

Wytyczne ESC 2020 dotyczące diagnostyki i leczenia migotania przedsionków opracowane we współpracy z European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Supplement

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)
do spraw diagnostyki i leczenia migotania przedsionków

Dokument opracowano przy szczególnym udziale European Heart Rhythm Association (EHRA) ESC

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Gerhard Hindricks* (Przewodniczący; Niemcy), Tatjana Potpara* (Przewodnicząca; Serbia), Nikolaos Dargès (Niemcy), Elena Arbelo (Hiszpania), Jeroen J. Bax (Holandia), Carina Blomström-Lundqvist (Szwecja), Giuseppe Boriani (Włochy), Manuel Castella¹ (Hiszpania), Gheorghe-Andrei Dan (Rumunia), Polychronis E. Dilaveris (Grecja), Laurent Fauchier (Francja), Gerasimos Filippatos (Grecja), Jonathan M. Kalman (Australia), Mark La Meir¹ (Belgia), Deirdre A. Lane (Wielka Brytania), Jean-Pierre Lebeau (Francja), Maddalena Lettino (Włochy), Gregory Y.H. Lip (Wielka Brytania), Fausto J. Pinto (Portugalia), G. Neil Thomas (Wielka Brytania), Marco Valgimigli (Szwajcaria), Isabelle C. Van Gelder (Holandia), Bart P. Van Putte¹ (Holandia), Caroline L. Watkins (Wielka Brytania)

Recenzenci dokumentu: Paulus Kirchhof (Koordynator Komitetu ds. Wytycznych Postępowania; Wielka Brytania/Niemcy), Michael Kühne (Koordynator Komitetu ds. Wytycznych Postępowania; Szwajcaria), Victor Aboyans (Francja), Anders Ahlsson¹ (Szwecja), Paweł Balsam (Polska), Johann Bauersachs (Niemcy), Stefano Benussi¹ (Włochy), Axel Brandes (Dania), Frieder Braunschweig (Szwecja), A. John Camm (Wielka Brytania), Davide Capodanno (Włochy), Barbara Casadei (Wielka Brytania), David Conen (Kanada), Harry J.G.M. Crijns (Holandia), Victoria Delgado (Holandia), Dobromir Dobrev (Niemcy), Heinz Drexel (Austria), Lars Eckardt (Niemcy), Donna Fitzsimons (Wielka Brytania), Thierry Folliguet (Francja), Chris P. Gale (Wielka Brytania), Bulent Gorenek (Turcja), Karl Georg Haeusler (Niemcy), Hein Heidbuchel (Belgia), Bernard Iung (Francja), Hugo A. Katus (Niemcy), Dipak Kotecha (Wielka Brytania), Ulf Landmesser (Niemcy), Christophe Leclercq (Francja), Basil S. Lewis (Izrael), Julia Mascherbauer (Austria), Jose Luis Merino (Hiszpania), Béla Merkely (Węgry), Lluís Mont (Hiszpania), Christian Mueller (Szwajcaria), Klaudia V. Nagy (Węgry), Jonas Oldgren (Szwecja), Nikola Pavlović (Chorwacja), Roberto F.E. Pedretti (Włochy), Steffen E. Petersen (Wielka Brytania), Jonathan P. Piccini (Stany Zjednoczone Ameryki), Bogdan A. Popescu (Rumunia), Helmut Pürerfellner (Austria), Dimitrios J. Richter (Grecja), Marco Roffi (Szwajcaria), Andrea Rubboli (Włochy), Daniel Scherr (Austria), Renate B. Schnabel (Niemcy), Iain A. Simpson (Wielka Brytania), Evgeny Shlyakhto (Rosja), Moritz F. Sinner (Niemcy), Jan Steffel (Szwajcaria), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Piotr Suwalski¹ (Polska), Martin Svetlosak (Słowacja), Rhian M. Touyz (Wielka Brytania)

***Autorzy korespondujący** (oboje przewodniczący w równym stopniu przyczynili się do powstania niniejszego dokumentu):

Gerhard Hindricks, University Clinic of Cardiology, Heart Center Leipzig, Department of Cardiology and Electrophysiology, Leipzig Heart Institute, Strümpellstr. 39, 04289 Leipzig, Niemcy, tel.: +49 34 1865 1410, faks: +49 34 1865 1460, e-mail: gerhard.hindricks@helios-gesundheit.de. Tatjana Potpara, School of Medicine, Belgrade University, dr Subotica 8, 11000 Belgrade, Serbia, and Cardiology Clinic, Clinical Centre of Serbia, Visegradska 26, 11000 Belgrade, Serbia, tel.: +38 11 1361 6319, e-mail: tatjana.potpara@med.bg.ac.rs.

¹ Reprezentujący European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Jednostki ESC zaangażowane w powstanie niniejszego dokumentu:

Asocjacje: Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA)

Rady: Council on Stroke, Council on Valvular Heart Disease

Grupy Robocze: Cardiac Cellular Electrophysiology, Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, e-Cardiology, Thrombosis

Treść niniejszych wytycznych ESC została opublikowana wyłącznie do użytku osobistego i edukacyjnego. Nie zezwala się na użycie komercyjne. Żadna część wytycznych ESC nie może być tłumaczona ani kopiowana w żaden sposób bez pisemnej zgody ESC. Zgodę można uzyskać poprzez złożenie pisemnego podania do wydawcy „European Heart Journal”, który posiada upoważnienie do wydawania takiej zgody w imieniu ESC: Oxford University Press (journals.permissions@oup.com).

Oświadczenie: Wytyczne ESC reprezentują stanowisko tego towarzystwa i powstały po dokładnej ocenie wiedzy naukowej i medycznej oraz danych naukowych dostępnych w momencie publikacji. ESC nie ponosi odpowiedzialności w przypadku jakichkolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między wytycznymi ESC a jakimikolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub wytycznymi wydanymi przez właściwe organy zdrowia publicznego, zwłaszcza w odniesieniu do prawidłowego wykorzystywania strategii opieki zdrowotnej i leczenia. Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali wytyczne ESC podczas oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne nie noszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i prawidłowych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z nim oraz – jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne – z jego opiekunem. Wytyczne ESC nie zwalniają też pracowników opieki zdrowotnej z konieczności pełnego i dokładnego rozważenia odpowiednich oficjalnych uaktualnionych zaleceń lub wytycznych wydanych przez właściwe organy zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania z każdym pacjentem w świetle naukowo akceptowanych danych i w odniesieniu do ich zobowiązań etycznych i zawodowych. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich stosowania.

© The European Society of Cardiology 2020. Wszystkie prawa zastrzeżone.

Prośby o zezwolenia prosimy kierować na adres: journals.permissions@oup.com.

Tłumaczył: dr n. med. Michał Zabojszcz

Konsultowali: dr hab. n. med. Paweł Balsam, prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus, dr hab. n. med. Piotr Kukla, prof. dr hab. n. med. Przemysław Mitkowski, prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek, prof. dr hab. n. med. Piotr Suwalski, prof. dr hab. n. med. Maria Trusz-Gluza

Deklaracje konfliktu interesów wszystkich ekspertów zaangażowanych w powstanie niniejszych wytycznych dostępne są na stronie internetowej ESC: www.escardio.org/guidelines.

SPIS TREŚCI

1. Epidemiologia	3
1.1. Chorobowość i zapadalność na migotanie przedsionków	3
1.2. Czynniki ryzyka migotania przedsionków	3
2. Obraz kliniczny migotania przedsionków	4
3. Klasyfikacja migotania przedsionków	6
4. Postępowanie diagnostyczne w migotaniu przedsionków	7
5. Narzędzia technologiczne wspomagające leczenie migotania przedsionków	10
6. Zalety zintegrowanego postępowania u pacjentów z migotaniem przedsionków	11
7. Środki (lub podejścia do) wdrażania zintegrowanego postępowania	12
8. Wyniki leczenia zgłaszane przez pacjentów	13
9. Leczenie przeciwrzepliwie / zapobieganie udarowi mózgu	14
10. Powikłania związane z zabiegiem przezcewnikowej ablacji migotania przedsionków	17
11. Ocena ryzyka nawrotu migotania przedsionków po ablacji przezcewnikowej	19
12. Długookresowa terapia antyarytmiczna w kontroli rytmu serca	19
13. „C” – czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i choroby współistniejące: wykrywanie i leczenie	20
14. Udar kryptogeny / udar zatorowy o nieznaną etiologię	21
15. Postępowanie u pacjentów z migotaniem przedsionków po krwawieniu wewnątrzczaszkowym	22
16. Ostre zespoły wieńcowe, przeszskórne interwencje wieńcowe i przewlekłe zespoły wieńcowe u pacjentów z migotaniem przedsionków	23
17. Aktywne krwawienie podczas leczenia przeciwrzepliwego: postępowanie i leki odwracające	25
18. Migotanie przedsionków i przewlekła choroba nerek	26
19. Migotanie przedsionków w dziedzicznych kardiomiopatiach i pierwotnych zespołach arytmicznych	27

20. Epidemiologia, implikacje kliniczne i postępowanie w przypadku epizodów szybkich rytmów przedsionkowych / subklinicznego migotania przedsionków	28
21. Migotanie przedsionków i inne tachyarytmie przedsionkowe (trzepotanie przedsionków i częstoskurcze przedsionkowe)	29

SPIS TABEL

Tabela uzupełniająca 1. Czynniki ryzyka wystąpienia migotania przedsionków	4
Tabela uzupełniająca 2. Skale predykcyjne dla migotania przedsionków stwierdanego po raz pierwszy	5
Tabela uzupełniająca 3. Typy kliniczne migotania przedsionków	7
Tabela uzupełniająca 4. Kwestionariusze do oceny QoL i objawów	8
Tabela uzupełniająca 5. Badania dotyczące narzędzi decyzyjnych i aplikacji dostępnych dla pracowników ochrony zdrowia	10
Tabela uzupełniająca 6. Narzędzia decyzyjne i aplikacje dostępne dla pracowników ochrony zdrowia	11
Tabela uzupełniająca 7. Badania oceniające zintegrowane postępowanie w migotaniu przedsionków w porównaniu z opieką standardową	11
Tabela uzupełniająca 8. Dane z badań klinicznych dotyczących NOAC	14
Tabela uzupełniająca 9. Farmakologia kliniczna NOAC	15
Tabela uzupełniająca 10. Powikłania związane z zabiegiem przezcewnikowej ablacji AF	17
Tabela uzupełniająca 11. Skale ryzyka przewidywania nawrotu po ablacji migotania przedsionków	18
Tabela uzupełniająca 12. Główna charakterystyka i wyniki badań PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS i ENTRUST-AF PCI	23
Tabela uzupełniająca 13. Antydota dla NOAC	25
Tabela uzupełniająca 14. Główne cechy kliniczne migotania przedsionków we wrodzonych chorobach serca	27

RAMKI

Ramka Uzupełniająca 1. Obraz kliniczny AF	6
Ramka Uzupełniająca 2. Modyfikowalne czynniki ryzyka i wpływ na wyniki ablacji AF	19

Ramka Uzupełniająca 3. Nowe eksperymentalne AAD	19	Rycina Uzupełniająca 3. Model COM-B (Capability Opportunity Motivation and Behavior – możliwości, szanse, motywacja i zachowania) zastosowany do opracowania kompleksowej, zintegrowanej strategii interwencyjnej w leczeniu pacjentów z AF	12
Ramka Uzupełniająca 4. Udar kryptogeny i ESUS	21	Rycina Uzupełniająca 4. Minimalny podstawowy zestaw wyników AF i harmonogram ich gromadzenia.	13
Ramka Uzupełniająca 5. Postępowanie z chorymi z AF po ICH.	22	Rycina Uzupełniająca 5. Rola czynników ryzyka i chorób podstawowych w leczeniu AF	20
Ramka Uzupełniająca 6. AHRE/subkliniczne AF	28	Rycina Uzupełniająca 6. Zastosowanie antydotów w celu odwrócenia przeciwkrzepliwego działania NOAC	25
Ramka Uzupełniająca 7. AFL (zob. również wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z częstoskurczem nadkomorowym z 2019 r.)	29	Rycina Uzupełniająca 7. Patofizjologia stanu prokrwotocznego i prozakrzepowego w CKD	26

SPIS RYCIN

Rycina Uzupełniająca 1. Patofizjologia AF	6
Rycina Uzupełniająca 2. Badania przesiewowe: definicja, typy badań przesiewowych, strategie i umiejscowienie	8

SŁOWA KLUCZOWE

ablacja lewego przedsionka, ablacja przecewnikowa, antagoniści witaminy K, badania przesiewowe, chirurgiczne leczenie migotania przedsionków, doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K, izolacja żył płucnych, kontrola częstotliwości rytmu komór, kontrola rytmu serca, kardiowersja, leczenie przeciwkrzepliwie, leki antyarytmiczne, migotanie przedsionków, terapie zapobiegające migotaniu przedsionków, udar mózgu, wytyczne, zalecenia, zamknięcie uszka lewego przedsionka, zintegrowana ścieżka leczenia ABC

1. Epidemiologia

1.1. Chorobowość i zapadalność na migotanie przedsionków

Szacunkowa częstość występowania migotania przedsionków (AF) u dorosłych waha się obecnie między 2% a 4% (na całym świecie w 2016 roku AF/trzepotanie przedsionków stwierdzono u 46,3 mln osób).¹ Oczekuje się 2,3-krotnego wzrostu² częstości występowania AF w nadchodzących dziesięcioleciach,^{3,4} w dużej mierze z powodu wzrostu długości życia populacji ogólnej i coraz intensywniejszych działań mających na celu identyfikację nierozpoznanych przypadków AF.⁵ Chociaż wiek jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju AF, ważną rolę odgrywa również zwiększające się obciążenie innymi chorobami współistniejącymi, w tym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą (DM), niewydolnością serca (HF), chorobą wieńcową (CAD), przewlekłą chorobą nerek (CKD),⁶ otyłością i obturacyjnym bezdechem w czasie snu (OSA).⁷⁻¹¹ Postuluje się również wpływ innych modyfikowalnych czynników ryzyka, w tym nadmiernego spożycia alkoholu, palenia tytoniu, siedzącego trybu życia i nadmiernej aktywności fizycznej, jako potencjalnych czynników przyczyniających się do rozwoju i progresji AF (TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 1).^{12,13}

Skorygowane względem wieku zapadalność, chorobowość i ryzyko wystąpienia AF w ciągu całego życia są mniejsze u kobiet w porównaniu z mężczyznami oraz w grupach osób rasy innej niż biała (tj. Azjaci, Afroamerykanie i Latynosi) w porównaniu z rasą białą.^{5,14-19} W opublikowanej w 2019 roku aktualizacji dokumentu „Heart Disease and Stroke Statistics” również przedstawiono skorygowane względem wieku i płci różnice w zapadalności, chorobowości i ryzyku wystąpienia AF w ciągu całego życia w różnych grupach etnicznych.¹

1.2. Czynniki ryzyka migotania przedsionków

Wcześniej szacowano, że ryzyko wystąpienia AF w ciągu całego życia wynosi ~1 na 4 osoby,^{20,21} podczas gdy w nowszych badaniach wykazano zwiększenie ryzyka do 1 na 3 w przypadku osób pochodzenia europejskiego w wieku 55 lat.^{22,23}

Ryzyko wystąpienia AF w ciągu całego życia zależy od wieku i mają na nie wpływ czynniki

genetyczne i (sub)kliniczne (TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 1).^{1,24,25}

Obserwowany wpływ obciążenia klinicznymi czynnikami ryzyka i wieloma chorobami współistniejącymi na ryzyko wystąpienia AF w ciągu życia (istotnie zwiększające się z 23,4% wśród osób z optymalnym klinicznym profilem czynników ryzyka do 33,4% i 38,4% u osób z granicznymi i podwyższonymi klinicznymi czynnikami ryzyka)²² sugeruje, że wczesna interwencja i kontrola modyfikowalnych czynników ryzyka może zmniejszyć częstość występowania AF.

TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 1. Czynniki ryzyka wystąpienia migotania przedsionków

Czynniki ryzyka wystąpienia migotania przedsionków			
czynniki demograficzne	wiek ^{1,24,26}	stany/choroby sercowo-naczyniowe	HF ^{1,24,26-29}
	płeć męska ^{1,24,26}		choroby zastawkowe ^{1,26,27,30,31}
	rasa kaukaska ^{1,24}		CAD ^{1,26,29,32}
	niższy status socjoekonomiczny ²⁴		wrodzone wady serca ^{1,33}
zachowania zdrowotne	palenie/używanie tytoniu ^{1,24,26}	subkliniczna miażdżyca	zwapnienia tętnic wieńcowych ^{1,26,34}
	picie alkoholu ^{1,24}		IMT oraz blaszki miażdżycowe w tętnicach szyjnych ^{1,26,35}
	brak aktywności fizycznej ^{1,24}	zaburzenia rytmu serca	wydłużenie odstępu PQ ^{1,26,36}
	nadmierna aktywność fizyczna ³⁷⁻⁴⁰		choroba węzła zatokowego ^{1,41}
	wyczynowo uprawiane sporty wytrzymałościowe ^{26,42}		zespół Wolffa, Parkinsona i White'a ^{1,43}
czynniki zdrowotne i inne czynniki ryzyka	kofeina ⁴⁴⁻⁴⁶	czynniki genetyczne	AF w wywiadzie rodzinnym ^{1,26,47-50}
	nadciśnienie tętnicze ^{1,24,26}		<i>loci</i> podatności na AF zidentyfikowane za pomocą GWAS ^{1,26,51}
	skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ^{24a}	stan zapalny	zespół krótkiego odstępu QT ¹
	rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ^{24b}		białko C-reaktywne ^{24,26}
	cholesterol całkowity ^{1,24c}		fibrynogen ²⁴
	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości ^{24d}	Inne	zaburzenia funkcji tarczycy ^{1,24,26,52f}
	cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości ²⁴		schorzenia autoimmunologiczne ²⁴
	triglicerydy ²⁴		inne biomarkery ^{1,26}
	cukrzyca ^{1,7,24,26}		zanieczyszczenie powietrza ^{1,53}
	stan przedcukrzycowy ⁷		posocznica ^{1,54}
	zaburzenia funkcji nerek / CKD ^{1,24,26,55,56}		czynniki psychologiczne: u mężczyzn ⁵⁷ u kobiet ⁵⁸
	otyłość ^{1,24,26,59,60}		
	wskaźnik masy ciała ^{1,24,26}		
	wzrost ^{24,26e}		
	masa ciała ²⁴		
bezdech w czasie snu ^{1,26,61,62}			
przewlekła obturacyjna choroba płuc ⁶³			

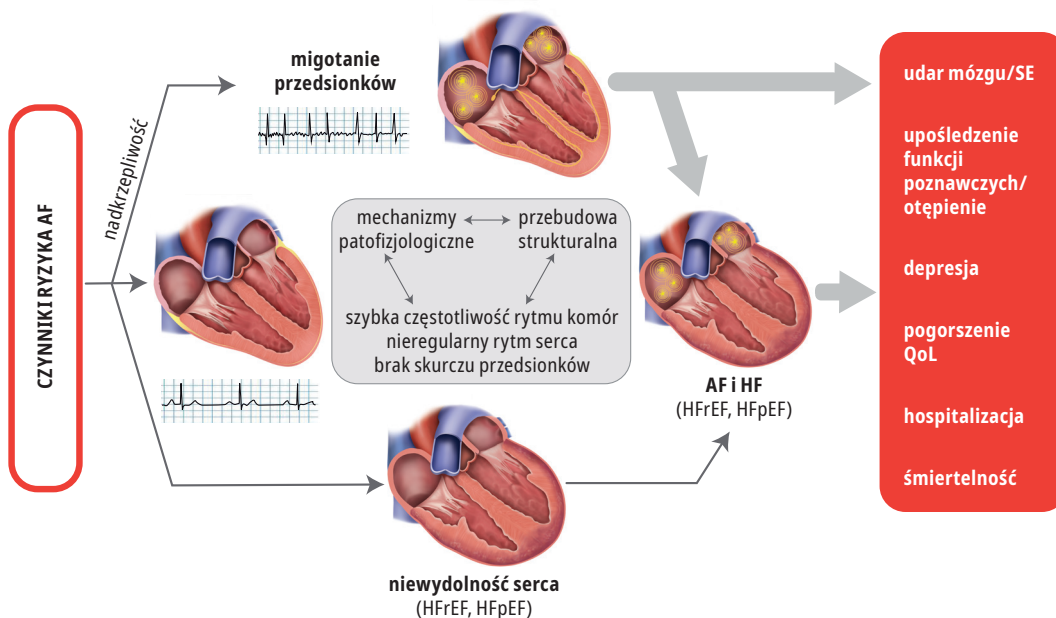
- a** na każde 10–22 mm Hg wzrostu skurczowego ciśnienia tętniczego lub skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 160 mm Hg
- b** na każde 10–11 mm Hg wzrostu rozkurczowego ciśnienia tętniczego lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 95 –100 mm Hg
- c** na każde 10–50 mg/dl (0,2–1,3 mmol/l) wzrostu stężenia cholesterolu całkowitego lub stężenie cholesterolu całkowitego ≥ 220 –280 mg/dl (5,7–7,2 mmol/l)
- d** na każde 10–40 mg/dl (0,2–1,0 mmol/l) wzrostu stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości lub stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości ≥ 150 mg/dl ($> 3,9$ mmol/l)
- e** na każde 1–10 cm zwiększenia wzrostu lub wzrost ≥ 173 cm
- f** na każde 1,0 mU/l obniżenia stężenia hormonu tyreotropowego lub stężenie hormonu tyreotropowego $> 0,10$ –0,45 mU/l

Skróty: AF – migotanie przedsionków, CAD – choroba wieńcowa, CKD – przewlekła choroba nerek, GWAS – badania asocjacyjne całego genomu, HF – niewydolność serca, IMT – grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej

TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 2. Skale predykcyjne dla migotania przedsionków stwierdzanego po raz pierwszy

Skala	Baza danych/kohorta	Liczba uczestników	Indeks C (95% CI)	Zmienne
skala FHS ⁶⁴ (ryzyko 10-letnie)	FHS 100% rasy białej, 55% kobiet, 61 lat (45–95 lat)	4764 (457 przypadków)	0,78 (0,76–0,80)	wiek, płeć, obecność istotnego szmeru nad sercem, HF, SBP, leczenie nadciśnienia tętniczego, wskaźnik masy ciała, odstęp PR
skala CHARGE-AF ⁶⁵ (ryzyko 5-letnie)	ARIC, CHS, FHS 81% rasy białej, 19% rasy czarnej, 57% kobiet, 65 lat (46–94 lat)	18 556 (1771 przypadków)	0,77 (0,75–0,78)	wiek, pochodzenie etniczne, wzrost, waga, SBP/rozkruczowe ciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, leczenie nadciśnienia, cukrzyca, zawał serca w wywiadzie, HF
skala ARIC (ryzyko 10-letnie)	ARIC 73% rasy białej, 27% rasy czarnej, 55% kobiet, 45–64 lat	14 546 (515 przypadków)	0,78 (NA)	wiek, pochodzenie etniczne, wzrost, palenie tytoniu, SBP, leczenie nadciśnienia tętniczego, szmer osierdziowy, przerost lewej komory, powiększenie lewego przedsionka, cukrzyca, CAD, HF
skala WHS ⁶⁶ (ryzyko 10-letnie)	100% rasy białej, 100% kobiet, mediana – 53 lata (IQR 49–59)	19 940 (616 przypadków)	0,72 (0,68–0,75)	wiek, waga, wzrost, SBP, spożywanie alkoholu, palenie tytoniu
MHS ⁶⁷ (ryzyko 10-letnie)	MHS (izraelski) 54% kobiet, 63 lata	145 182 (2791 przypadków)	0,75 (0,74–0,76)	wiek, płeć, wskaźnik masy ciała, zawał serca w wywiadzie, PAD w wywiadzie, leczenie nadciśnienia tętniczego, SBP, COPD, choroba autoimmunologiczna/zapalna (kobiety), wiek do HF
skala JMC ⁶⁸ (ryzyko 7-letnie)	JMC 100% Japończyków, 35% kobiet, 52 lata	65 984 (349 przypadków)	0,77 (SE 0,02)	wiek, obwód talii, rozkruczowe ciśnienie tętnicze, spożycie alkoholu, częstość akcji serca, szmer sercowy
skala C ₂ HES ⁶⁹	CYID 100% Azjatów, 43% kobiet, 47 lat	471 446 (921 przypadków)	0,75 (0,73–0,77)	CAD/COPD, nadciśnienie tętnicze, wiek podszły, skurczowa niewydolność serca, choroby tarczycy
skala C ₂ HES ⁷⁰ (ryzyko roczne)	francuska kohorta ogólnokrajowa	240 459 (14 095 przypadków)	0,734 (0,732–0,736)	CAD/COPD, nadciśnienie tętnicze, wiek podszły, skurczowa niewydolność serca, choroby tarczycy
skala Shandong ⁷¹	Shandong 100% Chińczyków, 33% kobiet, 57 lat (45–85 lat)	33 186 (134 przypadki)	0,77 (NA)	wiek, płeć, choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze

Skróty: ARIC – Atherosclerosis Risk in Communities Study, C₂HES⁷⁰ – skala obejmująca chorobę wieńcową/przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (CAD/COPD, 1 pkt za każdą), nadciśnienie tętnicze (Hypertension, 1 pkt), podszły wiek (Elderly, ≥ 75 lat, 2 pkt), skurczową niewydolność serca (Systolic HF, 2 pkt) oraz nadczynność tarczycy (Thyroid disease, hyperthyroidism, 1 pkt), CAD – choroba wieńcowa, hyperthyroidism – nadczynność tarczycy, CHARGE-AF – Cohorts for Aging and Research in Genomic Epidemiology-Atrial Fibrillation, CHS – Cardiovascular Health Study, CI – przedział ufności, COPD – przewlekła obturacyjna choroba płuc, CYID – Chinese Yunnan Insurance Database, FHS – Framingham Heart Study, HF – niewydolność serca, IQR – rozstęp międzykwartylowy, JMC – Japanese Medical Check, MHS – Maccabi Healthcare Services, NA – nie dotyczy, PAD – choroba tętnic obwodowych, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, SE – błąd standardowy, WHS – Women's Health Study



RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 1. Patofizjologia AF. Różne czynniki powodują złożone zmiany w przedsionkach, w tym zwłóknienie wywołane rozciąganiem, zmniejszoną kurczliwość, nacieki tłuszczowe, stan zapalny, przebudowę naczyń, niedokrwienie, dysfunkcję kanałów jonowych i zaburzenia równowagi wapniowej. Wszystko to zwiększa częstość występowania pobudzeń ektopowych i zaburzeń przewodzenia, skłonność przedsionków do rozwoju/utrzymania AF i nasila stan nadkrzepliwości związany z AF. Zmniejszona kurczliwość zmniejsza miejscowe śródbłonkowe naprężenie ścinające (*shear stress*), co zwiększa ekspresję inhibitora aktywatora plazminogenu, a zapalenie wywołane niedokrwieniem zwiększa ekspresję śródbłonkowych cząsteczek adhezyjnych lub sprzyja złuszczeniu komórek śródbłonka, powodując ekspozycję czynnika tkankowego na przepływającą krew. AF samo w sobie nasila wiele z tych mechanizmów, co może wyjaśniać jego postępujący charakter

Skróty: AF – migotanie przedsionków, HF – niewydolność serca, HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, HFrEF – niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, QoL – jakość życia, SE – zatorowość systemowa

2. Obraz kliniczny migotania przedsionków

RAMKA UZUPEŁNIAJĄCA 1. Obraz kliniczny AF

Obraz kliniczny i objawy

- Kołatanie serca, duszność i zmęczenie to najczęstsze objawy związane z AF, ale pacjenci mogą również skarżyć się na ucisk/ból w klatce piersiowej, zawroty głowy, omdlenia, zaburzenia snu itd.⁷²⁻⁷⁶ Pacjenci z napadowym AF zgłaszają więcej objawów (80%) niż chorzy z utrwalonym AF (51%), przy czym ci ostatni częściej zgłaszają duszność, zmęczenie i nietolerancję wysiłku fizycznego.⁷⁷ Co ważne, objawy mogą być związane z niedostatecznie leczonymi chorobami towarzyszącymi (np. nadciśnieniem tętniczym lub HF).⁷⁸
- Kołatanie serca niezależnie koreluje z mniejszym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności w porównaniu z innymi objawami,⁷⁹ podczas gdy bezobjawowe AF wiąże się z mniej korzystnym rokowaniem.

Udar mózgu i zatorowość systemowa

- AF występuje u 20–30% spośród wszystkich pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu.⁸⁰⁻⁸⁴ W zbiorczej analizie RCT badających AF częstość występowania zatorowości systemowej była mniejsza niż zatorowości mózgowej (0,24 vs 1,92/100 osobolat), co stanowiło 12% wszystkich klinicznych incydentów zakrzepowo-zatorowych, ale przekładała się ona na podobne ryzyko zgonu jak w przypadku udaru niedokrwinnego mózgu (~60% zatorowości systemowej dotyczyło kończyn dolnych, 30% układu trzewno-krezkowego, a tylko 11% kończyn górnych).⁸⁵

Dysfunkcja LV i HF

- Występowanie HF stwierdzono u 33% pacjentów z napadowym AF, u 44% z przetrwałym AF i u 56% z utrwalonym AF.⁸⁶ Częstość występowania HFrEF lub HFpEF była 2-krotnie większa u pacjentów z AF niż u osób bez AF.²⁸ AF było częściej związane z HFpEF niż z HFrEF,²⁸ ale zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych często spotykane w AF może w rzeczywistości odzwierciedlać współistnienie HFpEF.⁸⁷ We wszystkich niedawno opublikowanych rejestrach dotyczących HF dane epidemiologiczne dotyczące AF w HFmEF sugerują, że częstość występowania AF w HFmEF mieści się w przedziale pomiędzy HFrEF a HFpEF.^{88,89}

Hospitalizacje, QoL i stan funkcjonalny

- Na całym świecie odnotowano znaczące zwiększenie częstości hospitalizacji związanych z AF.^{90,91}
- Donoszono, że wiek nie był powiązany ze skalami aktywności dziennej.⁹² Czynniki związane z gorszą QoL to nowo rozpoznane AF, większa częstotliwość rytmu serca, OSA, objawowa HF,⁹³ nadciśnienie tętnicze, COPD,⁹⁴ nadwaga⁹⁵ i CAD.⁹² Pogorszenie QoL wiązało się z większym ryzykiem hospitalizacji.⁷³
- Badania walidacyjne wykazały umiarkowane korelacje pomiędzy skalą objawów EHRA a różnymi specyficznymi dla AF^{73,96} lub ogólnymi skalami QoL.⁹⁷ Dobrze zwalidowane ogólne skale: QoL Medical Outcomes Study 36-item Short-Form health survey (SF-36) oraz EuroQoL-5D (EQ-5D) umożliwiają porównanie różnych stanów i przełożenie zmian w QoL na opłacalność kosztową wyrażoną za pomocą długości życia skorygowanej o jego jakość (QALY). Rzeczywiste korzyści wynikające ze stosowania skal specyficznych dla AF wymagają walidacji w większej liczbie RCT.

Upośledzenie funkcji poznawczych i otępienie

- Dane z badań obserwacyjnych sugerują, że stosowanie OAC może zmniejszyć ryzyko otępienia. W niektórych,⁹⁸⁻¹⁰¹ ale nie we wszystkich badaniach¹⁰² stosowanie NOAC wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem otępienia w porównaniu z warfaryną. Nie jest jasne, czy NOAC zmniejszyłyby częstość występowania zaburzeń poznawczych związanych z AF, ale trwające badania RCT (BRAIN-AF [NCT0238229] i CAF)¹⁰³ powinny dostarczyć dalszych informacji na ten ważny temat. Ochronne działanie statyn¹⁰⁴ i leczenia kontrolującego rytm serca również wymagają potwierdzenia.^{105,106}

Śmiertelność

- Ryzyko śmierci skorygowane o choroby współistniejące było mniejsze u Afroamerykanów i Latynosów w porównaniu z pacjentami rasy białej z AF,¹⁰⁷ ale różnica w śmiertelności całkowitej u pacjentów z AF w porównaniu z pacjentami bez AF była większa w tych grupach etnicznych.¹⁰⁸ W szwedzkiej kohorcie osoby słabo wykształcone lub mężczyźni stanu wolnego/rozwieźdzeni byli obciążeni większym ryzykiem śmiertelności całkowitej niż osoby lepiej wykształcone lub pozostające w związku małżeńskim.¹⁰⁹ W innym badaniu obserwacyjnym stwierdzono, że śmiertelność w ciągu 30 dni po rozpoznaniu AF była większa niż w kolejnych miesiącach.¹¹⁰

Skróty: AF – migotanie przedsionków, BRAIN-AF – Blinded Randomized Trial of Anticoagulation to Prevent Ischemic Stroke and Neurocognitive Impairment in Atrial Fibrillation, CAF – Cognitive Decline and Dementia in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation, COPD – przewlekła obturacyjna choroba płuc, CAD – choroba wieńcowa, EHRA – European Heart Rhythm Association, EQ-5D – EuroQol Five Dimensions Questionnaire, EQ-5D-5L – pięciopoziomowa wersja EQ-5D, HF – niewydolność serca, HFmEF – niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową, HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, HFrEF – niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, LV – lewa komora, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy, OSA – obturacyjny bezdech w czasie snu, QoL – jakość życia, RCT – badanie kliniczne z randomizacją

3. Klasyfikacja migotania przedsionków

TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 3. Typy kliniczne migotania przedsionków¹¹¹

Typ AF	Obraz kliniczny	Możliwa patofizjologia
AF wtórne do strukturalnej choroby serca	AF u pacjentów ze skurczową lub rozkurczową dysfunkcją LV, długotrwałym nadciśnieniem tętniczym z LVH i/lub innymi strukturalnymi chorobami serca. Początek AF u tych pacjentów jest częstym powodem hospitalizacji i predyktorem gorszego rokowania.	Zwiększone ciśnienie w przedsionkach oraz strukturalny remodeling przedsionków wraz z aktywacją układu współczulnego oraz układu renina–angiotensyna.
ogniskowe AF	Pacjenci z powtarzającymi się salwami przedsionkowymi i częstymi, krótkimi epizodami napadowego AF. Często bardzo objawowi, młodszy pacjenci z wyraźnie widocznymi falami przedsionkowymi (wysokonapięciowe AF), ektopiami przedsionkowymi i/lub częstoskurczami przedsionkowymi przechodzącymi w AF.	AF inicjują zlokalizowane triggery, w większości przypadków wywodzące się z żył płucnych. Do tego typu AF zalicza się także AF będące efektem jednej lub kilku pętli nawrotnych.
AF wielogenowe	AF u nosicieli częstych wariantów genowych związanych z AF o wczesnym początku.	Obecnie w trakcie badania. Obecność wybranych wariantów genowych może również wpływać na wyniki leczenia.
pooperacyjne AF	Początek AF (zazwyczaj ustępującego samoistnie) po dużych (typowo kardiochirurgicznych) zabiegach operacyjnych u pacjentów, u których przed zabiegiem występował rytm zatokowy i którzy nie mieli wcześniejszego wywiadu AF.	Ostre czynniki: stan zapalny, stres oksydacyjny w przedsionkach, duże napięcie współczulne, zmiany elektrolitowe oraz przeciążenie objętościowe prawdopodobnie współdziałają z istniejącym wcześniej podłożem AF.
AF u pacjentów ze stenozą mitralną lub sztuczną zastawką serca	AF u pacjentów ze stenozą mitralną, po zabiegach na zastawce mitralnej i w niektórych przypadkach innych schorzeń zastawkowych serca.	Przeciążenie ciśnieniowe (zwężenie) i objętościowe (niedomykalność) lewego przedsionka są głównymi czynnikami prowadzącymi do powiększenia i strukturalnego remodelingu przedsionka u tych pacjentów.
AF u sportowców wyczynowych	Zazwyczaj napadowe, związane z czasem trwania i intensywnością treningu.	Zwiększone napięcie nerwu błędnego oraz objętość przedsionka.
jednogenowe AF	AF u pacjentów z dziedzicznymi kardiomiopatiami, w tym z kanałopatiami.	Mechanizmy arytmogenne odpowiadające za nagły zgon sercowy prawdopodobnie przyczyniają się do występowania AF u tych pacjentów.

Skróty: AF – migotanie przedsionków, LV – lewa komora, LVH – przerost lewej komory

definicja badań przesiewowych

zorganizowany, standaryzowany program wykorzystujący ≥ 1 test u osób przypuszczalnie zdrowych/bezobjawowych w celu wykrycia jednostki przypuszczalnie prognostycznej (np. czynnik ryzyka), po którym następuje natychmiastowa interwencja mająca na celu zmianę przebiegu naturalnego i poprawę rokowania osoby poddanej badaniu przesiewowemu w porównaniu z osobami niepoddanymi badaniu przesiewowemu

typy badań przesiewowych	strategie badań przesiewowych	lokalizacja badań przesiewowych
<p> powszechne badania przesiewowe obejmują całą populację lub główne podgrupy demograficzne (np. wszystkie osoby dorosłe)</p>	<p>systematyczne badania przesiewowe stale prowadzony program badań przesiewowych</p>	<p>w obrębie całej społeczności lub związane z konkretną placówką opieki zdrowotnej (np. placówka podstawowej opieki zdrowotnej, apteka)</p>
<p>selektywne lub ukierunkowane badania przesiewowe obejmują osoby spełniające określone wcześniej kryteria kwalifikacyjne zdefiniowane na podstawie charakterystyki choroby</p>	<p>badania przesiewowe <i>ad hoc</i> identyfikacja chorych kwalifikuje się jako badanie przesiewowe, gdy jest jednocześnie stosowana przez wszystkich właściwych pracowników systemu ochrony zdrowia (np. w ramach podstawowej opieki zdrowotnej) oraz gdy obejmuje standaryzowaną ocenę, postępowanie i obserwację pacjentów z pozytywnym wynikiem badania</p>	<p>związane z konkretnym wydarzeniem (np. szczepienia, kampanie zdrowotne)</p>
<p>oportunistyczne badania przesiewowe zorganizowany program realizowany systematycznie w ramach oceny innej sytuacji zdrowotnej</p>	<p>jednorazowe (pojedyncze) lub powtarzane badania przesiewowe</p>	<p>w warunkach domowych</p>

badaniami przesiewowymi NIE są:
identyfikacja chorych za pomocą sporadycznie stosowanych badań lub regularne badania oportunistyczne, które nie są jednocześnie stosowane w całym systemie opieki zdrowotnej
nadzór epidemiologiczny, tj. programy mające na celu „obserwację” określonych zdarzeń, takich jak ogniska epidemiczne, zmiany w zachorowalności, grupy dużego ryzyka lub monitorowanie chorób zakaźnych

RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 2. Badania przesiewowe: definicja, typy badań przesiewowych, strategie i umiejscowienie¹¹²

4. Postępowanie diagnostyczne w migotaniu przedsionków

TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 4. Kwestionariusze do oceny QoL i objawów

Kwestionariusz	Opis QoL / objawy – oceniane w rejestrach	Używany w RCT dotyczących ablacji i AAD	Zalety	Wady
SF-36 (Short Form Health Survey) ^{113,114}	QoL. Składowe fizyczne i psychiczne: 8 równorzędnych skal (0–100): witalność, funkcjonowanie fizyczne, dolegliwości bólowe, ogólne postrzeganie zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne, zdrowie psychiczne	Forleo, ¹¹⁵ DiBiase, ¹¹⁶ Wilber, ¹¹⁷ Jais, ¹¹⁸ Wazni, ¹¹⁹ Walfridsson, ¹²⁰ Singh, ¹²¹ AFFIRM, ¹²² Carlsson, ¹²³ Grönefeld, ¹²⁴ Hagens, ¹²⁵ Kochhäuser, ¹²⁶ Blomstrom-Lundqvist, ¹²⁷ Malmberg ¹²⁸	zwalidowany w kilku stanach chorobowych	wartość dla badań oceniających opłacalność nie jest znana
EQ-5D (EuroQol Five Dimensions Questionnaire)	QoL. Pięć mierników dotyczących stanu zdrowia: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort, lęk/depresja; odpowiedzi w skali 3- lub 5-stopniowej; ogólny stan zdrowia oceniany za pomocą wizualnej skali analogowej (EQ-VAS); EuroHeart Survey ¹²⁹	Morillo, ¹³⁰ Walfridsson, ¹²⁰ Mortsel ¹³¹	zwalidowany w kilku stanach chorobowych, długość życia skorygowana o jego jakość na potrzeby analiz opłacalności kosztowej	
kwestionariusze dotyczące AF				
AFEQT (AF effect on Quality of Life Survey) ¹³²	20 pkt: 4 dotyczące objawów związanych z AF, 8 codziennego funkcjonowania, 6 leczenia AF; 7-stopniowa skala Likerta; ORBIT-AF, ⁷³ ORBIT-AF ¹³³		prosty, koreluje z klasą EHRA, porównany z AFSS	ograniczona walidacja
AF-Qo (Quality of Life Questionnaire for Patients with AF) ¹³⁴	18 pkt na temat aktywności psychicznej, fizycznej, seksualnej; 5-stopniowa skala Likerta	Mont ¹³⁵	prosty, zwalidowany porównany z SF-36	ograniczona walidacja

TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 4. Kwestionariusze do oceny QoL i objawów, cd.

Kwestionariusz	Opis QoL/objawy – oceniane w rejestrach	Używany w RCT dotyczących ablacji i AAD	Zalety	Wady
kwestionariusze dotyczące AF				
SCL/AF-SC (Arrhythmia-Related Symptom Checklist)	16 pkt; częstość/nasilenie objawów AF	Wilber, ¹¹⁷ Jais, ¹¹⁸ Singh, ¹²¹ AFFIRM, ¹²² Kochhäuser ¹²⁶	obszernie zwalidowany, porównany z SF-36	czasochłonny, zastosowanie?
ASTA (Arrhythmia Specific Questionnaire in Tachycardia and Arrhythmia) ¹³⁶	liczba epizodów AF, średni czas trwania epizodu w ciągu ostatnich 3 mies.; 8 objawów, 2 objawy powodujące niepełnosprawność, każdy z punktacją 1–4 pkt	Walfridsson ¹²⁰	prosty, zwalidowany z listą kontrolną objawów, EQ-5D, SF-36	1 badanie walidacyjne
CCS SAF (Canadian Cardiovascular Society Severity of Atrial Fibrillation Scale) ¹³⁷	jak skala EHRA: 0 – brak objawów, I – objawy AF minimalnie wpływające na QoL pacjenta, II – objawy AF w niewielkim stopniu wpływające na QoL pacjenta, III – objawy mające umiarkowany wpływ na QoL pacjenta, IV – objawy AF znacząco wpływające na QoL pacjenta		prosty, zwalidowany z SF-36 i AFSS	słaba korelacja; subiektywna ocena obciążenia AF; niezbyt specyficzny dla AF
AFSS (University of Toronto Atrial Fibrillation Severity Scale) ¹³⁸	10 pkt dotyczących częstotliwości, czasu trwania, ciężkości AF; 7-stopniowa skala Likerta; RECORD-AF ¹³⁹	Singh, ¹²¹ Vermond, ⁷⁶ De With ¹¹⁴	zwalidowany, porównany z CCS SAF i AFEQT	czasochłonny, zastosowanie?
MAFSI (Mayo AF Specific Symptom Inventory) ¹⁴⁰	10 pkt dotyczących częstotliwości/ciężkości objawów AF. 5-punktowa/3-punktowa skala Likerta		zwalidowany w badaniach oceniających ablacje AF	ograniczona walidacja zewnętrzna; SF-36
EHRA (European Heart Rhythm Association) ⁹⁶	skala EHRA 4: I – brak objawów, II – łagodne objawy niewpływające na codzienną aktywność, III – poważne objawy wpływające na codzienną aktywność, oraz IV – objawy powodujące niepełnosprawność, uniemożliwiające codzienną aktywność; ORBIT-AF, ¹³³ EORP-AF pilot survey, ¹⁴¹ PREFER in AF registry ¹⁴²	Blomstrom-Lundqvist, ¹²⁷ Mortzell, ¹³¹ Malmberg ¹²⁸	prosty	ograniczona walidacja; umiarkowana korelacja z AFEQT ^{73,96} EQ-5D-5L, PACT-Q ⁹⁷
SAS (Specific Activity Scale)	20 pkt – mierzy subiektywną wydolność funkcjonalną, ocena w skali od 0 do 80 pkt	Singh ¹²¹		
SSQ, Symptom Severity Score	SSQ 5; objawy związane z AF oceniane w skali od 1 do 5 pkt	Oral, ¹⁴³ Mortzell, ¹³¹ Malmberg ¹²⁸	prosty	ograniczona walidacja
AFS/B (Atrial Fibrillation Symptom/Burden) ¹⁴⁴	8 pytań dotyczących objawów w życiu codziennym; skala AFS od 0 do 40 pkt; 6 pytań dotyczących obciążenia AF, chorób i korzystania z opieki zdrowotnej		prosty	powtarzalny, koreluje ze standardowymi miarami jakości życia
AF6 (Atrial fibrillation questionnaire) ^{145,146}	6 pytań specyficznych dla choroby, ocenianych w skali Likerta od 0 do 10 pkt	Bjorkenheim ¹⁴⁷	prosty	koreluje z SF-36 i AFSS

Skróty: AAD – lek antyarytmiczny, AF – migotanie przedsionków, EORP-AF – EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation, ORBIT-AF – Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation, QoL – jakość życia, RCT – badanie kliniczne z randomizacją, RECORD-AF – Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation, PREFER in AF – PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation

5. Narzędzia technologiczne wspomagające leczenie migotania przedsionków

TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 5. Badania dotyczące narzędzi decyzyjnych i aplikacji dostępnych dla pracowników ochrony zdrowia

Autor, rok, kraj(e)	Badana populacja	Projekt badania	Cel badań	Interwencja(e)/ narzędzie	Komparator	Oceniane parametry	Wyniki	Inne ważne informacje
Thomson i wsp. 2007 UK ¹⁴⁸	109 pacjentów, śr. wiek 73 lata, 44,3% kobiet	RCT	leczenie przeciwzakrzepowe	CDSS zastosowany jako narzędzie do wspólnego podejmowania decyzji	dokumenty wytycznych	konflikty decyzyjne	mniejszy konflikt decyzyjny przy użyciu CDSS	pacjenci z grupy CDSS rzadziej rozpoczynali stosowanie warfaryny
DARTS-II								
Rosier i wsp. 2016, Francja ⁴⁹ AKENATON	60 pacjentów	analiza retrospektywna	automatyczna klasyfikacja alertów AF otrzymanywnych zdalnie ze stałych rozruszników serca	AI automatycznie zastosowana w celu filtrowania alertów AF na podstawie ich znaczenia medycznego	-	odpowiednia klasyfikacja zdalnych alertów AF	właściwa klasyfikacja alertów AF w 98%	zmniejszenie o 84% obciążenia pracą w zakresie zdalnego monitorowania alertów AF
Eckman i wsp. 2016 USA & UK ¹⁵⁰ AFDST	1493 pacjentów, śr. wiek 70 lat, 44% kobiet	RCT	leczenie przeciwzakrzepowe	AFDST	praktyki kontrolne	odsetek pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo niezgodnie z zaleceniami AFDST	odsetek niezgodnych terapii zmniejszył się istotnie w ciągu 1 roku	w analizach bez stratyfikacji interwencja nie przyniosła znaczącej poprawy w zakresie zgodności stosowania leczenia przeciwzakrzepowego
Eckman i wsp. 2018 USA ¹⁵¹ AFSDM	76 pacjentów, śr. wiek 65,7 lat, 35% kobiet	obserwacyjne	wspólne podejmowanie decyzji	AFSDM	-	poprawa w zakresie konfliktów decyzyjnych wraz z implementacją AFSDM	istotne zmniejszenie konfliktów decyzyjnych	AFSDM istotnie poprawiło wiele miar jakości podejmowania decyzji, prowadząc do poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich i satysfakcji pacjentów
Karlsson i wsp. 2018 Szwecja ⁵² CDS-AF	13 379	RCT	zapobieganie udarowi mózgu	CDS w zapobieganiu udarowi mózgu	grupa kontrolna	przestrzeżenie wytycznych dotyczących zapobiegania udarom mózgu	CDS zwiększyło przestrzeganie wytycznych dotyczących OAC u pacjentów z AF	stwierdzono umiarkowane korzyści płynące z CDS

Skróty: AF – migotanie przedsionków, AFDST – narzędzie wspomagania decyzji w migotaniu przedsionków (Atrial Fibrillation Decision Support Tool), AFSDM – wspólne narzędzie decyzyjne w migotaniu przedsionków (Atrial Fibrillation Shared Decision-Making tool), AI – sztuczna inteligencja, CDS – wsparcie decyzji klinicznych, CDS-AF – Clinical Decision Support for Atrial Fibrillation, CDSS – komputerowy system wspomagania decyzji, DARTS – Decision Analysis in Routine Treatment Study, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwym, RCT – badanie kliniczne z randomizacją

TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 6. Narzędzia decyzyjne i aplikacje dostępne dla pracowników ochrony zdrowia

Cel	Narzędzia decyzyjne lub aplikacje
informacje o AF	ESC/CATCH-ME Healthcare Professional App, ¹⁵³ mAFA ¹⁵⁴
ocena objawów AF	ESC/CATCH-ME Healthcare Professional App, ¹⁵³ mAFA ¹⁵⁴
wsparcie decyzji klinicznych	ESC/CATCH-ME Healthcare Professional App, ¹⁵³ DARTS II, ¹⁴⁸ IMPACT-AF, ¹⁵⁵ mAFA ¹⁵⁴
ocena ryzyka udaru mózgu	AKENATON, ¹⁴⁹ AFSDM ^{150,151} , CDS-AF, ¹⁵² mAFA ¹⁵⁴
monitorowanie przestrzegania i skuteczności leczenia	AFSDM, ^{150,151} CDS-AF, ¹⁵² mAFA ¹⁵⁴

Skróty: AF – migotanie przedsionków, AFSDM – wspólne narzędzie decyzyjne w migotaniu przedsionków (Atrial Fibrillation Shared Decision Making tool), App – aplikacja, CATCH-ME – Characterising AF by Translating its Causes into Health Modifiers in the Elderly, CDS-AF – Clinical Decision Support for Atrial Fibrillation, DARTS – Decision Analysis in Routine Treatment Study, ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, IMPACT-AF – Integrated Management Program Advancing Community Treatment of Atrial Fibrillation, mAFA – aplikacja mobilna AF

6. Zalety zintegrowanego postępowania u pacjentów z migotaniem przedsionków

TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 7. Badania oceniające zintegrowane postępowanie w migotaniu przedsionków w porównaniu z opieką standardową

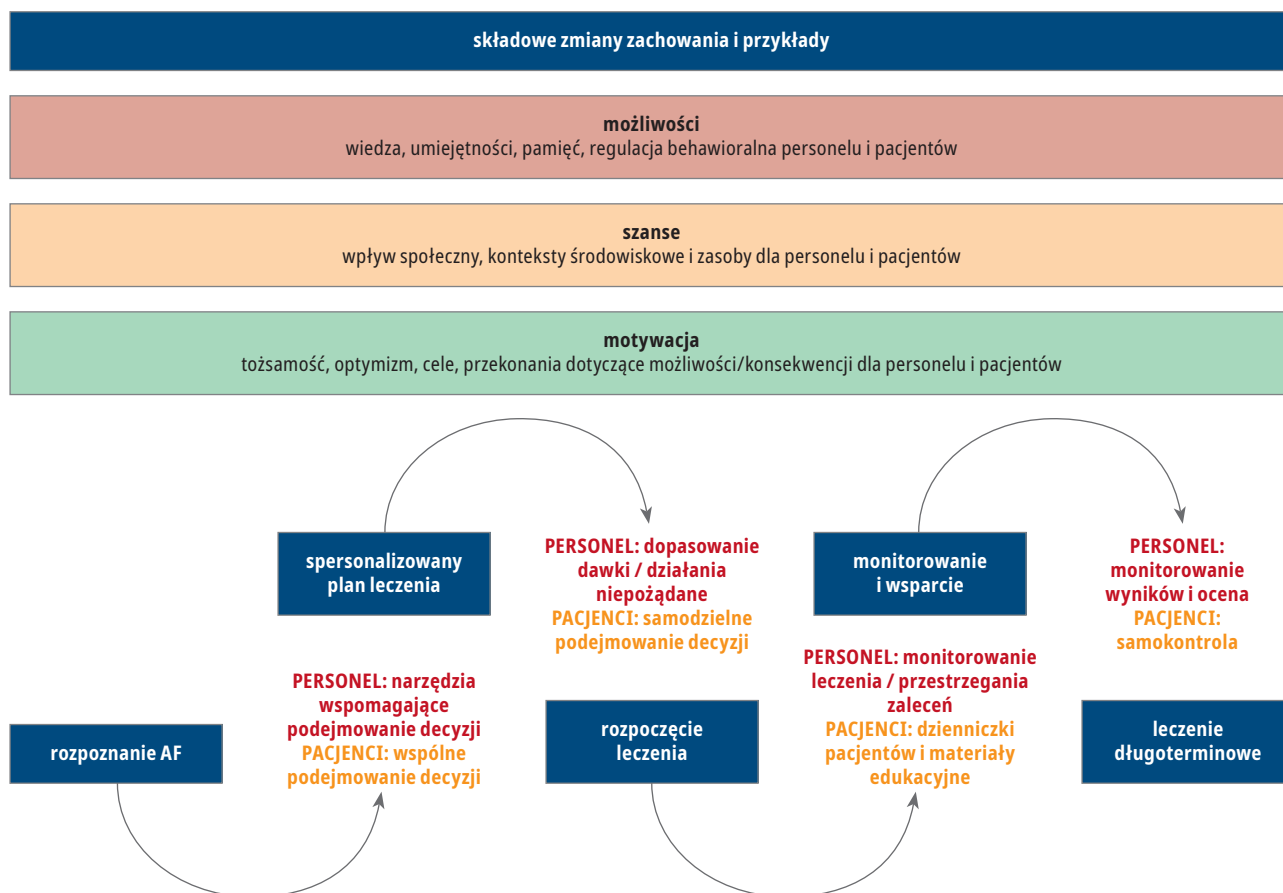
Autor, rok, kraj	Projekt badania, populacja i umiejscowienie	Interwencja	Komparator	Oceniane parametry i wyniki
Cox i wsp., 2020, ¹⁵⁶ Kanada IMPACT-AF	RCT: 1133 pacjentów, śr. wiek 72 lata; 432 (39,1%) kobiety podstawowa opieka zdrowotna z podziałem na praktyki miejskie i wiejskie obserwacja po 12 mies.	CDSS obejmujący system monitorowania lekarza oparty na wytycznych i opcjonalny system samokontroli pacjenta (n = 590)	opieka standardowa (n = 543)	skuteczność: złożony punkt końcowy obejmujący nieplanowane wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizację z powodu chorób układu krążenia 20,0% vs 23,9% (CDSS vs opieka standardowa) HR 1,06 (95% CI 0,77–1,47); p = 0,71 bezpieczeństwo: duże krwawienie ISTH 1,3% vs 1,3% (CDSS vs opieka standardowa) HR 1,04 (95% CI 0,38–2,88); p = 0,94
Wijtvliet i wsp., 2019, ¹⁵⁷ Holandia	RCT: 1375 pacjentów, śr. wiek 64 lata; 460 (34%) kobiet opieka prowadzona przez pielęgniarkę vs opieka standardowa	wyspecjalizowane pielęgniarki korzystające z CDSS w porozumieniu z kardiologiem (n = 671)	opieka standardowa (n = 683)	pierwszorzędowy punkt końcowy: złożony ze zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i przyjęć do szpitala z przyczyn sercowo-naczyniowych 9,7% rocznie vs 11,6% rocznie (opieka pielęgniarska vs opieka standardowa) HR 0,85 (95% CI 0,69–1,04); p = 0,12
Vinereanu i wsp., 2017, ¹⁵⁸ Argentyna, Brazylia, Chiny, Indie, Rumunia IMPACT-AF	klasterowe RCT: 2281 pacjentów, śr. wiek 70 lat; 1079 (47,3%) kobiet okres obserwacji 12 mies. instytuty badawcze lub szpitale uniwersyteckie	edukacja pacjentów i pracowników ochrony zdrowia, z regularnym monitorowaniem i informacją zwrotną dla pracowników ochrony zdrowia (n = 1184)	opieka standardowa (n = 1092)	zmiana odsetka pacjentów leczonych OAC po 1 roku interwencja: z 68% do 80% opieka standardowa: z 64% do 67% OR 3,28 (95% CI 1,67–6,44) dla stosowania OAC pomiędzy grupami
Carter i wsp., 2016, ¹⁵⁹ Kanada	badanie „przed i po”: 433 pacjentów, nowo rozpoznane AF, śr. wiek 64 lata; 44% kobiet okres obserwacji ≥12 miesięcy oddział ratunkowy (faza „przed”) szpital III stopnia referencyjności (faza „po”)	faza „po” (listopad 2011 – wrzesień 2013): prowadzona przez pielęgniarki, nadzorowana przez lekarza poradnia AF (n = 185); sesje edukacji grupowej na temat objawów, badań i leczenia AF	faza „przed” (styczeń 2009 – październik 2011): ścieżka standardowej opieki w leczeniu AF (n = 228)	punkt końcowy obejmujący zgon, hospitalizację z przyczyn sercowo-naczyniowych i wizyty na oddziale ratunkowym związane z AF: 17,3% vs 26,2% (interwencja vs opieka standardowa) OR 0,71 (95% CI 0,59–1,00); p = 0,049
Stewart i wsp., 2015, ¹⁶⁰ Australia SAFETY	RCT: 335 pacjentów, śr. wiek 72 lata, 161 (48,1%) kobiet śr. okres obserwacji: 30 mies. hospitalizowani z powodu AF	wizyta domowa, monitorowanie metodą Holtera (7–14 dni po wypisie) przez pielęgniarkę kardiologiczną, przedłużona obserwacja, w razie potrzeby wsparcie MDT (n = 168)	opieka standardowa (n = 167)	rozważane pierwszorzędowe punkty końcowe: zgon lub nieplanowana ponowna hospitalizacja 76% vs 82% (interwencja vs opieka standardowa) HR 0,97 (95% CI 0,76–1,23); p = 0,85

TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 7. Badania oceniające zintegrowane postępowanie w migotaniu przedsionków w porównaniu z opieką standardową, cd.

Autor, rok, kraj	Projekt badania, populacja i umiejscowienie	Interwencja	Komparator	Oceniane parametry i wyniki
Hendriks i wsp., 2012, ¹⁶¹ Holandia	RCT: 712 pacjentów, śr. wiek 67 lat, 294 (41,3%) kobiety śr. okres obserwacji: 22 mies. przychodnia przy 1 szpitalu	opieka nad pacjentami z AF prowadzona przez pielęgniarkę (n = 356), obejmująca oprogramowanie wspomagające podejmowanie decyzji, oparte na wytycznych klinicznych i nadzorowana przez kardiologa	opieka standardowa (n = 356) tylko kardiolog	pierwszorzędowy punkt końcowy: złożony z hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych 14,3% vs 20,8% (opieka pielęgniarska vs opieka standardowa) HR 0,65 (95% CI 0,45 0,93); p = 0,017 skorygowany HR 0,63 (95% CI 0,44 0,90)

Skróty: AF – migotanie przedsionków, CDSS – komputerowy system wspomagania decyzji, CI – przedział ufności, HR – hazard względny, IMPACT-AF – Integrated Management Program Advancing Community Treatment of Atrial Fibrillation, ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis, MDT – zespół multidyscyplinarny, n – liczba pacjentów z dostępnymi danymi, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy, OR – iloraz szans, RCT – badanie kliniczne z randomizacją, SAFETY – Standard versus Atrial Fibrillation-specific Management Strategy

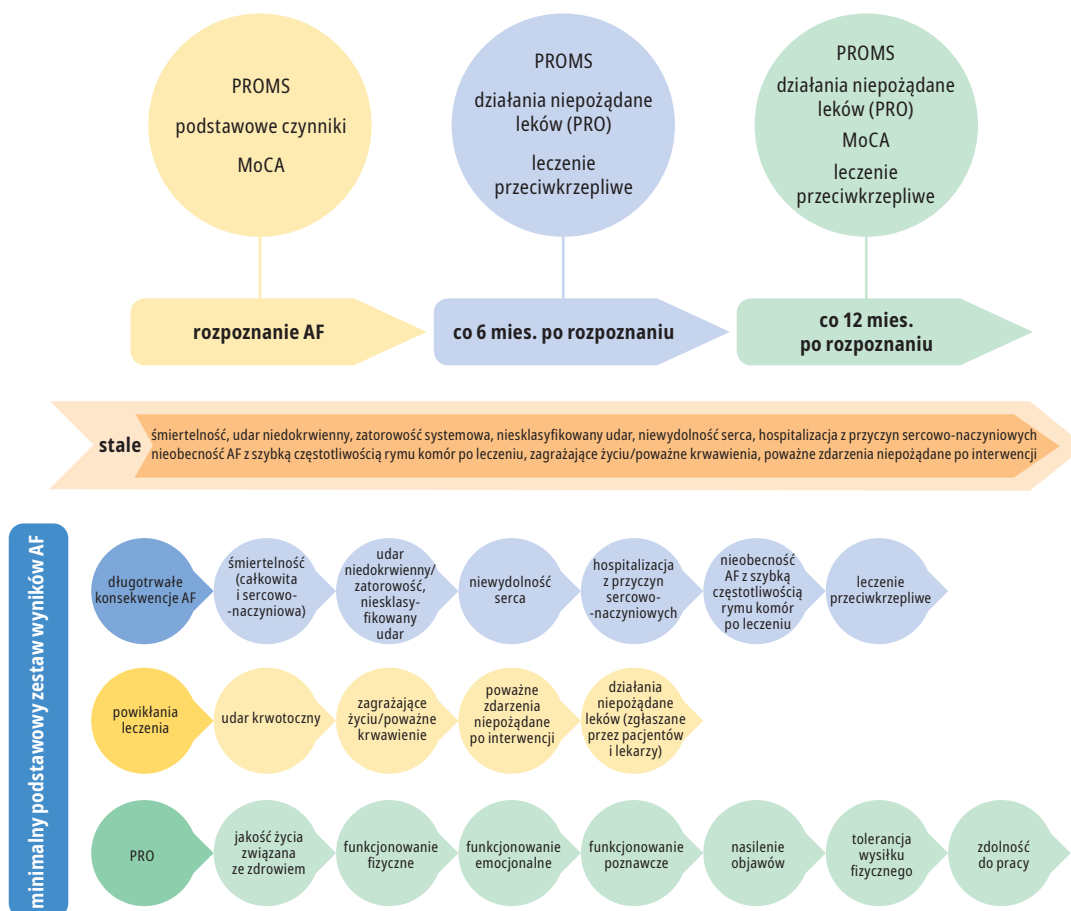
7. Środki (lub podejścia do) wdrażania zintegrowanego postępowania



RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 3. Model COM-B (Capability Opportunity Motivation and Behavior – możliwości, szanse, motywacja i zachowania) zastosowany do opracowania kompleksowej, zintegrowanej strategii interwencyjnej w leczeniu pacjentów z AF. Aby zaprojektować kompleksowe, zintegrowane strategie interwencji w leczeniu AF, można wykorzystać Koło Zmian Zachowań Michie i wsp.¹⁶² i związaną z nim teorię w celu ułatwienia standaryzowanej identyfikacji sposobów zmiany zachowania wymaganych do wdrożenia aktualnych dowodów naukowych. Przy dostosowywaniu i wdrażaniu ścieżek postępowania w AF należy wziąć pod uwagę kontekstowe kwestie możliwości, szans i motywacji zarówno personelu, jak i pacjentów

Skróty: AF – migotanie przedsionków

8. Wyniki leczenia zgłaszane przez pacjentów



RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 4. Minimalny podstawowy zestaw wyników AF i harmonogram ich gromadzenia³⁸²

Skróty: AF – migotanie przedsionków, MoCA – Montreal Cognitive Assessment, PRO – wynik zgłaszany przez pacjenta, PROMS – pomiary wyników zgłaszane przez pacjentów (zob. pełny tekst: Seligman W.H. i wsp., 2020; Eur Heart J.)

TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 8. Dane z badań klinicznych dotyczących NOAC

RCT typu <i>non-inferiority</i> , oceniające bezpieczeństwo i skuteczność NOAC w porównaniu z warfaryną ¹¹¹	RE-LY ¹⁶³		ROCKET AF ¹⁶⁴		ARISTOTLE ¹⁶⁵		ENGAGE AF-TIMI 48 ¹⁶⁶			
	warfaryna n = 6022	dabigatran 150 n = 6076	dabigatran 110 n = 6015	warfaryna n = 7133	rywaroksaban n = 7131	warfaryna n = 9081	apiksaban n = 9120	warfaryna n = 7036	edoksaban 60 n = 7035	edoksaban 30 n = 7034
udar mózgu / zatorowość systemowa	1,72	1,12 (0,65; 0,52–0,81; p dla braku niższości i dla wyższości leczenia <0,001)	1,54 (0,89; 0,73–1,09; p dla braku niższości leczenia <0,001)	2,40	2,1 (0,88; 0,75–1,03; p dla braku niższości leczenia <0,001, p dla wyższości leczenia = 0,12)	1,60	1,27 (0,79; 0,66–0,95; p <0,001 dla braku niższości leczenia, p = 0,01 dla wyższości leczenia)	1,80	1,57 (0,87; 0,73–1,04; p <0,001 dla braku niższości leczenia, p = 0,08 dla wyższości leczenia)	2,04 (1,13; 0,96–1,34; p = 0,005 dla braku niższości leczenia, p = 0,10 dla wyższości leczenia)
udar niedokrwienny mózgu	1,22	0,93 (0,76; 0,59–0,97; p = 0,03)	1,34 (1,10; 0,88–1,37; p = 0,42)	1,42	1,34 (0,94; 0,75–1,17; p = 0,581)	1,05	0,97 (0,92; 0,74–1,13; p = 0,42)	1,25	1,25 (1,00; 0,83–1,19; p = 0,97)	1,77 (1,41; 1,19–1,67; p <0,001)
udar krwotoczny mózgu	0,38	0,10 (0,26; 0,14–0,49; p <0,001)	0,12 (0,31; 0,17–0,56; p <0,001)	0,44	0,26 (0,59; 0,37–0,93; p = 0,024)	0,47	0,24 (0,51; 0,35–0,75; p <0,001)	0,47	0,26 (0,54; 0,38–0,77; p <0,001)	0,16 (0,33; 0,22–0,50; p <0,001)
poważne krwawienia	3,61	3,40 (0,94; 0,82–1,08; p = 0,41)	2,92 (0,80; 0,70–0,93; p = 0,003)	3,45	3,60 (1,04; 0,90–2,30; p = 0,58)	3,09	2,13 (0,69; 0,60–0,80; p <0,001)	3,43	2,75 (0,80; 0,71–0,91; p <0,001)	1,61 (0,47; 0,41–0,55; p <0,001)
krwawienia wewnętrzne	0,77	0,32 (0,42; 0,29–0,61; p <0,001)	0,23 (0,29; 0,19–0,45; p <0,001)	0,74	0,49 (0,67; 0,47–0,93; p = 0,02)	0,80	0,33 (0,42; 0,30–0,58; p <0,001)	0,85	0,39 (0,47; 0,34–0,63; p <0,001)	0,26 (0,30; 0,21–0,43; p <0,001)
poważne krwawienia z przewodu pokarmowego	1,09	1,60 (1,48; 1,19–1,86; p <0,001)	1,13 (1,04; 0,82–1,33; p = 0,74)	1,24	2,00 (1,61; 1,30–1,99; p <0,001)	0,86	0,76 (0,89; 0,70–1,15; p = 0,37)	1,23	1,51 (1,23; 1,02–1,50; p = 0,03)	0,82 (0,67; 0,53–0,83; p <0,001)
zawał serca	0,64	0,81 (1,27; 0,94–1,71; p = 0,12)	0,82 (1,29; 0,96–1,75; p = 0,09)	1,12	0,91 (0,81; 0,63–1,06; p = 0,12)	0,61	0,53 (0,88; 0,66–1,17; p = 0,37)	0,75	0,70 (0,94; 0,74–1,19; p = 0,60)	0,89 (1,19; 0,95–1,49; p = 0,13)
zgon z dowolnej przyczyny	4,13	3,64 (0,88; 0,77–1,00; p = 0,051)	3,75 (0,91; 0,80–1,03; p = 0,13)	2,21	1,87 (0,85; 0,70–1,02; p = 0,07)	3,94	3,52 (0,89; 0,80–0,99; p = 0,047)	4,35	3,99 (0,92; 0,83–1,01; p = 0,08)	3,80 (0,87; 0,79–0,96; p = 0,006)

Skróty: ARISTOTLE – Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, ENGAGE AF-TIMI 48 – Effective aNticoagulation with factor XA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48, HR – hazard względny, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K, RCT – badanie kliniczne z randomizacją, RE-LY – Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, ROCKET-AF – Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation, RR – ryzyko względne

TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 9. Farmakologia kliniczna NOAC

	Dabigatran ^{163,167,168}	Rywaroksaban ^{164,169-171}	Apiksaban ¹⁶⁹	Edoksaban ^{166, 169, 172-174}	
mechanizm działania	doustny bezpośredni odwracalny kompetencyjny antagonistą trombiny	doustny bezpośredni odwracalny kompetencyjny antagonistą czynnika Xa	doustny bezpośredni odwracalny kompetencyjny antagonistą czynnika Xa	doustny bezpośredni odwracalny kompetencyjny antagonistą czynnika Xa	
substrat P-gp	tak	tak	tak	tak	
substrat CYP3A4	nie	tak (~25%)	tak (~25%)	nie (~4%)	
metabolizm	koniugacja z kwasem glukuronowym	CYP3A4, CYP2J2	CYP3A4/5, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2J2	CYP3A4/5	
biodostępność (%)	3–7%	15 mg/20 mg; 66% bez pokarmu, 80–100% z pokarmem	50%	62%	
prolek	tak	nie	nie	nie	
czas do uzyskania maksymalnego stężenia [h]	3	2–4	3	1–2	
czas półtrwania [h]	12–17	5–9 (osoby młode)	12	10–14	
wydalanie nierenkowe/ nerkowe wchłoniętej dawki (%)	35%	95%	87%	55%	
usuwanie podczas dializ (%)	50–60% (częściowo ulegający dializie)	N.A. (częściowo ulegający dializie)	14% (częściowo ulegający dializie)	N.A. (częściowo ulegający dializie)	
wydalanie nierenkowe/ nerkowe wchłoniętej dawki (%)	20%/80%	65%/35%	73%/27%	50%/50%	
metabolizm wątrobowy: udział CYP3A4	nie	tak (eliminacja wątrobowa 18%)	tak (eliminacja, umiarkowany udział [25%])	minimalna (<4% eliminacji)	
wchłanianie z pokarmem	bez wpływu	wzrost o 39%	bez wpływu	wzrost o 6–22%, minimalny wpływ na narażenie	
wchłanianie z H2B/PPI/ wodorotlenkiem Al-Mg	zmniejszony AUC (od –12 do 30%), nieistotne klinicznie	bez wpływu	bez wpływu	bez wpływu	
azjatyckie pochodzenie etniczne	+25%	bez wpływu	bez wpływu	bez wpływu	
kategoria eGFR	>95 ml/min	2 × 150 mg	20 mg	2 × 5 mg / 2 × 2,5 mg (zasady redukcji dawki – zob. poniżej)	60 mg (stosować ostrożnie u pacjentów podwyższoną funkcją nerek)
	50–94 ml/min				60 mg (zasady redukcji dawki – zob. poniżej)
	30–49 ml/min	2 × 150 mg / 2 × 110 mg (duże ryzyko krwawienia)	15 mg		30 mg (zasady redukcji dawki – zob. poniżej)
	15–29 ml/min	nie stosować	15 mg (zachować ostrożność)	2 × 2,5 mg (zachować ostrożność)	30 mg (zachować ostrożność)
	dializy	nie stosować	nie stosować	nie stosować	nie stosować
klasyfikacja Childa i Pugh	A	nie jest wymagana redukcja dawki	nie jest wymagana redukcja dawki	nie jest wymagana redukcja dawki	nie jest wymagana redukcja dawki
	B	zachować ostrożność	nie stosować	zachować ostrożność	zachować ostrożność
	C	nie stosować	nie stosować	nie stosować	nie stosować

TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 9. Farmakologia kliniczna NOAC, cd.

	Dabigatran ^{163,167,168}	Rywaroksaban ^{164,169-171}	Apiksaban ¹⁶⁹	Edoksaban ^{166, 169, 172-174}
zmniejszenie dawki w wybranych pacjentów	wiek ≥80 lat	rywaroksaban 15 mg 1 × dz., jeżeli CrCl 30–49 ml/min	apiksaban 2,5 mg 2 × dz, jeżeli występują ≥2 z następujących czynników: wiek ≥80 lat, masa ciała ≤60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy ≥1,5 mg/dl (133 µmol/l)	dawka edoksabanu zmniejszona z 60 do 30 mg 1 × dz. oraz z 30 do 15 mg 1 × dz., jeżeli występują dowolne z następujących czynników: CrCl 30–50 ml/min, masa ciała ≤60 kg lub jednocześnie stosowanie werapamilu, chinidyny lub dronedaronu
oczekiwane stężenie NOAC w osoczu u pacjentów leczonych z powodu AF (w oparciu o dTT/ECA dla dabigatranu oraz aktywność anty-FXa dla inhibitorów Xa) ^a				
oczekiwany przedział stężeń w osoczu na szczycie działania dla standardowej dawki (ng/ml)	64–443	184–343	69–321	91–321
oczekiwany przedział stężeń w osoczu przed podaniem następczej dawki dla standardowej dawki (ng/ml)	31–225	12–137	34–230	31–230
spodziewany wpływ NOAC na standardowe testy krzepnięcia ^a				
PT	↑	↑↑(↑)	(↑)	↑(↑)
aPTT	↑↑(↑)	↑	(↑)	↑
ACT	↑(↑)	↑	↑	↑
TT	↑↑↑↑	–	–	–

a Zakresy wskazują percentyle P5/95 dla dabigatranu, rywaroksabanu i apiksabanu oraz przedziały międzykwartylowe dla edoksabanu.

Skróty: ACT – aktywowany czas krzepnięcia, aPTT – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, AUC – obszar pod krzywą, CrCl – klirens kreatyniny, eGFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K, PT – czas protrombinowy, TT – czas trombinowy

10. Powikłania związane z zabiegiem przezcewnikowej ablacji migotania przedsionków

TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 10. Powikłania związane z zabiegiem przezcewnikowej ablacji AF

Powikłanie	Częstość występowania	Czas występowania	Objawy	Diagnostyka	Opcje postępowania
zgon związany z procedurą	<0,1–0,4%				
zagrożające życiu					
sercowo-naczyniowe					
perforacja serca/ tamponada	0,5–1,3%	wczesne/późne	ból w klatce piersiowej, zawroty głowy, omdlenie, niedociśnienie	echokardiografia	perikardiocenteza; drenaż chirurgiczny
zwężenie/zamknięcie tętnicy wieńcowej	0–0,07%		ból w klatce piersiowej, duszność	koronarografia	przeszkórna angioplastyka wieńcowa
zapalenie osierdzia	0–3,1%	wczesne	ból w klatce piersiowej, gorączka	wywiad, EKG, OB, echokardiografia	niesteroidowe leki przeciwzapalne, kolchicina, sterydy
zespół sztywnego lewego przedsionka	<1,5%	wczesne	duszność, zastoinowa niewydolność serca	echokardiografia, cewnikowanie serca	diuretyki
istotna bradykardia	0,1–0,4%	wczesne	duszność, nietolerancja wysiłku, zawroty głowy, omdlenia	wywiad, EKG	wszczepienie kardiostymulatora

TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 10. Powikłania związane z zabiegiem przezcewnikowej ablacji AF, cd.

Powikłanie	Częstość występowania	Czas występowania	Objawy	Diagnostyka	Opcje postępowania
sercowo-naczyniowe					
uszkodzenie zastawki mitralnej	<0,1%	wczesne	ostra duszność, <i>tachypnoe</i> ; bezobjawowo	echokardiografia	delikatne manipulacje cewnikiem, zabieg chirurgiczny
zator powietrzny tętnicy wieńcowej	<1% (0,1–0,2%)	wczesne	ból w klatce piersiowej, niedociśnienie	bez diagnostyki lub koronarografia	terapia wspomagająca (płyny, tlen, pochylenie głowy, tlen hiperbaryczny)
neurologiczne					
bezobjawowa zatorowość mózgowia	2–10,5%	wczesne	bezobjawowo	MRI mózgu	bez leczenia
uszkodzenie popromienne	<0,1%	wczesne i późne	uszkodzenia skóry, nowotwory, wady genetyczne	bez diagnostyki	terapia wspomagająca (rzadko przeszczep skóry)
udar mózgu	0,1–0,6%	wczesne i późne	objawy neurologiczne	CT/MRI mózgu, angiografia tętnic mózgowych	tromboliza, angioplastyka
przemijający napad niedokrwienny	0,2–0,4%	wczesne	objawy neurologiczne	CT/MRI mózgu, angiografia tętnic mózgowych	leczenie przeciwkrzepliwie
trwałe uszkodzenie nerwu przeponowego	0–0,4%	wczesne i późne	duszność	RTG klatki piersiowej, test „wciągnięcia powietrza” (<i>sniff test</i>)	terapia wspomagająca
ze strony przewodu pokarmowego					
uszkodzenie przełyku	0,1–20%	wczesne	zaburzenia połykania	endoskopia	inhibitory pompy protonowej
upośledzona motoryka żołądka / skurcz odźwiernika	0–23,8%	wczesne	wczesne uczucie sytości, nudności, wzdęcia	endoskopia, pasaż przewodu pokarmowego, badanie opróżniania żołądka	metoklopramid, ewentualnie erytromycyna <i>i.v.</i>
przetoka lub perforacja przełyku	0–0,15%	późne	gorączka, ból w klatce piersiowej, dysfagia, objawy neurologiczne, krwawe wymioty	CT/MRI klatki piersiowej; należy unikać endoskopii z insuflacją powietrza	naprawa chirurgiczna, stenty pokrywane, wsparcie kliniczne (żywienie dojelitowe, antybiotyki)
naczyniowe/obwodowe					
krwiak lub krwawienie wymagające ewakuacji lub transfuzji	0,4–3,9%	wczesne	ból pachwiny w miejscu dostępu naczyniowego, miejscowy obrzęk	USG naczyń, CT	leczenie zachowawcze, transfuzja, zabieg przezskórny, zabieg chirurgiczny
przetoka tętniczo-żylna	0,4–1,1%	wczesne	ból w pachwinie i obrzęk w miejscu dostępu naczyniowego	USG naczyń, CT	leczenie zachowawcze, transfuzja, zabieg przezskórny, zabieg chirurgiczny
tętniak rzekomy	0,2–1%	wczesne	ból w pachwinie i obrzęk w miejscu dostępu naczyniowego	USG naczyń, CT	leczenie zachowawcze, transfuzja, zabieg przezskórny, zabieg chirurgiczny
płucne					
zwężenie/niedrożność żyły płucnej	0–1,1%	wczesne i późne	uporczywy kaszel, nietypowy ból w klatce piersiowej, krwioplucie, duszność	CT/MRI klatki piersiowej, scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna	angioplastyka, stentowanie, zabieg operacyjny

Skróty: CT – tomografia komputerowa, EKG – elektrokardiogram, *i.v.* – dożylnie, MRI – rezonans magnetyczny, USG – ultrasonografia

TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 11. Skale ryzyka przewidywania nawrotu po ablacji migotania przedsionków³⁸³

	Wiek	Płeć	Wymiar LA	Typ AF	eGFR	EF	CAD	HT	Cukrzyca/ zespół metaboliczny	ERAF	Palenie tytoniu	BMI	Nieskuteczna farmakoterapia	Wydłużony QRS
CHA ₂ DS ₂ -VASC ¹⁷⁵	x	x				x	x	x	x					
Apple ¹⁷⁶	x		x	x	x	x								
DR-FLASH ¹⁷⁷	x	x	x	x	x			x	x					
MB-LATER ¹⁷⁸		x	x	x						x				x
ATLAS ¹⁷⁹	x	x	x	x						x				
CAAP-AF ¹⁸⁰	x	x	x	x			x						x	
BASE-AF ¹⁸¹			x	x						x	x	x		
ALARMEc ¹⁸²			x	x	x	x			x					

Skróty: AF – migotanie przedsionków, ALARMEc – skala obejmująca typ migotania przedsionków, rozmiar lewego przedsionka, niewydolność nerek, zespół metaboliczny, kardiomiopatię, BASE-AF – skala obejmująca wskaźnik masy ciała >28 kg/m² (1), poszerzenie przedsionka >40 mm (1), obecne palenie tytoniu (1), wczesny nawrót (E), czas trwania AF >6 lat (1) i inny niż napadowe typ AF (1), BMI – wskaźnik masy ciała, CAAP-AF – skala obejmująca obecność lub brak choroby wieńcowej, wymiar LA, wiek, obecność przetrwałego lub długotrwałego AF, liczbę nieskutecznych leków antyarytmicznych i płeć żeńską, CAD – choroba wieńcowa, CHA₂DS₂-VASC – skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 lat, cukrzycę, udar mózgu, chorobę naczyń, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską), DR-FLASH – skala obejmująca cukrzycę, dysfunkcję nerek, utracone AF, wymiar LA >45 mm, wiek >65 lat, płeć żeńską i nadciśnienie tętnicze, EF – frakcja wyrzutowa, eGFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego, ERAF – wcześniej nawracające migotanie przedsionków, HT – nadciśnienie tętnicze, LA – lewy przedsionek, MB-LATER – skala obejmująca płeć męską, blok odnogi pęczka Hisa, poszerzenie lewego przedsionka ≥47 mm, typ AF (napadowe, przetrwałe lub długotrwałe przetrwałe) i wcześniej nawracające AF

11. Ocena ryzyka nawrotu migotania przedsionków po ablacji przezcewnikowej

RAMKA UZUPEŁNIAJĄCA 2. Modyfikowalne czynniki ryzyka i wpływ na wyniki ablacji AF

Nadciśnienie tętnicze jest silnym, niezależnym czynnikiem predykcyjnym nawrotu AF po ablacji, zwłaszcza jeśli nie jest kontrolowane.¹⁸³⁻¹⁸⁷ Niewielkie badania oceniające współczulne odnerwienie nerek sugerują, że technika ta może być przydatna do trwałego zmniejszenia BP i zmniejszenia liczby nawrotów po ablacji.¹⁸⁸⁻¹⁹³ Jednak agresywna kontrola BP za pomocą leczenia farmakologicznego nie zmniejszyła częstości nawrotów po ablacji przezcewnikowej,¹⁹⁴ ale czas trwania leczenia w tym badaniu był krótki (0–6 mies. przed zabiegiem i ≤3 mies. po zabiegu). Do zaistnienia odwrotnej przebudowy i poprawy wyników leczenia konieczne może być dłuższe leczenie.^{195,196}

Otyłość jest coraz częściej uznawana za czynnik ryzyka nawrotu AF po ablacji.^{184,197-205} Metaanaliza 16 badań obserwacyjnych (n = 5864) wykazała 13% zwiększenie częstości nawrotów AF po ablacji przypadające na każdy wzrost wskaźnika masy ciała o 5 jednostek (iloraz szans 1,13; 95% przedział ufności 1,06–1,22).²⁰⁵ Te obserwacje zostały później potwierdzone w dużych międzynarodowych kohortach.^{202,203,205} Mniej jest danych na temat wpływu kontroli masy ciała na poprawę wyników przezcewnikowej ablacji AF, ale dane obserwacyjne sugerują, że kontrola masy ciała i innych czynników ryzyka poprawia objawy i przeżycie wolne od arytmii po ablacji AF.²⁰⁶

OSA wiąże się z krótszym czasem przeżycia bez arytmii po ablacji AF, niezależnie od otyłości i wielkości LA.^{197,207-215} U pacjentów z OSA częściej występują triggery spoza żył płucnych i wykazują oni bardziej złożone podłoże arytmii.^{216,217} Jednak wpływ leczenia OSA na wyniki ablacji nie został dobrze określony, a wyniki badań obserwacyjnych są sprzeczne.^{197,207,211,212,214,215,218} Potrzebne są RCT w kontekście przezcewnikowej ablacji AF. W odniesieniu do kardiowersji elektrycznej nie stwierdzono istotnych korzyści u pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych.²¹⁹

Skróty: AF – migotanie przedsionków, BP – ciśnienie tętnicze, LA – lewy przedsionek, OSA – obturacyjny bezdech w czasie snu, RCT – badanie kliniczne z randomizacją

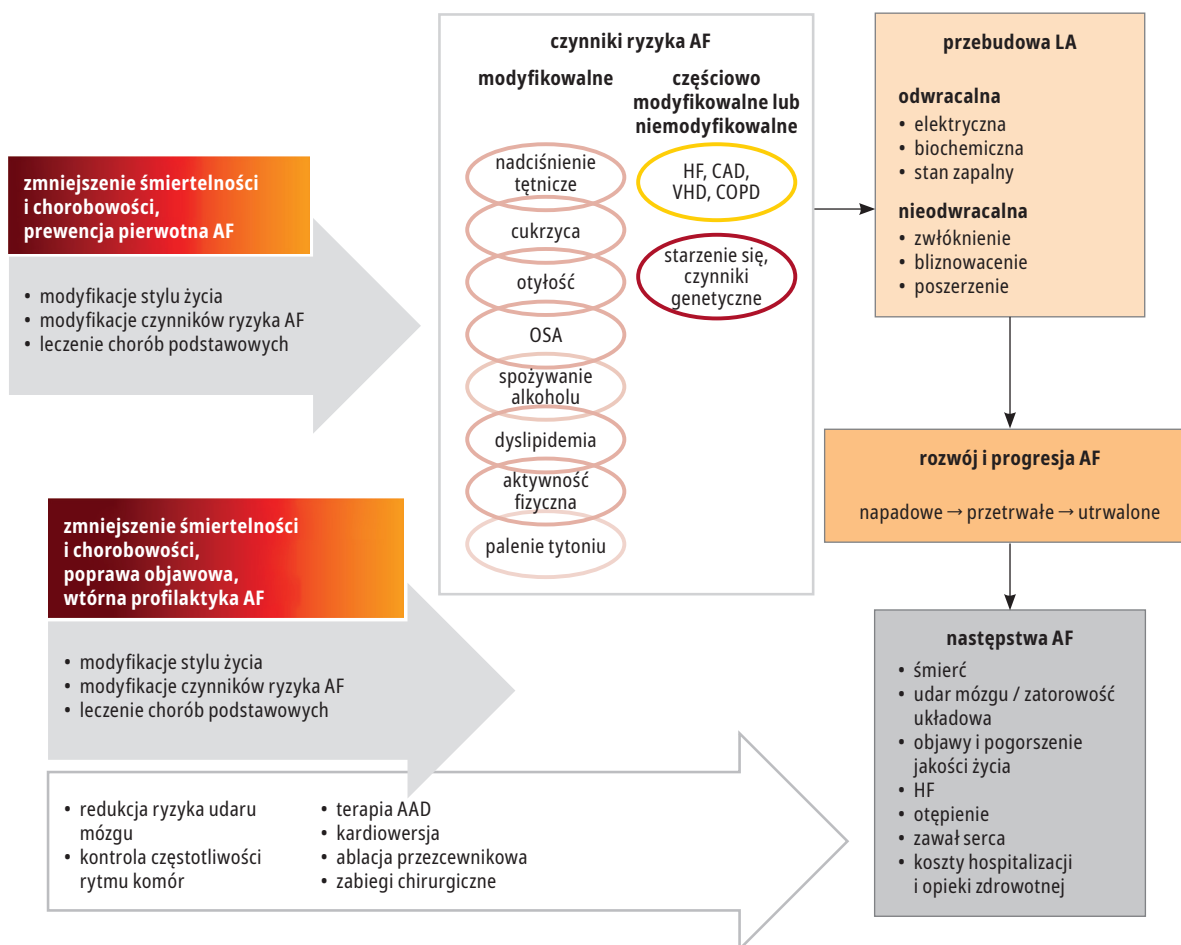
12. Długookresowa terapia antyarytmiczna w kontroli rytmu serca

RAMKA UZUPEŁNIAJĄCA 3. Nowe eksperymentalne AAD

- Klasyczne AAD nie są doskonałe, ponieważ wpływają głównie na czyste właściwości elektrofizjologiczne, a nie na kluczowe dla arytmii parametry.
- Wraz z rozwojem nauki stale opracowuje się nowe leki, ale istnieje ogromna przepaść między obecnie dostępnymi AAD a współczesnymi oczekiwaniami praktycznymi.²²⁰ Niektóre cząsteczki działające specyficznie w przedsionkach mogą bezpośrednio wpływać na komponenty kluczowe dla AF i wiązać się ze zwiększonym bezpieczeństwem, ponieważ są pozbawione proarytmicznych efektów komorowych.
- Leki blokujące ultraszybki prąd potasowy (I_{Kur}) dały rozczarowujące wyniki ze względu na paradoksalne skrócenie APD i regulację ujemną u pacjentów z AF.^{221,222} TASK-1, składowa dwuporowego kanału potasowego, występuje w dużych ilościach w ludzkich przedsionkach, ale nie w komorach, a w AF dochodzi do wzrostu jego wrażliwości (*up-regulation*),^{223,224} Kilka klasycznych AAD (amiodaron, dronedaron, karwedilol) to nieselektywne blokery TASK-1, ale prądy TASK-1 są zmniejszone (a nie zwiększone) u pacjentów z AF z HF,²²³ co ogranicza wykorzystanie takiego postępowania u pacjentów z AF ze strukturalną przebudową przedsionków.
- W przeciwieństwie do rytmu zatokowego istnieje niezależna od receptorów „konstytutywna” składowa prądu potasowego regulowanego acetylocholiną ($I_{K,ACh}$), powodująca skrócenie refrakcji przedsionków, co sprzyja powstawaniu pętli nawrotnych w AF.^{220,225-227} Wciąż jednak nie udowodniono, aby wpływ na ten prąd przekładał się na skuteczność kliniczną leków.
- Metabolizm wapniowy jest istotnie zaburzony u pacjentów z AF.²²⁸⁻²³⁰ Oprócz innych efektów, aktywowane są kanały potasowe zależne od stężenia jonów wapnia o małym przewodnictwie (kanały SK), co przyczynia się do skrócenia APD związanego z AF²³¹ i wyzwalanej aktywności w AF. Zsyntetyzowano kilka cząsteczek, aby modulować czujnik wapnia kanałów SK lub blokować pory kanałów SK.²³² Inne cząsteczki wpływają na wewnątrzkomórkową równowagę wapnia, oddziałując na aktywność kinazy białkowej zależnej od Ca^{2+} -kalmoduliny²³³ lub receptorów rianodynowych.²²¹
- Niektóre specyficzne niekodujące mikroRNA biorą udział we włóknieniu przedsionków i przebudowie elektrycznej w AF i stanowią atrakcyjne cele dla nowych terapii AAD.²³⁴ Oczekuje się, że nowe odkrycia mechanistyczne pobudzą rozwój podejść do terapii antyarytmicznych, które tradycyjnie są uważane za nieskuteczne w arytmiiach. W ostatnich pracach zidentyfikowano udział systemu sygnalizacji zapalnej (*inflammasom NLRP3*) w elektrycznej i strukturalnej przebudowie przedsionków, która sprzyja indukcji, utrzymaniu i progresji AF.²³⁵

Skróty: AAD – lek antyarytmiczny, AF – migotanie przedsionków, APD – czas trwania potencjału czynnościowego, HF – niewydolność serca, TASK-1 – składowa dwuporowej domeny prądu potasowego, RNA – kwas rybonukleinowy

13. „C” – czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i choroby współistniejące: wykrywanie i leczenie



RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 5. Rola czynników ryzyka i chorób podstawowych w leczeniu AF

Skróty: AAD – lek antyarytmiczny, AF – migotanie przedsionków, CAD – choroba wieńcowa, COPD – przewlekła obturacyjna choroba płuc, HF – niewydolność serca, LA – lewy przedsionek, OSA – obturacyjny bezdech w czasie snu, VHD – zastawkowa wada serca

14. Udar kryptogeny / udar zatorowy o nieznannej etiologii

RAMKA UZUPEŁNIAJĄCA 4. Udar kryptogeny i ESUS

W jednym z czterech udarów niedokrwiennych nie udaje się określić jego pochodzenia (tj. nie można go przypisać potwierdzonej zatorowości sercowej, miażdżycy tętnic dużych lub chorobie małych tętnic); takie udary określa się jako udary kryptogenne.²³⁶

ESUS to podkategoria udaru kryptogennego. Około 1 na 6 udarów niedokrwiennych można kwalifikować jako ESUS. Po standaryzowanej diagnostyce (obejmującej obrazowanie mózgu, echokardiografię, monitorowanie rytmu serca przez ≥ 24 h oraz obrazowanie tętnic zaopatrujących niedokrwioną część mózgu) stwierdza się, że udar nie jest lakunarny, nie ma istotnego ($\geq 50\%$) zwężenia tętnic zaopatrujących obszar niedokrwienia ani stanów stanowiących duże ryzyko sercowo-zatorowe, takich jak AF, utrwalone AFL, skrzeplina wewnątrzsercowa, sztuczna zastawka serca, guzy serca, zwężenie zastawki mitralnej, niedawny (< 4 tyg.) zawał serca, LVEF $< 30\%$, vegetacja na zastawkach lub infekcyjne zapalenie wsierdzia, i nie zidentyfikowano żadnej innej konkretnej przyczyny udaru (np. zapalenie tętnic, rozwarstwienie, migrena, skurcz naczyń, nadużywanie leków).^{237,238}

Charakterystyka kliniczna udarów niedokrwiennych o niepewnej etiologii często przypomina udary zatorowe, a w badaniach takich jak EMBRACE,²³⁹ CRYSTAL AF⁸⁰ oraz FIND-AF²⁴⁰ wykazano, że AF można wykryć w wielu przypadkach udaru kryptogennego, w zależności od czasu trwania monitorowania. Odkrycia te mają istotne implikacje terapeutyczne, ponieważ pacjentom z udarem mózgu, u których rozpoznano AF, należy zaoferować profilaktykę udaru za pomocą leczenia OAC.

Wielu pacjentów ma napadowe, często bezobjawowe AF, które może nie zostać wykryte podczas rutynowej oceny poudarowej. Rzeczywiście, częstość wykrywania AF zależy od trybu i czasu trwania monitorowania po udarze (tj. „badaj uważnie, badaj dłużej i używaj bardziej wyrafinowanych narzędzi do monitorowania”). Na przykład sekwencyjne, wielofazowe monitorowanie serca po udarze mózgu, począwszy od 12-odprowadzeniowego EKG wykonywanego na izbie przyjęć, poprzez monitorowanie szpitalne, aż po ambulatoryjne monitorowanie po wypisie, przełożyło się na 23,7% nowo rozpoznanych przypadków AF.²¹⁴

W badaniach z randomizacją NAVIGATE ESUS²⁴² i RE-SPECT ESUS²⁴³ oceniano zastosowanie NOAC (rywaroksaban 15 mg 1 × dz. i dabigatran 150 mg lub 110 mg 2 × dz.) w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym 100 mg 1 × dz. u pacjentów z ESUS bez udokumentowanego AF stosowanych między 7 dniem a 6 mies. po udarze (NAVIGATE ESUS) lub ≤ 3 mies. po ostrym incydencie (RE-SPECT ESUS). Żaden NOAC nie był lepszy od kwasu acetylosalicylowego w redukcji nawrotów udaru niedokrwiennego, ale stosowanie rywaroksabanu było związane z istotnie wyższymi wskaźnikami poważnych krwawień (1,8% vs 0,7%; HR 2,72; 95% CI 1,68–4,39; $p < 0,001$), a stosowanie dabigatranu było związane z wyższymi wskaźnikami istotnych klinicznie krwawień innych niż poważne (1,6% vs 0,9%). Te RCT wykazały, że stosowanie NOAC w zapobieganiu nawrotom udaru niedokrwiennego u pacjentów z ESUS bez udokumentowanego AF nie jest uzasadnione.

Analizy podgrup tych 2 RCT sugerowały, że niektóre podgrupy (tj. osoby w wieku ≥ 75 lat lub z upośledzoną czynnością nerek,²⁴³ lub z powiększonym LA)²⁴⁴ mogą odnieść korzyści ze stosowania OAC, ale potrzeba więcej danych, aby określić optymalne zasady stosowania NOAC wśród pacjentów z udarem kryptogenym. Dwa trwające obecnie badania dotyczą zastosowania apiksabanu w tych wskazaniach (badania ATTICUS²⁴⁵ i ARCADIA [NCT03192215]).

Skróty: AF – migotanie przedsionków, AFL – trzepotanie przedsionków, ARCADIA – AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs in Prevention After Cryptogenic Stroke, ATTICUS – Apixaban for Treatment of Embolic Stroke of Undetermined Source, CI – przedział ufności, CRYSTAL AF – CRYptogenic STroke And underLying Atrial Fibrillation, EKG – elektrokardiogram, EMBRACE – 30-Day Cardiac Event Monitor Belt for Recording Atrial Fibrillation After a Cerebral Ischemic Event, ESUS – udar zatorowy o nieznannej etiologii, FIND-AF – Finding Atrial Fibrillation in Stroke, HR – współczynnik ryzyka, LA – lewy przedsionek, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, NAVIGATE ESUS – New Approach Rivaroxaban Inhibition of Factor Xa in a Global Trial vs ASA to Prevent Embolism in Embolic Stroke of Undetermined Source, NOAC – lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy, RCT – badanie kliniczne z randomizacją, RE-SPECT ESUS – Dabigatran Etxilate for Secondary Stroke Prevention in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source

15. Postępowanie u pacjentów z migotaniem przedsionków po krwawieniu wewnątrzczaszkowym

RAMKA UZUPEŁNIAJĄCA 5. Postępowanie z chorymi z AF po ICH

- Samoistne ICH jest odpowiedzialne za 1 na 10 udarów mózgu. Jednakże ~50% pacjentów w czasie ICH przyjmowało leki przeciwzakrzepowe.²⁴⁶
- Osoby, które przeżyły ICH i występuje u nich AF, są zagrożone udarem niedokrwiennym, ale także kolejnym ICH. Podczas gdy ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu zależy od obecności powiązanych klinicznych czynników ryzyka udaru mózgu i można je ocenić za pomocą skali CHA₂DS₂-VASc, ryzyko nawrotu ICH jest wysoce zmienne (1,3–7,4% w badaniach obserwacyjnych)²⁴⁷ i wieloczynnikowe.
- Badania obserwacyjne pokazują, że u wybranych pacjentów z AF, którzy przeżyli ICH, ryzyko udaru niedokrwiennego i śmierci były istotnie mniejsze w przypadku stosowania OAC,^{247,249} przy braku zwiększenia ryzyka incydentów krwotocznych, w tym ponownego ICH.²⁵⁰
- Warto zauważyć, że u pacjentów z pourazowym ICH (ponowne) włączenie OAC wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka późniejszego udaru niedokrwiennego mózgu i śmierci bez zwiększenia ryzyka ponownego ICH.²⁵¹ Z kolei stosowanie OAC u pacjentów z AF po ICH niezwiązanym z urazem może wiązać się ze zwiększoną częstością nawrotów ICH, zwłaszcza jeśli w obrazowaniu mózgu wykazano dowody na obecność mikrokrwawień mózgowych.²⁵²
- Metaanaliza 7 badań obserwacyjnych z udziałem pacjentów z AF, którzy przeżyli ICH (n = 2452) wykazała, że u osób, które następnie nie stosowały żadnego leczenia przeciwzakrzepowego, częstość udarów niedokrwiennych była większa niż częstość nawrotów ICH,²⁵³ co przedstawiono poniżej.

Obserwacja od 6 tyg. do 1 roku po ICH	Udar niedokrwienny		Kolejne ICH	
	częstość zdarzeń	95% CI	częstość zdarzeń	95% CI
bez leczenia przeciwzakrzepowego	6,1	4,9–7,6	4,2	3,2–5,5
leczenie przeciw płytkowe	9,5	7,3–12,0	3,7	2,5–5,4
VKA	3,2	2,0–4,9	4,6	3,1–6,6
bez VKA (leczenie przeciw płytkowe lub brak leczenia przeciwzakrzepowego)	7,3	6,2–8,5	4,0	3,2–5,0
	współczynnik częstości	95% CI	współczynnik częstości	95% CI
VKA vs brak leczenia przeciwzakrzepowego	0,47	0,29–0,77	0,93	0,45–1,90
leczenie przeciw płytkowe vs brak leczenia przeciwzakrzepowego	1,06	0,72–1,54	0,77	0,47–1,25
VKA vs leczenie przeciw płytkowe	–	–	1,34	0,79–2,30

- W innym przeglądzie systematycznym i metaanalizie wykazano również, że wznowienie stosowania OAC wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka udaru mózgu / zatorowości systemowej (łączny współczynnik częstości 0,34; 95% CI 0,25–0,45) bez zwiększenia ryzyka kolejnego ICH (łączny współczynnik częstości 1,01; 95% CI 0,58–1,77).²⁵⁴
- Nie ma wysokiej jakości danych pochodzących z RCT dotyczących optymalnego czasu (ponownego) rozpoczęcia OAC po ICH. Ekspansja krwiaka, częsta w ostrym ICH, jest nasilana przez leki przeciwkrzepliwie, których działanie należy odwrócić i unikać ich w ostrym ICH (<24–48 h). W modelowaniu oszacowano, że całkowite ryzyko udaru mózgu i ICH było najmniejsze, gdy stosowanie OAC (ponownie) rozpoczęto 10 tyg. po ostrym ICH i zalecono stosowanie w okresie ≥4 tyg.²⁵⁵
- Warto zauważyć, że nie ma dużych RCT dostarczających informacji, czy długotrwałe stosowanie OAC jest korzystne u osób, które przeżyły ICH i występuje u nich AF. W kilku trwających obecnie RCT będzie oceniane zastosowanie terapii przeciwzakrzepowej po ICH u pacjentów z AF: APACHE-AF,²⁵⁶ RESTART,²⁵⁷ PRESTIGE-AF (NCT03996772), NASPAF-ICH (NCT02998905), STATICH (NCT03186729), SoSTART (NCT0315315CT03) i A3ICH (NCT03243175).

Skróty: AF – migotanie przedsionków, APACHE-AF – Apixaban versus antiPlatelet drugs or no antithrombotic drugs after Anticoagulation-associated intraCerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation, CHA₂DS₂-VASc – skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 lat, cukrzycę, udar mózgu, chorobę naczyń, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską), CI – przedział ufności, ICH – krwawienie wewnątrzczaszkowe, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwym, PRESTIGE-AF – PREvention of Stroke in Intracerebral haemorrhage survivors with Atrial Fibrillation, RCT – badanie kliniczne z randomizacją, RESTART – Restart or Stop Antithrombotics Randomized Trial, VKA – antagonisty witaminy K

16. Ostre zespoły wieńcowe, przeszczepione interwencje wieńcowe i przewlekłe zespoły wieńcowe u pacjentów z migotaniem przedsionków

TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 12. Główna charakterystyka i wyniki badań PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS i ENTRUST-AF PCI

	PIONEER AF-PCI ²⁵⁸		RE-DUAL PCI ²⁵⁹		AUGUSTUS ⁶⁰		ENTRUST-AF PCI ²⁶¹	
rok publikacji	2016	2017	2017	2019	2019	2019	2019	2019
wielkość kohorty (n)	2124	2725	2725	4614	4614	1506	1506	1506
okienko od zdarzenia do randomizacji	72 h	120 h	120 h	14 dni	14 dni	5 dni	5 dni	5 dni
strategia leczenia	rywaroksaban 15 mg 1 × dz. inhibitor + P2Y ₁₂ vs rywaroksaban i.v. 2,5 mg 2 × dz. + DAPT vs VKA + DAPT	dabigatran 110 mg 2 × dz. + inhibitor P2Y ₁₂ vs dabigatran 150 mg 2 × dz. + inhibitor P2Y ₁₂ vs VKA + DAPT	dabigatran 110 mg 2 × dz. + inhibitor P2Y ₁₂ vs dabigatran 150 mg 2 × dz. + inhibitor P2Y ₁₂ vs VKA + DAPT	apiksaban 5 mg 2 × dz. + DAPT vs apiksaban 5 mg 2 × dz. + inhibitor P2Y ₁₂ vs VKA + DAPT	apiksaban 5 mg 2 × dz. + DAPT vs apiksaban 5 mg 2 × dz. + inhibitor P2Y ₁₂ vs VKA + DAPT	edoksaban 60 mg 1 × dz. + inhibitor P2Y ₁₂ vs VKA + DAPT	edoksaban 60 mg 1 × dz. + inhibitor P2Y ₁₂ vs VKA + DAPT	edoksaban 60 mg 1 × dz. + inhibitor P2Y ₁₂ vs VKA + DAPT
charakterystyka kliniczna (%)								
planowa PCI	61,5	49,5	49,5	38,8	38,8	48,0	48,0	48,0
pierwotna PCI	38,5	50,5	50,5	37,3	37,3	52,0	52,0	52,0
ACS leczony zachowawczo	0,0	0,0	0,0	23,9	23,9	0,0	0,0	0,0
inhibitor P2Y ₁₂ (%)								
klopidogrel	94,4	87,9	87,9	92,6	92,6	92,0	92,0	92,0
tikagrelor	4,3	12,1	12,1	6,2	6,2	7,0	7,0	7,0
prasugrel	1,3	0,0	0,0	1,2	1,2	0,5	0,5	0,5
czas trwania TAT (mies.)	1,6 lub 12	1 (BMS) lub 3 (DES)	1 (BMS) lub 3 (DES)	6	6	1–12	1–12	1–12
schemat DAPT	OAC + kwas acetylosalicylowy	OAC + inhibitor P2Y ₁₂	OAC + inhibitor P2Y ₁₂	OAC + inhibitor P2Y ₁₂	OAC + inhibitor P2Y ₁₂	OAC + inhibitor P2Y ₁₂	OAC + inhibitor P2Y ₁₂	OAC + inhibitor P2Y ₁₂
okres obserwacji (mies.)	12	14	14	6	6	12	12	12
punkt końcowy w zakresie bezpieczeństwa	złożony z TIMI duże lub małe krwawienie	duże krwawienia lub krwawienia CRNM ISTH	duże krwawienia lub krwawienia CRNM ISTH	duże krwawienia lub krwawienia CRNM ISTH	duże krwawienia lub krwawienia CRNM ISTH	duże krwawienia lub krwawienia CRNM ISTH	duże krwawienia lub krwawienia CRNM ISTH	duże krwawienia lub krwawienia CRNM ISTH
zdarzenia, n (%)								
	rywaroksaban 15 mg	rywaroksaban 2,5 mg	dabigatran 110 mg	dabigatran 150 mg	apiksaban vs VKA	ASA vs placebo	edoksaban	TAT
zdefiniowany w badaniu punkt końcowy w zakresie bezpieczeństwa	109 (16,8)	117 (18,0)	151 (15,4)	154 (20,2)	241 (10,5)	367 (16,1)	128 (17,0)	152 (20,1)
	167 (26,7)	167 (26,7)	264 (26,9)	264 (26,9)	332 (14,7)	204 (9,0)	128 (17,0)	152 (20,1)
duże i małe krwawienia TIMI	109 (16,8)	117 (18,0)	29 (3,0)	27 (3,5)	96 (4,2)	146 (6,4)	80 (3,5)	NR
	167 (26,7)	167 (26,7)	69 (7,0)	69 (7,0)	132 (5,8)	108 (4,7)	NR	NR
duże krwawienia ISTH lub krwawienia CRNM	117 (16,8)	122 (17,3)	151 (15,4)	154 (20,2)	241 (10,5)	367 (16,1)	128 (17,0)	152 (20,1)
	167 (26,7)	167 (26,7)	264 (26,9)	264 (26,9)	332 (14,7)	204 (9,0)	128 (17,0)	152 (20,1)
duże krwawienia ISTH	27 (3,9)	25 (3,5)	49 (5,0)	43 (5,6)	69 (3,0)	104 (4,6)	65 (2,9)	48 (6,4)
	48 (6,9)	48 (6,9)	90 (9,2)	90 (9,2)	104 (4,6)	108 (4,7)	45 (6,0)	48 (6,4)

TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 12. Główna charakterystyka i wyniki badań PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS i ENTRUST-AF PCI, cd.

	PIONEER AF-PCI ²⁵⁸		RE-DUAL PCI ²⁵⁹		AUGUSTUS ⁶⁰		ENTRUST-AF PCI ²⁶¹					
krwawienia ISTH CRNM	90 (12,9)	97 (13,7)	130 (18,7)	102 (10,4)	111 (14,6)	174 (17,7)	180 (7,9)	246 (10,9)	275 (12,1)	148 (6,5)	97 (12,9)	114 (15,1)
krwawienie wewnątrzczaszkowe	NR	NR	NR	3 (0,3)	1 (0,1)	10 (1,0)	5 (0,2)	13 (0,6)	8 (0,4)	10 (0,4)	4 (0,5)	9 (1,2)
definicja MACE	złożone ze zgonu CV, MI lub udaru; oraz ST		złożone ze zgonu ze wszystkich przyczyn lub incydentu niedokrwiennego (w tym udar, MI, SE lub nieplanowana rewaskularyzacja)		złożone ze zgonu ze wszystkich przyczyn lub incydentu niedokrwiennego (w tym udar, MI, SE pewna/prawdopodobna ST lub płina rewaskularyzacja)		złożone ze zgonu ze wszystkich przyczyn lub incydentu niedokrwiennego (w tym udar, MI, SE)		złożone ze zgonu CV lub incydentu niedokrwiennego (w tym udar, MI, SE)			
zdarzenia, n (%)	rywaroksaban 15 mg	rywaroksaban 2,5 mg	TAT	dabigatran 110 mg	dabigatran 150 mg	TAT	apiksaban vs VKA	ASA vs placebo	edoksaban	TAT		
MACE zdefiniowany w badaniu	41 (6,5)	36 (5,6)	36 (6,0)	149 (15,2)	90 (11,8)	131 (13,4)	154 (6,7)	163 (7,1)	149 (6,5)	168 (7,3)	49 (7)	46 (6)
śmiertelność całkowita	NR	NR	NR	55 (5,6)	30 (3,9)	48 (4,9)	77 (3,3)	74 (3,2)	72 (3,1)	79 (3,4)	46 (6,1)	37 (4,9)
zgon CV	15 (2,4)	14 (2,2)	11 (1,9)	NR	NR	NR	57 (2,5)	54 (2,3)	53 (2,3)	58 (2,5)	17 (2,3)	16 (2,1)
MI	19 (3,0)	17 (2,7)	21 (3,5)	44 (4,5)	26 (3,4)	29 (3,0)	72 (3,1)	80 (3,5)	68 (2,9)	84 (3,6)	29 (3,9)	23 (3,0)
zakrzepica w stencie	5 (0,8)	6 (0,9)	4 (0,7)	15 (1,5)	7 (0,9)	8 (0,8)	14 (0,6)	18 (0,8)	11 (0,5)	21 (0,9)	8 (1,1)	6 (0,8)
udar mózgu	8 (1,3)	10 (1,5)	7 (1,2)	17 (1,7)	9 (1,2)	13 (1,3)	13 (0,6)	26 (1,1)	20 (0,9)	19 (0,8)	10 (1,3)	12 (1,6)

Skróty: ACS – ostry zespół wieńcowy, ASA – kwas acetylosalicylowy, BMS – stent metalowy, CRNM – klinicznie istotne inne niż poważne, CV – sercowo-naczyniowy, DAPT – podwójne leczenie przeciwplatekcyjne, DES – stent powlekany lekiem, ENTRUST-AF PCI – Edoxaban Treatment Versus Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention, ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis, i.v. – dożylnie, MACE – duże niepożądane zdarzenie sercowe, MI – zawał serca, NR – nie podano, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy, PCI – przeszczepowa interwencja wieńcowa, PIONEER AF-PCI – Open-Label, Randomized, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention, RE-DUAL PCI – Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention, SE – zatorowość systemowa, ST – zakrzepica w stencie, TAT – potrójne leczenie przeciwkrzepliwym, TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction, VKA – antagonisty witaminy K

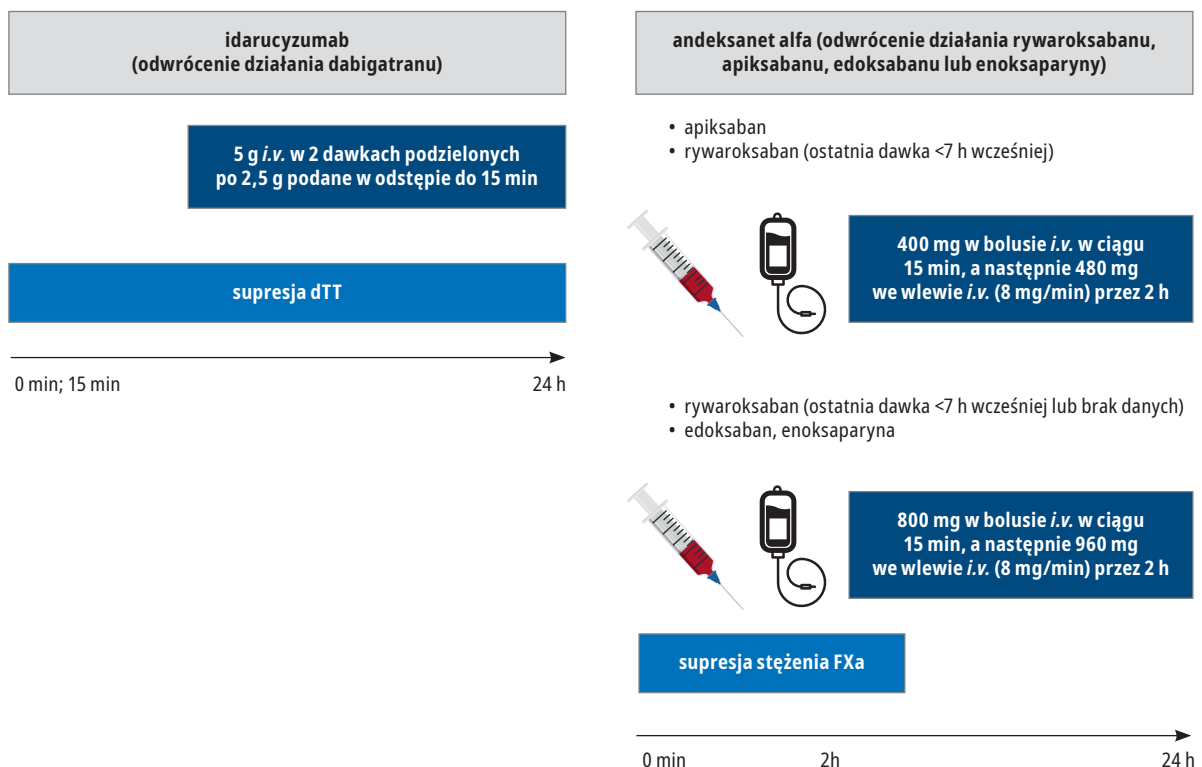
17. Aktywne krwawienie podczas leczenia przeciwkrzepliwego: postępowanie i leki odwracające

TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 13. Antidota dla NOAC

Antidotum	Opis	Główne badanie	Kryteria włączenia	Główne wyniki
idarucyzumab	Fragment przeciwciała monoklonalnego, który wiąże dabigatran, powodując szybkie odwrócenie jego działania przeciwkrzepliwego	REVERSE-AD ²⁶² (n = 503)	Niekontrolowane krwawienie (głównie z przewodu pokarmowego lub ICH) Pilny zabieg operacyjny	Idarucyzumab zatrzymał krwawienie w medianie czasu 2,5 h, a hemostazę osiągnięto w medianie czasu 1,6 h u 93,4% pacjentów W analizie <i>post-hoc</i> krwawień z przewodu pokarmowego (137 pacjentów) całkowite odwrócenie działania dabigatranu wystąpiło u 97,5%, a ustąpienie krwawienia w ciągu 24 h wystąpiło u 68,7% pacjentów ²⁶³
andeksanet alfa	Nieaktywne katalitycznie, rekombinowane, zmodyfikowane białko ludzkiego czynnika Xa, które może wiązać się z inhibitorami czynnika Xa ²⁶⁴	ANNEXA-4 ²⁶⁵ (n = 352)	Ostre, duże krwawienie (głównie ICH [64%] lub GI) w ciągu 18 h po przyjęciu inhibitora czynnika Xa	Aktywność anty-czynnika Xa była zmniejszona o 92% u pacjentów leczonych rywaroksabaniem lub apiksabaniem Skuteczną hemostazę po 12 h osiągnięto 82% pacjentów
ciraparantag	Lek syntetyczny, który wiąże i hamuje bezpośrednio inhibitory czynnika Xa, dabigatran i heparynę	badany	W podwójnie ślepy, kontrolowanym badaniu placebo I fazy z udziałem 80 zdrowych ochotników wykazano całkowite odwrócenie działania przeciwkrzepliwego w ciągu 10–30 min po podaniu pojedynczej dawki (100–300 mg) ciraparantagu z niewielkimi, nie ograniczającymi dawki zdarzeniami niepożądanymi ²⁶⁶	

Jeśli zostanie wykazane, że jest skuteczny, ciraparantag potencjalnie zapewniłby szersze odwrócenie działania przeciwkrzepliwego niż idarucyzumab lub andeksanet

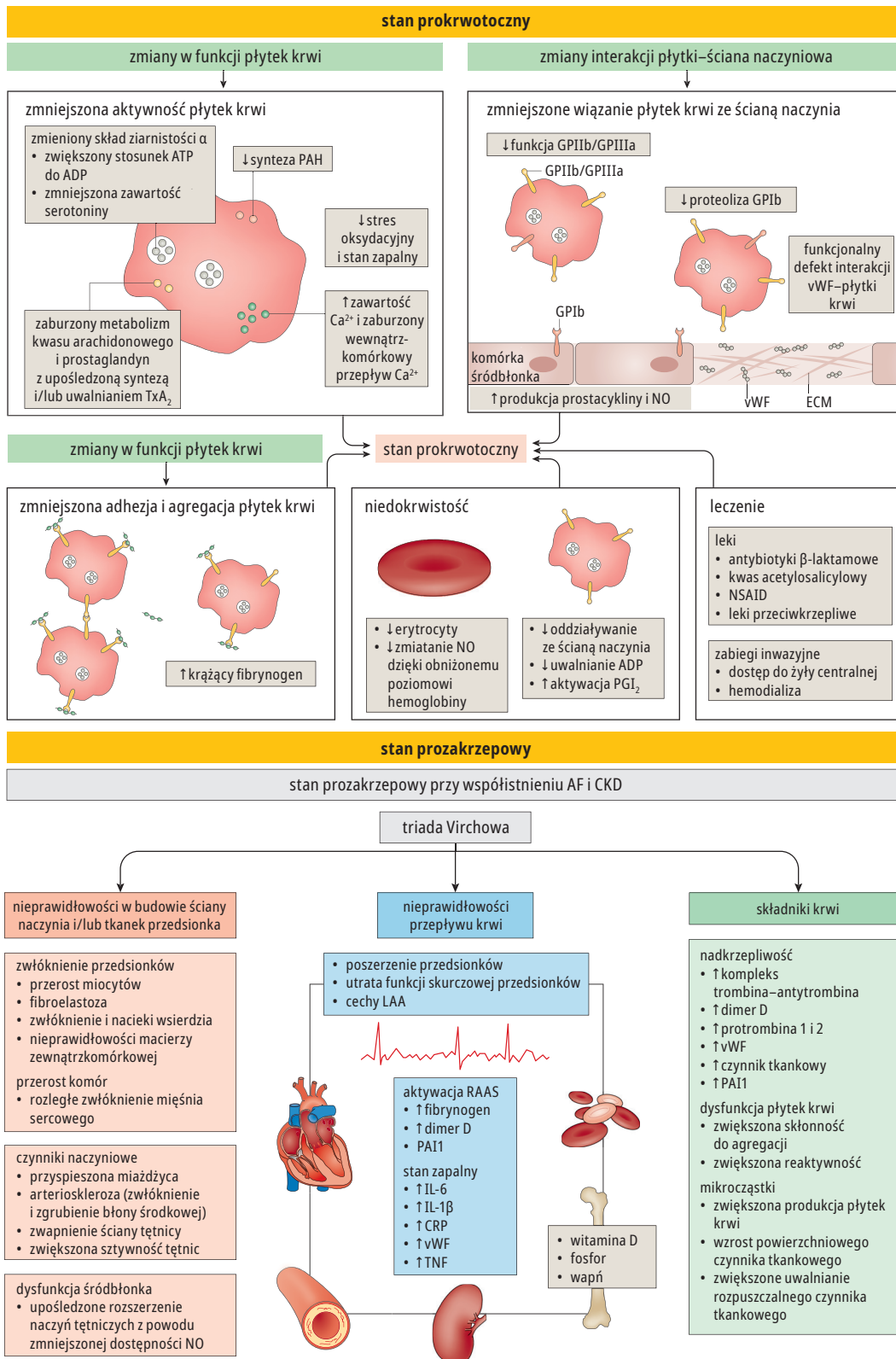
Skróty: ANNEXA-4 – A Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of Factor Xa Inhibitors-4, GI – przewód pokarmowy, ICH – krwawienie wewnątrzczaszkowe, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwý niebędący antagonistą witaminy K, REVERSE-AD – REVERSAl Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran



RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 6. Zastosowanie antidotów w celu odwrócenia przeciwkrzepliwego działania NOAC^{262,265,267}

Skróty: dTT – czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu, FXa – czynnik Xa, *i.v.* – dożylnie, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwý niebędący antagonistą witaminy K

18. Migotanie przedsionków i przewlekła choroba nerek



RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 7. Patofizjologia stanu prokrwotocznego i prozakrzepowego w CKD²⁶⁸

Skróty: ADP – difosforan adenyzy, AF – migotanie przedsionków, ATP – trifosforan adenyzy, CKD – przewlekła choroba nerek, CRP – białko C-reaktywne, ECM – macierz zewnątrzkomórkowa, GP – glikoproteina, IL – interleukina, NO – tlenek azotu, NSAID – niesteroidowy lek przeciwzapalny, PAF – czynnik aktywujący płytki krwi, PAI – inhibitor aktywatora plazminogenu, PGI_2 – prostaglandyna I_2 , RAAS – układ renina-angiotensyna-aldosteron, TNF – czynnik martwicy nowotworów, TxA_2 – tromboksan A_2 , vWF – czynnik von Willebranda

19. Migotanie przedsionków w dziedzicznych kardiomiopatiach i pierwotnych zespołach arytmicznych

TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 14. Główne cechy kliniczne migotania przedsionków we wrodzonych chorobach serca

Schorzenie	Częstość występowania AF	Leki przeciwwskazane	Specjalne uwagi dotyczące leczenia			
			Leczenie przeciwkrzepliwe	Kontrola częstotliwości rytmu komór	Kontrola rytmu serca	
					AAD	abłacja
zespół długiego QT	2–29% ^{269,270}	leki wydłużające odstęp QT (amiodaron, sotalol)	w zależności od ryzyka sercowo-zatorowego	β-adrenolityki	LQTS1: meksyletyna ²⁷¹ LQTS3: flekainid ²⁷²	brak danych
zespół krótkiego QT	18–70% ²⁷³⁻²⁷⁷		w zależności od ryzyka sercowo-zatorowego		propafenon ²⁷⁸ chinidyna ^{279,280}	brak danych
zespół Brugadów	6–53% ²⁸¹⁻²⁸⁶	leki klasy IC	w zależności od ryzyka sercowo-zatorowego		chinidyna beprydyl	²⁸⁷⁻²⁹⁰
katecholaminergiczny polimorficzny VT	11–37% ^{291,292}		w zależności od ryzyka sercowo-zatorowego	β-adrenolityki ²⁹³⁻²⁹⁵	flekainid ²⁹⁵⁻²⁹⁹ propafenon ³⁰⁰	^{301,302}
kardiomiopatia przerostowa	17–30% ³⁰³⁻³⁰⁹	leki klasy IC	zawsze ^{310,311} (jeśli nie ma przeciwwskazań)	β-adrenolityki	preferowana jest kontrola rytmu serca; amiodaron ^{310,312} sotalol	^{305,313-320}
kardiomiopatia arytmogenna	9–30% ³²¹⁻³²⁶		w zależności od ryzyka sercowo-zatorowego	β-adrenolityki ³²⁷		brak danych
rodzinna kardiomiopatia rozstrzeniowa	25–49% ³²⁸ związana z LMNA ³²⁹⁻³³²		w zależności od ryzyka sercowo-zatorowego			
rodzinne niescalenie mięśnia komory	1–29% ³³³⁻³³⁵		zawsze (jeśli nie ma przeciwwskazań) ³³⁶			³³⁷
zespół Wolffa, Parkinsona i White’a	zmienna (7–50%, pierwszy objaw w 20%) ^{43,338}	digoksyna, werapamil, diltiazem, β-adrenolityki, amiodaron	w zależności od ryzyka sercowo-zatorowego	prokainamid, propafenon lub flekainid do kontroli częstotliwości w stanach nagłych	najpierw abłacja przecewnikowa drogi(-óg) dodatkowej(-ych), a następnie AAD w leczeniu AF w razie potrzeby	w razie potrzeby

Skróty: AAD – lek antyarytmiczny, AF – migotanie przedsionków, *i.v.* – dożylnie, LMNA – gen LMNA, LQTS – zespół długiego QT, VT – częstoskurcz komorowy

20. Epidemiologia, implikacje kliniczne i postępowanie w przypadku epizodów szybkich rytmów przedsionkowych / subklinicznego migotania przedsionków

RAMKA UZUPEŁNIAJĄCA 6. AHRE/subkliniczne AF

- Częstość występowania AHRE/subklinicznego AF u pacjentów z CIED zależy od profilu klinicznego badanej populacji oraz algorytmu wykrywania specyficznego dla danego urządzenia.^{339,340} Wielu pacjentów z CIED ma chorobę węzła zatokowego i/lub stymulację komorową (obie są związane z większą częstością występowania AF).³⁴¹ U pacjentów z udarem kryptogennym stwierdzono AHRE/subkliniczne AF za pomocą 21-dniowej mobilnej telemetrii AF w 23% przypadków.³⁴²
- Dłuższe epizody AHRE/subklinicznego AF ($\geq 5-6$ min) wiążą się ze zwiększonym ryzykiem klinicznego AF (HR 5,66; 95% CI 4,02–7,97; $p < 0,001$),^{343,344} udaru niedokrwinnego / zatorowości systemowej (HR 2,41; 95% CI 1,78–3,26; $p = 0,007$)^{344,345} i śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 2,80; 95% CI 1,24–6,31)³⁴⁶ w porównaniu z brakiem AHRE/subklinicznego AF. W opublikowanym niedawno badaniu wystąpienie AHRE/subklinicznego AF trwającego ≥ 5 min wiązało się z istotnym ryzykiem MACE, w tym ostrej HF, zawału serca, rewaskularyzacji wieńcowej, śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji lub wystąpienia częstoskurczu komorowego / migotania komór (HR 1,79; 95% CI 1,25–2,56; $p = 0,002$), a związek był jeszcze silniejszy dla AHRE/subklinicznego AF trwającego ≥ 24 h (HR 2,39; 95% CI 1,48–3,86; $p < 0,001$).³⁴⁷ W innym badaniu czas trwania epizodów > 24 h wiązał się ze znacznie zwiększonym ryzykiem późniejszego udaru/zatorowości systemowej, podczas gdy ryzyko związane z epizodami o czasie trwania ≤ 24 h było podobne do ryzyka u osób bez AHRE/subklinicznego AF.³⁴⁸ Dodatkowo na ryzyko zakrzepowo-zatorowe związane z AHRE/subklinicznym AF ma wpływ obecność klinicznych czynników ryzyka udaru mózgu,³⁴⁴ co z kolei może być istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia po raz pierwszy klinicznie jawnego AF u pacjentów z AHRE/subklinicznym AF.³⁴⁹
- Podczas gdy ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z CIED wynika głównie z obciążenia chorobami współistniejącymi (np. w $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$),⁶⁹ dodanie AHRE/subklinicznego AF do klinicznych skal ryzyka istotnie poprawiło szacowanie ryzyka dla zdarzeń zakrzepowo-zatorowych lub zgonu.³⁵⁰
- Warto zauważyć, że na obserwowaną małą częstość występowania udarów mózgu u pacjentów z AHRE/subklinicznym AF (ale bez klinicznego AF) mogło przynajmniej częściowo wpłynąć uznaniowe stosowanie OAC podczas badań.³⁴⁴ Jednakże strategia wczesnego rozpoczynania i przerywania leczenia OAC z użyciem VKA oparta na zdalnie wykrywanym AHRE/subklinicznym AF u pacjentów z rozrusznikami serca / wszczepianymi kardiowerterami-defibrylatorami nie zapobiegła powikłaniom zakrzepowo-zatorowym i krwawieniom w badaniu dotyczącym leczenia interwencyjnego.³⁵¹ W 2 badaniach z randomizacją^{352,353} oceniane są obecnie potencjalne korzyści ze stosowania NOAC w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym lub brakiem leczenia przeciwzakrzepowego w określonych grupach AHRE/subklinicznego AF.

Skróty: AF – migotanie przedsionków, AHRE – epizod szybkich rytmów przedsionkowych, $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ – skala obejmująca zastoynową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzycę, udar mózgu, chorobę naczyń, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską), CI – przedział ufności, CIED – elektroniczne wszczepialne urządzenie kardiologiczne, MACE – poważne niepożądane zdarzenie sercowe, HF – niewydolność serca, HR – współczynnik ryzyka, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy, VKA – antagonistą witaminy K

21. Migotanie przedsionków i inne tachyarytmie przedsionkowe (trzepotanie przedsionków i częstoskurcze przedsionkowe)

RAMKA UZUPEŁNIAJĄCA 7. AFL (zob. również wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z częstoskurczem nadkomorowym z 2019 r.)³⁵⁵

AFL jest najczęściej związane z przedsionkowym mechanizmem *macro-reentry*, ale możliwy jest także mechanizm *micro-reentry*. Jest klasyfikowane jako AFL zależne od CTI, które obejmuje typowe AFL (typowe, o obiegu przeciwnym do ruchu wskazówek zegara / typowe odwrócone o kierunku fali zgodnym z ruchem wskazówek zegara) oraz inne AFL zależne od CTI, a także AFL niezależne od CTI (lub MRAT; obejmuje również AFL RA i AFL LA).³⁵⁴

Typowe AFL

Chociaż AFL występuje rzadziej niż AF, ma wiele wspólnych czynników ryzyka z AF³⁵⁶⁻³⁵⁸ i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem HF, udaru mózgu i śmiertelności całkowitej.³⁵⁹⁻³⁶¹

W porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną u pacjentów z AF i AFL obserwuje się znacznie większą częstość występowania chorób współistniejących, udaru niedokrwinnego, hospitalizacji z powodu HF i śmierci z dowolnej przyczyny.³⁶⁰ Częstość zdarzeń u pacjentów z AFL była mniejsza niż u pacjentów z AF, ale większa niż w dobranej grupie kontrolnej – np. częstość występowania udaru niedokrwinnego w kohorcie z AF, AFL i grupie kontrolnej wynosiła odpowiednio 3,08 (95% CI 3,03–3,13), 1,45 (95% CI 1,28–1,62) i 0,97 (95% CI 0,92–1,03)³⁶⁰ i zwiększała się zgodnie wraz ze wzrostem wartości skali CHA₂DS₂-VASc. „Punkt krytyczny” dla stosowania NOAC (roczna częstość udarów $\geq 0,9\%$)³⁶¹ został osiągnięty przy wyniku 2 w skali CHA₂DS₂-VASc dla kohorty AFL i 1 w kohorcie AF.

Mogą występować różnice prognostyczne między samotnym AFL a AFL, do którego później dołączyło się AF. Donoszono, że w tej drugiej grupie częstość występowania udaru mózgu jest podobna jak w przypadku pacjentów z AF.^{362,363} W przeciwieństwie do tego, częstość udarów była istotnie mniejsza w przypadku samotnego AFL,³⁶³ gdzie stosowanie OAC wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości udarów mózgu przy wyniku ≥ 3 w skali CHA₂DS₂-VASc, z najlepszym wynikiem klinicznym netto przy wartości ≥ 4 .³⁶³ Częstość udarów mózgu u pacjentów z samotnym AFL nieleczonych przeciwkrzepliwie zwiększa się równoległe ze wzrostem wyniku w skali CHA₂DS₂-VASc, a u 22–45% pacjentów z samotnym AFL rozwinię się AF w ciągu 2–3 lat po ablacji CTI.³⁶⁵⁻³⁶⁷ Dlatego też profilaktyka udaru mózgu u chorych z AFL powinna być zgodna z tymi samymi zasadami, co u chorych z AF.

Kardiowersja elektryczna AFL jest skuteczniejsza i wymaga mniejszej energii w porównaniu z kardiowersją AF.^{367,368} Gdy dostępne są elektrody przedsionkowe, można wykorzystać szybką stymulację do przerwania AFL.³⁶⁹ Amiodaron może nie być skuteczny w szybkim przywracaniu rytmu zatokowego, ale pomaga w kontrolowaniu częstotliwości rytmu komór i długoterminowej kontroli rytmu serca.³⁷⁰ Jednakże przezecwnikowa ablacja CTI jest najskuteczniejszą metodą kontroli rytmu serca w AFL,^{370,371} a częstość nawrotów wynosi $<10\%$.³⁷² Warto zauważyć, że u prawie 50% pacjentów rozwinię się AF w dłuższej perspektywie. Jeśli u pacjentów z AFL nie rozważy się przeprowadzenia ablacji, można zastosować AAD (np. dofetylid, amiodaron),³⁷⁰ ale należy zachować ostrożność w przypadku potencjalnej proarytmii (dofetylid) lub poważnych działań niepożądanych (amiodaron).

Atypowe AFL/MRAT

Atypowe AFL RA/MRAT najczęściej powstaje wokół blizn chirurgicznych lub ablacyjnych w RA, ale może wystąpić u pacjentów bez historii takich interwencji. Te typy AFL są mniej podatne na leczenie farmakologiczne i najlepiej leczyć je za pomocą ablacji przezecwnikowej.^{373,374}

Atypowe AF LA/MRAT powstaje wokół elektrycznie niemych obszarów nieprawidłowej tkanki mięśnia sercowego będących wynikiem zabiegu chirurgicznego, ablacji przezecwnikowej lub postępującym zwłóknieniem przedsionków. Wcześniej istniejąca choroba LA,³⁷⁵ ablacja przezecwnikowa LA w AF,³⁷⁶⁻³⁷⁹ operacja zastawki mitralnej³⁸⁰ lub chirurgiczne leczenie AF³⁸¹ może stworzyć podłoże dla pętli *macro-reentry* w AFL/MRAT. Miejscowe odcinkowe odłączenie żyły płucnej może być przyczyną ogniskowych częstoskurczów, a przerwy w liniach obwodowej ablacji antralnej mogą również powodować MRAT.

Ablacja w leczeniu atypowego AFL/MRAT występującego po ablacji lub chirurgicznym leczeniu AF nie powinna być wykonywana bezpośrednio po pierwszym zabiegu (aby tym samym możliwe było gojenie zmian po zabiegu) i najlepiej aby była wykonywana przez doświadczonych operatorów w doświadczonych ośrodkach.³⁵⁴

Skróty: AAD – lek antyarytmiczny, AF – migotanie przedsionków, AFL – trzepotanie przedsionków, CHA₂DS₂-VASc – skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar mózgu, chorobę naczyń, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską), CTI – cieśń trójdzielnio-żylna, ECV – kardiowersja elektryczna, HF – niewydolność serca, LA – lewy przedsionek, MRAT – częstoskurcz przedsionkowy z dużej pętli nawrotnej, RA – prawy przedsionek

22. Piśmiennictwo

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS; American Heart Association Council on Epidemiology, Prevention Statistics Committee, and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139: e56–e528.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129: 837–847.
- Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *Am J Cardiol*. 2013; 112: 1142–1147.
- Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2746–2751.
- Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res*. 2017; 120: 1501–1517.
- Boriani G, Savelieva I, Dan GA, Deharo JC, Ferro C, Israel CW, Lane DA, La Manana G, Morton J, Mitjans AM, Vos MA, Turakhia MP, Lip GY, Document reviewers. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making – a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015; 17: 1169–1196.
- Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Complications*. 2018; 32: 501–511.
- Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuiman M, Hung J. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest*. 2015; 148: 945–952.
- Hobbelt AH, Siland JE, Geelhoed B, Van Der Harst P, Hillege HL, Van Gelder IC, Rienstra M. Clinical, biomarker, and genetic predictors of specific types of atrial fibrillation in a community-based cohort: data of the PREVENT study. *Europace*. 2017; 19: 226–232.
- Nalliah CJ, Sanders P, Kalman JM. The impact of diet and lifestyle on atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep*. 2018; 20: 137.
- Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, Oto A, Potpara TS, Steffel J, Marin F, de Oliveira Figueiredo MJ, de Simone G, Tzou WS, Chiang CE, Williams B, Reviewers, Dan GA, Gorenek B, Fauchier L, Savelieva I, Hatala R, van Gelder I, Brguljan-Hitij J, Erdine S, Lovic D, Kim YH, Salinas-Arce J, Field M. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2017; 19: 891–911.
- Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, Mahajan R, Lau DH, Sanders P. Alcohol and incident atrial fibrillation—a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017; 246: 46–52.
- Ricci C, Gervasi F, Gaeta M, Smuts CM, Schutte AE, Leitzmann MF. Physical activity volume in relation to risk of atrial fibrillation. A non-linear meta-regression analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25: 857–866.
- Dewland TA, Olgin JE, Vittinghoff E, Marcus GM. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. *Circulation*. 2013; 128: 2470–2477.
- Alonso A, Agarwal SK, Soliman EZ, Ambrose M, Chamberlain AM, Prineas RJ, Folsom AR. Incidence of atrial fibrillation in whites and African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2009; 158: 111–117.
- Chao TF, Liu CJ, Tuan TC, Chen TJ, Hsieh MH, Lip GYH, Chen SA. Lifetime risks, projected numbers, and adverse outcomes in Asian patients with atrial fibrillation: a report from the Taiwan Nationwide AF Cohort Study. *Chest*. 2018; 153: 453–466.
- Guo Y, Tian Y, Wang H, Si Q, Wang Y, Lip GYH. Prevalence, incidence, and lifetime risk of atrial fibrillation in China: new insights into the global burden of atrial fibrillation. *Chest*. 2015; 147: 109–119.
- Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13: 321–332.
- Mou L, Norby FL, Chen LY, O'Neal WT, Lewis TT, Loehr LR, Soliman EZ, Alonso A. Lifetime risk of atrial fibrillation by race and socioeconomic status: ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018; 11: e006350.
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2006; 27: 949–953.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004; 110: 1042–1046.
- Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njolstad I, Vartiainen E, Sans S, Pasterkamp G, Hughes M, Costanzo S, Donati MB, Jousilahti P, Linneberg A, Palosaari T, de Gaetano G, Bobak M, den Ruijter HM, Mathiesen E, Jorgensen T, Soderberg S, Kuulasmaa K, Zeller T, Iacoviello L, Salomaa V, Schnabel RB; BiomCarE Consortium. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomCarE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017; 136: 1588–1597.
- Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellorin PT, McManus DD, Ko D, Weng LC, Lunetta KL, Frost L, Benjamin EJ, Trinquart L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2018; 361: k1453.
- Allan V, Honarbakhsh S, Casas JP, Wallace J, Hunter R, Schilling R, Perel P, Morley K, Banerjee A, Hemingway H. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. *Thromb Haemost*. 2017; 117: 837–850.
- Feghaly J, Zakka P, London B, MacRae CA, Refaai MM. Genetics of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7: e009884.
- Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Brandes A, Ezekowitz M, Diener H, Haegeli L, Heidebuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Aunes-Jansson M, Blomstrom-Lundqvist C, Borenstein M, Breitenstein S, Brueckmann M, Cater N, Clemens A, Dobrev D, Dubner S, Edvardsson NG, Friberg L, Goette A, Gulizia M, Hatala R, Horwood J, Szymowski L, Kappenberger L, Kautzner J, Leute A, Lobban T, Meyer R, Millerhagen J, Morgan J, Muenzel F, Nabauer M, Baertels C, Oeff M, Paar D, Polifka J, Ravens U, Rosin L, Stegink W, Steinbeck G, Vardas P, Vincent A, Walter M, Breithardt G, Camm AJ. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options – a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2012; 14: 8–27.
- Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994; 74: 236–241.
- Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, Ellorin PT, Cheng S, Vasan RS, Lee DS, Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Ho JE. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016; 133: 484–492.
- Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellorin PT, Seshadri S, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015; 386: 154–162.
- Lip GYH, Collet JP, de Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, Marin F, Morais J, Narasimhan C, Olshansky B, Pierard L, Potpara T, Sarrafzadegan N, Sliwa K, Varela G, Vilahur G, Weiss T, Boriani G, Rocca B. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: executive summary of a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Thromb Haemost*. 2017; 117: 2215–2236.
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994; 271: 840–844.
- Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease – double trouble. *Adv Med Sci*. 2018; 63: 30–35.
- Looma RS, Buelow MW, Aggarwal S, Arora RR, Kovach J, Ginde S. Arrhythmias in adults with congenital heart disease: what are risk factors for specific arrhythmias? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017; 40: 353–361.
- O'Neal WT, Efrid JT, Qureshi WT, Yeboah J, Alonso A, Heckbert SR, Nazarian S, Soliman EZ. Coronary artery calcium progression and atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8.
- Chen LY, Leening MJ, Norby FL, Roetker NS, Hofman A, Franco OH, Pan W, Polak JF, Witteman JC, Kronmal RA, Folsom AR, Nazarian S, Stricker BH, Heckbert SR, Alonso A. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness and the risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), and the Rotterdam Study. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5.
- Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, McCabe EL, Newton-Cheh C, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Wang TJ. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA*. 2009; 301: 2571–2577.
- Giacomantonio NB, Bredin SS, Foulds HJ, Warburton DE. A systematic review of the health benefits of exercise rehabilitation in persons living with atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2013; 29: 483–491.

- 38 Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, Held C, Ljunghall S, Michaelsson K, Sundstrom J. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3624–3631.
- 39 Qureshi WT, Alirhayim Z, Blaha MJ, Juraschek SP, Keteyian SJ, Brawner CA, Al-Mallah MH. Cardiorespiratory fitness and risk of incident atrial fibrillation: results from the Henry Ford Exercise Testing (FIT) project. *Circulation*. 2015; 131: 1827–1834.
- 40 Kwok CS, Anderson SG, Myint PK, Mamas MA, Loke YK. Physical activity and incidence of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014; 177: 467–476.
- 41 Alonso A, Jensen PN, Lopez FL, Chen LY, Psaty BM, Folsom AR, Heckbert SR. Association of sick sinus syndrome with incident cardiovascular disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities study and Cardiovascular Health Study. *PLoS One*. 2014; 9: e109 662.
- 42 Abdulla J, Nielsen JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2009; 11: 1156–1159.
- 43 Bunch TJ, May HT, Bair TL, Anderson JL, Crandall BG, Cutler MJ, Jacobs V, Mal-lender C, Muhlestein JB, Osborn JS, Weiss JP, Day JD. Long-term natural history of adult Wolff-Parkinson-White syndrome patients treated with and without catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015; 8: 1465–1471.
- 44 Cheng M, Hu Z, Lu X, Huang J, Gu D. Caffeine intake and atrial fibrillation incidence: dose response meta-analysis of prospective cohort studies. *Can J Cardiol*. 2014; 30: 448–454.
- 45 Conen D, Chiuvè SE, Everett BM, Zhang SM, Buring JE, Albert CM. Caffeine consumption and incident atrial fibrillation in women. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92: 509–514.
- 46 Shen J, Johnson VM, Sullivan LM, Jacques PF, Magnani JW, Lubitz SA, Pandey S, Levy D, Vasani RS, Quatromoni PA, Junyent M, Ordovas JM, Benjamin EJ. Dietary factors and incident atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93: 261–266.
- 47 Chang SH, Kuo CF, Chou JJ, See LC, Yu KH, Luo SF, Huang LH, Zhang W, Doherty M, Wen MS, Kuo CT, Yeh YH. Association of a family history of atrial fibrillation with incidence and outcomes of atrial fibrillation: a population-based family cohort study. *JAMA Cardiol*. 2017; 2: 863–870.
- 48 Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasani RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004; 291: 2851–2855.
- 49 Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, Magnani JW, Rienstra M, Pai M, Villalon ML, Vasani RS, Pencina MJ, Levy D, Larson MG, Ellnor PT, Benjamin EJ. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2010; 304: 2263–2269.
- 50 Zoller B, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. High familial risk of atrial fibrillation/atrial flutter in multiplex families: a nationwide family study in Sweden. *J Am Heart Assoc*. 2012; 2: e003 384.
- 51 Ko D, Benson MD, Ngo D, Yang Q, Larson MG, Wang TJ, Trinquart L, McManus DD, Lubitz SA, Ellnor PT, Vasani RS, Gerszten RE, Benjamin EJ, Lin H. Proteomics profiling and risk of new-onset atrial fibrillation: Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8: e010 976.
- 52 Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, Feller M, Floriani C, Bauer DC, Cappola AR, Heckbert SR, Ceresini G, Gussekloo J, den Elzen WPJ, Peeters RP, Luben R, Volzke H, Dorr M, Walsh JP, Bremner A, Jacoviello M, Macfarlane P, Heeringa J, Stott DJ, Westendorp RGJ, Khaw KT, Magnani JW, Aujesky D, Rodondi N; Thyroid Studies Collaboration. Thyroid function within the normal range, subclinical hypothyroidism, and the risk of atrial fibrillation. *Circulation*. 2017; 136: 2100–2116.
- 53 Monrad M, Sajadieh A, Christensen JS, Ketzel M, Raaschou-Nielsen O, Tjorneland A, Overvad K, Loft S, Sorensen M. Long-term exposure to traffic-related air pollution and risk of incident atrial fibrillation: a cohort study. *Environ Health Perspect*. 2017; 125: 422–427.
- 54 Walkley AJ, Greiner MA, Heckbert SR, Jensen PN, Piccini JP, Sinner MF, Curtis LH, Benjamin EJ. Atrial fibrillation among Medicare beneficiaries hospitalized with sepsis: incidence and risk factors. *Am Heart J*. 2013; 165: 949–955.e3.
- 55 Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, Soliman EZ, Astor BC, Coresh J. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011; 123: 2946–2953.
- 56 Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, Benjamin EJ, de Boer IH, Deo R, Katz R, Ke-stenbaum B, Mathew J, Robinson-Cohen C, Sarnak MJ, Shlipak MG, Sotoodehnia N, Young B, Heckbert SR. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: a meta-analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12: 1386–1398.
- 57 Svensson T, Kitlinski M, Engstrom G, Melander O. Psychological stress and risk of incident atrial fibrillation in men and women with known atrial fibrillation genetic risk scores. *Sci Rep*. 2017; 7: 42 613.
- 58 Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ. Anger and hostility predict the development of atrial fibrillation in men in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004; 109: 1267–1271.
- 59 Asad Z, Abbas M, Javed I, Korantzopoulos P, Stavrakis S. Obesity is associated with incident atrial fibrillation independent of gender: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018; 29: 725–732.
- 60 Aune D, Sen A, Schlesinger S, Norat T, Janszky I, Romundstad P, Tonstad S, Riboli E, Vatten LJ. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2017; 32: 181–192.
- 61 May AM, Blackwell T, Stone PH, Stone KL, Cawthon PM, Sauer WH, Varosy PD, Redline S, Mehra R, for the MrOS Sleep (Outcomes of Sleep Disorders in Older Men) Study Group. Central sleep-disordered breathing predicts incident atrial fibrillation in older men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193: 783–791.
- 62 Tung P, Levitzky YS, Wang R, Weng J, Quan SF, Gottlieb DJ, Rueschman M, Punjabi NM, Mehra R, Bertisch S, Benjamin EJ, Redline S. Obstructive and central sleep apnea and the risk of incident atrial fibrillation in a community cohort of men and women. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6.
- 63 Desai R, Patel U, Singh S, Bhuvra R, Fong HK, Nunna P, Zalavadia D, Dave H, Savani S, Doshi R. The burden and impact of arrhythmia in chronic obstructive pulmonary disease: insights from the National Inpatient Sample. *Int J Cardiol*. 2019; 281: 49–55.
- 64 Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, Newton-Cheh C, Yamamoto JF, Magnani JW, Tadros TM, Kannel WB, Wang TJ, Ellnor PT, Wolf PA, Vasani RS, Benjamin EJ. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. 2009; 373: 739–745.
- 65 Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, Stepos KA, Pencina MJ, Moser CB, Sinner MF, Sotoodehnia N, Fontes JD, Janssens AC, Kronmal RA, Magnani JW, Witteman JC, Chamberlain AM, Lubitz SA, Schnabel RB, Agarwal SK, McManus DD, Ellnor PT, Larson MG, Burke GL, Launer LJ, Hofman A, Levy D, Gottdiener JS, Kaab S, Cooper D, Harris TB, Soliman EZ, Stricker BH, Gudnason V, Heckbert SR, Benjamin EJ. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2: e000 102.
- 66 Everett BM, Cook NR, Conen D, Chasman DI, Ridker PM, Albert CM. Novel genetic markers improve measures of atrial fibrillation risk prediction. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2243–2251.
- 67 Aronson D, Shalev V, Katz R, Chodick G, Mutlak D. Risk score for prediction of 10-year atrial fibrillation: a community-based study. *Thromb Haemost*. 2018; 118: 1556–1563.
- 68 Hamada R, Muto S. Simple risk model and score for predicting of incident atrial fibrillation in Japanese. *J Cardiol*. 2019; 73: 65–72.
- 69 Li YG, Miyazawa K, Pastori D, Szekely O, Shahid F, Lip GH. Atrial high-rate episodes and thromboembolism in patients without atrial fibrillation: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Int J Cardiol*. 2019 Oct 1; 292: 126–130.
- 70 Li YG, Pastori D, Farcomeni A, Yang PS, Jang E, Jeong B, Wang YT, Guo YT, Lip GH. A simple clinical risk score (C2HEST) for predicting incident atrial fibrillation in Asian subjects: derivation in 471,446 Chinese subjects, with internal validation and external application in 451,199 Korean subjects. *Chest*. 2019; 155: 510–518.
- 71 Ding L, Li J, Wang C, Li X, Su Q, Zhang G, Xue F. Incidence of atrial fibrillation and its risk prediction model based on a prospective urban Han Chinese cohort. *J Hum Hypertens*. 2017; 31: 574–579.
- 72 Diker E, Bellur G, Yildiz N, Izgi C, Naditch-Brule L. Evaluation of atrial fibrillation (AF) management and cardiovascular risk profile in AF patients: data from Turkish patients in the international observational cross-sectional REALISE AF trial. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2015; 43: 60–74.
- 73 Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Thomas LE, Chang P, Peterson ED, Piccini JP; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBITAF) Investigators and Patients. Association between atrial fibrillation symptoms, quality of life, and patient outcomes: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBITAF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015; 8: 393–402.
- 74 Gleason KT, Nazarian S, Dennison Himmelfarb CR. Atrial fibrillation symptoms and sex, race, and psychological distress: a literature review. *J Cardiovasc Nurs*. 2018; 33: 137–143.
- 75 Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, Krapf L, Lewalter T, Merioua I, Murin J, Naditch-Brule L, Ponikowski P, Rosenqvist M, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Brette S, Neill JO; Realise AF investigators. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart*. 2012; 98: 195–201.
- 76 Vermond RA, Crijns HJ, Tijssen JG, Alings AM, Van den Berg MP, Hillege HL, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Rienstra M, for the RACE II Investigators. Symptom severity is associated with cardiovascular outcome in patients with permanent atrial fibrillation in the RACE II study. *Europace*. 2014; 16: 1417–1425.
- 77 Blum S, Muff C, Aeschbacher S, Ammann P, Erne P, Moschovitis G, Di Valentino M, Shah D, Schlapfer J, Fischer A, Merkel T, Kuhne M, Sticherling C, Osswald S, Conen D. Prospective assessment of sex-related differences in symptom status and health perception among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: e005 401.
- 78 Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Bruggemann J, Geelhoed B, Tieleman RG, Hillege HL, Tukkier R, Van Veldhuisen DJ, Crijns H, Van Gelder IC, for the RACE 3 Investigators. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J*. 2018; 39: 2987–2996.

- 79 Siontis KC, Gersh BJ, Killian JM, Noseworthy PA, McCabe P, Weston SA, Roger VL, Chamberlain AM. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: characteristics and prognostic implications. *Heart Rhythm*. 2016; 13: 1418–1424.
- 80 Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J, for the CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014; 370: 2478–2486.
- 81 Dussault C, Toeg H, Nathan M, Wang ZJ, Roux JF, Secemsky E. Electrocardiographic monitoring for detecting atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015; 8: 263–269.
- 82 Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014; 45: 520–526.
- 83 Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Köhrmann M, Wachter R. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013; 44: 3357–3364.
- 84 Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation*. 2013; 127: 930–937.
- 85 Bekwelem W, Connolly SJ, Halperin JL, Adabag S, Duval S, Chrolavicius S, Pogue J, Ezekowitz MD, Eikelboom JW, Wallentin LG, Yusuf S, Hirsch AT. Extracranial systemic embolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation: incidence, risk factors, and outcomes. *Circulation*. 2015; 132: 796–803.
- 86 Chiang CE, Naditch-Brule L, Murin J, Goethals M, Inoue H, O'Neill J, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Gamra H, Alam S, Ponikowski P, Lewalter T, Rosenqvist M, Steg PG. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012; 5: 632–639.
- 87 Letsas KP, Filippatos GS, Pappas LK, Mihos CC, Markov V, Alexianu IP, Efremidis M, Sideris A, Maisel AS, Kardaras F. Determinants of plasma NT-pro-BNP levels in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2009; 98: 101–106.
- 88 Zafrir B, Lund LH, Laroche C, Ruschitzka F, Crespo-Leiro MG, Coats AJS, Anker SD, Filippatos G, Seferovic PM, Maggioni AP, De Mora Martin M, Polonski L, Silva-Cardoso J, Amir O; ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, midrange, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J*. 2018; 39: 4277–4284.
- 89 Sartipy U, Dahlstrom U, Fu M, Lund LH. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2017; 5: 565–574.
- 90 Dagres N, Chao T-F, Fenelon G, Aguinaga L, Benhayon D, Benjamin EJ, Bunch TJ, Chen LY, Chen S-A, Darrieux F, de Paola A, Fauchier L, Goette A, Kalman J, Kalra L, Kim Y-H, Lane DA, Lip GYH, Lubitz SA, Márquez MF, Potpara T, Pozzer DL, Ruskini JN, Savelieva I, Teo WS, Tse H-F, Verma A, Zhang S, Chung MK, Bautista-Vargas W-F, Chiang C-E, Cuesta A, Dan G-A, Frankel DS, Guo Y, Hatala R, Lee YS, Murakawa Y, Pellegri CN, Pinho C, Milan DJ, Morin DP, Nadalin E, Ntaios G, Prabhu MA, Proietti M, Rivard L, Valentino M, Shantsila A. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? *EP Europace*. 2018; 20: 1399–1421.
- 91 Wong CX, Brooks AG, Leong DP, Roberts-Thomson KC, Sanders P. The increasing burden of atrial fibrillation compared with heart failure and myocardial infarction: a 15-year study of all hospitalizations in Australia. *Arch Intern Med*. 2012; 172: 739–741.
- 92 Randolph TC, Simon DN, Thomas L, Allen LA, Fonarow GC, Gersh BJ, Kowey PR, Reiffel JA, Naccarelli GV, Chan PS, Spertus JA, Peterson ED, Piccini JP, on behalf of the ORBIT AF Investigators and Patients. Patient factors associated with quality of life in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2016; 182: 135–143.
- 93 Cherian TS, Shrader P, Fonarow GC, Allen LA, Piccini JP, Peterson ED, Thomas L, Kowey PR, Gersh BJ, Mahaffey KW. Effect of atrial fibrillation on mortality, stroke risk, and quality-of-life scores in patients with heart failure (from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation [ORBITAF]). *Am J Cardiol*. 2017; 119: 1763–1769.
- 94 Durheim MT, Holmes DN, Blanco RG, Allen LA, Chan PS, Freeman JV, Fonarow GC, Go AS, Hylek EM, Mahaffey KW, Pokorney SD, Reiffel JA, Singer DE, Peterson ED, Piccini JP. Characteristics and outcomes of adults with chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation. *Heart*. 2018; 104: 1850–1858.
- 95 Chalazan B, Dickerman D, Sridhar A, Farrell M, Gayle K, Samuels DC, Shomaker B, Darbar D. Relation of body mass index to symptom burden in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2018; 122: 235–241.
- 96 Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, Gupta D. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014; 16: 965–972.
- 97 Schnabel RB, Pecun L, Rzyecka N, Lucerna M, Purmah Y, Ojeda FM, De Caterina R, Kirchhof P. Symptom burden of atrial fibrillation and its relation to interventions and outcome in Europe. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7: e007559.
- 98 Chen N, Lutsey PL, MacLehose RF, Claxton JS, Norby FL, Chamberlain AM, Bengtson LGS, O'Neal WT, Chen LY, Alonso A. Association of oral anticoagulant type with risk of dementia among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7: e009561.
- 99 Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018; 39: 453–460.
- 100 Jacobs V, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD, Maller C, Osborn JS, Stevens SM, Weiss JP, Woller SC, Bunch TJ. Long-term population-based cerebral ischemic event and cognitive outcomes of direct oral anticoagulants compared with warfarin among long-term anticoagulated patients for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016; 118: 210–214.
- 101 Zhang C, Gu ZC, Shen L, Pan MM, Yan YD, Pu J, Liu XY, Lin HW. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and cognitive impairment in atrial fibrillation: insights from the meta-analysis of over 90,000 patients of randomized controlled trials and real-world studies. *Front Aging Neurosci*. 2018; 10: 258.
- 102 Sogaard M, Skjoth F, Jensen M, Kjeldgaard JN, Lip GH, Larsen TB, Nielsen PB. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients and risk of dementia: a nationwide propensity-weighted cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8: e011358.
- 103 Bunch TJ, Jacobs V, May H, Stevens SM, Crandall B, Cutler M, Day JD, Maller C, Olson J, Osborn J, Weiss JP, Woller SC. Rationale and design of the impact of anticoagulation therapy on the Cognitive Decline and Dementia in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation (CAF) Trial: a vanguard study. *Clin Cardiol*. 2019; 42: 506–512.
- 104 Chao TF, Liu CJ, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Lip GY, Chiang CE, Chen SA. Statins and the risk of dementia in patients with atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol*. 2015; 196: 91–97.
- 105 Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, May HT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Lappe DL, Day JD. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011; 22: 839–845.
- 106 Chung MK, Shemanski L, Sherman DG, Greene HL, Hogan DB, Kellen JC, Kim SG, Martin LW, Rosenberg Y, Wyse DG; AFFIRM Investigators. Functional status in rate-versus rhythm-control strategies for atrial fibrillation: results of the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Functional Status Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1891–1899.
- 107 Kabra R, Cram P, Girotra S, Vaughan Sarrazin M. Effect of race on outcomes (stroke and death) in patients >65 years with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015; 116: 230–235.
- 108 Magnani JW, Norby FL, Agarwal SK, Soliman EZ, Chen LY, Loehr LR, Alonso A. Racial differences in atrial fibrillation-related cardiovascular disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *JAMA Cardiol*. 2016; 1: 433–441.
- 109 Wandell P, Carlsson AC, Gasevic D, Holzmann MJ, Armlöv J, Sundquist J, Sundquist K. Socioeconomic factors and mortality in patients with atrial fibrillation – a cohort study in Swedish primary care. *Eur J Public Health*. 2018; 28: 1103–1109.
- 110 Chamberlain AM, Gersh BJ, Alonso A, Chen LY, Berardi C, Manemann SM, Killian JM, Weston SA, Roger VL. Decade-long trends in atrial fibrillation incidence and survival: a community study. *Am J Med*. 2015; 128: 260–267.e1.
- 111 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2893–2962.
- 112 Speechley M, Kunnilathu A, Aluckal E, Balakrishna MS, Mathew B, George EK. Screening in public health and clinical care: similarities and differences in definitions, types, and aims – a systematic review. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11: LE01-LE04.
- 113 Ware JE Jr, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51: 903–912.
- 114 De With RR, Rienstra M, Smit MD, Weijs B, Zwartkruis WW, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Bruggemann J, Geelhoed B, Hillege HL, Tukkier R, Hemels ME, Tieleman RG, Rancho AV, Van Veldhuisen DJ, Crijns H, Van Gelder IC. Targeted therapy of underlying conditions improves quality of life in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 study. *Europace*. 2019; 21: 563–571.
- 115 Forleo GB, Mantica M, De Luca L, Leo R, Santini L, Panigada S, De Sanctis V, Pappalardo A, Laurenzi F, Avella A, Casella M, Dello Russo A, Romeo F, Pelargonio G, Tondo C. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; 20: 22–28.
- 116 Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, Reddy M, Jais P, Themistoclakis S, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Narducci ML, Schweikert R, Neuzil P, Sanchez J, Horton R, Beheiry S, Hongo R, Hao S, Rossillo A, Forleo G, Tondo C, Burkhardt JD, Haissaguerre M, Natale A. 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: 1637–1644.
- 117 Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA; ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of

- antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 303: 333–340.
- 118** Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008; 118: 2498–2505.
- 119** Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Ravele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005; 293: 2634–2640.
- 120** Walfridsson H, Walfridsson U, Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Janzon M, Levin LA, Aronsson M, Hindricks G, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation: results on health-related quality of life and symptom burden. The MANTRA-PAF trial. *Europace*. 2015; 17: 215–221.
- 121** Singh SN, Tang XC, Singh BN, Dorian P, Reda DJ, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Lope B, Raich DW, Ezekowitz MD; SAFE-T Investigators. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 721–730.
- 122** Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, Chung M, Rocco T Jr, Lader E, Constantine M, Sheppard R, Holmes D, Mateski D, Floden L, Prasun M, Greene HL, Shemanski L. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005; 149: 112–120.
- 123** Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U; STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1690–1696.
- 124** Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH, Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) Study Investigators. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1430–1436.
- 125** Hagens VE, Rancho AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, Kingma JH, Crijns HJ, Van Gelder IC; RACE Study Group. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 241–247.
- 126** Kochhauser S, Joza J, Essebag V, Proietti R, Koehler J, Tsang B, Wulffhart Z, Pantano A, Khaykin Y, Ziegler PD, Verma A. The impact of duration of atrial fibrillation recurrences on measures of health-related quality of life and symptoms. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016; 39: 166–172.
- 127** Blomstrom-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kenneback G, Rubulis A, Malmborg H, Raatikainen P, Lonnerholm S, Hognlund N, Mortzell D. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial fibrillation: the CAPTAF randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 321: 1059–1068.
- 128** Malmborg H, Lonnerholm S, Blomstrom P, Blomstrom-Lundqvist C. Ablation of atrial fibrillation with cryoballoon or duty-cycled radiofrequency pulmonary vein ablation catheter: a randomized controlled study comparing the clinical outcome and safety; the AF-COR study. *Europace*. 2013; 15: 1567–1573.
- 129** Berg J, Lindgren P, Nieuwlaar R, Bouin O, Crijns H. Factors determining utility measured with the EQ-5D in patients with atrial fibrillation. *Qual Life Res*. 2010; 19: 381–390.
- 130** Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, Sterns LD, Beresh H, Healey JS, Natale A, for the RAAFT-2 Investigators. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*. 2014; 311: 692–700.
- 131** Mortzell D, Jansson V, Malmborg H, Lonnerholm S, Blomstrom-Lundqvist C. Clinical outcome of the 2nd generation cryoballoon for pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation – a sub-study of the randomized trial evaluating single versus dual cryoballoon applications. *Int J Cardiol*. 2019; 278: 120–125.
- 132** Spertus J, Dorian P, Buben R, Lewis S, Godejohn D, Reynolds MR, Lakkireddy DR, Wimmer AP, Bhandari A, Burk C. Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life (AFEQT) questionnaire in patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011; 4: 15–25.
- 133** Pokorney SD, Kim S, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Gersh BJ, Mahaffey KW, Peterson ED, Piccini JP; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation I. Cardioversion and subsequent quality of life and natural history of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2017; 185: 59–66.
- 134** Arribas F, Ormaetxe JM, Peinado R, Perulero N, Ramirez P, Badia X. Validation of the AF-QoL, a disease-specific quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2010; 12: 364–370.
- 135** Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal A, Arribas F, Fernandez-Lozano I, Bodegas A, Cobos A, Matia R, Perez-Villacastin J, Guerra JM, Avila P, Lopez-Gil M, Castro V, Arana JJ, Brugada J; SARA Investigators. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J*. 2014; 35: 501–507.
- 136** Walfridsson U, Arestedt K, Stromberg A. Development and validation of a new Arrhythmia-Specific questionnaire in Tachycardia and Arrhythmia (ASTA) with focus on symptom burden. *Health Qual Life Outcomes*. 2012; 10: 44.
- 137** Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, O'Donnell SS, Crystal E, Gillis AM, Mitchell LB, Roy D, Skanes AC, Rose MS, Wyse DG. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009; 2: 218–224.
- 138** Dorian P, Paquette M, Newman D, Green M, Connolly SJ, Talajic M, Roy D. Quality of life improves with treatment in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 2002; 143: 984–990.
- 139** Ha AC, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Fitzmaurice GM, Kowey PR, Le Heuzey JY, Naditch-Brule L, Prystowsky EN, Schwartz PJ, Torp-Pedersen C, Weintraub WS, Dorian P. Health-related quality of life in patients with atrial fibrillation treated with rhythm control versus rate control: insights from a prospective international registry (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation: RECORD-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014; 7: 896–904.
- 140** Black-Maier E, Ren X, Steinberg BA, Green CL, Barnett AS, Rosa NS, Al-Khatib SM, Atwater BD, Daubert JP, Frazier-Mills C, Grant AO, Hegland DD, Jackson KP, Jackson LR, Koontz JJ, Lewis RK, Sun AY, Thomas KL, Bahnsen TD, Piccini JP. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Heart Rhythm*. 2018; 15: 651–657.
- 141** Lip GY, Laroche C, Boriani G, Cimaglia P, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, Popescu MI, Tica O, Hellum CF, Mortensen B, Tavazzi L, Maggioni AP. Sex-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Observational Research Programme Pilot survey on atrial fibrillation. *Europace*. 2015; 17: 24–31.
- 142** Schnabel RB, Pecun L, Ojeda FM, Lucerna M, Rzaeva N, Blankenberg S, Darius H, Kotecha D, De Caterina R, Kirchhof P. Gender differences in clinical presentation and 1-year outcomes in atrial fibrillation. *Heart*. 2017; 103: 1024–1030.
- 143** Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, Jr., Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006; 354: 934–941.
- 144** Koci F, Forbes P, Mansour MC, Heist EK, Singh JP, Ellinor PT, Ruskin JN. New classification scheme for atrial fibrillation symptom severity and burden. *Am J Cardiol*. 2014; 114: 260–265.
- 145** Harden M, Nystrom B, Bengtson A, Medin J, Frison L, Edvardsson N. Responsiveness of AF6, a new, short, validated, atrial fibrillation-specific questionnaire – symptomatic benefit of direct current cardioversion. *J Interv Card Electrophysiol*. 2010; 28: 185–191.
- 146** Harden M, Nystrom B, Kulich K, Carlsson J, Bengtson A, Edvardsson N. Validity and reliability of a new, short symptom rating scale in patients with persistent atrial fibrillation. *Health Qual Life Outcomes*. 2009; 7: 65.
- 147** Bjorkenheim A, Brandes A, Magnuson A, Chemnitz A, Svedberg L, Edvardsson N, Poci D. Assessment of atrial fibrillation-specific symptoms before and 2 years after atrial fibrillation ablation: do patients and physicians differ in their perception of symptom relief? *JACC Clin Electrophysiol*. 2017; 3: 1168–1176.
- 148** Thomson RG, Eccles MP, Steen IN, Greenaway J, Stobart L, Murtagh MJ, May CR. A patient decision aid to support shared decision-making on antithrombotic treatment of patients with atrial fibrillation: randomised controlled trial. *Qual Saf Health Care*. 2007; 16: 216–223.
- 149** Rosier A, Mabo P, Temal L, Van Hille P, Dameron O, Deleger L, Grouin C, Zweigenbaum P, Jacques J, Chazard E, Laporte L, Henry C, Burgun A. Personalized and automated remote monitoring of atrial fibrillation. *Europace*. 2016; 18: 347–352.
- 150** Eckman MH, Lip GY, Wise RE, Speer B, Sullivan M, Walker N, Kissela B, Flaherty ML, Kleindorfer D, Baker P, Ireton R, Hoskins D, Harnett BM, Aguilar C, Leonard AC, Arduer L, Steen D, Costea A, Kues J. Impact of an atrial fibrillation decision support tool on thromboprophylaxis for atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2016; 176: 17–27.
- 151** Eckman MH, Costea A, Attari M, Munjal J, Wise RE, Knochelmann C, Flaherty ML, Baker P, Ireton R, Harnett BM, Leonard AC, Steen D, Rose A, Kues J. Shared decision-making tool for thromboprophylaxis in atrial fibrillation – a feasibility study. *Am Heart J*. 2018; 199: 13–21.
- 152** Karlsson LO, Nilsson S, Bang M, Nilsson L, Charitakis E, Janzon M. A clinical decision support tool for improving adherence to guidelines on anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation at risk of stroke: a cluster-randomized trial in a Swedish primary care setting (the CDS-AF study). *PLoS Med*. 2018; 15: e1002528.
- 153** Kotecha D, Chua WWL, Fabritz L, Hendriks J, Casadei B, Schotten U, Vardas P, Heidbuchel H, Dean V, Kirchhof P; the European Society of Cardiology (ESC) Atrial Fibrillation Guidelines Taskforce, the CATCH ME consortium and the European Heart Rhythm Association (EHRA). European Society of Cardiology smartphone and tablet applications for patients with atrial fibrillation and their health care providers. *Europace*. 2018; 20: 225–233.
- 154** Guo Y, Lane DA, Wang L, Chen Y, Lip GYH, mFAITTI. Mobile Health (mHealth) technology for improved screening, patient involvement and optimising integrated care in atrial fibrillation: the mFA (mAF-App) II randomised trial. *Int J Clin Pract*. 2019; e13352.
- 155** Vinereanu D, Lopes RD, Bahit MC, Xavier D, Jiang J, Al-Khalidi HR, He W, Xian Y, Ciobanu AO, Kamath DY, Fox KA, Rao MP, Pokorney SD, Berwanger O, Tاجر C, de Barros ESPGM, Roettig ML, Huo Y, Granger CB; IMPACT-AF Investigators. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial

- fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2017; 390: 1737–1746.
- 156 Cox JL, Parkash R, Foster GA, Xie F, MacKillop JH, Ciaccia A, Choudhri SH, Hamilton LM, Nemis-White JM, Thabane L; IMPACT-AF Investigators. Integrated Management Program Advancing Community Treatment of Atrial Fibrillation (IMPACT-AF): a cluster randomized trial of a computerized clinical decision support tool. *Am Heart J*. 2020; 224: 35–46.
- 157 Wijtvliet E, Tieleman RG, van Gelder IC, Ploymaekers NAHA, Rienstra M, Folkeringa RJ, Bronzwaer P, Elvan A, Elders J, Tukkie R, Luermans JGLM, Van Asselt ADIT, Van Kuijk SMJ, Tijssen JG, Crijns HJGM; RACE Investigators. Nurse-led vs. usual-care for atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2020; 41: 634–641.
- 158 Vinereanu D, Lopes RD, Bahit MC, Xavier D, Jiang J, Al-Khalidi HR, He W, Xian Y, Ciobanu AO, Kamath DY, Fox KA, Rao MP, Pokorney SD, Berwanger O, Tager C, de Barros ESPGM, Roettig ML, Huo Y, Granger CB, on behalf of the IMPACT-AF Investigators. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anti-coagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2017; 390: 1737–1746.
- 159 Carter L, Gardner M, Magee K, Fearon A, Morgulis I, Doucette S, Sapp JL, Gray C, Abdelwahab A, Parkash R. An integrated management approach to atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5.
- 160 Stewart S, Ball J, Horowitz JD, Marwick TH, Mahadevan G, Wong C, Abhayaratna WP, Chan YK, Esterman A, Thompson DR, Scuffham PA, Carrington MJ. Standard versus atrial fibrillation-specific management strategy (SAFETY) to reduce recurrent admission and prolong survival: pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 775–784.
- 161 Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, Vrijhoef HJ, Prins MH, Pisters R, Pison LA, Blaauw Y, Tieleman RG. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2692–2699.
- 162 Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci*. 2011; 6: 42.
- 163 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139–1151.
- 164 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Calif RM, and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 883–891.
- 165 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 981–992.
- 166 Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinan J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2093–2104.
- 167 van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010; 103: 1116–1127.
- 168 Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, Pedersen KE, Lionetti DA, Stangier J, Wallentin L. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol*. 2007; 100: 1419–1426.
- 169 Ingrassiotta V, Crisafulli S, Pizzimenti V, Marciano I, Mancuso A, Ando G, Corrao S, Capranzano P, Trifiro G. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018; 14: 1057–1069.
- 170 Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014; 53: 1–16.
- 171 Kubitz D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59–7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther*. 2005; 78: 412–421.
- 172 Cuker A, Husseinazadeh H. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of edoxaban: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*. 2015; 39: 288–294.
- 173 Douxfils J, Chatelain B, Chatelain C, Dogne JM, Mullier F. Edoxaban: impact on routine and specific coagulation assays. A practical laboratory guide. *Thromb Haemost*. 2016; 115: 368–381.
- 174 Ogata K, Shimizu T, Masumoto H, Oguma T, Sugiyama N, Kunitada S. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor DY-807f in healthy volunteers. *Thrombosis Research*. 2015; 135: 594–601.
- 175 Kornej J, Hindricks G, Kosiuk J, Arya A, Sommer P, Husser D, Rolf S, Richter S, Huo Y, Piorowski C, Bollmann A. Comparison of CHADS2, R2CHADS2, and CHA2DS2-VASc scores for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation: the Leipzig Heart Center AF Ablation Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014; 7: 281–287.
- 176 Kornej J, Hindricks G, Shoemaker MB, Husser D, Arya A, Sommer P, Rolf S, Saavedra P, Kanagasundaram A, Patrick Whalen S, Montgomery J, Ellis CR, Darbar D, Bollmann A. The APPLE score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2015; 104: 871–876.
- 177 Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, Acou WJ, Schonbauer R, Fiedler L, Buchta P, Myrda K, Gasior M, Polonski L, Kircher S, Arya A, Sommer P, Bollmann A, Hindricks G, Rolf S. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart Rhythm*. 2015; 12: 2207–2212.
- 178 Mujovic N, Marinkovic M, Markovic N, Shantsila A, Lip GY, Potpara TS. Prediction of very late arrhythmia recurrence after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: the MB-LATER clinical score. *Sci Rep*. 2017; 7: 40828.
- 179 Mesquita J, Ferreira AM, Cavaco D, Moscoso Costa F, Carmo P, Marques H, Morgado F, Mendes M, Adragao P. Development and validation of a risk score for predicting atrial fibrillation recurrence after a first catheter ablation procedure – ATLAS score. *Europace*. 2018; 20: f428-f435.
- 180 Winkle RA, Jarman JW, Mead RH, Engel G, Kong MH, Fleming W, Patrawala RA. Predicting atrial fibrillation ablation outcome: the CAAP-AF score. *Heart Rhythm*. 2016; 13: 2119–2125.
- 181 Canpolat U, Aytmer K, Yorgun H, Sahiner L, Kaya EB, Oto A. A proposal for a new scoring system in the prediction of catheter ablation outcomes: promising results from the Turkish Cryoablation Registry. *Int J Cardiol*. 2013; 169: 201–206.
- 182 Wójcik M, Berkowitsch A, Greiss H, Zaltsberg S, Pajitnev D, Deubner N, Hamm CW, Pitschner HF, Kuniss M, Neumann T. Repeated catheter ablation of atrial fibrillation. How to Predict Outcome? *Circ J*. 2013; 77: 2271–2279.
- 183 Berrueto A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, Vidal B, Arriagada G, Mendez F, Matiello M, Molina I, Brugada J. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J*. 2007; 28: 836–841.
- 184 Wokhlu A, Hodge DO, Monahan KH, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM, Cha YM, Shen WK, Brady PA, Bluhm CM, Haroldson JM, Hammill SC, Packer DL. Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; 21: 1071–1078.
- 185 Arya A, Hindricks G, Sommer P, Huo Y, Bollmann A, Gaspar T, Bode K, Husser D, Kottkamp H, Piorowski C. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace*. 2010; 12: 173–180.
- 186 Santoro F, Di Biase L, Trivedi C, Burkhardt JD, Paoletti Perini A, Sanchez J, Horton R, Mohanty S, Bai R, Santangeli P, Lakkireddy D, Reddy M, Elayi CS, Hongo R, Beheiry S, Hao S, Schweikert RA, Viles-Gonzalez J, Fassini G, Casella M, Dello Russo A, Tondo C, Natale A. Impact of uncontrolled hypertension on atrial fibrillation ablation outcome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015; 1: 164–173.
- 187 Letsas KP, Weber R, Burkle G, Mihas CC, Minners J, Kalusche D, Arentz T. Preablative predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: the potential role of inflammation. *Europace*. 2009; 11: 158–163.
- 188 Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A, Shirokova N, Karasov A, Mittal S, Steinberg JS. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1163–1170.
- 189 Pokushalov E, Romanov A, Katritsis DG, Artyomenko S, Bayramova S, Losik D, Baranova V, Karasov A, Steinberg JS. Renal denervation for improving outcomes of catheter ablation in patients with atrial fibrillation and hypertension: early experience. *Heart Rhythm*. 2014; 11: 1131–1138.
- 190 Kiuchi MG, Chen S, e Silva GR, Paz LMR, Kiuchi T, de Paula Filho AG, Souto GLL. Pulmonary vein isolation alone and combined with renal sympathetic denervation in chronic kidney disease patients with refractory atrial fibrillation. *Kidney Res Clin Pract*. 2016; 35: 237–244.
- 191 Romanov A, Pokushalov E, Ponomarev D, Strelnikov A, Shabanov V, Losik D, Karasov A, Steinberg JS. Pulmonary vein isolation with concomitant renal artery denervation is associated with reduction in both arterial blood pressure and atrial fibrillation burden: data from implantable cardiac monitor. *Cardiovasc Ther*. 2017; 35.
- 192 Kiuchi MG, Chen S, e Silva GR, Paz LMR, Kiuchi T, de Paula Filho AG, Souto GLL. The addition of renal sympathetic denervation to pulmonary vein isolation reduces recurrence of paroxysmal atrial fibrillation in chronic kidney disease patients. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017; 48: 215–222.
- 193 Kiuchi MG, Chen S, Hoye NA, Purerfellner H. Pulmonary vein isolation combined with spironolactone or renal sympathetic denervation in patients with chronic kidney disease, uncontrolled hypertension, paroxysmal atrial fibrillation, and a pacemaker. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018; 51: 51–59.
- 194 Parkash R, Wells GA, Sapp JL, Healey JS, Tardif JC, Greiss I, Rivard L, Roux JF, Gula L, Nault I, Novak P, Birnie D, Ha A, Wilton SB, Mangat I, Gray C, Gardner M, Tang ASL. Effect of aggressive blood pressure control on the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: a randomized, open-label clinical trial

- (SMAC-AF [Substrate Modification With Aggressive Blood Pressure Control]). *Circulation*. 2017; 135: 1788–1798.
- 195** Parkash R, Sapp JL, Healey JS, Tang ASL. Response by Parkash et al. to letters regarding article, "Effect of aggressive blood pressure control on the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: a randomized, open-label clinical trial (SMAC-AF [Substrate Modification With Aggressive Blood Pressure Control])". *Circulation*. 2017; 136: 1271–1272.
- 196** Lau DH, Hendriks J, Kalman JM, Sanders P. Blood pressure control in atrial fibrillation: one of many critical components in risk factor modification. *Circulation*. 2017; 135: 1799–1801.
- 197** Jongnarangsin K, Chugh A, Good E, Mukerji S, Dey S, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, Chalfoun N, Wells D, Boonyapitit W, Pelosi F Jr, Bogun F, Morady F, Oral H. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19: 668–672.
- 198** Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, Cotiga D, Arshad A, Maleki K, Pierce WJ, Steinberg JS. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19: 661–667.
- 199** Wong CX, Abed HS, Molaee P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G, Leong DP, Lau DH, Middeldorp ME, Roberts-Thomson KC, Wittert GA, Abhayaratna WP, Worthley SG, Sanders P. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 1745–1751.
- 200** Kang JH, Lee DJ, Kim S, Kim MN, Park YM, Ban JE, Choi JI, Lim HE, Park SW, Kim YH. Prediction of long-term outcomes of catheter ablation of persistent atrial fibrillation by parameters of preablation DC cardioversion. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012; 23: 1165–1170.
- 201** Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JPM, Finnie JW, Samuel CS, Royce SG, Twomey DJ, Thanigaimani S, Kalman JM, Sanders P. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66: 1–11.
- 202** Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Fleming W, Salcedo J, Patrawala RA. Impact of obesity on atrial fibrillation ablation: patient characteristics, long-term outcomes, and complications. *Heart Rhythm*. 2017; 14: 819–827.
- 203** De Maat GE, Mulder B, Beretty WL, Al-Jazairi MIH, Tan YES, Wiesfeld ACP, Mariani MA, Van Gelder IC, Rienstra M, Blaauw Y. Obesity is associated with impaired long-term success of pulmonary vein isolation: a plea for risk factor management before ablation. *Open Heart*. 2018; 5: e000771.
- 204** Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, Twomey D, Ganesan AN, Rangnekar G, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Sanders P. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015; 1: 139–152.
- 205** Glover BM, Hong KL, Dagnes N, Arbelo E, Laroche C, Riahi S, Bertini M, Mikhailov EN, Galvin J, Kiliszek M, Pokushalov E, Kautzner J, Calvo N, Blomstrom-Lundqvist C, Brugada J; ESC-EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-Term Registry Investigators. Impact of body mass index on the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart*. 2019; 105: 244–250.
- 206** Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 2222–2231.
- 207** Patel D, Mohanty P, Di Biase L, Shaheen M, Lewis WR, Quan K, Cummings JE, Wang P, Al-Ahmad A, Venkatraman P, Nashawati E, Lakkireddy D, Schweikert R, Horton R, Sanchez J, Gallinghouse J, Hao S, Beheiry S, Cardinal DS, Zagrodzky J, Canby R, Bailey S, Burkhardt JD, Natale A. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; 3: 445–451.
- 208** Matiello M, Nadal M, Tamborero D, Berruero A, Montserrat J, Embid C, Rios J, Villacastin J, Brugada J, Mont L. Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients. *Europace*. 2010; 12: 1084–1089.
- 209** Chilukuri K, Dalal D, Gadrey S, Marine JE, Macpherson E, Henrikson CA, Cheng A, Nazarian S, Sinha S, Spragg D, Berger R, Calkins H. A prospective study evaluating the role of obesity and obstructive sleep apnea for outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; 21: 521–525.
- 210** Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol*. 2011; 108: 47–51.
- 211** Naruse Y, Tada H, Satoh M, Yanagihara M, Tsuneoka H, Hirata Y, Ito Y, Kuroki K, Machino T, Yamasaki H, Igarashi M, Sekiguchi Y, Sato A, Aonuma K. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm*. 2013; 10: 331–337.
- 212** Li L, Wang ZW, Li J, Ge X, Guo LZ, Wang Y, Guo WH, Jiang CX, Ma CS. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace*. 2014; 16: 1309–1314.
- 213** Kawakami H, Nagai T, Fujii A, Uetani T, Nishimura K, Inoue K, Suzuki J, Oka Y, Okura T, Higaki J, Ogimoto A, Ikeda S. Apnea-hypopnea index as a predictor of atrial fibrillation recurrence following initial pulmonary vein isolation: usefulness of type-3 portable monitor for sleep-disordered breathing. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016; 47: 237–244.
- 214** Congre S, Bintvihok M, Thongprayoon C, Bathini T, Boonpheng B, Sharma K, Chokesuwattanasakul R, Srivali N, Tanawuttiwat T, Cheungpasitporn W. Effect of obstructive sleep apnea and its treatment of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2018; 11: 145–151.
- 215** Deng F, Raza A, Guo J. Treating obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure reduces risk of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation: a meta-analysis. *Sleep Med*. 2018; 46: 5–11.
- 216** Anter E, Di Biase L, Contreras-Valdes FM, Gianni C, Mohanty S, Tschabrunn CM, Viles-Gonzalez JF, Leshem E, Buxton AE, Kulbak G, Halaby RN, Zimetbaum PJ, Waks JW, Thomas RJ, Natale A, Josephson ME. Atrial substrate and triggers of paroxysmal atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017; 10: e005407.
- 217** Friedman DJ, Liu P, Barnett AS, Campbell KB, Jackson KP, Bahnson TD, Daubert JP, Piccini JP. Obstructive sleep apnea is associated with increased rotor burden in patients undergoing focal impulse and rotor modification guided atrial fibrillation ablation. *Europace*. 2018; 20: f337-f342.
- 218** Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K, Kramer DB, Zimetbaum PJ, Buxton AE, Josephson ME, Anter E. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 300–305.
- 219** Caples SM, Mansukhani MP, Friedman PA, Somers VK. The impact of continuous positive airway pressure treatment on the recurrence of atrial fibrillation post cardioversion: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2019; 278: 133–136.
- 220** Dan GA, Dobrev D. Antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: imminent impulses are emerging. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018; 21: 11–15.
- 221** Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res*. 2014; 114: 1483–1499.
- 222** Wettwer E, Hala O, Christ T, Heubach JF, Dobrev D, Knaut M, Varro A, Ravens U. Role of IKur in controlling action potential shape and contractility in the human atrium: influence of chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2004; 110: 2299–2306.
- 223** Schmidt C, Wiedmann F, Zhou XB, Heijman J, Voigt N, Ratte A, Lang S, Kallenberger SM, Campana C, Weymann A, De Simone R, Szabo G, Ruhparwar A, Kallenbach K, Karck M, Ehrlich JR, Baczko I, Borggrefe M, Ravens U, Dobrev D, Katus HA, Thomas D. Inverse remodeling of K2P3.1 K⁺ channel expression and action potential duration in left ventricular dysfunction and atrial fibrillation: implications for patient-specific antiarrhythmic drug therapy. *Eur Heart J*. 2017; 38: 1764–1774.
- 224** Schmidt C, Wiedmann F, Voigt N, Zhou XB, Heijman J, Lang S, Albert V, Kallenberger S, Ruhparwar A, Szabo G, Kallenbach K, Karck M, Borggrefe M, Biliczki P, Ehrlich JR, Baczko I, Lugenbiel P, Schweizer PA, Donner BC, Katus HA, Dobrev D, Thomas D. Upregulation of K(2P)3.1 K⁺ current causes action potential shortening in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2015; 132: 82–92.
- 225** Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T, Knaut M, Ravens U. The G protein-gated potassium current I(K,ACH) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2005; 112: 3697–3706.
- 226** Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F, van Gelder I, Gorenek B, Kaski JC, Kjeldsen L, Lip GYH, Merkely B, Okumura K, Piccini JP, Potpara T, Poulisen BK, Saba M, Savelieva I, Tamargo JL, Wolpert C; ESC Scientific Document Group. Antiarrhythmic drugs – clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace*. 2018; 20: 731–732.
- 227** Cha TJ, Ehrlich JR, Chartier D, Qi XY, Xiao L, Nattel S. Kir3-based inward rectifier potassium current: potential role in atrial tachycardia remodeling effects on atrial repolarization and arrhythmias. *Circulation*. 2006; 113: 1730–1737.
- 228** Voigt N, Heijman J, Wang Q, Chiang DY, Li N, Karck M, Wehrens XHT, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2014; 129: 145–156.
- 229** Beavers DL, Wang W, Ather S, Voigt N, Garbino A, Dixit SS, Landstrom AP, Li N, Wang Q, Olivetto I, Dobrev D, Ackerman MJ, Wehrens XHT. Mutation E169K in junctophilin-2 causes atrial fibrillation due to impaired RyR2 stabilization. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 2010–2019.
- 230** Voigt N, Li N, Wang Q, Wang W, Trafford AW, Abu-Taha I, Sun Q, Wieland T, Ravens U, Nattel S, Wehrens XH, Dobrev D. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak and increased Na⁺-Ca²⁺ exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2012; 125: 2059–2070.
- 231** Heijman J, Dobrev D. Inhibition of small-conductance Ca(2+)-activated K(+) channels: the long-awaited breakthrough for antiarrhythmic drug therapy of atrial fibrillation? *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017; 10: e005776-e005776.
- 232** Ravens U, Odening KE. Atrial fibrillation: therapeutic potential of atrial K(+) channel blockers. *Pharmacol Ther*. 2017; 176: 13–21.
- 233** Dobrev D, Wehrens XHT. Calcium-mediated cellular triggered activity in atrial fibrillation. *J Physiol*. 2017; 595: 4001–4008.
- 234** Santulli G, Iaccarino G, De Luca N, Trimarco B, Condorelli G. Atrial fibrillation and microRNAs. *Front Physiol*. 2014; 5: 15.
- 235** Yao C, Veleva T, Scott L Jr, Cao S, Li L, Chen G, Jayabal P, Pan X, Alsina KM, Abu-Taha ID, Ghezelbash S, Reynolds CL, Shen YH, LeMaire SA, Schmitz W, Muller FU, El-Armouche A, Tony Eissa N, Beeton C, Nattel S, Wehrens XHT, Dobrev D, Li N.

Enhanced cardiomyocyte NLRP3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation. *Circulation*. 2018; 138: 2227–2242.

236 Saver JL. Cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2016; 375: e26.

237 Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014; 13: 429–438.

238 Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke*. 2017; 48: 867–872.

239 Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Cote R, Sharma M, Blakely JA, Shuaib A, Hachinski V, Coutts SB, Sahlas DJ, Teal P, Yip S, Spence JD, Buck B, Verreault S, Casaubon LK, Penn A, Selchen D, Jin A, Howse D, Mehdiratta M, Boyle K, Aviv R, Kapral MK, Mamdani M, for the EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014; 370: 2467–2477.

240 Wachter R, Groschel K, Gelbrich G, Hamann GF, Kermer P, Liman J, Seegers J, Wasser K, Schulte A, Jurries F, Messerschmid A, Behnke N, Groschel S, Uphaus T, Grings A, Ibis T, Klimpe S, Wagner-Heck M, Arnold M, Protsenko E, Heuschmann PU, Conen D, Weber-Kruger M, for the Find-AFRANDOMISED Investigators and Coordinators. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AFRANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16: 282–290.

241 Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruiz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015; 14: 377–387.

242 Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, Mikulik R, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ, Amarenco P, Ameriso SF, Tatlisumak T, Veltkamp R, Hankey GJ, Toni D, Berezcki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon BW, Brouns R, Endres M, Muir KW, Bornstein N, Ozturk S, O'Donnell MJ, De Vries Basson MM, Pare G, Pater C, Kirsch B, Sheridan P, Peters G, Weitz JJ, Peacock WF, Shoamanesh A, Benavente OR, Joyner C, Themeles E, Connolly SJ, for the NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2191–2201.

243 Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, Kreuzer J, Cronin L, Cotton D, Grauer C, Brueckmann M, Chernyatina M, Donnan G, Ferro JM, Grond M, Kallmunzer B, Krupinski J, Lee BC, Lemmens R, Masjuan J, Odinak M, Saver JL, Schellinger PD, Toni D, Toyoda K, for the RESPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1906–1917.

244 Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, Eckstein J, Mundl H, Epstein AE, Haeusler KG, Mikulik R, Kasner SE, Toni D, Arauz A, Ntaios G, Hankey GJ, Perera K, Pagola J, Shuaib A, Lutsep H, Yang X, Uchiyama S, Endres M, Coutts SB, Karlinski M, Czlonkowska A, Molina CA, Santo G, Berkowitz SD, Hart RG, Connolly SJ. Recurrent stroke with rivaroxaban compared with aspirin according to predictors of atrial fibrillation: secondary analysis of the NAVIGATE ESUS randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2019; 76: 764–773.

245 Geisler T, Poli S, Meisner C, Schreieck J, Zuern CS, Nagele T, Brachmann J, Jung W, Gahn G, Schmid E, Baezner H, Keller T, Petzold GC, Schrickel JW, Liman J, Wachter R, Schon F, Schabet M, Lindner A, Ludolph AC, Kimmig H, Jander S, Schlegel U, Gawaz M, Ziemann U. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): rationale and study design. *Int J Stroke*. 2017; 12: 985–990.

246 Toyoda K, Arihiro S, Todo K, Yamagami H, Kimura K, Furu E, Terasaki T, Shiokawa Y, Kamiyama K, Takizawa S, Okuda S, Okada Y, Kameda T, Nagakane Y, Hasegawa Y, Mochizuki H, Ito Y, Nakashima T, Takamatsu K, Nishiyama K, Kario K, Sato S, Koga M; SAMURAI Study Investigators. Trends in oral anticoagulant choice for acute stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation in Japan: the SAMURAI-NVAF study. *Int J Stroke*. 2015; 10: 836–842.

247 Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neuro Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85: 660–667.

248 Chao TF, Liu CJ, Liao JN, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chung FP, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Use of oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation who have a history of intracranial hemorrhage. *Circulation*. 2016; 133: 1540–1547.

249 Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GY. Restarting anticoagulant treatment after intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality, and bleeding: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2015; 132: 517–525.

250 Bronnum Nielsen P, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Rasmussen LH, Lip GYH. Intracranial hemorrhage and subsequent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Chest*. 2015; 147: 1651–1658.

251 Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Lip GY. Outcomes associated with resuming warfarin treatment after hemorrhagic stroke or traumatic intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2017; 177: 563–570.

252 Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, Brown MM, Charidimou A, Al-Shahi Salman R, Lip GYH, Cohen H, Banerjee G, Houlden H, White MJ, Younsy TA, Harkness K, Flossmann E, Smyth N, Shaw LJ, Warburton E, Muir KW, Jager HR, Werring DJ, on behalf of the CROMIS-2 Collaborators. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute

ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2018; 17: 539–547.

253 Korompoki E, Filippidis FT, Nielsen PB, Del Giudice A, Lip GYH, Kuramatsu JB, Huttner HB, Fang J, Schulman S, Marti-Fabregas J, Gathier CS, Viswanathan A, Biffi A, Poli D, Weimar C, Malzahn U, Heuschmann P, Veltkamp R. Long-term antithrombotic treatment in intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation. *Neurology*. 2017; 89: 687–696.

254 Charidimou A, Imaizumi T, Moulin S, Biffi A, Samarasekera N, Yakushiji Y, Peeters A, Vandermeeren Y, Laloux P, Baron JC, Hernandez-Guillamon M, Montaner J, Casolla B, Gregoire SM, Kang DW, Kim JS, Naka H, Smith EE, Viswanathan A, Jager HR, Al-Shahi Salman R, Greenberg SM, Cordonnier C, Werring DJ. Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds: a meta-analysis. *Neurology*. 2017; 89: 820–829.

255 Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke*. 2003; 34: 1710–1716.

256 van Nieuwenhuizen KM, van der Worp HB, Algra A, Kappelle LJ, Rinkel GJ, van Gelder IC, Schutgens RE, Klijn CJ; APACHE-AF Investigators. Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intracerebral Haemorrhage in patients with Atrial Fibrillation (APACHE-AF): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015; 16: 393.

257 Al-Shahi Salman R, Dennis MS, Murray GD, Innes K, Drever J, Dinsmore L, Williams C, White PM, Whiteley WN, Sandercock PAG, Sudlow CLM, Newby DE, Sprigg N, Werring DJ. The REstart or Stop Antithrombotics Randomised Trial (RESTART) after stroke due to intracerebral haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2018; 19: 162.

258 Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016; 375: 2423–2434.

259 Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merckel B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manasse J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; RE-DUAL PCI Steering Committee Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1513–1524.

260 Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hiji Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1509–1524.

261 Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, Batushkin V, Campo G, Lysak Z, Vakaliuk I, Milewski K, Laeis P, Reimitz PE, Smolnik R, Zierhut W, Goette A. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019; 394: 1335–1343.

262 Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JJ. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017; 377: 431–441.

263 Van der Wall SJ, Lopes RD, Aisenberg J, Reilly P, van Ryn J, Glund S, Elsaesser A, Klok FA, Pollack CV Jr, Huisman MV. Idarucizumab for dabigatran reversal in the management of patients with gastrointestinal bleeding. *Circulation*. 2019; 139: 748–756.

264 Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2413–2424.

265 Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Palling DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ Jr, for the ANNEXA-4 Investigators. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1326–1335.

266 Ansell JE, Bakhru SH, Laulich BE, Steiner SS, Grosso MA, Brown K, Dishy V, Lanz HJ, Mercuri MF, Noveck RJ, Costin JC. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thromb Haemost*. 2017; 117: 238–245.

267 Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbuchel H. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018; 39: 1330–1393.

268 Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14: 337–351.

269 Johnson JN, Tester DJ, Perry J, Salisbury BA, Reed CR, Ackerman MJ. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2008; 5: 704–709.

270 Zellerhoff S, Pistulli R, Monnig G, Hinterseer M, Beckmann BM, Kobe J, Steinbeck G, Kaab S, Haverkamp W, Fabritz L, Gradaus R, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Bocker D, Kirchhof P. Atrial arrhythmias in long-QT syndrome under daily life conditions: a nested case control study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; 20: 401–407.

- 271** El Yaman M, Perry J, Makielski JC, Ackerman MJ. Suppression of atrial fibrillation with mexiletine pharmacotherapy in a young woman with type 1 long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2008; 5: 472–474.
- 272** Benito B, Brugada R, Perich RM, Lizotte E, Cinca J, Mont L, Berrueto A, Tolosana JM, Freixa X, Brugada P, Brugada J. A mutation in the sodium channel is responsible for the association of long QT syndrome and familial atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008; 5: 1434–1440.
- 273** Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, Grossi S, Ricciardi E, Borggreffe M. Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation*. 2003; 108: 965–970.
- 274** Borggreffe M, Wolpert C, Antzelevitch C, Veltmann C, Giustetto C, Gaita F, Schimpf R. Short QT syndrome. Genotype-phenotype correlations. *J Electrocardiol*. 2005; 38: 75–80.
- 275** Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggreffe M, Schimpf R, Sbragia P, Leone G, Maury P, Anttonen O, Haissaguerre M, Gaita F. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2440–2447.
- 276** Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, Probst V, Blanc JJ, Sbragia P, Dalmasso P, Borggreffe M, Gaita F. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 587–595.
- 277** Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 802–812.
- 278** Hong K, Bjerregaard P, Gussak I, Brugada R. Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; 16: 394–396.
- 279** Patel C, Antzelevitch C. Cellular basis for arrhythmogenesis in an experimental model of the SQT1 form of the short QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2008; 5: 585–590.
- 280** Nof E, Burashnikov A, Antzelevitch C. Cellular basis for atrial fibrillation in an experimental model of short QT1: implications for a pharmacological approach to therapy. *Heart Rhythm*. 2010; 7: 251–257.
- 281** Bordachar P, Reuter S, Garrigue S, Cai X, Hocini M, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2004; 25: 879–884.
- 282** Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, Miura D, Banba K, Nagase S, Morita H, Nishii N, Watanabe A, Tada T, Murakami M, Miyaji K, Hiramatsu S, Nakagawa K, Tanaka M, Miura A, Kimura H, Fuke S, Sumita W, Sakuragi S, Urakawa S, Iwasaki J, Ohe T. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 1169–1175.
- 283** Francis J, Antzelevitch C. Atrial fibrillation and Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 1149–1153.
- 284** Rodriguez-Manero M, Namdar M, Sarkozy A, Casado-Arroyo R, Ricciardi D, de Asmundis C, Chierchia GB, Wauters K, Rao JY, Bayrak F, Van Malderen S, Brugada P. Prevalence, clinical characteristics and management of atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Am J Cardiol*. 2013; 111: 362–367.
- 285** Sacher F, Probst V, Maury P, Babuty D, Mansourati J, Komatsu Y, Marquie C, Rosa A, Diallo A, Cassagneau R, Loizeau C, Martins R, Field ME, Derval N, Miyazaki S, Denis A, Nogami A, Ritter P, Gourraud JB, Ploux S, Rollin A, Zemmoura A, Lamaison D, Bordachar P, Pierre B, Jais P, Pasquie JL, Hocini M, Legal F, Defaye P, Boveda S, Lesaka Y, Mabo P, Haissaguerre M. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study – part 2. *Circulation*. 2013; 128: 1739–1747.
- 286** Hernandez-Ojeda J, Arbelo E, Borrás R, Berne P, Tolosana JM, Gomez-Juanatey A, Berrueto A, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Mont L, Brugada R, Brugada J. Patients with Brugada syndrome and implanted cardioverter-defibrillators: long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 1991–2002.
- 287** Yamada T, Yoshida Y, Tsuboi N, Murakami Y, Okada T, McElderry HT, Yoshida N, Doppalapudi H, Epstein AE, Plumb VJ, Inden Y, Murohara T, Kay GN. Efficacy of pulmonary vein isolation in paroxysmal atrial fibrillation patients with a Brugada electrocardiogram. *Circ J*. 2008; 72: 281–286.
- 288** Sairaku A, Yoshida Y, Nakano Y, Kihara Y. Ablation of atrial fibrillation in Brugada syndrome patients with an implantable cardioverter defibrillator to prevent inappropriate shocks resulting from rapid atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 5273–5276.
- 289** Kitamura T, Fukamizu S, Kawamura J, Hojo R, Aoyama Y, Komiyama K, Nishizaki M, Hiraoka M, Sakurada H. Long-term efficacy of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome and an implantable cardioverter-defibrillator to prevent inappropriate shock therapy. *Heart Rhythm*. 2016; 13: 1455–1459.
- 290** Mugnai G, Hunuk B, Stroker E, Ruggiero D, Coutino-Moreno HE, Takarada K, De Regibus V, Choudhury R, Abuggattas de Torres JP, Moran D, Iacopino S, Filanino P, Conte G, Siera J, Poelaert J, Beckers S, Brugada P, de Asmundis C, Chierchia GB. Long-term outcome of pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and Brugada syndrome. *Europace*. 2018; 20: 548–554.
- 291** Sumitomo N, Sakurada H, Taniguchi K, Matsumura M, Abe O, Miyashita M, Kanamaru H, Karasawa K, Ayusawa M, Fukamizu S, Nagaoka I, Horie M, Harada K, Hiraoka M. Association of atrial arrhythmia and sinus node dysfunction in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ J*. 2007; 71: 1606–1609.
- 292** Sy RW, Gollob MH, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, Leong-Sit P, Gow RM, Green MS, Birnie DH, Krahn AD. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2011; 8: 864–871.
- 293** Kazemian P, Gollob MH, Pantano A, Oudit GY. A novel mutation in the RYR2 gene leading to catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation: dose-dependent arrhythmia-event suppression by beta-blocker therapy. *Can J Cardiol*. 2011; 27: 870.e7–10.
- 294** van der Werf C, Zwinderman AH, Wilde AA. Therapeutic approach for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: state of the art and future developments. *Europace*. 2012; 14: 175–183.
- 295** Di Pino A, Caruso E, Costanzo L, Guccione P. A novel RYR2 mutation in a 2-year-old baby presenting with atrial fibrillation, atrial flutter, and atrial ectopic tachycardia. *Heart Rhythm*. 2014; 11: 1480–1483.
- 296** Watanabe H, Chopra N, Laver D, Hwang HS, Davies SS, Roach DE, Duff HJ, Roden DM, Wilde AA, Knollmann BC. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med*. 2009; 15: 380–383.
- 297** van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, Krahn AD, Viskin S, Leenhardt A, Shimizu W, Sumitomo N, Fish FA, Bhuiyan ZA, Willems AR, van der Veen MJ, Watanabe H, Laborde J, Haissaguerre M, Knollmann BC, Wilde AA. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 2244–2254.
- 298** Watanabe H, Steele DS, Knollmann BC. Mechanism of antiarrhythmic effects of flecainide in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res*. 2011; 109: 712–713.
- 299** Sikkell MB, Collins TP, Rowlands C, Shah M, O’Gara P, Williams AJ, Harding SE, Lyon AR, MacLeod KT. Flecainide reduces Ca(2+) spark and wave frequency via inhibition of the sarcolemmal sodium current. *Cardiovasc Res*. 2013; 98: 286–296.
- 300** Faggioni M, Savio-Galimberti E, Venkataraman R, Hwang HS, Kannankeril PJ, Darbar D, Knollmann BC. Suppression of spontaneous Ca elevations prevents atrial fibrillation in caesquestrin 2-null hearts. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014; 7: 313–320.
- 301** Sugiyasu A, Oginosawa Y, Nogami A, Hata Y. A case with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia unmasked after successful ablation of atrial tachycardias from pulmonary veins. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009; 32: e21–24.
- 302** Sumitomo N, Nakamura T, Fukuhara J, Nakai T, Watanabe I, Mugishima H, Hiraoka M. Clinical effectiveness of pulmonary vein isolation for arrhythmic events in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Vessels*. 2010; 25: 448–452.
- 303** Siontis KC, Geske JB, Ong K, Nishimura RA, Ommen SR, Gersh BJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3: e001002.
- 304** Guttman OP, Rahman MS, O’Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart*. 2014; 100: 465–472.
- 305** Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, Abt P, Gionfriddo W, Wang W, Rastegar H, Estes NAM, Maron MS, Maron BJ. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2017; 136: 2420–2436.
- 306** Rowin EJ, Orfanos A, Estes NAM, Wang W, Link MS, Maron MS, Maron BJ. Occurrence and natural history of clinically silent episodes of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2017; 119: 1862–1865.
- 307** van Velzen HG, Theuns DA, Yap SC, Michels M, Schinkel AF. Incidence of device-detected atrial fibrillation and long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2017; 119: 100–105.
- 308** Klopotoski M, Kwapiszewska A, Kukula K, Jamiolkowski J, Dabrowski M, Derejko P, Orziak A, Baranowski R, Spiewak M, Marczak M, Klisiewicz A, Szepletowska B, Chmielak Z, Witkowski A. Clinical and echocardiographic parameters as risk factors for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2018; 41: 1336–1340.
- 309** Choi YJ, Choi EK, Han KD, Jung JH, Park J, Lee E, Choe W, Lee SR, Cha MJ, Lim WH, Oh S. Temporal trends of the prevalence and incidence of atrial fibrillation and stroke among Asian patients with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide population-based study. *Int J Cardiol*. 2018; 273: 130–135.
- 310** Elliott PM, Anastasakis A, Borgers MA, Borggreffe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014; 35: 2733.
- 311** Jung H, Yang PS, Sung JH, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Lip GH, Joung B. Hypertrophic cardiomyopathy in patients with atrial fibrillation: prevalence and associated stroke risks in a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2019; 119: 285–293.
- 312** Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15: 1279–1285.
- 313** Bunch TJ, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Brady PA, Cha YM, Rea RF, Shen WK, Powell BD, Ommen SR, Monahan KH, Haroldson JM, Packer DL. Substrate and procedural predictors of outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19: 1009–1014.
- 314** Di Donna P, Olivetto I, Delcro SD, Caponi D, Scaglione M, Nault I, Montefusco A, Girolami F, Cecchi F, Haissaguerre M, Gaita F. Efficacy of catheter ablation

for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodeling, and disease progression. *Europace*. 2010; 12: 347–355.

315 Bassiouny M, Lindsay BD, Lever H, Saliba W, Klein A, Banna M, Abraham J, Shao M, Rickard J, Kanj M, Tchou P, Dresing T, Baranowski B, Bhargava M, Callahan T, Tarakji K, Cantillon D, Hussein A, Marc Gillinov A, Smedira NG, Wazni O. Outcomes of nonpharmacologic treatment of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2015; 12: 1438–1447.

316 Ha HS, Wang N, Wong S, Phan S, Liao J, Kumar N, Qian P, Yan TD, Phan K. Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy patients: a systematic review. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015; 44: 161–170.

317 Zhao DS, Shen Y, Zhang Q, Lin G, Lu YH, Chen BT, Shi LS, Huang JF, Lu HH. Outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2016; 18: 508–520.

318 Providencia R, Elliott P, Patel K, McCreedy J, Babu G, Srinivasan N, Bronis K, Papageorgiou N, Chow A, Rowland E, Lowe M, Segal OR, Lambiase PD. Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2016; 102: 1533–1543.

319 Chen X, Dong JZ, Du X, Wu JH, Yu RH, Long DY, Ning M, Sang CH, Jiang CX, Bai R, Wen SN, Liu N, Li SN, Xu ZY, Ma CS, Tang RB. Long-term outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018; 29: 951–957.

320 Lapenna E, Pozzoli A, De Bonis M, La Canna G, Nisi T, Nascimbene S, Vicentini L, Di Sanzo S, Del Forno B, Schiavi D, Alfieri O. Mid-term outcomes of concomitant surgical ablation of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery for hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017; 51: 1112–1118.

321 Chu AF, Zado E, Marchlinski FE. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 2010; 106: 720–722.

322 Camm CF, James CA, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, te Riele AS, Judge DP, Tandri H, Calkins H. Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2013; 10: 1661–1668.

323 Saguner AM, Ganahl S, Kraus A, Baldinger SH, Medeiros-Domingo A, Sagner AR, Mueller-Burri SA, Wolber T, Haegeli LM, Krasniqi N, Tanner FC, Steffel J, Brunckhorst C, Duru F. Clinical role of atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circ J*. 2014; 78: 2854–2861.

324 Bourfiss M, Te Riele AS, Mast TP, Cramer MJ, Van der Heijden JF, Van Veen TAB, Loh P, Dooijes D, Hauer RN, Velthuis BK. Influence of genotype on structural atrial abnormalities and atrial fibrillation or flutter in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016; 27: 1420–1428.

325 Mussigbrodt A, Knopp H, Efimova E, Weber A, Bertagnolli L, Hilbert S, Kosiuk J, Dinov B, Bode K, Kircher S, Dagnes N, Richter S, Sommer P, Huser D, Bolmann A, Hindricks G, Arya A. Supraventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associate with long-term outcome after catheter ablation of ventricular tachycardias. *Europace*. 2018; 20: 1182–1187.

326 Tonet JL, Castro-Miranda R, Iwa T, Poulain F, Frank R, Fontaine GH. Frequency of supraventricular tachyarrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol*. 1991; 67: 1153.

327 Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, Bauce B, Basso C, Brunckhorst C, Tsatsopoulou A, Tandri H, Paul M, Schmied C, Pelliccia A, Duru F, Protonotarios N, Estes NA 3rd, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI, Calkins H. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J*. 2015; 36: 3227–3237.

328 Yeung C, Enriquez A, Suarez-Fuster L, Baranchuk A. Atrial fibrillation in patients with inherited cardiomyopathies. *Europace*. 2019; 21: 22–32.

329 Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, Brekke PH, Berge KE, Leren TP, Edvardsen T, Haugaa KH. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J*. 2018; 39: 853–860.

330 van Rijsingen IA, Nannenberg EA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans van Ast JF, van der Kooij AJ, van Tintelen JP, van den Berg MP, Grasso M, Serio A, Jenkins S, Rowland C, Richard P, Wilde AA, Perrot A, Pankuweit S, Zwinderman AH, Charron P, Christiaans I, Pinto YM. Gender-specific differences in major cardiac events and mortality in lamin A/C mutation carriers. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15: 376–384.

331 Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, Maury P, Sellal JM, Androulakis AF, Waintraub X, Charron P, Rollin A, Richard P, Stevenson WG, Macintyre CJ, Ho CY, Thompson T, Vohra JK, Kalman JM, Zeppenfeld K, Sacher F, Tedrow UB, Lakdawala NK. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 2299–2307.

332 Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, Manzano S, Gambarini F, Favalli V, Grasso M, Agozzino M, Campana C, Gavazzi A, Febo O, Marini M, Landolina M, Mortara A, Piccolo G, Viganò M, Tavazzi L, Arbustini E. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1250–1260.

333 Stollberger C, Blazek G, Winkler-Dworak M, Finsterer J. Atrial fibrillation in left ventricular noncompaction with and without neuromuscular disorders is associated with a poor prognosis. *Int J Cardiol*. 2009; 133: 41–45.

334 Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, Ozke O, Yildiz A, Topaloglu S, Devci B, Sahin O, Kisacik HL, Korkmaz S. Clinical features of isolated ventricular

noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J Card Fail*. 2006; 12: 726–733.

335 Li S, Zhang C, Liu N, Bai H, Hou C, Wang J, Song L, Pu J. Genotype-positive status is associated with poor prognoses in patients with left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7: e009910.

336 Finsterer J, Stollberger C, Towbin JA. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: cardiac, neuromuscular, and genetic factors. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14: 224–237.

337 Kato Y, Horigome H, Takahashi-Igari M, Yoshida K, Aonuma K. Isolation of pulmonary vein and superior vena cava for paroxysmal atrial fibrillation in a young adult with left ventricular non-compaction. *Europace*. 2010; 12: 1040–1041.

338 Etheridge SP, Escudero CA, Blaufox AD, Law IH, Dechert-Crooks BE, Stephenson EA, Dubin AM, Ceresnak SR, Motonaga KS, Skinner JR, Marcondes LD, Perry JC, Collins KK, Seslar SP, Cabrera M, Uzun O, Cannon BC, Aziz PF, Kubus P, Tanel RE, Valdes SO, Sami S, Kertesz NJ, Maldonado J, Erickson C, Moore JP, Asakai H, Mill L, Abcede M, Spector ZJ, Menon S, Shwayder M, Bradley DJ, Cohen MI, Sanatani S. Life-threatening event risk in children with Wolff-Parkinson-White syndrome: a multicenter international study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018; 4: 433–444.

339 Gorenek BC, Bax J, Boriani G, Chen SA, Dagnes N, Glotzer TV, Healey JS, Israel CW, Kudaiberdieva G, Levin LA, Lip GH, Martin D, Okumura K, Svendsen JH, Tse HF, Botto GL; ESC Scientific Document Group. Device-detected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implications and management – an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace*. 2017; 19: 1556–1578.

340 Perino AC, Fan J, Askari M, Heidenreich PA, Keung E, Raitt MH, Piccini JP, Ziegler PD, Turakhia MP. Practice variation in anticoagulation prescription and outcomes after device-detected atrial fibrillation. *Circulation*. 2019; 139: 2502–2512.

341 Skanes AC, Krahn AD, Yee R, Klein GJ, Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Thorpe KE, Roberts RS; Canadian Trial of Physiologic Pacing. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian Trial of Physiologic Pacing. *CTOPP Investigators*. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 167–172.

342 Tayal AH, Tian M, Kelly KM, Jones SC, Wright DG, Singh D, Jarouse J, Brillman J, Murali S, Gupta R. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology*. 2008; 71: 1696–1701.

343 Boriani G, Glotzer TV, Ziegler PD, De Melis M, Mangoni di SSL, Sepsis M, Landolina M, Lunati M, Lewalter T, Camm AJ. Detection of new atrial fibrillation in patients with cardiac implanted electronic devices and factors associated with transition to higher device-detected atrial fibrillation burden. *Heart Rhythm*. 2018; 15: 376–383.

344 Mahajan R, Perera T, Elliott AD, Twomey DJ, Kumar S, Munwar DA, Khokhar KB, Thyagarajah A, Middeldorp ME, Nalliah CJ, Hendriks JML, Kalman JM, Lau DH, Sanders P. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018; 39: 1407–1415.

345 Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH, for the ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012; 366: 120–129.

346 Gonzalez M, Keating RJ, Markowitz SM, Liu CF, Thomas G, Ip JE, Lerman BB, Cheung JW. Newly detected atrial high rate episodes predict long-term mortality outcomes in patients with permanent pacemakers. *Heart Rhythm*. 2014; 11: 2214–2221.

347 Pastori D, Miyazawa K, Li Y, Szekeley O, Shahid F, Farcomeni A, Lip GH. Atrial high-rate episodes and risk of major adverse cardiovascular events in patients with cardiac implantable electronic devices. *Clin Res Cardiol*. 2020; 109: 96–102.

348 Van Gelder IC, Healey JS, Crijns H, Wang J, Hohnloser SH, Gold MR, Capucci A, Lau CP, Morillo CA, Hobbelt AH, Rienstra M, Connolly SJ. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J*. 2017; 38: 1339–1344.

349 Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hoyt RH, Koehler JL, Coles Jr, Wyse DG. Detection of previously undiagnosed atrial fibrillation in patients with stroke risk factors and usefulness of continuous monitoring in primary stroke prevention. *Am J Cardiol*. 2012; 110: 1309–1314.

350 Miyazawa K, Pastori D, Li YG, Szekeley O, Shahid F, Boriani G, Lip GH. Atrial high rate episodes in patients with cardiac implantable electronic devices: implications for clinical outcomes. *Clin Res Cardiol*. 2019; 108: 1034–1041.

351 Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, Wathen MS, Choucar WK, Lip GY, Ip J, Holcomb R, Akar JG, Halperin JL; IMPACT Investigators. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J*. 2015; 36: 1660–1668.

352 Kirchhoff P, Blank BF, Calvert M, Camm AJ, Chlouverakis G, Diener HC, Goette A, Huening A, Lip GH, Simantirakis E, Vardas P. Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: rationale and design of the Nonvitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH-AFNET 6) trial. *Am Heart J*. 2017; 190: 12–18.

353 Lopes RD, Alings M, Connolly SJ, Beresh H, Granger CB, Mazuecos JB, Boriani G, Nielsen JC, Conen D, Hohnloser SH, Mairesse GH, Mabo P, Camm AJ, Healey JS. Rationale and design of the Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolicism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESIA) trial. *Am Heart J*. 2017; 189: 137–145.

- 354** Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Calkins H, Corrado D, Deftereos SG, Diller GP, Gomez-Doblas JJ, Gorenek B, Grace A, Ho SY, Kaski JC, Kuck KH, Lambiase PD, Sachter F, Sarquella-Brugada G, Suwalski P, Zaza A; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020; 41: 655–720.
- 355** Granada J, Uribe W, Chyou PH, Maassen K, Vierkant R, Smith PN, Hayes J, Eaker E, Vidaillet H. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 2242–2246.
- 356** Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009; 104: 1534–1539.
- 357** Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2005; 105: 315–318.
- 358** Rahman F, Wang N, Yin X, Ellinor PT, Lubitz SA, LeLorier PA, McManus DD, Sullivan LM, Seshadri S, Vasan RS, Benjamin EJ, Magnani JW. Atrial flutter: clinical risk factors and adverse outcomes in the Framingham Heart Study. *Heart Rhythm*. 2016; 13: 233–240.
- 359** Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshoj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart*. 2015; 101: 1446–1455.
- 360** Lin YS, Chen YL, Chen TH, Lin MS, Liu CH, Yang TY, Chung CM, Chen MC. Comparison of clinical outcomes among patients with atrial fibrillation or atrial flutter stratified by CHA2DS2-VASc score. *JAMA Netw Open*. 2018; 1: e180941.
- 361** Eckman MH, Singer DE, Rosand J, Greenberg SM. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011; 4: 14–21.
- 362** Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, Mackall JA, Rimm AA. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol*. 2001; 87: 346–349, A9.
- 363** Chen YL, Lin YS, Wang HT, Liu WH, Chen HC, Chen MC. Clinical outcomes of solitary atrial flutter patients using anticoagulation therapy: a national cohort study. *Europace*. 2019; 21: 313–321.
- 364** Celikyurt U, Knecht S, Kuehne M, Reichlin T, Muehl A, Spies F, Osswald S, Sticherling C. Incidence of new-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation for atrial flutter. *Europace*. 2017; 19: 1776–1780.
- 365** Enriquez A, Sarrías A, Villuendas R, Ali FS, Conde D, Hopman WM, Redfern DP, Michael K, Simpson C, De Luna AB, Bayes-Genis A, Baranchuk A. Newonset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation: identification of advanced interatrial block is key. *Europace*. 2015; 17: 1289–1293.
- 366** Maskoun W, Pino MI, Ayoub K, Llanos OL, Almomani A, Nairooz R, Hakeem A, Miller J. Incidence of atrial fibrillation after atrial flutter ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016; 2: 682–690.
- 367** Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol*. 1991; 68: 41–46.
- 368** Gallagher MM, Guo XH, Poloniecki JD, Guan Yap Y, Ward D, Camm AJ. Initial energy setting, outcome and efficiency in direct current cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 1498–1504.
- 369** Gillis AM, Unterberg-Buchwald C, Schmidinger H, Massimo S, Wolfe K, Kavaney DJ, Otterness MF, Hohnloser SH; GEM III AT Worldwide Investigators. Safety and efficacy of advanced atrial pacing therapies for atrial tachyarrhythmias in patients with a new implantable dual chamber cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1653–1659.
- 370** Da Costa A, Thévenin J, Roche F, Romeyer-Bouchard C, Abdellaoui L, Messier M, Denis L, Faure E, Gonthier R, Kruszynski G, Pages JM, Bonijoly S, Lamaison D, Defaye P, Barthélemy JC, Gouttard T, Isaaz K; Loire-Ardèche-Drôme-Isère-Puy-de-Dôme Trial of Atrial Flutter Investigators. Results from the Loire-Ardèche-Drôme-Isère-Puy-de-Dôme (LADIP) trial on atrial flutter, a multicentric prospective randomized study comparing amiodarone and radiofrequency ablation after the first episode of symptomatic atrial flutter. *Circulation*. 2006; 114: 1676–1681.
- 371** Natale A, Newby KH, Pisano E, Leonelli F, Fanelli R, Potenza D, Beheiry S, Tomassoni G. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1898–1904.
- 372** Schwartzman D, Callans DJ, Gottlieb CD, Dillon SM, Movsowitz C, Marchlinski FE. Conduction block in the inferior vena caval-tricuspid valve isthmus: association with outcome of radiofrequency ablation of type I atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 1519–1531.
- 373** Nakagawa H, Shah N, Matsudaira K, Overholt E, Chandrasekaran K, Beckman KJ, Spector P, Calame JD, Rao A, Hasdemir C, Otomo K, Wang Z, Lazzara R, Jackman WM. Characterization of reentrant circuit in macroreentrant right atrial tachycardia after surgical repair of congenital heart disease: isolated channels between scars allow 'focal' ablation. *Circulation*. 2001; 103: 699–709.
- 374** Scaglione M, Caponi D, Ebrille E, Di Donna P, Di Clemente F, Battaglia A, Ramondo C, Appendino M, Gaita F. Very long-term results of electroanatomic-guided radiofrequency ablation of atrial arrhythmias in patients with surgically corrected atrial septal defect. *Europace*. 2014; 16: 1800–1807.
- 375** Gucuk Ipek E, Marine JE, Habibi M, Chrispin J, Lima J, Rickard J, Spragg D, Zimmerman SL, Zipunnikov V, Berger R, Calkins H, Nazarian S. Association of left atrial function with incident atypical atrial flutter after atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*. 2016; 13: 391–398.
- 376** Gerstenfeld EP, Callans DJ, Dixit S, Russo AM, Nayak H, Lin D, Pulliam W, Siddique S, Marchlinski FE. Mechanisms of organized left atrial tachycardias occurring after pulmonary vein isolation. *Circulation*. 2004; 110: 1351–1357.
- 377** Wasmer K, Monnig G, Bittner A, Decherung D, Zellerhoff S, Milberg P, Kobe J, Eckardt L. Incidence, characteristics, and outcome of left atrial tachycardias after circumferential antral ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012; 9: 1660–1666.
- 378** Satomi K, Bansch D, Tilz R, Chun J, Ernst S, Antz M, Greten H, Kuck KH, Ouyang F. Left atrial and pulmonary vein macroreentrant tachycardia associated with double conduction gaps: a novel type of man-made tachycardia after circumferential pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2008; 5: 43–51.
- 379** Katritsis D, Wood MA, Shepard RK, Gazizoglu E, Kourlaba G, Ellenbogen KA. Atrial arrhythmias following ostial or circumferential pulmonary vein ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2006; 16: 123–130.
- 380** Markowitz SM, Brodman RF, Stein KM, Mittal S, Slotwiner DJ, Iwai S, Das MK, Lerman BB. Lesional tachycardias related to mitral valve surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1973–1983.
- 381** Takahashi K, Miyauchi Y, Hayashi M, Iwasaki YK, Yodogawa K, Tsuboi I, Hayashi H, Oka E, Ito Hagiwara K, Fujimoto Y, Shimizu W. Mechanisms of postoperative atrial tachycardia following biatrial surgical ablation of atrial fibrillation in relation to the surgical lesion sets. *Heart Rhythm*. 2016; 13: 1059–1065.
- 382** Seligman WH, Das-Gupta Z, Jobi-Odeneye AO, Arbelo E, Banerjee A, Bollmann A, Caffrey-Armstrong B, Cehic DA, Corbalan R, Collins M, Dandamudi G, Dairairaj P, Fay M, Van Gelder IC, Goto S, Granger CB, Gyorgy B, Healey JS, Hendriks JM, Hills MT, Hobbs FDR, Huisman MV, Koplan KE, Lane DA, Lewis WR, Lobban T, Steinberg BA, McLeod CJ, Moseley S, Timmis A, Yutao G, Camm AJ. Development of an international standard set of outcome measures for patients with atrial fibrillation: a report of the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) atrial fibrillation working group. *Eur Heart J*. 2020; 41: 1132–1140.
- 383** Schmidt EU, Schneider R, Lauschke J, Wendig J, Bänsch D. The HATCH and CHA2DS2-VASc scores. Prognostic value in pulmonary vein isolation. *Herz*. 2014; 39: 343–348.