

塩酸ピルジカイニド静脈投与により除細動された心房細動の臨床的特徴

Factors for Successful Conversion of Atrial Fibrillation Using Intravenous Injection of Pilsicainide Hydrochloride

松下 浩平
 石川 利之
 住田 晋一
 小林 司
 松本 克己
 山川 陽平
 大楠 泰生
 中川 毅
 仲澤 一郎
 持田 泰行
 海老名俊明
 内野 和顕
 木村 一雄
 梅村 敏

Kohei MATSUSHITA, MD
 Toshiyuki ISHIKAWA, MD, FJCC
 Shinichi SUMITA, MD
 Tsukasa KOBAYASHI, MD
 Katsumi MATSUMOTO, MD
 Yohei YAMAKAWA, MD
 Yasuo OHKUSU, MD
 Takeshi NAKAGAWA, MD
 Ichiroh NAKAZAWA, MD
 Yasuyuki MOCHIDA, MD
 Toshiaki EBINA, MD
 Kazuaki UCHINO, MD, FJCC
 Kazuo KIMURA, MD, FJCC
 Satoshi UMEMURA, MD, FJCC

Abstract

Objectives. The factors affecting successful conversion of atrial fibrillation using intravenous injection of pilsicainide hydrochloride are unclear. The efficacy of intravenous injection of pilsicainide hydrochloride and the factors affecting successful conversion of symptomatic atrial fibrillation were investigated.

Methods. Twenty-six patients [21 men, 5 women, 64 ± 12 years (mean \pm SD)] with electrocardiographically confirmed, symptomatic atrial fibrillation were treated with intravenous injection 1.0 mg/kg of pilsicainide hydrochloride between October 31, 2000 and February 17, 2003. Successful conversion was defined as termination of atrial fibrillation within 30 min of intravenous injection. Before the injection of pilsicainide hydrochloride, blood pressure, conventional electrocardiography, chest radiography, echocardiography and blood examinations were performed. During and after injection of pilsicainide hydrochloride, blood pressure and conventional electrocardiography were monitored. After injection of pilsicainide hydrochloride, blood examinations were performed.

Results. Pharmacological conversion to sinus rhythm was achieved in 7 of 26 patients (27%). The successful conversion group and unsuccessful conversion group showed significant differences in duration of atrial fibrillation (61 ± 122 vs $12,257 \pm 25,959$ hr, $p < 0.01$), heart rates before injection of pilsicainide (110 ± 26 vs 87 ± 26 beats/min, $p < 0.05$), cardiothoracic ratio ($47.8 \pm 2.6\%$ vs $53.5 \pm 5.1\%$, $p < 0.01$) and left atrial dimension (38 ± 7 vs 45 ± 6 mm, $p < 0.05$).

Conclusions. Pilsicainide hydrochloride is effective in patients with atrial fibrillation of short duration with small left atrium and rapid ventricular response.

J Cardiol 2003 Aug; 42(2): 81 - 86

横浜市立大学医学部 内科学第二講座: 〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9

The Second Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama

Address for correspondence: MATSUSHITA K, MD, The Second Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine, Fukuura 3-9, Kanazawa-ku, Yokohama 236-0004

Manuscript received January 7, 2003; revised March 14 and April 18, 2003; accepted April 21, 2003

Key Words

■Antiarrhythmia agents (pilsicainide hydrochloride) ■Arrhythmias, treatment of
 ■Atrial fibrillation ■Defibrillation, atrial ■Drug therapy

はじめに

心房細動は日常診療において頻りに認められる不整脈であり、動悸や呼吸困難などの症状だけでなく、脳塞栓発症のリスクを増加させ¹⁾、死亡率も上昇させる²⁾。塩酸ピルジカイドは我が国で開発された抗不整脈薬で、Vaughan Williamsの分類ではc群薬に属し、選択的にNa電流を抑制することにより抗不整脈作用を発現する³⁾。これまで心室期外収縮、上室期外収縮のいずれにおいても、ジソピラミドと同等以上の有効性が認められ⁴⁻⁶⁾、広く臨床に用いられている。また至適用量では左室機能や心拍数に影響を与えないなどの特徴を有する^{7,8)}。注射薬は速効性を期待され開発された製剤であるが、注射薬の臨床の有効例に関する検討は少ない⁹⁻¹¹⁾。

自覚症状を有した心房細動に対する塩酸ピルジカイドの静脈投与の有効性、安全性、停止例の臨床的背景および心電図学的特徴を検討した。

対象と方法

1. 対 象

対象は2000年10月31日 - 2003年2月17日に当院外来を受診した有症候性の心房細動患者で、本研究参加に同意した26例[男性21例、女性5例、平均年齢 64 ± 12 歳(平均 \pm 標準偏差)]である。以下に挙げる症例は除外した。1)無症候性心房細動患者、2)うっ血性心不全患者、3)高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックを有する患者でペースメーカーの植え込まれていない患者、4)発症4週間以内の心筋梗塞患者、5)透析患者および腎機能障害患者(血清クレアチニン値 > 1.4 mg/dl)、6)薬物アレルギーを有する患者、7)妊娠の可能性のある女性および授乳中の女性、8) ブロッカー、ベラパミル、ジゴキシンを除く抗不整脈薬投与中の患者、9) そのほか主治医が不適当と認めた患者。研究内容については横浜市立大学医学部付属病院の倫理委員会の審査・承認を得て、対象患者には文書による説明および同意を得た。

2. 方 法

投与前に胸部X線写真、血液検査、尿検査、心エコー図検査を施行した。血液検査項目は血液一般検査(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数)、血液生化学検査[AST、ALT、 γ -GTP、ALP、LDH、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、尿素窒素、クレアチニン、クレアチンキナーゼ、電解質(Na、K、Cl)]および脳性Na利尿ペプチドを、尿検査は尿蛋白、尿糖、ウロビリノーゲンの定性反応を、心エコー図検査では左心房径、左室拡張末期径、左室駆出率を計測した。

非観血的血圧測定および体表12誘導心電図を装着し、投与開始前5分間以上安静とし12誘導心電図により心房細動であることを確認した。塩酸ピルジカイド1.0mg/kgを10分間かけて静脈投与した。血圧・12誘導心電図を投与前、投与中(5分)、投与終了時(10分)、投与終了後15分・30分に記録した。また投与終了5分後採血を行い塩酸ピルジカイド血中濃度を測定した。心電図では心拍数、QRS幅、QTc時間につき計測を行った。投与終了後2日以内に血液検査と尿検査を行った。除細動効果判定は投与30分以内に心房細動が洞調律化した症例を有効例とした。

患者背景について有効群と無効群の2群間の均質性の検討を行った。性別、基礎心疾患(高血圧を含む)の有無、併用薬の有無についてはFisherの直接確率法を、年齢、体重、罹患期間、発作持続時間についてはMann-Whitney検定を用いて解析した。罹患期間は初めて心房細動発作が心電図上で確認されてから投与日までの期間とし、発作持続時間については、症状と心房細動発作の関連性がホルター心電図などで明らかと考えられる例は症状出現時から投与までの期間を、症状が軽微あるいは労作時を主とする例などで心房細動発作と症状の関連性のはっきりしない症例については、心電図などで洞調律確認後、初めに心房細動が認められたときから投与までの期間を発作持続時間とした。

統計学的数値は平均 \pm 標準偏差で表した。投与前の各心電図測定値、血圧、心拍数、各心エコー図検査データ、心胸郭比、各種血液検査項目、尿素窒素の有

Table 1 Baseline and clinical characteristics

	Successful group (n = 7)	Unsuccessful group (n = 19)	p value
Age(yr)	61 ± 17	65 ± 11	NS
Sex(female/male)	0/7	5/14	NS
Body weight(kg)	60.5 ± 4.2	63.9 ± 9.3	NS
Underlying heart disease [†]	3	12	NS
Use of heart rate control drugs [‡]	4	9	NS
History of atrial fibrillation(day)	1,211 ± 920	1,113 ± 1,430	NS
Duration of atrial fibrillation(hr)	61 ± 122	12,257 ± 25,959	< 0.01

Continuous values are mean ± SD.

[†]Underlying heart diseases included ischemic heart disease, hypertrophic or alcoholic cardiomyopathy, complete atrio-ventricular block and hypertension.

[‡]Heart rate control agents included diltiazem, digoxin and beta-receptor blocking agents.

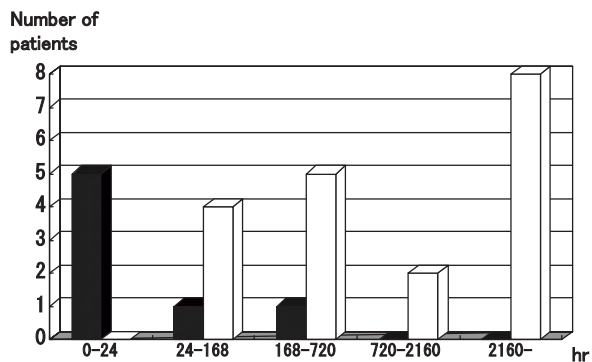
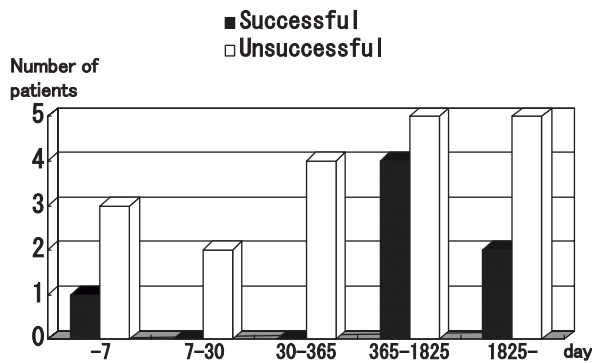


Fig. 1 Frequency distribution of patients in the successful and unsuccessful conversion groups

Upper: History of atrial fibrillation.

Lower: Duration of atrial fibrillation.

There were significant differences between the successful and unsuccessful conversion groups in duration of atrial fibrillation but not in history of atrial fibrillation.

Table 2 Differences in electrocardiographic and clinical parameters between the successful and unsuccessful conversion groups

	Successful group (n = 7)	Unsuccessful group (n = 19)	p value
CTR(%)	47.8 ± 2.6	53.5 ± 5.1	< 0.01
SBP(mmHg)	121 ± 17	127 ± 21	NS
DBP(mmHg)	68 ± 12	79 ± 15	NS
HR(beats/min)	110 ± 26	87 ± 26	< 0.05
QRS duration(msec)	0.08 ± 0.01	0.10 ± 0.03	NS
QTc interval(msec)	0.44 ± 0.03	0.45 ± 0.05	NS
LAD(mm)	38 ± 7	45 ± 6	< 0.05
LVDd(mm)	46 ± 4	49 ± 6	NS
LVEF(%)	68 ± 13	64 ± 13	NS
BNP(pg/ml)	81.6 ± 106.5	197.3 ± 189.2	NS
Dosage of pilsicainide (mg)	62 ± 16	62 ± 10	NS
Serum concentration of pilsicainide(µg/ml)	0.668 ± 0.194	0.675 ± 0.161	NS

Values are mean ± SD.

CTR = cardiothoracic ratio; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; HR = heart rate; LAD = left anterior descending coronary artery; LVDd = left ventricular end-diastolic dimension; LVEF = left ventricular ejection fraction; BNP = brain natriuretic peptide.

効群と無効群の比較には Mann-Whitney 検定を用いて解析した。

心電図パラメーター，血圧，心拍数の推移については，分散分析により時期と薬剤の交互作用を検討した。

結 果

26例の患者に対して心房細動中に塩酸ピルジカイドが静脈投与された。静脈投与により7例(27%)の患者が除細動され，19例の患者が除細動されなかった。

患者背景は Table 1 に示す。性別，基礎心疾患の有無，併用薬剤の有無に関して有効群と無効群で有意差はなかった。罹患期間および発作持続時間の患者分布を Fig. 1 に示す。罹患期間に有意差は認められなかったが，発作持続時間は有効群で有意に短かった(61 ± 122 vs 12,257 ± 25,959 hr, p < 0.01)。

有効群と無効群での各臨床パラメーターの比較 (Table 2) では，投与前の心拍数がそれぞれ 110 ± 26

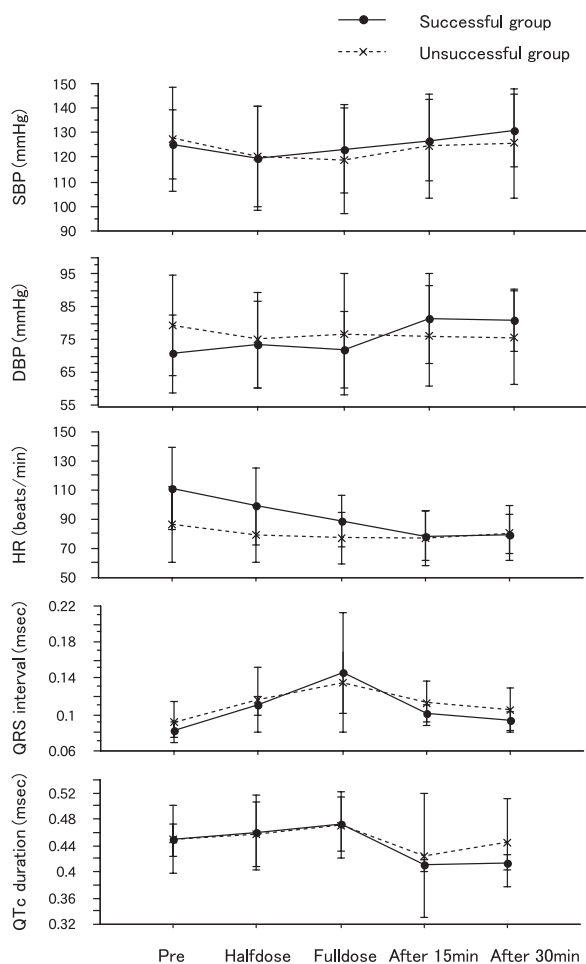


Fig. 2 Serial changes in electrocardiographic and clinical parameters before, during and after injection of pilsicainide hydrochloride

Abbreviations as in Table 2.

および $87 \pm 26/\text{min}$ で有効群が有意に速かった ($p < 0.05$)。心胸郭比は $47.8 \pm 2.6\%$ および $53.5 \pm 5.1\%$ で有効群が有意に小さく ($p < 0.01$)、心エコー図検査での左房径も 38 ± 7 および $45 \pm 6 \text{ mm}$ と有効群が有意に小さかった ($p < 0.05$)。薬物血中濃度は有効群が $0.668 \pm 0.194 \mu\text{g/ml}$ 、無効群が $0.675 \pm 0.161 \mu\text{g/ml}$ で有意差は認められなかった。

血圧、心拍数、心電図測定値の推移では (Fig. 2)、血圧に関しては両群間に有意差は認められなかったが、投与前 ($126 \pm 20 \text{ mmHg}$) と比較して投与中 5 分 (半量投与时 $120 \pm 20 \text{ mmHg}$, $p < 0.05$) および投与 10 分 (全量投与直後 $120 \pm 21 \text{ mmHg}$, $p < 0.05$) に収縮期血圧が低下したが、いずれも症状は認められなかった。心拍数の推移については、投与前心拍数と投

与中、投与終了時およびその後の心拍数に有意差は認められたが、これは有効例で投与中に頻拍停止した症例が 5 例あったためと考えられた。心電図測定値では、QRS 幅が投与終了時まで有意に延長したが、新規不整脈の出現は認められず、また有効群と無効群に差は認められなかった。副作用は認められず、血液検査上も投与前後でデータの有意な変動は認められなかった。

考 察

有症候性心房細動患者に対して塩酸ピルジカイニド 1.0 mg/kg を静脈投与し、26 例中 7 例 (27%) が除細動された。今回の我々の検討では塩酸ピルジカイニド静脈投与での除細動率は 27% であったが、発症 7 日以内の心房粗細動に対して行われた塩酸ピルジカイニドの静脈投与の検討¹¹⁾における除細動の有効率は 37.5% 程度で、我々の検討での除細動率はやや低いものであった。これは今回の投与患者はすでに心房細動で外来通院中の罹病期間が長い患者が多く、発作が起こってもすぐ来院しない患者がいたり、ワルファリンによる抗凝固療法を必要とした症例では除細動までに時間を要したことも、除細動率が低かった原因と考えられた。

今回の有効例では無効例と比べて有意に発作持続時間が短く、投与前の心拍数が多く、胸部 X 線写真上の心胸郭比が少なく、心エコー図検査上の左房径が小さいという結果であった。発作持続時間が長くなれば除細動されにくくなるという報告は以前よりあり^{12,13)}、今回の検討もそれに合致するものであった。発作の持続が長くなると、心エコー図検査上で左房径の拡大という構造的な変化がみられてくるが^{14,15)}、今回の検討でも有効例では左房径が有意に小さく、無効例では構造的な変化がもたらされていたと考えられた。心胸郭比が有意に無効群で大きかったが、心胸郭比には心房の大きさも反映されるため、左室拡張末期径が両群に差がなかったことも考慮すると、心胸郭比の無効群での拡大は心房の拡大の反映と考えられた。

有効群では心拍数が無効群に比べて有意に速かった (110 ± 26 vs $87 \pm 26/\text{min}$, $p < 0.05$)。心房細動の心拍数は房室結節の不応期によって規定されているが¹⁶⁾、それはインパルスレート^{17,18)}、不顕性伝導^{16,19)}や抑制・加重^{20,21)}によって影響を受け、また交感神経や副交感神経の影響も受ける²²⁾。今回の除細動有効例は心

拍数が高値であったということは、投与時の房室結節の不応期が短縮していたと考えられる。心房細動は心房筋の電気的および構造的リモデリングを生じるといわれており^{23,24)}、発作が長く続けば続くほど心房筋自体の有効不応期は短縮し、また有効不応期の頻度依存性の消失、伝導速度の低下が出現する。頻回刺激による不応期の一過性の短縮で定義される電気的リモデリングは、数分レベルの短時間でも生ずるが、この場合その回復も数秒レベルから数分レベルと極めて短時間である。一方、数時間あるいは数日以上に及ぶ頻回刺激による電気的リモデリングからの回復はその持続時間に応じて延長する²⁵⁾。今回、無効例が多かったというこの原因の一つとして、1回の発作時間が長い心房細動が多かったため、電気的リモデリングの影響で心房筋の不応期が短縮しており、細動波の周期が短いため電気的興奮の房室結節への侵入頻度が高く、不顕性伝導が多く心室レートが遅くなった可能性が一因と

して考えられた²⁶⁾。

今回の対象症例に自覚症状のある副作用の出現はなく、投与前後の採血および尿検査でもデータの有意な変化はなく、塩酸ピルジカイニドは比較的安全に静脈投与できると考えられた。

今回の検討は少数例での検討であり、また発作持続時間が長い症例が多かったため、結果にバイアスのかかっている可能性が考えられた。今後は発作出現からの持続時間の短い多数症例での検討を要すると考えられた。

結 論

有症候性心房細動に対する塩酸ピルジカイニドの静脈投与の有効性、安全性、停止例の臨床的背景および心電図学的特徴を検討した。塩酸ピルジカイニド静脈投与は発作持続時間の短く、発作時心拍数の速い、左房径の小さい症例に有効であると考えられた。

要 約

目 的: 塩酸ピルジカイニド静注薬の心房細動症例に対する停止効果および停止にかかわる臨床的因子についての検討は少ない。有症候性の心房細動患者に対して塩酸ピルジカイニド静脈投与を行い、その停止効果および臨床的特徴について検討した。

方 法: 対象は2000年10月31日 - 2003年2月17日に外来受診した有症候性心房細動患者26例 [男性21例, 女性5例, 平均年齢 64 ± 12 歳(平均 \pm 標準偏差)]である。塩酸ピルジカイニド 1.0 mg/kg を静脈投与し、30分以内に洞調律化した症例を有効例とした。投与前に、非観血的血圧測定、体表12誘導心電図、胸部X線写真、心エコー図検査、血液検査、尿検査を行った。投与中投与後は血圧測定および12誘導心電図を経時的に記録し、投与後に採血、尿検査を行い、有効例と無効例の臨床的背景について検討した。

結 果: 心房細動は26例中7例(27%)で洞調律化した。有効例と無効例の臨床的背景の違いとして、発作持続時間(61 ± 122 vs $12,257 \pm 25,959$ hr, $p < 0.01$)、投与前の心拍数(110 ± 26 vs $87 \pm 26/\text{min}$, $p < 0.05$)、胸部X線写真上の心胸郭比($47.8 \pm 2.6\%$ vs $53.5 \pm 5.1\%$, $p < 0.01$)および心エコー図検査上の左房径(38 ± 7 vs 45 ± 6 mm, $p < 0.05$)が挙げられた。

結 論: 塩酸ピルジカイニド静脈投与は発作持続時間の短く、左房径の小さい、発作時心拍数の速い症例に有効であると考えられた。

J Cardiol 2003 Aug; 42(2): 81 - 86

文 献

- 1) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991; **22**: 983 - 988
- 2) Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D: Impact of atrial fibrillation on the

risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; **98**: 946 - 952

- 3) Hattori Y, Inomata N, Aisaka K, Ishihara T: Electrophysiological actions of N-(2,6-dimethylphenyl)-8-pyrrolizidine-acetamide hydrochloride hemihydrate(SUN 1165), a new antiarrhythmic agent. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; **8**: 998 - 1002

- 4) Nitani H, Katoh K, Sugimoto T, Iinuma H, Katagiri T, Hiejima K, Kasanuki H, Atarashi H, Inoue H, Sakuma A: Clinical evaluation of SUN 1165 in patients with ventricular premature contractions: A multicenter double-blind comparative study with disopyramide. *Cardioangiology* 1989; **26**: 216 - 232 (in Jpn with Eng abstr)
- 5) Nitani H, Katoh K, Sugimoto T, Iinuma H, Katagiri T, Hiejima K, Kasanuki H, Atarashi H, Inoue H, Sakuma A: Clinical evaluation of SUN 1165 in patients with supraventricular premature contractions: A multicenter double-blind comparative study with disopyramide. *Cardioangiology* 1989; **26**: 201 - 215 (in Jpn with Eng abstr)
- 6) Ikeda N, Toyama J, Yamada K, Yokota M, Katoh R, Ohno M, Nakajima M: Comparative study on the efficacy and safety of pilsicainide with disopyramide on paroxysmal atrial fibrillation, paroxysmal atrial flutter and paroxysmal atrial tachycardia: Open randomized multicenter study. *Jpn J Electrocardiology* 1999; **19**: 323 - 343
- 7) Atarashi H, Ino T, Saitou H, Onodera T, Kuruma A: Electrophysiologic and hemodynamic effects of intravenous pilsicainide hydrochloride (SUN1165) in patients with supraventricular tachycardias. *J Clin Therap Med* 1998; **14**: 63 - 74 (in Jpn with Eng abstr)
- 8) Shoda M, Onishi S, Umemura J, Kasanuki H, Hosoda S: Electrophysiologic, hemodynamic and prevention effects of intravenous pilsicainide hydrochloride (SUN1165) in patients with supraventricular tachycardias and ventricular tachycardias. *J Clin Therap Med* 1998; **14**: 75 - 88 (in Jpn with Eng abstr)
- 9) Kato K, Sakuma A, Inoue H, Sugimoto T, Hiejima K, Iinuma H, Kasanuki H, Katagiri K, Atarashi H: Clinical evaluation of intravenous pilsicainide hydrochloride (SUN1165 (inj)) in patients with ventricular premature contractions: A multicenter double-blind comparative study. *J Clin Therap Med* 1999; **14**: 719 - 745 (in Jpn with Eng abstr)
- 10) Kato K, Sakuma A, Atarashi H, Sugimoto T, Hiejima K, Iinuma H, Katagiri K, Kasanuki H, Inoue H: Restoration of sinus rhythm by intravenous pilsicainide hydrochloride (SUN1165) in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia: A multicenter placebo controlled, double-blind study. *J Clin Therap Med* 1999; **14**: 747 - 768 (in Jpn with Eng abstr)
- 11) Kato K, Sakuma A, Atarashi H, Sugimoto T, Hiejima K, Iinuma H, Katagiri K, Kasanuki H, Inoue H: Restoration of sinus rhythm by intravenous pilsicainide hydrochloride (SUN1165) in patients with paroxysmal atrial fibrillation or atrial flutter: A multicenter placebo controlled double-blind study. *J Clin Therap Med* 1999; **14**: 769 - 790 (in Jpn with Eng abstr)
- 12) Morris J, Peter R, HM: Electrical conversion of atrial fibrillation: Immediate and long-term results and selection of patients. *Ann Intern Med* 1987; **317**: 669 - 674
- 13) Suttorp MJ, Kingma JH, Jessurun ER, Lie-A-Huen L, van Hemel NM, Lie KI: The value of class Ic antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1990; **16**: 1722 - 1727
- 14) Petersen P, Kastrup J, Brinch K, Godfredsen J, Boysen G: Relation between left atrial dimension and duration of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1987; **60**: 382 - 384
- 15) Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, Clark CE, Redwood DR, Itscoitz SB, Epstein SE: Relation between echocardiographically determined left atrial size and fibrillation. *Circulation* 1976; **53**: 273 - 279
- 16) Langendorf R, Pick A, Katz LN: Ventricular response in atrial fibrillation: Role of concealed conduction in the AV junction. *Circulation* 1965; **32**: 69 - 75
- 17) Fisher JD: Role of electrophysiologic testing in the diagnosis and treatment of patients with known and suspected bradycardias and tachycardias. *Prog Cardiovasc Dis* 1981; **24**: 25 - 90
- 18) Toivonen L, Kadish A, Kou W, Morady F: Determinants of the ventricular rate during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1990; **16**: 1194 - 1200
- 19) Moore EN, Knoebel SB, Spear JF: Concealed conduction. *Am J Cardiol* 1971; **28**: 406 - 413
- 20) Janse MJ: Influence of the direction of the atrial wave front on A-V nodal transmission in isolated hearts of rabbits. *Circ Res* 1969; **25**: 439 - 449
- 21) Zipes DP, Mendez C, Moe GK: Evidence for summation and voltage dependency in rabbit atrioventricular nodal fibers. *Circ Res* 1973; **32**: 170 - 177
- 22) Zipes DP: Anatomy of the cardiac conduction system. *in Heart Disease* (ed by Braunwald E), 5th Ed. WB Saunders, Philadelphia, 1997; pp 548 - 553
- 23) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; **92**: 1954 - 1968
- 24) Zipes DP: Electrophysiological remodeling of the heart owing to rate. *Circulation* 1997; **95**: 1745 - 1748
- 25) Gaspo R, Bosch RF, Talajic M, Nattel S: Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model. *Circulation* 1997; **96**: 4027 - 4035
- 26) Fisch C: Electrocardiographic manifestation of exit block and supernormal and concealed conduction. *in Cardiac Electrophysiology* (ed by Zipes DP, Jalife J), 3rd Ed. WB Saunders, Philadelphia, 1999; pp 685 - 690