

УДК: 616.12-008.313.2-036.12-089:615.849

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ФОРМИРОВАНИЯ ПРЕДСЕРДНОГО ФИБРОЗА

А. И. Гоженко, Н. Р. Баязитов, Е. М. Левченко, В. В. Горячий, А. В. Горячий

**Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта,
Одесская Областная клиническая больница**

Реферат

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией в клинической практике. Недавние экспериментальные исследования показали связь фибрилляции предсердий с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН). В свою очередь ЗСН коррелирует с предсердным структурным ремоделированием заканчивающимся образованием фиброза. Структурное ремоделирование является важным свойством субстрата ФП, продуцируя фиброз, который изменяет состав и функции предсердной ткани. Точные механизмы, лежащие в основе предсердного фиброза до конца не выяснены. Недавние экспериментальные и клинические исследования использующие анализ частотных характеристик показали, что ФП может быть характеризована с помощью отдельных стабильных, высокочастотных областей. Однако точный сигнальный процесс включенный в развитие предсердного фиброза на данный момент неизвестен.

Исследования проведенные на животных подтвердили важную роль систем, с участием TGF β 1, ангиотензина II и связанных с ним медиаторов в распространении фиброза у пациентов с СН. Исследования проведенные на моделях мышей с гиперэкспрессией TGF β 1 показали наличие глубокого предсердного фиброза и фибрилляцию предсердий при наличии нормального желудочкового миокара. Сердечная недостаточность в модели на собаках также продуцировала увеличение в предсердиях экспрессии TGF β 1. Ингибирование его

предотвращало предсердный фиброз и развитие субстрата для фибрилляции предсердий. В настоящем документе рассматриваются современные представления о том, как предсердный фиброз создает субстрат для ФП, обобщаются имеющиеся данные о механизмах, фиброза и его распространения, и освещаются терапевтические подходы, направленные на уменьшение структурного ремоделирования для предотвращения ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, фиброз, катетерная абляция, структурное ремоделирование

PATHOGENIC MECHANISMS OF ATRIAL FIBRILLATION AND ATRIAL FIBROSIS FORMATION

A. I. Gozhenko, N. R. Bayazitov, E. M. Levchenko, V. V. Goriachyi, A. V. Goriachyi

**Ukrainian Scientific Research Institute of Transport Medicine,
Odessa Regional Clinical Hospital**

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia in clinical practice. Recent experimental studies have shown an association of atrial fibrillation with congestive heart failure (CHF). In turn, CHF correlates with atrial structural remodeling resulted in the formation of fibrosis. Structural remodelling is an important property of AF substrate, producing fibrosis, which alters the composition and function of the atrial tissue. The exact mechanisms underlying atrial fibrosis has not been fully elucidated. Recent experimental and clinical studies using frequency analysis showed that AF may be characterized by a single stable, high-frequency areas. However, the exact process of the signal included in the development of atrial fibrosis is currently unknown.

Studies on animals have confirmed the important role of systems involving TGF β 1, angiotensin II and related mediators distributing fibrosis in patients with HF. This paper reviews the current understanding of how atrial fibrosis creates a substrate for AF, summarizes available data on the mechanisms of fibrosis and its distribution, and highlights the therapeutic approaches aimed at reducing the structural remodeling to prevent AF.

Key words: atrial fibrillation, fibrosis, catheter ablation, structural remodeling

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ І ФОРМУВАННЯ ПРЕДСЕРДНОГО ФІБРОЗУ

А. І. Гоженко, М. Р. Баязітов, О. М. Левченко, В. В. Горячий, О. В. Горячий

**Український науково-дослідницький інститут медицини транспорту,
Одеська Обласна клінічна лікарня**

Фібриляція передсердь (ФП) є найбільш поширеною аритмією в клінічній практиці. Недавні експериментальні дослідження показали зв'язок фібриляції передсердь із застійною серцевою недостатністю (ЗСН). У свою чергу ЗСН корелює з передсердним структурним ремоделюванням що закінчується утворенням фіброзу. Структурне ремоделювання є важливою властивістю субстрату ФП, продукуючи фіброз, який змінює склад і функції передсердної тканини. Точні механізми, що лежать в основі передсердного фіброзу до кінця не з'ясовані. Недавні експериментальні і клінічні дослідження які використовували аналіз частотних характеристик показали, що ФП може бути охарактеризована за допомогою окремих стабільних, високочастотних областей. Однак точний сигнальний процес включений в розвиток передсердного фіброзу на даний момент невідомий.

Дослідження проведені на тваринах підтвердили важливу роль систем, за участю TGFb1, ангіотензину II і пов'язаних з ним медіаторів в поширенні фіброзу у пацієнтів з СН. У цьому документі розглядаються сучасні уявлення про те, як передсердний фіброз створює субстрат для ФП, узагальнюються наявні дані про механізми фіброзу і його поширення, і висвітлюються терапевтичні підходи, спрямовані на зменшення структурного ремоделювання для запобігання ФП.

Ключові слова: фібриляція передсердь, фіброз, катетерная абляція, структурний ремоделювання

В последние годы, фибрилляция предсердий (ФП) все чаще становится в центре внимания, поскольку она остается самой встречаемой аритмией в клинической практике (1) и одной из основных причин заболеваемости и смертности (2). Основные механизмы, лежащие в основе ФП уже давно обсуждаются, однако электрическое, сократительное и структурное ремоделирование вносят свой вклад в формирование субстрата ФП (3). Фиброз является отличительной чертой аритмогенного структурного ремоделирования миокарда (4). Тканевой фиброз является результатом накопления отложенных фибриллярного коллагена, чаще всего возникающего в качестве репаративного процесса, для замещения дегенеративной миокардиальной паренхимы сопутствующим реактивным фиброзом, вызывающим его интерстициальное распространение (6). Модели на животных показывают

различную региональную чувствительность ткани к фиброзу ремоделированию (7), предсердия являются более чувствительными, чем (8) желудочки. Предсердный фиброз является конечной точкой для различных патологических состояний таких как старении (9), сердечная дисфункция (11), болезни митрального клапана (12), и возможно ишемии миокарда (13). Предсердный фиброз является многофакторным процессом, который является результатом сложных взаимодействий между нейрогуморальными и клеточными медиаторами. Вмешательства предотвращающие образование предсердного фиброза могут быть полезны в предотвращении возникновения ФП (1). Понимание механизмов, лежащих в основе предсердного фиброза имеет отношение к разработке и усовершенствованию стратегии для предотвращения распространения структурного ремоделирования ФП.

Подтверждение наличия предсердного фиброза у пациентов с ФП

Проведенные исследования данных образцов биопсии и аутопсии показали корреляцию между наличие предсердного фиброза и ФП (5). Повышенное количество фиброза было отмечено в предсердиях у пациентов с ФП в отличии от пациентов на синусовом ритме (5, 14). Полученные данные коррелирует с уменьшением количества экспрессии коннексина 43. (5). Предсердный фиброз также отмечался у пациентов с рецидивом ФП после проведения процедуры катетерной радиочастотной абляции (КРА) по сравнению с пациентами на синусовом ритме. (15). Представленные данные убедительно демонстрируют повышенный уровень предсердного фиброза у пациентов с ФП по сравнению с пациентами находящимися на синусовом ритме. Однако не затрагиваю механизмы возникающие после накопления фиброза или его эффект на электрофизиологические свойства предсердия.

Для получения некоторых представлений о влиянии свойств фиброза на электрофизиологические свойства предсердия, Сандерс и др. изучили электрическое ремоделирование предсердия у пациентов с симптоматической застойной сердечной недостаточностью в сравнении с контрольной группой (16). Важно, отметить что это исследование изучало пациентов с ЗСН с отсутствием в анамнезе ФП. Исследование показало, что пациенты с ЗСН имели повышенный предсердный эффективный рефрактерный период, пролонгированное время проведения и сниженную амплитуду биполярного сигнала по сравнению с группой пациентов без ЗСН.

ЗСН и ФП в модели на животных

Исследование Ли и колл. было первым которое показало что ЗСН у собак (вызванная с помощью желудочковой высокочастотной стимуляции (ЖВЧС)) продуцирует предсердный интерстициальный фиброз, который в свою очередь продуцирует нарушение проведения через предсердие и повышает уязвимость к ФП.(7) Исследования также изучали

электрические свойства предсердия с точки зрения ионного ремоделирования и распределения щелевых контактов (8, 17) Эти исследования показали что электрические свойства предсердия способствуют увеличению уязвимости к ФП в этих моделях, и что предсердный фиброз играет ключевую роль в субстрате ФП вызывая повышение разнородности проведения.

Роль ФП в возникновении фиброза

Для определения механизма ФП были предложены: мультиволновая теория, теория фокусного источника, механизмы риентри матричного ротора и спиральные волновые теории. (11). Какой источник ФП отвечает за регулирование предсердного фиброза неизвестно, поскольку существуют доказательства наличия нескольких механизмов ФП у собак со стимул индуцируемой ЗСН.

Ли и др. показали механизм макрориентри с неправильным проведением обеспечивающий условия для распространения ФП перед его прерыванием дофетилидом, блокаторами канала I_{Kr} . (18). В отличии от этого, исследование также показало что в модели с частой предсердной стимуляцией (ЧПС), механизм множественных волн был представлен как наиболее вероятный механизм и дофетилид был неэффективен в прерывании ФП. Модель ЧПС имеет предсердное электрическое ремоделирование и немного структурного ремоделирования. Модель ЗСН не имеет никакого значительного предсердного электрического ремоделирования но имеет существенное структурное ремоделирование. (7).

В отдельном исследовании сравнивающим эндокардиальную и эпикардиальную активацию, эти же самые группы снова показали наличие механизма макрориентри у собак с ЗСН. (20) Стэмблер и др. предположил что ФП в регулировании ЗСН у собак была очаговой, изначально вызванная триггерной активностью. (21). Было показано, что эта триггерная активность была запущена отсроченной постдеполяризацией (ОПД) инициированной внутриклеточной перегрузкой Ca^{2+} . Препараты которые уменьшали внутриклеточный уровень Ca^{2+} (верапамил, флунаразин, рианодин) все прекращали ФП. Фенелон и др. расширили это исследование выполнив картирование обоих предсердий у собак с ЗСН и показав что большинство эпизодов ФП имели очаговый механизм.(22) Была выполнена фокусная КРА которая была эффективной у 67% изученных животных. Раи и др. с помощью быстрого преобразования Фурье (БПФ) выполнили анализ записанных электрограмм ФП у собак с ЗСН. Авторы продемонстрировали что ФП имеет устойчивые водители в обоих предсердиях, и подтвердили это с помощью активационного картирования. (22) У 7 из 12 исследуемых собак, два отдельных фокуса были обнаружены – один вПП и один вЛП с различными частотами и фибрилляторным проведением исходящим из региона водителя ритма. Отдельные, стабильные высокочастотные области были также показаны как

характеристика ФП на модели собак с ЗСН в исследовании проведенном Эверетт и др. (23) В то время как Рай и др. показали множественные водители ритма во время того же эпизода ФП, эти высокочастотные области наблюдались также в ПП и ЛП и имели крутой частотный градиент по удалению от них. При дальнейшем изучении униполярных электрограм этих мест, наблюдались фракционированные электрограммы с низким уровнем организации. В этом исследовании также было предположено, что данные высокочастотные области могут возникать в равной мере в ПП и ЛП. Однако в модели ЧПС не было отмечено отдельных высокочастотных областей. Также в модели на собаках с ЗСН было предложено что фокусный источник может происходить из легочных вен.(24) Чен и др. выполнили картирование высокой плотности легочных вен во время ФП в модели на собаках с ЗСН. В половине эпизодов ФП записанных в модели с ЗСН, фокальная активация наблюдалась из легочных вен независимо от левого предсердия. Этот тип активации не был обнаружен ни в одном эпизоде ФП в контрольной группе так как легочные вены были активированы пассивно из волнового фронта происходившего из левого предсердия.

Пути возникновения предсердного фиброза

Точный механизм и связь путей вовлеченных в развитие предсердного фиброза в настоящее время неизвестно. Предполагается, что предсердие более восприимчиво к фиброзу чем желудочки, по всей видимости в это процесс вовлечены 3 механизма – ренин-ангиотензиновая система, TGF β 1, оксидативный стресс путь.

Исследования показали что ренин-ангиотензиновая система играет роль в структурном ремоделировании сердца и развитии миокардиального фиброза в нескольких патологических состояниях включая ЗСН (25), инфаркт миокарда (26), и кардиомиопатии (27). Модель на трансгенных мышах с гиперэкспрессией АПФ показала результат приводящий к предсердному фиброзу. (28). Несколько клинических и животных исследований показали что использование ингибиторов АПФ с ЗСН уменьшает возникновение и уязвимость к ФП (29). Использование эналаприла у собак с ЗСН или частым предсердным стимулирование, показало значительное уменьшение предсердного фиброза и снижение продолжительности ФП. (29) В другом исследовании, снижение уровня предсердного фиброза, индуцируемость и продолжительность ФП были показаны с использованием Цилазаприла (30). Схожие результаты были получены при назначении блокатора рецепторов ангиотензина 2 тип 1 – Кандесартана. (31). Это исследование также показало снижение продолжительности ФП вместе со снижением уровня предсердного фиброза. Было показано что этот же самый препарат предотвращал структурное ремоделирование и фиброз у крыс.

Похожие результаты были получены Гоэтт и др. они сообщили что, повышенная концентрация ангиотензина 2 с повышением активации пути внеклеточной сигнал регулируемой киназы (ВСРК) наблюдалось у пациентов с предсердным фиброзом и ФП. Одно исследование показало что ингибиторы АПФ уменьшили фиброз у пациентов с изолированной ФП. (32) Несколько ретроспективных клинических исследований подтвердили роль ренин-ангиотензиновой системы также демонстрируя снижения заболеваемости ФП у пациентов леченных с помощью ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР), в основном у пациентов со сниженной левожелудочковой функции (32). Также было показано, что ингибиторы АПФ предотвращают хронизацию ФП (33), и повышают эффективность электрической кардиоверсии (34). Эти клинические данные предполагают, что использование ингибиторов АПФ может быть полезным для задержки прогрессирования предсердного фиброза и ФП.

TGFb1 и структурное ремоделирование миокарда

TGFb1 вовлечен в заживление тканевых ран и развитие фиброза. Было показано, что экспрессия TGFb1 увеличивает миокардиальный фиброз (35). На модели трансгенных мышей с гиперэкспрессией активного трансформирующего фактора роста TGF-b1, был выявлен селективный интерстициальный фиброз, в то время как желудочковая гистология была нормальной. Это происходило несмотря на одинаковую гиперэкспрессию TGF-b1 в предсердиях и желудочках. Это увеличение предсердного фиброза было показано в соответствии с повышением гетерогенности проведения и уязвимости к ФП (10). Клеточная электрофизиология не была затронута TGFb1. Это исследование демонстрирует что изолированный предсердный фиброз является достаточным субстратом для ФП и что TGFb1 может играть важную роль в происхождении предсердного фиброза. Данная модель на мышах также предполагает что предсердия более чувствительные к развитию предсердного фиброза, по крайней мере в ответ на высоки уровень TGFb1.

В другом исследовании в аналогичной группе, использовался препарат Перфенидон (ПФД) для поражения экспрессии TGFb1 (19) Было показано что ПФД значительно уменьшал экспрессию TGFb1 с сопутствующим снижением уровня тканевого фиброза во многих экспериментальных животных моделях, включая в легких (36), печени (37), и почках. (38). Похожие результаты наблюдались в экспериментальных моделях с ЗСН поскольку это привело к увеличению экспрессии TGFb1 и предсердного фиброза. Лечение ПФД привело к значительному уменьшению TGFb1 экспрессии и предсердного фиброза. Уменьшение предсердного фиброза также соответствует снижению патологического проведения и

уязвимости к ФП. Полученные данные указывают на то, что в будущем TGFb1 может стать важной терапевтической мишенью. Предсердный фиброз, воспаление и оксидантный стресс вместе могут играть важную роль в продвижении ФП (39) также как и повышенный уровень С-реактивного протеина (СРП) (40, 41) и доказательство окислительной травмы наблюдающейся во время ФП (42).

На модели трансгенных мышей с кардиомиопатией которые гиперэкспрессировали TNF-a, Саба и др. выявили повышение предсердного фиброза, нарушения в распространении потенциала действия и кальция в предсердных миоцитах с повышенной восприимчивостью к предсердным аритмиям (60). В клинической практике, Чанг и др показали что СРП, маркер системного воспаления, был повышен у пациентов с ФП. (61). Тогда Авиль и др. пошли дальше и показали, что повышенный уровень СРП может предсказывать тех пациентов которые имеют высокий риск развития ФП (62).

Выводы

Животные модели с ЗСН ассоциируются с повышением уровня предсердного интерстициального фиброза. Было показано, что повышение уровня фиброза является причиной неправильного проведения через предсердие создавая субстрат для развития ФП. Механизм ФП продуцируемый субстратом предсердного фиброза и ЗСН все еще остается спорным также как и механизмы макрориентри и фокального источника которые могут возникать из ПП, ЛП или легочных вен как было продемонстрировано. В связи с разнообразием механизмов вовлеченных в формирование предсердного фиброза, необходимо проведение большего количества исследований для точной идентификации этого процесса. Кроме того, с углублением знаний, начинают открываться молекулярные пути участвующие в фиброзе. В то время как ренин-ангиотензиновая система и TGFb1 также могут играть важную роль. Что будет чрезвычайно важным в развитии новых терапевтических стратегий направленных на предотвращение или изменение структурного ремоделирования в предсердии. В заключение необходимо отметить, что предсердный фиброз может быть компенсаторной реакцией организма. Однако на сегодняшний день нет достаточного количества данных чтоб оценить является ли это механизм полезным.

Список литературы:

1. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, McDonagh TA, Underwood SR, Markides V, Wong T. A Randomized Trial to Assess Catheter Ablation Versus Rate Control in the Management of Persistent Atrial Fibrillation in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(18):1894-1903.
2. Krenning G, Zeisberg EM, Kalluri R The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis. *J. Cell. Physiol.* 225: 631–637, 2010.

3. Gourdie RG., Dimmeler S, Kohl P. Therapeutic strategies targeting fibroblasts and fibrosis in heart disease *Nature Reviews Drug Discovery* 15, 620–638 (2016)
4. Accord RE, Suylen RJ, Brakel TJ, Maessen JG. Post-mortem histologic evaluation of microwave lesions after epicardial pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 80 2005:881-887.
5. Zhong H; Liang XA; Neef S; Popov A; Maier LS; Yao L; Belardinelli L. Expression of lysyl oxidase-like 2 (lox1) correlates with left atrial size and fibrotic gene expression in human atrial fibrillation *Am Coll Cardiol.* 2014;63(12_S)
6. Anyukhovskiy EP, Sosunov EA, Plotnikov A, Gainullin RZ, Jhang JS, Marboe CC, Rosen MR. Cellular electrophysiologic properties of old canine atria provide a substrate for arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res* May;2002 54(2):462–469. [PubMed: 12062351]
7. Guasch E, Benito B, Qi X, Cifelli C, Naud P, Shi Y, Mighiu A, Tardif JC, Tadevosyan A, Chen Y, Gillis MA, Iwasaki YK, Dobrev D, Mont L, Heximer S, Nattel S. Atrial Fibrillation Promotion by Endurance Exercise Demonstration and Mechanistic Exploration in an Animal Model *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(1):68-77.
8. Ehrlich JR, Biliczki P, Hohnloser SH, Nattel S. Atrial-selective approaches for the treatment of atrial fibrillation *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):787-792
9. Nakatani Y, Nishida K, Sakabe M, Kataoka N, Sakamoto T, Yamaguchi Y, Iwamoto J, Mizumaki K, Fujiki A, Inoue H, Tranilast Prevents Atrial Remodeling and Development of Atrial Fibrillation in a Canine Model of Atrial Tachycardia and Left Ventricular Dysfunction *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(5):582-588
10. Choi, E. K., Chang, P. C., Lee, Y. S., Lin, S. F., Zhu, W., Maruyama, M., ... Chen, P. S. (2012). Triggered firing and atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis induced by over expression of TGF- β 1. *Circulation Journal*, 76(6), 1354-1362.
11. Lee S, Sahadevan J, Khrestian CM, Durand DM, Waldo AL. High Density Mapping of Atrial Fibrillation During Vagal Nerve Stimulation in the Canine Heart: Restudying the Moe Hypothesis , *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2013, 24, 3, 28-335
12. Moe GKRW, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *American Heart Journal* 1964;67:200–220.
13. Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* Jan 18;2000 101(2):194–199.
14. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, Kottkamp H, Dhein S. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart* Apr;2004 90(4):400–405.

15. Kowalski N, Grimes MM, Perez FJ, Kenigsberg DN, Koneru J, Kasirajan V, Wood MA, Ellenbogen KA, Histopathologic Characterization of Chronic Radiofrequency Ablation Lesions for Pulmonary Vein Isolation *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(10):930-938
16. Sanders P, Morton JB, Davidson NC, Spence SJ, Vohra JK, Sparks PB, Kalman JM. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation* Sep 23;2003 108(12):1461–1468.
17. Cha TJ, Ehrlich JR, Zhang L, Nattel S. Atrial ionic remodeling induced by atrial tachycardia in the presence of congestive heart failure. *Circulation* Sep 21;2004 110(12):1520–1526.
18. Shenasa F, Shenasa M. Dofetilide: Electrophysiologic Effect, Efficacy, and Safety in Patients with Cardiac Arrhythmias *Card Electrophysiol Clin* 8 (2016) 423–436
19. Lee KW, Everett TH, Rahmutula D, Guerra JM, Wilson E, Ding C, Olgin J. Pirfenidone prevents the development of a vulnerable substrate for atrial fibrillation in a canine model of heart failure. *Circulation.* 2006
20. Schmidt MM, Iles T; Hernandez GA; Bencoscer MA; Franz MR; Iaizzo PA. TCT-449 The Recording of Monophasic Action Potentials Simultaneously from both the Epicardial and Endocardial Surfaces of Porcine Hearts *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(11_S)
21. Stambler BS, Fenelon G, Shepard RK, Clemo HF, Guiraudon CM. Characterization of sustained atrial tachycardia in dogs with rapid ventricular pacing-induced heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* May;2003 14(5):499–507.
22. Ryu K, Shroff SC, Sahadevan J, Martovitz NL, Khrestian CM, Stambler BS. Mapping of atrial activation during sustained atrial fibrillation in dogs with rapid ventricular pacing induced heart failure: evidence for a role of driver regions. *J Cardiovasc Electrophysiol* Dec; 2005 16(12):1348– 1358.
23. Everett TH, Wilson EE, Verheule S, Guerra JM, Foreman S, Olgin J. Structural Atrial Remodeling Alters the Substrate and Spatiotemporal Organization of AF: A Comparison in Canine Models of Structural and Electrical Atrial Remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Jul 28;2006
24. Lee G, Spence S, Teh A, Goldblatt J, Larobina M, Atkinson V, Brown R, Morton JB, Sanders P, Kistler PM, Kalman JM. High-density epicardial mapping of the pulmonary vein–left atrial junction in humans: Insights into mechanisms of pulmonary vein arrhythmogenesis *Heart Rhythm* V 9, I 2, Feb 2012, 258–264
25. Rosin NL, Falkenham A, Sopol MJ, Lee TDG, Légaré JF. Regulation and Role of Connective Tissue Growth Factor in AngII-Induced Myocardial Fibrosis *The American Journal of Pathology* Volume 182, Issue 3, March 2013, Pages 714–726

26. Y. Sun Intracardiac renin-angiotensin system and myocardial repair/remodeling following infarction *J Mol Cell Cardiol*, 48 (2010), pp. 483–489
27. Ahmad S, Wei CC, Tallaj J, Dell'Italia LJ, Moniwa N, Varagic J, Ferrario CM Chymase mediates angiotensin-(1-12) metabolism in normal human hearts *Journal of the American Society of Hypertension* Volume 7, Issue 2, March–April 2013, Pages 128–136
28. Xiao HD, Fuchs S, Campbell DJ, Lewis W, Dudley SC Jr, Kasi VS, Hoit BD, Keshelava G, Zhao H, Capecchi MR, Bernstein KE. Mice with cardiac-restricted angiotensin-converting enzyme (ACE) have atrial enlargement, cardiac arrhythmia, and sudden death. *Am J Pathol* Sep;2004 165(3):1019– 1032.
29. Mayyas F, Alzoubi KA, Wagoner DR Impact of aldosterone antagonists on the substrate for atrial fibrillation: Aldosterone promotes oxidative stress and atrial structural/electrical remodeling *International Journal of Cardiology* Volume 168, Issue 6, 15 October 2013, Pages 5135–5142
30. Li Y1, Li W, Yang B, Han W, Dong D, Xue J, Li B, Yang S, Sheng L: Effects of Cilazapril on atrial electrical, structural and functional remodeling in atrial fibrillation dogs. *J Electrocardiol* 2007;40:100.e1-e6.
31. Michel M. C., Foster C., Brunner H. R., Liu L.. 2013 A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacol. Rev.*; 65:809-848. (*Pharmacological Reviews* April 2013, 65 (2) 809-848)
32. Boldt A, Scholl A, Garbade J, Resetar ME, Mohr FW, Gummert JF, Dhein S. ACE-inhibitor treatment attenuates atrial structural remodeling in patients with lone chronic atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* May;2006 101(3):261–267.
33. Hirayama Y, Atarashi H, Kobayashi Y, Horie T, Iwasaki Y, Maruyama M, Miyauchi Y, Ohara T, Yashima M, Takano T. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy inhibits the progression from paroxysmal atrial fibrillation to chronic atrial fibrillation. *Circ J* Jun;2005 69(6):671–676.
34. Zaman AG, Kearney MT, Schechter C, Worthley SG, Nolan J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as adjunctive therapy in patients with persistent atrial fibrillation. *Am Heart J* May;2004 147(5):823–827.
35. Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH. Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor-beta (1). *Mol Genet Metab* Sep–Oct;2000 71(1–2):418–435.
36. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on transforming growth factor-beta gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* Oct;1999 291(1):367–373.
37. Garcia L, Hernandez I, Sandoval A, Salazar A, Garcia J, Vera J, Grijalva G, Muriel

P, Margolin S, Armendariz-Borunda J. Pirfenidone effectively reverses experimental liver fibrosis. *J Hepatol* Dec; 2002 37(6):797–805.

38. Shihab FS, Bennett WM, Yi H, Andoh TF. Pirfenidone treatment decreases transforming growth factor-beta1 and matrix proteins and ameliorates fibrosis in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Transplant* Feb;2002 2(2):111–119.

39. Saba S, Janczewski AM, Baker LC, Shusterman V, Gursoy EC, Feldman AM, Salama G, McTiernan CF, London B. Atrial contractile dysfunction, fibrosis, and arrhythmias in a mouse model of cardiomyopathy secondary to cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- α . *Am J Physiol Heart Circ Physiol* Oct;2005 289(4):H1456–1467.

40. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* Dec 11;2001 104(24):2886–2891.

41. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, Van Wagoner DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* Dec 16;2003 108(24):3006–3010.

42. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR, Bauer JA. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation* Jul 10;2001 104(2):174–180.