

Задержка жидкости у пациентов с пароксизмальной и постоянной фибрилляцией предсердий при хронической сердечной недостаточности

Кириллова В.В.^{1,2}, Соколова Л.А.¹, Гарганеева А.А.³, Мещанинов В.Н.^{1,2}, Баталов Р.Е.³
¹ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург;
²ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, лаборатория антивозрастных технологий.
Екатеринбург; ³НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия

Цель. Изучить наличие задержки жидкости в организме у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) при хронической сердечной недостаточности (ХСН) с целью коррекции проводимой терапии.

Материал и методы. У пациентов с ХСН I-III функциональных классов, имеющих пароксизмальную (n=16) и постоянную форму ФП (n=15), по сравнению с контрольной группой (n=14) исследовалось содержание общей и внеклеточной жидкости методом биоимпедансного векторного анализа; максимальный и минимальный диаметры венечного синуса эхокардиографически. Общее содержание воды в организме оценивалось по активному сопротивлению на частоте 50 кГц, содержание внеклеточной жидкости — по активному сопротивлению на частоте 5 кГц.

Результаты. Содержание общей и внеклеточной жидкости в организме у пациентов с ФП при ХСН больше, чем в контрольной группе, с большим их содержанием при постоянной ФП по сравнению с пароксизмальной формой (p<0,05): активное сопротивление на частоте 50 кГц у пациентов с постоянной, пароксизмальной формами ФП и в контрольной группе — 505,00±27,69; 610,44±42,46 и 669,71±20,51 Ом, соответственно; активное сопротивление на частоте 5 кГц — 564,29±30,28; 670,81±39,74 и 764,43±21,75 Ом, соответственно. Максимальный и минимальный диаметры венечного синуса у пациентов с ФП при ХСН больше, чем в контрольной группе, с большим минимальным диаметром при постоянной ФП по сравнению с пароксизмальной формой (p<0,05): максимальный диаметр венечного синуса у пациентов с пароксизмальной,

постоянной ФП и в контрольной группе — 22,17±0,57; 23,49±0,96 и 14,97±0,33 мм, соответственно, и минимальный диаметр венечного синуса — 12,63±0,62; 15,29±1,02 и 5,12±0,35 мм, соответственно.

Заключение. Пациенты с ФП при ХСН, имеют повышенное содержание общей и внеклеточной жидкости организма и дилатированный венечный синус. У пациентов с постоянной ФП по сравнению с больными с пароксизмальной формой содержание общей и внеклеточной жидкости больше.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, постоянная форма, хроническая сердечная недостаточность, общая жидкость в организме, внеклеточная жидкость, биоимпедансный векторный анализ, венечный синус.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/11-2019

Получена рецензия 18/11-2019

Принята к публикации 26/12-2019



Для цитирования: Кириллова В.В., Соколова Л.А., Гарганеева А.А., Мещанинов В.Н., Баталов Р.Е. Задержка жидкости у пациентов с пароксизмальной и постоянной фибрилляцией предсердий при хронической сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2402. doi:10.15829/1728-8800-2020-2402

Fluid retention in patients with paroxysmal and permanent atrial fibrillation and heart failure

Kirillova V.V.^{1,2}, Sokolova L.A.¹, Garganeyeva A.A.³, Meshchaninov V.N.^{1,2}, Batalov R.E.³

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg; ²Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg; ³Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Aim. To study the fluid retention in patients with atrial fibrillation (AF) and heart failure (CHF) in order to adjust the therapy.

Material and methods. In patients with class I-III HF and paroxysmal (n=16) and permanent AF (n=15), compared with the control group (n=14), the content of total body water (TBW) and extracellular fluid (ECF) was studied by bioelectrical impedance vector analysis. Using echocardiography, the maximum and minimum diameters of the coronary sinus were determined. TBW was assessed by the active resistance at a frequency of 50 kHz, while extracellular fluid — at a frequency of 5 kHz.

Results. The content of BW and ECF in patients with AF and HF is higher than in the control group, with a higher content in patients with permanent AF compared to the paroxysmal (p<0,05): resistance at a frequency of 50 kHz in patients with permanent AF, paroxysmal AF, and in the control group was 505,00±27,69, 610,44±42,46, and 669,71±20,51 ohms, respectively; active resistance at a frequency of 5 kHz — 564,29±30,28; 670,81±39,74, and 764,43±21,75 ohms, respectively. The maximum and minimum diameters of the coronary sinus in patients with AF and HF were larger than in the control group, with a larger minimum diameter in permanent AF compared with the

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: venova@list.ru

Тел.: +7 (903) 526-44-81, +7 (912) 270-84-96

[Кириллова В.В.* — к.м.н., врач функциональной и ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры биохимии; с.н.с. лаборатории антивозрастных технологий, ORCID: 0000-0001-6254-0756, Соколова Л.А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и скорой помощи, ORCID: 0000-0002-5931-9417, Гарганеева А.А. — д.м.н., профессор, руководитель отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-9488-6900, Мещанинов В.Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой биохимии; г.н.с., зав. лабораторией антивозрастных технологий, ORCID: 0000-0001-7928-2503, Баталов Р.Е. — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1415-3932].

paroxysmal ($p < 0,05$): the maximum diameter of the coronary sinus in patients with paroxysmal AF, permanent AF and in the control group was $22,17 \pm 0,57$, $23,49 \pm 0,96$, and $14,97 \pm 0,33$ mm, respectively, and the minimum diameter of the coronary sinus was $12,63 \pm 0,62$, $15,29 \pm 1,02$, and $5,12 \pm 0,35$ mm, respectively.

Conclusion. Patients with AF and HF have an increased content of TBW and ECF and a dilated coronary sinus. In patients with permanent AF in comparison with paroxysmal AF, the content of TBW and ECF is higher.

Key words: atrial fibrillation, paroxysmal atrial fibrillation, permanent atrial fibrillation, heart failure, total body water, extracellular fluid, bioelectrical impedance vector analysis, coronary sinus.

Relationships and Activities: none.

Kirillova V.V.* ORCID: 0000-0001-6254-0756, Sokolova L.A. ORCID: 0000-0002-5931-9417, Garganeyeva A.A. ORCID: 0000-0002-9488-

6900, Meshchaninov V.N. ORCID: 0000-0001-7928-2503, Batalov R.E. ORCID: 0000-0003-1415-3932.

*Corresponding author:
venova@list.ru

Received: 13/11-2019

Revision Received: 18/11-2019

Accepted: 26/12-2019

For citation: Kirillova V.V., Sokolova L.A., Garganeyeva A.A., Meshchaninov V.N., Batalov R.E. Fluid retention in patients with paroxysmal and permanent atrial fibrillation and heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2402. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2402

ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Введение

Прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) может приводить к возникновению нарушений ритма в результате структурных изменений миокарда. Одним из самых частых и опасных нарушений ритма является фибрилляция предсердий (ФП) [1]. Наиболее частой первичной причиной возникновения данной аритмии, как и самой ХСН, как считается в настоящее время, является артериальная гипертензия [2]. Повышенное артериальное давление сопровождается активацией нейрогормональной системы с последующим нарушением диастолической функции сердца, приводя к повышению конечного диастолического давления в желудочках. В результате увеличивается вклад предсердий в формирование конечного диастолического объема желудочков, что приводит к их структурно-функциональной перестройке в виде дилатации, фиброза — субстрата для возникновения пароксизмальной формы ФП [3]. По мере прогрессирования структурно-функциональных изменений миокарда предсердий пароксизмальная ФП переходит в персистирующую, а затем и в постоянную форму [4].

Изучение ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН, имеющих ФП, по сравнению с пациентами, не имеющими нарушений ритма, показало более выраженные структурные изменения стенок и камер сердца. При постоянной форме ФП, по сравнению с пароксизмальной, выявлены более выраженная гипертрофия стенок миокарда левого желудочка, дилатация предсердий [5]. Известно, что дилатация предсердий сопровождается наличием интерстициального отека миокарда ушка правого предсердия у пациентов с ФП при ХСН [5].

В настоящее время в патогенезе развития и прогрессирования ФП при ХСН задержка жидкости

в организме и развивающийся при этом интерстициальный отек миокарда мало изучены и в лечении таких пациентов не учитываются.

Цель — исследовать наличие задержки жидкости в организме у пациентов с пароксизмальной и постоянной ФП при ХСН с целью коррекции проводимой терапии.

Материал и методы

В исследование включены 31 пациент с ФП при ХСН I–III функциональных классов (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association), развившейся на фоне гипертонической болезни (средний возраст $71,0 \pm 1,46$ лет) и 14 практически здоровых лиц (средний возраст $37,21 \pm 3,56$ лет) в качестве контрольной группы. Пациенты обратились в амбулаторный диагностический центр “Здоровое сердце” клиники “Уральская” г. Екатеринбург. Пациенты с ФП при ХСН разделены на две группы: 1 группа ($n=16$) — пациенты с пароксизмальной формой ФП при ХСН; 2 группа ($n=15$) — пациенты с постоянной формой ФП при ХСН. Диагноз ХСН выставлен в соответствии с последними рекомендациями по диагностике ХСН [6, 7]. Застой в малом круге кровообращения определялся ультразвуковым способом по диаметру легочных вен [8]. Трансторакальная эхокардиография проводилась на аппарате Philips HD-15 (США) по стандартному протоколу с дополнительным определением максимального и минимального диаметров венечного синуса с целью диагностики венозного застоя сердца. Исследовалось содержание общей и внеклеточной жидкости методом биоимпедансного векторного анализа на анализаторе ABC-01 “Медасс” (Россия) [9]. Общее содержание воды в организме оценивалось по активному сопротивлению на частоте 50 кГц, содержание внеклеточной жидкости — по активному сопротивлению на частоте 5 кГц. У всех пациентов получено письменное согласие на проведение лечебно-диагностических процедур.

Статистическую обработку результатов исследования проводили непараметрическими методами в виду отсутствия их нормального распределения, показанного по-

Таблица 1

Характеристика пациентов с пароксизмальной и постоянной ФП и контрольной группы

Показатель	Пароксизмальная форма ФП (n=16)	Постоянная форма ФП (n=15)	Контроль (n=14)
Пол, жен	12 (75%)	8 (53%)	12 (86%)
Возраст, лет	72,00±1,72*	68,73±2,25*	37,21±3,56
ИМТ	29,11±1,40*	33,11±1,71*	22,05±0,54
Гипертоническая болезнь	16 (100%)	15 (100%)	—
Ишемическая болезнь сердца	2 (12,5%)	—	—
Сахарный диабет 2 типа	1 (6,25%)	1 (6,66%)	—
ХСН ФК			—
I	12 (75%)	1 (6,6%)	
II	4 (25%)	7 (46,7%)	
III		7 (46,7%)	
Длительность течения гипертонической болезни	27,50±3,43	23,33±2,57	—
Длительность течения ХСН	17,50±2,11	14,25±2,83	—
Длительность течения ФП	5,33±1,64	9,83±0,55^	—
Терапия: β-адреноблокаторы	11 (68,7%)	10 (66,6%)	—
иАПФ/БРА	7 (43,7%)/7 (43,7%)	7 (46,6%)/6 (40%)	—
АМКР/индапамид	5 (31%)/4 (25%)	5 (33,3%)/3 (20%)	—
Петлевые диуретики	—	2 (13,3%)	—
Дигоксин	—	3 (20%)	—
Блокаторы Са-каналов	4 (25%)	2 (13,3%)	—
Правое предсердие (объем), мл	57,75±4,85*	96,20±11,79*^	32,93±1,59
Левое предсердие на левом боку, мм	40,19±0,86*	46,00±1,66*^	29,14±0,87
Индексированный объем левого предсердия, мл	50,28±2,22*	70,27±5,36*^	25,48±0,95
Фракция выброса по Симпсону, %	70,57±0,93	62,67±3,23	66,85±1,37
СДЛА, мм рт.ст.	18,67±1,91*	28,67±2,57*^	15,62±0,87
Венечный синус, макс. диаметр, мм	22,17±0,57*	23,49±0,96*	14,97±0,33
Венечный синус, мин. диаметр, мм	12,63±0,62*	15,29±1,02*^	5,12±0,35

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, иАПФ/БРА — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ^ — достоверность различий показателей между группами пароксизмальной и постоянной формами ФП, $p < 0,05$; * — достоверность различий показателей между исследуемыми группами и контролем, $p < 0,05$.

средством критерия согласия Пирсона. Достоверность различий между двумя группами по количественным переменным оценивали по U-критерию Манна-Уитни. Качественные параметры представляли абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для сравнения между двумя группами качественных переменных использовали критерий достоверности Стьюдента с поправкой Гессена. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение измеряемой величины, m — стандартная ошибка.

Результаты

В исследование включены пациенты с ФП, развившейся на фоне ХСН при гипертонической болезни. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Пациенты в группах были сопоставимы по степени тяжести ХСН, оцененной по ФК по NYHA, различия в доле пациентов с ХСН II и III ФК в группах 1 и 2 (75 vs 46,7%, 25 vs 46,7%) не достигли статистической значимости. Пациенты исследуемых групп имели сохраненную фракцию

выброса левого желудочка. В группе с пароксизмальной ФП два пациента перенесли инфаркт миокарда, одному из пациентов проведено аортокоронарное шунтирование. Медикаментозная терапия пациентов, с которой они обратились в диагностический центр, в зависимости от формы ФП отличалась незначительно (таблица 1): при постоянной форме 3 из 15 пациентов был назначен дигоксин и 2 — петлевой диуретик. Кроме того, пациенты с ФП получали антикоагулянтную терапию, по необходимости статины.

Пациенты с ФП при ХСН имели увеличенный объем левого и правого предсердий по сравнению с контрольной группой (таблица 1). При постоянной форме ФП объемы левого и правого предсердий оказались больше ($p < 0,05$), чем у пациентов с пароксизмальной формой (объем правого предсердия — $96,20 \pm 11,79$ и $57,75 \pm 4,85$ мл, соответственно; индексированный объем левого предсердия — $70,27 \pm 5,36$ и $50,28 \pm 2,22$ мл, соответственно).

Дилатация предсердий у пациентов с ФП сопровождалась увеличением максимального и мини-

Активное сопротивление 50 кГц и 5 кГц у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП при ХСН и в контрольной группе

Показатели	Пароксизмальная ФП	Постоянная ФП	Контроль
Активное сопротивление 50 кГц, Ом	610,44±42,46*	505,00±27,69*^	669,71±20,51
Активное сопротивление 5 кГц, Ом	670,81±39,74*	564,29±30,28*^	764,43±21,75

Примечание: ^ — достоверность различий показателей между группами пароксизмальной и постоянной формами ФП, $p < 0,05$; * — достоверность различий показателей между исследуемыми группами и контролем, $p < 0,05$.

мального диаметров венечного синуса по сравнению с контрольной группой (таблица 1). У пациентов с постоянной формой ФП минимальный диаметр венечного синуса во время систолы предсердий составил $15,29 \pm 1,02$ мм, что больше, чем у пациентов с пароксизмальной формой ($12,63 \pm 0,62$ мм).

Активное сопротивление на частоте 50 кГц у пациентов с ФП было меньше, чем в контрольной группе (таблица 2), достигая наименьших значений при постоянной форме ($505,00 \pm 27,69$ Ом; $610,44 \pm 42,46$ Ом и в контроле — $669,71 \pm 20,51$ Ом, $p < 0,05$). Этот факт свидетельствует о том, что у пациентов с постоянной формой ФП при ХСН имеет место наибольшее количество общей жидкости в организме по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой и контрольной группой.

Активное сопротивление на частоте 5 кГц у пациентов с ФП оказалось меньше, чем в контрольной группе, достигая наименьшего при постоянной форме ($564,29 \pm 30,28$ Ом; $670,81 \pm 39,74$ Ом и в контроле — $764,43 \pm 21,75$ Ом, $p < 0,05$), что свидетельствует о том, что у пациентов с постоянной формой ФП при ХСН наибольшее количество внеклеточной жидкости в организме по сравнению с пациентами, имеющими пароксизмальную форму и в контрольной группе.

Обсуждение

Формирование ФП у пациентов на фоне ХСН при артериальной гипертензии патогенетически связано с ремоделированием левого предсердия в виде его дилатации, а в последующем и дилатации правого предсердия. В результате исследования у пациентов с ФП при ХСН выявлена дилатация левого предсердия, более выраженная при постоянной ФП. Кроме этого, у пациентов с постоянной формой ФП при ХСН наблюдается не только дилатация левого, но и правого предсердия. Дилатация обоих предсердий с большей дилатацией левого предсердия при постоянной ФП сопровождается более высоким содержанием общей и внеклеточной жидкости в организме по сравнению с пароксизмальной формой. По данным микроскопии миокарда ушка правого предсердия у пациентов с ХСН, имеющих ФП, показано наличие интерстициального отека [5], что согласуется с увеличением внеклеточной жидкости у этих пациентов и дилатированными

максимальным и минимальным диаметрами венечного синуса. Вероятно, увеличение общей и внеклеточной жидкости в организме больных с дилатацией предсердий и венечного синуса является одним из механизмов перехода пароксизмальной формы ФП в постоянную.

Одной из причин декомпенсации ХСН является недооценка клиницистами тяжести ХСН и, как результат, некорректная терапия — отсутствие назначения или использование неверной дозировки петлевых диуретиков [10]. В настоящее время задержка общей, внеклеточной жидкости в организме пациентов с ФП при ХСН в патогенезе ФП не рассматривается [1]. В связи с этим пациентам с ФП при ХСН не всегда назначаются диуретики, тем более петлевые. В данном исследовании 5 пациентов из 16 с пароксизмальной формой ФП получали верошпирон (31%) и 4 пациента — индапамид (25%). Пять пациентов из 15 с постоянной формой ФП получали верошпирон (35,7%), 3 пациента — индапамид (21%); и только 2 пациента — торасемид (14,3%). Небольшой процент назначения диуретической терапии, особенно петлевых диуретиков, у пациентов с ФП согласуется с данными по лечению в крупных регистрах [11, 12]. Имеются данные о том, что назначение адекватной диуретической терапии, способствующей уменьшению максимального и минимального диаметров легочных вен наряду с уменьшением размера и площади предсердий, является одним из способов лечения пароксизмальной формы ФП (Кириллова В. В. Способ лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при артериальной гипертензии. Изобретения. Полезные модели. 2019;29:2703517). В литературе представлены данные, свидетельствующие о том, что при добавлении диуретиков к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента частота рецидивов ФП уменьшается [13].

Заключение

ФП при ХСН сопровождается дилатацией левого предсердия, венечного синуса, повышенным содержанием общей и внеклеточной жидкости в организме, определенной методом биоимпедансного векторного анализа, что необходимо учитывать при лечении таких пациентов. Постоянная форма

ФП сопровождается дилатацией обоих предсердий с большей дилатацией левого предсердия, и минимального диаметра венечного синуса, а также задержкой жидкости в организме по сравнению с пароксизмальной формой.

Литература/References

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
2. Beyer-Westendorf J, Camm AJ, Fox KA, et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation and treated with rivaroxaban: RIVaroxaban Evaluation in Real life setting (RIVER). *Thromb J*. 2019;17:7. doi:10.1186/s12959-019-0195-7.
3. Rosenberg MA, Manning WJ. Diastolic dysfunction and risk of atrial fibrillation: a mechanistic appraisal. *Circulation*. 2012;126(19):2353-62. doi:10.1161/circulationaha.112.113233.
4. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaar R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *JACC*. 2010;55(8):725-31. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.040.
5. Kirillova VV. Myocardial remodeling in patients with atrial fibrillation in chronic heart failure. *Translational medicine*. 2018;5(2):15-21. (In Russ.) Кириллова В.В. Ремоделирование миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью. *Трансляционная медицина*. 2018;5(2):15-21.
6. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure J*. 2017;18(1):3-40. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(1):3-40. doi:10.18087/rhfj.2017.1.2346.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
8. Kirillova VV. Early ultrasound diagnostic of venous congestion in the small circle of blood circulation in patients with chronic heart failure. *Russian Heart Failure J*. 2017;18(3):208-12. (In Russ.) Кириллова В.В. Ранняя ультразвуковая диагностика венозного застоя в малом круге кровообращения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2017;18(3):208-12. doi:10.18087/RHFJ.2017.3.2315.
9. Mamatov BM, Villevalde SV, Klimenko AS, et al. Bioimpedance vector analysis for detecting subclinical congestion in patients with decompensated heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;25(5):45-9. (In Russ.) Маматов Б.М., Виллевалде С.В., Клименко А.С. и др. Значение биоимпедансного векторного анализа в диагностике субклинического застоя крови у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(5):45-9.
10. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем, и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
11. Luigi B, Prasant M, Sanghamitra M, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2016;133:1637-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406.
12. Douglas LP, Daniel BM, Richard AR, et al. CABANA Investigators Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design. *Am Heart J*. 2018;199:192-9. doi:10.1016/j.ahj.2018.02.015.
13. Anner W, Willems R, Van der Merwe N, et al. Atrial fibrillation after radiofrequency ablation of atrial flutter: preventive effect of angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and diuretics. *Heart*. 2004;(9):1025-30. doi:10.1136/hrt.2003.023069.