

·综述·

充血性心力衰竭合并心房颤动研究进展

高磊 卢才义 李洪 王士雯

在世界范围内,充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)和心房纤颤(AF)已经成为影响人类健康的两种主要心血管疾病。据统计,目前全世界大约有1500~2000万CHF患者,美国约有500万CHF患者。AF与CHF一样,影响着成千上万的人,平均人群发病率是1.5%,并随着年龄增大发病率骤升。美国大约有230万房颤患者,欧洲房颤患病人数与美国接近。根据美国房颤抗凝和危险因素研究计划(anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation, ATRIA)预测,^[1]在下一个50年中,房颤在美国的发病人数将增加1.5倍,估计到2050年达到约560万人。令人关注的是,AF与CHF常合并存在而且相互影响。许多引起CHF的疾病过程同样是AF发生的危险因素,如高血压、糖尿病、冠心病、心脏瓣膜病等。同样,在CHF患者中常见的超声表现如左房扩大、左室壁肥厚等也是AF发生的原因。本文主要探讨CHF在AF发生,维持机制中的作用以及CHF合并AF时的治疗进展。

1 CHF患者AF的发生率和对预后的影响

目前认为CHF患者AF的发生率主要和心衰的严重程度有关。SOLVD预防试验入选了4228例无症状或仅有轻微症状(67%为NYHA I级,33%为NYHA II级的患者)并有LVEF降低的心衰患者,其中AF的发生率仅为4%。SOLVD治疗试验结果提示,NYHA II级患者AF发生率可达10.1%。DIAMOND研究发现NYHA I~III级患者AF发生率可达25.8%,而CONSENSUS研究证实在NYHA心功能IV级的患者,AF发生率高达50%。虽然不同病因引起CHF时AF的发生率尚缺乏大规模流行病学调查数据,但CHF合并AF患者死亡率比不合并AF患者明显升高,有研究^[2]指出,CHF合并AF女性

患者死亡危险增加2.7倍,男性患者增加1.6倍。Middlekauff等^[3]报告,在390名重度CHF患者中,合并AF患者的所有原因死亡率和猝死率比窦性心律患者明显升高,分别是48% vs 29%,和31% vs 18%。

2 CHF诱发AF的机制

CHF诱发AF发生的病理生理机制相当复杂,迄今仍未完全知晓,目前认为CHF过程中心房牵张、组织重构、神经内分泌激活等因素导致心房有效不应期缩短,心房传导减慢,心房复极离散度增加,心房肌细胞触发活动增强,有利于心房内折返和异位冲动的形成,从而促进了AF的发生和维持^[4,5]。

2.1 CHF促进心房内折返形成 越来越多的研究表明,心房内折返形成与房颤的发病机制密切相关,房颤的诱发和维持与心房内能够容纳的折返子波数量增加有关,子波数量增加与兴奋波波长缩短、心肌结构和电生理的各向异性增加、心房体积增大有关。其中兴奋波波长决定于兴奋传导速度和心肌有效不应期的乘积,兴奋传导速度减慢和心肌有效不应期缩短均导致兴奋波波长缩短。心肌病变如纤维化时心肌纤维之间电连接变得稀疏,造成兴奋时横向传导之间失耦联,以及不同传导方向上不应期之间差异而产生兴奋的折返。心房体积越大,能够容纳的折返子波数量越多,心律失常越容易发生和维持。CHF通过心房结构重构和电重构影响心房内折返形成,促进房颤的发生和维持。

心房结构重构是指心房肌细胞和组织结构的显著病理改变。CHF导致心房结构重构主要表现为心肌间质纤维化和心房内径扩张、心房牵张。心肌组织间质纤维化或胶原纤维重分布可能导致局部心肌电活动传导异常,使激动传导减慢、路径曲折,促进折返发生;心房内径扩张促使心房体积增大,两者共同作用从而导致房颤的发生和维持;心房牵张与传导减慢,不应期离散度增加有关,两者均能促进心房内折返的形成。Li等^[6]通过对快速心室起搏心力衰竭犬模型的研究发现,心房结构重构主要表现为心

收稿日期:2005-09-12

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:30570739,30570736)

作者单位:100853 北京市,解放军总医院老年心血管病研究所

作者简介:高磊,男,1977年1月生,湖北省荆州市人,在读博士研究生,住院医师。Tel:010-66936762

万方数据

房间质纤维化,局部传导障碍,从而为房颤发生提供了基质。近年的研究^[7]发现,当CHF犬模型停止心室快速起搏后,CHF症状、血流动力学指标、心房离子重构完全恢复,但作为房颤发生基质的心房纤维化依然存在,提示心房纤维化本身足以维持房颤的发生。目前认为CHF导致心房纤维化的机制与CHF时神经体液激活,肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活有关,血管紧张素Ⅱ通过促分裂原激活蛋白激酶途径诱发心肌间质细胞纤维网络激活而导致心肌间质纤维化^[8,9]。另外,心房基质金属蛋白酶活性增高和组织抑制因子表达水平降低,二者之间的动态失衡可能在CHF时心房扩张和细胞外基质重塑中起到了一定的作用。CHF动物实验发现^[10-12],CHF促进心房基质金属蛋白酶和蛋白水解酶活性增强,而两者活性增强与心房纤维化密切相关。Xu等^[13]研究发现,CHF合并AF患者的心房细胞外基质重构主要表现为Ⅰ型胶原成分增加,MMP-2蛋白上调,而TIMP-1蛋白下调。

对CHF时心房电重构的研究主要集中在心房离子通道重构上,Nattel研究小组长期动物研究结果发现,CHF时发生变化的离子流主要是 I_{CaL} 和 I_{Ks} ,其中心房 I_{Ks} 下降可能与心房电重构,AF维持密切相关,而 I_{CaL} 虽然也存在下调,但对AF发生和维持的影响目前仍不清楚^[14,15]。

2.2 CHF促进心房异位冲动形成 越来越多研究表明心房异位冲动形成在房颤发生机制中起到始动作用,其中90%的异位冲动来源于肺静脉与左房交界的肌袖部位。有证据表明房性心动过速和CHF均能促进肺静脉部位异位冲动的形成。在CHF动物模型的研究中也发现,房性心动过速的发生与异位冲动形成有关,异位冲动形成则是由延迟后除极和触发活动增加所致^[15]。

目前对CHF导致心房异位冲动形成机制认为主要与CHF引起的心房牵张、扩张有关。CHF时,心房压力和容积增加,心房受到牵拉作用,与心房牵张相关的离子通道激活,钙内流增加,促使心肌细胞延迟后除极和触发活动,导致房颤发生。在心肌病引发房颤的动物模型研究中发现,心房 Na^+-Ca^{2+} 交换离子通道(NCX)活性增加,NCX在细胞动作电位期间将胞内1个钙离子转运到胞外,而将胞外3个钠离子转运至胞内,该过程中将有1个净正电荷进入胞内,因此在NCX活性增强时,心肌细胞延迟后除极和触发活动增强,促使异位冲动形成^[16]。利用牵张相关离子通道特异性阻断剂能够抑制房颤的

形成和维持,抑制自发性心律失常的发生^[17]。另外,Okuyama等^[18]对心衰犬肺静脉电生理特性观察结果显示,心衰犬房性心律失常发生也与肺静脉异位冲动形成有关。

3 CHF合并AF的治疗

CHF合并AF治疗除了常规纠正CHF治疗外,针对AF主要包括恢复窦性心律、心率控制、抗凝治疗。在此基础上,近年研究结果表明,RAS系统激活在AF的发生,维持机制中有重要作用,因此血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)也越来越地被动物实验和临床试验证实对维持窦性心律、逆转心房重构、降低死亡率等有利。目前CHF合并AF治疗面临的主要问题是究竟恢复窦性心律还是控制心室率治疗对患者更有利,该问题的解决尚需大样本临床试验的研究结论和新的治疗方法的出现。

3.1 心率控制治疗 目前AF的心率控制治疗包括药物治疗和房室结消融联合起搏器植入治疗两种。CHF合并AF的心率控制药物治疗主要包括两大类,地高辛和 β 受体阻滞剂,不管哪种药物都需要仔细滴定剂量以免出现心动过缓或心衰加重的危险。研究发现联合地高辛和 β 受体阻滞剂可能比单用一种药物收益更大,AFFIRM的亚组分析结果表明,单用 β 受体阻滞剂有58%的患者能实现长期心率控制,而联合应用地高辛组有70%的患者实现了长期心室率控制^[19]。在一项对88例心功能NYHAⅢ的AF患者研究中发现,联合应用比索洛尔和地高辛比单用其中一种药物更能使患者受益,联合用药组休息和运动时心室率均能得到有效控制,心衰症状改善,6min步行距离延长,左室射血分数增加15%^[20]。直到现在,尚没有大规模临床随机对照试验支持哪种方法对控制心室率更为有利,房室结消融加心室起搏治疗可以作为不能耐受药物治疗的替代选择,一项澳大利亚的比较房室结消融和药物治疗对CHF合并AF心室率控制研究表明,两种治疗措施无明显差异,但消融组在1年内控制临床症状上可能优于药物治疗组^[21]。

3.2 恢复窦性心律治疗 目前CHF合并AF恢复窦性心律治疗的措施主要是抗心律失常药物治疗,其中最重要的是Ⅲ类抗心律失常药,包括胺碘酮和多非利特是目前证实对恢复,维持窦性心律,降低死亡率有益的两种Ⅲ类抗心律失常药。CHF-STAT

(vertrans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy)研究^[21]发现,应用胺碘酮转窦律比对照组明显提高(31.3% vs 7.7%),AF复发率和新发生AF率也明显降低。另外,胺碘酮还能将平均和最大心室率降低14%~22%,考虑到胺碘酮对各种原因死亡率的中性效果,目前推荐在合并CHF的AF患者中应用胺碘酮转复AF。DIAMOND (Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide)研究^[23]在有症状CHF、心肌梗死和左室功能不全的患者中应用多非利特500 μ g(2次/d),与对照组相比,1年后维持窦性心律可能性明显提高(79% vs 42%),新发生AF的危险性也显著下降(1.98% vs 6.55%)。

近年来随着AF射频消融治疗的研究进展,不少电生理中心开始尝试对合并CHF的AF患者进行射频消融转复AF治疗。最近在新英格兰医学杂志上发表了法国Hsu等的前瞻性临床研究,结果发现利用射频消融转复合并CHF的AF患者不仅能够显著改善心功能、临床症状、运动耐力和生活质量,而且能避免服用抗心律失常药物。该试验入选连续入院的58例射血分数<45%的房颤患者,以没有CHF的58例房颤患者作为对照,两组患者在年龄、性别、房颤类别等方面均一致,消融策略为肺静脉隔离,部分患者实施左房线性消融,结果显示,平均随访(12 $\pm$ 7)个月后,CHF组和非CHF组各有78%,84%患者保持窦性心律,各有69%,71%患者在服用抗心律失常药物情况下保持窦性心律,CHF组射血分数提高21%^[24]。与药物治疗副作用和复发相比,射频消融技术应用于合并CHF的AF患者可能是今后研究的主要方向。

3.3 恢复窦性心律还是心率控制 恢复窦性心律理论上能恢复正常的心房收缩功能,恢复正常的房室传导和房室瓣功能,但根据北美房颤节律控制跟踪研究[the North American atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) trial]^[25]结果,在提高生存率和降低主要不良心血管事件方面,恢复窦性心律并不比心率控制优越。但也有些专家认为由于上述临床试验设计本身存在一定缺陷,患者往往不能严格进行恢复节律治疗等原因,推广上述结论不一定科学。根据近日美国心脏协会和欧洲心脏协会联合发表的房颤治疗指南,目前的观点是在临床实践中不应过分追求恢复窦性心律治疗。然而,对于合并CHF的AF而言,恢复窦性心律可能会带来更大的益处。AFFIRM亚组分析结果显

万方数据

示,合并CHF或左室功能不全的AF患者恢复窦性心律比心率控制治疗收益大,在CHF患者中保持窦性心律意味着显著降低死亡危险性(危险比0.53, 99%可信区间0.39~0.72, $P < 0.001$)^[26],而在左室功能正常的AF患者中,两者收益无显著差别。2002年开始的房颤和充血性心力衰竭试验[atrial fibrillation and congestive heart failure (AF-CHF) trial]^[27]试图弄清楚在CHF合并AF患者中,恢复窦性心律和心率控制孰优孰劣。北美、南美、欧洲、以色列等地区的109个研究中心参加了该试验,共入选1500名心功能在NYHA II~IV级, LVEF<35%的持续性AF患者,随机分为恢复窦性心律组和心率控制组,前者采用的治疗方案是电转复加胺碘酮或其他III类抗心律失常药,后者的治疗方案是 β 受体阻滞剂、地高辛或房室结消融治疗,心血管死亡率作为研究的主要终点。

3.4 其他治疗措施 抗凝治疗,目前比较统一的观点是根据AF时发生血栓栓塞危险程度进行合理的抗凝治疗,由于CHF本身即是血栓形成的危险因素,因此CHF合并AF抗凝治疗显得尤为重要。根据Atrial Fibrillation Investigators研究结果,合并CHF的AF患者每年中风危险比不合并器质性心脏病的AF患者高2.3%,根据心脏超声分析,中到重度左室功能不全的AF患者发生中风危险将增加2.5倍^[28]。

抑制心房重构治疗,前面已经提到,CHF时RAS系统激活与心房重构关系密切,目前动物实验研究证实ACEI或ARB通过减轻心房负荷,降低房内压和房壁应力,减少二尖瓣反流,防止左房扩张达到预防和延缓CHF时AF的发生。除了血流动力学效应外,ACEI和ARB还能通过抑制AT-1依赖的MAP激酶激活,预防细胞肥厚和纤维化过程。更为重要的是,ARB能上调“保护性”的AT-2受体,从而通过不同磷酸酶作用抑制MAP激酶,产生抗增殖效应^[29]。根据CHARM试验初步结果,在5518例CHF患者中,服用candesartan组发生AF危险比对照组下降19%(6.5% vs 7.9%)^[30]。

总之,CHF与AF是临床上非常常见的问题,也是21世纪人类面临的最为紧迫的两大心血管疾病。对CHF合并AF的研究目前起步时间不长,而且其面临的问题以及危害比单纯一种疾病更为严峻。现在已经认识到心房重构,心房纤维化在CHF患者发生AF过程中的重要作用,但更多的研究主要集中在对CHF促进房内折返机制的探讨。随着肺静脉

局灶兴奋等异位冲动在 AF 发病机制中研究的深入,我们需要对 CHF 的各种病理生理状态对心房异位冲动形成机制有进一步的认识,并对异位冲动形成在 CHF 发生 AF 中的作用进行探索。目前 CHF 合并 AF 患者进行射频消融转复窦性心律治疗已经得到少数临床试验的证明。有理由相信,随着发病机制的逐渐阐明和治疗手段的进步,通过抑制 CHF 时心房重构和房内异位冲动形成,将大大抑制和延缓 CHF 时 AF 的发生。

参考文献

- 1 Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. 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.
- 2 Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Study. *Circulation*, 2003, 107:2920-2925.
- 3 Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure: a study of 390 patients. *Circulation*, 1991, 84:40-48.
- 4 Nattel S. Ionic determinants of atrial fibrillation and Ca^{2+} channel abnormalities: cause, consequence, or innocent bystander? *Circ Res*, 1999, 85:473-476.
- 5 Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 1995, 92:1954-1968.
- 6 Li D, Fareh S, Leung TK, et al. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*, 1999, 100:87-95.
- 7 Cha TJ, Ehrlich JR, Zhang L, et al. Dissociation between ionic remodeling and ability to sustain atrial fibrillation during recovery from experimental congestive heart failure. *Circulation*, 2004, 109:412-418.
- 8 Goette A, Staack T, Rothen C, et al. Increased expression of extracellular signal converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35: 1669-1677.
- 9 Li D, Kaori S, Li P, 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, 104:2608-2614.
- 10 Khan A, Moe GW, Nili N, et al. The cardiac atria are chambers of active remodeling and dynamic collagen turnover during evolving heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43:68-76.
- 11 Boixel C, Fontaine V, Rucker-Martin C, et al. Fibrosis of the left atria during progression of heart failure is associated with increased matrix metalloproteinases in the rat. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42:336-344.
- 12 Jugdutt BI. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when is enough enough? *Circulation*, 2003, 108:1395-1403.
- 13 Xu J, Cui G, Esmailian F, et al. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation*, 2004, 109:363-368.
- 14 Li D, Melnyk P, Feng J, et al. Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology. *Circulation*, 2000, 101:2631-2638.
- 15 Nattel S, Shiroshita-Takeshita A, Cardin S, et al. Mechanisms of atrial remodeling and clinical relevance. *Curr Opin Cardiol*, 2005, 20:21-25.
- 16 Li D, Melnyk P, Feng J, et al. Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology. *Circulation*, 2000, 101:2631-2638.
- 17 Bode F, Katchman A, Woosley RL, et al. Gadolinium decreases stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation. *Circulation*, 2000, 101:2200-2205.
- 18 Okuyama Y, Miyauchi Y, Park AM, et al. High resolution mapping of the pulmonary vein and the vein of Marshall during induced atrial fibrillation and atria tachycardia in a canine model of pacing-induced congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42:348-360.
- 19 Fuster V, Ryden LE, Asinger RV, et al. Task Force Report: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2001, 22:1852-1923.
- 20 Tumasyan LR, Nargizyan AB, Kamalyan HS, et al. Comparative efficacy of digoxin, bisoprolol and their combination to control ventricular response at rest and during exercise in congestive heart failure and atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2003, 24:514.
- 21 Weerasooriya R, Davis M, Powell A, et al. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41:1697-1702.
- 22 Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K. For the Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT). *Circulation*, 1998, 98:2574-2579.
- 23 Pedersen OD, Bagger H, Keller N, et al. For the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish

(下转第 77 页)

- 16 Allain J, Goutallier D, Voisin MC. Macroscopic and histological assessments of the cruciate ligaments in arthrosis of the knee. *Acta Orthop Scand*, 2001,72:266-269.
- 17 Maruyama S, Yoshiya S, Matsui N, et al. Functional comparison of posterior cruciate-retaining versus posterior stabilized total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*, 2004, 19: 349-353.
- 18 Wada M, Tatsuo H, Baba H, et al. Femoral intercondylar notch measurements in osteoarthritic knees. *Rheumatology (Oxford)*, 1999,38:554-558.
- 19 Shepstone L, Rogers J, Kirwan JR, et al. Shape of the intercondylar notch of the human femur: a comparison of osteoarthritic and non-osteoarthritic bones from a skeletal sample. *Ann Rheum Dis*, 2001,60:968-973.
- 20 Hermigou P, Garabedian JM. Intercondylar notch width and the risk for anterior cruciate ligament rupture in the osteoarthritic knee: evaluation by plain radiography and CT scan. *Knee*, 2002,9:313-316.
- 21 Fremerey RW, Lobenhoffer P, Zeichen J, et al. Proprioception after rehabilitation and reconstruction in knees with deficiency of the anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg*, 2000,82:801-806.
- 22 马燕红,程安龙,江澜,等. 前交叉韧带损伤后膝关节本体感觉的改变. *中华物理医学与康复杂志*, 2004,26:242-243.
- 23 Beard DJ, Kyberd PJ, Fergusson CM. proprioception after rupture of the anterior cruciate ligament. *Bone Joint Surg(Br)*, 1993,75:311-315.
- 24 Witonski D, Wagrowska-Danilewicz M. Distribution of substance-P nerve fibers in intact and ruptured human anterior cruciate ligament: a semi-quantitative immunohistochemical assessment. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2004,12:497-502.
- 25 Strocchi R, De Pasquale V, Gubellini P, et al. The human anterior cruciate ligament histological and ultrastructural observations. *J Anat*, 1992,180(pt3):515-519.
- 26 Cushner FD, La Rosa DF, Vigorita VJ, et al. A quantitative histologic comparison: ACL degeneration in the osteoarthritic knee. *J Arthroplasty*, 2003,18:687-692.
- 27 Tohno Y, Moriwake Y, Takano Y, et al. Age-related changes of elements in human anterior cruciate ligaments and ligamenta caput femoris. *Biol Trace Elem Res*, 1999,68:181-192.
- 28 Yamada M, Tohno Y, Tohno S, et al. Age-related changes of elements and relationships among elements in human tendons and ligaments. *Biol Trace Elem Res*, 2004,98:129-142.
- 29 Young RD, Vaughan-Thomas A, Wardale RJ, et al. Type II collagen deposition in cruciate ligament precedes osteoarthritis in the guinea pig knee. *Osteoarthritis Cartilage*, 2002, 10: 420-428.
- 30 Kim SG, Akaike T, Sasagawa T, et al. Gene expression of type and type III collagen by mechanical stretch in anterior cruciate ligament cells. *Cell Struct Funct*, 2002,27:139-144.
- 31 Lo IK, Marchuk L, Hart DA, et al. Messenger ribonucleic acid levels in disrupted human anterior cruciate ligaments. *Clin Orthop Relat Res*, 2003, (407):249-258.
- 32 DeGroot J, Wenting VN, Van Wijk MJ, et al. Accumulation of advanced glycation end products as a molecular mechanism for aging as a risk factor in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2004, 50:1207-1215.

(上接第 73 页)

- Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (DIAMOND) Substudy. *Circulation*, 2001,104:292-296.
- 24 Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2004,351: 2373-2383.
- 25 Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002,347:1825-1833.
- 26 Corly SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation*, 2004,109:1509-1513.
- 27 Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. *Am Heart J*, 2002, 144:597-607.
- 28 Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med*, 1998,158:1316-1320.
- 29 Rogg H, De Gasparo M, Graedel E, et al. Angiotensin II-receptor subtypes in human atrial and evidence for alterations in patients with cardiac dysfunction. *Eur Heart J*, 1996,17:1112-1120.
- 30 Swedberg K, Pfeffer M, Cohen-Solal A, et al. Prevention of atrial fibrillation in symptomatic chronic heart failure by candesartan: results from CHARM. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43:222A.