w porównaniu z pacjentami z rytmem zatokowym [38]. W prospektywnej próbie chorych z przetrwałym AF randomizowano do leczenia amiodaronem lub amiodaronem i irbesartanem. Wykonywano kardiowersję elektryczną i kontynuowano dotychczasowe leczenie. Po 2 mies. obserwacji stwierdzono 65% ($p = 0,018$) redukcję ryzyka nawrotu arytmii [39]. Skuteczność irbesartanu w grupie chorych z napadowym AF jest jednym z przedmiotów badania ACTIVE. Irbesartan istotnie zmniejsza stopień ogłuszenia przedsionków po kardiowersji elektrycznej AF, co oceniano na podstawie szybkości przepływów w uszku LA oraz ryzyka wystąpienia kontrastu spontanicznego [30]. W analizie *post hoc* badania Val-HeFT, w którym porównywano walsartan z placebo u chorych z niewydolnością serca (II–IV klasa NYHA), po 23 mies. obserwacji stwierdzono 2,59% redukcję występowania napadów AF (RR: 0,65) [40].

W zbiorczej analizie badania CHARM stwierdzono, że u chorych otrzymujących kandesartan wystąpiła 17% redukcja ryzyka wystąpienia AF [41]. Obecnie badane jest stosowanie olmesartanu w profilaktyce napadowego AF (ANTIPAF Study). Dodatkowym cennym mechanizmem działania tych dwóch grup leków jest korzystny wpływ na poziom elektrolitów, a zwłaszcza potasu, którego niski poziom istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia arytmii.

Antagoniści aldosteronu w profilaktyce AF: niedaleka przyszłość

Omówione wyżej niekorzystne działania aldosteronu tworzą sprzyjające warunki dla wystąpienia AF, z których najważniejsze to: zaburzenia elektrolitowe, zachwianie równowagi autonomicznej i propagacja włóknienia. Goette i wsp. wykazali, że AF powoduje wzrost poziomu aldosteronu, a 2 doby po kardiowersji elektrycznej AF dochodzi do spadku jego poziomu, redukcji wskaźnika aldosteronowo-reninowego i średniej częstotliwości rytmu serca [42]. Wykazano, że pacjenci z pierwotnym aldosteronizmem mają 12-krotnie wyższe ryzyko napadu AF po uwzględnieniu wieku, płci i ciśnienia tętniczego [43]. W badaniu eksperymentalnym na modelu MI porównywano wpływ podawania atenololu, lizynoprylu i spironolaktonu, oddzielnie lub w skojarzeniu, 3 mies. po MI przez 1 mies. Wykazano, że tylko spironolakton spowodował redukcję włóknienia przedsionków i zmniejszenie fali P [44]. Oba te zjawiska są uznawane za czynniki ryzyka wystąpienia AF.

Podsumowanie

Na podstawie licznych doniesień wydaje się, że profilaktyka wystąpienia AF powinna mieć szeroki zasięg, uwzględniający wiele czynników. Staranne monitorowanie i leczenie pacjenta, z uwzględnieniem prawidłowego nawodnienia, wyrównania niedoborów elektrolitowych, leczenia niewydolności serca, choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego i innych schorzeń towarzyszących – to niektóre z nich. Biorąc pod uwagę ograniczoną skuteczność i potencjalne działania niepożądane leków antyarytmicznych z grupy I, III i IV (z wyjątkiem leków beta-adrenolitycznych), jednym z elementów może być stosowanie ACE-I, antagonistów receptorów angiotensyny i antagonistów aldosteronu, ponieważ jest to działanie na substraty arytmii, obarczone niskim ryzykiem działań niepożądanych i poprawiające w szerokim aspekcie sercowo-naczyniowym rokowanie pacjentów.

Piśmiennictwo

- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-4.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Incidence and mortality risk of congestive heart failure in atrial fibrillation patients: a community-based study over two decades. *Eur Heart J* 2006; 27: 936-41.
- Veenhuyzen GD, Simpson CS, Abdollah H. Atrial fibrillation. *CMAJ* 2004; 171: 755-60.
- Palardy M, Ducharme A. Inhibition of the renin-angiotensin system and atrial fibrillation in heart failure. *Heart Drug* 2005; 5: 214-9.
- Chang CM, Lee SH, Lu MJ, et al. The role of P wave in prediction of atrial fibrillation after coronary artery surgery. *Int J Cardiol* 1999; 68: 303-8.
- Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-68.
- Beck-da-Silva L, de Bold A, Fraser M, et al. Brain natriuretic peptide predicts successful cardioversion in patients with atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm. *Can J Cardiol* 2004; 20: 1245-8.
- Petersen P, Kastrup J, Vilhelmsen R, et al. Atrial natriuretic peptide in atrial fibrillation before and after electrical cardioversion therapy. *Eur Heart J* 1988; 9: 639-41.
- Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415: 219-26.
- Nattel S. Therapeutic implications of atrial fibrillation mechanisms: can mechanistic insights be used to improve AF management? *Cardiovasc Res* 2002; 54: 347-60.
- Dobrev D, Graf E, Wettwer E, et al. Molecular basis of downregulation of G-protein-coupled inward rectifying K (+) current I (K, ACh) in chronic human atrial fibrillation: decrease in GIRK4 mRNA correlates with reduced I (K, ACh) and muscarinic receptor-mediated shortening of action potentials. *Circulation* 2001; 104: 2551-7.
- Cha TJ, Ehrlich JR, Goette JW. Constitutive acetylcholine-dependent current: a novel ionic target for atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 558: 338-42.
- Nattel S, Shiroshita-Takeshita A, Cardin S, et al. Mechanisms of atrial remodeling and clinical relevance. *Cur Opin Cardiol* 2005; 20: 21-5.
- Goette A, Lendeckel U, Klein HU. Signal transduction systems and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 247-58.
- Ehrlich JR, Hohnloser SH, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J* 2006; 27: 512-8.
- Goette A, Staack T, Rocken C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1669-77.
- Nakashima H, Kumagai K, Urata H, et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 2612-7.
- Macrez N, Morel JL, Kalkbrenner F, et al. A betagamma dimer derived from G13 transduces the angiotensin AT1 receptor signal to stimulation of Ca2+ channels in rat portal vein myocytes. *J Biol Chem* 1997; 272: 23180-5.
- Clement-Chomienne O, Walsh MP, Cole WC. Angiotensin II activation of protein kinase C decreases delayed rectifier K+ current in rabbit vascular myocytes. *J Physiol* 1996; 495: 689-700.
- De Mello W, Crespo MJ. Correlation between changes in morphology, electrical properties, and angiotensin-converting enzyme activity in the failing heart. *Eur J Pharmacol* 1999; 378: 178-94.
- Musgrave IF, Foucart S, Majewski H. Evidence that angiotensin II enhances noradrenaline release from sympathetic nerves in mouse atria by activating protein kinase C. *J Auton Pharmacol* 1991; 11: 211-20.
- Asano K, Dutcher DL, Port JD, et al. Selective downregulation of the angiotensin II AT1-receptor subtype in failing human ventricular myocardium. *Circulation* 1997; 95: 1193-200.
- Black HR. Evolving role of aldosterone blockers alone and in combination with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers in hypertension management: a review of mechanistic and clinical data. *Am Heart J* 2004; 147: 564-72.
- Struthers AD. Aldosterone: cardiovascular assault. *Am Heart J* 2002; 144: S2-7.
- Harada E, Yoshimura M, Yasue H, et al. Aldosterone induces angiotensin-converting-enzyme gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation* 2001; 104: 137-9.
- Schmidt BM, Schmieder RE. Aldosterone-induced cardiac damage: focus on blood pressure independent effects. *Am J Hypertens* 2003; 16: 80-6.
- Barr CS, Lang CC, Hanson J, et al. Effects of adding spironolactone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1259-65.
- Shi Y, Li D, Tardif JC, et al. Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 456-61.
- Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial

- fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2608-14.
30. Dargatzis N, Karatasakis G, Panou F, et al. Pre-treatment with Irbesartan attenuates left atrial stunning after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 17: 2062-8.
31. L'Allier PL, Ducharme A, Keller PF, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 159-64.
32. 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.
33. Alsheikh-Ali AA, Wang PJ, Rand W, et al. Enalapril treatment and hospitalization with atrial tachyarrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2004; 147: 1061-5.
34. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376-80.
35. Murray KT, Rottman JN, Arbogast PG, et al. Inhibition of angiotensin II signaling and recurrence of atrial fibrillation in AFFIRM. *Heart Rhythm* 2004; 1: 669-75.
36. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003; 24: 2090-8.
37. Yin Y, Dalal D, Liu Z, et al. 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: 1841-6.
38. Wachtell K, Horneham B, Lehto M, 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* 2005; 45: 705-11.
39. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331-6.
40. 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.
41. Michelson E, Swedberg K, Granger C. Prevention of atrial fibrillation in symptomatic chronic heart failure by candesartan: results from CHARM. Abstract. American College of Cardiology. 53rd Annual Scientific Session, *New Orleans* 2004.
42. Goette A, Hoffmanns P, Enayati W, et al. Effect of successful electrical cardioversion on serum aldosterone in patients with persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001; 88: 906-9.
43. Milliez P, Girend X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243-8.
44. Milliez P, DeAngelis N, Rucker-Martin C, et al. Spironolactone reduces fibrosis of dilated atria during heart failure in rats with myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005; 26: 2193-9.