

Fibrilácia predsiení pri chronickom srdcovom zlyhávaní. Úloha blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému

EVA GONCALVESOVÁ
Bratislava, Slovenská republika

GONCALVESOVÁ E. Fibrilácia predsiení pri chronickom srdcovom zlyhávaní. Úloha blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému. *Cardiol* 2006;15(1):25–30

Inhibícia renín-angiotenzín-aldosterónového systému je relatívne novou stratégiou pre liečbu fibrilácie predsiení, ktorá účinkuje prostredníctvom modifikácie patogenetického podkladu ochorenia. Tento prehľadný článok sa sústreďuje na problematiku fibrilácie predsiení v kontexte chronického srdcového zlyhávania a sumarizuje dôkazy o účinku blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému prostredníctvom inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín, alebo blokátorov receptora 1 pre angiotenzín II na incidenciu a rekurenciu fibrilácie predsiení.

Kľúčové slová: srdcové zlyhávanie – fibrilácia predsiení – blokáda renín-angiotenzín-aldosterónového systému

GONCALVESOVA E. **Atrial fibrillation and heart failure: role of the renin-angiotensin-aldosterone system.** *Cardiol* 2006;15(1):25–30

Inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system is a relatively new strategy for the treatment of atrial fibrillation that may target the underlying substrate. This review is focused on atrial fibrillation in the context of congestive heart failure and summarizes evidence on the effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade using angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers on development and recurrence of atrial fibrillation.

Key words: Congestive heart failure – Atrial fibrillation – Renin-angiotensin-aldosterone system blockade

Fibrilácia predsiení (FP) je bežnou klinickou diagnózou so vzrastajúcou prevalenciou (**graf 1**). Druhou „nou“ kardiovaskulárnou epidémiou, s výrazným dosahom na mortalitu, je epidémia srdcového zlyhávania (SZ). Tieto dve klinické jednotky sú úzko prepojené nielen epidemiologicky, ale aj patofyziologicky, prognosticky a liečebne (1 – 3).

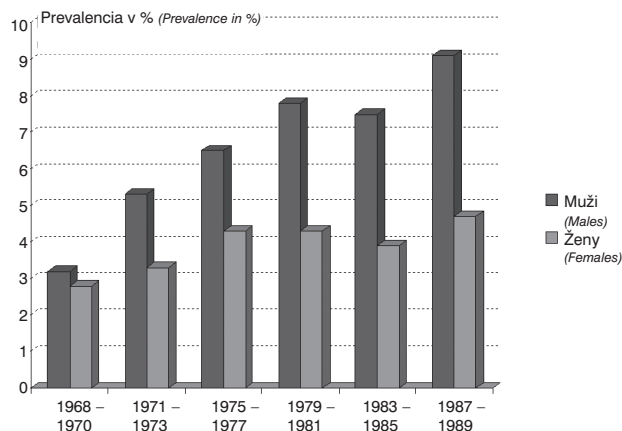
Fibrilácia predsiení je najčastejšou pretrvávajúcou dysrytmiou. Predstavuje približne 35 % všetkých dysrytmií. Rozpoznanie FP na EKG je obvykle bezproblémové. Prevalencia všetkých foriem FP sa pohybuje od 0,1 % u štyridsaťročných ľudí do 10 % u jednotlivcov starších ako osemdesiat rokov. Celková prevalencia je približne 1 % (2, 4).

Predpokladá sa, že v priemyselne vyspelých krajinách sa v nasledujúcich 50 rokoch počet osôb s FP zdvojnásobí. Podľa údajov z Framinghamskej štúdie je riziko vzniku FP u jedincov starších ako 40 rokov jedna ku štyrom, tak u mužov, ako aj u žien (4, 5).

V ostatnom čase bolo publikovaných niekoľko rozsiahlych dokumentov s charakterom odporúčaní, ktoré sú výsledkom konsenzu zainteresovaných nadnárodných kardiologických spoločností k otázkam klasifikácie

a manažmentu FP (6, 7) a ktoré vyčerpávajúco sumarizujú súčasné stanoviská.

Cieľom tejto práce je podať prehľad o vybraných aspektoch epidemiológie, prognózy a manažmentu FP v kontexte chronického SZ (CHSZ).



Graf 1 Sekulárne trendy v prevalencii fibrilácie predsiení u jednotlivcov vo veku 65 – 84 rokov (modifikované podľa 2)

Graph 1 Secular trends in prevalence of atrial fibrillation in subjects aged 65 – 84 years (Modified according to 2)

Fibrilácia predsiení a chronické srdcové zlyhávanie

FP je príčinou nepravidelnej aktivácie komôr, obyčajne s vyššou frekvenciou a odstraňuje mechanickú kontrakciu predsiení. Okrem toho zaniká regulácia srdcovej frek-

Z Oddelenia zlyhávanie a transplantácie srdca Slovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb v Bratislave

Do redakcie došlo dňa 3. júna 2005; prijaté dňa 11. augusta 2005

Adresa pre korešpondenciu: Doc. MUDr. Eva Goncalvesová, CSc. Oddelenie zlyhávanie a transplantácie srdca, Slovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, 833 41 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: goncal@sus.ch.sk

vencie na základe fyziologických potrieb. Všetky tieto faktory prispievajú k poklesu diastolického plnenia komôr a znižujú aktuálny srdcový výdaj. Týmto spôsobom sa FP podieľa na vzniku alebo dokonca spôsobuje symptómy srdcového zlyhávania. Na druhej strane chronické SZ vedie k FP. Zvýšenie plniacich tlakov komôr spôsobuje zvýšené napätie v stenách predsiení, čo predstavuje základ pre vznik FP. Dlhšie trvajúcim zvýšením napätia v predsieniach sa zmožuje fibrózne tkanivo v stenách predsiení a vytvára sa histologický podklad vzniku a fixácie FP (1, 3, 8).

Všeobecne sa uznáva, že predpokladom pre vznik a pretrvávanie FP je komplex dejov so súhrnným názvom remodelácia predsiení. Tento pojem obsahuje tri zásadné procesy: elektrickú, kontraktilnú a štrukturálnu remodeláciu. Kým prvé dve sú viac, či menej reverzibilné, štrukturálna remodelácia, ktorej podstatou je už spomínaná fibrotizácia stien predsiení, je dej nezvratný.

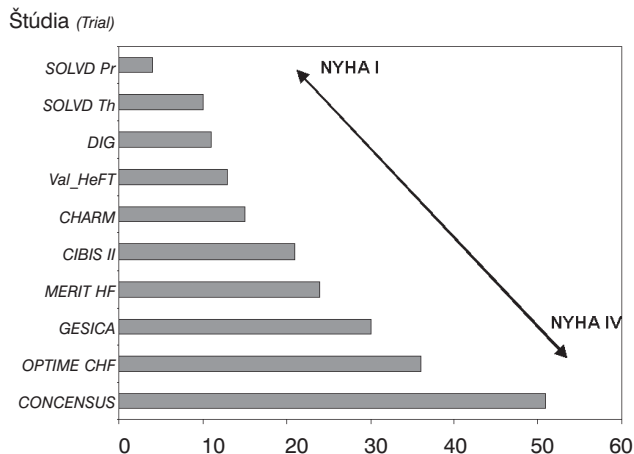
Štrukturálna remodelácia sa rozvíja nielen pri významnom štrukturálnom ochorení srdca, ale aj v prípade, že FP perzistuje dlhší čas. Pacienti s extenzívnou fibrózou predsiení predstavujú majoritný podiel v klinickej kategórii permanentnej fibrilácie predsiení (9, 10).

Vzťah FP a CHSZ má aj inú polohu. Nie je vylúčené, že FP nie je len dôsledkom SZ, ale môže sa priamo podieľať na jeho etiológii alebo progresii. Dlhotrvajúca tachykardia spôsobuje v experimentálnych modeloch dilatáciu kardiomyopatiu. Napriek tomu, že neexistujú priame dôkazy pre podobné mechanizmy u ľudí, niektoré štúdie dokazujú zlepšenie funkcie ľavej komory po dosiahnutí kontroly frekvencie pri dlhotrvajúcej tachyfibrilácii (3, 9).

Fibrilácia predsiení je u chorých so SZ častejšia ako v ostatnej populácii. Podľa údajov z Framinghamskej štúdie (5) sa SZ u mužov spája s 4,5- a u žien s 5,9-násobným rizikom vzniku FP. Prevalencia FP v klinických štúdiách so SZ je veľmi variabilná. Ukazuje sa však jasný vzťah medzi výskytom FP a závažnosťou SZ (graf 2). V štúdiu SOLVD prevention, v ktorej boli pacienti s redukovanou systolickou funkciou ľavej komory, ale bez klinických symptómov SZ, bola prevalencia FP pri zaradení pacientov 4 %. V štúdiu SOLVD treatment, kde boli symptomatickí pacienti, to bolo už 10 %. U chorých so SZ vo funkčnom štádiu NYHA IV dosahuje prevalencia FP až 50 % (1, 8). V našej populácii sa FP u chorých so symptomatickým CHSZ vyskytovala v 23 % (11).

Prognostický význam fibrilácie predsiení u chorých so srdcovým zlyháváním

Asociácia medzi SZ a FP je dobre dokumentovaná, napriek tomu názory na dopad FP na mortalitu chorých so



Graf 2 Prevalencia fibrilácie predsiení v klinických štúdiách so srdcovým zlyháváním. Najnižší výskyt je pri asymptomatických, prípadne minimálne symptomatických stavoch, najvyššia pri pokročilom srdcovom zlyháváním

Graph 2 Prevalence of atrial fibrillation in heart failure clinical trials. Prevalence is the lowest in asymptomatic patients, highest in patients with advanced heart failure

SZ sú rôzne. V bežnej populácii a u chorých s nedávno prekonaným IM sa prítomnosť FP spája s vyššou mortalitou. U chorých so SZ sú údaje kontroverzné. Menšie pozorovania ukazujú negatívny vplyv FP na prežívanie (12). Rovnako výsledky populačných pozorovaní dokumentujú vyššie riziko smrti u chorých s FP (13, 14). Analýzy podskupín z viacerých veľkých randomizovaných štúdií zameraných na liečbu CHSZ však tento vzťah nepotvrdili. Pri porovnávaní populácií sledovaných v týchto prácach sa ukazuje, že FP má prognostický význam u chorých s menej závažnými symptómami a ľahšou systolickou dysfunkciou ľavej komory. V randomizovaných klinických štúdiách u pacientov vo funkčnom štádiu NYHA III/IV sa vplyv FP na mortalitu nedokázal (2, 3). Stevenson et al. (15) analyzovali prognostický význam FP u chorých s ťažkým srdcovým zlyháváním, pričom porovnávali časové obdobia 1985 – 1989 a 1990 – 1993. Ukázalo sa, že kým v prvom intervale sa FP spájala s kratším prežívaním, v druhom období sa táto súvislosť nepotvrdila. Zmenu v mortalite pravdepodobne zapríčinila zmena liečby. V deväťdesiatych rokoch sa postupne prestali používať antiarytmiká triedy I a pri liečbe SZ sa široko uplatnili ACE inhibítory.

Manažment fibrilácie predsiení pri srdcovom zlyháváním

Všeobecná zhoda panuje ohľadom indikácie antikoagulačnej liečby. Randomizované štúdie ukázali, že warfarín redukuje riziko ischemických cievnych mozgových príhod o 65 % a o 30 % celkovú mortalitu. Antikoagu-

lačná liečba sa indikuje všade, kde nie sú zjavné kontraindikácie. V prípade relatívnych kontraindikácií treba rozhodnutie o liečbe podriaďiť individuálnemu zhodnoteniu rizika a profitu. Napriek takýmto jednoznačným stanoviskám sa uvádza, že iba polovica chorých s FP a vysokým rizikom embolických mozgových príhod bez kontraindikácií je liečených warfarínom (16). Pri liečbe, respektíve kontrole samotnej FP sú možné dve stratégie: kontrola rytmu alebo kontrola frekvencie. Stratégia kontroly rytmu sa sústreďuje na nastolenie a udržanie sínusového rytmu použitím antiarytmík. Jednoduchší prístup predstavuje politika udržania vyhovujúcej frekvencie komorovej odpovede pri FP. Súhrnné výsledky piatich rozsiahlych klinických štúdií, ktoré zahŕňajú 5 175 pacientov ukazujú, že žiadna zo stratégií zameraných na udržanie a nastolenie sínusového rytmu v porovnaní s kontrolou frekvencie neznižuje mortalitu alebo riziko cievnnej mozgovej príhody, nezlepšuje kvalitu života alebo funkčnú zdatnosť (16, 17). Tieto závery však nie je možné aplikovať na chorých s CHSZ, a to hneď z niekoľkých dôvodov. Patrí k nim prognostický vzťah CHSZ a FP, významné hemodynamické dôsledky FP u pacientov s komorovou dysfunkciou, ale najmä skutočnosť, že v uvedených štúdiách malo len menej ako 10 % pacientov významnú dysfunkciu ľavej komory. Analýza údajov od týchto pacientov ukázala, že obnovenie a udržanie sínusového rytmu znížovalo relatívne riziko smrti o 47 % (1).

Existuje niekoľko nepriamych dôkazov pre to, že u chorých s CHSZ je vhodnejšia stratégia kontroly rytmu.

V štúdií CHF-STAT (18) sa ukázalo, že pacienti s CHSZ, u ktorých po liečbe amiodarónom došlo ku konverzii na sínusový rytmus, mali dlhšie prežitie ako tí, ktorí zotrvali s FP.

Do štúdie DIAMOND CHF (3), v ktorej sa sledoval efekt dofetilidu u pacientov so SZ na podklade systolickej dysfunkcie ľavej komory, bolo zaradených 391 pacientov s FP. Počas prvého mesiaca liečby prešlo na sínusový rytmus 12 % pacientov s dofetilidom a len 1 % s placebom. Po mesiaci podávania dofetilidu sa elektrickou kardioverziou navodil sínusový rytmus u 17 % chorých liečených dofetilidom a 20 % chorých s placebom. Na konci prvého roka malo sínusový rytmus 44 % pacientov s dofetilidom a 13 % pacientov s placebom. Navodenie a udržanie sínusového rytmu sa spájalo s lepšou prognózou v zmysle prežívania, aj zníženia počtu hospitalizácií. Problém pravdepodobne vyrieši štúdia „The Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF)“, ktorej výsledky by mali byť čoskoro známe (19).

Khand et al. (8) vo svojom systematickom prehľade z roku 2000 zhrnuli fakty k manažmentu FP u chorých

so SZ takto: Pacienti so SZ a FP by mali užívať antikoagulačnú liečbu, pokiaľ nie sú kontraindikácie. Nie je jasné, či sa má preferovať stratégia kardioverzie a udržiavanie sínusového rytmu, alebo kontroly komorovej odpovede. Elektrická kardioverzia je väčšinou úspešná, je však veľké riziko skorého relapsu FP. Amiodarón, prípadne dofetilid v súčasnosti predstavujú najefektívnejší a najbezpečnejší spôsob na udržanie sínusového rytmu po elektrickej kardioverzii. Digoxín sa u chorých s SZ a FP plne indikuje, má však malú účinnosť na kontrolu frekvencie počas fyzickej záťaže. Betablokátoři spomaľujú komorovú odpoveď a zlepšujú symptómy. Tieto konštatovania zostávajú úplne platné aj v súčasnosti s jedným dodatkom. Tým je priaznivý vplyv blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) pri znižovaní incidencie FP pri CHSZ.

Význam RAAS v etiopatogenéze fibrilácie predsiení

Ústrednou výkonnou molekulou v systéme RAAS je angiotenzín II (AT II). V experimentálnych modeloch, aj u chorých s FP sa v myokarde predsiení dokázala trojnásobne zvýšená koncentrácia ACE aj ATII. Densita receptorov typu I pre AT II je znížená, naopak densita receptorov typu II je v porovnaní s jednotlivcami so sínusovým rytmom zvýšená. Tieto zmeny sú spôsobené zvýšeným napätím stien predsiení (20).

Stimulácia receptorov I spúšťa kaskádu fosforylačných procesov, ktoré aktivujú skupinu proteínových kináz (MAP kinázy). Tieto podporujú hypertrofiu myocytov, proliferáciu fibroblastov, akumuláciu kolagénu a apoptózu, čím sa zúčastňujú na štrukturálnej remodelácii. Angiotenzín II sa zúčastňuje aj na elektrickej remodelácii. Aktivácia proteínkinázy C spôsobená AT II uvoľňuje kalcium zo sarkoplazmatického retikula. Táto proteínkináza redukuje aj rýchlosť prúdov cez draslíkové kanály, a tak ovplyvňuje elektrofyziologické vlastnosti myokardu (21). V kontexte FP je zaujímavé aj zistenie, že AT II podporuje vznik extrasystol, ktoré vychádzajú z ústia pľúcnych vén (22).

Dominantnou elektrofyziologickou abnormalitou zaznamenávanou konzistentne, tak v zvieracích modeloch, ako aj v štúdiách s pacientmi, je spomalenie vedenia vzruchu predsieňami, ktoré vzniká v súvislosti s fibrotizáciou predsiení. Fyziologický a klinický význam modifikácie elektrofyziologických vlastností myokardu predsiení účinkom AT II pozorovanom v experimentoch však stále nie je zhodnotený (23, 24).

Blokáda tvorby/pôsobenia angiotenzínu II pri prevencii vzniku a rekurencie fibrilácie predsieni

Blokáda tvorby alebo účinku AT II môže predísť alebo oddialiť FP u chorých so SZ dvoma cestami. Prvá cesta je daná priaznivým hemodynamickým účinkom takejto blokády. Tou je odbremenenie ľavej predsieni znížením intraatriálneho tlaku, napätia jej steny a zmenšením mitrálnej regurgitácie (1, 20). Experimentálne práce však ukazujú, že „antifibrilačný“ efekt ACE inhibítorov a AT II blokátorov sa neviaže výlučne na opísané zmeny v hemodynamike. Na experimentálnych modeloch FP sa zistilo, že priaznivý účinok blokády AT II na elektrickú a štrukturálnu remodeláciu nezávisí od intraatriálneho tlaku (25). Ukázalo sa tiež, že enalapril znižuje množstvo fibrózneho tkaniva v predsieňach experimentálnych zvierat v porovnaní s tými, kde sa rovnaký, ak nie väčší, hemodynamický účinok dosiahol podávaním hydralazínu a nitrátov (1).

Klinický význam výsledkov laboratórnych experimentov potvrdilo niekoľko pozorovaní. Dve prospektívne randomizované štúdie ukázali, že pacienti, ktorým sa po elektrickej kardioverzii podával irbesartan alebo enalapril spolu s amiodarónom, mali menej relapsov FP, ako pacienti užívajúci len amiodarón (26, 27).

V štúdiu TRACE (28), do ktorej zaradovali pacientov s akútnym infarktom myokardu a systolickou dysfunkciou ľavej komory ($EF \leq 35\%$), sa zistilo 55 % zníženie relatívneho rizika vzniku FP. V štúdiu GISSI, v ktorej sa sledovala neselektovaná populácia pacientov s AIM, sa tento priaznivý efekt ACE inhibítora nepotvrdil.

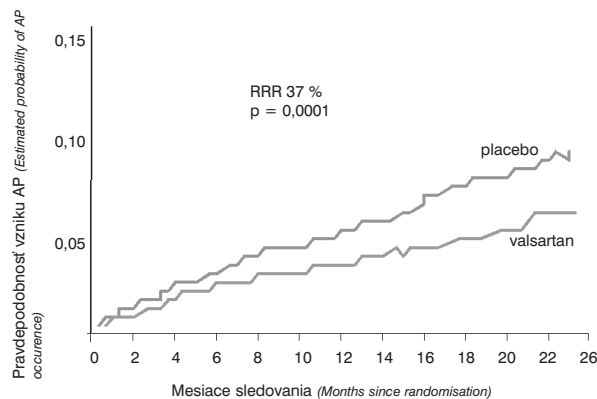
Post hoc analýzy viacerých klinických štúdií ukázali priaznivý vplyv blokády RAAS v predchádzaní vzniku a rekurencie FP. Pri retrospektívnej analýze kohorty 374 pacientov zo štúdie SOLVD sledovaných v jednom centre sa dospelo k podobným záverom (29). Liečbou enalaprilom sa znížilo relatívne riziko vzniku FP o 78 %, pričom absolútne riziko vzniku FP pri liečbe enalaprilom kleslo o 19 %. Napriek impresívnym výsledkom nemožno tieto považovať za definitívne, vzhľadom na retrospektívny charakter analýzy a relatívne malý počet pacientov, aj výskyt FP (tabuľka 1). Ďalšie dôkazy o význame blokády angiotenzínu II pri prevencii vzniku FP priniesla analýza výsledkov štúdie Val-HeFT (30). V tejto štúdiu boli pacienti so symptomatickým srdcovým zlyhávaním randomizovaní na liečbu valsartanom alebo placebo, ktoré sa pridávali k štandardnej liečbe SZ. Deväťdesiat percent pacientov užívalo ACE inhibítora, vyše 30 % betablokátora. Počas 23 mesiacov sledovania sa FP zaznamenala u 278 zo 4 395 pacientov (6,5 %), ktorí mali na začiatku sledovania sínusový

Tabuľka 1 Prevencia fibrilácie predsieni u chorých so SZ v štúdiách s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín a blokátormi receptorov angiotenzínu II

Table 1 Prevention of atrial fibrillation in patients with HF according trials used ACE inhibitors and angiotensin blockers

Štúdia (Trial)	Liečba (Therapy)	Počet pacientov (Number of patients)	RRR (95 % CI)
TRACE (26)	Trandolapril vs placebo	1 749	0,45 (55 %) (0,26 – 0,76)
SOLVD (27)	Enalapril vs placebo (pri štandardnej liečbe SZ) (In standard therapy of HF)	374	0,22 (78 %) (0,11 – 0,44)
Val-HeFT (28)	Valsartan vs placebo (pri štandardnej liečbe SZ) (In standard therapy of HF)	4 395	0,63 (37 %) (0,49 – 0,81)
CHARM (29)	Kandesartan vs placebo (pri štandardnej liečbe SZ) (In standard therapy of HF)	5 518	0,81 (19 %) (0,67 – 1,0)

TRACE – pacienti s akútnym infarktom myokardu a systolickou dysfunkciou ľavej komory; ostatné štúdie pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (TRACE – Patients with acute myocardial infarction, all others trials in patients with chronic congestive heart failure), RRR – relatívna redukcia rizika (Relative risk reduction), CI – konfidenčný interval (Confidence interval), SZ – srdcové zlyhávanie (HF – Heart failure)



Graf 3 Kaplan-Meierove krivky incidencie fibrilácie predsieni v závislosti od liečby. (Pacienti bez FP pri vstupe do štúdie, modifikované podľa 28)

Graph 3 Kaplan-Meier curves of atrial fibrillation incidence related to therapy (patients without AF before inclusion to the trial. Modified according to 28).

RRR – zníženie relatívneho rizika (Relative risk reduction)

rytmus. Z nich bolo 113 (5,1 %) v skupine liečenej valsartanom a 174 (8 %) v skupine liečenej placebo (p = 0,0002). Multivariačná analýza ukázala, že nezávislými prediktormi vzniku FP boli koncentrácia natriumuretického peptidu typu B (BNP), vek nad 70 rokov, mužské pohlavie a užívanie valsartanu (HR 0,63, 95 %, CI 0,49 – 0,81) (graf 3, tabuľka 1). Ukázalo sa tiež, že prítomnosť FP je nezávislým rizikovým faktorom horšej prognózy. Podobné závery vyplynuli aj z retrospektívnej predbežnej analýzy štúdie CHARM, kde sa k štandardnej liečbe SZ pridával kandesartan alebo placebo (31) (tabuľka 1). Pri hodnotení prí-

nosu blokátorov receptora pre angiotenzín II pri prevencii vzniku a rekurencii FP si treba uvedomiť skutočnosť, že ich účinok sa dokázal u chorých so SZ, ktorí užívali ACE inhibítory a boli súčasne liečení ostatnými farmakologickými a nefarmakologických postupmi na úrovni začiatku 21. storočia. Súčasne však treba poznamenať, že vo všetkých prípadoch ide o retrospektívne analýzy z klinických štúdií s inak preddefinovanými cieľmi.

Dôležité poznatky sa v tomto smere očakávajú od prebiehajúcej štúdie ACTIVE (AF Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of vascular Events). Zameraná je na vyhodnotenie účinku irbesartanu na remodeláciu predsiení a incidenciu FP u chorých, u ktorých sa predpokladá, že nepotrebujú systematickú blokádu AT₁ receptorov (1).

Záver

Fibrilácia predsiení je vzhľadom na výskyt, klinickú manifestáciu a prognózu významnou súčasťou syndrómu srdcového zlyhávania. Účinná blokáda RAAS spôsobom ovplyvnenia štruktúrálnej aj elektrickej remodelácie znižuje incidenciu aj recidívu fibrilácie predsiení v tejto skupine pacientov.

Literatúra

1. Savelieva I, Camm AJ. Prevalence of atrial fibrillation and prognosis. *Europace* 2004;5:S5–S19.
2. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: Population-Based Estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N–9N.
3. Kober L, Torp-Pedersen C. Atrial fibrillation and heart failure: Aetiological, prognostic and therapeutic considerations In: McMurray JJV, Pfeffer MA. *Heart failure Updates*. London: Taylor & Francis 2003:59–78.
4. Greenlee TR, Vidaillet H. Recent progress in the epidemiology of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:7–14.
5. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham heart study. *Circulation* 2004;110:1042–1046.
6. Levy S, Camm AJ, Saksena S, et al. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation: a collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group of Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:443–445.
7. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:1852–1923.
8. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, et al. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:614–632.
9. Nattel S, Shirostitha TA, Cardin S, et al. Mechanism of atrial remodeling and clinical relevance. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:21–26.
10. Wyse DG, Gerch BJ. Atrial fibrillation: A Perspective. Thinking inside and outside the box. *Circulation* 2004;109:3089–3095.
11. Kamenský G, Šidlo R, Murin J, et al. Prospektívna multicentrická observačná štúdia pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním (PROMISZ) na Slovensku: Klinická účinnosť valsartanu po jednom roku sledovania. *Cardiol* 2004;13(Suppl.1):17S.
12. Kamenský G, Plevová N, Píknová E, et al. Increased mortality and morbidity in patients with atrial fibrillation and congestive heart failure: 2-year follow-up. (Abstract). *Eur Heart J* 2001;22(Suppl.):A16.
13. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J*;1002,22:1318–1327.
14. 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.
15. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, et al. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1458–1463.
16. Vidaillet H, Greenlee RT. Rate control versus rhythm control. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:15–20.
17. AFFIRM Investigators. A Comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2002;347:1825–1833.
18. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998;98:2574–2579.
19. The AF-CHF Trial Investigators. 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.
20. Healey JS, Morillo CA, Connolly SJ. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation and cardiac remodeling. *Current Opinion in Cardiology* 2005;20:31–37.
21. Cardin S, Li D, Thorin-Trescases N, et al. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and independent pathways. *Cardiovascular Research* 2003;60:315–325.
22. Chen YJ, Chen SA, Chan P et al. Angiotensin II increases the arrhythmogenic activity of pulmonary vein myocytes. *PACE* 2003;26:632–633.
23. Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effect 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.
24. Shinagawa K, Derakhchan K, Nattel S. Pharmacological prevention of atrial tachycardia induced atrial remodeling as a potential therapeutic strategy. *PACE* 2003;26:752–764.

-
25. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al. Effect of angiotensin II type 1 receptor antagonists on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2197–2204.
 26. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JMG, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106:331–336.
 27. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003;24:2090–2098.
 28. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376–380.
 29. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG et al. Enalapril Decreases the Incidence of Atrial Fibrillation in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 2003;107:2926–2931.
 30. Maggioni AP, Latini R, Carson PE. Valsartan reduce 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.
 31. Swedberg K, Pfeffer M, Coen-Solal A, et al. Prevention of atrial fibrillation in symptomatic chronic heart failure by candesartan: results from the CHARM study (abstract). *J Am Coll Cardiol* 2004;43(Suppl. A):222A.