ガイドラインから見たベプリジルの位置づけ

Positioning of Bepridil in the Guidelines for Pharmacotherapy of Atrial Fibrillation

三田村秀雄

心房細動(AF)に対する包括的アプローチが求められるなか、本邦でもJ-RHYTHM, J-BAF試験などのエビデンスが集積され、それを受けた新しいガイドラインが示された。そこではまず抗血栓療法を重視し、孤立性発作性AFではNa⁺チャネル遮断薬によるリズム治療を推奨した。この点は基本的に海外のガイドラインと変わりないが、持続性AFや病的心に伴うAFに対する治療薬については海外でも混乱をきたしている。ドロネダロンが一時期、有力な選択肢となっていたが、その危険性が指摘され、心不全例においては急速にその支持を失いつつある。病的心に伴うAFに対しては、アミオダロン、ソタロール、ドフェチリドなどのK⁺チャネル遮断薬もリズム治療薬として推奨されているが、本邦ではK⁺チャネル遮断作用に加え、リモデリングを逆転させる作用などによって高い抗AF効果をもつベプリジルが、新たな選択肢として注目されている。しかしながら、K⁺チャネル遮断作用は心室筋にも影響を与え、QT延長を促進させるため、torsade de pointesなど致死性催不整脈作用をもたらすことがある。特に器質的心疾患例ではその危険性が増すことが知られており、細心の注意を払いながらその高い効果の発現を促す工夫が求められる。

I. 心房細動ガイドラインの変遷

心房細動(AF)の治療が画一的に行えないものであることは多くの医師が経験し、感じている。複雑なAFを相手に、医師個人の知識や経験に照らし合わせながら治療を選択し提供する、というやり方は当然限界がある。ガイドラインが必要とされる所以はそこにある。

本邦初のAF治療ガイドラインが誌上に掲載されたのは2001年のことであるが¹⁾、同じ年に海外でもACC/AHA/ESC合同のガイドラインが発表され

た²⁾。翌2002年にはAFFIRM試験の結果が発表され、レート治療への回帰がセンセーショナルに叫ばれた³⁾。しかしながら、本邦で2006年に発行された改訂版ガイドラインでは、AFの持続が1年未満、左房径が5 cm未満、除細動歴が1回以内で、かつ患者が希望すればリズム治療の選択も容認された。この時点では、ベプリジルは除細動薬ではなく再発予防薬として位置づけられていた。一方、徐々にではあったが、高周波カテーテルアブレーションによる肺静脈隔離術が発展し、2006年に発表されたACC/AHA/ESCガイドラインでは、アブレーショ

東京都済生会中央病院心臓病臨床センター(〒108-0073 東京都港区三田1-4-17)

Hideo Mitamura

● **Keywords** : 心房細動, ガイドライン, 抗不整脈薬, ベプリジル

ンが薬物療法に続く選択肢として明記されている⁴⁾。

近年、本邦ではJ-RHYTHM、J-BAFと呼ばれる2つの大規模臨床試験が行われ、その後のガイドラインに影響を与えた^{5), 6)}。J-RHYTHM試験では、発作性AFの場合にはリズム治療が有用であることが示され、ピルジカイニド、シベンゾリン、プロパフェノンなどの比較的強力なNa⁺チャネル遮断薬の有効性が示された。反対に、持続性AFに対してはレート治療がより好まれた。持続性であってもリズム治療におけるベプリジルの可能性がより注目を集めるようになったのは、J-BAF試験の結果が報告されてからである。このJ-BAF試験では1週間以上持続したAFに対するベプリジルの停止効果が、1日100 mg投与では37.5%、200 mg投与では69.0%に達することが示された。この結果を受けて、持続性AFに対するベプリジルの保険承認が2008年11月に得られ、ガイドラインも改訂されることとなった⁷⁾。

2008年ガイドライン改訂版では、孤立性発作性AFにはJ-RHYTHM試験で確認されたNa⁺チャネル遮断薬によるリズム治療を第一適応とした(図1, 2)。しかし、持続性AFに対してはレート治療を基本戦略と位置づけながらも、リズム治療が望まれて試みる際には、リモデリングした心房筋では効果が減弱するNa⁺チャネル遮断薬よりもK⁺チャネル遮断作用を有する薬剤を優先し、ここにJ-BAF試験で使われたベプリジルが含まれた。また、器質的病的心においては、レート治療かK⁺チャネル遮断作用を有する薬剤を選択肢とした。病的心におけるベプリジルの効果についてはエビデンスが十分とはいえないものの、K⁺チャネル遮断薬についてのエビデンスは海外の臨床試験により集積され、海外のガイドラインに組み込まれている。

海外では2010年8月にヨーロッパ心臓会議(ESC)ガイドラインが改訂されたのを皮切りに、同年12月にはACCF/AHA/HRSガイドラインの一部が、さらに2011年2月にはカナダ心臓血管会議(CCS)ガイドラインも改訂された^{8)~10)}。その主な変更点は抗凝固療法についてのアップデートであったが、

図1 孤立性心房細動に対する治療戦略

[文献7)より引用]

もうひとつのポイントは器質的心疾患におけるリズム治療薬についてであった(図3)。従来、この群においてはアミオダロンが選択薬の中心となってきたが、ATHENA試験の結果を受けて¹¹⁾、マルチチャネル遮断薬であるドロネダロンの適応が拡大され、ほとんどすべての器質的心疾患に伴うAFに対する第一選択薬のひとつとして受け入れられた。ところが、重症心不全例においてドロネダロンが心不全を悪化させて死亡率を高めたことを報告したANDROMEDA試験の結果を受けて¹²⁾、ACCF/AHA/HRSガイドラインでは心不全例と、著明な心肥大を伴う高血圧例に対してはドロネダロンとソタロールを適応としていない。同様にESCでもNYHAⅢ/Ⅳの例、CCSでは左室駆出率<35%の例にはドロネダロンをすすめていない¹²⁾。さらに最

近, PALLAS試験の結果が発表され, 高齢者で比較的心血管リスクの高い慢性 AF 例へのドロネダロン投与が除細動効果をほとんど示さなかっただけでなく, 短期間のうちに心不全, 脳卒中例を増やし, 主に不整脈による死亡率を増加させることがわかった¹³⁾. そのため, この薬剤への期待は急速に冷めつつある.

II. 心房細動に対する K^+ チャネル遮断薬の位置づけ

ACCF/AHA/HRSガイドラインでは、器質的障害が軽微な例や冠動脈疾患例には β 遮断作用をあわせもつ I_{Kr} 遮断薬ソタロールをすすめているが、これはSAFE-T試験の結果に基づく。この試験は72時間以上持続するAF例を対象に、アミオダロン、

図4
心不全例における K^+ チャネル遮断薬ドフェチリドの抗心房細動効果 (DIAMOND)

[文献15)より引用改変]

ソタロール、プラセボの3群比較を試みたものであるが、28日以内の自然停止率はそれぞれ27.1%、24.2%、0.8%、除細動後の再発までの期間は487日、74日、6日、1年後洞調律維持率は52%、32%、13%であった¹⁴⁾。再発予防率はアミオダロンの方がソタロールよりも有効であったが($p<0.001$)、虚血性心疾患例では有意差を認めなかった。この事実が冠動脈疾患例におけるソタロールの存在価値を高めたものと推察される。

また、ACCF/AHA/HRSガイドラインでは、pure I_{Kr} 遮断薬ドフェチリドを著明な心肥大を伴う高血圧例以外に適応としている点も興味深く、心不全例や冠動脈疾患例では第一適応となっている。これは主に、DIAMOND試験サブ解析の結果を反映したものである。この試験ではNYHAⅢ/Ⅳの心不全か最近の心筋梗塞の既往を有し、登録時にAF/心房粗動(AFL)を合併していた506例を2群に分けて除細動効果と洞調律維持効果を比較している(図4)¹⁵⁾。1ヵ月後にドフェチリド群の12%、プラセボ群の2%が洞調律に復帰し($p<0.001$)、全治療期間中では前者の59%、後者の34%が洞調律に復帰した。さらに洞調律に復したすべての例について、1年後にも洞調律が維持できていたのはドフェチリド群の79%、プラセボ群の42%であった($p<0.001$)。この試験では当然ながらtorsade de pointes (TdP)の合併を減らすべく配慮がされており、QTc>460 msec (脚ブロック例では>500 msec)、

覚醒時心拍数<50 bpm、血清 K^+ <3.6 mEq/L、CrCL<20 mL/分などの例を除外しているほか、服薬開始後72時間の入院連続心電図モニターを義務づけている。その結果、ドフェチリド投与開始2日後に2名、8日目に1名、13日目に1名のTdPを認めたが(1.6%)、それによる死亡はなかった。

特に心不全例に合併するAFにドフェチリド、つまり K^+ チャネル遮断薬が有効であることは動物実験でも支持されている。Liらはイヌを用い、220~240 bpmの心室ペーシングを5週間行って作成した心不全モデルと、400 bpmの心房ペーシング(+房室ブロック+心室ペーシング80 bpm)を1週間行った心房頻拍モデルにおける心房バースト刺激によるAF誘発を試み、ドフェチリドの効果を調べた(図5)¹⁶⁾。無投薬下でAFは同等の持続を示したが、ドフェチリドによるAF停止効果や再発予防効果は心不全モデルにおいてのみ発揮され、心房頻拍モデルでは認められなかった。電気生理学的には伝導速度についてはいずれのモデルも違いなく、またドフェチリド投与後も変化を認めなかった。しかし、心房不応期は心不全モデルの心房で無投薬時から有意に長く、それがドフェチリドによって心房頻拍モデルにおいて認められた以上にさらに延長した。マッピングでは心房頻拍モデルのAFは主にマイクロリエントリーによるものであるのに対し、心不全モデルのAFはマクロリエントリーによるもので¹⁷⁾、それがドフェチリドの作用でブロックされることが確

図5 イヌ心不全モデル(CHF)および心房頻拍モデル(RAP)におけるドフェチリド2用量による心房細動停止効果, 再誘発阻止効果, 心房細動持続時間の比較
〔文献 16)より引用改変〕

かめられた。ペプリジルにも I_{K_r} 遮断作用が存在するが, AF に対して示しうる作用はそれだけではない。

Ⅲ. 抗心房細動作用に貢献するペプリジルの多チャネル遮断作用

1. Na^+ チャネル遮断作用が弱いことの意義

前述したような心不全例に発生した AF に対し, 伝導抑制作用を主作用とする Na^+ チャネル遮断薬はますますリエントリーを促進するだけで, 停止効果は極めて弱い。加えて, Na^+ チャネル遮断薬は心不全を悪化させる危険もある。SPAF 試験によれば, 心不全を合併した AF 例では I 群抗不整脈薬を服薬した群のほうがしない群よりも, 心死亡率が 4.7 倍高くなるが, 心不全の合併がなければ両者の間には有意差を認めなかったという¹⁸⁾。したがって, 心不全に伴う AF に対しては, 除細動目的であろうと,

再発予防目的であろうと, これらの抗不整脈薬を用いることはすすめられない。ペプリジルの Na^+ チャネル遮断作用が弱い特性は, このような病的心における有害事象を回避するうえで有益と考えられる。

2. K^+ チャネル遮断作用の可能性

前述したように, 基礎実験と臨床試験のエビデンスから, K^+ チャネル遮断薬が特に心不全例や虚血性心疾患例に伴う AF に有効であることは容認でき, その点で I_{K_r} 遮断作用を有するペプリジルにも同等の効果が期待できる。一方でペプリジルの QT 延長作用は徐々に進行し, およそ 3 週間後にピークに到達することから, 投与開始当初の入院モニタリングではその回避を保証できず, 外来における QT や血清 K^+ の監視がより重要となる。また後述するように, ペプリジルには徐拍作用もあるため, これが K^+ チャネルの逆頻度依存性ブロックを助長する

図6 イヌ心房高頻度刺激モデルにおけるベプリジルによるリバースリモデリング
高頻度バースト刺激(矢印)による心房細動誘発時の右房(RA)および左房(LA)の心房電位図。
A : 400/分, 6週間刺激, B : 400/分, 3週間刺激後に刺激を続けながらベプリジル 10 mg/
kg/日を投与。

[文献 21)より引用改変]

危険のあることも認識していなければならない¹⁹⁾。
K⁺チャネル遮断薬をAF中に投与する際にはQTの
評価が比較的困難なため、見落としのないように十
分な注意が払われる必要がある²⁰⁾。

3. Ca²⁺チャネル遮断作用の有用性

a) 徐拍作用

ベプリジルの徐拍効果は、動悸や息切れを減らす
のみならず、頻脈誘発性心筋症を防止する効果も期
待できる。実験で示されたように、心室頻回刺激に
よる心房の線維化はAFを起こしやすくすることか
ら、心室のレート治療自体が、二次予防でありなが
ら心房の不整脈器質の進展を阻止するupstream治
療の役割も果たすと考えられる。

b) リバースリモデリング作用

ベプリジルによる除細動の特徴は洞調律への復帰
が投与開始後早期ではなく、数週間以上経過してか

らみられることである。

Nishidaらは房室ブロック犬を用い、3週間の心
房高頻度刺激の後に、刺激はそのまま続けながらベ
プリジル 10 mg/kg/日を3週間投与したイヌと、
刺激のみ6週間行ったコントロール犬とを比較し
た。すると、投与したイヌでは一度短縮した心房不
応期が再び延長し、一度増加したAF誘発率が低下
した。これは心房の電氣的リモデリングが逆進行し
た可能性を示唆している(図6)²¹⁾。同時に彼らは、
L型Ca²⁺チャネルをコードする α_{1C} mRNAの発現
がコントロール犬では64%減ったのに対し、ベプ
リジル投与犬ではシャム犬と変わらなかったと述
べ、この機序の意義を重視している。

IV. ベプリジルの将来的位置づけ

持続性 AF に対しては、J-RHYTHM 試験で示されたエビデンスを重視すれば、基本的にレート治療が第一選択となる。しかし、なかには除細動が望まれる場面もあり、そのような例において高い除細動効果を示すベプリジルが役に立つと考えられる。具体的には、①喘息で β 受容体刺激薬を必要とするなどレート治療が十分にできない場合、②肥大型心筋症など拡張能が低下し、レート治療を行っても動悸や心不全症状が改善しない場合、③初発の孤立性持続性 AF で除細動後の洞調律維持が期待できる場合、④甲状腺機能亢進や僧帽弁狭窄症などの治療後で背景因子が除去されている場合、⑤抗凝固薬の適応例だが潰瘍性大腸炎や原因不明の鉄欠乏性貧血があるなど出血傾向を認める場合や、TIA や薬剤溶出ステント (DES) 留置後などのため抗血小板の服用が避けられない場合、⑥洞調律復帰後に肺静脈アブレーションを行うことにより成功率の向上が期待できる場合、などである。

このような例に対する除細動には電氣的除細動の成功率が高いが、再発を抑えるにはしばしば薬剤が必要となる。ところが、リズム治療のための Na^+ チャネル遮断薬の効果は1週間を超えると激減する。持続性 AF の薬理学的停止については海外からはアミオダロン、ソタロールなどの効果も報告されているが¹⁴⁾、本邦には J-BAF 試験で高い除細動効果が証明されたベプリジルがあり、実際にその要求に込えている⁶⁾。

ベプリジルを選択するにあたってとくに悩まされるのは、対象が病的心の場合である。線維化が進んだ病的心においてベプリジルがドフェチリド同様の抗 AF 効果を発揮する可能性がある反面、 I_{Kr} 、 I_{Ks} 、 I_{to} などがすでに減少している病的心室筋においては、活動電位を一層延長して早期後脱分極から TdP を誘発する危険も同時に高まる。ここにおいてベプリジルは両刃の剣といえる。抗不整脈作用によるメリットと催不整脈作用によるデメリットを比

べて得られる net clinical benefit は患者ごとに異なり、一律にガイドラインとして推奨するものでも禁じるものでもない。

ベプリジルの持続性 AF に対する効果は他剤では得られない恩恵を患者にもたらす可能性があり、その存在意義は大きい。この特異的な作用機序についての究明はいまだ十分とはいえず、その解明こそが、より安全性の高い薬剤の開発につながるものと期待される。

【文 献】

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン研究班：心房細動治療(薬物)ガイドライン(1999～2000年度合同研究班報告)。Jpn Circ J, 2001 ; 65(Suppl IV) : 931～978
- 2) Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Lévy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC Jr, Klein WW, Alonso-Garcia A, Blomström-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A ; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines ; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) ; North American Society of Pacing and Electrophysiology : ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation : Executive Summary 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 and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation, 2001 ; 104(17) : 2118～2150
- 3) 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(23) : 1825 ~ 1833
- 4) ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation : Executive Summary. *Circulation*, 2006 ; 114 : 700 ~ 752
 - 5) Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Ohtsu H, Okumura K, Katoh T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K, Tabuchi T, Nakaya H, Nakayama T, Hirai M, Fukatani M, Mitamura H ; J-RHYTHM Investigators : Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation : J-RHYTHM Study. *Circ J*, 2009 ; 73(2) : 242 ~ 248
 - 6) Yamashita T, Ogawa S, Sato T, Aizawa Y, Atarashi H, Fujiki A, Inoue H, Ito M, Katoh T, Kobayashi Y, Koretsune Y, Kumagai K, Niwano S, Okazaki O, Okumura K, Saku K, Tanabe T, Origasa H ; J-BAF Investigators : Dose-response effects of bepridil in patients with persistent atrial fibrillation monitored with transtelephonic electrocardiograms : a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study (J-BAF Study) . *Circ J*, 2009 ; 73(6) : 1020 ~ 1027
 - 7) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン研究班 : 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版) . *Circ J*, 2008 ; 72(Suppl IV) : 1581 ~ 1638
 - 8) European Heart Rhythm Association ; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorennek B, Heldal M, Hohnloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH : Guidelines for the management of atrial fibrillation : the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) . *Eur Heart J*, 2010 ; 31(19) : 2369 ~ 2429
 - 9) Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA 3rd, Page RL, Ezekowitz MD, Slotwimer DJ, Jackman WM, Stevenson WG, Tracy CM ; 2011 Writing Group Members, Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Le Heuzey JY, Crijns HJ, Lowe JE, Curtis AB, Olsson SB, Ellenbogen KA, Prystowsky EN, Halperin JL, Tamargo JL, Kay GN, Wann LS ; 2006 Writing Committee Members, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Hochman JS, Buller CE, Kushner FG, Creager MA, Ohman EM, Ettinger SM, Stevenson WG, Guyton RA, Tarkington LG, Halperin JL, Yancy CW ; ACCF/AHA Task Force Members : 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline) : a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2011 ; 123(1) : 104 ~ 123
 - 10) Gillis AM, Verma A, Talajic M, Nattel S, Dorian P ; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee : Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010 : rate and rhythm management. *Can J Cardiol*, 2011 ; 27(1) : 47 ~ 59
 - 11) Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ ; ATHENA Investigators : Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009 ; 360(7) : 668 ~ 678
 - 12) Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J ; Dronedarone Study Group : Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*, 2008 ; 358(25) : 2678 ~ 2687
 - 13) Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum Á, Blomström P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacrétaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbüchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanan F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsányi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH ; PALLAS Investigators Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011 ; 365(24) : 2268 ~ 2276
 - 14) Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Raisch DW, Ezekowitz MD ; Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators : Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2005 ; 352(18) : 1861 ~ 1872
 - 15) Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Køber L, Torp-Pedersen C : Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function : a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation*, 2001 ; 104(3) :

292 ~ 296

- 16) Li D, Bénardeau A, Nattel S : Contrasting efficacy of dofetilide in differing experimental models of atrial fibrillation. *Circulation*, 2000 ; 102(1) : 104 ~ 112
- 17) 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(1) : 87 ~ 95
- 18) Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation : I. Clinical features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med*, 1992 ; 116(1) : 1 ~ 5
- 19) Sadanaga T, Ogawa S : Bepridil produces prominent bradycardia-dependent QT prolongation in patients with structural heart disease. *J Electrocardiol*, 2007 ; 40(5) : 426 ~ 431
- 20) Mitamura H : Prevention of Torsade de pointes during the pharmacologic treatment of atrial fibrillation. *J Arrhythmia*, 2010 ; 26 : 5 ~ 15
- 21) Nishida K, Fujiki A, Sakamoto T, Iwamoto J, Mizumaki K, Hashimoto N, Inoue H : Bepridil reverses atrial electrical remodeling and L-type calcium channel downregulation in a canine model of persistent atrial tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007 ; 18(7) : 765 ~ 772