

Postępowanie w migotaniu przedsionków u pacjentów w podeszłym wieku

Management of atrial fibrillation in the elderly patients

Magdalena Sawicka, Zbigniew Kalarus

Oddział Kliniczny Kardiologii, Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

STRESZCZENIE

Migotanie przedsionków jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń rytmu serca. Stanowi niezależny czynnik ryzyka zgonu oraz podstawę rozwoju i progresji innych schorzeń sercowo-naczyniowych. Ponadto pogarsza jakość życia, zarówno jako choroba zasadnicza, jak i ze względu na powikłania, do których prowadzi. Częstość występowania migotania przedsionków wzrasta z wiekiem, co jest związane ze zmianami, jakie zachodzą w budowie serca, między innymi z włóknieniem oraz stłuszczeniem, a także z częstszym występowaniem schorzeń będących podłożem do wystąpienia arytmii, takich jak wady zastawkowe czy niewydolność serca. Mimo że osoby w wieku podeszłym stanowią najliczniejszą i najbardziej narażoną na powikłania grupę chorych z migotaniem przedsionków, ich leczenie często nie jest optymalne. W wielu sytuacjach próbuje się forsować uzyskanie i utrzymanie rytmu zatokowego, narażając pacjentów na procedury inwazyjne, czy farmakoterapię, które w ich przypadku mają ograniczoną skuteczność, a z drugiej strony, z obawy przed powikłaniami krwotocznymi, nie włącza się leczenia prze-

ciwzakrzepowego, mającego faktyczne znaczenie dla życia i sprawności chorych.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (5), 248–257

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, pacjenci w wieku podeszłym, leczenie przeciwzakrzepowe

ABSTRACT

Atrial fibrillation is one of the most common arrhythmia. It is an independent risk factor of death, as well as a contributor in the development and progression of other cardiovascular diseases. Atrial fibrillation reduces the quality of life as an underlying disease and due to its complications. Frequency of arrhythmia increases with age, what is connected with both changes in structure of the heart, like fibrosis or steatosis, and more often occurrence of diseases which are substrates of its development such as valvular heart diseases or heart failure. Even though elderly persons are the most numerous and susceptible to complications group of patients with atrial fibrillation, management with their therapy is often non optimal. In many situations, obtainment and restoration of sinus rhythm are forced, what exposes

Adres do korespondencji:

lek. Magdalena Sawicka
Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii
Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny
Śląskie Centrum Chorób Serca
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 41–800 Zabrze
tel. 32 37 33 700/651/682
e-mail: msawicka@ymail.com

patients to invasive procedures or pharmacotherapy with limited efficiency to their cause. On the other hand, for fear of hemorrhagic complications, anticoagulant therapy, which is of real significance to patients' life and function, is not used.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (5), 248–257

Key words: atrial fibrillation, elderly patients, anticoagulant therapy

WPROWADZENIE

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) podeszły wiek jest terminem, który powinien być stosowany wobec osób w wieku 60–74 lat; kolejne okresy starości to wiek starczy (75.–89. rż.) i wiek sędziwy > 90. rż.) — w Polsce określenie to używane jest jednak odnośnie do osób w dwóch ostatnich grupach wiekowych i w tym kontekście wykorzystane jest w dalszej części artykułu.

Zasadniczą różnicą w terapii osób w wieku podeszłym i młodszych pacjentów jest mniejsze znaczenie przywrócenia i utrzymania rytmu zatokowego w starszym wieku [1], a większe leczenie przeciwzakrzepowe, które u części młodszych chorych nie jest potrzebne [2]. Wybór między leczeniem opartym na utrzymywaniu rytmu zatokowego a kontrolą częstości komór powinien być dokonywany indywidualnie dla danego pacjenta — w przypadku osób starszych z bezobjawową arytmia, nieprowadzącą do destabilizacji układu krążenia, w większości przypadków leczenie można ograniczyć do kontroli częstości rytmu komór. Jest to związane z zachodzącymi z wiekiem trwałymi zmianami w strukturze

i czynności elektrycznej przedsionków, które prowadzą do częstszego nawracania epizodów arytmii, a z czasem do jej utrwalenia [3, 4]. Odnośnie do leczenia przeciwzakrzepowego wiek nie tylko nie stanowi przeciwwskazania do włączenia terapii, ale, obok już przebytego udaru niedokrwiennego, jest najsilniejszym czynnikiem za nią przemawiającym (tab. 1) [2].

W związku z tym w postępowaniu u starszych pacjentów z migotaniem przedsionków można wyznaczyć trzy główne kierunki: pierwszy — związany bezpośrednio z arytmia, polegający na kontroli częstości rytmu komór, drugi — mający na celu modyfikowanie czynników, których współistnienie pogarsza rokowanie, oraz trzeci — związany z profilaktyką udaru niedokrwiennego. Istotną rolę odgrywa także edukacja chorych i ich opiekunów oraz ich angażowanie w proces terapeutyczny w celu uzyskania optymalnych wyników.

KONTROLA CZĘSTOŚCI KOMÓR

Utrwalone migotanie przedsionków lub częste epizody arytmii z szybką odpowiedzią komór prowadzą do przeciążenia i przebudowy lewej komory oraz rozwoju

Tabela 1. Czynniki ryzyka udaru niedokrwiennego — skala CHA₂DS₂-VASc (congestive heart failure/LV dysfunction, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke, vascular disease, age, sex category) (źródło [2])

Czynniki ryzyka	Punkty
C — congestive heart failure, zastoinowa niewydolność serca	1
Objawy podmiotowe/przedmiotowe niewydolności serca lub obiektywne dowody zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory	
H — hypertension, nadciśnienie tętnicze	1
Ciśnienie tętnicze w spoczynku > 140/90 mm Hg w przypadku ≥ 2 pomiarów lub leczenie hipotensyjne	
A2 — age, wiek ≥ 75 lat	2
D — diabetes, cukrzyca	1
Stężenie glukozy we krwi na czczo > 125 mg/dl (7 mmol/l) bądź leczenie doustnym lekiem hipoglikemizującym i/lub insuliną	
S2 — stroke, przebyty udar mózgu, przemijający atak niedokrwienności lub incydent zakrzepowo-zatorowy	2
V — vascular disease, choroba naczyń	1
Przebyty zawał serca, choroba tętnic obwodowych lub obecność blaszek miażdżycowych w aorcie	
A — age, wiek 65–74 lat	1
Sc — sex category, płeć żeńska	1

lub progresji niewydolności serca [5], zarówno skurczowej, jak i rozkurczowej [6]. Poza tym, wzrost częstości pracy serca jest związany ze skróceniem czasu trwania rozkurczu, a w konsekwencji czasu napełniania lewej komory, który ze względu na obecną w starszym wieku dysfunkcję rozkurczową [7] i tak jest ograniczony. Dlatego kontrola częstości komór odgrywa istotną rolę. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2016 roku dotyczącymi leczenia migotania przedsionków, nadrzędnym celem powinno być utrzymanie częstości rytmu komór poniżej 110/min w spoczynku — nie udowodniono, aby dalsze obniżanie częstości rytmu u pacjentów, którzy dobrze tolerują takie wartości, przyniosło większe korzyści, również w przypadku osób z niewydolnością serca.

Lekami pierwszego rzutu, równorzędnymi w stosunku do siebie pod kątem skuteczności kontroli częstości rytmu komór, są antagoniści wapnia niebędący pochodnymi dihydropirydyny (diltiazem, werapamil), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne i digoksyna. W przypadku nieuzyskania pożądanego efektu podczas monoterapii, należy stosować łącznie digoksynę oraz lek z jednej z powyższych grup. Amiodaron powinien być wprowadzany do terapii jedynie w sytuacji, gdy łączne stosowanie powyższych leków jest niewystarczające do uzyskania częstości rytmu komór poniżej 110/min.

Pozostałe leki antyarytmiczne, sotalol i propafenon, służą wyłącznie zapobieganiu napadów migotania przedsionków — ich stosowanie w celu kontroli częstości rytmu komór oraz utrzymywanie w terapii u pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków jest przeciwwskazane [2].

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne

Pomimo tego że leki blokujące receptory beta-adrenergiczne nie wykazują wyższości nad antagonistami wapnia oraz digoksyną w skuteczności kontroli rytmu komór, są w pierwszej kolejności wybierane w tym celu. U większości pacjentów są dobrze tolerowane i wykazują niewiele działań niepożądanych, ponadto, w odróżnieniu od pozostałych leków w tej grupie, mogą być wykorzystane również w leczeniu nadciśnienia tętniczego nadciśnienia tętniczego, co niekiedy pozwala na ograniczenie łącznej liczby preparatów. Poza tym, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne powinny być obligatoryjnie stosowane u pacjentów z niewydolnością serca [8] — w odróżnieniu jednak od chorych z niewydol-

nością serca niechorujących na migotanie przedsionków, nie stwierdzono aby w tym przypadku prowadziły do redukcji śmiertelności [2].

Zalecane substancje i dawkowanie:

- bisoprolol — 1,25–20 mg raz/dobę lub w dawkach podzielonych;
- nebiwolol — 2,5–10 mg raz/dobę lub w dawkach podzielonych;
- metoprolol — do 100–200 mg/dobę zależnie od preparatu;
- karwedilol — 3,125–50 mg 2 razy/dobę;

Pozostałe leki blokujące receptory beta-adrenergiczne nie są zalecane w celu kontroli częstości rytmu komór.

Werapamil i diltiazem — antagoniści wapnia niebędący pochodnymi dihydropirydyny

Ze względu na działanie inotropowo ujemne są przeciwwskazane w przypadku pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory mniejszą niż 40% lub z zastojem w krążeniu płucnym, a w przypadku zaburzenia czynności nerek lub wątroby powinny być stosowane w mniejszych dawkach. W razie niewystarczającej kontroli częstości rytmu komór antagonistów wapnia można łączyć z digoksyną. W jednym badaniu klinicznym wykazano, że leki tej grupy były lepiej tolerowane przez pacjentów z migotaniem przedsionków bez niewydolności skurczowej lewej komory niż leki blokujące receptory beta-adrenergiczne [2].

Dawkowanie:

- diltiazem — 60 mg 3 razy/dobę, do maksymalnej dawki dobowej 360 mg; preparaty o zmodyfikowanym uwalnianiu — 120–360 mg raz/dobę;
- werapamil — 40–120 mg 3 razy/dobę; preparaty o zmodyfikowanym uwalnianiu — 120–480 mg raz/dobę.

Digoksyna

Pod względem skuteczności kontroli rytmu komór, digoksyna jest lekiem równorzędnym z lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne, diltiazemem oraz werapamilem, ponadto działa inotropowo dodatnio i prowadzi do zwiększenia frakcji wyrzutowej lewej komory. Digoksyna powinna być włączana do leczenia z dużą ostrożnością u pacjentów z niewydolnością nerek, ze względu na zwiększone ryzyko śmiertelności w przypadku zbyt wysokiego stężenia w osoczu; jest przeciwwskazana w kardiomiopatii przerostowej, arytmiiach komorowych oraz w przypadku istnienia dodatkowej drogi przewodzenia. Niektóre z badań su-

gerują zwiększoną śmiertelność wśród pacjentów stosujących digoksynę, należy jednak wziąć pod uwagę, że zwykle jest ona włączana do terapii u bardziej obciążonych chorych z niewydolnością serca [2].

Dawkowanie:

- digoksyna — 0,0625–0,25 mg raz/dobę; stężenie terapeutyczne w surowicy — 0,5–0,9 ng/ml.

Amiodaron

Ze względu na liczne działania niepożądane lek ostatniego wyboru w kontroli częstości rytmu komór [2].

Dawkowanie:

- amiodaron — dawka nasycająca — 200 mg 3 razy/dobę przez tydzień, następnie 200 mg raz/dobę, przez 5–7 dni w tygodniu.

MODYFIKACJA CZYNNIKÓW POGARSZAJĄCYCH ROKOWANIE

Przewlekła niewydolność serca

Przewlekła niewydolność serca obejmuje dysfunkcję skurczową ze zmniejszeniem frakcji wyrzutowej oraz niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, z dysfunkcją głównie czynności rozkurczowej [2]. Migotanie przedsionków pogarsza rokowanie pacjentów w obu grupach [9], jednocześnie niewydolność serca jest czynnikiem ryzyka udaru niedokrwienego (tab. 2) [10] oraz zwiększa prawdopodobieństwo występowania napadów arytmii, odpowiednio do stopnia zaawansowania niewydolności serca ocenianej na podstawie skali *New York Heart Association* (NYHA) [11]. Prawidłowa farmakoterapia jest kluczowa dla poprawy rokowania w obu przypadkach. Podstawową grupą leków, których stosowanie jest konieczne w przebiegu niewydolności serca, mającą również zastosowanie w leczeniu migotania przedsionków, są leki blokujące receptory beta-adrenergiczne. Pozostałe

leki stanowiące podstawę farmakoterapii niewydolności serca — inhibitory konwertazy angiotensyny oraz leki blokujące receptor mineralokortykoidowy są związane ze zmniejszaniem częstości występowania napadów migotania przedsionków. Terapia z zastosowaniem powyższych leków powinna być prowadzona w maksymalnych tolerowanych dawkach. W przypadku braku możliwości stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny do leczenia należy włączyć antagonistów receptora angiotensyny. W celu dalszej poprawy rokowania pacjentów, terapię inhibitorami konwertazy angiotensyny można zastąpić połączeniem antagonisty receptora angiotensyny i inhibitora neprilizyny. Diuretyki, redukując hiperwolemię, ograniczają nadmierną aktywność układu współczulnego, która sprzyja występowaniu arytmii, należy jednak nie dopuszczać do hipokaliemii, również będącej czynnikiem wyzwalającym migotanie przedsionków. Digoksyna, poza tym że wykazuje działanie inotropowo dodatnie, może być wykorzystana w kontroli częstości rytmu.

Ze względu na konsekwencje, jakie są związane z obecnością szybkiej akcji serca, kontrola częstości rytmu komór w tej grupie chorych jest szczególnie istotna, wartości docelowe nie różnią się jednak od ogólnie przyjętych dla chorych z migotaniem przedsionków, ponadto, w przypadku bardzo niskiej objętości wyrzutowej, zbyt restrykcyjne obniżanie rytmu komór może prowadzić do zmniejszenia objętości minutowej i dekompenсации układu krążenia:

$$CO = SV \times HR,$$

gdzie: (CO (*cardiac output*) — pojemność minutowa; SV (*stroke volume*) — objętość wyrzutowa; HR (*heart rhythm*) — rytm serca [12].

Migotanie przedsionków, nawet w przypadkach, kiedy jest utrwalone, nie stanowi przeciwwskazania do terapii resynchronizującej [13] — obecność urządzenia umożli-

Tabela 2. Odstawianie doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) zależnie od wydolności układu wydalniczego i ryzyka krwawienia podczas procedur inwazyjnych (na podstawie [10])

Wartość GFR [ml/min]	Dabigatran		Riwaroksaban, edoksaban, apiksaban	
	Brak istotnego ryzyka krwawienia i/lub możliwa hemostaza miejscowa: wykonanie możliwe przy najniższym stężeniu leku, tj. 12 h lub 24 h od ostatniej dawki			
	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko
≥ 80	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
50–80	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
30–50	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
15–30	Przeciwwskazany	Przeciwwskazany	≥ 36 h	≥ 48 h
< 15	Brak wskazań do stosowania NOAC			

GFR (*glomerular filtration rate*) — współczynnik filtracji kłębuszkowej

liwia włączenie większych dawek leków kontrolujących częstość komór i poprzez stymulację uzyskanie bardziej stabilnego rytmu ze zmniejszeniem objawów niewydolności serca. Niektóre z badań sugerują zmniejszenie częstości występowania epizodów migotania przedsionków po zastosowaniu terapii resynchronizującej [14]. Niezależnie od tego, badane są również algorytmy optymalizujące terapię resynchronizującą u pacjentów z arytmia [15].

Poboczną korzyścią z implantacji układu CRT (*cardiac resynchronization therapy*) jest możliwość kontroli częstości występowania epizodów arytmii.

W przypadku niewydolności serca, bardziej zasadna niż w innych przypadkach migotania przedsionków u pacjentów w wieku podeszłym, może się okazać ablacja łącza przedsionkowo – komorowego, a w przypadku napadów arytmii prowadzących do destabilizacji chorego, próba przywrócenia i utrzymania rytmu zatokowego [16] za pomocą amiodaronu (dronedaron oraz leki antyarytmiczne grupy I zwiększają śmiertelność u pacjentów z niewydolnością serca i migotaniem przedsionków) [2] lub ablacji ujęć żył płucnych [17]; badanie CASTLE-AF (*Catheter Ablation Versus Standard Conventional Treatment in Heart Failure Patients With Atrial Fibrillation*).

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka występowania arytmii [18]. Jednocześnie, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze może prowadzić do udaru mózgu, zarówno niedokrwiennego, jak i krwotocznego. Istotną grupę leków w terapii nadciśnienia tętniczego w przebiegu migotania przedsionków stanowią leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, umożliwiające zarówno kontrolę częstości rytmu komór, jak i ciśnienia tętniczego oraz inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensyny [2], które poprzez zmniejszanie aktywności układu renina – angiotensyna – aldosteron hamują włóknienie przedsionków, sprzyjającego występowaniu arytmii.

Cukrzyca

Ze względu na zmiany strukturalne w obrębie ścian tętnic oraz zmiany w gospodarce lipidowej, jakie mają miejsce w przebiegu cukrzycy, właściwa kontrola glikemii jest konieczna do zapobiegania wystąpieniu udaru niedokrwiennego; stwierdzono, że stosowanie metforminy poprawia rokowanie pacjentów. Chociaż wskazuje się na to, że w przebiegu cukrzycy dochodzi

do niekorzystnego remodelingu przedsionków, który może stanowić podłoże arytmii [19], nie udowodniono, aby ścisła kontrola glikemii zmniejszała częstość jej występowania *de novo*.

Retinopatia cukrzycowa nie jest uznawana za czynnik zwiększający ryzyko krwawienia do gałki ocznej i nie stanowi przeciwwskazania do stosowania leczenia przeciwzakrzepowego [2].

Otyłość

Otyłość związana jest z częstszym pojawianiem się napadów migotania przedsionków, co jest efektem zmian w ekspresji kanałów jonowych [20], przebudowy przedsionków na skutek stłuszczenia [21] oraz włóknienia promowanego przez towarzyszący otyłości przewlekły stan zapalny [19] i hiperaldosteronizm [22]. Ponadto prowadzi do nadmiernej aktywności układu współczulnego, co sprzyja powstawaniu pobudzeń ekotopowych w przedsionku oraz szybkiej czynności komór. Otyłość powoduje dysfunkcję rozkurczową lewej komory [23], co łącznie z szybką akcją serca ogranicza napełnianie lewej komory, ponad to jest ona czynnikiem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz udaru mózgu. Ograniczenie masy ciała u osób starszych może wydawać się trudne do uzyskania, między innymi ze względu na obciążenia chorobowe, starsi pacjenci jednak coraz częściej chcą być aktywni — wytłumaczenie zasadności redukcji masy ciała i wskazanie sposobów aktywności fizycznej adekwatnej do ich wieku i współchorobowości może dać pacjentom zarówno poczucie kontroli choroby, jak i korzystny wpływ na ogólny stan zdrowia.

Obturacyjny bezdech senny, przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma oskrzelowa

Zarówno ze względu na zmiany ciśnienia w klatce piersiowej, jak i nadaktywność układu współczulnego, obturacyjny bezdech senny zwiększa częstość występowania napadów migotania przedsionków, dlatego powinien być diagnozowany i leczony. W przypadku przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, jeżeli jest to możliwe, należy unikać stosowania teofiliny, ponieważ sprzyja występowaniu arytmii. Propafenon i sotalol mogą prowadzić do nagłego skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową. Zarówno w obturacyjnej chorobie płuc, jak i w astmie oskrzelowej, do kontroli częstości komór należy wybierać diltiazem, werapamil lub selektywne leki blokujące receptory beta-adrenergiczne [2].

PREWENCJA UDARU NIEDOKRWIENNEGO

Brak właściwie prowadzonego leczenia przeciwzakrzepowego może bezpośrednio prowadzić do śmierci pacjentów z migotaniem przedsionków. Wystąpienie udaru niedokrwiennego przy niestosowaniu antykoagulacji jest bardziej prawdopodobne niż krwawienia zagrażającego życiu [2]. Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego wzrasta wraz z wiekiem [24], mimo to wielu pacjentów nie ma właściwie prowadzonego leczenia przeciwzakrzepowego. Na podstawie wyników badania PolSenior z 2012 roku, dotyczącego polskich pacjentów w wieku co najmniej 65 lat, w przypadku migotania przedsionków jedynie 13% pacjentów stosowało leki przeciwzakrzepowe, 42% osób leczonych było lekami przeciwplatekowymi, a ponad połowa nie stosowała żadnego leczenia mającego wpływ na procesy krzepnięcia. Wśród pacjentów z migotaniem przedsionków, u których doszło do udaru niedokrwiennego, liczba osób leczona przeciwzakrzepowo wynosiła 20% [25].

Optymalna terapia schorzeń współistniejących poprawia jakość życia oraz rokowanie odległe, jednak leczenie przeciwzakrzepowe jest bezpośrednio związane z przeżyciem pacjentów.

Prowadzenie antykoagulacji w migotaniu przedsionków można porównać z leczeniem przeciwplatekowym w chorobie niedokrwiennej serca — w obu przypadkach wpływ na dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie tętnicze, czy cukrzyca, poprawia rokowanie, ale zaniechanie leczenia przeciwzakrzepowego, tak jak zaniechanie leczenia przeciwplatekowego u pacjenta po wszczępieniu stentu, może bezpośrednio doprowadzić do zgonu. Nie jest spotykane, aby pacjentowi z chorobą niedokrwinną serca, z obawy przed powikłaniami krwotocznymi, odstawiano leczenie przeciwplatekowe, co więcej, czasem w ramach profilaktyki jest ono włączane bez jakichkolwiek wyników badań wskazujących na obecność choroby. Tymczasem w przypadku migotania przedsionków, w sytuacji, kiedy już sam wiek jest wystarczającym czynnikiem ryzyka, leczenie przeciwzakrzepowe nie jest prowadzone. Bardzo często obserwuje się, że w celu zabezpieczenia pacjenta z migotaniem przedsionków i wysokim ryzykiem krwawienia, zamiast leków przeciwzakrzepowych wprowadza się leki przeciwplatekowe [25]. Takie postępowanie nie jest zasadne, ponieważ ryzyko krwawienia w czasie terapii lekami przeciwplatekowymi jest takie samo, jak w przypadku stosowania leków przeciwzakrzepowych [2], a ponad to jest nieskuteczne [26] — w przypadku migotania przedsionków udar niedokrwienny mózgu jest

efektem zamknięcia światła tętnicy ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez bogatą w fibrynę skrzeplinę, przy tworzeniu której rola płytek krwi jest niewielka [27].

Leczenie przeciwzakrzepowe ma przewagę w terapii pacjentów powyżej 75. roku życia z wysokim ryzykiem udaru niedokrwiennego nawet w stosunku do podwójnej terapii przeciwplatekowej [26]. Ocena ryzyka udaru niedokrwiennego oparta na skali CHA₂DS₂-VASc (*congestive heart failure/LV dysfunction, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke, vascular disease, age, sex category*) stanowi I klasę zaleceń, natomiast ocena ryzyka krwawienia na podstawie skali HAS-BLED (*hypertension, abnormal renal and liver function, stroke, bleeding, labile inrs, elderly, drugs or alcohol*) lub innych, mniej rozpowszechnionych skal, to II klasa zaleceń ESC z 2016 r. dotyczących postępowania z pacjentami z migotaniem przedsionków. Oznacza to, że ocena ryzyka krwawienia jest drugoplanowa w stosunku do oceny ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. Leczenie przeciwzakrzepowe, zgodnie z powyższymi zaleceniami, powinno być stosowane u wszystkich mężczyzn, u których suma punktów w skali CHA₂DS₂-VASc wynosi co najmniej 2 oraz u wszystkich kobiet z co najmniej 3 punktami — to znaczy, że niezależnie od innych czynników ryzyka, leczenie przeciwzakrzepowe powinno być prowadzone u wszystkich pacjentów z migotaniem przedsionków po 75. roku życia. Skale ryzyka krwawienia mają jedynie znaczenie dodatkowe — służą do rozpoznawania czynników, które mogą doprowadzić do krwawienia, aby możliwe było ich odpowiednio wczesne skorygowanie, nie są natomiast narzędziem do podejmowania decyzji, czy leczenie przeciwzakrzepowe należy wprowadzać. Przebyte krwawienia do OUN oraz innego poważnego krwawienia również nie stanowi przeciwwskazania do leczenia przeciwzakrzepowego, jeżeli przyczyna tego krwawienia została usunięta. Jedynie sytuacje, kiedy dopuszczalna jest rezygnacja z antykoagulacji, to częste, niekontrolowane upadki w przebiegu padaczki, zaawansowany zanik wielonarządowy z upadkami do tyłu oraz ograniczające codzienne czynności otępienie u pacjentów nie mających opiekunów [2].

Wybór leku

Zgodnie z danymi zawartymi w wytycznych ESC z 2016 roku, skuteczność nowych doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*), tj. dabigatranu, riwaroksabanu, apiksabanu, edoksabanu, w prewencji udaru niedokrwiennego jest porównywalna ze skutecznością

warfaryny, natomiast ryzyko krwawienia do OUN jest niższe niż podczas stosowania warfaryny. W stosunku do acenokumarolu brakuje dokładnych danych ze względu na to, że w Europie Zachodniej oraz w Stanach Zjednoczonych, gdzie prowadzi się większość badań w tym kierunku, nie jest on powszechnie stosowany [2].

Zarówno w Europie Wschodniej [28], jak i w Polsce, [29] dominuje terapia antagonistami witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) względem NOAC. Niedawne badania sugerują jednak przewagę NOAC nad warfaryną w skuteczności i bezpieczeństwie terapii pacjentów w wieku podeszłym [30]. Podstawową korzyścią ze stosowania NOAC w stosunku do VKA jest bardziej „stabilny” sposób prowadzenia terapii, co przekłada się na jej skuteczność i bezpieczeństwo — w przypadku NOAC, w zależności od substancji, stosowana jest stała jedna lub dwie tabletki w ciągu doby, w przypadku VKA, aby uzyskać terapeutyczną wartość międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*), czasami konieczne jest prowadzenie schematów dawkowania, które są dosyć skomplikowane i mogą być mylące dla osoby starszej — stąd wysokie ryzyko poważnego krwawienia lub niższa skuteczność w efekcie nieprawidłowego dawkowania. Stosowanie NOAC nie wymaga okresowej kontroli INR w celu sprawdzania ich skuteczności, co dla osoby starszej również może stanowić ułatwienie. Możliwy jest jednak zakup urządzeń do samodzielnej kontroli INR przez pacjenta, chociaż nie są one refundowane.

Zgodnie z wytycznymi ESC z 2016 roku, w przypadku stwierdzenia migotania przedsionków *de novo*, NOAC powinny być proponowane pacjentom w pierwszej kolejności. Należy również zmieniać terapię VKA na NOAC w sytuacji, kiedy u pacjenta wystąpił udar niedokrwienny, mimo stosowania leczenia przeciwzakrzepowego. Nie ma natomiast potrzeby zmiany leczenia VKA na NOAC u chorych z wieloletnim wywiadem migotania przedsionków i prawidłowym stosowaniem VKA, z INR utrzymującym się w przedziale terapeutycznym z co najmniej 70-procentową zgodnością. Stosowanie VKA jest też konieczne u pacjentów z migotaniem przedsionków i średnią lub ciężką stenozą zastawki mitralnej oraz po implantacji sztucznych zastawek — w tych przypadkach zmiana terapii VKA na NOAC jest przeciwwskazana [2].

Dawkowanie

Nowe doustne antykoagulanty/doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K

Leki te nie wymagają prowadzenia leczenia pomocowego heparyną drobnocząsteczkową (LMWH, *low-molecular weight heparin*), ich dawkowanie jest jednak w dużym stopniu zależne od funkcji nerek, dlatego konieczna jest okresowa kontrola stężenia kreatyniny i współczynnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) w celu ewentualnej modyfikacji terapii. Od wydolności nerek zależy także okres odstawienia leku przed procedurami inwazyjnymi (tab. 2, 3). Wiek

Tabela 3. Podział procedur inwazyjnych zależnie od ryzyka krwawienia (na podstawie [10])

Interwencje niewymagające przerywania leczenia przeciwzakrzepowego	Interwencje związane z niskim ryzykiem krwawienia	Interwencje związane z wysokim ryzykiem krwawienia
Interwencje dotyczące jaskry lub zaćmy	Endoskopia z biopsją	Ablacja prostego lewostronnego częstoskurczu nadkomorowego (np. zespół WPW)
Zabiegi dentystyczne:	Biopsja gruczołu krokowego lub pęcherza moczowego	Diagnostyczna punkcja łądźziowa
<ul style="list-style-type: none"> ekstrakcja jednego do trzech zębów chirurgia przyzębia nacięcie ropnia wstawianie implantów 	Badanie elektrofizjologiczne lub ablacja prawostronnego częstoskurczu nadkomorowego	Znieczulenie dokanałowe lub nadtwardówkowe
Endoskopia bez pobierania wycinków	Angiografia inna niż koronarografia	Operacje torakochirurgiczne
Drobne zabiegi chirurgiczne, tj. zabiegi dermatologiczne, nacięcie ropnia	Implantacja stymulatora serca lub ICD, z wyjątkiem możliwych do przewidzenia trudności anatomicznych, np. w wadach wrodzonych serca	Operacje brzuszne
		Duże zabiegi ortopedyczne
		Biopsja wątroby
		Biopsja nerki
		Przecewkowa resekcja gruczołu krokowego
		Litotrypsja falami uderzeniowymi generowanymi pozaustrojowo
		Wysokie ryzyko krwawienia oraz wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych
		Złożone ablacje lewostronne (PVI, niektóre ablacje częstoskurczów komorowych)

ICD (*implantable cardioverter defibrillator*) — wszczepialny kardiowerter-defibrylator; WPW — Wolffa-Parkinsona-White'a; PVI (*pulmonary vein isolation*) — izolacja żył płucnych

pacjenta nie ma znaczenia przy doborze dawki, z wyjątkiem dabigatranu, który u pacjentów powyżej 75. roku życia może być stosowany w mniejszej dawce 110 mg 2 razy/dobę z zachowaniem pełnej skuteczności, oraz apiksabanu, który u pacjentów w wieku 80 i więcej lat powinien być stosowany w dawce 2,5 mg 2 razy/dobę.

Dawkowanie:

- riwaroksaban:
 - 20 mg raz/dobę,
 - 15 mg raz/dobę, jeżeli GFR 15–30 ml/minutę; jednoczesne leczenie przeciwplatekcyjne; wysokie ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego,
 - przeciwwskazany przy GFR < 15 ml/min;
- dabigatran:
 - 150 mg 2 razy/dobę,
 - 110 mg 2 razy/dobę, jeżeli wiek powyżej 75. roku życia; GFR 30–50 ml/min; wysokie ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego; jednoczesne stosowanie werapamilu,
 - przeciwwskazany przy GFR poniżej 30 ml/min;
- edoksaban:
 - 60 mg raz/dobę,
 - 30 mg raz/dobę, jeżeli GFR poniżej 50 ml/min; wysokie ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego; jednoczesne stosowanie werapamilu, dronedaronu, cyklosporyny, erytromycyny, ketokonazolu; masa ciała poniżej 60 kg,
 - przeciwwskazany przy GFR poniżej 30 ml/min;
- apiksaban:
 - 5 mg 2 razy/dobę,
 - 2,5 mg 2 razy/dobę — jeżeli wiek 80 i więcej lat; stężenie kreatyniny nie mniejsze niż 1,5 mg/dl; masa ciała co najmniej 60 kg,
 - przeciwwskazany przy stężeniu kreatyniny ponad 2,5 mg/dobę.

Antagoniści witaminy K

Włączenie leczenia przeciwzakrzepowego wymaga stosowania terapii pomostowej heparyną drobnocząsteczkową do czasu uzyskania terapeutycznej wartości INR (2,0–3,0). W przypadku osób starszych, wystarczające jest, aby leczenie acenokumarem rozpocząć od dawki 4 mg, a warfaryną — od 6 mg. Wobec konieczności wykonania zabiegu, VKA należy odstawić 3–5 dni przed planowanym zabiegiem i w zamian do terapii włączyć leczenie LMWH; ostatnia dawka LMWH przypada na 12 h przed zabiegiem [31].

Leczenie przeciwplatekcyjne

w trakcie leczenia przeciwzakrzepowego

Zgodnie z wytycznymi ESC z 2017 roku, dotyczącymi podwójnej terapii przeciwplatekowej, powinna być ona stosowana łącznie z leczeniem przeciwzakrzepowym przez miesiąc w przypadku stabilnej choroby wieńcowej i do sześciu miesięcy w przypadku ostrego zespołu wieńcowego; po tym okresie należy odstawić jeden z leków przeciwplatekowych i prowadzić leczenie obejmujące jeden lek przeciwplatekowy i jeden przeciwzakrzepowy. Po roku należy odstawić drugi z leków przeciwplatekowych i stosować wyłącznie lek przeciwzakrzepowy. U pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem krwawienia dopuszcza się zrezygnowanie z podwójnego leczenia przeciwplatekowego i stosowanie przez rok wyłącznie kłopidogrelu oraz leku przeciwzakrzepowego, a następnie wyłącznie leku przeciwzakrzepowego. W okresie jednoczesnego leczenia przeciwplatekowego możliwe jest stosowanie riwaroksabanu w dawce 15 mg raz/dobę zamiast 20 mg, a w przypadku VKA utrzymywanie INR w dolnych granicach wartości terapeutycznej [32].

Krwawienie w trakcie stosowania leczenia przeciwzakrzepowego

Wystąpienie istotnego krwawienia, w tym udaru krwotocznego, w trakcie stosowania leczenia przeciwzakrzepowego nie jest przeciwwskazaniem do jego dalszego stosowania po całkowitym usunięciu przyczyny krwawienia. W przypadku udaru krwotocznego, leczenie przeciwzakrzepowe powinno być włączone po 4–8 tygodniach od jego wystąpienia, natomiast w przypadku ciężkiego udaru niedokrwiennego, ze względu na ryzyko ukrwotoczenia, po 3–12 dniach. W razie wysokiego ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego należy stosować VKA, a w przypadku decyzji o podawaniu dabigatranu, riwaroksabanu czy edoksabanu — mniejsze zalecane dawki. Drobne, sporadyczne krwawienia, na przykład z ust, lub tendencja do tworzenia niewielkich wylewów podskórnych, nie stanowią podstawy do odstąpienia leczenia przeciwzakrzepowego, obecność krwawień jest jednak wskazaniem do zamiany stosowanego preparatu na inny.

U pacjentów, u których nie można zupełnie wyeliminować czynników ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia, należy, jako alternatywę leczenia przeciwzakrzepowego, rozważyć wykonanie przezskórnej zamknięcia uszka lewego przedsionka [2]. Zgodnie z konsensusem ESC z 2017 roku, zabieg ten powinien być rozważony

u chorych z liczbą punktów w skali HAS-BLED wynoszącą 3 lub więcej, występowaniem istotnych krwawień, chorobą nowotworową, ciężką niewydolnością nerek, zwłaszcza w trakcie dializoterapii, a także u pacjentów, u których doszło do incydentów niedokrwienia OUN mimo właściwie prowadzonego leczenia przeciwzakrzepowego, oraz u chorych, którzy preferują tego typu leczenie w zamian doustnej antykoagulacji. Wykonanie zabiegu należy rozpatrywać także u pacjentów w bardzo podeszłym wieku, u których zwiększone ryzyko krwawienia związane jest z zespołem kruchości, oraz u niesamodzielnych osób, u których istnieje wysokie ryzyko niewłaściwego prowadzenia leczenia przeciwzakrzepowego [33].

LECZENIE DORAŻNE

W przypadku wystąpienia źle tolerowanego epizodu migotania przedsionków u osoby starszej, należy w pierwszej kolejności dążyć do obniżenia częstości rytmu komór, co może zostać przeprowadzone w ośrodku nieposiadającym oddziału kardiologicznego. Jeżeli pacjent nie jest niestabilny hemodynamicznie, na przykład z powodu współistniejącej niewydolności serca, to nie jest konieczne przywracanie rytmu zatokowego. Kardiowersja elektryczna wymaga znieczulenia ogólnego, poza tym u osób starszych częściej prowadzi do bradykardii lub asystolii wymagających implantacji stymulatora serca [34]. Ponadto, ze względów opisanych wcześniej, efekt kardiowersji zarówno elektrycznej, jak i farmakologicznej może być krótkotrwały [35]. W celu doraźnego zwolnienia częstości komór stosowane są dożylnie metoprolol, esmolol, digoksyna, a w przypadku pacjentów nie mających niewydolności serca — werapamil i diltiazem. U niestabilnych hemodynamicznie chorych, oprócz pilnej kardiowersji, należy podjąć próbę zwolnienia rytmu komór, stosując dożylnie amiodaron [2].

Dawkowanie:

- metoprolol — bolus 2,5–10 mg dożylnie (*i.v.*, *intravenous*) (w razie potrzeby powtarzany);
- esmolol — bolus 0,5 mg *i.v.* w ciągu 1 min, następnie 0,05–0,25 µg/kg mc./min;
- digoksyna — bolus 0,5 mg *i.v.* (0,75–1,5 mg w ciągu 24 h w dawkach podzielonych);
- werapamil — bolus 2,5–10 mg *i.v.* (w razie potrzeby powtarzany);
- diltiazem — bolus 15–25 mg *i.v.* (w razie potrzeby powtarzany);
- amiodaron — 300 mg *i.v.* w 250 ml 5-proc. glukozy w ciągu 30–60 min.

PODSUMOWANIE

Przywracanie i utrzymywanie rytmu zatokowego ma mniejsze znaczenie w terapii pacjentów w wieku podeszłym niż kontrola częstości komór oraz leczenie schorzeń towarzyszących.

Czynnikiem mającym kluczowe znaczenie dla rokowania pacjentów jest prawidłowe leczenie przeciwzakrzepowe, którego prowadzenie nie powinno różnić się od tego, jakie stosowane jest w przypadku chorych z obecnością czynników ryzyka udaru niedokrwienego w młodszych grupach wiekowych.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają potencjalnego konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Antonio B, Gianni T, Elena F, et al. Emergency Department Readmission in Elderly Patients After Acute Rhythm or Rate Control Treatment for Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2016; 9(2): 1387, doi: [10.4022/jafib.1387](https://doi.org/10.4022/jafib.1387), indexed in Pubmed: 27909529.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Kardiologia Pol.* 2016; 74(12): 1359–1469, doi: [10.5603/KP.2016.0172](https://doi.org/10.5603/KP.2016.0172), indexed in Pubmed: 28009037.
3. Lin YK, Chen YA, Lee TI, et al. Aging Modulates the Substrate and Triggers Remodeling in Atrial Fibrillation. *Circ J*. 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1253/circj.CJ-17-0242](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0242), indexed in Pubmed: 28904308.
4. Gullón A, Formiga F, Camafort M, et al. NONAVASC study group. Vascular Risk Group of the Spanish Society of Internal Medicine. Baseline functional status as the strongest predictor of in-hospital mortality in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: Results of the NONAVASC registry. *Eur J Intern Med*. 2018; 47: 69–74, doi: [10.1016/j.ejim.2017.09.020](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.09.020), indexed in Pubmed: 28954714.
5. Della Rocca DG, Santini L, Forleo GB, et al. Novel perspectives on arrhythmia-induced cardiomyopathy: pathophysiology, clinical manifestations and an update on invasive management strategies. *Cardiol Rev*. 2015; 23(3): 135–141, doi: [10.1097/CRD.0000000000000040](https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000040), indexed in Pubmed: 25133468.
6. Tanaka R, Spinale FG, Crawford FA, et al. Effect of chronic supraventricular tachycardia on left ventricular function and structure in newborn pigs. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20(7): 1650–1660, doi: [10.1016/0735-1097\(92\)90462-v](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90462-v), indexed in Pubmed: 1452940.
7. Hollingsworth KG, Blamire AM, Keavney BD, et al. Left ventricular torsion, energetics, and diastolic function in normal human aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 302(4): H885–H892, doi: [10.1152/ajpheart.00985.2011](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00985.2011), indexed in Pubmed: 22180656.
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members. 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): 2129–2200, doi: [10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128), indexed in Pubmed: 27206819.
9. Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, et al. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13(3): 131–147, doi: [10.1038/nrcardio.2015.191](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.191), indexed in Pubmed: 26658575.
10. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K an-

- tagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015; 17(10): 1467–1507, doi: [10.1093/europace/euv309](https://doi.org/10.1093/europace/euv309), indexed in Pubmed: 26324838.
11. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology and rationale for therapy. *Am J Cardiol*. 2013; 167: 1217–1225.
 12. Cullington D, Goode KM, Zhang J, et al. Is heart rate important for patients with heart failure in atrial fibrillation? *JACC Heart Fail*. 2014; 2(3): 213–220, doi: [10.1016/j.jchf.2014.01.005](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.01.005), indexed in Pubmed: 24952686.
 13. Abreu A, Oliveira M, Silva Cunha P, et al. BETTER-HF investigators. Does permanent atrial fibrillation modify response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients? *Rev Port Cardiol*. 2017; 36(10): 687–694, doi: [10.1016/j.repc.2017.02.016](https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.02.016), indexed in Pubmed: 29031455.
 14. Hügl B, Bruns HJ, Unterberg-Buchwald C, et al. Atrial fibrillation burden during the post-implant period after crt using device-based diagnostics. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17(8): 813–817, doi: [10.1111/j.1540-8167.2006.00482.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00482.x), indexed in Pubmed: 16903958.
 15. Birnie D, Hudnall H, Lemke B, et al. Continuous optimization of cardiac resynchronization therapy reduces atrial fibrillation in heart failure patients: Results of the Adaptive Cardiac Resynchronization Therapy Trial. *Heart Rhythm*. 2017; 14(12): 1820–1825, doi: [10.1016/j.hrthm.2017.08.017](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.08.017), indexed in Pubmed: 28893549.
 16. Sethi NJ, Feinberg J, Nielsen EE, et al. The effects of rhythm control strategies versus rate control strategies for atrial fibrillation and atrial flutter: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *PLoS One*. 2017; 12(10): e0186856, doi: [10.1371/journal.pone.0186856](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186856), indexed in Pubmed: 29073191.
 17. Kis Z, Notén AMe, Martirosyan M, et al. Comparison of long-term outcome between patients aged < 65 years vs. ≥ 65 years after atrial fibrillation ablation. *J Geriatr Cardiol*. 2017; 14(9): 569–574, doi: [10.11909/j.issn.1671-5411.2017.09.004](https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2017.09.004), indexed in Pubmed: 29056955.
 18. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015; 386(9989): 154–162, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)61774-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61774-8), indexed in Pubmed: 25960110.
 19. Karam BS, Chavez-Moreno A, Koh W, et al. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16(1): 120, doi: [10.1186/s12933-017-0604-9](https://doi.org/10.1186/s12933-017-0604-9), indexed in Pubmed: 28962617.
 20. Takahashi K, Sasano T, Sugiyama K, et al. High-fat diet increases vulnerability to atrial arrhythmia by conduction disturbance via miR-27b. *J Mol Cell Cardiol*. 2016; 90: 38–46, doi: [10.1016/j.yjmcc.2015.11.034](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.11.034), indexed in Pubmed: 26654778.
 21. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(1): 1–11, doi: [10.1016/j.jacc.2015.04.058](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.058), indexed in Pubmed: 26139051.
 22. Mayyas F, Alzoubi KH, Van Wagoner DR. Impact of aldosterone antagonists on the substrate for atrial fibrillation: aldosterone promotes oxidative stress and atrial structural/electrical remodeling. *Int J Cardiol*. 2013; 168(6): 5135–5142, doi: [10.1016/j.ijcard.2013.08.022](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.022), indexed in Pubmed: 23993726.
 23. Rayner JJ, Banerjee R, Holloway CJ, et al. The relative contribution of metabolic and structural abnormalities to diastolic dysfunction in obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1038/ijo.2017.239](https://doi.org/10.1038/ijo.2017.239), indexed in Pubmed: 28974742.
 24. Santos JV, Pereira J, Pinto R, et al. Atrial Fibrillation as an Ischemic Stroke Clinical and Economic Burden Modifier: A 15-Year Nationwide Study. *Value Health*. 2017; 20(8): 1083–1091, doi: [10.1016/j.jval.2017.04.018](https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.04.018), indexed in Pubmed: 28964440.
 25. Labuz-Roszak B, Pierzchała K, Skrzypek M, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet drugs used in prevention of cardiovascular events in elderly people in Poland. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012; 12: 98, doi: [10.1186/1471-2261-12-98](https://doi.org/10.1186/1471-2261-12-98), indexed in Pubmed: 23114009.
 26. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367(9526): 1903–1912, doi: [10.1016/S0140-6736\(06\)68845-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68845-4), indexed in Pubmed: 16765759.
 27. Poli D, Lip GYh, Antonucci E, et al. Stroke risk stratification in a „real-world“ elderly anticoagulated atrial fibrillation population. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011; 22(1): 25–30, doi: [10.1111/j.1540-8167.2010.01858.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01858.x), indexed in Pubmed: 20653814.
 28. Boriani G, Proietti M, Laroche C, et al. EORP-AF Long-Term General Registry Investigators. Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry. *Europace*. 2017, doi: [10.1093/europace/eux301](https://doi.org/10.1093/europace/eux301), indexed in Pubmed: 29016832.
 29. Stępińska J, Kremis E, Konopka A, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation patients in Poland and other European countries: insights from the GARFIELD-AF registry. *Kardiol Pol*. 2016; 74(4): 362–371, doi: [10.5603/KPa.2015.0173](https://doi.org/10.5603/KPa.2015.0173), indexed in Pubmed: 26365937.
 30. Bai Y, Guo SD, Deng H, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. *Age Ageing*. 2018; 47(1): 9–17, doi: [10.1093/ageing/afx103](https://doi.org/10.1093/ageing/afx103), indexed in Pubmed: 28985259.
 31. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014; 35(35): 2383–2431, doi: [10.1093/eurheartj/ehu282](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282), indexed in Pubmed: 25086026.
 32. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018; 39(3): 213–260, doi: [10.1093/eurheartj/ehx419](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419), indexed in Pubmed: 28886622.
 33. Casu G, Gulizia MM, Molon G, et al. ANMCO/AIAC/SICI-GISE/SIC/SICCH Consensus Document: percutaneous occlusion of the left atrial appendage in non-valvular atrial fibrillation patients: indications, patient selection, staff skills, organisation, and training. *Eur Heart J Suppl*. 2017; 19(Suppl D): D333–D353, doi: [10.1093/eurheartj/sux008](https://doi.org/10.1093/eurheartj/sux008), indexed in Pubmed: 28751849.
 34. Grönberg T, Nuotio I, Nikkinen M, et al. Arrhythmic complications after electrical cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV study. *Europace*. 2013; 15(10): 1432–1435, doi: [10.1093/europace/eut106](https://doi.org/10.1093/europace/eut106), indexed in Pubmed: 23687124.
 35. Jaakkola S, Lip GYH, Biancari F, et al. Predicting Unsuccessful Electrical Cardioversion for Acute Atrial Fibrillation (from the AF-CVS Score). *Am J Cardiol*. 2017; 119(5): 749–752, doi: [10.1016/j.amjcard.2016.11.026](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.11.026), indexed in Pubmed: 28017305.