

Wytyczne ESC dotyczące leczenia migotania przedsionków w 2016 roku, opracowane we współpracy z EACTS

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

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

Niniejszy dokument uzyskał poparcie *European Stroke Organisation (ESO)*

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Paulus Kirchhof*, przewodniczący (Wielka Brytania/Niemcy), Stefano Benussi*¹, współprzewodniczący (Szwajcaria), Dipak Kotecha (Wielka Brytania), Anders Ahlsson¹ (Szwecja), Dan Atar (Norwegia), Barbara Casadei (Wielka Brytania), Manuel Castella¹ (Hiszpania), Hans-Christoph Diener² (Niemcy), Hein Heidbuchel (Belgia), Jeroen Hendriks (Holandia), Gerhard Hindricks (Niemcy), Antonis S. Manolis (Grecja), Jonas Oldgren (Szwecja), Bogdan Alexandru Popescu (Rumunia), Ulrich Schotten (Holandia), Bart Van Putte¹ (Holandia), Panagiotis Vardas (Grecja)

***Autorzy, do których należy kierować korespondencję:**

Paulus Kirchhof, Institute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, SWBH and UHB NHS trusts, IBR, Room 136, Wolfson Drive, Birmingham B15 2TT, United Kingdom, tel.: +44 121 4147042, e-mail: p.kirchhof@bham.ac.uk

Stefano Benussi, Department of Cardiovascular Surgery, University Hospital Zurich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Switzerland, tel.: +41(0)788933835, e-mail: stefano.benussi@usz.ch

¹Reprezentujący *European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*

²Reprezentujący *European Stroke Association (ESA)*

Recenzentów dokumentu z ramienia Komisji ESC do spraw Wytycznych Postępowania (CPG) oraz ze strony narodowych towarzystw kardiologicznych wchodzących w skład ESC wymieniono w Dodatku.

Inne organizacje członkowskie ESC uczestniczące w opracowaniu niniejszego dokumentu:

Stowarzyszenia ESC: *European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*, *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)*, *European Heart Rhythm Association (EHRA)*, *Heart Failure Association (HFA)*

Rady ESC: *Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions*, *Council for Cardiology Practice*, *Council on Cardiovascular Primary Care*, *Council on Hypertension*

Grupy Robocze ESC: *Cardiac Cellular Electrophysiology*, *Cardiovascular Pharmacotherapy*, *Grown-Up Congenital Heart Disease*, *Thrombosis*, *Valvular Heart Disease*

Niniejsze wytyczne ESC opublikowano wyłącznie do użytku prywatnego i edukacyjnego. Nie zezwala się na wykorzystywanie w celach komercyjnych. Żadna część wytycznych ESC nie może być tłumaczona ani kopiowana w żadnej postaci bez wcześniejszej pisemnej zgody ESC. Pozwolenie można uzyskać, zwracając się z pisemną prośbą do wydawnictwa *Oxford University Press*, wydawcy czasopisma *European Heart Journal* i strony upoważnionej do wydawania takich zezwoleń w imieniu ESC.

Oświadczenie: Wytyczne ESC reprezentują stanowisko tego towarzystwa i powstały po dokładnej ocenie dowodów naukowych dostępnych w czasie, kiedy przygotowywano niniejszy dokument. *European Society of Cardiology* nie ponosi odpowiedzialności w przypadku jakichkolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między wytycznymi ESC a jakimikolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub wytycznymi wydanymi przez odpowiednie instytucje zdrowia publicznego, zwłaszcza w odniesieniu do właściwego wykorzystywania strategii opieki zdrowotnej lub leczenia. Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali te wytyczne ESC, gdy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, z opiekunem pacjenta. Wytyczne ESC nie zwalniają też pracowników opieki zdrowotnej z konieczności pełnego i dokładnego rozważenia odpowiednich, oficjalnych uaktualnionych zaleceń lub wytycznych wydanych przez kompetentne instytucje zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania z każdym pacjentem w świetle naukowo akceptowanych danych odnoszących się do ich zobowiązań etycznych i zawodowych. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich stosowania (przepisywania).

© The European Society of Cardiology 2016. Wszystkie prawa zastrzeżone.

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

Tłumaczenie: dr n. med. Piotr Jędrusik; konsultacje tłumaczenia i korekta: prof. dr hab. n. med. Beata Średniawa, dr hab. n. med. Bronisław Bednarz, prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, dr n. med. Urszula Grochowicz

Recenzenci dokumentu: Stefan Agewall, koordynator recenzji ze strony CPG (Norwegia), John Camm, koordynator recenzji ze strony CPG (Wielka Brytania), Gonzalo Baron Esquivias (Hiszpania), Werner Budts (Belgia), Scipione Carerj (Włochy), Filip Casselman (Belgia), Antonio Coca (Hiszpania), Raffaele De Caterina (Włochy), Spiridon Deftereos (Grecja), Dobromir Dobrev (Niemcy), José M. Ferro (Portugalia), Gerasimos Filippatos (Grecja), Donna Fitzsimons (Wielka Brytania), Bulent Gorenek (Turcja), Maxine Guenoun (Francja), Stefan H. Hohnloser (Niemcy), Philippe Kolh (Belgia), Gregory Y.H. Lip (Wielka Brytania), Athanasios Manolis (Grecja), John McMurray (Wielka Brytania), Piotr Ponikowski (Polska), Raphael Rosenhek (Austria), Frank Ruschitzka (Szwajcaria), Irina Savelieva (Wielka Brytania), Sanjay Sharma (Wielka Brytania), Piotr Suwalski (Polska), Juan Luis Tamargo (Hiszpania), Clare J. Taylor (Wielka Brytania), Isabelle C. Van Gelder (Holandia), Adriaan A. Voors (Holandia), Stephan Windecker (Szwajcaria), Jose Luis Zamorano (Hiszpania), Katja Zeppenfeld (Holandia)

Formularze dotyczące potencjalnych konfliktów interesów wszystkich ekspertów zaangażowanych w powstanie niniejszych wytycznych są dostępne na stronie internetowej ESC pod adresem www.escardio.org/guidelines

Słowa kluczowe: wytyczne, migotanie przedsionków, leczenie przeciwzakrzepowe, antagoniści witaminy K, doustne leki przeciwzakrzepowe niebędące antagonistami witaminy K, zamknięcie uszka lewego przedsionka, kontrola częstości rytmu komór, kardiowersja, kontrola rytmu serca, leki antyarytmiczne, terapia zapobiegająca migotaniu przedsionków, ablacja przezcewnikowa, chirurgia migotania przedsionków, naprawa zastawki, izolacja żył płucnych, ablacja lewego przedsionka

Spis treści

Skróty i akronimy.....	1363	5.2. Przesiewowe wykrywanie niemego klinicznie migotania przedsionków.....	1372
1. Przedmowa.....	1365	5.2.1. Przesiewowe wykrywanie migotania przedsionków za pomocą elektrokardiogramu w populacjach.....	1372
2. Wprowadzenie.....	1366	5.2.2. Długotrwałe monitorowanie w celu wykrywania napadowego migotania przedsionków.....	1373
3. Epidemiologia i wpływ na pacjentów.....	1367	5.2.3. Pacjenci ze stymulatorami i innymi wszczepionymi urządzeniami.....	1373
3.1. Zapadalność i częstość występowania migotania przedsionków.....	1367	5.2.4. Wykrywanie migotania przedsionków u pacjentów po udarze mózgu.....	1374
3.2. Chorobowość, umiarkowanie oraz obciążenia dla systemu opieki zdrowotnej w związku z migotaniem przedsionków.....	1367	5.3. Elektrokardiograficzne wykrywanie trzepotania przedsionków.....	1374
3.3. Wpływ postępowania opartego na dowodach z badań naukowych na wyniki leczenia u pacjentów z migotaniem przedsionków.....	1368	6. Klasyfikacja migotania przedsionków.....	1375
3.4. Płeć.....	1369	6.1. Postacie migotania przedsionków.....	1375
4. Aspekty patofizjologiczne i genetyczne wpływające na postępowanie.....	1369	6.2. Typy migotania przedsionków odzwierciedlające różne przyczyny arytmii.....	1375
4.1. Skłonność genetyczna.....	1369	6.3. Nasilenie objawów związanych z migotaniem przedsionków.....	1376
4.2. Mechanizmy prowadzące do migotania przedsionków.....	1369	7. Wykrywanie i leczenie czynników ryzyka oraz współistniejących chorób układu sercowo-naczyniowego.....	1377
4.2.1. Przebudowa przedsionków a czynność kanałów jonowych.....	1369	7.1. Niewydolność serca.....	1378
4.2.2. Elektrofizjologiczne mechanizmy migotania przedsionków.....	1372	7.1.1. Pacjenci z migotaniem przedsionków oraz niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.....	1378
4.2.2.1. Ogniskowa inicjacja i podtrzymywanie migotania przedsionków.....	1372	7.1.2. Pacjenci z migotaniem przedsionków oraz niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową.....	1378
4.2.2.2. Hipoteza wielu małych fal pobudzenia i rotory jako źródła migotania przedsionków.....	1372		
5. Rozpoznanie i niezwłoczne wykrywanie migotania przedsionków.....	1372		
5.1. Jawne i nieme klinicznie migotanie przedsionków.....	1372		

7.1.3.	Pacjenci z migotaniem przedsionków oraz niewydolnością serca z pośrednią frakcją wyrzutową.....	1379	9.2.2.2.	Dabigatran.....	1390
7.1.4.	Prewencja migotania przedsionków u pacjentów z niewydolnością serca	1379	9.2.2.3.	Edoksaban	1390
7.2.	Nadciśnienie tętnicze.....	1380	9.2.2.4.	Riwaroksaban	1392
7.3.	Wady zastawkowe	1380	9.2.3.	Wybór między doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi niebędącymi antagonistami witaminy K a antagonistami witaminy K	1392
7.4.	Cukrzyca	1380	9.2.4.	Doustne leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek	1392
7.5.	Otyłość i zmniejszenie masy ciała	1380	9.2.5.	Doustne leczenie przeciwzakrzepowe u dializowanych pacjentów z migotaniem przedsionków	1392
7.5.1.	Otyłość jako czynnik ryzyka.....	1380	9.2.6.	Pacjenci z migotaniem przedsionków wymagający przeszczepienia nerki.....	1393
7.5.2.	Zmniejszenie masy ciała u otyłych pacjentów z migotaniem przedsionków	1381	9.2.7.	Leczenie przeciwpyłkowe jako postępowanie alternatywne w stosunku do leczenia przeciwzakrzepowego.....	1393
7.5.3.	Ablacja przezcewnikowa u otyłych pacjentów.....	1381	9.3.	Zamykanie i wyłączenie uszka lewego przedsionka	1394
7.6.	Przewlekła obturacyjna choroba płuc, bezdech senny i inne choroby układu oddechowego	1381	9.3.1.	Urządzenia do zamykania uszka lewego przedsionka.....	1394
7.7.	Przewlekła choroba nerek.....	1382	9.3.2.	Chirurgiczne zamykanie lub wyłączenie uszka lewego przedsionka.....	1395
8.	Zintegrowane postępowanie u pacjentów z migotaniem przedsionków	1382	9.4.	Wtórna prewencja udaru mózgu.....	1395
8.1.	Dowody z badań naukowych przemawiające za zintegrowanym leczeniem migotania przedsionków	1383	9.4.1.	Leczenie świeżego udaru niedokrwiennego.....	1395
8.2.	Elementy składowe zintegrowanego leczenia migotania przedsionków	1384	9.4.2.	Rozpoczynanie leczenia przeciwzakrzepowego po TIA lub udarze niedokrwiennym.....	1396
8.2.1.	Udział pacjentów.....	1384	9.4.3.	Rozpoczynanie leczenia przeciwzakrzepowego po krwawieniu wewnątrzczaszkowym	1396
8.2.2.	Wielodyscyplinarne zespoły leczenia migotania przedsionków	1384	9.5.	Strategie minimalizacji krwawień podczas leczenia przeciwzakrzepowego	1396
8.2.3.	Rola niespecjalistów.....	1384	9.5.1.	Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze	1396
8.2.4.	Technologie wspomagające leczenie migotania przedsionków	1384	9.5.2.	Upřednio przebyte krwawienie	1396
8.3.	Diagnostyka u pacjentów z migotaniem przedsionków	1385	9.5.3.	Chwiejne wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego oraz odpowiednie dawkowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych niebędących antagonistami witaminy K.....	1397
8.3.1.	Ocena zalecana u wszystkich pacjentów z migotaniem przedsionków	1385	9.5.4.	Nadużywanie alkoholu	1397
8.3.2.	Dodatkowe badania u wybranych pacjentów z migotaniem przedsionków	1385	9.5.5.	Upadki i ołepienie.....	1398
8.4.	Usystematyzowana dalsza obserwacja.....	1386	9.5.6.	Badania genetyczne.....	1398
8.5.	Definiowanie celów leczenia migotania przedsionków	1386	9.5.7.	Leczenie pomostowe w okresach bez doustnego leczenia przeciwzakrzepowego	1398
9.	Leczenie w celu zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków	1386	9.6.	Postępowanie w przypadku incydentów krwawień u pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych przeciwzakrzepowo	1398
9.1.	Przewidywanie ryzyka udaru mózgu i ryzyka krwawienia	1386	9.6.1.	Postępowanie w przypadku drobnych, umiarkowanych i ciężkich krwawień.....	1398
9.1.1.	Kliniczne skale ryzyka udaru mózgu i zatorowości w krążeniu systemowym	1386			
9.1.2.	Leczenie przeciwzakrzepowe u mężczyzn z 1 punktem w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc i kobiet z 2 punktami w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc.....	1387			
9.1.3.	Kliniczne skale ryzyka krwawienia.....	1389			
9.2.	Prewencja udaru mózgu	1389			
9.2.1.	Antagoniści witaminy K.....	1389			
9.2.2.	Doustne leki przeciwzakrzepowe niebędące antagonistami witaminy K	1389			
9.2.2.1.	Apiksaban.....	1390			

9.6.2.	Doustne leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z migotaniem przedsionków zagrożonych wystąpieniem incydentu krwawienia	1401
9.7.	Skojarzona terapia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i lekami przeciwplytkowymi.....	1401
9.7.1.	Leczenie przeciwkrzepliwie po ostrych zespołach wieńcowych i przeskórnych interwencjach wieńcowych u pacjentów wymagających doustnego leczenia przeciwzakrzepowego	1402
10.	Leczenie w celu kontroli częstości rytmu komór w obrębie migotania przedsionków.....	1403
10.1.	Doraźna kontrola częstości rytmu komór	1403
10.2.	Długoterminowa farmakologiczna kontrola częstości rytmu komór	1404
10.2.1.	Beta-adrenolityki	1404
10.2.2.	Antagoniści wapnia niebędący pochodnymi dihydropirydyny	1405
10.2.3.	Naparstnica	1405
10.2.4.	Amiodaron	1406
10.3.	Docelowa częstość rytmu komór w migotaniu przedsionków	1407
10.4.	Ablacja łącza przedsionkowo-komorowego i stymulacja.....	1407
11.	Leczenie w celu kontroli rytmu serca u pacjentów z migotaniem przedsionków	1408
11.1.	Doraźne przywracanie rytmu zatokowego	1409
11.1.1.	Leki antyarytmiczne w celu doraźnego przywracania rytmu zatokowego (kardiowersja farmakologiczna)	1409
11.1.2.	Kardiowersja wykonywana przez pacjentów w ramach strategii „leku w kieszeni” (<i>pill in the pocket</i>)	1409
11.1.3.	Kardiowersja elektryczna	1409
11.1.4.	Leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów poddawanych kardiowersji	1409
11.2.	Długoterminowe leczenie antyarytmiczne.....	1410
11.2.1.	Wybór leków antyarytmicznych do długoterminowego leczenia — przede wszystkim bezpieczeństwo!	1411
11.2.1.1.	Amiodaron	1411
11.2.1.2.	Dronedaron.....	1412
11.2.1.3.	Flekainid i propafenon.....	1412
11.2.1.4.	Chinidyna i dizopiramid	1412
11.2.1.5.	Sotalol	1413
11.2.1.6.	Dofetilid	1413
11.2.2.	Dwunastoodprowadzeniowy elektrokardiogram jako narzędzie identyfikacji pacjentów zagrożonych proarytmią.....	1413
11.2.3.	Nowe leki antyarytmiczne.....	1414
11.2.4.	Antyarytmiczne działanie leków nieantyarytmicznych.....	1414
11.3.	Ablacja przezcewnikowa.....	1414
11.3.1.	Wskazania	1417
11.3.2.	Metody i technologie.....	1417
11.3.3.	Wyniki leczenia i powikłania.....	1417
11.3.3.1.	Wyniki ablacji przezcewnikowej migotania przedsionków.....	1417
11.3.3.2.	Powikłania ablacji przezcewnikowej migotania przedsionków.....	1418
11.3.4.	Leczenie przeciwzakrzepowe przed ablacją, podczas ablacji i po niej.....	1418
11.3.5.	Ablacja migotania przedsionków u pacjentów z niewydolnością serca	1419
11.3.6.	Obserwacja po ablacji przezcewnikowej.....	1419
11.4.	Chirurgiczne leczenie migotania przedsionków	1419
11.4.1.	Chirurgiczne leczenie migotania przedsionków w trakcie innej operacji kardiochirurgicznej	1419
11.4.2.	Oddzielne zabiegi chirurgiczne w celu kontroli rytmu serca.....	1420
11.5.	Wybór strategii kontroli rytmu serca po niepowodzeniu leczenia	1421
11.6.	Kardiogrupa do spraw leczenia migotania przedsionków	1421
12.	Leczenie hybrydowe w celu kontroli rytmu serca.....	1421
12.1.	Łączenie farmakoterapii antyarytmicznej z ablacją przezcewnikową	1421
12.2.	Łączenie farmakoterapii antyarytmicznej z wszczepieniem stymulatora.....	1422
13.	Sytuacje szczególne	1422
13.1.	Pacjenci z zespołem kruchości i w podeszłym wieku	1422
13.2.	Dziedziczne kardiomiopatie, kanałopatie i drogi dodatkowe.....	1424
13.2.1.	Zespół Wolffa-Parkinsona-White'a	1424
13.2.2.	Kardiomiopatia przerostowa	1424
13.2.3.	Kanałopatie i arytmogenna kardiomiopatia prawej komory	1424
13.3.	Uprawianie sportu a migotanie przedsionków	1425
13.4.	Ciąża	1426
13.4.1.	Kontrola częstości rytmu komór	1426
13.4.2.	Kontrola rytmu serca.....	1427
13.4.3.	Leczenie przeciwzakrzepowe	1427
13.5.	Migotanie przedsionków w okresie pooperacyjnym.....	1428
13.5.1.	Prewencja migotania przedsionków w okresie pooperacyjnym	1428
13.5.2.	Leczenie przeciwzakrzepowe	1428
13.5.3.	Leczenie w celu kontroli rytmu serca u pacjentów z migotaniem przedsionków w okresie pooperacyjnym.....	1428

13.6. Tachyarytmie przedsionkowe u dorosłych pacjentów z wrodzoną wadą serca.....	1428	15.13. Ablacja przezcewnikowa przetrwałego lub długotrwałego przetrwałego migotania przedsionków	1434
13.6.1. Ogólne zasady leczenia tachyarytmii przedsionkowych u dorosłych pacjentów z wrodzoną wadą serca.....	1429	15.14. Optymalna technika ponownej ablacji przezcewnikowej.....	1434
13.6.2. Tachyarytmie przedsionkowe a ubytek przegrody międzyprzedsionkowej.....	1429	15.15. Leczenie skojarzone w celu utrzymania rytmu zatokowego	1434
13.6.3. Tachyarytmie przedsionkowe po operacji z wytworzeniem krążenia typu Fontana	1430	15.16. Czy strategia kontroli rytmu serca przynosi korzyści prognostyczne u pacjentów z migotaniem przedsionków?.....	1434
13.6.4. Tachyarytmie przedsionkowe po korekcji tetralogii Fallota	1430	15.17. Torakoskopowe „oddzielne” leczenie chirurgiczne migotania przedsionków	1435
13.7. Postępowanie w trzepotaniu przedsionków	1430	15.18. Chirurgiczne wyłączenie uszka lewego przedsionka	1435
14. Angażowanie pacjentów w proces leczenia, edukacja i samoleczenie	1431	15.19. Chirurgiczne leczenie migotania przedsionków w trakcie innej operacji kardiologicznej.....	1435
14.1. Opieka skoncentrowana na pacjencie.....	1431	16. Główne przesłania wytycznych	1435
14.2. Zintegrowana edukacja pacjentów.....	1431	17. Krótkie podsumowanie postępowania u pacjentów z migotaniem przedsionków	1437
14.3. Samoleczenie i wspólne podejmowanie decyzji.....	1432	18. Dodatek	1438
15. Luki w dowodach	1432	19. Dodatek internetowy	1439
15.1. Główne, modyfikujące zdrowie, czynniki wywołujące migotanie przedsionków.....	1432	Piśmiennictwo	1443
15.2. Jak duża liczba epizodów migotania przedsionków uzasadnia leczenie?.....	1432		
15.3. Epizody szybkiego rytmu przedsionkowego (AHRE) a potrzeba leczenia przeciwzakrzepowego	1432	Skróty i akronimy	
15.4. Ryzyko udaru mózgu w poszczególnych populacjach.....	1433	AAD	lek antyarytmiczny
15.5. Leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z ciężką przewlekłą chorobą nerek	1433	ABC	skala obejmująca wiek (Age), biomarkery (Biomarkers), wywiady kliniczne (Clinical history)
15.6. Zamykanie uszka lewego przedsionka w celu zapobiegania udarom mózgu.....	1433	ACE	enzym konwertujący angiotensynę
15.7. Leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z migotaniem przedsionków po incydencie krwawienia lub udarze mózgu	1433	ACEI	inhibitor konwertazy angiotensyny
15.8. Leczenie przeciwzakrzepowe oraz optymalny moment kardiowersji ze wskazań innych niż nagłe w przypadku krótko trwających epizodów migotania przedsionków	1433	ACS	ostry zespół wieńcowy
15.9. Konkurencyjne przyczyny udaru mózgu lub przemijającego ataku niedokrwiennego u pacjentów z migotaniem przedsionków	1433	ACTIVE	<i>Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events</i>
15.10. Leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z biologicznymi protezami zastawkowymi (włącznie z pacjentami po przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej) oraz u pacjentów z niereumatycznymi wadami zastawkowymi.....	1434	AF	migotanie przedsionków
15.11. Leczenie przeciwzakrzepowe po „skutecznej” ablacji przezcewnikowej.....	1434	AFFIRM	<i>Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management</i>
15.12. Porównanie leków kontrolujących częstość rytmu komór w migotaniu przedsionków	1434	AFNET	<i>German Competence Network on Atrial Fibrillation</i>
		AHRE	epizod szybkiego rytmu przedsionkowego
		AngII	angiotensyna II
		APACHE-AF	<i>Apixaban versus Antiplatelet Drugs or No Antithrombotic Drugs after Anticoagulation-associated Intracerebral Haemorrhage in Patients with Atrial Fibrillation</i>
		APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
		ARB	antagonista receptora angiotensynowego
		ARISTOTLE	<i>Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thrombo-embolic Events in Atrial Fibrillation</i>
		ARNI	antagonista receptora dla angiotensyny i inhibitor neprilizyny
		ARTESIA	<i>Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation</i>
		ASA	kwas acetylosalicylowy
		ATRIA	<i>Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation</i>

AVERROES	<i>Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes</i>	HAS-BLED	skala obejmująca nadciśnienie tętnicze (Hypertension), nieprawidłową funkcję wątroby/nerek (Abnormal renal/liver function: 1 pkt za każde), udar mózgu (Stroke), krwawienie w wywiadzie lub tendencję do krwawień (Bleeding history or predisposition), niestabilną wartość międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (Labile INR), podeszły wiek (> 65 lat) (Elderly), leki/alkohol (Drugs/alcohol: 1 pkt za każde)
AXAFA-AFNET 5	<i>Anticoagulation Using the Direct Factor Xa Inhibitor Apixaban During Atrial Fibrillation Catheter Ablation: Comparison to Vitamin K Antagonist Therapy</i>	HCM	kardiomiopatia przerostowa
BAFTA	<i>Birmingham Atrial Fibrillation of the Aged</i>	HEMORR ₂ HAGES	skala obejmująca chorobę wątroby lub nerek (Hepatic or renal disease), nadużywanie alkoholu (Ethanol abuse), nowotwór złośliwy (Malignancy), starszy wiek (Older age: > 75 lat), zmniejszenie liczby lub pogorszenie czynności płytek (Reduced platelet count or function), ryzyko ponownego krwawienia (Rebleeding risk, wcześniejsze krwawienie: 2 pkt.), źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze (Hypertension), niedokrwistość (Anaemia), czynniki genetyczne (Genetic factors, polimorfizmy CYP 2C9), nadmierne ryzyko upadku (Excessive fall risk, w tym choroby neurologiczne i psychiatryczne), udar mózgu (Stroke)
BMI	wskaźnik masy ciała	HFmrEF	niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową
CABANA	<i>Catheter Ablation versus Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial</i>	HFpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową
CABG	pomostowanie tętnic wieńcowych	HFrEF	niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową
CAD	choroba wieńcowa	HR	hazard względny
CHA ₂ DS ₂ -VASc	skala obejmująca zastoinową niewydolność serca (Congestive heart failure), nadciśnienie tętnicze (Hypertension), wiek ≥ 75 lat (Age: 2 pkt.), cukrzycę (Diabetes), udar mózgu (Stroke: 2 pkt.), chorobę naczyń (Vascular disease), wiek 65–74 lat, płeć (żeńską) (Sex category)	<i>i.v.</i>	dożylnie
CHADS ₂	skala obejmująca zastoinową niewydolność serca (Congestive heart failure), nadciśnienie tętnicze (Hypertension), wiek ≥ 75 lat (Age), cukrzycę (Diabetes), udar mózgu (Stroke: 2 pkt.)	ICD	implantowany kardiowerter-defibrylator
CI	przedział ufności	IL-6	interleukina-6
CKD	przewlekła choroba nerek	INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (czasu protrombinowego)
CPG	<i>Committee for Practice Guidelines</i>	IQR	rozstęp międzykwartyłowy
CrCl	klirens kreatyniny	LAA	uszdko lewego przedsionka
CT	tomografia komputerowa	LAAOD	urządzenie do zamykania uszdka lewego przedsionka
CYP2D6	izoenzym 2D6 cytochromu P450	LAOS III	<i>Left Atrial Appendage Occlusion Study III</i>
CYP3A4	izoenzym 3A4 cytochromu P450	LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory
DIG	<i>Digitalis Investigation Group</i>	LVH	przerost lewej komory
EACTS	<i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>	MERLIN	<i>Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome</i>
EAST-AFNET 4	<i>Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial</i>	MRI	rezonans magnetyczny
eGFR	oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego	n	liczba pacjentów
EHRA	<i>European Heart Rhythm Association</i>	NIHSS	<i>National Institutes of Stroke Severity Scale</i>
EKG	elektrokardiogram	NOAC	doustny lek przeciwzakrzepowy niebędący antagonistą witaminy K
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	NOAH-AFNET 6	<i>Non Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial High Rate Episodes</i>
ENGAGE AF-TIMI 48	<i>Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48</i>	NT-proBNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B
EORP	<i>EURObservational Research Programme</i>	NYHA	<i>New York Heart Association</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>	OAC	doustne leczenie przeciwzakrzepowe
ESO	<i>European Stroke Organization</i>	OR	iloraz szans
FAST	<i>Atrial Fibrillation Catheter Ablation versus Surgical Ablation Treatment</i>		
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>		
FEV ₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa		
FFP	świeżo mrożone osocze		
FIIa	trombina (czynnik IIa)		
FXII	czynnik XII		
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego		
HARMONY	<i>A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedaron When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation</i>		

ORBIT	<i>Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation</i>
PAFAC	<i>Prevention of Atrial Fibrillation After Cardioversion</i>
PCC	koncentrat czynników zespołu protrombiny
PCI	przeszkórna interwencja wieńcowa
PICOT	populacja (<i>Population</i>), interwencja (<i>Intervention</i>), porównanie (<i>Comparison</i>), oceniany wynik leczenia (<i>Outcome</i>), okres zbierania danych (<i>Time</i>)
<i>Pitx2</i>	<i>paired-like homeodomain transcription factor 2</i>
PL	pacjentolata
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PREVAIL	<i>Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients with Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy</i>
PROTECT AF	<i>System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation</i>
PUFA	wielonienasycone kwasy tłuszczowe
PVI	izolacja żył płucnych
RACE	<i>Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation</i>
RATE-AF	<i>Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation</i>
RCT	randomizowana, kontrolowana próba kliniczna
RE-CIRCUIT	<i>Randomized Evaluation of Dabigatran Etexilate Compared to Warfarin in Pulmonary Vein Ablation: Assessment of Different Periprocedural Anticoagulation Strategies</i>
RE-LY	<i>Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy</i>
RF	prąd o wysokiej częstotliwości
ROCKET-AF	<i>Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation</i>
RR	ryzyko względne
rtPA	rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu
SD	odchylenie standardowe
SPAF	<i>Stroke Prevention in Atrial Fibrillation</i>
SPORTIF	<i>Stroke Prevention using Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation</i>
SR	rytm zatokowy
TEE	echokardiografia przezprzełykowa
TF	czynnik tkankowy
TIA	przemijający atak niedokrwienny
TTR	odsetek czasu w przedziale terapeutycznym INR
VCAM-1	cząsteczka adhezyjna komórek naczyniowych typu 1
VKA	antagonista witaminy K
WOEST	<i>What is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting</i>
WPW	Wolffa-Parkinsona-White'a
Xa	aktywny czynnik X

1. Przedmowa

Wytyczne są dokumentami podsumowującymi i oceniającymi wszystkie dowody z badań naukowych dotyczące danego zagadnienia, które są dostępne w momencie ich przygotowywania, a ich celem jest ułatwienie lekarzom wyboru najlepszych strategii postępowania u poszczególnych pacjentów z danym stanem, biorąc pod uwagę wpływ poszczególnych metod diagnostycznych lub terapeutycznych na wyniki leczenia, a także charakteryzujący je stosunek korzyści do ryzyka. Wytyczne i zalecenia powinny pomagać lekarzom w podejmowaniu decyzji w codziennej praktyce, ale ostateczne decyzje dotyczące indywidualnych pacjentów muszą być podejmowane przez lekarza odpowiedzialnego za leczenie po konsultacji z pacjentem lub w razie potrzeby jego opiekunem.

W ostatnich latach zarówno Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) i Europejskie Towarzystwo Kardio-Torakochirurgów (EACTS), jak i inne towarzystwa i organizacje wydały wiele wytycznych. Ze względu na ich wpływ na praktykę kliniczną opracowano kryteria jakości odnoszące się do opracowywania wytycznych, aby wszystkie decyzje stały się przejrzyste dla użytkowników tych dokumentów. Zalecenia dotyczące formułowania i wydawania wytycznych ESC można znaleźć na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Wytyczne ESC wyrażają oficjalne stanowisko ESC na dany temat i są systematycznie uaktualniane.

Członkowie grupy roboczej, która przygotowała niniejsze stanowisko, zostali wybrani przez ESC, z uwzględnieniem przedstawicieli Europejskiego Stowarzyszenia Rytmu Serca (EHRA), EACTS oraz Europejskiej Organizacji Udaru Mózgu (ESO) jako reprezentanci fachowego personelu zaangażowanego w leczenie pacjentów z omawianymi chorobami. Wybrani eksperci w tej dziedzinie dokonali wszechstronnego przeglądu opublikowanych dowodów dotyczących postępowania (w tym rozpoznawania, leczenia, prewencji i rehabilitacji) w tych stanach zgodnie z zasadami przyjętymi przez Komisję ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG) i zaakceptowanymi przez EACTS i ESO. Dokonano krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, w tym oceny stosunku korzyści do ryzyka. Uwzględniono szacunkowe obliczenia dotyczące oczekiwanych efektów leczenia w większych populacjach, jeżeli takie dane były dostępne. Poziom dowodów i siłę zaleceń odnoszących się do poszczególnych sposobów postępowania wyważono i skategoryzowano, posługując się uprzednio zdefiniowanymi klasyfikacjami, które przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Ekspertki wchodzący w skład zespołów piszących i recenzujących wytyczne wypełnili formularze deklaracji interesów dla wszystkich powiązań, które mogłyby być postrzegane jako rzeczywiste lub potencjalne źródła konfliktów interesów.

Tabela 1. Klasy zaleceń

Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

Tabela 2. Poziomy wiarygodności danych

Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

Formularze te połączono w jeden dokument, który można znaleźć na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Wszelkie zmiany deklaracji interesów, które nastąpiły w okresie przygotowywania wytycznych, muszą być zgłaszane do ESC i EACTS, a formularze odpowiednio uaktualniane. Grupa robocza otrzymała wsparcie finansowe wyłącznie od ESC i EACTS, bez żadnego zaangażowania przemysłu medycznego.

Komisję ESC ds. Wytycznych Postępowania nadzoruje i koordynuje przygotowywanie nowych wytycznych i stanowisk przez grupy robocze i inne grupy ekspertów. Komitet jest również odpowiedzialny za proces uzyskiwania poparcia dla wytycznych. Te dokumenty są dokładnie analizowane i recenzowane przez CPG oraz zewnętrznych ekspertów, a w tym przypadku również przez ekspertów wyznaczonych przez EACTS i ESO. Po wprowadzeniu odpowiednich zmian wytyczne są akceptowane przez wszystkich ekspertów będących członkami grupy roboczej. Ostateczna wersja dokumentu zostaje zaakceptowana przez CPG, EACTS i ESO do publikacji w czasopiśmie „European Heart Journal”, „Europace”, „European Journal of Cardio-Thoracic Surgery” oraz „International Journal of Stroke”. Wytyczne opracowano po dokładnej analizie wiedzy naukowej i medycznej oraz dowodów dostępnych w czasie pracy nad tym dokumentem.

Zadanie opracowywania wytycznych ESC i EACTS obejmuje nie tylko podsumowanie wyników najnowszych badań naukowych, ale również stworzenie narzędzi edukacyjnych i programów wdrażania zaleceń. W celu ułatwienia rozpowszechniania wytycznych opracowuje się skrócone wersje kieszonkowe, podsumowujące zestawy przeźroczy, broszury

z głównymi przesłaniami, karty podsumowujące przeznaczone dla osób niebędących specjalistami w danej dziedzinie, a także wersje elektroniczne dla użytkowników urządzeń cyfrowych (typu smartfony itd.). Są to wersje skrócone i w związku z tym w razie potrzeby należy się zawsze odnosić do pełnego tekstu wytycznych, dostępnego bezpłatnie i bez ograniczeń na stronie internetowej ESC. Krajowe towarzystwa naukowe należące do ESC zachęca się do propagowania, tłumaczenia oraz wdrażania wszystkich wytycznych ESC. Należy podkreślić potrzebę programowego wprowadzania do praktyki klinicznej nowych zaleceń, ponieważ wykazano, że może to korzystnie wpływać na wyniki leczenia.

Potrzebne są również badania przekrojowe i rejestry w celu potwierdzenia, że rzeczywista codzienna praktyka jest zgodna z tym, co zaleca się w wytycznych. W ten sposób będzie można zamknąć obieg, na który składają się wyniki badań klinicznych, przygotowywane wytyczne oraz wprowadzanie ich w życie w ramach praktyki klinicznej.

Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali niniejsze wytyczne ESC i EACTS, gdy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne ESC i EACTS nie znoszą jednak w jakikolwiek sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych, przemyślanych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, również z jego opiekunem. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa także odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich przepisowywania/stosowania.

2. Wprowadzenie

Mimo postępu w leczeniu pacjentów z migotaniem przedsionków (AF) arytmia ta pozostaje jedną z głównych przyczyn udarów mózgu, niewydolności serca, nagłych zgonów i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych na świecie. Co więcej, przewiduje się, że w nadchodzących latach liczba pacjentów z AF znacznie wzrośnie. W celu za-

spokojenia zwiększającego się zapotrzebowania na skuteczne leczenie pacjentów z AF stale uzyskiwane i publikowane są nowe informacje, a w ciągu ostatnich kilku lat byliśmy świadkami znacznego postępu w tej dziedzinie. Wydaje się więc, że nadszedł właściwy czas na opublikowanie niniejszego, drugiego wydania wytycznych ESC dotyczących AF.

W celu odzwierciedlenia wkładu wielu specjalności medycznych w leczenie pacjentów z AF grupa robocza obejmuje kardiologów z doświadczeniem w zakresie różnych podspecjalności kardiologicznych, kardiochirurgów, neurologów zajmujących się leczeniem udaru, a także specjalistów pielęgniarstwa. W celu uzupełnienia przeglądu dowodów z badań naukowych zgodnie z założeniami przedstawionymi w przedmowie grupa robocza zdefiniowała trzy pytania według schematu PICOT (populacja — *Population*, interwencja — *Intervention*, porównanie — *Comparison*, oceniany wynik leczenia — *Outcome*, okres zbierania danych — *Time*) dotyczące zagadnień istotnych dla treści niniejszych wytycznych. *European Society of Cardiology* zamówiło zewnętrzne przeglądy systematyczne w celu udzielenia odpowiedzi na te pytania, a wyniki tych przeglądów wpłynęły na sformułowane zalecenia.

Ponadto, w celu zachowania zgodności ze standardami formułowania zaleceń, które są wspólne dla wszystkich wytycznych ESC (patrz przedmowa), grupa robocza przedyskutowała wstępną wersję każdego zalecenia podczas internetowych telekonferencji poświęconych poszczególnym rozdziałom, a następnie dokonano uzgodnionych modyfikacji i każde zalecenie poddano głosowaniu w internecie. Tylko zalecenia, za którymi opowiedziało się co najmniej 75% członków grupy roboczej, uwzględniono w wytycznych.

Pozostaje mieć nadzieję, że niniejsze wytyczne ułatwią sprawowanie właściwej opieki nad pacjentami z AF zgodnie ze stanem wiedzy na 2016 rok.

3. Epidemiologia i wpływ na pacjentów

3.1. ZAPADALNOŚĆ I CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

W 2010 roku liczbę osób z AF na całym świecie oszacowano na 20,9 mln mężczyzn i 12,6 mln kobiet, a zapadalność i częstość występowania są większe w krajach rozwiniętych [1, 2]. W populacji dorosłych w średnim wieku w Europie i Stanach Zjednoczonych AF wystąpi u co 4. osoby [3–5]. Przewiduje się, że do 2030 roku liczba pacjentów z AF w Europie zwiększy się do 14–17 mln, a roczna liczba nowych pacjentów z tym rozpoznaniem wyniesie 120–215 tys. [2, 6, 7]. Łączną częstość występowania AF wśród osób w wieku ≥ 20 lat szacuje się na ok. 3% [8, 9], natomiast jest ona większa wśród osób starszych [1] oraz u pacjentów z takimi stanami, jak nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, cho-

roba wieńcowa (CAD), wady zastawkowe, otyłość, cukrzyca lub przewlekła choroba nerek (CKD) [7, 10–15]. Wzrost częstości występowania AF można przypisywać zarówno lepszemu wykrywaniu niemego klinicznie AF [16–18], jak i starzeniu się populacji oraz wzrostowi rozpowszechnienia stanów sprzyjających występowaniu AF [19].

3.2. CHOROBOWOŚĆ, UMIERALNOŚĆ ORAZ OBCIĄŻENIA DLA SYSTEMU OPIEKI ZDROWOTNEJ W ZWIĄZKU Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW

Migotanie przedsionków jest niezależnie związane z 2-krotnym wzrostem umieralności ogólnej u kobiet i 1,5-krotnym wzrostem umieralności ogólnej u mężczyzn [20–22] (tab. 3). Zgony z powodu udaru mózgu można w znacznym stopniu ograniczyć poprzez leczenie przeciwzakrzepowe, natomiast inne zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, na przykład z powodu niewydolności serca, oraz nagłe zgony pozostają częste nawet u pacjentów z AF leczonych zgodnie z najnowszym stanem wiedzy [23]. Migotanie przedsionków wiąże się również ze zwiększeniem chorobowości z takich przyczyn, jak niewydolność serca oraz udar mózgu [21, 24, 25]. Współczesne badania wskazują, że

Tabela 3. Chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych związana z migotaniem przedsionków (AF)

Rodzaj incydentu	Związek z AF
Zgon	Zwiększona śmiertelność, zwłaszcza z przyczyn sercowo-naczyniowych (nagłe zgony i zgony z powodu niewydolności serca lub udaru mózgu).
Udar mózgu	AF jest przyczyną 20–30% wszystkich udarów mózgu. U coraz większej liczby pacjentów z udarem mózgu rozpoznaje się nieme klinicznie napadowe AF
Hospitalizacje	Corocznie hospitalizuje się 10–40% pacjentów z AF
Jakość życia	Jakość życia pacjentów z AF jest gorsza niezależnie od występowania innych chorób układu sercowo-naczyniowego
Dysfunkcja lewej komory i niewydolność serca	Dysfunkcję lewej komory stwierdza się u 20–30% pacjentów z AF. AF wywołuje lub nasila dysfunkcję lewej komory u wielu chorych, podczas gdy u innych czynność lewej komory jest całkowicie zachowana mimo długotrwałego AF
Upośledzenie czynności poznawczych i otępienie naczyniopochodne	Upośledzenie czynności poznawczych i otępienie naczyniopochodne mogą wystąpić nawet u leczonych przeciwzakrzepowo pacjentów z AF. Zmiany w istocie białej mózgu są częstsze u pacjentów z AF niż u osób bez AF

u 20–30% pacjentów z udarem niedokrwiennym AF zostaje rozpoznane przed tym incydem, podczas niego lub później [17, 26, 27]. U pacjentów z AF często stwierdza się zmiany w istocie białej mózgu, zaburzenia czynności poznawczych [28–30], pogorszenie jakości życia [31, 32] oraz obniżony nastrój [33], a każdego roku jest hospitalizowanych 10–40% pacjentów z AF [23, 34, 35].

Bezpośrednie koszty AF stanowią już w przybliżeniu 1% wszystkich wydatków na opiekę zdrowotną w Wielkiej Brytanii, a w Stanach Zjednoczonych w 2008 roku wyniosły 6–26 mld dolarów [36, 37], co wynika z powikłań związanych z AF (np. udar mózgu) oraz kosztów leczenia (np. hospitalizacje). Bez prewencji oraz niezwłocznego i skutecznego leczenia AF te koszty ulegną znacznemu zwiększeniu.

3.3. WPŁYW POSTĘPOWANIA OPARTEGO NA DOWODACH Z BADAŃ NAUKOWYCH NA WYNIKI LECZENIA U PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW

Na rycinie 1 przedstawiono najważniejsze osiągnięcia w leczeniu AF. Mimo tego postępu AF wciąż się wiąże ze znaczną chorobowością. Doustne leczenie przeciwzakrzepowe (OAC) za pomocą antagonistów witaminy K (VKA) lub doustnych leków przeciwzakrzepowych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) powoduje znaczne zmniejszenie częstości występowania udarów mózgu oraz umieralności u pacjentów z AF [38, 39]. Inne interwencje, takie jak kontrola rytmu serca (*rhythm control*) i kontrola częstości rytmu komór w obrębie AF (*rate control*), zmniejszają objawy związane



Rycina 1. Oś czasu przedstawiająca wyniki przełomowych prób klinicznych w terapii migotania przedsionków dotyczące leczenia chorób współistniejących oraz prewencji (kolor zielony), leczenia przeciwzakrzepowego (kolor niebieski), leczenia w celu kontroli częstości rytmu komór (kolor pomarańczowy), leczenia w celu kontroli rytmu serca (kolor czerwony) i chirurgicznego leczenia migotania przedsionków (kolor fioletowy); ACEI — inhibitor konwertazy angiotensyny; AF — migotanie przedsionków; ARB — antagonist receptoru angiotensynowego; HFrEF — niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową; LVH — przerost lewej komory; NOAC — doustny lek przeciwzakrzepowy niebędący antagonistą witaminy K; PUFA — wielonienasycone kwasy tłuszczowe; PVI — izolacja żył płucnych; RF — prąd o wysokiej częstotliwości; SR — rytm zatokowy; VKA — antagonist witaminy K

z AF i mogą pomóc zachować prawidłową czynność serca, ale nie wykazano, aby powodowały one długoterminowe zmniejszenie chorobowości lub umieralności [40, 41].

We współczesnych dobrze kontrolowanych, randomizowanych próbach klinicznych dotyczących AF przeciętna roczna częstość występowania udaru mózgu wynosi ok. 1,5%, a roczna umieralność wśród pacjentów z AF poddanych leczeniu przeciwzakrzepowemu — ok. 3% [40]. W warunkach zwykłej praktyki klinicznej roczna umieralność może być inna (zarówno większa, jak i mniejsza) [42]. Mniejsza część tych zgonów jest związana z udarami mózgu, natomiast częstsze są nagłe zgony sercowe oraz zgony z powodu postępującej niewydolności serca, co podkreśla znaczenie interwencji wykraczających poza leczenie przeciwzakrzepowe [43, 44]. Ponadto AF wiąże się z dużą częstością hospitalizacji, często w celu leczenia AF, ale również z powodu niewydolności serca, zawału serca oraz powikłań związanych z leczeniem [34, 45].

3.4. PŁEĆ

Zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się skorygowana względem wieku zapadalność na AF i częstość występowania AF są mniejsze u kobiet, natomiast ryzyko zgonu wśród kobiet z AF jest podobne jak wśród mężczyzn z AF bądź większe [1, 46, 47]. U kobiet z AF, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka udaru mózgu (zwłaszcza starszy wiek), ryzyko udaru również jest większe niż u mężczyzn [48, 49], nawet wśród osób leczonych przeciwzakrzepowo warfaryną [50] (szczegóły — patrz rozdz. 9). U kobiet z rozpoznaniem AF może występować więcej objawów klinicznych i są one typowo starsze oraz mają więcej chorób współistniejących [51, 52]. Ryzyko krwawienia podczas leczenia przeciwzakrzepowego jest podobne u obu płci [49, 50, 53], ale wydaje się, że u kobiet rzadziej stosuje się specjalistyczne leczenie oraz

strategię kontroli rytmu serca [54], natomiast wyniki ablacji przezcewnikowej i chirurgicznego leczenia AF są podobne jak u mężczyzn [55, 56]. Te obserwacje podkreślają potrzebę jednakowego oferowania skutecznych narzędzi diagnostycznych i metod leczenia kobietom i mężczyznom.

4. Aspekty patofizjologiczne i genetyczne wpływające na postępowanie

4.1. SKŁONNOŚĆ GENETYCZNA

Migotanie przedsionków, zwłaszcza o wczesnym początku, charakteryzuje się silnym komponentem dziedzicznym, który jest niezależny od towarzyszących stanów w układzie sercowo-naczyniowym [58, 59]. U niektórych młodych pacjentów z AF występują dziedziczne kardiomiopatie lub kanałopatie zależne od mutacji wywołujących chorobę. Te choroby jednogenowe wiążą się również z ryzykiem nagłego zgonu (patrz rozdz. 6). Nawet 1/3 pacjentów z AF to nosiciele częstych wariantów genetycznych sprzyjających występowaniu AF, choć ze stosunkowo małym ryzykiem dodanym. Wiadomo, że co najmniej 14 takich częstych wariantów, często polimorfizmów pojedynczych nukleotydów, zwiększa ryzyko występowania AF w populacjach [60–62]. Najważniejsze warianty są umiejscowione w pobliżu genu czynnika transkrypcyjnego *Pitx2* (*paired-like homeodomain transcription factor 2*) na chromosomie 4q25 [63, 64]. Te warianty modyfikują ryzyko AF nawet 7-krotnie [64]. Kilka wariantów związanych z ryzykiem AF wykazuje również związek z udarem mózgu w mechanizmie zatorowości sercowopochodnej lub udarem niedokrwiennym, być może z powodu występowania niemego klinicznie AF (patrz rozdz. 5.1) [62, 65, 66]. Jako potencjalne mechanizmy leżące u podłoża zwiększonego ryzyka AF u nosicieli częstych wariantów genetycznych postuluje się zmiany charakterystyki potencjału czynnościowego komórek przedsionków [67–70], przebudowę przedsionków oraz zmodyfikowaną penetrację rzadkich defektów genetycznych [61]. Warianty genetyczne mogłyby w przyszłości stać się użyteczne podczas doboru pacjentów do strategii kontroli rytmu serca lub kontroli częstości rytmu komór [71–74]. Choć analizy genomowe mogą w przyszłości stworzyć możliwości postępu w rozpoznawaniu i leczeniu AF [75, 76], obecnie nie można zalecić rutynowych badań genetycznych w celu wykrywania częstych wariantów genetycznych związanych z AF [77].

4.2. MECHANIZMY PROWADZĄCE DO MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

4.2.1. Przebudowa przedsionków a czynność kanałów jonowych

Zewnętrzne czynniki obciążające, takie jak strukturalne choroby serca, nadciśnienie tętnicze i, być może, cukrzyca, ale także samo AF, wywołują powolny, ale postępujący proces

Zalecenia dotyczące płci

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Lekarze zajmujący się leczeniem migotania przedsionków muszą jednakowo kobietom i mężczyznom oferować skuteczne narzędzia diagnostyczne i postępowanie terapeutyczne w celu zapobiegania udarom mózgu i zgonom	I	A	[39, 46, 57]
Metody ablacji przezcewnikowej i chirurgicznej należy uznać za równie skuteczne u kobiet i mężczyzn	Ila	B	[55, 56]

^aKlasa zaleceń

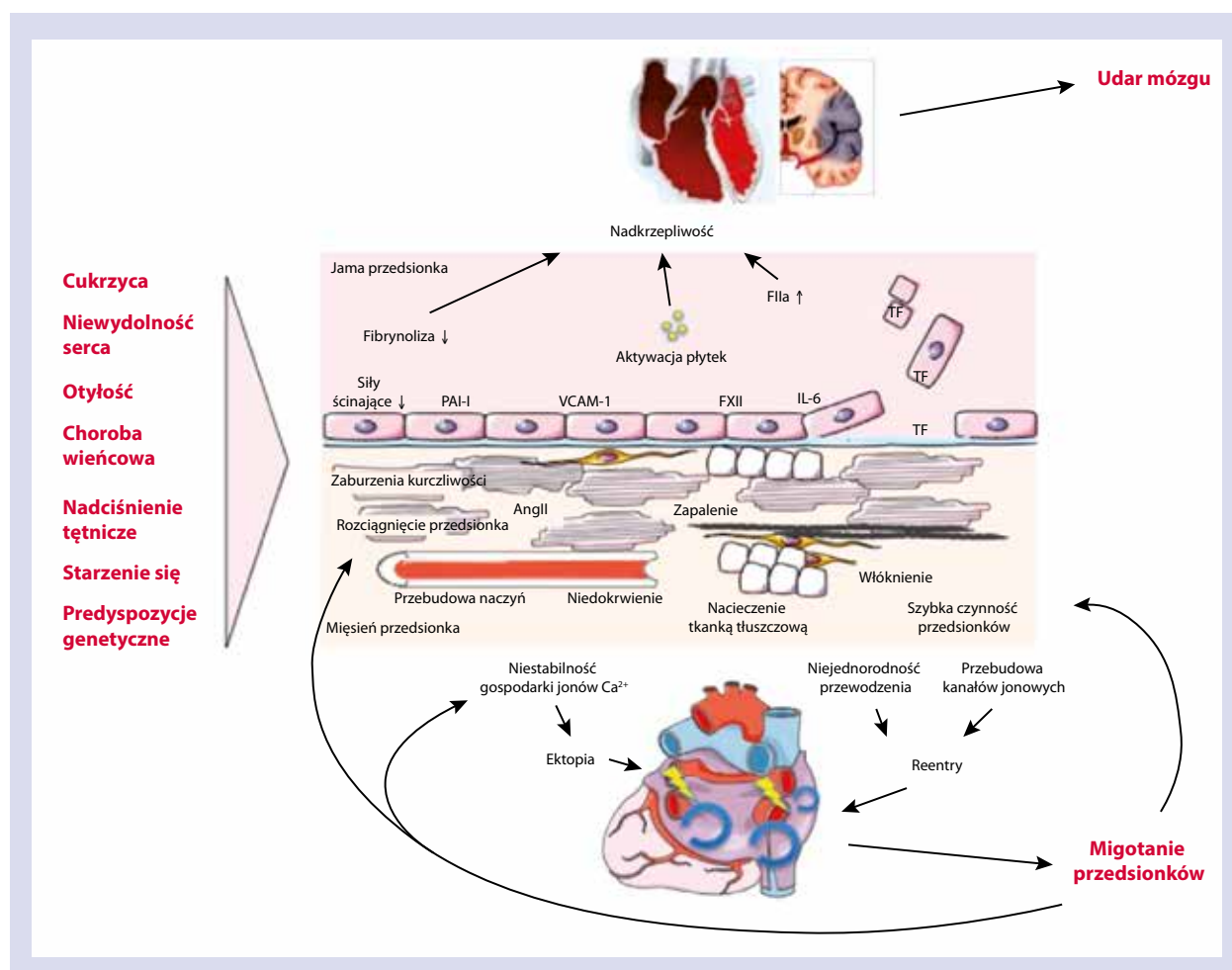
^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

strukturalnej przebudowy przedsionków (ryc. 2). Charakterystycznymi cechami tego procesu są aktywacja fibroblastów, zwiększone odkładanie się tkanki łącznej oraz włóknienie [78–80]. U pacjentów z AF i towarzyszącymi stanami sprzyjającymi AF stwierdza się również nacieczenie przedsionków tkanką tłuszczową, nacieki zapalne, przerost miocytów, martwicę oraz amyloidozę [81–84]. Przebudowa strukturalna wywołuje rozkojarzenie elektryczne między pęczkami włókien mięśniowych i miejscową niejednorodność przewodzenia [85], co sprzyja pobudzeniom nawrotnym (*re-entry*) i podtrzyma-

niu arytmii [86]. U wielu pacjentów ten proces przebudowy strukturalnej następuje przed wystąpieniem AF [78]. Ponieważ część tej przebudowy strukturalnej jest nieodwracalna, pożądane wydaje się wczesne rozpoczęcie leczenia [87]. W tabeli 4 przedstawiono przegląd najważniejszych zmian patofizjologicznych w tkance przedsionków, które wiążą się z AF, w także wymieniono odpowiadające im stany kliniczne, które mogą się przyczyniać do tych zmian.

Zmiany czynnościowe i strukturalne w mięśniu przedsionków, a także zastój krwi, zwłaszcza w uszku lewego



Rycina 2. Główne mechanizmy wywołujące migotanie przedsionków (AF), które można brać pod uwagę, gdy dokonuje się wyboru leczenia. Różne czynniki etiologiczne (po lewej) wywołują w przedsionkach złożone zmiany patofizjologiczne obejmujące włóknienie wywołane przez rozciągnięcie, zaburzenia kurczliwości, nacieczenie tkanką tłuszczową, zapalenie, przebudowę naczyń, niedokrwienie, zaburzenia czynności kanałów jonowych oraz niestabilność gospodarki jonów wapniowych. Te zmiany sprzyjają zarówno ektopii, jak i zaburzeniom przewodzenia, co zwiększa skłonność przedsionków do rozwoju lub podtrzymywania AF. Jednocześnie niektóre z tych zmian odgrywają rolę w występowaniu stanu nadkrzepliwości związanego z AF. Na przykład, zaburzenia kurczliwości powodują zmniejszenie lokalnych sił ścinających w śródbłonku, co zwiększa ekspresję inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1), a zapalenie wywołane przez niedokrwienie zwiększa ekspresję cząsteczek adhezyjnych na powierzchni śródbłonka lub sprzyja uwalnianiu komórek śródbłonka, co prowadzi do działania czynnika tkankowego w krwiobiegu. Zmiany te przyczyniają się do powstania środowiska prozakrzepowego w przedsionkach u pacjentów z AF. Samo AF może nasilać wiele z przedstawionych mechanizmów, co może tłumaczyć postępujący charakter arytmii; AngII — angiotensyna II; FIIa — trombina (czynnik IIa); FXII — czynnik XII; IL-6 — interleukina-6; TF — czynnik tkankowy; VCAM-1 — cząsteczka adhezyjna komórek naczyniowych typu 1

Tabela 4. Zmiany patofizjologiczne w tkance przedsionków związane z migotaniem przedsionków (AF) oraz stany kliniczne, które mogą przyczyniać się do takich zmian

Zmiana patofizjologiczna	Stany kliniczne przyczyniające się do tej zmiany	Mechanizmy proarytmii/ /konsekwencje czynnościowe	Piśmiennictwo
Zmiany dotyczące macierzy pozakomórkowej, czynności fibroblastów i komórek tłuszczowych			
Włóknienie śródmiąższowe i zastępowanie mięśnia sercowego przez tkankę włóknistą	AF (zwłaszcza postaci związane z dużym obciążeniem AF), nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, wady zastawkowe (poprzez przeciążenie ciśnieniowe i objętościowe)	Rozkojarzenie elektryczne, blok przewodzenia, zwiększenie złożoności AF	[78, 79, 90, 91]
Nacieczenie zapalne		Reakcje sprzyjające włóknieniu, zwiększenie złożoności AF	[81]
Nacieczenie tkanką tłuszczową	Otyłość	Reakcje sprzyjające włóknieniu/zapaleniu, miejscowy blok przewodzenia	[82, 92]
Odkładanie się amyloidu	Starzenie się, niewydolność serca, choroba wieńcowa (poprzez powstawanie blizny w przedsionku), czynniki genetyczne	Zaburzenia przewodzenia	[83, 93]
Zmiany dotyczące kanałów jonowych			
Przebudowa kanałów jonowych	AF (zwłaszcza postaci związane z dużym obciążeniem AF), genetyczna skłonność do AF	Skrócenie cyklu AF (jeżeli z powodu szybkiej czynności przedsionków), wydłużenie cyklu AF (jeżeli z powodu niewydolności serca); zwiększona niejednorodność repolaryzacji przedsionków	[94–96]
Niestabilność gospodarki jonów Ca ²⁺	AF (zwłaszcza postaci związane z dużym obciążeniem AF), niewydolność serca i nadciśnienie tętnicze (być może poprzez zwiększoną aktywację współczulną)	Zwiększona skłonność do ektopii	[97, 98]
Redystrybucja połączeń szczelinowych	AF	Zaburzenia przewodzenia	[99]
Zmiany dotyczące miocytów			
Apoptoza i martwica	Choroba wieńcowa, niewydolność serca (poprzez śmierć kardiomiocytów i powstawanie blizny w przedsionku)	Może wywoływać zastępowanie mięśnia sercowego przez tkankę włóknistą	[100]
Przerost miocytów	Powiększenie przedsionka, AF	Nasilenie zaburzeń przewodzenia	[84, 101]
Zmiany dotyczące śródbłonna i naczyń			
Zmiany w naczyniach mikrokrążenia	Miażdżycy, choroba wieńcowa i choroba naczyń obwodowych, być może AF	Nasilenie niedokrwienia przedsionków, niejednorodność czynności elektrycznej, przebudowa strukturalna	[102]
Przebudowa wsierdzia		Zwiększone ryzyko wytworzenia się skrzepiny	[103, 104]
Zmiany dotyczące autonomicznego układu nerwowego			
Zwiększenie unerwienia współczulnego	Niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze	Zwiększona skłonność do ektopii	[80, 105]

przedsionka (LAA), stwarzają środowisko prozakrzepowe. Co więcej, nawet krótko trwające epizody AF prowadzą do uszkodzenia mięśnia przedsionków i ekspresji czynników prozakrzepowych na powierzchni śródbłonna przedsionków, a także aktywacji płytek i komórek zapalnych, przyczyniając

się w ten sposób do uogólnionego stanu prozakrzepowego [88, 89]. Ta przedsionkowa i układowa aktywacja układu krzepnięcia może częściowo tłumaczyć, dlaczego krótko trwające epizody AF wiążą się z długoterminowym ryzykiem udaru mózgu.

4.2.2. Elektrofizjologiczne mechanizmy migotania przedsionków

Migotanie przedsionków wywołuje skrócenie okresu refrakcji w przedsionkach oraz długości cyklu AF w pierwszych dniach trwania arytmii, głównie z powodu zmniejszenia dokomórkowego prądu wapniowego i zwiększenia dokomórkowego prostowniczego prądu potasowego [94, 95]. Natomiast strukturalna choroba serca powoduje na ogół wydłużenie okresu refrakcji w przedsionkach, co ilustruje niejednorodny charakter mechanizmów wywołujących AF u różnych pacjentów [96]. Hiperfosforylacja różnych białek uczestniczących w gospodarce jonów wapniowych może się przyczyniać do zwiększenia incydentów samoistnego uwalniania jonów wapnia oraz wyzwalanej aktywności [97, 98], wywołując w ten sposób ektopię i sprzyjając AF. Mimo że koncepcję niestabilności gospodarki jonów wapniowych ostatnio zakwestionowano [106, 107], to czynnik ten może leżeć u podłoża AF w przedsionkach, które uległy przebudowie strukturalnej, i może tłumaczyć, w jaki sposób zmiany napięcia układu autonomicznego mogą generować AF [80, 105].

4.2.2.1. Ogniskowa inicjacja i podtrzymywanie migotania przedsionków

Haissaguerre i wsp. [108] dokonali kluczowej obserwacji wskazującej, że ogniskowe źródło w żyłach płucnych może wyzwalać AF, a abłacja tego źródła może ograniczać nawroty AF. Mechanizmem tej ogniskowej aktywności może być zarówno aktywność wyzwalana, jak i ogniskowo występujące zjawisko *re-entry* [109, 110]. Hierarchiczną organizację AF z szybką aktywacją obszarów napędzających arytmie udokumentowano u pacjentów z napadowym AF [111, 112], ale jest mniej oczywista u nieselekcjonowanych pacjentów z przetrwałym AF [113].

4.2.2.2. Hipoteza wielu małych fal pobudzenia i rotory jako źródła migotania przedsionków

Moe i Abildskov [114] wysunęli przypuszczenie, że AF może być podtrzymywane przez ciągłe przewodzenie kilku niezależnych małych fal pobudzenia ulegających propagacji w mięśniu przedsionków w pozornie chaotyczny sposób. Dopóki liczba czół fal nie zmniejszy się poniżej pewnego krytycznego poziomu, mogą one podtrzymywać arytmie. Liczne obserwacje eksperymentalne i kliniczne są zgodne z hipotezą wielu małych fal pobudzenia (*multiple wavelet hypothesis*) [115]. Wszystkie zlokalizowane źródła AF (ektopowe ogniska, rotory lub inne stabilne obwody pobudzeń nawrotnych) wywołują przewodzenie migoczące z dala od źródła arytmii, które jest trudne do odróżnienia od propagacji podtrzymującej AF przez wiele małych fal pobudzenia, a każde z tych zjawisk może generować „rotory” rejestrowane w zapisach wewnątrzsercowych [116, 117] lub z powierzchni ciała [117].

5. Rozpoznanie i niezwłoczne wykrywanie migotania przedsionków

5.1. JAWNE I NIEME KLINICZNIE MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW

Rozpoznanie AF wymaga udokumentowania rytmu serca w elektrokardiogramie (EKG), w którym stwierdza się typowy obraz AF — zupełnie niemierny odstęp R-R oraz brak widocznych załamek P. Migotanie przedsionków udokumentowane w EKG było kryterium włączenia do prób klinicznych, w których uzyskano dowody będące podstawą niniejszych wytycznych. Zgodnie z przyjętą konwencją diagnostyczny jest epizod trwający co najmniej 30 s. U osób z AF arytmia może być objawowa lub bezobjawowa (nieme klinicznie AF). U wielu pacjentów występują zarówno objawowe, jak i bezobjawowe epizody AF [118–121].

Nieme klinicznie, niewykryte AF jest częste [120, 122] i ma poważne konsekwencje, takie jak udar mózgu lub zgon [123–125]. Niezwłoczne zarejestrowanie EKG jest skuteczną i efektywną kosztowo metodą dokumentowania przewlekłych postaci AF [126]. Technologia wykorzystywana do wykrywania epizodów napadowego, samoistnie ustępującego AF ulega szybkim zmianom (*patrz* definicje postaci AF w rozdz. 6.1). Uzyskano przekonujące dowody, że długotrwałe monitorowanie EKG zwiększa możliwości wykrycia nierozpoznanego AF, np. monitorowanie przez 72 h po udarze mózgu [27, 127] lub monitorowanie przez jeszcze dłuższy czas [18, 128]. Codzienne rejestracje krótkich zapisów EKG zwiększają możliwości wykrycia AF w populacjach w wieku > 75 lat [129] (dodatkowa ryc. 1). Trwające badania pozwolą ustalić, czy takie wczesne wykrywanie AF zmienia postępowanie (np. prowadząc do rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego) i poprawia wyniki leczenia.

Kiedy dokonano elektrokardiograficznego rozpoznania AF, dalsze monitorowanie EKG może dostarczyć informacji wpływających na postępowanie w przypadku: 1) zmiany objawów lub wystąpienia nowych objawów; 2) podejrzenia progresji AF; 3) monitorowania wpływu leków na częstość rytmu komór; oraz 4) monitorowania efektów stosowania leków antyarytmicznych lub abłacji przezcewnikowej w przypadku kontroli rytmu serca.

5.2. PRZESIEWOWE WYKRYWANIE NIEMEGO KLINICZNIE MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

5.2.1. Przesiewowe wykrywanie migotania przedsionków za pomocą elektrokardiogramu w populacjach

Nierozpoznane AF jest częste, zwłaszcza w populacjach osób starszych oraz u pacjentów z niewydolnością serca [130]. Przesiewowe wykrywanie niemego klinicznie AF poprzez wykonywanie EKG podczas rutynowych wzyt lekarskich

wydaje się efektywne kosztowo w populacjach w wieku starszym (np. > 65 lat) [131], a podobne wyniki uzyskiwano, wykonując przesiewowo jednodowodzeniowe EKG w innych grupach ryzyka [132, 133]. Przesiewowa ocena w starszej populacji (średni wiek 64 lata) wykazała częstość występowania przewlekłych postaci AF wynoszącą 2,3% wśród 122 571 uczestników, u których rejestrowano krótki zapis EKG lub badano palpacyjnie tętno (a następnie rejestrowano EKG u osób z niemiernym tętnem) [134]. Uprzednio nierozpoznane AF stwierdzono u 1,4% osób w wieku > 65 lat, co wskazuje, że liczba osób, które trzeba było objąć przesiewową oceną w celu wykrycia 1 przypadku AF, wynosiła 70. Te wyniki zachęcają do dalszej oceny programów systemowego przesiewowego wykrywania AF w populacjach zwiększonego ryzyka tej arytmii.

5.2.2. Długotrwałe monitorowanie w celu wykrywania napadowego migotania przedsionków

Napadowe AF często zostaje przeoczone [120]. Powtarzana codzienna rejestracja EKG zwiększała szansę wykrycia niemiernego klinicznie, bezobjawowego napadowego AF w nie-selekcjonowanej szwedzkiej populacji osób w wieku > 75 lat [120, 135]. Kilka urządzeń obsługiwanych przez pacjenta [136, 137] oraz przedłużone ciągłe monitorowanie EKG za pomocą rejestratorów z elektrodą przyklejaną do skóry [138] uzyskały walidację jako metody wykrywania napadowego AF (dodatkowa ryc. 1) [139]. Wykrywania bezobjawowego AF z użyciem nowych technologii, takich jak smartfony z elektrodami EKG, inteligentne zegarki oraz urządzenia do pomiaru ciśnienia tętniczego z algorytmami wykrywania AF, nie poddano jeszcze formalnej ocenie w porównaniu z uznanymi metodami wykrywania tej arytmii [140].

5.2.3. Pacjenci ze stymulatorami i innymi wszczepionymi urządzeniami

Wszczepione stymulatory lub defibrylatory z elektrodą przedsionkową umożliwiają ciągłe monitorowanie rytmu przedsionków. Za pomocą tych technologii można identyfikować pacjentów z epizodami szybkiego rytmu przedsionkowego (AHRE). Zależnie od profilu ryzyka badanej populacji takie epizody wykrywa się u 10–15% pacjentów ze stymulatorem [141]. Epizody dużej częstości rytmu przedsionków wiążą się ze zwiększonym ryzykiem jawnego klinicznie AF [hazard względny (HR) 5,56; 95-proc. przedział ufności (CI) 3,78–8,17; $p < 0,001$] oraz udaru niedokrwienego lub zatorowości w krążeniu systemowym (HR 2,49; 95% CI 1,28–4,85; $p = 0,007$). Ryzyko udaru u pacjentów z AHRE wydaje się mniejsze niż u pacjentów z rozpoznaniem AF i nie wszystkie epizody AHRE oznaczają AF [142]. Udary mózgu często występują również u pacjentów, u których nie stwierdza się AHRE w ciągu 30 dni poprzedzających wystąpienie udaru [143–147]. W rezultacie nie jest jasne, czy AHRE wiążą się z tymi samymi wymogami terapeutycznymi, co jawne AF [148], a korzyści z OAC u pacjentów z AHRE są oceniane

Zalecenia dotyczące przesiewowego wykrywania migotania przedsionków (AF)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Zaleca się przesiewowe wykrywanie AF podczas rutynowych wizyt lekarskich, polegające na ocenie tętna lub rejestracji paska rytmu EKG u pacjentów w wieku > 65 lat	I	B	[130, 134, 155]
U pacjentów z TIA lub udarem niedokrwinnym zaleca się przesiewowe wykrywanie AF, obejmujące krótką rejestrację EKG, a następnie ciągłe monitorowanie EKG przez co najmniej 72 h	I	B	[27, 127]
Zaleca się regularne odczytywanie pamięci stymulatorów oraz ICD w celu identyfikacji AHRE. U pacjentów z AHRE należy prowadzić dalsze monitorowanie EKG w celu udokumentowania AF przed rozpoczęciem leczenia w związku z tą arytmia	I	B	[141, 156]
U pacjentów po udarze mózgu należy rozważyć dodatkowe długoterminowe monitorowanie EKG za pomocą nieinwazyjnych monitorów EKG lub wszczepianych rejestratorów w celu udokumentowania niemiernego klinicznie AF	IIa	B	[18, 128]
Można rozważyć systematyczną (tj. u wszystkich osób) przesiewową ocenę EKG w celu wykrywania AF u pacjentów w wieku > 75 lat lub z dużym ryzykiem udaru mózgu	IIb	B	[130, 135, 157]

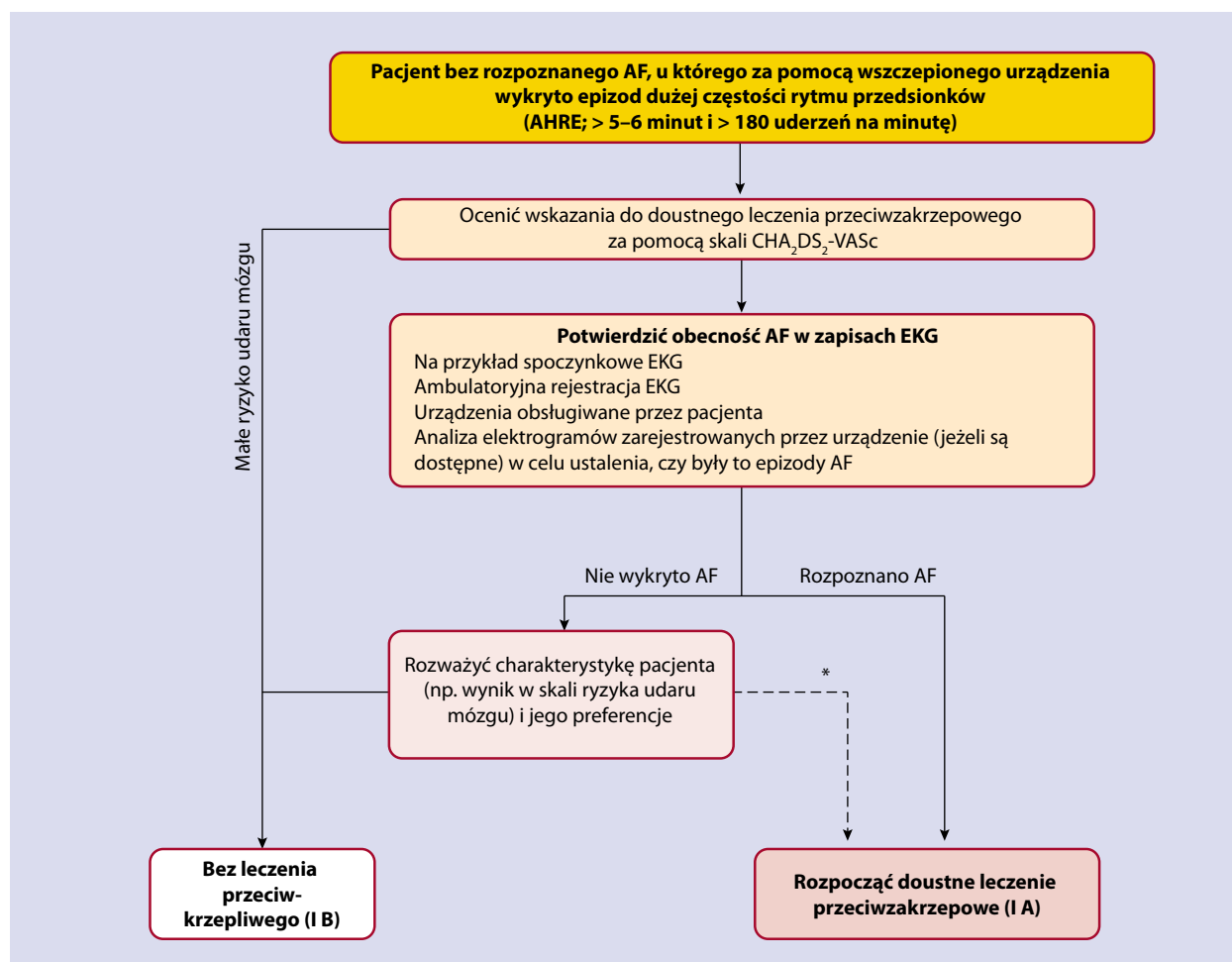
AHRE — epizod szybkiego rytmu przedsionkowego; EKG — elektrokardiogram; ICD — implantowany kardiowerter-defibrylator; TIA — przemijający atak niedokrwienny

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

w trwających próbach klinicznych, np. badaniach *Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolicism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation* (ARTESIA; nr badania w rejestrze ClinicalTrials.gov: NCT01938248) oraz *Non Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial High Rate Episodes* (NOAH-AFNET 6; nr badania w rejestrze ClinicalTrials.gov: NCT02618577). Obecnie należy systematycznie oceniać występowanie AHRE w zapisach w pamięci stymulatorów i innych wszczepionych urządzeń,



Rycina 3. Postępowanie w przypadku epizodów szybkiego rytmu przedsionkowego (AHRE) wykrytych za pomocą wszczepionego urządzenia. Zaadaptowano z raportu z trzeciej konferencji ekspertów *German Competence Network on Atrial Fibrillation/European Heart Rhythm Association (AFNET/EHRA)* [150]; AF — migotanie przedsionków; CHA₂DS₂-VASc — skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 pkt), cukrzycę, udar mózgu (2 pkt), chorobę naczyń, wiek 65–74 lat, płeć (żeńską); EKG — elektrokardiogram
*W rzadkich indywidualnych przypadkach można rozważyć doustne leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z AHRE, ale bez rozpoznanego AF, co oczywiście wymaga przedyskutowania z pacjentem oraz dokładnej oceny postrzeganych korzyści i ryzyka.

a u pacjentów z AHRE należy dokonywać dalszej oceny czynników ryzyka udaru mózgu i występowania jawnego klinicznie AF, włącznie z monitorowaniem EKG (ryc. 3) [149].

5.2.4. Wykrywanie migotania przedsionków u pacjentów po udarze mózgu

Sekwencyjne stratyfikowane monitorowanie EKG spowodowało wykrycie AF u 24% (95% CI 17–31%) osób, które przeżyły udar mózgu [151], a w innej metaanalizie odsetek ten wyniósł 11,5% (95% CI 8,9–14,3%) [17], ze znaczną zmiennością w zależności od momentu, czasu trwania i metody monitorowania. Nierzadko AF wykrywa się u nieselekcjonowanych pacjentów po udarze (6,2%; 95% CI 4,4–8,3%) [128], ale jego wykrycie jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z udarem kryptogennym, u których zastosowano implantowany rejestrator EKG działający w trybie pętli lub prowadzono

monitorowanie EKG przez kilka tygodni [18, 128, 152]. Udar kryptogeny definiuje się jako udar, którego przyczyna nie mogła zostać ustalona mimo szeroko zakrojonej diagnostyki [153]. Według szerszej definicji jest to udar w mechanizmie zatorowym, którego źródła nie określono [154]. W kilku badaniach stwierdzono AF również u pacjentów, u których klinicznie zidentyfikowano inną możliwą przyczynę udaru (np. nadciśnienie tętnicze lub zwężenie tętnicy szyjnej) [27, 127]. Długotrwałe monitorowanie EKG wydaje się więc rozsądne u wszystkich pacjentów po udarze niedokrwiennym, u których nie rozpoznano AF.

5.3. ELEKTROKARDIOGRAFICZNE WYKRYWANIE TRZEPOTANIA PRZEDSIONKÓW

Trzepotanie z prawego przedsionka zależne od cieśni trójdzielno-żyłnej ma typowy obraz w EKG i typową częstość

rytmu komór [158]. Częstość występowania trzepotania przedsionków wynosi mniej niż 1/10 częstości występowania AF [159]. Trzepotanie przedsionków często współistnieje z AF lub je poprzedza [160]. W przypadku typowego trzepotania zależnego od cieśni załamki P często mają morfologię „zębów piły”, zwłaszcza w odprowadzeniach znad ściany dolnej (II, III, aVF). Częstość rytmu komór może być różna (zwykle przewodzenie z przedsionków do komór w stosunku od 4:1 do 2:1, w rzadkich przypadkach 1:1), a w przypadku stabilnego przewodzenia w stosunku 2:1 można przeoczyć częstoskurcz spowodowany makroobwodem *re-entry*. Stymulacja nerwu błędnego lub dożylna podanie adenozyliny mogą więc pomóc, ujawniając trzepotanie przedsionków. Leczenie trzepotania przedsionków omówiono w rozdziale 13.7. Częstoskurcz spowodowany makroobwodem *re-entry* w obrębie lewego lub prawego przedsionka stwierdza się głównie u pacjentów po ablacji z powodu AF, chirurgicznym leczeniu AF lub innej operacji na otwartym sercu [158].

6. Klasyfikacja migotania przedsionków

6.1. POSTACIE MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

U wielu pacjentów AF ulega progresji od krótkich i rzadko występujących epizodów do dłuższych i częstszych napadów. Z czasem u wielu pacjentów pojawiają się długotrwałe postaci AF. U małego odsetka pacjentów (2–3%) AF pozostaje napadowe przez kilka dziesięcioleci [161]. Występowanie nawrotów napadowego AF nie jest losowe, ale pogrupowane [162]. Migotanie przedsionków może również ulec regresji od przetrwałego do napadowego AF. Co więcej, u pacjentów z objawowym AF często występują również bezobjawowe nawroty AF [120].

Zależnie od obrazu klinicznego, czasu trwania oraz samoistnego ustępowania epizodów AF tradycyjnie wyróżnia się 5 typów AF: rozpoznane po raz pierwszy, napadowe, przetrwałe, długotrwałe przetrwałe oraz utrwalone (tab. 5). Jeżeli u pacjentów występują epizody zarówno napadowego, jak i przetrwałego AF, to klasyfikację należy opierać na częściej występującym typie. Postaci AF określone na podstawie danych klinicznych nie odpowiadają dobrze nasileniu AF zmierzonemu podczas długoterminowego monitorowania EKG [163]. Jeszcze mniej wiadomo na temat odpowiedzi na leczenie u pacjentów z długotrwałe przetrwałym AF lub od dawna występującym napadowym AF. Mimo tych niedokładności rozróżnienie między napadowym a przetrwałym AF wykorzystywano w wielu próbach klinicznych i dlatego wciąż jest podstawą niektórych zaleceń.

Uzyskano pewne dowody wskazujące na to, że nasilenie AF może wpływać na ryzyko udaru mózgu [44, 124, 164] i mogłoby modyfikować odpowiedź na leczenie w celu kontroli rytmu serca [76, 165]. Przemawiające za tym dowody są jednak słabe. Nasilenie AF nie powinno więc być głównym czynnikiem brany pod uwagę, gdy podejmuje się decyzje

Tabela 5. Postacie migotania przedsionków (AF)

Postać AF	Definicja
AF rozpoznane po raz pierwszy	AF, które nie było rozpoznawane wcześniej, niezależnie od czasu trwania arytmii oraz występowania i nasilenia objawów związanych z AF
Napadowe AF	AF ustępujące samoistnie, w większości przypadków w ciągu 48 h. Niektóre napady AF mogą trwać do 7 dni ^a . Epizody AF poddane kardiowersji w ciągu 7 dni należy traktować jako napadowe AF ^a
Przetrwałe AF	AF trwające dłużej niż 7 dni, wyłącznie z epizodami przerwany przez kardiowersję farmakologiczną lub elektryczną po upływie 7 lub więcej dni
Długotrwałe przetrwałe AF	AF trwające ciągle ≥ 1 roku, kiedy zdecydowano o wyborze strategii kontroli rytmu serca
Utrwalone AF	AF, które zostało zaakceptowane jako rytm serca przez pacjenta (i lekarza). U pacjentów z utrwalonym AF z definicji nie podejmuje się więc interwencji w celu kontroli rytmu serca. W przypadku ponownego wyboru strategii kontroli rytmu serca należy zmienić klasyfikację arytmii na długotrwałe przetrwałe AF

^aWłaściwe rozróżnienie między napadowym a przetrwałym AF często nie jest możliwe bez dostępu do długoterminowego monitorowania [163]. Sama ta klasyfikacja jest więc często niewystarczająca do wyboru określonego leczenia. Jeżeli występują epizody zarówno przetrwałego, jak i napadowego AF, arytmii należy klasyfikować zgodnie z przeważającą postacią.

dotyczące użyteczności interwencji, którą uważa się za odpowiednią z innych przyczyn.

6.2. TYPY MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW ODZWIERCIEDLAJĄCE RÓŻNE PRZYCZYNY ARYTMI

Ryzyko wystąpienia AF jest zwiększone w różnych stanach fizjologicznych i chorobowych (ryc. 2), a historyczne pojęcie „izolowanego AF” jest prawdopodobnie mylące i należy go unikać [166]. Choć klinicznie AF może mieć taką samą postać, to mechanizmy leżące u jego podłoża różnią się znacznie między pacjentami [167] (tab. 6). Można więc sądzić, że stratyfikowanie pacjentów zależnie od czynników prowadzących do AF mogłoby dostarczyć informacji wpływających na postępowanie, np. z uwzględnieniem współistniejących chorób serca i chorób układowych (np. cukrzyca i otyłość [168]), czynników związanych ze stylem życia (np. poziom aktywności, palenie tytoniu, spożycie alkoholu [169, 170]), wskaźników strukturalnej przebudowy serca (np. włóknienie [171–173] lub elektrokardiograficzne parametry złożoności AF [174]) bądź podłoża genetycznego. W tabeli 6 przedstawiono taką taksonomię opartą na opinii ekspertów [76, 120, 175], ale nie ma zbyt wielu dowodów potwierdzających zasadność

Tabela 6. Kliniczne typy migotania przedsionków (AF)^a

Typ AF	Obraz kliniczny	Możliwa patofizjologia
AF wtórne do strukturalnej choroby serca	AF u pacjentów z dysfunkcją skurczową lub rozkurczową lewej komory, długotrwałym nadciśnieniem z przerostem lewej komory i/lub inną strukturalną chorobą serca. Wystąpienie AF u tych pacjentów jest częstą przyczyną hospitalizacji i wskaźnikiem predykcijnym złego rokowania	Zwiększone ciśnienie w przedsionku i strukturalna przebudowa przedsionka wraz z aktywacją układu współczulnego i układu renina–angiotensyna
Ogniskowe AF	Pacjenci z powtarzającymi się seriami pobudzeń przedsionkowych i częstymi krótkimi epizodami AF. Często bardzo objawowi, młodszy pacjenci z widocznymi w elektrokardiogramie falami przedsionkowymi (grubofaliste AF), ektopią przedsionkową i/lub częstoskurczem przedsionkowym przechodzącym w AF	Lokalne ogniska wyzwalające, w większości przypadków umiejscowione w żyłach płucnych, inicjują AF. Do tego typu zalicza się również AF spowodowane jednym lub kilkoma napędzającymi obwodami <i>reentry</i>
Wielogenowe AF	AF u nosicieli częstych wariantów, które wiążą się z AF o wczesnym początku.	Obecnie jest przedmiotem badań. Obecność wybranych wariantów genów może również wpływać na wyniki leczenia
Pooperacyjne AF	Nowe wystąpienie AF (zwykle ustępującego samoistnie) po dużej operacji (typowo kardiochirurgicznej) u pacjentów, u których przed operacją był obecny rytm zatokowy i wcześniej nie stwierdzano AF	Ostre czynniki: zapalenie, stres oksydacyjny w przedsionkach, duże napięcie układu współczulnego, zaburzenia elektrolitowe i przeciążenie objętościowe, być może wchodzące w interakcję z już uprzednio występującym substratem arytmii
AF u pacjentów ze stenozą mitralną lub protezą zastawkową	AF u pacjentów ze stenozą mitralną, po operacji zastawki mitralnej, a w niektórych przypadkach z inną wadą zastawkową	Wzrost ciśnienia w lewym przedsionku (stenoza mitralna) lub objętości lewego przedsionka (niedomykalność mitralna) są głównymi czynnikami prowadzącymi do powiększenia i strukturalnej przebudowy przedsionka u tych pacjentów
AF u sportowców	Zwykle napadowe, związane z czasem trwania i intensywnością treningu	Zwiększenie napięcia nerwu błędnego i objętości przedsionka
Jednogenowe AF	AF u pacjentów z dziedzicznymi kardiomiopatiami, w tym kanałopatiami	Mechanizmy arytmogenne odpowiedzialne za nagłe zgony przyczyniają się prawdopodobnie do występowania AF u tych pacjentów

^aKliniczne typy AF zostały zmodyfikowane na podstawie raportu z czwartej konferencji ekspertów konferencji ekspertów *German Competence Network on Atrial Fibrillation/European Heart Rhythm Association (AFNET/EHRA)* [76].

Należy pamiętać o tym, że w praktyce klinicznej te typy AF będą nakładać się na siebie, a ich wpływ na postępowanie wymaga systematycznej oceny.

jej stosowania w praktyce klinicznej [176]. W celu lepszego zdefiniowania różnych typów AF niewątpliwie potrzebne są systematyczne badania dotyczące głównych czynników prowadzących do AF [176].

6.3. NASILENIE OBJAWÓW ZWIĄZANYCH Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW

Jakość życia pacjentów z AF jest istotnie gorsza niż w zdrowej grupie kontrolnej. Występują u nich różne objawy, w tym osłabienie, kołatanie serca, duszność, ucisk w klatce piersiowej, zaburzenia snu oraz dystres psychospołeczny [32, 177–180]. Poprawę jakości życia stwierdzono pod wpływem zarówno farmakoterapii, jak i leczenia interwencyjnego [181–185], ale dostępne są jedynie ograniczone dane porównawcze na temat korzyści z różnych metod leczenia [32, 186]. Ocena jakości życia jest dodatkowo utrudniona przez brak krzyżowej walidacji kilku narzędzi do oceny jakości życia odnoszących się swoiście do AF [187–191]. Jeżeli chodzi o ocenę objawów, to EHRA zaproponowała

własną skalę (tab. 7) w celu opisywania ciężkości objawów u pacjentów z AF [192]. Podobną skalę (*Canadian Cardiovascular Society Severity of Atrial Fibrillation Scale*) stosuje się w Kanadzie [193]. Skala EHRA jest stosowana i poddano ją walidacji [194–199]. W 2014 roku zaproponowano jej modyfikację, dzielącą klasę 2 na podgrupy niewielkiego (2a) oraz umiarkowanego (2b) wpływu na zwykłą aktywność [199]. Ponieważ objawy odpowiadające klasie 2b (objawy „dolegliwe” dla pacjenta) identyfikowały pacjentów, którzy w tym badaniu odnosili korzyści z kontroli rytmu serca, ta modyfikacja może stworzyć próg dla potencjalnych decyzji terapeutycznych, który wymaga niezależnej walidacji. Mimo że u niektórych pacjentów z AF nie występują objawy lub są one minimalne (25–40%), to wielu pacjentów (15–30%) zgłasza nasilone lub inwalidyzujące objawy [194, 196]. Zmodyfikowana skala EHRA powinna być wykorzystywana, kiedy podejmuje się decyzje terapeutyczne zależne od objawów, a także do prospektywnej oceny objawów występujących u pacjentów.

Tabela 7. Zmodyfikowana skala nasilenia objawów według *European Heart Rhythm Association* (EHRA) (zmodyfikowane na podstawie: Wynn i wsp. [199])

Zmodyfikowana klasa EHRA	Objawy	Opis
1	Brak	AF nie wywołuje żadnych objawów
2a	Niewielkie	Objawy związane z AF nie wpływają na zwykłą codzienną aktywność
2b	Umiarkowane	Objawy związane z AF nie wpływają na zwykłą codzienną aktywność, ale są dolegliwe dla pacjenta ^a
3	Ciężkie	Objawy związane z AF wpływają na zwykłą codzienną aktywność
4	Inwalidyzujące	Zwykła codzienna aktywność została przerwana

AF — migotanie przedsionków

^aKlasy 2a i 2b według EHRA można rozróżnić na podstawie tego, czy objawy AF wywierają czynnościowy wpływ na pacjentów. Objawami związanymi z AF są najczęściej męczliwość/zmęczenie oraz duszność wysiłkowa, rzadziej kołatanie serca i ból w klatce piersiowej [42, 194, 200–202]

Zalecenie dotyczące posługiwania się zmodyfikowaną skalą nasilenia objawów według *European Heart Rhythm Association* (EHRA)

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Zaleca się posługiwanie się zmodyfikowaną skalą nasilenia objawów wg EHRA w praktyce klinicznej i badaniach naukowych w celu ilościowej oceny objawów związanych z AF	I	C	[192, 199]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

7. Wykrywanie i leczenie czynników ryzyka oraz współistniejących chorób układu sercowo-naczyniowego

Wiele chorób układu sercowo-naczyniowego i współistniejących stanów zwiększa ryzyko wystąpienia AF (tab. 8), nawrotu AF oraz powikłań związanych z AF. Identyfikacja takich stanów, ich prewencja oraz leczenie są ważnym sposobem zapobiegania AF i zmniejszania obciążeń związanych z tą arytmia. Znajomość tych czynników oraz ich leczenia jest więc ważna dla optymalnego postępowania u pacjentów z AF [203, 204].

Tabela 8. Choroby układu sercowo-naczyniowego i inne stany wykazujące niezależny związek z migotaniem przedsionków (AF)

Stan/choroba współistniejąca	Związek z AF
Predyspozycje genetyczne (na podstawie wielu częstych wariantów genetycznych związanych z AF) [64]	HR w przedziale 0,4–3,2
Starszy wiek [19]: 50–59 lat 60–69 lat 70–79 lat 80–89 lat	HR: 1,00 (poziom odniesienia) 4,98 (95% CI 3,49–7,10) 7,35 (95% CI 5,28–10,2) 9,33 (95% CI 6,68–13,0)
Nadciśnienie tętnicze (leczone) vs. niewystępowanie nadciśnienia [19]	HR 1,32 (95% CI 1,08–1,60)
Niewydolność serca vs. niewystępowanie niewydolności serca [19]	HR 1,43 (95% CI 0,85–2,40)
Wada zastawkowa vs. niewystępowanie wady zastawkowej [205]	RR 2,42 (95% CI 1,62–3,60)
Zawał serca vs. niewystępowanie zawału serca [19]	HR 1,46 (95% CI 1,07–1,98)
Dysfunkcja tarczycy [206, 207]: Niedoczynność tarczycy Subkliniczna nadczynność tarczycy Jawna nadczynność tarczycy	(poziom odniesienia: eutyreoza) HR 1,23 (95% CI 0,77–1,97) RR 1,31 (95% CI 1,19–1,44) RR 1,42 (95% CI 1,22–1,63)
Otyłość [19, 208]: Prawidłowa masa ciała (BMI < 25 kg/m ²) Nadwaga (BMI 25–30 kg/m ²) Otyłość (BMI ≥ 31 kg/m ²)	HR: 1,00 (poziom odniesienia) 1,13 (95% CI 0,87–1,46) 1,37 (95% CI 1,05–1,78)
Cukrzyca vs. niewystępowanie cukrzycy [19]	HR 1,25 (95% CI 0,98–1,60)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc [209]: FEV1 ≥ 80% FEV1 60–80% FEV1 < 60%	RR: 1,00 (poziom odniesienia) 1,28 (95% CI 0,79–2,06) 2,53 (95% CI 1,45–4,42)
Obturacyjny bezdech senny vs. niewystępowanie bezdechu [210]	HR 2,18 (95% CI 1,34–3,54)
Przewlekła choroba nerek [211]: Brak Stadium 1 lub 2 Stadium 3 Stadium 4 lub 5	OR: 1,00 (poziom odniesienia) 2,67 (95% CI 2,04–3,48) 1,68 (95% CI 1,26–2,24) 3,52 (95% CI 1,73–7,15)
Palenie tytoniu [212]: Nigdy W przeszłości Obecnie	HR: 1,00 (poziom odniesienia) 1,32 (95% CI 1,10–1,57) 2,05 (95% CI 1,71–2,47)
Spożywanie alkoholu [213]: Nie 1–6 drinków tygodniowo 7–14 drinków tygodniowo 15–21 drinków tygodniowo > 21 drinków tygodniowo	RR: 1,00 (poziom odniesienia) 1,01 (95% CI 0,94–1,09) 1,07 (95% CI 0,98–1,17) 1,14 (95% CI 1,01–1,28) 1,39 (95% CI 1,22–1,58)
Intensywny wysiłek fizyczny [214]: Osoby niećwiczące < 1 dzień tygodniowo 1–2 dni tygodniowo 3–4 dni tygodniowo 5–7 dni tygodniowo	RR: 1,00 (poziom odniesienia) 0,90 (95% CI 0,68–1,20) 1,09 (95% CI 0,95–1,26) 1,04 (95% CI 0,91–1,19) 1,20 (95% CI 1,02–1,41)

BMI — wskaźnik masy ciała; CI — przedział ufności; FEV1 — natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; HR — hazard względny; OR — iloraz szans; RR — ryzyko względne

7.1. NIETYDOLNOŚĆ SERCA

U wielu pacjentów występuje zarówno AF, jak i niewydolność serca [215–217]. Są one powiązane podobnymi czynnikami ryzyka i wspólnymi mechanizmami patofizjologicznymi [218]. Niewydolność serca i AF mogą wywoływać i nasilać się wzajemnie za pośrednictwem takich mechanizmów, jak strukturalna przebudowa serca, aktywacja mechanizmów neurohormonalnych oraz zależne od częstości rytmu komór zaburzenie czynności lewej komory. U pacjentów z AF i współistniejącą niewydolnością serca, zarówno z zachowaną frakcją wyrzutową (frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) \geq 50%), jak i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (LVEF $<$ 40%) [219, 220], obserwuje się gorsze rokowanie, w tym większą umieralność [16, 221]. W najnowszych wytycznych ESC dotyczących niewydolności serca [222] wprowadzono nową kategorię niewydolności serca z pośrednią frakcją wyrzutową (HFmrEF; LVEF 40–49%), choć dane na temat pacjentów z AF w tej grupie są ograniczone. Cele postępowania u wszystkich pacjentów z AF i współistniejącą niewydolnością serca, niezależnie od LVEF, obejmują zapobieganie niepomyślnym wynikom leczenia oraz utrzymywanie dobrej jakości życia [223]. Ogólne zasady leczenia AF nie różnią się między pacjentami z niewydolnością serca a innymi pacjentami, ale pewne kwestie zasługują na rozważenie. Należy zauważyć, że jedynym leczeniem o udowodnionej wartości prognostycznej u tych pacjentów jest leczenie przeciwzakrzepowe, a więc odpowiednie OAC należy przepisywać wszystkim pacjentom z grupy ryzyka udaru mózgu (patrz rozdz. 8).

7.1.1. Pacjenci z migotaniem przedsionków oraz niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową

Oprócz OAC u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFpEF) należy stosować standardowe leczenie niewydolności serca, które przedstawiono szczegółowo w odpowiednich wytycznych ESC [222]. Obejmuje to stosowanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) lub antagonistów receptora angiotensynowego (ARB), antagonistów receptora mineralokortykoidowego, defibrylatorów, terapii resynchronizującej [218], a także skojarzonej blokady receptora dla angiotensyny i inhibitora neprilizyny (ARNI) u pacjentów tolerujących inhibitor ACE lub ARB, u których utrzymują się objawy kliniczne niewydolności serca [224].

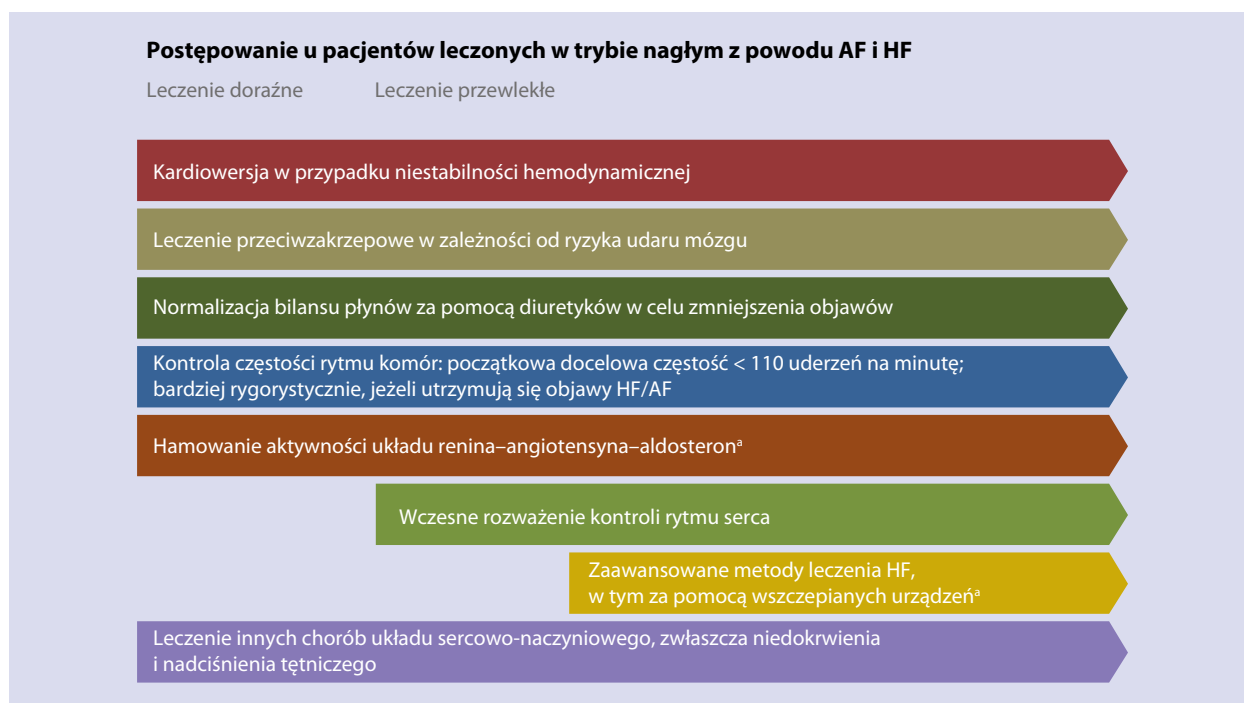
Kontrolę częstości rytmu komór w obrębie AF omówiono szczegółowo w rozdziale 9. W skrócie u pacjentów z HFpEF nadają się do tego tylko beta-adrenolityki i digoksyna, ponieważ werapamil i diltiazem wywierają ujemne działanie inotropowe. Beta-adrenolityki są zwykle lekami pierwszego rzutu u pacjentów z klinicznie stabilną HFpEF, choć w metaanalizie indywidualnych danych pacjentów z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych (RCT) nie stwierdzono, aby stosowanie beta-adrenolityków wiązało się ze zmniejszeniem

umieralności w porównaniu z placebo u pacjentów z AF na początku obserwacji (HR 0,97; 95% CI 0,83–1,14) [23]. W praktyce klinicznej często przepisuje się digoksynę, ale nie przeprowadzono bezpośrednich porównawczych RCT u pacjentów z AF. W metaanalizie badań obserwacyjnych digoksyna wywierała neutralny wpływ na umieralność u pacjentów z AF i współistniejącą niewydolnością serca [badania obserwacyjne skorygowane względem ryzyka: ryzyko względne (RR) 0,90; 95% CI 0,70–1,16; badania obserwacyjne z doborem z wykorzystaniem skali skłonności: RR 1,08; 95% CI 0,93–1,26] [225]. Początkowe i skojarzone leczenie w celu kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z AF i HFpEF powinno więc być wybierane z uwzględnieniem charakterystyki poszczególnych chorych oraz występujących u nich objawów. Należy opóźniać rozpoczynanie podawania beta-adrenolityku u pacjentów z ostrą dekomensacją niewydolności serca, natomiast digoksyna może się kumulować i wywoływać działania niepożądane u pacjentów z dysfunkcją nerek (patrz rozdz. 9).

Pacjenci z AF i HFpEF, u których występują nasilone objawy, mogą wymagać leczenia w celu kontroli rytmu serca oprócz leczenia służącego kontroli częstości rytmu komór. U pacjentów, u których HFpEF rozwija się w następstwie AF z szybką czynnością komór (kardiomiopatia tachyarytmiczna), preferuje się strategię kontroli rytmu serca, co opiera się na kilku dość małych kohortach pacjentów oraz badaniach, w których donoszono o poprawie czynności lewej komory po przywróceniu rytmu zatokowego [185, 226–228]. Rozpoznanie kardiomiopatii tachyarytmicznej może być trudne, a czasami jego dokonanie wymaga przywrócenia rytmu zatokowego [229]. Ablacja przezcewnikowa może być użyteczną metodą poprawy czynności lewej komory i jakości życia u pacjentów z AF i HFpEF [185, 226–228], ale potrzebne są dalsze dane. Strategię postępowania u pacjentów z AF i niewydolnością serca podsumowano na rycinie 4.

7.1.2. Pacjenci z migotaniem przedsionków oraz niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową

Rozpoznanie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) u pacjentów z AF jest problematyczne z powodu trudności z rozróżnieniem między objawami wynikającymi z HF a tymi, które wynikają z AF. Mimo że takiego rozróżnienia diagnostycznego można dokonać poprzez kardiowersję i ponowną ocenę kliniczną, to takie postępowanie powinno być zarezerwowane do działań w celu poprawy objawowej, ponieważ obecnie nie ma żadnego leczenia, które poprawiałoby rokowanie w HFpEF. Echokardiografia może wspomóc wykrywanie HFpEF u pacjentów z AF, dostarczając danych wskazujących na odpowiednią strukturalną chorobę serca (np. przerost lewej komory) i/lub umożliwiając ocenę dysfunkcji rozkurczowej. Zmniejszenie wczesnorozkurczowej prędkości ruchu mięśnia sercowego w tkankowej echokardio-



Rycina 4. Początkowe leczenie nowo rozpoznanej niewydolności serca (HF) z towarzyszącym migotaniem przedsionków (AF). Zaadaptowano z: Kotecha i Piccini [218]

^aU pacjentów z HF ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Rozważyć również skojarzoną blokadę antagonisty receptora dla angiotensyny i inhibitora neprilizyny u pacjentów tolerujących inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensynowego, u których utrzymują się objawy kliniczne HF

grafii dopplerowskiej (e') odzwierciedla zaburzenia relaksacji lewej komory, natomiast stosunek E/e' koreluje z inwazyjnymi pomiarami ciśnienia napełniania lewej komory [230–234]. Oznaczenia stężenia peptydów natriuretycznych są częścią diagnostycznej oceny HFpEF [222], ale stężenie peptydów natriuretycznych u pacjentów z AF również jest zwiększone, a optymalna diagnostyczna wartość progowa pozostaje nieznana [235]. Postępowanie u pacjentów z AF i współistniejącą HFpEF powinno się koncentrować na kontroli bilansu płynów oraz współistniejących stanów, takich jak nadciśnienie tętnicze i niedokrwienie mięśnia sercowego.

7.1.3. Pacjenci z migotaniem przedsionków oraz niewydolnością serca z pośrednią frakcją wyrzutową

Niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową jest niedawno zdefiniowaną kategorią, która opisuje pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi niewydolności serca, LVEF wynoszącą 40–49%, zwiększonym stężeniem peptydów natriuretycznych oraz przerostem lewej komory, powiększeniem lewego przedsionka lub cechami dysfunkcji rozkurczowej [222]. Ustalenie tego rozpoznania u pacjentów z AF jest jednak trudniejsze, ponieważ stężenie peptydów natriuretycznych u pacjentów z AF jest zwiększone, a powiększenie lewego przedsionka jest częste niezależnie od współistnienia niewydolności serca. Ponadto LVEF jest zmien-

na i trudna do oceny u pacjentów z AF z powodu zaburzenia czynności skurczowej lewej komory przez AF oraz zmiennej długości cyklu pracy serca. Konieczne są dalsze badania w tej grupie, zanim będzie można zalecić szczególne strategie leczenia pacjentów z AF i HFmrEF.

7.1.4. Prewencja migotania przedsionków u pacjentów z niewydolnością serca

W retrospektywnych analizach danych z dużych randomizowanych prób klinicznych stwierdzono mniejszą częstość występowania nowego AF u pacjentów leczonych inhibitorami ACE lub ARB w porównaniu z placebo [236–238]. To zmniejszenie zapadalności na AF jest mniejsze u pacjentów z HFpEF [239], natomiast nie obserwuje się go u pacjentów bez niewydolności serca [240–242]. Nie wydaje się, aby hamowanie neprilizyny zwiększało ten efekt [224]. Leczenie beta-adrenolitykiem wiązało się ze zmniejszeniem o 33% skorygowanego ilorazu szans wystąpienia AF u pacjentów z HFrEF otrzymujących inhibitor ACE lub ARB, co podkreśla znaczenie leczenia beta-adrenolitykiem u pacjentów z HFrEF i rytmem zatokowym [23]. Eplerenon, antagonist receptoru mineralokortykoidowego, również zmniejszał ryzyko nowego AF u pacjentów z LVEF ≤ 35% i objawami w II klasie czynnościowej według *New York Heart Association* (NYHA), kiedy lek ten dołączano do inhibitorów ACE/ARB i beta-adrenolityków [243].

7.2. NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Nadciśnienie tętnicze jest czynnikiem ryzyka udaru mózgu u pacjentów z AF, a źle kontrolowane nadciśnienie zwiększa ryzyko zarówno udaru, jak i incydentów krwotocznych oraz może prowadzić do nawrotów AF. Dobra kontrola ciśnienia tętniczego powinna więc być nieodłączną częścią leczenia pacjentów z AF [247]. Hamowanie aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron może zapobiegać przebudowie strukturalnej i nawrotom AF [236, 244]. Niedawna analiza bazy danych z duńskiej opieki zdrowotnej, w ramach której prowadzono długoterminowe monitorowanie wpływu różnych leków hipotensyjnych na występowanie jawnego AF, wskazuje na korzystny wpływ inhibitorów ACE i ARB [245]. We wtórnych analizach dotyczących stosowania inhibitorów ACE i ARB u pacjentów z niewydolnością serca lub przerostem lewej komory stwierdzono mniejszą częstość występowania nowego AF [238, 246]. U pacjentów z AF bez dysfunkcji lewej komory ani niewydolności serca ARB nie zapobiegają nawrotom AF lepiej niż placebo [240, 241]. Inhibitory ACE i ARB mogą zmniejszać częstość nawrotów AF po kardiowersji, gdy stosuje się je razem z lekami antyarytmicznymi, w porównaniu z samym leczeniem antyarytmicznym [248, 249]. Metaanalizy danych z tych badań wskazują na mniejsze ryzyko nawrotów AF [236–238, 250], ale w co najmniej jednej kontrolowanej próbie klinicznej nie udało się wykazać korzyści [240, 251].

7.3. WADY ZASTAWKOWE

Wady zastawkowe wiążą się niezależnie z zapadalnością na AF [252]. W przybliżeniu u 30% pacjentów z AF występuje jakiegoś rodzaju wada zastawkowa, często wykrywana tylko za pomocą echokardiografii [201, 253–255]. Migotanie przedsionków pogarsza rokowanie u pacjentów z ciężkimi wadami zastawkowymi [256], w tym u poddawanych operacji lub interwencji przezcewnikowym z powodu wady zastawki aortalnej lub mitralnej [257–262]. Wady zastawkowe mogą się wiązać ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, które prawdopodobnie sumuje się z ryzykiem udaru mózgu u pacjentów z AF [263]. Podobnie jak w przypadku niewydolności serca, wady zastawkowe i AF wchodzi we wzajemne interakcje i podtrzymują się wzajemnie poprzez przeciążenie objętościowe i ciśnieniowe, kardiomiopatię tachyarytmiczną, a także za pośrednictwem czynników neurohumoralnych [264–270]. Jeżeli dysfunkcja zastawki jest ciężka, to AF można uważać za wskaźnik postępującej choroby, a więc jego obecność przemawia za naprawą lub wymianą zastawki [271].

Tradycyjnie pacjentów z AF dzielono na kategorie „zastawkowego” i „niezastawkowego” AF [272]. Mimo że stosowano nieco różniące się definicje, pojęcie zastawkowego AF odnosi się głównie do pacjentów z AF i reumatyczną wadą zastawkową (przede wszystkim stenozą mitralną) lub mechaniczną protezą zastawkową. Choć AF wskazuje na większe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów ze stenozą mitralną [263, 273, 274], to nie ma jednoznacznych

Zalecenia dotyczące pacjentów z wadą zastawkową i migotaniem przedsionków (AF)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Należy rozważyć wczesną operację zastawki mitralnej w przypadku ciężkiej niedomykalności mitralnej, zachowanej czynności lewej komory i nowego AF, nawet jeśli nie występują objawy, zwłaszcza jeżeli możliwa jest naprawa zastawki	IIa	C	[276]
W przypadku nowego wystąpienia AF należy rozważyć walwulotomię mitralną u bezobjawowych pacjentów z ciężką stenozą mitralną i odpowiednią charakterystyką anatomiczną zastawki	IIa	C	

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

dowodów na to, że inne wady zastawkowe, włącznie z niedomykalnością mitralną i wadami zastawki aortalnej, muszą być brane pod uwagę, gdy wybiera się lek przeciwzakrzepowy lub szacuje ryzyko udaru mózgu w przebiegu AF [275]. Zapadła więc decyzja, by zastąpić historyczne pojęcie niezastawkowego AF terminami odnoszącymi się do poszczególnych stanów leżących u podłoża AF.

7.4. CUKRZYCA

Cukrzyca i AF często współistnieją ze względu na związek z innymi czynnikami ryzyka [277–283]. Cukrzyca jest czynnikiem ryzyka udaru mózgu i innych powikłań AF [284]. U pacjentów z AF dłuższy czas trwania cukrzycy wydaje się związany z większym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, natomiast nie zwiększa ryzyka krwawień związanych z OAC [285]. Niestety, intensywne kontrole glikemii nie wpływa na częstość występowania nowego AF [284], chociaż wydaje się, że leczenie metforminą wiąże się ze zmniejszeniem długoterminowego ryzyka AF u chorych na cukrzycę [286], a być może nawet z mniejszym ryzykiem udaru mózgu w długoterminowej obserwacji [13]. Retinopatia cukrzycowa, która jest wskaźnikiem ciężkości choroby, nie zwiększa ryzyka krwawień do gałki ocznej u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo [287].

7.5. OTYŁOŚĆ I ZMNIJSZENIE MASY CIAŁA

7.5.1. Otyłość jako czynnik ryzyka

Otyłość zwiększa ryzyko AF (tab. 8) [288–291] proporcjonalnie do wzrostu wskaźnika masy ciała [288, 290–292].

U otyłych pacjentów może występować bardziej nasilona dysfunkcja rozkurczowa lewej komory, zwiększa się aktywność układu współczulnego i zapalenia, a także nacieczenie przedsionków przez tkankę tłuszczową [293–295]. Otyłość może być również czynnikiem ryzyka udaru niedokrwienne- go, powikłań zakrzepowo-zatorowych i zgonów u pacjentów z AF [292].

7.5.2. Zmniejszenie masy ciała u otyłych pacjentów z migotaniem przedsionków

Intensywna redukcja masy ciała w połączeniu z leczeniem innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (związana ze zmniejszeniem masy ciała o ok. 10–15 kg) prowadziła do ograniczenia częstości występowania nawrotów AF oraz objawów klinicznych w porównaniu z ogólnym poradnictwem u otyłych pacjentów z AF [203, 204, 296]. Poprawa wydolności układów sercowo-naczyniowego i oddechowego może spowodować dalsze zmniejszenie obciążeń wynikających z AF u otyłych pacjentów z tą arytmia [297]. Mimo że wyniki tych badań wymagają jeszcze potwierdzenia, to podkreślają one korzystne efekty redukcji masy ciała u otyłych pacjentów z AF.

7.5.3. Ablacja przezcewnikowa u otyłych pacjentów

Otyłość może zwiększać częstość nawrotów AF po ablacji przezcewnikowej [298–301], a ważnym potencjalnym czynnikiem zakłócającym jest obturacyjny bezdech senny. Otyłość powiązано również z większą dawką promieniowania i częstością występowania powikłań podczas ablacji AF [302, 303]. Warto zauważyć, że poprawa objawowa po przezcewnikowej ablacji AF u otyłych pacjentów wydaje się podobna jak u pacjentów o prawidłowej masie ciała [298]. Biorąc pod uwagę potencjał zmniejszenia częstości występowania epizodów AF poprzez redukcję masy ciała (patrz rozdz. 6.5.2), ablację AF powinno się oferować otyłym pacjentom w połączeniu z modyfikacjami stylu życia prowadzącymi do redukcji masy ciała.

Zalecenie dotyczące otyłych pacjentów z migotaniem przedsionków (AF)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U otyłych pacjentów z AF należy rozważyć redukcję masy ciała w połączeniu z leczeniem innych czynników ryzyka w celu zmniejszenia nasilenia i objawów AF	Ila	B	[204, 288, 296]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

7.6. PRZEWLEKŁA OBTURACYJNA CHOROBA PŁUC, BEZDECH SENNY I INNE CHOROBY UKŁADU ODDECHOWEGO

Migotanie przedsionków wykazuje związek z obturacyjnym bezdechem sennym [304, 305]. Do występowania AF u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym może się przyczyniać wiele mechanizmów patofizjologicznych, w tym dysfunkcja autonomiczna, hipoksja, hiperkapnia oraz zapalenie [96, 304–307]. Obturacyjny bezdech senny nasila zmiany ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej, które same oraz za pośrednictwem aktywacji nerwu błędnego mogą prowadzić do skrócenia potencjału czynnościowego w przedsionkach i wywoływać AF. Redukcja czynników ryzyka oraz wentylacja z ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych mogą ograniczać nawroty AF [308–312]. Wydaje się rozsądnym rozważanie przesiewowego wykrywania obturacyjnego bezdechu sennego u pacjentów z AF i obciążonych czynnikami ryzyka. Leczenie obturacyjnego bezdechu sennego powinno być optymalizowane w celu poprawy wyników leczenia AF u wybranych pacjentów. Serwokończolowana wentylacja wspomagana ciśnieniem (*servo-controlled pressure support therapy*) nie powinna być stosowana u pacjentów z HFrEF i przeważającym ośrodkowym bezdechem sennym (wśród których u 25% występowało również AF) [313].

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc często występują częstoskurcze przedsionkowe, które w EKG trzeba odróżniać od AF. Leki stosowane w celu zmniejszenia

Zalecenia dotyczące pacjentów z migotaniem przedsionków (AF) i chorobami układu oddechowego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Jako początkowe leczenie u pacjentów, u których AF wystąpiło podczas ostrej choroby układu oddechowego lub zaostrzenia przewlekłej choroby płuc, należy rozważyć skorygowanie hipoksemii i kwasicy	Ila	C	
U wszystkich pacjentów z AF należy rozważyć poszukiwanie objawów klinicznych obturacyjnego bezdechu sennego	Ila	B	[304, 305, 314, 315]
Leczenie obturacyjnego bezdechu sennego powinno być optymalizowane w celu ograniczenia występowania nawrotów AF i poprawy wyników leczenia AF	Ila	B	[307–311]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

skurczu oskrzeli, a zwłaszcza teofilina i agoniści receptorów beta-adrenergicznych, mogą wywoływać AF i utrudniać kontrolę częstości rytmu komór. Niselektywne beta-adrenolityki, sotalol, propafenon oraz adenozyne powinny być ostrożnie stosowane u pacjentów z istotnym skurczem oskrzeli, natomiast mogą być bezpiecznie podawane pacjentom z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Często tolerowane i skuteczne są selektywne beta₁-adrenolityki (np. bisoprolol, metoprolol i nebiwolol), diltiazem oraz werapamil (patrz rozdz. 9).

7.7. PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK

Migotanie przedsionków występuje u 15–20% pacjentów z CKD [316]. Definicja CKD w większości prób klinicznych dotyczących CKD była stosunkowo ścisła. Choć na CKD wskazuje oszacowany klirens kreatyniny (CrCl) < 60 ml/min, to w wielu próbach klinicznych u pacjentów z AF modyfikowano dawkę NOAC, jeżeli CrCl (zwykle szacowany za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta) wynosił < 50 ml/min. U pacjentów z AF z czasem CrCl może się zmniejszać [317]. Doustne leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z CKD omówiono w rozdziale 8.2.4.

Zalecenia dotyczące pacjentów z chorobą nerek i migotaniem przedsionków (AF)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U wszystkich pacjentów z AF zaleca się ocenę czynności nerek na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy lub klirensu kreatyniny w celu zidentyfikowania choroby nerek i ułatwienia właściwego dawkowania leków stosowanych w ramach leczenia AF	I	A	[316, 318–321]
U wszystkich pacjentów z AF stosujących doustne leczenie przeciwzakrzepowe należy rozważyć ocenę czynności nerek co najmniej raz w roku w celu zidentyfikowania przewlekłej choroby nerek	Ila	B	

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

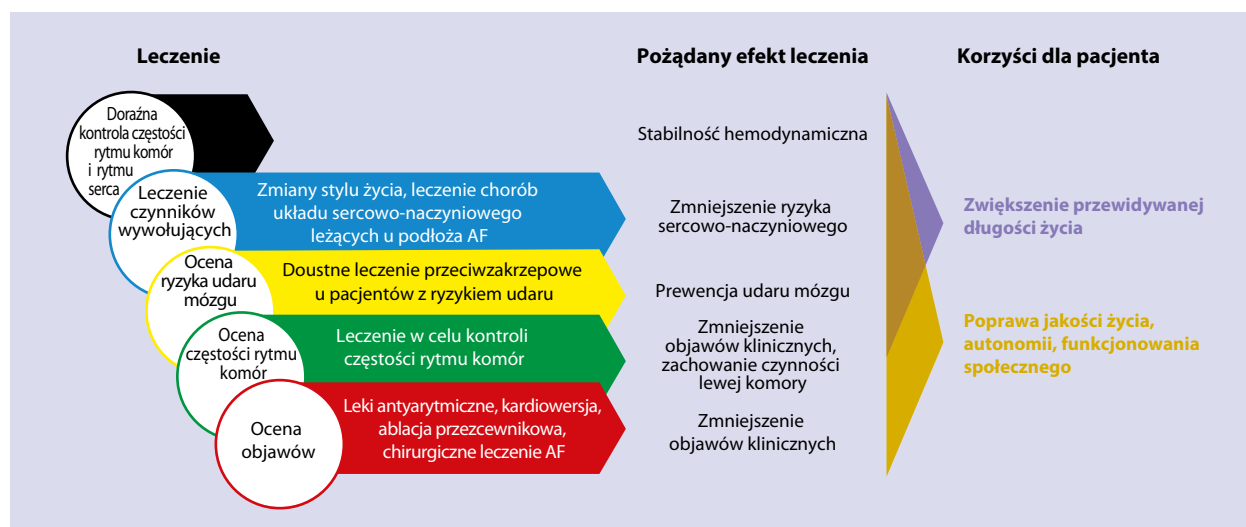
^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

8. Zintegrowane postępowanie u pacjentów z migotaniem przedsionków

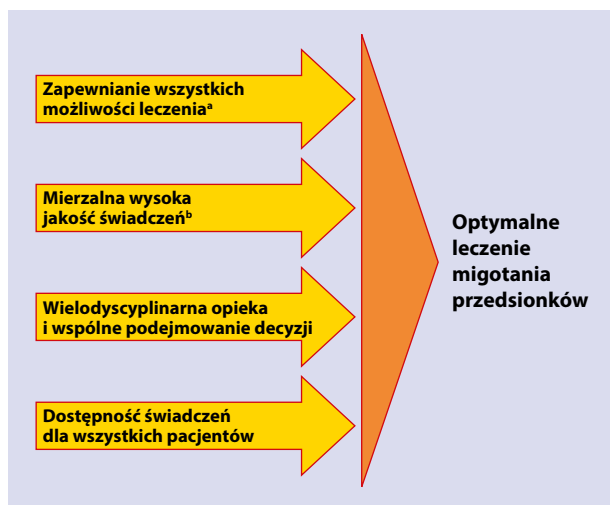
Większość pacjentów początkowo uzyskuje dostęp do systemu opieki zdrowotnej za pośrednictwem farmaceutów, pracowników opieki środowiskowej lub lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). Ponieważ AF jest często bezobjawowe („nieme klinicznie” AF), to wspomniany personel odgrywa

ważną rolę w odpowiednim wykrywaniu AF i zapewnianiu spójności postępowania. Początkowej oceny należy dokonywać w miejscu pierwszego kontaktu z systemem opieki zdrowotnej, co jest możliwe w większości warunków sprawowania opieki medycznej (jeżeli dostępne jest EKG). Proponuje się, by podczas początkowej oceny pacjentów z nowo rozpoznanym AF brać pod uwagę 5 elementów (ryc. 5). Są to:

1. Niestabilność hemodynamiczna lub ograniczające, nasilone objawy;



Rycina 5. Doraźne i przewlekłe leczenie pacjentów z migotaniem przedsionków (AF), pożądane sercowo-naczyniowe wyniki terapii oraz korzyści odnoszone przez pacjentów. Zaadaptowano z raportu z czwartej konferencji ekspertów *German Competence Network on Atrial Fibrillation/European Heart Rhythm Association (AFNET/EHRA)* [76]



Rycina 6. Uzyskiwanie optymalnego leczenia pacjentów z migotaniem przedsionków

^aNa miejscu lub poprzez współpracę między instytucjami

^bWyniki dotyczące bezpieczeństwa leczenia powinny być zbierane w publikowanych i monitorowanych centralnych bazach danych

2. Obecność czynników wywołujących (np. nadczynność tarczycy, posocznica lub AF w okresie pooperacyjnym) oraz chorób układu sercowo-naczyniowego leżących u podłoża arytmii;
3. Ryzyko udaru mózgu i potrzeba leczenia przeciwzakrzepowego;
4. Częstość rytmu komór i potrzeba jej kontroli;
5. Ocena objawów i decyzja dotycząca kontroli rytmu serca.

Zintegrowane, usystematyzowane podejście do leczenia AF, które z powodzeniem zastosowano w innych dziedzinach medycyny [322–324], ułatwi spójne, zgodne z wytycznymi postępowanie u wszystkich pacjentów [325] (ryc. 6), stwarzając szansę poprawy klinicznych wyników leczenia [42, 326, 327]. Takie podejścia są zgodne z propozycją Ramowego Programu Innowacyjnej Opieki w Chorobach Przewlekłych (*Innovative Care for Chronic Conditions Framework*) wysuniętą przez Światową Organizację Zdrowia [328]. Po początkowej ocenie pacjent wymaga zwykle skierowania do ośrodka zajmującego się leczeniem AF, a przynajmniej do kardiologa, by można było w pełni ocenić wpływ AF na stan układu sercowo-naczyniowego [329]. Mogą również występować sytuacje wymagające wczesnego lub pilnego skierowania pacjenta (tab. 9). Zintegrowana opieka nad wszystkimi pacjentami z nowo rozpoznanym AF powinna pomóc w przezwyciężeniu obecnych niedostatków leczenia AF, takich jak niedostateczne wykorzystywanie leczenia przeciwzakrzepowego, problemy z dostępnością leczenia w celu kontroli częstości rytmu komór i rytmu serca oraz niespójne podejście do obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Zintegrowana opieka nad pacjentami z AF wymaga współpracy lekarzy POZ, kardiologów, kardiochirurgów, specjalistów leczenia AF, specjalistów

Tabela 9. Objawy kliniczne wskazujące na potrzebę pilnego zaangażowania wyspecjalizowanego ośrodka zajmującego się leczeniem pacjentów z migotaniem przedsionków^a

Stany kliniczne
Niestabilność hemodynamiczna
Niedająca się kontrolować częstość rytmu komór
Objawowa bradykardia nieustępująca po zmniejszeniu dawek leków wykorzystywanych do kontroli częstości rytmu komór
Ciężka dławica piersiowa lub pogarszająca się czynność lewej komory
Przemijający atak niedokrwienny lub udar mózgu

^aLeczenie przeciwzakrzepowe powinno być rozpoczęte wcześniej u wszystkich pacjentów mających takie wskazania i rutynowo nie wymaga zaangażowania specjalistów

leczenia udaru mózgu, przedstawicieli pokrewnych profesji medycznych oraz samych pacjentów, która powinna obejmować interwencje dotyczące stylu życia, leczenie chorób układu sercowo-naczyniowego leżących u podłoża arytmii oraz swoiste leczenie AF (ryc. 7).

8.1. DOWODY Z BADAŃ NAUKOWYCH PRZEMAWIAJĄCE ZA ZINTEGROWANYM LECZENIEM MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

Opracowano kilka usystematyzowanych schematów podejścia do leczenia AF. Za ich stosowaniem przemawiają pewne dowody naukowe, ale potrzebna jest większa liczba badań dotyczących najlepszego sposobu sprawowania zintegrowanej opieki nad pacjentami z AF. Zintegrowane leczenie AF prowadzone w ramach RCT zwiększyło wykorzystanie metod opartych na dowodach z badań naukowych oraz spowodowało — w trakcie obserwacji trwającej średnio 22 miesiące — zmniejszenie o ok. 1/3 częstości występowania złożonego punktu końcowego obejmującego hospitalizację i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (14,3% vs. 20,8%; HR 0,65; 95% CI 0,45–0,93; $p = 0,017$) w porównaniu ze zwykłym leczeniem w dużym ośrodku o III stopniu referencyjności [330]. W tym badaniu stwierdzono również, że zintegrowane leczenie AF było efektywne kosztowo [331]. W australijskiej RCT wykazano jednak tylko marginalny wpływ na zgony i nieplanowane hospitalizacje, gdy stosowano zintegrowaną opiekę ograniczoną do początkowego okresu leczenia, co być może podkreśla potrzebę długotrwałej integracji leczenia AF [332]. W 2 badaniach obserwacyjnych dotyczących zintegrowanego leczenia AF stwierdzono mniejszą częstość hospitalizacji [333, 334], w 1 badaniu zaobserwowano mniej przypadków udaru mózgu [333], a w kolejnym nierandomizowanym badaniu wykazano trend w kierunku mniejszej częstości występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgony, hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz wizyty na oddziale pomocy doraźnej związane z AF [335]. Potrzeba większej liczby badań na ten

Zintegrowane leczenie AF			
Angażowanie pacjentów	Zespoły wielodyscyplinarne	Narzędzia technologiczne	Dostęp do wszystkich możliwości terapii AF
<ul style="list-style-type: none"> Centralna rola w procesie opieki Edukacja pacjentów Zachęcanie i upodmiotowienie pacjentów w celu ich aktywnego udziału w leczeniu Poradnictwo i edukacja dotyczące stylu życia Wspólne podejmowanie decyzji <p>Poinformowany, zaangażowany, upodmiotowiony pacjent</p>	<ul style="list-style-type: none"> Współpraca lekarzy różnych specjalności (lekarze ogólni, kardiolodzy, neurologi, specjaliści leczenia AF, chirurdzy) i innego personelu medycznego Efektywne połączenie umiejętności komunikacji, edukacji i doświadczenia <p>Współpraca w ramach wielodyscyplinarnego zespołu sprawującego długotrwałą opiekę nad pacjentami z AF</p>	<ul style="list-style-type: none"> Informacje o AF Wsparcie decyzji klinicznych Listy kontrolne i narzędzia komunikacyjne Wykorzystanie przez personel medyczny i pacjentów Monitorowanie przestrzegania zaleceń terapeutycznych i skuteczności leczenia <p>System nawigacji w celu wsparcia podejmowania decyzji przez zespół prowadzący leczenie</p>	<ul style="list-style-type: none"> Usystematyzowane wsparcie zmian stylu życia Leczenie przeciwzakrzepowe Kontrola częstości rytmu komór Leki antyarytmiczne Interwencje przezcewnikowe i chirurgiczne (abłacja, zamknięcie uszka lewego przedsionka, chirurgia AF itd.) <p>Złożone decyzje dotyczące leczenia podejmowane w ramach kardiogrupy (Heart Team) ds. leczenia AF</p>

Rycina 7. Podstawowe zasady zintegrowanej opieki nad pacjentami z migotaniem przedsionków (AF)

temat, a zintegrowana opieka nad pacjentami z AF będzie prawdopodobnie wymagać różnych schematów postępowania w różnych warunkach funkcjonowania opieki zdrowotnej.

8.2. ELEMENTY SKŁADOWE ZINTEGROWANEGO LECZENIA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

8.2.1. Udział pacjentów

Pacjenci powinni odgrywać centralną rolę w procesie opieki. Ponieważ leczenie AF wymaga od nich zmiany stylu życia oraz przestrzegania zaleceń dotyczących przewlekłego leczenia, czasami bez natychmiastowo odczuwalnych korzyści, powinni oni rozumieć własne obowiązki w procesie opieki. Lekarze i pozostały personel opieki zdrowotnej odpowiadają za zapewnienie dostępu do leczenia opartego na dowodach z badań naukowych, ale za przestrzeganie zaleceń terapeutycznych odpowiadają ostatecznie poinformowani, autonomicznie działający pacjenci, co najlepiej określa się mianem „wspólnej odpowiedzialności” (*shared accountability*) [336]. Informowanie i edukowanie pacjentów, a często również ich partnerów i krewnych, jest więc niezbędne w celu zachęcenia pacjentów do odgrywania aktywnej roli w leczeniu, wzmocnienia ich pozycji jako uczestników procesu wspólnego podejmowania decyzji [326, 328], a także lepszego zrozumienia przez nich charakteru choroby i proponowanego leczenia [337].

8.2.2. Wielodyscyplinarne zespoły leczenia migotania przedsionków

Jedną z podstawowych koncepcji modeli zintegrowanej opieki jest powierzenie obowiązków specjalistów lekarzom ogólnym, a obowiązków lekarzy — przedstawicielom pokrew-

nych profesji medycznych. Wielodyscyplinarne, zespołowe podejście do leczenia AF obejmuje efektywne połączenie umiejętności interpersonalnych i komunikacyjnych, edukacji oraz doświadczenia w leczeniu AF, a także stosowania odpowiednich technologii. Takie podejście podkreśla znaczenie modyfikowania codziennej praktyki w sposób zachęcający niespecjalistów i przedstawicieli pokrewnych profesji medycznych do odgrywania ważnej roli w edukowaniu pacjentów i koordynowaniu opieki, natomiast specjalista pozostaje odpowiedzialny za jej aspekt medyczny. Na skład zespołów prowadzących leczenie AF będą wpływać różnice kulturowe i regionalne.

8.2.3. Rola niespecjalistów

Niektórzy niespecjaliści, na przykład lekarze pracujący w POZ, mają duże doświadczenie i wiedzę z zakresu prewencji udaru mózgu i początkowego leczenia pacjentów z AF. Inni mogą się szkolić w celu uzyskania takiej wiedzy. Pozostałe elementy postępowania u pacjentów z AF (np. ocena współistniejących stanów w układzie sercowo-naczyniowym, leczenie antyarytmiczne lub leczenie interwencyjne) często wymagają udziału specjalistów. Struktury zintegrowanej opieki nad pacjentami z AF powinny wspomagać rozpoczynanie leczenia przez niespecjalistów, jeżeli jest to właściwe, a także zapewniać łatwy dostęp do specjalistycznej wiedzy w celu optymalizacji leczenia AF.

8.2.4. Technologie wspomagające leczenie migotania przedsionków

Technologie, takie jak oprogramowanie wspomagające podejmowanie decyzji, charakteryzuje potencjał zwiększenia stopnia wdrażania leczenia opartego na dowodach z badań

Zalecenia dotyczące zintegrowanego podejścia do leczenia

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U wszystkich pacjentów z migotaniem przedsionków należy rozważyć zintegrowane podejście obejmujące usystematyzowaną organizację opieki i dalszej obserwacji w celu poprawy zgodności postępowania z wytycznymi oraz zmniejszenia częstości hospitalizacji i umieralności	IIa	B	[330–332]
Należy rozważyć centralną rolę pacjentów w podejmowaniu decyzji w celu dostosowania postępowania do preferencji chorego i poprawy przestrzegania zaleceń dotyczących długoterminowego leczenia	IIa	C	[330, 332, 334]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

naukowych oraz poprawy klinicznych wyników leczenia, kiedy wykorzystuje się jako uzupełnienie wskazówek ekspertów [338]. Narzędzia elektroniczne mogą również zapewnić spójną komunikację w obrębie zespołu prowadzącego leczenie AF. W celu wspierania szerszego stosowania takich technologii niniejsza grupa robocza dostarcza cyfrowych narzędzi decyzyjnych w postaci darmowych aplikacji na smartfony przeznaczonych dla personelu opieki zdrowotnej prowadzącego leczenie AF, a także dla pacjentów z AF.

8.3. DIAGNOSTYKA U PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW

Migotanie przedsionków często stwierdza się u pacjentów z innymi, czasami nierozpoznanymi, chorobami układu sercowo-naczyniowego. Wszyscy pacjenci z AF odnoszą więc korzyści z wszechstronnej oceny tego układu [339].

8.3.1. Ocena zalecana u wszystkich pacjentów z migotaniem przedsionków

Należy zebrać pełne wywiady medyczne, a u wszystkich pacjentów wskazana jest ocena kliniczna obejmująca dokładną ocenę współistniejących stanów, określenie postaci AF, ocenę ryzyka udaru mózgu i objawów związanych z AF, a także ocenę powikłań związanych z arytmia, takich jak powikłania zakrzepowo-zatorowe lub dysfunkcja lewej komory. Zaleca się 12-odprowadzeniowe EKG w celu potwierdzenia podejrzanego rozpoznania AF, określenia częstości rytmu komór w obrębie AF, a także przesiewowego wykrywania zaburzeń przewodzenia, niedokrwienia oraz objawów strukturalnej choroby serca. Początkowe badania krwi powinny obejmować

Zalecenia dotyczące diagnostyki u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
W celu rozpoznania AF jest wymagane udokumentowanie tej arytmii w badaniu elektrokardiograficznym	I	B	[349]
U wszystkich pacjentów z AF zaleca się pełną ocenę układu sercowo-naczyniowego, w tym dokładne wywiady, uważne badanie przedmiotowe i ocenę stanów współistniejących	I	C	
U wszystkich pacjentów z AF zaleca się echokardiografię przezklatkową w celu uzyskania informacji wykorzystywanych w dalszym postępowaniu	I	C	[339]
U wybranych pacjentów należy rozważyć długoterminowe monitorowanie elektrokardiograficzne w celu oceny adekwatności kontroli częstości rytmu komór u objawowych chorych oraz powiązania objawów z epizodami AF	IIa	C	

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

ocenę czynności tarczycy i nerek, a także oznaczenie stężenia elektrolitów w surowicy i ocenę morfologii krwi obwodowej. U wszystkich pacjentów z AF zaleca się echokardiografię przezklatkową, która dostarcza informacji ułatwiających decyzje terapeutyczne. Echokardiografia przezklatkowa powinna być wykorzystywana do identyfikacji chorób strukturalnych (np. wad zastawkowych), a także oceny wielkości i czynności lewej komory (skurczowej i rozkurczowej), wielkości przedsionków oraz czynności prawej komory [339, 340]. Mimo że stężenie biomarkerów, takich jak peptydy natriuretyczne, jest zwiększone u pacjentów z AF, to nie ma wystarczających danych, by sądzić, że te parametry oceniane we krwi są niezależnymi wskaźnikami AF [341–343].

8.3.2. Dodatkowe badania u wybranych pacjentów z migotaniem przedsionków

Ambulatoryjne monitorowanie EKG u pacjentów z AF może pozwolić na ocenę skuteczności kontroli częstości rytmu komór, powiązanie objawów z nawrotami AF, a także wykrycie ogniskowej indukcji napadów AF. Echokardiografia przezprzełykową (TEE) jest przydatna w celu dalszej oceny wad zastawkowych oraz wykluczania obecności skrzeplin wewnątrzsercowych, zwłaszcza w LAA, w celu ułatwienia

wczesnej kardiowersji lub ablacji przezcewnikowej [344]. U pacjentów z podmiotowymi lub przedmiotowymi objawami niedokrwienia mięśnia sercowego należy, zależnie od wskazań, wykonywać koronarografię lub badanie obciążeniowe. U pacjentów z AF i objawami niedokrwienia lub udaru mózgu zaleca się tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny (MRI) mózgu w celu wykrycia udaru i ułatwienia decyzji dotyczących doraźnego leczenia i długoterminowej antykoagulacji. Rezonans magnetyczny lewego przedsionka z opóźnionym wzmocnieniem kontrastowym za pomocą gadolinu [345–347], MRI serca z mapowaniem na obrazach T1-zależnych [347] oraz echokardiografia wewnątrzsercowa [348] mogą ułatwić podejmowanie decyzji dotyczących leczenia AF, ale metody te wymagają zewnętrznej walidacji w wielośrodkowych badaniach.

8.4. USYSTEMATYZOWANA DALSZA OBSERWACJA

Większość pacjentów z AF wymaga systematycznej dalszej obserwacji w celu zapewnienia ciągłości optymalnego leczenia. Tę obserwację mogą prowadzić na poziomie POZ specjalnie wyszkolone pielęgniarki, kardiolodzy lub specjaliści leczenia AF [325, 330]. Opiekę i obserwację powinien koordynować specjalista. W ramach tej obserwacji należy zapewnić realizację planu postępowania, podtrzymywać zaangażowanie pacjenta oraz, w razie potrzeby, modyfikować leczenie.

8.5. DEFINIOWANIE CELÓW LECZENIA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

Postępowanie u pacjentów z AF obejmuje metody leczenia wpływające na rokowanie (leczenie przeciwzakrzepowe oraz leczenie towarzyszących chorób układu sercowo-naczyniowego), a także leczenie powodujące głównie poprawę objawową (kontrola częstości rytmu komór i kontrola rytmu serca, tab. 10). Leczenie przynoszące korzyści prognostyczne trzeba uważnie objaśniać pacjentom, jeżeli te korzyści nie są bezpośrednio odczuwalne. Kontrolę rytmu serca można uznać za skuteczną, jeśli objawy są dobrze kontrolowane, nawet jeżeli ponownie wystąpi AF. Objasnianie każdemu pacjentowi oczekiwanych korzyści w momencie rozpoczynania leczenia pomaga zapobiec nieuzasadnionym oczekiwaniom i stwarza potencjał optymalizacji jakości życia.

9. Leczenie w celu zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków

Doustne leczenie przeciwzakrzepowe może zapobiegać większości udarów niedokrwiennych u pacjentów z AF, a także wydłużać życie [38, 39, 42, 194, 201, 329, 350–352]. Ma ono przewagę nad brakiem leczenia lub stosowaniem kwasu

acetylosalicylowego (ASA) u pacjentów z różnym profilem ryzyka udaru mózgu [353, 354]. Wypadkowe korzyści kliniczne są niemal powszechne, z wyjątkiem pacjentów cechujących się bardzo małym ryzykiem udaru, a więc OAC powinno być stosowane u większości pacjentów z AF (ryc. 8). Mimo tych dowodów niedostateczne stosowanie lub przedwczesne przerywanie OAC wciąż jest częste. Do najczęstszych przyczyn wstrzymywania się z OAC lub przerywania go należą incydenty krwotoczne — zarówno poważne, jak i jedynie kłopotliwe — postrzegane „duże ryzyko krwawienia” podczas stosowania OAC, a także wysiłki, które trzeba włożyć w monitorowanie i modyfikowanie leczenia za pomocą VKA [352, 355–359]. Znaczne ryzyko udaru mózgu bez OAC jest jednak często większe niż ryzyko krwawienia podczas stosowania OAC, nawet u osób w podeszłym wieku, pacjentów z dysfunkcją poznawczą oraz pacjentów często upadających lub z zespołem kruchości [360, 361]. Ryzyko krwawienia podczas stosowania ASA nie różni się od ryzyka krwawienia podczas stosowania VKA [362] lub NOAC [354, 363], ale to VKA i NOAC, a nie ASA, skutecznie zapobiegają udarom mózgu u pacjentów z AF [38, 354, 362, 363].

9.1. PRZEWIDYWANIE RYZYKA UDARU MÓZGU I RYZYKA KRWAWIENIA

9.1.1. Kliniczne skale ryzyka udaru mózgu i zatorowości w krążeniu systemowym

Proste, dające się wykorzystywać w praktyce klinicznej schematy stratyfikacji ryzyka udaru mózgu u pacjentów z AF opracowano pod koniec lat 90. XX wieku w małych badaniach kohortowych, a później udoskonalono je i poddano walidacji w większych populacjach [364–368]. Wprowadzenie skali CHA_2DS_2 -VASc (tab. 11) uprościło początkową decyzję dotyczącą OAC u pacjentów z AF. Od czasu, gdy tę skalę po raz pierwszy uwzględniono w wytycznych ESC w 2010 roku [369], jest ona powszechnie stosowana [370]. Zaleca się szacowanie ryzyka udaru mózgu u pacjentów z AF za pomocą skali CHA_2DS_2 -VASc [368]. Zasadniczo rzecz biorąc, pacjenci bez klinicznych czynników ryzyka udaru mózgu nie wymagają leczenia przeciwkrzepliwego, natomiast pacjenci obciążeni czynnikami ryzyka (tj. ≥ 1 pkt w skali CHA_2DS_2 -VASc u mężczyzn oraz ≥ 2 pkt. w skali CHA_2DS_2 -VASc u kobiet) prawdopodobnie odniosą korzyści z OAC.

Do innych czynników ryzyka udaru mózgu o mniej uznanej wartości należą: niestabilne wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) czasu protrombinowego oraz mały odsetek czasu utrzymywania się INR w przedziale terapeutycznym (TTR) u pacjentów otrzymujących VKA, wcześniejsze krwawienie lub niedokrwistość, nadmierne spożycie alkoholu lub inne wskaźniki niedostatecznego przestrzegania zaleceń terapeutycznych, CKD, zwiększone stężenie troponiny oznaczanej metodą o wysokiej czułości, a także zwiększone stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP).

Tabela 10. Długoterminowe postępowanie oparte na celach leczenia

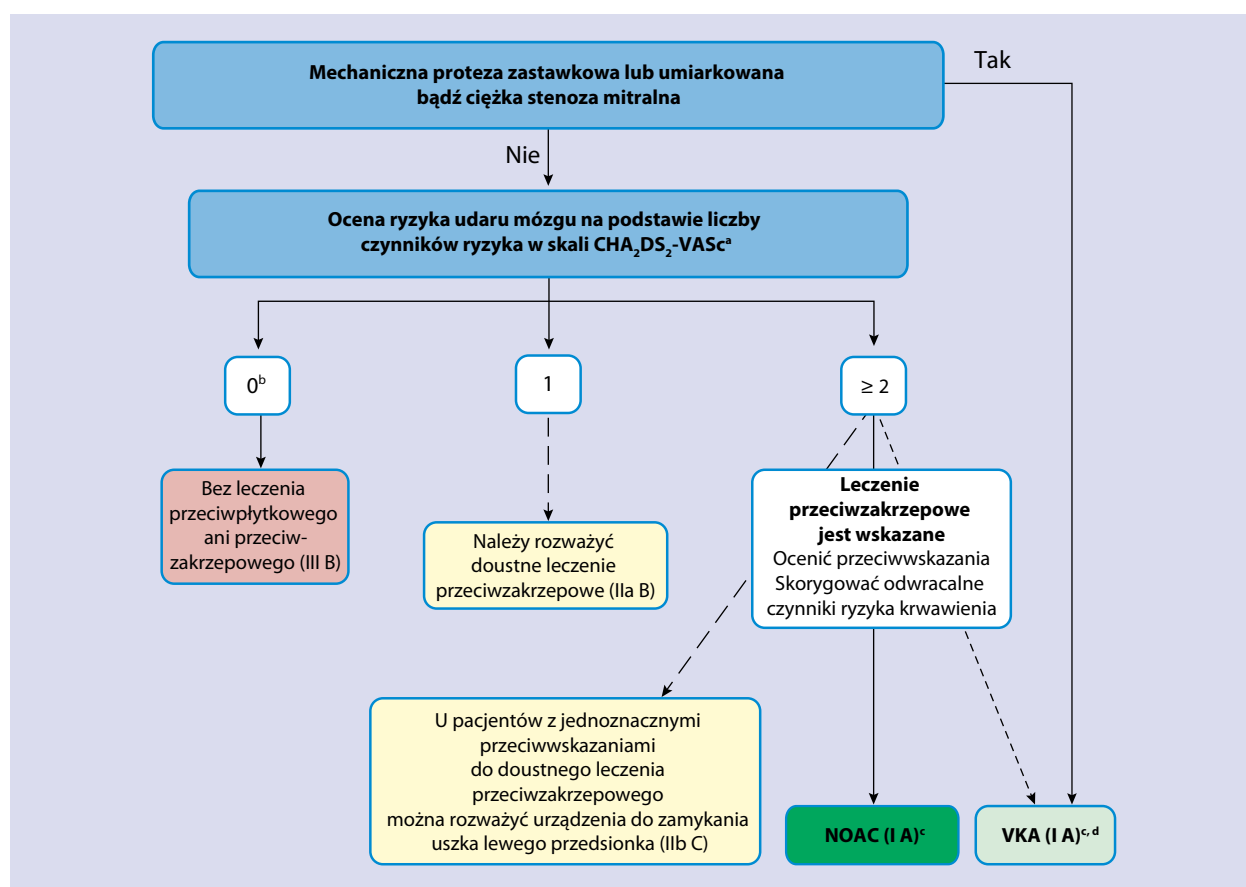
Kategoria	Interwencja	Aspekty obserwacji	Wskaźniki jakości leczenia (przykłady)
Wpływ na rokowanie	Kontrola chorób współistniejących (obok podano odpowiednie przykłady)	Otyłość Nadciśnienie tętnicze Niewydolność serca Choroba wieńcowa Cukrzyca Wady zastawkowe	Redukcja masy ciała Kontrola ciśnienia tętniczego Leczenie niewydolności serca i hospitalizacje Leczenie statynami i przeciwplatek; rewaskularyzacja Kontrola glikemii Naprawa lub wymiana zastawki
Wpływ na rokowanie	Leczenie przeciwzakrzepowe	Wskazania (profil ryzyka, moment stosowania, np. po kardiowersji) Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (NOAC lub VKA), INR (VKA) Dawkowanie NOAC (inne stosowane leki, wiek, masa ciała, czynność nerek)	Udary mózgu Krwawienia Śmiertelność
Wpływ głównie na objawy, częściowo na rokowanie	Kontrola częstości rytmu komór	Objawy Średnia częstość rytmu komór w spoczynku < 110 uderzeń na minutę	Zmodyfikowana skala EHRA Niewydolność serca Czynność lewej komory
U pacjentów objawowych w danym momencie	Kontrola rytmu serca	Objawy a działania niepożądane leczenia Wykluczanie proarytmii (odstęp PQ, czas trwania zespołu QRS, skorygowany odstęp QT)	Wydolność fizyczna Hospitalizacje Powikłania leczenia
Działania istotne dla wdrożenia leczenia i przestrzegania zaleceń terapeutycznych	Edukacja pacjenta i możliwości aktywnego udziału w terapii	Wiedza (o chorobie, leczeniu, celach terapii) Możliwości działania (co zrobić, jeżeli...)	Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych Ukierunkowana ocena, najlepiej na podstawie usystematyzowanej listy kontrolnej
Działania istotne w opiece długoterminowej	Angażowanie opiekuna	Kto? (współmałżonek, lekarz ogólny, pielęgniarka środowiskowa, farmaceuta) Jednoznaczne określenie ról Wiedza i możliwości działania	Ukierunkowana ocena wykonywania zadań (np. na podstawie karty pacjenta) Wydane leki Dzienniczek wizyt kontrolnych

EHRA — *European Heart Rhythm Association*; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany (czasu protrombinowego); NOAC — doustny lek przeciwzakrzepowy niebędący antagonistą witaminy K; VKA — antagonistą witaminy K

9.1.2. Leczenie przeciwzakrzepowe u mężczyzn z 1 punktem w skali CHA₂DS₂-VASc i kobiet z 2 punktami w skali CHA₂DS₂-VASc

Do kontrolowanych prób klinicznych, w których oceniano OAC u pacjentów z AF, włączano głównie pacjentów obciążonych dużym ryzykiem udaru mózgu [38, 39, 42, 194, 201, 329, 351, 352], a więc uzyskano silne dowody, że mężczyźni z ≥ 2 punktami w skali CHA₂DS₂-VASc i kobiety z ≥ 3 punktami w tej skali odnoszą korzyści z OAC. Szczęśliwie obecnie jest również coraz więcej dowodów dotyczących ryzyka udaru mózgu u pacjentów obciążonych jednym klinicznym czynnikiem ryzyka (tj. mężczyźni z 1 pkt. w skali CHA₂DS₂-VASc i kobiety z 2 pkt. w skali CHA₂DS₂-VASc), choć ich podstawą jest głównie obserwowana częstość występowania udarów u pacjentów niepoddanych OAC. Wydaje się, że u wielu z nich leczenie przeciwzakrzepowe przynosi korzyści kliniczne [371–375]. Częstość występowania udarów mózgu i incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów

z 1 lub 2 punktami w skali CHA₂DS₂-VASc jest bardzo zróżnicowana z powodu różnic klinicznych wyników leczenia, charakterystyki populacji oraz statusu pod względem leczenia przeciwzakrzepowego (dodatkowa tab. 1) [371, 376, 377, 1041]. W związku z tym zamówiono analizę ryzyka udaru mózgu u mężczyzn i kobiet cechujących się jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, aby uzyskać więcej informacji na potrzeby niniejszych wytycznych (dodatkowa tab. 1). Doustne leczenie przeciwzakrzepowe należy rozważyć u mężczyzn z 1 punktem w skali CHA₂DS₂-VASc i kobiet z 2 punktami w tej skali, uwzględniając oczekiwane obniżenie ryzyka udaru mózgu, ryzyko krwawienia oraz preferencje pacjenta. Co szczególnie ważne, starszy wiek (≥ 65 lat) wiąże się ze stosunkowo dużym ryzykiem udaru mózgu, które stale się zwiększa z wiekiem, a także nasila wpływ innych czynników ryzyka (takich jak niewydolność serca oraz płeć). Podejmując decyzje o zastosowaniu leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów obciążonych tylko jednym czynnikiem ryzyka



Rycina 8. Zapobieganie udarom mózgu w migotaniu przedsionków; NOAC — doustny lek przeciwzkrzepego niebędący antagonistą witaminy K; VKA — antagonistą witaminy K

^aCHA₂DS₂-VASc — skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 pkt.), cukrzycę, udar mózgu (2 pkt.), chorobę naczyń, wiek 65–74 lat, płeć (żeńską)

^bW tym kobiety bez innych czynników ryzyka

^cIa B u kobiet z tylko jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka

^dI B u pacjentów z mechaniczną protezą zastawkową lub stenozą mitralną

Tabela 11. Kliniczne czynniki ryzyka udaru mózgu, przemijającego ataku niedokrwienego i zatorowości w krążeniu systemowym uwzględnione w skali CHA₂DS₂-VASc

Czynniki ryzyka w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc	Liczba punktów
Zastoinowa niewydolność serca Objawy podmiotowe/przedmiotowe niewydolności serca lub obiektywne dowody zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory	+1
Nadciśnienie tętnicze Ciśnienie tętnicze w spoczynku > 140/90 mm Hg przy co najmniej dwóch pomiarach lub leczenie hipotensyjne	+1
Wiek 75 lub więcej lat	+2
Cukrzyca Stężenie glukozy we krwi na czczo > 125 mg/dl (7 mmol/l) bądź leczenie doustnym lekiem hipoglikemizującym i/lub insuliną	+1
Przebyty udar mózgu, przemijający atak niedokrwienno lub incydent zakrzepowo-zatorowy	+2
Choroba naczyń Przebyty zawał serca, choroba tętnic obwodowych lub blaszki miażdżycowe w aorcie	+1
Wiek 65–74 lat	+1
Płeć żeńska	+1

CHA₂DS₂-VASc — skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 pkt.), cukrzycę, udar mózgu (2 pkt.), chorobę naczyń, wiek 65–74 lat, płeć (żeńską)

w skali CHA₂DS₂-VASc poza pcią, należy więc dokonywać indywidualizowanej oceny ryzyka, a także uwzględniać preferencje pacjenta. Nie wydaje się, by płeć żeńska zwiększała ryzyko udaru mózgu, jeżeli nie występują inne czynniki ryzyka udaru (dodatkowa tab. 1) [378, 379].

Oznaczenie stężenia troponiny sercowej (troponina T lub I oznaczana metodą o wysokiej czułości) oraz NT-proBNP może dostarczyć dodatkowych informacji na temat rokowania u wybranych pacjentów z AF [380–382]. Skale ryzyka oparte na biomarkerach mogą się w przyszłości okazać pomocne jako lepsze narzędzia stratyfikacji ryzyka (tj. identyfikacji pacjentów cechujących się naprawdę małym ryzykiem udaru mózgu) [75, 382].

9.1.3. Kliniczne skale ryzyka krwawienia

Opracowano kilka skal ryzyka krwawienia, głównie odnoszących się do pacjentów leczonych VKA. Należą do nich skala HAS-BLED [nadciśnienie tętnicze (*Hypertension*), nieprawidłowa funkcja wątroby/nerek (*Abnormal renal/liver function*: 1 pkt za każde), udar mózgu (*Stroke*), krwawienie w wywiadzie lub tendencja do krwawień (*Bleeding history or predisposition*), niestabilna wartość INR (*Labile INR*), starszy wiek (> 65 lat) (*Elderly*), leki/alkohol (*Drugs/alcohol*: 1 pkt

za każde)], skala z badania ORBIT (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation*), a ostatnio również skala ABC [wiek (*Age*), biomarkery (*Biomarkers*), wywiady kliniczne (*Clinical history*)], w której wykorzystuje się również wybrane biomarkery [383–385]. Czynniki ryzyka udaru mózgu i czynniki ryzyka krwawienia są częściowo wspólne (*por.* tab. 11 i 12). Na przykład starszy wiek jest jednym z najważniejszych wskaźników predykcyjnych zarówno udaru niedokrwiennego, jak i krwawienia u pacjentów z AF [386, 387]. Duża liczba punktów w skali ryzyka krwawienia nie powinna zasadniczo prowadzić do powstrzymania się od OAC. Należy raczej identyfikować czynniki ryzyka krwawienia i korygować te z nich, które poddają się leczeniu (*patrz* rozdz. 8.5). W tabeli 12 szczegółowo przedstawiono poddające się modyfikacji czynniki ryzyka krwawienia.

9.2. PREWENCJA UDARU MÓZGU

9.2.1. Antagoniści witaminy K

Warfaryna i inne VKA były pierwszymi lekami przeciwzakrzepowymi stosowanymi u pacjentów z AF. Leczenie za pomocą VKA obniża ryzyko udaru mózgu o 2/3, a umieralność o 1/4 w porównaniu z grupą kontrolną (ASA lub brak leczenia) [38]. Antagonistów witaminy K stosowano u wielu pacjentów na całym świecie, uzyskując dobre wyniki leczenia [394–396], co znalazło również odzwierciedlenie w wynikach stosowania warfaryny w próbach klinicznych dotyczących NOAC (*patrz* rozdz. 9.2.2). Ograniczeniem stosowania VKA jest wąski przedział terapeutyczny, wymagający częstego monitorowania i modyfikacji dawek, ale VKA, jeżeli są stosowane z odpowiednim TTR, skutecznie zapobiegają udarom mózgu u pacjentów z AF. Parametry kliniczne mogą ułatwić identyfikację pacjentów, u których jest prawdopodobne uzyskanie odpowiedniego TTR podczas stosowania VKA [397]. Parametry te zestawiono w skali SAME-TT₂R₂. Pacjenci z korzystnym wynikiem w tej skali otrzymujący VKA średnio uzyskują większą wartość TTR niż pacjenci z niekorzystnym wynikiem w tej skali [398, 399]. Obecnie VKA są jedynymi lekami o ustalonym bezpieczeństwie u pacjentów z AF i reumatyczną wadą zastawki mitralnej i/lub mechaniczną protezą zastawki serca [400].

9.2.2. Doustne leki przeciwzakrzepowe niebędące antagonistami witaminy K

Leki z grupy NOAC, w tym bezpośredni inhibitor trombiny — dabigatran oraz inhibitory aktywnego czynnika X (Xa) — apiksaban, edoksaban i rivaroksaban, są odpowiednimi lekami alternatywnymi dla VKA w prewencji udaru mózgu w AF (tab. 13). Ich wykorzystanie w praktyce klinicznej szybko się zwiększa [401]. Wszystkie NOAC charakteryzują się przewidywalnym efektem (początkiem i końcem działania) bez potrzeby systematycznego monitorowania działania przeciwzakrzepowego. Próby kliniczne III fazy przeprowadzono z użyciem starannie dobranych dawek NOAC, w tym z jedno-

Zalecenia dotyczące przewidywania ryzyka udaru mózgu i krwawienia

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Zaleca się wykorzystywanie skali CHA ₂ DS ₂ -VASc w celu przewidywania ryzyka udaru mózgu u pacjentów z AF	I	A	[368, 371, 386]
U pacjentów z AF stosujących doustne leczenie przeciwzakrzepowe należy rozważyć postępowanie się skalami ryzyka krwawienia w celu wykrywania poddających się modyfikacji czynników ryzyka poważnego krwawienia	IIa	B	[384, 386, 387, 389–392]
W celu dokładniejszej oceny ryzyka udaru mózgu oraz krwawienia u pacjentów z AF można rozważyć oznaczenie biomarkerów, takich jak troponina oceniana metodą o dużej czułości i peptydy natriuretyczne	IIb	B	[380–382, 387, 393]

AF — migotanie przedsionków; CHA₂DS₂-VASc — skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 pkt.), cukrzyca, udar mózgu (2 pkt.), chorobę naczyń, wiek 65–74 lat, płeć (żeńską)

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

Tabela 12. Poddające i niepoddające się modyfikacji czynniki ryzyka krwawienia u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo, które uwzględniono w skalach ryzyka krwawień

Nadciśnienie tętnicze (zwłaszcza jeżeli ciśnienie skurczowe wynosi > 160 mm Hg) ^{a, b, c}
Chwiejne wartości INR lub TTR < 60% ^a u pacjentów przyjmujących VKA
Stosowanie leków sprzyjających krwawieniom, takich jak leki przeciwkrwotoczne lub niesteroidowe leki przeciwzapalne ^{a, d}
Nadmierne spożycie alkoholu (≥ 8 drinków tygodniowo) ^{a, b}
Niedokrwistość ^{b, c, d}
Upośledzona czynność nerek ^{a, b, c, d}
Upośledzona czynność wątroby ^{a, b}
Zmniejszenie liczby lub pogorszenie czynności płytek ^b
Starszy wiek ^e (> 65 lat ^a ; ≥ 75 lat ^{b, c, d})
Poważne krwawienie w wywiadach ^{a, b, c, d}
Przebyty udar mózgu ^{a, b}
Dializoterapia lub stan po przeszczepieniu nerki ^{a, c}
Marskość wątroby ^a
Nowotwór złośliwy ^b
Czynniki genetyczne ^b
Biomarkery związane z ryzykiem krwawienia
Troponina oznaczana metodą o dużej czułości ^e
Czynnik wzrostu i różnicowania typu 15 (GDF-15) ^e
Kreatynina w surowicy/oszacowany klirens kreatyniny ^e

INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany (czasu protrombinowego); TTR — odsetek czasu w przedziale terapeutycznym INR; VKA — antagonisty witaminy K

^aCzynnik uwzględniony w skali HAS-BLED [obejmującej: nadciśnienie tętnicze, nieprawidłową funkcję wątroby/nerek (1 pkt za każde), udar mózgu, krwawienie w wywiadzie lub tendencję do krwawień, niestabilną wartość międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego, podeszły wiek (> 65 lat), leki/alkohol (1 pkt za każde)] [384]

^bCzynnik uwzględniony w skali HEMORR,HAGES [obejmującej chorobę wątroby lub nerek, nadużywanie alkoholu, nowotwór złośliwy, starszy wiek (> 75 lat), zmniejszenie liczby lub pogorszenie czynności płytek, ryzyko ponownego krwawienia (wcześniejsze krwawienie: 2 punkty), źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość, czynniki genetyczne (polimorfizmy CYP 2C9), nadmierne ryzyko upadku (w tym choroby neurologiczne i psychiatryczne), udar mózgu] [383]

^cCzynnik uwzględniony w skali ATRIA (*Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation*) [385]

^dCzynnik uwzględniony w skali ORBIT (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation*) [388]

^eCzynnik uwzględniony w skali ABC (obejmującej wiek, biomarkery, wywiady kliniczne) [387]

znacznie zdefiniowanymi zasadami zmniejszania dawek, które powinny być przestrzegane w praktyce klinicznej (tab. 13).

9.2.2.1. Apiksaban

W badaniu *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thrombo-embolic Events in Atrial Fibrillation* (ARISTOTLE)

[319] apiksaban w dawce 5 mg 2 razy/dobę spowodował zmniejszenie częstości występowania udaru mózgu i zatorowości w krążeniu systemowym o 21% w porównaniu z warfaryną, a także redukcję częstości występowania poważnych krwawień o 31% i umieralności ogólnej o 11% (wszystkie efekty istotne statystycznie). Częstość występowania udarów krwotocznych i krwawień śródczaszkowych, ale nie udarów niedokrwiennych, była mniejsza w trakcie stosowania apiksabanu. Częstość występowania krwawień z przewodu pokarmowego była podobna w obu grupach leczenia [402].

Apiksaban jest jedynym NOAC, który porównano z ASA u pacjentów z AF. Stosowanie apiksabanu wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania udaru mózgu i zatorowości w krążeniu systemowym o 55% w porównaniu z ASA, bez różnicy lub z jedynie niewielką różnicą w zakresie częstości występowania poważnych krwawień oraz krwawień wewnątrzczaszkowych [354, 403].

9.2.2.2. Dabigatran

W badaniu *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy* (RE-LY) [318, 404] dabigatran w dawce 150 mg 2 razy/dobę spowodował zmniejszenie częstości występowania udaru mózgu i zatorowości w krążeniu systemowym o 35% w porównaniu z warfaryną, bez istotnej różnicy w zakresie częstości występowania incydentów poważnych krwawień. Dabigatran w dawce 110 mg 2 razy/dobę był nie gorszy niż warfaryna pod względem zapobiegania udarom mózgu i zatorowości w krążeniu systemowym, a w przypadku stosowania tej dawki odnotowano o 20% mniej incydentów poważnych krwawień. Stosowanie obu dawek dabigatranu wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania udarów krwotocznych i krwawień wewnątrzczaszkowych. Stosowanie dabigatranu w dawce 150 mg 2 razy/dobę wiązało się z istotną redukcją częstości występowania udarów niedokrwiennych o 24%, a umieralności z przyczyn naczyniowych — o 12%, natomiast częstość występowania krwawień z przewodu pokarmowego uległa istotnemu zwiększeniu o 50%. Podczas stosowania obu dawek dabigatranu zaobserwowano nieistotny statystycznie wzrost częstości występowania zawałów serca [318, 404], którego nie potwierdzono w dużych analizach przeprowadzonych po dopuszczeniu leku do stosowania w praktyce klinicznej [396]. Te dane obserwacyjne dostarczyły również potwierdzenia korzyści ze stosowania dabigatranu w porównaniu z VKA, stwierdzonych w badaniu RE-LY u pacjentów najczęściej leczonych większą dawką dabigatranu (150 mg 2 ×/d.) [396].

9.2.2.3. Edoksaban

W badaniu *Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation—Thrombolysis in Myocardial Infarction 48* (ENGAGE AF-TIMI 48) [321] edoksaban w dawkach 60 mg i 30 mg raz na dobę (ze zmniejszeniem dawki u niektórych pacjentów, tab. 13) porównano z warfaryną w indywidualnie dobranej dawce [405]. Edoksaban w dawce

Tabela 13. Porównanie charakterystyki zarejestrowanych doustnych leków przeciwzakrzepowych nienależących do grupy antagonistów witaminy K

	dabigatran (RE-LY)			riwaroksaban (ROCKET-AF)		apiksaban (ARISTOTLE)		edoksaban (ENGAGE AF-TIMI 48)		
Mechanizm działania	Doustny bezpośredni inhibitor trombiny			Doustny bezpośredni inhibitor czynnika Xa		Doustny bezpośredni inhibitor czynnika Xa		Doustny bezpośredni inhibitor czynnika Xa		
Dostępność biologiczna (%)	6			66 na czczo, 80–100 z pokarmem		50		62		
Czas do maksymalnego stężenia [h]	3			2–4		3		1–2		
Czas półtrwania [h]	12–17			5–13		9–14		10–14		
Wydalenie	80% — nerki			66% — wątroba, 33% — nerki		27% — nerki		50% — nerki		
Dawka	150 mg dwa razy dziennie lub 110 mg dwa razy dziennie			20 mg raz dziennie		5 mg dwa razy dziennie		60 mg raz dziennie lub 30 mg raz dziennie		
Zmniejszenie dawki u wybranych pacjentów				riwaroksaban 15 mg raz dziennie, jeżeli CrCl 30–49 ml/min		apiksaban 2,5 mg dwa razy dziennie, jeżeli co najmniej dwa z następujących: 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 raz dziennie oraz z 30 do 15 mg raz dziennie, jeżeli dowolne z następujących: CrCl 30–50 ml/min, masa ciała ≤ 60 kg lub jednoczesne stosowanie werapamilu, chinidyny lub dronedaronu		
Protokół badania	Randomizowane, otwarte			Randomizowane, podwójnie zaślepienie		Randomizowane, podwójnie zaślepienie		Randomizowane, podwójnie zaślepienie		
Liczba pacjentów	18 113			14 264		18 201		21 105		
Czas obserwacji [lata]	2			1,9		1,8		2,8		
Randomizowane grupy	warfaryna w indywidualnie dobranej dawce lub zaślepienie dawki dabigatranu (150 mg dwa razy dziennie, 110 mg dwa razy dziennie)			warfaryna w indywidualnie dobranej dawce lub riwaroksaban 20 mg raz dziennie		warfaryna w indywidualnie dobranej dawce lub apiksaban 5 mg dwa razy dziennie		warfaryna w indywidualnie dobranej dawce lub edoksaban (60 mg raz dziennie, 30 mg raz dziennie)		
Wiek [lata]	71,5 ± 8,7 (średnia ± SD)			73 (65–78) [mediana (IQR)]		70 (63–76) [mediana (IQR)]		72 (64–78) [mediana (IQR)]		
Płeć męska (%)	63,6			60,3		64,5		61,9		
Średnia liczba punktów w skali CHADS ₂	2,1			3,5		2,1		2,8		
	warfaryna	dabigatran 150 mg	dabigatran 110 mg	warfaryna	riwaroksaban	warfaryna	apiksaban	warfaryna	edoksaban 60 mg	edoksaban 30 mg
	n = 6022	n = 6076	n = 6015	n = 7133	n = 7131	n = 9081	n = 9120	n = 7036	n = 7035	n = 7034
	Częstość incydentów, % rocznie	Częstość incydentów, % rocznie (RR vs. warfaryna)	Częstość incydentów, % rocznie (RR vs. warfaryna)	Częstość incydentów, % rocznie	Częstość incydentów, % rocznie (HR vs. warfaryna)	Częstość incydentów, % rocznie	Częstość incydentów, % rocznie (HR vs. warfaryna)	Częstość incydentów, % rocznie	Częstość incydentów, % rocznie (HR vs. warfaryna)	Częstość incydentów, % rocznie (HR vs. warfaryna)
Udar mózgu/zatorowość w krążeniu systemowym	1,72	1,12 (0,65; 0,52–0,81; p dla braku niższości i wyższości terapii < 0,001)	1,54 (0,89; 0,73–1,09; p dla braku niższości i wyższości terapii < 0,001)	2,4	2,1 (0,88; 0,75–1,03; p dla braku niższości terapii < 0,001, p dla braku wyższości terapii = 0,12)	1,60	1,27 (0,79; 0,66–0,95; p < 0,001 dla braku niższości terapii, p = 0,01 dla braku wyższości terapii)	1,80	1,57 (0,87; 0,73–1,04; p < 0,001 dla braku niższości terapii, p = 0,10 dla braku wyższości terapii)	2,04 (1,13; 0,96–1,34; p = 0,005 dla braku niższości terapii, p = 0,10 dla braku wyższości terapii)
Udar niedokrwienny	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	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 krwawienie	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)
Krwawienie wewnętrzczaszkowe	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 krwawienie 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)

CHADS₂ — skala obejmująca niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 pkt.), cukrzyca, udar mózgu (2 pkt.); CrCl — klirens kreatyniny; IQR — rozstęp międzykwartyłowy; HR — hazard względny; RR — ryzyko względne; SD — odchylenie standardowe

60 mg raz na dobę był nie gorszy niż warfaryna (tab. 13). W analizie obejmującej pacjentów leczonych zgodnie z protokołem edoksaban w dawce 60 mg raz na dobę spowodował istotne zmniejszenie częstości występowania udarów mózgu i zatorowości w krążeniu systemowym o 21%, a częstości występowania incydentów poważnych krwawień — o 20% w porównaniu z warfaryną, natomiast edoksaban w dawce 30 mg raz na dobę był nie gorszy niż warfaryna pod względem zapobiegania udarom mózgu i zatorowości w krążeniu systemowym, spowodował natomiast istotne zmniejszenie częstości występowania incydentów poważnych krwawień o 53%. Częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych uległa redukcji wśród pacjentów przypisanych losowo do przyjmowania edoksabanu w dawce 60 mg raz na dobę lub 30 mg raz na dobę w porównaniu z warfaryną. Do stosowania w prewencji udaru mózgu w AF zarejestrowano tylko większą dawkę leku.

9.2.2.4. Riwaroksaban

W badaniu *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation* (ROCKET-AF) [320] pacjentów przypisywano losowo do przyjmowania riwaroksabanu w dawce 20 mg raz na dobę lub VKA, ze zmniejszeniem dawki riwaroksabanu do 15 mg raz na dobę u pacjentów z CrCl 30–49 ml/min oszacowanym za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta (tab. 13). Riwaroksaban był nie gorszy niż warfaryna pod względem zapobiegania udarom mózgu i zatorowości w krążeniu systemowym w analizie według zamiaru leczenia, natomiast w analizie obejmującej pacjentów leczonych zgodnie z protokołem osiągnięto statystyczną istotność przewagi tego leczenia, z ograniczeniem częstości występowania udarów mózgu i zatorowości w krążeniu systemowym o 21% w porównaniu z warfaryną. Riwaroksaban nie spowodował zmniejszenia umieralności, częstości występowania udarów niedokrwiennych ani częstości występowania incydentów poważnych krwawień w porównaniu z VKA. Nie stwierdzono wzrostu częstości występowania incydentów krwawień z przewodu pokarmowego, natomiast w grupie leczonej riwaroksabanem nastąpiło istotne zmniejszenie częstości występowania udarów krwotocznych i krwawień wewnątrzczaszkowych w porównaniu z warfaryną. Podobną częstość występowania incydentów obserwowano w analizach przeprowadzonych po dopuszczeniu leku do stosowania w praktyce klinicznej, które są częścią procesu oceny ryzyka po rejestracji leku [406, 407].

9.2.3. Wybór między doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi niebędącymi antagonistami witaminy K a antagonistami witaminy K

Zarówno VKA, jak i NOAC skutecznie zapobiegają udarom mózgu w AF. Metaanaliza [39] oparta na grupach leczenia dużą dawką w kluczowych badaniach, w których warfarynę porównywano z NOAC, objęła 42 411 pacjentów otrzymujących NOAC i 29 272 pacjentów otrzymujących warfarynę. W tych

dawkach NOAC spowodowały istotne zmniejszenie częstości występowania udarów mózgu i zatorowości w krążeniu systemowym o 19% w porównaniu z warfaryną (RR 0,81; 95% CI 0,73–0,91; $p < 0,0001$), co wynikało głównie z redukcji częstości występowania udaru krwotocznego (RR 0,49; 95% CI 0,38–0,64; $p < 0,0001$). Umieralność była o 10% mniejsza wśród pacjentów przypisanych do leczenia za pomocą NOAC (RR 0,90; 95% CI 0,85–0,95; $p = 0,0003$), a częstość występowania krwawień wewnątrzczaszkowych zmalała o połowę (RR 0,48; 95% CI 0,39–0,59; $p < 0,0001$), natomiast incydenty krwawień z przewodu pokarmowego występowały częściej (RR 1,25; 95% CI 1,01–1,55; $p = 0,04$) [39]. Obniżenie ryzyka udaru przez NOAC obserwowano zgodnie we wszystkich ocenianych podgrupach, natomiast uzyskano dane wskazujące na możliwość większego względnego zmniejszenia ryzyka krwawień przez NOAC w ośrodkach ze złą kontrolą INR (p dla interakcji = 0,022). Należy jednak zauważyć, że znaczne zmniejszenie częstości występowania krwawień wewnątrzczaszkowych podczas stosowania NOAC w porównaniu z warfaryną nie wydawało się związane z jakością kontroli INR [408, 409].

9.2.4. Doustne leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek

W dużych bazach danych występowanie CKD wiąże się z udarami i krwawieniami [410, 411]. Leczenie przeciwzakrzepowe można bezpiecznie stosować u pacjentów z umiarkowaną i umiarkowanie ciężką CKD (współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) ≥ 15 ml/min): CKD w 3. stadium (oszacowany GFR < 59 ml/min/1,73 m²) występowała u 805 spośród 1936 pacjentów objętych randomizacją w badaniu *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation* (SPAF) i w tej grupie uzyskano dobre efekty leczenia warfaryną (INR 2–3) [412]. Te wyniki potwierdzono w dużej szwedzkiej bazie danych, w której stwierdzono, że ryzyko udaru mózgu było mniejsze u pacjentów z AF i CKD leczonych warfaryną (skorygowany HR 0,76; 95% CI 0,72–0,80) [413], natomiast ryzyko krwawienia było nieco zwiększone, zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia [414]. W metaanalizie głównych prób klinicznych z użyciem NOAC wśród pacjentów z niewielką lub umiarkowaną CKD stwierdzono mniejszą liczbę udarów mózgu, incydentów zatorowości w krążeniu systemowym oraz incydentów poważnych krwawień podczas stosowania NOAC niż podczas leczenia warfaryną [415]. Czynność nerek u pacjentów z AF, którzy otrzymują OAC, powinna być regularnie monitorowana w celu odpowiednich modyfikacji dawkowania NOAC (tab. 14) oraz lepszego szacowania ryzyka [416].

9.2.5. Doustne leczenie przeciwzakrzepowe u dializowanych pacjentów z migotaniem przedsionków

Migotanie przedsionków występuje u ok. co 8. pacjenta leczonego dializami, z zapadalnością wynoszącą 2,7 na 100 pacjentolat [417]. Wiąże się ono ze zwiększoną umie-

Tabela 14. Modyfikacje dawkowania doustnych leków przeciwzakrzepowych niebędących antagonistami witaminy K oceniane w próbach klinicznych III fazy (zaadaptowano z: Hart i wsp. [316])

	dabigatran (RE-LY) [318, 425]	riwaroksaban (ROCKET-AF) [320, 426]	apiksaban (ARISTOTLE) [319, 427]	edoksaban (ENGAGE AF-TIMI 48) [321]
Eliminacja przez nerki	80%	35%	25%	50%
Liczba pacjentów	18 113	14 264	18 201	21 105
Dawka	150 mg lub 110 mg dwa razy dziennie	20 mg raz dziennie	5 mg dwa razy dziennie	60 mg (lub 30 mg) raz dziennie
Kryteria wyłączenia w związku z CKD	CrCl < 30 ml/min	CrCl < 30 ml/min	Kreatynina w surowicy > 2,5 mg/dl lub CrCl < 25 ml/min	CrCl < 30 ml/min
Modyfikacja dawki w CKD	Nie	15 mg raz dziennie, jeżeli stężenie CrCl < 30–49 ml/min	2,5 mg dwa razy dziennie, jeżeli stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l) oraz wiek ≥ 80 lat lub masa ciała ≤ 60 kg	30 mg (lub 15 mg) raz dziennie, jeżeli stężenie CrCl < 50 ml/min
Odsetek pacjentów z CKD	20% z CrCl 30–49 ml/min	21% z CrCl 30–49 ml/min	15% z CrCl 30–50 ml/min	19% z CrCl < 50 ml/min
Zmniejszenie ryzyka udaru mózgu i zatorowości w krążeniu systemowym	Bez interakcji z występowaniem CKD	Bez interakcji z występowaniem CKD	Bez interakcji z występowaniem CKD	Brak danych
Zmniejszenie ryzyka poważnych krwawień w porównaniu z warfaryną	Zmniejszenie częstości występowania poważnych krwawień w obu grupach dabigatranu było większe u pacjentów z eGFR > 80 ml/min	Częstość występowania poważnych krwawień podobna	Zmniejszenie częstości występowania poważnych krwawień w grupie apiksabanu	Brak danych

CKD — przewlekła choroba nerek; CrCl — klirens kreatyniny; eGFR — oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego

ralnością wśród pacjentów dializowanych [417]. Nie przeprowadzono żadnych randomizowanych prób klinicznych, w których oceniono by OAC u pacjentów leczonych hemodializami [418] ani kontrolowanych prób klinicznych stosowania NOAC u pacjentów z ciężką CKD (CrCl < 25–30 ml/min) [318–321]. Stosowanie warfaryny wiązało się z neutralnym lub zwiększonym ryzykiem udaru mózgu w analizach baz danych obejmujących pacjentów dializowanych [419–421], w tym w analizie populacyjnej przeprowadzonej w Kanadzie (skorygowany HR udaru mózgu 1,14; 95% CI 0,78–1,67; skorygowany HR krwawienia 1,44; 95% CI 1,13–1,85) [422]. Natomiast dane z Danii wskazują na korzyści z OAC u pacjentów poddawanych leczeniu nerkozastępczemu [423]. Potrzebne są więc kontrolowane badania dotyczące stosowania leków przeciwzakrzepowych (zarówno VKA, jak i NOAC) u dializowanych pacjentów z AF [424].

9.2.6. Pacjenci z migotaniem przedsionków wymagający przeszczepienia nerki

Nie przeprowadzono randomizowanych prób klinicznych w celu oceny OAC u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Podczas stosowania NOAC należy się kierować oszacowanym GFR nerki przeszczepionej. Trzeba również brać pod uwagę

potencjalne interakcje farmakokinetyczne OAC i leków immunosupresyjnych.

9.2.7. Leczenie przeciwplatekcyjne jako postępowanie alternatywne w stosunku do leczenia przeciwzakrzepowego

Dowody przemawiające za monoterapią lekiem przeciwplatekowym w celu zapobiegania udarom mózgu w AF są bardzo ograniczone [38, 428–430]. Leczenie za pomocą VKA zapobiega udarom mózgu, zatorowości w krążeniu systemowym, zawałom serca i zgonom z przyczyn naczyniowych lepiej niż pojedyncze lub podwójne leczenie przeciwplatekowe ASA i klopidoogrelem (roczne ryzyko 5,6% podczas stosowania ASA i klopidoogrelem vs. 3,9% podczas stosowania VKA) [431]. Jeszcze większe korzyści obserwowano u pacjentów otrzymujących VKA, u których uzyskano duży TTR [432]. Leczenie przeciwplatekowe zwiększa ryzyko krwawienia, zwłaszcza w przypadku stosowania podwójnego leczenia przeciwplatekowego (2,0% vs. 1,3% podczas monoterapii lekiem przeciwplatekowym; $p < 0,001$) [433], a częstość występowania krwawień jest podobna jak u pacjentów otrzymujących OAC [354, 362, 431, 434]. Nie można w związku z tym zalecać leczenia przeciwplatekowego w celu prewencji udaru mózgu u pacjentów z AF.

Zalecenia dotyczące prewencji udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Doustne leczenie przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania incydom zakrzepowo-zatorowym zaleca się u wszystkich mężczyzn z AF i ≥ 2 punktami w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc	I	A	[38, 318–321, 354, 404]
Doustne leczenie przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania incydom zakrzepowo-zatorowym zaleca się u wszystkich kobiet z AF i ≥ 3 punktami w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc	I	A	[38, 318–321, 354, 404]
Doustne leczenie przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania incydom zakrzepowo-zatorowym należy rozważyć u mężczyzn z AF i 1 punktem w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc, biorąc pod uwagę indywidualną charakterystykę i preferencje chorych	IIa	B	[371, 375–377]
Doustne leczenie przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania incydom zakrzepowo-zatorowym należy rozważyć u kobiet z AF i 2 punktami w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc, biorąc pod uwagę indywidualną charakterystykę i preferencje chorych	IIa	B	[371, 376, 377]
Leczenie za pomocą VKA (INR 2,0–3,0 lub więcej) zaleca się w celu zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z AF i umiarkowaną lub ciężką stenozą mitralną bądź mechaniczną protezą zastawkową	I	B	[274, 435–440]
Kiedy rozpoczyna się doustne leczenie przeciwzakrzepowe u pacjenta z AF, który kwalifikuje się do zastosowania NOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban lub riwaroksaban), zaleca się preferowanie NOAC w stosunku do VKA	I	A	[39, 318–321, 404]
Jeżeli pacjenci są leczeni VKA, TTR powinien być jak największy i ściśle monitorowany	I	A	[395, 432, 441–444]
U pacjentów z AF, którzy są już leczeni VKA, można rozważyć NOAC, jeżeli TTR nie jest dobrze kontrolowany mimo dobrego przestrzegania zaleceń terapeutycznych lub taka jest preferencja pacjenta, o ile nie ma przeciwwskazań do stosowania NOAC (np. proteza zastawkowa)	IIb	A	[39, 318, 319, 404, 408]
Połączenia doustnych leków przeciwzakrzepowych i leków przeciwplatek zwiększają ryzyko krwawień i należy ich unikać u pacjentów z AF bez innych wskazań do hamowania czynności płytek	III (szkodliwość)	B	[429, 445]
U mężczyzn i kobiet z AF bez dodatkowych czynników ryzyka udaru mózgu nie zaleca się leczenia przeciwzakrzepowego ani przeciwplatekowego w celu zapobiegania udarom mózgu	III (szkodliwość)	B	[368, 371, 376, 377]
Nie zaleca się stosowania leku przeciwplatekowego w monoterapii w celu zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z AF niezależnie od ryzyka udaru	III (szkodliwość)	A	[38, 429, 430]
NOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban i riwaroksaban) nie są zalecane u pacjentów z mechaniczną protezą zastawkową (poziom dowodów B) bądź umiarkowaną lub ciężką stenozą mitralną (poziom dowodów C)	III (szkodliwość)	B C	[318–321, 400, 404]

AF — migotanie przedsionków; CHA₂DS₂-VASc — skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 pkt.), cukrzycę, udar mózgu (2 pkt.), chorobę naczyni, wiek 65–74 lat, płeć (żeńską); INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany (czasu protrombinowego); NOAC — doustny lek przeciwzakrzepowy niebędący antagonistą witaminy K; TTR — odsetek czasu w przedziale terapeutycznym INR; VKA — antagonisty witaminy K

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

9.3. ZAMYKANIE I WYŁĄCZANIE USZKA LEWEGO PRZEDSIONKA

9.3.1. Urządzenia do zamykania uszka lewego przedsionka

Interwencyjne zamykanie LAA [446–449] oraz ograniczone doświadczenie z przeszklonym podwiązywaniem LAA opisywano głównie w badaniach obserwacyjnych i rejestrach. Tylko jedno urządzenie (Watchman[®]) porównano z VKA w randomizowanych próbach klinicznych [badanie *Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation* (PROTECT AF), patrz dodatkowa

tab. 2; oraz badanie *Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients with Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy* (PREVAIL)] [449–451]. Te dane wskazują, że zamykanie LAA było nie gorsze niż leczenie za pomocą VKA pod względem zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z AF z grupy umiarkowanego ryzyka udaru, z możliwością mniejszej częstości występowania krwawień u pacjentów, u których uzyskano dane z dłuższej obserwacji [452, 453]. Te wyniki potwierdzono w metaanalizie indywidualnych danych uzyskanych u pacjentów w 2 próbach klinicznych i powiązanych z nimi

Zalecenia dotyczące zamykania lub wyłączenia uszka lewego przedsionka (LAA)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Po chirurgicznym zamknięciu lub wyłączeniu LAA zaleca się kontynuowanie leczenia przeciwzakrzepowego w celu zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z AF z grupy ryzyka udaru	I	B	[461, 462]
Zamknięcie LAA można rozważyć w celu zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z AF i przeciwwskazaniami do długoterminowego leczenia przeciwzakrzepowego (np. chorzy po przebyłym krwawieniu zagrażającym życiu bez odwracalnej przyczyny)	IIb	B	[449, 453, 454]
Chirurgiczne zamknięcie lub wyłączenie LAA można rozważyć w celu zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z AF poddawanych operacji kardiochirurgicznej	IIb	B	[463]
Chirurgiczne zamknięcie lub wyłączenie LAA można rozważyć w celu zapobiegania udarom mózgu u pacjentów poddawanych torakoskopowej operacji z powodu AF	IIb	B	[468]

AF — migotanie przedsionków

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

rejestrach [453]. Zamykanie LAA może również obniżyć ryzyko udaru mózgu u pacjentów z przeciwwskazaniami do OAC [454, 455]. Zabieg implantacji może być przyczyną poważnych powikłań [446, 456–458], a w analizach baz danych firm ubezpieczeniowych oraz przeglądach systematycznych stwierdzano dużą częstość występowania takich incydentów, co być może wskazuje na pewnego stopnia błąd selektywnego raportowania wyników [446, 456]. W niedawnym dużym rejestrze europejskim stwierdzono dużą częstość powodzenia implantacji (98%) z możliwością zaakceptowania częstością występowania powikłań związanych z zabiegiem, wynoszącą 4% w ciągu 30 dni [459]. U większości pacjentów, którzy w przeszłości zostaliby uznani za niekwalifikujących się do OAC, wyniki współcześnie prowadzonego leczenia przeciwzakrzepowego wydają się stosunkowo dobre [396, 407, 460]. Pilnie są więc potrzebne kontrolowane próby kliniczne o odpowiedniej mocy statystycznej w celu uzyskania

informacji na temat optymalnego stosowania tych urządzeń, w tym urządzeń do zamykania LAA u pacjentów, którzy rzeczywiście nie kwalifikują się do OAC, lub pacjentów, u których w trakcie OAC wystąpił udar mózgu, przeprowadzenia randomizowanych porównań urządzeń do zamykania LAA z NOAC, a także oceny minimalnego leczenia przeciwkroczkowego, które można by zaakceptować po zamknięciu LAA.

9.3.2. Chirurgiczne zamykanie lub wyłączenie uszka lewego przedsionka

Chirurgiczne zamykanie lub wyłączenie LAA podczas operacji serca wykonywano już od wielu dziesięcioleci, różnymi technikami. Wiele badań obserwacyjnych wskazuje na praktyczne możliwości i bezpieczeństwo chirurgicznego zamykania/wyłączenia LAA, ale dostępne są jedynie ograniczone dane z kontrolowanych prób klinicznych [461–464]. Rezydualny przepływ w LAA lub niepełne wyłączenie LAA może zwiększać ryzyko udaru mózgu [465]. W większości badań zamknięcie/wyłączenie LAA przeprowadzano podczas otwartej operacji serca, a ostatnio w połączeniu z chirurgiczną ablacją AF [463] lub jako samodzielny zabieg torakoskopowy. W 2015 roku przedstawiono wyniki jednej randomizowanej próby klinicznej, w której oceniano rolę jednoczesnego leczenia chirurgicznego AF oraz zamknięcia LAA, nie stwierdzając jednoznacznych korzyści z zamykania LAA pod względem zapobiegania udarom mózgu w podgrupie poddawanej chirurgicznemu leczeniu AF [466]. Trwa duża randomizowana próba kliniczna [467].

9.4. WTÓRNA PREWENCJA UDARU MÓZGU

Najważniejszymi czynnikami ryzyka udaru mózgu u pacjentów z AF są zaawansowany wiek oraz uprzednio przebyty udar mózgu lub incydent przemijającego ataku niedokrwienego (TIA) w mechanizmie zatorowości sercowopochodnej [382], co podkreśla potrzebę OAC u tych pacjentów. Największe ryzyko ponownego udaru występuje we wczesnej fazie po pierwszym udarze lub TIA [469, 470].

9.4.1. Leczenie świeżego udaru niedokrwienego

Systemowa tromboliza za pomocą rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rtPA) jest skutecznym i zaakceptowanym sposobem leczenia świeżego udaru niedokrwienego u pacjentów objętych opieką w ciągu 4,5 h od wystąpienia objawów [471]. Układowa tromboliza jest przeciwwskazana u pacjentów otrzymujących OAC o terapeutycznej intensywności [472, 473]. U pacjentów leczonych VKA można podawać rtPA, jeżeli INR < 1,7 [474], a u pacjentów leczonych dabigatranem jest to dopuszczalne, jeżeli czas częściowej trombolastyny po aktywacji (APTT) pozostaje prawidłowy, a od przyjęcia ostatniej dawki leku upłynęło > 48 h (na podstawie opinii ekspertów) [472]. Kwestia, czy można by stosować swoiste antidota odwracające działanie NOAC [475], a potem systemową trombolizę, wymaga zbadania. Trombektomię można wykonywać u pacjentów otrzymujących

cych leczenie przeciwzakrzepowe, u których stwierdza się dystalne zamknięcie tętnicy szyjnej wewnętrznej lub tętnicy śródkowej mózgu, w ciągu 6-godzinnego okna terapeutycznego [476].

9.4.2. Rozpoczynanie leczenia przeciwzakrzepowego po TIA lub udarze niedokrwiennym

Dostępnych jest niewiele danych na temat optymalnego stosowania leków przeciwzakrzepowych (heparyna niefrakcjonowana, heparyny drobnocząsteczkowe, heparynoid, VKA, NOAC) w pierwszych dniach po udarze mózgu. Stosowanie parenteralnych leków przeciwzakrzepowych w ciągu 7–14 dni po świeżym udarze wydaje się związane z nieistotnym zmniejszeniem częstości występowania ponownego udaru niedokrwiennego [iloraz szans (OR) 0,68; 95% CI 0,44–1,06], istotnym wzrostem częstości występowania objawowych krwawień wewnątrzczaszkowych (OR 2,89; 95% CI 1,19–7,01) oraz podobną częstością zgonów lub inwalidztwa na koniec obserwacji [477]. Wydaje się prawdopodobne, że w pierwszych dniach po wystąpieniu dużego udaru ryzyko krwawienia podczas parenteralnego leczenia przeciwzakrzepowego przewyższa korzyść w postaci zapobiegania ponownemu udarowi, natomiast pacjenci z TIA lub małym udarem mogą odnosić korzyści z wczesnego (natychmiastowego) rozpoczynania leczenia przeciwzakrzepowego lub jego kontynuacji. W związku z tym proponuje się, aby rozpocząć leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z AF po 1–12 dniach od wystąpienia udaru niedokrwiennego, zależnie od ciężkości udaru (ryc. 9) [478]. Ponadto proponuje się ponowne obrazowanie mózgu w celu określenia optymalnego momentu rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z dużym udarem, u których istnieje ryzyko jego ukrwotoczenia. Długoterminowe OAC za pomocą VKA [363, 479–481] lub NOAC [482] przynosi korzyści u pacjentów z AF, którzy przeżyli udar mózgu. Stosowanie NOAC wydaje się wiązać z nieco lepszymi wynikami leczenia, co wynika głównie z rzadszego występowania krwawień wewnątrzczaszkowych i udarów krwotocznych (OR 0,44; 95% CI 0,32–0,62) [482]. Szczegółowych danych na temat edoksabanu jeszcze nie opublikowano [321]. Jeżeli udar mózgu lub TIA wystąpi podczas stosowania leku przeciwzakrzepowego, to należy rozważyć zmianę na inny lek przeciwzakrzepowy.

9.4.3. Rozpoczynanie leczenia przeciwzakrzepowego po krwawieniu wewnątrzczaszkowym

Nie przeprowadzono żadnych prospektywnych badań, w których oceniono by korzyści lub ryzyko w związku z rozpoczęciem OAC po krwawieniu wewnątrzczaszkowym [483], a pacjentów z krwawieniem wewnątrzczaszkowym w wywiadach wyłączało z randomizowanych prób klinicznych, w których porównywano NOAC z VKA. Dostępne dowody

wskazują, że leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z AF można rozpocząć ponownie po 4–8 tygodniach, zwłaszcza gdy zastosowano leczenie przyczyny krwawienia lub istotnego czynnika ryzyka (np. źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, patrz tab. 12), a takie leczenie prowadzi do zmniejszenia częstości ponownych udarów (niedokrwiennych) oraz umieralności [460, 484]. Jeżeli powraca się do leczenia przeciwzakrzepowego, to rozsądne jest rozważenie leków przeciwzakrzepowych wiążących się z małym ryzykiem krwawienia [39]. Na rycinie 10 przedstawiono stanowisko ekspertów dotyczące rozpoczynania lub ponownego wdrażania OAC po krwawieniu wewnątrzczaszkowym. Zaleca się wielodyscyplinarne podejmowanie tych decyzji z udziałem specjalistów leczenia udaru mózgu/neurologów, kardiologów, neuroradiologów i neurochirurgów.

9.5. STRATEGIE MINIMALIZACJI KRWAWIEŃ PODCZAS LECZENIA PRZECIWKZRZEPOWEGO

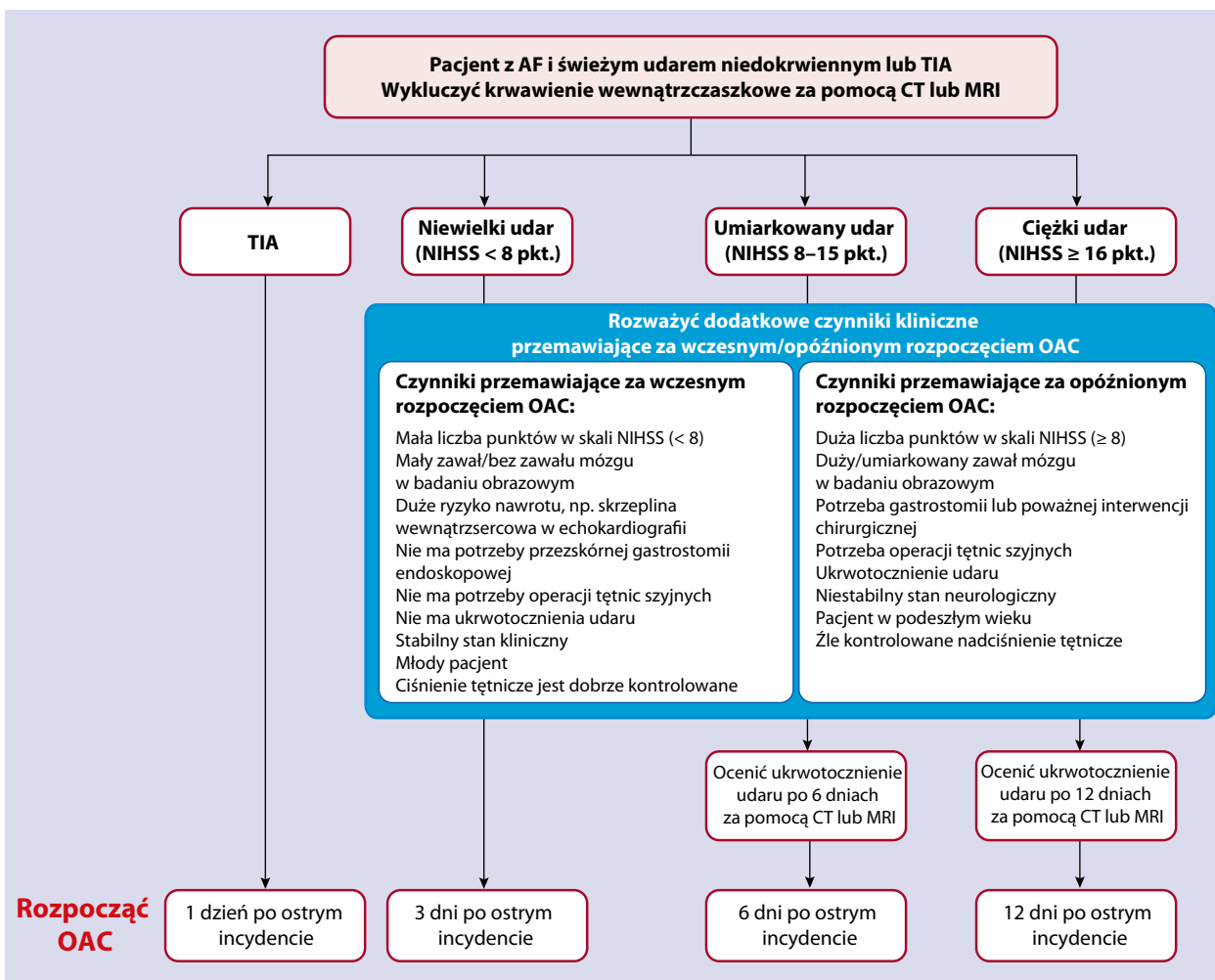
W metaanalizie 47 badań łączna częstość występowania poważnych krwawień podczas stosowania VKA wyniosła 2,1 (zakres 0,9–3,4) na 100 pacjentolat w kontrolowanych próbach klinicznych oraz 2,0 (zakres 0,2–7,6) na 100 pacjentolat w badaniach obserwacyjnych [488]. Wydaje się, że zasadnicze znaczenie dla zmniejszenia częstości występowania krwawień podczas stosowania leków przeciwzakrzepowych ma minimalizacja poddających się leczeniu czynników ryzyka krwawienia (patrz tab. 12).

9.5.1. Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze

Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko krwawienia podczas OAC [53]. Szczególne znaczenie u pacjentów z AF przyjmujących leki przeciwzakrzepowe ma więc dobra kontrola ciśnienia skurczowego. U pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem zaleca się leczenie zgodnie z obecnymi wytycznymi [489].

9.5.2. Uprzednio przebyte krwawienie

Wywiady dotyczące krwawień oraz obecność niedokrwiistości są ważnymi elementami oceny u wszystkich pacjentów otrzymujących OAC. Większość incydentów krwawień to krwawienia z przewodu pokarmowego. W porównaniu z warfaryną ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego było zwiększone podczas stosowania dabigatranu w dawce 150 mg 2 razy/dobę [396, 490], rivaroksabanu w dawce 20 mg raz na dobę [491] oraz edoksabanu w dawce 60 mg raz na dobę [321]. U pacjentów otrzymujących dabigatran w dawce 110 mg 2 razy/dobę [490] lub apiksaban w dawce 5 mg 2 razy/dobę [319] ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego było natomiast podobne jak podczas stosowania warfaryny. Najnowsze analizy obserwacyjne nie potwierdziły tych wyników, wskazując na mniejszy efekt [396, 492, 493]. U pacjentów, u których zidentyfikowano i wyeliminowano źródło krwawienia, można powrócić do OAC. Wydaje się, że



Rycina 9. Rozpoczynanie lub kontynuowanie leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF) po udarze mózgu lub przemijającym ataku niedokrwiennym (TIA). To podejście jest oparte na opinii ekspertów, a nie danych z prospektywnych badań; CT — tomografia komputerowa; MRI — rezonans magnetyczny; NIHSS — *National Institutes of Health Stroke Severity Scale* (dostępna w internecie w języku angielskim pod adresem: http://www.strokecenter.org/wp-content/uploads/2011/08/NIH_Stroke_Scale.pdf); OAC — doustne leczenie przeciwzakrzepowe

dotyczy to również pacjentów po krwawieniu wewnątrzczaszkowym, gdy skorygowano u nich poddające się modyfikacji czynniki ryzyka krwawienia (np. źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze) [460, 484].

9.5.3. Chwiejne wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego oraz odpowiednie dawkowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych niebędących antagonistami witaminy K

Ważnym wskaźnikiem predykcyjnym poważnych krwawień jest TTR podczas stosowania VKA [432, 441, 494]. U pacjentów otrzymujących VKA zaleca się więc dążenie do INR w przedziale 2,0–3,0, utrzymywane dużego TTR (np. ≥ 70%) [494] oraz rozważenie zamiany na NOAC, jeżeli nie udaje się utrzymać dużego TTR [444]. Dawkowanie NOAC powinno

być zgodne z kryteriami zmniejszania dawki ocenianymi w próbach klinicznych, z uwzględnieniem czynności nerek, wieku i masy ciała. Wydaje się, że zasadnicze znaczenie dla osiągnięcia tego celu ma odpowiednie informowanie i wzmacnianie świadomości pacjentów, najlepiej realizowane w ramach zintegrowanej opieki nad pacjentami z AF.

9.5.4. Nadużywanie alkoholu

Nadużywanie alkoholu jest czynnikiem ryzyka krwawień u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo [384], co zależy od niedostatecznego przestrzegania zaleceń terapeutycznych, obecności choroby wątroby, występowania krwawień z żyłaków oraz ryzyka poważnych urazów. Takie czynniki, jak ciężkie nadużywanie alkoholu oraz zwyczaj okresowego spożywania dużych ilości alkoholu w krótkim czasie, powinny być korygowane u pacjentów kwalifikujących się do OAC.

Zalecenia dotyczące wtórnej prewencji udaru mózgu

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U pacjentów z AF nie zaleca się leczenia przeciwzakrzepowego za pomocą heparyny niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej bezpośrednio po udarze niedokrwinnym	III (szkodliwość)	A	[477]
U pacjentów, u których w trakcie leczenia przeciwzakrzepowego wystąpił TIA lub udar mózgu, należy ocenić i zoptymalizować przestrzeganie zaleceń terapeutycznych	IIa	C	
U pacjentów, u których w trakcie leczenia przeciwzakrzepowego wystąpił umiarkowany lub ciężki udar mózgu, leczenie przeciwzakrzepowe należy przerwać na 3–12 dni i dokonać wielodyscyplinarnej oceny ryzyka udaru i krwawienia	IIa	C	
U pacjentów z AF, u których wystąpił udar mózgu, należy rozważyć stosowanie ASA w ramach wtórnej prewencji udaru do czasu rozpoczęcia lub ponownego zastosowania doustnego leczenia przeciwzakrzepowego	IIa	B	[485]
Nie zaleca się systemowej trombolizy za pomocą rtPA, jeżeli INR wynosi > 1,7 (lub, u pacjentów leczonych dabigatranem, APTT jest poza zakresem wartości prawidłowych)	III (szkodliwość)	C	[472, 474]
Zaleca się NOAC jako preferowane w stosunku do VKA lub ASA u pacjentów z AF po przebytych udarach mózgu	I	B	[363, 482]
Po TIA lub udarze mózgu nie zaleca się łączenia doustnego leczenia przeciwzakrzepowego z terapią przeciwplatekową	III (szkodliwość)	B	486
Po krwawieniu wewnątrzczaszkowym doustne leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z AF można rozpocząć ponownie po 4–8 tygodniach, pod warunkiem że zastosowano terapię bądź uzyskano kontrolę przyczyny krwawienia lub odpowiedniego czynnika ryzyka	IIb	B	[483, 484, 487]

AF — migotanie przedsionków; APTT — czas częściowej trombolizy po aktywacji; ASA — kwas acetylosalicylowy; INR — międzynarodowy wspólny czynnik znormalizowany (czasu protrombinowego); NOAC — doustny lek przeciwzakrzepowy niebędący antagonistą witaminy K; rtPA — rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu; TIA — przemijający atak niedokrwiny; VKA — antagonisty witaminy K

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

9.5.5. Upadki i ośpienie

Upadki i ośpienie wiążą się ze zwiększeniem umieralności wśród pacjentów z AF [495], natomiast nie ma dowodów na to, że te stany istotnie zwiększają ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego [495, 496]. Z leczenia przeciwzakrzepowego należy więc rezygnować jedynie u pacjentów z ciężkimi niekontrolowanymi upadkami (np. padaczka lub zaawansowany zanik wielonarządowy z upadkami do tyłu) oraz u wybranych pacjentów z ośpieniem, jeżeli nie można zapewnić odpowiedniego nadzoru opiekuna nad prowadzonym leczeniem.

9.5.6. Badania genetyczne

Oprócz interakcji z pokarmem i lekami na metabolizm VKA wpływają również liczne warianty genetyczne [497]. Systematyczne wykorzystywanie informacji genetycznych w celu modyfikowania dawki VKA oceniono w kilku kontrolowanych badaniach klinicznych [498–500]. Badania genetyczne wywierają niewielki wpływ na TTR lub ryzyko krwawienia podczas stosowania warfaryny i obecnie nie zaleca się ich wykorzystywania w praktyce klinicznej [501].

9.5.7. Leczenie pomostowe w okresach bez doustnego leczenia przeciwzakrzepowego

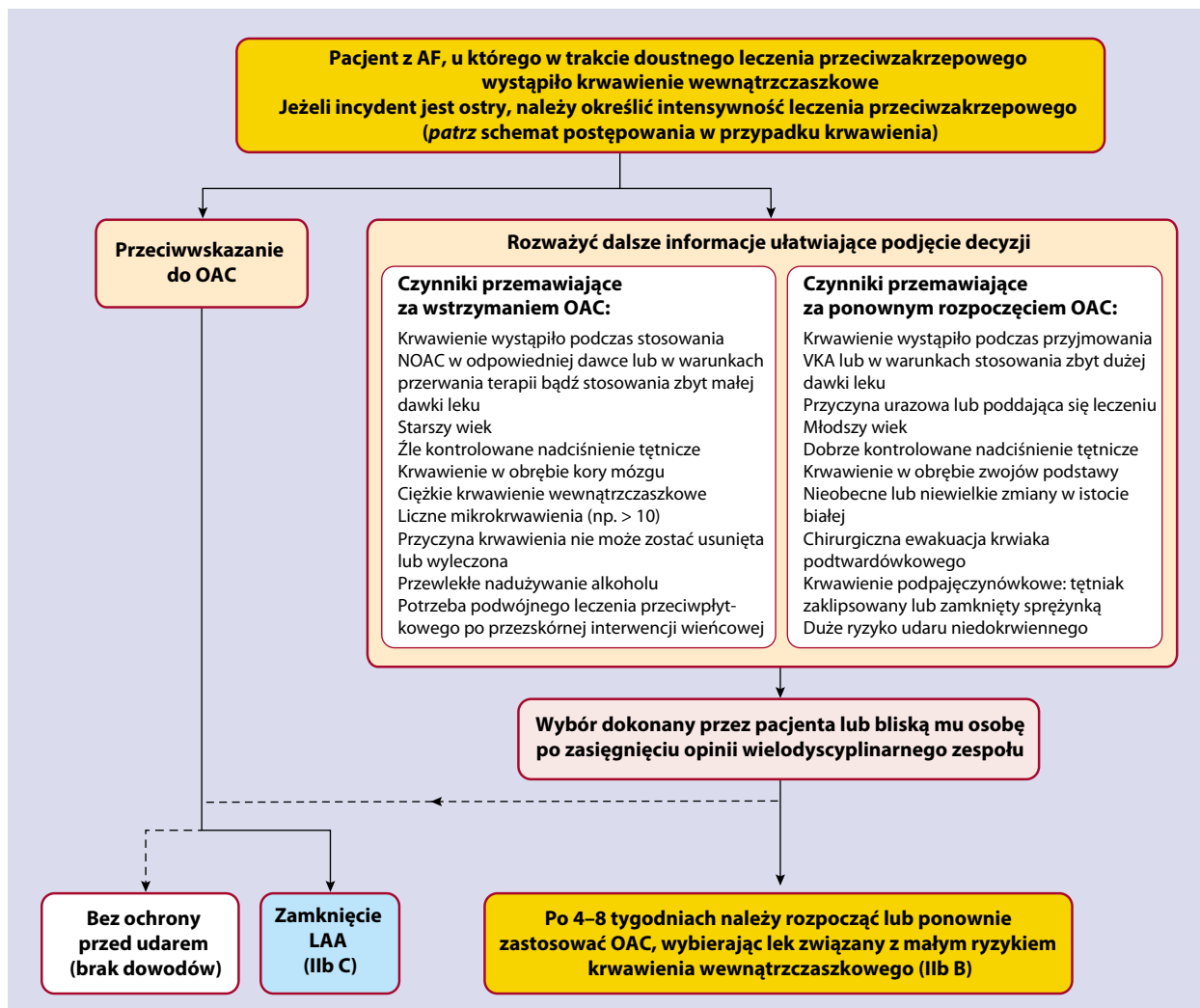
Większość interwencji sercowo-naczyniowych (np. przeszczepienie wieńcowe (PCI) lub wszczepienie stymu-

latora] można wykonywać bezpiecznie bez przerywania OAC. Kiedy wymagane jest przerwanie OAC, leczenie pomostowe nie wydaje się korzystne, z wyjątkiem pacjentów z mechanicznymi protezami zastawek serca. W randomizowanej próbie klinicznej u 1884 pacjentów z AF przerwanie leczenia przeciwzakrzepowego było nie gorsze niż leczenie pomostowe heparyną pod względem występowania tętnicznych incydentów zakrzepowo-zatorowych (częstość występowania, odpowiednio, 0,4% i 0,3%), natomiast wiązało się z mniejszym ryzykiem poważnych krwawień (odpowiednio 1,3% i 3,2%) [502]. W celu zapobiegania udarom mózgu przerwy w OAC powinny być jednak minimalizowane.

9.6. POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU INCYDENTÓW KRWAWIEŃ U PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW LEZONYCH PRZECIWKAKRZEPOWO

9.6.1. Postępowanie w przypadku drobnych, umiarkowanych i ciężkich krwawień

Ogólna ocena leczonego przeciwzakrzepowo pacjenta z AF, u którego wystąpił incydent krwawienia, powinna obejmować ocenę miejsca, początku i ciężkości krwawienia, momentu ostatniego przyjęcia OAC i innych leków przeciwzakrzepowych, a także innych czynników wpływających na ryzyko krwawienia, takich jak CKD, nadużywanie alkoholu

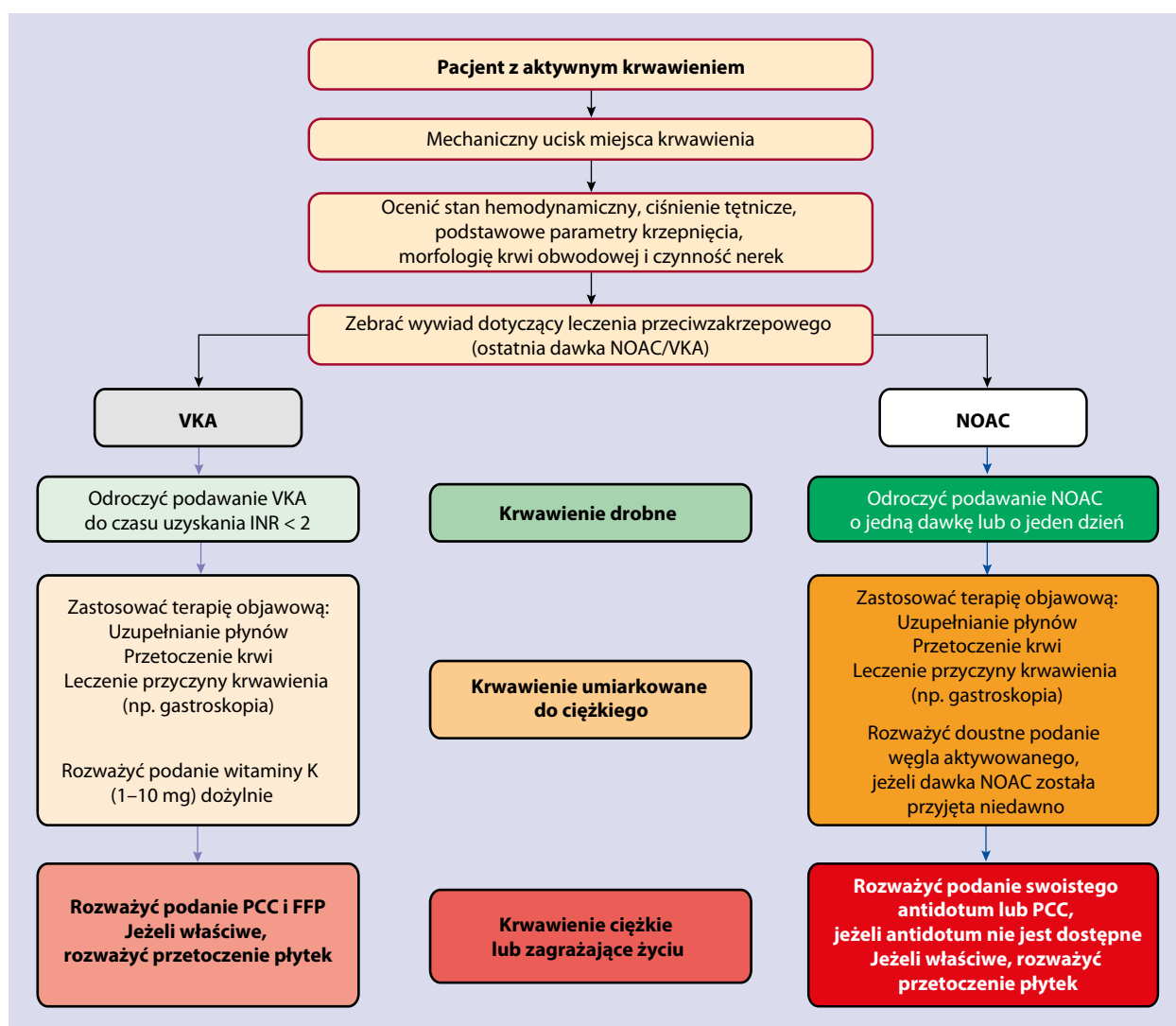


Rycina 10. Rozpoczynanie lub powrót do leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF) po krwawieniu wewnątrzczaszkowym. To podejście opiera się na opinii ekspertów i danych z badań retrospektywnych. U wszystkich pacjentów przed leczeniem konieczna jest ocena przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów (specjalista leczenia udaru mózgu/neurolog, kardiolog, neuro-radiolog i neurochirurg); LAA — uszko lewego przedsionka; NOAC — doustny lek przeciwzakrzepowy niebędący antagonistą witaminy K; OAC — doustne leczenie przeciwzakrzepowe; VKA — antagonistą witaminy K

oraz inne przyjmowane leki. Badania laboratoryjne powinny obejmować hemoglobinę, hematokryt, liczbę płytek, czynność nerek, a u pacjentów leczonych VKA — czas protrombinowy, APTT i INR. Testy czynności układu krzepnięcia nie dostarczają zbyt wielu informacji u pacjentów otrzymujących NOAC, z wyjątkiem APTT w przypadku dabigatranu. Istnieją jednak bardziej swoiste testy układu krzepnięcia, takie jak czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu (*Hemoclot*) w odniesieniu do dabigatranu oraz kalibrowane ilościowe oznaczenia czynnika Xa w przypadku inhibitorów czynnika Xa [503]. Te testy nie zawsze są jednak łatwo dostępne i często nie są potrzebne, gdy leczy się krwawienie [504].

Proponuje się prosty schemat leczenia incydentów krwawień u pacjentów otrzymujących OAC (ryc. 11). W przypadku drobnych krwawień należy stosować leczenie podtrzymujące,

takie jak mechaniczny ucisk lub drobny zabieg chirurgiczny w celu uzyskania hemostazy. U pacjentów otrzymujących VKA można opóźnić podanie następnej dawki leku. Z kolei NOAC charakteryzują się krótkim okresem półtrwania w osoczu, wynoszącym w przybliżeniu 12 h, i można oczekiwać poprawy hemostazy w ciągu 12–24 h od opóźnienia lub pominięcia dawki. Leczenie umiarkowanych krwawień może wymagać przetoczenia krwi i uzupełnienia płynów. Należy niezwłocznie przeprowadzić swoiste procedury diagnostyczne i terapeutyczne ukierunkowane na przyczynę krwawienia (np. gastroscopia). Jeżeli NOAC został przyjęty niedawno (w ciągu < 2–4 h), to dalszą ekspozycję na tę dawkę leku zmniejszy podanie węgla aktywowanego i/lub płukanie żołądka. Dializa usuwa z organizmu dabigatran, natomiast jest mniej skuteczna w przypadku pozostałych NOAC.



Rycina 11. Leczenie aktywnego krwawienia u pacjentów stosujących leczenie przeciwzakrzepowe. Instytucje powinny dysponować uzgodnionym protokołem postępowania w takich sytuacjach; FFP — świeżo mrożone osocze; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany (czasu protrombinowego); NOAC — doustny lek przeciwzakrzepowy niebędący antagonistą witaminy K; PCC — koncentrat czynników zespołu protrombiny; VKA — antagonistą witaminy K

Natychmiastowe odwrócenie działania przeciwzakrzepowego jest wskazane, jeśli krwawienie jest ciężkie lub zagraża życiu. W każdym ośrodku należy uzgodnić procedurę postępowania w przypadku krwawień zagrażających życiu, która powinna zostać udokumentowana i być zawsze dostępna w celu zapewnienia odpowiedniego początkowego postępowania. W przypadku VKA podanie świeżo mrożonego osocza przywraca prawidłową czynność układu krzepnięcia szybciej niż witamina K, a jeszcze szybsze odwrócenie zaburzeń krzepnięcia umożliwiają koncentraty czynników zespołu protrombiny [505]. Dane z rejestrów wskazują, że skojarzone podanie osocza i koncentratu czynników zespołu protrombiny wiąże się z najmniejszą śmiertelnością po krwawieniu wewnątrzczaszkowym podczas stosowania VKA z $\text{INR} \geq 1,3$ [506]. W wieloośrodkowej randomizowanej próbie klinicznej, obejmującej 188 pacjentów, koncentraty 4 czynników zespołu protrombiny pozwoliły na osiągnięcie szybszej normalizacji INR i skutecznej hemostazy niż osocze u pacjentów poddawanych pilnym zabiegom chirurgicznym i inwazyjnym [507].

Podanie koncentratów czynników zespołu protrombiny można również rozważyć w przypadku ciężkiego krwawienia w trakcie stosowania NOAC, jeżeli swoiste antidotum nie jest dostępne.

Trwają prace nad kilkoma antidotami w stosunku do NOAC. Idarucizumab [zarejestrowany w 2015 r. przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) i Europejską Agencję Leków (EMA)] jest klinicznie dostępnym fragmentem humanizowanego przeciwciała, który wiąże dabigatran i powoduje szybkie, zależne od dawki, odwrócenie jego działania bez nadmiernego wzrostu krzepliwości ani wytwarzania trombin [475]. Andeksanet alfa, zmodyfikowany rekombinowany

Zalecenia dotyczące postępowania w związku z krwawieniami

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U pacjentów z nadciśnieniem poddanych leczeniu przeciwzakrzepowemu należy rozważyć optymalizację kontroli ciśnienia tętniczego w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia	IIa	B	[511]
Jeżeli stosuje się dabigatran, u pacjentów w wieku > 75 lat można rozważyć zmniejszoną dawkę (110 mg dwa razy dziennie) w celu redukcji ryzyka krwawienia	IIb	B	[490]
U pacjentów z grupy dużego ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego należy preferować VKA lub inny preparat/dawkę NOAC niż dabigatran w dawce 150 mg dwa razy dziennie, riwaroksaban w dawce 20 mg raz dziennie lub edoksaban w dawce 60 mg dwa razy dziennie	IIa	B	[321, 396, 402, 405, 490, 492, 493, 512]
U wszystkich pacjentów z AF, u których rozważa się OAC, należy stosować poradnictwo i leczenie w celu unikania nadmiernego spożycia alkoholu	IIa	C	
Nie zaleca się badań genetycznych przed rozpoczęciem leczenia za pomocą VKA	III (brak korzyści)	B	[497]
Ponowne rozpoczęcie OAC po incydencie krwawienia powinno zostać rozważone u wszystkich kwalifikujących się do tego pacjentów przez wielodyscyplinarny zespół prowadzący terapię AF, z uwzględnieniem różnych leków przeciwzakrzepowych i interwencji w celu zapobiegania udarom, lepszego leczenia czynników, które przyczyniły się do krwawienia, a także ryzyka udaru	IIa	B	[460]
U pacjentów z AF i incydem ciężkiego aktywnego krwawienia zaleca się przerwanie OAC do czasu wyeliminowania przyczyny krwawienia	I	C	

AF — migotanie przedsionków; NOAC — doustny lek przeciwzakrzepowy niebędący antagonistą witaminy K; OAC — doustne leczenie przeciwzakrzepowe; VKA — antagonistą witaminy K

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

ludzki czynnik Xa pozbawiony aktywności enzymatycznej, odwraca przeciwzakrzepowe działanie inhibitorów czynnika Xa u zdrowych osób w ciągu minut od podania i przez czas trwania wlewu, z przemijającym wzrostem wskaźników aktywności zakrzepowej o niepewnym znaczeniu klinicznym [508]. Innym środkiem, nad którym trwają badania, jest ciraparantag (PER977), antidotum zaprojektowane w celu odwracania działania zarówno bezpośrednich inhibitorów trombiny, jak i inhibitorów czynnika Xa, a także pośredniego inhibitora — enoksaparyny [509]. Kliniczna użyteczność tych swoistych antidotów wymaga dalszej oceny.

9.6.2. **Doustne leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z migotaniem przedsionków zagrożonych wystąpieniem incydentu krwawienia**

Mimo że leczenie przeciwzakrzepowe powinno zostać przerwane w celu opanowania aktywnego krwawienia, to bezwzględne przeciwwskazania do długoterminowego OAC po epizodzie krwawienia są rzadkie. Jeżeli powodem przerwania OAC są kłopotliwe, ale mało groźne, krwawienia, to rozsądna jest zamiana jednego leku przeciwzakrzepowego na inny. Wiele przyczyn poważnych krwawień lub czynników wywołujących takie incydenty można leczyć lub wyeliminować, w tym źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, owrzodzenia trawienne oraz tętniaki wewnątrzczaszkowe. Ponowne rozpoczęcie leczenia przeciwzakrzepowego po incydencie

krwawienia jest często uzasadnione klinicznie [460, 510]. Trudne decyzje, w tym dotyczące przerwania i ponownego rozpoczęcia OAC, powinien podejmować wielodyscyplinarny zespół z uwzględnieniem oszacowanego ryzyka (ponownego) udaru i krwawienia, a także ryzyka krwawienia związanego ze stosowaniem różnych metod zapobiegania udarowi mózgu. U wybranych pacjentów alternatywnym rozwiązaniem może być wyłączenie lub zamknięcie LAA.

9.7. **SKOJARZONA TERAPIA DOUSTNYMI LEKAMI PRZECIWKAZKREPOWYMI I LEKAMI PRZECIWPŁYTKOWYMI**

Przeżyty zawał serca stwierdza się u około 15% pacjentów z AF uczestniczących we współczesnych próbach klinicznych [513] i rejestrach [514–516]. U 5–15% pacjentów z AF w którymś momencie ich życia będzie konieczne stentowanie. Ta sytuacja wymaga uważnego rozważenia leczenia przeciwkrzepliwego, z oceną bilansu ryzyka krwawienia i ryzyka udaru mózgu, a także ryzyka ostrego zespołu wieńcowego (ACS) [516]. Jednoczesne stosowanie OAC i leczenia przeciwplatekowego, a w szczególności potrójne leczenie przeciwkrzepliwie, zwiększa bezwzględne ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia [445, 517, 518]. W niedawnej metaanalizie obejmującej 30 866 pacjentów po niedawno przeżytym ACS oceniono efekty dołączenia NOAC do pojedynczego (4135 pacjentów) lub podwójnego (26 731 pacjentów) leczenia przeciwplatek-

Zalecenia dotyczące skojarzonej terapii doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i lekami przeciwplatetkowymi

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Po planowym stentowaniu tętnic wieńcowych z powodu stabilnej choroby wieńcowej u pacjentów z AF z grupy ryzyka udaru mózgu należy rozważyć skojarzone potrójne leczenie ASA, kłopidogrelem i doustnym lekiem przeciwzakrzepowym przez miesiąc w celu zapobiegania ponownym incydentom wieńcowym i incydentom niedokrwienia mózgu	IIa	B	[522, 524]
Po ACS z implantacją stentu u pacjentów z AF z grupy ryzyka udaru mózgu należy rozważyć skojarzone potrójne leczenie ASA, kłopidogrelem i doustnym lekiem przeciwzakrzepowym przez 1–6 miesięcy w celu zapobiegania ponownym incydentom wieńcowym i incydentom niedokrwienia mózgu	IIa	C	[520]
Po ACS bez implantacji stentu u pacjentów z AF z grupy ryzyka udaru mózgu należy rozważyć podwójne leczenie doustnym lekiem przeciwzakrzepowym i ASA lub kłopidogrelem przez okres do 12 miesięcy w celu zapobiegania ponownym incydentom wieńcowym i incydentom niedokrwienia mózgu	IIa	C	
Czas trwania okresu skojarzonego leczenia przeciwkrzepliwego, a zwłaszcza terapii potrójnej, powinien być ograniczony, z uwzględnieniem oszacowanego ryzyka ponownych incydentów wieńcowych i krwawień	IIa	B	[520]
Podwójne leczenie dowolnym doustnym lekiem przeciwzakrzepowym i kłopidogrelem w dawce 75 mg dziennie można rozważyć u wybranych pacjentów jako postępowanie alternatywne w stosunku do początkowej terapii potrójnej	IIb	C	[524, 525]

ACS — ostry zespół wieńcowy; AF — migotanie przedsionków; ASA — kwas acetylosalicylowy

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

wego [519]. Dołączenie NOAC zwiększyło ryzyko krwawienia o 79–134%, natomiast spowodowało jedynie marginalne zmniejszenie ryzyka ponownego incydentu niedokrwiennego u pacjentów bez AF. U pacjentów z AF i stabilną CAD, bez ACS i/lub interwencji wieńcowej w ciągu poprzedzających 12 miesięcy, zaleca się OAC w monoterapii, a nie skojarzoną terapię lekami przeciwplatetkowymi. U pacjentów leczonych z powodu ACS, a także pacjentów, którym wszczepiono stent wieńcowy, uzasadnione wydaje się krótkoterminowe potrójne leczenie skojarzone obejmujące OAC, kłopidogrel i ASA (ryc. 12).

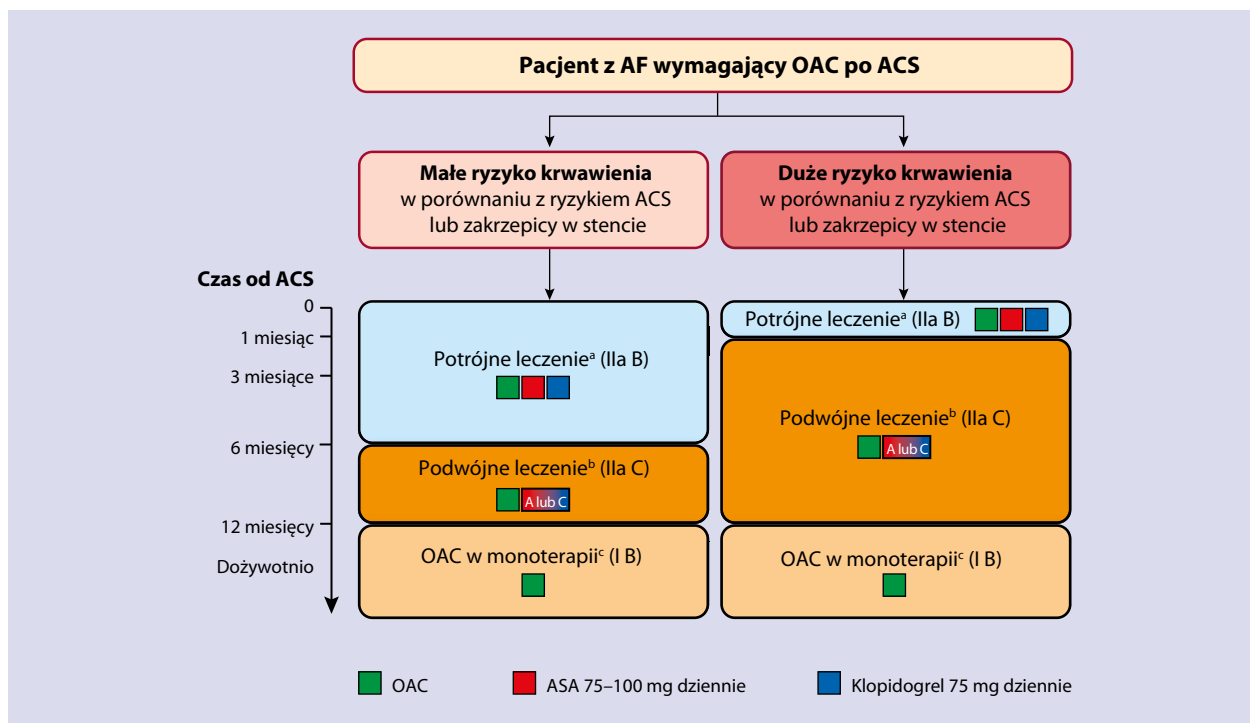
9.7.1. Leczenie przeciwkrzepliwie po ostrych zespołach wieńcowych i przezskórnych interwencjach wieńcowych u pacjentów wymagających doustnego leczenia przeciwzakrzepowego

Optymalne skojarzone leczenie przeciwkrzepliwie oraz długość okresu leczenia skojarzonego u pacjentów z AF poddawanych PCI nie są znane, ale utrzymywanie się ryzyka krwawienia wskazuje, że taki okres powinien być krótki. Stanowisko ekspertów [520], przeanalizowane i ponownie rozważone przez grupę roboczą autorów niniejszych wytycznych, wskazuje na następujące zasady postępowania: u pacjentów z AF z grupy ryzyka udaru mózgu, pacjentów z zastawkami mechanicznymi oraz pacjentów po niedawnej lub nawracającej zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej należy kontynuować OAC podczas stentowania oraz po nim. Zasadniczo zaleca się krótki okres potrójnego lecze-

nia (OAC, ASA, kłopidogrel), a następnie okres podwójnego leczenia (OAC oraz 1 lek przeciwplatetkowy) (ryc. 13). Kiedy stosuje się NOAC, eksperci zalecają rozważenie najmniejszej dawki skutecznej w zapobieganiu udarom mózgu w AF. Zmniejszenie dawki poniżej zaaprobowanego dawkowania zbadanego w próbach klinicznych III fazy (patrz tab. 13) nie jest obecnie zalecane i czeka na ocenę w trwających kontrolowanych próbach klinicznych. Nie zaleca się połączenia ASA, kłopidogrelu i małej dawki rivaroksabanu (2,5 mg 2 ×/d.) w celu zapobiegania udarom mózgu w AF [521].

Należy unikać stosowania prasugrelu lub tikagreloru w ramach potrójnego leczenia, chyba że występuje jednoznaczna potrzeba podawania tych leków (np. zakrzepica w stencie w trakcie stosowania ASA z kłopidogrelem), biorąc pod uwagę brak dowodów oraz większe ryzyko poważnych krwawień w porównaniu z podawaniem kłopidogrelu [522, 523]. Trwające próby kliniczne dostarczą w przyszłości informacji na temat takiego leczenia skojarzonego.

Rezygnację z podawania ASA z pozostawieniem leczenia kłopidogrelem i OAC oceniano w badaniu *What is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting* (WOEST), w którym 573 pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo i poddawanych PCI (w tym 70% pacjentów z AF) przypisano losowo do podwójnego leczenia OAC i kłopidogrelem (w dawce 75 mg 1 ×/d.) lub potrójnego leczenia OAC, kłopidogrelem i ASA [524]. Częstość występowania krwawień była mniejsza w grupie poddanej podwójnemu leczeniu niż w grupie objętej potrójnym leczeniem, co wynikało z mniejszej liczby incy-



Rycina 12. Leczenie przeciwkrzepliwie po ostrym zespole wieńcowym (ACS) u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF) wymagających leczenia przeciwkrzepliwego; ASA — kwas acetylosalicylowy; OAC — doustne leczenie przeciwkrzepliwie (za pomocą antagonisty witaminy K lub doustnego leku przeciwkrzepliwego niebędącego antagonistą witaminy K)

^aU wybranych pacjentów można rozważyć podwójne leczenie obejmujące OAC i ASA lub kłopidogrel, zwłaszcza jeżeli nie zastosowano stentu lub od incydentu wieńcowego upłynął już dłuższy czas

^bOAC i jeden lek przeciwkrzepliwie

^cPodwójne leczenie obejmujące OAC i jeden lek przeciwkrzepliwie (ASA lub kłopidogrel) można rozważyć u wybranych pacjentów z grupy dużego ryzyka incydentu wieńcowego

dentów drobnych krwawień. Częstość zawałów serca, udarów mózgu, ponownej rewaskularyzacji tego samego naczynia oraz zakrzepicy w stencie nie różniła się (przy czym liczba incydentów była mała), natomiast umieralność ogólna po roku była mniejsza w grupie poddanej podwójnemu leczeniu (2,5% vs. 6,4% w grupie objętej potrójnym leczeniem). Mimo że ta próba kliniczna była zbyt mała, by można było ocenić wieńcowe wyniki leczenia, to podwójne leczenie obejmujące OAC i kłopidogrel może się w przyszłości okazać postępowaniem alternatywnym w stosunku do potrójnego leczenia u pacjentów z AF oraz ACS i/lub poddawanych interwencji wieńcowej [525].

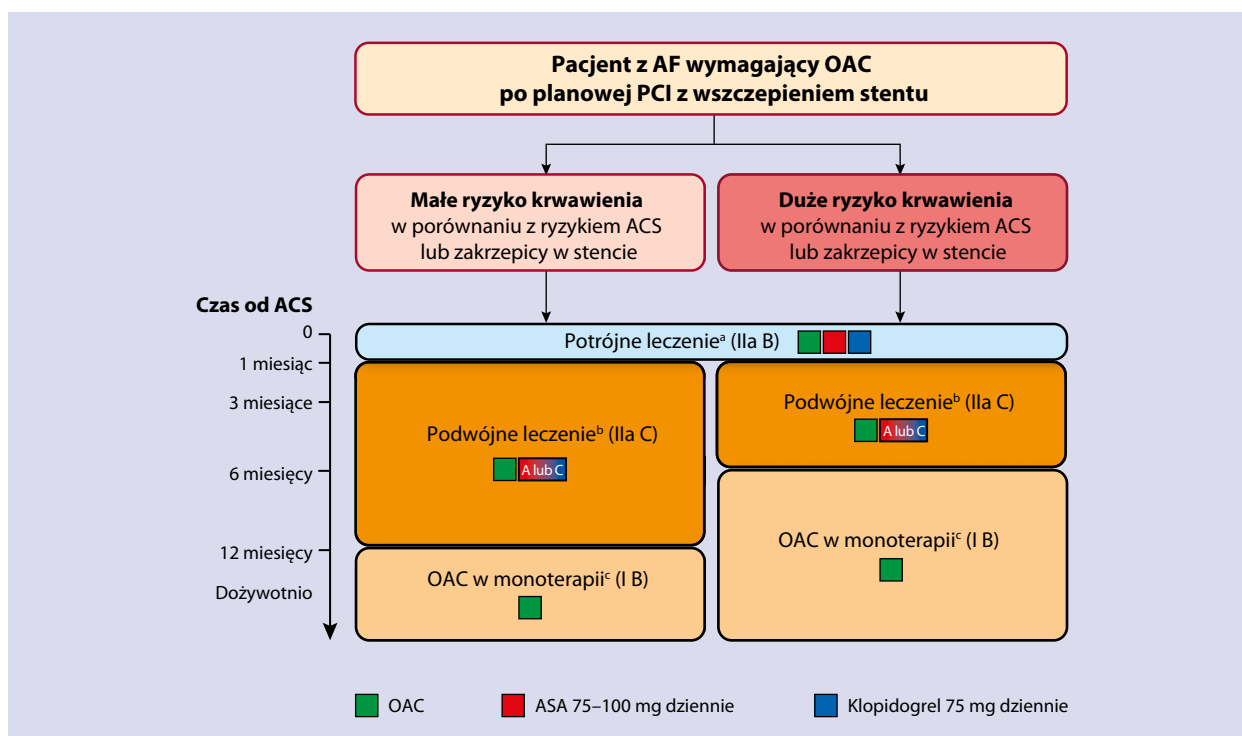
10. Leczenie w celu kontroli częstości rytmu komór w obrębie migotania przedsionków

Kontrola częstości rytmu komór jest integralną częścią postępowania u pacjentów z AF. Często wystarcza, by zmniejszyć objawy związane z AF. W porównaniu z prewencją

udaru mózgu i kontrolą rytmu serca jest dostępnych bardzo niewiele mocnych dowodów, które dostarczyłyby informacji na temat najlepszego sposobu oraz intensywności leczenia w celu kontroli częstości rytmu komór, a większość danych pochodzi z krótkoterminowych krzyżowych prób klinicznych oraz badań obserwacyjnych [41, 526–528]. Farmakologiczną kontrolę częstości rytmu komór — zarówno doraźnie, jak i długoterminowo — można uzyskać za pomocą beta-adrenolityków, digoksyny, antagonistów wapnia, diltiazemu i werapamilu, a także leczenia skojarzonego (tab. 15). Niektóre leki antyarytmiczne również mogą zwalniać czynność komór (amiodaron, dronedaron, sotalol oraz w pewnym stopniu propafenon), ale powinno się je stosować tylko u pacjentów wymagających kontroli rytmu serca (patrz rozdz. 11).

10.1. DORAŻNA KONTROLA CZĘSTOŚCI RYTMU KOMÓR

W przypadku nowego wystąpienia AF pacjenci często potrzebują kontroli częstości rytmu komór. Lekarze powinni oceniać dodatkowe przyczyny mogące leżeć u podłoża przyspieszenia czynności komór, takie jak zakażenie, zaburzenia endokrynologiczne, niedokrwistość i zatorowość



Rycina 13. Leczenie przeciwkrzepliwe po planowej przeszłornej interwencji wieńcowej (PCI) u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF) wymagających leczenia przeciwzakrzepowego; ACS — ostry zespół wieńcowy, ASA — kwas acetylosalicylowy; OAC — doustne leczenie przeciwzakrzepowe (za pomocą antagonisty witaminy K lub doustnego leku przeciwzakrzepowego niebędącego antagonistą witaminy K)

^aU wybranych pacjentów można rozważyć potrójne leczenie obejmujące OAC i ASA lub klopido

^bOAC i jeden lek przeciwkrzepliwy

^cPodwójne leczenie obejmujące OAC i jeden lek przeciwkrzepliwy (ASA lub klopido) można rozważyć u wybranych pacjentów z grupy dużego ryzyka incydentu wieńcowego

płucna. W celu doraźnej kontroli częstości rytmu komór beta-adrenolityki oraz diltiazem/werapamil są preferowane w stosunku do digoksyny ze względu na ich szybki początek działania oraz skuteczność w stanach zwiększonej aktywności współczulnej [528–532]. Wybór leku (tab. 15) i docelowa częstość rytmu komór będą zależą od charakterystyki pacjenta, objawów, LVEF oraz parametrów hemodynamicznych, ale początkowo dopuszczalne wydaje się mniej rygorystyczne podejście do kontroli częstości rytmu komór. Konieczne może być leczenie skojarzone (ryc. 14). U pacjentów z HFrEF należy stosować beta-adrenolityki, preparaty naporstnicy (digoksynę lub digitoksynę) bądź ich skojarzenia [218, 533], ponieważ diltiazem i werapamil mogą wywierać ujemne działanie inotropowe u pacjentów z LVEF < 40% [222, 534, 535]. U pacjentów w krytycznie ciężkim stanie oraz tych ze znacznie zaburzoną czynnością skurczową lewej komory można stosować amiodaron dożylnie, jeżeli zbyt szybka czynność komór prowadzi do niestabilności hemodynamicznej [536–538]. U pacjentów w niestabilnym stanie klinicznym należy rozważyć pilną kardiowersję (patrz rozdz. 11.2).

10.2. DŁUGOTERMINOWA FARMAKOLOGICZNA KONTROLA CZĘSTOŚCI RYTMU KOMÓR

10.2.1. Beta-adrenolityki

Beta-adrenolityk w monoterapii często jest lekiem pierwszego rzutu w celu kontroli częstości rytmu komór [539], co opiera się głównie na obserwacjach lepszej doraźnej kontroli częstości rytmu komór w porównaniu z digoksyną. Co ciekawe, u pacjentów z AF nie obserwuje się prognostycznych korzyści ze stosowania beta-adrenolityków stwierdzanych u pacjentów z HFrEF z rytmem zatokowym. W metaanalizie indywidualnych danych pacjentów uzyskanych w RCT beta-adrenolityki nie zmniejszały umieralności ogólnej w porównaniu z placebo u pacjentów z AF na początku obserwacji (HR 0,97; 95% CI 0,83–1,14; $p = 0,73$), natomiast u pacjentów z rytmem zatokowym stwierdzono wyraźną korzyść (HR 0,73; 95% CI 0,67–0,80; $p < 0,001$) [23]. W tej analizie, która objęła 3066 uczestników z HFrEF i AF, uzyskano zgodne wyniki we wszystkich podgrupach i w odniesieniu do wszystkich ocenianych wyników leczenia, bez niejednorodności między 10 uwzględnionymi RCT ($I^2 = 0\%$). Mimo tego braku korzyści prognostycznych w HFrEF grupa robocza autorów

Tabela 15. Leczenie w celu kontroli częstości rytmu komór w obrębie migotania przedsionków

Leczenie	Doraźna kontrola częstości rytmu komór za pomocą leków dożylnych	Długoterminowa kontrola częstości rytmu komór za pomocą leków doustnych	Profil działań niepożądanych	Uwagi
beta-adrenolityki^a				
bisoprolol	Niedostępny	1,25–20 mg raz dziennie lub w dawkach podzielonych	Do najczęściej zgłaszanych objawów ubocznych należą: senność, ból głowy, obrzęki obwodowe, objawy ze strony górnych dróg oddechowych, podrażnienie przewodu pokarmowego i zawroty głowy. Do działań niepożądanych należą: bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy i spadek ciśnienia tętniczego	Bronchospazm występuje rzadko — w astmie zaleca się leki beta ₂ -selektywne (należy unikać karwedilolu). Przeciwwskazane w ostrej niewydolności serca i u pacjentów z ciężkim bronchospazmem w wywiadach
karwedilol	Niedostępny	3,125–50 mg dwa raz dziennie		
metoprolol	Bolus 2,5–10 mg <i>i.v.</i> (w razie potrzeby powtarzany)	Łączna dawka dobową 100–200 mg (w zależności od preparatu)		
nebiwolol	Niedostępny	2,5–10 mg raz dziennie lub w dawkach podzielonych		
esmolol	Bolus 0,5 mg <i>i.v.</i> w ciągu 1 min, następnie 0,05–0,25 µg/kg/min			
antagoniści wapnia				
diltiazem	Bolus 15–25 mg <i>i.v.</i> (w razie potrzeby powtarzany)	60 mg trzy razy dziennie do łącznej dawki dobowej 360 mg (120–360 mg raz dziennie w postaci preparatu o zmodyfikowanym uwalnianiu)	Do najczęściej zgłaszanych objawów ubocznych należą: zawroty głowy, ogólne złe samopoczucie, senność, ból głowy, uderzenia gorąca, podrażnienie przewodu pokarmowego i obrzęki. Do działań niepożądanych należą: bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy i spadek ciśnienia tętniczego (możliwy długotrwały spadek ciśnienia tętniczego w przypadku stosowania werapamilu)	Stosować ostrożnie w połączeniu z beta-adrenolitykami. Zmniejszać dawkę w przypadku upośledzenia czynności wątroby i rozpoczynać od mniejszej dawki w przypadku upośledzenia czynności nerek. Przeciwwskazane w niewydolności lewej komory z zastojem w krążeniu płucnym lub frakcją wyrzutową lewej komory < 40%
werapamil	Bolus 2,5–10 mg <i>i.v.</i> (w razie potrzeby powtarzany)	40–120 mg trzy razy dziennie (120–480 mg raz dziennie w postaci preparatu o zmodyfikowanym uwalnianiu)		
glikozydy naporstnicy				
digoksyna	Bolus 0,5 mg <i>i.v.</i> (0,75–1,5 mg w ciągu 24 h w dawkach podzielonych)	Dawka dobową 0,0625–0,25 mg	Do najczęściej zgłaszanych objawów ubocznych należą: podrażnienie przewodu pokarmowego, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, ból głowy i wysypka. W przypadku zatrucia (stężenie w surowicy > 2 ng/ml) digoksyna działa proarytmicznie i może nasilać niewydolność serca, zwłaszcza w przypadku współistniejącej hipokaliemii	Duże stężenie w osoczu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu. Skontrolować czynność nerek przed rozpoczęciem leczenia i zmodyfikować dawkę u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Przeciwwskazane u osób z drogą dodatkową, częstoskurczem komorowym lub kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu
digitoksyna	Bolus 0,4–0,6 mg <i>i.v.</i>	Dawka dobową 0,05–0,3 mg		
Szczególne wskazania				
amidaron	300 mg <i>i.v.</i> w 250 ml 5% glukozy w ciągu 30–60 min (preferowane podawanie przez wkłucie centralne) ^b	200 mg dziennie	Spadek ciśnienia tętniczego, bradykardia, zawroty głowy, wydłużenie odstępu QT, toksyczne działanie na płuca, przebarwienia skóry, dysfunkcja tarczycy, złogi w rogówce i reakcja skórna z wynacznieniem	Proponowany jako uzupełniający lek u pacjentów, u których nie można uzyskać odpowiedniej kontroli częstości rytmu komór podczas terapii skojarzonej

i.v. — dożylnie

^aDostępne są również inne beta-adrenolityki, ale nie zaleca się ich stosowania w ramach terapii w celu kontroli częstości rytmu komór w obrębie migotania przedsionków. Należą do nich atenolol (25–100 mg raz dziennie z krótkim biologicznym czasem półtrwania), propranolol (nieselektywny, doraźnie 1 mg w ciągu 1 min, powtarzać do dawki 3 mg w odstępach 2 min, długoterminowo 10–40 mg trzy razy dziennie) oraz labetalol (nieselektywny, doraźnie 1–2 mg/min)

^bJeżeli konieczne jest dalsze podawanie, kontynuować w dawce 900 mg *i.v.* w ciągu 24 h w 500–1000 ml poprzez wkłucie do żyły centralnej

niniejszych wytycznych wciąż uważa beta-adrenolityki za użyteczne leki pierwszego rzutu w celu kontroli częstości rytmu komór w wszystkich pacjentów z AF, biorąc pod uwagę potencjał poprawy objawowej i czynnościowej wynikający z kontroli częstości rytmu komór, niestwierdzenie szkodliwości w opublikowanych badaniach, a także dobry profil tolerancji u pacjentów w każdym wieku, zarówno z rytmem zatokowym, jak i AF [23, 540].

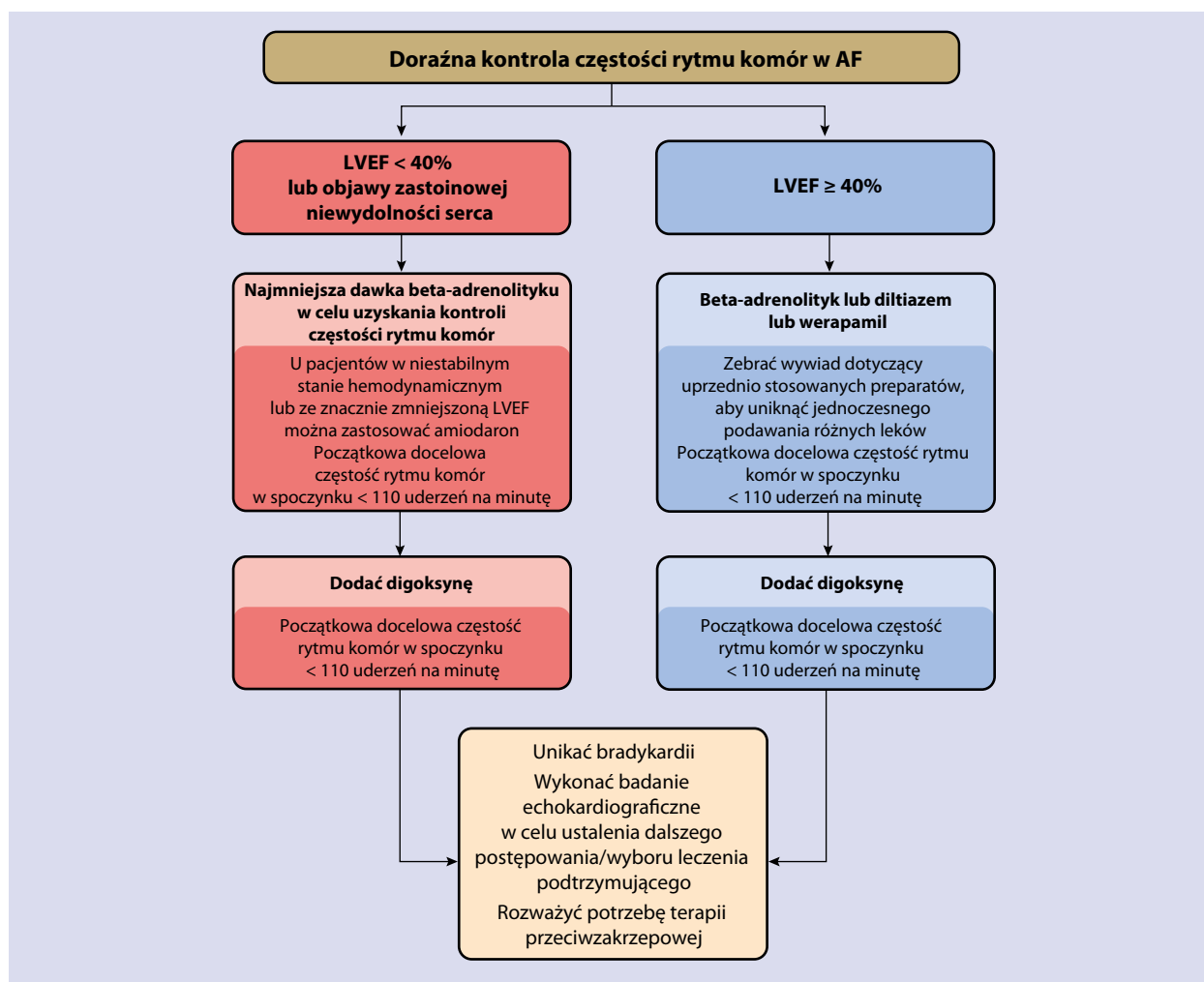
10.2.2. Antagoniści wapnia niebędący pochodnymi dihydropirydyny

Werapamil i diltiazem umożliwiają zadowalającą kontrolę częstości rytmu komór u pacjentów z AF [541]. Ze względu

na ujemne działanie inotropowe należy ich unikać u pacjentów z HFrEF [222, 534, 535]. Werapamil i diltiazem mogą zmniejszać objawy związane z arytmia [526] w porównaniu z beta-adrenolitykami, które w jednej małej próbie klinicznej u pacjentów z grupy małego ryzyka z zachowaną LVEF ograniczały wydolność fizyczną i zwiększały stężenie peptydu natriuretycznego typu B [542].

10.2.3. Naporstnica

Glikozydy nasercowe, takie jak digoksyna i digitoksyna, są stosowane od ponad 200 lat, choć w ostatnich 15 latach ich stosowanie stale się zmniejszało [543]. W randomizowanej próbie klinicznej *Digitalis Investigation Group* (DIG)



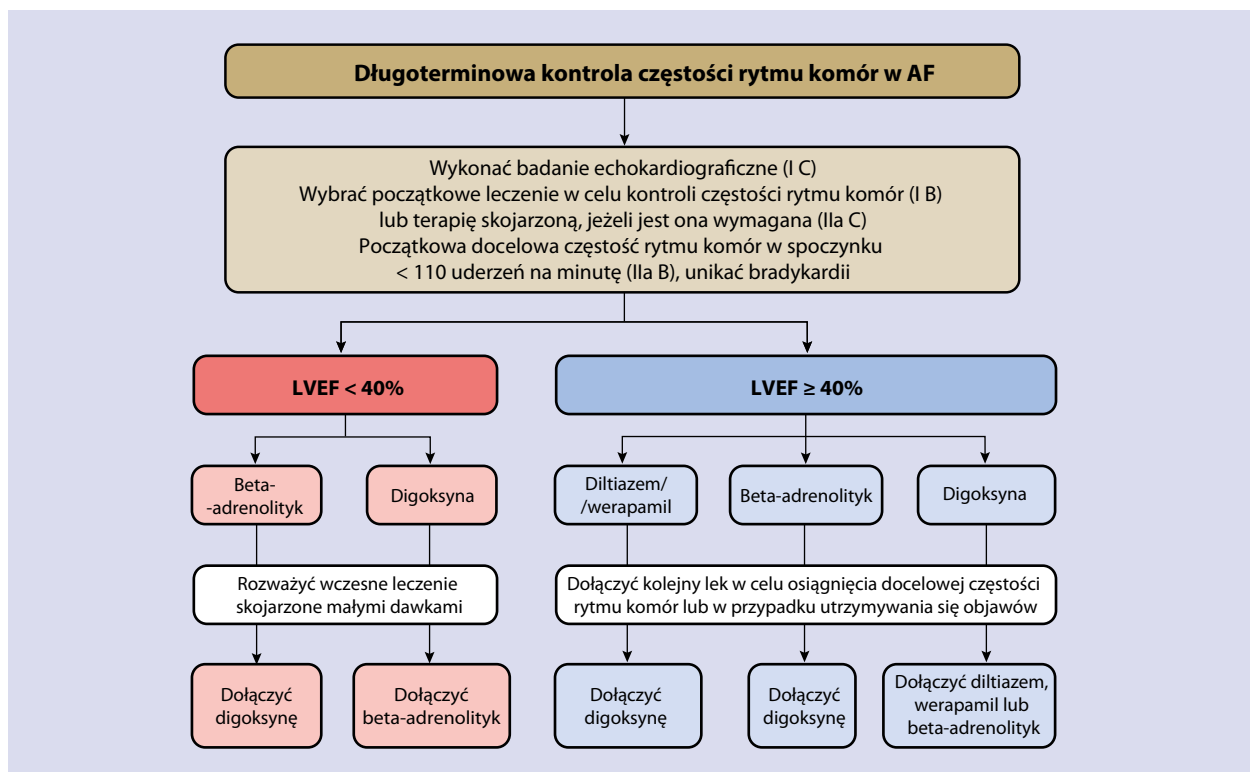
Rycina 14. Doraźna kontrola częstości rytmu komór u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF); LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory
Dawki leków — patrz tab. 15. Digoksyna może być stosowana zamiast digoksyny, jeżeli jest dostępna

digoksyna nie wpłynęła na umieralność w porównaniu z placebo u pacjentów z HFrEF i rytmem zatokowym (RR 0,99; 95% CI 0,91–1,07), natomiast spowodowała zmniejszenie częstości hospitalizacji (RR 0,72; 95% CI 0,66–0,79) [544, 545]. Nie przeprowadzono żadnych bezpośrednich porównawczych RCT, w których oceniono by digoksynę u pacjentów z AF [546]. W badaniach obserwacyjnych wiązano jej stosowanie ze zwiększoną umieralnością wśród pacjentów z AF [547–549], ale ten związek wynikał prawdopodobnie z błędów doboru i odmiennej charakterystyki pacjentów, którym przepisywano ten lek, a nie z rzeczywistej szkodliwości digoksyny [550–553], zwłaszcza dlatego, że digoksynę często stosuje się u cięższych chorych pacjentów [225]. W krzyżowej próbie klinicznej w celu oceny mechanizmów działania, przeprowadzonej w grupie 47 pacjentów z HFrEF i AF, nie stwierdzono różnic pod względem częstości rytmu komór, ciśnienia tętniczego, dystansu chodu i LVEF między leczonymi karwedilem a leczonymi digoksyną, choć podawanie beta-adrenolityku wiązało się z większym

stężeniem peptydu natriuretycznego typu B, to podczas skojarzonego leczenia karwedilem i digoksyną nastąpił wzrost LVEF, a odstawienie digoksyny spowodowało zmniejszenie LVEF [554]. Porównań z innymi lekami stosowanymi w celu kontroli częstości rytmu komór dokonano w małych, krótkoterminowych badaniach, w których nie stwierdzono różnic lub zaobserwowano jedynie marginalne różnice wydolności fizycznej, jakości życia lub LVEF w porównaniu ze stosowaniem digoksyny [526, 554–558]. Mniejsze dawki digoksyny ($\leq 250 \mu\text{g} \times 1 \times /\text{d.}$), które powodują uzyskane jej stężenia w surowicy w przedziale 0,5–0,9 ng/ml, mogą się wiązać z lepszym rokowaniem [225].

10.2.4. Amiodaron

Amiodaron może być użyteczny w celu kontroli częstości rytmu komór jako lek ostatniego rzutu. Szeroki zakres pozasercowych działań niepożądanych amiodaronu powoduje, że lek ten powinien być zarezerwowany dla pacjentów, u których leczenie skojarzone (np. beta-adrenolityk lub werapamil/dil-



Rycina 15. Długoterminowa kontrola częstości rytmu komór u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF); LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory. Dawki leków — patrz tab. 15. Digoksylna może być stosowana zamiast digoksylny, jeżeli jest dostępna

tiazem w połączeniu z digoksylną) nie pozwala na uzyskanie odpowiedniej kontroli częstości rytmu komór.

Podsumowując, różne leki są tak samo przydatne w celu kontroli częstości rytmu komór w AF. Wyboru beta-adrenolityku, diltiazemu/werapamilu, digoksylny lub leczenia skojarzonego należy dokonywać indywidualnie, biorąc pod uwagę charakterystykę i preferencje pacjenta. Wszystkie dostępne leki mogą wywoływać działania niepożądane i pacjenci powinni być początkowo leczeni małą dawką, którą następnie stopniowo się zwiększa w celu uzyskania poprawy objawowej. W praktyce uzyskanie częstości rytmu komór < 110/min będzie często wymagać leczenia skojarzonego (ryc. 15). Korzyści z różnych strategii kontroli częstości rytmu komór pod względem wpływu na objawy kliniczne, jakość życia oraz inne pośrednie wyniki leczenia są przedmiotem badań [559].

10.3. DOCELOWA CZĘSTOŚĆ RYTMU KOMÓR W MIGOTANIU PRZEDSIONKÓW

Optymalna docelowa częstość rytmu komór u pacjentów z AF nie jest ustalona. W badaniu *Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation (RACE) II* przypisano losowo 614 pacjentów z utrwalonym AF do docelowej częstości rytmu komór < 80/min w spoczynku oraz < 110/min podczas umiarkowanego intensywnych wysiłków lub do mniej rygorystycznej kontroli, tj. docelowej częstości rytmu komór < 110/min. Nie stwierdzono różnicy łącznej częstości

występowania incydentów klinicznych (14,9% w grupie ścisłej kontroli częstości rytmu komór vs. 12,9% w grupie mniej rygorystycznej kontroli częstości rytmu komór) [560], klasy NYHA ani częstości hospitalizacji [560, 561]. Podobne wyniki uzyskano w łącznej analizie badań *Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM)* i *RACE* (1091 uczestników), choć w tej analizie różnica częstości rytmu komór była mniejsza i nie prowadzono randomizacji do grup o różnej docelowej częstości rytmu [562]. Warto zauważyć, że u wielu pacjentów z „odpowiednią kontrolą częstości rytmu komór” (spoczynkowa częstość rytmu komór 60–100/min) wciąż występują nasilone objawy, co wskazuje na potrzebę dodatkowego leczenia [194]. Mimo to mniej rygorystyczna kontrola częstości rytmu komór jest akceptowalnym początkowym podejściem niezależnie od występowania niewydolności serca, chyba że objawy wymagają bardziej rygorystycznej kontroli częstości rytmu komór.

10.4. ABLACJA ŁĄCZA PRZEDSIONKOWO-KOMOROWEGO I STYMULACJA

Ablacja łącza przedsionkowo-komorowego/pęczka Hisa i wszczępienie stymulatora VVI mogą pozwolić na uzyskanie kontroli częstości rytmu komór, gdy leki nie wystarczają do uzyskania odpowiedniej kontroli częstości rytmu komór i objawów. Jest to stosunkowo prosty zabieg związany z małą częstością występowania powikłań i małym ryzykiem zgonu

Zalecenia dotyczące kontroli częstości rytmu komór

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Zaleca się stosowanie beta-adrenolityków, digoksyny, diltiazemu lub werapamilu w celu kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z AF i LVEF \geq 40%	I	B	[225, 526, 528, 531, 532, 541, 555, 575]
Zaleca się stosowanie beta-adrenolityków i/lub digoksyny w celu kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z AF i LVEF < 40%	I	B	[23, 225, 526, 533, 554, 575, 576]
Należy rozważyć terapię skojarzoną za pomocą różnych leków zwalniających częstość rytmu komór, jeżeli stosowanie jednego leku nie pozwala na osiągnięcie niezbędnej docelowej częstości rytmu komór	IIa	C	[23, 554, 577]
U pacjentów niestabilnych hemodynamicznie lub ze znacznie zmniejszoną LVEF można rozważyć zastosowanie amiodaronu w celu doraźnej kontroli częstości rytmu komór	IIb	B	[526–538]
U pacjentów z utrwalonym AF (tj. kiedy nie planuje się prób przywrócenia rytmu zatokowego) leki antyarytmiczne nie powinny być rutynowo stosowane w celu kontroli częstości rytmu komór	III (szkodliwość)	A	[41, 578, 579]
Podczas stosowania strategii kontroli częstości rytmu komór jako początkowy cel leczenia należy rozważyć częstość rytmu komór w spoczynku < 110 uderzeń na minutę (tj. mniej rygorystyczną kontrolę częstości rytmu komór)	IIa	B	[560]
Jako preferowaną metodę postępowania w przypadku AF u pacjentów z preekscytacją i AF podczas ciąży należy rozważyć raczej kontrolę rytmu serca niż kontrolę częstości rytmu komór	IIa	C	
Należy rozważyć ablację łącza przedsionkowo-komorowego w celu kontroli częstości rytmu komór u pacjentów nieodpowiadających na intensywne leczenie w ramach strategii kontroli częstości rytmu komór lub kontroli rytmu serca bądź nietolerujących takiej terapii, akceptując to, że tacy pacjenci staną się zależni od stymulatora	IIa	B	[184, 564, 569]

AF — migotanie przedsionków; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory

Digitoksyna może być stosowana zamiast digoksyny, jeżeli jest dostępna. U pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (LVEF < 40%) zalecane beta-adrenolityki to: bisoprolol, karwedilol, metoprolol o przedłużonym działaniu oraz nebiwolol

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

w obserwacji długoterminowej [563, 564], zwłaszcza gdy stymulator zostaje wszczepiony kilka tygodni przed ablacją, a częstość stymulacji po ablacji jest ustawiona na 70–90/min [565, 566]. Zabieg ten nie pogarsza czynności lewej komory [567], a nawet może poprawiać LVEF u wybranych pacjentów [568–570]. U wybranych pacjentów z HFrEF, u których zastosuje się stymulację dwukomorową (terapię resynchronizującą), AF może ustąpić [571], choć ten efekt „kontroli rytmu” terapii renchronizującej jest prawdopodobnie mały i z pewnością wymaga potwierdzenia [572]. Ablacja łącza przedsionkowo-komorowego uzależnia pacjenta od stymulatora na resztę życia, co ogranicza przydatność ablacji i wszczepienia stymulatora do tych osób, u których nie udaje się opanować objawów lekami kontrolującymi częstość rytmu komór i rozsądnymi interwencjami w celu kontroli rytmu serca (*patrz* rola kardiogrupy ds. leczenia AF, rozdz. 11.6). Wybór rodzaju stymulacji (prawokomorowa lub dwukomorowa, z implantowanym defibrylatorem lub bez) będzie zależał od indywidualnej charakterystyki pacjenta, w tym LVEF [573, 574].

11. Leczenie w celu kontroli rytmu serca u pacjentów z migotaniem przedsionków

Przywracanie i utrzymywanie rytmu zatokowego jest integralną częścią postępowania w AF. Leki antyarytmiczne powodują w przybliżeniu podwojenie częstości utrzymywania rytmu zatokowego w porównaniu z placebo [580–584]. Gdy leki antyarytmiczne zawiodą, często skuteczną jest ablacja przezcewnikowa lub leczenie skojarzone [226, 585–587]. Choć wielu klinicystów sądzi, że utrzymywanie rytmu zatokowego może poprawiać wyniki leczenia u pacjentów z AF [588], to we wszystkich próbach klinicznych, w których porównano kontrolę rytmu serca i kontrolę częstości rytmu komór z samą kontrolą częstości rytmu komór (w połączeniu z odpowiednim leczeniem przeciwzakrzepowym), uzyskano neutralne wyniki leczenia [41, 578, 579, 582, 589–593]. Kwestia, czy współczesne postępowanie w celu kontroli rytmu serca, obejmujące ablację przezcewnikową, leczenie skojarzone oraz wczesne leczenie, prowadzi do

zmniejszenia częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, jest obecnie przedmiotem oceny, np. w badaniach *Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial* (EAST-AFNET 4) [40] oraz *Catheter Ablation versus Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial* (CABANA) [594]. Obecnie leczenie służące kontroli rytmu serca jest wskazane w celu poprawy objawowej u pacjentów z AF, u których objawy utrzymują się podczas odpowiedniego leczenia kontrolującego częstość rytmu komór.

11.1. DORAŻNE PRZYWRACANIE RYTMU ZATOKOWEGO

11.1.1. Leki antyarytmiczne w celu dorażnego przywrócenia rytmu zatokowego (kardiowersja farmakologiczna)

Leki antyarytmiczne mogą przywracać rytm zatokowy u pacjentów z AF (kardiowersja farmakologiczna), co wykazano w małych kontrolowanych próbach klinicznych, metaanalizach [41, 584, 595, 596] oraz niewielu większych kontrolowanych próbach klinicznych [597–605]. Poza Europą jest dostępny dofetilid, który może przerwać AF o niedawnym początku [606]. Kardiowersja farmakologiczna przywraca rytm zatokowy u ok. 50% pacjentów z AF o niedawnym początku (tab. 16) [607–609]. W krótkoterminowej perspektywie kardiowersja elektryczna przywraca rytm zatokowy szybciej i bardziej skutecznie niż kardiowersja farmakologiczna oraz wiąże się z krótszą hospitalizacją [609–613]. Kardiowersja farmakologiczna nie wymaga natomiast sedacji ani pozostawiania pacjenta na czczo (ryc. 16).

Flekainid i propafenon są skutecznymi lekami umożliwiającymi kardiowersję farmakologiczną [595, 602–605, 614, 615], ale ich stosowanie jest ograniczone do pacjentów bez strukturalnej choroby serca. Alternatywny lek to ibutilid, jeżeli jest on dostępny, ale jego stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia *torsade de pointes* [615]. Wernakalant [602–605] można podawać pacjentom z mało nasiloną niewydolnością serca (I lub II klasa wg NYHA), włącznie z pacjentami z chorobą niedokrwinną serca, pod warunkiem że nie stwierdza się u nich niskich wartości ciśnienia tętniczego ani ciężkiej stenozы aortalnej [616–618]. Amiodaron można stosować u pacjentów z niewydolnością serca lub chorobą niedokrwinną serca (choć pacjentów z ciężką niewydolnością serca wykluczano z większości prób klinicznych kardiowersji AF) [596]. Po podaniu dożylnym amiodaron powoduje również zwolnienie częstości rytmu komór o 10–12/min po 8–12 h [596]. Wydaje się, że zarówno amiodaron, jak i flekainid przywracają rytm zatokowy bardziej skutecznie niż sotalol [600, 601, 619].

11.1.2. Kardiowersja wykonywana przez pacjentów w ramach strategii „leku w kieszeni” (pill in the pocket)

U wybranych pacjentów z rzadko występującymi objawowymi epizodami napadowego AF możliwe jest samodzielne

podanie przez pacjenta w domu pojedynczej doustnej dawki flekainidu (200–300 mg) lub propafenonu (450–600 mg) (strategia „leku w kieszeni; pill in the pocket”) w celu przywrócenia rytmu zatokowego, jeżeli uprzednio wykazano bezpieczeństwo takiego postępowania w warunkach szpitalnych [620]. Takie podejście wydaje się marginalnie mniej skuteczne niż kardiowersja w warunkach szpitalnych [621], ale jest praktyczne i w wybranych przypadkach zapewnia kontrolę arytmii i uspokojenie chorego.

11.1.3. Kardiowersja elektryczna

Kardiowersja elektryczna za pomocą zsynchronizowanego impulsu prądu stałego szybko i skutecznie wywołuje konwersję AF do rytmu zatokowego i jest metodą z wyboru u pacjentów z AF o niedawnym początku, u których występują nasilone zaburzenia hemodynamiczne (ryc. 16) [626–628]. Kardiowersja elektryczna może być bezpiecznie wykonywana u pacjentów, u których uzyskano sedację poprzez dożylnie podanie midazolamu i/lub propofolu. Ważne jest ciągłe monitorowanie ciśnienia tętniczego oraz wysycenia krwi tętniczej tlenem podczas zabiegu [629]. Niekiedy obserwuje się oparzenia skóry. W celu leczenia bradykardii po kardiowersji dostępne powinny być dożylnie podawane atropina lub izoproterenol, bądź czasowa stymulacja przezskórna. Defibrylatory generujące impuls dwufazowy są bardziej skuteczne niż te, które generują impuls jednofazowy, i stały się standardem w przemyśle [626, 628]. Przednio-tylne przyłożenie elektrod generuje silniejsze pole impulsu w obrębie lewego przedsionka niż przyłożenie przednio-boczne i bardziej skutecznie przywraca rytm zatokowy [626, 627, 630].

Wcześniejsze podanie amiodaronu (wymagające kilku tygodni leczenia) [631, 632], sotalolu [631], ibutilidu [633] lub wernakalantu [634] może zwiększyć skuteczność kardiowersji elektrycznej, a podobny efekt występuje prawdopodobnie w przypadku podania flekainidu [584] lub propafenonu [635]. Nie ma wiarygodnych danych, które wskazywałyby, że beta-adrenolityki [636], werapamil, diltiazem [637–639] oraz digoksyna [640, 641] są skuteczne jako leki przerywające AF lub ułatwiające kardiowersję elektryczną. Jeżeli planuje się farmakoterapię antyarytmiczną w celu utrzymania rytmu zatokowego po kardiowersji, rozsądne wydaje się rozpoczęcie tego leczenia 1–3 dni przed kardiowersją (w przypadku amiodaronu: kilka tygodni wcześniej) w celu ułatwienia kardiowersji i uzyskania skutecznego stężenia leku we krwi [584, 601].

11.1.4. Leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów poddawanych kardiowersji

U pacjentów nieleczonych przeciwzakrzepowo kardiowersja wiąże się z ryzykiem udaru mózgu [642], które ulega znacznemu zmniejszeniu, jeżeli zastosuje się leczenie przeciwzakrzepowe [643]. Natychmiastowe rozpoczęcie leczenia przeciwzakrzepowego jest ważne u wszystkich pacjentów, u których planuje się kardiowersję [644–646]. U pacjentów

Tabela 16. Leki antyarytmiczne wykorzystywane do kardiowersji farmakologicznej

Lek	Droga podawania	Pierwsza dawka	Kolejna dawka	Zagrożenia	Piśmiennictwo
flekainid	Doustnie Dożylnie	200–300 mg 1,5–2 mg/kg w ciągu 10 min	Brak danych	Spadek ciśnienia tętniczego, trzepotanie przedsionków z przewodzeniem 1:1, wydłużenie odstępu QT Unikać u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i/lub istotną strukturalną chorobą serca	[595, 598]
amiodaron	Dożylnie ^a	5–7 mg/kg w ciągu 1–2 h	50 mg/h do łącznej dawki 1,0 g w ciągu 24 h	Zapalenie żył, spadek ciśnienia tętniczego, bradykardia/blok przedsionkowo-komorowy; zwolniona czynność komór; opóźniona konwersja do rytmu zatokowego (8–12 h)	[596–601]
propafenon	Dożylnie Doustnie	1,5–2 mg/kg w ciągu 10 min 450–600 mg		Spadek ciśnienia tętniczego, trzepotanie przedsionków z przewodzeniem 1:1, wydłużenie czasu trwania zespołu QRS (niewielkie) Unikać u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i/lub istotną strukturalną chorobą serca	[622, 625]
ibutilid ^b	Dożylnie	1 mg w ciągu 10 min	Po upływie 10 min — 1 mg w ciągu 10 min	Wydłużenie odstępu QT, wielokształtny częstoskurcz komorowy/ <i>torsade de pointes</i> (u 3–4% pacjentów); zwolniona czynność komór Unikać u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT, hipokalemią, ciężkim przerostem lewej komory lub małą frakcją wyrzutową	[614, 615]
wernakalant	Dożylnie	3 mg/kg w ciągu 10 min	Po upływie 15 min — 2 mg/kg w ciągu 10 min	Spadek ciśnienia tętniczego, nieutralone arytmie komorowe, wydłużenie odstępu QT i czasu trwania zespołu QRS Unikać u pacjentów z ciśnieniem skurczowym < 100 mm Hg, niedawnym ostrym zespołem wieńcowym (w ciągu 30 dni), niewydolnością serca w III–IV klasie w NYHA, wydłużeniem odstępu QT (nieskorygowany > 440 ms) i ciężką stenozą aortalną	[602–605, 618]

NYHA — *New York Heart Association*

^aPosłużyć się dużym naczyniem obwodowym i zmienić na podawanie doustne w ciągu 24 h od rozpoczęcia podawania dożylnego (poprzez wkłucie centralne)

^bibutilid jest dostępny tylko w niektórych krajach europejskich

z AF trwającym > 48 h OAC należy rozpocząć ≥ 3 tygodnie przed kardiowersją i kontynuować przez 4 tygodnie po kardiowersji (u pacjentów niepotrzebujących długoterminowego leczenia przeciwzakrzepowego). U pacjentów zagrożonych wystąpieniem udaru mózgu OAC należy kontynuować bezterminowo. Tej praktyki nigdy nie oceniano w kontrolowanych próbach klinicznych, ale była bezpieczna w dużym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w Finlandii [647]. Jeżeli pożądana jest wczesna kardiowersja, to TEE może pozwolić na wykluczenie większości skrzeplin w lewym przedsionku, umożliwiając natychmiastową kardiowersję [648, 649]. Trwające badania dostarczą informacji na temat bezpieczeństwa i skuteczności nowo rozpoczynanego leczenia przeciwzakrzepowego za pomocą NOAC u pacjentów, u których planuje się kardiowersję.

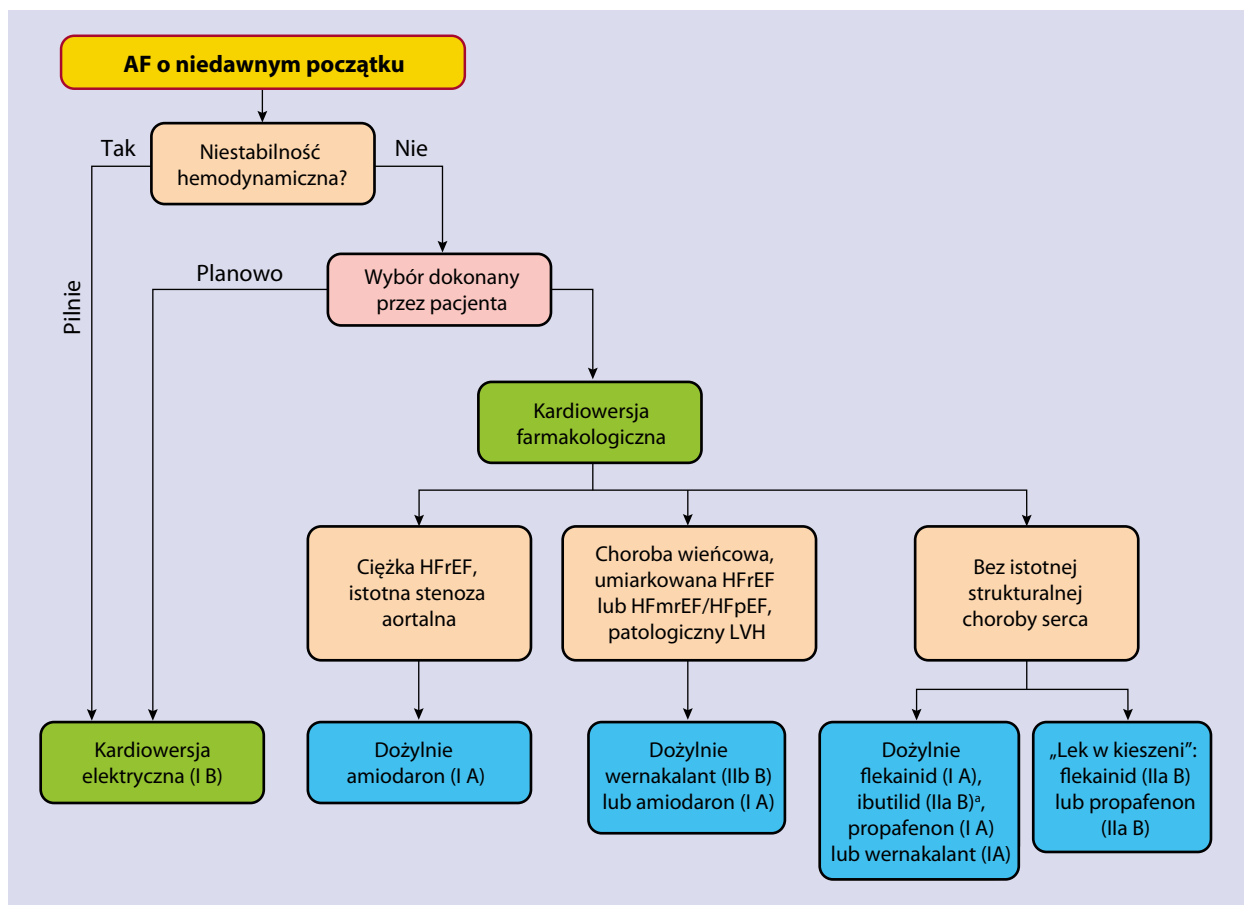
11.2. DŁUGOTERMINOWE LECZENIE ANTYARYTMICZNE

Celem farmakoterapii antyarytmicznej jest zmniejszenie objawów związanych z AF [41, 580]. Podejmując decyzję o rozpoczęciu długoterminowej farmakoterapii antyarytmicz-

nej, należy więc uwzględnić nasilenie objawów, możliwe działania niepożądane leków oraz preferencje pacjenta. Zasady farmakoterapii antyarytmicznej przedstawione w wytycznych ESC z 2010 roku dotyczących AF [369] wciąż obowiązują i powinny być przestrzegane:

1. Celem leczenia jest zmniejszenie objawów związanych z AF;
2. Skuteczność leków antyarytmicznych pod względem utrzymywania rytmu zatokowego jest niezbyt duża;
3. Klinicznie skuteczna farmakoterapia antyarytmiczna może raczej ograniczać nawroty AF niż je eliminować;
4. Jeżeli jeden lek antyarytmiczny okaże się „nieskuteczny”, to klinicznie zadowalającą odpowiedź można uzyskać po zastosowaniu innego leku;
5. Proarytmia lub pozasercowe działania niepożądane indukowane przez leki są częste;
6. Wybierając lek antyarytmiczny, należy się raczej kierować bezpieczeństwem niż skutecznością leczenia.

Farmakoterapia antyarytmiczna powoduje w przybliżeniu podwojenie częstości utrzymywania rytmu zatokowego w porównaniu z brakiem leczenia [580]. Nie ma zauważalnego



Rycina 16. Postępowanie w celu kontroli rytmu serca w migotaniu przedsionków (AF) o niedawnym początku; HFmrEF — niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową; HFpEF — niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrEF — niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową; LVH — przerost lewej komory

*ibutilidu nie należy stosować u pacjentów z wydłużonym odstępem QT

wpływu na umieralność ani występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale leczenie w celu kontroli rytmu serca może nieco zwiększać ryzyko hospitalizacji (często z powodu AF) [41, 578, 579, 582, 589–593]. W celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych [201, 580] właściwy wydaje się krótszy okres farmakoterapii antyarytmicznej. Na przykład krótkoterminowe leczenie flekainidem przez 4 tygodnie po kardiowersji AF było dobrze tolerowane i zapobiegało większości (80%) nawrotów AF w porównaniu z leczeniem długoterminowym [584]. Krótkoterminową farmakoterapię antyarytmiczną wykorzystuje się również w celu uniknięcia wczesnych nawrotów AF po ablacji przecewnikowej [650] i takie leczenie może być rozsądne u pacjentów, u których ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leków antyarytmicznych ocenia się jako zwiększone lub też ryzyko nawrotu AF wydaje się małe.

Oprócz farmakoterapii antyarytmicznej i ablacji przecewnikowej (patrz rozdz. 11.3) również leczenie współistniejących chorób układu sercowo-naczyniowego może ograniczyć nasilenie objawów AF i ułatwić utrzymanie rytmu

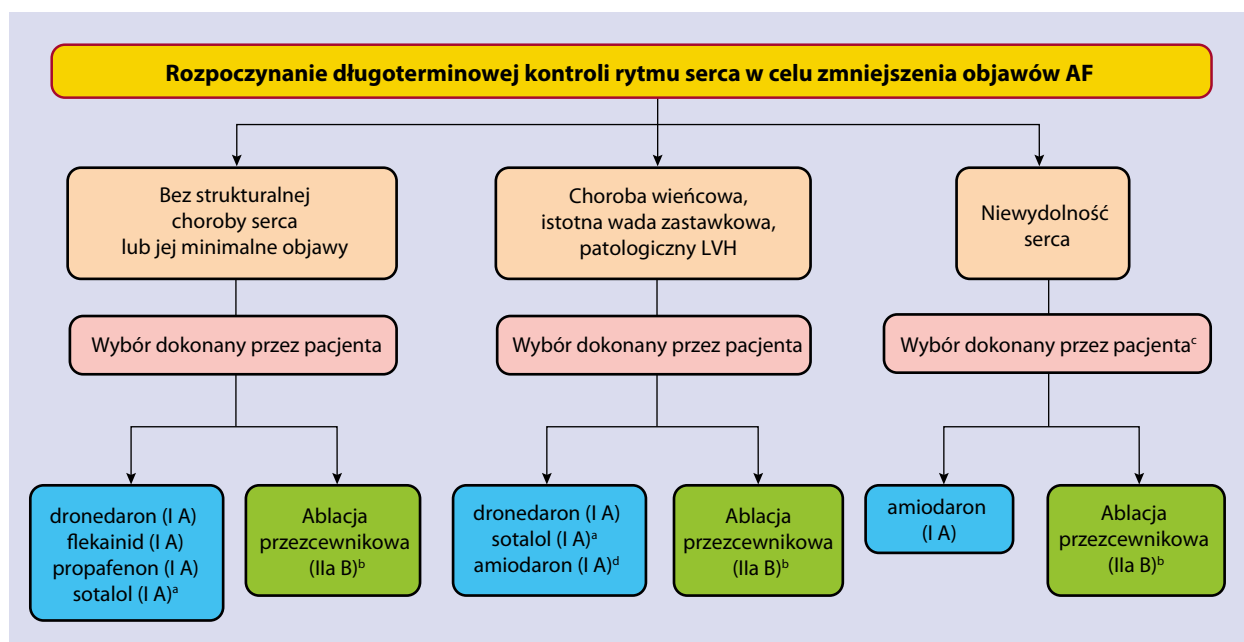
zatokowego [203, 204, 296, 312]. Takie postępowanie obejmuje zmniejszenie masy ciała, kontrolę ciśnienia tętniczego, leczenie niewydolności serca, poprawę wydolności układu sercowo-naczyniowego i oddechowego oraz inne środki (patrz rozdz. 7).

11.2.1. Wybór leków antyarytmicznych do długoterminowego leczenia — przede wszystkim bezpieczeństwo!

O początkowym wyborze leków antyarytmicznych decyduje zwykle bezpieczeństwo takiej farmakoterapii (ryc. 17). W celu zapobiegania AF dostępne są następujące główne leki antyarytmiczne:

11.2.1.1. Amiodaron

Amiodaron jest skutecznym lekiem blokującym wiele kanałów jonowych, zmniejsza częstość rytmu komór i jest bezpieczny u pacjentów z niewydolnością serca [582, 651]. Może występować proarytmia typu *torsade de pointes* i podczas leczenia należy monitorować odstęp QT oraz



Rycina 17. Rozpoczęcie długoterminowego leczenia w celu kontroli rytmu serca u objawowych pacjentów z migotaniem przedsionków (AF); LVH — przerost lewej komory

^aZastosowanie sotalolu wymaga dokładnej oceny ryzyka proarytmicznego

^bAblacja przeczwernikowa powinna polegać na izolacji żył płucnych i można w tym celu stosować ablację prądem o wysokiej częstotliwości lub krioablację

^cAblacja przeczwernikowa jako leczenie pierwszego rzutu jest zwykle rezerwowana dla pacjentów z niewydolnością serca i kardiomiopatią tachyarytmiczną

^dAmiodaron jest u wielu pacjentów lekiem drugiego wyboru ze względu na pozasercowe działania niepożądane

załamki T-U (patrz tab. 17) [652]. Amiodaron często wywołuje pozasercowe działania niepożądane, zwłaszcza podczas długoterminowego leczenia [653, 654], co sprawia, że jest to lek drugiego rzutu u pacjentów, którzy kwalifikują się do stosowania innych leków antyarytmicznych. Wydaje się, że amiodaron mniej nadaje się do epizodycznego krótkoterminowego leczenia (chyba że po ablacji przeczwernikowej) [655], prawdopodobnie z powodu długiego biologicznego okresu półtrwania.

11.2.1.2. Dronedaron

Dronedaron utrzymywał rytm zatokowy, zmniejszał częstość rytmu komór oraz zapobiegał hospitalizacjom z przyczyn sercowo-naczyniowych (głównie z powodu AF) oraz zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z napadowym lub przetrwałym AF bądź trzepotaniem przedsionków, u których występowała co najmniej jedna odpowiednia współistniejąca choroba układu sercowo-naczyniowego [583, 588, 656]. Lek ten zwiększa umieralność wśród pacjentów po niedawnej dekomensacji niewydolności serca (z AF lub bez AF) [657], a także u pacjentów z utrwalonym AF, u których nie nastąpił powrót rytmu zatokowego [658]. Dronedaron powoduje umiarkowany wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, co jednak odzwierciedla raczej zmniejszenie wydalania kreatyniny niż pogorszenie czynności nerek [659].

11.2.1.3. Flekainid i propafenon

Flekainid i propafenon skutecznie zapobiegają nawrotom AF [581, 584, 620]. Leky te powinno się stosować tylko u pacjentów bez istotnej choroby niedokrwiennej serca lub niewydolności serca w celu uniknięcia ryzyka zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu [660]. Dużej częstości rytmu komór spowodowanej konwersją z AF do trzepotania przedsionków z przewodzeniem do komór w stosunku 1:1, do której dochodzi pod wpływem flekainidu lub propafenonu, można zapobiegać, podając jednocześnie beta-adrenolityk, werapamil lub diltiazem.

11.2.1.4. Chinidyna i dizopiramid

Stosowanie chinidyny i dizopiramidu wiązało się ze wzrostem umieralności ogólnej (OR 2,39; 95% CI 1,03–5,59; liczba pacjentów, których trzeba leczyć w celu wystąpienia szkody u 1 pacjenta: 109, 95% CI 34–4985) w rocznej obserwacji [580, 661], prawdopodobnie z powodu występowania komorowych zaburzeń rytmu (*torsade de pointes*) [580, 661]. Mimo że ten efekt proarytmiczny jest częstszy podczas stosowania większych dawek, to leki te są rzadziej stosowane w celu kontroli rytmu serca u pacjentów z AF. Dizopiramid może być użyteczny w AF zależnym od aktywności nerwu błędnego (np. występującym u sportowców i/lub podczas snu [76]), a ponadto wykazano, że lek ten zmniejsza gradient ciśnienia w drodze odpływu lewej komory oraz objawy u pacjentów z kardiomiopatią przerostową [662–664].

Tabela 17. Doustne leki antyarytmiczne wykorzystywane do podtrzymywania rytmu zatokowego po kardiowersji

Lek	Dawka	Główne przeciwwskazania i sytuacje wymagające zachowania ostrożności	Objawy ostrzegawcze uzasadniające przerwanie terapii	Hamowanie przewodzenia w łączy przedsionkowo-komorowym	Proponowane monitorowanie EKG podczas rozpoczynania terapii
amiodaron	600 mg w dawkach podzielonych przez 4 tygodnie, 400 mg przez 4 tygodnie, następnie 200 mg raz dziennie	Ostrożność w przypadku łączenia z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT oraz u pacjentów z chorobą węzła zatokowego lub zaburzeniami przewodzenia Należy zmniejszyć dawkę VKA i glikozydów naparstnicy Istnieje zwiększone ryzyko miopatii w przypadku łączenia ze statynami Ostrożność u pacjentów z uprzednio występującą chorobą wątroby	Wydłużenie odstępu QT > 500 ms	Zwolnienie częstości rytmu komór w trakcie AF o 10–12 uderzeń na minutę	Przed leczeniem, po 1 tygodniu, po 4 tygodniach
dronedaron	400 mg dwa razy dziennie	Przeciwwskazany u pacjentów w III–IV klasie wg NYHA oraz w niestabilnej niewydolności serca, w połączeniu z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT lub silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. werapamil, diltiazem, azolowe leki przeciwgrzybicze) oraz jeżeli CrCl < 30 mg/ml Należy zmniejszyć dawkę glikozydów naparstnicy, beta-adrenolityków i niektórych statyn Wzrost stężenia kreatyniny o 0,1–0,2 mg/dl jest częsty i nie wynika z pogorszenia czynności nerek Ostrożność u pacjentów z uprzednio występującą chorobą wątroby	Wydłużenie odstępu QT > 500 ms	Zwolnienie częstości rytmu komór w trakcie AF o 10–12 uderzeń na minutę	Przed leczeniem, po 1 tygodniu
flekainid	100–150 mg dwa razy dziennie Preparat o przedłużonym uwalnianiu 200 mg raz dziennie	Przeciwwskazany jeżeli CrCl < 50 ml/min, choroba wątroby, choroba niedokrwienna serca lub zmniejszona LVEF Ostrożność u pacjentów z chorobą węzła zatokowego lub zaburzeniami przewodzenia Inhibitory CYP2D6 (np. fluoksetyna i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) zwiększają stężenie flekainidu w osoczu	Wydłużenie czasu trwania zespołu QRS o > 25% w stosunku do wartości początkowej	Nie	Przed leczeniem, w 1. dniu, po 2–3 dniach
propafenon	150–300 mg trzy razy dziennie Preparat o przedłużonym uwalnianiu 225–425 mg dwa razy dziennie	Przeciwwskazany, jeżeli występuje choroba niedokrwienna serca lub zmniejszona LVEF Ostrożność u pacjentów z chorobą węzła zatokowego lub zaburzeniami przewodzenia, upośledzeniem czynności nerek lub wątroby oraz astmą oskrzelową Zwiększa stężenie glikozydów naparstnicy i warfaryny	Wydłużenie czasu trwania zespołu QRS o > 25% w stosunku do wartości początkowej	Niewielkie	Przed leczeniem, w 1. dniu, po 2–3 dniach
d,l-sotalol	80–160 mg dwa razy dziennie	Przeciwwskazany w przypadku istotnego LVH, skurczowej niewydolności serca, astmy oskrzelowej, wydłużenia odstępu QT przed leczeniem, hipokalemii oraz CrCl < 50 ml/min Umiarkowana dysfunkcja nerek wymaga uważnego modyfikowania dawki	Odstęp QT > 500 ms, wydłużenie odstępu QT po rozpoczęciu leczenia o > 60 ms	Podobnie jak beta-adrenolityki w dużych dawkach	Przed leczeniem, w 1. dniu, po 2–3 dniach

AF — migotanie przedsionków; CrCl — klirens kreatyniny; CYP2D6 — izoenzym 2D6 cytochromu P450; CYP3A4 — izoenzym 3A4 cytochromu P450; EKG — elektrokardiogram; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; LVH — przerost lewej komory; NYHA — *New York Heart Association*; VKA — antagonisty witaminy K

11.2.1.5. Sotalol

Sotalol stwarza istotne ryzyko *torsade de pointes* — 1% w badaniu *Prevention of Atrial Fibrillation After Cardioversion* (PAFAC) [118]. Stosowanie D sotalolu wiąże się ze zwiększeniem umieralności w porównaniu z placebo u pacjentów z dysfunkcją lewej komory po zawale serca [665], prawdopodobnie z powodu komorowych zaburzeń rytmu (OR 2,47; 95% CI 1,2–5,05; liczba pacjentów, których trzeba leczyć w celu wystąpienia szkody u 1 pacjenta: 166, 95% CI 61–1159) [580, 665]. Z drugiej strony d,l-sotalol stosowano u pacjentów z AF bez danych wskazujących na niekorzystny wpływ na bezpieczeństwo leczenia w 2 kontrolowanych próbach klinicznych [581, 601].

11.2.1.6. Dofetilid

Dofetilid jest innym inhibitorem kanałów potasowych, dostępnym głównie poza Europą. Dofetilid przywraca i utrzy-

muje rytm zatokowy u pacjentów z niewydolnością serca [666], a niekiedy u pacjentów opornych na działanie innych leków antyarytmicznych [667].

Podsumowując, wydaje się rozsądnym ograniczenie stosowania chinidyny, dizopiramidu, dofetilidu i sotalolu do szczególnych sytuacji. Co więcej, w ramach strategii kontroli rytmu serca u pacjentów z AF należy zasadniczo unikać stosowania kombinacji leków wydłużających odstęp QT (tab. 17).

11.2.2. Dwunastoodprowadzeniowy elektrokardiogram jako narzędzie identyfikacji pacjentów zagrożonych proarytmia

Identyfikacja pacjentów zagrożonych proarytmia może ułatwić zmniejszenie ryzyka proarytmicznego stwarzanego przez leki antyarytmiczne [668]. Oprócz wyżej wspomnianych elementów charakterystyki klinicznej również monitorowanie odstępów PQ i QT oraz czasu trwania zespołów QRS podczas

rozpoczynania farmakoterapii antyarytmicznej może pomagać w identyfikacji pacjentów obciążonych większym ryzykiem proarytmii indukowanej przez leki podczas długoterminowego leczenia [669–671]. Ponadto obecność nieprawidłowych (olbrzymich) załamek T-U jest objawem zagrażającego *torsade de pointes* [652]. Okresową ocenę EKG w poszukiwaniu objawów proarytmii z powodzeniem wykorzystywano w niedawnych próbach klinicznych dotyczących leczenia antyarytmicznego [118, 584, 672]. W szczególności prowadzono systematyczne monitorowanie EKG w pierwszych 3 dniach leczenia u pacjentów otrzymujących flekainid, propafenon lub sotalol w celu identyfikacji osób zagrożonych proarytmia [118, 584, 601]. Na podstawie tej praktyki, którą poddano ocenie, proponuje się, aby rejestrować EKG u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem podawania leków antyarytmicznych. Rozsądne wydaje się również, by rejestrować kontrolne EKG według proponowanego schematu w okresie rozpoczynania leczenia (tab. 17).

11.2.3. Nowe leki antyarytmiczne

Trwają badania kliniczne dotyczące kilku leków hamujących ultraszybki prąd potasowy (I_{Kur}) oraz innych inhibitorów nietypowych kanałów jonowych [673–675]. Leki te nie są jeszcze dostępne w praktyce klinicznej. Lek przeciwdławicowy, ranolazyna, hamuje prądy potasowy i sodowy oraz zwiększa metabolizm glukozy kosztem metabolizmu wolnych kwasów tłuszczowych, zwiększając w ten sposób efektywne wykorzystanie tlenu [676, 677]. Stosowanie ranolazyny było bezpieczne u pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST i niestabilną dławicą piersiową ocenianych w badaniu *Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome* (MERLIN) [678]. W przeprowadzonej *post hoc* analizie ciągłych zapisów EKG uzyskanych w pierwszych 7 dniach po randomizacji stwierdzono trend w kierunku mniejszej liczby epizodów AF wśród pacjentów przypisanych do przyjmowania ranolazyny w porównaniu z tymi, których przypisano do przyjmowania placebo [55 (1,7%) pacjentów w grupie leczonej ranolazyną vs. 75 (2,4%) pacjentami w grupie przyjmującej placebo; $p = 0,08$] [679]. W badaniu *A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedaron When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation* (HARMONY) największa zbadana dawka skojarzonego leczenia ranolazyną (750 mg 2 ×/d.) i dronedaronem (225 mg 2 ×/d.) nieco ograniczyła nasilenie napadów AF u 134 osób z napadowym AF i dwujamowym stymulatorem [680]. Wyniki małych otwartych badań wskazują, że ranolazyna może zwiększać antyarytmiczny efekt amiodaronu wykorzystywanego do kardiowersji [681–683], natomiast wyniki kontrolowanej próby klinicznej, w której stosowano ranolazynę oraz kombinację ranolazyny i dronedaronu w celu zapobiegania AHRE u pacjentów ze stymulatorem, były niejednoznaczne [684]. Obecnie nie ma wystarczających dowodów pozwalających

na to, by zalecać ranolazynę jako lek antyarytmiczny, oddzielnie lub w połączeniu z innymi lekami antyarytmicznymi. Należy też zauważyć, że inhibitor prądu rozrusznikowego I_{Kr} iwabradyna, stosowana w leczeniu dławicy piersiowej i niewydolności serca, zwiększa ryzyko AF [685].

11.2.4. Antyarytmiczne działanie leków nieantyarytmicznych

Wydaje się, że inhibitory ACE i ARB zapobiegają nawrotom AF u pacjentów z dysfunkcją lewej komory oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory [219, 236, 237, 239, 246, 250, 686]. Hamowanie neprilizyny wymaga dalszych badań, ale nie wydaje się zwiększać tego efektu [224]. W duńskim badaniu kohortowym uzyskano również dane wskazujące na to, że początkowe leczenie niepowikłanego nadciśnienia inhibitorami ACE lub ARB zmniejsza zapadalność na AF w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi [245]. Leczenie za pomocą ARB nie ograniczało nasilenia AF u pacjentów z AF bez strukturalnej choroby serca [241]. Jest zatem mało prawdopodobne, by inhibitory ACE i ARB wywierały istotne bezpośrednie działanie antyarytmiczne. Może być jednak zasadnym rozważanie dołączania inhibitora ACE lub ARB do leków antyarytmicznych w celu zmniejszenia częstości występowania nawrotów AF po kardiowersji [248, 249, 687].

W porównaniu z placebo stosowanie beta-adrenolityków wiąże się z obniżeniem ryzyka nowego AF u pacjentów z HFrEF i rytmem zatokowym [23]. Donoszono również, że beta-adrenolityki ograniczają występowanie objawowych nawrotów AF [580, 636, 688], ale ta obserwacja może wynikać z korzystnego wpływu kontroli częstości rytmu komór, która powoduje, że AF częściej staje się bezobjawowe.

Leczenie statyną w okresie okołoperacyjnym wydawało się zmniejszać ryzyko pooperacyjnego AF w kilku małych RCT [689, 690], ale w kontrolowanej placebo próbie klinicznej, która miała odpowiednią moc statystyczną, nie wykazano wpływu okołoperacyjnego leczenia rosuwastatyną na występowanie AF w okresie pooperacyjnym [691]. Leczenie statyną nie zapobiega również AF w innych sytuacjach klinicznych [692, 693]. Nie udało się także udowodnić przekonujących korzyści ze stosowania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych [241, 694–698]. Roli antagonistów aldosteronu w leczeniu AF nie oceniano dokładnie u ludzi. Mimo że wstępne dowody z prób klinicznych z użyciem eplerenonu są zachęcające, to w odniesieniu do prewencji pierwotnej [243] nie ma obecnie mocnych dowodów wskazujących na to, by można było sformułować jakiegokolwiek zalecenie dotyczące stosowania antagonistów aldosteronu we wtórnej prewencji AF [699–701].

11.3. ABLACJA PRZEZCEWNIKOWA

Od czasu pierwszego opisu ognisk (trigerów) w żyłach płucnych, które inicjują napadowe AF [108], ablacja przez-

Zalecenia dotyczące leczenia w celu kontroli rytmu serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo ^c
Zalecenia ogólne			
Strategia kontroli rytmu serca jest wskazana w celu zmniejszenia objawów u pacjentów z AF	I	B	[120, 586, 601]
U pacjentów, u których stosuje się kontrolę rytmu serca w celu ułatwienia utrzymania rytmu zatokowego należy zredukować czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i unikać czynników wyzwalających AF	IIa	B	[203, 204, 296, 312]
Z wyjątkiem AF związanego z niestabilnością hemodynamiczną, wybór między kardiowersją elektryczną a farmakologiczną powinien zależeć od preferencji pacjenta i lekarza	IIa	C	
Kardiowersja AF			
Kardiowersję elektryczną AF zaleca się u pacjentów z ostrą niestabilnością hemodynamiczną w celu przywrócenia odpowiedniej pojemności minutowej	I	B	[612, 702–704]
Kardiowersję AF (elektryczną lub farmakologiczną) zaleca się u objawowych pacjentów z przetrwałym lub długotrwale przetrwałym AF w ramach leczenia w celu kontroli rytmu serca	I	B	[584, 601, 627, 628, 648, 705]
W celu zwiększenia skuteczności kardiowersji elektrycznej i zapobiegania nawrotom AF należy rozważyć wcześniejsze podanie amiodaronu, flekainidu, ibutilidu lub propafenonu	IIa	B	[248, 584, 633]
U pacjentów bez wywiadu niedokrwiennej lub strukturalnej choroby serca w celu farmakologicznej kardiowersji nowego AF zaleca się stosowanie flekainidu, propafenonu lub wernakalantu	I	A	[602–605, 614, 618, 622, 706, 707]
U pacjentów bez wywiadu niedokrwiennej lub strukturalnej choroby serca w celu farmakologicznej kardiowersji AF należy rozważyć podawanie ibutilidu	IIa	B	
U wybranych pacjentów z AF o niedawnym początku bez istotnej strukturalnej lub niedokrwiennej choroby serca należy rozważyć pojedynczą doustną dawkę flekainidu lub propafenonu (strategia „leku w kieszeni”) w celu wykonania kardiowersji przez samego pacjenta, po uprzedniej ocenie bezpieczeństwa takiej terapii	IIa	B	[620, 621]
U pacjentów z niedokrwinną i/lub strukturalną chorobą serca w celu kardiowersji AF zaleca się stosowanie amiodaronu	I	A	[597–601]
Można rozważyć wernakalant jako lek alternatywny w stosunku do amiodaronu w celu farmakologicznej kardiowersji AF u pacjentów bez hipotensji, ciężkiej niewydolności serca lub ciężkiej strukturalnej choroby serca (zwłaszcza stenozy aortalnej)	IIb	B	[602–605, 616, 618]
Prewencja udaru mózgu u pacjentów, u których planuje się kardiowersję AF			
Leczenie przeciwzakrzepowe za pomocą heparyny lub NOAC należy rozpocząć jak najwcześniej przed każdą kardiowersją AF lub trzepotania przedsionków	IIa	B	[708, 709]
W celu kardiowersji AF lub trzepotania przedsionków zaleca się skuteczne leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 3 tygodnie przed kardiowersją	I	B	[648, 708]
Zaleca się przeprowadzenie TEE w celu wykluczenia skrzepliny w sercu jako postępowanie alternatywne w stosunku do leczenia przeciwzakrzepowego przed kardiowersją, jeżeli planuje się wczesną kardiowersję	I	B	[648, 708]
Wczesna kardiowersja może zostać wykonana bez przeprowadzania TEE u pacjentów, u których czas trwania AF jest na pewno krótszy niż 48 h	IIa	B	[648]
U pacjentów z grupy ryzyka udaru mózgu leczenie przeciwzakrzepowe należy kontynuować długoterminowo po kardiowersji zgodnie z zaleceniami dotyczącymi długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej, niezależnie od metody kardiowersji i pozornej utrzymywania się rytmu zatokowego. U pacjentów bez czynników ryzyka udaru leczenie przeciwzakrzepowe zaleca się przez 4 tygodnie po kardiowersji	I	B	[353, 710]
U pacjentów, u których podczas TEE wykryje się skrzeplinę, zaleca się skuteczne leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 3 tygodnie	I	C	
Przed kardiowersją należy rozważyć ponowną TEE w celu potwierdzenia rozpuszczenia się skrzepliny	IIa	C	



Zalecenia dotyczące leczenia w celu kontroli rytmu serca (cd.)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Stosowanie AAD w celu długotrwałego utrzymywania się rytmu zatokowego/zapobiegania nawrotom AF			
Wyboru AAD należy dokonywać po uważnej ocenie, biorąc pod uwagę choroby współistniejące, ryzyko sercowo-naczyniowe i gotowość do poważnej proarytmii, pozasercowe działania toksyczne, preferencje pacjentów i stopień nasilenia objawów	I	A	[41, 580]
Zaleca się stosowanie dronedaronu, flekainidu, propafenonu lub sotalolu w celu zapobiegania nawrotom objawowego AF u pacjentów z prawidłową czynnością lewej komory i bez patologicznego przerostu lewego komory	I	A	[581, 583, 584, 588, 601]
Zaleca się podawanie dronedaronu w celu zapobiegania nawrotom objawowego AF u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową bez niewydolności serca	I	A	[583, 588]
Zaleca się stosowanie amiodaronu w celu zapobiegania nawrotom objawowego AF u pacjentów z niewydolnością serca	I	B	[596–598]
Przyjmowanie amiodaronu zapobiega nawrotom AF skuteczniej niż inne AAD, ale pozasercowe działania toksyczne są częste i zwiększają się z upływem czasu, dlatego najpierw należy rozważyć inne AAD	IIa	C	[596–598]
Pacjenci przyjmujący AAD powinni być poddawani okresowej ocenie w celu potwierdzenia zasadności stosowanego leczenia	IIa	C	[585, 588, 657, 658, 660]
Podczas rozpoczynania stosowania AAD należy rozważyć rejestrację elektrokardiograficzną w celu monitorowania częstości rytmu serca oraz wykrywania wydłużenia czasu trwania zespołu QRS i odstępu QT, a także wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego	IIa	B	[582–584, 588, 601]
Nie zaleca się stosowania AAD u pacjentów z wydłużonym odstępem QT (> 500 ms) lub istotną chorobą węzła zatokowego bądź dysfunkcją łąca przedsionkowo-komorowego, którzy nie mają wszczepionego działającego stymulatora	III (szkodliwość)	C	
Należy rozważyć dodanie do farmakoterapii stymulacji przedsionkowej w celu zapobiegania bradykardii, która wywołuje lub nasila dysfunkcję węzła zatokowego, aby możliwe było kontynuowanie stosowania AAD u pacjentów, którzy nie zgadzają się na ablację AF lub u których ablacja AF nie jest wskazana	IIa	B	[711, 712]
Należy rozważyć kontynuowanie stosowania AAD po upływie okresu wygaszania arytmii (<i>blanking period</i>) po ablacji AF w celu utrzymania rytmu zatokowego, jeżeli nawroty AF wydają się prawdopodobne	IIa	B	[713]
Antyarytmiczne działanie leków innych niż antyarytmiczne			
Należy rozważyć stosowanie ACEI, ARB i beta-adrenolityków w celu zapobiegania nowemu AF u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową	IIa	A	[23, 219, 236, 237, 239, 250, 714]
Należy rozważyć stosowanie ACEI i ARB w celu zapobiegania nowemu AF u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza z przerostem lewej komory	IIa	B	[238, 246, 686, 714]
Można rozważyć wcześniejsze leczenie za pomocą ACEI lub ARB u pacjentów z nawracającym AF poddawanych kardiowersji elektrycznej i otrzymujących AAD	IIb	B	[236, 237, 248, 249]
Nie zaleca się stosowania ACEI lub ARB w celu wtórnej prewencji napadowego AF u pacjentów z niezaawansowaną chorobą serca lub bez choroby serca	III (brak korzyści)	B	[214, 697]

AAD — leki antyarytmiczne; ACEI — inhibitor konwertazy angiotensyny; AF — migotanie przedsionków; ARB — antagonistą receptora angiotensynowego; NOAC — doustny lek przeciwzakrzepowy niebędący antagonistą witaminy K; TEE — echokardiografia przezprzełykową

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

cewnikowa AF przekształciła się ze specjalistycznej, eksperymentalnej procedury w często stosowane leczenie w celu zapobiegania nawrotom AF [587, 715]. Efekt ten uzyskuje się głównie przez elektryczną izolację żył płucnych (PVI), która prawdopodobnie musi być całkowita w celu uzyskania pełnej skuteczności zabiegu [716], a także dodatkową ablację w obrębie tylnej ściany lewego przedsionka. Ablacja AF, pod

warunkiem jej wykonywania w doświadczonych ośrodkach przez odpowiednio wyszkolone zespoły, jest bardziej skuteczna pod względem utrzymywania rytmu zatokowego niż farmakoterapia antyarytmiczna, a częstość występowania powikłań, mimo że nie bez znaczenia, jest zbliżona do częstości występowania powikłań związanych ze stosowaniem leków antyarytmicznych [585, 717].

11.3.1. Wskazania

Przecewnikowa ablacja AF skutecznie przywraca i utrzymuje rytm zatokowy u pacjentów z objawowym napadowym, przetrwałym oraz prawdopodobnie również długotrwałe przetrwałym AF, zasadniczo jako leczenie drugiego rzutu w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji farmakoterapii antyarytmicznej. U takich pacjentów ablacja przecewnikowa jest bardziej skuteczna niż farmakoterapia antyarytmiczna [185, 586, 713, 717–720]. W randomizowanych próbach klinicznych, w których oceniano ablację jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z napadowym AF, wykazano jedynie nieco lepsze wyniki pod względem utrzymywania rytmu zatokowego w porównaniu z farmakoterapią antyarytmiczną [585, 721–723]. Częstość występowania powikłań była podobna, gdy ablację wykonywano w doświadczonych ośrodkach, co uzasadnia ablację przecewnikową jako leczenie pierwszego rzutu u wybranych pacjentów z napadowym AF, którzy życzą sobie leczenia interwencyjnego. Mniej jest dostępnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa ablacji przecewnikowej u pacjentów z przetrwałym lub długotrwałe przetrwałym AF, ale wszystkie one wskazują na mniejszą częstość nawrotów po ablacji przecewnikowej w porównaniu z farmakoterapią antyarytmiczną, połączoną lub niepołączoną z kardiowersją (dodatkowa ryc. 2) [185, 717, 723–726, 1039]. U pacjentów doświadczających objawowych nawrotów AF mimo farmakoterapii antyarytmicznej we wszystkich RCT wykazano lepsze utrzymywanie rytmu zatokowego po ablacji przecewnikowej niż podczas stosowania leków antyarytmicznych [586, 713, 727, 728]. Nie ma obecnie wskazań do wykonywania ablacji przecewnikowej w celu zapobiegania sercowo-naczyniowym punktom końcowym (lub jeżeli pożądane jest przerwanie leczenia przeciwwzakrzepowego) bądź zmniejszenia częstości hospitalizacji [40, 594].

11.3.2. Metody i technologie

Całkowita PVI na poziomie przedsionków jest najlepiej udokumentowanym celem ablacji przecewnikowej [716, 729–731], możliwym do uzyskania przez ablację prądem o wysokiej częstotliwości (RF) prowadzoną punkt po punkcie, wykonywanie liniowych uszkodzeń dookoła żył płucnych lub ablację za pomocą kriobalonu; wszystkie z podobnymi wynikami leczenia [732–734]. Całkowita PVI wiąże się z lepszymi wynikami leczenia pod względem utrzymywania rytmu zatokowego niż niecałkowita izolacja [716]. Początkowo PVI zbadano u pacjentów z napadowym AF, ale wydaje się, że również w przetrwałym AF jest to metoda nie gorsza niż bardziej rozległa ablacja [729, 735]. U pacjentów z przetrwałym AF wykonywano także bardziej rozległe zabiegi ablacji, ale nie ma wystarczających danych, by obecnie sformułować zalecenia dotyczące ich wykonywania [117, 718, 719, 735–737]. Rozległe zabiegi ablacji (wykraczające poza PVI) zawsze wymagają dłuższego czasu trwania zabiegu i większej ekspozycji na promieniowanie jonizujące, co potencjalnie

stwarza zagrożenie dla pacjentów. Częstoskurcz spowodowany makroobwodem *re-entry* w obrębie lewego przedsionka jest stosunkowo rzadki po PVI (ok. 5%). Wydaje się, że jest on rzadki również po ablacji za pomocą kriobalonu [734], natomiast może występować nawet u 25% pacjentów po ablacji modyfikującej substrat arytmii w obrębie lewego przedsionka, często z powodu niepełnych linii ablacji. Dlatego u pacjentów z przetrwałym AF ablacja złożonych frakcjonowanych elektrogramów, ablacja rotorów, rutynowe wykonywanie liniowych uszkodzeń lub inne dodatkowe ablacje nie wydają się uzasadnione podczas pierwszego zabiegu [735, 738, 739]. Dodatkową ablację jako uzupełnienie całkowitej PVI [716] można natomiast rozważyć u pacjentów z nawrotami AF po początkowym zabiegu ablacji [719, 740, 741]. U pacjentów z udokumentowanym trzepotaniem zależnym od cieśni trójdzielno-żylniej, u których wykonuje się ablację AF, zaleca się ablację cieśni. Próby z zastosowaniem adenozyliny w celu identyfikacji pacjentów wymagających dodatkowej ablacji pozostają kontrowersyjne po dokonaniu oceny tej metody w kilku doniesieniach [739, 742–744]. Ablacja tak zwanych rotorów, oparta na mapowaniu z powierzchni ciała lub mapowaniu wsierdziowym, jest przedmiotem oceny i obecnie nie można zalecać jej wykonywania w rutynowej praktyce klinicznej.

11.3.3. Wyniki leczenia i powikłania

11.3.3.1. Wyniki ablacji przecewnikowej migotania przedsionków

Wyniki ablacji przecewnikowej AF pod względem utrzymywania rytmu zatokowego u poszczególnych pacjentów są trudne do przewidzenia [173, 227, 713, 728]. W celu uzyskania kontroli objawów większość pacjentów wymaga więcej niż jednego zabiegu [713, 726, 728]. Zasadniczo rzecz biorąc, lepszych wyników leczenia pod względem utrzymywania rytmu zatokowego oraz mniejszej częstości występowania powikłań związanych z zabiegiem można oczekiwać u młodszych pacjentów z krótkimi wywiadami AF oraz często występującymi, krótkotrwałymi epizodami AF przy braku istotnej strukturalnej choroby serca [745]. Ablacja przecewnikowa jest bardziej skuteczna pod względem utrzymywania rytmu zatokowego niż farmakoterapia antyarytmiczna (dodatkowa ryc. 2) [746, 1039]. Rytm zatokowy bez nawrotów AF z nasilonymi objawami stwierdza się nawet u 70% pacjentów z napadowym AF oraz u ok. 50% pacjentów z przetrwałym AF [713, 728, 735]. Bardzo późny nawrót AF po latach utrzymywania się rytmu zatokowego nie jest rzadki i może odzwierciedlać progresję choroby, co ma ważne implikacje dla dalszego leczenia AF [728]. Jako czynniki ryzyka nawrotu po ablacji przecewnikowej AF zidentyfikowano wiele zmiennych, ale ich wartość predykcyjna pozostaje mała. Decyzja o ablacji przecewnikowej powinna więc być wynikiem procesu wspólnego podejmowania decyzji [747] (patrz rozdz. 8), po dokładnym wyjaśnieniu potencjalnych

korzyści i zagrożeń, a także alternatywnych sposobów postępowania, takich jak stosowanie leków antyarytmicznych lub akceptacja objawów występujących w danym momencie bez podejmowania leczenia w celu kontroli rytmu serca [175].

11.3.3.2. Powikłania ablacji przeciecznikowej migotania przedsionków

W celu poprawy jakości zabiegów ablacji AF istnieje niewątpliwa potrzeba systematycznego wykrywania powikłań w praktyce klinicznej [175]. Wśród pacjentów z AF poddawanych pierwszej ablacji w ramach programu *EURObservational Research Programme E(ORP)* — na podstawie danych uzyskanych u 1391 pacjentów leczonych w szpitalach wykonujących ≥ 50 ablacji rocznie — mediana długości pobytu w szpitalu wyniosła 3 dni (rozstęp międzykwartyłowy 2–4 dni). Poważne powikłania po ablacji przeciecznikowej AF występują u 5–7% pacjentów, a u 2–3% dochodzi do powikłań zagrażających życiu, ale zwykle poddających się leczeniu [727, 748–750]. Opisano zgony śródzabiegowe, ale są one rzadkie ($< 0,2\%$) [751]. Najważniejsze ciężkie powikłania to udary mózgu/TIA ($< 1\%$), tamponada serca (1–2%), zwężenie żyły płucnej oraz ciężkie uszkodzenie przelyku prowadzące do wytworzenia się przetoki przedsionkowo-przelykowej po upływie tygodni od ablacji (tab. 18). „Nieme klinicznie udary mózgu” (tj. zmiany w istocie białej wykrywane za pomocą MRI) obserwowano u ok. 10% pacjentów poddawanych ablacji RF lub za pomocą kriobalonusu [752]. Kliniczne znaczenie tej obserwacji jest niejasne [749]. Powikłania pozabiegowe obejmują udar mózgu, którego ryzyko jest największe w pierwszym tygodniu [753], późną tamponadę serca po kilku dniach od ablacji [751] oraz przetoki przedsionkowo-przelykowe, które zwykle ujawniają się po 7–30 dniach od ablacji. Niezwłoczne wykrycie przetoki przedsionkowo-przelykowej może uratować życie pacjenta i powinno być oparte na typowej triadzie obejmującej zakażenie bez jednoznacznego źródła, ból zastawkowy oraz udar mózgu lub TIA [748].

11.3.4. Leczenie przeciwzakrzepowe przed ablacją, podczas ablacji i po niej

U pacjentów otrzymujących VKA należy kontynuować leczenie przeciwzakrzepowe podczas ablacji (z INR w przedziale 2–3) [760]. Leki z grupy NOAC są alternatywą dla warfaryny [478, 761–765]. W obserwacyjnych kohortach pacjentów poddawanych ablacji przeciecznikowej w doświadczonych ośrodkach, u których stosowano nieprzerwane leczenie za pomocą NOAC, nie uzyskano danych wskazujących na niekorzystny wpływ takiego postępowania na bezpieczeństwo leczenia [761, 763, 766, 767]. Wyniki pierwszej kontrolowanej próby klinicznej, w której porównywano nieprzerwane leczenie za pomocą NOAC i VKA u pacjentów poddawanych ablacji AF, do której włączono ok. 200 osób, niedawno opublikowano [768], podobnie jak kilka doniesień z obserwacyjnych

Tabela 18. Powikłania związane z ablacją przeciecznikową migotania przedsionków

Stopień ciężkości powikłania	Typ powikłania	Częstość występowania [727, 748, 750, 754–759]
Powikłania zagrażające życiu	Zgon w okresie okołozabiegowym	$< 0,2\%$
	Uszkodzenie przelyku (perforacja/przetoka) ^a	$< 0,5\%$
	Udar mózgu w okresie okołozabiegowym (w tym TIA/zatorowość powietrzna)	$< 1\%$
	Tamponada serca	1–2%
Ciężkie powikłania	Zwężenie żyły płucnej	$< 1\%$
	Utrzymujące się porażenie nerwu przeponowego	1–2%
	Powikłania naczyniowe	2–4%
	Inne ciężkie powikłania	Ok. 1%
Inne umiarkowane lub drobne powikłania		1–2%
Istotność nieznana	Bezobjawowa zatorowość mózgowia (niemy klinicznie udar mózgu) ^b	5–20%
	Ekspozycja na promieniowanie jonizujące	

TIA — przemijający atak niedokrwienny

^aPrzetokę przelykową należy podejrzewać u pacjentów, u których wystąpiła triada obejmująca nieswoiste objawy zakażenia, ból w klatce piersiowej i udar mózgu lub TIA w ciągu pierwszych tygodni po zabiegu ablacji. Powikłanie to wymaga niezwłocznego leczenia

^b $< 10\%$ w przypadku krioblacji lub ablacji prądem o wysokiej częstotliwości, $> 20\%$ w przypadku ablacji prądem o wysokiej częstotliwości aplikowanym w sposób fazowy

baz danych [761, 769, 770]. Trwają kolejne próby kliniczne służące porównaniu nieprzerwanego leczenia za pomocą VKA i NOAC u pacjentów z AF poddawanych ablacji, np. badanie *Anticoagulation Using the Direct Factor Xa Inhibitor Apixaban During Atrial Fibrillation Catheter Ablation: Comparison to Vitamin K Antagonist Therapy (AXAFA-AFNET 5)*; nr badania w rejestrze ClinicalTrials.gov: NCT02227550) oraz badanie *Randomized Evaluation of Dabigatran Etexilate Compared to Warfarin in Pulmonary Vein Ablation: Assessment of Different Periprocedural Anticoagulation Strategies (RE-CIRCUIT)*; nr badania w rejestrze ClinicalTrials.gov: NCT02348723). Podczas ablacji należy podawać heparynę, utrzymując czas aktywowanego krzepnięcia > 300 s. U wszystkich pacjentów leczenie przeciwzakrzepowe powinno być kontynuowane przez ≥ 8 tygodni po ablacji. Rzeczywistej częstości występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych po ablacji przeciecznikowej nigdy systematycznie nie zbadano, a oczekiwane ryzyko udaru mózgu opiera się na danych uzyskanych w kohortach pacjentów z AF, którzy nie byli leczeni ablacją. Mimo że badania obserwacyjne

wskazują na stosunkowo małą częstość występowania udarów mózgu w pierwszych kilku latach po ablacji przezcewnikowej AF [737, 771–776], to trzeba brać pod uwagę długoterminowe ryzyko nawrotu AF oraz profil bezpieczeństwa leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów po ablacji. Ze względu na brak danych z kontrolowanych prób klinicznych OAC po ablacji przezcewnikowej powinno być prowadzone zgodnie z ogólnymi zaleceniami niezależnie od domniemyanych wyników leczenia pod względem utrzymywania rytmu zatokowego.

11.3.5. Ablacja migotania przedsionków u pacjentów z niewydolnością serca

W porównaniu z leczeniem amiodaronem ablacja przezcewnikowa istotnie zmniejsza częstość występowania nawrotów AF u pacjentów z AF i HFrEF [777]. U wybranych pacjentów z HFrEF i AF można po ablacji uzyskać poprawę czynności skurczowej lewej komory (co prawdopodobnie odzwierciedla występowanie kardiomiopatii tachyarytmicznej). Dane wskazujące na poprawę czynności lewej komory po ablacji przezcewnikowej u pacjentów z HFrEF [185, 226–228, 778, 779], a także zmniejszenie częstości hospitalizacji [720, 777], zwłaszcza u pacjentów bez uprzednio przebytego zawału serca [780], uzyskano w kilku mniejszych próbach klinicznych. W celu potwierdzenia tych wyników uzasadnione są większe próby kliniczne. Ablacja przezcewnikowa u takich pacjentów może być trudna. Wskazania do ablacji przezcewnikowej u pacjentów z HFrEF powinny więc być starannie rozważane, a zabiegi wykonywane w doświadczonych ośrodkach.

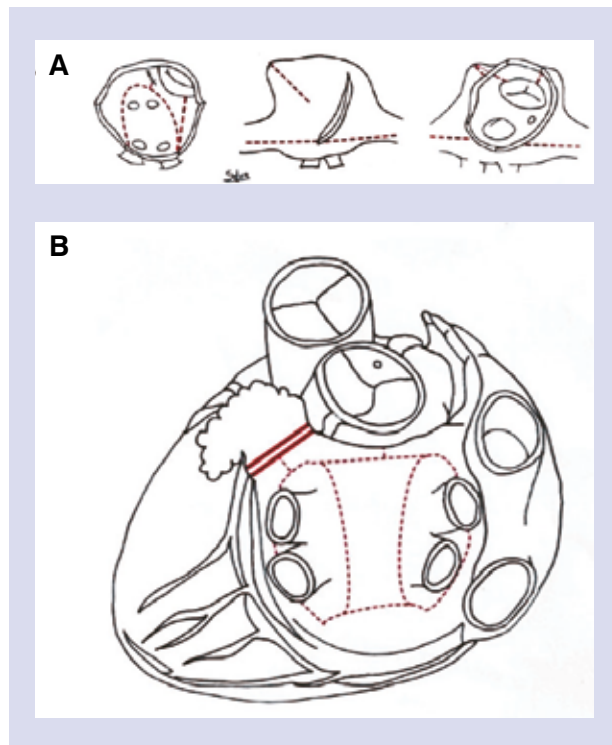
11.3.6. Obserwacja po ablacji przezcewnikowej

Pacjenci i lekarze zaangażowani w obserwację po ablacji przezcewnikowej powinni znać objawy podmiotowe i przedmiotowe późnych powikłań, co pozwoli na niezwłoczne kierowanie tych osób na odpowiednie leczenie (tab. 18). Pacjenci powinni również zdawać sobie sprawę z tego, że objawowe i bezobjawowe nawroty AF są częste po ablacji przezcewnikowej [119, 781, 782]. Zgodnie z głównym celem strategii kontroli rytmu serca w warunkach rutynowej opieki bezobjawowe epizody zasadniczo nie powinny prowadzić do dalszego leczenia służącego kontroli rytmu. Pacjenci powinni trafiać na wizytę kontrolną do specjalisty leczenia arytmii co najmniej raz w pierwszych 12 miesiącach po ablacji. Dalsze możliwości leczenia w celu kontroli rytmu serca powinny być rozważane u pacjentów z objawowymi nawrotami arytmii, włącznie z dyskusjami prowadzonymi w ramach kardiografii (ryc. 17, 19).

11.4. CHIRURGICZNE LECZENIE MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

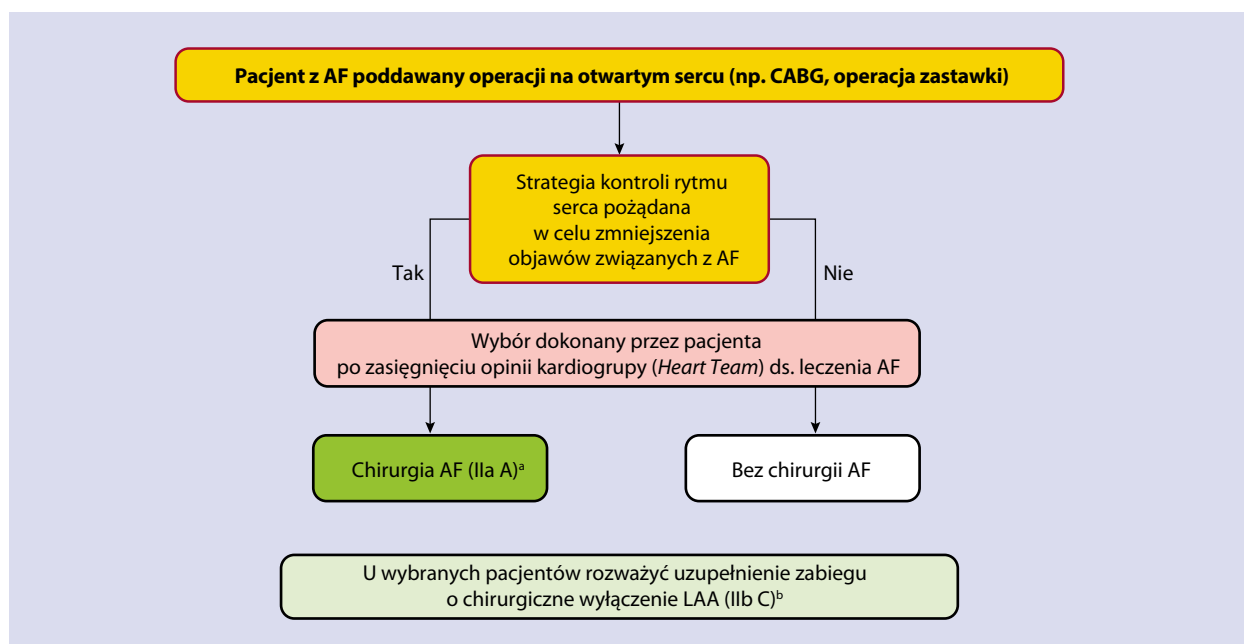
11.4.1. Chirurgiczne leczenie migotania przedsionków w trakcie innej operacji kardiochirurgicznej

Zabieg labiryntowania przedsionków, który został rozwinięty przez Coxa (*Cox maze procedure*), wykonano po raz



Rycina 18. A. Układ uszkodzeń chirurgicznych wywołanych podczas zabiegu labiryntowania Cox-Maze w obrębie obu przedsionków. Widok z perspektywy chirurga, ukazujący uszkodzenia w lewym przedsionku (schemat po lewej) i prawym przedsionku (schematy w środku i po prawej); **B.** Uszkodzenia w lewym przedsionku wywołane podczas minimalnie inwazyjnego torakoskopowego zabiegu chirurgicznego (linie przerywane), w tym również wyłączenie uszka lewego przedsionka (linia podwójna)

pierwszy 30 lat temu techniką „cięcia i szycia” (*cut-and-sew*). Obejmuje on izolację tylnej części lewego przedsionka, połączenie z tylną częścią pierścienia mitralnego, połączenie żyły głównej z pierścieniem trójdzielnym, połączenie obu żył głównych oraz wyłączenie LAA (ryc. 18) [783]. W następstwie zabiegu labiryntowania według Coxa wytworzony więc zostaje elektryczny labirynt (*maze*), w którym pobudzenie z węzła zatokowo-przedsionkowego znajduje drogę do węzła przedsionkowo-komorowego, a jednocześnie zapobiega się przewodzeniu migoczącemu. Zabieg labiryntowania według Coxa oraz inne, często prostsze, metody chirurgicznego leczenia AF wykonuje się głównie u pacjentów poddawanych innej operacji na otwartym sercu [461, 466, 784–798]. W przeglądzie systematycznym zamówionym na potrzeby niniejszych wytycznych stwierdzono, że chirurgiczne leczenie AF przy okazji innej operacji kardiochirurgicznej zwiększało odsetek pacjentów bez AF, trzepotania przedsionków lub częstoskurczu przedsionkowego w porównaniu z niestosowaniem takiego leczenia (RR 1,94; 95% CI 1,51–2,49; n = 554 w 7 RCT) (dodatkowa ryc. 3) [1040]. Pacjenci poddawani zabiegowi labiryntowania według Coxa czę-



Rycina 19. Chirurgiczna kontrola rytmu serca u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF) poddawanych operacji kardiochirurgicznej; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; LAA — uszko lewego przedsionka

^aChirurgiczne leczenie AF może polegać na izolacji żył płucnych w przypadku napadowego AF i labiryntowaniu w obrębie obu przedsionków w przypadku przetrwałego lub długotrwale przetrwałego AF

^bU pacjentów z grupy ryzyka udaru mózgu należy kontynuować doustną terapię przeciwzakrzepową niezależnie od chirurgicznego leczenia AF lub wyłączenia LAA

ściej wymagali wszczepienia stymulatora (RR 1,69; 95% CI 1,12–2,54; $n = 1631$ w 17 RCT), ale nie stwierdzono różnic pod względem innych wyników leczenia lub powikłań. Te wyniki potwierdza również analiza bazy danych Towarzystwa Chirurgów Klatki Piersiowej (*Society of Thoracic Surgeons*) obejmującej 67 389 pacjentów z AF poddanych operacji na otwartym sercu, w której stwierdzono, że jednoczesne chirurgiczne leczenie AF nie wpływało na umieralność ani poważną chorobowość (skorygowany OR 1,00; 95% CI 0,83–1,20), ale częściej konieczne było wszczepienie stymulatora (skorygowany OR 1,26; 95% CI 1,07–1,49) [799]. Do wskaźników predykcyjnych nawrotu AF po operacji należą powiększenie lewego przedsionka, starszy wiek, ponad 10-letnie wywiady AF oraz AF inne niż napadowe [800–804]. Jeżeli chodzi o rodzaj AF, to wydaje się, że chirurgiczna PVI jest skuteczna w napadowym AF [805], natomiast zabiegi z wytworzeniem uszkodzeń w obu przedsionkach mogą być bardziej skuteczne w przypadku przetrwałego i długotrwale przetrwałego AF [797, 803, 806]. Proponowane postępowanie u pacjentów z objawami związanymi z AF, którzy są poddawani operacji kardiochirurgicznej, przedstawiono na rycinie 19. Ważną rolę w doradzaniu pacjentom i przekazywaniu im informacji ułatwiających wybór sposobu leczenia powinna odgrywać kardiogrupa ds. leczenia AF.

11.4.2. Oddzielne zabiegi chirurgiczne w celu kontroli rytmu serca

Obecna technologia (np. dwubiegunowa ablacja RF lub kriotermia) sprawia, że zabiegi labiryntowania Cox-Maze są łatwiejsze, bardziej powtarzalne i możliwe z dostępu przez minitorakotomię [786, 807, 808]. Torakoskopowa PVI za pomocą dwubiegunowej ablacji RF zapobiega nawrotom AF (odsetek pacjentów bez arytmii w rocznej obserwacji 69–91%, układ wykonywanych uszkodzeń — patrz ryc. 18B) [468, 809, 810] i wydaje się skuteczna u pacjentów opornych na ablację przezcewnikową [811]. Średni okres hospitalizacji w celu ablacji torakoskopowej wynosi 3,6–6 dni [468, 812, 813]. Z badania FAST (*Atrial Fibrillation Catheter Ablation versus Surgical Ablation Treatment*) [468] oraz innej, mniejszej próby klinicznej [814] wynika, że torakoskopowe chirurgiczne leczenie AF może być bardziej skuteczne niż ablacja przezcewnikowa pod względem utrzymywania rytmu zatokowego [468, 814], a jednocześnie może wywoływać mniej powikłań (tab. 19) [815]. W celu poprawy wyników leczenia [468, 816–818] wykonywano bardziej rozległe uszkodzenia, w tym linie łączące między miejscami PVI (uszkodzenie typu „pudełko”; *box lesion*) oraz linie biegnące w kierunku pierścienia mitralnego [812, 819–822]. W celu poprawy wytworzenia pełnościennych uszkodzeń [716] zaproponowano

Tabela 19. Powikłania torakoskopowej chirurgii migotania przedsionków

Powikłanie	Częstość występowania [468, 815, 822, 826]
Konwersja do sternotomii	0–1,6%
Wszczepienie stymulatora	0–3,3%
Drenaż z powodu odmy opłucnej	0–3,3%
Tamponada serca	0–6,0%
Przemijający atak niedokrwienny ^a	0–3,0%

^aCzęstość występowania bezobjawowej zatorowości mózgowej jest nieznana

ostatnio strategię ablacji od strony wsierdza i nasierdza [812, 823–825]. Mimo że wstępne doświadczenia z jednoczesną hybrydową ablacją są obiecujące, to czas trwania zabiegu jest dłuższy, a częstość występowania powikłań krwotocznych większa [812, 823].

11.5. WYBÓR STRATEGII KONTROLI RYTMU SERCA PO NIEPOWODZENIU LECZENIA

Nie ma wystarczających dowodów, na których można by oprzeć jednoznaczne zalecenia dotyczące tego, w jaki sposób leczyć pacjentów z nawrotem AF po ablacji przezcewnikowej. Wczesne nawroty AF lub częstoskurcze przedsionkowe po ablacji (występujące w ciągu 8 tyg.) można leczyć kardiowersją. Wiele opublikowanych opisów pacjentów poddawanych ablacji AF obejmowało chorych, u których zawiodła farmakoterapia antyarytmiczna. Rozważenie ablacji u pacjentów z objawowymi nawrotami podczas stosowania leków antyarytmicznych jest więc często rozsądne. Alternatywnie można rozważyć próbę podania innego leku antyarytmicznego. Należy również uwzględnić łączenie leku antyarytmicznego z ablacją („leczenie hybrydowe”, patrz rozdz. 12), biorąc pod uwagę różne i być może synergistyczne efekty działania tych leków i ablacji AF, co może przynieść korzyści u pacjentów, u których jeden z tych sposobów leczenia stosowany uprzednio oddzielnie był nieskuteczny. Należy również rozważyć kontrolę częstości rytmu komór bez kontroli rytmu serca (tj. zwolnienie czynności komór bez przywracania rytmu zatokowego), ablacją chirurgiczną lub ponowną ablacją przezcewnikową (ryc. 20). Ważnymi czynnikami, które trzeba brać pod uwagę, wybierając sposób postępowania u pacjentów potrzebujących dalszego leczenia w celu kontroli rytmu serca po początkowym niepowodzeniu leczenia, są preferencje pacjentów oraz lokalna dostępność leczenia.

11.6. KARDIOGRUPA DO SPRAW LECZENIA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

Zważywszy na złożoność różnych możliwości leczenia u pacjentów, u których leczenie w celu kontroli rytmu serca zawiodło, ale którzy wciąż wymagają lub życzą sobie takiego leczenia, grupa robocza autorów niniejszych wytycznych pro-

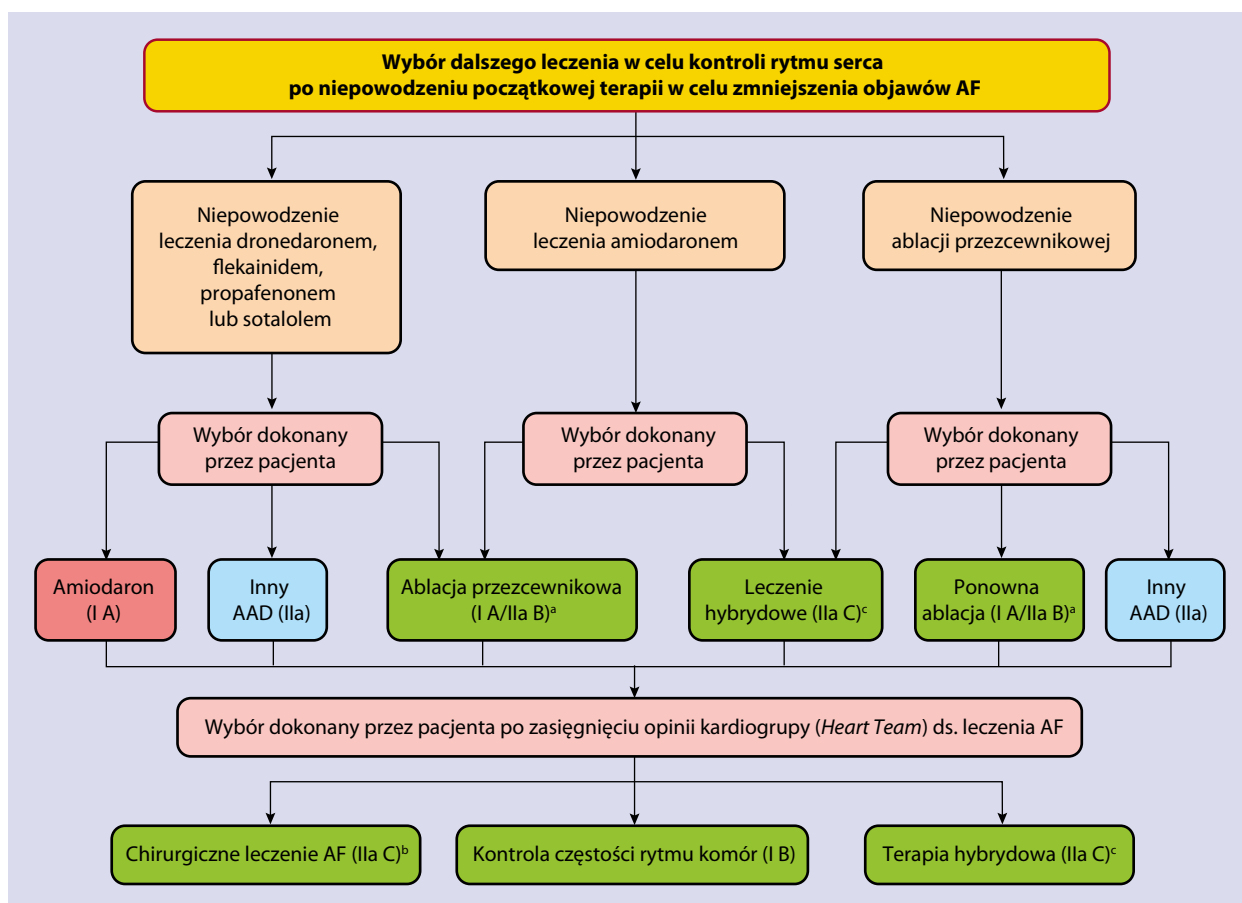
ponuje, aby decyzje dotyczące chirurgicznego leczenia AF lub rozległej ablacji AF podejmować po zasięgnięciu opinii kardiogrupy ds. leczenia AF (*Atrial Fibrillation Heart Team*). Dotyczy to również powrotu do strategii kontroli rytmu serca u pacjentów z nasilonymi objawami związanymi z AF (III lub IV klasa wg EHRA). Kardiogrupa ds. leczenia migotania przedsionków powinna się składać z kardiologa z odpowiednim doświadczeniem i wiedzą w zakresie farmakoterapii antyarytmicznej, elektrofizjologa interwencyjnego oraz kardiochirurga z odpowiednim doświadczeniem i wiedzą w zakresie właściwego doboru pacjentów oraz metod i technologii interwencyjnej lub chirurgicznej ablacji AF (ryc. 20). Takie kardiogrupy — wraz z infrastrukturą ułatwiającą stałe interakcje między lekarzami sprawującymi stałą opiekę nad takimi pacjentami, kardiologami leczącymi AF, elektrofizjologami interwencyjnymi oraz kardiochirurgami zajmującymi się leczeniem AF — powinny być tworzone z zamiarem umożliwienia optymalnego poradnictwa, a ostatecznie również poprawy wyników leczenia u pacjentów potrzebujących zaawansowanych i złożonych interwencji w celu kontroli rytmu serca.

12. Leczenie hybrydowe w celu kontroli rytmu serca

U podłoża AF leży wiele różnych czynników, na które tylko częściowo działają leki antyarytmiczne lub ablacja przezcewnikowa [96]. Dlatego skojarzone albo „hybrydowe” leczenie w celu kontroli rytmu serca wydaje się rozsądne, choć nie ma zbyt wielu dowodów z kontrolowanych prób klinicznych, które przemawiałyby za takim postępowaniem.

12.1. ŁĄCZENIE FARMAKOTERAPII ANTYARYTMICZNEJ Z ABLACJĄ PRZECZEWNIKOWĄ

Leki antyarytmiczne często stosuje się przez 8–12 tygodni po ablacji przezcewnikowej w celu ograniczenia wczesnych nawrotów AF, za czym przemawia niedawna kontrolowana próba kliniczna, w której amiodaron spowodował zmniejszenie częstości występowania wczesnych nawrotów AF o połowę w porównaniu z placebo [650]. Nie przeprowadzono prospektywnych badań, ale metaanaliza dostępnych (słabych) danych wskazuje na nieco lepszą prewencję nawrotów AF w przypadku stosowania leków antyarytmicznych po ablacji przezcewnikowej [713]. Wielu pacjentów otrzymuje więc leki antyarytmiczne po ablacji przezcewnikowej (najczęściej amiodaron lub flekainid) [587] i wydaje się to rozsądnym rozwiązaniem u osób z nawrotami AF po ablacji. Rozsądne wydaje się również rozważanie farmakoterapii antyarytmicznej u pacjentów, którzy wymagają dalszego leczenia w celu kontroli rytmu serca po ablacji przezcewnikowej, ale pożądane byłyby kontrolowane próby kliniczne w celu potwierdzenia zasadności takiego postępowania.



Rycina 20. Wybór leczenia w celu kontroli rytmu serca po niepowodzeniu początkowej terapii; AAD — lek antyarytmiczny; AF — migotanie przedsionków

^aCelem ablacji przezcewnikowej powinna być izolacja żył płucnych (I A w przypadku napadowego AF, IIa B w przypadku przetrwałego lub długotrwale przetrwałego AF)

^bChirurgiczne leczenie AF może polegać na izolacji żył płucnych (np. w przypadku napadowego AF) lub labiryntowaniu (np. w przypadku opornego na leczenie lub przetrwałego bądź długotrwale przetrwałego AF)

^cTerapia hybrydowa polega na połączeniu AAD, ablacji przezcewnikowej i/lub chirurgicznego leczenia AF

Łączenie ablacji cieśni trójdzielno-żylniej ze stosowaniem leków antyarytmicznych może prowadzić do poprawy kontroli rodzaju rytmu serca bez potrzeby ablacji w obrębie lewego przedsionka u pacjentów, u których w trakcie stosowania flekainidu, propafenonu lub amiodaronu wystąpiło trzepotanie przedsionków indukowane lekami [834–836], choć długoterminowo problemem mogą być nawroty AF [837, 838].

12.2. ŁĄCZENIE FARMAKOTERAPII ANTYARYTMICZNEJ Z WSZCZEPIENIEM STYMULATORA

U wybranych pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego i szybką czynnością komór podczas napadów AF, wymagających kontroli rytmu serca, wszczepienie stymulatora nie tylko pozwala na optymalizację kontroli częstości rytmu komór, ale również może ułatwić kontrolę rytmu serca [711, 712]. Co więcej, jeżeli farmakoterapia antyarytmiczna prowadzi do dysfunkcji węzła zatokowego i bradykardii,

to stymulacja umożliwia zwiększenie dawki leku antyarytmicznego. Takich strategii postępowania nigdy nie zbadano prospektywnie, a dostępne dane uzyskano w bardzo wyselekcjonowanych populacjach [839, 840]. Niektórzy pacjenci z AF indukowanym przez bradykardię mogą odnosić korzyści z ablacji przezcewnikowej AF, która eliminuje potrzebę stosowania leków antyarytmicznych i wszczęcia stymulatora [829, 830].

13. Sytuacje szczególne

13.1. PACJENCI Z ZESPOŁEM KRUCHOŚCI I W PODESZŁYM WIEKU

Wielu pacjentów z AF trafia do lekarzy w starszym wieku (np. > 75 lub > 80 lat). Nie ma badań, które wskazywałyby, że zmniejszanie ryzyka sercowo-naczyniowego jest mniej efektywne u tych osób w podeszłym wieku. Przeciwnie, wiek jest jednym z najsilniejszych wskaźników predykcyjnych/

**Zalecenia dotyczące ablacji przeczwnikowej i chirurgicznego leczenia migotania przedsionków (AF)**

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Ablację przeczwnikową objawowego napadowego AF zaleca się w celu zmniejszenia objawów AF u pacjentów z objawowymi nawrotami AF podczas stosowania farmakoterapii antyarytmicznej (amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, sotalol), którzy preferują dalsze leczenie w celu kontroli rytmu serca, jeżeli zabiegi te są wykonywane w doświadczonym ośrodku przez odpowiednio wyszkolonego elektrofizjologa	I	A	[585–587, 713, 727]
Ablację typowego trzepotania przedsionków w celu zapobiegania nawrotom trzepotania należy rozważyć jako część zabiegu ablacji AF, jeżeli trzepotanie zostało udokumentowane lub wystąpiło podczas ablacji AF	IIa	B	[827]
Ablację przeczwnikową AF należy rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu w celu zapobiegania nawrotom AF oraz w celu zmniejszenia objawów u wybranych pacjentów z objawowym napadowym AF jako postępowanie alternatywne w stosunku do farmakoterapii antyarytmicznej, biorąc pod uwagę wybór dokonany przez pacjenta, korzyści i ryzyko	IIa	B	[585]
Wszyscy pacjenci powinni zostać poddani doustnej terapii przeciwzakrzepowej przez co najmniej 8 tygodni po ablacji przeczwnikowej (IIa B) lub chirurgicznej (IIa C)	IIa	B C	[727]
U pacjentów z grupy dużego ryzyka udaru mózgu leczenie przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania udarom należy kontynuować bezterminowo, nawet jeżeli przeczwnikowa lub chirurgiczna ablacja AF wydaje się skuteczna	IIa	C	
Jeżeli planuje się przeczwnikową ablację AF, należy rozważyć kontynuowanie doustnego leczenia przeciwzakrzepowego za pomocą VKA (IIa B) lub NOAC (IIa C) z utrzymaniem skutecznej antykoagulacji podczas zabiegu	IIb	B C	[760, 768]
Celem ablacji przeczwnikowej powinna być izolacja żył płucnych za pomocą ablacji prądem o wysokiej częstotliwości lub kriablacji	IIa	B	[585, 715, 716, 734, 735]
Należy rozważyć ablację AF u objawowych pacjentów z AF i niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową w celu redukcji objawów i poprawy czynności serca, jeżeli podejrzewa się kardiomiopatię tachyarytmiczną	IIa	C	[185, 226–228, 720, 777–779, 828]
Należy rozważyć ablację AF jako strategię pozwalającą uniknąć wszczepienia stymulatora u pacjentów z bradykardią związaną z AF	IIa	C	[829, 830]
Należy rozważyć ablację przeczwnikową lub chirurgiczną u pacjentów z objawowym przetrwałym lub długotrwale przetrwałym AF opornym na farmakoterapię antyarytmiczną w celu zmniejszenia objawów, biorąc pod uwagę wybór dokonany przez pacjenta, korzyści i ryzyko, a także uzyskując poparcie kardiogrupy (<i>Heart Team</i>) ds. leczenia AF	IIa	C	[468, 735, 777, 831, 832, 1040]
Operację minimalnie inwazyjną z nasierdziową izolacją żył płucnych należy rozważyć u pacjentów z objawowym AF, jeśli ablacja przeczwnikowa zawiodła. Decyzje dotyczące takich pacjentów powinny zostać poparte przez kardiogrupę (<i>Heart Team</i>) ds. leczenia AF	IIa	B	[468, 812, 819, 823]
Operacja labiryntowania, najlepiej z dostępu minimalnie inwazyjnego, wykonywana w doświadczonym ośrodku przez odpowiednio wyszkolonego operatora, powinna być rozważana przez kardiogrupę (<i>Heart Team</i>) ds. leczenia AF jako metoda terapii pacjentów z objawowym, opornym na leczenie przetrwałym AF lub AF po ablacji w celu zmniejszenia objawów	IIa	C	[808, 832]
Operacja labiryntowania, najlepiej obejmująca oba przedsionki, powinna być rozważana w celu zmniejszenia objawów przypisywanych AF u pacjentów poddawanych operacji kardiochirurgicznej, z uwzględnieniem dodatkowego ryzyka zabiegowego i korzyści z leczenia w celu kontroli rytmu serca	IIa	A	[461, 466, 790, 791, 796, 797]
Jednoczesną operację labiryntowania obejmującą oba przedsionki lub izolację żył płucnych można rozważyć u pacjentów z bezobjawowym AF poddawanych operacji kardiochirurgicznej	IIb	C	[796, 797, 833]

NOAC — doustny lek przeciwzakrzepowy niebędący antagonistą witaminy K; VKA — antagonistą witaminy K

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

/czynników ryzyka udaru niedokrwienne w AF [382]. Uzyskano dobre dane przemawiające za celowością stosowania leków przeciwzakrzepowych u starszych pacjentów, pochodzące z badania *Birmingham Atrial Fibrillation of the Aged* (BAFTA) [362] prób klinicznych z użyciem NOAC [39] oraz analiz przeprowadzonych u starszych Amerykanów (*Medicare*) [396]. Pacjenci w podeszłym wieku z AF są bardziej zagrożeni udarem mózgu, a więc prawdopodobieństwo korzyści z OAC jest u nich większe niż u młodszych pacjentów [841], a mimo to OAC jest wciąż niedostatecznie wykorzystywane u osób w podeszłym wieku [220, 842]. Mimo że w odniesieniu do innych metod leczenia stosowanych w AF uzyskano mniej dowodów, to dostępne dane przemawiają za stosowaniem dostępnych interwencji wykorzystywanych do kontroli częstości rytmu komór i rytmu serca, włącznie ze stymulatorami i ablacją przezcewnikową, bez uzasadnienia różnicowania leczenia zależnie od wieku. U poszczególnych pacjentów w starszym wieku mogą występować liczne choroby współistniejące, w tym otępienie, tendencja do upadków, CKD, niedokrwistość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca oraz dysfunkcja poznawcza. Takie stany mogą ograniczać jakość życia bardziej niż objawy związane z AF. Zaburzenie czynności nerek i wątroby oraz mnogość jednocześnie stosowanych leków powodują, że interakcje lekowe i działania niepożądane leków stają się bardziej prawdopodobne. Zintegrowane leczenie AF oraz uważne dostosowywanie dawek leków mogą się przyczynić do ograniczenia powikłań leczenia AF u takich pacjentów [843].

13.2. DZIEDZICZNE KARDIOMIOPATIE, KANAŁOPATIE I DROGI DODATKOWE

Kilka dziedzicznych chorób serca wiąże się z występowaniem AF o wczesnym początku (tab. 20). Leczenie podstawowej choroby serca odgrywa ważną rolę w leczeniu AF u tych młodych pacjentów (*parz również* wytyczne ESC dotyczące nagłego zgonu sercowego [844] i kardiomiopatii przerostowej [845]).

13.2.1. Zespół Wolffa-Parkinsona-White'a

Pacjenci z preekscytacją i AF są narażeni na szybkie przewodzenie drogą dodatkową, mogące być przyczyną szybkiej czynności komór, a nawet migotania komór i nagłego zgonu. U pacjentów z AF, u których stwierdzono obecność drogi dodatkowej przewodzącej w kierunku do komór, zaleca się ablację przezcewnikową drogi dodatkowej [869, 870]. Zabieg ten jest bezpieczny, skuteczny i może być rozważany jako profilaktyczna strategia leczenia [871, 872]. U pacjentów z AF, którzy przeżyli incydent nagłego zatrzymania krążenia, w przypadku stwierdzenia obecności drogi dodatkowej zaleca się jej pilną ablację przezcewnikową [869]. Udokumentowany krótki odstęp RR (< 250 ms) podczas samoistnego lub wywołanego AF, wynikający z preekscytacji, jest jednym z wskaźników ryzyka nagłego zgonu w zespole Wolffa-Parkinsona-White'a (WPW), podobnie jak objawowy częstoskurcz w wywiadach, obecność

licznych dróg dodatkowych oraz anomalia Ebsteina. W celu doraźnego zwolnienia czynności komór można stosować dożylnie prokainamid, propafenon lub ajmalinę [873, 874], natomiast digoksyne, werapamil i diltiazem są przeciwwskazane [875]. Amiodaron podawany dożylnie powinien być stosowany ostrożnie ze względu na kazuistyczne doniesienia o występowaniu przyspieszonych rytmów komorowych i migotania komór u pacjentów z preekscytacją i AF, u których zastosowano dożylny wlew amiodaronu [876].

13.2.2. Kardiomiopatia przerostowa

Migotanie przedsionków jest najczęstszą arytmia u pacjentów z kardiomiopatią przerostową, występującą u ok. 1/4 tych chorych [877]. Dane obserwacyjne wskazują na duże ryzyko udaru mózgu u pacjentów z kardiomiopatią przerostową i AF, co potwierdza potrzebę stosowania OAC [878]. Mimo że doświadczenie z VKA jest większe, to nie ma danych, które wskazywałyby, że u tych pacjentów nie można stosować NOAC [845]. Przeprowadzono stosunkowo niewiele badań dotyczących stosowania leków w celu kontroli częstości rytmu komór lub rytmu serca u pacjentów z kardiomiopatią przerostową. Beta-adrenolityki oraz diltiazem lub werapamil wydają się rozsądnymi lekami w celu kontroli częstości rytmu komór u tych pacjentów. Jeżeli nie ma istotnego zawężenia drogi odpływu lewej komory, to można również stosować digoksyne — oddzielnie lub w połączeniu z beta-adrenolitykami [845]. Amiodaron wydaje się bezpiecznym lekiem antyarytmicznym u pacjentów z kardiomiopatią przerostową i AF [879], a eksperci są zdania, że dizopiramid może być korzystny u pacjentów z zawężeniem drogi odpływu. Ablacja AF skutecznie ogranicza objawowe nawroty AF [880–884]. Chirurgiczne leczenie AF może być właściwe u pacjentów z kardiomiopatią przerostową, którzy są poddawani operacji (np. z powodu zawężenia drogi odpływu lewej komory lub operacji zastawki mitralnej), ale doświadczenie jest ograniczone.

13.2.3. Kanałopatie i arytmogenna kardiomiopatia prawej komory

Wiele kanałopatii i dziedzicznych kardiomiopatii wiąże się z AF. Częstość występowania AF u pacjentów z zespołem wydłużonego odstępu QT lub zespołem Brugadów wynosi 5–20%, a u pacjentów z zespołem krótkiego odstępu QT — nawet 70% (tab. 20) [853, 856–858]. Penetracja fenotypu choroby, włącznie z występowaniem AF, jest zmienna [61, 852, 885, 886]. Wykazano, że prawdopodobnymi mechanizmami leżącymi u podłoża występowania AF w przebiegu tych chorób są zarówno skrócenie, jak i wydłużenie potencjału czynnościowego w przedsionkach. Wydaje się rozsądnym rozważanie zastosowania tych leków antyarytmicznych, które korygują przypuszczalny defekt kanałów jonowych u pacjentów z dziedzicznymi kardiomiopatiami i AF (np. lek blokujący kanały sodowe w zespole wydłużonego odstępu QT typu 3 [852] lub chinidyna w zespole Brugadów [887]). Co jesz-

Tabela 20. Dziedziczne kardiomiopatie, kanałopatie i drogi dodatkowe związane z migotaniem przedsionków (AF)

Zespół kliniczny	Geny	Zmiany czynnościowe	Częstość występowania AF	Písmienictwo
Zespół wydłużonego odstępu QT	KCNQ1 KCNH2 SCN5A ANK2 Inne	I_{Ks} ↓ I_{Kr} ↓ I_{Na} ↑ $I_{Na, K}$ ↓ Różne efekty	5–10%	[846–850]
Zespół Brugadów	SCN5A GPDIL SCN1B CACNA1C CACNB2b Inne	I_{Na} ↓ I_{Na} ↓ I_{Na} ↓ I_{Ca} ↓ I_{Ca} ↓ Inne	10–20%	[851–855]
Zespół krótkiego odstępu QT	KCNQ1 KCNH2 KCNJ2 CACNA1C CACNB2b	I_{Ks} ↑ I_{Kr} ↑ I_{Kl} ↑ I_{Ca} ↓ I_{Ca} ↓	Do 70%	[853, 856–858]
Katecholaminergiczny częstoskurcz komorowy	RYR2 CASQ2	Nieprawidłowe uwalnianie jonów Ca^{2+} z retikulum sarkoplazmatycznego	Zmienna, ale AF występuje często	[859–861]
Kardiomiopatia przerostowa	Geny białek sarkomerów		5–15%	[862–864]
Zespół Wolffa-Parkinsona-White'a	PRKAG		Zmienna	[865]
Zespół Holt-Orama	TBX5		Zmienna	[866]
Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory	Kilka genów białek desmosomów, nieznane <i>loci</i> genowe	Zmniejszenie mechanicznych kontaktów komórka–komórka	> 40% u pacjentów z częstoskurczem komorowym	[867, 868]

cze ważniejsze, wystąpienie nowego AF u młodej, poza tym zdrowej osoby powinno skłaniać do uważnego poszukiwania takich dziedzicznych stanów, a ocena powinna obejmować wywiady kliniczne i rodzinne, ocenę fenotypu w EKG oraz echokardiografię i/lub inne badania obrazowe serca.

Defekty jednogenu odpowiadają za arytmie tylko u 3–5% wszystkich pacjentów z AF, nawet w młodszych populacjach [846, 848, 888–890]. Co więcej, nie ma jednoznacznego związku między wykrytymi mutacjami a poszczególnymi wynikami leczenia lub potrzebami terapeutycznymi. Z tego powodu nie zaleca się badań genetycznych w ogólnej populacji pacjentów z AF [77]. W innych wytycznych opisano wskazania do badań genetycznych u pacjentów z dziedzicznymi chorobami arytmogennymi [844, 891].

13.3. UPRAWIANIE SPORTU A MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW

Aktywność fizyczna poprawia stan zdrowia układu sercowo-naczyniowego, co prowadzi do mniejszego ryzyka AF [898]. Aktywność fizyczna jest więc jedną z podstaw zapobiegania AF. Intensywne uprawianie sportu, zwłaszcza wytrzymałościowego (> 1500 h uprawiania sportów wytrzymałościowych) [899], zwiększa ryzyko AF w późniejszym

okresie życia [900–902], co prawdopodobnie zależy od zmian napięcia układu autonomicznego, obciążenia objętościowego podczas wysiłku, przerostu przedsionka, a także jego powiększenia [903, 904]. Prowadzi to do zależności między aktywnością fizyczną a zapadalnością na AF, która ma kształt krzywej U [214, 898, 902, 905, 906]. Zmniejszenie obciążeń treningowych może ograniczać występowanie AF w modelach [904] i zmniejsza komorowe zaburzenia rytmu u sportowców [907], ale rola takiego postępowania w odniesieniu do występowania AF u sportowców jest nieznana. Postępowanie u sportowców z AF jest podobne do postępowania w populacji ogólnej, ale wymaga uwzględnienia kilku szczególnych kwestii. Potrzeba leczenia przeciwzakrzepowego zależy od klinicznych czynników ryzyka. Pacjenci otrzymujący OAC powinni unikać sportów wiążących się z bezpośrednim kontaktem fizycznym lub ryzykiem urazów. Beta-adrenolityki nie są dobrze tolerowane, a czasami są zabronione, natomiast digoksyna, werapamil i diltiazem często nie działają wystarczająco silnie, aby zwolnić częstość rytmu komór w obrębie AF podczas wysiłku. Wyniki ablacji przezcewnikowej AF u sportowców są prawdopodobnie podobne jak u niesportowców [908, 909], ale potrzeba więcej danych. Stosowano również strategię „leku w kieszeni” (*pill in the pocket*) [620]. Po przyjęciu flekainidu lub propafe-

Zalecenia dotyczące dziedzicznych kardiomiopatii

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Zespół WPW			
Zaleca się ablację przezcewnikową drogi dodatkowej w celu zapobiegania nagłym zgonom sercowym u pacjentów z zespołem WPW i AF z szybkim przewodzeniem drogą dodatkową	I	B	[892–894]
U pacjentów z zespołem WPW, którzy przebyli incydent nagłego zatrzymania krążenia, zaleca się niezwłoczną ablację drogi dodatkowej	I	C	[869]
U bezobjawowych pacjentów z jawną preekscytacją i AF należy rozważyć ablację drogi dodatkowej po przeprowadzeniu starannej analizy przypadku	Ila	B	[872, 892]
Kardiomiopatia przerostowa			
U pacjentów z HCM, u których wystąpiło AF, zaleca się dożywotnie doustne leczenie przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania udarom mózgu	I	B	[878]
U pacjentów z HCM i objawowym nowym AF zaleca się przywrócenie rytmu zatokowego poprzez kardiowersję elektryczną lub farmakologiczną w celu zmniejszenia objawów	I	B	[845]
U hemodynamicznie stabilnych pacjentów z HCM i AF zaleca się kontrolę częstości rytmu komór za pomocą beta-adrenolityków i diltiazemu/werapamilu	I	C	[845]
U pacjentów z HCM i AF należy rozważyć leczenie zawężenia drogi odpływu z lewej komory w celu zmniejszenia objawów	Ila	B	[896]
U pacjentów z HCM i nawracającym objawowym AF należy rozważyć stosowania amiodaronu w celu uzyskania kontroli rytmu serca i utrzymania rytmu zatokowego	Ila	C	[845, 897]
Dziedziczne kardiomiopatie i kanałopatie			
U pacjentów z AF i podejrzeniem dziedzicznej kardiomiopatii lub kanałopatii na podstawie wywiadów klinicznych, wywiadów rodzinnych lub fenotypu elektrokardiograficznego należy rozważyć ukierunkowane badania genetyczne	Ila	A	[852]

AF — migotanie przedsionków; HCM — kardiomiopatia przerostowa; WPW — Wolffa-Parkinsona-White'a

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

nonu w ramach tej strategii pacjenci powinni powstrzymać się od uprawiania sportu, dopóki utrzymuje się AF, a także do momentu upłynięcia dwóch czasów półtrwania przyjętego leku antyarytmicznego. U sportowców otrzymujących leki blokujące kanał sodowy można rozważyć profilaktyczną ablację obwodu trzepotania przedsionków [910].

13.4. CIĄŻA

Migotanie przedsionków u kobiet w ciąży jest rzadkie i zwykle związane z uprzednio występującą chorobą serca. Wiąże się ono ze wzrostem częstości występowania powikłań u matki i płodu [911, 912]. Lepsze leczenie wrodzonych wad serca prawdopodobnie spowoduje w przyszłości zwiększenie częstości występowania AF podczas ciąży [913]. Ciężarne z AF powinny być traktowane jako pacjentki obciążone dużym ryzykiem i leczone przez ściśle współpracujących ze sobą kardiologów, położników i neonatologów.

13.4.1. Kontrola częstości rytmu komór

Ze względu na brak szczegółowych danych beta-adrenolityki, werapamil, diltiazem i digoksyna należą do kategorii C w klasyfikacji bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży

według FDA (korzyści mogą przeważać na ryzykiem), z wyjątkiem atenololu, który należy do kategorii D (dowody ryzyka). Leki te należy stosować w jak najmniejszej dawce i przez jak najkrótszy czas. Żaden z nich nie jest teratogeny, ale łatwo przechodzą one przez łożysko [914]. Beta-adrenolityki są często stosowane u kobiet w ciąży z chorobami układu sercowo-naczyniowego (np. w leczeniu nadciśnienia indukowanego ciążą i stanu przedrzucawkowego), ale ich podawanie może się wiązać z zahamowaniem wewnątrzmacicznego wzrostu płodu [915] i w związku z tym zaleca się ultrasonograficzne monitorowanie rozwoju płodu po upływie 20 tygodni ciąży. Uważa się, że stosowanie digoksyny w leczeniu zaburzeń rytmu serca u matki i płodu jest bezpieczne [916]. Nie ma wystarczających danych odnoszących się do werapamilu i diltiazemu, a więc zaleca się kontrolę częstości rytmu komór za pomocą beta-adrenolityków i/lub digoksyny [917]. Jeżeli chodzi o karmienie piersią, to wszystkie leki wykorzystywane do kontroli częstości rytmu komór przechodzą do mleka matki, ale stężenie beta-adrenolityków, digoksyny i werapamilu w mleku jest zbyt małe, aby można je było uznać za szkodliwe. Diltiazem osiąga duże stężenie w mleku matki i należy go traktować jako lek drugiego rzutu [918].

Zalecenia dotyczące aktywności fizycznej u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Umiarkowana systematyczna aktywność fizyczna jest zalecana w celu zapobiegania AF, natomiast sportowców należy informować, że długotrwałe intensywne uprawianie sportu może sprzyjać AF	I	A	[214, 898, 900–902, 905, 906]
W celu zapobiegania nawrotom AF u sportowców należy rozważyć ablację AF	IIa	B	[908, 909]
U każdego sportowca z AF należy oceniać częstość rytmu komór podczas aktywności fizycznej (na podstawie objawów klinicznych i/lub monitorowania) i stosować odpowiednio dobrane leczenie w celu kontroli częstości rytmu komór	IIa	C	
Po przyjęciu flekainidu lub propafenonu w ramach strategii „leku w kieszeni” pacjenci powinni powstrzymać się od uprawiania sportu, dopóki utrzymuje się AF, a także do momentu upłynięcia dwóch czasów półtrwania przyjętego leku antyarytmicznego	IIa	C	[620]

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia**13.4.2. Kontrola rytmu serca**

Leczenie w celu kontroli rytmu serca u kobiet w ciąży z AF opisywano wyłącznie w doniesieniach kazuistycznych. Stosowanie amiodaronu wiąże się z poważnymi działaniami niepożądanymi u płodu i należy je rozważać tylko w stanach nagłych [919]. Zarówno flekainid, jak i sotalol można wykorzystywać do konwersji arytmii u płodu bez poważnych działań niepożądanych [920], a więc prawdopodobnie leki te będą bezpieczne w leczeniu objawowego AF u matki. Kardiowersja elektryczna może skutecznie przywracać rytm zatokowy, gdy tachyarytmia jest przyczyną niestabilności hemodynamicznej, z małą częstością występowania niepożądanych wyników leczenia — zarówno u matki, jak i płodu [921]. Biorąc jednak pod uwagę dystres płodu, kardiowersję elektryczną należy wykonywać tylko w warunkach, w których możliwe jest monitorowanie płodu oraz wykonanie cięcia cesarskiego w trybie nagłym. Podobnie jak w przypadku innych stanów nagłych podczas ciąży, pacjentkom należy podawać tlen w stężeniu

Zalecenia dotyczące postępowania u kobiet w ciąży

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Kardiowersję elektryczną można wykonywać bezpiecznie we wszystkich stadiach ciąży i zaleca się ją u pacjentek niestabilnych hemodynamicznie z powodu AF, a także zawsze wtedy, gdy uważa się, że dalsze utrzymywanie się AF wiąże się z dużym ryzykiem dla matki lub płodu	I	C	
U ciężarnych pacjentek z AF z grupy ryzyka udaru mózgu zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe. W celu zminimalizowania ryzyka teratogenności i krwawienia wewnątrzmacicznego zaleca się stosowanie heparyny w indywidualnie dobranej dawce w ciągu pierwszego trymestru ciąży oraz w ciągu 2–4 tygodni przed porodem. W pozostałych okresach ciąży można stosować antagonistów witaminy K lub heparynę	I	B	[923]
Należy unikać stosowania NOAC podczas ciąży oraz u kobiet planujących ciążę	III (szkodliwość)	C	

AF — migotanie przedsionków; NOAC — doustny lek przeciwzakrzepowy niebędący antagonistą witaminy K

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

100%. Należy wcześniej uzyskać dostęp dożylny, a ponadto matka powinna leżeć na lewym boku w celu poprawy powrotu żylnego [922].

13.4.3. Leczenie przeciwzakrzepowe

Antagonistów witaminy K należy unikać w I trymestrze ze względu na ich działanie teratogenne, a także 2–4 tygodnie przed porodem w celu uniknięcia krwawienia u płodu. Heparyny drobnocząsteczkowe są bezpiecznymi alternatywnymi lekami, ponieważ nie przechodzą przez łożysko [923]. W III trymestrze zaleca się częste badania laboratoryjne w celu oceny adekwatności antykoagulacji (np. co 10–14 dni) oraz odpowiednie modyfikowanie dawek leków, ponieważ u niektórych kobiet w celu utrzymania odpowiedniego efektu przeciwzakrzepowego konieczne mogą być duże dawki zarówno VKA, jak i heparyny. U kobiet w ciąży z AF i mechaniczną protezą zastawkową, które po konsultacji

z zespołem opiekujących się nimi specjalistów decydują się na przerwanie leczenia za pomocą VKA między 6. a 12. tygodniem ciąży, należy stosować heparynę niefrakcjonowaną we wlewie ciągłym w indywidualnie dostosowywanej dawce (tj. pod kontrolą APTT) lub heparynę drobnocząsteczkową podskórnie w dostosowywanej modyfikowanej dawce (tj. pod kontrolą aktywności anty-Xa). Ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane na temat teratogenności NOAC, należy unikać stosowania tych leków podczas ciąży.

13.5. MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW W OKRESIE POOPERACYJNYM

Migotanie przedsionków jest częste po operacjach serca (występuje u 15–45% pacjentów) [924–926] i wiąże się z wydłużeniem pobytu w szpitalu, większą częstością występowania powikłań oraz większą śmiertelnością [927]. W okresie pooperacyjnym AF nierzadko występuje po innych dużych operacjach, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Podstawą leczenia AF w tym okresie są głównie badania dotyczące pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgicznym, natomiast znacznie mniej dowodów uzyskano w odniesieniu do operacji innych niż kardiochirurgiczne.

13.5.1. Prewencja migotania przedsionków w okresie pooperacyjnym

Beta-adrenolityki zmniejszają częstość występowania AF i częstoskurczu nadkomorowego w okresie pooperacyjnym, choć w przeglądzie systematycznym opublikowanych badań stwierdzono dużą niejednorodność i umiarkowane ryzyko błędów oszacowania wyników leczenia. Najczęściej oceniano propranolol, którego stosowanie wiązało się z występowaniem AF u 16,3% pacjentów w grupie leczonej w porównaniu z 31,7% w grupie kontrolnej [925]. W większości z tych badań beta-adrenolityki podawano w okresie pooperacyjnym, a za takim schematem ich stosowania przemawia również niedawna metaanaliza [928]. W kilku metaanalizach stwierdzono, że amiodaron zmniejszał częstość występowania AF w okresie pooperacyjnym w porównaniu z beta-adrenolitykiem, a także skracał czas pobytu pacjentów w szpitalu [925, 929–931].

Mimo początkowych doniesień z metaanaliz [689, 932, 933] przedoperacyjne leczenie statyną nie zapobiegało AF w okresie pooperacyjnym w prospektywnej, kontrolowanej próbie klinicznej [934]. Inne metody leczenia również oceniano w małych próbach klinicznych generujących nowe hipotezy badawcze, ale nie wykazano jednoznacznie ich korzystnych efektów. Do ocenianych metod należało stosowanie magnezu [925, 935, 936], wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 [937–945], kolchicyny [946] i glikokortykosteroidów [947, 948], a także wycięcie tylnej części osierdzia [949]. Pooperacyjna stymulacja dwuprzedsionkowa narzuconym szybkim rytmem (*overdrive*) nie znalazła powszechnego zastosowania mimo pewnych danych wskazujących na jej profilaktyczny efekt [925, 950].

13.5.2. Leczenie przeciwzakrzepowe

Migotanie przedsionków w okresie pooperacyjnym wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wczesnego udaru mózgu, chorobowości, a także umieralności w 30-dniowej obserwacji [927, 951, 952]. Długoterminowo u pacjentów z epizodem AF w okresie pooperacyjnym stwierdza się 2-krotny wzrost umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz znacznie zwiększone ryzyko AF i udaru niedokrwiennego w przyszłości w porównaniu z pacjentami, u których po operacji utrzymywał się rytm zatokowy [952–958]. Doustne leczenie przeciwzakrzepowe w momencie wypisania ze szpitala wiązało się w odległej obserwacji ze zmniejszeniem umieralności u pacjentów z AF w okresie pooperacyjnym [959], choć nie ma dowodów z kontrolowanych prób klinicznych. Potrzebne są dobrej jakości dane w celu ustalenia, czy długoterminowe leczenie przeciwzakrzepowe może zapobiegać udarom mózgu u pacjentów z AF w okresie pooperacyjnym z grupy dużego ryzyka udaru [368, 386], a także oceny, czy krótkie epizody AF w okresie pooperacyjnym (np. < 48 h) wiążą się z podobnym ryzykiem jak dłuższe epizody [960]. Ustalając wskazania do OAC oraz moment jego rozpoczęcia u pacjentów z AF w okresie pooperacyjnym, należy brać pod uwagę ryzyko krwawienia po operacji.

13.5.3. Leczenie w celu kontroli rytmu serca u pacjentów z migotaniem przedsionków w okresie pooperacyjnym

U pacjentów w niestabilnym stanie hemodynamicznym zaleca się kardiowersję i rozważenie zastosowania leków antyarytmicznych. Amiodaron i wernakalant były skuteczne jako leki wywołujące konwersję pooperacyjnego AF do rytmu zatokowego [603, 950, 961]. W niedawnej średniej wielkości próbie klinicznej, w której pacjentów z AF w okresie pooperacyjnym przypisywano losowo do stosowania amiodaronu w celu kontroli rytmu serca lub kontroli częstości rytmu komór w obrębie AF, nie stwierdzono różnic w zakresie częstości hospitalizacji w 60-dniowej obserwacji [962], co potwierdza, że również w przypadku AF w okresie pooperacyjnym celem kontroli rytmu serca powinno być zmniejszenie objawów związanych z AF. U pacjentów bez objawów lub z możliwymi do zaakceptowania objawami rozsądnym podejściem jest kontrola częstości rytmu komór w obrębie AF lub odroczone kardiowersja poprzedzona leczeniem przeciwzakrzepowym.

13.6. TACHYARYTMIE PRZEDSIONKOWE U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z WRODZONĄ WADĄ SERCA

Tachyarytmie przedsionkowe (AF, trzepotanie przedsionków, częstoskurcze przedsionkowe) często występują późno po chirurgicznej naprawie wrodzonych wad serca i są obserwowane u 15–40% dorosłych pacjentów z wrodzoną wadą serca. Wiążą się one z niewydolnością serca, omdleniami, incydentami zakrzepowo-zatorowymi oraz nagłymi zgonami

Zalecenia dotyczące zapobiegania migotaniu przedsionków (AF) w okresie pooperacyjnym

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
W celu zapobiegania AF po operacji kardiologicznej zaleca się doustne podawanie beta-adrenolityku w okresie okołoperacyjnym	I	B	[925, 928]
W przypadku pooperacyjnego AF z niestabilnością hemodynamiczną zaleca się przywrócenie rytmu zatokowego poprzez kardiowersję elektryczną lub za pomocą leków antyarytmicznych	I	C	
U pacjentów z AF po operacji kardiologicznej z grupy ryzyka udaru mózgu należy rozważyć długoterminowe leczenie przeciwzakrzepowe, biorąc pod uwagę indywidualne ryzyko udaru i krwawienia	IIa	B	[368, 386]
W przypadku objawowych pacjentów z AF po operacji kardiologicznej należy rozważyć leki antyarytmiczne w celu podjęcia próby przywrócenia rytmu zatokowego	IIa	C	
W celu zapobiegania AF po operacji kardiologicznej należy rozważyć podawanie amiodaronu w okresie okołoperacyjnym	IIa	A	[905]
Początkowe postępowanie w przypadku bezobjawowego AF w okresie pooperacyjnym powinno obejmować kontrolę częstości rytmu komór i leczenie przeciwzakrzepowe	IIa	B	[962]
Można rozważyć dożylne podanie wernakalantu w celu kardiowersji AF w okresie pooperacyjnym u pacjentów bez ciężkiej niewydolności serca, hipotensji czy ciężkiej strukturalnej choroby serca (zwłaszcza stenozy aortalnej)	IIb	B	[603]

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

[963–967]. Substrat patofizjologiczny jest złożony i związany z przerostem, włóknieniem, hipokseją, przewlekłym przeciążeniem hemodynamicznym oraz bliznami i łalami chirurgicznymi. Ponadto związane z wadą pierwotne nieprawidłowości szlaków bódźoprzewodzących mogą prowadzić do nawrotnych tachyarytmii przedsionkowych i komorowych, bloku przedsionkowo-komorowego oraz dysfunkcji węzła zatokowego [963]. Częstoskurcz spowodowany makroobwodem *re-entry* w obrębie przedsionka lub atypowe trzepotanie przedsionków można obserwować po niemal każdym zabiegu chirurgicznym wiążącym się z przecięciem mięśnia przedsionka lub zastosowaniem łąty w obrębie przedsionka.

13.6.1. Ogólne zasady leczenia tachyarytmii przedsionkowych u dorosłych pacjentów z wrodzoną wadą serca

Podjmując decyzje dotyczące długoterminowego leczenia przeciwzakrzepowego u dorosłych pacjentów z wrodzoną wadą serca oraz AF, należy się kierować obecnością konwencjonalnych czynników ryzyka udaru mózgu. Ponadto leczenie przeciwzakrzepowe u dorosłych pacjentów z wrodzoną wadą serca, u których występują tachyarytmie przedsionkowe, należy rozważać w przypadku przebytej wewnątrzsercowej operacji naprawczej, występowania sinicy, stanu po leczeniu paliatywnym z wytworzeniem krążenia typu Fontana, a także systemowej prawej komory [968]. Można stosować beta-adrenolityki, werapamil, diltiazem oraz neparstnicę. Należy unikać bradykardii i nadmiernego spadku ciśnienia tętniczego.

Leki hamujące kanały sodowe wygaszają w przybliżeniu połowę arytmii przedsionkowych u pacjentów z krążeniem

typu Fontana [969]. Amiodaron jest bardziej skuteczny, ale długoterminowe stosowanie tego leku antyarytmicznego wiąże się z dużym ryzykiem pozasercowych działań niepożądanych w tej stosunkowo młodej populacji. Skrzepliny wewnątrzsercowe są częste u dorosłych pacjentów z wrodzoną wadą serca, u których wykonuje się kardiowersję AF, ale występują również u osób z częstoskurczami przedsionkowymi lub trzepotaniem przedsionków [970]. W związku z tym przed planowaną kardiowersją należy rozważyć zarówno TEE, jak i leczenie przeciwzakrzepowe przez kilka tygodni [964]. Ablacja RF może być dobrym rozwiązaniem u objawowych dorosłych pacjentów z wrodzoną wadą serca, u których występują tachyarytmie przedsionkowe, a zwłaszcza u pacjentów z trzepotaniem przedsionków i innymi częstoskurczami spowodowanymi makroobwodem *re-entry*. Interwencje powinny wykonywać wyspecjalizowane zespoły w odpowiednio wykwalifikowanych ośrodkach.

13.6.2. Tachyarytmie przedsionkowe a ubytek przegrody międzyprzedsionkowej

Trzepotanie i migotanie przedsionków występuje u 14–22% osób dorosłych z niezoperowanym ubytkiem przegrody przedsionkowej, zwłaszcza u starszych pacjentów [971], i może prowadzić do niewydolności serca [972]. Wczesna operacja naprawcza może zmniejszyć ryzyko AF, ale go nie eliminuje [973]. Do występowania tych arytmii mogą się przyczyniać przeciążenie objętościowe obu przedsionków [974], nadciśnienie płucne [975] oraz być może arytmogenny wpływ wszytych łąt [976]. Decyzje dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego należy podejmować na podstawie obecności

Zalecenia dotyczące dorosłych pacjentów z wrodzoną wadą serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Należy rozważyć zamknięcie ubytku przegrody międzyprzedsionkowej przed czwartą dekadą życia w celu zmniejszenia ryzyka trzepotania przedsionków i AF	IIa	C	[971, 972, 974]
U pacjentów z wywiadem objawowej tachyarytmii przedsionkowej, którzy wymagają chirurgicznego zamknięcia ubytku przegrody międzyprzedsionkowej, należy rozważyć ablację AF podczas chirurgicznego zamknięcia ubytku	IIa	C	[204, 988, 989]
U pacjentów z objawowym AF i wskazaniem do naprawy wrodzonej wady serca należy rozważyć operację labiryntowania metodą Coxa. Wszystkie takie operacje powinny być przeprowadzane w doświadczonych ośrodkach	IIa	C	[988, 990]
Doustne leczenie przeciwzakrzepowe należy rozważyć u wszystkich dorosłych pacjentów w przypadku przebytej wewnątrzsercowej operacji naprawczej, występowania sinicy, stanu po leczeniu paliatywnym z wytworzeniem krążenia typu Fontana, a także systemowej prawej komory, jeżeli w wywiadach stwierdza się AF, trzepotanie przedsionków lub nawrotny częstoskurcz wewnątrzprzedsionkowy. U wszystkich pozostałych pacjentów z wrodzoną wadą serca i AF leczenie przeciwzakrzepowe należy rozważyć w przypadku ≥ 1 punktu w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc	IIa	C	[968]
Można rozważyć ablację przezcewnikową tachyarytmii przedsionkowych związanych z wrodzoną wadą serca, jeżeli takie zabiegi wykonuje się w doświadczonych ośrodkach	IIb	C	[991]
U pacjentów z wrodzoną wadą serca można rozważyć echokardiografię przezprzelykową łącznie z 3-tygodniową terapią przeciwzakrzepową przed kardiowersją	IIb	C	[964, 970, 988, 990]

AF — migotanie przedsionków; CHA₂DS₂-VASc — skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 pkt.), cukrzycę, udar mózgu (2 pkt.), chorobę naczyń, wiek 65–74 lat, płeć (żeńską)

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

czynników ryzyka udaru mózgu. U pacjentów z wywiadami napadowego lub przetrwałego AF można rozważyć chirurgiczne leczenie AF w momencie chirurgicznego zamykania ubytku przegrody międzyprzedsionkowej albo ablację przezcewnikową w momencie jego interwencyjnego zamykania. Ablacja przezcewnikowa późnych tachyarytmii przedsionkowych była skuteczna w małych kohortach pacjentów po chirurgicznej naprawie ubytku przegrody międzyprzedsionkowej [977].

13.6.3. Tachyarytmie przedsionkowe po operacji z wytworzeniem krążenia typu Fontana

Tachyarytmie przedsionkowe występują nawet u 40% pacjentów z krążeniem typu Fontana i mogą się manifestować jako trzepotanie przedsionków, pierwotny częstoskurcz przedsionkowy, AF oraz przyspieszony rytm węzłowy lub częstoskurcz węzłowy [978], z dysfunkcją węzła zatokowo-przedsionkowego lub bez niej [979]. W długoterminowej obserwacji większe prawdopodobieństwo występowania tachyarytmii przedsionkowych dotyczy pacjentów z zespoleniami przedsionkowo-płucnymi (być może z powodu większej objętości przedsionka i przeciążenia ciśnieniowego) [980]. Tachyarytmie przedsionkowe mogą być również pierwszym objawem upośledzenia drożności zespolenia przedsionkowo-płucnego — powikłania, które musi zostać wykryte. U pacjentów z krążeniem typu Fontana i tachyarytmiami przedsionkowymi często powstają skrzepliny w prawym przedsionku, co wymaga leczenia przeciwzakrzepowego [981]. Operacyjna konwersja do całkowitego zespolenia

żylnopłucnego z jednoczesnym chirurgicznym leczeniem arytmii może u niektórych pacjentów zmniejszyć objawy niewydolności serca oraz ograniczyć występowanie nawrotów arytmii [969, 982], z małą częstością występowania jawnych klinicznie tachyarytmii przedsionkowych w pierwszych kilku latach po ponownej operacji [983–985]. Ablacja przezcewnikowa tachyarytmii przedsionkowych była skuteczna u wybranych pacjentów z krążeniem typu Fontana [986].

13.6.4. Tachyarytmie przedsionkowe po korekcyjnej tetralogii Fallota

Po operacji naprawczej tetralogii Fallota w przybliżeniu u 1/3 pacjentów pojawiają się tachyarytmie przedsionkowe, w tym nawrotny częstoskurcz wewnątrzprzedsionkowy, ogniskowy częstoskurcz przedsionkowy oraz AF [987]. Jako odpowiedzialne za te tachyarytmie przedsionkowe opisywano obwody pobudzeń nawrotnych obejmujące cieśń trójdzielno-żylną oraz obszary domniemanych blizn w obrębie prawego przedsionka.

13.7. POSTĘPOWANIE W TRZEPOTANIU PRZEDSIONKÓW

Cele postępowania w trzepotaniu przedsionków są podobne jak w przypadku AF [992]. Dostępne dowody wskazują, że ryzyko udaru mózgu u pacjentów z trzepotaniem przedsionków nie różni się bardzo od ryzyka w przypadku AF [827]. Co więcej, u wielu pacjentów, u których rozpoznaje się

Zalecenia dotyczące leczenia trzepotania przedsionków

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U pacjentów z trzepotaniem przedsionków zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe zgodnie z tymi samymi kryteriami oceny ryzyka udaru mózgu co w AF	I	B	[827]
W przypadku trzepotania przedsionków należy rozważyć stymulację narzuconym szybkim rytmem jako postępowanie alternatywne w stosunku do kardiowersji elektrycznej, w zależności od lokalnej dostępności tej metody i doświadczenia	IIa	B	[1000, 1001]
Leczenie typowego trzepotania przedsionków za pomocą ablacji cieśni trójdzielnio-żylnej zaleca się u pacjentów, u których farmakoterapia antyarytmiczna zawiodła, lub jako leczenie pierwszego rzutu, biorąc pod uwagę preferencje chorego	I	B	[158]
Jeżeli przed ablacją AF udokumentowano trzepotanie przedsionków, należy rozważyć ablację cieśni trójdzielnio-żylnej jako część zabiegu ablacji AF	IIa	C	

AF — migotanie przedsionków

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

trzepotanie przedsionków, później pojawia się AF [993–995]. Leczenie przeciwzakrzepowe powinno więc być stosowane u pacjentów z trzepotaniem przedsionków według podobnych zasad jak u pacjentów z AF. Kontrolę częstości rytmu komór w obrębie trzepotania przedsionków uzyskuje się za pomocą tych samych leków, co w AF, ale uzyskanie odpowiedniego zwolnienia czynności komór jest często trudniejsze. W celu kardiowersji trzepotania przedsionków przydatne są flekainid, propafenon, dofetilid oraz ibutilid dożylnie. Należy je łączyć z lekiem kontrolującym częstość rytmu komór, by uniknąć przewodzenia zwalniającego fal trzepotania do komór w stosunku 1:1. Ibutilid jest bardziej skuteczny w konwersji trzepotania przedsionków niż AF, natomiast wernakalant jest mniej skuteczny w konwersji typowego trzepotania przedsionków [996, 997]. Kardiowersję elektryczną trzepotania przedsionków można wykonywać impulsami o mniejszej energii (50–100 J) niż w przypadku AF [998, 999]. Stymulacja przedsionków narzuconym szybkim rytmem (*overdrive*), prowadzona za pomocą elektrod stymulatora lub cewników

endokardialnych bądź wprowadzonych do przełyku, może spowodować konwersję trzepotania przedsionków do rytmu zatokowego [1000, 1001]. W okresie przed kardiowersją lub stymulacją oraz po tych zabiegach należy stosować leczenie przeciwzakrzepowe, a przed kardiowersją lub stymulacją wykonywać TEE według podobnych zasad jak w AF.

Ablacja cieśni trójdzielnio-żylnej w przypadku trzepotania z prawego przedsionka zależnego od cieśni trójdzielnio-żylnej (albo częste trzepotanie z krążeniem pobudzenia w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara, albo rzadsze trzepotanie z krążeniem pobudzenia w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara) umożliwia przywrócenie i utrzymanie rytmu zatokowego w 90–95% przypadków [1002]. Takie leczenie może również ograniczyć występowanie nawrotów AF u wybranych pacjentów [1003, 1004], a także ułatwić zapobieganie hospitalizacjom [1004, 1005]. Ablacja cieśni trójdzielnio-żylnej jest podobnie bezpieczna jak farmakoterapia antyarytmiczna, natomiast jest od niej bardziej skuteczna i zaleca się ją jako leczenie nawracającego trzepotania przedsionków [585–587, 713]. Ablacja przezcewnikowa częstoskurczu spowodowanego makroobwodem *re-entry* w obrębie lewego przedsionka jest bardziej złożona i wiąże się z mniejszą częstością powodzenia leczenia oraz większą częstością nawrotów arytmii [1006, 1007].

14. Angażowanie pacjentów w proces leczenia, edukacja i samoleczenie

14.1. OPIEKA SKONCENTROWANA NA PACJENCIE

Autonomiczny, dobrze poinformowany pacjent jest lepiej przygotowany do tego, by przestrzegać zaleceń dotyczących długoterminowego leczenia. Jest również bardzo prawdopodobne, że dla długoterminowego leczenia przewlekłych stanów, takich jak AF, korzystne jest dobre poinformowanie pacjentów, którzy zdają sobie sprawę z własnych obowiązków w ramach procesu leczenia choroby [328]. Dzięki wspólnemu podejmowaniu decyzji [747] i zorganizowaniu opieki w sposób uśrodkowany na pacjencie (*patient-centred care*) można ułatwić przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, wzmocnienie pozycji pacjentów oraz poszanowanie ich preferencji, potrzeb i wartości (*patrz rozdz. 7.2*) [326, 1008, 1009]. U pacjentów odgrywających aktywną rolę w leczeniu jego wyniki są na ogół lepsze, doświadczenia w związku z leczeniem korzystniejsze, a samo aktywne zaangażowanie pacjenta w proces leczenia można uznawać za pośredni wynik leczenia [1010].

14.2. ZINTEGROWANA EDUKACJA PACJENTÓW

Edukacja jest niezbędnym warunkiem poinformowania i zaangażowania pacjentów, a także opieki skoncentrowanej na pacjencie. Pacjenci często nie mają jednak odpowiedniej wiedzy na temat AF — nawet ci, którzy otrzymali ustne i pi-

Zalecenia dotyczące angażowania pacjentów w proces leczenia, edukacji i samoleczenia

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
We wszystkich fazach leczenia AF zaleca się indywidualnie dobieraną edukację w celu lepszego zrozumienia AF przez pacjentów i poprawy leczenia	I	C	[1014, 1017]
Należy rozważyć zaangażowanie pacjenta w proces opieki w celu zachęcania do aktywnego udziału w terapii oraz odpowiedzialności za zmiany stylu życia	Ila	C	[328, 1010]
Należy rozważyć wspólne podejmowanie decyzji w celu zapewnienia, że opieka jest oparta na najlepszych dostępnych dowodach i odpowiada potrzebom, wartościom i preferencjom pacjentów	Ila	C	[747]

AF — migotanie przedsionków

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

semne informacje [32, 1011, 1012], co wskazuje na potrzebę dalszego rozwoju usystematyzowanej edukacji pacjentów. Opracowano kilka narzędzi do informowania pacjentów, koncentrujących się głównie na OAC [1013–1016]. Grupa robocza autorów niniejszych wytycznych opracowała specjalną aplikację dla pacjentów z AF w celu wsparcia ich informowania i edukowania. Poznanie punktu widzenia chorych, a także ich nastawienia do AF i jego leczenia może umożliwić poprawę leczenia AF oraz jego wyników [1017]. Obejmuje to odpowiednio dostosowaną edukację pacjentów koncentrującą się na chorobie, rozpoznawaniu objawów, leczeniu, poddającym się modyfikacji czynnikom ryzyka AF, a także aktywnościach związanych z samoleczeniem [1018, 1019].

14.3. SAMOLECZENIE I WSPÓLNE PODEJMOWANIE DECYZJI

Samoleczenie koncentruje się głównie na zadaniach wykonywanych przez pacjenta w ramach leczenia choroby, takich jak przestrzeganie zaleceń terapeutycznych lub modyfikowanie zachowania (np. prowadzące do zaprzestania palenia tytoniu lub zmniejszenia masy ciała) [1020]. Wymaga ono rozumienia przez pacjenta metod i celów leczenia [350]. Personel medyczny działający w ramach wielodyscyplinarnego zespołu może kierować tym interaktywnym procesem, w którym komunikacja, zaufanie oraz wzajemny szacunek sprzyjają zaangażowaniu pacjenta w leczenie [1021]. Wspólne podejmowanie decyzji należy traktować

jako rutynowy element procesu podejmowania decyzji [747], wspieranego przez odpowiednie narzędzia decyzyjne [1022]. Obecnie dostępne są modele opieki zapewniające integrację edukacji, angażowania pacjentów i wspólnego podejmowania decyzji [1023], które mogą mieć szczególną wartość w leczeniu AF.

15. Luki w dowodach

Pewne aspekty postępowania w AF są poparte doskonałymi dowodami pochodzącymi z wielu randomizowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej (np. OAC). W innych dziedzinach, takich jak kontrola rytmu serca, zintegrowane leczenie AF oraz modyfikacje stylu życia, wymagane dowody są obecnie uzyskiwane, natomiast takie dziedziny, jak kontrola częstości rytmu komór w obrębie AF, bardzo potrzebują lepszych badań, na których można by oprzeć przyszłe wytyczne. Niżej przedstawiono zagadnienia wymagające dalszych badań naukowych.

15.1. GŁÓWNE, MODYFIKUJĄCE ZDROWIE, CZYNNIKI WYWOŁUJĄCE MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW

Migotanie przedsionków ma różne przyczyny u poszczególnych pacjentów. Potrzeba większej liczby badań dotyczących głównych przyczyn (i mechanizmów elektrofizjologicznych) AF w różnych grupach pacjentów [176, 1024]. W takich badaniach należy wziąć pod uwagę główne choroby współistniejące związane z AF i scharakteryzować odpowiedź na leczenie AF u pacjentów z różnymi, patofizjologicznie odrębnymi typami AF.

15.2. JAK DUŻA LICZBA EPIZODÓW MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW UZASADNIA LECZENIE?

Postęp technologiczny umożliwia przesiewową ocenę niemierności tętna za pomocą rejestratorów EKG obsługiwanych przez pacjentów, smartfonów oraz różnych innych technologii. Mogą one być bardzo przydatne do wykrywania niemego klinicznie, nierozpoznanego AF [157]. Potrzebne są badania o odpowiedniej mocy statystycznej w celu oceny dokładności diagnostycznej takich technologii w różnych populacjach, najkrótszego czasu trwania i charakteru arytmii przedsionkowych, które wiążą się z ryzykiem udaru, a także wpływu przesiewowej oceny EKG na wyniki leczenia.

15.3. EPIZODY SZYBKIEGO RYTMU PRZEDSIONKOWEGO (AHRE) A POTRZEBA LECZENIA PRZECIWKARZEPOWEGO

Wszystkie informacje na temat korzyści z OAC uzyskano u pacjentów z AF rozpoznanym na podstawie EKG. Postęp technologiczny umożliwił łatwe wykrywanie AHRE u pacjentów z wszczepionymi urządzeniami wyposażonymi w elektrodę przedsionkową. U takich pacjentów ryzyko udaru mózgu jest

zwiększone, ale pozostaje niejasne, czy odnoszą oni korzyści z OAC. Trwające kontrolowane próby kliniczne, w których ocenia się OAC u pacjentów z AHRE, dostarczą informacji na temat najlepszego leczenia przeciwkrzepliwego u tych chorych.

15.4. RYZYKO UDARU MÓZGU W POSZCZEGÓLNYCH POPULACJACH

Kilka szczególnych grup pacjentów z AF powinno zostać lepiej zbadanych w celu oceny ryzyka AF, udaru mózgu oraz innych powikłań związanych z AF (np. pacjenci obciążeni tylko 1 czynnikiem ryzyka udaru mózgu, pacjenci ras innych niż biała). Czynniki zakłócające (np. różne leczenie współistniejących chorób układu sercowo-naczyniowego) mogą ułatwić wyjaśnienie zmienności obserwowanej zapadalności na AF, częstości występowania AF oraz występowania powikłań AF. Odnosi się to również do wpływu płci u pacjentów z AF [47].

15.5. LECZENIE PRZECIWKAZRZEPWE U PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK

Stosowania NOAC nie zbadano u pacjentów z CrCl < 30 ml/min, a ponadto jest dostępnych bardzo niewiele dowodów dotyczących efektów OAC u pacjentów, u których stosuje się hemodializy lub innego rodzaju leczenie nerkoza-
stępcze. W celu uzyskania informacji na temat najlepszego leczenia tej grupy chorych, w której ryzyko zarówno udarów mózgu, jak i krwawień jest duże, potrzebne są badania w celu oceny OAC u osób z ciężką CKD.

15.6. ZAMYKANIE USZKA LEWEGO PRZEDSIONKA W CELU ZAPOBIEGANIA UDAROM MÓZGU

Najczęstszym uzasadnieniem stosowania urządzeń do zamykania LAA w praktyce klinicznej jest postrzegane duże ryzyko krwawienia, a rzadziej przeciwwskazania do OAC [459]. Niestety, urządzeń do zamykania LAA nie zbadano w takich populacjach. Co więcej, urządzeń do zamykania LAA nie porównano z NOAC u pacjentów z grupy ryzyka krwawienia, podobnie jak nie porównano ich z torakoskopowym zamykaniem LAA. Istnieje niewątpliwa potrzeba przeprowadzenia właściwie zaprojektowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej w celu zdefiniowania klinicznej roli urządzeń do zamykania LAA w porównaniu ze stosowaniem NOAC u pacjentów ze względny lub bezwzględny przeciwwskazaniami do OAC, a także tych, u których w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego wystąpił udar niedokrwienny.

15.7. LECZENIE PRZECIWKAZRZEPWE U PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW PO INCYDENCIE KRWAWIENIA LUB UDARZE MÓZGU

Częstość występowania incydentów poważnych krwawień u pacjentów z AF, którzy są leczeni przeciwkrzepliwie,

wynosi co najmniej 2% rocznie. Dane obserwacyjne wskazują, że OAC można zastosować ponownie nawet po incydencie krwawienia śródmózgowego [460, 484]. Pilnie potrzebne są kontrolowane badania w celu oceny różnych sposobów leczenia przeciwkrzepliwego i interwencji w celu zapobiegania udarom mózgu, aby można było uzyskać dowody na temat najlepszego postępowania u pacjentów, którzy przeżyli incydent krwawienia prowadzący zwykle do przerwania OAC. Pewne badania trwają, np. badanie *Apixaban versus Antiplatelet Drugs or No Antithrombotic Drugs after Anticoagulation-associated Intracerebral Haemorrhage in Patients with Atrial Fibrillation* (APACHE-AF) [1025], ale potrzebne są próby kliniczne o odpowiedniej mocy statystycznej. Potrzeba również prospektywnie zebranych danych na temat prewencji udaru mózgu i ryzyka krwawień po (ponownym) rozpoczęciu OAC po udarze mózgu lub krwawieniu wewnątrzczaszkowym.

15.8. LECZENIE PRZECIWKAZRZEPWE ORAZ OPTIMALNY MOMENT KARDIOWERSJI ZE WSKAZAŃ INNYCH NIŻ NAGLE W PRZYPADKU KRÓTKO TRWAJĄCYCH EPIZODÓW MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

Na podstawie retrospektywnych danych we wcześniejszych zaleceniach dotyczących bezpiecznego przedziału czasowego, w którym można wykonywać kardiowersję nowego AF bez zabezpieczenia w postaci wcześniejszego leczenia przeciwkrzepliwego lub TEE (*non-protected cardioversion*), standardowo przyjmowano okres ≤ 48 h. Pojawiły się jednak nowe dowody na to, że rozpoczynanie leczenia przeciwkrzepliwego przed kardiowersją u pacjentów z epizodami AF trwającymi < 24 h, a nawet < 12 h zapewniłoby jeszcze większe bezpieczeństwo [642, 647, 1026–1028]. Potrzebne są dalsze badania w celu jednoznacznego określenia marginesu bezpieczeństwa w tej sytuacji klinicznej.

15.9. KONKURENCYJNE PRZYCZYNY UDARU MÓZGU LUB PRZEMIJAJĄCEGO ATAKU NIEDOKRWIENNEGO U PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW

W prospektywnych RCT wykazano przewagę endarterektomii szyjnej nad stentowaniem u pacjentów ze znacznego stopnia objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej [1029]. Ponieważ endarterektomia minimalizuje potrzebę łączenia OAC z leczeniem przeciwpyłkowym [1030], to takie podejście mogłoby być korzystne u pacjentów z AF w celu obniżenia ryzyka krwawienia. Pacjentów z AF włączano jednak do niewielu z tych badań. W dużym badaniu obserwacyjnym łączna częstość występowania zgonów w okresie wewnątrzszpitalnym, udarów w okresie pozabiegowym i powikłań sercowych była większa wśród pacjentów z AF poddawanych stentowaniu tętnic szyjnych (457/7668; 6,0%) niż endarterektomii (4438/51 320; 8,6%; $p < 0,0001$) [1031]. Mimo dokonania w tej analizie korekty względem początkowego ryzyka może to po prostu odzwierciedlać rodzaj pacjentów

kierowanych na każdy z tych zabiegów i potrzebne są dalsze randomizowane badania w celu potwierdzenia optymalnej strategii leczenia u pacjentów z AF i chorobą tętnic szyjnych.

15.10. LECZENIE PRZECIWKRZEPWE U PACJENTÓW Z BIOLOGICZNYMI PROTEZAMI ZASTAWKOWYMI (WŁĄCZNIE Z PACJENTAMI PO PRZECZEWNIKOWEJ IMPLANTACJI ZASTAWKI AORTALNEJ) ORAZ U PACJENTÓW Z NIEREUMATYCZNYMI WADAMI ZASTAWKOWYMI

Optymalne leczenie przeciwkrzepliwe w pierwszych miesiącach po wszczęciu biologicznej protezy zastawkowej (w tym również po przezcewnikowej implantacji zastawki) nie jest znane. Podstawą leczenia w początkowym okresie pooperacyjnym pozostają VKA, natomiast NOAC prawdopodobnie zapewniają taką samą ochronę. U pacjentów bez AF w wielu ośrodkach stosuje się tylko leki przeciwplytkowe. Na podstawie subanalizy danych z badania ROCKET-AF [1032], a także badania *Loire Valley Atrial Fibrillation Project* [1033] wydaje się, że u pacjentów z umiarkowaną stenozą aortalną NOAC są równie skuteczne jak VKA. W celu potwierdzenia tych obserwacji pomocne byłyby dalsze dane [1034]. Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności NOAC u pacjentów z reumatycznymi wadami zastawki mitralnej i powinny zostać zbadane.

15.11. LECZENIE PRZECIWKRZEPWE PO „SKUTECZNEJ” ABLACJI PRZECZEWNIKOWEJ

Biorąc pod uwagę częstość nawrotów AF w długoterminowej obserwacji, grupa robocza autorów niniejszych wytycznych zaleca kontynuację OAC u pacjentów z AF po „skutecznej” ablacji przezcewnikowej. Dane obserwacyjne wskazują jednak, że ryzyko udaru mózgu po ablacji przezcewnikowej AF może być niższe niż u innych pacjentów z AF. Trwające badanie EAST-AFNET 4 dostarczy więcej informacji na temat tego, czy leczenie w celu kontroli rytmu serca może zmniejszyć częstość występowania udarów mózgu u pacjentów z AF leczonych przeciwkrzepowo. Wydaje się ponadto, że uzasadniona byłaby kontrolowana próba kliniczna w celu oceny przerwania OAC po pewnym czasie od „skutecznej” ablacji przezcewnikowej.

15.12. PORÓWNANIE LEKÓW KONTROLUJĄCYCH CZĘSTOŚĆ RYTMU KOMÓR W MIGOTANIU PRZEDSIONKÓW

Mimo że leczenie w celu kontroli częstości rytmu komór jest bardzo często stosowane u pacjentów z AF, to nie ma zbyt wielu mocnych danych z porównań różnych sposobów takiego leczenia, a większość badań stanowiły małe, niekontrolowane próby kliniczne z krótkim czasem obserwacji. Pewne badania trwają, np. *Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF)* [559], a ich celem jest

ocena potencjalnych korzyści ze stosowania różnych leków zwalniających czynność komór; charakterystyki pacjentów lub biomarkerów, które mogłyby ułatwić personalizację strategii kontroli częstości rytmu komór; a także profilu działań niepożądanych poszczególnych leków w określonych grupach pacjentów.

15.13. ABLACJA PRZECZEWNIKOWA PRZETRWAŁEGO LUB DŁUGOTRWALE PRZETRWAŁEGO MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

Choć kilka niedawnych randomizowanych badań przemawia za wykonywaniem ablacji przezcewnikowej lub chirurgicznej u pacjentów z przetrwałym lub długotrwanie przetrwałym AF [1042], to istnieje wyraźna potrzeba, by uzyskać więcej danych z oceny tych interwencji w randomizowanych próbach klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej.

15.14. OPTYMALNA TECHNIKA PONOWNEJ ABLACJI PRZECZEWNIKOWEJ

Najważniejszym celem ablacji przezcewnikowej AF stała się PVI. Mimo że opublikowano dane na temat wielu różnych dodatkowych technik ablacji, to ich dodatkowa wartość jest wątpliwa u pacjentów poddawanych pierwszemu zabiegowi ablacji przezcewnikowej, w tym również z przetrwałym AF [735, 1042]. Liczni chorzy potrzebują wielu zabiegów ablacji przezcewnikowej, a takie interwencje są często podejmowane zgodnie z protokołem przyjętym lokalnie lub przez danego operatora, bez jednoznacznych dowodów przemawiających za wyborem określonego celu ablacji lub rodzaju interwencji. Istnieje wyraźna kliniczna potrzeba zdefiniowania najlepszego sposobu postępowania u pacjentów, którzy wymagają drugiego zabiegu ablacji.

15.15. LECZENIE SKOJARZONE W CELU UTRZYMANIA RYTMU ZATOKOWEGO

W trakcie obserwacji po początkowo skutecznej ablacji przezcewnikowej — nawet wtedy, gdy wykonuje się ją w doświadczonych ośrodkach — u wielu pacjentów dochodzi do objawowych nawrotów AF. Chorzy ci otrzymują często leki antyarytmiczne. Dostępnych jest zaskakująco mało danych na temat różnych interwencji w celu kontroli rytmu serca u pacjentów z nawracającym AF po ablacji przezcewnikowej. Takie badania wydają się uzasadnione i możliwe.

15.16. CZY STRATEGIA KONTROLI RYTMU SERCA PRZYNOSI KORZYŚCI PROGNOZTYCZNE U PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW?

Postęp w zakresie leczenia w celu kontroli rytmu serca (ablacja przezcewnikowa, nowe leki antyarytmiczne) oraz długoterminowe analizy obserwacyjne wskazują, że strategia kontroli rytmu serca może przynosić korzyści prognostyczne u pacjentów z AF leczonych przeciwkrzepowo. Trwające

próby kliniczne, takie jak badania CABANA oraz EAST-AFNET 4, dostarczą wstępnej odpowiedzi na to ważne pytanie, ale potrzeba więcej danych, w tym z prób klinicznych dotyczących chirurgicznych technik ablacji.

15.17. TORAKOSKOPOWE „ODDZIELNE” LECZENIE CHIRURGICZNE MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

Minimalnie inwazyjną ablację chirurgiczną od strony nasierdza jako „oddzielne” leczenie AF opisano dekadę temu [1035]. Od tamtego czasu zabieg ten wyewoluował w procedurę całkowicie torakoskopową [1036], a zakres wywołanych uszkodzeń rozszerzono do pełnego labiryntu w obrębie lewego przedsionka [822]. W celu jednoznacznie określenia korzyści i ryzyka w związku z torakoskopową ablacją AF, a także ułatwienia decyzji kardiogrupy ds. leczenia AF, pilnie potrzebne są randomizowane próby kliniczne z zastosowaniem wystandaryzowanych procedur.

15.18. CHIRURGICZNE WYŁĄCZENIE USZKA LEWEGO PRZEDSIONKA

Wyłączanie LAA kardiochirurdzy wykonują już od dziesięcioleci, ale nie ma prospektywnych randomizowanych badań, w których porównano by częstość występowania udarów niedokrwiennych u pacjentów z wyłączonym lub

niewyłączonym LAA. W badaniu *Left Atrial Appendage Occlusion Study III* (LAAOS III) pacjenci z AF poddawani operacji kardiochirurgicznej są obecnie obejmowani randomizacją do jednoczesnego zamknięcia LAA lub niewykonywania takiego zabiegu [467]. Potrzeba również więcej danych w celu potwierdzenia bezpieczeństwa i skuteczności torakoskopowego wyłączenia LAA, biorąc pod uwagę korzystne wstępne dane o charakterze obserwacyjnym [1037].

15.19. CHIRURGICZNE LECZENIE MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW W TRAKCIE INNEJ OPERACJI KARDIOCHIRURGICZNEJ

W celu oceny korzyści i ryzyka w związku z chirurgicznym leczeniem AF przy okazji innej operacji kardiochirurgicznej u pacjentów z objawowym AF potrzebne są randomizowane próby kliniczne o odpowiedniej mocy statystycznej, z systematyczną obserwacją oraz wykonywaniem takich samych uszkodzeń i zastosowaniem takich samych źródeł energii. Wkrótce mają zostać opublikowane wyniki RCT z długim okresem obserwacji, w której wykonywano niejednorodne uszkodzenia [1038]. Takie próby kliniczne ułatwią kardiogrupie ds. leczenia AF podejmowanie decyzji dotyczących optymalnego leczenia u poszczególnych pacjentów z uwzględnieniem pełnego zakresu możliwości zachowawczego i chirurgicznego leczenia AF.

16. Główne przesłania wytycznych

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zalecenia dotyczące rozpoznawania i przesiewowego wykrywania AF		
W celu rozpoznania AF jest wymagane udokumentowanie tej arytmii w EKG	I	B
Zaleca się przesiewowe wykrywanie AF podczas rutynowych wizyt lekarskich, polegające na ocenie tętna lub rejestracji paska rytmu EKG u pacjentów w wieku > 65 lat	I	B
U pacjentów z TIA lub udarem niedokrwiennym zaleca się przesiewowe wykrywanie AF, obejmujące krótką rejestrację EKG, a następnie ciągle monitorowanie EKG przez co najmniej 72 h	I	B
Zaleca się regularne odczytywanie pamięci stymulatorów oraz ICD w celu identyfikacji AHRE. U pacjentów z AHRE należy prowadzić dalsze monitorowanie EKG w celu udokumentowania AF przed rozpoczęciem leczenia w związku z tą arytmia	I	B
Ogólne zalecenia dotyczące leczenia AF		
We wszystkich fazach leczenia AF zaleca się indywidualnie dobranej edukację w celu lepszego zrozumienia AF przez pacjentów i poprawy leczenia	I	C
U wszystkich pacjentów z AF zaleca się pełną ocenę układu sercowo-naczyniowego, w tym dokładne wywiady, uważne badanie przedmiotowe i ocenę stanów współistniejących	I	C
Zaleca się posługiwanie się zmodyfikowaną skalą nasilenia objawów wg EHRA w praktyce klinicznej i badaniach naukowych w celu ilościowej oceny objawów związanych z AF	I	C
U wszystkich pacjentów z AF zaleca się echokardiografię przekatkową w celu uzyskania informacji wykorzystywanych w dalszym postępowaniu	I	C
U wszystkich pacjentów z AF zaleca się ocenę czynności nerek na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy lub klirensu kreatyniny w celu zidentyfikowania choroby nerek i ułatwienia właściwego dawkowania leków stosowanych w ramach leczenia AF	I	A

→

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zalecenia dotyczące prewencji udaru mózgu u pacjentów z AF		
Zaleca się wykorzystywanie skali CHA ₂ DS ₂ -VASc w celu przewidywania ryzyka udaru mózgu u pacjentów z AF	I	A
Doustne leczenie przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania incydom zakrzepowo-zatorowym zaleca się u wszystkich mężczyzn z AF i ≥ 2 punktami w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc	I	A
Doustne leczenie przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania incydom zakrzepowo-zatorowym zaleca się u wszystkich kobiet z AF i ≥ 3 punktami w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc	I	A
Kiedy rozpoczyna się doustne leczenie przeciwzakrzepowe u pacjenta z AF, który kwalifikuje się do zastosowania NOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban lub riwaroksaban), zaleca się preferowanie NOAC w stosunku do VKA	I	A
Leczenie za pomocą VKA (INR 2,0–3,0 lub więcej) zaleca się w celu zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z AF i umiarkowaną lub ciężką stenozą mitralną bądź mechaniczną protezą zastawkową	I	B
NOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban i riwaroksaban) nie są zalecane u pacjentów z mechaniczną protezą zastawkową (poziom dowodów B) bądź umiarkowaną lub ciężką stenozą mitralną (poziom dowodów C)	III (szkodliwość)	B C
Jeżeli pacjenci są leczeni VKA, TTR powinien być jak największy i ściśle monitorowany	I	A
Połączenia doustnych leków przeciwzakrzepowych i leków przeciwplytkowych zwiększają ryzyko krwawień i należy ich unikać u pacjentów z AF bez innych wskazań do hamowania czynności płytek	III (szkodliwość)	B
U mężczyzn i kobiet z AF bez dodatkowych czynników ryzyka udaru mózgu nie zaleca się leczenia przeciwzakrzepowego ani przeciwplytkowego w celu zapobiegania udarom mózgu	III (szkodliwość)	B
Nie zaleca się stosowania leku przeciwplytkowego w monoterapii w celu zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z AF niezależnie od ryzyka udaru	III (szkodliwość)	A
Po chirurgicznym zamknięciu lub wyłączeniu uszka lewego przedsionka zaleca się kontynuowanie leczenia przeciwzakrzepowego w celu zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z AF z grupy ryzyka udaru	I	B
Nie zaleca się badań genetycznych przed rozpoczęciem leczenia za pomocą VKA	III (brak korzyści)	B
U pacjentów z AF i incydem ciężkiego aktywnego krwawienia zaleca się przerwanie doustnego leczenia przeciwzakrzepowego do czasu wyeliminowania przyczyny krwawienia	I	C
Należy unikać stosowania NOAC podczas ciąży oraz u kobiet planujących ciążę	III (szkodliwość)	C
U pacjentów z trzepotaniem przedsionków zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe zgodnie z tymi samymi kryteriami oceny ryzyka udaru mózgu co w AF	I	B
Leczenie typowego trzepotania przedsionków za pomocą ablacji cieśni trójdzielno-żylniej zaleca się u pacjentów, u których farmakoterapia antyarytmiczna zawiodła, lub jako leczenie pierwszego rzutu, biorąc pod uwagę preferencje chorego	I	B
U pacjentów z kardiomiopatią przerostową, u których wystąpiło AF, zaleca się dożywnie doustne leczenie przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania udarom mózgu	I	B
U pacjentów z AF nie zaleca się leczenia przeciwzakrzepowego za pomocą heparyny niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej bezpośrednio po udarze niedokrwiennym	III (szkodliwość)	A
Nie zaleca się systemowej trombolizy za pomocą rtPA, jeżeli INR wynosi $> 1,7$ (lub, u pacjentów leczonych dabigatranem, APTT jest poza zakresem wartości prawidłowych)	III (szkodliwość)	C
Po TIA lub udarze mózgu nie zaleca się łączenia doustnego leczenia przeciwzakrzepowego z terapią przeciwplytkową	III (szkodliwość)	B
Zalecenia dotyczące kontroli częstości rytmu komór w AF		
Zaleca się stosowanie beta-adrenolityków, digoksyny, diltiazemu lub werapamilu w celu kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z AF i LVEF $\geq 40\%$	I	B
Zaleca się stosowanie beta-adrenolityków i/lub digoksyny w celu kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z AF i LVEF $< 40\%$	I	B
U pacjentów z utrwalonym AF (tj. kiedy nie planuje się prób przywrócenia rytmu zatokowego) leki antyarytmiczne nie powinny być rutynowo stosowane w celu kontroli częstości rytmu komór	III (szkodliwość)	A

→

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zalecenia dotyczące kontroli rytmu serca w AF		
Strategia kontroli rytmu serca jest wskazana w celu zmniejszenia objawów u pacjentów z AF	I	B
Kardiwersję AF (elektryczną lub farmakologiczną) zaleca się u objawowych pacjentów z przetrwałym lub długotrwałe przetrwałym AF w ramach leczenia w celu kontroli rytmu serca	I	B
U pacjentów bez wywiadu niedokrwiennej lub strukturalnej choroby serca w celu farmakologicznej kardiwersji nowego AF zaleca się stosowanie flekainidu, propafenonu lub wernakalantu	I	A
U pacjentów z niedokrwinną i/lub strukturalną chorobą serca w celu kardiwersji AF zaleca się stosowanie amiodaronu	I	A
W celu kardiwersji AF lub trzepotania przedsionków zaleca się skuteczne leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 3 tygodnie przed kardiwersją	I	B
Zaleca się przeprowadzenie echokardiografii przezprzełykowej w celu wykluczenia skrzepliny w sercu jako postępowanie alternatywne w stosunku do leczenia przeciwzakrzepowego przed kardiwersją, jeżeli planuje się wczesną kardiwersję	I	B
Wyboru leków antyarytmicznych należy dokonywać po uważnej ocenie, biorąc pod uwagę choroby współistniejące, ryzyko sercowo-naczyniowe i gotowość do poważnej proarytmii, pozasercowe działania toksyczne, preferencje pacjentów oraz nasilenie objawów	I	A
Zaleca się stosowanie dronedaronu, flekainidu, propafenonu lub sotalolu w celu zapobiegania nawrotom objawowego AF u pacjentów z prawidłową czynnością lewej komory i bez patologicznego przerostu lewej komory	I	A
Zaleca się podawanie dronedaronu w celu zapobiegania nawrotom objawowego AF u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową bez niewydolności serca	I	A
Zaleca się stosowanie amiodaronu w celu zapobiegania nawrotom objawowego AF u pacjentów z niewydolnością serca	I	B
Nie zaleca się stosowania leków antyarytmicznych u pacjentów z wydłużonym odstępem QT (> 500 ms) lub istotną chorobą węzła zatokowego bądź dysfunkcją łącza przedsionkowo-komorowego, którzy nie mają wszczepionego działającego stymulatora	III (szkodliwość)	C
Ablację przezcewnikową objawowego napadowego AF zaleca się w celu zmniejszenia objawów AF u pacjentów z objawowymi nawrotami AF podczas stosowania farmakoterapii antyarytmicznej (amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, sotalol), którzy preferują dalsze leczenie w celu kontroli rytmu serca, jeżeli zabiegi te są wykonywane w doświadczonym ośrodku przez odpowiednio wyszkolonego elektrofizjologa	I	A
Nie zaleca się stosowania ACEI lub ARB w celu wtórnej prewencji napadowego AF u pacjentów z nieznaczną chorobą serca lub bez choroby serca	III (brak korzyści)	B
Umiarkowana systematyczna aktywność fizyczna jest zalecana w celu zapobiegania AF, natomiast sportowców należy informować, że długotrwałe intensywne uprawianie sportu może sprzyjać AF	I	A

ACEI — inhibitor konwertazy angiotensyny; AF — migotanie przedsionków; AHRE — epizod szybkiego rytmu przedsionkowego; APTT — czas częściowej trombolastyny po aktywacji; ARB — antagonist receptorów angiotensynowych; CHA₂DS₂-VASc — skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 pkt.), cukrzycę, udar mózgu (2 pkt.), chorobę naczyni, wiek 65–74 lat, płeć (żeńską); EHRA — *European Heart Rhythm Association*; EKG — elektrokardiogram; ICD — implantowany kardiowerter-defibrylator; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany (czasu protrombinowego); LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; rtPA — rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu; TIA — przemijający atak niedokrwienności; TTR — odsetek czasu w przedziale terapeutycznym INR; VKA — antagonisty witaminy K

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

17. Krótkie podsumowanie postępowania u pacjentów z migotaniem przedsionków

Poniżej przedstawiono 17 prostych reguł dotyczących diagnostyki i terapii u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF) zgodnie z wytycznymi ESC z 2016 roku dotyczącymi leczenia AF, opracowanymi we współpracy z EACTS

1. Należy dokonywać przesiewowej oceny EKG w populacjach zwiększonego ryzyka AF, zwłaszcza u pacjentów po udarze mózgu i u osób w podeszłym wieku.

2. Przed rozpoczęciem leczenia należy udokumentować AF w EKG.

3. U wszystkich pacjentów z AF należy przeprowadzić ocenę kliniczną, EKG i echokardiografię w celu wykrywania chorób układu sercowo-naczyniowego leżących u podłoża AF, takich jak nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, wady zastawkowe i inne.

4. Pacjentom z AF należy przekazywać indywidualnie dobrane informacje i oferować edukację w celu zwiększenia ich roli w leczeniu AF.
5. Wszystkim pacjentom z AF, którzy się do tego kwalifikują, należy proponować zmiany stylu życia w celu zwiększenia efektywności terapii.
6. Należy odpowiednio leczyć choroby układu sercowo-naczyniowego leżące u podłoża AF (m.in. naprawa lub wymiana zastawki u pacjentów z AF i istotną wadą zastawkową, terapia niewydolności serca lub nadciśnienia tętniczego).
7. Należy stosować doustne leczenie przeciwzakrzepowe u wszystkich pacjentów z AF, chyba że ryzyko udaru mózgu na podstawie skali CHA₂DS₂-VASc jest u nich małe lub występują prawdziwe przeciwwskazania do leczenia przeciwzakrzepowego.
8. U pacjentów z trzepotaniem przedsionków należy stosować leczenie przeciwzakrzepowe podobnie jak w AF. Objawowym pacjentom z trzepotaniem przedsionków należy oferować ablację cięśni.
9. Należy ograniczać wszystkie poddające się modyfikacji czynniki ryzyka krwawienia u pacjentów z AF stosujących doustne leczenie przeciwzakrzepowe, np. leczyć nadciśnienie tętnicze, minimalizować czas trwania i intensywność jednoczesnego leczenia przeciwplytkowego i stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leczyć niedokrwistość i eliminować przyczyny utraty krwi, utrzymywać stabilne wartości INR u pacjentów przyjmujących antagonistów witaminy K, a także ograniczać spożycie alkoholu.
10. Należy oceniać częstość rytmu komór u wszystkich pacjentów z AF i stosować leki zwalniające czynność komór, dążąc do mniej rygorystycznej kontroli częstości rytmu komór.
11. Należy oceniać objawy związane z AF u wszystkich pacjentów z tą arytmia, posługując się zmodyfikowaną skalą EHRA. Jeżeli u chorych występują objawy związane z AF, należy dążyć do ich zmniejszenia poprzez modyfikację leczenia w celu kontroli częstości rytmu komór oraz terapię polegającą na stosowaniu leków antyarytmicznych, kardiowersji lub ablacji przezcewnikowej bądź chirurgicznej.
12. Leki antyarytmiczne należy wybierać na podstawie profilu ich bezpieczeństwa i rozważyć ablację przezcewnikową lub chirurgiczną, kiedy farmakoterapia zawiedzie.
13. Nie należy oferować rutynowych badań genetycznych pacjentom z AF, chyba że istnieje podejrzenie dziedzicznej choroby serca.
14. Nie należy stosować leczenia przeciwplytkowego w celu zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z AF.
15. Nie należy trwale przerywać doustnego leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z grupy ryzyka udaru mózgu, chyba że taka decyzja zostanie podjęta przez wielodyscyplinarny zespół.
16. Nie należy stosować leczenia w celu kontroli rytmu serca u bezobjawowych pacjentów z AF, a także u chorych z utrwalonym AF.
17. Nie należy wykonywać kardiowersji ani ablacji przezcewnikowej bez wcześniejszego leczenia przeciwzakrzepowego, chyba że wykluczono obecność skrzepliny w przedsionku za pomocą echokardiografii przezprzłykowej.

18. Dodatek

Komisja ESC do spraw Wytucznych Postępowania (CPG): Jose Luis Zamorano, przewodniczący (Hiszpania), Victor Aboyans (Francja), Stephan Achenbach (Niemcy), Stefan Agewall (Norwegia), Lina Badimon (Hiszpania), Gonzalo Barón-Esquivias (Hiszpania), Helmut Baumgartner (Niemcy), Jeroen J. Bax (Holandia), Héctor Bueno (Hiszpania), Scipione Carerj (Włochy), Veronica Dean (Francja), Çetin Erol (Turcja), Donna Fitzsimons (Wielka Brytania), Oliver Gaemperli (Szwajcaria), Paulus Kirchhof (Wielka Brytania/Niemcy), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Gregory Y.H. Lip (Wielka Brytania), Petros Nihoyannopoulos (Wielka Brytania), Massimo F. Piepoli (Włochy), Piotr Ponikowski (Polska), Marco Roffi (Szwajcaria), Adam Torbicki (Polska), António Vaz Carneiro (Portugalia), Stephan Windecker (Szwajcaria).

Narodowe towarzystwa kardiologiczne wchodzące w skład ESC, które były aktywnie zaangażowane w proces recenzowania „Wytucznych ESC dotyczących leczenia migotania przedsionków w 2016 roku, opracowanych we współpracy z EACTS”:

Armenia: *Armenian Cardiologists Association*, Hamlet G. Hayrapetyan; **Austria:** *Austrian Society of Cardiology*, Franz Xaver Roithinger; **Azerbejdżan:** *Azerbaijan Society of Cardiology*, Farid Aliyev; **Belgia:** *Belgian Society of Cardiology*, Georges H. Mairesse; **Białoruś:** *Belorussian Scientific Society of Cardiologists*, Alexandr Chasnoits; **Bośnia i Hercegowina:** *Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina*, Daniela Loncar Matičević; **Bułgaria:** *Bulgarian Society of Cardiology*, Tchavdar Shalganov; **Chorwacja:** *Croatian Cardiac Society*, Boško Skorić; **Cypr:** *Cyprus Society of Cardiology*, Loizos Antoniadis; **Czechy:** *Czech Society of Cardiology*, Milos Taborsky; **Dania:** *Danish Society of Cardiology*, Steen Pehrson; **Egipt:** *Egyptian Society of Cardiology*, Said Khaled; **Estonia:** *Estonian Society of Cardiology*, Priit Kampus; **Finlandia:** *Finnish Cardiac Society*, Antti Hedman; **Francja:** *French Society of Cardiology*, Jean-Yves Le Heuzey; **Gruzja:** *Georgian Society of Cardiology*, Kakhaber Estadashvili; **Hiszpania:** *Spanish Society of Cardiology*, Angel Arenal; **Holandia:** *Netherlands Society of Cardiology*, Martin E.W. Hemels; **Irlandia:** *Irish Cardiac Society*, David Keane; **Izrael:** *Israel Heart Society*, Roy Beinart; **Kazachstan:** *Association of Cardiologists of Kazakhstan*, Kulzida Koshumbayeva; **Kirgistan:** *Kyrgyz Society of Cardiology*, Aibek Mirrakhimov; **Kosowo:** *Kosovo Society of Cardiology*, Gani Bajraktari; **Liban:** *Lebanese Society of Cardiology*, Samer Nasr; **Litwa:** *Lithuanian Society of Cardiology*, Germanas Marinskis; **Luksemburg:** *Luxembourg Society of Cardiology*, Carlo Dimmer; **Łotwa:** *Latvian Society of Cardiology*, Oskars Kalejs; **Macedonia:** *Macedonian FYR Society of Cardiology*, Lidija Poposka; **Malta:** *Maltese Cardiac Society*, Mark Sammut; **Maroko:** *Moroccan Society of Cardiology*, Salima Abdelali; **Mołdowa:** *Moldavian Society of Cardiology*, Aurel Grosu; **Niemcy:** *German Cardiac Society*, Dietmar Bänsch; **Norwegia:** *Norwegian Society of*

Cardiology, Ole-Gunnar Anfinson; **Polska:** Polish Cardiac Society, Beata Średniawa; **Portugalia:** Portuguese Society of Cardiology, Pedro Adragao; **Rosja:** Russian Society of Cardiology, Evgeny N. Mikhaylov; **Rumunia:** Romanian Society of Cardiology, Gheorghe-Andrei Dan; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Tatjana Potpara; **Słowacja:** Slovak Society of Cardiology, Peter Hlivak; **Słowenia:** Slovenian Society of Cardiology, Igor Zupan; **Szwajcaria:** Swiss Society of Cardiology, Dipen Shah; **Szwecja:** Swedish Society of Cardiology, Frieder Braunschweig; **Tunezja:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Ag Sana Ouali; **Turcja:** Turkish Society of Cardiology, Mesut Demir; **Ukraina:** Ukrainian Association of Cardiology, Oleg Sychov; **Węgry:** Hungarian Society of Cardiology, Zoltán Csanádi; **Wielka Brytania:** British Cardiovascular Society, Ed Duncan; **Włochy:** Italian Federation of Cardiology, Francesco Romeo.

19. Dodatek internetowy

Dodatek internetowy do wytycznych ESC dotyczących leczenia AF w 2016 roku zawiera trzy dodatkowe ryciny i dwie dodatkowe tabele. Jest on dostępny na stronach internetowych czasopisma *European Heart Journal* oraz ESC (www.escardio.org/guidelines).

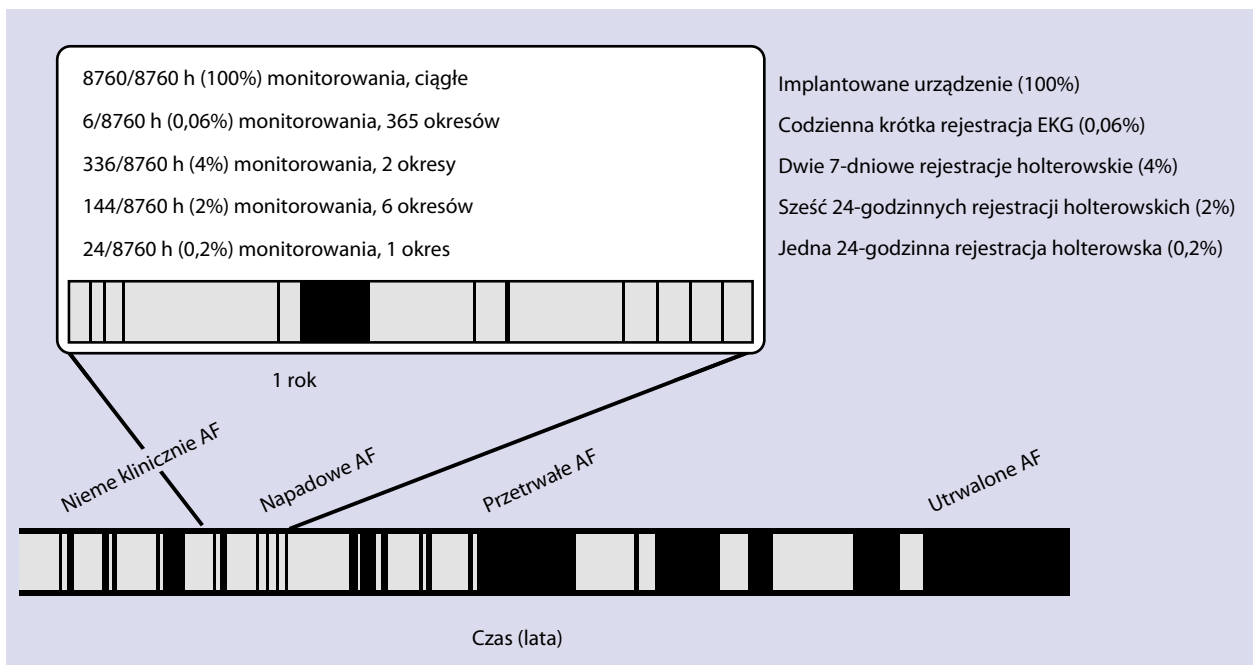
Dodatkowa rycina 1. Prawdopodobieństwo wykrycia epizodów migotania przedsionków (AF) u pacjenta z napadowym (w tym również niemyim klinicznie) AF za pomocą różnych metod monitorowania elektrokardiogramu stosowanych w próbach klinicznych

Dodatkowa rycina 2. Wykres drzewkowy przedstawiający szansę niewystąpienia nawrotu migotania przedsionków (AF) lub innej tachyarytmii przedsionkowej u pacjentów z przetrwałym lub długotrwałe przetrwałym AF, leczonych za pomocą ablacji przezcewnikowej lub leków antyarytmicznych

Dodatkowa rycina 3. Wykres drzewkowy przedstawiający wpływ jednoczesnej chirurgicznej ablacji migotania przedsionków (AF) u pacjentów poddawanych operacji kardiochirurgicznej na niewystąpienie AF, trzepotania przedsionków lub częstoskurczu przedsionkowego bez stosowania leków antyarytmicznych po upływie ponad 3 miesięcy od operacji

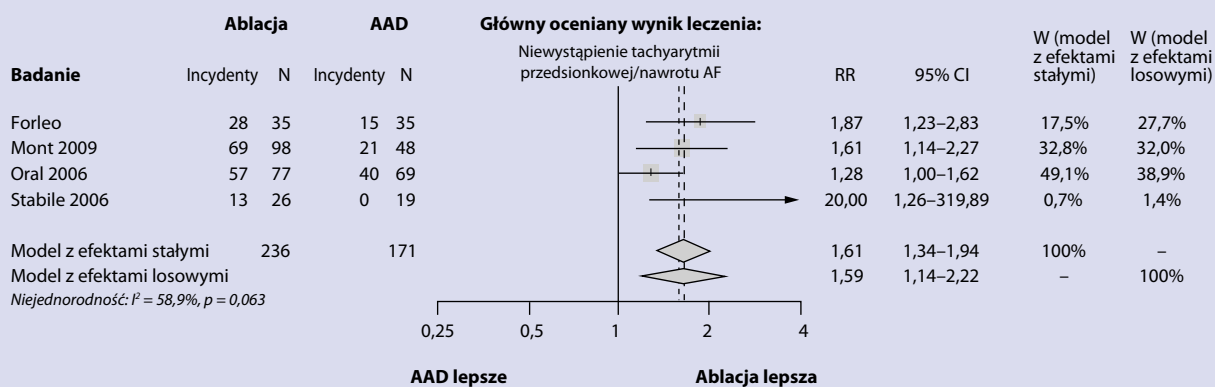
Dodatkowa tabela 1. Podawana w piśmiennictwie częstość występowania udarów mózgu i incydentów zakrzepowozatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków oraz 1 lub 2 punktami w skali CHA₂DS₂-VASc

Dodatkowa tabela 2. Wyniki leczenia dotyczące prewencji udaru mózgu u pacjentów włączonych do randomizowanej próby klinicznej PROTECT-AF



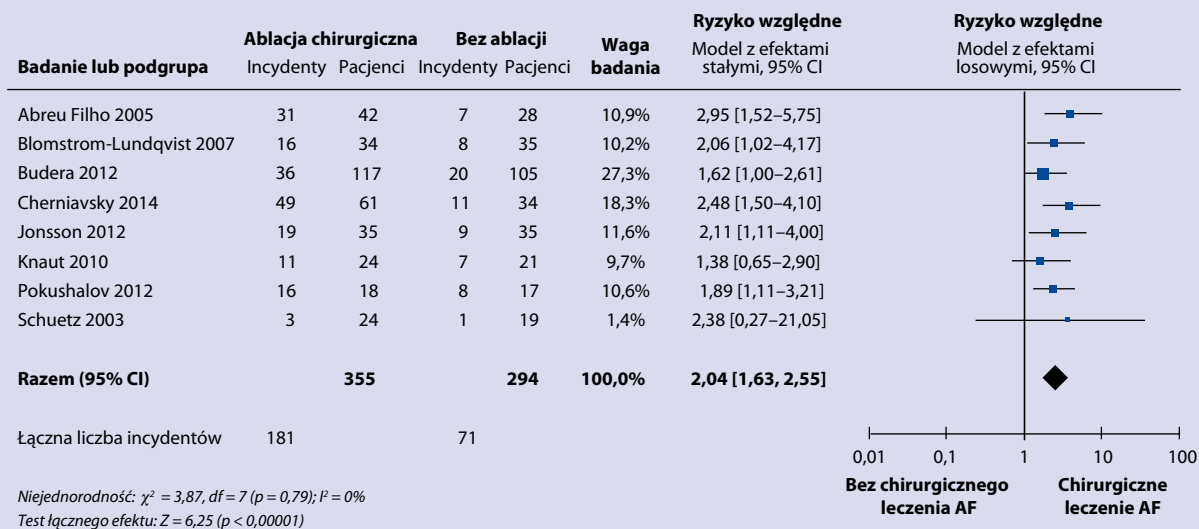
Dodatkowa rycina 1. Ocena rytmu serca w ciągu roku u pacjentów z napadowym (w tym również niemyim klinicznie) migotaniem przedsionków (AF) za pomocą różnych metod monitorowania elektrokardiogramu (EKG). Jeden rok liczy 8760 godzin; podane wartości w procentach wskazują, jaką część czasu w ciągu roku stanowił czas monitorowania. Obecnie nie jest jasne, czy krótkie epizody szybkiego rytmu przedsionkowego wykrywane za pomocą wszczepionych urządzeń mają takie samo znaczenie dla prewencji udarów mózgu jak konwencjonalnie rozpoznawane AF. Rycina zmodyfikowana za zgodą z raportu z drugiej konferencji ekspertów *German Competence Network on Atrial Fibrillation/European Heart Rhythm Association (AFNET/EHRA)* [1]

Szansa niewystąpienia nawrotu AF lub innej tachyarytmii przedsionkowej u pacjentów z przetrwałym lub długotrwałe przetrwałym AF leczonych za pomocą ablacji przecewnikowej lub leków antyarytmicznych



Dodatkowa rycina 2. Wykres drzewkowy na podstawie metaanalizy przedstawiający szansę niewystąpienia nawrotu migotania przedsionków (AF) lub innej tachyarytmii przedsionkowej u pacjentów z przetrwałym lub długotrwałe przetrwałym AF leczonych za pomocą ablacji przecewnikowej lub leków antyarytmicznych. Ten przegląd systematyczny został zamówiony przez Grupę Roboczą opracowującą wytyczne ESC dotyczące leczenia AF. Przedrukowano za zgodą z [2]; AAD — leki antyarytmiczne; CI — przedział ufności; ESC — *European Society of Cardiology*; n — liczba pacjentów; RR — ryzyko względne; W — waga badania

Szansa niewystąpienia AF, trzepotania przedsionków lub i częstoskurczu przedsionkowego po chirurgicznej ablacji AF



Dodatkowa rycina 3. Wykres drzewkowy przedstawiający wpływ jednoczesnej chirurgicznej ablacji migotania przedsionków (AF) u pacjentów poddawanych operacji kardiologicznej na niewystąpienie AF, trzepotania przedsionków lub częstoskurczu przedsionkowego bez stosowania leków antyarytmicznych po upływie ponad 3 miesięcy od operacji. Ten przegląd systematyczny został zamówiony przez Grupę Roboczą opracowującą wytyczne ESC dotyczące leczenia AF. Przedrukowano za zgodą z [3]; CI — przedział ufności; ESC — *European Society of Cardiology*

Dodatkowa tabela 1. Podawana w piśmiennictwie częstość występowania udarów mózgu i incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków oraz 1 lub 2 punktami w skali CHA₂DS₂-VASc. Częstość występowania incydentów jest zasadniczo mała i bardzo zmienna

Badanie	Populacja	Liczba punktów w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc	Liczba incydentów/liczba pacjentów lub pacjentolat obserwacji	Rodzaj incydentu	Roczna częstość incydentów (%)	
					Bez leczenia przeciwzakrzepowego	W trakcie leczenia przeciwzakrzepowego
Lip 2010 [4]	Europejscy pacjenci przyjęci do szpitala	1 (mężczyźni i kobiety)	1/162	Udar niedokrwienny, zatorowość obwodowa lub zatorowość płucna	0,6 (0–3,4)	
Lip 2010 [5]	Pacjenci z AF leczeni przeciwzakrzepowo w próbach klinicznych (SPORTIF III i V)	1 (mężczyźni i kobiety)	3/422	Incydenty zakrzepowo-zatorowe		0,5 (0,1–1,3)
Poli 2011 [6]	Pacjenci z AF włączeni do badania we włoskich przychodniach	1 (mężczyźni i kobiety)	1/35	Incydenty zakrzepowo-zatorowe		0,8
Olesen 2011 [7]	Duńska populacja przyjęta do szpitala	1 (mężczyźni i kobiety)	265/15 866 PL	Hospitalizacja lub zgon z powodu udaru niedokrwiennego, obwodowej zatorowości tętniczej lub TIA	1,6 (1,4–1,9)	1,3 (1,0–1,6)
Olesen 2011 [8]	Duńska populacja przyjęta do szpitala	1 (mężczyźni i kobiety)	^a /8203	Hospitalizacja lub zgon z powodu udaru niedokrwiennego, obwodowej zatorowości tętniczej lub zatorowości płucnej	2,0 (1,7–2,4)	
Friberg 2012 [9]	Szwedzka populacja przyjęta do szpitala	1 (mężczyźni i kobiety)	^a /6770	Udar mózgu, TIA lub zatorowość obwodowa	0,9	
Guo 2013 [10]	Chińscy pacjenci z AF przyjęci do szpitala	1 (mężczyźni i kobiety)	^a /114	Udar niedokrwienny, zatorowość obwodowa lub zatorowość płucna	0,9	
Coppens 2013 [11]	Pacjenci stosujący leczenie przeciwkrwotoczne w badaniach AVERROES i ACTIVE	1 (mężczyźni i kobiety)	27/1224	Udar niedokrwienny lub nieokreślony bądź zatorowość w krążeniu systemowym	0,9 (0,6–1,3)	
Forslund 2014 [12]	Pacjenci z AF w regionie Sztokholmu	1 (mężczyźni i kobiety)	–	Udar niedokrwienny	0,5	0,3

↑

Dodatkowa tabela 1 (cd.). Podawana w piśmiennictwie częstość występowania udarów mózgu i incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków oraz 1 lub 2 punktami w skali CHA₂DS₂-VASc. Częstość występowania incydentów jest zasadniczo mała i bardzo zmienna

Badanie	Populacja	Liczba punktów w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc	Liczba incydentów/liczba pacjentów lub pacjentolat obserwacji	Rodzaj incydentu	Roczna częstość incydentów lub zapadalność na 100 osobolat (95% CI)	
					Bez leczenia przeciwnzakrzepowego	W trakcie leczenia przeciwnzakrzepowego
Chao 2015 [13]	Hospitalizowani lub ambulatoryjni najwęższy pacjenci z AF	1 (mężczyźni)	1858/67 673 PL	Udar niedokrwienny	2,8 (2,6–2,9)	
Lip 2015 [14]	Duńska populacja przyjęta do szpitala	2 (kobiety) 0 mężczyźni, 1 kobiety	1174/46 058 PL 65/13 370 PL i 27/3078 PL	Udar niedokrwienny Udar niedokrwienny lub zatorowość w krążeniu systemowym	2,6 (2,4–2,7) 0,5	0,9
Friberg 2015 [15]	Szwedzki krajowy rejestr medyczny	1 mężczyźni, 2 kobiety 1 (mężczyźni)	133/8571 PL i 55/5172 PL ^a /12 298 ^b	Udar niedokrwienny lub zatorowość w krążeniu systemowym Udar niedokrwienny	1,6 0,5–0,7	1,1
van den Ham 2015 [16]	Powiązane dane z podstawowej opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii	1 (mężczyźni i kobiety)	^a /12 298 ^b 130/16 800 PL	Udar niedokrwienny Udar niedokrwienny	0,1–0,2 0,8	
Allen 2016 [17]	Powiązane dane z podstawowej opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii	2 (mężczyźni i kobiety) 1 (mężczyźni)	412/21 500 PL 137/20 422	Udar niedokrwienny Udar niedokrwienny lub nieokreślony	1,9 0,8 (0,6–0,9)	0,5 (0,3–0,7)
		2 (kobiety)	72/10 872	Udar niedokrwienny lub nieokreślony	0,7 (0,6–0,9)	0,5 (0,3–0,9)

ACTIVE — Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events; AF — migotanie przedsionków; AVERRDES — Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes; CHA₂DS₂-VASc — skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek \geq 75 lat (2 pkt.), cukrzyca, udar mózgu (2 pkt.), chorobę naczyni, wiek 65–74 lat, płeć (żeńską); ESC — European Society of Cardiology; PL — pacjentolat; SPORTIF — Stroke Prevention using Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation; TIA — przemijający atak niedokrwienny

^aDane nieprzedstawione oddzielnie

^bŁączna liczebność ocenianej populacji mężczyzn i kobiet

Dodatkowa tabela 2. Przeskrórne zamykanie uszka lewego przedsionka w randomizowanej próbie klinicznej PROTECT-AF [17, 18]

Charakterystyka badania		
Protokół badania	Randomizowane, niezaślepienie (2:1)	
Liczba pacjentów	707	
Czas trwania okresu obserwacji [lata]	2,3	
Losowo przypisane leczenie	warfaryna w indywidualnie dobranej dawce lub urządzenie do zamykania uszka lewego przedsionka (LAAOD) Watchman®	
Początkowa charakterystyka pacjentów		
Wiek [lata] (średnia ± SD)	warfaryna: 73 ± 9; LAAOD: 72 ± 8	
Płeć męska [%]	warfaryna: 70; LAAOD: 70	
Średni wynik w skali CHADS ₂	warfaryna: 2,3; LAAOD: 2,2	
Wyniki leczenia		
Częstość incydentów na 100 pacjentolat (RR i 95% przedział ufności)	warfaryna (n = 244)	LAAOD (n = 463)
Wszystkie udary	2,7 (1,5–4,1)	2,0 (1,3–3,1)
Udary niedokrwienne	1,4 (0,6–2,4)	1,9 (1,1–2,9)
Udary krwotoczne	1,2 (0,5–2,3)	0,3 (0,1–0,7)
Śmiertelność	4,5 (2,8–6,2)	3,2 (2,3–4,5)

Liczby oznaczają średnią częstość występowania incydentów na 100 pacjentolat oraz 95% przedział ufności; CHADS₂ — skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzycę, udar mózgu (2 pkt.); LAAOD — urządzenie do zamykania uszka lewego przedsionka; PROTECT-AF — System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation; RR — ryzyko względne; SD — odchylenie standardowe

Piśmiennictwo

- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*, 2014; 129: 837–847.
- Colilla S, Crow A, Petkun W et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*, 2013; 112: 1142–1147.
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A et al. 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 et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2004; 110: 1042–1046.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 2001; 285: 2370–2375.
- Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2746–2751.
- Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*, 2014; 6: 213–220.
- Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*, 2013; 44: 3103–3108.
- Haim M, Hoshen M, Reges O et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*, 2015; 4: e001486.
- McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 2012; 126: e143–146.
- Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*, 2013; 167: 1807–1824.
- Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*, 1998; 82: 2N–9N.
- Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. *Int J Cardiol*, 2013; 167: 2412–2420.
- Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M et al. RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*, 2014; 129: 1568–1576.
- Chiang CE, Naditch-Brule L, Murin J et al. 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.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2003; 107: 2920–2925.
- Kishore A, Vail A, Majid A et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 2014; 45: 520–526.
- Sanna T, Diener HC, Passman RS et al., CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2014; 370: 2478–2486.
- Schnabel RB, Yin X, Gona P et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*, 2015; 386: 154–162.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 1998; 98: 946–952.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*, 2002; 113: 359–364.
- Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*, 2013; 34: 1061–1067.
- Kotecha D, Holmes J, Krum H et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*, 2014; 384: 2235–2243.

24. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991; 22: 983–988.
25. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*, 1995; 98: 476–484.
26. Henriksson KM, Farahmand B, Asberg S et al. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke*, 2012; 7: 276–281.
27. Grond M, Jauss M, Hamann G et al. 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.
28. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke*, 1997; 28: 316–321.
29. Knecht S, Oelschläger C, Duning T et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2125–2132.
30. Ball J, Carrington MJ, Stewart S, SAFETY investigators. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart*, 2013; 99: 542–547.
31. Marzona I, O'Donnell M, Teo K et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ*, 2012; 184: E329–E336.
32. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*, 2006; 119: 448.e1–19.
33. von Eisenhart Rothe A, Hutt F, Baumert J et al. Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a longitudinal analysis: data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation. *Europace*, 2015; 17: 1354–1362.
34. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*, 2014; 167: 735–742.e2.
35. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D et al. Management of patients with atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry. *Clin Cardiol* 2014; 37: 277–284.
36. Stewart S, Murphy N, Walker A et al. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004; 90: 286–292.
37. Kim MH, Johnston SS, Chu BC et al. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2011; 4: 313–320.
38. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007; 146: 857–867.
39. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2014; 383: 955–962.
40. Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ et al. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J*, 2013; 166: 442–448.
41. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2014; 160: 760–773.
42. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J*, 2014; 35: 3365–3376.
43. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S et al., RE-LY Investigators. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation*, 2013; 128: 2192–2201.
44. Senoo K, Lip GY, Lane DA et al. Residual risk of stroke and death in anticoagulated patients according to the type of atrial fibrillation: AMADEUS Trial. *Stroke*, 2015; 46: 2523–2528.
45. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med*, 2014; 174: 107–114.
46. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*, 2016; 532: h7013.
47. Ko D, Rahman F, Schnabel RB et al. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol*, 2016; 13: 321–332.
48. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL et al. Gender-related differences in risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality in patients hospitalized with incident atrial fibrillation without concomitant diseases: a nationwide cohort study of 9519 patients. *Int J Cardiol*, 2014; 177: 91–99.
49. Fang MC, Singer DE, Chang Y et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*, 2005; 112: 1687–1691.
50. Pancholy SB, Sharma PS, Pancholy DS et al. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Am J Cardiol*, 2014; 113: 485–490.
51. Potpara TS, Marinkovic JM, Polovina MM et al. Gender-related differences in presentation, treatment and long-term outcome in patients with first-diagnosed atrial fibrillation and structurally normal heart: the Belgrade atrial fibrillation study. *Int J Cardiol*, 2012; 161: 39–44.
52. Ball J, Carrington MJ, Wood KA, Stewart S, SAFETY Investigators. Women versus men with chronic atrial fibrillation: insights from the Standard versus Atrial Fibrillation specific management study (SAFETY). *PLoS One* 2013; 8: e65795.
53. Hughes M, Lip GY. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM*, 2007; 100: 599–607.
54. Roten L, Rimoldi SF, Schwick N et al. Gender differences in patients referred for atrial fibrillation management to a tertiary center. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009; 32: 622–626.
55. Forleo GB, Tondo C, De Luca L et al. Gender-related differences in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*, 2007; 9: 613–620.
56. Henry L, Hunt S, Holmes SD et al. Are there gender differences in outcomes after the Cox-Maze procedure for atrial fibrillation? *Innovations (Phila)*, 2013; 8: 190–198.
57. Michelena HI, Powell BD, Brady PA et al. Gender in atrial fibrillation: ten years later. *Gend Med*, 2010; 7: 206–217.
58. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*, 2004; 291: 2851–2855.
59. Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L et al. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 917–921.
60. Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet*, 2012; 44: 670–675.
61. Olesen MS, Nielsen MW, Haunso S, Svendsen JH. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 297–306.
62. Sinner MF, Tucker NR, Lunetta KL et al., METASTROKE Consortium, AFGen Consortium, Benjamin EJ, Milan DJ, Melander O et al. Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation. *Circulation*, 2014; 130: 1256–1235.
63. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*, 2007; 448: 353–357.
64. Lubitz SA, Lunetta KL, Lin H et al. Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 1200–1210.
65. Lemmens R, Buysschaert I, Geelen V et al. International Stroke Genetics Consortium. The association of the 4q25 susceptibility

- variant for atrial fibrillation with stroke is limited to stroke of cardioembolic etiology. *Stroke*, 2010; 41: 1850–1857.
66. Tada H, Shiffman D, Smith JG et al. Twelve-single nucleotide polymorphism genetic risk score identifies individuals at increased risk for future atrial fibrillation and stroke. *Stroke*, 2014; 45: 2856–2862.
 67. Wang J, Klysiak E, Sood S et al. Pitx2 prevents susceptibility to atrial arrhythmias by inhibiting left-sided pacemaker specification. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010; 107: 9753–9758.
 68. Franco D, Chinchilla A, Daimi H et al. Modulation of conductive elements by Pitx2 and their impact on atrial arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res*, 2011; 91: 223–231.
 69. Kirchhof P, Kahr PC, Kaese S et al. PITX2c is expressed in the adult left atrium, and reducing Pitx2c expression promotes atrial fibrillation inducibility and complex changes in gene expression. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011; 4: 123–133.
 70. Wang J, Bai Y, Li N et al. Pitx2-microRNA pathway that delimits sinoatrial node development and inhibits predisposition to atrial fibrillation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014; 111: 9181–9186.
 71. Husser D, Adams V, Piorkowski C et al. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 747–753.
 72. Parvez B, Shoemaker MB, Muhammad R et al. Common genetic polymorphism at 4q25 locus predicts atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion. *Heart Rhythm*, 2013; 10: 849–855.
 73. Benjamin Shoemaker M, Muhammad R et al. Common atrial fibrillation risk alleles at 4q25 predict recurrence after catheter-based atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 2013; 10: 394–400.
 74. Parvez B, Vaglio J, Rowan S et al. Symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy is modulated by a common single nucleotide polymorphism in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 539–545.
 75. Kirchhof P, Sipido KR, Cowie MR et al., ESC CRT R&D and European Affairs Work Shop on Personalized Medicine. The continuum of personalized cardiovascular medicine: a position paper of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2014; 35: 3250–3257.
 76. Kirchhof P, Breithardt G, Aliot E et al. Personalized management of atrial fibrillation: Proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*, 2013; 15: 1540–1556.
 77. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S et al. Heart Rhythm Society, European Heart Rhythm Association. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*, 2011; 13: 1077–1109.
 78. Anne W, Willems R, Roskams T et al. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 2005; 67: 655–666.
 79. Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother*, 2010; 64: 177–183.
 80. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS et al. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm*, 2009; 6: 454–460.
 81. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*, 1997; 96: 1180–1184.
 82. Venticlef N, Guglielmi V, Balse E et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokines. *Eur Heart J*, 2013; 36: 795–805a.
 83. Rocken C, Peters B, Juenemann G et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation*, 2002; 106: 2091–2097.
 84. Schotten U, Ausma J, Stellbrink C et al. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*, 2001; 103: 691–698.
 85. Allesie MA, de Groot NM, Houben RP et al. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010; 3: 606–615.
 86. Spach MS, Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1994; 5: 182–209.
 87. Shinagawa K, Shi YF, Tardif JC et al. Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs. *Circulation*, 2002; 105: 2672–2678.
 88. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C et al. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 852–860.
 89. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A et al. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J*, 2013; 34: 1475–1480.
 90. Xu J, Cui G, Esmailian F et al. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation*, 2004; 109: 363–368.
 91. Gramley F, Lorenzen J, Plisiene J et al. Decreased plasminogen activator inhibitor and tissue metalloproteinase inhibitor expression may promote increased metalloproteinase activity with increasing duration of human atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007; 18: 1076–1082.
 92. Hatem SN, Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 2014; 102: 205–213.
 93. Leone O, Boriani G, Chiappini B et al. Amyloid deposition as a cause of atrial remodeling in persistent valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2004; 25: 1237–1241.
 94. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N et al. The G protein-gated potassium current I(K,ACh) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*, 2005; 112: 3697–3706.
 95. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M et al. Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circ Res*, 1999; 85: 428–436.
 96. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011; 91: 265–325.
 97. Voigt N, Heijman J, Wang Q et al. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 2014; 129: 145–156.
 98. Voigt N, Li N, Wang Q et al. 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.
 99. Polontchouk L, Haefliger JA, Ebel B et al. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38: 883–891.
 100. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 34: 1577–1586.
 101. Spach MS, Heidlage JF, Barr RC, Dolber PC. Cell size and communication: role in structural and electrical development and remodeling of the heart. *Heart Rhythm*, 2004; 1: 500–515.
 102. Skaliadis EI, Hamilos MI, Karalis IK et al. Isolated atrial microvascular dysfunction in patients with lone recurrent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 2053–2057.
 103. Barretto AC, Mady C, Nussbacher A et al. Atrial fibrillation in endomyocardial fibrosis is a marker of worse prognosis. *Int J Cardiol*, 1998; 67: 19–25.
 104. Levy S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1997; 20: 2670–2674.
 105. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC et al. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res*, 2014; 114: 1500–1515.
 106. Christ T, Rozmaritsa N, Engel A et al. Arrhythmias, elicited by catecholamines and serotonin, vanish in human chronic atrial fibrillation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014; 111: 11193–11198.
 107. Greiser M, Kerfant BG, Williams GS et al. Tachycardia-induced silencing of subcellular Ca²⁺ signaling in atrial myocytes. *J Clin Invest*, 2014; 124: 4759–4772.
 108. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 1998; 339: 659–666.
 109. Patterson E, Jackman WM, Beckman KJ et al. Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007; 18: 1067–1075.
 110. Atienza F, Almendral J, Moreno J et al. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. *Circulation*, 2006; 114: 2434–2442.

111. Mandapati R, Skanes A, Chen J et al. Stable microentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*, 2000; 101: 194–199.
112. Sahadevan J, Ryu K, Peltz L et al. Epicardial mapping of chronic atrial fibrillation in patients: preliminary observations. *Circulation*, 2004; 110: 3293–3299.
113. Sanders P, Nalliah CJ, Dubois R et al. Frequency mapping of the pulmonary veins in paroxysmal versus permanent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006; 17: 965–972.
114. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*, 1959; 58: 59–70.
115. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991; 101: 406–426.
116. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K et al. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 628–636.
117. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation*, 2014; 130: 530–538.
118. Fetsch T, Bauer P, Engberding R et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J*, 2004; 25: 1385–1394.
119. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation*, 2005; 112: 307–313.
120. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2969–2977c.
121. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GY. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol*, 2015; 191: 172–177.
122. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol*, 2000; 4: 369–382.
123. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*, 2010; 31: 967–975.
124. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J*, 2015; 36: 281–287a.
125. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J*, 2015; 36: 288–296.
126. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ*, 2007; 335: 383.
127. Rizos T, Guntner J, Jenetzky E et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke*, 2012; 43: 2689–2694.
128. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P et al. EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*, 2014; 370: 2467–2477.
129. Friberg L, Engdahl J, Frykman V et al. Population screening of 75- and 76-year-old men and women for silent atrial fibrillation (STROKESTOP). *Europace*, 2013; 15: 135–140.
130. Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace*, 2012; 14: 1553–1559.
131. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess*, 2005; 9: iii–iv, ix–x, 1–74.
132. Aronsson M, Svennberg E, Rosenqvist M et al. Cost-effectiveness of mass screening for untreated atrial fibrillation using intermittent ECG recording. *Europace*, 2015; 17: 1023–1029.
133. Levin LA, Husberg M, Sobocinski PD et al. A cost-effectiveness analysis of screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Europace*, 2015; 17: 207–214.
134. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost*, 2013; 110: 213–222.
135. 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.
136. Kaleschke G, Hoffmann B, Drewitz I et al. Prospective, multicentre validation of a simple, patient-operated electrocardiographic system for the detection of arrhythmias and electrocardiographic changes. *Europace*, 2009; 11: 1362–1368.
137. Tieleman RG, Plantinga Y, Rinkes D et al. Validation and clinical use of a novel diagnostic device for screening of atrial fibrillation. *Europace*, 2014; 16: 1291–1295.
138. Barrett PM, Komatireddy R, Haaser S et al. Comparison of 24-hour Holter monitoring with 14-day novel adhesive patch electrocardiographic monitoring. *Am J Med*, 2014; 127: 95.e11–97.
139. Lowres N, Neubeck L, Salkeld G et al. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. *Thromb Haemost*, 2014; 111: 1167–1176.
140. Quinn FR, Gladstone D. Screening for undiagnosed atrial fibrillation in the community. *Curr Opin Cardiol*, 2014; 29: 28–35.
141. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR et al. ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*, 2012; 366: 120–129.
142. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L et al. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010; 3: 141–147.
143. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR et al. ASSERT Investigators. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*, 2014; 129: 2094–2099.
144. Boriani G, Glotzer TV, Santini M et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of 10,000 patients from the SOS AF project (Stroke prevention Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J*, 2014; 35: 508–516.
145. Santini M, Gasparini M, Landolina M et al. Device-detected atrial tachyarrhythmias predict adverse outcome in real-world patients with implantable biventricular defibrillators. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 167–172.
146. Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG et al. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: a subgroup analysis of TRENDS. *Heart Rhythm*, 2011; 8: 1416–1423.
147. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009; 2: 474–480.
148. Lamas G. How much atrial fibrillation is too much atrial fibrillation? *N Engl J Med*, 2012; 366: 178–180.
149. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC et al. 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.
150. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost*, 2011; 106: 1012–1019.
151. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2015; 14: 377–387.
152. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: results from CRYSTAL AF. *Neurology*, 2016; 86: 261–269.
153. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicentre clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 1993; 24: 35–41.

154. Hart RG, Diener HC, Coutts SB et al. Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*, 2014; 13: 429–438.
155. Mant J, Fitzmaurice DA, Hobbs FD et al. Accuracy of diagnosing atrial fibrillation on electrocardiogram by primary care practitioners and interpretative diagnostic software: analysis of data from screening for atrial fibrillation in the elderly (SAFE) trial. *BMJ*, 2007; 335: 380.
156. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR et al. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 47–52.
157. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F et al. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation*, 2015; 131: 2176–2184.
158. Bun SS, Latcu DG, Marchlinski F, Saoudi N. Atrial flutter: more than just one of a kind. *Eur Heart J*, 2015; 36: 2356–2363.
159. Granada J, Uribe W, Chyou PH et al. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 2242–2246.
160. Halligan SC, Gersh BJ, Brown RD Jr et al. The natural history of lone atrial flutter. *Ann Intern Med*, 2004; 140: 265–268.
161. Jahangir A, Lee V, Friedman PA et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation*, 2007; 115: 3050–3056.
162. Gillis AM, Rose MS. Temporal patterns of paroxysmal atrial fibrillation following DDDR pacemaker implantation. *Am J Cardiol*, 2000; 85: 1445–1450.
163. Charitos EI, Purerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 2840–2848.
164. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB et al. Pattern of atrial fibrillation and risk of outcomes: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Int J Cardiol*, 2013; 167: 2682–2687.
165. Lee G, Sanders P, Kalman JM. Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art. *Lancet*, 2012; 380: 1509–1519.
166. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 1715–1723.
167. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*, 2014; 114: 1453–1468.
168. Chao TF, Suenari K, Chang SL et al. Atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with diabetes mellitus or impaired fasting glucose. *Am J Cardiol*, 2010; 106: 1615–1620.
169. Albertsen IE, Rasmussen LH, Lane DA et al. The impact of smoking on thromboembolism and mortality in patients with incident atrial fibrillation: insights from the Danish Diet, Cancer, and Health study. *Chest*, 2014; 145: 559–566.
170. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F et al. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. *Heart*, 2013; 99: 1093–1099.
171. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 831–838.
172. Neilan TG, Shah RV, Abbasi SA et al. The incidence, pattern, and prognostic value of left ventricular myocardial scar by late gadolinium enhancement in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 2205–2214.
173. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*, 2014; 311: 498–506.
174. Bonizzi P, Zeemering S, Karel JM et al. Systematic comparison of non-invasive measures for the assessment of atrial fibrillation complexity: a step forward towards standardization of atrial fibrillation electrogram analysis. *Europace*, 2014; 17: 318–325.
175. Kirchhof P, Breithardt G, Bax J et al. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*, 2016; 18: 37–50.
176. Fabritz L, Guasch E, Antoniadis C et al. Expert consensus document: defining the major health modifiers causing atrial fibrillation: a roadmap to underpin personalized prevention and treatment. *Nat Rev Cardiol*, 2016; 13: 230–237.
177. Dorian P, Jung W, Newman D et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 1303–1309.
178. Sears SF, Serber ER, Alvarez LG et al. Understanding atrial symptom reports: objective versus subjective predictors. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2005; 28: 801–807.
179. Peinado R, Arribas F, Ormaetxe JM, Badia X. Variation in quality of life with type of atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol*, 2010; 63: 1402–1409.
180. Steg PG, Alam S, Chiang CE et al. RealiseAF 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.
181. 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.
182. Pepine CJ. Effects of pharmacologic therapy on health-related quality of life in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review of randomized and nonrandomized trials. *Clin Med Insights Cardiol*, 2013; 7: 1–20.
183. Hagens VE, Rancho AV, Van Sonderen E et al. 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.
184. Weerasooriya R, Davis M, Powell A et al. The Australian intervention randomized control of rate in atrial fibrillation trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 1697–1702.
185. Jones DG, Haldar SK, Hussain W et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 1894–1903.
186. Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S et al. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities. *Circulation*, 2012; 125: 2933–2943.
187. Arribas F, Ormaetxe JM, Peinado R et al. Validation of the AF-QoL, a disease-specific quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation. *Europace*, 2010; 12: 364–370.
188. Spertus J, Dorian P, Bubien R et al. 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.
189. Dorian P, Burk C, Mullin CM et al. Interpreting changes in quality of life in atrial fibrillation: How much change is meaningful? *Am Heart J*, 2013; 166: 381–387.e8.
190. 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.
191. Herdman M, Gudex C, Lloyd A et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*, 2011; 20: 1727–1736.
192. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2803–2817.
193. Dorian P, Cvitkovic SS, Kerr CR et al. novel, simple scale for assessing the symptom severity of atrial fibrillation at the bedside: the CCS-SAF scale. *Can J Cardiol*, 2006; 22: 383–386.
194. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events: European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*, 2014; 16: 6–14.
195. Lip GY, Laroche C, Popescu MI et al. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry. *Europace*, 2015; 17: 1777–1786.
196. Freeman JV, Simon DN, Go AS et al. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) 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 (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2015; 8: 393–402.
197. Boriani G, Laroche C, Diemberger I et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med*, 2015; 128: 509–518e2.
 198. Szymanski FM, Filipiak KJ, Karpinski G et al. Occurrence of poor sleep quality in atrial fibrillation patients according to the EHRA score. *Acta Cardiol*, 2014; 69: 291–296.
 199. Wynn GJ, Todd DM, Webber M et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*, 2014; 16: 965–972.
 200. Meinertz T, Kirch W, Rosin L et al. ATRIUM investigators. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol*, 2011; 100: 897–905.
 201. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T et al. The Registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: Patient characteristics and initial management. *Europace*, 2009; 11: 423–434.
 202. von Eisenhart Rothe AF, Goette A et al. Depression in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients: a cross-sectional comparison of patients enrolled in two large clinical trials. *Europace*, 2014; 16: 812–819.
 203. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH et al. 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.
 204. Abed HS, Wittert GA, Leong DP et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2013; 310: 2050–2060.
 205. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*, 1997; 96: 2455–2461.
 206. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ*, 2012; 345: e7895.
 207. Kim EJ, Lyass A, Wang N et al. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am Heart J*, 2014; 167: 123–126.
 208. Vermond RA, Geelhoed B, Verweij N et al. Incidence of atrial fibrillation and relationship with cardiovascular events, heart failure, and mortality: a community-based study from the Netherlands. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 66: 1000–1007.
 209. Buch P, Friberg J, Scharling H et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*, 2003; 21: 1012–1016.
 210. Gami AS, Hodge DO, Herges RM et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 565–571.
 211. Baber U, Howard VJ, Halperin JL et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011; 4: 26–32.
 212. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm*, 2011; 8: 1160–1166.
 213. Larsson SC, Drca N, Wolke A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: 281–289.
 214. Aizer A, Gaziano JM, Cook NR et al. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2009; 103: 1572–1577.
 215. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev*, 2013; 9: 123–127.
 216. Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Europace*, 2011; 13: ii13–17.
 217. Wodchis WP, Bhatia RS, Leblanc K et al. A review of the cost of atrial fibrillation. *Value Health*, 2012; 15: 240–248.
 218. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J*, 2015; 36: 3250–3257.
 219. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 1997–2004.
 220. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA et al. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol*, 2016; 203: 660–666.
 221. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S et al. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2009; 11: 676–683.
 222. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*; doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Published online ahead of print 20 May 2016.
 223. Lip GY, Heinzel FR, Gaita F et al. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*, 2016; 18: 12–36.
 224. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2014; 371: 993–1004.
 225. Ziff OJ, Lane DA, Samra M et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*, 2015; 351: h4451.
 226. Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014; 7: 1011–1018.
 227. Ganesan AN, Nandal S, Luker J et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with concomitant left ventricular impairment: a systematic review of efficacy and effect on ejection fraction. *Heart Lung Circ*, 2015; 24: 270–280.
 228. Khan MN, Jais P, Cummings J et al. PABA-CHF Investigators. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2008; 359: 1778–1785.
 229. Gupta S, Figueredo VM. Tachycardia mediated cardiomyopathy: pathophysiology, mechanisms, clinical features and management. *Int J Cardiol*, 2014; 172: 40–46.
 230. Kusunose K, Yamada H, Nishio S et al. Clinical utility of single-beat E/e' obtained by simultaneous recording of flow and tissue Doppler velocities in atrial fibrillation with preserved systolic function. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009; 2: 1147–1156.
 231. Li C, Zhang J, Zhou C et al. Will simultaneous measurement of E/e' index facilitate the non-invasive assessment of left ventricular filling pressure in patients with non-valvular atrial fibrillation? *Eur J Echocardiogr*, 2010; 11: 296–301.
 232. Senechal M, O'Connor K, Deblois J et al. A simple Doppler echocardiography method to evaluate pulmonary capillary wedge pressure in patients with atrial fibrillation. *Echocardiography*, 2008; 25: 57–63.
 233. Sohn DW, Song JM, Zo JH et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*, 1999; 12: 927–931.
 234. Wada Y, Murata K, Tanaka T et al. Simultaneous Doppler tracing of transmitral inflow and mitral annular velocity as an estimate of elevated left ventricular filling pressure in patients with atrial fibrillation. *Circ J*, 2012; 76: 675–681.
 235. Kelly JP, Mentz RJ, Mebazaa A et al. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65: 1668–1682.
 236. Schneider MP, Hua TA, Bohm M et al. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 2299–2307.
 237. Healey JS, Branchuk A, Crystal E et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 1832–1839.
 238. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther*, 2008; 15: 36–43.
 239. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA et al. CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic

- chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J*, 2006; 152: 86–92.
240. Disertori M, Latini R, Barlera S et al. GISSI-AF Investigators, Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 360: 1606–1617.
 241. Goette A, Schon N, Kirchhof P et al. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012; 5: 43–51.
 242. Yusuf S, Healey JS, Pogue J et al. Active I Investigators. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 364: 928–938.
 243. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1598–1603.
 244. Goette A, Staack T, Rocken C et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 1669–1677.
 245. Marott SC, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J*, 2014; 35: 1205–1214.
 246. Wachtell K, Lehto M, Gerds E et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 712–719.
 247. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*, 2012; 30: 239–252.
 248. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation*, 2002; 106: 331–336.
 249. Ueng K-C, Tsai T-P, Yu W-C et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J*, 2003; 24: 2090–2098.
 250. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J*, 2006; 152: 217–222.
 251. Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I et al. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2007; 99: 1544–1548.
 252. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*, 1994; 74: 236–241.
 253. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 2012; 33: 2451–2496.
 254. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 2438–2488.
 255. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*, 2005; 26: 2422–2434.
 256. Moretti M, Fabris E, Morosin M et al. Prognostic significance of atrial fibrillation and severity of symptoms of heart failure in patients with low gradient aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*, 2014; 114: 1722–1728.
 257. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ et al. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg*, 2007; 84: 434–442; discussion 442–433.
 258. Ngaage DL, Schaff HV, Barnes SA et al. Prognostic implications of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortic valve replacement: is there an argument for concomitant arrhythmia surgery? *Ann Thorac Surg*, 2006; 82: 1392–1399.
 259. Eguchi K, Ohtaki E, Matsumura T et al. Pre-operative atrial fibrillation as the key determinant of outcome of mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1866–1872.
 260. Lim E, Barlow CW, Hosseinpour AR et al. Influence of atrial fibrillation on outcome following mitral valve repair. *Circulation*, 2001; 104: 159–163.
 261. Maan A, Heist EK, Passeri J et al. Impact of atrial fibrillation on outcomes in patients who underwent transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol*, 2015; 115: 220–226.
 262. Barbash IM, Minha S, Ben-Dor I et al. Predictors and clinical implications of atrial fibrillation in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015; 85: 468–477.
 263. Halperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke*, 1988; 19: 937–941.
 264. Messika-Zeitoun D, Bellamy M et al. Left atrial remodelling in mitral regurgitation: methodologic approach, physiological determinants, and outcome implications: a prospective quantitative Doppler-echocardiographic and electron beam-computed tomographic study. *Eur Heart J*, 2007; 28: 1773–1781.
 265. Calvo N, Bisbal F, Guiu E et al. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol*, 2013; 168: 4093–4097.
 266. Edner M, Caidahl K, Bergfeldt L et al. Prospective study of left ventricular function after radiofrequency ablation of atrioventricular junction in patients with atrial fibrillation. *Br Heart J*, 1995; 74: 261–267.
 267. Gertz ZM, Raina A, Saghy L et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 1474–1481.
 268. Kihara T, Gillinov AM, Takasaki K et al. Mitral regurgitation associated with mitral annular dilation in patients with lone atrial fibrillation: an echocardiographic study. *Echocardiography*, 2009; 26: 885–889.
 269. Zhou X, Otsuji Y, Yoshifuku S et al. Impact of atrial fibrillation on tricuspid and mitral annular dilatation and valvular regurgitation. *Circ J*, 2002; 66: 913–916.
 270. Ring L, Dutka DP, Wells FC et al. Mechanisms of atrial mitral regurgitation: insights using 3D transoesophageal echo. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014; 15: 500–508.
 271. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012; 42: S1–44.
 272. Molteni M, Polo Friz H et al. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians' survey. *Europace*, 2014; 16: 1720–1725.
 273. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 1996; 61: 755–759.
 274. Szekely P. Systemic Embolism and Anticoagulant Prophylaxis in Rheumatic Heart Disease. *Br Med J*, 1964; 1: 1209–1212.
 275. De Caterina R, Camm AJ. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J*, 2014; 35: 3328–3335.
 276. Goldstone AB, Patrick WL, Cohen JE et al. Early surgical intervention or watchful waiting for the management of asymptomatic mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg*, 2015; 4: 220–229.
 277. Schoen T, Pradhan AD, Albert CM, Conen D. Type 2 diabetes mellitus and risk of incident atrial fibrillation in women. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 1421–1428.
 278. Du X, Ninomiya T, de Galan B et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J*, 2009; 30: 1128–1135.

279. Rizzo MR, Sasso FC, Marfella R et al. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*, 2015; 29: 88–92.
280. Olson TM, Terzic A. Human K(ATP) channelopathies: diseases of metabolic homeostasis. *Pflugers Arch*, 2010; 460: 295–306.
281. Chung MK, Martin DO, Sprecher D et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*, 2001; 104: 2886–2891.
282. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*, 2011; 11: 98–107.
283. Ziolo MT, Mohler PJ. Defining the role of oxidative stress in atrial fibrillation and diabetes. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015; 26: 223–225.
284. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol*, 2014; 114: 1217–1222.
285. Overvad TF, Skjoth F, Lip GY et al. Duration of Diabetes Mellitus and Risk of Thromboembolism and Bleeding in Atrial Fibrillation: Nationwide Cohort Study. *Stroke*, 2015; 46: 2168–2174.
286. Chang S-H, Wu L-S, Chiou M-J et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol*, 2014; 13: 123.
287. Lip GY, Clementy N, Pierre B, Boyer M, Fauchier L. The impact of associated diabetic retinopathy on stroke and severe bleeding risk in diabetic patients with atrial fibrillation: the Loire valley atrial fibrillation project. *Chest*, 2015; 147: 1103–1110.
288. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK et al. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014; 7: 620–625.
289. Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S et al. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J*, 2006; 27: 96–106.
290. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S et al. Atrial fibrillation and obesity: results of a meta-analysis. *Am Heart J*, 2008; 155: 310–315.
291. Wang TJ, Parise H, Levy D et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*, 2004; 292: 2471–2477.
292. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F et al. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med*, 2013; 126: 640.e649–617.
293. Karason K, Molgaard H, Wikstrand J, Sjostrom L. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol*, 1999; 83: 1242–1247.
294. Russo C, Jin Z, Homma S et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 1368–1374.
295. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*, 1999; 282: 2131–2135.
296. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65: 2159–2169.
297. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME et al. Impact of CARDIOrespiratory FITNESS on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 66: 985–996.
298. Cha YM, Friedman PA, Asirvatham SJ et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with obesity. *Circulation*, 2008; 117: 2583–2590.
299. Jongnarangsin K, Chugh A, Good E et al. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008; 19: 668–672.
300. Guijian L, Jinchuan Y, Rongzeng D et al. Impact of body mass index on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis of observational studies. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2013; 36: 748–756.
301. Zhuang J, Lu Y, Tang K et al. Influence of body mass index on recurrence and quality of life in atrial fibrillation patients after catheter ablation: a meta-analysis and systematic review. *Clin Cardiol*, 2013; 36: 269–275.
302. Ector J, Dragusin O, Adriaenssens B et al. Obesity is a major determinant of radiation dose in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 234–242.
303. Shoemaker MB, Muhammad R, Farrell M et al. Relation of morbid obesity and female gender to risk of procedural complications in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Am J Cardiol*, 2013; 111: 368–373.
304. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I et al. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias: new updates. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014, doi 10.2459/JCM.0000000000000043.
305. Digby GC, Baranchuk A. Sleep apnea and atrial fibrillation; 2012 update. *Curr Cardiol Rev*, 2012; 8: 265–272.
306. Lin YK, Lai MS, Chen YC et al. Hypoxia and reoxygenation modulate the arrhythmogenic activity of the pulmonary vein and atrium. *Clin Sci (Lond)*, 2012; 122: 121–132.
307. Linz D. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea: atrial arrhythmogenic substrate of a different sort. *Am J Cardiol*, 2012; 110: 1071.
308. Patel D, Mohanty P, Di Biase L et al. 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.
309. Fein AS, Shvilkin A, Shah D et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 300–305.
310. Naruse Y, Tada H, Satoh M et al. 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.
311. Neilan TG, Farhad H, Dodson JA et al. Effect of sleep apnea and continuous positive airway pressure on cardiac structure and recurrence of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*, 2013; 2: e000421.
312. Li L, Wang ZW, Li J et al. 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.
313. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2015; 373: 1095–1105.
314. Bitter T, Nolker G, Vogt J et al. Predictors of recurrence in patients undergoing cryoballoon ablation for treatment of atrial fibrillation: the independent role of sleep-disordered breathing. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012; 23: 18–25.
315. 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.
316. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS et al. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol*, 2013; 29: S71–78.
317. Roldan V, Marin F, Fernandez H et al. Renal impairment in a “real-life” cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thromboembolism and bleeding). *Am J Cardiol*, 2013; 111: 1159–1164.
318. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1139–1151.
319. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 981–992.
320. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 883–891.
321. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2013; 369: 2093–2104.
322. Page K, Marwick TH, Lee R et al. A systematic approach to chronic heart failure care: a consensus statement. *Med J Aust*, 2014; 201: 146–150.
323. Stock S, Pitcavage JM, Simic D et al. Chronic care model strategies in the United States and Germany deliver patient-centered, high-quality diabetes care. *Health Aff (Millwood)*, 2014; 33: 1540–1548.

324. Lundstrom H, Siersma V, Nielsen AB et al. The effectiveness of structured personal care of type 2 diabetes on recurrent outcomes: a 19 year follow-up of the study Diabetes Care in General Practice (DCGP). *Diabetologia*, 2014; 57: 1119–1123.
325. Berti D, Hendriks JM, Brandes A et al. A proposal for interdisciplinary, nurse-coordinated atrial fibrillation expert programmes as a way to structure daily practice. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2725–2730.
326. Wagner EH, Austin BT, Von Korff M. Organizing care for patients with chronic illness. *Milbank Q* 1996; 74: 511–544.
327. Nieuwlaat R, Olsson SB, Lip GY et al., Euro Heart Survey Investigators. Guideline-adherent antithrombotic treatment is associated with improved outcomes compared with undertreatment in high-risk patients with atrial fibrillation. *The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation*. *Am Heart J*, 2007; 153: 1006–1012.
328. Nuno R, Coleman K, Bengoa R, Sauto R. Integrated care for chronic conditions: the contribution of the ICCF Framework. *Health Policy*, 2012; 105: 55–64.
329. Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A et al. Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. *Thromb Haemost*, 2011; 105: 1010–1023.
330. Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ et al. 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.
331. Hendriks J, Tomini F, van Asselt T et al. Cost-effectiveness of a specialized atrial fibrillation clinic vs. usual care in patients with atrial fibrillation. *Europace*, 2013; 15: 1128–1135.
332. Stewart S, Ball J, Horowitz JD et al. 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.
333. Tran HN, Tafreshi J, Hernandez EA et al. A multidisciplinary atrial fibrillation clinic. *Curr Cardiol Rev*, 2013; 9: 55–62.
334. Conti A, Canuti E, Mariannini Y et al. Clinical management of atrial fibrillation: early interventions, observation, and structured follow-up reduce hospitalizations. *Am J Emerg Med*, 2012; 30: 1962–1969.
335. Carter L, Gardner M, Magee K et al. An integrated management approach to atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*, 2016; 5: e002950.
336. Peterson ED, Ho PM, Barton M et al. ACC/AHA/AACVPR/AAFP/ANA Concepts for Clinician-Patient Shared Accountability in Performance Measures: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circulation*, 2014; 130: 1984–1994.
337. Lane DA, Aguinaga L, Blomstrom-Lundqvist C et al. Cardiac tachyarrhythmias and patient values and preferences for their management: the European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace*, 2015; 17: 1747–1769.
338. Hendriks JM, de Wit R, Vrijhoef HJ et al. An integrated chronic care program for patients with atrial fibrillation: study protocol and methodology for an ongoing prospective randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud*, 2010; 47: 1310–1316.
339. Donal E, Lip GY, Galderisi M et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016; 17: 355–383.
340. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015; 16: 233–271.
341. Fillion KB, Agarwal SK, Ballantyne CM et al. High-sensitivity cardiac troponin T and the risk of incident atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*, 2015; 169: 31–38.
342. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*, 2003; 108: 3006–3010.
343. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*, 2009; 120: 1768–1774.
344. Bartel T, Erbel R, Acute Trial Investigators. Transoesophageal echocardiography for immediate and safe cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2001; 22: 2041–2044.
345. Mahnkopf C, Mitlacher M, Brachmann J. [Relevance of magnetic resonance imaging for catheter ablation of atrial fibrillation]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2014; 25: 252–257.
346. Haemers P, Claus P, Willems R. The use of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnostic workup and treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Res Pract*, 2012; 2012: 658937.
347. Ling LH, Kistler PM, Ellims AH et al. Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 2402–2408.
348. Lewalter T, Ibrahim R, Albers B, Camm AJ. An update and current expert opinions on percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation. *Europace*, 2013; 15: 652–656.
349. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary: Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*, 2007; 28: 2803–2817.
350. Alonso-Coello P, Montori VM, Sola I et al. Values and preferences in oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: physicians' and patients' perspectives: protocol for a two-phase study. *BMC Health Serv Res*, 2008; 8: 221.
351. Lip GY, Al-Khatib SM, Cosio FG et al. Contemporary management of atrial fibrillation: what can clinical registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches? *J Am Heart Assoc*, 2014; 3: e001179.
352. Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB et al. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*, 2015; 13: 495–504.
353. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007; 147: 590–592.
354. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 364: 806–817.
355. Frankel DS, Parker SE, Rosenfeld LE, Gorelick PB. HRS/NSA 2014 Survey of Atrial Fibrillation and Stroke: Gaps in Knowledge and Perspective, Opportunities for Improvement. *Heart Rhythm*, 2015; 12: e105–113.
356. Le Heuzey JY, Ammentorp B, Darius H et al. Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation. Data from the PREFER IN AF registry. *Thromb Haemost*, 2014; 111: 833–841.
357. O'Brien EC, Holmes DN, Ansell JE et al. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J*, 2014; 167: 601–609.e1.
358. Fang MC, Go AS, Chang Y et al. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010; 3: 624–631.
359. Zalesak M, Siu K, Francis K et al. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2013; 6: 567–574.
360. Donze J, Clair C, Hug B et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med*, 2012; 125: 773–778.
361. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med*, 1999; 159: 677–685.
362. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K et al., BAFTA Investigators, Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007; 370: 493–503.
363. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ et al., AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban versus aspirin in patients

- with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol*, 2012; 11: 225–231.
364. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. *JAMA*, 1998; 279: 1273–1277.
 365. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, 2001; 285: 2864–2870.
 366. van Walraven C, Hart RG, Wells GA et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med*, 2003; 163: 936–943.
 367. Wang TJ, Massaro JM, Levy D et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*, 2003; 290: 1049–1056.
 368. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, 2010; 137: 263–272.
 369. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. ESC Committee for Practice Guidelines, European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, 2010; 12: 1360–1420.
 370. Kirchhof P, Curtis AB, Skanes AC et al. Atrial fibrillation guidelines across the Atlantic: a comparison of the current recommendations of the European Society of Cardiology/European Heart Rhythm Association/European Association of Cardiothoracic Surgeons, the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society, and the Canadian Cardiovascular Society. *Eur Heart J*, 2013; 34: 1471–1474.
 371. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*, 2011; 342: d124.
 372. Chao TF, Liu CJ, Wang KL et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65: 635–642.
 373. Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65: 1385–1394.
 374. Fauchier L, Lecoq C, Clementy N et al. Oral anticoagulation and the risk of stroke or death in patients with atrial fibrillation and one additional stroke risk factor: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest*, 2016; 149: 960–968.
 375. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G, Stroke outcomes research working group. Ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc score of 1: systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 2016; 47: 1364–1367.
 376. Friberg L, Skeppholm M, Terent A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65: 225–232.
 377. Lip GY, Skjoth F, Nielsen PB, Larsen TB. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score. A comprehensive net clinical benefit analysis for warfarin, aspirin, or no therapy. *Thromb Haemost*, 2015; 114: 826–834.
 378. Mikkelsen AP, Lindhardsen J, Lip GY et al. Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*, 2012; 10: 1745–1751.
 379. Wagstaff AJ, Overvad TF, Lip GY, Lane DA. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *QJM*, 2014; 107: 955–967.
 380. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. *Circulation*, 2012; 125: 1605–1616.
 381. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 2274–2284.
 382. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH et al. ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2016; 37: 1582–1590.
 383. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*, 2006; 151: 713–719.
 384. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 2010; 138: 1093–1100.
 385. Fang MC, Go AS, Chang Y et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 395–401.
 386. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1500–1510.
 387. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J et al. ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*, 2016; 387: 2302–2311.
 388. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2015; 36: 3258–3264.
 389. Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Ann Hematol*, 2011; 90: 1191–1200.
 390. Olesen JB, Lip GY, Hansen PR et al. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost*, 2011; 9: 1460–1467.
 391. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL et al. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost*, 2011; 9: 39–48.
 392. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 2199–2204.
 393. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U et al. ARISTOTLE Investigators. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*, 2014; 130: 1847–1858.
 394. Raunso J, Selmer C, Olesen JB et al. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1886–1892.
 395. Sjogren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H et al. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost*, 2015; 113: 1370–1377.
 396. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*, 2015; 131: 157–164.
 397. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest*, 2013; 144: 1555–1563.
 398. Lip GY, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. Relationship of the SAME-TT(2)R(2) score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest*, 2014; 146: 719–726.
 399. Gallego P, Roldan V, Marin F et al. SAME-TT2R2 score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med*, 2014; 127: 1083–1088.

400. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M et al. RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*, 2013; 369: 1206–1214.
401. Olesen JB, Sorensen R, Hansen ML et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011–2013. *Europace*, 2015; 17: 187–193.
402. Hylek EM, Held C, Alexander JH et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 2141–2147.
403. Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O et al. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke*, 2012; 43: 3291–3297.
404. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1875–1876.
405. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*, 2015; 385: 2288–2295.
406. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*, 2014; 124: 955–962.
407. Camm AJ, Amarenco P, Haas S et al. XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2016; 37: 1145–1153.
408. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD et al., RE-LY Investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*, 2010; 376: 975–983.
409. Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y et al. ROCKET AF Investigators. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc*, 2014; 3: e000521.
410. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2012; 367: 625–635.
411. Albersen IE, Rasmussen LH, Overvad TF et al. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 2013; 44: 1329–1336.
412. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011; 6: 2599–2604.
413. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J*, 2014; 36: 297–306.
414. Jun M, James MT, Manns BJ et al. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. *BMJ*, 2015; 350: h246.
415. Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM et al. Meta-analysis of renal function on the safety and efficacy of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2016; 117: 69–75.
416. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2015; 17: 1467–1507.
417. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C et al. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2012; 27: 3816–3822.
418. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 1339–1348.
419. Wizemann V, Tong L, Satayathum S et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int*, 2010; 77: 1098–1106.
420. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol*, 2009; 20: 2223–2233.
421. Winkelmayr WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011; 6: 2662–2668.
422. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation*, 2014; 129: 1196–1203.
423. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL et al. Net clinical benefit of anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: 2471–2482.
424. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*, 2015; 131: 972–979.
425. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*, 2014; 129: 961–970.
426. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2387–2394.
427. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2821–2830.
428. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*, 1991; 84: 527–539.
429. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*, 2011; 106: 739–749.
430. Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace*, 2014; 16: 631–638.
431. Connolly S, Pogue J, Hart R et al. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006; 367: 1903–1912.
432. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J et al. ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*, 2008; 118: 2029–2037.
433. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG et al. ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 360: 2066–2078.
434. vanWalraven C, Hart RG, Connolly S et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*, 2009; 40: 1410–1416.
435. Olesen KH. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. *Br Heart J*, 1962; 24: 349–357.
436. Perez-Gomez F, Alegria E, Berjon J et al. NASPEAF Investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 1557–1566.
437. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, White PD. The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives. *Ann Intern Med*, 1960; 52: 741–749.
438. Wilson JK, Greenwood WF. The natural history of mitral stenosis. *Can Med Assoc J*, 1954; 71: 323–331.
439. Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E, Rosendaal FR. Warfarin and aspirin after heart-valve replacement. *N Engl J Med*, 1994; 330: 507–508; author reply 508–509.

440. Chiang CW, Lo SK, Ko YS et al. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. *Ann Intern Med*, 1998; 128: 885–889.
441. Wan Y, Heneghan C, Perera R et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2008; 1: 84–91.
442. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A et al. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res*, 2009; 124: 37–41.
443. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*, 2011; 106: 968–977.
444. De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis — Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost*, 2013; 110: 1087–1107.
445. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*, 2013; 127: 634–640.
446. Bajaj NS, Parashar A, Agarwal S et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014; 7: 296–304.
447. Lewalter T, Kanagaratnam P, Schmidt B et al. Ischaemic stroke prevention in patients with atrial fibrillation and high bleeding risk: opportunities and challenges for percutaneous left atrial appendage occlusion. *Europace*, 2014; 16: 626–630.
448. Meier B, Blaauw Y, Khattab AA et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace*, 2014; 16: 1397–1416.
449. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: 1–12.
450. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised noninferiority trial. *Lancet*, 2009; 374: 534–542.
451. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*, 2013; 127: 720–729.
452. Reddy VY, Sievert H, Halperin J et al. PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2014; 312: 1988–1998.
453. Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65: 2614–2623.
454. Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 2551–2556.
455. Santoro G, Meucci F, Stolcova M et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with non-valvular atrial fibrillation: implantation and up to four years follow-up of the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*, 2016; 11: 1188–1194.
456. Badheka AO, Chothani A, Mehta K et al. Utilization and adverse outcomes of percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation in the United States: influence of hospital volume. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015; 8: 42–48.
457. Pison L, Potpara TS, Chen J et al. Left atrial appendage closure—indications, techniques, and outcomes: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*, 2015; 17: 642–646.
458. Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ et al. Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the U.S. transcatheter LAA ligation consortium. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: 565–572.
459. Boersma LV, Schmidt B, Betts TR et al. EWOLUTION Investigators. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J*, doi: 10.1093/eurheartj/ehv730. Published online ahead of print 27 January 2016.
460. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*, 2015; 313: 824–836.
461. Budera P, Straka Z, Osmanic P et al. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2644–2652.
462. Healey JS, Crystal E, Lamy A et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J*, 2005; 150: 288–293.
463. Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S et al. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015; 47: 847–854.
464. Whitlock RP, Vincent J, Blackall MH et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II). *Can J Cardiol*, 2013; 29: 1443–1447.
465. Aryana A, Singh SK, Singh SM et al. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm*, 2015; 12: 1431–1437.
466. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK et al. CTSN Investigators. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med*, 2015; 372: 1399–1409.
467. Whitlock R, Healey J, Vincent J et al. Rationale and design of the Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS) III. *Ann Cardiothorac Surg*, 2014; 3: 45–54.
468. Boersma LV, Castella M, van Boven W et al. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation*, 2012; 125: 23–30.
469. Grau AJ, Weimar C, Buggle F et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*, 2001; 32: 2559–2566.
470. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2007; 6: 1063–1072.
471. Emberson J, Lees KR, Lyden P et al. Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*, 2014; 384: 1929–1935.
472. Diener HC, Stanford S, Abdul-Rahim A et al. Anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and intracranial hemorrhage. *Expert Rev Neurother*, 2014; 14: 1019–1028.
473. Hankey GJ, Norrving B, Hacke W, Steiner T. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke*, 2014; 9: 627–632.
474. Xian Y, Liang L, Smith EE et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA*, 2012; 307: 2600–2608.
475. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*, 2015; 373: 511–520.
476. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W et al. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*, 2015; 314: 1832–1843.
477. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*, 2007; 38: 423–430.
478. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2013; 15: 625–651.
479. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*, 2010; 9: 1157–1163.

480. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR et al. ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*, 2012; 11: 315–322.
481. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*, 2012; 11: 503–511.
482. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*, 2012; 43: 3298–3304.
483. Paciaroni M, Agnelli G. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin-associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Thromb Haemost*, 2014; 111: 14–18.
484. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F et al. 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.
485. Weber R, Brenck J, Diener HC. Antiplatelet therapy in cerebrovascular disorders. *Handb Exp Pharmacol*, 2012: 519–546.
486. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ et al. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J*, 2006; 152: 967–973.
487. Yung D, Kapral MK, Asllani E et al. Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Reinitiation of anticoagulation after warfarin-associated intracranial hemorrhage and mortality risk: the Best Practice for Reinitiating Anticoagulation Therapy After Intracranial Bleeding (BRAIN) study. *Can J Cardiol*, 2012; 28: 33–39.
488. Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Eurpace*, 2013; 15: 787–797.
489. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2013; 34: 2159–2219.
490. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*, 2011; 123: 2363–2372.
491. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP et al. ROCKETAF Investigators. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKETAF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 891–900.
492. Chang HY, Zhou M, Tang W et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ*, 2015; 350: h1585.
493. Abraham NS, Singh S, Alexander GC et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ*, 2015; 350: h1857.
494. Bjorck F, Renlund H, Lip GYH et al. Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiology*, 2016; 1: 172–180.
495. Jacobs LG, Billett HH, Freeman K et al. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: a single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2009; 7: 159–166.
496. Banerjee A, Clementy N, Haguenoer K et al. Prior history of falls and risk of outcomes in atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Am J Med*, 2014; 127: 972–978.
497. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy: who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost*, 2009; 102: 268–278.
498. van Schie RM, Wadelius MI, Kamali F et al. Genotype-guided dosing of coumarin derivatives: the European pharmacogenetics of anticoagulant therapy (EU-PACT) trial design. *Pharmacogenomics*, 2009; 10: 1687–1695.
499. Klein TE, Altman RB, Eriksson N et al. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*, 2009; 360: 753–764.
500. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med*, 2008; 358: 999–1008.
501. Tang T, Liu J, Zuo K et al. Genotype-guided dosing of coumarin anticoagulants: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2015; 20: 387–394.
502. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S et al. BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2015; 373: 823–833.
503. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: 1128–1139.
504. Niessner A, Tamargo J, Morais J et al. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management—a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*, doi: 10.1093/eurheartj/ehv676. Published online ahead of print 24 December 2015.
505. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol*, 2004; 57: 1132–1139.
506. Parry-Jones AR, Di Napoli M, Goldstein JN et al. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*, 2015; 78: 54–62.
507. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*, 2015; 385: 2077–2087.
508. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*, 2015; 373: 2413–2424.
509. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015; 35: 1736–1745.
510. Staerk L, Lip GY, Olesen JB et al. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*, 2015; 351: h5876.
511. Felmeden DC, Lip GY. Antithrombotic therapy in hypertension: a Cochrane Systematic review. *J Hum Hypertens*, 2005; 19: 185–196.
512. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP et al. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 2015; 132: 194–204.
513. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 818–825.
514. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 2010; 170: 1433–1441.
515. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*, 2012; 126: 1185–1193.
516. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Associa-

- tion of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2014; 35: 2541–2619.
517. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM et al. American College of Chest Physicians. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012; 141: e637S–668S.
 518. Rubboli A, Faxon DP, Juhani Airaksinen KE et al. The optimal management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. The 10th Anniversary Overview. *Thromb Haemost*, 2014; 112: 1080–1087.
 519. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2013; 34: 1670–1680.
 520. Lip GY, Windecker S, Huber K et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*, 2014; 35: 3155–3179.
 521. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S et al. ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*, 2009; 374: 29–38.
 522. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 2060–2066.
 523. Jackson LR II, Ju C, Zettler M et al. Outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention receiving an oral anticoagulant and dual antiplatelet therapy: a comparison of clopidogrel versus prasugrel from the TRANS-LATE-ACS Study. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015; 8: 1880–1889.
 524. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2013; 381: 1107–1115.
 525. Braun OO, Bico B, Chaudhry U et al. Concomitant use of warfarin and ticagrelor as an alternative to triple antithrombotic therapy after an acute coronary syndrome. *Thromb Res*, 2015; 135: 26–30.
 526. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J*, 2009; 85: 303–312.
 527. Tamariz LJ, Bass EB. Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin*, 2004; 22: 35–45.
 528. Segal JB, McNamara RL, Miller MR et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. In: *J Fam Practice*, 2000; 49: 47–59.
 529. Schreck DM, Rivera AR, Tricarico VJ. Emergency management of atrial fibrillation and flutter: intravenous diltiazem versus intravenous digoxin. *Ann Emerg Med*, 1997; 29: 135–140.
 530. Siu CW, Lau CP, Lee WL et al. Intravenous diltiazem is superior to intravenous amiodarone or digoxin for achieving ventricular rate control in patients with acute uncomplicated atrial fibrillation. *Crit Care Med*, 2009; 37: 2174–2179; quiz 2180.
 531. Tisdale JE, Padhi ID, Goldberg AD et al. A randomized, double-blind comparison of intravenous diltiazem and digoxin for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Am Heart J*, 1998; 135: 739–747.
 532. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R et al. Safety and efficiency of calcium channel blockers versus beta-blockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness. *Acad Emerg Med*, 2013; 20: 222–230.
 533. Darby AE, Dimarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation*, 2012; 125: 945–957.
 534. Elkayam U. Calcium channel blockers in heart failure. *Cardiology*, 1998; 89: 38–46.
 535. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation*, 1991; 83: 52–60.
 536. Clemons HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol*, 1998; 81: 594–598.
 537. Delle Karth G, Geppert A et al. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med*, 2001; 29: 1149–1153.
 538. Hou ZY, Chang MS, Chen CY et al. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J*, 1995; 16: 521–528.
 539. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines. Atrial fibrillation: management. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg180/> (5 May 2016).
 540. Kotecha D, Manzano L, Krum H et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of beta-blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ*, 2016; 353: i1855.
 541. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J et al. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2013; 111: 225–230.
 542. Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH et al. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2014; 35: 517–524.
 543. Goldberger ZD, Alexander GC. Digitalis use in contemporary clinical practice: refitting the foxglove. *JAMA Intern Med*, 2014; 174: 151–154.
 544. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 1997; 336: 525–533.
 545. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*, 2006; 114: 397–403.
 546. Ziff OJ, Kotecha D. Digoxin: The good and the bad. *Trends in Cardiovascular Medicine*; doi: 10.1016/j.tcm.2016.03.011. Published online ahead of print 30 March 2016.
 547. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: 660–668.
 548. Hallberg P, Lindback J, Lindahl B et al. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007; 63: 959–971.
 549. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P et al. Increased mortality among patients taking digoxin: analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J*, 2013; 34: 1481–1488.
 550. Gheorghiu M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J*, 2013; 34: 1489–1497.
 551. Flory JH, Ky B, Haynes K et al. Observational cohort study of the safety of digoxin use in women with heart failure. *BMJ Open*, 2012; 2: e000888.
 552. Andrey JL, Romero S, Garcia-Egido A et al. Mortality and morbidity of heart failure treated with digoxin. A propensity-matched study. *Int J Clin Pract*, 2011; 65: 1250–1258.
 553. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN et al. ORBIT-AF Investigators. Digoxin use and subsequent outcomes among patients in a contemporary atrial fibrillation cohort. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65: 2691–2698.
 554. Khand AU, Rankin AC, Martin W et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 1944–1951.
 555. Farshi R, Kistner D, Sarma JS et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 33: 304–310.
 556. Koh KK, Kwon KS, Park HB et al. Efficacy and safety of digoxin alone and in combination with low-dose diltiazem or betaxolol to

- control ventricular rate in chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 1995; 75: 88–90.
557. Lewis RV, McMurray J, McDevitt DG. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalised patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989; 13: 1–6.
 558. Tsuneda T, Yamashita T, Fukunami M et al. Rate control and quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: the Quality of Life and Atrial Fibrillation (QOLAF) Study. *Circ J*, 2006; 70: 965–970.
 559. ClinicalTrials.gov. Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02391337> (5 May 2016).
 560. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ et al. RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1363–1373.
 561. Groeneweld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP et al. RACE II Investigators. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 1795–1803.
 562. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML et al. RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace*, 2006; 8: 935–942.
 563. Queiroga A, Marshall HJ, Clune M, Gammage MD. Ablate and pace revisited: long term survival and predictors of permanent atrial fibrillation. *Heart*, 2003; 89: 1035–1038.
 564. Lim KT, Davis MJ, Powell A et al. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace*, 2007; 9: 498–505.
 565. Geelen P, Brugada J, Andries E, Brugada P. Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1997; 20: 343–348.
 566. Wang RX, Lee HC, Hodge DO et al. Effect of pacing method on risk of sudden death after atrioventricular node ablation and pacemaker implantation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2013; 10: 696–701.
 567. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA et al. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012; 5: 68–76.
 568. Bradley DJ, Shen WK. Overview of management of atrial fibrillation in symptomatic elderly patients: pharmacologic therapy versus AV node ablation. *Clin Pharmacol Ther*, 2007; 81: 284–287.
 569. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation*, 2000; 101: 1138–1144.
 570. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1043–1051.
 571. Hess PL, Jackson KP, Hasselblad V, Al-Khatib SM. Is cardiac resynchronization therapy an antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Curr Cardiol Rep*, 2013; 15: 330.
 572. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H et al. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation*, 2006; 114: 18–25.
 573. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*, 2013; 34: 2281–2329.
 574. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA et al. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis of biventricular vs. right ventricular pacing mode. *Eur J Heart Fail*, 2012; 14: 661–667.
 575. Lewis RV, Irvine N, McDevitt DG. Relationships between heart rate, exercise tolerance and cardiac output in atrial fibrillation: the effects of treatment with digoxin, verapamil and diltiazem. *Eur Heart J*, 1988; 9: 777–781.
 576. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ et al. RACE II Investigators. Digoxin in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II study. *Heart Rhythm*, 2014; 11: 1543–1550.
 577. Koh KK, Song JH, Kwon KS et al. Comparative study of efficacy and safety of low-dose diltiazem or betaxolol in combination with digoxin to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation: randomized crossover study. *Int J Cardiol*, 1995; 52: 167–174.
 578. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E et al. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *PACE*, 2013; 36: 122–133.
 579. de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J et al. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2005; 165: 258–262.
 580. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 5: CD005049.
 581. Roy D, Talajic M, Dorian P et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*, 2000; 342: 913–920.
 582. Roy D, Talajic M, Nattel S et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2667–2677.
 583. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ et al. Dronedronarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*, 2007; 357: 987–999.
 584. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet*, 2012; 380: 238–246.
 585. Cosedis Nielsen J, Johannessen A et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2012; 367: 1587–1595.
 586. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P et al. 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.
 587. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G et al. Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2014; 35: 1466–1478.
 588. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M et al. Effect of dronedronarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 360: 668–678.
 589. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002; 347: 1825–1833.
 590. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002; 347: 1834–1840.
 591. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA et al. Investigators of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation Study. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest*, 2004; 126: 476–486.
 592. Kong MH, Shaw LK, O'Connor C et al. Is rhythmcontrol superior to rate-control in patients with atrial fibrillation and diastolic heart failure? *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2010; 15: 209–217.
 593. Kotecha D, Kirchhof P. Rate and rhythm control have comparable effects on mortality and stroke in atrial fibrillation but better data are needed. *Evid Based Med*, 2014; 19: 222–223.
 594. ClinicalTrials.gov. Catheter Ablation vs Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial (CABANA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00911508> (5 May 2016).
 595. Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 2003; 87: 121–128.
 596. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H et al. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 255–262.

597. Letelier LM, Udol K, Ena J et al. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2003; 163: 777–785.
598. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 2003; 89: 239–248.
599. Thomas SP, Guy D, Wallace E et al. Rapid loading of sotalol or amiodarone for management of recent onset symptomatic atrial fibrillation: a randomized, digoxin-controlled trial. *Am Heart J*, 2004; 147: E3.
600. Vijayalakshmi K, Whittaker VJ, Sutton A et al. A randomized trial of prophylactic antiarrhythmic agents (amiodarone and sotalol) in patients with atrial fibrillation for whom direct current cardioversion is planned. *Am Heart J*, 2006; 151: 863.e1–6.
601. Singh BN, Singh SN, Reda DJ et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1861–1872.
602. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*, 2008; 117: 1518–1525.
603. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB et al. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009; 2: 652–659.
604. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 313–321.
605. Bash LD, Buono JL, Davies GM et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2012; 26: 167–179.
606. Falk RH, Pollak A, Singh SN, Friedrich T. Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. *Intravenous Dofetilide Investigators*. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 29: 385–390.
607. Dankner R, Shahar A, Novikov I et al. Treatment of stable atrial fibrillation in the emergency department: a population-based comparison of electrical direct-current versus pharmacological cardioversion or conservative management. *Cardiology*, 2009; 112: 270–278.
608. Chen WS, Gao BR, Chen WQ et al. Comparison of pharmacological and electrical cardioversion in permanent atrial fibrillation after prosthetic cardiac valve replacement: a prospective randomized trial. *J Int Med Res*, 2013; 41: 1067–1073.
609. Gitt AK, Smolkaw, Michailov G et al. Types and outcomes of cardioversion in patients admitted to hospital for atrial fibrillation: results of the German RHYTHM-AF Study. *Clin Res Cardiol*, 2013; 102: 713–723.
610. Cristoni L, Tampieri A, Mucci F et al. Cardioversion of acute atrial fibrillation in the short observation unit: comparison of a protocol focused on electrical cardioversion with simple antiarrhythmic treatment. *Emerg Med J*, 2011; 28: 932–937.
611. Bellone A, Etteri M, Vettorello M et al. Cardioversion of acute atrial fibrillation in the emergency department: a prospective randomised trial. *Emerg Med J*, 2012; 29: 188–191.
612. Crijns HJ, Weijs B, Fairley AM et al. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: Results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol*, 2014; 172: 588–594.
613. Lip GY, Gitt AK, Le Heuzey JY et al. Overtreatment and undertreatment with anticoagulation in relation to cardioversion of atrial fibrillation (the RHYTHM-AF study). *Am J Cardiol*, 2014; 113: 480–484.
614. Reisinger J, Gatterer E, Lang W et al. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J*, 2004; 25: 1318–1324.
615. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA et al. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Ibutilide Repeat Dose Study Investigators*. *Circulation*, 1996; 94: 1613–1621.
616. Torp-Pedersen C, Camm AJ, Butterfield NN et al. Vernakalant: conversion of atrial fibrillation in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol*, 2013; 166: 147–151.
617. Savelieva I, Graydon R, Camm AJ. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation with vernakalant: evidence in support of the ESC Guidelines. *Europace*, 2014; 16: 162–173.
618. Simon A, Niederdoeckl J, Skyllouriotis E et al. Vernakalant is superior to ibutilide for achieving sinus rhythm in patients with recent-onset atrial fibrillation: a randomized controlled trial at the emergency department. *Europace*; doi: 10.1093/europace/euw052. Published online ahead of print 22 March 2016.
619. Reisinger J, Gatterer E, Heinze G et al. Prospective comparison of flecainide versus sotalol for immediate cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 1998; 81: 1450–1454.
620. Alboni P, Botto GL, Baldi N et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the “pill-in-the-pocket” approach. *N Engl J Med*, 2004; 351: 2384–2391.
621. Saborido CM, Hockenhull J, Bagust A et al. Systematic review and cost-effectiveness evaluation of ‘pill-in-the-pocket’ strategy for paroxysmal atrial fibrillation compared to episodic in-hospital treatment or continuous antiarrhythmic drug therapy. *Health Technol Assess*, 2010; 14: iii–iv, 1–75.
622. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37: 542–547.
623. Stroobandt R, Stiels B, Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. *Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators*. *Am J Cardiol*, 1997; 79: 418–423.
624. Hughes C, Sunderji R, Gin K. Oral propafenone for rapid conversion of recent onset atrial fibrillation: a review. *Can J Cardiol*, 1997; 13: 839–842.
625. Zhang N, Guo JH, Zhang H et al. Comparison of intravenous ibutilide vs. propafenone for rapid termination of recent onset atrial fibrillation. *Int J Clin Pract*, 2005; 59: 1395–1400.
626. Mittal S, Ayati S, Stein KM et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation*, 2000; 101: 1282–1287.
627. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet*, 2002; 360: 1275–1279.
628. Kirchhof P, Monnig G, Wasmer K et al. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). *Eur Heart J*, 2005; 26: 1292–1297.
629. Furniss SS, Sneyd JR. Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart*, 2015; 101: 1526–1530.
630. Alp N, Rahman S, Bell J, Shahi M. Randomised comparison of antero-lateral versus antero-posterior paddle positions for DC cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 2000; 75: 211–216.
631. Singh SN, Tang XC, Reda D, Singh BN. Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: a substudy of the SAFE-T trial. *Heart Rhythm*, 2009; 6: 152–155.
632. Channer KS, Birchall A, Steeds RP et al. A randomized placebo-controlled trial of pre-treatment and short- or long-term maintenance therapy with amiodarone supporting DC cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2004; 25: 144–150.
633. Oral H, Souza JJ, Michaud GF et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med*, 1999; 340: 1849–1854.
634. Mussigbrodt A, John S, Kosiuk J et al. Vernakalant facilitated electrical cardioversion: comparison of intravenous vernakalant and amiodarone for drug-enhanced electrical cardioversion of atrial fibrillation after failed electrical cardioversion. *Europace*, 2016; 18: 51–56.
635. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*, 1996; 28: 700–706.
636. Nergårdh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, Frick M. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J*, 2007; 28: 1351–1357.
637. Hemels ME, Van Noord T, Crijns HJ et al. Verapamil versus digoxin and acute versus routine serial cardioversion for the improvement

- of rhythm control for persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 1001–1009.
638. Villani GQ, Piepoli MF, Terracciano C, Capucci A. Effects of diltiazem pretreatment on direct-current cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation: a single-blind, randomized, controlled study. *Am Heart J*, 2000; 140: e12.
639. De Simone A, Stabile G, Vitale DF et al. Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 34: 810–814.
640. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. *Eur Heart J*, 1997; 18: 649–654.
641. Atarashi H, Inoue H, Fukunami M et al. Double-blind placebo-controlled trial of aprindine and digoxin for the prevention of symptomatic atrial fibrillation. *Circ J*, 2002; 66: 553–556.
642. Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 1187–1192.
643. Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB et al. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace*, 2015; 17: 18–23.
644. Schadlich PK, Schmidt-Lucke C, Huppertz E et al. Economic evaluation of enoxaparin for anticoagulation in early cardioversion of persisting nonvalvular atrial fibrillation: a statutory health insurance perspective from Germany. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2007; 7: 199–217.
645. Schmidt-Lucke C, Paar WD, Stellbrink C et al. Quality of anticoagulation with unfractionated heparin plus phenprocoumon for the prevention of thromboembolic complications in cardioversion for non-valvular atrial fibrillation. Sub-analysis from the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Thromb Res*, 2007; 119: 27–34.
646. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T et al. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation*, 2004; 109: 997–1003.
647. Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T et al. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA*, 2014; 312: 647–649.
648. Klein AL, Grimm RA, Murray RD et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1411–1420.
649. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL et al. Investigators XV. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2014; 35: 3346–3355.
650. Darkner S, Chen X, Hansen J et al. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdarone after CATHeter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J*, 2014; 35: 3356–3364.
651. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1995; 333: 77–82.
652. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome: a systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 143–149.
653. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm*, 2007; 4: 1250–1259.
654. Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J*, 2009; 16: 43–48.
655. Ahmed S, Rienstra M, Crijns HJ et al. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*, 2008; 300: 1784–1792.
656. Davy JM, Herold M, Hoglund C et al. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J*, 2008; 156: 527.e1–9.
657. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ et al. Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2678–2687.
658. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 2268–2276.
659. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE et al. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 2007; 64: 785–791.
660. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1989; 321: 406–412.
661. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S et al. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace*, 2011; 13: 329–345.
662. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 1251–1258.
663. Sirak TE, Sherrid MV. Oral disopyramide for the acute treatment of severe outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy in the ICU setting. *Chest*, 2008; 133: 1243–1246.
664. Sherrid MV, Shetty A, Winson G et al. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with beta-blockade or verapamil. *Circ Heart Fail*, 2013; 6: 694–702.
665. Waldo AL, Camm AJ, deRuiter H et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet*, 1996; 348: 7–12.
666. Pedersen OD, Bagger H, Keller N et al. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigation of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation*, 2001; 104: 292–296.
667. Shamiss Y, Khaykin Y, Oosthuizen R et al. Dofetilide is safe and effective in preventing atrial fibrillation recurrences in patients accepted for catheter ablation. *Europace*, 2009; 11: 1448–1455.
668. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*, 2000; 47: 219–233.
669. Kaab S, Hinterseer M, Nabauer M, Steinbeck G. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT-syndrome—a case-control pilot study using i.v. sotalol. *Eur Heart J*, 2003; 24: 649–657.
670. Fabritz L, Kirchhof P. Predictable and less predictable unwanted cardiac drugs effects: individual pre-disposition and transient precipitating factors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2010; 106: 263–268.
671. Choy AM, Darbar D, Dell’Orto S, Roden DM. Exaggerated QT prolongation after cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 34: 396–401.
672. Patten M, Maas R, Bauer P et al. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias: results of the SOPAT trial. *Eur Heart J*, 2004; 25: 1395–1404.
673. Burashnikov A, Barajas-Martinez H, Hu D, Nof E, Blazek J, Antzelevitch C. Atrial-selective prolongation of refractory period with AVE0118 is due principally to inhibition of sodium channel activity. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012; 59: 539–546.
674. Ford J, Milnes J, Wettwer E et al. Human electrophysiological and pharmacological properties of XEN-D0101: a novel atrial-selective Kv1.5/I_{Kur} inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013; 61: 408–415.
675. Loose S, Mueller J, Wettwer E et al. Effects of I_{Kur} blocker MK-0448 on human right atrial action potentials from patients in sinus rhythm and in permanent atrial fibrillation. *Front Pharmacol*, 2014; 5: 26.
676. Schram G, Zhang L, Derakhchan K et al. Ranolazine: ion-channel-blocking actions and in vivo electrophysiological effects. *Br J Pharmacol*, 2004; 142: 1300–1308.

677. McCormack JG, Barr RL, Wolff AA, Lopaschuk GD. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischemic, and reperfused ischemic rat hearts. *Circulation*, 1996; 93: 135–142.
678. Scirica BM, Morrow DA, Hod H et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation*, 2007; 116: 1647–1652.
679. Scirica BM, Belardinelli L, Chaitman BR et al. Effect of ranolazine on atrial fibrillation in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Europace*, 2015; 17: 32–37.
680. Reiffel JA, Camm AJ, Belardinelli L et al. HARMONY Investigators. The HARMONY Trial: Combined Ranolazine and Dronedarone in the Management of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Mechanistic and Therapeutic Synergism. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015; 8: 1048–1056.
681. Fragakis N, Koskinas KC, Katritsis DG et al. Comparison of effectiveness of ranolazine plus amiodarone versus amiodarone alone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2012; 110: 673–677.
682. Simopoulos V, Tagarakis GI, Daskalopoulou SS et al. Ranolazine enhances the antiarrhythmic activity of amiodarone by accelerating conversion of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Angiology*, 2014; 65: 294–297.
683. Koskinas KC, Fragakis N, Katritsis D et al. Ranolazine enhances the efficacy of amiodarone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Europace*, 2014; 16: 973–979.
684. De Ferrari GM, Maier LS, Mont L et al. RAFFAELLO Investigators. Ranolazine in the treatment of atrial fibrillation: Results of the dose-ranging RAFFAELLO (Ranolazine in Atrial Fibrillation Following An Electrical CardiOverersion) study. *Heart Rhythm*, 2015; 12: 872–878.
685. Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*, 2014; 100: 1506–1510.
686. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA*, 2006; 296: 1242–1248.
687. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace*, 2011; 13: 610–625.
688. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 139–146.
689. Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Slottosch I et al. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 4: Cd008493.
690. Kuhn EW, Liakopoulos OJ, Stange S et al. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of 90,000 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014; 45: 17–26; discussion 26.
691. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med*, 2016; 374: 1744–1753.
692. Rahimi K, Emberson J, McGale P et al. PROSPER Executive. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *BMJ*, 2011; 342: d1250.
693. Pinho-Gomes AC, Reilly S, Brandes RP, Casadei B. Targeting inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation: role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition with statins. *Antioxid Redox Signal*, 2014; 20: 1268–1285.
694. Bianconi L, Calo L, Mennuni M et al. n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study. *Europace*, 2011; 13: 174–181.
695. Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA et al. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010; 304: 2363–2372.
696. Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A et al. OPERA Investigators. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial. *JAMA*, 2012; 308: 2001–2011.
697. Yamashita T, Inoue H, Okumura K et al. J-RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace*, 2011; 13: 473–479.
698. Macchia A, Grancelli H, Varini S et al. GESICA Investigators. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 463–468.
699. Dabrowski R, Borowiec A, Smolis-Bak E et al. Effect of combined spironolactone-b-blocker+enalapril treatment on occurrence of symptomatic atrial fibrillation episodes in patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation (SPIR-AF study). *Am J Cardiol*, 2010; 106: 1609–1614.
700. Ito Y, Yamasaki H, Naruse Y et al. Effect of eplerenone on maintenance of sinus rhythm after catheter ablation in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2013; 111: 1012–1018.
701. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ et al. EMPHASIS-Hf Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1598–1603.
702. Coll-Vinent B, Sala X, Fernandez C et al. Sedation for cardioversion in the emergency department: analysis of effectiveness in four protocols. *Ann Emerg Med*, 2003; 42: 767–772.
703. del Arco C, Martin A, Laguna P, Gargantilla P. Analysis of current management of atrial fibrillation in the acute setting: GEFAUR-1 study. *Ann Emerg Med*, 2005; 46: 424–430.
704. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Heilbron B, Innes G. Emergency department management and 1-year outcomes of patients with atrial flutter. *Ann Emerg Med*, 2011; 57: 564–571.e2.
705. Goldner BG, Baker J, Accordini A et al. Electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter with conscious sedation in the age of cost containment. *Am Heart J*, 1998; 136: 961–964.
706. Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A et al. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol*, 2000; 86: 950–953.
707. Buccelletti F, Iacomini P, Botta G et al. Efficacy and safety of vernakalant in recent-onset atrial fibrillation after the European medicines agency approval: systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharmacol*, 2012; 52: 1872–1878.
708. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL et al. X-VerT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2014; 35: 3346–3355.
709. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*, 2011; 123: 131–136.
710. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation*, 2004; 109: 1973–1980.
711. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet*, 1997; 350: 1210–1216.
712. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med*, 2000; 342: 1385–1391.
713. Calkins H, Reynolds MR, Spector P et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009; 2: 349–361.
714. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens*, 2008; 26: 403–411.

715. Calkins H, Kuck KH, Cappato R et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*, 2012; 14: 528–606.
716. Kuck KH, Hoffmann BA, Ernst S et al. Gap-AF–AFNET 1 Investigators. Impact of Complete Versus Incomplete Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results From the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016; 9: e003337.
717. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A et al. 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.
718. Schreiber D, Rostock T, Frohlich M et al. Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the stepwise approach and prognostic factors for success. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015; 8: 308–317.
719. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S et al. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015; 8: 18–24.
720. Al Halabi S, Qintar M, Hussein A et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Clin Electrophysiol*, 2015; 1: 200–209.
721. Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, Raatikainen MJ. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace*, 2015; 17: 370–378.
722. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ et al. 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.
723. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*, 2005; 293: 2634–2640.
724. Oral H, Pappone C, Chugh A et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2006; 354: 934–941.
725. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J*, 2006; 27: 216–221.
726. Forleo GB, Mantica M, De Luca L et al. 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.
727. Cappato R, Calkins H, Chen SA et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010; 3: 32–38.
728. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*, 2013; 2: e004549.
729. McLellan AJ, Ling LH, Azzopardi S et al. A minimal or maximal ablation strategy to achieve pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective multi-centre randomized controlled trial (the Minimax study). *Eur Heart J*, 2015; 36: 1812–1821.
730. Verma A, Sanders P, Macle L et al. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation Trial-Part II (STAR AF II): design and rationale. *Am Heart J*, 2012; 164: 1–6.e6.
731. Nery PB, Belliveau D, Nair GM et al. Relationship Between Pulmonary Vein Reconnection and Atrial Fibrillation Recurrence. *JACC Clin Electrophysiol*, doi: 10.1016/j.jacep.2016.02.003. Published online ahead of print April 2016.
732. Luik A, Radzewitz A, Kieser M et al. cryoballoon versus open irrigated radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: the prospective, randomized, controlled, noninferiority freeze AF study. *Circulation*, 2015; 132: 1311–1319.
733. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D et al. Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014; 25: 1–7.
734. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A et al. FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2016; 374: 2235–2245.
735. Verma A, Jiang CY, Betts TR et al. STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2015; 372: 1812–1822.
736. Dong JZ, Sang CH, Yu RH et al. Prospective randomized comparison between a fixed ‘2C3L’ approach vs. stepwise approach for catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Europace*, 2015; 17: 1798–1806.
737. Hunter RJ, McCreedy J, Diab I et al. Maintenance of sinus rhythm with an ablation strategy in patients with atrial fibrillation is associated with a lower risk of stroke and death. *Heart*, 2012; 98: 48–53.
738. Providencia R, Lambiase PD, Srinivasan N et al. Is there still a role for complex fractionated atrial electrogram ablation in addition to pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation? Meta-analysis of 1415 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015; 8: 1017–1029.
739. Mohanty S, Gianni C, Mohanty P et al. Impact of Rotor Ablation in Non-Paroxysmal AF Patients: Results from a Randomized Trial (OASIS). *J Am Coll Cardiol*, doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.015. Published online ahead of print 6 May 2016.
740. Rolf S, Kircher S, Arya A et al. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014; 7: 825–833.
741. Shah AJ, Pascale P, Miyazaki S et al. Prevalence and types of pitfall in the assessment of mitral isthmus linear conduction block. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012; 5: 957–967.
742. Macle L, Khairy P, Weerasooriya R et al. ADVICE trial investigators. Adenosine-guided pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: an international, multicentre, randomised superiority trial. *Lancet*, 2015; 386: 672–679.
743. Kobori A, Shizuta S, Inoue K et al. UNDER-ATP Trial Investigators. Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the UNmasking Dormant Electrical Reconnection by Adenosine TriPhosphate (UNDER-ATP) trial. *Eur Heart J*, 2015; 36: 3276–3287.
744. Berntsen RF, Haland TF, Skardal R, Holm T. Focal impulse and rotor modulation as a stand-alone procedure for treatment of paroxysmal atrial fibrillation. A withinpatient controlled study with implanted cardiac monitoring. *Heart Rhythm*, 2016; doi: 10.1016/j.hrthm.2016.04.016.
745. Lee G, Sparks PB, Morton JB et al. Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011; 22: 163–168.
746. Wynn GJ, Das M, Bonnett LJ et al. Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized and nonrandomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014; 7: 841–852.
747. Seaburg L, Hess EP, Coylewright M et al. Shared decision making in atrial fibrillation: where we are and where we should be going. *Circulation*, 2014; 129: 704–710.
748. Dagnes N, Hindricks G, Kottkamp H et al. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009; 20: 1014–1019.
749. Deneke T, Jais P, Scaglione M et al. Silent cerebral events/lesions related to atrial fibrillation ablation: a clinical review. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015; 26: 455–463.
750. Gupta A, Perera T, Ganesan A et al. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013; 6: 1082–1088.
751. Cappato R, Calkins H, Chen SA et al. Delayed cardiac tamponade after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a worldwide report. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 2696–2697.
752. Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke*, 2012; 43: 265–270.
753. Kosiuk J, Kornej J, Bollmann A et al. Early cerebral thromboembolic complications after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: incidence, characteristics, and risk factors. *Heart Rhythm*, 2014; 11: 1934–1940.

754. Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B et al. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011; 22: 961–968.
755. Hsu LF, Jais P, Hocini M et al. Incidence and prevention of cardiac tamponade complicating ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2005; 28: S106–109.
756. Michowitz Y, Rahkovich M, Oral H et al. Effects of sex on the incidence of cardiac tamponade after catheter ablation of atrial fibrillation: results from a worldwide survey in 34 943 atrial fibrillation ablation procedures. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014; 7: 274–280.
757. Nair KK, Shurrab M, Skanes A et al. The prevalence and risk factors for atrioesophageal fistula after percutaneous radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: the Canadian experience. *J Interv Card Electrophysiol*, 2014; 39: 139–144.
758. Shah RU, Freeman JV, Shilane D et al. Procedural complications, rehospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 143–149.
759. Straube F, Dorwarth U, Schmidt M et al. Comparison of the first and second cryoballoon: high-volume single-center safety and efficacy analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014; 7: 293–299.
760. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P et al. Peri-procedural Stroke and Bleeding Complications in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation With Different Anticoagulation Management: Results From the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) Randomized Trial. *Circulation*, 2014; 129: 2638–2644.
761. Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C et al. Feasibility and safety of uninterrupted peri-procedural apixaban administration in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: Results from a multicenter study. *Heart Rhythm*, 2015; 12: 1162–1168.
762. Hohnloser SH, Camm AJ. Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. *Europace*, 2013; 15: 1407–1411.
763. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L et al. Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for peri-procedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 982–988.
764. Providencia R, Marijon E, Albenque JP et al. Rivaroxaban and dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*, 2014; 16: 1137–1144.
765. Stepanyan G, Badhwar N, Lee RJ et al. Safety of new oral anticoagulants for patients undergoing atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol*, 2014; 40: 33–38.
766. Aryal MR, Ukaigwe A, Pandit A et al. Meta-analysis of efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin or dabigatran in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2014; 114: 577–582.
767. Kaess BM, Ammar S, Reents T et al. Comparison of safety of left atrial catheter ablation procedures for atrial arrhythmias under continuous anticoagulation with apixaban versus phenprocoumon. *Am J Cardiol*, 2015; 115: 47–51.
768. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH et al. VENTURE-AF Investigators. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2015; 36: 1805–1811.
769. Wu S, Yang YM, Zhu J et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants compared with uninterrupted vitamin K antagonists in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2016; 117: 926–934.
770. Santarpia G, De Rosa S, Polimeni A et al. Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients undergoing radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis. *PLoS One*, 2015; 10: e0126512.
771. Karasoy D, Gislason GH, Hansen J et al. Oral anticoagulation therapy after radiofrequency ablation of atrial fibrillation and the risk of thromboembolism and serious bleeding: long-term follow-up in nationwide cohort of Denmark. *Eur Heart J*, 2015; 36: 307–314a.
772. Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE et al. The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 735–743.
773. Bunch TJ, May HT, Bair TL et al. Atrial fibrillation ablation patients have long-term stroke rates similar to patients without atrial fibrillation regardless of CHADS2 score. *Heart Rhythm*, 2013; 10: 1272–1277.
774. Nedios S, Kornej J, Koutalas E et al. Left atrial appendage morphology and thromboembolic risk after catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2014; 11: 2239–2246.
775. Reynolds MR, Gunnarsson CL, Hunter TD et al. Health outcomes with catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy in atrial fibrillation: results of a propensity-matched analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012; 5: 171–181.
776. Gallo C, Battaglia A, Anselmino M et al. Long-term events following atrial fibrillation rate control or transcatheter ablation: a multicenter observational study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2016; 17: 187–193.
777. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S et al. Ablation vs. 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*, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406. Published online ahead of print 30 March 2016.
778. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014; 7: 31–38.
779. MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM et al. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart*, 2011; 97: 740–747.
780. Dagues N, Varounis C, Gaspar T et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. A systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*, 2011; 17: 964–970.
781. Piorkowski C, Kottkamp H, Tanner H et al. Value of different follow-up strategies to assess the efficacy of circumferential pulmonary vein ablation for the curative treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005; 16: 1286–1292.
782. Verma A, Champagne J, Sapp J et al. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study. *JAMA Intern Med*, 2013; 173: 149–156.
783. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB et al. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA*, 1991; 266: 1976–1980.
784. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991; 101: 569–583.
785. Stulak JM, Suri RM, Burkhardt HM et al. Surgical ablation for atrial fibrillation for two decades: are the results of new techniques equivalent to the Cox maze III procedure? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014; 147: 1478–1486.
786. Basu S, Nagendran M, Maruthappu M. How effective is bipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012; 15: 741–748.
787. Lin Z, Shan ZG, Liao CX, Chen LW. The effect of microwave and bipolar radiofrequency ablation in the surgical treatment of permanent atrial fibrillation during valve surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2011; 59: 460–464.
788. McCarthy PM, Kruse J, Shalli S et al. Where does atrial fibrillation surgery fail? Implications for increasing effectiveness of ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010; 139: 860–867.
789. Abreu Filho CA, Lisboa LA, Dallan LA et al. Effectiveness of the maze procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with permanent atrial fibrillation and rheumatic mitral valve disease. *Circulation*, 2005; 112: I20–I25.
790. Blomstrom-Lundqvist C, Johansson B, Berglin E et al. A randomized double-blind study of epicardial left atrial cryoablation for permanent atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve surgery: the SWEDish Multicentre Atrial Fibrillation study (SWEDMAF). *Eur Heart J*, 2007; 28: 2902–2908.
791. Chevalier P, Leizorovicz A, Maureira P et al. Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery: a prospective

- randomized multicentre study (SAFIR). *Arch Cardiovasc Dis*, 2009; 102: 769–775.
792. Deneke T, Khargi K, Grewe PH et al. Efficacy of an additional MAZE procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and mitral valve disease. A randomized, prospective trial. *Eur Heart J*, 2002; 23: 558–566.
793. Doukas G, Samani NJ, Alexiou C et al. Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery for continuous atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005; 294: 2323–2329.
794. Schuetz A, Schulze CJ, Sarvanakis KK et al. Surgical treatment of permanent atrial fibrillation using microwave energy ablation: a prospective randomized clinical trial. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003; 24: 475–480; discussion 480.
795. Liu X, Tan HW, Wang XH et al. Efficacy of catheter ablation and surgical CryoMaze procedure in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation and rheumatic heart disease: a randomized trial. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2633–2641.
796. Cheng DC, Ad N, Martin J et al. Surgical ablation for atrial fibrillation in cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review. *Innovations (Phila)*, 2010; 5: 84–96.
797. Barnett SD, Ad N. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006; 131: 1029–1035.
798. Ad N, Henry L, Massimiano P, Pritchard G, Holmes SD. The state of surgical ablation for atrial fibrillation in patients with mitral valve disease. *Curr Opin Cardiol*, 2013; 28: 170–180.
799. Gammie JS, Haddad M, Milford-Beland S et al. Atrial fibrillation correction surgery: lessons from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg*, 2008; 85: 909–914.
800. Chen MC, Chang JP, Chang HW. Preoperative atrial size predicts the success of radiofrequency maze procedure for permanent atrial fibrillation in patients undergoing concomitant valvular surgery. *Chest*, 2004; 125: 2129–2134.
801. Sunderland N, Maruthappu M, Nagendran M. What size of left atrium significantly impairs the success of maze surgery for atrial fibrillation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011; 13: 332–338.
802. Chaiyaroj S, Ngarmukos T, Lertsithichai P. Predictors of sinus rhythm after radiofrequency maze and mitral valve surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2008; 16: 292–297.
803. Gillinov AM, Bhavani S, Blackstone EH et al. Surgery for permanent atrial fibrillation: impact of patient factors and lesion set. *Ann Thorac Surg*, 2006; 82: 502–513; discussion 513–504.
804. Beukema WP, Sie HT, Misier AR et al. Predictive factors of sustained sinus rhythm and recurrent atrial fibrillation after a radiofrequency modified Maze procedure. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008; 34: 771–775.
805. Gillinov AM, Bakaev F, McCarthy PM et al. Surgery for paroxysmal atrial fibrillation in the setting of mitral valve disease: a role for pulmonary vein isolation? *Ann Thorac Surg*, 2006; 81: 19–26; discussion 27–18.
806. Onorati F, Mariscalco G, Rubino AS et al. Impact of lesion sets on mid-term results of surgical ablation procedure for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 931–940.
807. Saint LL, Bailey MS, Prasad S et al. Cox-Maze IV results for patients with lone atrial fibrillation versus concomitant mitral disease. *Ann Thorac Surg*, 2012; 93: 789–794; discussion 794–785.
808. Lawrance CP, Henn MC, Miller JR et al. A minimally invasive Cox maze IV procedure is as effective as sternotomy while decreasing major morbidity and hospital stay. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014; 148: 955–961; discussion 962–952.
809. Edgerton JR, Brinkman WT, Weaver T et al. Pulmonary vein isolation and autonomic denervation for the management of paroxysmal atrial fibrillation by a minimally invasive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010; 140: 823–828.
810. McClelland JH, Duke D, Reddy R. Preliminary results of a limited thoracotomy: new approach to treat atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007; 18: 1289–1295.
811. Castella M, Pereda D, Mestres CA et al. Thoracoscopic pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation and failed percutaneous ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010; 140: 633–638.
812. Krul SP, Driessen AH, van Boven WJ et al. Thoracoscopic video-assisted pulmonary vein antrum isolation, ganglionated plexus ablation, and periprocedural confirmation of ablation lesions: first results of a hybrid surgical-electrophysiological approach for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011; 4: 262–270.
813. La Meir M, Gelsomino S, Lorusso R et al. The hybrid approach for the surgical treatment of lone atrial fibrillation: one-year results employing a monopolar radiofrequency source. *J Cardiothorac Surg*, 2012; 7: 71.
814. Wang S, Liu L, Zou C. Comparative study of video-assisted thoracoscopic surgery ablation and radiofrequency catheter ablation on treating paroxysmal atrial fibrillation: a randomized, controlled short-term trial. *Chin Med J (Engl)*, 2014; 127: 2567–2570.
815. Phan K, Phan S, Thiagalingam A et al. Thoracoscopic surgical ablation versus catheter ablation for atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016; 49: 1044–1051.
816. Hu QM, Li Y, Xu CL et al. Analysis of risk factors for recurrence after video-assisted pulmonary vein isolation of lone atrial fibrillation: results of 5 years of follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014; 148: 2174–2180.
817. Edgerton JR, Edgerton ZJ, Weaver T et al. Minimally invasive pulmonary vein isolation and partial autonomic denervation for surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 2008; 86: 35–38; discussion 39.
818. Wang J, Li Y, Shi J et al. Minimally invasive surgical versus catheter ablation for the long-lasting persistent atrial fibrillation. *PLoS One*, 2011; 6: e22122.
819. Wang JG, Xin M, Han J et al. Ablation in selective patients with long-standing persistent atrial fibrillation: medium-term results of the Dallas lesion set. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014; 46: 213–220.
820. Sirak JH, Schwartzman D. Interim results of the 5-box thoracoscopic maze procedure. *Ann Thorac Surg*, 2012; 94: 1880–1884.
821. Kasirajan V, Spradlin EA, Mormando TE et al. Minimally invasive surgery using bipolar radiofrequency energy is effective treatment for refractory atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 2012; 93: 1456–1461.
822. Weimar T, Vosseler M, Czesla M et al. Approaching a paradigm shift: endoscopic ablation of lone atrial fibrillation on the beating heart. *Ann Thorac Surg*, 2012; 94: 1886–1892.
823. La Meir M, Gelsomino S, Luca F et al. Minimally invasive surgical treatment of lone atrial fibrillation: early results of hybrid versus standard minimally invasive approach employing radiofrequency sources. *Int J Cardiol*, 2013; 167: 1469–1475.
824. Gelsomino S, Van Breugel HN, Pison L et al. Hybrid thoracoscopic and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014; 45: 401–407.
825. Pison L, La Meir M, van Opstal J et al. Hybrid thoracoscopic surgical and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 54–61.
826. De Maat GE, Van Gelder IC, Rienstra M et al. Surgical vs. transcatheter pulmonary vein isolation as first invasive treatment in patients with atrial fibrillation: a matched group comparison. *Europace*, 2014; 16: 33–39.
827. Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshoj SP et al. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart*, 2015; 101: 1446–1455.
828. Stulak JM, Dearani JA, Daly RC et al. Left ventricular dysfunction in atrial fibrillation: restoration of sinus rhythm by the Cox-maze procedure significantly improves systolic function and functional status. *Ann Thorac Surg*, 2006; 82: 494–501.
829. Chen YW, Bai R, Lin T et al. Pacing or ablation: which is better for paroxysmal atrial fibrillation-related tachycardia-bradycardia syndrome? *Pacing Clin Electrophysiol*, 2014; 37: 403–411.
830. Khaykin Y, Marrouche NF, Martin DO et al. Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in patients with symptomatic sinus bradycardia or pauses. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004; 15: 784–789.
831. Ad N, Henry L, Hunt S. Current role for surgery in treatment of lone atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2012; 24: 42–50.
832. Weimar T, Schena S, Bailey MS et al. The Cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012; 5: 8–14.
833. Ad N, Henry L, Hunt S, Holmes SD. Do we increase the operative risk by adding the Cox Maze III procedure to aortic valve replacement and coronary artery bypass surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012; 143: 936–944.
834. Prakash A, Saksena S, Krol RB et al. Catheter ablation of inducible atrial flutter, in combination with atrial pacing and antiarrhythmic drugs (“hybrid therapy”) improves rhythm control in patients

- with refractory atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 2002; 6: 165–172.
835. Tai CT, Chiang CE, Lee SH et al. Persistent atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with amiodarone and propafenone: electrophysiologic characteristics, radiofrequency catheter ablation, and risk prediction. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1999; 10: 1180–1187.
836. Stabile G, De Simone A, Turco P et al. Response to flecainide infusion predicts long-term success of hybrid pharmacologic and ablation therapy in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37: 1639–1644.
837. Anastasio N, Frankel DS, Deyell MW et al. Nearly uniform failure of atrial flutter ablation and continuation of antiarrhythmic agents (hybrid therapy) for the long-term control of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 2012; 35: 57–61.
838. Garcia Seara J, Raposeiras Roubin S, Gude Sampedro F et al. Failure of hybrid therapy for the prevention of long-term recurrence of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 2014; 176: 74–79.
839. Saksena S, Prakash A, Ziegler P et al. Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual-site right atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 1140–1150; discussion 1151–1142.
840. Wharton JM, Sorrentino RA, Campbell P et al. Effect of pacing modality on atrial tachyarrhythmia recurrence in the tachycardia-bradycardia syndrome: preliminary results of the Pacemaker Atrial Tachycardia Trial. *Circulation*, 1998; 98: I–494.
841. Marinigh R, Lip GY, Fiotti N et al. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 827–837.
842. Gage BF, Boechler M, Doggette AL et al. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke*, 2000; 31: 822–827.
843. Andreotti F, Rocca B, Husted S et al. ESC Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*, 2015; 36: 3238–3249.
844. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*, 2015; 36: 2793–2867.
845. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2014; 35: 2733–2779.
846. Johnson JN, Tester DJ, Perry J et al. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*, 2008; 5: 704–709.
847. Kirchhof P, Eckardt L, Franz MR et al. Prolonged atrial action potential durations and polymorphic atrial tachyarrhythmias in patients with long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003; 14: 1027–1033.
848. Zellerhoff S, Pistulli R, Monnig G et al. Atrial Arrhythmias in long-QT syndrome under daily life conditions: a nested case control study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009; 20: 401–407.
849. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation*, 1995; 92: 2929–2934.
850. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*, 2001; 103: 89–95.
851. Eckardt L, Kirchhof P, Loh P et al. Brugada syndrome and supraventricular tachyarrhythmias: a novel association? *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001; 12: 680–685.
852. Kaufman ES. Mechanisms and clinical management of inherited channelopathies: long QT syndrome, Brugada syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and short QT syndrome. *Heart Rhythm*, 2009; 6: S51–S55.
853. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation*, 2007; 115: 442–449.
854. London B, Michalec M, Mehdi H et al. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na⁺ current and causes inherited arrhythmias. *Circulation*, 2007; 116: 2260–2268.
855. Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S et al. Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest*, 2008; 118: 2260–2268.
856. Brugada R, Hong K, Dumaine R et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation*, 2004; 109: 30–35.
857. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F et al. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation*, 2003; 108: 965–970.
858. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J*, 2006; 27: 2440–2447.
859. Bhuiyan ZA, van den Berg MP, van Tintelen JP et al. Expanding spectrum of human RYR2-related disease: new electrocardiographic, structural, and genetic features. *Circulation*, 2007; 116: 1569–1576.
860. Napolitano C, Priori SG. Diagnosis and treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*, 2007; 4: 675–678.
861. Mohamed U, Napolitano C, Priori SG. Molecular and electrophysiological bases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007; 18: 791–797.
862. Lee CH, Liu PY, Lin LJ et al. Clinical characteristics and outcomes of hypertrophic cardiomyopathy in Taiwan: a tertiary center experience. *Clin Cardiol*, 2007; 30: 177–182.
863. Losi MA, Betocchi S, Aversa M et al. Determinants of atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2004; 94: 895–900.
864. Maron BJ, Olivetto I, Bellone P et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 301–307.
865. Gollob MH, Seger JJ, Gollob TN et al. Novel PRKAG2 mutation responsible for the genetic syndrome of ventricular preexcitation and conduction system disease with childhood onset and absence of cardiac hypertrophy. *Circulation*, 2001; 104: 3030–3033.
866. Postma AV, van de Meerakker JB, Mathijssen IB et al. A gain-of-function TBX5 mutation is associated with atypical Holt-Oram syndrome and paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Res*, 2008; 102: 1433–1442.
867. Marcus FI, Edson S, Towbin JA. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a practical guide for physicians. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 1945–1948.
868. 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.
869. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM et al. European Society of Cardiology Committee, NASPE-Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias: executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 1493–1531.
870. Tischenko A, Fox DJ, Yee R et al. When should we recommend catheter ablation for patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome? *Curr Opin Cardiol*, 2008; 23: 32–37.
871. Kibos A, Deharo JC, Adoubi A et al. [Clinical and electrophysiological study of asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2007; 56: 237–240.
872. Pappone C, Santinelli V, Manguso F et al. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1803–1811.

873. Boahene KA, Klein GJ, Yee R et al. Termination of acute atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome by procainamide and propafenone: importance of atrial fibrillatory cycle length. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 16: 1408–1414.
874. O'Nunain S, Garratt CJ, Linker NJ et al. A comparison of intravenous propafenone and flecainide in the treatment of tachycardias associated with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1991; 14: 2028–2034.
875. Manolis AS, Estes NA III. Supraventricular tachycardia. Mechanisms and therapy. *Arch Intern Med*, 1987; 147: 1706–1716.
876. Simonian SM, Lotfipour S, Wall C, Langdorf MI. Challenging the superiority of amiodarone for rate control in Wolff-Parkinson-White and atrial fibrillation. *Intern Emerg Med*, 2010; 5: 421–426.
877. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart*, 2014; 100: 465–472.
878. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2001; 104: 2517–2524.
879. Cecchi F, Olivetto I, Monterege A et al. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy: assessment in an unselected nonreferral based patient population. *Heart*, 1998; 79: 331–336.
880. Bunch TJ, Munger TM, Friedman PA et al. Substrate and procedural predictors of outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008; 19: 1009–1014.
881. Di Donna P, Olivetto I, Delcre SD et al. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodeling, and disease progression. *Europace*, 2010; 12: 347–355.
882. Gaita F, Di Donna P, Olivetto I et al. Usefulness and safety of transcatheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2007; 99: 1575–1581.
883. Kilicaslan F, Verma A, Saad E et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2006; 3: 275–280.
884. McCready JW, Smedley T, Lambiasi PD et al. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace*, 2011; 13: 355–361.
885. Ritchie MD, Rowan S, Kucera G et al. Chromosome 4q25 variants are genetic modifiers of rare ion channel mutations associated with familial atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 1173–1181.
886. Mann SA, Otway R, Guo G et al. Epistatic effects of potassium channel variation on cardiac repolarization and atrial fibrillation risk. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1017–1025.
887. Giustetto C, Cerrato N, Gribaudo E et al. Atrial fibrillation in a large population with Brugada electrocardiographic pattern: prevalence, management, and correlation with prognosis. *Heart Rhythm*, 2014; 11: 259–265.
888. Darbar D, Kannankeril PJ, Donahue BS et al. Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation*, 2008; 117: 1927–1935.
889. Olson TM, Michels VV, Ballew JD et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA*, 2005; 293: 447–454.
890. Ellinor PT, Moore RK, Patton KK, Ruskin JN, Pollak MR, Macrae CA. Mutations in the long QT gene, KCNQ1, are an uncommon cause of atrial fibrillation. *Heart*, 2004; 90: 1487–1488.
891. Priori SG, Wilde AA, Horie M et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*, 2013; 15: 1389–1406.
892. Antz M, Weiss C, Volkmer M et al. Risk of sudden death after successful accessory atrioventricular pathway ablation in resuscitated patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002; 13: 231–236.
893. Timmermans C, Smeets JL, Rodriguez LM et al. Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol*, 1995; 76: 492–494.
894. Bromberg BI, Lindsay BD, Cain ME, Cox JL. Impact of clinical history and electrophysiologic characterization of accessory pathways on management strategies to reduce sudden death among children with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 1996; 27: 690–695.
895. Al-Khatib SM, Arshad A, Balk EM et al. Risk stratification for arrhythmic events in patients with asymptomatic pre-excitation: A systematic review for the 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*, 2016; 13: e222–237.
896. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: 83–99.
897. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 15: 1279–1285.
898. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation*, 2008; 118: 800–807.
899. Elosua R, Arquer A, Mont L et al. Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study. *Int J Cardiol*, 2006; 108: 332–337.
900. Mont L, Sambola A, Brugada J et al. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2002; 23: 477–482.
901. 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.
902. Thelle DS, Selmer R, Gjesdal K et al. Resting heart rate and physical activity as risk factors for lone atrial fibrillation: a prospective study of 309,540 men and women. *Heart*, 2013; 99: 1755–1760.
903. Wilhelm M, Roten L, Tanner H et al. Atrial remodeling, autonomic tone, and lifetime training hours in nonelite athletes. *Am J Cardiol*, 2011; 108: 580–585.
904. Guasch E, Benito B, Qi X et al. Atrial fibrillation promotion by endurance exercise: demonstration and mechanistic exploration in an animal model. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 68–77.
905. Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A et al. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *Eur Heart J*, 2013; 34: 3624–3631.
906. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J et al. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ*, 1998; 316: 1784–1785.
907. Biffi A, Maron BJ, Culasso F et al. Patterns of ventricular tachyarrhythmias associated with training, deconditioning and retraining in elite athletes without cardiovascular abnormalities. *Am J Cardiol*, 2011; 107: 697–703.
908. Calvo N, Mont L, Tamborero D et al. Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes. *Europace*, 2010; 12: 30–36.
909. Koopman P, Nuyens D, Garweg C et al. Efficacy of radiofrequency catheter ablation in athletes with atrial fibrillation. *Europace*, 2011; 13: 1386–1393.
910. Heidbuchel H, Panhuyzen-Goedkoop N, Corrado D et al. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions Part I: Supraventricular arrhythmias and pacemakers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2006; 13: 475–484.
911. Silversides CK, Harris L, Haberer K et al. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes. *Am J Cardiol*, 2006; 97: 1206–1212.
912. Salam AM, Ertekin E, van Hagen IM et al. Atrial fibrillation or flutter during pregnancy in patients with structural heart disease: Data From the ROPAC (Registry on Pregnancy and Cardiac Disease). *JACC Clin Electrophysiol*, 2015; 1: 284–292.
913. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2915–2957.
914. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J*, 1995; 130: 871–876.
915. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003; 3: CD002863.

916. Mitani GM, Steinberg I, Lien EJ et al. The pharmacokinetics of antiarrhythmic agents in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacokinet*, 1987; 12: 253–291.
917. Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac arrhythmias in pregnancy: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol*, 2003; 88: 129–133.
918. Joint Formulary Committee. British National Formulary (online). <http://www.medicinescomplete.com> (2 December 2014).
919. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest*, 2001; 24: 116–130.
920. Jaeggi ET, Carvalho JS, De Groot E et al. Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study. *Circulation*, 2011; 124: 1747–1754.
921. Tromp CHN, Nanne ACM, Pernet PJM et al. Electrical cardioversion during pregnancy: safe or not? *Neth Heart J*, 2011; 19: 134–136.
922. Ghosh N, Luk A, Derzko C et al. The acute treatment of maternal supraventricular tachycardias during pregnancy: a review of the literature. *J Obstet Gynaecol Can*, 2011; 33: 17–23.
923. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012; 141: e691S–736S.
924. Ahlsson AJ, Bodin L, Lundblad OH, Englund AG. Postoperative atrial fibrillation is not correlated to C-reactive protein. *Ann Thorac Surg*, 2007; 83: 1332–1337.
925. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 1: Cd003611.
926. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*, 2004; 291: 1720–1729.
927. Steinberg BA, Zhao Y, He X et al. Management of postoperative atrial fibrillation and subsequent outcomes in contemporary patients undergoing cardiac surgery: insights from the Society of Thoracic Surgeons CAPS-Care Atrial Fibrillation Registry. *Clin Cardiol*, 2014; 37: 7–13.
928. Khan MF, Wendel CS, Movahed MR. Prevention of post-coronary artery bypass grafting (CABG) atrial fibrillation: efficacy of prophylactic beta-blockers in the modern era: a meta-analysis of latest randomized controlled trials. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2013; 18: 58–68.
929. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of postoperative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2006; 27: 2846–2857.
930. Chatterjee S, Sardar P, Mukherjee D et al. Timing and route of amiodarone for prevention of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a network regression meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2013; 36: 1017–1023.
931. Zhu J, Wang C, Gao D, Zhang C et al. Meta-analysis of amiodarone versus beta-blocker as a prophylactic therapy against atrial fibrillation following cardiac surgery. *Intern Med J*, 2012; 42: 1078–1087.
932. Fauchier L, Clementy N, Babuty D. Statin therapy and atrial fibrillation: systematic review and updated meta-analysis of published randomized controlled trials. *Curr Opin Cardiol*, 2013; 28: 7–18.
933. Zheng H, Xue S, Hu ZL et al. The use of statins to prevent postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of 12 studies. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014; 64: 285–292.
934. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L et al. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. *N Engl J Med*, 2016; 374: 1744–1753.
935. Cook RC, Yamashita MH, Kearns M et al. Prophylactic magnesium does not prevent atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*, 2013; 95: 533–541.
936. De Oliveira GS Jr, Knautz JS, Sherwani S, McCarthy RJ. Systemic magnesium to reduce postoperative arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012; 26: 643–650.
937. Costanzo S, di Niro V, Di Castelnuovo A et al. Prevention of postoperative atrial fibrillation in open heart surgery patients by preoperative supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids: an updated meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013; 146: 906–911.
938. Farquharson AL, Metcalf RG, Sanders P et al. Effect of dietary fish oil on atrial fibrillation after cardiac surgery. *Am J Cardiol*, 2011; 108: 851–856.
939. Heidarsdottir R, Arnar DO, Skuladottir GV et al. Does treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? *Europace*, 2010; 12: 356–363.
940. Mariani J, Doval HC, Nul D et al. N-3 polyunsaturated fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*, 2013; 2: e005033.
941. Rodrigo R, Korantzopoulos P, Cereceda M et al. A randomized controlled trial to prevent post-operative atrial fibrillation by antioxidant reinforcement. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 1457–1465.
942. Saravanan P, Bridgewater B, West AL et al. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010; 3: 46–53.
943. Wu JH, Marchioli R, Silletta MG et al. Plasma phospholipid omega-3 fatty acids and incidence of postoperative atrial fibrillation in the OPERA trial. *J Am Heart Assoc*, 2013; 2: e000397.
944. Xin W, Wei W, Lin Z et al. Fish oil and atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2013; 8: e72913.
945. Zhang B, Zhen Y, Tao A, Bao Z, Zhang G. Polyunsaturated fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiol*, 2014; 63: 53–59.
946. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P et al. COPPS-2 Investigators. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*, 2014; 312: 1016–1023.
947. Cappabianca G, Rotunno C, de Luca Tupputi Schinosa L et al. Protective effects of steroids in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized double-blind trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011; 25: 156–165.
948. Viviano A, Kanagasabay R, Zakkar M. Is perioperative corticosteroid administration associated with a reduced incidence of postoperative atrial fibrillation in adult cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014; 18: 225–229.
949. Kaleda VI, McCormack DJ, Shipolini AR. Does posterior pericardiotomy reduce the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012; 14: 384–389.
950. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashif SA. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006; 30: 852–872.
951. LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK et al. Investigators for the Virginia Cardiac Surgery Quality Initiative. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg*, 2014; 98: 527–533; discussion 533.
952. Saxena A, Dinh DT, Smith JA et al. Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multicenter Australian study of 19,497 patients). *Am J Cardiol*, 2012; 109: 219–225.
953. Gialdini G, Nearing K, Bhavne PD et al. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA*, 2014; 312: 616–622.
954. Ahlsson A, Bodin L, Fengsrud E, Englund A. Patients with postoperative atrial fibrillation have a doubled cardiovascular mortality. *Scand Cardiovasc J*, 2009; 43: 330–336.
955. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010; 37: 1353–1359.
956. Mariscalco G, Klersy C, Zanobini M et al. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation*, 2008; 118: 1612–1618.

957. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 742–748.
958. Phan K, Ha HS, Phan S et al. New-onset atrial fibrillation following coronary bypass surgery predicts long-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015; 48: 817–824.
959. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V et al. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1370–1376.
960. Anderson E, Dyke C, Levy JH. Anticoagulation strategies for the management of postoperative atrial fibrillation. *Clin Lab Med*, 2014; 34: 537–561.
961. Heldal M, Atar D. Pharmacological conversion of recent-onset atrial fibrillation: a systematic review. *Scand Cardiovasc J Suppl*, 2013; 47: 2–10.
962. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ et al. CTSN. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *N Engl J Med*, 2016; 374: 1911–1921.
963. Triedman JK. Arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Heart*, 2002; 87: 383–389.
964. Ammash NM, Phillips SD, Hodge DO et al. Outcome of direct current cardioversion for atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*, 2012; 154: 270–274.
965. Greason KL, Dearani JA, Theodoro DA et al. Surgical management of atrial tachyarrhythmias associated with congenital cardiac anomalies: Mayo Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, 2003; 6: 59–71.
966. Payne L, Zeigler VL, Gillette PC. Acute cardiac arrhythmias following surgery for congenital heart disease: mechanisms, diagnostic tools, and management. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2011; 23: 255–272.
967. Koyak Z, Harris L, de Groot JR et al. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation*, 2012; 126: 1944–1954.
968. Jensen AS, Idorn L, Norager B, Vejstrup N, Sondergaard L. Anticoagulation in adults with congenital heart disease: the who, the when and the how? *Heart*, 2014; 101: 424–429.
969. Fujita S, Takahashi K, Takeuchi D et al. Management of late atrial tachyarrhythmia long after Fontan operation. *J Cardiol*, 2009; 53: 410–416.
970. Feltes TF, Friedman RA. Transesophageal echocardiographic detection of atrial thrombi in patients with nonfibrillation atrial tachyarrhythmias and congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 1994; 24: 1365–1370.
971. Nagao K, Tsuchihashi K, Tanaka S, Iimura O. [Studies on atrial arrhythmias in atrial septal defect. The influences of aging on atrial fibrillation]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*, 1995; 32: 27–32.
972. Giamberti A, Chessa M, Abella R et al. Surgical treatment of arrhythmias in adults with congenital heart defects. *Int J Cardiol*, 2008; 129: 37–41.
973. Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SE et al. Excellent survival and low incidence of arrhythmias, stroke and heart failure long-term after surgical ASD closure at young age. A prospective follow-up study of 21–33 years. *Eur Heart J*, 2003; 24: 190–197.
974. Yamada T, McElderry HT, Muto M et al. Pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation after direct suture closure of congenital atrial septal defect. *Circ J*, 2007; 71: 1989–1992.
975. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A et al. The importance of pulmonary artery pressures on late atrial arrhythmia in transcatheter and surgically closed ASD type secundum. *Int J Cardiol*, 2011; 152: 192–195.
976. de Salle P, Goenen M, Lecron J, Jaumin P, Tremouroux J. [Rhythm disorders occurring after surgical closure of the interatrial communication]. *Acta Cardiol*, 1975; 30: 239–249.
977. Scaglione M, Caponi D, Ebrille E et al. 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.
978. Kanter RJ, Garson A Jr. Atrial arrhythmias during chronic follow-up of surgery for complex congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 502–511.
979. Porter CJ, Garson A. Incidence and management of dysrhythmias after Fontan procedure. *Herz*, 1993; 18: 318–327.
980. Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW et al. Risk factors for atrial tachyarrhythmias after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol*, 1994; 24: 1735–1741.
981. Peters NS, Somerville J. Arrhythmias after the Fontan procedure. *Br Heart J*, 1992; 68: 199–204.
982. Kwak JG, Kim WH, Lee JR, Kim YJ. Surgical therapy of arrhythmias in single-ventricle patients undergoing Fontan or Fontan conversion. *J Card Surg*, 2009; 24: 738–741.
983. Backer CL, Tsao S, Deal BJ, Mavroudis C. Maze procedure in single-ventricle patients. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, 2008; 11: 44–48.
984. Deal BJ, Mavroudis C, Backer CL. The role of concomitant arrhythmia surgery in patients undergoing repair of congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2008; 31: S13–16.
985. Gandhi SK. Atrial arrhythmia surgery in congenital heart disease. *J Interv Card Electrophysiol*, 2007; 20: 119–125.
986. Correa R, Sherwin ED, Kovach J et al. Mechanism and ablation of arrhythmia following total cavopulmonary connection. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015; 8: 318–325.
987. Khairy P, Aboulhosn J, Gurvitz MZ et al. Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology. Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Circulation*, 2010; 122: 868–875.
988. Kobayashi J, Yamamoto F, Nakano K et al. Maze procedure for atrial fibrillation associated with atrial septal defect. *Circulation*, 1998; 98: II399–402.
989. Shim H, Yang JH, Park PW et al. Efficacy of the maze procedure for atrial fibrillation associated with atrial septal defect. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013; 46: 98–103.
990. Gutierrez SD, Earing MG, Singh AK et al. Atrial tachyarrhythmias and the Cox-maze procedure in congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*, 2013; 8: 434–439.
991. Sherwin ED, Triedman JK, Walsh EP. Update on interventional electrophysiology in congenital heart disease: evolving solutions for complex hearts. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013; 6: 1032–1040.
992. Wellens HJ. Contemporary management of atrial flutter. *Circulation*, 2002; 106: 649–652.
993. Bertaglia E, Zoppo F, Bonso A et al. Long term follow up of radiofrequency catheter ablation of atrial flutter: clinical course and predictors of atrial fibrillation occurrence. *Heart*, 2004; 90: 59–63.
994. Seara JG, Roubin SR, Gude Sampredo F et al. Risk of atrial fibrillation, stroke, and death after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter. *Clin Res Cardiol*, 2014; 103: 543–552.
995. Brembilla-Perrot B, Girerd N, Sellal JM et al. Risk of atrial fibrillation after atrial flutter ablation: impact of AF history, gender, and antiarrhythmic drug medication. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014; 25: 813–820.
996. Bronis K, Metaxa S, Koulouris S, Manolis AS. Vernakalant: review of a novel atrial selective antiarrhythmic agent and its place in current treatment of atrial fibrillation. *Hosp Chronicles*, 2012; 7: 171–181.
997. Nair M, George LK, Koshy SK. Safety and efficacy of ibutilide in cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *J Am Board Fam Med*, 2011; 24: 86–92.
998. Reisinger J, Gstrein C, Winter T et al. Optimization of initial energy for cardioversion of atrial tachyarrhythmias with biphasic shocks. *Am J Emerg Med*, 2010; 28: 159–165.
999. Pinski SL, Sgarbossa EB, Ching E, Trohman RG. A comparison of 50-J versus 100-J shocks for direct-current cardioversion of atrial flutter. *Am Heart J*, 1999; 137: 439–442.
1000. Manolis AS, Dragazis I, Kapelakis I et al. Transesophageal overdrive pacing: a simple and versatile tool. *Hosp Chronicles*, 2013; 8: 143–145.
1001. Poulidakis E, Manolis AS. Transvenous temporary cardiac pacing. *Rhythm*, 2014; 9: 20–27.
1002. Spector P, Reynolds MR, Calkins H et al. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*, 2009; 104: 671–677.
1003. Schmieder S, Ndrepepa G, Dong J et al. Acute and long-term results of radiofrequency ablation of common atrial flutter and the influence of the right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2003; 24: 956–962.
1004. Bandini A, Golia P, Caroli E et al. Atrial fibrillation after typical atrial flutter ablation: a long-term follow-up. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2011; 12: 110–115.

1005. Dewland TA, Glidden DV, Marcus GM. Healthcare utilization and clinical outcomes after catheter ablation of atrial flutter. *PLoS One*, 2014; 9: e100509.
1006. Esato M, Hindricks G, Sommer P et al. Color-coded three-dimensional entrainment mapping for analysis and treatment of atrial macroreentrant tachycardia. *Heart Rhythm*, 2009; 6: 349–358.
1007. Huo Y, Schoenbauer R, Richter S et al. Atrial arrhythmias following surgical AF ablation: electrophysiological findings, ablation strategies, and clinical outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014; 25: 725–738.
1008. Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in America. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington (DC): National Academies Press (US), 2001.
1009. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA* 2002; 288: 1775–1779.
1010. Hibbard JH, Greene J. What the evidence shows about patient activation: better health outcomes and care experiences; fewer data on costs. *Health Aff (Millwood)*, 2013; 32: 207–214.
1011. McCabe PJ. Self-management of atrial fibrillation: a new frontier for nursing research. *Prog Cardiovasc Nurs* 2008; 23: 37–40.
1012. Lip GY, Kamath S, Jafri M, Mohammed A, Bareford D. Ethnic differences in patient perceptions of atrial fibrillation and anticoagulation therapy: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Stroke*, 2002; 33: 238–242.
1013. Clarkesmith DE, Pattison HM, Lane DA. Educational and behavioural interventions for anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 6: Cd008600.
1014. Clarkesmith DE, Pattison HM, Lip GY, Lane DA. Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT randomised trial. *PLoS One*, 2013; 8: e74037.
1015. Smith DE, Xuereb CB, Pattison HM et al. TRial of an Educational intervention on patients' knowledge of Atrial fibrillation and anticoagulant therapy, INR control, and outcome of Treatment with warfarin (TREAT). *BMC Cardiovasc Disord*, 2010; 10: 21.
1016. Smith MB, Christensen N, Wang S et al. Warfarin knowledge in patients with atrial fibrillation: implications for safety, efficacy, and education strategies. *Cardiology*. 2010; 116: 61–69.
1017. Aliot E, Breithardt G, Brugada J et al. Atrial Fibrillation Awareness and Risk Education group [comprising the Atrial Fibrillation Association (AFA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), Stroke Alliance for Europe (SAFE), and the World Heart Federation (WHF)]. An international survey of physician and patient understanding, perception, and attitudes to atrial fibrillation and its contribution to cardiovascular disease morbidity and mortality. *Europace*, 2010; 12: 626–633.
1018. Hendriks JM, Crijns HJ, Tieleman RG, Vrijhoef HJ. The atrial fibrillation knowledge scale: development, validation and results. *Int J Cardiol*, 2013; 168: 1422–1428.
1019. McCabe PJ. What patients want and need to know about atrial fibrillation. *J Multidiscip Healthc*, 2011; 4: 413–419.
1020. Lorig KR, Holman H. Self-management education: history, definition, outcomes, and mechanisms. *Ann Behav Med*, 2003; 26: 1–7.
1021. Stiggelbout AM, Van der Weijden T, De Wit MP et al. Shared decision making: really putting patients at the centre of healthcare. *BMJ*, 2012; 344: e256.
1022. Stacey D, Legare F, Col NF et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; 1: CD001431.
1023. Elwyn G, Frosch D, Thomson R et al. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med*, 2012; 27: 1361–1367.
1024. VanWagoner DR, Piccini JP, Albert CM et al. Progress toward the prevention and treatment of atrial fibrillation: A summary of the Heart Rhythm Society Research Forum on the Treatment and Prevention of Atrial Fibrillation, Washington, DC, December 9–10, 2013. *Heart Rhythm*, 2015; 12: e5–e29.
1025. van Nieuwenhuizen KM, van derWorp HB, Algra A et al. 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.
1026. Gronberg T, Nuotio I, Nikkinen M et al. Arrhythmic complications after electrical cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV study. *Europace*, 2013; 15: 1432–1435.
1027. Tse HF, Lau CP. Does sinus rhythm beget sinus rhythm? Effects of prompt cardioversion on the frequency and persistence of recurrent atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev*, 2003; 7: 359–365.
1028. Van Gelder IC, Hemels ME. The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. *Europace*, 2006; 8: 943–949.
1029. Liu ZJ, Fu WG, Guo ZY et al. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing carotid artery stenting and carotid endarterectomy in the treatment of carotid stenosis. *Ann Vasc Surg*, 2012; 26: 576–590.
1030. Taylor DW, Barnett HJM, Haynes RB et al., ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) trial collaborators. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet*, 1999; 353: 2179–2184.
1031. Watanabe M, Chaudhry SA, Adil MM et al. The effect of atrial fibrillation on outcomes in patients undergoing carotid endarterectomy or stent placement in general practice. *J Vasc Surg*, 2015; 61: 927–932.
1032. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD et al. ROCHET AF Steering Committee & Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*, 2014; 35: 3377–3385.
1033. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N et al. Prognostic value of CHA2DS2-VASc score in patients with 'non-valvular atrial fibrillation' and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur Heart J*, 2015; 36: 1822–1830.
1034. Breithardt G, Baumgartner H. Valvular heart disease among non-valvular atrial fibrillation: a misnomer, in search of a new term. *Eur Heart J*, 2015; 36: 1794–1797.
1035. Wolf RK, Schneeberger EW, Osterday R et al. Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005; 130: 797–802.
1036. Yilmaz A, Van Putte BP, Van Boven WJ. Completely thoracoscopic bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008; 136: 521–522.
1037. Salzberg SP, Plass A, Emmert MY et al. Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010; 139: 1269–1274.
1038. Papworth Hospital NHS Foundation Trust. A randomised controlled trial to investigate the clinical and cost effectiveness of adding an ablation device-based maze procedure as a routine adjunct to elective cardiac surgery for patients with pre-existing atrial fibrillation. <http://www.isrctn.com/ISRCTN82731440> (5 May 2016).
1039. Amit G, Nyong J, Morillo CA et al. Efficacy and safety of ablation for patients with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016; 8: CD012088. DOI: 10.1002/14651858.CD012088.pub2.
1040. Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA et al. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016; 8: CD011814. DOI: 10.1002/14651858.CD011814.pub2.
1041. Allen V, Banerjee A, Shah AD et al. Net clinical benefit of warfarin in individuals with atrial fibrillation across stroke risk and across primary and secondary care. *Heart*, <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309910>.
1042. Kirchhof P, Calkins H. Catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2016; 10.1093/eurheartj/ehw260.

Piśmiennictwo — dodatek internetowy

- Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled 'research perspectives in atrial fibrillation'. *Europace*, 2009; 11: 860–885.
- Amit G, Nyong J, Morillo CA et al. Efficacy and safety of ablation for patients with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016; 8. Art. No.: CD012088. DOI: 10.1002/14651858.CD012088.pub2.
- Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA et al. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016; 8. Art. No.: CD011814. DOI: 10.1002/14651858.CD011814.pub2.
- Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, 2010; 137: 263–272.
- Lip GYH, Lars F, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*, 2010; 41: 2731–2738.
- Poli D, Lip GY, Antonucci E et al. Stroke risk stratification in a "real-world" elderly anticoagulated atrial fibrillation population. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010; 22: 25–30.
- Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*, 2011; 106: 739–749.
- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*, 2011; 342: d124.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1500–1510.
- Guo Y, Apostolakis S, Blann AD et al. Validation of contemporary stroke and bleeding risk stratification scores in non-anticoagulated Chinese patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 2013; 168: 904–909.
- Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG et al. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. *Eur Heart J*, 2013; 34: 170–176.
- Forslund T, Wettermark B, Wandell P et al. Risks for stroke and bleeding with warfarin or aspirin treatment in patients with atrial fibrillation at different CHA(2)DS(2)VASc scores: experience from the Stockholm region. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014; 70: 1477–1485.
- Chao TF, Liu CJ, Wang KL et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65: 635–642.
- Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65: 1385–1394.
- Friberg L, Skeppholm M, Terent A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65: 225–232.
- van den Ham HA, Klungel OH, Singer DE et al. Comparative performance of ATRIA, CHADS2, and CHA2DS2-VASc risk scores predicting stroke in patients with atrial fibrillation: results from a national primary care database. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 66: 1851–1859.
- Allen et al. Net clinical benefit of warfarin in individuals with atrial fibrillation across stroke risk and across primary and secondary care. *Heart* (in press).
- Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2009; 374: 534–542.
- Reddy VY, Doshi SK, Sievert H et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*, 2013; 127: 720–729.

Cite this article as: Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. Wytyczne ESC dotyczące leczenia migotania przedsionków w 2016 roku, opracowane we współpracy z EACTS. *Kardiologia Polska*, 2016; 74: 1359–1469. doi: 10.5603/KP.2016.0172.