

# Niewydolność serca i migotanie przedsionków — gdy nieszczęścia chodzą parami

Krzysztof Rewiuk

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

**Niewydolność serca i migotanie przedsionków to dwa często współwystępujące schorzenia kardiologiczne. W artykule przedstawiono mechanizmy ich współwystępowania, jego wpływ na rokowanie i wybór optymalnego leczenia. Na podstawie aktualnych wyników badań przedyskutowano strategię kontroli**

**częstości i rodzaju rytmu, profilaktykę przeciwzakrzepową, leczenie nieantyarytmiczne i techniki niefarmakologiczne.**

*Choroby Serca i Naczyń 2009, 6 (2), 49–57*

**Słowa kluczowe: niewydolność serca, migotanie przedsionków**

## WPROWADZENIE

Starzenie się społeczeństw, poprawa przeżycia w przypadku ostrych zespołów wieńcowych, skuteczniejsze techniki prognozowania i zapobiegania groźnym tachyarytmom komorowym czy, wreszcie, rozpowszechnienie profilaktyki przeciwzakrzepowej doprowadziły do zmiany profilu chorób układu sercowo-naczyniowego. Na początku XXI wieku za dwie nowe „epidemie” w kardiologii uznano niewydolność serca (HF, *heart failure*) i migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) [1]. Te dwa schorzenia, przez niektórych uważane zresztą nie tyle za niezależne jednostki chorobowe, co za dwie równoległe manifestacje uszkodzenia mięśnia sercowego, wykazują tendencję do współwystępowania. Niewydolność serca zwiększa ryzyko AF około 5-krotnie [2], a u co dziesiątego chorego z AF rozwija się kardiomiopatia tachyarytmiczna [3]. W rezultacie u niektórych pacjentów dochodzi do wystąpienia swoistego błędnego koła wzajemnych powikłań czynnościowych i anatomicznych, co dodatkowo utrudnia właściwą diagnostykę i wybór metody leczenia.

## NIEWYDOLNOŚĆ SERCA JAKO PRZYCZYNA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

Niewydolność serca, zarówno skurczowa, jak i rozkurczowa, prowadzi do przeciążenia przedsionków. W warunkach zwiększonego obciążenia objętościowego i ciśnieniowego mięśniówka przedsionków podlega mechanicznemu rozciągnięciu, co wydłuża czas i zaburza jednorodność przewodzenia elektrycznego, skraca okres refrakcji i nasila aktywność ekstopową. Istotne znaczenie mają również mechanizmy neurohormonalne — aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) sprzyja włóknieniu przedsionków, pobudzenie adrenergiczne zwiększa pobudliwość komórek przedsionków, a procesy te dodatkowo nasilają, wspomniane wcześniej, mechanizmy arytmogenezy. Istnieją również doniesienia o przebudowie elektrycznej przedsionków w warunkach HF — szczególnie znaczenie ma prawdopodobnie zmiana ekspresji kanałów potasowych i wapniowych [3–6].

Częstość migotania przedsionków zwiększa się wraz z zaawansowaniem skurczowej HF i wynosi od mniej niż 5% u pacjentów z niewydolnością I stopnia według skali *New York Heart Association* (NYHA) [7] do 50% u chorych z objawami o IV stopniu zaawansowania [8]. Znacznie słabiej przebadana w tym względzie niewydolność rozkurczowa wydaje się sprzyjać wystąpieniu AF w stopniu porównywalnym z niewydolnością skurczową [9].

### Adres do korespondencji:

lek. Krzysztof Rewiuk  
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii CMUJ  
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków  
tel.: 012 424 88 00  
e-mail: [kwewiger@su.krakow.pl](mailto:kwewiger@su.krakow.pl)

## MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW JAKO PRZYCZYNA NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Jednym z trzech głównych celów leczenia AF (oprócz kontroli objawów i zapobiegania powikłaniom zakrzepowym) jest unikanie rozwoju kardiomiopatii tachyarytmicznej [10]. Wśród mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój tego powikłania w warunkach szybkiej odpowiedzi komorowej wymienia się: utratę zasobów energetycznych miocytów, zmiany budowy mitochondriów, utratę samych miocytów, zmianę funkcji kanałów wapniowych, niedokrwienie prowadzące do ogłuszenia miocytów [3, 4, 10]. Ważna z punktu widzenia klinicznego jest możliwość pełnego ustąpienia cech HF pod wpływem kontroli częstości rytmu komór czy przywrócenia rytmu zatokowego.

W praktyce klinicznej, niezależnie od rozwoju kardiomiopatii *de novo*, możliwe jest zaostrzenie przez arytmie objawów już istniejącej HF. Utrata synchronii przedsionkowo-komorowej, odpowiedzialnej za około 20% rzutu serca [11], szczególnie widocznie może nasilać objawy HF z zachowaną funkcją skurczową, zwłaszcza u osób starszych. Napad AF sprzyja również dekomensacji krążeniowej u pacjentów z nadciśnieniowym przerostem lewej komory serca, z kardiomiopatią przerostową i restrykcyjną, a także w istotnym klinicznie zwężeniu lewego ujścia żylnego [10].

Za nasilenie objawów HF odpowiadają oczywiście również szybki rytm odpowiedzi komorowej i zmienność siły skurczu zależnej od czasu jego trwania. Co więcej; wykazano, że napad AF upośledza przepływ przez naczynia wieńcowe, powodując ich skurcz zależny od aktywacji współczulnej, co może nasilać objawy HF na tle niedokrwinnym [12].

## PROGNOZA

Zgodnie z klasycznymi wynikami badania *Framingham AF* to niezależny czynnik ryzyka zgonu w chorobach układu krążenia [13]. Wydawałoby się zatem, że wystąpienie tego zaburzenia rytmu u chorych z HF ewidentnie zwiększy śmiertelność w tej grupie pacjentów. Okazuje się jednak, że ta hipoteza nie znajduje jednoznacznego potwierdzenia w wynikach badań.

W badaniu *Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)*, obejmującym 6517 pacjentów z HF, współwystępowanie AF wiązało się z 1,34-krotnym, niezależnym od innych czynników, wzrostem ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn. Za ten wynik odpowiedzialne było przede wszystkim zwiększenie liczby zgonów w mechanizmie

progresji HF; nie stwierdzono zwiększonej śmiertelności w mechanizmach arytmii [14].

Kolejnym dużym badaniem, potwierdzającym tezę o niekorzystnym wpływie AF na rokowanie w HF, było *Digitalis Investigation Group (DIG)*. Wśród 7788 pacjentów objętych obserwacją u 866 stwierdzono tachyarytmie nadkomorowe (w większości AF). Wystąpienie nadkomorowych zaburzeń rytmu wiązało się z istotnym, 2,45-krotnym, wzrostem śmiertelności w badanej grupie [15].

Odmienne obserwacje przyniosło badanie *Veterans Administration Heart Failure Study (V-HeFT)* obejmujące 1427 pacjentów, w większości z HF w II–III klasie według NYHA. W odniesieniu do 206 osób, u których wystąpiło AF, nie zaobserwowano istotnego wzrostu ryzyka zgonu [16]. Podobnie w obserwacji *Crijnsa i wsp.* [17], dotyczącej pacjentów z niewydolnością w III–IV klasie według NYHA, pierwotnie stwierdzany wzrost ryzyka zgonu u chorych z AF okazał się nieistotny statystycznie po standaryzacji względem wieku, frakcji wyrzutowej, klasy według NYHA, funkcji nerek i wartości ciśnienia tętniczego.

W opublikowanym w maju tego roku systemie stratyfikacji ryzyka u chorych z HF obecność AF należy do 10 podstawowych czynników pogarszających rokowanie. Jako jedyny z tych czynników zwiększa ryzyko śmiertelności ogólnej, bez wpływu na śmiertelność sercową [18].

Zarówno pacjenci z HF, jak i osoby z AF to duża, bardzo heterogenna grupa. Należy o tym pamiętać, próbując uogólniać wyniki badań, zwłaszcza gdy nie są one w pełni zgodne z doświadczeniem klinicznym. Wydaje się, że kluczem do wyjaśnienia sprzecznych wyników badań dotyczących wpływu współistnienia tych dwóch jednostek chorobowych na rokowanie pacjentów może być próba analizy tej zależności w mniejszych podgrupach, wydzielonych na podstawie etiologii uszkodzenia serca, stopnia jego zaawansowania czy chorób współistniejących.

W badaniu *Middlekauffa i wsp.* [19] AF istotnie wpływało na ryzyko zgonu w podgrupie pacjentów z ciśnieniem zaklinowania w tętnicach płucnych poniżej 16 mm Hg; nie stwierdzono takiej zależności u osób z podwyższonym ciśnieniem zaklinowania. Autorzy sugerują, że migotanie przedsionków może być istotnym predyktorem ryzyka zgonu wśród chorych z mniej zaawansowaną HF.

Kolejne istotne informacje przyniosła retrospektywna analiza wyników badania *Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide–Congestive Heart Failure (DIAMOND-CHF)*. Szczegółowa ocena jego wyników doprowadziła do obserwacji, że niekorzystny wpływ AF

**Tabela 1. Wybrane badania na temat wpływu migotania przedsionków (AF, atrial fibrillation) na ryzyko zgonu w przypadku niewydolności serca (HF, heart failure)**

Dane z badania (pozycja piśmiennictwa)	Klasa NYHA	Liczba pacjentów z HF	Liczba pacjentów z AF	Wyniki
SOLVD [14]	Głównie I–II	6517	419	AF zwiększa 1,34-krotnie ryzyko zgonu w HF
DIG [15]	I–IV	7788	866*	Nadkomorowe zaburzenia rytmu zwiększają 2,45-krotnie ryzyko zgonu w HF
V-HeFT [16]	II–III	1427	206	AF nie wpływa na ryzyko zgonu w HF
Crijns i wsp. [17]	III–IV	409	84	AF nie jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu
Middlekauf i wsp. [19]	III–IV	390	75	AF zwiększa ryzyko zgonu u pacjentów z niskim ciśnieniem zaklinowania w tętnicach płucnych
DIAMOND-CHF [20]	I–IV	3587	818	AF zwiększa ryzyko zgonu tylko u osób z chorobą niedokrwinną serca

\*Dotyczy tachyarytmii nadkomorowych łącznie; SOLVD — *Studies of Left Ventricular Dysfunction*; NYHA — *New York Heart Association*; DIG — *Digitalis Investigation Group*; V-HeFT — *Veterans Administration Heart Failure Study*; DIAMOND-CHF — *Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide–Congestive Heart Failure*

na rokowanie pacjentów z HF jest ograniczony do osób ze współistniejącą chorobą niedokrwinną serca [20]. Wyniki omawianych badań na temat wpływu AF na rokowanie w HF zebrano w tabeli 1.

Analizując wpływ AF na rokowanie osób z HF, nie sposób zapomnieć o zróżnicowanym w zależności od chorób współistniejących ryzyku powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz potencjalnie niekorzystnym wpływie poszczególnych leków antyarytmicznych.

## WYBÓR STRATEGII

Najtrudniejszym pytaniem, na które musi odpowiedzieć sobie lekarz praktyk podejmujący się leczenia pacjenta z AF, jest pytanie o celowość próby przywrócenia rytmu zatokowego. Największym badaniem, w którym porównywano strategię kontroli częstości rytmu i kontroli rodzaju rytmu, było *Atrial Fibrillation Follow-up: Investigation of Rhythm Management (AFFIRM)* [21]. Nie wykazano w nim istotnej różnicy w odniesieniu do śmiertelności między obiema badanymi strategiami. Obserwacja ta, potwierdzona również w kilku mniejszych badaniach, w tym w polskim badaniu *Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE)* [22], stała się następnie podstawą sformułowania aktualnych wytycznych postępowania w AF [10]. Choć samo badanie uznano za jedno z najbardziej przełomowych w kardiologii XXI wieku, do dzisiaj nie ustają jego krytyczne analizy, podważające przede wszystkim niereprezentatywność dla ogółu populacji doboru pacjentów.

Z punktu widzenia tematu tego artykułu interesująca jest szczegółowa analiza wyników badania AFFIRM

w odniesieniu do osób z HF. Do badania włączono 939 chorych z wywiadem w kierunku HF, równomiernie przydzielonych metodą randomizacji do obu badanych grup. Populacja ta, obok pacjentów młodszych (< 65. rż.), była jedyną podgrupą, w której zarysował się trend w kierunku przewagi strategii kontroli rodzaju rytmu. Nie wykazano natomiast różnicy między badanymi strategiami w zakresie nasilenia objawów lub wystąpienia nowej HF. Należy jednak pamiętać, że po 5 latach badania AFFIRM w grupie objętej strategią kontroli rodzaju rytmu, mimo powtarzanych kardiowersji, rytm zatokowy utrzymało jedynie 2/3 pacjentów [21]. Z jednej strony, w subanalizie badania wykazano, że utrzymanie rytmu zatokowego wiązało się z istotnym zmniejszeniem śmiertelności, z drugiej strony — podawanie leków przeciwararytmicznych zwiększało częstość zgonów [23]. Podobnie w badaniu *Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide (DIAMOND)* u pacjentów z frakcją wyrzutową poniżej 35% utrzymanie rytmu zatokowego rok po randomizacji wiązało się z istotnym zmniejszeniem śmiertelności [24]. Wydaje się zatem, że brak sukcesu strategii kontroli rodzaju rytmu jest wynikiem słabej skuteczności i istotnych działań niepożądanych (w tym przede wszystkim proarytmii) dostępnych obecnie leków antyarytmicznych. Współistniejąca choroba serca, w tym HF, dodatkowo nasila obie te słabości leków stosowanych w celu utrzymania rytmu zatokowego.

Z uwagi na wspomniany trend w badaniu AFFIRM, w celu jednoznacznej oceny skuteczności i bezpieczeństwa strategii kontroli częstości i kontroli rodzaju rytmu u pacjentów z HF i AF, zaprojektowano badanie *Atrial Fibril-*

lation and Congestive Heart Failure (AF-CHF). Włączono do niego 1376 osób z frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 35% oraz z AF w wywiadzie. Pacjentów poddano randomizacji do grup kontroli częstości lub rodzaju rytmu. Po trwającej średnio 37 miesięcy obserwacji nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości zgonów między obiema badanymi grupami [25]. Wyniki te, ogólnie zgodne z obserwacją AFFIRM, nie wyczerpują jednak ostatecznie problemu wyboru strategii leczenia chorych z HF i AF. Należy pamiętać, że badaniem AF-CHF objęto jedynie pacjentów ze skurczową HF. Nie ma dotychczas danych na temat skuteczności utrzymywania rytmu zatokowego u osób z objawami HF i zachowaną frakcją wyrzutową, a zatem w tej podgrupie, dla której utrzymanie synchronii przedsionkowo-komorowej jest szczególnie ważne z punktu widzenia hemodynamiki.

Należy również pamiętać, że wszystkie wymienione badania obejmowały chorych, którzy mogli być losowo przydzielani do danej strategii, a zatem nie występowały u nich czynniki preferujące dany sposób postępowania. Innymi słowy, byli to chorzy dobrze tolerujący AF. Dla pacjentów, u których napad arytmii wiąże się z istotną dekompenzacją hemodynamiczną czy wieńcową, metodą postępowania z wyboru pozostaje próba kardiowersji do rytmu zatokowego [10].

Trzeba wreszcie wziąć pod uwagę, że we wspomnianych badaniach dominującą metodą utrzymywania rytmu zatokowego była farmakoterapia. Skoro to słaba skuteczność i działania niepożądane leków stanowią piętę Achillesową tej strategii, można mieć nadzieję, że metody inwazyjnej kontroli rodzaju rytmu przyniosą postęp w zmniejszaniu śmiertelności.

Reasumując, o ile ogólnie obie strategie postępowania są w sensie populacyjnym równoważne, zawsze można wyodrębnić pacjentów, którzy zyskają więcej na samej kontroli częstości rytmu komór (osoby dobrze tolerujące arytmie, chorzy w starszym wieku, osoby zagrożone proarytmicznym działaniem leków) oraz wymagających przywrócenia rytmu zatokowego (zła tolerancja arytmii, osoby młodsze, prawdopodobnie rozkurczowa HF, być może niższa klasa NYHA i współistniejąca choroba wieńcowa).

### STRATEGIA KONTROLI CZĘSTOŚCI RYTMU KOMÓR

Uważa się, że w warunkach zniesionej synchronii przedsionkowo-komorowej, w celu utrzymania minutowego rzutu serca, optymalny hemodynamicznie wzrost częstości rytmu komór u pacjentów z AF wynosi 10–20%

w stosunku do rytmu zatokowego [5]. Zgodnie z wytycznymi *American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology (ACC/AHA/ESC)*, dotyczącymi postępowania w AF, zadaniem kontroli częstości rytmu jest utrzymanie rytmu serca w granicach 60–80/min w spoczynku i 90–115/min w trakcie umiarkowanego wysiłku [10]. Fakt współwystępowania HF ogranicza wybór leków stosowanych do osiągnięcia tego celu.

Leki z grupy niedihydropirydynowych antagonistów wapnia (diltiazem i werapamil) nie są zalecane w kontroli częstości rytmu komór u pacjentów ze skurczową HF, choć można je stosować u osób z HF i zachowaną funkcją skurczową [26].

Jeśli chodzi o stosowanie leków z grupy  $\beta$ -adrenolityków, powinno być ono ograniczone do substancji, dla których udowodniono korzystne działanie w HF (bursztynian metoprololu CR, bisoprolol, karwedilol, nebiwolol) [26]. Należy zachować ostrożność przy włączaniu tych leków u pacjentów z objawami ciężkiego zaostrzenia HF. Dane dotyczące korzyści ze stosowania  $\beta$ -adrenolityków u osób ze współistniejącymi AF i HF mają, póki co, charakter fragmentaryczny. W badaniu *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II)* korzystny wpływ bisoprololu na przeżycie był ograniczony jedynie do pacjentów z rytmem zatokowym, nie wykazano poprawy przeżycia u badanych z AF [27]. Najlepsze dane pochodzące z subanaliz programów badawczych są dostępne w odniesieniu do karwedilolu. W badaniu *Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET)* wykazano, że karwedilol, w porównaniu z metoprololem, obniża ryzyko zgonu również u pacjentów z AF [28]. Retrospektywna analiza wyników badania *US Carvedilol Heart Failure Trial* sugeruje, że lek ten zwiększa frakcję wyrzutową lewej komory u osób z HF powikłaną AF [29]. W badaniu *Carvedilol Post Infarction Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN)* dowiedziono, że stosowanie karwedilolu obniża ryzyko wystąpienia AF pacjentów z pozawałową dysfunkcją lewej komory [30].

Lekiem o szczególnym znaczeniu w kontekście kontroli częstości rytmu komór u chorych z HF i AF jest digoksyna. Jest to wciąż lek pierwszego rzutu stosowany w celu doraźnego zwolnienia rytmu serca u pacjentów ze współwystępowaniem tych dwóch chorób [10]. Podawana długotrwale skutecznie kontroluje częstość rytmu komór, zwłaszcza u pacjentów prowadzących siedzący tryb życia. Terapia skojarzona digoksyną i  $\beta$ -adrenolitykiem pozwala natomiast wyjątkowo skutecznie kontro-

**Tabela 2. Dane pochodzące z analiz dotyczących wpływu leków kontrolujących częstość rytmu serca na punkty końcowe u pacjentów z niewydolnością serca (HF, *heart failure*) i z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*)**

Dane z badania (pozycja piśmiennictwa)	Badany lek	Wyniki
CIBIS-II [27]	Bisoprolol v. placebo	Bisoprolol nie zmniejsza śmiertelności u pacjentów z HF powikłaną AF
COMET [28]	Karwedilol v. metoprolol	Karwedilol, w porównaniu z metoprololem, zmniejsza śmiertelność u pacjentów z HF i AF
US Carvedilol Heart Failure Trial [29]	Karwedilol v. placebo	Karwedilol zwiększa frakcję wyrzutową u pacjentów z HF i AF
CAPRICORN [30]	Karwedilol v. placebo	Karwedilol zmniejsza ryzyko wystąpienia AF u pacjentów po zawale serca z HF
Khand i wsp. [31]	Digoksyna + karwedilol v. monoterapia	Digoksyna stosowana łącznie z karwedilolem kontroluje rytm serca i ogranicza objawy lepiej niż monoterapia
Tumasyan i wsp. [32]	Digoksyna + bisoprolol v. monoterapia	Digoksyna z bisoprololem kontroluje rytm serca i ogranicza objawy lepiej niż monoterapia

CIBIS-II — *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*; COMET — *Carvedilol or Metoprolol European Trial*; CAPRICORN — *Carvedilol Post Infarction Survival Control in Left Ventricular Dysfunction*

lować zarówno spoczynkowy, jak i wysiłkowy rytm serca. W badaniu AFFIRM podwójna blokada pozwoliła osiągnąć założoną częstość rytmu komór u 70% badanych w porównaniu z 58% w przypadku monoterapii  $\beta$ -adrenolitykiem [21]. W badaniu Khanda i wsp. [31] połączenie digoksyny i karwedilolu kontrolowało rytm serca i skuteczniej ograniczało objawy u pacjentów z AF i HF niż każdy z tych leków podawany osobno. Podobne wyniki uzyskali Tumasyan i wsp. [32] dla digoksyny i bisoprololu. Wyniki badań na temat leków kontrolujących czynność komór u pacjentów z HF i AF zebrano w tabeli 2.

Lekiem drugiego rzutu, zarówno w doraźnej kontroli częstości rytmu komór, jak i dopuszczalną alternatywą w długotrwałej terapii w przypadku nieskuteczności wymienionych wyżej leków, jest amiodaron [10]. Jego stosowanie w sposób ciągły jest jednak obciążone istotnymi działaniami niepożądanymi i w dobie możliwości leczenia nefarmakologicznego użycie amiodaronu w celu kontroli częstości rytmu komór traci na znaczeniu.

### STRATEGIA KONTROLI RODZAJU RYTMU

Podobnie jak w przypadku kontroli częstości rytmu serca, współistnienie AF i HF ogranicza wybór leków, które można zastosować w celu kardiowersji farmakologicznej i utrzymania rytmu zatokowego. Dysfunkcja lewej komory jest przeciwwskazaniem do stosowania leków grupy IA i IC według Vaughana-Williamsa; również sotalol może prowadzić do nasilenia objawów HF [10]. W praktyce w polskich warunkach jedynym lekiem możliwym do zastosowania w tym wskazaniu pozostaje amiodaron.

Amiodaron to lek o skuteczności przywracania rytmu zatokowego porównywalnej ze skutecznością leków z grupy I i o większej od nich zdolności podtrzymywania tego rytmu. Co więcej, w warunkach nawrotu AF skutecznie kontroluje częstość rytmu serca. O ile jednak doraźne podanie leku wiąże się z działaniami niepożądanymi typowymi dla większości leków antyarytmicznych (bradykardia, hipotonia), o tyle długotrwała terapia amiodaronem niesie zwiększone ryzyko powikłań płucnych, naczyniowych, wątrobowych czy, wreszcie, zagraża wydłużeniem odstępu QT i wystąpieniem wielokształtnego częstoskurczu komorowego [33].

Drugim i ostatnim lekiem zalecanym w wytycznych ACC/AHA/ESC w celu kardiowersji farmakologicznej i utrzymania rytmu zatokowego, jednak niedostępnym w Polsce, jest dofetylid. Lek ten w badaniu DIAMOND pozwalał na utrzymanie rytmu zatokowego u 79% pacjentów z zaburzoną czynnością lewej komory [34]. Z uwagi na szczególnie zwiększone ryzyko *torsade de pointes* w pierwszych dniach terapii lek ten, w przeciwieństwie do amiodaronu, nie może być włączany w warunkach ambulatoryjnych [10].

Lekiem, który miał zachować wszystkie zalety amiodaronu, a przez eliminację z cząsteczki atomów jodu miał być pozbawiony jego wad, jest dronedaron. O ile jednak potwierdzono jego skuteczność w podtrzymywaniu rytmu zatokowego oraz w kontroli rytmu komór w AF [35–37], to w badaniu ANDROMEDA wykazano niekorzystny wpływ na śmiertelność u pacjentów z HF [38]. W ostatnim badaniu ATHENA, które przeprowadzono, by dowiedzieć wpływu dronedaronu na twarde punkty końcowe,

HF w IV klasie według NYHA była kryterium wyłączeniowym [39]. Obecnie dronedaron nie może być lekiem zalecanym chorym ze współistniejącymi AF i HF.

Kolejnym lekiem, który budzi duże nadzieje, jest azymilid. Doniesienia na temat jego skuteczności w podtrzymywaniu rytmu zatokowego u pacjentów z HF są jednak sprzeczne [40, 41].

Lekami o umiarkowanej skuteczności w utrzymywaniu rytmu zatokowego są  $\beta$ -adrenolityki. Leki z tej grupy dopuszczone do stosowania w HF mogą być alternatywą dla amiodaronu w warunkach przeciwwskazań do jego stosowania. W przypadku nawrotu AF przejmują one rolę leków kontrolujących częstość odpowiedzi komorowej [10].

Reasumując, obecnie nie ma skutecznej i bezpiecznej alternatywy dla amiodaronu w podtrzymywaniu rytmu zatokowego u osób z upośledzoną funkcją lewej komory. Niekorzystne skutki długotrwałej terapii tym lekiem odpowiadają prawdopodobnie za brak przewagi strategii kontroli rodzaju rytmu nad strategią kontroli częstości rytmu.

## INNE LEKI

Sytuacja, w której HF jest podłożem rozwoju arytmii, stwarza możliwości profilaktyki AF z użyciem leków pozabawionych bezpośredniego działania antyarytmicznego. Teoretycznie przewidywaną skuteczność inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) potwierdziła retrospektywna analiza wyników badania *Trandolapril Cardiac Evaluation Study* (TRACE), w którym zastosowanie trandolaprilu wiązało się z 55-procentowym obniżeniem ryzyka wystąpienia AF u pacjentów z pozawałową dysfunkcją lewej komory [42]. Kolejna, również retrospektywna, analiza wyników badania SOLVD przyniosła informacje o wynoszącej 78% redukcji ryzyka AF u osób z HF [43]. W odniesieniu do antagonistów receptora ATII podobne wyniki zaprezentowali autorzy badania *Valsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT) [44]. Słabością wymienionych badań był fakt, że wystąpienie AF nie było w nich predefiniowanym punktem końcowym, a retrospektywne analizy opierały się jedynie na danych z wywiadu i pojedynczych zapisach badań EKG wykonywanych w trakcie wizyt kontrolnych. Badania, w których napad AF był przewidywanym punktem końcowym, przyniosły niejednoznaczne wyniki. W badaniu *Candesartan Cilexetil in Heart Failure Assessment of Reduction Mortality and Morbidity* (CHARM) dołączenie kandesartanu do rutynowej terapii HF wiązało się z istotną statystycznie redukcją wystąpienia nowych przypadków AF [45].

W programie tym jednak dane o wystąpieniu arytmii pochodziły z relacji pacjentów. W badaniu *Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation* (GISSI-AF), w którym w celu obiektywizacji wyników i wychwycenia bezobjawowych napadów AF zastosowano system telemonitoringu, nie wykazano wpływu walsartanu na wystąpienie AF zarówno w całej badanej populacji, jak i w podgrupie chorych z HF [46].

Istnieją również pojedyncze doniesienia o korzystnym wpływie statyn [47] i antagonistów aldosteronu [48] na obniżenie ryzyka napadu AF u pacjentów z HF.

## INNE METODY LECZENIA

Podstawą postępu, który dokonał się w ostatnich latach w leczeniu AF, jest przede wszystkim wykorzystanie metod inwazyjnego leczenia arytmii. Podobne znaczenie ma zastosowanie terapii resynchronizującej w terapii HF. Istnieją badania dokumentujące skuteczność tych metod w warunkach współistnienia obu chorób.

W badaniu Hsu i wsp. [49] ablacja AF u pacjentów z objawami HF przyniosła normalizację frakcji wyrzutowej u 72% badanych. Choć można mieć zastrzeżenia co do wyboru pacjentów do badania, dowodzi ono znaczenia kardiomiopatii tachyarytmicznej.

Ablacja łącza przedsionkowo-komorowego z implantacją układu stymulującego jest metodą kontroli częstości rytmu u chorych, u których strategia ta jest niemożliwa do przeprowadzenia z wykorzystaniem farmakoterapii. W odniesieniu do pacjentów z HF typowa stymulacja prawokomorowa, prowadząc do dyssynchronii komór, nasilała objawy HF. W badaniu *Post AV Nodal Evaluation* (PAVE) wykazano w tej sytuacji przewagę układu resynchronizującego nad standardową stymulacją [50]. Celem trwającego badania *Atrioventricular junction ablation followed by resynchronization therapy in patients with congestive heart failure and atrial fibrillation* (AVERT-AF) jest porównanie skuteczności farmakologicznej kontroli częstości rytmu ze strategią ablacji łącza AV (przedsionkowo-komorowego) i implantacji układu resynchronizującego u pacjentów z HF i AF [51].

## LECZENIE PRZECIWKRZEPOWE

O ile badania z ostatnich lat wzbudziły ponowną dyskusję nad wpływem AF na rokowanie w HF i przyniosły zaskakujące wyniki dotyczące porównania skuteczności głównych strategii działania, o tyle znaczenie AF dla wzrostu ryzyka zakrzepowo-zatorowego pozostaje nie-

kwestionowane. W istocie, w badaniu AFFIRM wykazano, że decyzja o włączeniu profilaktyki przeciwzakrzepowej ma większe znaczenie dla losów pacjenta niż decyzja o wykonaniu kardiowersji do rytmu zatokowego. Odstawienie antykoagulantu przez niektórych chorych po ustąpieniu AF miało odpowiadać za część zgonów w grupie kontroli rodzaju rytmu [21]. W nawiązaniu do tej obserwacji należy przypomnieć, że zalecana metoda profilaktyki przeciwzakrzepowej w AF nie zależy od typu arytmii; powinna być taka sama w napadowym, przetrwałym i utrwalonym AF [10].

W większości uznanych systemów stratyfikacji ryzyka udaru mózgu, opartych na ocenie współwystępowania czynników zwiększających zagrożenie zakrzepowozatorowe, wymienia się HF jako jeden z takich czynników [10]. Jednak w aktualnych wytycznych ACC/AHA/ESC zmniejszono rangę dysfunkcji lewej komory w kwalifikacji pacjenta do doustnej antykoagulacji. Zgodnie z dokumentem z 2006 roku HF i frakcja wyrzutowa poniżej 35% to czynniki umiarkowanego ryzyka udaru mózgu i jako takie są wskazaniem do stosowania antymetabolitów witaminy K w przypadku współistnienia innych czynników ryzyka umiarkowanego (wiek > 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca) lub dużego (przebyty epizod niedokrwienności mózgu, zwężenie lewego ujścia żylnego lub proteza zastawkowa serca). W przypadku występowania tylko jednego czynnika ryzyka umiarkowanego za równoważną alternatywę dla warfaryny/acenokumarolu uznano kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) (tab. 3). W aktualnych wytycznych *American College of*

*Chest Physicians* (ACCP) [52], podobnie jak w poprzednich zaleceniach ACC/AHA/ESC z 2001 roku [53], HF stanowi okoliczność kliniczną, w przypadku której preferuje się doustny antykoagulant. W ubiegłorocznym badaniu *The Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events* (ACTIVE-W) udowodniono przewagę warfaryny nad lekami przeciwplatekowymi w zapobieganiu udarowi mózgu u pacjentów z AF i pojedynczym czynnikiem ryzyka ze skali CHADS<sub>2</sub> [54]. Dodanie drugiego leku przeciwplatekowego (klopidogrelu) do ASA obniża ryzyko udaru mózgu w porównaniu z samym ASA, równocześnie zwiększając ryzyko powikłań krwotocznych [55].

Podjmując decyzję o wyborze metody profilaktyki udaru mózgu u pacjentów z AF (doustny antykoagulant czy ASA), zawsze należy się kierować oceną całej konstelacji czynników prozakrzepowych i prokrwotocznych. W praktyce klinicznej wybór wynika często z chęci zachowania bezpieczeństwa terapii kosztem jego skuteczności [56]. Decydujące znaczenie ma zdolność pacjenta do aktywnej kontroli leczenia [57].

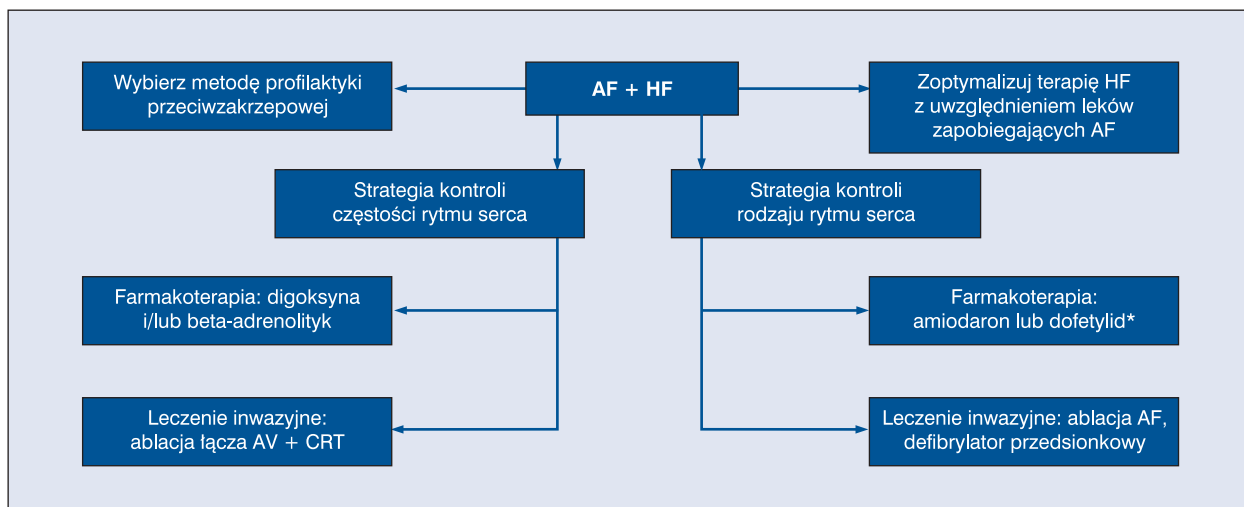
## PODSUMOWANIE

Migotanie przedsionków i HF to dwie, wklajające się wzajemnie, jednostki chorobowe. Wystąpienie AF u pacjenta z HF w większości badań stanowi niekorzystny czynnik prognostyczny. W przypadku zastosowania dostępnych obecnie metod leczenia strategii kontroli częstości i rodzaju rytmu są równoważne, choć u konkretnych chorych mogą istnieć wskazania do wyboru jednej z nich.

**Tabela 3. Zalecenia American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology (ACC/AHA/ESC) z 2006 roku dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z migotaniem przedsionków [10]**

Kategoria ryzyka		Zalecane leczenie
Brak czynników ryzyka		ASA 81–325 mg/d.
Jeden czynnik ryzyka umiarkowanego		ASA 81–325 mg/d. lub warfaryna (INR 2,0–3,0)
Jakikolwiek czynnik dużego ryzyka lub > 1 czynnik ryzyka umiarkowanego		Warfaryna (INR 2,0–3,0)
Czynniki ryzyka słabiej udokumentowane lub słabsze	Czynniki ryzyka umiarkowanego	Czynniki dużego ryzyka
Płeć żeńska	Wiek ≥ 75 lat	Przebyty udar mózgu, TIA lub zator
Wiek 65–74 lat	Nadciśnienie tętnicze	Zwężenie ujścia mitralnego
Choroba wieńcowa	Niewydolność serca	Proteza zastawkowa serca
Tyreotoksykoza	Frakcja wyrzutowa lewej komory ≤ 35%	
	Cukrzyca	

\*W tekście oryginalnym jako antykoagulant występuje warfaryna; w Polsce w tym wskazaniu stosuje się również acenokumarol. Zakres INR dla pacjentów z mechaniczną protezą zastawkową serca jest właściwy dla typu i pozycji zastawki. ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; TIA (*transient ischaemic attack*) — przejściowy napad niedokrwienności



**Rycina 1.** Możliwości terapeutyczne w przypadku współistnienia niewydolności serca (HF, *heart failure*) i migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*); \*lek niedostępny w Polsce; AV (*arteriovenous*) — przedsionkowo-komorowe; CRT (*cardiac resynchronization therapy*) — terapia resynchronizująca

Najsukuteczniejszą farmakologiczną metodą kontroli częstości rytmu u pacjentów z HF jest połączenie digoksyny i  $\beta$ -adrenolityku. W przypadku wyboru strategii kontroli rodzaju rytmu nie ma obecnie dostępnej alternatywy dla amiodaronu. Kluczowe znaczenie dla rokowania ma profilaktyka przeciwzakrzepowa. Leki hamujące układ RAA zwiększają szanse utrzymania rytmu zatokowego. Poprawę rokowania u osób z HF i AF mogą spowodować niefarmakologiczne metody leczenia (ryc. 1).

## PIŚMIENNICTWO

- Braunwald E. Shattuck lecture — cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1360–1369.
- Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. i wsp. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840–844.
- Cha Y.-M., Redfield M.M., Shen W.-K. i wsp. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction. A vicious electromechanical cycle. *Circulation* 2004; 109: 2839–2843.
- Maisel W.H., Stevenson L.W. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 2D–8D.
- Savelieva I., Camm A.J. Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment. *Europace* 2004; 5: S5–S19.
- Boyle N.G., Shivkumar K. Atrial fibrillation and congestive heart failure. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2008; 5: 11–15.
- SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 685–691.
- CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1429–1435.
- Tsang T.S., Gersh B.J., Appleton C.P. i wsp. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1636–1644.
- ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: e149–e246.
- Naito M., David D., Michelson E.L. i wsp. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am. Heart J.* 1983; 106: 284–291.
- Wichmann J., Ertl G., Hohne W. i wsp. Alpha receptor restriction of coronary blood flow during atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1983; 52: 887–892.
- Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. i wsp. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946–952.
- Dries D.L., Exner D.V., Gersh B.J. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 695–703.
- Mathew J., Hunsberger S., Fleg J. i wsp. Incidence, predictive factors, and prognosis significance of supraventricular tachyarrhythmias in congestive heart failure. *Chest* 2000; 118: 914–922.
- Carson P.E., Johnson G.R., Dunkman W.B. i wsp. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. *Circulation* 1993; 87: VI102–VI110.
- Crijns H.J.G.M., Tjeerdsma G., de Kam P.J. i wsp. Prognostic value of the presence of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1238–1245.
- Vazquez R., Bayes-Genis A., Cygankiewicz I. i wsp. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1088–1096.
- Middlekauf H.R., Stevenson W.G., Stevenson L.W. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure: a study of 390 patients. *Circulation* 1991; 84: 40–48.
- Pedersen O.D., Sondergaard P., Nielsen T. i wsp. Atrial fibrillation, ischaemic heart disease, and the risk of death in patients with heart failure. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2866–2870.
- The AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1825–1833.
- Opolski G., Torbicki A., Kosior D.A. i wsp. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT-CAFE) study. *Chest* 2004; 126: 476–486.



23. The AFFIRM Investigators. Relationship between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004; 109: 1509–1513.
24. Pedersen O.D., Brendorp B., Elming H. i wsp. Does conversion and prevention of atrial fibrillation enhance survival in patients with left ventricular dysfunction? Evidence from the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide (DIAMOND) study. *Card. Electrophysiol. Rev.* 2003; 7: 220–224.
25. Roy D., Talajic M., Nattel S. i wsp. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2667–2677.
26. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2388–2442.
27. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
28. Swedberg K., Olsson L.G., Charlesworth A. i wsp. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1303–1308.
29. Joglar J.A., Acosta A.P., Shusterman N.H. i wsp. Effect of carvedilol of survival and hemodynamics in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction: retrospective analysis of the US Carvedilol Heart Failure Trials Program. *Am. Heart J.* 2001; 142: 498–501.
30. McMurray J., Køber L., Robertson M. i wsp. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction. Results of the Carvedilol Postinfarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 525–530.
31. Khand A.U., Rankin A.C., Martin W. i wsp. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1944–1951.
32. Tumasyan L.R., Nargizyan A.B., Kamalyan H.S. i wsp. 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 [abstrakt].
33. Goldschlager N., Epstein A.E., Naccarelli G.V. i wsp. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1250–1259.
34. Torp-Pedersen C., Møller M., Bloch-Thomsen P.E. i wsp. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 857–865.
35. Touboul P., Brugada J., Capucci A. i wsp. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose ranking study. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1481–1487.
36. Singh B.N., Connolly S.J., Crijns H.J.G.M. i wsp.; for the EURIDIS i ADONIS Investigators. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 987–999.
37. Davy J-M., Herold M., Hoglund C. i wsp.; for the ERATO Study. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am. Heart J.* 2008; 156: 527.e1–527.e9.
38. Køber L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J.V. i wsp.; for the Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2678–2687.
39. Hohnloser S.H., Crijns H.J.G.M., van Eickels M. i wsp.; for the ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 668–678.
40. Pratt C.M., Singh S.N., Al-Khalidi H.R. i wsp. The efficacy of azimilide in the treatment of atrial fibrillation in the presence of left ventricular systolic dysfunction: results from the Azimilide Postinfarct Survival Evaluation (ALIVE) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1211–1216.
41. Pritchett E.L.C., Kowey P., Connolly S. i wsp. Antiarrhythmic efficacy of azimilide in patients with atrial fibrillation. Maintenance of sinus rhythm after conversion to sinus rhythm. *Am. Heart J.* 2006; 151: 1043–1049.
42. Pedersen O.D., Bagger H., Køber L. i wsp. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376–380.
43. Vermes E., Tardif J.C., Bourassa M.G. i wsp. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107: 2926–2931.
44. Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E. i wsp. Valsartan reduces 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.
45. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A. i wsp. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am. Heart J.* 2006; 152: 86–92.
46. The GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1606–1617.
47. Hanna I.R., Heeke B., Bush H. i wsp. Lipid-lowering drug use is associated with reduced prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Heart Rhythm* 2006; 3: 881–888.
48. Shroff S.C., Ryu K., Martovitz N.L. i wsp. Selective aldosterone blockade suppresses atrial tachyarrhythmias in heart failure. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006; 17: 534–541.
49. Hsu L-F., Jais P., Sanders P. i wsp. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2373–2383.
50. Doshi R.N., Daoud E.G., Fellows C. i wsp. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV node ablation evaluation (the PAVE study). *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2005; 16: 1160–1165.
51. Hamdan M.H., Freedman R.A., Gilbert E.M. i wsp. Atrioventricular junction ablation followed by resynchronization therapy in patients with congestive heart failure and atrial fibrillation (AVERT-AF) study design. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2006; 29: 1081–1088.
52. Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E. i wsp. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2004; 126: 429S–456S.
53. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1852–1923.
54. Healy J.S., Hart R.G., Pogue J. i wsp. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients atrial fibrillation according to stroke risk. The Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE-W). *Stroke* 2008; 39: 1482–1486.
55. The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2066–2078.
56. Rewiuk K., Bednarz S., Faryan P. i wsp. Rozpowszczenie i jakość profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych z migotaniem przedsionków. *Folia Cardiol.* 2003; 10: 633–640.
57. Rewiuk K., Bednarz S., Faryan P. i wsp. Knowledge of antithrombotic prophylaxis among patients with atrial fibrillation. *Cardiology Journal* 2007; 14: 44–49.