

FIBRILÁCIA PREDSIENÍ V AMBULANCI PRAKTICKÉHO LEKÁRA A VÝZNAM INHIBÍTOROV RENÍN-ANGIOTENZÍN-ALDOSTERÓNOVÉHO SYSTÉMU V PREVENCII A LIEČBE TEJTO ARYTMIE

Anton Farkaš, Peter Jonáš

Klinika gerontológie a geriatrickej LF UPJŠ a FN L. Pasteura, Košice

Fibrilácia predsiení je jednou z najčastejších arytmí v bežnej klinickej praxi, avšak jej liečba a manažment je stále ťažký. Farmakologická liečba a aj niektoré nefarmakologické postupy majú klinické limitácie, ktoré tkvejú v nedostatočnej účinnosti a možných vedľajších účinkoch. Najdôležitejším klinickým dôsledkom tejto arytmie sú embolizačné príhody a fibrilácia predsiení, je rovnako spätá aj so základným ochorením srdca, diabetes mellitus a artériovou hypertenziou. Dnes sa záujem sústreďuje na štúdiu nových terapeutických postupov a ACE inhibítory alebo AT₁ blokátory môžu hrať dôležitú úlohu v tomto procese. Tento prehľadový článok prináša prehľad nových možností manažmentu fibrilácie predsiení a postavenie ACE inhibítory a AT₁ blokátory v jej manažmente.

Kľúčové slová: fibrilácia predsiení, liečba, renín-angiotenzín-aldosterónový systém, ACE inhibítory, AT₁ blokátory.

ATRIAL FIBRILLATION IN GENERAL PRACTITIONER'S PRACTICE AND VALUE OF RAAS INHIBITORS IN PREVENTION AND TREATMENT OF THIS ARRHYTHMIA

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in clinical practice. However, it is difficult to treat and manage. Anti-arrhythmic drug therapy, to maintain sinus-rhythm or frequency control, is limited by inadequate efficacy and potentially serious adverse effects. Embolism is one from the heaviest consequences of this arrhythmia and is close to underlying heart disease, diabetes mellitus, and hypertension. There is an increasing interest in novel therapeutic approaches or management of atrial fibrillation and angiotensin converting-enzyme (ACE)-inhibitors and angiotensin-receptor blockers (ARBs) may play important role in this process. This article reviews information pertaining to the clinical use and mechanism of action of ACE-inhibitors and ARBs in atrial fibrillation.

Key words: atrial fibrillation, treatment, RAAS, ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers.

Via pract., 2007, roč. 4 (12): 567–570

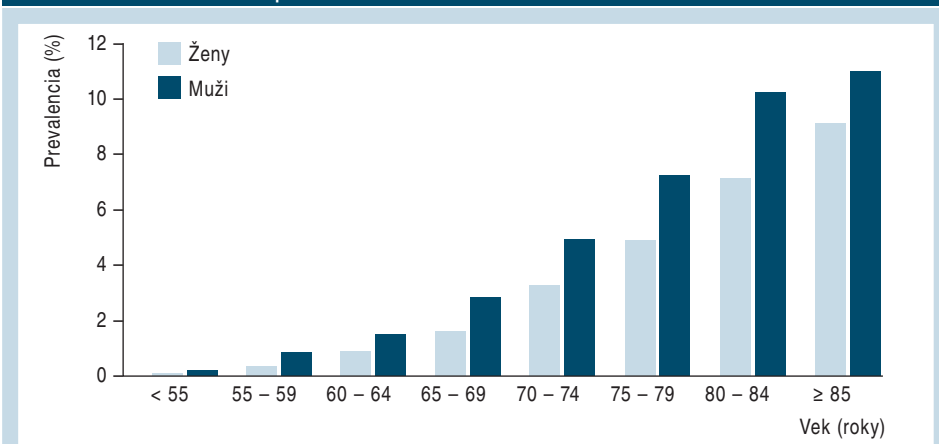
Fibrilácia predsiení (FP) je relatívne najčastejšou arytmiou v bežnej klinickej praxi a častým problémom v ambulancii praktického lekára. Jej klinický význam spočíva najmä vo zvyšovaní rizika mortality (1,5 – 1,9-násobne vo Framinghamskej štúdii), v deteriorácii hemodynamiky spôsobenej zvýšením srdcovej frekvencie, v strate atrioventrikulárnej synchronizácie, v progresii dysfunkcie ľavej predsieni a ľavej komory a rizika náhlej cievnej mozgovej príhody a ostatných embolizačných príhod z atrálneho trombu (1).

Prevalencia fibrilácie predsiení

Prevalencia FP je závislá na študovanej populácii, najmä v súvislosti so stúpajúcim vekom, a na základnom srdcovom ochorení. FP je zriedka prítomná u mladistvých, detí a takmer vždy je u nich spojená so štruktúrovým ochorením srdca (2). Zdraví mladí dospelí predstavujú rovnako málo rizikóv skupinu, v jednom dokumentovanom prípade len 5 z 122 000 vyšetrených zdravých príslušníkov US Air Force malo prítomnú FP počas skríningu (3).

Prevalencia FP je vyššia v staršej populácii (2, 3, 4, 5). Tento vzťah k veku bol preukázaný v prierezovej štúdii ATRIA zahrňujúcej okolo 1,9 milióna pacientov. Výsledky štúdie boli nasledovné:

Obrázok 1. Prevalencia fibrilácie predsiení s vekom.



Poznámka. V prierezovej štúdii s takmer 1,9 miliónmi mužov a žien sa zvyšovala prevalencia fibrilácie predsiení s vekom a to v rozmedzí od 0,1 % u mladších ako 55 rokov až na 9 % u starších ako 85 rokov. U všetkých vekových skupín je prevalencia fibrilácie predsiení vyššia u mužov než u žien (podľa Go AS, Hylek EM, Phillips K, JAMA 2001; 285: 2370).

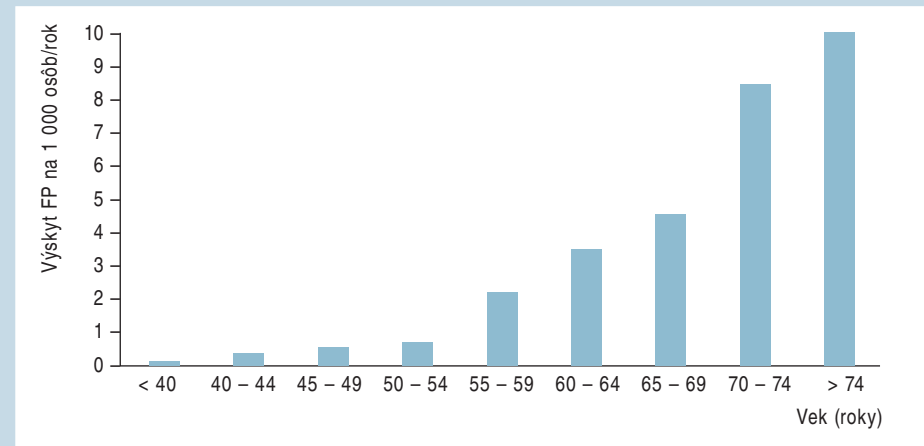
- celková prevalencia FP bola 1 %, 70 % bolo starších najmenej 65 rokov a 45 % bolo starších ako 75 rokov,
- rozpätie prevalencie FP bolo od 0,1 % u osôb mladších ako 55 rokov do 9 % u osôb starších ako 80 rokov (obrázok 1),
- prevalencia bola vyššia v mužskej populácii (1,1 verus 0,8 %) a rozdiely boli viditeľné v každej

vekovej populácii (obrázok 1). Medzi osobami staršími ako 50 rokov bola FP častejšia u bielej než u čiernej populácie.

Incidencia fibrilácie predsiení

Incidencia FP, rovnako ako prevalencia, stúpa s vekom a prítomnými kardiovaskulárnymi komorbiditami.

Obrázok 2. Nárast incidence fibrilácie predsiení s vekom.



Poznámka. Incidencia fibrilácie predsiení v závislosti na veku u takmer 4 000 mužských členov posádok lietadiel sledovaných kontinuálne počas 44 rokov v štúdiu Manitoba (podľa Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Am J Med 1995; 98: 476).

V longitudinálnej Manitoba štúdiu s 3 983 osobami mužského pohlavia sa počas 44-ročného follow-up obdobia vyvinula FP u 7,5 %. Riziko vzniku stúpa s vekom (od 0,5 na 1 000 osôb mladších ako 50 rokov do 9,7 na 1 000 osôb starších ako 70 rokov (obrázok 2). Ostatnými rizikovými faktormi FP sú arteriálna hypertenzia a ischemická choroba srdca (6).

Celoživotné riziko vzniku FP bolo analyzované v záveroch Framinghamskej štúdie. Z celkovo 8 725 sledovaných pacientov od roku 1968 do roku 1999 sa u 936 vyvinula FP. Riziko vzniku FP medzi vekom 40 až 95 rokov bolo 26 % u mužov a 23 % u žien (7).

Klasifikácia fibrilácie predsiení

(podľa odporúčení ACC/AHA/European Society of Cardiology) (8)

- *Prvýkrát zachytená FP* – prvýkrát dokumentovaná arytmia (určenie dĺžky trvania môže byť zvládavým na možný asymptomatický priebeh zložitý).
- *Paroxysmálna FP* – epizódy FP všeobecne trvajú menej ako 7 dní, zvyčajne menej ako 24 hodín a môžu mať rekurentný charakter.
- *Perzistentná FP* – epizódy pretrvávajúce arytmie sú dlhšie ako 7 dní, ale môžu byť ukončené kardioverziou – perzistentná FP môže mať rovnako rekurentný charakter v prípade rekurencie po úspešnej kardioverzii.
- *Permanentná FP* – je prezentovaná prítomnosťou arytmie trvajúcej dlhšie než 1 rok a u ktorej kardioverzia nebola realizovaná alebo bola neúspešná.

- Ako „Lone FP“ je opisovaná paroxysmálna, perzistentná alebo permanentná FP u osôb bez štrukturálneho ochorenia srdca.

Hemodynamické dôsledky fibrilácie predsiení

U mnohých pacientov s FP dochádza k poklesu funkcie ľavej komory s možnosťou reverzibility po opätovnom navodení sínusového rytmu. Dôležitosť tohto efektu a jeho reverzibilita boli ilustrované na prípade 15 pacientov s FP, ktorí boli úspešne elektricky konvertovaní (EKV) a udržali sínusový rytmus jeden mesiac. 11 pacientov udržali sínusový rytmus 3 mesiace. Priemerné trvanie FP bolo tri mesiace (5 – 254 dní). Následne boli dokumentované zistenia (9):

- Priemerná ejekčná frakcia ľavej komory (EF) vzrástla z 47 % v úvode na 55 % ihneď po kardioverzii a na 61 % po jednom mesiaci. Nebol pozorovaný vzostup EF po troch mesiacoch po EKV. Maximálne zlepšenie EF po jednom mesiaci koincidovalo s časom plnej obnovy kontraktilnej funkcie ľavej predsene po EKV.
- Vzostup EF bol primárne spôsobený zlepšením diastolického plnenia závislého na dvoch faktoroch:
 1. zvýšenie dĺžky cyklu, ktoré môže zahŕňať reguláciu srdcovej frekvencie a odstránenie krátkych cyklov, ktoré zhoršovali komorovú kontraktilitu,
 2. obnovenie atriálnej kontraktilnej funkcie, ktorá zlepšuje atriálny podiel plnenia komôr.

Úloha renín-angiotenzinového systému a jeho inhibícia pri fibrilácii predsiení

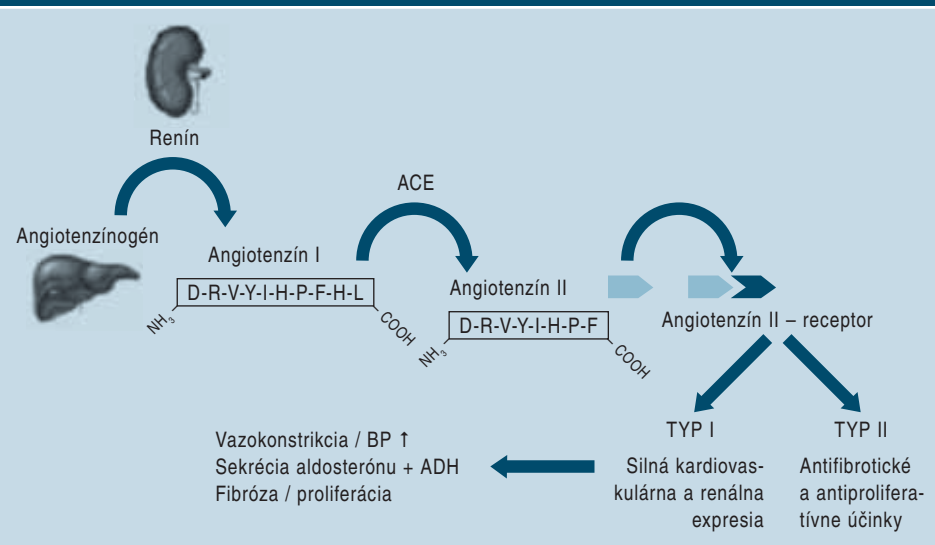
Poslednú dekádu dochádza k zlepšeniu poznania efektu a vplyvu renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) na fibriláciu predsiení (FP). Angiotenzín II je oktapeptid tvorený z pečene derivovaného prekursora angiotenzinogénu (obrázok 3). Polymorfizmy génu angiotenzinogénu sú asociované so zvýšením výskytu nefamiliárnej FP (10).

Angiotenzín II je dôležitý v regulácii krvného tlaku, proliferácii fibroblastov a progresii srdcovej hypertrofie (obrázok 3). Produkcia angiotenzínu II je zvýšená pri chronickom kongestívnom srdcovom zlyhávaní (CHSZ), pričom klinické benefity použitia inhibitorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) a AT₁ blokátorov (ARB) boli demonštrované v niekoľkých veľkých klinických štúdiách (11, 12).

Klinické dôkazy redukcie incidence FP inhibítormi ACE

V tabuľke 1 sú zosumarizované klinické štúdie o účinnosti ACEI a ARB v znížení rizika FP.

Obrázok 3. Renín-angiotenzinový systém. Angiotenzinogén je produkovaný v pečeni a renínom rozštiepený na angiotenzín I. ACE transformuje angiotenzín I na fyziologicky aktívny angiotenzín II. Dva typy angiotenzinových receptorov sprostredkujú rôznu fyziologickú odpoveď (upravené podľa 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: 512–518).



Vysvetlivky: ACE – angiotenzín konvertujúci enzým, BP – krvný tlak, ADH – antidiuretický hormón

Tabuľka 1. Porovnanie ACEI / ARB verus ostatná liečba na incidenciu novovzniknutej fibrilácie predsiení a/alebo rekurencií fibrilácie predsiení (FP) pri aktívnej liečbe.

Štúdia Sub-štúdia	Liečeni n/N	Kontrola n/N	OR 95 % CI	Váha %	OR 95 % CI
CAPP	117/5492	135/5493		17,72	0,86 (0,67; 1,11)
STOP-H-2	200/2205	357/4409		18,43	1,13 (0,94; 1,36)
TRACE	22/790	42/787		13,88	0,51 (0,30; 0,86)
IRBESARTAN	9/79	22/75		9,51	0,31 (0,13; 0,73)
ENALAPRIL	18/70	32/75		11,34	0,47 (0,23; 0,34)
SOLVD	10/186	45/188		11,14	0,18 (0,09; 0,37)
Val-HeFT	132/2506	196/2494		17,97	0,65 (0,52; 0,82)
Total (95 % CI)	11328	13521		100,0	0,57 (0,39; 0,82)

Total events: 508 (Treatment), 829 (Control)
 Test for heterogeneity: $\text{CHI}^2 = 43,93$; $\text{df} = 6$ ($P < 0,0001$), $I^2 = 86,3\%$
 Test for overall effect: $Z = 2,98$ ($P = 0,003$)

0,1 0,2 0,5 1 2 5 10
 Lepšie liečeni Lepšia kontrola

Poznámka. Pacienti liečení ACEI/ARB mali nižšiu incidenciu fibrilácie predsiení ($p = 0,003$) (OR = percento pravdepodobnosti, 95 % CI = 95 % konfidenčný interval) (Upravené podľa Madrid AH, Peng J, Zamora J. The role of angiotensin receptor blockers and/or angiotensin converting enzyme inhibitors in the prevention of atrial fibrillation in patients with cardiovascular diseases: Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. PACE 2004; 27: 1405–1410).

Retrospektívna, longitudinálna kohortová štúdia 8 miliónov prípadov porovnávala incidenciu FP u hypertenzných pacientov liečených ACEI verus blokátormi kalciového kanála (CAA). Kohorta 10 926 pacientov bola rovnomerne rozdelená medzi obe skupiny. Rizikový koeficient pre vznik FP v ACEI skupine po 4,5-ročnom sledovaní bol 0,85 (95 % konfidenčný interval: 0,74 – 0,97). Štúdia LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) poukázala na významnú redukciu vzniku FP v losartanovej skupine oproti atenololom liečenej skupine pacientov. ARB redukovali kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu a riziko CMP u hypertenzných pacientov s predchádzajúcou anamnézou FP. Štúdia LIFE sledovala vplyv ARB u pacientov s HLK, pričom väčšina iných klinických štúdií sledovala ACEI v bežnej populácii hypertenzných (13).

Potenciálne mechanizmy benefitu blokády RAAS v redukcii FP

- Existujú tri možné mechanizmy na vysvetlenie antiarytmického účinku ACEI a ARB u FP (obrázok 4):
- zlepšenie hemodynamiky LK a redukcia atrialneho predĺženia,
 - potlačenie angiotenzínom II indukovanej fibrózy,
 - priama modulácia funkcie iónových kanálov.

Redukcia atrialneho predĺženia prostredníctvom ACE inhibície

Hemodynamické efekty ACEI vrátane systémovej arteriálnej dilatácie a zvýšenia compliance veľkých artérií znižujú systolický krvný tlak. U pacientov s CHSZ inhibícia RAAS redukuje afterload a systolický wall-stress a upravuje kardiálne funkcie. ACE inhibícia rovnako znižuje tlak v ľavej predsieni a wall-stress ľavej predsieni (14).

Akútny výstup tlaku zvyšuje atrálnu vulnerabilitu skrátením refraktérnej periódy, a to pravdepodobne otvorením iónových kanálov aktivovaných atrialnym predĺžením. Atrálne predĺženie nasledujúce po ruptúre šlašínok mitrálnnej chlopne mení atrálnu elektrofyziológiu (výrazné spomalenie vedenia predčasných vzruchov) podobne ako experimentálna FP pri CHSZ (15, 16).

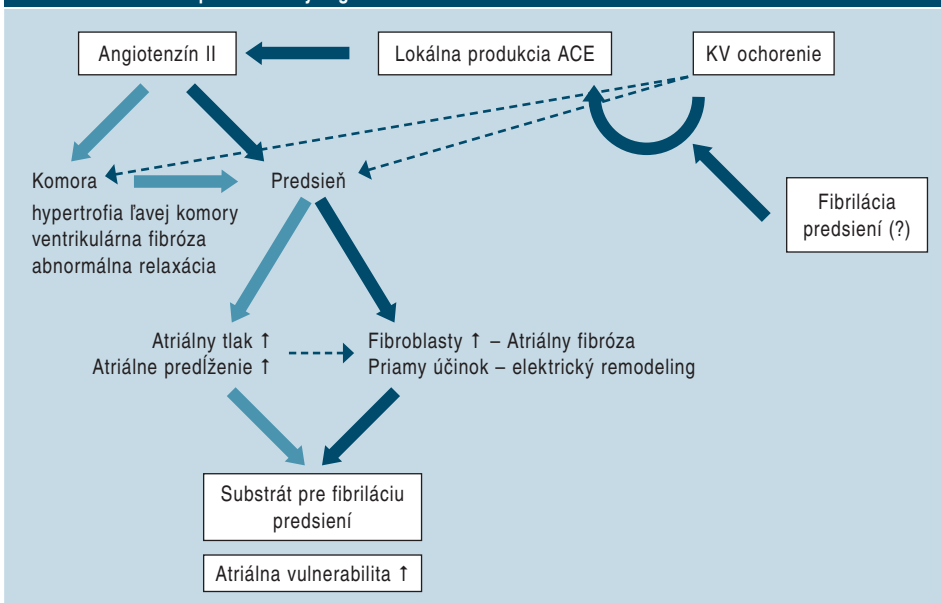
Atrálne predĺženie nie je jedinou determinantou substrátu FP u pacientov s CHSZ. FP môže byť stále

indukovaná napriek reverzii atrialnej dilatácie pri tachykardiu indukovanom CHSZ (17).

Prevenia fibrózy

Angiotenzín II reguluje proliferáciu kardiálnych fibroblastov. Rastový faktor- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) môže byť obzvlášť dôležitý pre atrálnu fibrózu. Angiotenzín II sa zabudovaním do AT_1 receptorov stimuluje tvorbu fibrózneho tkaniva prostredníctvom TGF- $\beta 1$ syntézy. Selektívna kardiálna nadprodukcia TGF- $\beta 1$ v expe-

Obrázok 4. Priame a nepriame účinky angiotenzínu II.



Poznámka. Angiotenzín II vedie k vzniku hypertrofia ľavej komory a fibrózy. Abnormálna relaxácia zvyšuje ľavokomorový end-diastolický tlak, zvyšuje atriálny tlak a predĺženie a v dôsledku toho sa zvyšuje riziko vzniku fibrilácie predsiení. Angiotenzín II zvyšuje aktivitu fibroblastov a podporuje fibrózu. Priame účinky na bunkovú elektrofyziológiu môžu rovnako vplyvať na vznik fibrilácie predsiení.

Vysvetlivky: sivé šípky – sekundárne atrialne účinky sprostredkované cez komorové účinky angiotenzínu II na komory; čierne šípky – priame atrialne účinky (upravené podľa 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: 512–518)

rimente na myšiach spôsobila atriólnu, avšak nie ventrikulárnu, fibrózu s predispozíciou k vzniku FP (obrázok 5). Kardio-špecifická ACE nadprodukcia podporuje zväčšenie predsieni a vznik FP, v závislosti na angiotenzín II / fibróza / FP schéme (18).

V experimente s CHSZ liečba ACEI inhibovala fibrózu a redukovala trvanie FP. Na druhej strane je protekcia ACEI proti fibróze a vzniku FP inkompletná a niektoré zmeny (bunková smrť, zápalová infiltrácia, aktivácia mediátorov) nie sú ACE blokádou preventabilné (19).

Lokálna ACE syntéza je zvýšená pri chronickej forme FP. Pri FP môžu byť v pravej predsieni prítomné rôzne stupne regulácie AT₁ a AT₂ receptorov: AT₁ receptory down-regulované a AT₂ receptory (s potencionálnymi anti-proliferatívnymi účinkami) up-regulované. Teda presné fungovanie angiotenzínových receptorov pri FP ostáva naďalej nejasné. Agonisty AT₁ receptora iniciujú hypertrofiu spustením fosfatidylinozitolového systému a to aktiváciou mitogénne aktivovanej proteínkinázy. ARB môžu modulovať kardiálne účinky angiotenzínu II blokádou AT receptorov v prítomnosti neblokovaných AT receptorov, avšak doteraz neexistuje dôkaz, ktorý by nejakým spôsobom potvrdil superioritu ARB voči ACEI pri FP (20, 21).

Existuje však dôkaz pre úlohu angiotenzínu II v ovplyvňovaní zápalovej odpovede, ktorá môže byť dodatočným faktorom pri FP. Aldosterónový antagonizmus redukuje ventrikulárnu fibrózu u hypertenzných srdca a zdá sa byť užitočný aj v prevencii atriólnej fibrózy (22).

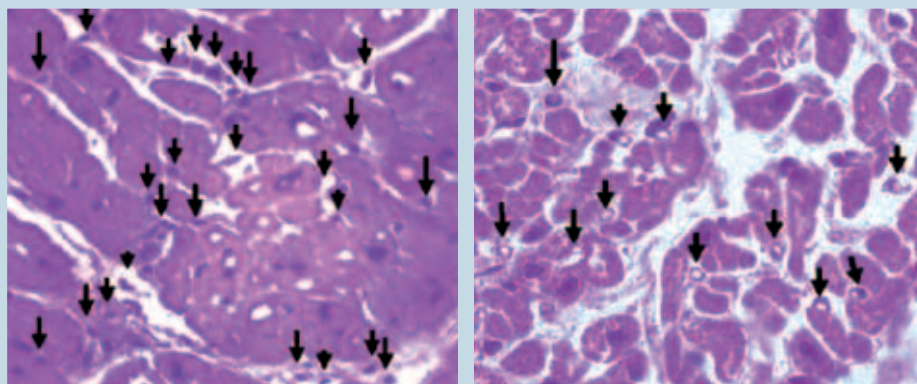
Záver

Fibrilácia predsieni ako najčastejšia arytmia v klinickej praxi predstavuje stále významný podiel na zvyšovaní kardiovaskulárnej mortality a morbiditu v staršej populácii a to aj napriek antiarytmickej liečbe. Veľká časť rekurencií FP je pravdepodobne klinickým dôsledkom elektrického a/alebo štrukturálneho remodelingu (23). Doteraz publikované údaje upozorňujú na fakt, že inhibícia RAAS predstavuje benefit v manažmente kardiovaskulárnych ochorení a zároveň aj v manažmente fibrilácie predsieni. Viaceré experimentálne a malé klinické štúdie ukázali možnú úlohu ACE inhibítorov a/alebo AT₁ blokátorov v prevencii atriólneho remodelingu. Viaceré klinické štúdie zároveň dokázali, že liečba ACEI alebo AT₁ blokátormi znižuje riziko novovzniknutej FP, avšak napriek tomu sú stále prítomné kontroverzie o účinnosti ACEI alebo AT₁ blokátorov v prevencii rekurencií FP, čo je nutné podložiť realizáciou väčšieho počtu kontrolovaných klinických štúdií (24).

MUDr. Anton Farkaš

Klinika geriatrickej a gerontologickej LF UPJŠ a FN L. Pasteura
Rastislavova 43, 041 90 Košice
e-mail: farkas@extel.sk

Obrázok 5. Znáznornenie zvýšenej expresie kolagénu a zvýšená expresia mikrokapilár v tkanive ľavej predsieni (farbené hematoxylin-eozínom) u pacientov s chronickou fibriláciou predsieni (vľavo) a u osôb so sínusovým rytmom (SR) (zväčšené 400 x).



Poznámka. Šípky označujú mikrokapiláry v tkanive ľavej predsieni (upravené podľa Boldt A, Scholl A, Garbade J. ACE-inhibitor treatment attenuates atrial structural remodeling in patients with lone chronic atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2006; 101: 261–267).

Literatúra

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino R. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946–952.
2. Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: Clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 371–378.
3. Hiss RG, Lamb LE. Electrophysiological findings in 122 043 individuals. *Circulation* 1962; 25: 947–961.
4. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469–474.
5. Go AS, Hylek EM, Phillips KA. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–2375.
6. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476–484.
7. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042–1046.
8. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8: 651–745.
9. Viswanathan K, Daniak SM, Salomone K. Effect of cardioversion of atrial fibrillation on improvement in left ventricular performance. *Am J Cardiol* 2001; 88: 439–441.
10. 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: 512–518.
11. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative north scandinavian enalapril survival study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–1435.
12. The SOLVD investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.
13. Wachtell K, Lehto M, Gerds E. Angiotensin-II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712–719.
14. L'Allier PL, Ducharme A, Keller PF. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 159–164.
15. Ravelli F, Alessie M. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation* 1997; 96: 1686–1695.
16. Verheule S, Wilson E, Everett T. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation. *Circulation* 2003; 107: 2615–2622.
17. Cha TJ, Ehrlich JR, Zhang L. Dissociation between ionic remodeling and ability to sustain atrial fibrillation during recovery from experimental congestive heart failure. *Circulation* 2004; 109: 412–418.
18. Verheule S, Sato T, Everett T. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. *Circ Res* 2004; 94: 1458–1465.
19. Li D, Shinagawa K, Pang L. 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: 2608–2614.
20. Boldt A, Wetzel U, Weigl J. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1785–1792.
21. Maggioni AP, Latini R, Carson PE. 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: 548–557.
22. Engelman MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2083–2092.
23. Allesie MA. Atrial electrophysiological remodeling: Another vicious circle? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 9: 1378–1393.
24. Madrid AH, Peng J, Zamora J. The role of angiotensin receptor blockers and/or angiotensin converting enzyme inhibitors in the prevention of atrial fibrillation in patients with cardiovascular diseases: Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *PACE* 2004; 27: 1405–1410.