

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

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

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

**Autorzy/członkowie Grupy Roboczej:** Gerhard Hindricks\* (Przewodniczący; Niemcy), Tatjana Potpara\* (Przewodnicząca; Serbia), Nikolaos Dagres (Niemcy), Elena Arbelo (Hiszpania), Jeroen J. Bax (Holandia), Carina Blomström-Lundqvist (Szwecja), Giuseppe Boriani (Włochy), Manuel Castella<sup>1</sup> (Hiszpania), Gheorghe-Andrei Dan (Rumunia), Polychronis E. Dilaveris (Grecja), Laurent Fauchier (Francja), Gerasimos Filippatos (Grecja), Jonathan M. Kalman (Australia), Mark La Meir<sup>1</sup> (Belgia), Deirdre A. Lane (Wielka Brytania), Jean-Pierre Lebeau (Francja), Maddalena Lettino (Włochy), Gregory Y.H. Lip (Wielka Brytania), Fausto J. Pinto (Portugalia), G. Neil Thomas (Wielka Brytania), Marco Valgimigli (Szwajcaria), Isabelle C. Van Gelder (Holandia), Bart P. Van Putte<sup>1</sup> (Holandia), Caroline L. Watkins (Wielka Brytania)

**Recenzenci dokumentu:** Paulus Kirchhof (Koordynator Komitetu ds. Wytycznych Postępowania; Wielka Brytania/Niemcy), Michael Kühne (Koordynator Komitetu ds. Wytycznych Postępowania; Szwajcaria), Victor Aboyans (Francja), Anders Ahlsson<sup>1</sup> (Szwecja), Paweł Balsam (Polska), Johann Bauersachs (Niemcy), Stefano Benussi<sup>1</sup> (Włochy), Axel Brandes (Dania), Frieder Braunschweig (Szwecja), A. John Camm (Wielka Brytania), Davide Capodanno (Włochy), Barbara Casadei (Wielka Brytania), David Conen (Kanada), Harry J.G.M. Crijns (Holandia), Victoria Delgado (Holandia), Dobromir Dobrev (Niemcy), Heinz Drexel (Austria), Lars Eckardt (Niemcy), Donna Fitzsimons (Wielka Brytania), Thierry Folliguet (Francja), Chris P. Gale (Wielka Brytania), Bulent Gorenek (Turcja), Karl Georg Haeusler (Niemcy), Hein Heidbuchel (Belgia), Bernard Iung (Francja), Hugo A. Katus (Niemcy), Dipak Kotecha (Wielka Brytania), Ulf Landmesser (Niemcy), Christophe Leclercq (Francja), Basil S. Lewis (Izrael), Julia Mascherbauer (Austria), Jose Luis Merino (Hiszpania), Béla Merkely (Węgry), Lluís Mont (Hiszpania), Christian Mueller (Szwajcaria), Klaudia V. Nagy (Węgry), Jonas Oldgren (Szwecja), Nikola Pavlović (Chorwacja), Roberto F.E. Pedretti (Włochy), Steffen E. Petersen (Wielka Brytania), Jonathan P. Piccini (Stany Zjednoczone), Bogdan A. Popescu (Rumunia), Helmut Pürerfellner (Austria), Dimitrios J. Richter (Grecja), Marco Roffi (Szwajcaria), Andrea Rubboli (Włochy), Daniel Scherr (Austria), Renate B. Schnabel (Niemcy), Iain A. Simpson (Wielka Brytania), Evgeny Shlyakhto (Rosja), Moritz F. Sinner (Niemcy), Jan Steffel (Szwajcaria), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Piotr Suwalski<sup>1</sup> (Polska), Martin Svetlosak (Słowacja), Rhian M. Touyz (Wielka Brytania)

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

Gerhard Hindricks, University Clinic of Cardiology, Heart Center Leipzig, Department of Cardiology and Electrophysiology, Leipzig Heart Institute, Strümpellstr. 39, 04289 Leipzig, Germany, tel.: +49 34 1865 1410, faks: +49 34 1865 1460, e-mail: gerhard.hindricks@helios-gesundheit.de. Tatjana Potpara, School of Medicine, Belgrade University, dr Subotica 8, 11 000 Belgrade, Serbia, and Cardiology Clinic, Clinical Centre of Serbia, Visegradska 26, 11 000 Belgrade, Serbia, tel.: +38 11 1361 6319, e-mail: tatjana.potpara@med.bg.ac.rs.

Recenzentów niniejszego dokumentu z ramienia Komisji ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG) oraz ze strony Narodowych Towarzystw Kardiologicznych wchodzących w skład ESC oraz afiliacje autorów/członków Grupy Roboczej wymieniono w Załączniku.

<sup>1</sup> Reprezentant European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

#### Jednostki ESC zaangażowane w powstanie niniejszego dokumentu:

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

**Rady:** Council on Stroke, Council on Valvular Heart Disease

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

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

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

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

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

Deklaracje konfliktu interesów wszystkich ekspertów zaangażowanych w przygotowanie niniejszych wytycznych dostępne są na stronie internetowej ESC: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).

**Tłumaczył:** dr n. med. Michał Zabojszc

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

Suplement zawierający informacje źródłowe oraz szczegółowe omówienie danych, które stanowiły podstawę do opracowania niniejszych wytycznych, znajduje się w internetowym wydaniu „European Heart Journal”, a jego polska wersja na stronach Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (<https://ptkardio.pl/wytyczne>) oraz „Kardiologii Polskiej” (<https://www.mp.pl/kardiologiapolska/zeszyty-edukacyjne/wytyczne-esc>).

## SPIS TREŚCI

1. Preambuła .....	14
2. Wprowadzenie .....	15
2.1. Co nowego w wytycznych 2020? .....	15
3. Definicja i rozpoznawanie migotania przedsionków .....	15
3.1. Definicja .....	15
3.2. Kryteria diagnostyczne migotania przedsionków .....	15
3.3. Rozpoznawanie epizodów szybkich rytmów predsionkowych/subklinicznego migotania przedsionków .....	15
4. Epidemiologia .....	21
4.1. Przewidywanie wystąpienia migotania przedsionków .....	23
4.2. Patofizjologia migotania przedsionków .....	23
5. Cechy kliniczne migotania przedsionków .....	23
6. Podtypy, ładunek i progresja migotania przedsionków .....	25
6.1. Klasyfikacja migotania przedsionków .....	25
6.2. Definicja i ocena ładunku migotania przedsionków .....	25
6.3. Progresja migotania przedsionków .....	27
6.4. Kardiomiopatia przedsionkowa: definicja, klasyfikacja, implikacje kliniczne i postępowanie diagnostyczne .....	27
7. Badania przesiewowe w kierunku migotania przedsionków .....	28
7.1. Narzędzia wykorzystywane w badaniach przesiewowych .....	28
7.2. Rodzaje i strategie badań przesiewowych .....	30
7.3. Korzyści i ryzyko związane z badaniami przesiewowymi w kierunku migotania przedsionków .....	30
7.4. Opłacalność badań przesiewowych w kierunku migotania predsionków .....	31
7.5. Badania przesiewowe w populacjach dużego ryzyka .....	31
7.5.1. Osoby w podeszłym wieku .....	31
8. Postępowanie diagnostyczne w migotaniu przedsionków .....	32
8.1. Objawy i jakość życia .....	32
8.2. Podłoże migotania przedsionków .....	33
9. Zintegrowane postępowanie u pacjentów z migotaniem predsionków .....	34
9.1. Definicje i elementy zintegrowanego postępowania u pacjentów z migotaniem przedsionków .....	34

9.2. Wielodyscyplinarne zespoły leczenia migotania predsionków .....	34
9.2.1. Rola systemów opieki zdrowotnej i ograniczeń budżetowych .....	34
9.3. Zaangażowanie pacjentów i wspólne podejmowanie decyzji .....	36
9.3.1. Oczekiwania i preferencje pacjentów .....	36
9.3.2. Edukacja pacjentów .....	36
9.4. Edukacja profesjonalnych pracowników opieki zdrowotnej .....	36
9.5. Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia .....	36
9.6. Technologie wspomagające leczenie migotania predsionków .....	36
9.7. Zalety zintegrowanego postępowania u pacjentów z migotaniem przedsionków .....	36
9.8. Środki (lub podejścia) do wdrażania zintegrowanego postępowania w AF .....	37
9.9. Obciążenie leczeniem .....	37
9.10. Wyniki zgłaszane przez pacjentów .....	38
10. Leczenie pacjentów: zintegrowana ścieżka ABC .....	38
10.1. „A” – leczenie przeciwrzepliwie / zapobieganie udarowi mózgu .....	38
10.1.1. Ocena ryzyka udaru mózgu .....	38
10.1.2. Ocena ryzyka krwawienia .....	41
10.1.3. Bezwzględne przeciwwskazania do stosowania doustnych leków przeciwrzepliwych .....	43
10.1.4. Leczenie zapobiegające udarom mózgu .....	43
10.1.4.1. Antagoniści witaminy K .....	43
10.1.4.2. Doustne leki przeciwrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K .....	43
10.1.4.3. Inne leki przeciwzakrzepowe .....	44
10.1.4.4. Terapia skojarzona doustnymi lekami przeciwrzepliwymi i lekami przeciwkrzepliwymi .....	45
10.1.4.5. Zamknięcie i wyłączenie uszka lewego przedsionka .....	45
10.1.4.5.1. Urządzenia do zamykania uszka lewego predsionka .....	45

10.1.4.5.2. Chirurgiczne zamknięcie lub wyłączenie uszka lewego przedsionka	45	10.2.2.7.1. Dostępne leki antyarytmiczne	69
10.1.4.6. Długoterminowe doustne leczenie przeciwkrzepliwe w zależności od ładunku migotania przedsionków	46	10.2.2.7.2. Leki nieantyarytmiczne o właściwościach antyarytmicznych (terapia wspomagająca)	69
10.1.4.7. Długoterminowe doustne leczenie przeciwkrzepliwe w zależności od strategii kontroli objawów	46	10.2.2.7.3. Ocena i długoterminowe monitorowanie ryzyka proarytmii przy stosowaniu leków antyarytmicznych	69
10.1.5. Kontrola ryzyka krwawienia związanego z leczeniem przeciwkrzepliwym	46	10.3. „C” – czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i choroby współistniejące: wykrywanie i leczenie	73
10.1.5.1. Strategie ograniczania ryzyka krwawienia	46	10.3.1. Interwencje nakierunkowane na zmianę stylu życia	73
10.1.5.2. Grupy dużego ryzyka	46	10.3.1.1. Otyłość i zmniejszenie masy ciała	73
10.1.6. Podejmowanie decyzji w celu zapobiegania udarowi mózgu	49	10.3.1.2. Spożywanie alkoholu i kofeiny	73
10.2. „B” – lepsza kontrola objawów	49	10.3.1.3. Aktywność fizyczna	74
10.2.1. Kontrola częstotliwości rytmu komór	49	10.3.2. Określone sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka / choroby współistniejące	74
10.2.1.1. Docelowy/optimalny zakres częstotliwości rytmu komór	49	10.3.2.1. Nadciśnienie tętnicze	74
10.2.1.2. Leki	50	10.3.2.2. Niewydolność serca	74
10.2.1.3. Doraźna kontrola częstotliwości rytmu komór	51	10.3.2.3. Choroba niedokrwienna serca	74
10.2.1.4. Ablacja węzła przedsionkowo-komorowego i stymulacja	52	10.3.2.4. Cukrzyca	74
10.2.2. Kontrola rytmu serca	53	10.3.2.5. Bezdech w czasie snu	75
10.2.2.1. Wskazania do kontroli rytmu serca	53	11. Ścieżka ABC w określonych warunkach klinicznych / stanach / populacjach pacjentów	75
10.2.2.2. Kardiowersja	55	11.1. Migotanie przedsionków z niestabilnością hemodynamiczną	75
10.2.2.2.1. Natychmiastowa/planowa kardiowersja	55	11.2. Zdiagnozowane po raz pierwszy (nowo wykryte) migotanie przedsionków	76
10.2.2.2.2. Kardiowersja elektryczna	55	11.3. Ostre zespoły wieńcowe, przezskórne interwencje wieńcowe i przewlekłe zespoły wieńcowe u pacjentów z migotaniem przedsionków	76
10.2.2.2.3. Kardiowersja farmakologiczna (w tym „tabletką w kieszeni”)	55	11.4. Ostry udar mózgu lub krwawienie wewnątrzczaszkowe u pacjentów z migotaniem przedsionków	79
10.2.2.2.4. Obserwacja po kardiowersji	57	11.4.1. Pacjenci z migotaniem przedsionków i ostrym udarem niedokrwienym mózgu lub przemijającym napadem niedokrwienia mózgu	79
10.2.2.3. Przewodnikowa ablacja migotania przedsionków	57	11.4.2. Udar kryptogeny / udar zatorowy o nieznaną etiologię	81
10.2.2.3.1. Wskazania	57	11.4.3. Pacjenci po udarze mózgu bez rozpoznanego migotania przedsionków	81
10.2.2.3.2. Metody i technologie	60	11.4.4. Postępowanie u pacjentów z migotaniem przedsionków po krwawieniu wewnątrzczaszkowym	82
10.2.2.3.3. Powikłania	61	11.5. Aktywne krwawienie podczas leczenia przeciwkrzepliwego: postępowanie i leki odwracające	83
10.2.2.3.4. Wyniki przewodnikowej ablacji migotania przedsionków i znaczenie modyfikowalnych czynników ryzyka	61	11.6. Migotanie przedsionków i niewydolność serca	85
10.2.2.3.5. Obserwacja po przewodnikowej ablacji migotania przedsionków	61	11.7. Migotanie przedsionków i zastawkowa wada serca	85
10.2.2.3.6. Ocena ryzyka nawrotu migotania przedsionków po ablacji przewodnikowej	61	11.8. Migotanie przedsionków i przewlekła choroba nerek	86
10.2.2.4. Chirurgiczne leczenie migotania przedsionków	63	11.9. Migotanie przedsionków i choroba tętnic obwodowych	86
10.2.2.4.1. Chirurgiczne leczenie migotania przedsionków w trakcie innej operacji kardiologicznej: wskazania, wyniki, powikłania	64	11.10. Migotanie przedsionków i choroby endokrynologiczne	87
10.2.2.4.2. Izolowane chirurgiczne leczenie migotania przedsionków: wskazania, wyniki, powikłania	64	11.11. Migotanie przedsionków i choroby gastroenterologiczne	87
10.2.2.5. Zabiegi hybrydowe: chirurgia/ablacja przewodnikowa	65	11.12. Migotanie przedsionków i choroby hematologiczne	87
10.2.2.6. Redukcja okołozabiegowego ryzyka udaru mózgu u pacjentów poddawanych interwencji kontrolującym rytm serca	65	11.13. Osoby starsze i z zespołem kruchości z migotaniem przedsionków	88
10.2.2.6.1. Redukcja ryzyka udaru mózgu i doustne leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów z migotaniem przedsionków poddawanych kardiowersji	65	11.14. Pacjenci z zaburzeniami funkcji poznawczych/otępieniem	88
10.2.2.6.2. Zapobieganie udarowi mózgu i doustne leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów z migotaniem przedsionków poddawanych przewodnikowej ablacji migotania przedsionków	66	11.15. Migotanie przedsionków i wrodzone wady serca	88
10.2.2.6.3. Pooperacyjne leczenie przeciwkrzepliwe po chirurgicznym leczeniu migotania przedsionków	67	11.16. Migotanie przedsionków w dziedzicznych kardiomiopatiach i pierwotnych zespołach arytmicznych	89
10.2.2.7. Długoterminowa farmakologiczna kontrola rytmu serca	68	11.17. Migotanie przedsionków podczas ciąży	90
10.2.2.7.1. Leki antyarytmiczne	68	11.18. Migotanie przedsionków u sportowców wyczynowych	91
		11.19. Migotanie przedsionków po zabiegach operacyjnych	91
		11.19.1. Zapobieganie migotaniu przedsionków po zabiegach operacyjnych	92
		11.19.2. Zapobieganie incydentom zakrzepowo-zatorowym	92
		12. Zapobieganie migotaniu przedsionków	93
		12.1. Profilaktyka pierwotna migotania przedsionków	93
		12.2. Profilaktyka wtórna migotania przedsionków	93
		13. Różnice w migotaniu przedsionków związane z płcią	94

14. Wdrożenie wytycznych dotyczących migotania przedsionków	94	Zalecenia dotyczące oceny diagnostycznej pacjentów z migotaniem przedsionków	33
15. Wskaźniki jakości i wskaźniki skuteczności klinicznej w leczeniu migotania przedsionków	94	Zalecenia dotyczące zintegrowanego postępowania w migotaniu przedsionków	37
16. Epidemiologia, implikacje kliniczne i postępowanie w przypadku epizodów szybkich rytmów przedsionkowych/subklinicznego migotania przedsionków	96	Zalecenia dotyczące zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym w migotaniu przedsionków	47
17. Migotanie przedsionków i inne tachyarytmie przedsionkowe (trzępotanie przedsionków i częstoskurcze przedsionkowe)	98	Zalecenia dotyczące kontroli częstotliwości rytmu komór u chorych z migotaniem przedsionków	53
18. Najważniejsze informacje	98	Zalecenia dotyczące kontroli rytmu serca	53
19. Luki w danych naukowych	99	Zalecenia dotyczące kardiowersji	58
20. „Co robić” i „czego nie robić” przesłania wynikające z zaleceń	102	Zalecenia dotyczące kontroli rytmu serca /przecewnikowej ablacji migotania przedsionków	63
21. Suplement	102	Zalecenia dotyczące chirurgicznej ablacji migotania przedsionków	65
22. Załącznik	102	Zalecenia dotyczące prewencji udaru mózgu u pacjentów poddawanych kardiowersji	66
23. Piśmiennictwo	107	Zalecenia dotyczące prewencji udaru mózgu u pacjentów poddawanych przecewnikowej ablacji migotania przedsionków	67
<b>SPIS TABEL</b>		Zalecenia dotyczące pooperacyjnego leczenia przeciwkrzepliwego po chirurgicznym leczeniu migotania przedsionków	67
Tabela 1. Klasy zaleceń	14	Zalecenia dotyczące długoterminowego leczenia antyarytmicznego	72
Tabela 2. Poziom wiarygodności danych naukowych	14	Zalecenia dotyczące modyfikacji stylu życia i kontroli czynników ryzyka i chorób współistniejących u pacjentów z migotaniem przedsionków	75
Tabela 3. Definicja migotania przedsionków	20	Zalecenia dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków z niestabilnością hemodynamiczną	76
Tabela 4. Klasyfikacja migotania przedsionków	26	Zalecenia dla pacjentów z migotaniem przedsionków i ostrym zespołem wieńcowym, po przeszłkowej interwencji wieńcowej lub z przewlekłym zespołem wieńcowym	79
Tabela 5. Czułość i swoistość różnych narzędzi przesiewowych dla rozpoznania migotania przedsionków z uwzględnieniem 12-odprowadzeniowego EKG jako złotego standardu	28	Zalecenia dotyczące poszukiwania migotania przedsionków u pacjentów z udarem kryptogennym	81
Tabela 6. Skala nasilenia objawów EHRA	33	Zalecenia dotyczące prewencji wtórnej udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków po ostrym udarze niedokrwiennym mózgu	83
Tabela 7. Czynniki ryzyka udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków	39	Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku aktywnego krwawienia w trakcie stosowania OAC	83
Tabela 8. Skala CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	40	Zalecenia dla pacjentów z wadami zastawkowymi serca i migotaniem przedsionków	85
Tabela 9. Czynniki ryzyka krwawienia przy OAC i leczeniu przeciwpłytkowym	41	Zalecenia dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków u pacjentów z wrodzonymi wadami serca	89
Tabela 10. Kliniczne czynniki ryzyka w skali HAS-BLED	42	Zalecenia dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków w ciąży	90
Tabela 11. Kryteria doboru dawki NOAC	44	Zalecenia dotyczące aktywności sportowej u pacjentów z migotaniem przedsionków	91
Tabela 12. Terapia przeciwzakrzepowa po zamknięciu uszka lewego przedsionka	45	Zalecenia dotyczące pooperacyjnego migotania przedsionków	93
Tabela 13. Leki stosowane w kontroli częstotliwości rytmu komór w migotaniu przedsionków	51	Zalecenia dotyczące różnic płciowych w migotaniu przedsionków	94
Tabela 14. Leki antyarytmiczne stosowane w przywracaniu rytmu zatokowego	57	Zalecenia dotyczące wskaźników jakości u chorych z migotaniem przedsionków	96
Tabela 15. Cele obserwacji po kardiowersji migotania przedsionków	58	Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentami z epizodem szybkich rytmów przedsionkowych	96
Tabela 16. Powikłania zabiegów przecewnikowej i torakoskopowej ablacji migotania przedsionków	61	Co należy, a czego nie należy robić – przesłania z wytycznych	103
Tabela 17. Kluczowe zagadnienia dotyczące obserwacji po przecewnikowej ablacji migotania przedsionków	62		
Tabela 18. Zasady farmakoterapii antyarytmicznej	68	<b>RAMKI</b>	
Tabela 19. Zasady rozpoczynania stosowania leków antyarytmicznych w długoterminowej kontroli rytmu serca w migotaniu przedsionków	68	Ramka 1. Informacje o postępowaniu pozabiegowym u pacjentów z AF i ACS i/lub PCI	78
Tabela 20. Leki antyarytmiczne stosowane w długoterminowym utrzymaniu rytmu zatokowego u pacjentów z migotaniem przedsionków	70	Ramka 2. Informacje o ostrym udarze niedokrwiennym u pacjentów z AF	80
Tabela 21. Leki nieantyarytmiczne o właściwościach antyarytmicznych (leczenie wspomagające)	72	<b>SPIS RYCIN</b>	
Tabela 22. Podsumowanie wskaźników jakości w diagnostyce i leczeniu migotania przedsionków	95	Rycina 1. Rozpoznawanie AHRE/subklinicznego AF	21
<b>ZALECENIA</b>		Rycina 2. Epidemiologia AF	22
Nowe zalecenia	16	Rycina 3. Podsumowanie czynników ryzyka wystąpienia AF	23
Zmiany w zaleceniach	18	Rycina 4. Prezentacje kliniczne AF oraz następstwa AF	24
Zalecenia dotyczące standaryzowanej charakterystyki migotania przedsionków	27		
Zalecenia dotyczące rozpoznawania migotania przedsionków	21		
Zalecenia dotyczące badań przesiewowych w celu wykrycia migotania przedsionków	31		

Rycina 5. Schemat 4S-AF jako przykład standaryzowanej charakterystyki AF	26
Rycina 6. Systemy używane do badań przesiewowych w kierunku AF	29
Rycina 7. Potencjalne korzyści i ryzyko związane z badaniami przesiewowymi w kierunku AF	30
Rycina 8. Diagnostyka i kontrola pacjentów z AF	32
Rycina 9. Obrazowanie w AF	34
Rycina 10. Elementy zintegrowanego postępowania w AF	35
Rycina 11. Zintegrowany zespół leczący AF (przykład)	35
Rycina 12. „A” – leczenie przeciwkrzepliwe / zapobieganie udarowi mózgu: 3-etapowa ścieżka AF	48
Rycina 13. Schemat kontroli częstotliwości rytmu komór	50
Rycina 14. Wybór leków do kontroli częstotliwości rytmu komór	52
Rycina 15. Strategia kontroli rytmu serca	54
Rycina 16. Schemat podejmowania decyzji o kardiowersji AF w zależności od obrazu klinicznego, początku AF, przyjmowania doustnych leków przeciwkrzepliwych oraz czynników ryzyka udaru mózgu	56

Rycina 17. Wskazania do ablacji przezcewnikowej w objawowym AF	59
Rycina 18. Czynniki ryzyka AF przyczyniające się do rozwoju nieprawidłowego substratu, przekładające się na gorsze wyniki strategii kontroli rytmu serca	62
Rycina 19. Długoterminowa kontrola rytmu serca	69
Rycina 20. Postępowanie pozabiegowe u chorych z AF i ACS/PCI	77
Rycina 21. (Ponowne) rozpoczynanie leczenia przeciwkrzepliwego po krwawieniu wewnątrzczaszkowym	82
Rycina 22. Postępowanie w przypadku aktywnego krwawienia u pacjentów otrzymujących leki przeciwkrzepliwie (instytucje powinny mieć opracowaną procedurę postępowania w danej jednostce)	84
Rycina 23. Postępowanie w pooperacyjnym AF	92
Rycina 24. Progresja nasilenia epizodów szybkich rytmów przedsionkowych i częstości udarów mózgu w zależności od dziennego nasilenia AHRE oraz wyniku w skali CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC	97
Rycina 25. Proponowane postępowanie w AHRE/subklinicznym AF	97
Główna ilustracja. Postępowanie w AF	101

## SKRÓTY I AKRONIMY

**4S-AF** (*Stroke risk, Symptom severity, Severity of AF burden, Substrate severity*) – schemat obejmujący ryzyko udaru mózgu, nasilenie objawów, stopień obciążenia migotaniem przedsionków i zaawansowanie podłoża

**AAD** (*antiarrhythmic drug*) – lek antyarytmiczny

**ABC** (*Atrial fibrillation Better Care*) – Strategia Poprawy Opieki nad Pacjentami z Migotaniem Przedsionków obejmująca: A – zapobieganie udarowi mózgu (*Avoid stroke*), B – lepszą kontrolę objawów (*Better symptom control*) i C – kontrolę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i chorób współistniejących (*Cardiovascular risk factors and comorbid conditions management*)

**ABC-bleeding** – skala obejmująca wiek (*Age*), biomarkery (*Biomarkers* [hemoglobina, hs-cTnT, GDF-15]) i wywiad kliniczny – przebyte krwawienie (*Clinical history [prior bleeding]*)

**ABC-stroke** – skala ryzyka udaru obejmująca wiek (*Age*), biomarkery (*Biomarkers*), wywiad kliniczny (*Clinical history*)

**ACS** (*acute coronary syndrome*) – ostry zespół wieńcowy

**ACTIVEW** – Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events trial

**AF** (*atrial fibrillation*) – migotanie przedsionków

**AFFIRM** – Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management

**AFL** (*atrial flutter*) – trzepotanie przedsionków

**AHRE** (*atrial high-rate episode*) – epizod szybkich rytmów przedsionkowych

**AMICA** – Atrial Fibrillation Management in Congestive Heart Failure With Ablation

**ARCADIA** – AtRial Cardiopathy and AntiThrombotic Drugs In Prevention After Cryptogenic Stroke

**ARISTOTLE** – Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation

**ARREST-AF** – Aggressive Risk Factor Reduction Study – Implication for AF

**AST** (*aspartate aminotransferase*) – aminotransferaza asparaginianowa

**ATRIA** – Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (skala)

**ATTICUS** – Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source

**AVERROES** – Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment

**BP** (*blood pressure*) – ciśnienie tętnicze

**C<sub>2</sub>HES<sub>2</sub>** – skala obejmująca chorobę wieńcową / przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (CAD/COPD; 1 pkt za każdą), nadciśnienie tętnicze (*Hypertension*; 1 pkt), podeszły wiek (*Elderly*;  $\geq 75$  lat; 2 pkt), skurczową niewydolność serca (*Systolic heart failure*; 2 pkt) i nadczynność tarczycy (*Thyroid disease [hyperthyroidism]*; 1 pkt)

**CABANA** – Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation

**CAD** (*coronary artery disease*) – choroba wieńcowa

**CAPTAF** – Catheter Ablation compared with Pharmacological Therapy for Atrial Fibrillation

**CASTLE-AF** – Catheter Ablation vs Standard conventional Treatment in patients with Left ventricular dysfunction and Atrial Fibrillation

**CATCH-ME** – Characterizing AF by Translating its Causes into Health Modifiers in the Elderly

**CCB** (*calcium channel blocker*) – antagonist wapnia

**CCS** (*chronic coronary syndrome*) – przewlekły zespół wieńcowy

**CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC** – skala obejmująca zastoinową niewydolność serca (*Congestive heart failure*), nadciśnienie tętnicze (*Hypertension*), wiek  $\geq 75$  lat (*Age*; 2 pkt), cukrzycę (*Diabetes*), udar mózgu (*Stroke*; 2 pkt), chorobę naczyń (*Vascular disease*), wiek 65–74 lata, płeć (*Sex category*; żeńska)

**CHADS<sub>2</sub>** – skala obejmująca wywiad w kierunku zastoinowej niewydolności serca (*CHF history*), nadciśnienia tętniczego (*Hypertension history*), wiek  $\geq 75$  lat (*Age*), wywiad w kierunku cukrzycy (*Diabetes mellitus history*), występujące uprzednio objawy udaru mózgu lub napad przemijającego niedokrwienia mózgu (*Stroke or TIA symptoms previously*)

**CHF** (*congestive heart failure*) – zastoinowa niewydolność serca

**CI** (*confidence interval*) – przedział ufności

**CIED** (*cardiac implantable electronic device*) – elektroniczne wszczepialne urządzenie kardiologiczne

**CKD** (*chronic kidney disease*) – przewlekła choroba nerek

**COP-AF** – Colchicine For The Prevention of Perioperative Atrial Fibrillation In Patients Undergoing Thoracic Surgery

**COPD** (*chronic obstructive pulmonary disease*) – przewlekła obturacyjna choroba płuc

**CPAP** (*continuous positive airway pressure*) – stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych

**CrCl** (*creatinine clearance*) – klirens kreatyniny

**CRT** (*cardiac resynchronization therapy*) – terapia resynchronizująca serca

**CT** (*computed tomography*) – tomografia komputerowa

**CTI** (*cavotricuspid isthmus*) – cieśń trójdzielnno-żylna

**DAPT** (*dual antiplatelet therapy*) – podwójna terapia przeciwplateletowa

**EAST** – Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial

**EKG** (*electrocardiogram*) – elektrokardiogram

**EHRA** – European Heart Rhythm Association

**ELAN** – Early versus Late initiation of direct oral Anticoagulants in post-ischaemic stroke patients with atrial fibrillation

**ENGAGE AF-TIMI 48** – Effective aNticoagulation with factor XA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48

**ENTRUST-AF PCI** – Edoxaban Treatment Versus Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

**ESC** (European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

**GARFIELD-AF** – Global Anticoagulant Registry in the FIELD – Atrial Fibrillation

**GDF-15** (*growth differentiation factor-15*) – czynnik różnicowania wzrostu 15

**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*), niestabilne wartości INR (*Labile INR*), podeszły wiek (*Elderly*; >65 lat), stosowane leki/alkohol (*Drugs/alcohol*; 1 pkt za każde)

**HCM** (*hypertrophic cardiomyopathy*) – kardiomiopatia przerostowa

**HF** (*heart failure*) – niewydolność serca

**HFpEF** (*heart failure with preserved ejection fraction*) – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową

**HFREF** (*heart failure with reduced ejection fraction*) – niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową

**HR** (*hazard ratio*) – hazard względny

**hs-cTnT** (*high-sensitivity troponin T*) – troponina sercowa T mierzona metodą wysokoczułą

**ICH** (*intracranial haemorrhage*) – krwawienie wewnątrzczaszkowe

**IMPACT-AF** – Integrated Management Program Advancing Community Treatment of Atrial Fibrillation

**INR** (*international normalized ratio*) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany

**LA** (*left atrium/atrial*) – lewy przedsionek

**LAA** (*left atrial appendage*) – uszko lewego przedsionka

**LEGACY** – Long-term Effect of Goal-directed weight management on an Atrial fibrillation Cohort: a 5-Year follow-up study

**LGE-CMR** (*late gadolinium contrast-enhanced cardiac magnetic resonance*) – rezonans magnetyczny serca z oceną późnego wzmocnienia kontrastowego

**LMWH** (*low-molecular-weight heparin*) – heparyna drobnocząsteczkowa

**LV** (*left ventricular*) – lewa komora

**LVEF** (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory

**LVH** (*left ventricular hypertrophy*) – przerost lewej komory

**mAFA** (*mobile AF App*) – aplikacja mobilna AF

**MANTRA-PAF** – Medical Antiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation

**MRI** (*magnetic resonance imaging*) – rezonans magnetyczny

**NDCC** (*non-dihydropyridine calcium channel blocker*) – niedihydropirydynowy antagonistą wapnia

**NOAC** (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*) – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K

**NSAID** (*non-steroidal anti-inflammatory drug*) – niesteroidowe leki przeciwzapalne

**NSTEMI** (*non-ST-segment elevation myocardial infarction*) – zawał serca bez uniesienia odcinka ST

**NYHA** – New York Heart Association

**OAC** (*oral anticoagulant*) – doustny lek przeciwkrzepliwy / doustne leczenie przeciwkrzepliwe

**OPTIMAS** – Optimal TIMing of Anticoagulation after Stroke

**OSA** (*obstructive sleep apnoea*) – obturacyjny bezdech w czasie snu

**PACES** – Anticoagulation for New-Onset Post-Operative Atrial Fibrillation After CABG

**PAD** (*peripheral artery disease*) – choroba tętnic obwodowych

**PCI** (*percutaneous coronary intervention*) – przeszłokórna interwencja wieńcowa

**PCORI** – Patient-Centred Outcomes Research Institute

**PIONEER AF-PCI** – OPen-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study ExplorIng TwO TreatmeNt StratEgiEs of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention

**PREVAIL** – Watchman LAA Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy

**PRO** (*patient-reported outcome*) – wynik leczenia zgłaszany przez pacjenta

**PROTECT AF** – Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation

**PVI** (*pulmonary vein isolation*) – izolacja żył płucnych

**QoL** (*quality of life*) – jakość życia

**QTc** (*corrected QT interval*) – skorygowany odstęp QT

**RACE** – Race Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation

**RCT** (*randomized controlled trial*) – badanie kliniczne z randomizacją

**RE-DUAL** – Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran vs Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

**RE-CIRCUIT** – Randomized Evaluation of dabigatran etexilate Compared to warfarin in pulmonary vein ablation: assessment of different periprocedural anticoagulation strategies

**REHEARSE-AF** – REmote HEArt Rhythm Sampling using the AliveCor heart monitor to screen for Atrial Fibrillation

**RE-LY** – Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy

**ROCKET AF** – Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

**SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>** – skala obejmująca płeć (*Sex – female*; żeńska), wiek (*Age*; <60 lat), wywiad medyczny (*Medical history*), leczenie (*Treatment*); leki wchodzące w interakcje, palenie tytoniu (*Tobacco use*), rasa (*Race*); inna niż biała)

**SBP** (*systolic blood pressure*) – skurczowe ciśnienie tętnicze

**START** – Optimal Delay Time to Initiate Anticoagulation After Ischemic Stroke in AF

**STEMI** (*ST-segment elevation myocardial infarction*) – zawał serca z uniesieniem odcinka ST

**TIA** (*transient ischaemic attack*) – napad przemijającego niedokrwienia mózgu

**TOE** (*transoesophageal echocardiography*) – echokardiografia przezprzełykową

**TTR** (*time in therapeutic range*) – czas, w którym INR utrzymywał się w zakresie terapeutycznym

**UFH** (*unfractionated heparin*) – heparyna niefrakcjonowana

**USA** (*United States of America*) – Stany Zjednoczone

**VHD** (*valvular heart disease*) – zastawkowa wada serca

**VKA** (*vitamin K antagonist*) – antagonistą witaminy K

**WOEST** – What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary StenTing

**TABELA 1.** Klasy zaleceń

Klasa zaleceń	Definicja	Stosowane wyrażenia
I	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne	zaleca się / jest wskazane
II	dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne	
Ila	dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu	należy rozważyć
Ilb	użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie	można rozważyć
III	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	nie zaleca się

**TABELA 2.** Poziom wiarygodności danych naukowych

poziom A	dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz
poziom B	dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji
poziom C	uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów

**SŁOWA KLUCZOWE**

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

**1. Preambuła**

Wytyczne podsumowują i poddają ocenie dostępne dane naukowe, aby wspierać personel medyczny w wyborze najlepszej strategii postępowania u indywidualnego pacjenta z określoną chorobą. Wytyczne i ich zalecenia powinny ułatwiać podejmowanie decyzji w codziennej praktyce klinicznej. Niezależnie od tego ostateczne decyzje dotyczące indywidualnego chorego musi podejmować – adekwatnie do sytuacji oraz w uzgodnieniu z pacjentem bądź z jego opiekunem – zajmujący się nim specjalista.

W ostatnich latach Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) oraz inne organizacje i towarzystwa naukowe opublikowały bardzo wiele dokumentów wytycznych. Z uwagi na ich istotny wpływ na podejmowanie decyzji klinicznych wprowadzono kryteria jakościowe, tak aby proces ich przygotowywania był przejrzysty dla późniejszych użytkowników. Zalecenia obowiązujące w przygotowywaniu i wydawaniu wytycznych są dostępne na stronie internetowej ESC (pod adresem <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESCGuidelines>). Wytyczne ESC prezentują oficjalne stanowisko ESC na dany temat i są regularnie aktualizowane.

Oprócz publikacji wytycznych dotyczących praktyki klinicznej, ESC realizuje program European Observational Research Programme obejmujący międzynarodowe rejestry chorób układu

sercowo-naczyniowego i interwencji, które odgrywają kluczową rolę w ocenie procesów diagnostyczno-terapeutycznych, efektywności wykorzystywania zasobów i przestrzegania wytycznych. Rejestry te służą lepszemu zrozumieniu praktyki klinicznej w Europie i na świecie dzięki wysokiej jakości danym zgromadzonym podczas rutynowej praktyki klinicznej.

Ponadto ESC opracowało i umieściło w niektórych swoich wytycznych, zestaw wskaźników jakości (*quality indicators* – QI), które są narzędziami do oceny poziomu wdrożenia wytycznych i mogą być wykorzystywane przez ESC, szpitale, dostawców usług medycznych i specjalistów do oceny praktyki klinicznej, jak również mogą być wykorzystywane w programach edukacyjnych, wraz z kluczowymi przesłaniami zawartymi w wytycznych, w celu poprawy jakości opieki i wyników klinicznych.

Członkowie Grupy Roboczej odpowiedzialnej za niniejsze wytyczne zostali wybrani przez ESC z uwzględnieniem podgrup specjalistycznych, co pozwoliło zgromadzić reprezentację specjalistów zaangażowanych w opiekę medyczną nad pacjentami ze schorzeniami, które stanowią przedmiot niniejszych wytycznych. Tak wybrana grupa ekspertów podjęła się wszechstronnego przeglądu dostępnych danych naukowych dotyczących postępowania w omawianych schorzeniach zgodnie z zasadami Komisji ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG). Dokonano także krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, uwzględniając ocenę stosunku korzyści do ryzyka. Poziom wiarygodności danych naukowych oraz klasę zalecenia dla poszczególnych sposobów postępowania wyważono i uszeregowano zgodnie z określonymi przez ESC skalami, które przedstawiono w **TABELI 1 i 2**.

Eksperti wchodzący w skład grup odpowiedzialnych za napisanie i recenzowanie wytycznych złożyli deklaracje odnośnie konfliktu interesów, uwzględniając wszelkie powiązania, które mogłyby być postrzegane jako potencjalne lub rzeczywiste źródła takiego konfliktu. Ich deklaracje konfliktu interesów zostały ocenione zgodnie z zasadami deklaracji konfliktu interesów ESC i można je znaleźć na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Proces ten zapewnia przejrzystość i zapobiega potencjalnej stronniczości w procesie opracowywania i recenzowania wytycznych. Jakiegokolwiek zmiany w deklaracjach konfliktu interesów, które powstawały w trakcie spisywania wytycznych, były zgłaszane do ESC i stanowiły podstawę aktualizacji tych oświadczeń. Grupa Robocza przygotowująca wytyczne otrzymała wsparcie finansowe wyłącznie od ESC, bez finansowego udziału przemysłu medycznego.

CPG nadzoruje i koordynuje przygotowanie nowych wytycznych. Odpowiada ponadto za proces ich zatwierdzania. Wytyczne ESC podlegają

szczegółowym recenzjom, które przeprowadzają CPG oraz eksperci zewnętrzni. Po uwzględnieniu koniecznych poprawek wszyscy eksperci wchodzący w skład Grupy Roboczej akceptują wytyczne. Ostateczną wersję dokumentu zatwierdza CPG, a na swoich łamach publikuje „European Heart Journal”. Wytyczne opracowano na podstawie starannej analizy aktualnej wiedzy naukowej i medycznej z uwzględnieniem dostępnych danych.

Proces przygotowania wytycznych ESC obejmuje także przygotowanie narzędzi edukacyjnych i programów wdrażania tych zaleceń, takich jak: skrócone wersje kieszonkowe, slajdy podsumowujące, foldery z kluczowymi informacjami, podsumowania dla niespecjalistów, a także wersje elektroniczne w formie aplikacji na urządzenia mobilne itd. Wersje te są ograniczone, a zatem w poszukiwaniu dokładniejszych informacji użytkownik powinien zawsze sięgać do pełnej wersji tekstu wytycznych, udostępnianej bez żadnych ograniczeń na stronach internetowych ESC oraz „European Heart Journal”. Narodowe towarzystwa wchodzące w skład ESC zachęca się do aprobowania, tłumaczenia i wdrażania wszystkich wytycznych ESC. Programy wdrożeniowe są potrzebne, ponieważ – jak udowodniono – to właśnie dzięki rzetelnemu stosowaniu rekomendacji klinicznych można poprawić wyniki leczenia.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni uwzględniać wytyczne ESC w swojej całościowej ocenie klinicznej, a także używać ich do planowania i realizacji strategii prewencyjnych, diagnostycznych i terapeutycznych w praktyce medycznej. Wytyczne ESC nie znoszą jednak, w jakimkolwiek zakresie, indywidualnej odpowiedzialności pracowników medycznych za podejmowanie właściwych decyzji – adekwatnych do stanu klinicznego danego pacjenta, a także uwzględniających jego opinię albo – jeśli to uzasadnione i konieczne – opinię jego opiekuna. Obowiązkiem pracownika medycznego jest ponadto zweryfikowanie przepisów i regulacji aktualnie obowiązujących w każdym z krajów, zanim zastosuje określony lek czy urządzenie medyczne.

## 2. Wprowadzenie

Migotanie przedsionków (AF) stanowi poważne obciążenie dla pacjentów, lekarzy i systemów opieki zdrowotnej na całym świecie. Znaczne wysiłki i zasoby badawcze są skierowane na uzyskanie szczegółowych informacji dotyczących mechanizmów leżących u podstaw AF, jego naturalnego przebiegu i skutecznych metod leczenia (zob. także *ESC Textbook of Cardiovascular Medicine: CardioMed*), a stale powstają i są publikowane nowe dane naukowe.

Złożoność AF wymaga wieloaspektowego, holistycznego i multidyscyplinarnego podejścia do leczenia pacjentów z AF, przy ich aktywnym

zaangażowaniu we współpracę z klinicystami. Usprawnianie opieki nad pacjentami z AF w codziennej praktyce klinicznej jest trudnym, ale niezbędnym warunkiem skutecznego leczenia AF. W ostatnich latach poczyniono istotne postępy w wykrywaniu i leczeniu AF, a nowe dane naukowe zostały w odpowiednim czasie włączone do tej 3 edycji wytycznych ESC dotyczących AF. Wytyczne ESC dotyczące AF z 2016 r. wprowadziły koncepcję 5 domen, aby ułatwić zintegrowane, standaryzowane podejście do opieki nad chorymi z AF i promować spójne, zgodne z wytycznymi postępowanie u wszystkich pacjentów. Strategia Poprawy Opieki nad Pacjentami z Migotaniem Przedśionków (ABC) zawarta w niniejszych Wytycznych ESC dotyczących AF z 2020 r. stanowi kontynuację tego podejścia i ma na celu dalszą poprawę kompleksowego postępowania z pacjentami z AF, uwzględnianie potrzeb pacjentów i wreszcie poprawę wyników leczenia.

Multidyscyplinarny wkład w postępowanie z pacjentami z AF i interpretację nowych danych naukowych zapewniła Grupa Robocza, w której skład weszli kardiologowie będący ekspertami w różnych poddziedzinach, kardiochirurdzy, metodycy oraz wyspecjalizowany personel pielęgniarski.

Oprócz przestrzegania standardów opracowywania zaleceń, które są wspólne dla wszystkich wytycznych ESC (zob. Preambuła), niniejsza Grupa Robocza omawiała każdy projekt zaleceń podczas internetowych telekonferencji poświęconych określonym rozdziałom, po których dokonano uzgodnionych modyfikacji i następowało głosowanie online nad każdym zaleceniem. W niniejszych wytycznych uwzględniono jedynie zalecenia, które uzyskały poparcie  $\geq 75\%$  członków Grupy Roboczej.

### 2.1. Co nowego w wytycznych 2020?

Zob. s. 16–20.

## 3. Definicja i rozpoznawanie migotania przedsionków

### 3.1. Definicja

Zob. s. 20.

### 3.2. Kryteria diagnostyczne migotania przedsionków

Do rozpoznania AF konieczne jest potwierdzenie elektrokardiograficznego zapisu arytmii w EKG. Umownie do rozpoznania klinicznego AF wymagana jest rejestracja epizodu trwającego  $\geq 30$  s.<sup>6</sup>

### 3.3. Rozpoznawanie epizodów szybkich rytmów przedsionkowych / subklinicznego migotania przedsionków

Urządzenia implantowane / zewnętrzne urządzenia monitorujące umożliwiają wykrycie AHRE / subklinicznego AF (RYCINA 1).<sup>3</sup> Ze względu na krótki czas monitorowania prawdopodobieństwo

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>
<b>Zalecenia dotyczące rozpoznawania AF</b>	
Do rozpoznania AF wymagane jest udokumentowanie jego obecności w postaci zapisu EKG. Rozpoznanie klinicznego AF opiera się na standardowym 12-odprowadzeniowym zapisie EKG lub zapisie EKG z pojedynczego odprowadzenia o czasie trwania $\geq 30$ s pokazującym rytm serca bez widocznych powtarzających się załamków P oraz nieregularne odstępy RR (gdy przewodzenie przedsionkowo-komorowe jest prawidłowe)	I
<b>Zalecenia dotyczące standaryzowanej charakterystyki AF</b>	
U wszystkich pacjentów z AF należy rozważyć kompleksową charakterystykę AF, która obejmuje kliniczną ocenę ryzyka udaru mózgu, obecność i nasilenie objawów, ładunek AF i ocenę podłoża arytmii. Ma ona na celu usprawnienie oceny pacjentów z AF na różnych poziomach opieki zdrowotnej, ułatwienie podejmowania świadomych decyzji dotyczących leczenia i optymalnego postępowania z pacjentami z AF	IIa
<b>Zalecenia dotyczące badań przesiewowych w celu wykrycia AF</b>	
Podczas badań przesiewowych w kierunku AF zaleca się, aby: <ul style="list-style-type: none"> <li>osoby poddawane badaniom przesiewowym zostały poinformowane o znaczeniu i konsekwencjach terapeutycznych wykrycia AF</li> <li>zorganizowany został formalny schemat dalszego postępowania z osobami, u których na podstawie badań przesiewowych podejrzewa się AF, umożliwiając dalszą ocenę kliniczną prowadzoną przez lekarzy w celu potwierdzenia rozpoznania AF i zapewnienia optymalnego leczenia pacjentów z potwierdzonym AF</li> <li>ostateczne rozpoznanie AF u osób, u których na podstawie badań przesiewowych podejrzewa się AF, ustalać jedynie po ocenie przez lekarza zapisu EKG z pojedynczego odprowadzenia o czasie trwania <math>\geq 30</math> s lub 12-odprowadzeniowego EKG i potwierdzeniu AF</li> </ul>	I
<b>Zalecenia dotyczące zintegrowanego postępowania w AF</b>	
Zaleca się rutynowe zbieranie PRO w celu oceny skuteczności leczenia i poprawy opieki nad pacjentem	I
<b>Zalecenia dotyczące zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym w AF</b>	
Do formalnej oceny ryzyka krwawienia opartej na skali oceny ryzyka, należy rozważyć stosowanie skali HAS-BLED, aby wpływać na modyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia oraz zidentyfikować pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia ( $\geq 3$ pkt w skali HAS-BLED) w celu wczesnej i częstszej oceny klinicznej oraz obserwacji	IIa
Zaleca się ponowną okresową ocenę ryzyka udaru mózgu i krwawienia w celu aktualizacji decyzji dotyczących leczenia (np. rozpoczęcie leczenia OAC u pacjentów, którzy nie są już w grupie małego ryzyka udaru) i wpływania na potencjalnie modyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia	I
U pacjentów z AF początkowo obciążonych małym ryzykiem udaru mózgu, pierwszej ponownej oceny ryzyka udaru mózgu należy dokonać po 4–6 mies. od czasu wyjściowej oceny wskaźnika	IIa
Oszacowane ryzyko krwawienia, przy braku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania OAC, nie powinno samo w sobie stanowić podstawy do podejmowania decyzji o stosowaniu OAC w zapobieganiu udarowi mózgu	III
Kliniczna postać AF (tj. rozpoznane po raz pierwszy, napadowe, przetrwałe, długotrwałe przetrwałe, utrwalone) nie powinna warunkować wskazań do stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej	III
<b>Zalecenia dotyczące kardiowersji</b>	
Farmakologiczna kardiowersja AF jest wskazana tylko u pacjentów stabilnych hemodynamicznie, po uwzględnieniu ryzyka zakrzepowo-zatorowego	I
U pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego, zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego lub wydłużonym odstępem QTc ( $>500$ ms) nie należy podejmować prób kardiowersji farmakologicznej, chyba że zostanie uwzględnione ryzyko proarytmii i bradykardii	III
<b>Zalecenia dotyczące kontroli rytmu serca / przezcewnikowej ablacji AF</b>	
<b>Zalecenia ogólne</b>	
Przy podejmowaniu decyzji o przezcewnikowej ablacji AF zaleca się uwzględnienie ryzyka zabiegu i głównych czynników ryzyka nawrotu AF po zabiegu oraz omówienie ich z pacjentem	I
Ponowne zabiegi PVI należy rozważyć u pacjentów z nawrotem AF, pod warunkiem, że objawy pacjenta zmniejszyły się po pierwszym zabiegu PVI	IIa
<b>Przeczcewnikowa ablacja AF po niepowodzeniu leczenia lekami antyarytmicznymi</b>	
Przeczcewnikową ablację AF dla wykonania PVI należy rozważyć w celu kontroli rytmu serca u osób, u których leczenie jednym $\beta$ -adrenolitykiem było nieskuteczne lub którzy nie tolerują takiego leczenia, aby złagodzić objawy nawrotów AF u pacjentów z napadowym i przetrwałym AF	IIa
<b>Leczenie pierwszego rzutu</b>	
Przeczcewnikową ablację AF dla wykonania PVI należy/ można rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu w kontroli rytmu serca, aby złagodzić objawy u wybranych objawowych pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"> <li>epizodami napadowego AF lub</li> <li>przetrwałym AF bez głównych czynników ryzyka nawrotu AF, jako alternatywę dla AAD klasy I lub III, biorąc pod uwagę wybór pacjenta, korzyści i ryzyko</li> </ul>	IIa
	IIb

## Nowe zalecenia, cd.

<b>Metody i technologie</b>	
Można rozważyć wykonywanie dodatkowych ablacji obszarów poza PVI (obszary niskiego napięcia, linie ablacyjne, fragmentowane potencjały, ogniska ektopowe, rotory i inne), ale nie jest to dobrze udowodnione	I Ib
<b>Modyfikacja stylu życia i inne strategie poprawy wyników ablacji</b>	
Ścisła kontrola czynników ryzyka i unikanie czynników wyzwalających są zalecane jako część strategii kontroli rytmu	I
<b>Zalecenia dotyczące prewencji udaru mózgu u pacjentów poddawanych kardiowersji</b>	
Zaleca się, aby stanowczo podkreślić pacjentom znaczenie przestrzegania zaleceń dotyczących stosowania NOAC zarówno przed kardiowersją, jak i po niej	I
U pacjentów z AF trwającym >24 h poddawanych kardiowersji leczenie przeciwkrzepliwe należy kontynuować przez ≥4 tyg., nawet po udanej kardiowersji do rytmu zatokowego (>4 tyg. o długotrwałym OAC decyduje obecność czynników ryzyka udaru mózgu)	IIa
U pacjentów, u których pewne jest, że AF trwa ≤24 h i których cechuje bardzo małe ryzyko udaru mózgu (0 pkt u mężczyzn lub 1 pkt u kobiet w skali CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc) można pominąć 4-tygodniowe leczenie przeciwkrzepliwe po kardiowersji	IIb
<b>Zalecenia dotyczące prewencji udaru mózgu u pacjentów poddawanych przezcewnikowej ablacji AF</b>	
U pacjentów z AF z czynnikami ryzyka udaru mózgu, którzy nie przyjmują OAC przed ablacją, zaleca się, aby przedzabiegowa kontrola ryzyka udaru mózgu obejmowała rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego oraz:	I
• preferowane jest terapeutyczne leczenie OAC trwające przez ≥3 tyg. przed ablacją lub	IIa
• alternatywnie, wykonanie przed ablacją TOE w celu wykluczenia obecności skrzepliny w LA	
U pacjentów poddawanych przezcewnikowej ablacji AF, którzy byli leczeni przeciwkrzepliwie warfaryną, dabigatranem, rywaroksabanem, apiksabanem lub edoksabanem w dawkach terapeutycznych, zaleca się wykonanie zabiegu ablacji bez przerywania OAC	I
<b>Zalecenia dotyczące długoterminowego leczenia antyarytmicznego</b>	
U pacjentów z AF leczonych sotalolem zaleca się ścisłe monitorowanie odstępu QT, stężenia potasu w surowicy, CrCl i innych czynników ryzyka proarytmii	I
U pacjentów z AF leczonych flekainidem w celu długoterminowej kontroli rytmu serca należy rozważyć jednoczesne stosowanie leku blokującego węzeł przedsionkowo-komorowy (jeśli jest tolerowany)	IIa
Można rozważyć stosowanie sotalolu w celu długoterminowej kontroli rytmu serca u pacjentów z prawidłową czynnością LV lub z chorobą niedokrwienną serca, jeśli zapewnione jest ścisłe monitorowanie odstępu QT, stężenia potasu w surowicy, CrCl i innych czynników ryzyka proarytmii	IIb
<b>Zalecenia dotyczące modyfikacji stylu życia i kontroli czynników ryzyka oraz chorób współistniejących u pacjentów z AF</b>	
Zalecana jest identyfikacja i kontrola czynników ryzyka i chorób współistniejących jako integralna część leczenia pacjentów z AF	I
Zaleca się modyfikację niezdrowego stylu życia i ukierunkowane leczenie chorób współistniejących w celu zmniejszenia ładunku AF i nasilenia objawów	I
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zaleca się dodatkowe badania przesiewowe w kierunku AF	I
U pacjentów z OSA należy rozważyć dodatkowe badania przesiewowe w kierunku AF	IIa
<b>Zalecenia dla pacjentów z AF, ACS po PCI lub z CCS</b>	
<b>Zalecenia dla pacjentów z AF i ACS</b>	
U pacjentów z AF i ACS poddawanych niepowikłanej PCI zaleca się wczesne zaprzestanie (≤1 tyg.) stosowania kwasu acetylosalicylowego i kontynuację podwójnej terapii z OAC i inhibitorem P2Y <sub>12</sub> (najlepiej kłopidogrelem) przez ≤12 mies., jeżeli ryzyko zakrzepicy w stencie jest małe lub jeśli obawy dotyczące ryzyka krwawienia przeważają nad obawami dotyczącymi ryzyka wystąpienia zakrzepicy w stencie, niezależnie od rodzaju zastosowanego stentu	I
<b>Zalecenia dla pacjentów z AF i CCS poddawanych PCI</b>	
Po niepowikłanej PCI zaleca się wczesne zaprzestanie (≤1 tyg.) stosowania kwasu acetylosalicylowego i kontynuację podwójnej terapii z OAC i kłopidogrelem ≤6 mies., jeśli ryzyko zakrzepicy w stencie jest małe lub jeśli obawy dotyczące ryzyka krwawienia przeważają nad obawami dotyczącymi ryzyka wystąpienia zakrzepicy w stencie, niezależnie od rodzaju zastosowanego stentu	I
<b>Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku aktywnego krwawienia w trakcie stosowania OAC</b>	
Należy rozważyć zastosowanie koncentratów 4 czynników zespołu protrombiny u pacjentów z AF leczonych VKA, u których wystąpiły ciężkie powikłania krwotoczne	IIa
<b>Zalecenia dotyczące postępowania w AF u kobiet w ciąży</b>	
<b>Postępowanie nagłe</b>	
U kobiet w ciąży z HCM należy rozważyć kardiowersję przetrwałego AF	IIa
Można rozważyć zastosowanie ibutilidu lub flekainidu i.v. do przerywania AF u stabilnych pacjentek bez choroby strukturalnej serca	IIb

## Nowe zalecenia, cd.

Leczenie długoterminowe (leczenie doustne)	
Należy rozważyć zastosowanie flekainidu, propafenonu lub sotalolu w zapobieganiu AF, jeśli leki blokujące węzeł przedsionkowo-komorowy są nieskuteczne	IIa
Należy rozważyć zastosowanie digoksyny lub werapamilu w kontroli częstotliwości rytmu komór, jeżeli $\beta$ -adrenolityki są nieskuteczne	IIa
Zalecenia dotyczące pooperacyjnego AF	
Należy rozważyć długotrwałe leczenie OAC w celu zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów z ryzykiem udaru mózgu z pooperacyjnym AF po operacji niekardiochirurgicznej, biorąc pod uwagę przewidywane korzyści kliniczne netto wynikające z OAC i świadomy wybór pacjenta	IIa
Nie należy rutynowo stosować $\beta$ -adrenolityków w profilaktyce pooperacyjnego AF u pacjentów poddawanych operacjom niekardiochirurgicznym	III
Zalecenia dotyczące różnic płciowych w AF	
Kobietom z objawowym napadowym lub przetrwałym AF należy zapewnić szybki dostęp do terapii kontrolujących rytm serca, w tym do przezcewnikowej ablacji AF, jeśli jest to uzasadnione ze względów medycznych	IIa
Zalecenia dotyczące wskaźników jakości w AF	
Należy rozważyć wprowadzenie przez lekarzy praktyków oraz instytucje narzędzi do pomiaru jakości opieki i określenia możliwości poprawy jakości leczenia oraz wyników leczenia pacjentów z AF	IIa

### a klasa zaleceń

Skróty: AAD – lek antyarytmiczny, ACS – ostry zespół wieńcowy, AF – migotanie przedsionków, CCS – przewlekły zespół wieńcowy, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – skala obejmująca zastoynową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat, cukrzycę, udar mózgu, chorobę naczyń, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską), CrCl – klirens kreatyniny, EKG – elektrokardiogram, HAS-BLED – skala obejmująca nadciśnienie tętnicze, nieprawidłową funkcję wątroby/nerek, udar mózgu, krwawienie w wywiadzie lub tendencję do krwawień, niestabilną wartość międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego, podeszły wiek ( $>65$  lat), stosowane leki/alkohol, HCM – kardiomiopatia przerostowa, i.v. – dożylnie, LA – lewy przedsionek, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy / doustne leczenie przeciwkrzepliwe, OSA – obturacyjny bezdech w czasie snu, PCI – przeszłokórna interwencja wieńcowa, PRO – wynik leczenia zgłaszany przez pacjenta, PVI – izolacja żył płucnych, QTc – skorygowany odstęp QT, TOE – echokardiografia przezprzełykowa, VKA – antagonisty witaminy K

## Zmiany w zaleceniach

Zalecenia dotyczące zintegrowanego postępowania w AF			
2020	Klasa <sup>a</sup>	2016	Klasa <sup>a</sup>
<p>Aby zoptymalizować wspólne podejmowanie decyzji dotyczących rozważanych opcji leczenia AF, zaleca się, aby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>lekarze informowali pacjentów o zaletach/ograniczeniach i korzyściach/ryzyku związanych z rozważanymi opcjami leczenia, oraz</li> <li>omawiać z pacjentami potencjalne obciążenia związane z leczeniem i w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia uwzględniać to, w jaki sposób pacjenci postrzegają te związane z leczeniem obciążenia</li> </ul>	I	Należy rozważyć centralną rolę pacjentów w podejmowaniu decyzji w celu dostosowania postępowania do ich preferencji i poprawy przestrzegania zaleceń dotyczących długoterminowego leczenia	IIa
Zalecenia dotyczące zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym w AF			
Do oceny ryzyka krwawienia zaleca się stosowanie formalnej, standaryzowanej oceny ryzyka krwawienia, opartej na punktacji ryzyka, aby pomóc zidentyfikować niemodyfikowalne i wpływać na modyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia u wszystkich pacjentów z AF, a także zidentyfikować pacjentów potencjalnie dużego ryzyka krwawienia, u których należy zaplanować wcześnie i częstsze oceny kliniczne oraz obserwacje	I	Należy rozważyć posługiwanie się skalami ryzyka krwawienia u pacjentów z AF stosujących OAC w celu wykrywania poddających się modyfikacji czynników ryzyka poważnego krwawienia	IIa
<p>U pacjentów leczonych VKA z niskim odsetkiem czasu, w którym wartości INR utrzymują się w zakresie terapeutycznym (tj. TTR <math>&lt;70\%</math>), zalecane opcje to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zamiana na NOAC, ale należy się upewnić, że pacjenci będą przestrzegać zaleceń i wytrwale stosować leczenie, lub</li> <li>działania mające na celu poprawę TTR (np. edukacja/doradztwo i częstsze kontrole INR)</li> </ul>	I  IIa	<p>U pacjentów z AF, którzy są już leczeni VKA, można rozważyć NOAC, jeżeli TTR nie jest dobrze kontrolowany mimo przestrzegania zaleceń terapeutycznych lub gdy takie są preferencje pacjenta, o ile nie ma przeciwwskazań do stosowania NOAC (np. sztuczna zastawka)</p>	IIb

Zalecenia dotyczące kontroli rytmu serca /przecewnikowej ablacji AF			
Przecewnikowa ablacja AF po niepowodzeniu farmakoterapii			
Przecewnikowa ablacja AF dla wykonania PVI jest zalecana w kontroli rytmu serca u osób, u których zastosowanie leku antyarytmicznego klasy I lub III jest nieskuteczne, lub osób, które go nie tolerują, aby złagodzić objawy nawrotów AF u pacjentów z:	I	Należy rozważyć ablację przecewnikową lub chirurgiczną u pacjentów z objawowym przetrwałym lub długotrwałe 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 ds. leczenia AF	IIa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• napadowym AF lub</li> <li>• przetrwałym AF bez głównych czynników ryzyka nawrotu AF, lub</li> <li>• przetrwałym AF z głównymi czynnikami ryzyka nawrotu AF</li> </ul>			
Leczenie pierwszego rzutu			
Przecewnikowa ablacja AF:	I	Należy rozważyć ablację AF u objawowych pacjentów z AF i HFrEF w celu redukcji objawów i poprawy czynności serca, jeżeli podejrzewa się kardiomiopatię tachyarytmiczną	IIa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• jest zalecana w celu odwrócenia dysfunkcji LV u pacjentów z AF, gdy wysoce prawdopodobna jest kardiomiopatia tachyarytmiczna, niezależnie od występujących objawów</li> <li>• należy ją rozważyć u wybranych pacjentów z AF z HFrEF w celu poprawy przeżycia i zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF</li> </ul>	IIa		
Metody i technologie			
Podczas wszystkich zabiegów przecewnikowej ablacji AF zaleca się pełną izolację elektryczną żył płucnych	I	Celem ablacji przecewnikowej powinna być izolacja żył płucnych za pomocą ablacji prądem o wysokiej częstotliwości lub krioablacji	IIa
Jeśli pacjent ma w wywiadzie AFL zależne od CTI lub jeśli w czasie ablacji AF wywołano typowe AFL, można rozważyć wykonanie ablacji CTI	IIb	Ablację typowego AFL w celu zapobiegania nawrotom trzepotania należy rozważyć jako część zabiegu ablacji AF, jeżeli AFL zostało udokumentowane lub wystąpiło podczas ablacji AF	IIa
Modyfikacja stylu życia i inne strategie poprawy wyników ablacji			
Redukcja masy ciała jest zalecana u otyłych pacjentów z AF, szczególnie tych, którzy są kwalifikowani do ablacji AF	I	U otyłych pacjentów z AF należy rozważyć redukcję masy ciała w połączeniu z leczeniem innych czynników ryzyka w celu zmniejszenia nasilenia i objawów AF	IIa
Zalecenia dotyczące prewencji udaru mózgu u pacjentów poddawanych kardiowersji			
U pacjentów z AF poddawanych kardiowersji zaleca się stosowanie NOAC, które cechuje się co najmniej podobną skutecznością i bezpieczeństwem co warfaryna	I	Leczenie przeciwkrzepliwe za pomocą heparyny lub NOAC należy rozpocząć jak najwcześniej przed każdą kardiowersją AF lub AFL	IIa
Zalecenia dotyczące prewencji udaru mózgu u pacjentów poddawanych przecewnikowej ablacji AF			
Po przecewnikowej ablacji AF zaleca się, aby:	I	Wszyscy pacjenci powinni stosować OAC przez $\geq 8$ tyg. po ablacji przecewnikowej	IIa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie przeciwkrzepliwe warfaryną lub NOAC było kontynuowane przez <math>\geq 2</math> mies. po ablacji; oraz</li> <li>• długotrwała kontynuacja leczenia przeciwkrzepliwego <math>&gt; 2</math> mies. po ablacji opierała się na profilu ryzyka udaru mózgu stwierdzanym u danego pacjenta, a nie na pozornym sukcesie lub niepowodzeniu zabiegu ablacji</li> </ul>			
Zalecenia dotyczące długoterminowego leczenia antyarytmicznego			
Amiodaron jest zalecany w celu długoterminowej kontroli rytmu serca u wszystkich pacjentów z AF, w tym z HFrEF. Jednak ze względu na pozasercowe działania toksyczne, gdy tylko jest to możliwe, w pierwszej kolejności należy rozważyć inne AAD	I	Amiodaron jest skuteczniejszy w zapobieganiu nawrotom AF niż inne AAD, ale pozasercowe działania toksyczne są częste i ich występowanie wzrasta z upływem czasu, dlatego najpierw należy rozważyć inne AAD	IIa
Zalecenia dotyczące modyfikacji stylu życia i kontroli czynników ryzyka oraz chorób współistniejących u pacjentów z AF			
U pacjentów z AF i z nadciśnieniem tętniczym zaleca się dbanie o dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego w celu zmniejszenia ryzyka nawrotów AF oraz ryzyka udaru mózgu i krwawienia	I	U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stosujących leczenie przeciwkrzepliwe należy rozważyć optymalizację kontroli BP w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia	IIa
Należy rozważyć aktywność fizyczną, która pomoże zapobiegać wystąpieniu lub nawrotom AF, z wyjątkiem nadmiernych ćwiczeń wytrzymałościowych, które mogą sprzyjać AF	IIa	Umiarkowana systematyczna aktywność fizyczna jest zalecana w celu zapobiegania AF, natomiast sportowców należy informować, że długotrwałe intensywne uprawianie sportu może sprzyjać AF	I
Można rozważyć optymalne leczenie obturacyjnego bezdechu w czasie snu w celu zmniejszenia częstości występowania AF, progresji AF, nawrotów AF oraz objawów	IIb	Leczenie obturacyjnego bezdechu w czasie snu powinno być optymalizowane w celu ograniczenia występowania nawrotów AF i poprawy wyników leczenia AF	IIa

Zalecenia dotyczące zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z AF po krwawieniu wewnątrzczaszkowym			
U pacjentów z AF z dużym ryzykiem udaru niedokrwiennego mózgu (ponowne) rozpoczęcie OAC, z preferencją dla NOAC w porównaniu do VKA u pacjentów kwalifikujących się do NOAC, należy rozważyć w porozumieniu z neurologiem/ specjalistą leczenia udarów mózgu po:	Ila	Po ICH OAC u pacjentów z AF można rozpocząć ponownie po 4–8 tyg., pod warunkiem, że zastosowano leczenie bądź uzyskano kontrolę przyczyny krwawienia lub odpowiedniego czynnika ryzyka	Iib
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pourazowym ICH</li> <li>• ostrym samoistnym ICH (które obejmuje krwotok podtwardówkowy, podpajęczynówkowy lub śródmózgowy) po dokładnym rozważeniu ryzyka i korzyści</li> </ul>			
Zalecenia dotyczące pooperacyjnego AF			
Można rozważyć długotrwałe OAC w celu zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów z ryzykiem udaru mózgu z pooperacyjnym AF po operacji kardiochirurgicznej, biorąc pod uwagę przewidywane korzyści kliniczne netto wynikające z OAC i świadomy wybór pacjenta	Iib	U pacjentów z AF po operacji kardiochirurgicznej z grupy ryzyka udaru mózgu należy rozważyć długoterminowe OAC, biorąc pod uwagę indywidualne ryzyko udaru i krwawienia	Ila

## a klasa zaleceń

Skróty: AAD – lek antyarytmiczny, AF – migotanie przedsionków, AFL – trzepotanie przedsionków, BP – ciśnienie tętnicze, CTI – cieśń trójdzielno-żylna, HFrEF – niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, ICH – krwawienie wewnątrzczaszkowe, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, LV – lewa komora, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwý niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwý / doustne leczenie przeciwkrzepliwé, PVI – izolacja żył płucnych, TTR – czas, w którym INR utrzymywał się w zakresie terapeutycznym, VKA – antagonisty witaminy K

TABELA 3. Definicja migotania przedsionków

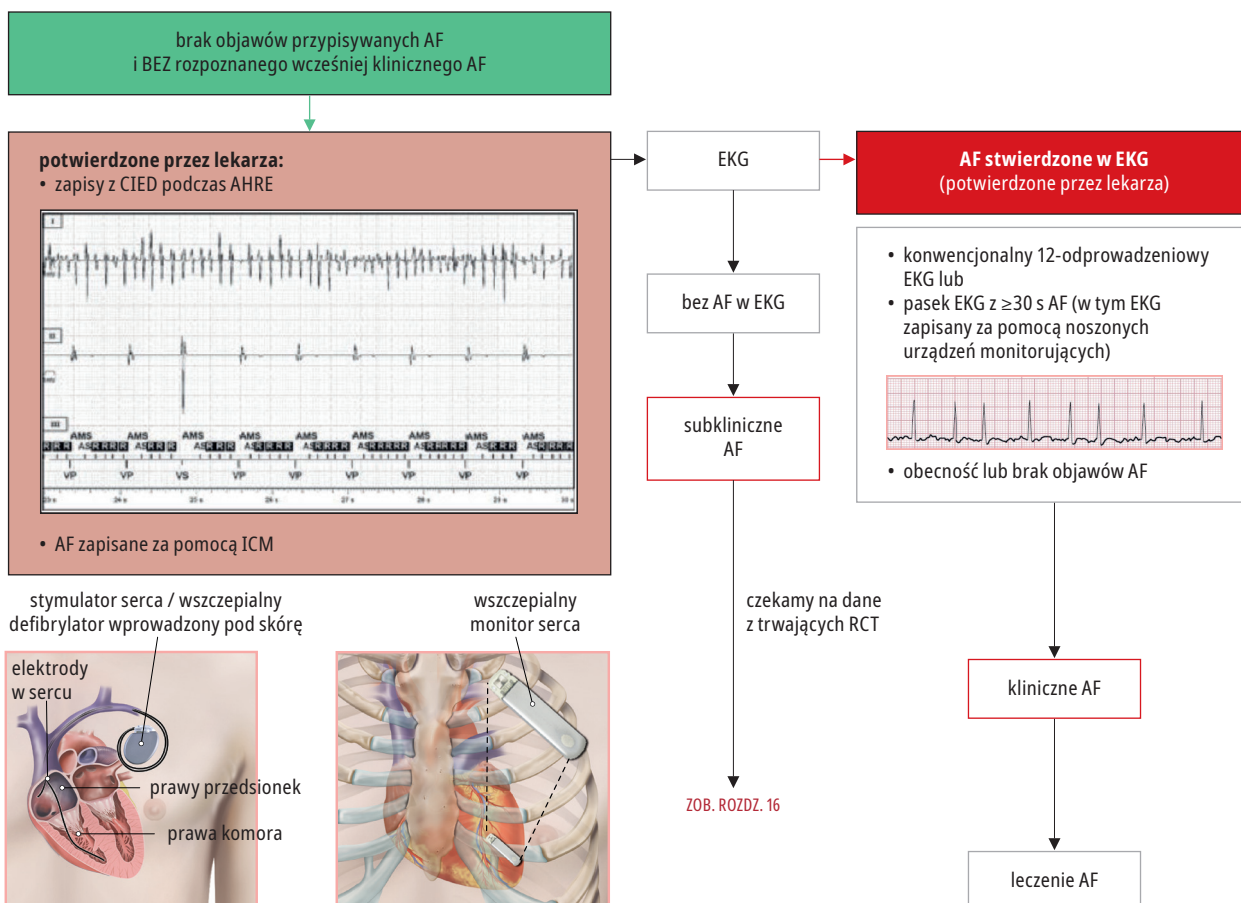
Definicja	
AF	<p>Tachyarytmia nadkomorowa z nieskoordynowaną aktywacją elektryczną przedsionków i w konsekwencji nieskutecznym skurczem przedsionków.</p> <p>Charakterystyka elektrokardiograficzna AF obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieregularne odstępy R-R (gdy przewodzenie przedsionkowo-komorowe nie jest upośledzone)</li> <li>• brak wyraźnych powtarzających się załamków P oraz</li> <li>• nieregularne pobudzenia przedsionków.</li> </ul>
obecnie używane terminy	
kliniczne AF	<p>Objawowe lub bezobjawowe AF, które zostało udokumentowane przy użyciu zapisu EKG z powierzchni ciała.</p> <p>Minimalny czas trwania zapisu EKG z AF wymagany do ustalenia rozpoznania klinicznego AF wynosi <math>\geq 30</math> s lub całkowicie 12-odprowadzeniowy EKG.<sup>1,2</sup></p>
AHRE, subkliniczne AF	<p>Odnosi się do osób bez objawów przypisywanych AF, u których kliniczne AF NIE zostało wcześniej wykryte (to znaczy nie ma zapisu EKG z powierzchni ciała z AF) – zob. również ROZDZIAŁ 3.3.</p> <p><b>AHRE</b> – zdarzenia spełniające zaprogramowane lub określone kryteria AHRE, które są wykrywane przez CIED z elektrodą przedsionkową, umożliwiające automatyczne ciągłe monitorowanie rytmu przedsionków i przechowywanie zapisów. AHRE zarejestrowane przez CIED wymagają oceny wizualnej, ponieważ niektóre AHRE mogą być artefaktami elektrycznymi / zdarzeniami fałszywie dodatnimi.</p> <p><b>Subkliniczne AF</b> obejmuje AHRE potwierdzone jako epizody AF, AFL lub AT lub epizody AF wykryte za pomocą wszczepialnych rejestratorów arytmii lub noszonych urządzeń monitorujących, a także potwierdzone poprzez ocenę wizualną elektrogramy wewnątrzsercowe lub rytm zapisany za pomocą EKG.</p>

Zaprogramowane w urządzeniach kryterium częstości dla AHRE wynosi  $\geq 175$  bpm, nie ma natomiast określonego limitu częstości dla subklinicznego AF.

Kryterium czasu trwania AHRE jest zwykle ustalane na  $\geq 5$  min (głównie w celu zmniejszenia liczby artefaktów), podczas gdy w badaniach nad związkiem subklinicznego AF z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi opisywano szeroki zakres punktów odcięcia dla czasu trwania subklinicznego AF (od 10–20 s do  $>24$  h). Podany czas trwania odnosi się do najdłuższego pojedynczego epizodu lub, częściej, do całkowitego czasu trwania AHRE/ subklinicznego AF w określonym okresie monitorowania.

Chociaż terminy AHRE i subkliniczne AF nie są do końca identyczne, często są używane zamiennie (w tym dokumencie ze względów praktycznych używany będzie połączony termin AHRE/subkliniczne AF).<sup>3-5</sup> Mając na uwadze, że duża liczba wysokiej jakości danych naukowych z randomizowanych badań klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z AF dotyczy wyłącznie klinicznego AF (to znaczy udokumentowanie AF przy użyciu EKG było obowiązkowym kryterium włączenia do tych RCT), brak jest danych na temat optymalnego leczenia AHRE i subklinicznego AF. Z tego powodu, dopóki nie będą dostępne wyniki kilku trwających obecnie RCT poświęconych postępowaniu w AHRE i subklinicznym AF, AF jest obecnie określane jako kliniczne lub AHRE/subkliniczne AF.

Skróty: AF – migotanie przedsionków, AFL – trzepotanie przedsionków, AHRE – epizod szybkich rytmów przedsionkowych, AT – częstoskurcz przedsionkowy, bpm – uderzenia na minutę, CIED – elektroniczne wszczepialne urządzenie kardiologiczne, EKG – elektrokardiogram, RCT – badanie kliniczne z randomizacją



**RYCINA 1.** Rozpoznawanie AHRE/subklinicznego AF. CIED z elektrodami przedsionkowymi mogą monitorować rytm przedsionkowy i przechowywać zapisy. ICM nie mają elektrod wewnątrzsercowych, ale stale monitorują aktywność elektryczną serca, rejestrując i analizując jednodoprowadzeniowy bipolarny powierzchniowy zapis EKG w oparciu o określony algorytm. Obraz na dole po lewej: stymulator z elektrodą w prawym przedsionku i elektrodą komorową w koniuszku prawej komory. Oprócz stymulacji w obu miejscach elektrody te mogą wyczuwać aktywność w odpowiedniej jamie serca. Urządzenie może również wykrywać wyjściowo zaprogramowane incydenty, takie jak AHRE. Obraz na dole po prawej: podskórny ICM: urządzenia te nie mają odprowadzeń wewnątrzsercowych i zasadniczo rejestrują pojedynczy, bipolarny, powierzchniowy zapis EKG, mają wbudowane algorytmy wykrywania AHRE lub AF

Skróty: AF – migotanie przedsionków, AHRE – epizod szybkich rytmów przedsionkowych, CIED – elektroniczne wszczepialne urządzenie kardiologiczne, EKG – elektrokardiogram, ICM – wszczepialny monitor serca, RCT – badanie kliniczne z randomizacją

#### Zalecenia dotyczące rozpoznawania migotania przedsionków

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Do rozpoznania AF wymagane jest udokumentowanie jego obecności w postaci zapisu EKG.	I	B
• Rozpoznanie klinicznego AF opiera się na standardowym 12-odprowadzeniowym zapisie EKG lub zapisie EKG z pojedynczego odprowadzenia o czasie trwania $\geq 30$ s pokazującym rytm serca bez widocznych powtarzających się załamek P oraz nieregularne odstępy RR (gdy przewodzenie przedsionkowo-komorowe jest prawidłowe) <sup>6</sup>		

<sup>a</sup> klasa zaleceń

<sup>b</sup> poziom wiarygodności danych

Skróty: AF – migotanie przedsionków, EKG – elektrokardiogram

wykrycia AHRE/subklinicznego AF za pomocą standardowego powierzchniowego zapisu EKG jest mniejsze.<sup>7</sup>

W przypadku wykrycia AHRE/subklinicznego AF przez urządzenia wszczepiane/noszone

urządzenia monitorujące zapisy EKG są zalecane celem wykluczenia artefaktów lub innych przyczyn niewłaściwego rozpoznania.<sup>8,9</sup>

#### 4. Epidemiologia

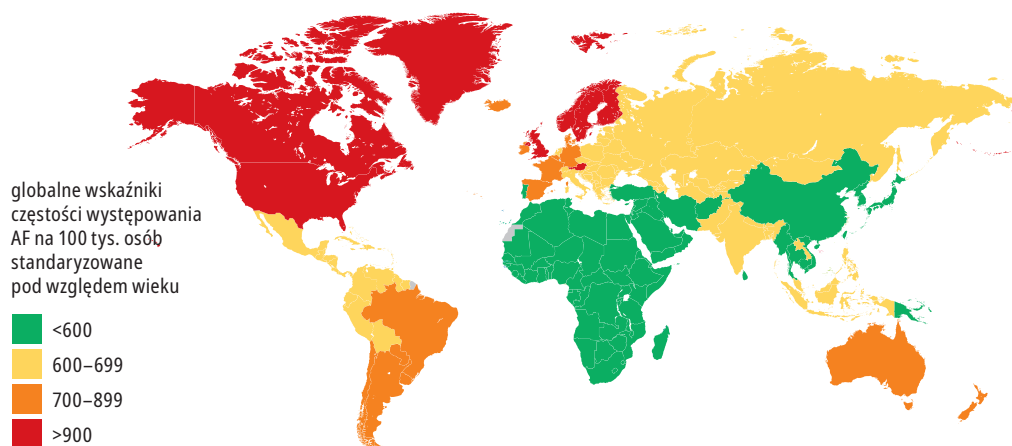
AF stanowi najczęstszą utrwaloną arytmie serca u dorosłych na całym świecie<sup>10</sup> (RYCINA 2, panel górny). AF wiąże się z dużą chorobowością i śmiertelnością, co stanowi znaczące obciążenie dla pacjentów, zdrowia publicznego i systemu ochrony zdrowia (RYCINA 2, dolny panel; zob. też ROZDZIAŁ 1 w SUPLEMENCIE).

Obecnie szacuje się, że częstość występowania AF u dorosłych wynosi od 2% do 4%,<sup>10</sup> przy czym spodziewany jest 2,3-krotny wzrost<sup>11</sup> częstości występowania AF<sup>12,13</sup> z powodu wydłużającej się długości życia w populacji ogólnej i coraz częstszego poszukiwania nierozpoznanych dotychczas przypadków AF.<sup>15</sup>

Starzenie się jest głównym czynnikiem ryzyka AF, ale zwiększające się obciążenie innymi chorobami współistniejącymi, takimi jak nad-

## ROZPOWSZECHNIENIE MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW NA ŚWIECIE

(w 2016 r. AF/AFL stwierdzano u 43,6 mln osób na świecie)



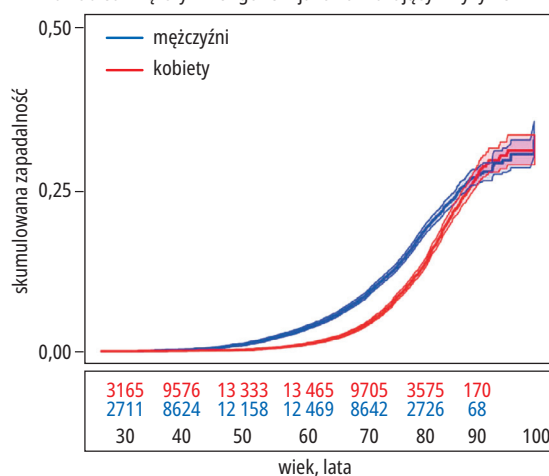
### RYZIKO WYSTĄPIENIA AF W CIĄGU CAŁEGO ŻYCIA 1 na 3 osoby



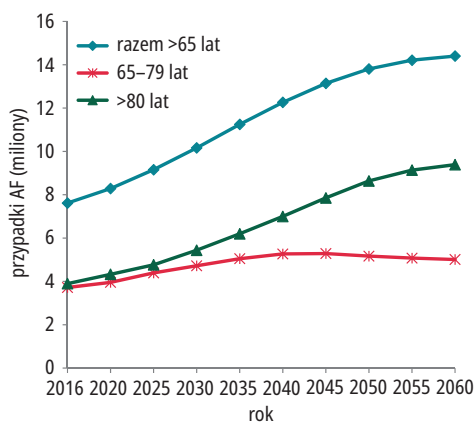
wśród osób pochodzenia europejskiego w wieku 55 lat  
37,0% (34,3%–39,6%)

### AF występuje częściej u mężczyzn

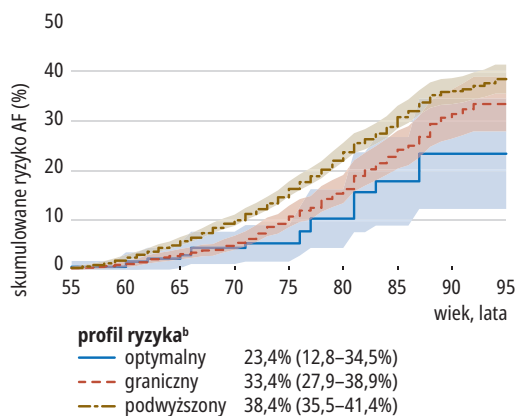
krzywe skumulowanej częstości występowania i 95% CI dla AF u kobiet i mężczyzn ze zgonem jako konkurującym ryzykiem



### prognozowany wzrost częstości występowania AF wśród osób starszych w UE w latach 2016–2060



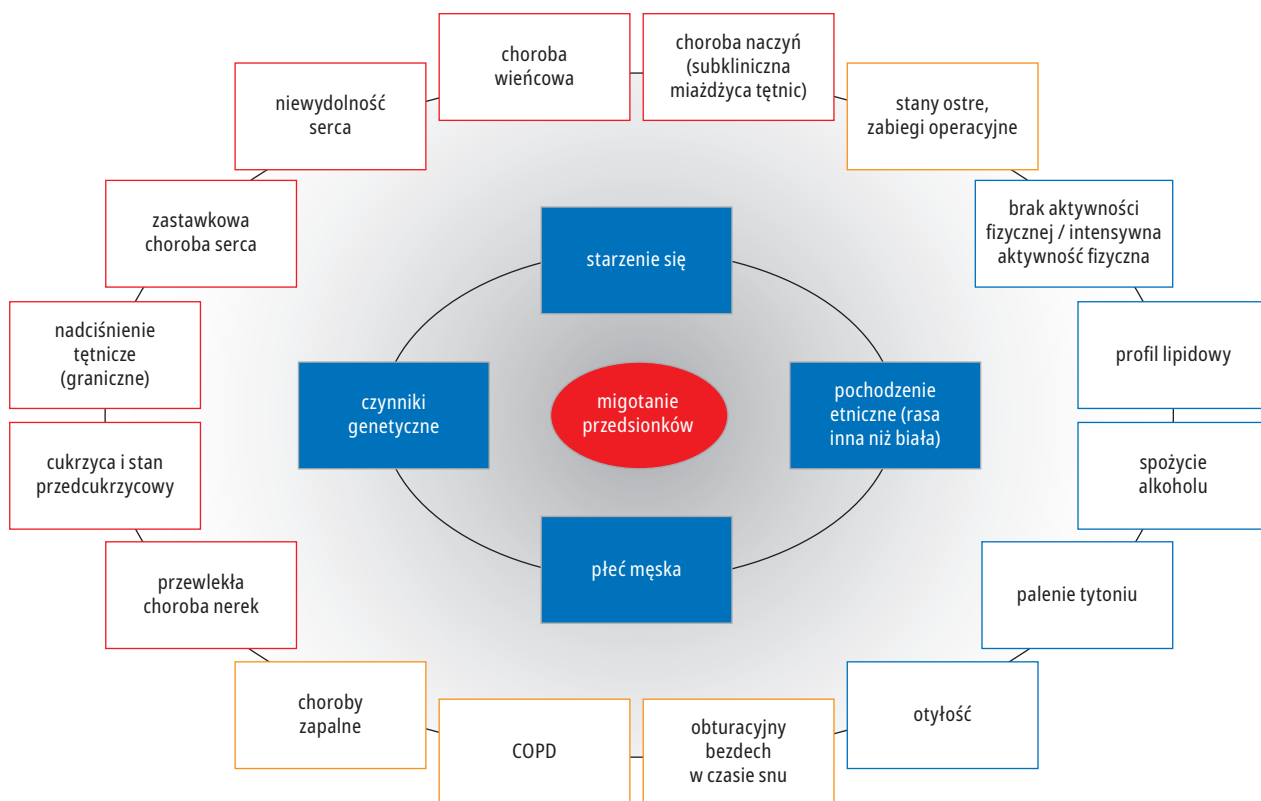
### ryzyko wystąpienia AF w ciągu całego życia zwiększa się wraz ze wzrostem obciążenia czynnikami ryzyka<sup>a</sup>



**RYCINA 2.** Epidemiologia AF: częstość występowania (panel górny)<sup>10-20</sup> oraz ryzyko wystąpienia w ciągu całego życia i przewidywany wzrost zachorowalności i chorobowości (panel dolny)<sup>21-34</sup>

- a** palenie tytoniu, spożycie alkoholu, wskaźnik masy ciała, BP, cukrzyca (typ 1 lub 2) oraz zawał serca lub niewydolność serca w wywiadzie  
**b** profil ryzyka: optymalny – czynniki ryzyka są nieobecne lub mieszczą się w prawidłowym zakresie; graniczny – brak podwyższonych czynników ryzyka, ale >1 graniczny czynnik ryzyka; podwyższony – >1 podwyższony czynnik ryzyka

Skróty: AF – migotanie przedsionków, AFL – trzepotanie przedsionków, BP – ciśnienie tętnicze, CI – przedział ufności, UE – Unia Europejska



**RYCINA 3.** Podsumowanie czynników ryzyka wystąpienia AF<sup>10,22,33,35-72</sup> (pełna lista znajduje się w TABELI UZUPEŁNIAJĄCEJ 1)

Skróty: AF – migotanie przedsionków, COPD – przewlekła obturacyjna choroba płuc

ciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca (HF), choroba wieńcowa (CAD),<sup>21</sup> przewlekła choroba nerek (CKD), otyłość i obturacyjny bezdech w czasie snu (OSA), jest również niezwykle ważne.<sup>22-26</sup> Modyfikowalne czynniki ryzyka w dużym stopniu przyczyniają się do rozwoju i progresji AF<sup>27,28</sup> (RYCINA 3). Skorygowane względem wieku zapadalność, chorobowość oraz ryzyko wystąpienia AF w ciągu całego życia są mniejsze u kobiet w porównaniu z mężczyznami oraz w grupach osób rasy innej niż biała w porównaniu z rasą białą.<sup>10,14-20</sup> Wcześniej szacowano, że ryzyko wystąpienia AF w ciągu całego życia u osoby w wieku 55 lat wynosi 1 na 4 osoby.<sup>29,30</sup> Niedawno zostało ono skorygowane do 1 na 3 osoby w przypadku osób pochodzenia europejskiego.<sup>31,32</sup> Ryzyko wystąpienia AF w ciągu całego życia zależy od wieku, czynników genetycznych i (sub)klinicznych.<sup>10,33,34</sup> Obserwowany wpływ obciążenia klinicznymi czynnikami ryzyka / wieloma chorobami współistniejącymi na ryzyko AF (RYCINA 3, dolny panel)<sup>31</sup> sugeruje, że wczesna interwencja i kontrola modyfikowalnych czynników ryzyka mogą zmniejszyć częstość występowania AF.

#### 4.1. Przewidywanie wystąpienia migotania przedsionków

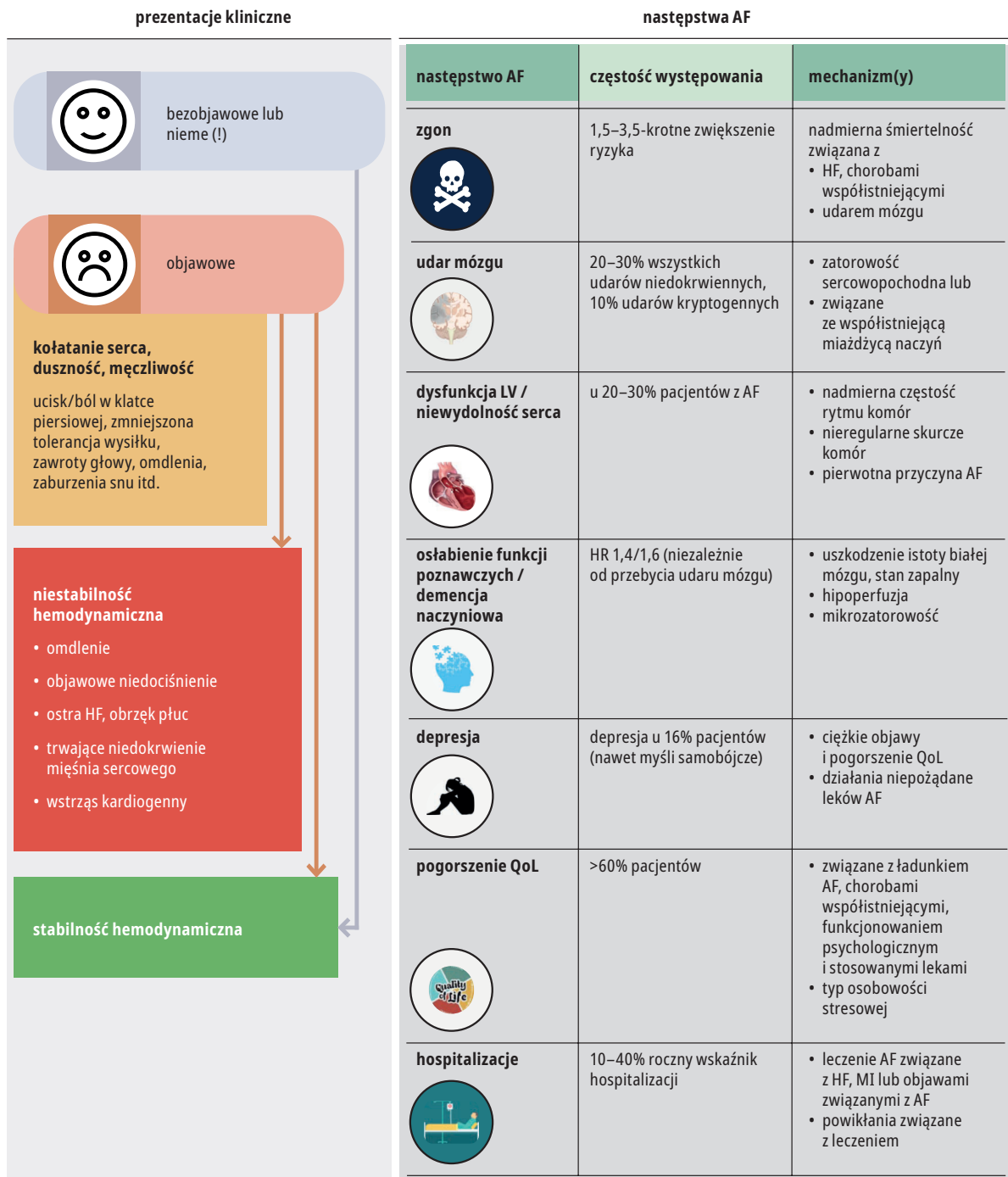
Identyfikacja w społeczeństwie osób obciążonych większym ryzykiem zachorowania na AF może ułatwić ukierunkowanie interwencji profilaktycznych i programów przesiewowych mających na celu wczesne wykrywanie AF, na przykład w podgrupach dużego ryzyka, takich jak pacjenci po udarze mózgu.<sup>73</sup> Zaproponowano różne skale predykcyjne dla stwierdzonego po raz pierwszy AF (TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 2), ale żadna z nich nie była szeroko stosowana w praktyce klinicznej.

#### 4.2. Patofizjologia migotania przedsionków

Złożoną wzajemną zależność pomiędzy czynnikami wyzwalającymi, podtrzymującymi oraz powstawaniem podłoża arytmii, ostatecznie prowadzącą do wystąpienia AF, przedstawiono na RYCINIE UZUPEŁNIAJĄCEJ 1.

#### 5. Cechy kliniczne migotania przedsionków

Obraz kliniczny AF oraz zdarzeń związanych z AF przedstawiono na RYCINIE 4 (zob. także ROZDZIAŁ 2 w SUPLEMENCIE i RAMKA UZUPEŁNIAJĄCA 1).



#### RYCINA 4. Prezentacje kliniczne AF oraz następstwa AF<sup>10,31,74-140</sup>

U pacjentów z AF mogą wystąpić różne objawy,<sup>92,108,109,128,131</sup> ale 50–87% z nich początkowo nie ma żadnych objawów,<sup>75,82,88,111,117,120,125,127</sup> co może się wiązać z mniej korzystnym rokowaniem.<sup>79,82,87,88,117,119,127,134,139</sup> Objawy AF występującego po raz pierwszy są słabiej zbadane,<sup>92,105,108,109,127</sup> mogą się zmienić w trakcie leczenia,<sup>119</sup> a nawroty AF są często bezobjawowe.<sup>113</sup>

**Udar mózgu / zator obwodowy:** roczne ryzyko udaru mózgu związanego z AF u pacjentów z AF zależy od chorób współistniejących.<sup>78,84,85,91,106,112</sup> Udary sercowo-zatorowe związane z AF są zwykle ciężkie, nawracające, często śmiertelne lub wiążą się z trwałą niepełnosprawnością.<sup>10,83,115</sup> W rejestrze populacyjnym pacjenci z AF występującym po raz pierwszy mieli również zwiększone wskaźniki zatorowości systemowej.<sup>89</sup>

**Dysfunkcja lewej komory (LV) i HF:** liczne związane z AF mechanizmy/przemiany w mięśniu sercowym mogą prowadzić do dysfunkcji LV i HF,<sup>102,138</sup> co skutkuje dużą częstością występowania i zapadalnością na HF wśród pacjentów z AF. Ze względu na wspólne czynniki ryzyka, AF i HF często współistnieją lub mogą się wzajemnie przyspieszać/zaostriżyć, co powoduje istotnie większą śmiertelność niż w przypadku obu tych chorób oddzielnie.<sup>140</sup>

**Hospitalizacje:** ~30% pacjentów z AF jest hospitalizowanych co najmniej 1/rok, a 10% ≥2/rok,<sup>89,110,129</sup> i są oni obciążeni 2-krotnie większym prawdopodobieństwem hospitalizacji niż osoby bez AF dobrane pod względem wieku i płci (odpowiednio 37,5% vs 17,5%).<sup>98</sup> W ogólnokrajowej kohorcie AF było główną przyczyną przyjęć do szpitala u 14% hospitalizowanych pacjentów, ale śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosiła <1%.<sup>101</sup> Najczęstszymi przyczynami hospitalizacji chorych z AF były zaburzenia sercowo-naczyniowe (49%), przyczyny pozasercowe (43%) i krwawienia (8%).<sup>129</sup>

**Jakość życia (QoL) i stan funkcjonalny:** >60% pacjentów z AF ma znacząco upośledzoną QoL/tolerancję wysiłku,<sup>81,88,136</sup> ale tylko 17% ma objawy powodujące niepełnosprawność.<sup>88</sup> QoL jest istotnie gorsza u kobiet,<sup>81,107,114,124</sup> młodych osób i pacjentów z chorobami współistniejącymi.<sup>118</sup> Nasilenie AF<sup>100</sup> może również wpływać

na QoL, ale tylko funkcjonowanie psychologiczne konsekwentnie przewidywało objawy i QoL.<sup>136</sup> U pacjentów z AF częściej występowały zaburzenia lękowe,<sup>126</sup> osoby te miały bardziej nasilone objawy depresyjne,<sup>123</sup> a pacjenci z typem osobowości stresowej (typ D) gorszą QoL.<sup>103</sup> Kluczowe objawy i czynniki wpływające na QoL są ważne dla określenia optymalnego leczenia AF. Istotne jest również, aby potwierdzić, że objawy są związane z AF lub – jeśli nie występują – wykluczyć podświadome przystosowanie do życia z nieoptymalną wydolnością fizyczną, pytając pacjentów o duszność lub męczliwość podczas wysiłku i rejestrując możliwą poprawę objawową po kardiowersji.

**Zaburzenia funkcji poznawczych/otępienie:** AF może prowadzić do zaburzeń funkcji poznawczych, od łagodnych dysfunkcji do otępienia<sup>97,104,141</sup> poprzez jawne klinicznie lub nieme udary mózgu lub niedostatecznie poznane patomechanizmy niezależne od udarów.<sup>94,96,97,122</sup> Badania za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) wykazały, że AF wiąże się z >2-krotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa wystąpienia niemego niedokrwienia mózgu.<sup>90,121,142</sup> Dostępne dane na ten temat podsumowano w opublikowanym niedawno konsensusie ekspertów.<sup>86</sup>

**Śmiertelność:** AF jest niezależnie związane z 2-krotnym zwiększeniem ryzyka śmiertelności całkowitej u kobiet i 1,5-krotnym zwiększeniem tego ryzyka u mężczyzn<sup>77,80,130,137</sup> przy ogólnym 3,5-krotnym zwiększeniu ryzyka zgonu.<sup>31</sup> Jednak mechanistyczne wyjaśnienie tego związku jest wielopłaszczyznowe, a ważną rolę odgrywają choroby współistniejące.<sup>95</sup> W opublikowanym niedawno badaniu najczęstszymi przyczynami zgonów wśród pacjentów z AF były: HF (14,5%), nowotwory złośliwe (23,1%) i zakażenia/sepsa (17,3%), podczas gdy śmiertelność związana z udarem wynosiła tylko 6,5%.<sup>76</sup> Te i inne najnowsze dane wskazują, że oprócz przeciwwkrzepliwego leczenia HF należy aktywnie leczyć choroby współistniejące w celu zmniejszenia śmiertelności związanej z AF.<sup>77,93,116,133</sup>

Skróty: AF – migotanie przedsionków, HF – niewydolność serca, HR – hazard względny, LV – lewa komora, MI – zawał serca, QoL – jakość życia

## 6. Podtypy, ładunek i progresja migotania przedsionków

### 6.1. Klasyfikacja migotania przedsionków

Zaproponowano różne klasyfikacje AF, ale tradycyjnie wyróżnia się 5 postaci AF w oparciu o prezentację kliniczną, czas trwania i spontaniczne zakończenie epizodów AF (TABELA 4).<sup>143</sup>

U pacjentów, u których występują epizody zarówno napadowego, jak i przetrwałego AF, w rozpoznaniu należy ustalić postać, która występuje częściej. Jednakże klinicznie określona postać AF nie odpowiada nasileniu AF określanemu poprzez długookresowe monitorowanie EKG.<sup>144-146</sup>

Inne klasyfikacje AF odzwierciedlają obecność objawów (bezobjawowe AF rozpoznaje się na podstawie odpowiedniego 12-odprowadzeniowego EKG lub paska rytmu u bezobjawowych pacjentów) lub przyczynę AF (np. pooperacyjne AF, zob. ROZDZIAŁ 11.19). Klasyfikowanie AF na podstawie czynników prowadzących do wystąpienia arytmii może dostarczyć informacji na temat postępowania, ale brakuje dowodów na poparcie zastosowania takiej klasyfikacji w praktyce klinicznej (TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 3). W TABELI 4 wymieniono terminy, których nie należy już stosować do opisu AF.

Zalecenia dotyczące leczenia AF nie opierają się na charakterystyce czasowej AF, z wyjątkiem przywracania rytmu zatokowego.<sup>143,149,150</sup> Jest bardzo mało prawdopodobne, aby zaproponowano prostą, ale kompleksową klasyfikację AF, biorąc pod uwagę wielość czynników istotnych w wyborze postępowania, postęp w monitorowaniu AF, mnogość narzędzi do oceny ryzyka, ewoluujące metody leczenia i złożoność samego AF. Rzeczywiście, niedawno zaproponowano zmianę paradygmatu od klasyfikacji w kierunku kompleksowej charakterystyki AF, odnoszącej się do określonych dziedzin z implikacjami terapeutycznymi i prognostycznymi.<sup>151</sup> Taki schemat usprawniłby ocenę pacjentów z AF na każdym poziomie opieki zdrowotnej, ułatwiając w ten sposób komunikację między lekarzami, podej-

mowanie decyzji dotyczących leczenia i optymalne postępowanie z pacjentami z AF, i powinien stać się standardem w praktyce klinicznej przy opisywaniu przypadków AF.

Zaproponowany schemat 4S-AF (ryzyko udaru mózgu – *Stroke risk*, nasilenie objawów – *Symptom severity*, stopień obciążenia AF (ładunek AF) – *Severity of AF burden*, zaawansowanie podłoża arytmii – *Substrate severity*) obejmuje 4 domeny związane z AF (RYCINA 5).<sup>151</sup> Obecnie stosowane narzędzia/klasyfikacje oceny odnoszące się do określonych dziedzin (np. oceny ryzyka udaru, oceny objawów, czynników klinicznych, metod obrazowania itd.) można łatwo dopasować, ale schemat 4S-AF ma duży potencjał w odniesieniu do przyszłych udoskonaleń, opartych na postępach technologicznych, a najodpowiedniejsze opisy kluczowych domen AF nie zostały jeszcze zdefiniowane. Ze względu na opisy kluczowych domen AF zawarte w schemacie 4S-AF kompleksowa charakterystyka pacjentów z AF przy użyciu schematu 4S-AF może również dostarczyć informacji prognostycznych, ale użyteczność kliniczna i wartość prognostyczna tego schematu wymaga szerokiej walidacji w różnych grupach pacjentów i w różnych sytuacjach klinicznych.

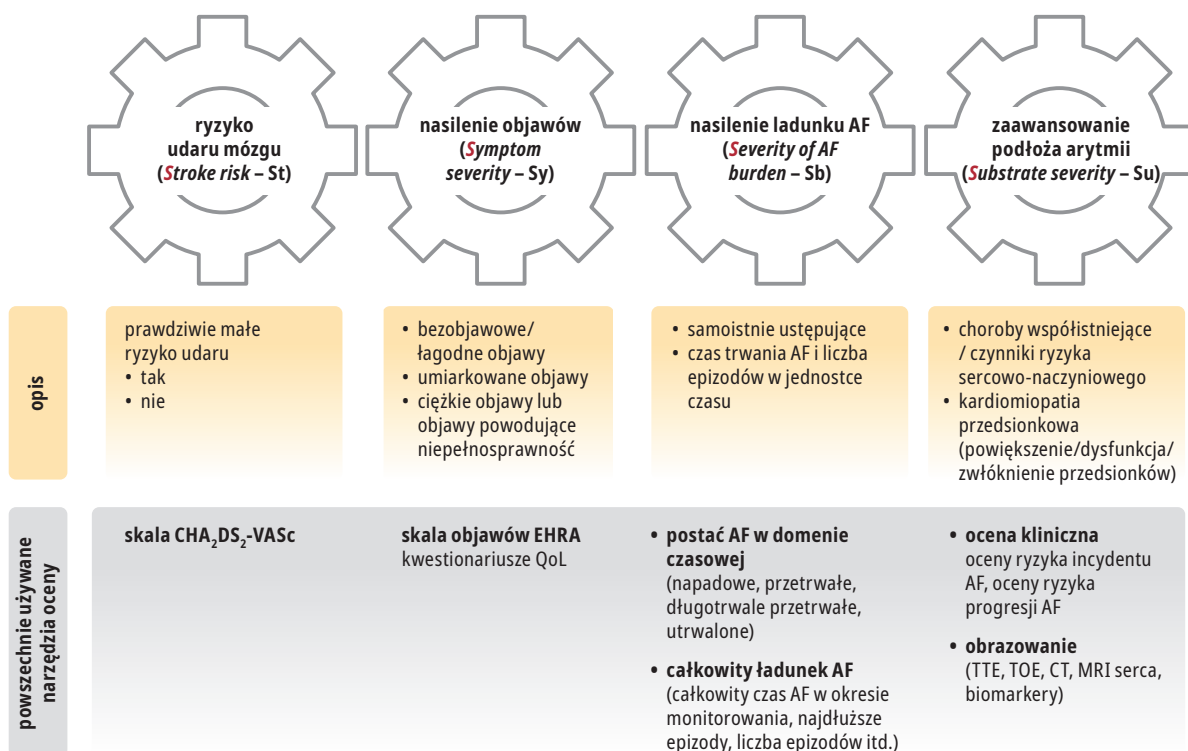
### 6.2. Definicja i ocena ładunku migotania przedsionków

Termin „ładunek” odnosi się do różnych aspektów AF (np. epidemiologicznych, ekonomicznych).<sup>144</sup> W odniesieniu do ciągłego monitorowania przy użyciu urządzeń „ładunek AF” jest obecnie definiowany jako całkowity czas trwania AHRE/subklinicznego AF w określonym czasie monitorowania (np. 24 h). Przy określaniu ładunku AF należy uwzględnić zarówno czas trwania AF, jak i czas monitorowania (w większości badań podawano maksymalny czas trwania AF w ciągu 24 h), ale optymalne mierniki nie zostały jeszcze zdefiniowane.<sup>152</sup> Termin „ładunek AF” różni się od „obciążenia AF”, ten drugi odnosi się do konsekwencji AF.

**TABELA 4.** Klasyfikacja migotania przedsionków

Postać AF	Definicja
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, które ustępuje samoistnie lub w wyniku interwencji w ciągu 7 dni od początku wystąpienia
przetrwale	AF utrzymujące się nieprzerwanie przez >7 dni, w tym epizody przerwane kardiowersją (farmakologiczną lub elektryczną) po ≥7 dniach
długotrwale przetrwale	AF trwające ciągle przez >12 mies., gdy podjęto decyzję o wyborze strategii kontroli rytmu serca
utrwalone	AF, które zostało zaakceptowane przez pacjenta i lekarza, i nie będą podejmowane dalsze próby przywrócenia/utrzymania rytmu zatokowego. Utrwalone AF reprezentuje raczej terapeutyczną postawę pacjenta i lekarza niż nieodłączną patofizjologiczną cechę AF i termin ten nie powinien być używany w kontekście strategii kontroli rytmu serca przy użyciu leków antyarytmicznych lub ablacji AF. W przypadku przyjęcia strategii kontroli rytmu serca należy zmienić klasyfikację arytmii na „długotrwale przetrwale AF”
<b>Terminologia, której nie należy używać</b>	
samotne AF	Pojęcie historyczne. Rosnąca wiedza na temat patofizjologii AF pokazuje, że u każdego pacjenta występuje jakaś przyczyna. W związku z tym termin ten może być potencjalnie mylący i nie należy go używać <sup>147</sup>
zastawkowe/niezastawkowe AF	Termin ten odróżnia pacjentów z umiarkowanym/ciężkim zwężeniem zastawki mitralnej i tych z mechaniczną protezą zastawki(-ek) serca od innych pacjentów z AF, ale może być mylący <sup>148</sup> i nie powinien być stosowany
przewlekłe AF	Ma różnorodne definicje i nie powinien być stosowany do opisu populacji pacjentów z AF

Skróty: AF – migotanie przedsionków



**RYCINA 5.** Schemat 4S-AF jako przykład standaryzowanej charakterystyki AF<sup>151</sup>

Skróty: AF – migotanie przedsionków, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC – skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 lat, cukrzycę, udar mózgu, chorobę naczyń, wiek 65–74 lat, płeć (żeńską), CT – tomografia komputerowa, EHRA – European Heart Rhythm Association, MRI – rezonans magnetyczny, QoL – jakość życia, TOE – echokardiografia przezprzełykową, TTE – echokardiografia przezklatkową

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U wszystkich pacjentów z AF należy rozważyć standaryzowaną charakterystykę AF, która obejmuje kliniczną ocenę ryzyka udaru mózgu, obecności i nasilenia objawów, ładunek AF i ocenę podłoża arytmii. Ma ona na celu usprawnienie oceny pacjentów z AF na różnych poziomach opieki zdrowotnej, podejmowanie świadomych decyzji dotyczących leczenia i ułatwienie optymalnego postępowania z pacjentami z AF <sup>151</sup>	IIa	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: AF – migotanie przedsionków

Ładunek klinicznego AF jest rutynowo określany na podstawie czasu trwania AF<sup>146</sup> (TABELA 4) i przerywanego monitorowania EKG,<sup>153</sup> przy czym żadne z nich nie koreluje właściwie z długo-okresowym monitorowaniem EKG.

Związek ładunku klinicznego AF z określonymi punktami końcowymi nie został jeszcze właściwie scharakteryzowany,<sup>154</sup> ale może się wiązać z większym ryzykiem wystąpienia incydentu HF<sup>155</sup> i większą śmiertelnością całkowitą,<sup>156</sup> podczas gdy związek z jakością życia (QoL) jest złożony, brakuje natomiast danych na temat korelacji z zaburzeniami funkcji poznawczych/otępieniem.<sup>86</sup> Dane pochodzące z opublikowanego niedawno badania klinicznego z randomizacją (RCT) konsekwentnie wykazały istotnie mniejsze rezydualne ryzyko zakrzepowo-zatorowe wśród pacjentów leczonych lekami przeciwkrzepliwymi z napadowym AF w porównaniu z pacjentami z przetrwałym AF,<sup>156-159</sup> podczas gdy dane z wcześniejszych badań klinicznych<sup>160</sup> oraz dane z badań obserwacyjnych<sup>161,162</sup> są sprzeczne. Wśród pacjentów nieleczonych przeciwkrzepliwie ryzyko udaru mózgu było mniejsze w grupie z napadowym AF niż w grupie osób z AF innym niż napadowe,<sup>156</sup> a większy całkowity ładunek AF (ale nie najdłuższy epizod AF) był niezależnie związany z większą częstością incydentów zakrzepowo-zatorowych.<sup>163</sup> Kliniczny ładunek AF może wpływać na skuteczność terapii kontrolującej rytm serca.<sup>164,165</sup> Występowanie AF trwającego >6 h/tydz. (zwłaszcza przy progresji do >24 h/tydz.) wiązało się ze zwiększoną śmiertelnością, zwłaszcza u kobiet.<sup>166</sup>

Dostępne dowody na związek ładunku AF z wynikami leczenia AF są niewystarczające do wdrożenia terapii i nie powinny być głównym czynnikiem przy podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia. Kompleksowe postępowanie w przypadku modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego / chorób współistniejących zmniejsza obciążenie AF (ROZDZIAŁ 10.3).

### 6.3. Progresja migotania przedsionków

Przejście od napadowego do nienapadowego AF (lub z subklinicznego do jawnego klinicznie AF)<sup>154,167-169</sup> często charakteryzuje się postępują-

cą przebudową strukturalną przedsionków lub nasileniem kardiomiopatii przedsionkowej.<sup>170,171</sup>

Ocena progresji AF jest zależna od czasu trwania monitorowania rytmu serca i podłoża arytmii.<sup>172,173</sup> Raportowane wskaźniki rocznej progresji napadowego AF wahają się od <1% do 15% (nawet do 27–36% w badaniach z obserwacją trwającą ≥10 lat).<sup>169,174</sup> Czynniki ryzyka progresji AF obejmują wiek, HF, nadciśnienie tętnicze, CKD, przewlekłe choroby płuc, cukrzycę, przebyty udar mózgu oraz wielkość lewego przedsionka (LA),<sup>167</sup> natomiast dodana wartość predykcyjna biomarkerów nie jest obecnie dobrze określona. Starszy wiek jest związany z utrwalonym AF,<sup>82,117,154</sup> ale różne czynniki wyzwalające mogą odgrywać ważną rolę w odmiennej progresji AF w zależności od ich wpływu na remodeling podłoża arytmii.<sup>171</sup> Progresja do przetrwałego/utrwalonego AF jest związana z niekorzystnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, hospitalizacjami i zgonem,<sup>166</sup> ale nie jest jasne, czy progresja AF stanowi wyznacznik niekorzystnego rokowania, czy raczej jest markerem postępującej choroby podstawowej / podłoża arytmii.<sup>175,176</sup> Rzeczywisty wpływ różnych interwencji terapeutycznych na różnych etapach choroby na progresję AF i powiązane punkty końcowe jest również gorzej zdefiniowany.

### 6.4. Kardiomiopatia przedsionkowa: definicja, klasyfikacja, implikacje kliniczne i postępowanie diagnostyczne

Istotny postęp w zrozumieniu mechanizmów i trombogenności AF zmusza do ponownego rozważenia roli kardiomiopatii przedsionkowej (tj. zmian strukturalnych, architektonicznych, funkcji skurczowej lub zaburzeń elektrofizjologicznych przedsionków z potencjalnie istotnymi manifestacjami klinicznymi).<sup>170</sup>

Klasyfikacja kliniczna kardiomiopatii przedsionkowej powinna bazować na strukturze przedsionków, morfologii, czynności elektrycznej i mechanicznej, a rozpoznanie można oprzeć na łatwo dostępnych parametrach (np. etiologia, stan prozakrzepowy<sup>177</sup> i nieprawidłowa objętość/funkcja LA).<sup>178</sup> Przebudowa przedsionków ma wpływ na główne zagadnienia kliniczne związane z AF (tj. zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym i progresji AF); co waż-

**TABELA 5.** Czułość i swoistość różnych narzędzi przesiewowych dla rozpoznania migotania przedsionków z uwzględnieniem 12-odprowadzeniowego EKG jako złotego standardu<sup>173</sup>

	Czułość	Swoistość
ocena tętna <sup>203</sup>	87–97%	70–81%
automatyczny pomiar BP <sup>204–207</sup>	93–100%	86–92%
zapis EKG z pojedynczego odprowadzenia <sup>208–211</sup>	94–98%	76–95%
aplikacje na smartfony <sup>188,189,191,195,212,213</sup>	91,5–98,5%	91,4–100%
zegarki <sup>196,198,213,214</sup>	97–99%	83–94%

Skróty: BP – ciśnienie tętnicze, EKG – elektrokardiogram

ne, AF jest nie tylko czynnikiem ryzyka, ale także markerem kardiomiopatii przedsionkowej, co może wyjaśniać brak czasowego związku między wykrywaniem AF a udarem mózgu.<sup>179</sup>

Algorytm diagnostyczny kardiomiopatii przedsionkowej powinien być oparty na podejściu etapowym, identyfikować czynniki ryzyka kardiomiopatii przedsionkowej,<sup>170</sup> dysfunkcji elektrycznej i mechanicznej przedsionków<sup>180</sup> oraz zwiększone ryzyko zakrzepowe.<sup>181</sup> Potrzeba więcej danych, aby zdefiniować implikacje prognostyczne i terapeutyczne różnych postaci strukturalnych i czynnościowych kardiomiopatii przedsionkowej.

## 7. Badania przesiewowe w kierunku migotania przedsionków

Wiele czynników (np. zwiększająca się częstość występowania AF, wykrywanie wcześniej nierozpoznanego AF u ~10% wszystkich pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu,<sup>4,182</sup> duże rozpowszechnienie bezobjawowego AF,<sup>117</sup> potencjał zapobiegania udarom mózgu związanym z AF poprzez odpowiednie leczenie i rosnąca dostępność narzędzi do wykrywania AF) stało się podstawą inicjatyw mających na celu wdrożenie badań przesiewowych w kierunku AF w praktyce klinicznej.<sup>172</sup>

Bezobjawowe kliniczne AF jest niezależnie związane ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu i śmiertelnością w porównaniu z objawowym AF.<sup>82,117,127,183</sup> Informacje pochodzące z badań nad przypadkowo wykrytym bezobjawowym AF pozwalają na najbliższe oszacowanie ryzyka udaru mózgu i śmierci u osób z AF wykrytym w badaniach przesiewowych, ponieważ opóźnianie leczenia w celu poznania naturalnego przebiegu byłoby nieetyczne. Dane z badań obserwacyjnych sugerują, że AF wykryte w badaniach przesiewowych odpowiada na leczenie podobnie jak AF wykryte podczas sprawowania rutynowej opieki,<sup>183</sup> co jest argumentem przemawiającym za badaniami przesiewowymi w kierunku AF.

Chociaż AF spełnia wiele kryteriów choroby, w kierunku której należy wykonywać badania przesiewowe<sup>184</sup> (RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 2), dane z RCT potwierdzające korzyści zdrowotne wynikające z badań przesiewowych w kierunku AF i po-

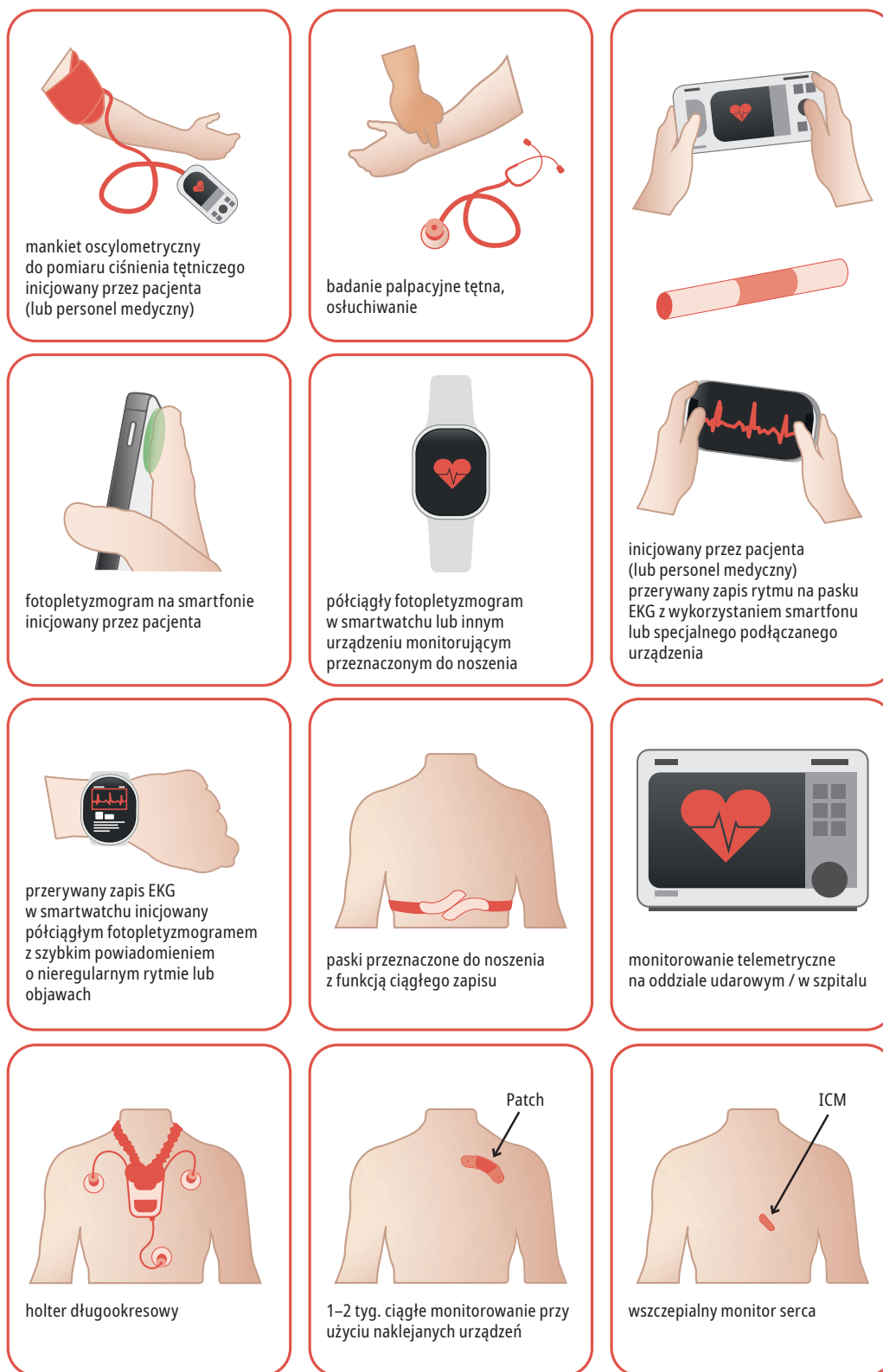
zwalające na wybór optymalnych programów badań przesiewowych i strategii ich wdrażania są nieliczne.<sup>185,186</sup> Postęp technologiczny w zakresie noszonych urządzeń monitorujących prawdopodobnie przyniesie w najbliższej przyszłości niedrogie i praktyczne opcje wykrywania AF i oceny ładunku AF.

### 7.1. Narzędzia wykorzystywane w badaniach przesiewowych

Systemy stosowane w badaniach przesiewowych w kierunku AF przedstawiono w TABELI 5 i na RYCINIE 6.<sup>173,187</sup>

Szybko rozwijają się mobilne technologie zdrowotne służące do wykrywania AF, a także do innych celów (obecnie dostępnych jest >100 000 aplikacji na urządzenia mobilne dotyczących zdrowia i ≥400 urządzeń do noszenia monitorujących aktywność).<sup>197</sup> Należy zachować ostrożność w ich zastosowaniu klinicznym, ponieważ przydatność wielu z nich nie została potwierdzona klinicznie. W kilku badaniach oceniano wykrywanie AF przy użyciu smartwatchów,<sup>198,199</sup> co otworzyło nowe perspektywy wykrywania AF ukierunkowane na określone zagrożone populacje. Uczenie maszynowe i sztuczna inteligencja prawdopodobnie będą mogły zidentyfikować osoby z wcześniejszymi epizodami AF na podstawie zapisów EKG rytmu zatokowego,<sup>200</sup> co byłoby kolosalnym przełomem technologicznym w wykrywaniu AF.<sup>200</sup>

Badanie Apple Heart<sup>201</sup> objęło 419 297 użytkowników aplikacji smartwatch, którzy samodzielnie zarejestrowali się do badania (średni wiek 40 lat) w Stanach Zjednoczonych (USA). W tej grupie 0,5% osób otrzymało powiadomienie o nieregularnym tętnie (0,15% osób w wieku <40 lat, 3,2% osób w wieku >65 lat). Przeprowadzone następnie (jako konsekwencja powiadomienia o nieregularnym tętnie) jednodniowe monitorowanie EKG przy użyciu naklepanych rejestratorów (ang. *patch recorder*) ujawniło AF u 34% monitorowanych uczestników. Badanie Huawei Heart<sup>202</sup> obejmowało 187 912 osoby (średni wiek 35 lat, 86,7% mężczyzn), z których 0,23% otrzymało powiadomienie o „podejrzeniu AF”. Spośród osób, u których przeprowadzono dalsze badania, AF potwierdzono u 87%,



**RYCINA 6.** Systemy używane do badań przesiewowych w kierunku AF

Badanie palpacyjne tętna, automatyczne monitory BP, jednodoprowadzeniowe urządzenia EKG, urządzenia PPG, inne czujniki (wykorzystujące sejsmokardiografię, akcelerometrię i żyroskopy itd.) stosowane w aplikacjach w smartfonach, opaski na rękę i zegarki. Okresowe wykrywanie AF przez smartwatcha jest możliwe dzięki zapisom PPG lub EKG. Smartwatche i inne „urządzenia monitorujące przeznaczone do noszenia” mogą pasywnie mierzyć tętno na nadgarstku za pomocą czujnika optycznego do PPG i ostrzegać użytkownika o nieregularności tętna (w oparciu o specjalny algorytm wykrywania AF analizujący nieregularność i zmienność tętna).<sup>172,173,188-196</sup>

Skróty: AF – migotanie przedsionków, BP – ciśnienie tętnicze, EKG – elektrokardiogram, PPG – fotopletyzografia

RYZYSKO	KORZYŚCI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nieprawidłowe wyniki mogą wywoływać niepokój</li> <li>• błędna interpretacja wyników EKG może prowadzić do nadmiernej diagnostyki i nadmiernego leczenia</li> <li>• za pomocą EKG można wykryć inne nieprawidłowości (prawdziwie lub fałszywie dodatnie), które mogą skutkować przeprowadzaniem inwazyjnych testów i zabiegów mogących potencjalnie wywołać poważne szkody (np. angiografia/rewaskularyzacja wiążące się z ryzykiem krwawienia, nefropatia wywołana kontrastem i reakcje alergiczne na kontrast)</li> </ul>	<p><b>zapobieganie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udarom mózgu/SE przy stosowaniu OAC u pacjentów z grupy ryzyka</li> <li>• późniejszy początek objawów</li> </ul> <p><b>zapobieganie/odwrócenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przebudowy elektrycznej/mechanicznej przedsionków</li> <li>• zaburzeń hemodynamicznych związanych z AF</li> <li>• przedsionkowej i komorowej kardiomiopatii tachyarytmicznej</li> </ul> <p><b>zapobieganie/redukcja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zachorowalności, hospitalizacji, śmiertelności związanej z AF</li> </ul> <p><b>redukcja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• incydentów wynikających ze stanów/chorób związanych z AF, które są wykrywane i leczone jako konsekwencja badań wykonanych w efekcie wykrycia AF</li> </ul>

**RYCINA 7.** Potencjalne korzyści i ryzyko związane z badaniami przesiewowymi w kierunku AF

Skróty: AF – migotanie przedsionków, EKG – elektrokardiogram, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy / doustne leczenie przeciwkrzepliwe, SE – zatorowość układowa

przy czym dodatnia wartość predykcyjna sygnałów fotopletyzmoграфicznych wyniosła 91,6% (95% przedział ufności [CI] 91,5–91,8). W grupie osób z rozpoznaniem AF 95,1% rozpoczęło udział w zintegrowanym programie leczenia AF przy użyciu aplikacji mobilnej AF (mAFA).

W przypadku wykrycia AF przez urządzenia służące do badań przesiewowych, w tym urządzenia mobilne lub noszone na ciele, do ustalenia ostatecznego rozpoznania konieczny jest zapis EKG z pojedynczego odprowadzenia (pasek) o czasie trwania  $\geq 30$  s lub wykonanie standardowego 12-odprowadzeniowego EKG, na którym widoczne jest AF. Zapis taki musi zostać oceniony przez lekarza mającego doświadczenie w interpretacji rytmu EKG (urządzenia rejestrujące EKG umożliwiają bezpośrednią analizę zapisów wygenerowanych przez urządzenie). Gdy rozpoznanie AF nie jest oparte na zapisie EKG (ale np. na danych pochodzących z urządzeń wykorzystujących fotopletyzmoграфиę) lub w przypadku wątpliwości co do interpretacji zapisów EKG wygenerowanych przez urządzenie, należy zweryfikować elektrokardiograficzne rozpoznanie za pomocą dodatkowego zapisu EKG (np. 12-odprowadzeniowy EKG, monitorowanie metodą Holtera itp.).

Dane przedstawione w **TABELI 5** należy interpretować z ostrożnością, ponieważ ocena czułości i swoistości w wielu badaniach była oparta na małych kohortach obserwacyjnych, z dużym ryzykiem błędu systematycznego z powodu selekcji sygnału. Ponadto algorytmy i technologie dostępne w urządzeniach komercyjnych nieustannie ewoluują.

Dwie opublikowane niedawno metaanalizy wykazały, że badanie przesiewowe w kierunku AF przy użyciu EKG nie wykrywa większej liczby przypadków AF niż badanie przesiewowe wykorzystujące palpacyjną ocenę tętna.<sup>215</sup>

## 7.2. Rodzaje i strategie badań przesiewowych

Powszechnie stosowane rodzaje i strategie badań przesiewowych w kierunku AF<sup>172,173,216</sup> obejmują dodatkowe lub rutynowe badania przesiewowe osób powyżej określonego wieku (zwykle  $\geq 65$  lat) lub z innymi cechami wskazującymi na zwiększone ryzyko udaru mózgu, przy użyciu okresowego zapisu EKG w jednym punkcie czasowym lub powtarzanego 30-sekundowego zapisu EKG przez 2 tyg. Nie określono odpowiedniej częstotliwości monitorowania przy użyciu smartfonów lub zegarków. Dobrymi miejscami do wykonywania badań przesiewowych w kierunku AF są placówki podstawowej opieki zdrowotnej i apteki, dobrą okazją są również środowiskowe badania przesiewowe podczas specjalnych wydarzeń.<sup>172,173</sup> Podsumowując, w metaanalizie nie wykazano znaczącej różnicy między różnymi strategiami badań przesiewowych: systematycznymi vs oportunistycznymi, przeprowadzanymi w praktykach lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej vs środowiskowymi, ale stwierdzono, że powtarzanie oceny wiązało się ze znacznie lepszą skutecznością w porównaniu z pojedynczym badaniem.<sup>215</sup> Co ważne, aby zapewnić odpowiednie leczenie, należy zorganizować schemat kierowania do dalszej oceny klinicznej osób, u których wykryto AF w badaniach przesiewowych lub u których podejrzewa się AF.

## 7.3. Korzyści i ryzyko związane z badaniami przesiewowymi w kierunku migotania przedsionków

Potencjalne zalety i wady wykrywania wcześniej niezdiagnozowanego AF przy użyciu badań przesiewowych przedstawiono na **RYCINIE 7**.<sup>173</sup>

W badaniach przesiewowych można również zidentyfikować przypadki znanego, ale niedosta-

## Zalecenia dotyczące badań przesiewowych w celu wykrycia migotania przedsionków

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się badania przesiewowe w kierunku AF polegające na ocenie tętna lub rejestracji paska rytmu EKG u pacjentów w wieku $\geq 65$ lat w ramach oceny klinicznej przeprowadzanej z innych przyczyn <sup>188,211,223,225</sup>	I	B
Zaleca się regularne odczytywanie pamięci stymulatorów serca i wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów pod kątem AHRE <sup>224,226</sup>	I	B
Podczas badań przesiewowych w kierunku AF zaleca się, aby: <sup>217,218</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>osoby poddawane badaniom przesiewowym zostały poinformowane o znaczeniu i konsekwencjach terapeutycznych wykrycia AF</li> <li>zorganizowany został formalny schemat dalszego postępowania u osób, u których na podstawie badań przesiewowych podejrzewa się AF, umożliwiając dalszą ocenę kliniczną prowadzoną przez lekarzy w celu potwierdzenia rozpoznania AF i zapewnienia optymalnego leczenia pacjentów z potwierdzonym AF</li> <li>ostateczne rozpoznanie AF u osób, u których na podstawie badań przesiewowych podejrzewa się AF, ustala się jedynie po ocenie przez lekarza zapisu EKG z pojedynczego odprowadzenia o czasie trwania <math>\geq 30</math> s lub 12-odprowadzeniowego EKG i potwierdzeniu, że jest to AF</li> </ul>	I	B
Należy rozważyć systematyczną przesiewową ocenę EKG w celu wykrycia AF u osób w wieku $\geq 75$ lat lub u osób z dużym ryzykiem udaru mózgu <sup>212,224,227</sup>	IIa	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c Zob. ROZDZIAŁY 3.2 oraz 3.3, aby zapoznać się z kryteriami diagnostycznymi dla AF i AHRE, oraz rozdział 16, aby uzyskać informacje na temat postępowania u pacjentów z AHRE.

Skróty: AF – migotanie przedsionków, AHRE – epizod szybkich rytmów przedsionkowych, EKG – elektrokardiogram

tecnie leczonego AF.<sup>217</sup> Okresowe zapisy EKG pozwalają 4-krotnie zwiększyć częstość wykrywania nierozpoznanego dotychczas AF.<sup>217</sup> W kontrolowanym badaniu REHEARSE-AF (REmote HEArt Rhythm Sampling using the AliveCor heart monitor to scrEen for Atrial Fibrillation) za pomocą jednodoprowadzeniowego systemu EKG opartego na danych ze smartfona/tabletu (przy wykonywaniu zapisów EKG 2×/tydz. przez 12 mies.) 3,9-krotnie częściej wykrywano AF u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat w porównaniu ze standardową opieką.<sup>218</sup> Właściwe informacje przekazywane pacjentom i organizacja programu badań przesiewowych pozwalające na szybką interpretację EKG mogą zmniejszyć niepokój wywołany podejrzewanymi nieprawidłowościami.

### 7.4. Opłacalność badań przesiewowych w kierunku migotania przedsionków

Większe koszty medyczne związane z opieką nad pacjentami z AF uzasadniają strategie identyfikacji i leczenia niezdiagnozowanego AF.<sup>219</sup> Oportunistyczne badania przesiewowe w kierunku AF wiążą się z niższymi kosztami niż systematyczne badania przesiewowe.<sup>173</sup> Ważny jest odpowiedni dobór narzędzi i warunków przeprowadzania badań przesiewowych.<sup>220</sup> Oszacowano korzystny profil opłacalności dla programów przesiewowych opartych na badaniu palpacyjnym tętna, kieszonkowych urządzeniach do rejestracji EKG oraz smartfonach z algorytmami fotopletyzmograficznej oceny tętna.<sup>172</sup> Zarówno systematyczne, jak i dodatkowo

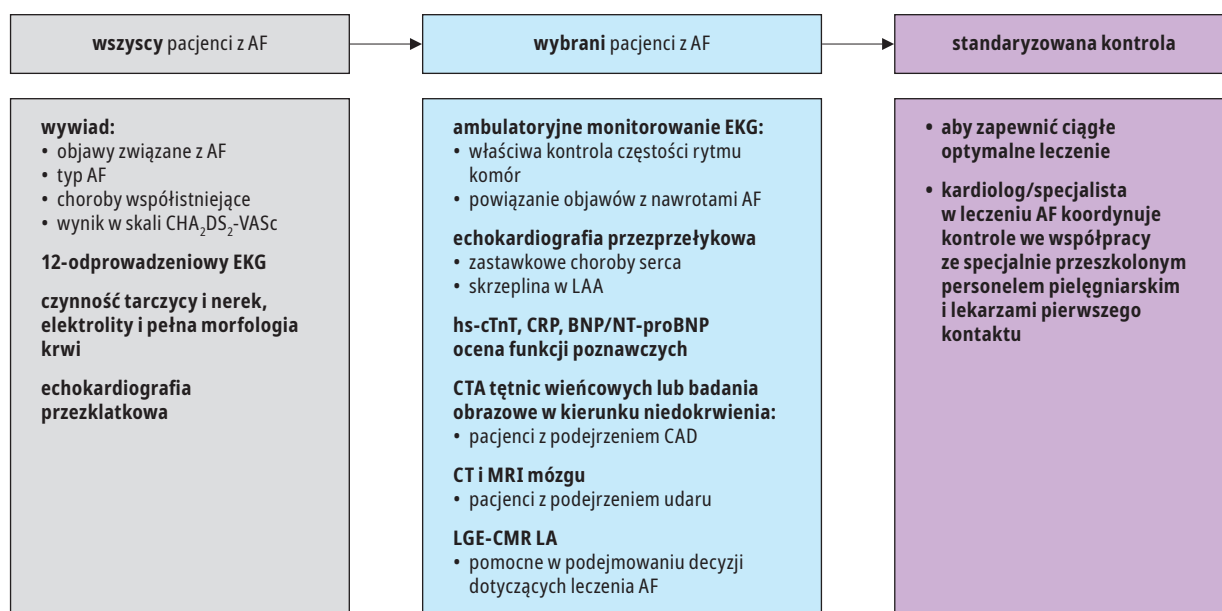
we badania przesiewowe są bardziej opłacalne niż postępowanie rutynowe u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat, przy czym oportunistyczne badania przesiewowe są bardziej opłacalne niż systematyczne populacyjne badania przesiewowe.<sup>1491</sup>

### 7.5. Badania przesiewowe w populacjach dużego ryzyka

#### 7.5.1. Osoby w podeszłym wieku

Ryzyko AF (często bezobjawowego) i udaru mózgu zwiększa się wraz z wiekiem,<sup>82,127,221</sup> co uzasadnia badania przesiewowe w kierunku AF u osób starszych. Oportunistyczne badania przesiewowe w kierunku AF wydają się opłacalne w populacji osób starszych ( $\geq 65$  lat)<sup>222</sup> i wśród osób w wieku 75–76 lat poddawanych 2-tygodniowemu badaniu przesiewowemu z wykorzystaniem okresowego zapisu EKG.<sup>223</sup>

Za pomocą badania palpacyjnego tętna i/lub krótkookresowych zapisów EKG u osób w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) stwierdzono, że częstość występowania AF w tej grupie wynosi 4,4%, a u 1,4% pacjentów rozpoznano AF po raz pierwszy. Sugeruje to, że aby wykryć 1 przypadek AF, należy poddać badaniom przesiewowym 70 osób.<sup>224</sup> Powtarzane zapisy EKG przy użyciu kieszonkowych aparatów przez 2 tyg. w niewyselekcjonowanej populacji w wieku 75–76 lat zwiększyły wykrywalność bezobjawowego AF do 7,4% w grupie osób z  $\geq 2$  czynnikami ryzyka udaru mózgu.<sup>225</sup>



**RYCINA 8.** Diagnostyka i kontrola pacjentów z AF

Skróty: AF – migotanie przedsionków, BNP – peptyd natriuretyczny typu B, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC – skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat, cukrzycę, udar mózgu, chorobę naczyń, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską), CAD – choroba wieńcowa, CRP – białko C-reaktywne, CT – tomografia komputerowa, CTA – angiografia metodą tomografii komputerowej, EKG – elektrokardiogram, hs-cTnT – troponina sercowa T mierzona metodą wysokoczułą, LAA – uszko lewego przedsionka, LGE-CMR – rezonans magnetyczny serca z oceną późnego wzmocnienia kontrastowego, MRI – rezonans magnetyczny, NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

## 8. Postępowanie diagnostyczne w migotaniu przedsionków

Ze względu na to, że AF często występuje u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego / chorobami współistniejącymi, czasami może ono być markerem niezdiagnozowanych chorób. Dlatego też wszyscy pacjenci z AF odnoszą korzyści z kompleksowej oceny układu sercowo-naczyniowego (RYCINA 8).

„Standardowy pakiet” służący do oceny diagnostycznej pacjentów z AF powinien zawierać pełny wywiad chorobowy i ocenę występowania chorób współistniejących, typu AF, ryzyka udaru mózgu, objawów związanych z AF, wywiadu zakrzepowo-zatorowego oraz dysfunkcji lewej komory (LV).<sup>143</sup> Zaleca się wykonanie standardowego 12-odprowadzeniowego EKG u wszystkich pacjentów z AF w celu ustalenia rozpoznania AF, oceny częstotliwości rytmu komór podczas AF oraz sprawdzenia obecności zaburzeń przewodzenia, niedokrwienia lub cech strukturalnej choroby serca. Badania laboratoryjne (czynność tarczycy i nerek, stężenie elektrolitów w surowicy, pełna morfologia krwi) i echokardiografia przezklatkowa (wielkość i czynność LV, wielkość LA, choroby zastawkowe, wielkość i funkcja skurczowa prawego serca) są potrzebne do ukierunkowania leczenia. Na podstawie charakterystyki pacjenta można uzyskać szczegółowe dodatkowe informacje. Większość pacjentów z AF wymaga regularnej kontroli (w ramach opieki podstawowej), aby możliwe było zapewnienie im dalszego optymalnego leczenia.

### 8.1. Objawy i jakość życia

Ponieważ objawy związane z AF mogą zawierać się w zakresie od ich braku po objawy powodujące niepełnosprawność, a na decyzje terapeutyczne dotyczące kontroli rytmu serca (w tym ablację przezcewnikową) wpływa nasilenie objawów, ich nasilenie należy charakteryzować za pomocą skali European Heart Rhythm Association (EHRA)<sup>228</sup> (TABELA 6). Należy wyjaśnić także związek objawów (zwłaszcza niespecyficznych, takich jak duszność, męczliwość, dyskomfort w klatce piersiowej itp.) z AF, ponieważ objawy mogą również wynikać z nierozpoznanych lub nieoptymalnie leczonych współistniejących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego lub stanów patologicznych.<sup>229</sup>

U wybranych pacjentów z AF zalecane jest długookresowe monitorowanie EKG w celu oceny adekwatności kontroli częstotliwości rytmu serca lub powiązania objawów z epizodami AF. Czasami związek objawów z AF można ustalić jedynie retrospektywnie, po skutecznej interwencji w zakresie kontroli rytmu serca. U wybranych pacjentów przywrócenie rytmu zatokowego przy użyciu kardiowersji i ilościowa ocena objawów zgłaszanych przez pacjenta przy użyciu zwalidowanego narzędzia oceny (TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 4) może wpłynąć na decyzję o późniejszej przezcewnikowej ablacji AF (ROZDZIAŁ 10.2).

Poprawa objawowa i funkcjonalna po zastosowaniu terapii kontrolujących rytm serca (kardiowersja,<sup>232-234</sup> leki antyarytmiczne [AAD] oraz przezcewnikowa ablacja AF)<sup>235-242</sup> w dużej mierze zależy od utrzymania rytmu zatokowe-

**TABELA 6.** Skala nasilenia objawów EHRA

Punktacja	Objawy	Opis
1	brak	AF nie wywołuje żadnych objawów
2a	łagodne	Objawy związane z AF nie wpływają na zwykłą codzienną aktywność
2b	umiarkowane	Objawy związane z AF nie wpływają na zwykłą codzienną aktywność, ale powodują niepokój pacjenta
3	ciężkie	Objawy związane z AF wpływają na zwykłą codzienną aktywność
4	powodujące niepełnosprawność	Zwykła codzienna aktywność została przerwana

Ocenia się sześć objawów (w tym kołatanie serca, zmęczenie, zawroty głowy, duszność, ból w klatce piersiowej i lęk) występujących podczas AF pod kątem ich wpływu na codzienną aktywność pacjenta, poczynając od braku objawów, aż po częstotliwość lub nasilenie objawów, które prowadzą do uniemożliwienia wykonywania codziennych aktywności.

Aby ocenić efekty leczenia, kwestionariusze oceniające QoL i objawy powinny być wrażliwe na zmiany nasilenia AF. Skala objawów EHRA to oceniane przez lekarza narzędzie do ilościowej oceny objawów związanych z AF, które służy do podejmowania zależnych od objawów decyzji dotyczących leczenia AF<sup>228</sup> i jest związane z niekorzystnymi wynikami u bardziej objawowych pacjentów (3–4 pkt) w porównaniu z pacjentami z wynikiem 1–2 pkt.<sup>228,230</sup> Skala EHRA nie uwzględnia jednak nasilenia objawów takich jak lęk, objawy związane z leczeniem i działania niepożądane leków, które są ujmowane w ogólnych skalach jakości życia,<sup>230</sup> ani zgłaszanych przez pacjenta wyników leczenia związanych z objawami. Ponieważ często obserwuje się rozbieżności między wynikami leczenia zgłaszanymi przez pacjentów a tymi ocenianymi przez lekarza,<sup>231</sup> związane z AF decyzje dotyczące leczenia również muszą być oparte na ilościowej percepcji objawów przez pacjenta. Potrzebne są jednak dalsze badania w celu zidentyfikowania optymalnego narzędzia (narzędzi) do uzyskiwania tych informacji.

Skróty: AF – migotanie przedsionków, EHRA – European Heart Rhythm Association, QoL – jakość życia

#### Zalecenia dotyczące oceny diagnostycznej pacjentów z migotaniem przedsionków

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<p>U pacjentów z AF zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocenę objawów związanych z AF (w tym męczliwość, zmęczenie, duszność wysiłkowa, kołatanie serca i ból w klatce piersiowej) i określenie ilościowe statusu objawów pacjenta za pomocą zmodyfikowanej skali objawów EHRA przed rozpoczęciem leczenia i po nim<sup>230,232</sup></li> <li>ocenę objawów związanych z AF przed kardiowersją przetrwałego AF i po niej, aby wspomóc decyzje lecznicze w zakresie kontroli rytmu serca<sup>230,232</sup></li> </ul>	I	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

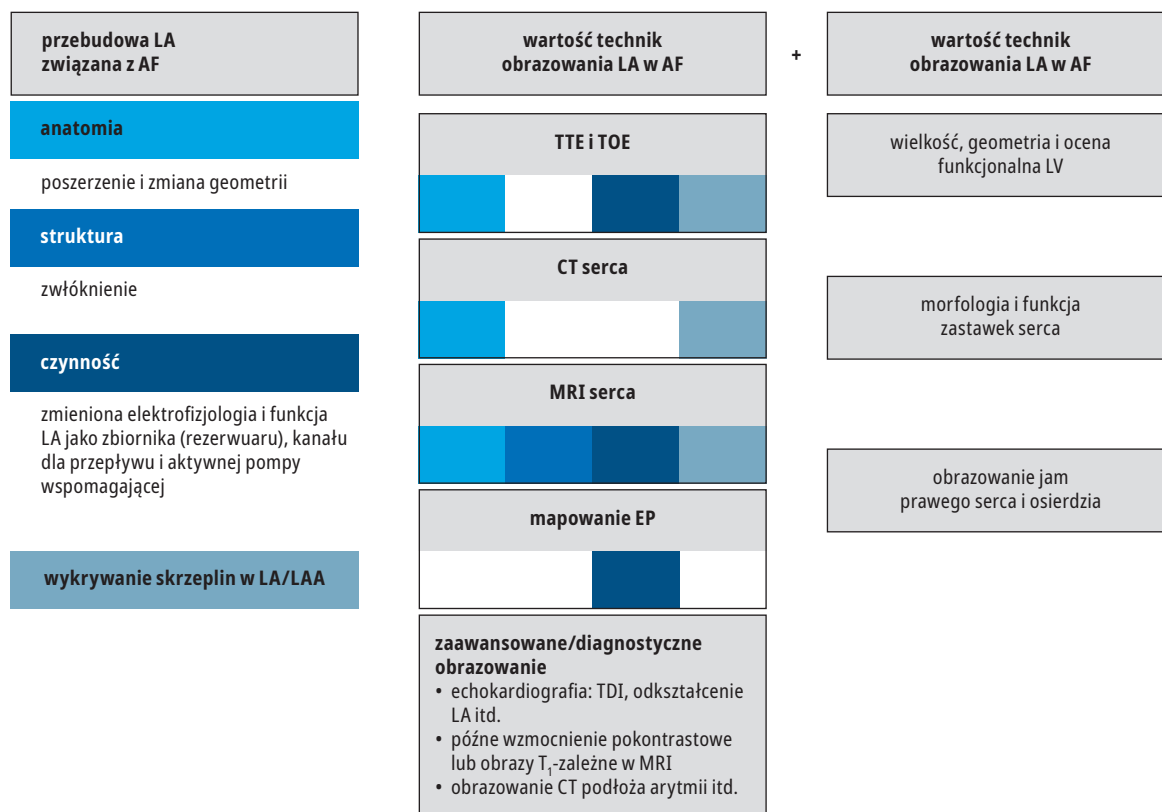
Skróty: AF – migotanie przedsionków, EHRA – European Heart Rhythm Association

go.<sup>243</sup> Jednak QoL może się poprawić pomimo nawrotów AF, chyba że nasilenie AF jest duże<sup>244</sup> (np. >2 h/d)<sup>100</sup> dzięki zoptymalizowanej kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorób współistniejących<sup>245</sup> lub dzięki efektowi oczekiwanych korzyści z leczenia. Wpływ leczenia AF<sup>246,247</sup> potwierdzają doniesienia o utrzymującej się poprawie QoL 10 lat po przecewnikowej ablacji napadowego AF u pacjentów z niskim wskaźnikiem progresji AF.<sup>248</sup>

#### 8.2. Podłoże migotania przedsionków

Podłoże AF odnosi się do powiększenia i zwłóknienia LA z następującą dysfunkcją LA i opóźnieniem przewodzenia elektromechanicznego. Nieinwazyjne wielokierunkowe obrazowanie może dostarczyć wszystkich potrzebnych informacji (RYCINA 9).<sup>249,250</sup>

U wybranych pacjentów echokardiografia przezprzełykowa (TOE) może zostać wykorzystana do oceny zastawkowych wad serca (VHD) lub obecności skrzepliny w uszku lewego przedsionka (LAA); w celu oceny CAD można wykonać angiografię tętnic wieńcowych przy użyciu tomografii komputerowej (CT); w przypadku podejrzenia udaru mózgu można wykonać CT/rezonans magnetyczny (MRI) mózgu. Sugerowano istnienie specyficznych czynników prognostycznych wystąpienia udaru mózgu: powiększenie LA, samoistne kontrastowanie krwi w LA, zmniejszone odkształcanie LA, obecność skrzepliny w LAA, mała szczytowa prędkość w LAA (<20 cm/s) i LAA o konfiguracji „innej niż skrzydełko kurczaka” (ang. *non-chicken wing configuration*; w CT).<sup>250</sup>



**RYCINA 9.** Obrazowanie w AF. Obrazowanie anatomiczne określa rozmiar, kształt i zwłóknienie LA. Najdokładniejszą ocenę poszerzenia LA uzyskuje się za pomocą MRI lub CT. Do rutynowej oceny używa się dwuwymiarowej (2D) lub (najlepiej) trójwymiarowej (3D) echokardiografii przekłatkowej. Prawidłowe wartości objętości LA w echokardiografii 3D wynoszą 15–42 ml/m<sup>2</sup> u mężczyzn i 15–39 ml/m<sup>2</sup> u kobiet.<sup>250</sup> Opisano sposób oceny zwłóknienia LA za pomocą LGE-CMR, ale jest to rzadko wykorzystywane w praktyce klinicznej.<sup>251</sup> Obrazowanie funkcjonalne obejmuje TDI i odkształcenie (*strain*). TDI mierzy prędkości rozkurczu i skurczu mięśnia sercowego, podczas gdy odkształcenie LA odzwierciedla aktywny skurcz LA. Odstęp PA-TDI odzwierciedla elektromechaniczne opóźnienie przedsionków (całkowity czas przewodzenia LA, odstęp czasu między załamkiem P w EKG a A' [przedsionkową prędkością szczytową] w TDI) i odzwierciedla odkształcenie LA.<sup>252</sup> Naciekanie ściany LA przez nasierdżiową tkankę tłuszczową jest potencjalnym wczesnym markerem zapalenia i można je wykryć za pomocą CT lub MRI serca.<sup>253</sup> Przed ablacją AF można uwidocznąć anatomię żył płucnych za pomocą CT lub MRI

Skróty: AF – migotanie przedsionków, CT – tomografia komputerowa, EP – elektrofizjologia, LA – lewy przedsionek, LAA – uszko lewego przedsionka, LV – lewa komora, LGE-CMR – rezonans magnetyczny serca z oceną późnego wzmocnienia kontrastowego, MRI – rezonans magnetyczny, TDI – tkankowa echokardiografia dopplerowska, TOE – echokardiografia przezprzełykową, TTE – echokardiografia przekłatkowa

## 9. Zintegrowane postępowanie u pacjentów z migotaniem przedsionków

### 9.1. Definicje i elementy zintegrowanego postępowania u pacjentów z migotaniem przedsionków

Zintegrowane postępowanie u pacjentów z AF wymaga skoordynowanej i uzgodnionej zindywidualizowanej ścieżki opieki nad pacjentami w celu zapewnienia zoptymalizowanego leczenia (RYCINA 10) przez interdyscyplinarny zespół leczący AF (RYCINA 11). Centralnym punktem tego podejścia jest pacjent; należy omówić możliwości leczenia, a plan postępowania uzgodnić z personelem medycznym. Leczenie podlega zmianom w czasie wraz z rozwojem nowych czynników ryzyka, objawów, progresji choroby i pojawieniem się nowych metod leczenia.

### 9.2. Wielodyscyplinarne zespoły leczenia migotania przedsionków

Zintegrowane postępowanie u pacjentów z AF wymaga skoordynowanej współpracy wielo-

dyscyplinarnego zespołu (RYCINA 11), którego skład jest ustalany zgodnie z indywidualnymi potrzebami pacjenta i lokalną dostępnością specjalistycznych usług. Pacjenci w złożonej sytuacji klinicznej odniosą korzyści z opieki wielodyscyplinarnego zespołu, w którego skład wchodzi odpowiedni specjaliści, a także ich lekarz podstawowej opieki zdrowotnej (w przypadku opieki po wypisie ze szpitala) i ich rodzina/opiekunowie. Zaangażowanie pacjenta i rodziny/opiekunów jest integralną częścią skutecznego leczenia AF.

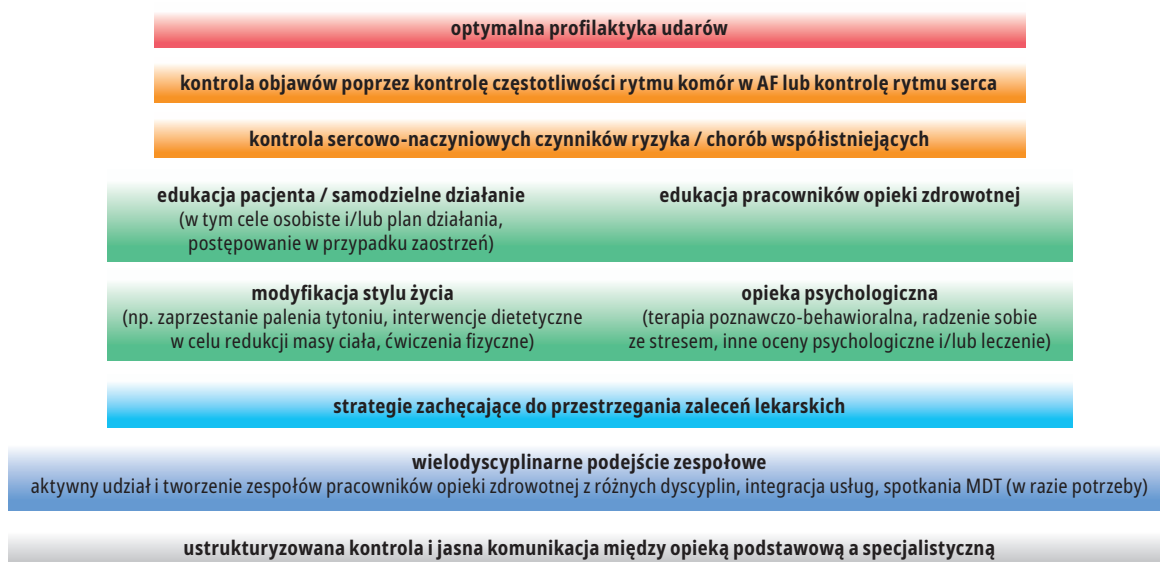
#### 9.2.1. Rola systemów opieki zdrowotnej i ograniczeń budżetowych

Zoptymalizowane leczenie AF wymaga dobrze zorganizowanego systemu opieki zdrowotnej i znacznych środków finansowych.<sup>254</sup> Alokacja zasobów będzie się różnić ze względu na różną strukturę systemu opieki zdrowotnej i ograniczenia budżetowe w różnych obszarach geograficznych. Znaczące nierówności w dostępie do za-

## ZINTEGROWANE POSTĘPOWANIE

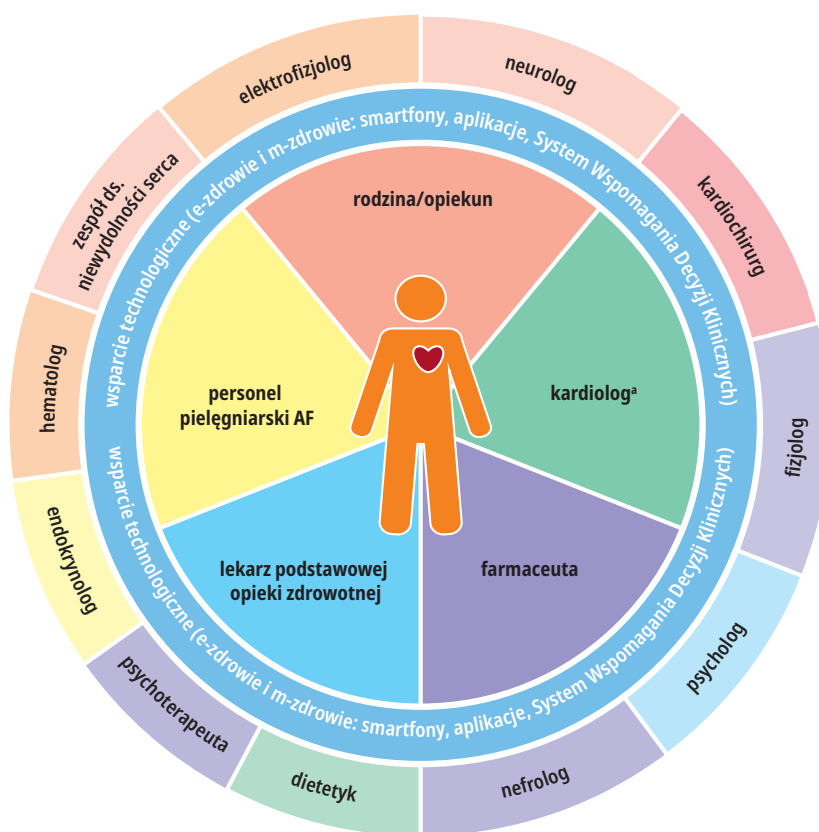


zorientowane na pacjenta



**RYCINA 10.** Elementy zintegrowanego postępowania w AF

Skróty: AF – migotanie przedsionków, MDT – zespół wielodyscyplinarny



**RYCINA 11.** Zintegrowany zespół leczący AF (przykład). Rycina przedstawia przykład potencjalnego składu zespołów ds. AF, uwzględnia wielu różnych specjalistów wspierających w razie potrzeby poszczególnych pacjentów

**a** Zgodnie z lokalnymi standardami może to być kardiolog ogólny specjalizujący się w leczeniu zaburzeń rytmu serca/AF lub elektrofizjolog.

Skróty: AF – migotanie przedsionków

sobów związanych z leczeniem AF przedstawiono w najnowszym *ESC Atlas on Cardiovascular Disease* („Atlas chorób układu krążenia ESC”).<sup>255</sup> Ważne jest, aby rozważyć optymalizację wykorzystania dostępnych zasobów w celu zmniejszenia ryzyka udarów mózgu, złagodzenia objawów i leczenia chorób współistniejących.

### 9.3. Zaangażowanie pacjentów i wspólne podejmowanie decyzji

#### 9.3.1. Oczekiwanie i preferencje pacjentów

Poznanie oczekiwań, celów i preferencji pacjenta powinno być pierwszym krokiem do wspólnego podejmowania decyzji.<sup>256,257</sup> Badania jakościowe wskazują na powtarzające się rozbieżności między opiniami opiekunów, którzy twierdzą, że decyzje są podejmowane wspólnie z pacjentami, a odczuciami pacjentów, którzy czują się traktowani paternalistycznie,<sup>109,258-261</sup> oraz błędne przekonanie, że wielu pacjentów woli nie angażować się w podejmowanie decyzji i zdawać się raczej na swoich lekarzy.<sup>259,262-266</sup> Przy wspólnym podejmowaniu decyzji<sup>261</sup> należy dokładnie ocenić i uszanować wagę, jaką pacjent przywiązuje do zapobiegania udarom mózgu i do kontroli rytmu serca oraz związanego z tym ryzyka zgonu, udaru i poważnych krwawień, a także obciążenia związanego z leczeniem.<sup>257,264,266-268</sup>

#### 9.3.2. Edukacja pacjentów

Wiedza pacjentów na temat AF i jego leczenia jest często ograniczona,<sup>257,269-272</sup> szczególnie w przypadku rozpoznania AF po raz pierwszy, kiedy omawia się i podejmuje większość decyzji terapeutycznych.

Informacje na temat przydatnych materiałów, które mogą pomóc w edukacji pacjentów z AF,<sup>273</sup> można znaleźć w *ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* („Podręcznik medycyny sercowo-naczyniowej ESC”), ale sama edukacja jest często niewystarczająca, aby opracować i utrzymać przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz modyfikację stylu życia.

### 9.4. Edukacja profesjonalnych pracowników opieki zdrowotnej

Podejście oparte na metodach mieszanych zastosowano w działaniach skierowanych do pracowników opieki zdrowotnej. Obejmowały one ocenę indywidualnych potrzeb, a następnie odpowiednią edukację i szkolenia, zarówno za pomocą inteligentnych technologii, zasobów internetowych, jak i bezpośrednich warsztatów podnoszących umiejętności lub ich kombinacji.<sup>274</sup> Aplikacja mobilna AF (mAFA) integrująca wsparcie decyzji klinicznych i edukację pracowników opieki zdrowotnej przeszła pomysłnie program pilotażowy, a następnie została oceniona w RCT.<sup>275</sup> Sama edukacja nie wystarczy, aby zmienić zachowanie pracowników opieki zdrowotnej.<sup>276</sup> W badaniu Integrated Management Program Advancing Community Treat-

ment of Atrial Fibrillation (IMPACT-AF)<sup>277</sup> wieloaspektowa interwencja edukacyjna obejmująca edukację personelu medycznego i informacje zwrotne doprowadziła do znacznego wzrostu odsetka pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi (OAC).

### 9.5. Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia

Czynniki wpływające na przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia można podzielić na związane z pacjentem (np. dane demograficzne, choroby współistniejące, zaburzenia poznawcze, polipragmazja, niepożądane skutki leczenia, zdrowie psychiczne, zrozumienie schematu leczenia przez pacjenta), związane z lekarzem (wiedza, znajomość wytycznych, doświadczenie, wielodyscyplinarne podejście zespołowe) oraz związane z systemem opieki zdrowotnej (warunki pracy, dostęp do leczenia, koszty).<sup>278</sup>

Zapewnienie pacjentom odpowiednich informacji na temat opcji leczenia, sposobu przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia, potencjalnych konsekwencji nieprzestrzegania zaleceń, oprócz ukierunkowania oczekiwań pacjenta co do celów leczenia, ma kluczowe znaczenie we wspieraniu przestrzegania zaleceń. Dokonywanie regularnych ocen przez jednego z członków zespołu wielodyscyplinarnego jest ważne, aby zidentyfikować nieprzestrzeganie zaleceń i wdrożyć strategie poprawy przestrzegania zaleceń tam, gdzie jest to celowe.

### 9.6. Technologie wspomagające leczenie migotania przedsionków

Systemy wspomagania decyzji klinicznych to inteligentne systemy, które digitalizują i dostarczają oparte na faktach zalecenia, ścieżki postępowania klinicznego i algorytmy ułatwiające spersonalizowane, terminowe i oparte na danych naukowych leczenie.

Projekt MobiGuide<sup>279</sup> i kilka aplikacji<sup>280-283</sup> (TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 5 i 6) zostały wykorzystane do poprawy edukacji pacjentów, poprawy komunikacji między pacjentami a pracownikami ochrony zdrowia oraz zachęcania do aktywniejszego zaangażowania pacjentów. Konsorcjum ESC/CATCH-ME (Characterizing AF by Translating its Causes into Health Modifiers in the Elderly) również opracowało aplikację na smartfony/tablety<sup>281</sup> dla pacjentów z AF, ale nie została ona jeszcze prospektywnie oceniona. Przegląd biblioteki Cochrane<sup>284</sup> wykazał, że wspomaganie decyzji pacjentów pomaga zmniejszyć konflikt decyzyjny.<sup>285-288</sup> Niemniej sprzeczne wyniki prezentowanych badań<sup>277,289,290</sup> ilustrują potrzebę dokładniej zaprojektowanych badań, w tym oceny wpływu interwencji na zdarzenia kliniczne.

### 9.7. Zalety zintegrowanego postępowania u pacjentów z migotaniem przedsionków

Istnieją ograniczone dowody na skuteczność zintegrowanego postępowania u pacjentów z AF.

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Aby zoptymalizować wspólne podejmowanie decyzji dotyczących rozważanych opcji leczenia AF, zaleca się, aby lekarze: <ul style="list-style-type: none"> <li>informowali pacjenta o zaletach/ograniczeniach i korzyściach/ryzyku związanych z rozważanymi opcjami leczenia oraz</li> <li>omawiali z pacjentem potencjalne obciążenia związane z leczeniem i uwzględniali w decyzjach dotyczących leczenia to, w jaki sposób pacjent postrzega te obciążenia</li> </ul>	I	C
Zaleca się rutynowe zbieranie wyników zgłaszanych przez pacjenta (PRO) w celu oceny skuteczności leczenia i poprawy opieki nad pacjentem	I	C
Aby poprawić wyniki kliniczne u wszystkich pacjentów z AF, należy wdrożyć zintegrowane postępowanie obejmujące standaryzowane, wielodyscyplinarne podejście z zaangażowaniem pracowników opieki zdrowotnej oraz pacjentów i ich rodziny lub opiekunów <sup>277,292-294,296,297</sup>	IIa	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: AF – migotanie przedsionków, PRO – wynik leczenia zgłaszany przez pacjenta

Dostępne badania interwencyjne różnią się znacznie pod względem liczby i zakresu ocenianej „zintegrowanej opieki”. Sześć badań – 1 klassterowe RCT,<sup>291</sup> 4 RCT<sup>277,292-295</sup> i 1 badanie „przed i po”<sup>294</sup> – dotyczące zintegrowanego postępowania u pacjentów z AF pokazały niejednoznaczne wyniki (TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 7). W 2 badaniach<sup>292,294</sup> i 1 metaanalizie<sup>296</sup> wykazano istotnie mniejszą częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonów w przypadku zintegrowanej opieki prowadzonej przez personel pielęgniarski, podczas gdy w innych nie stwierdzono wpływu zintegrowanej opieki na te punkty końcowe. Jedno wieloaspektowe badanie<sup>277</sup> wykazało poprawę w zakresie stosowania OAC w grupie interwencji po 12 mies. W badaniu IMPACT-AF<sup>277</sup> nie stwierdzono istotnej różnicy między interwencją a standardową opieką w odniesieniu do złożonego punktu końcowego dotyczącego skuteczności (nieplanowana wizyta na oddziale ratunkowym lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych) ani w głównym punkcie końcowym dotyczącym bezpieczeństwa obejmującym duże krwawienia.

### 9.8. Środki (lub podejścia) do wdrażania zintegrowanego postępowania w AF

Zintegrowane postępowanie u pacjentów z AF wymaga zmiany obecnego podejścia do opieki nad pacjentem, skupienia się na przejściu od zespołu wielodyscyplinarnego do pracy interdyscyplinarnej, w tym zmiany zachowania wszystkich członków wchodzących w skład zespołu leczącego AF i kluczowych interesariuszy, także pacjentów i ich rodzin<sup>297,298</sup> (RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 3).

W celu zrozumienia, czy zintegrowane postępowanie u pacjentów z AF zostało wdrożone do praktyki klinicznej i miało wpływ na ważne punkty końcowe (śmiertelność, udar mózgu, hospitalizacje, QoL, redukcja objawów itd.), należy opracować określony międzynarodowy

standardowy zestaw służący do oceny wyników (RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 4).<sup>299</sup> Wskazałoby to również na obszary wymagające dalszego rozwoju.

### 9.9. Obciążenie leczeniem

Obciążenie leczeniem odczuwane przez pacjenta<sup>300</sup> definiuje się jako obciążenie zadaniami narzucanymi pacjentom przez opiekę zdrowotną i jego wpływ na funkcjonowanie i samopoczucie pacjentów, poza specyficznymi niepożądanymi skutkami leczenia.<sup>301,302</sup> Obejmuje wszystko to, co pacjenci robią dla swojego zdrowia (leczenie farmakologiczne, samokontrola, wizyty u lekarza, badania laboratoryjne, zmiany stylu życia) oraz wpływ opieki zdrowotnej na ich relacje społeczne, co potencjalnie wpływa na przestrzeganie zasad dotyczących leczenia,<sup>303,304</sup> QoL i punkty końcowe (np. hospitalizacje i ryzyko zgonu).<sup>305,306</sup> Wiedza na temat choroby wpływa na odczuwane przez pacjenta obciążenie leczeniem.<sup>302</sup> Pacjenci poddawani podobnym schematom leczenia mogą odczuwać bardzo różne obciążenie leczeniem,<sup>307</sup> a zgodność w ocenie obciążenia leczeniem pomiędzy pacjentem a lekarzem jest niewielka, co sugeruje, że podczas konsultacji odczucia pacjenta nie zostały dogłębnie rozpoznane.<sup>302,308,309</sup>

Obciążenie leczeniem może być przytłaczające w przypadku pacjentów z wieloma chorobami przewlekłymi<sup>301</sup> (np. osoby z 3 chorobami przewlekłymi przyjmują 6–12 leków dziennie, mają 1,2–5,9 wizyt w miesiącu i spędzają 49,6–71,0 h/mies. na działaniach związane ze zdrowiem)<sup>310</sup>. Obciążenie leczeniem pacjentów z AF jest w dużej mierze nieznane. W jednośrodkowym badaniu prospektywnym całkowite obciążenie leczeniem postrzegane przez pacjentów z AF było większe niż u pacjentów z innymi chorobami przewlekłymi (27,6% w porównaniu z 24,3%,  $p = 0,011$ ), a 1 na 5 pacjentów z AF zgłaszało duże obciążenie leczeniem, które mogłoby

kwestionować trwałość ich leczenia. Warto zauważyć, że pacjenci z AF przypisywali największy udział obciążenia leczeniem aspektom związanym z systemem opieki zdrowotnej (np. zgłaszanie się na wizyty itp.) oraz wymaganiom dotyczącym modyfikacji stylu życia. Płeć żeńska i młodszy wiek były niezależnie istotnie związane z większym obciążeniem leczeniem, podczas gdy stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) i strategia kontroli rytmu serca zmniejszały ryzyko dużego obciążenia leczeniem o >50%.<sup>311</sup>

Omówienie obciążenia leczeniem powinno stanowić integralną część wspólnego, świadomego podejmowania decyzji dotyczących leczenia; można je ocenić za pomocą zwalidowanego kwestionariusza.<sup>312</sup>

### 9.10. Wyniki zgłaszane przez pacjentów

Rośnie poparcie dla włączania wyników leczenia zgłaszanych przez pacjentów (*patient-reported outcomes* – PRO) jako punktów końcowych w badaniach klinicznych<sup>313</sup> i ich rutynowego zbierania<sup>314–316</sup> w celu poprawy opieki i oceny powodzenia leczenia z perspektywy pacjenta. Doświadczenia pacjentów dotyczące AF i jego leczenia są wysoce subiektywne; postępowanie w AF staje się coraz bardziej złożone, co może skutkować znacznym obciążeniem leczeniem i gorszą QoL związaną ze zdrowiem.

Pomiar wyników, które są ważne dla pacjentów, oprócz „twardych” klinicznych punktów końcowych (zgon, udar mózgu, poważne krwawienia itp.) może pomóc w leczeniu AF.

Międzynarodowe konsorcjum pacjentów z AF i personelu medycznego określiło następujące PRO jako ważne do oceny w AF: QoL związana ze zdrowiem, funkcjonowanie fizyczne i emocjonalne, funkcje poznawcze, nasilenie objawów, tolerancja wysiłku i zdolność do pracy (RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 4).<sup>299</sup> Mierniki PRO mogą być używane do oceny tych czynników, a międzynarodowy standardowy zestaw mierników wyników AF proponuje pewne narzędzia do oceny PRO.<sup>299</sup> Systemy informatyczne dotyczące zdrowia mogą pomóc w pozyskiwaniu danych dotyczących PRO. Pomimo rosnącego poparcia dla roli mierników PRO w zarządzaniu opieką zdrowotną, niewiele badań i rejestrów informuje o gromadzeniu danych PRO przy użyciu sprawdzonych narzędzi.<sup>313</sup> Wdrażanie mierników PRO w leczeniu pacjentów z AF zostało omówione w specjalnym konsensusie ekspertów opracowanym przez EHRA we współpracy z przedstawicielami pacjentów.<sup>317</sup>

## 10. Leczenie pacjentów: zintegrowana ścieżka ABC

Prosta holistyczna ścieżka ABC (*Atrial fibrillation Better Care*: „A” – *Anticoagulation/Avoid stroke* [leczenie przeciwkrzepliwie / zapobieganie udarowi

mózgu]; „B” – *Better symptom management* [lepsza kontrola objawów]; „C” – *Cardiovascular and Comorbidity optimization* [kontrola czynników ryzyka sercowo-naczyniowego / chorób współistniejących])<sup>318</sup> usprawnia zintegrowaną opiekę nad pacjentami z AF na wszystkich poziomach opieki zdrowotnej i w ramach różnych specjalności. W porównaniu ze standardową opieką wdrożenie ścieżki ABC było istotnie związane z mniejszym ryzykiem śmiertelności całkowitej, złożonego punktu końcowego obejmującego udar mózgu / poważne krwawienia / zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i pierwszą hospitalizację,<sup>319</sup> mniejszą częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych<sup>320,321</sup> i niższymi kosztami związanymi z opieką zdrowotną.<sup>322</sup> W prospektywnym RCT mAFA-II złożony punkt końcowy występował istotnie rzadziej w grupie, w której zastosowano ścieżkę ABC, w porównaniu ze standardową opieką (1,9% vs 6,0%; hazard względny [HR] 0,39; 95% CI 0,22–0,67; p <0,001).<sup>323</sup>

### 10.1. „A” – leczenie przeciwkrzepliwie / zapobieganie udarowi mózgu

Niniejszy rozdział dotyczy pacjentów z AF, u których nie występuje ciężkie zwężenie zastawki mitralnej i którzy nie mają mechanicznej protezy zastawki serca (AF ze współistniejącą VHD – zob. ROZDZIAŁ 11.7).<sup>148</sup>

#### 10.1.1. Ocena ryzyka udaru mózgu

Ogólnie rzecz biorąc, AF zwiększa ryzyko udaru mózgu 5-krotnie, ale ryzyko to nie jest jednorodne i zależy od obecności określonych czynników/modyfikatorów ryzyka udaru mózgu. Główne kliniczne czynniki ryzyka udaru mózgu zostały zidentyfikowane w ramionach RCT przeprowadzonych >20 lat temu, obejmujących pacjentów nieleczonych lekami przeciwkrzepliwymi. Jednakże w tych badaniach zrandomizowano tylko <10% pacjentów poddanych kwalifikacji do włączenia, ponadto wiele powszechnych czynników ryzyka nie zostało ocenionych lub jednoznacznie zdefiniowanych.<sup>324</sup> Dane te zostały uzupełnione danymi naukowymi pochodzącymi z dużych kohort obserwacyjnych badających również pacjentów, którzy nie zostaliby włączeni do RCT. Następnie odkryto różnorodne markery w zakresie metod obrazowania, w badaniach krwi i moczu (biomarkery), które zostały powiązane z ryzykiem udaru mózgu (TABELA 7).<sup>324,325</sup> Ponadto nienapadowe AF wiąże się z większą częstością incydentów zakrzepowo-zatorowych (wieloczynnikowo skorygowany HR 1,38; 95% CI 1,19–1,61; p <0,001) w porównaniu z napadowym AF.<sup>156</sup> Warto zauważyć, że wiele czynników ryzyka powikłań związanych z AF jest również czynnikami ryzyka wystąpienia AF.<sup>33</sup>

Powszechnie występujące czynniki ryzyka udaru podsumowano w klinicznej skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (zastoinowa niewydolność serca [CHF], nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 lat,

**TABELA 7.** Czynniki ryzyka udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków

Najczęściej badane kliniczne czynniki ryzyka (przegląd systematyczny)	Badania pozytywne / wszystkie badania	Inne kliniczne czynniki ryzyka	Biomarkery w badaniach obrazowych	Biomarkery biochemiczne
udar mózgu / TIA / zatorowość układowa	15/16	upośledzona czynność nerek / CKD	echokardiografia	troponina sercowa T i I peptydy natriuretyczne
nadciśnienie tętnicze	11/20	OSA	poszerzenie LA	cystatyna C
wiek (na dekadę)	9/13	HCM	spontaniczne kontrastowanie lub skrzeplina w LA	białkomocz CrCl/eGFR CRP
strukturalna choroba serca	9/13	amyloidoza w chorobach zwyrodnieniowych mózgu i serca	niskie prędkości w LAA złożona blaszka miażdżycowa w aorcie	IL-6 GDF-15 czynnik von Willebranda D-dimer
cukrzyca	9/14	hiperlipidemia	obrazowanie mózgu	
choroba naczyniowa	6/17	palenie tytoniu	choroba małych naczyń	
CHF / dysfunkcja LV	7/18	zespół metaboliczny <sup>333</sup>		
płeć (żeńską)	8/22	nowotwory złośliwe		

Skróty: CHF – zastoinowa niewydolność serca, CKD – przewlekła choroba nerek, CrCl – klirens kreatyniny, CRP – białko C-reaktywne, eGFR – oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego, GDF-15 – czynnik różnicowania wzrostu 15, HCM – kardiomiopatia przerostowa, IL-6 – interleukina 6, LA – lewy przedsionek, LAA – uszko lewego przedsionka, LV – lewa komora, OSA – obturacyjny bezdech w czasie snu, TIA – przejściowy atak niedokrwienny

cukrzyca, udar mózgu, choroba naczyń, wiek 65–74 lata, płeć [żeńską] – zob. TABELA 8.<sup>334</sup>

Skale oceny ryzyka udaru mózgu muszą równoważyć prostotę i praktyczność z precyzją.<sup>354-356</sup> Jak każda kliniczna, oparta na czynnikach ryzyka skala, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sprawdza się jedynie w umiarkowanym stopniu w identyfikacji pacjentów z grupy dużego ryzyka, u których wystąpią incydenty zakrzepowo-zatorowe, ale pacjenci zidentyfikowani jako osoby z grupy małego ryzyka (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0 [mężczyźni] lub wynik 1 [kobiety]) konsekwentnie są obciążeni małym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwinnego mózgu lub zgonu (<1%/rok) i nie wymagają żadnego leczenia zapobiegającego udarom mózgu.

Płeć żeńska jest zależnym od wieku modyfikatorem ryzyka udaru mózgu, ale nie czynnikiem ryzyka samym w sobie.<sup>357,358</sup> Badania obserwacyjne wykazały, że kobiety bez innych czynników ryzyka (1 pkt w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) są obciążone małym ryzykiem udaru, podobnie jak mężczyźni z wynikiem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc równym 0.<sup>359</sup> Uproszczona skala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA mogłaby stanowić podstawę dla początkowych decyzji dotyczących leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z AF, ale nieuwzględnienie płci mogłoby spowodować zaniżenie ryzyka udaru mózgu u kobiet z AF.<sup>360,361</sup> W przypadku obecności >1 czynnika ryzyka udaru mózgu niezwiązanego z płcią kobiety z AF konsekwentnie są obciążone znacznie większym ryzykiem udaru mózgu niż mężczyźni.<sup>353,362</sup>

Wiele klinicznych czynników ryzyka udaru mózgu (np. zaburzenia czynności nerek, OSA, powiększenie LA)<sup>291,326,363-365</sup> jest ściśle powiązanych z komponentami skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, a ich uwzględnienie nie poprawia wartości predyk-

cyjnej (związek palenia lub otyłości z ryzykiem udaru mózgu w AF jest również sporny).<sup>366</sup> Skale oparte na oznaczeniu różnych biomarkerów (np. troponiny, peptydy natriuretyczne, czynnik różnicowania wzrostu 15 [GDF-15], czynnik von Willebranda) wykazały lepszą skuteczność w porównaniu ze skalami klinicznymi w ocenie rezidualnego ryzyka udaru mózgu wśród pacjentów z AF stosujących leczenie przeciwkrzepliwie.<sup>329,367</sup> Niezależnie od tego wiele z tych biomarkerów (jak również niektóre kliniczne czynniki ryzyka) wskazuje zarówno na ryzyko udaru mózgu, jak i krwawień<sup>329</sup> lub stanów innych niż AF i innych niż incydenty sercowo-naczyniowe i często (niespecyficzenie) odzwierciedla po prostu stopień zaawansowania chorób serca lub stanu pacjenta.

Bardziej złożone skale kliniczne (np. Global Anticoagulant Registry in the FIELD – Atrial Fibrillation [GARFIELD-AF])<sup>368</sup> oraz te uwzględniające także stężenie biomarkerów (np. Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation [ATRIA],<sup>369,370</sup> Intermountain Risk Score,<sup>371</sup> ABC-stroke [Age, Biomarkers, Clinical history])<sup>372</sup> poprawiają w niewielkim stopniu, ale istotnie statystycznie ocenę ryzyka udaru mózgu.

Skala ryzyka udaru mózgu ABC, która uwzględnia wiek, przebyty udar mózgu / napad przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA), stężenie troponiny T mierzonej metodą wysokoczułą (hs-cTnT) i N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B została zweryfikowana w kohortach przełomowych badań oceniających stosowanie NOAC.<sup>373-375</sup> Strategia leczenia oparta na skali wykorzystującej oznaczenie biomarkerów w celu zmniejszenia ryzyka udaru mózgu i zgonu u pacjentów z AF jest oceniana w trwającym RCT (badanie ABC-AF, NCT03 753 490).

**TABELA 8.** Skala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC<sup>334</sup>

Skala CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC Czynniki ryzyka i definicje		Punkty	Uwagi
C	<b>zastoinowa niewydolność serca</b> kliniczna HF lub obiektywny dowód umiarkowanej lub ciężkiej dysfunkcji LV lub HCM	1	Niedawna zdekompensowana HF niezależnie od LVEF (a więc obejmująca HFrEF lub HFpEF) lub obecność (nawet bezobjawowego) umiarkowanego do ciężkiego upośledzenia funkcji skurczowej LV w badaniach obrazowych; <sup>335</sup> HCM stwarza duże ryzyko udaru mózgu, <sup>336</sup> a OAC jest korzystne w redukcji ryzyka udaru mózgu <sup>337</sup>
H	<b>nadciśnienie tętnicze</b> lub leczenie przeciwnadciśnieniowe	1	Nadciśnienie tętnicze może prowadzić do zmian naczyniowych, które predysponują do udaru mózgu, a dzisiaj dobrze kontrolowane BP może nie być dobrze kontrolowane w przyszłości. <sup>324</sup> Niekontrolowane BP – optymalne docelowe wartości BP związane z najmniejszym ryzykiem udaru niedokrwinnego mózgu, śmierci i innych incydentów sercowo-naczyniowych wynoszą 120–129/<80 mm Hg <sup>338</sup>
A	<b>wiek ≥75 lat</b>	2	Wiek jest silnym czynnikiem wpływającym na ryzyko udaru mózgu, a większość badań populacyjnych wykazuje, że ryzyko zwiększa się od 65. rż. <sup>339</sup> Ryzyko związane z wiekiem jest ciągłe, ale ze względu na prostotę i wygodę 1 pkt jest przyznawany za wiek w przedziale 65–74 lata, a 2 pkt za wiek ≥75 lat
D	<b>cukrzyca</b> leczenie doustnymi lekami hipoglikemizującymi i/lub insuliną albo stężenie glukozy we krwi na czczo >125 mg/dl (7 mmol/l)	1	Cukrzyca jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, a ostatnio wykazano, że ryzyko udaru jest związane z czasem trwania cukrzycy (im dłuższy czas trwania cukrzycy, tym większe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych) <sup>340</sup> i obecnością cukrzycowego uszkodzenia narządów docelowych, np. retinopatii. <sup>341</sup> Zarówno cukrzyca typu 1, jak i cukrzyca typu 2 zasadniczo wiążą się z podobnym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym w AF, chociaż ryzyko to może być nieco większe u pacjentów w wieku <65 lat z cukrzycą typu 2 w porównaniu z pacjentami z cukrzycą typu 1 <sup>342</sup>
S	<b>udar mózgu</b> przebyty udar mózgu, TIA lub incydent zakrzepowo-zatorowy	2	Przebyty udar mózgu, zatorowość systemowa lub TIA wiążą się ze szczególnie dużym ryzykiem udaru niedokrwinnego mózgu, dlatego przydzielono im 2 pkt. Pomimo wykluczenia z RCT, chorzy z AF i ICH (w tym z udarem krwotocznym) są obciążeni bardzo dużym ryzykiem kolejnego udaru niedokrwinnego mózgu, a ostatnie badania obserwacyjne sugerują, że tacy pacjenci odnoszą korzyści z OAC <sup>343–345</sup>
V	<b>choroba naczyniowa</b> istotna angiograficznie CAD, przebyty zawał serca, PAD lub blaszka miażdżycowa aorty	1	Choroba naczyniowa (PAD lub zawał serca) odpowiada za zwiększenie ryzyka o 17–22%, szczególnie u Azjatów. <sup>346–348</sup> Istotna angiograficznie CAD jest również niezależnym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwinnego mózgu u pacjentów z AF (skorygowany współczynnik zapadalności 1,29; 95% CI 1,08–1,53). <sup>349</sup> Obecność złożonej blaszki miażdżycowej w aorcie zstępującej, będącej wskaźnikiem istotnej choroby naczyniowej, jest również silnym predyktorem udaru niedokrwinnego mózgu <sup>350</sup>
A	<b>wiek 65–74 lata</b>	1	Zob. powyżej. Najnowsze dane z Azji sugerują, że ryzyko udaru mózgu może wzrastać już od wieku 50–55 lat i że u pacjentów azjatyckich można zastosować zmodyfikowaną skalę CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC <sup>351,352</sup>
Sc	<b>płeć (żeńską)</b>	1	Traktowana raczej jako modyfikator ryzyka udaru mózgu, a nie czynnik ryzyka <sup>353</sup>
<b>maksymalny wynik</b>		<b>9</b>	

Skróty: AF – migotanie przedsionków, BP – ciśnienie tętnicze, CAD – choroba wieńcowa, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC – skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 lat, cukrzycę, udar mózgu, chorobę naczyń, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską), CI – przedział ufności, EF – frakcja wyrzutowa, HCM – kardiomiopatia przerostowa, HF – niewydolność serca, HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, HFrEF – niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, ICH – krwawienie wewnątrzczaszkowe, LV – lewa komora, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwý / doustne leczenie przeciwkrzepliwie, PAD – choroba tętnic obwodowych, RCT – badanie kliniczne z randomizacją, TIA – przejściowy atak niedokrwienności

Podczas gdy rutynowe stosowanie skal ryzyka opartych na oznaczeniach biomarkerów obecnie nie wpływa w istotny sposób na wstępne decyzje dotyczące profilaktyki udaru mózgu u pacjentów już kwalifikujących się do leczenia na podstawie wyniku w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC (a ograniczonemu zastosowaniu praktycznemu towarzyszyłoby zwiększone koszty opieki zdrowotnej),<sup>355,376,377</sup> oznaczenia biomarkerów mogą dodatkowo poprawić ocenę ryzyka udaru mózgu wśród pacjentów początkowo sklasyfikowanych jako osoby z grupy małego ryzyka i pacjentów z pojedynczym, ale innym niż płeć czynnikiem ryzyka w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC.<sup>378</sup>

W badaniach oceniających skalę CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC stwierdzono szeroki zakres częstości występowania udarów mózgu w zależności od mie-

scą przeprowadzenia badania (populacja ogólna vs szpital), metodologii (np. wykluczenie pacjentów leczonych następnie OAC spowodowałyby przesunięcie częstości udarów w kierunku niższych poziomów), pochodzenia etnicznego i częstości występowania określonych czynników ryzyka udaru mózgu w badanej populacji (różne czynniki ryzyka mają różną wagę, a progi wiekowe dla rozpoczęcia stosowania NOAC mogą się różnić nawet w przypadku pacjentów z pojedynczym, innym niż płeć, czynnikiem ryzyka udaru, to znaczy: wiekiem 35 lat dla HF, 50 lat dla nadciśnienia lub cukrzycy i 55 lat dla choroby naczyniowej).<sup>379,380</sup> W żadnym RCT nie oceniano specyficznie konieczności stosowania OAC u pacjentów z pojedynczym, innym niż płeć, czynnikiem ryzyka w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC (aby

**TABELA 9.** Czynniki ryzyka krwawienia przy OAC i leczeniu przeciwplatekcyjnym

Niemodyfikowalne	Potencjalnie modyfikowalne	Modyfikowalne	Biomarkery
wiek >65 lat	bardzo nasilona kruchość ± nadmierne ryzyko upadków <sup>a</sup>	nadciśnienie tętnicze / podwyższone SBP	GDF-15
przebyte duże krwawienie	niedokrwistość	jednoczesne stosowanie leków przeciwplatekcyjnych / NSAID	cystatyna C / CKD-EPI
ciężkie zaburzenia czynności nerek (dializy lub przeszczep nerek)	zmniejszona liczba lub funkcja płytek krwi	nadmierne spożycie alkoholu	hs-cTnT
ciężkie zaburzenia czynności wątroby (marskość)	zaburzenia czynności nerek z CrCl <60 ml/min	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących OAC	czynnik von Willebranda (oraz inne markery krzepnięcia)
nowotwory złośliwe	strategia leczenia VKA <sup>b</sup>	niebezpieczne hobby/zawód	
czynniki genetyczne (np. polimorfizmy CYP 2C9)		terapia pomostowa heparynami	
przebyte udar mózgu, choroba małych naczyń itp.		kontrola INR (docelowo 2,0–3,0), docelowy TTR >70% <sup>c</sup>	
cukrzyca		właściwy wybór OAC i prawidłowe dawkowanie <sup>d</sup>	
upośledzenie funkcji poznawczych / otępienie			

- a przyrządy pomagające w poruszaniu się, odpowiednie obuwie, ocena miejsca zamieszkania w celu usunięcia zagrożeń związanych z potknięciem, ocena neurologiczna w wybranych przypadkach
- b częstsze monitorowanie INR, specjalistyczne poradnie leczenia przeciwkrzepliwego, samodzielne monitorowanie / samokontrola leczenia, interwencje edukacyjne / behawioralne
- c dla pacjentów leczonych VKA
- d dostosowanie dawki na podstawie wieku pacjenta, masy ciała i stężenia kreatyniny w surowicy

Skróty: CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CrCl – klirens kreatyniny, hs-cTnT – troponina T mierzona metodą wysokoczułą, CYP – cytochrom P, GDF-15 – czynnik różnicowania wzrostu 15, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, NSAID – niesteroidowe leki przeciwzapalne, OAC – doustny lek przeciwkrzepliw / doustne leczenie przeciwkrzepliwie, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, TTR – czas, w którym INR utrzymywał się w zakresie terapeutycznym, VKA – antagonisty witaminy K

uzyskać duże częstości występowania incydentów i terminowo zakończyć badania, badania oceniające leki przeciwzakrzepowe obejmowały preferencyjnie pacjentów z grup dużego ryzyka, ale przegląd analiz podgrup i dane obserwacyjne sugerują, że stosowanie OAC u takich pacjentów zapewnia dodatnią korzyść kliniczną netto i równoważy zmniejszone ryzyko udaru mózgu z możliwymi działaniami niepożądanymi w przypadku poważnego krwawienia.<sup>339,381</sup>

Dla wielu czynników ryzyka (np. dla wieku) ryzyko udaru mózgu stanowi raczej pewne continuum (zwiększa się wraz z wiekiem) aniżeli sztuczną kategorię małego, umiarkowanego lub dużego ryzyka. Czynniki ryzyka mają charakter dynamiczny i – biorąc pod uwagę populację osób starszych z AF z wieloma (często zmieniającymi się) chorobami współistniejącymi – ryzyko udaru wymaga ponownej oceny podczas każdej wizyty klinicznej. Ostatnie badania wykazały, że pacjenci, u których doszło do zmiany profilu ryzyka, są bardziej narażeni na udar mózgu.<sup>382,383</sup> U wielu pacjentów początkowo z grupy małego ryzyka (>15%) wystąpił ≥1, inny niż płęć, czynnik ryzyka w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc w ciągu roku po incydencie AF,<sup>384-386</sup> a 90% nowych chorób współistniejących stwierdzano 4,4 mies. po rozpoznaniu AF.<sup>387</sup>

Przeprowadzony na zlecenie Patient-Centered Outcome Research Institute (PCORI) systematyczny przegląd 61 badań porównuje dokładność diagnostyczną i wpływ na podejmowanie decyzji klinicznych dostępnych narzędzi klinicznych i obrazowych oraz obecności powiąza-

nych czynników ryzyka w przewidywaniu ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawienia u pacjentów z AF.<sup>388</sup> Autorzy doszli do wniosku, że skale ryzyka CHADS<sub>2</sub> (wywiad CHF/nadciśnienia tętniczego/cukrzycy, wiek ≥75 lat, przebyte udar mózgu/TIA), CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i ABC mają najlepsze dowody naukowe na przewidywanie ryzyka zakrzepowo-zatorowego (umiarkowana siła danych naukowych na ograniczoną zdolność predykcyjną w każdej skali).

#### 10.1.2. Ocena ryzyka krwawienia

Przed rozpoczęciem leczenia przeciwzakrzepowego należy również ocenić potencjalne ryzyko krwawienia. Niemodyfikowalne i częściowo modyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia (TABELA 9) są ważnymi czynnikami powodującymi wystąpienie incydentów krwotocznych, ponieważ działają w synergii z modyfikowalnymi czynnikami.<sup>389</sup> Warto zauważyć, że wywiad upadków nie jest niezależnym predyktorem krwawienia w przypadku stosowania OAC (w badaniu modelowym oszacowano, że pacjent musiałby upadać 295 ×/rok, aby korzyści wynikające z redukcji ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu wynikające ze stosowania OAC zostały przewyższone przez możliwość poważnego krwawienia).<sup>390</sup>

Modyfikowalne i niemodyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia stały się podstawą do opracowania różnych skal oceniających ryzyko krwawienia,<sup>368,391-395</sup> które ogólnie mają jednak niewielką zdolność przewidywania incydentów krwotocznych.<sup>396,397</sup> Badania porów-

**TABELA 10.** Kliniczne czynniki ryzyka w skali HAS-BLED<sup>395</sup>

Czynniki ryzyka i definicje		Punkty
H	<b>niekontrolowane nadciśnienie tętnicze</b> SBP >160 mm Hg	1
A	<b>nieprawidłowa czynność nerek i/lub wątroby</b> dializy, przeszczep nerki, stężenie kreatyniny w surowicy >200 µmol/l, marskość wątroby, stężenie bilirubiny >2 × górna granica normy, AST/ALT/ALP >3 × górna granica normy	1 pkt za każde
S	<b>udar mózgu</b> przebyty udar niedokrwienny lub krwotoczny <sup>a</sup>	1
B	<b>krwawienia w wywiadzie lub predyspozycja do krwawień</b> przebyty poważny krwotok lub niedokrwistość, lub ciężka trombocytopenia	1
L	<b>labilny INR<sup>b</sup></b> TTR <60% u pacjenta otrzymującego VKA	1
E	<b>podeszły wiek</b> wiek >65 lat lub bardzo nasiloną kruchość	1
D	<b>leki lub nadmierne spożycie alkoholu</b> jednoczesne stosowanie leków przeciwplatek lub NSAID i/lub nadmierne tygodniowe spożycie alkoholu <sup>c</sup>	1 pkt za każde
<b>maksymalny wynik</b>		<b>9</b>

a Udar krwotoczny również daje 1 pkt jako kryterium „B”.

b Ma znaczenie tylko w przypadku, gdy pacjent otrzymuje VKA.

c Nadmierne spożycie lub nadużywanie alkoholu odnosi się do znacznego spożycia (np. >14 jednostek tygodniowo), w przypadku którego lekarz ocenia, że ma ono wpływ na zdrowie pacjenta lub ryzyko krwawienia.

Skróty: ALP – fosfataza alkaliczna, ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, NSAID – niesteroidowe leki przeciwzapalne, TTR – czas, w którym INR utrzymywał się w zakresie terapeutycznym, VKA – antagonisty witaminy K

nujące określone skale oceniające ryzyko krwawienia dostarczyły sprzeczne wyniki.<sup>393,394,398</sup> Zaproponowano zastosowanie różnych biomarkerów jako czynników prognostycznych ryzyka krwawienia, ale wiele z nich zostało ocenionych w kohortach obejmujących pacjentów leczonych przeciwkrzepliwie (podczas gdy ocena ryzyka krwawienia jest potrzebna na wszystkich etapach opieki nad pacjentem – kiedy początkowo nie otrzymuje OAC, jeśli otrzymuje kwas acetylosalicylowy, a następnie gdy leczony jest OAC). Ponadto biomarkery nie mają określonej zdolności predykcyjnej dla udaru mózgu, zgonu, HF itd.,<sup>399,400</sup> a nawet chorób innych niż sercowo-naczyniowe (np. jaskra),<sup>401</sup> a dostępność niektórych biomarkerów jest ograniczona w rutynowej praktyce klinicznej.

Skala ryzyka krwawienia ABC oparta na biomarkerach (wiek, biomarkery [GDF-15, hs-cTnT, hemoglobina] i wywiad kliniczny [wcześniejsze krwawienie])<sup>375,402</sup> prawdopodobnie przewyższała skale kliniczne, ale w innym badaniu klinicznym nie wykazano długoterminowej przewagi stosowania skali ryzyka krwawienia ABC nad skalą HAS-BLED (TABELA 10), podczas gdy skala HAS-BLED lepiej identyfikowała pacjentów z małym ryzykiem krwawienia (wynik 0–2 w skali HAS-BLED).<sup>403</sup> W przeglądzie systematycznym zleconym przez PCORI,<sup>388</sup> obejmującym 38 badań dotyczących oceny ryzyka krwawienia, stwierdzono, że skala HAS-BLED ma

najlepsze dowody na ocenę ryzyka krwawienia (średnia siła dowodów), co jest zgodne z wynikami innych przeglądów systematycznych i metaanaliz porównujących różne podejścia do oceny ryzyka krwawienia.<sup>404-406</sup>

Wysoki wynik w skali oceny ryzyka krwawienia nie powinien prowadzić do zaprzestania stosowania OAC, ponieważ kliniczna korzyść netto z OAC jest jeszcze większa u takich pacjentów. Jednakże formalna ocena ryzyka krwawienia stanowi podstawę do postępowania z pacjentami przyjmującymi OAC, ponieważ pozwala skoncentrować się na modyfikowalnych czynnikach ryzyka krwawienia, na które należy wpływać i (ponownie) oceniać przy każdym kontakcie z pacjentem, oraz identyfikować pacjentów z grupy dużego ryzyka z niemodyfikowalnymi czynnikami ryzyka krwawienia, których należy poddawać ocenie wcześniej (np. za 4 tyg. zamiast 4–6 mies.) i częściej.<sup>389,407</sup> Identyfikacja pacjentów obciążonych „dużym ryzykiem krwawienia” jest również potrzebna przy określaniu strategii przeciwwątrobowej w określonych grupach pacjentów z AF, np. poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym (PCI).

Ogólnie rzecz biorąc, ocena ryzyka krwawienia oparta wyłącznie na modyfikowalnych czynnikach ryzyka krwawienia jest strategią gorszą w porównaniu z formalną oceną ryzyka krwawienia przy użyciu skali ryzyka krwawienia,<sup>408-410</sup> ponieważ uwzględnia się tu również interakcje

między modyfikowalnymi i niemodyfikowalnymi czynnikami ryzyka krwawienia. Ryzyko krwawienia ma charakter dynamiczny, a zwracanie uwagi na zmianę profilu ryzyka krwawienia jest silniejszym czynnikiem prognostycznym wystąpienia poważnych krwawień w porównaniu z opieraniem się na ryzyku krwawienia ocenionym wyjściowo. W opublikowanym niedawno badaniu stwierdzono 3,5-krotnie większe ryzyko poważnego krwawienia w ciągu pierwszych 3 mies. wśród pacjentów, u których zmienił się profil ryzyka krwawienia.<sup>389</sup>

W badaniu mAFA-II prospektywne dynamiczne monitorowanie i ponowna ocena z wykorzystaniem skali HAS-BLED (wraz z holistycznym leczeniem z wykorzystaniem aplikacji mobilnej) wiązało się z mniejszą liczbą poważnych krwawień, poprawą w zakresie kontroli modyfikowalnych czynników ryzyka krwawienia i częstszym stosowaniem OAC. Natomiast w grupie „standardowej opieki” częstość krwawień była większa, a po 12 mies. częstość stosowania OAC zmniejszyła się o 25% w porównaniu z częstością w momencie rozpoczęcia badania.<sup>411</sup>

#### 10.1.3. Bezwzględne przeciwwskazania do stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych

Nieliczne bezwzględne przeciwwskazania do stosowania OAC obejmują aktywne, poważne krwawienie (w którego przypadku należy zidentyfikować i leczyć źródło), choroby współistniejące (np. ciężka małopłytkowość <50 płytek krwi/ $\mu$ l, ciężka niedokrwistość w trakcie diagnostyki itd.) lub niedawne krwawienie dużego ryzyka, takie jak krwawienie wewnątrzczaszkowe (ICH). W takich przypadkach można rozważyć niefarmakologiczne opcje terapeutyczne (ROZDZIAŁ 11.4.3).

#### 10.1.4. Leczenie zapobiegające udarom mózgu

##### 10.1.4.1. Antagoniści witaminy K

W porównaniu z grupą kontrolną lub placebo, terapia antagonistami witaminy K (VKA) (głównie warfaryną) zmniejsza ryzyko udaru mózgu o 64%, a śmiertelność o 26%<sup>412</sup> i jest nadal stosowana u wielu pacjentów z AF na całym świecie. VKA są obecnie jedyną opcją leczenia o ustalonym bezpieczeństwie u pacjentów z AF z reumatyczną chorobą zastawki mitralnej i/lub sztuczną zastawką serca.

Stosowanie VKA jest ograniczone przez wąski zakres terapeutyczny, co wymaga częstego monitorowania międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) i dostosowywania dawki.<sup>413</sup> Przy odpowiednim czasie, w którym INR utrzymywał się w zakresie terapeutycznym (TTR) >70%, VKA są lekami skutecznymi i stosunkowo bezpiecznymi. Jakość leczenia VKA (określana ilościowo za pomocą TTR w oparciu o metodę Rosendaal lub odsetek INR w zakresie terapeutycznym) koreluje z częstością incydentów krwotocznych i zakrzepowo-zatorowych.<sup>414</sup> Przy wysokich wartościach TTR

skuteczność VKA w zapobieganiu udarom mózgu może być podobna do NOAC, podczas gdy TTR w mniejszym stopniu wpływa na względną korzyść w zakresie bezpieczeństwa w przypadku NOAC, z konsekwentnie mniejszą częstością poważnych krwawień (np. ICH) obserwowaną w przypadku NOAC w porównaniu z warfaryną, pomimo że absolutna różnica jest mała.<sup>415,416</sup>

Liczne czynniki (w tym czynniki genetyczne, leczenie towarzyszące itd.) wpływają na intensywność efektu przeciwzakrzepowego VKA; te bardziej powszechne zostały wykorzystane do opracowania i oceny skali SAmE-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> (płeć [żeńską], wiek [<60 lat], wywiad  $\geq 2$  chorób współistniejących [nadciśnienie, cukrzyca, CAD/zawał serca, choroba tętnic obwodowych – PAD, HF, przebyty udar, choroba płuc i choroba wątroby lub nerek], leczenie [leki wchodzące w interakcje, np. amiodaron], palenie tytoniu, rasa [inna niż biała]),<sup>417</sup> która może pomóc w identyfikacji pacjentów cechujących się mniejszym prawdopodobieństwem uzyskania dobrego TTR podczas terapii VKA (wynik >2) i którzy odnoszą większe korzyści ze stosowania NOAC. Jeśli takim pacjentom z wynikiem w skali SAmE-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> >2 pkt zostaną zalecone VKA, konieczne są wzmożone starania w celu poprawy TTR, takie jak częstsze regularne kontrole, edukacja/poradnictwo i częste monitorowanie INR lub, co wygodniejsze, należy ponownie rozważyć zastosowanie u nich NOAC.<sup>418</sup>

##### 10.1.4.2. Doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K

W 4 kluczowych RCT apiksaban, dabigatran, edoksaban i rywaroksaban wykazały równoważność w porównaniu z warfaryną w zapobieganiu udarom mózgu / zatorowości systemowej.<sup>419-422</sup>

W metaanalizie tych RCT stosowanie NOAC było związane z istotnym, 19% zmniejszeniem ryzyka udaru mózgu / zatorowości systemowej, 51% redukcją ryzyka udaru krwotocznego mózgu<sup>423</sup> i podobnym zmniejszeniem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu w porównaniu z VKA, ale NOAC wiązały się z istotnym, 10% zmniejszeniem ryzyka śmiertelności całkowitej (TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 8). Stwierdzono także nieistotne statystycznie 14% zmniejszenie ryzyka dużych krwawień, istotne 52% zmniejszenie ryzyka ICH i 25% zwiększenie ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego przy zastosowaniu NOAC w porównaniu z warfaryną.<sup>423</sup>

Redukcja względnego ryzyka poważnych krwawień przy stosowaniu NOAC była znacznie większa, gdy kontrola INR była słaba (tj. TTR oceniane w ośrodku badawczym <66%).

W metaanalizie 5 badań oceniających stosowanie NOAC (RE-LY [Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy], ROCKET-AF [Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in

**TABELA 11.** Kryteria doboru dawki NOAC

	dabigatran	rywaroksaban	apiksaban	edoksaban
dawka standardowa	150 mg 2 × dz.	20 mg 1 × dz.	5 mg 2 × dz.	60 mg 1 × dz.
mniejsza dawka	110 mg 2 × dz.			30 mg 1 × dz.
dawka zredukowana		15 mg 1 × dz.	2,5 mg 2 × dz.	30 mg 1 × dz. / 15 mg 1 × dz.
kryteria redukcji dawki	dabigatran 110 mg 2 × dz. u pacjentów: • w wieku ≥80 lat • jednocześnie stosujących warapamil lub • ze zwiększonym ryzykiem krwawienia	CrCl 15–49 ml/min	≥2 z 3 kryteriów: • wiek ≥80 lat • masa ciała ≤60 kg lub • kreatynina w surowicy ≥1,5 mg/dl (133 μmol/l)	jeśli jest spełnione którekolwiek z poniższych kryteriów: • CrCl 30–50 ml/min • masa ciała ≤60 kg • jednocześnie stosowanie warapamilu, chinidyny lub dronedaronu

Skróty: CrCl – klirens kreatyniny, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K

Atrial Fibrillation], J-ROCKET AF, ARISTOTLE [Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation] oraz ENGAGE AF TIMI 48 [Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation Thrombolysis in Myocardial Infarction 48]) wykazano, że w porównaniu z warfaryną standardowe dawki NOAC były skuteczniejsze i bezpieczniejsze u Azjatów niż u osób innego pochodzenia.<sup>424</sup> W badaniu AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients, Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment), obejmującym pacjentów z AF, którzy odmówili leczenia VKA lub zostali uznani za niekwalifikujących się do leczenia VKA, apiksaban 5 mg stosowany 2 × dz. w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym znacznie zmniejszył ryzyko udaru mózgu / zatorowości systemowej bez istotnej różnicy w zakresie poważnego krwawienia lub ICH.<sup>425</sup>

Dane obserwacyjne pochodzące z badań po wprowadzeniu tych leków na rynek dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dabigatranu,<sup>426,427</sup> rywaroksabanu,<sup>428,429</sup> apiksabanu<sup>430</sup> i edoksabanu<sup>431</sup> w porównaniu z warfaryną wykazują ogólną zgodność z wynikami odpowiednich RCT. Ze względu na przekonujące dane naukowe na temat NOAC pacjenci z AF powinni zostać poinformowani o tej opcji leczenia.

Trwałość stosowania NOAC jest na ogół większa niż w przypadku VKA, co wynika z lepszego profilu farmakokinetycznego NOAC<sup>432</sup> (TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 9) oraz przewagi w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności, zwłaszcza wśród pacjentów z grupy największego ryzyka, w tym osób starszych, z zaburzeniami czynności nerek lub po przebytych udarach mózgu itd.<sup>433</sup> Podczas gdy pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek zostali wykluczeni z kluczowych RCT, schematy leczenia obejmujące zmniejszone dawki rywaroksabanu, edoksabanu i apiksabanu są możliwymi opcjami terapeutycznymi w przypadku ciężkiej CKD (klirens kreatyniny [CrCl]

15–30 ml/min przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta).<sup>434,435</sup> Ze względu na to, że w praktyce klinicznej często stosuje się niewłaściwe zasady redukcji dawek,<sup>436</sup> co zwiększa jednocześnie ryzyko udaru mózgu / zatorowości systemowej, hospitalizacji i zgonu, ale bez zmniejszania ryzyka krwawienia,<sup>437</sup> terapię NOAC należy zoptymalizować w oparciu o profil skuteczności i bezpieczeństwa każdego NOAC w różnych podgrupach pacjentów (TABELA 11).

#### 10.1.4.3. Inne leki przeciwzakrzepowe

W badaniu ACTIVE-W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) podwójna terapia przeciwplatekowa (DAPT) obejmująca kwas acetylosalicylowy z kłopidogrelem była mniej skuteczna niż warfaryna w zapobieganiu udarowi mózgu, zatorowości systemowej, zawałowi serca i zgonom z przyczyn naczyniowych (roczne ryzyko incydentów wynosiło 5,6% vs 3,9%, p = 0,0003), przy podobnej częstości występowania poważnych krwawień.<sup>438</sup> W badaniu ACTIVE-A u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia przeciwkrzepliowego powikłania zakrzepowo-zatorowe były rzadsze po dodaniu kłopidogrelu do kwasu acetylosalicylowego w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym, ale ze znacznym zwiększeniem ryzyka poważnych krwawień.<sup>439</sup> Monoterapia kwasem acetylosalicylowym była nieskuteczna w zapobieganiu udarom mózgu w porównaniu z niestosowaniem leczenia przeciwzakrzepowego i wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwienego mózgu u pacjentów w podeszłym wieku.<sup>440</sup>

Podsumowując, monoterapia lekiem przeciwplatekowym jest nieskuteczna w zapobieganiu udarom mózgu i jest potencjalnie szkodliwa (zwłaszcza wśród starszych pacjentów z AF),<sup>441,442</sup> podczas gdy DAPT wiąże się z ryzykiem krwawienia podobnym jak w przypadku terapii OAC. Dlatego też terapia przeciwplatekowa nie powinna być stosowana w zapobieganiu udarom mózgu u pacjentów z AF.

**TABELA 12.** Terapia przeciwzakrzepowa po zamknięciu uszka lewego przedsionka

Urządzenie/pacjent	Kwas acetylosalicylowy	OAC	Klopidogrel	Uwagi
Watchman / małe ryzyko krwawienia	75–325 mg/d bezterminowo	Rozpocząć leczenie warfaryną po zabiegu (docelowy INR 2–3) do 45 dni lub kontynuować leczenie do momentu potwierdzenia w TOE odpowiedniego uszczelnienia <sup>a</sup> LAA. NOAC są możliwą alternatywą	Rozpocząć 75 mg/d po zakończeniu OAC, kontynuować do 6 mies. po zabiegu	W niektórych ośrodkach nie przerywa się OAC na czas zabiegu (brak danych potwierdzających/zaprzeczających temu podejściu)
Watchman / duże ryzyko krwawienia	75–325 mg/d bezterminowo	nie wymagane	75 mg/d przez 1–6 mies. przy zapewnieniu odpowiedniego uszczelnienia LAA <sup>a</sup>	Klopidogrel często stosuje się przez krótszy czas przy bardzo dużym ryzyku
ACP/Amulet	75–325 mg/d bezterminowo	nie wymagane	75 mg/d przez 1–6 mies. przy zapewnieniu odpowiedniego uszczelnienia LAA <sup>a</sup>	Długoterminową terapię kwasem acetylosalicylowym można zastąpić klopidogrelem, jeśli jest on lepiej tolerowany

a przeciek <5 mm

**Uwaga:** Jeśli pacjent dotychczas nie był leczony tymi lekami, przed zabiegiem należy podać dawkę nasycającą kwasu acetylosalicylowego lub klopidogrelu. U wszystkich pacjentów przed nakłuciem przegrody międzyprzedsionkowej lub bezpośrednio po nim należy stosować heparynę niefrakcjonowaną, aby aktywowany czas krzepnięcia wynosił >250 s, a następnie LMWH w przypadkach, w których potrzebne było stosowanie warfaryny.

Skróty: ACP – Amplatzer™ Cardiac Plug, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, LAA – uszko lewego przedsionka, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy / doustne leczenie przeciwkrzepliwe, TOE – echokardiografia przezprzełykowa

#### 10.1.4.4. Terapia skojarzona doustnymi lekami

##### przeciwkrzepliwymi i lekami przeciwplatekowymi

Stosowanie leczenia przeciwplatekowego pozostaje powszechne w praktyce klinicznej, często u pacjentów bez innych, poza AF, wskazań (takich jak np. PAD, CAD lub choroba naczyniowo-mózgowa).<sup>443</sup> Istnieją ograniczone dowody na poparcie terapii skojarzonej stosowanej wyłącznie w celu zapobiegania udarom mózgu w AF, bez wpływu na zmniejszenie częstości występowania udarów mózgu, zawałów serca ani zgonów, ale ze znacznym zwiększeniem ryzyka poważnego krwawienia i ICH.<sup>441,442</sup>

#### 10.1.4.5. Zamknięcie i wyłączenie uszka lewego przedsionka

##### 10.1.4.5.1. Urządzenia do zamykania uszka lewego przedsionka

Jedynie urządzenie Watchman zostało porównane z terapią VKA w RCT (PROTECT AF [WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation] i PREVAIL [Watchman LAA Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy]),<sup>444-446</sup> w których zamknięcie LAA nie było gorsze od leczenia zapobiegającego udarowi mózgu przy użyciu VKA u pacjentów z AF z umiarkowanym ryzykiem udaru mózgu, z możliwym zmniejszeniem częstości krwawień podczas dłuższej obserwacji.<sup>447</sup> Zamknięcie LAA może również zmniejszyć ryzyko udaru mózgu u pacjentów z przeciwwskazaniami do OAC.<sup>448,449</sup>

W dużym europejskim rejestrze odnotowano wysoki wskaźnik powodzenia implantacji (98%), przy akceptowalnym odsetku powi-

kłań związanych z zabiegiem wynoszącym 4% po 30 dniach.<sup>450</sup> Niemniej zabieg implantacji może powodować poważne powikłania (w analizach codziennej praktyki odnotowano większą częstość incydentów w porównaniu z badaniami sponsorowanymi przez przemysł, prawdopodobnie identyfikując pewne błędy w raportowaniu), a zakrzepica na systemie zamykającym może nie być łagodnym znaleziskiem.<sup>451-454</sup> Leczenie przeciwzakrzepowe po zamknięciu LAA nigdy nie było oceniane w sposób zrandomizowany i jest oparte na badaniach, przynajmniej obejmujących kwas acetylosalicylowy (TABELA 12). W przypadku pacjentów, którzy nie tolerują żadnego leczenia przeciwplatekowego, rozwiązaniem może być nasierdziowy dostęp przezcewnikowy (np. system Lariat) lub torakoskopowa amputacja LAA.<sup>455,456</sup>

Warto zauważyć, że nie gorsze wyniki zamknięcia LAA w porównaniu z leczeniem VKA wynikały głównie z zapobiegania udarom krwotocznym mózgu, z tendencją do częstszego występowania udarów niedokrwiennych mózgu. Ograniczenia zamknięcia LAA jako strategii zmniejszania ryzyka udaru mózgu związanego z AF obejmują również rozważania, że AF działa jako marker ryzyka udaru mózgu. Zaprzaśanie stosowania OAC po zamknięciu LAA prawdopodobnie skutkuje niedostatecznym leczeniem ogólnego ryzyka udaru związanego z kardiomiopatią przedsionkową.

##### 10.1.4.5.2. Chirurgiczne zamknięcie lub wyłączenie uszka lewego przedsionka

Liczne badania obserwacyjne wskazują na wykonalność i bezpieczeństwo chirurgicznego za-

mknięcia/wyłączenia LAA, ale dostępne są tylko ograniczone dane z kontrolowanych badań klinicznych.<sup>457-459</sup> Resztkowy przepływ w LAA lub niepełne zamknięcie LAA może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem udaru.<sup>460</sup> W większości badań zamknięcie/wyłączenie LAA wykonywano podczas innych operacji na otwartym sercu, a w ostatnich latach w połączeniu z chirurgiczną ablacją AF<sup>459,461</sup> lub jako izolowany zabieg torakoskopowy. Trwa duże RCT obejmujące pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgicznym.<sup>462</sup>

Najczęstszym uzasadnieniem zamknięcia/wyłączenia LAA w praktyce klinicznej jest obserwowane duże ryzyko krwawienia lub rzadziej przeciwwskazania do stosowania OAC.<sup>450</sup> Jednakże systemy zamykające LAA nie były testowane w RCT w takich populacjach. Obecnie wydaje się, że u większości pacjentów, którzy kilka lat temu zostali uznani za nieodpowiednich kandydatów do leczenia OAC z użyciem VKA, można stosować NOAC,<sup>433,463,464</sup> a okluderów LAA nie porównywano z leczeniem NOAC u pacjentów z ryzykiem krwawienia ani z chirurgicznym zamknięciem/wyłączeniem LAA. Długotrwałe leczenie kwasem acetylosalicylowym jest powszechną strategią u tych pacjentów<sup>465</sup> i można przypuszczać, że NOAC byłby lepszą strategią, jeżeli kwas acetylosalicylowy jest tolerowany. Istnieje potrzeba przeprowadzenia badań o odpowiedniej mocy w celu określenia najlepszych wskazań do zamknięcia/wyłączenia LAA w porównaniu z terapią NOAC u pacjentów ze względami lub bezwzględnie przeciwwskazaniami do leczenia przeciwkrzepliowego, u pacjentów, u których udar niedokrwienny mózgu wystąpił podczas leczenia przeciwkrzepliowego, oraz w celu oceny odpowiedniego leczenia przeciwzakrzepowego po zamknięciu LAA.

#### 10.1.4.6. Długoterminowe doustne leczenie przeciwkrzepliwe w zależności od ładunku migotania przedsionków

Chociaż ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu / zatorowości systemowej jest większe w przypadku nienapadowego AF w porównaniu z napadowym AF, a progresja AF wiąże się ze zwiększeniem częstości występowania niekorzystnych punktów końcowych,<sup>169,466</sup> klinicznie określony wzorzec czasowy AF nie powinien wpływać na decyzję dotyczącą długoterminowego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego, która zależy od obecności czynników ryzyka udaru mózgu.<sup>156</sup> Postępowanie z pacjentami z AHRE/subklinicznym AF omówiono w ROZDZIALE 16. Ryzyko udaru mózgu u pacjentów z AHRE może być mniejsze niż u pacjentów z rozpoznanym AF,<sup>467</sup> a udary często występują bez wyraźnego związku czasowego z AHRE/subklinicznym AF,<sup>179,226</sup> co podkreśla jego rolę raczej jako markera ryzyka niż czynnika ryzyka udaru.<sup>4,172</sup> Obecnie nie jest jasne, czy AHRE i subkliniczne AF

wymagają takiego samego leczenia jak klinicznie jawne AF,<sup>7</sup> a korzyści kliniczne netto stosowania OAC w przypadku AHRE/subklinicznego AF trwającego >24 h są obecnie badane w kilku RCT.<sup>4</sup>

Warto zauważyć, że u pacjentów z subklinicznym AF/AHRE mogą wystąpić tachyarytmie przedsionkowe trwające >24 h<sup>468</sup> lub klinicznie jawne AF; w związku z tym zaleca się uważne monitorowanie tych pacjentów, z uwzględnieniem monitorowania zdalnego, zwłaszcza przy dłuższym AHRE i wyższym profilu ryzyka.<sup>469</sup> Ze względu na dynamiczny charakter AF, jak również na ryzyko udaru mózgu, zarejestrowany czas trwania w jednym okresie monitorowania niekoniecznie byłby taki sam w kolejnym okresie.

#### 10.1.4.7. Długoterminowe doustne leczenie przeciwkrzepliwe w zależności od strategii kontroli objawów

Wybór strategii leczenia – „kontrola częstotliwości rytmu” czy „kontrola rytmu serca” – jest bardzo często oparty na kontroli objawów zgłaszanych przez pacjenta. Ponownie, strategia kontroli objawów nie powinna wpływać na decyzję dotyczącą długoterminowego stosowania OAC, która opiera się na obecności czynników ryzyka udaru mózgu, a nie szacowanym powodzeniu w utrzymaniu rytmu zatokowego.

#### 10.1.5. Kontrola ryzyka krwawienia związanego z leczeniem przeciwkrzepliwym

##### 10.1.5.1. Strategie ograniczania ryzyka krwawienia

Ważne kwestie, które mają na celu zminimalizowanie ryzyka krwawienia, to zapewnienie dobrej jakości leczenia VKA (TTR >70%) i dobór odpowiedniej dawki NOAC (zgodnie z kryteriami redukcji dawki określonymi w charakterystyce produktu leczniczego). Jak omówiono w ROZDZIALE 10.1.2, przy każdym kontakcie z pacjentem należy zwracać uwagę na modyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia, a formalna ocena ryzyka krwawienia jest potrzebna, aby pomóc w identyfikacji pacjentów dużego ryzyka, których należy kontrolować wcześniej (np. po 4 tyg. zamiast 4–6 mies.).<sup>407</sup> U pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe należy unikać jednoczesowego regularnego podawania leków przeciwplatekcyjnych lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAID). Ryzyko krwawienia ma charakter dynamiczny, a zwracanie uwagi na zmianę profilu ryzyka krwawienia jest silniejszym czynnikiem prognostycznym poważnych krwawień, zwłaszcza w pierwszych 3 mies.<sup>389</sup>

##### 10.1.5.2. Grupy dużego ryzyka

Niektóre populacje pacjentów z AF z grupy dużego ryzyka były niedostatecznie reprezentowane w RCT, w tym osoby najstarsze (≥90 lat), osoby z zaburzeniami funkcji poznawczych/otępieniem, po niedawnym krwawieniu lub po przebyciu ICH, ze schyłkową niewydolnością nerek, zaburzeniami czynności wątroby, nowotwora-

## Zalecenia dotyczące zapobiegania incydom zakrzepowo-zatorowym w migotaniu przedsionków

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
W zapobieganiu udarom mózgu u pacjentów z AF kwalifikujących się do OAC zaleca się stosowanie NOAC zamiast VKA (z wyłączeniem pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca lub umiarkowanym do ciężkiego zwężeniem zastawki mitralnej) <sup>423,424</sup>	I	A
Do oceny ryzyka udaru mózgu zaleca się podejście oparte na czynnikach ryzyka, wykorzystujące kliniczną skalę ryzyka udaru mózgu CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC do wstępnej identyfikacji pacjentów z „małym ryzykiem udaru” (0 pkt u mężczyzn lub 1 pkt u kobiet w skali CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC), którym nie należy proponować leczenia przeciwkrzepliwego <sup>334,388</sup>	I	A
OAC jest zalecane w zapobieganiu udarom mózgu u chorych z AF z wynikiem $\geq 2$ pkt u mężczyzn lub $\geq 3$ pkt u kobiet w skali CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC <sup>412</sup>	I	A
OAC należy rozważyć w zapobieganiu udarom mózgu u pacjentów z AF z wynikiem 1 pkt u mężczyzn lub 2 pkt u kobiet w skali CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC. Leczenie powinno być zindywidualizowane w oparciu o korzyści kliniczne netto oraz powinno uwzględniać wartości i preferencje pacjenta <sup>338,378,380</sup>	IIa	B
Do oceny ryzyka krwawienia zaleca się stosowanie formalnej, standaryzowanej oceny ryzyka krwawienia, opartej na punktacji ryzyka, aby pomóc zidentyfikować niemodyfikowalne i wpływać na modyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia u wszystkich pacjentów z AF, a także zidentyfikować pacjentów potencjalnie dużego ryzyka krwawienia, u których należy zaplanować wcześnie i częstsze oceny kliniczne oraz obserwacje <sup>388,395,404,406</sup>	I	B
Do formalnej oceny ryzyka krwawienia opartej na skali oceny ryzyka, należy rozważyć stosowanie skali HAS-BLED, aby wpływać na modyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia oraz zidentyfikować pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia ( $\geq 3$ pkt w skali HAS-BLED) dla wcześniejszej i częstszej oceny klinicznej oraz obserwacji <sup>388,395,404,406</sup>	IIa	B
Zaleca się ponowną okresową ocenę ryzyka udaru mózgu i krwawienia w celu aktualizacji decyzji dotyczących leczenia (np. rozpoczęcie OAC u pacjentów, którzy nie są już w grupie małego ryzyka udaru) i wpływania na potencjalnie modyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia <sup>389,478,479</sup>	I	B
U pacjentów z AF początkowo obciążonych małym ryzykiem udaru mózgu pierwszej ponownej oceny ryzyka udaru mózgu należy dokonać po 4–6 mies. od czasu wyjściowej oceny <sup>385-387</sup>	IIa	B
W przypadku stosowania VKA zaleca się docelowy INR 2,0–3,0 z indywidualnym TTR $\geq 70\%$ <sup>414</sup>	I	B
U pacjentów leczonych VKA z niskim odsetkiem czasu, w którym wartości INR utrzymują się w zakresie terapeutycznym (tj. TTR $<70\%$ ), zalecane opcje to:	I	B
• zamiana na NOAC, ale należy się upewnić, że pacjenci będą dobrze przestrzegać zaleceń i wytrwale stosować leczenie, <sup>415,416</sup> lub		
• działania mające na celu poprawę TTR (np. edukacja/doradztwo i częstsze kontrole INR) <sup>480</sup>	IIa	B
Izolowana terapia przeciwplatek (monoterapia lub kwas acetylosalicylowy w skojarzeniu z kłopidogrelem) nie jest zalecana w zapobieganiu udarom mózgu w AF <sup>440,441,480,481</sup>	III	A
Oszacowane ryzyko krwawienia, przy braku bezwzględnych przeciwwskazań do OAC, nie powinno samo w sobie stanowić podstawy do podejmowania decyzji o stosowaniu OAC w zapobieganiu udarowi mózgu	III	A
Kliniczna postać AF (tj. rozpoznane po raz pierwszy, napadowe, przetrwałe, długotrwałe przetrwałe, utrwalone) nie powinna warunkować wskazań do stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej	III	B
zalecenia dotyczące zamknięcia lub wyłączenia LAA		
Zamknięcie LAA można rozważyć w zapobieganiu udarom mózgu u pacjentów z AF i przeciwwskazaniami do długotrwałego leczenia przeciwkrzepliwego (np. krwawienie wewnątrzczaszkowe bez odwracalnej przyczyny) <sup>448,449,481,482</sup>	IIb	B
Chirurgiczne zamknięcie lub wyłączenie LAA można rozważyć w zapobieganiu udarom mózgu u chorych z AF poddawanych operacji kardiologicznej <sup>459,483</sup>	IIb	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

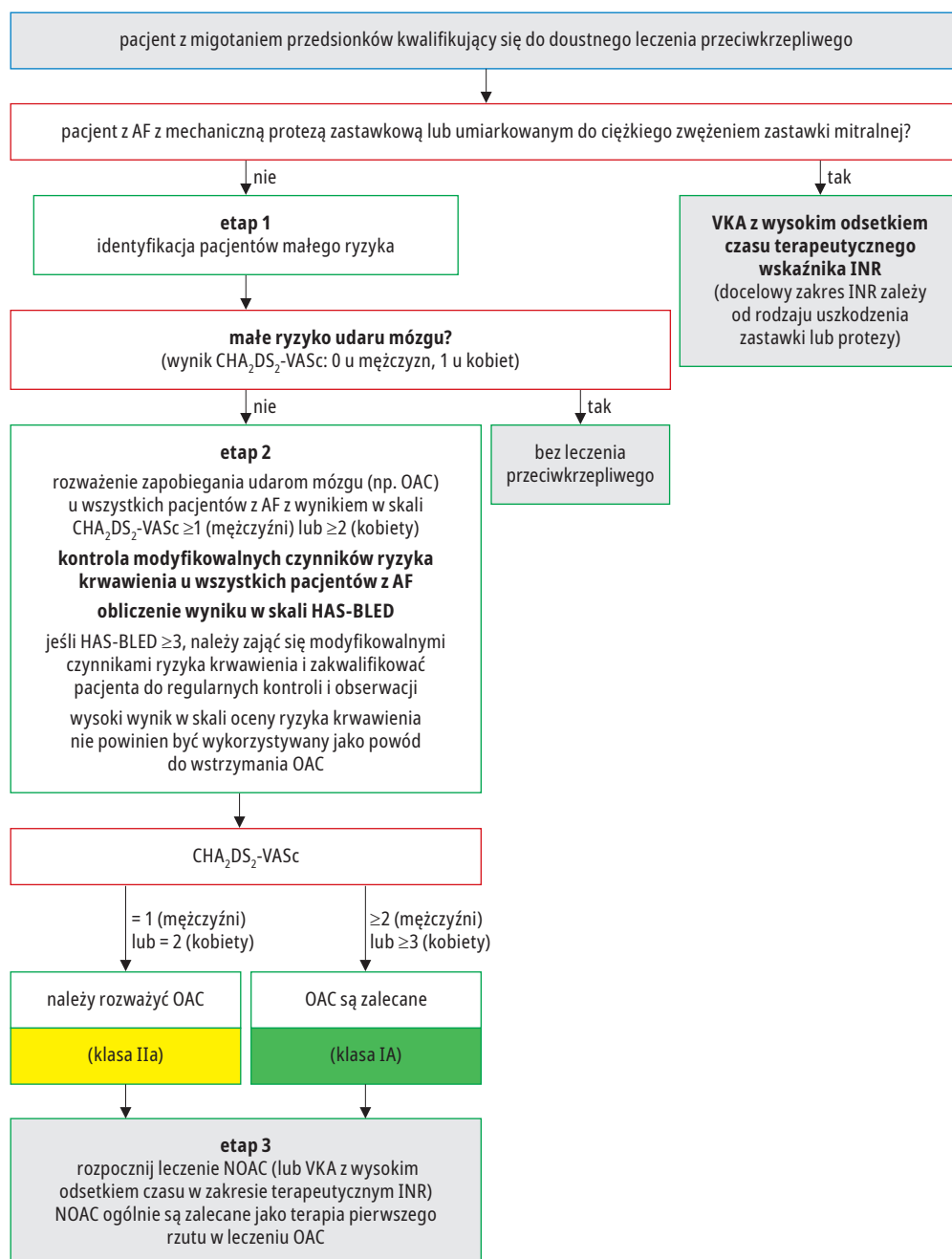
c w tym niekontrolowane BP, labilny INR (u pacjenta przyjmującego VKA), nadużywanie alkoholu, jednoczesne stosowanie NSAID lub kwasu acetylosalicylowego u pacjenta leczonego przeciwkrzepliwie, skłonność lub predyspozycja do krwawień (np. leczenie choroby wrzodowej żołądka, optymalizacja czynności nerek lub wątroby itp.)

Skróty: AF – migotanie przedsionków, BP – ciśnienie tętnicze, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC – skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat, cukrzycę, udar mózgu, chorobę naczyniową, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską), HAS-BLED – skala obejmująca nadciśnienie tętnicze, nieprawidłową funkcję wątroby/nerek, udar mózgu, krwawienie w wywiadzie lub tendencję do krwawień, niestabilną wartość INR, podeszły wiek ( $>65$  lat), stosowane leki/alkohol, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, LAA – uszko lewego przedsionka, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwie niebędący antagonistą witaminy K, NSAID – niesteroidowe leki przeciwzapalne, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwie / doustne leczenie przeciwkrzepliwie, TTR – czas, w którym INR utrzymywał się w zakresie terapeutycznym, VKA – antagonisty witaminy K

mi itd. Dane obserwacyjne sugerują, że tacy pacjenci są narażeni na duże ryzyko udaru niedokrwinnego mózgu i zgonu, a wielu z nich odniosłoby korzyści ze stosowania OAC.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mogą być bardziej narażeni na krwawienie

w przypadku stosowania VKA; ryzyko to jest prawdopodobnie mniejsze w przypadku NOAC. Dane obserwacyjne u pacjentów z marskością wątroby sugerują, że redukcja udaru niedokrwinnego mózgu może przewyższać ryzyko krwawienia.<sup>472-472</sup>



**RYCINA 12.** „A” – leczenie przeciwkrzepliwe / zapobieganie udarowi mózgu: 3-etapowa ścieżka AF

- a** Jeśli rozważa się stosowanie VKA, należy obliczyć wynik w skali SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>: jeśli wynik 0–2, można rozważyć leczenie VKA (np. warfaryną) lub NOAC, jeśli wynik >2, należy zorganizować regularne wizyty / częste kontrole INR / poradnictwo dla pacjentów stosujących VKA, aby pomóc w dobrej kontroli leczenia przeciwkrzepliwego lub ponownie rozważyć zastosowanie NOAC; TTR najlepiej >70%.

Skróty: AF – migotanie przedsionków, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 lat, cukrzycę, udar mózgu, chorobę naczyni, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską), HAS-BLED – skala obejmująca nadciśnienie tętnicze, nieprawidłową funkcję wątroby/nerek, udar mózgu, krwawienie w wywiadzie lub tendencję do krwawień, niestabilne wartości INR, podeszły wiek (>65 lat), stosowane leki/alkohol, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy / doustne leczenie przeciwkrzepliwe, SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> – skala obejmująca płeć (żeńską), wiek (<60 lat), wywiad medyczny, leczenie (leki wchodzące w interakcje), palenie tytoniu, rasę (inna niż biała), TTR – czas, w którym INR utrzymywał się w zakresie terapeutycznym, VKA – antagonisty witaminy K

U pacjentów, którzy niedawno przeżyli krwawienie, należy zwrócić uwagę na leczenie patologii predysponującej (np. krwotok z wrzodu lub

polipa u pacjenta z krwawieniem z przewodu pokarmowego) i powrót do stosowania OAC tak szybko, jak to tylko możliwe, w oparciu o decy-

zję podjętą przez wielodyscyplinarny zespół leczący pacjentów z AF. Należy wziąć pod uwagę takie leki, jak apiksaban lub dabigatran 110 mg 2 × dz., które nie powodują nadmiernego krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu z warfaryną. W przypadku, gdy nie powróci się do stosowania OAC, istnieje większe ryzyko wystąpienia udaru mózgu i zgonu w porównaniu ze wznowieniem leczenia OAC, chociaż ryzyko ponownego krwawienia może być większe.<sup>473</sup> Podobnie stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z nowotworami może wymagać decyzji wielodyscyplinarnego zespołu leczącego pacjentów z AF, która musi wyważyć pomiędzy redukcją ryzyka udarów mózgu a ryzykiem poważnego krwawienia, co może zależeć od typu nowotworu, jego lokalizacji, stadium zaawansowania, terapii przeciwnowotworowej itd.

Profilaktyka przeciwzakrzepowa w określonych grupach dużego ryzyka została szczegółowo omówiona w ROZDZIALE 11.

#### 10.1.6. Podejmowanie decyzji w celu zapobiegania udarowi mózgu

W obserwacyjnych populacyjnych badaniach kohortowych istotnymi punktami końcowymi są zarówno udar mózgu, jak i zgon, ponieważ część zgonów może być konsekwencją udaru mózgu prowadzącego do śmierci pacjenta (uwzględniając fakt, że punkty końcowe w populacjach kohortowych nie są poddawane weryfikacji, a obrazowanie mózgu lub sekcje zwłok nie są wymagane). Ponieważ doustne leczenie przeciwzakrzepowe istotnie zmniejsza ryzyko udaru mózgu (o 64%) i śmiertelność całkowitą (o 26%) w porównaniu z grupą kontrolną lub placebo,<sup>412</sup> punkty końcowe takie jak udar mózgu i/lub zgon są istotne w procesie podejmowania decyzji o profilaktyce przeciwzakrzepowej.

Próg decyzyjny dla rozpoczęcia stosowania OAC w zapobieganiu udarowi mózgu, w którym redukcja ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu równoważy się z ryzykiem ICH i powiązanej QoL, oszacowano na 1,7%/rok dla warfaryny i 0,9%/rok dla NOAC (do analizy modelowania wykorzystano dane dotyczące dabigatranu).<sup>474</sup> Ten próg dla warfaryny może być nawet niższy, jeśli zostanie uzyskana dobrej jakości kontrola leczenia przeciwkrzepliwego ze średnim TTR >70%.<sup>475</sup>

Biorąc pod uwagę ograniczenia klinicznych skal ryzyka, dynamiczny charakter ryzyka udaru mózgu, większe ryzyko udaru mózgu i zgonu wśród pacjentów z AF z ≥1 innym niż płeć czynnikiem ryzyka udaru mózgu oraz dodatnią kliniczną korzyść netto ze stosowania OAC wśród tych pacjentów, zalecamy podejście do profilaktyki udarów mózgu oparte na czynnikach ryzyka zamiast nadmiernego skupiania się na (sztucznie zdefiniowanej) grupie pacjentów „dużego ryzyka”. Ponieważ domyślnie oferuje się pacjentom profilaktykę udaru mózgu, z wyjątkiem

osób należących do grupy małego ryzyka, skalę CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc należy stosować w sposób redukcjonistyczny, aby zdecydować o stosowaniu lub niestosowaniu OAC.<sup>476</sup>

Dlatego też pierwszym etapem w podejmowaniu decyzji („A” leczenie przeciwkrzepliwie / zapobieganie udarowi mózgu) jest identyfikacja pacjentów małego ryzyka, którzy nie wymagają leczenia przeciwzakrzepowego. Etap 2 polega na zaoferowaniu profilaktyki udaru (tj. OAC) osobom z ≥1 innym niż płeć czynnikiem ryzyka udaru mózgu (siła danych naukowych jest różna, z wieloma badaniami klinicznymi, w których uczestniczyli pacjenci z ≥2 czynnikami ryzyka udaru mózgu i podgrupami z badań/danych obserwacyjnych obejmujących pacjentów z 1 innym niż płeć czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru mózgu). Etap 3 to wybór OAC – NOAC (biorąc pod uwagę ich względną skuteczność, bezpieczeństwo i wygodę, leki te są na ogół pierwszym wyborem jako OAC w zapobieganiu udarowi mózgu w AF) lub VKA (z dobrym TTR >70%). Tę „3-etapową ścieżkę AF” dla pacjentów w celu stratyfikacji ryzyka udaru mózgu i podejmowania decyzji dotyczących leczenia przedstawiono na RYCINIE 12.

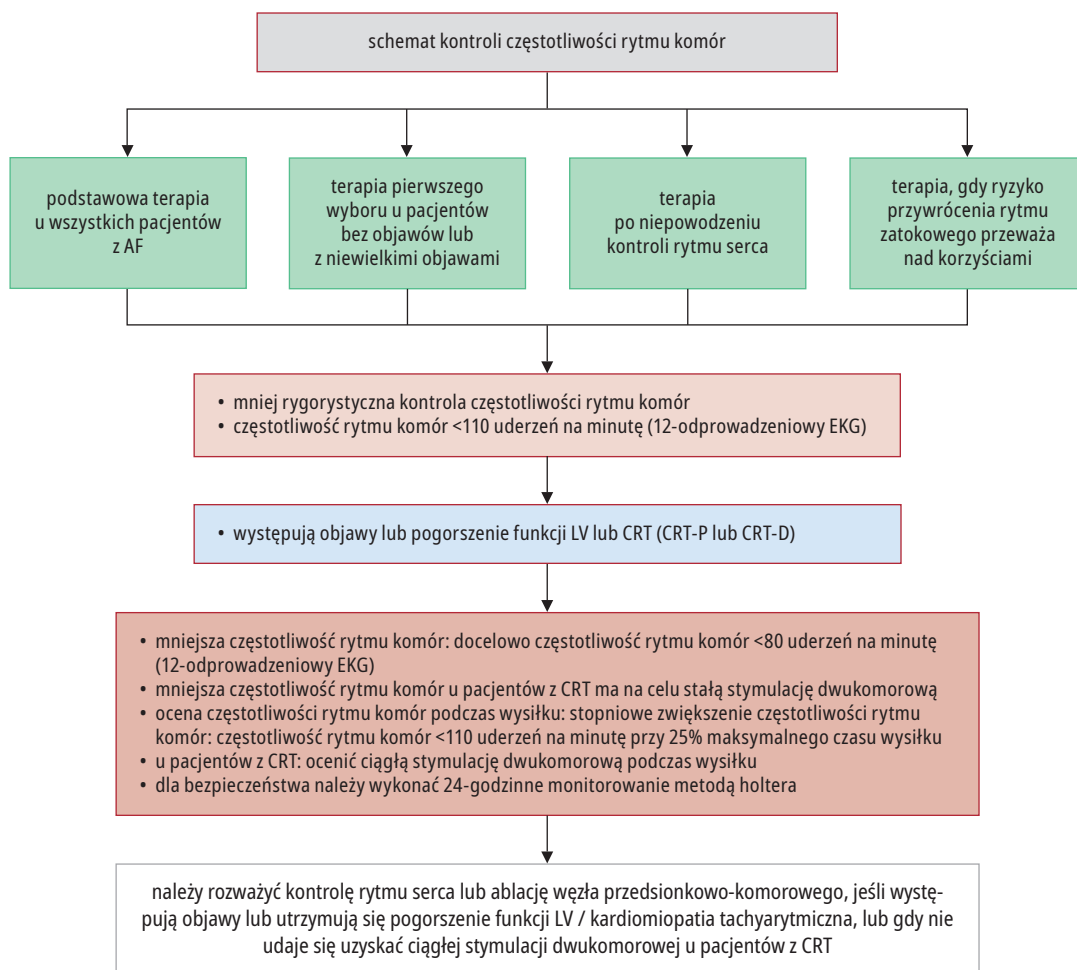
## 10.2. „B” – lepsza kontrola objawów

### 10.2.1. Kontrola częstotliwości rytmu komór

Kontrola częstotliwości rytmu komór jest integralną częścią leczenia AF i często wystarcza do uzyskania poprawy w zakresie objawów związanych z AF. Istnieje bardzo niewiele solidnych dowodów, które wskazują najlepszy sposób leczenia kontrolującego częstotliwość rytmu komór oraz intensywność tego typu leczenia.<sup>484-486</sup>

#### 10.2.1.1. Docelowy/optimalny zakres częstotliwości rytmu komór

Optymalna docelowa częstotliwość rytmu komór u pacjentów z AF nie jest ustalona. W badaniu RACE (Race Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation) II RCT pacjentów z utrwalałym AF nie stwierdzono różnicy w występowaniu złożonego punktu końcowego obejmującego incydenty kliniczne, klasę New York Heart Association (NYHA) lub ryzyko hospitalizacji pomiędzy ramieniem badania z rygorystyczną kontrolą (docelowe tętno <80 uderzeń/min w spoczynku i <110 uderzeń/min podczas umiarkowanego wysiłku) i ramieniem mniej rygorystycznej kontroli (docelowe tętno <110 uderzeń/min)<sup>487,488</sup>. Podobne wyniki dały analizy badań AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) i RACE.<sup>489</sup> Dlatego mniej rygorystyczna kontrola częstotliwości rytmu komór jest akceptowalnym podejściem początkowym, niezależnie od występowania HF (z wyjątkiem kardiomiopatii tachyarytmicznej), chyba że objawy wymagają bardziej rygorystycznej kontroli częstotliwości rytmu komór (RYCINA 13).



**RYCINA 13.** Schemat kontroli częstotliwości rytmu komór<sup>490</sup>

Skróty: AF – migotanie przedsionków, CRT – terapia resynchronizująca serca, CRT-D – terapia resynchronizująca serca z opcją defibrylatora, CRT-P – terapia resynchronizująca serca z opcją stymulatora serca, EKG – elektrokardiogram, LV – lewa komora

#### 10.2.1.2. Leki

Farmakologiczną kontrolę częstotliwości rytmu komór można uzyskać dzięki stosowaniu  $\beta$ -adrenolityków, digoksyny, diltiazemu i werapamilu lub terapii skojarzonej (TABELA 13). Niektóre leki przeciwarytmiczne (AAD) również mają właściwości zmniejszające częstotliwość rytmu komór (np. amiodaron, dronedaron, sotalol), ale ogólnie powinny być stosowane jedynie do kontroli rytmu serca. Wybór leków kontrolujących częstotliwość rytmu komór zależy od objawów, chorób współistniejących i potencjalnych działań niepożądanych (TABELA 13).

**$\beta$ -adrenolityki** są często lekami pierwszego rzutu kontrolującymi częstotliwość rytmu komór, co w dużej mierze wynika z lepszej doraźnej kontroli częstotliwości rytmu komór. Co ciekawe, korzyści rokownicze wynikające ze stosowania  $\beta$ -adrenolityków obserwowane u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) z rytmem zatokowym zostały zakwestionowane u pacjentów z AF.<sup>491</sup>

**Niedihydropirydynowi antagoniści wapnia (NDCC)** werapamil i diltiazem zapewnia-

ją rozsądną kontrolę częstotliwości rytmu komór<sup>492</sup> i mogą złagodzić objawy związane z AF<sup>486</sup> w stopniu porównywalnym z  $\beta$ -adrenolitykami. W jednym małym badaniu z udziałem pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF), stosowanie NDCC pozwalało utrzymać wydolność wysiłkową i obniżało stężenie peptydu natriuretycznego typu B.<sup>493,494</sup>

**Digoksyna i digitoksyna** nie są skuteczne u pacjentów ze zwiększonym napędem współczulnym. Badania obserwacyjne wykazały związek między stosowaniem digoksyny a zwiększoną śmiertelnością u pacjentów z AF.<sup>495-497</sup> Obserwacja ta była prawdopodobnie wynikiem błędów selekcji i zalecania leku, a nie rzeczywistym szkodliwym działaniem digoksyny,<sup>498-501</sup> zwłaszcza że digoksyna jest powszechnie przepisywana pacjentom z bardziej zaawansowanymi chorobami.<sup>502</sup> Stosowanie mniejszych dawek digoksyny może być związane z lepszym rokowaniem.<sup>502</sup> Obecnie trwa RCT dotyczące stosowania digitoksyny u pacjentów z HFrEF.<sup>503</sup>

**Amiodaron** może być przydatny w ostateczności, gdy nie można uzyskać zadowalającej

**TABELA 13.** Leki stosowane w kontroli częstotliwości rytmu komór w migotaniu przedsionków<sup>a</sup>

	Dawka dożylna	Typowa doustna dawka podtrzymująca	Przeciwwskazania
β-adrenolityki <sup>b</sup>			
winian metoprololu	2,5–5 mg w bolusie <i>i.v.</i> , do 4 dawek	25–100 mg 2 × dz.	W przypadku astmy stosować β <sub>1</sub> -adrenolityki Przeciwwskazane w ostrej HF oraz ciężkim skurczu oskrzeli w wywiadzie
metoprolol XL (bursztynian)	N/A	50–400 mg 1 × dz.	
bisoprolol	N/A	1,25–20 mg 1 × dz.	
atenolol <sup>c</sup>	N/A	25–100 mg 1 × dz.	
esmolol	500 µg/kg w bolusie <i>i.v.</i> trwającym 1 min, a następnie 50–300 µg/kg/min	N/A	
landiolol	100 µg/kg w bolusie <i>i.v.</i> trwającym 1 min, a następnie 10–40 µg/kg/min <sup>505</sup>	N/A	
nebiwolol	N/A	2,5–10 mg 1 × dz.	
karwedilol	N/A	3,125–50 mg 2 × dz.	
niedihydropirydynowi antagoniści kanału wapniowego			
werapamil	2,5–10 mg w bolusie <i>i.v.</i> w ciągu 5 min	40 mg 2 × dz. do 480 mg (tabletki o przedłużonym uwalnianiu) 1 × dz.	Przeciwwskazane w HFrEF Należy dostosować dawki w przypadku niewydolności wątroby i nerek
diltiazem	0,25 mg/kg w bolusie <i>i.v.</i> w ciągu 5 min, następnie 5–15 mg/h	60 mg 3 × dz. do 360 mg (tabletki o przedłużonym uwalnianiu) 1 × dz.	
glikozydy naparstnicy			
digoksyna	0,5 mg w bolusie <i>i.v.</i> (0,75–1,5 mg w ciągu 24 h w dawkach podzielonych)	0,0625–0,25 mg 1 × dz.	Wysokie stężenie w osoczu wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością Przed rozpoczęciem leczenia należy sprawdzić czynność nerek i dostosować dawkę u pacjentów z CKD
digitoksyna	0,4–0,6 mg	0,05–0,1 mg 1 × dz.	
Inne			
amiodaron	300 mg <i>i.v.</i> rozcieńczone w 250 ml 5% dekstrozy przez 30–60 min (najlepiej przez kaniulę w żyłę centralnej), a następnie 900–1200 mg <i>i.v.</i> w ciągu 24 h rozcieńczone w 500–1000 ml przez kaniulę w żyłę centralnej	200 mg 1 × dz. po nasyceniu dawką 200 mg 3 × dz. przez 4 tyg., następnie 200 mg 1 × dz. <sup>d 536</sup> (wskazane zmniejszenie dawki innych leków kontrolujących częstotliwość w zależności od częstotliwości akcji serca)	W przypadku chorób tarczycy tylko, jeśli nie ma innych opcji terapeutycznych

<sup>a</sup> Wszystkie leki kontrolujące częstotliwość rytmu komór są przeciwwskazane w zespole Wolffa, Parkinsona i White'a, dotyczy to również amiodaronu podawanego *i.v.*

<sup>b</sup> Inne dostępne β-adrenolityki nie są zalecane jako swoista terapia kontrolująca częstotliwość rytmu komór w AF i dlatego nie zostały tutaj wymienione (np. propranolol i labetalol).

<sup>c</sup> Brak danych na temat atenololu; nie powinien być on używany w HFrEF.

<sup>d</sup> Stosowane są różne schematy nasycania; przy obliczaniu całkowitej dawki podanej należy wliczyć także dawkę podaną dożylnie.

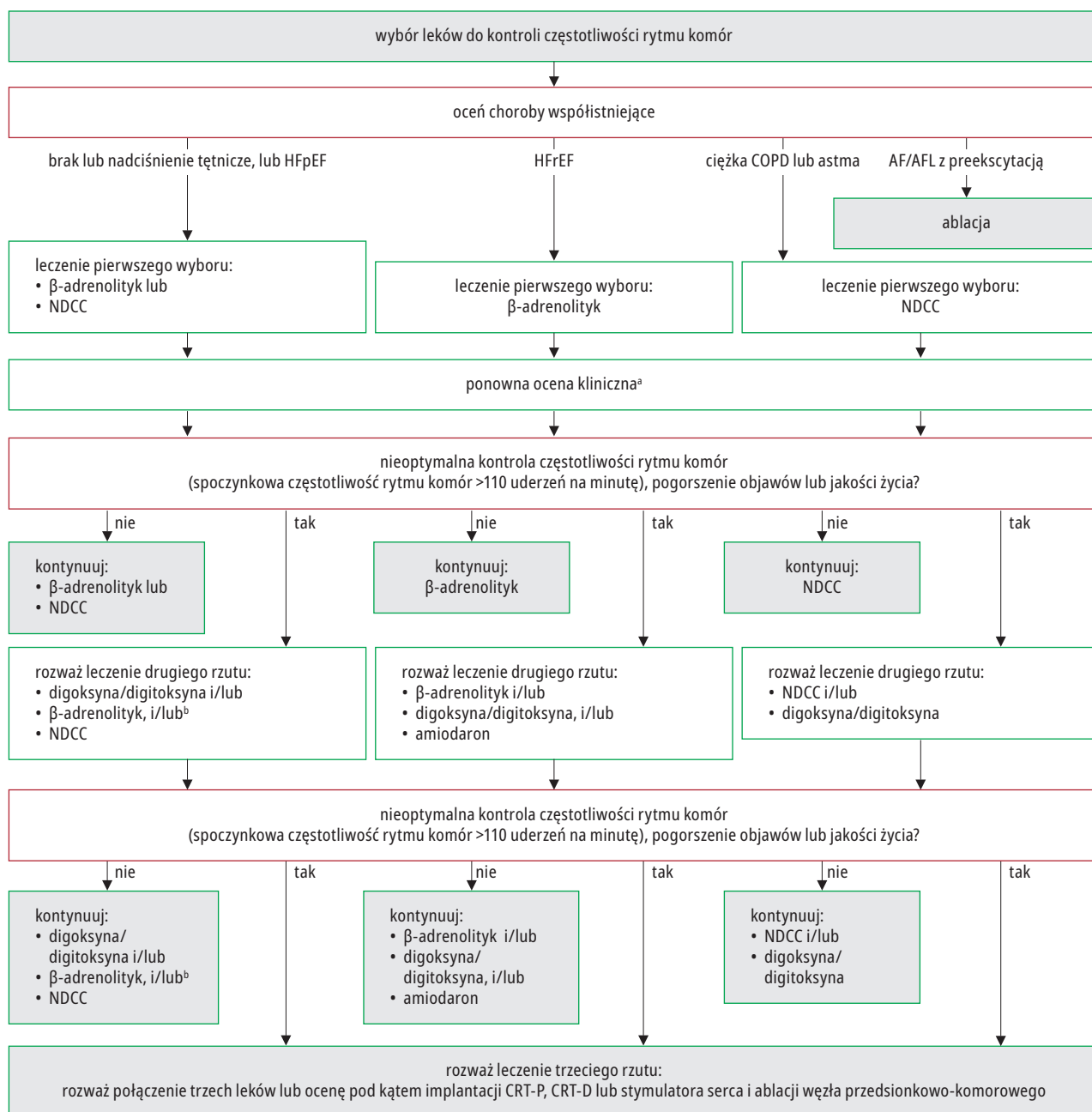
Skróty: AF – migotanie przedsionków, CKD – przewlekła choroba nerek, HF – niewydolność serca, HFrEF – niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, N/A – niedostępne lub niedostępne powszechnie

kontroli częstotliwości rytmu komór przy użyciu terapii skojarzonej u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do nefarmakologicznej kontroli częstotliwości rytmu komór, tj. ablacji węzła przedsionkowo-komorowego i stymulacji, niezależnie od pozasercowych działań niepożądanych leku<sup>504</sup> (TABELA 13).

#### 10.2.1.3. Doraźna kontrola częstotliwości rytmu komór

W stanach nagłych lekarze powinni zawsze oceniać przyczyny prowadzące do zwiększenia częstotliwości rytmu komór, takie jak infekcja lub niedokrwistość. β-adrenolityki i diltiazem/werapamil są preferowane w porównaniu do digoksyny ze względu na ich szybki początek dzia-

łania i skuteczność u pacjentów z wysokim napędem współczulnym.<sup>507–511</sup> Wybór leku (TABELA 13 i RYCINA 14) i docelowa częstotliwość rytmu komór będą zależały od charakterystyki pacjenta, objawów, wartości LVEF i stanu hemodynamicznego, ale mniej restrykcyjne początkowe podejście do kontroli częstotliwości rytmu komór wydaje się akceptowalne (RYCINA 13). Może być konieczna terapia skojarzona. U pacjentów z HFrEF należy stosować β-adrenolityki, naparstnicę lub ich kombinację.<sup>512,513</sup> U pacjentów w stanie krytycznym i osób z ciężkimi zaburzeniami czynności skurczowej LV można zastosować amiodaron dożylnie.<sup>504,514,515</sup> U niestabilnych pacjentów należy rozważyć pilną kardiowersję (ROZDZIAŁ 11.1).



**RYCINA 14.** Wybór leków do kontroli częstotliwości rytmu komór<sup>490</sup>

- a** Ponowna ocena kliniczna powinna skupiać się na ocenie częstotliwości rytmu komór w spoczynku, objawów związanych z AF/AFL i jakości życia. W przypadku nieoptymalnej kontroli częstotliwości rytmu komór (spoczynkowa częstotliwość rytmu komór >110 uderzeń na minutę), pogorszenia objawów lub jakości życia rozważ opcje terapeutyczne drugiego rzutu, a jeśli to konieczne – trzeciego rzutu.
- b** β-adrenolityki i NDCC należy łączyć ostrożnie, wskazane 24-godzinne monitorowanie holterowskie w celu wykrycia bradykardii.

Skróty: AF – migotanie przedsionków, AFL – trzepotanie przedsionków, COPD – przewlekła obturacyjna choroba płuc, CRT-D – terapia resynchronizująca serca z opcją defibrylatora, CRT-P – terapia resynchronizująca serca z opcją stymulatora serca, HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, HFrEF – niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, NDCC – niedihydropirydynowy antagonistą wapnia

#### 10.2.1.4. Ablacja węzła przedsionkowo-komorowego i stymulacja

Ablacja węzła przedsionkowo-komorowego i wszczepienie kardiostymulatora mogą kontrolować częstotliwość rytmu komór w przypadku niepowodzenia leczenia farmakologicznego. Zabieg jest stosunkowo prosty i charakteryzuje się niskim odsetkiem powikłań oraz

małym ryzykiem zgonu w obserwacji długoterminowej,<sup>516,517</sup> zwłaszcza gdy stymulator jest wszczepiony na kilka tyg. przed ablacją węzła przedsionkowo-komorowego, a początkowa częstość stymulacji po ablacji wynosi 70–90 uderzeń/min.<sup>518,519</sup> Zabieg nie pogarsza funkcji LV,<sup>520</sup> a nawet może poprawić LVEF u wybranych pacjentów.<sup>521–523</sup> Większość badań obejmowała starszych

## Zalecenia dotyczące kontroli częstotliwości rytmu komór u chorych z migotaniem przedsionków<sup>a</sup>

Zalecenie	Klasa <sup>b</sup>	Poziom <sup>c</sup>
β-adrenolityki, diltiazem lub werapamil są zalecane jako leki pierwszego wyboru w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF z LVEF ≥40% <sup>492,507,511,529</sup>	I	B
β-adrenolityki i/lub digoksyna są zalecane w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF z LVEF <40% <sup>486,491,502,512,530-532</sup>	I	B
Należy rozważyć terapię skojarzoną obejmującą różne leki zmniejszające częstotliwość rytmu komór, jeżeli stosowanie jednego leku nie pozwala na osiągnięcie niezbędnej docelowej częstotliwości rytmu komór <sup>533,534</sup>	IIa	B
Podczas stosowania strategii kontroli częstotliwości rytmu komór jako początkowy cel leczenia należy rozważyć częstotliwość rytmu komór w spoczynku <110 bpm (tj. mniej rygorystyczną kontrolę częstotliwości rytmu komór) <sup>488</sup>	IIa	B
Należy rozważyć ablację łącza przedsionkowo-komorowego w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów nieodpowiadających na intensywne leczenie w ramach strategii kontroli częstotliwości rytmu komór lub kontroli rytmu serca bądź nietolerujących takiej terapii oraz niekwalifikujących się do kontroli rytmu serca za pomocą ablacji LA, akceptując to, że pacjenci ci staną się zależni od stymulatora <sup>516,523,535,536</sup>	IIa	B
U pacjentów niestabilnych hemodynamicznie lub ze znacznie zmniejszoną LVEF można rozważyć dożylne podanie amiodaronu w celu doraźnej kontroli częstotliwości rytmu komór <sup>504,514,515</sup>	IIb	B

a Informacje na temat kontroli częstotliwości rytmu komór w różnych stanach współistniejących i populacjach z AF – zob. ROZDZIAŁ 11.

b klasa zaleceń

c poziom wiarygodności danych

d Przy łączeniu β-adrenolityków z werapamilem lub diltiazemem należy uważnie monitorować częstotliwość rytmu komór za pomocą 24-godzinnego EKG w celu wykrycia ewentualnej bradykardii.<sup>488</sup>

Skróty: AF – migotanie przedsionków, bpm – uderzenia na minutę, EKG – elektrokardiogram, LA – lewy przedsionek, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory

## Zalecenia dotyczące kontroli rytmu serca

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Strategia kontroli rytmu serca jest zalecana w celu zmniejszenia objawów i poprawy jakości życia u objawowych pacjentów z AF <sup>551-553</sup>	I	A

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: AF – migotanie przedsionków

pacjentów o ograniczonej spodziewanej długości życia. Ablację węzła przedsionkowo-komorowego u młodszych pacjentów należy rozważać tylko wtedy, gdy istnieje pilna potrzeba kontroli częstotliwości rytmu komór i dokładnie rozważono wszystkie inne opcje leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego. Wybór trybu stymulacji (stymulacja prawokomorowa lub dwukomorowa) będzie zależał od charakterystyki pacjenta.<sup>524,525</sup> Stymulacja pęczka Hisa po ablacji węzła przedsionkowo-komorowego może się stać atrakcyjnym alternatywnym trybem stymulacji<sup>526</sup> i jest obecnie badana w trwających badaniach klinicznych (NCT02 805 465, NCT02 700 425).

U chorych z ciężkimi objawami z utrwalonym AF i ≥1 hospitalizacją z powodu HF preferowana może być ablacja węzła przedsionkowo-komorowego połączona z terapią resynchronizującą serca (CRT). W małym RCT pierwszorzędkowy złożony punkt końcowy (zgon lub hospitalizacja z powodu HF lub pogorszenie HF) występował istotnie rzadziej w grupie ablacji + CRT w porównaniu z grupą leczoną farmakologicznie (p = 0,013), a u pacjentów po ablacji + CRT obserwowano 36% redukcję objawów i ograni-

czenia aktywności fizycznej po 1 roku obserwacji (p = 0,004).<sup>527</sup> Pojawiające się dowody sugerują, że stymulacja pęczka Hisa może być alternatywą dla tych pacjentów.<sup>528</sup>

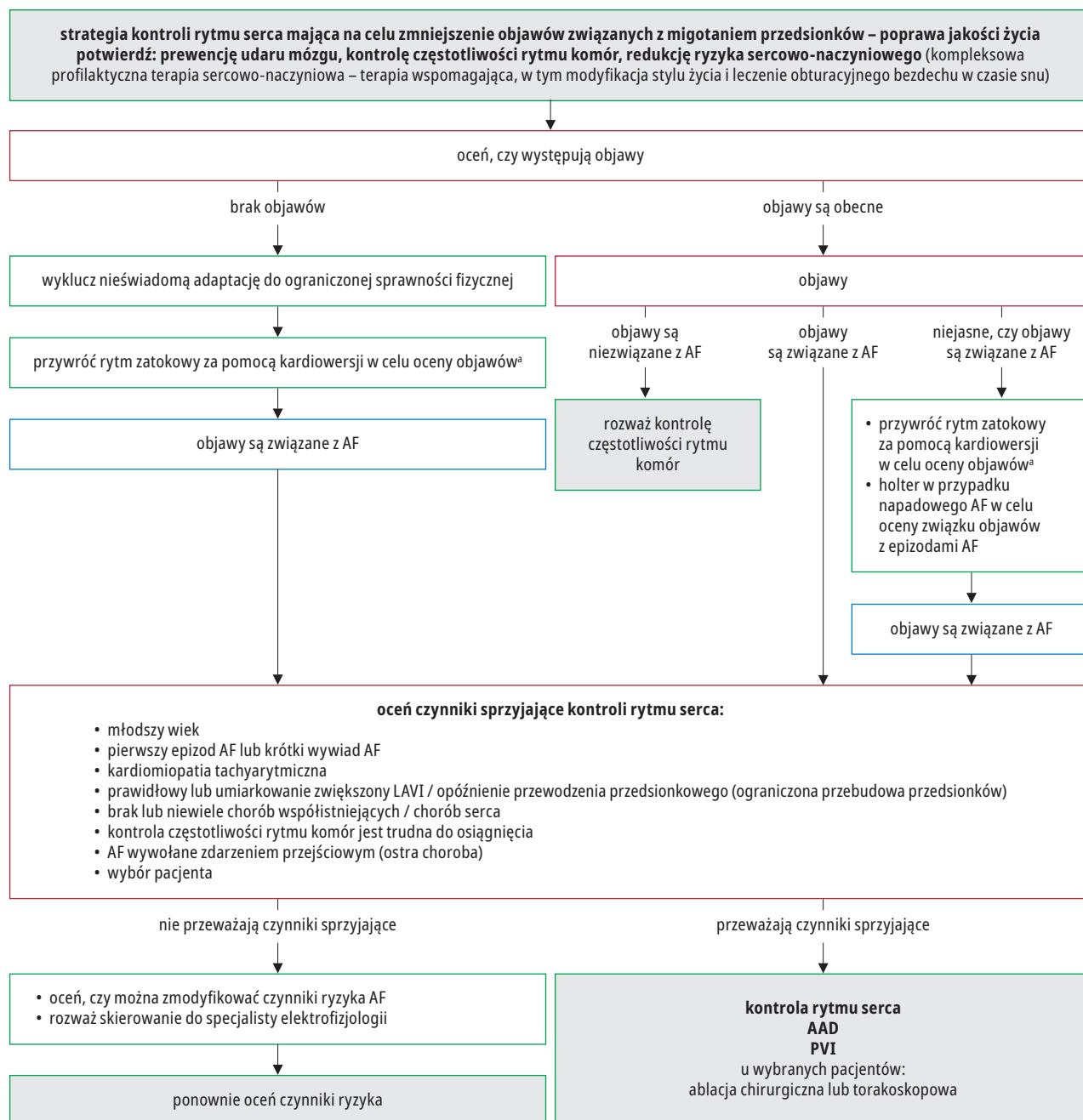
### 10.2.2. Kontrola rytmu serca

„Strategia kontroli rytmu serca” odnosi się do prób przywrócenia i utrzymania rytmu zatokowego i może obejmować połączenie różnych metod leczenia, w tym kardiowersję,<sup>164,234</sup> AAD<sup>233,537,538</sup> i ablację przezcewnikową<sup>539-541</sup> wraz z odpowiednią kontrolą częstotliwości rytmu komór i terapią przeciwzakrzepową (ROZDZIAŁ 10.2.2.6) oraz kompleksową sercowo-naczyniową terapię profilaktyczną (terapia wspomagająca, w tym modyfikacja stylu życia i leczenie obturacyjnego bezdechu w czasie snu) – RYCINA 15.

#### 10.2.2.1. Wskazania do kontroli rytmu serca

Na podstawie obecnie dostępnych danych z RCT głównym wskazaniem do kontroli rytmu serca jest zmniejszenie objawów związanych z AF i poprawa QoL (RYCINA 15). Jeśli nie ma pewności, racjonalnym pierwszym krokiem może być próba przywrócenia rytmu zatokowego w celu oceny odpowiedzi na leczenie. Należy wziąć pod uwagę czynniki, które mogą sprzyjać próbie kontroli rytmu serca<sup>542,543</sup> (RYCINA 15).

Ponieważ progresja AF wiąże się ze spadkiem QoL<sup>544</sup> i z czasem staje się ono nieodwracalne lub mniej podatne na leczenie,<sup>176</sup> kontrola rytmu serca może być właściwym wyborem, chociaż obecnie nie ma istotnych dowodów, że może to skutkować poprawą rokowniczą. Istnieją doniesienia, że wskaźniki progresji AF były istotnie niższe w przypadku kontroli rytmu serca niż



**RYCINA 15.** Strategia kontroli rytmu serca

**a** Rozważ kardiowersję, aby potwierdzić, że brak objawów nie jest spowodowany nieświadomą adaptacją do zmniejszonej sprawności fizycznej i/lub psychicznej.

Skróty: AAD – lek antyarytmiczny, AF – migotanie przedsionków, LAVI – wskaźnik objętości lewego przedsionka, PVI – izolacja żył płucnych

w przypadku kontroli częstotliwości rytmu komór.<sup>545</sup> Starszy wiek, przetrwałe AF i przebyty udar mózgu/TIA były niezależnymi predyktorami progresji AF,<sup>545</sup> co można wziąć pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o strategii leczenia. W przypadku wielu pacjentów warto rozważyć wczesną interwencję<sup>546</sup> obejmującą optymalną kontrolę czynników ryzyka,<sup>245</sup> aby zapobiec progresji AF. Trwające obecnie badania z udziałem pacjentów ze świeżo rozpoznany, objawowym AF oceniają, czy wczesne interwencje kontrolujące rytm serca, takie jak przezcewnikowa ablacja

AF, dają możliwość zatrzymania postępujących patoanatomicznych zmian związanych z AF.<sup>547</sup> Istnieją jednak dowody na to, że przynajmniej u niektórych pacjentów skuteczna strategia kontroli rytmu serca za pomocą przezcewnikowej ablacji AF może nie wpływać na rozwój substratu przedsionkowego.<sup>548</sup> Ważnych dowodów dotyczących wpływu wczesnej terapii kontrolującej rytm serca na wyniki kliniczne oczekuje się w 2020 r., mają one pochodzić z trwającego badania EAST (Early treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial).<sup>549</sup>

Ogólne zalecenia dotyczące aktywnego i świadomego zaangażowania pacjentów we wspólne podejmowanie decyzji (ROZDZIAŁ 9) mają również zastosowanie w strategii kontroli rytmu serca. U kobiet i mężczyzn z AF, kiedy rozważa się terapię kontrolującą rytm serca, należy stosować te same zasady.<sup>550</sup>

#### 10.2.2.2. Kardiowersja

##### 10.2.2.2.1. Natychmiastowa/planowa kardiowersja

Pilna kontrola rytmu serca może być przeprowadzona jako ratunkowa kardiowersja u niestabilnego hemodynamicznie pacjenta z AF lub w sytuacjach innych niż nagłe. Zsynchronizowana kardiowersja elektryczna prądem stałym jest preferowanym wyborem u pacjentów z AF z zaburzeniami hemodynamicznymi, ponieważ jest skuteczniejsza niż kardiowersja farmakologiczna i powoduje natychmiastowe przywrócenie rytmu zatokowego.<sup>554,555</sup> U stabilnych pacjentów można podjąć próbę kardiowersji farmakologicznej lub elektrycznej; kardiowersja farmakologiczna jest mniej skuteczna, ale nie wymaga sedacji. Warto zauważyć, że wstępne leczenie AAD może poprawić skuteczność planowej kardiowersji elektrycznej.<sup>556</sup> W RCT wykazano, że kardiowersja elektryczna prądem stałym o maksymalnym natężeniu była skuteczniejsza niż strategia stopniowego zwiększania energii.<sup>557</sup>

W RCT stwierdzono, że podejście typu „czekaj i obserwuj”, gdzie stosowano jedynie leki kontrolujące częstotliwość rytmu komór, a kardiowersję przeprowadzano w razie potrzeby w ciągu 48 h od wystąpienia objawów było równie bezpieczne i nie gorsze niż natychmiastowa kardiowersja napadowego AF, które często ustępuje samoistnie w ciągu 24 h.<sup>558</sup>

Pojęcie planowej kardiowersji odnosi się do sytuacji, w której można zaplanować kardiowersję w okresie dalszym niż najbliższe godziny. Dane obserwacyjne<sup>243</sup> wykazały, że kardiowersja nie skutkowała poprawą QoL związanej z AF ani zatrzymaniem progresji AF, ale wielu z tych pacjentów nie otrzymywało wspomagających terapii kontrolujących rytm serca.<sup>243</sup> W innych badaniach odnotowano znaczną poprawę QoL u pacjentów, u których utrzymuje się rytm zatokowy po kardiowersji elektrycznej, a jedyną zmienną niezależnie związaną z umiarkowanym do dużego efektem było utrzymanie rytmu zatokowego po 3 mies.<sup>232</sup>

Czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem nawrotu AF po planowej kardiowersji obejmują starszy wiek, płeć żeńską, wcześniejsze kardiowersje, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (COPD), zaburzenia czynności nerek, strukturalną chorobę serca, większy wskaźnik objętości LA oraz HF.<sup>164,559,560</sup> Przed kardiowersją należy rozważyć leczenie potencjalnie modyfikowalnych stanów, aby ułatwić utrzymanie rytmu zatokowego (RYCINA 15).<sup>245</sup> W przypadku nawrotu AF po kardiowersji u chorych

z przetrwałym AF wczesna ponowna kardiowersja może wydłużyć późniejszy czas trwania rytmu zatokowego.<sup>561</sup>

Kardiowersja ze wskazań innych niż pilne jest przeciwwskazana w przypadku obecności skrzepliny w LA. Należy ocenić ryzyko zakrzepowo-zatorowe w okresie okołozabiegowym i rozważyć zastosowanie OAC w okresie okołozabiegowym i długoterminowo niezależnie od typu kardiowersji (tj. kardiowersji farmakologicznej lub kardiowersji elektrycznej; ROZDZIAŁ 10.2.2.6). Schemat podejmowania decyzji dotyczących kardiowersji przedstawiono na RYCINIE 16.

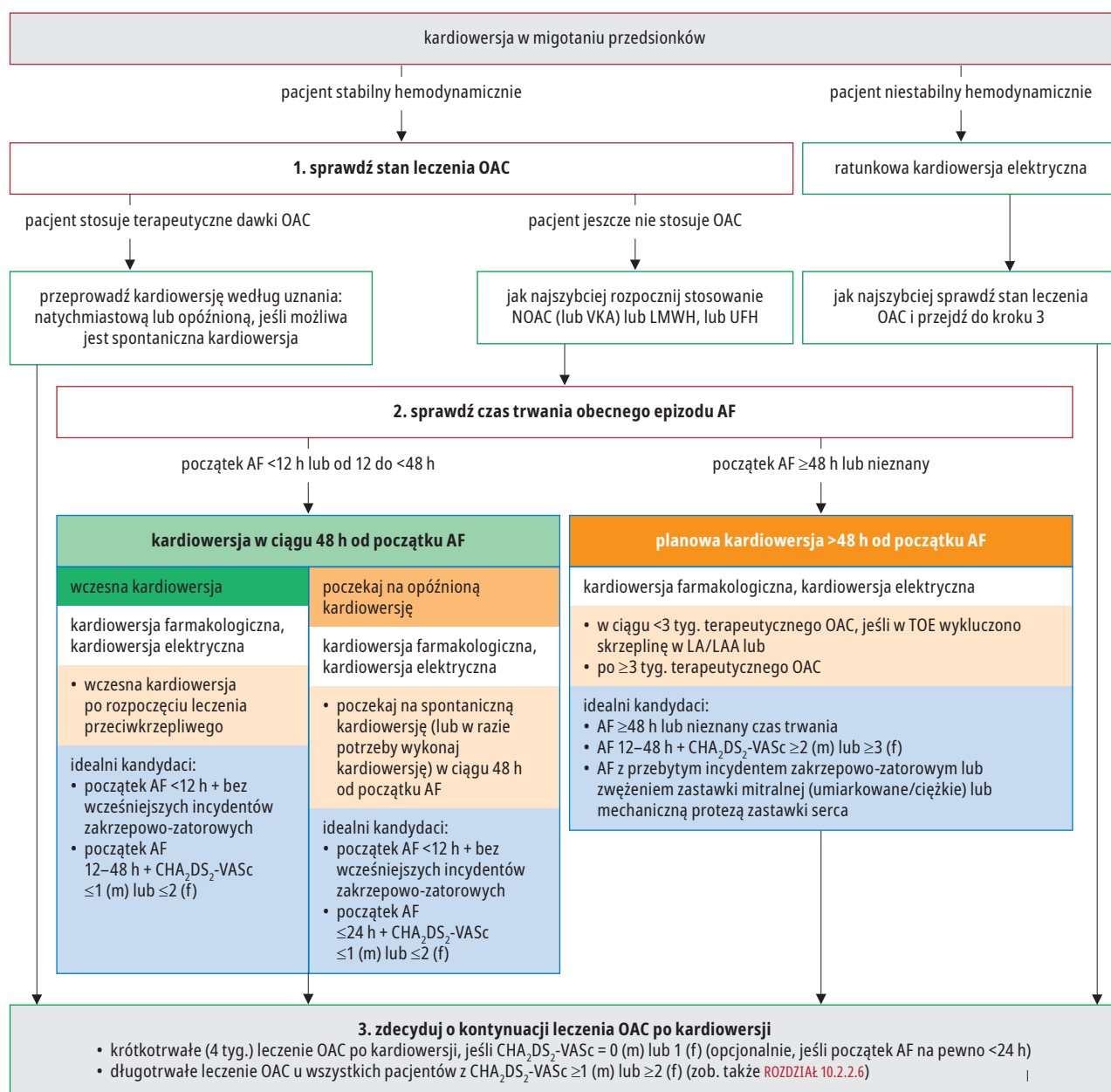
##### 10.2.2.2.2. Kardiowersja elektryczna

Kardiowersję elektryczną można bezpiecznie przeprowadzić u pacjentów poddanych sedacji przy użyciu podanego dożylnie midazolamu i/lub propofolu lub etomidatu.<sup>562</sup> Podczas zabiegu należy rutynowo monitorować ciśnienie tętnicze (BP) i wykonywać pulsoksymetrię. Czasami mogą wystąpić oparzenia skóry. Ze względu na możliwość wystąpienia po kardiowersji bradykardii dostępna powinna być dożylna atropina lub izoproterenol lub czasowa stymulacja przezskórna. Standardem są defibrylatory dwufazowe ze względu na ich większą skuteczność w porównaniu z defibrylatorami jednofazowymi.<sup>563,564</sup> Przednio-tylna pozycja elektrod pozwala na skuteczniejsze przywrócenie rytmu zatokowego,<sup>554,555</sup> podczas gdy inne doniesienia sugerują, że określone umiejscowienie elektrod nie jest krytycznie istotne dla powodzenia kardiowersji.<sup>565</sup>

##### 10.2.2.2.3. Kardiowersja farmakologiczna (w tym „tabletką w kieszeni”)

Kardiowersja farmakologiczna do rytmu zatokowego jest zabiegiem planowym wskazanym u stabilnych hemodynamicznie pacjentów. Ocena jej rzeczywistej skuteczności jest zaburzona przez samoistny powrót rytmu zatokowego w ciągu 48 h hospitalizacji u 76–83% pacjentów z AF, które rozpoczęło się niedawno (10–18% w ciągu pierwszych 3 h, 55–66% w ciągu 24 h, a 69% w ciągu 48 h).<sup>566-568</sup> Dlatego też u pacjentów, u których AF rozpoczęło się niedawno, można rozważyć strategię „czekania i obserwowania” (zwykle przez <24 h) jako alternatywę nie gorszą niż wczesna kardiowersja.<sup>558</sup>

Wybór konkretnego leku zależy od rodzaju i nasilenia towarzyszącej choroby serca (TABELA 14), a kardiowersja farmakologiczna jest skuteczniejsza w przypadku AF o niedawnym początku. Flekainid (i inne leki klasy Ic) wskazany jest u pacjentów bez istotnego przerostu LV (LVH), dysfunkcji skurczowej LV lub choroby niedokrwiennej serca, powoduje szybkie (3–5 h) i bezpieczne<sup>569</sup> przywrócenie rytmu zatokowego u >50% pacjentów,<sup>570-574</sup> natomiast amiodaron podawany dożylnie, wskazany głównie u pacjentów z HF, ma ograniczone i opóźnione działanie, ale może



**RYCINA 16.** Schemat podejmowania decyzji o kardiowersji AF w zależności od obrazu klinicznego, początku AF, przyjmowania doustnych leków przeciwkrzepliowych oraz czynników ryzyka udaru mózgu

Skróty: AF – migotanie przedsionków, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 lat, cukrzycę, udar mózgu, chorobę naczyni, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską), f – kobieta, LA – lewy przedsionek, LAA – uszko lewego przedsionka, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, m – mężczyzna, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy / doustne leczenie przeciwkrzepliwe, TOE – echokardiografia przezprzełykową, UFH – heparyna niefrakcjonowana, VKA – antagonisty witaminy K

spowolnić częstotliwość rytmu komór w ciągu 12 h.<sup>570,575-577</sup> Wernakalant podawany dożylnie jest najszybciej działającym lekiem do kardiowersji, w tym u pacjentów z łagodną HF i chorobą niedokrwinną serca, i jest skuteczniejszy niż amiodaron<sup>578-583</sup> lub flekainid.<sup>584</sup> Dofetylidu nie stosuje się w Europie i jest rzadko stosowany poza Europą. Ibutilid skutecznie przerywa trzepotanie przedsionków (AFL) do rytmu zatokowego.<sup>585</sup>

U wybranych pacjentów ambulatoryjnych z rzadkimi epizodami napadowego AF samo-

dzielnie przyjęta doustna dawka flekainidu lub propafenonu jest nieco mniej skuteczna niż wewnątrzszpitalna kardiowersja farmakologiczna, ale może być preferowana (ponieważ umożliwia wcześniejszą konwersję) pod warunkiem, że bezpieczeństwo i skuteczność leku zostały wcześniej potwierdzone w warunkach szpitalnych.<sup>586</sup> U pacjentów leczonych AAD klasy Ic (zwłaszcza flekainidem) należy zastosować równocześnie lek blokujący węzeł przedsionkowo-komorowy, aby uniknąć przejścia do AFL z przewodzeniem 1:1.<sup>587</sup>

**TABELA 14.** Leki antyarytmiczne stosowane w przywracaniu rytmu zatokowego

Leki antyarytmiczne przywracające rytm zatokowy (kardiowersja farmakologiczna)					
Lek	Droga podania	Pierwsza dawka w kardiowersji	Kolejne dawki w kardiowersji	Skuteczność i oczekiwany czas do powrotu rytmu zatokowego	Przeciwwskazania / środki ostrożności / uwagi
flekainid <sup>a</sup>	<i>p.o.</i> <sup>b</sup> <i>i.v.</i>	200–300 mg 2 mg/kg w ciągu 10 min	–	ogólnie: 59–78% (51% po 3 h, 72% po 8 h)	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie powinien być stosowany u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i/lub istotną strukturalną chorobą serca</li> <li>może wywoływać niedociśnienie, AFL z przewodzeniem 1:1 (u 3,5–5,0% pacjentów)</li> <li>flekainid może powodować nieznaczne poszerzenie zespołów QRS</li> <li>NIE stosować w kardiowersji farmakologicznej AFL</li> </ul>
propafenon <sup>a</sup>	<i>p.o.</i> <sup>b</sup> <i>i.v.</i>	450–600 mg 1,5–2 mg/kg w ciągu 10 min	–	<i>p.o.</i> : 45–55% po 3 h, 69–78% po 8 h, <i>i.v.</i> : 43–89% do 6 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie należy stosować u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym (SBP &lt;100 mm Hg), po niedawnym ACS (w ciągu 1 mies.), HF w III lub IV klasie NYHA, z wydłużonym odstępem QT lub ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej</li> <li>może powodować niedociśnienie tętnicze, wydłużenie odstępu QT, poszerzenie zespołu QRS lub nieutralizację częstoskurcz komorowy</li> </ul>
wernakalant <sup>c</sup>	<i>i.v.</i>	3 mg/kg w ciągu 10 min	2 mg/kg w ciągu 10 min (10–15 min po pierwszej dawce)	<1 h (50% konwersji w ciągu 10 min)	<ul style="list-style-type: none"> <li>może powodować zapalenie żył (podawać do dużej żyły obwodowej, unikać wlewu dożylnego &gt;24 h, preferowane stosowanie pompy objętościowej)</li> <li>może powodować niedociśnienie, bradykardię / blok przedsionkowo-komorowy, wydłużenie odstępu QT</li> <li>u pacjentów z nadczynnością tarczycy stosować tylko w przypadku braku innych możliwości terapeutycznych (ryzyko tyreotoksykozy)</li> </ul>
amiodaron <sup>a</sup>	<i>i.v.</i>	5–7 mg/kg w ciągu 1–2 h	50 mg/h (max. 1,2 g w ciągu 24 h)	44% (8–12 h do kilku dni)	<ul style="list-style-type: none"> <li>może powodować zapalenie żył (podawać do dużej żyły obwodowej, unikać wlewu dożylnego &gt;24 h, preferowane stosowanie pompy objętościowej)</li> <li>może powodować niedociśnienie, bradykardię / blok przedsionkowo-komorowy, wydłużenie odstępu QT</li> <li>u pacjentów z nadczynnością tarczycy stosować tylko w przypadku braku innych możliwości terapeutycznych (ryzyko tyreotoksykozy)</li> </ul>
ibutyliid <sup>c</sup>	<i>i.v.</i>	1 mg w ciągu 10 min 0,01 mg/kg, jeżeli masa ciała <60 kg	1 mg w ciągu 10 min (10–20 min po pierwszej dawce)	31–51% (AF) 63–73% (AFL) ~1 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczny w kardiowersji AFL</li> <li>nie należy stosować u pacjentów z wydłużonym odstępem QT, ciężkim LVH lub niską LVEF</li> <li>powinien być stosowany na oddziale kardiologicznym, ponieważ może powodować wydłużenie odstępu QT, polimorficzny częstoskurcz komorowy (<i>torsade de pointes</i>)</li> <li>wskazane monitorowanie EKG przez ≥4 h po podaniu w celu wykrycia proarytmii</li> </ul>

a najczęściej stosowany do kardiowersji AF, dostępny w większości krajów

b Może być stosowany samodzielnie przez wybranych pacjentów ambulatoryjnych jako strategia leczenia „lek w kieszeni”.

c niedostępny w niektórych krajach

Więcej informacji na temat właściwości farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych można znaleźć w dokumencie EHRA: *Zastosowanie kliniczne AAD i podejmowanie decyzji klinicznych: konsensus*.<sup>568</sup>

Skróty: ACS – ostry zespół wieńcowy, AF – migotanie przedsionków, AFL – trzepotanie przedsionków, CYP2D6 – cytochrom P450 2D6, EKG – elektrokardiogram, EHRA – European Heart Rhythm Association, HF – niewydolność serca, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, LVH – przerost lewej komory, NYHA – New York Heart Association, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, VKA – antagonisty witaminy K

#### 10.2.2.2.4. Obserwacja po kardiowersji

Cele kontroli po kardiowersji przedstawiono w **TABELI 15**. Podczas oceny skuteczności strategii kontroli rytmu serca, ważne jest, aby zrównoważyć objawy i działania niepożądane AAD. Pacjenci powinni zostać zbadani po kardiowersji w celu określenia, czy zamiast obecnego leczenia nie jest potrzebna alternatywna strategia kontroli rytmu serca, w tym przezcewnikowa ablacja AF, lub kontrola częstotliwości rytmu komór.

#### 10.2.2.3. Przezcewnikowa ablacja migotania przedsionków

Przezcewnikowa ablacja AF jest dobrze ugruntowaną metodą zapobiegania nawrotom AF.<sup>1,602-604</sup> Przezcewnikowa ablacja AF wykonywana przez

odpowiednio przeszkolonych operatorów jest bezpieczną i skuteczniejszą alternatywą dla AAD w celu utrzymania rytmu zatokowego i złagodzenia objawów.<sup>165,235-242,246,247,605-618</sup> Zaleca się omówienie z pacjentem skuteczności i częstości powikłań przezcewnikowej ablacji AF i AAD, jeżeli jako leczenie długoterminowe wybrano kontrolę rytmu serca.

#### 10.2.2.3.1. Wskazania

W kolejnym rozdziale przedstawiono wskazania do przezcewnikowej ablacji AF w napadowym i przetrwałym AF u pacjentów z czynnikami ryzyka nawrotu AF po ablacji oraz u pacjentów bez tych czynników. Pominęto rozróżnienie pomiędzy przetrwałym i długotrwale

**TABELA 15. Cele obserwacji po kardiowersji migotania przedsionków**

Cele
wczesne rozpoznanie nawrotu AF za pomocą zapisu EKG po kardiowersji
ocena skuteczności kontroli rytmu serca poprzez ocenę objawów
monitorowanie ryzyka proarytmii poprzez regularną ocenę odstępów PR, zespołów QRS i odstępów QTc u pacjentów stosujących leki antyarytmiczne klasy I lub III
ocena równowagi między objawami i skutkami ubocznymi terapii z uwzględnieniem jakości życia i objawów
ocena wpływu chorób związanych z AF i skutków ubocznych leków antyarytmicznych na współistniejące choroby sercowo-naczyniowe i czynność LV
optymalizacja warunków utrzymania rytmu zatokowego, w tym kontrola czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (kontrola ciśnienia tętniczego, leczenie HF, zwiększenie sprawności krążeniowo-oddechowej i inne środki – zob. ROZDZIAŁ 11)

Skróty: AF – migotanie przedsionków, EKG – elektrokardiogram, HF – niewydolność serca, LV – lewa komora, QTc – skorygowany odstęp QT

#### Zalecenia dotyczące kardiowersji

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
W celu kardiowersji farmakologicznej AF o niedawnym początku zaleca się podanie wernakalantu <i>i.v.</i> (z wyjątkiem pacjentów po niedawnym ACS lub z ciężką HF) lub flekainidu lub propafenonu (z wyjątkiem pacjentów z ciężką strukturalną chorobą serca) <sup>569,573,579,582,588-590</sup>	I	A
Zaleca się podanie amiodaronu <i>i.v.</i> w celu kardiowersji AF u pacjentów z HF lub strukturalną chorobą serca, jeśli opóźniona kardiowersja jest zgodna z sytuacją kliniczną <sup>515,591,592</sup>	I	A
Kardiowersja AF (elektryczna lub farmakologiczna) jest zalecana u objawowych pacjentów z przetrwałym AF jako część terapii kontrolującej rytm serca <sup>232,233,593,594</sup>	I	B
Farmakologiczna kardiowersja AF jest wskazana tylko u pacjentów stabilnych hemodynamicznie, po uwzględnieniu ryzyka zakrzepowo-zatorowego <sup>595</sup>	I	B
W celu zwiększenia skuteczności kardiowersji elektrycznej należy rozważyć wcześniejsze podanie amiodaronu, flekainidu, ibutilidu lub propafenonu <sup>556,596-599</sup>	IIa	B
U wybranych pacjentów z występującymi niezbyt często napadami AF o niedawnym początku bez istotnej strukturalnej lub niedokrwiennej choroby serca należy rozważyć jednorazową zażywaną samodzielnie doustną dawkę flekainidu lub propafenonu (strategia „lek w kieszeni”) w celu wykonania kardiowersji przez samego pacjenta, ale tylko po wcześniejszej ocenie skuteczności i bezpieczeństwa takiej terapii <sup>574,586,600,601</sup>	IIa	B
U pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego, zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego lub wydłużonym odstępem QTc (>500 ms), nie należy podejmować prób kardiowersji farmakologicznej, chyba że uwzględni się ryzyko proarytmii i bradykardii	III	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

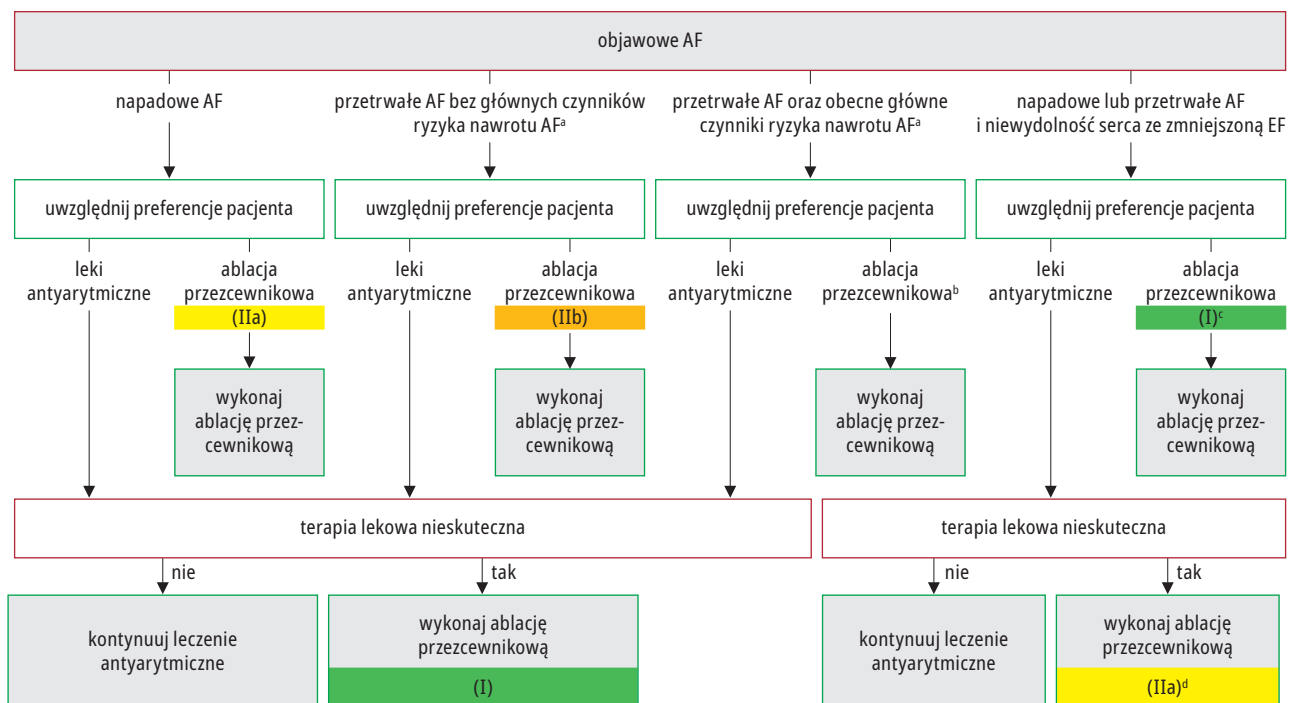
**Uwaga:** Informacje na temat kardiowersji w różnych specyficznych stanach i populacjach AF – zob. ROZDZIAŁ 11.

Skróty: ACS – ostry zespół wieńcowy, AF – migotanie przedsionków, HF – niewydolność serca, *i.v.* – dożylnie, ms – milisekunda, QTc – skorygowany odstęp QT

przetrwałym AF, ponieważ to ostatnie wyraża jedynie czas trwania przetrwałego AF powyżej arbitralnej i sztucznej granicy określonej na 12 mies. Znaczenie takiego punktu odcięcia jako pojedynczego wskaźnika nigdy nie zostało zasadniczo udowodnione.

Zidentyfikowano szereg czynników ryzyka nawrotu AF po ablacji AF, w tym wielkość LA, czas trwania AF, wiek pacjenta, dysfunkcję nerek i wizualizację podłoża arytmii przy użyciu MRI.<sup>619-625</sup> Opublikowane niedawno przeglądy systematyczne modeli prognozowania nawrotu AF po ablacji przezcewnikowej wykazały po-

tencjalne korzyści z prognozowania ryzyka, ale wciąż pożądana jest wiarygodniejsza ocena takich modeli.<sup>167,626</sup> Zmienne modelu można ocenić przed ablacją; dlatego też modele można wykorzystać przed zabiegiem do przewidywania prawdopodobieństwa nawrotu.<sup>627-635</sup> Jednak obecnie żadna pojedyncza skala nie została określona jako jednoznacznie lepsza od innych. Dlatego obecnie, aby uzyskać lepsze i bardziej zrównoważone wskazanie do ablacji u pacjentów z przetrwałym AF i czynnikami ryzyka nawrotu, należy wziąć pod uwagę najintensywniej oceniane predykatory ryzyka (w tym czas



**RYCINA 17.** Wskazania do abłacji przecewnikowej w objawowym AF. Strzałki prowadzące od leków antyarytmicznych do abłacji wskazują na niepowodzenie terapii lekowej

- a istotnie zwiększona objętość LA, zaawansowany wiek, długi czas AF, dysfunkcja nerek i inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego
- b W rzadkich, indywidualnych przypadkach abłację przecewnikową można ostrożnie rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu.
- c Zalecana w celu odwrócenia dysfunkcji LV, gdy kardiomiopatia tachyarytmiczna jest bardzo prawdopodobna.
- d Celem jest poprawa przeżycia i ograniczenia hospitalizacji.

Skróty: AF – migotanie przedsionków, EF – frakcja wyrzutowa, LA – lewy przedsionek

trwania AF) i dostosować je do indywidualnej sytuacji pacjentów, w tym ich preferencji. Należy podkreślić, że pacjenci muszą zostać również jasno poinformowani o znaczeniu leczenia modyfikujących czynników ryzyka w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu AF.<sup>621,636-652</sup>

Wskazania do przecewnikowej abłacji AF podsumowano na RYCINIE 17. Przecewnikowa abłacja AF jest skuteczna w utrzymaniu rytmu zatokowego u chorych z napadowym i przetrwałym AF.<sup>165,235-242,605-616</sup> Główną korzyścią kliniczną przecewnikowej abłacji AF jest redukcja objawów związanych z arytmia.<sup>246,247,603,604,607,617,653,654</sup> Zostało to potwierdzone w opublikowanym niedawno RCT pokazującym, że poprawa QoL była znacznie większa w grupie leczonej abłacją w porównaniu z terapią farmakologiczną, podobnie jak związane z tym zmniejszenie ładunku AF.<sup>246</sup> Poprawę objawową potwierdzono również w niedawnym dużym RCT CABANA (Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation),<sup>655</sup> ale badanie wykazało, że strategia przecewnikowej abłacji AF nie zmniejszyła istotnie częstości pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, udar powodujący niepełnosprawność, poważne krwawienie lub zatrzymanie krążenia w porównaniu z leczeniem farmakologicznym.<sup>617</sup> Ponieważ żąd-

ne RCT nie wykazało jeszcze istotnego zmniejszenia śmiertelności całkowitej, ryzyka udaru mózgu lub poważnego krwawienia po przecewnikowej abłacji AF w „ogólnej” populacji pacjentów z AF, wskazania do zabiegu nie zostały rozszerzone poza złagodzenie objawów<sup>617</sup> i przecewnikowa abłacja AF ogólnie nie jest wskazana u pacjentów bezobjawowych. Czekamy na kolejne dane naukowe dotyczące wpływu abłacji na ryzyko poważnych incydentów sercowo-naczyniowych z badania EAST.<sup>656</sup>

U wybranych pacjentów z HF i zmniejszoną LVEF w 2 RCT wykazano zmniejszenie śmiertelności całkowitej i liczby hospitalizacji w wyniku przecewnikowej abłacji AF<sup>611,657</sup> chociaż łączny punkt końcowy obejmujący śmiertelność i hospitalizacje z powodu HF był pierwszorzędowym punktem końcowym tylko w badaniu CASTLE-AF (Catheter Ablation vs Standard conventional Treatment in patients with Left ventricular dysfunction and Atrial Fibrillation).<sup>657</sup> Możliwość uogólnienia wyników badania została ostatnio oceniona w dużej populacji pacjentów z HF.<sup>658</sup> Analiza ta wykazała, że tylko niewielka liczba pacjentów spełniała kryteria włączenia do badania (<10%), a pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania CASTLE-AF odnieśli istotne korzyści z leczenia, tak jak wykazano to w badaniu klinicz-

nym.<sup>658</sup> Mniejsze RCT o nazwie AMICA (Atrial Fibrillation Management in Congestive Heart Failure With Ablation), do którego włączono pacjentów z bardziej zaawansowaną HFrEF, nie wykazało korzyści płynących z przezcewnikowej ablacji AF po 1 roku obserwacji,<sup>659</sup> podczas gdy niedawna analiza podgrup badania CABANA potwierdziła korzyści z przezcewnikowej ablacji AF u pacjentów z HFrEF, wykazujące istotne zmniejszenie częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego badania (zgon, udar mózgu, krwawienie, zatrzymanie krążenia) i zmniejszoną śmiertelność w grupie ablacji.<sup>617,660</sup> Podsumowując, przezcewnikowa ablacja AF u pacjentów z HFrEF skutkuje wyższymi wskaźnikami utrzymania rytmu zatokowego i większą poprawą LVEF, wydolności wysiłkowej i QoL w porównaniu z AAD i strategią kontroli częstotliwości rytmu komór.<sup>611,657,661-671</sup> W związku z tym ablację należy rozważyć u pacjentów z HFrEF, u których przyjęto strategię kontroli rytmu serca w celu poprawy QoL i funkcji LV oraz zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu HF i potencjalnie także redukcji śmiertelności.

Gdy zachodzi duże podejrzenie występowania kardiomiopatii tachyarytmicznej wywołanej AF (tj. dysfunkcji komór wtórnej do szybkiego i/lub asynchronicznego/nierównomiernego skurczu mięśnia sercowego, częściowo lub całkowicie odwracalnej po leczeniu arytmii, która jest jej przyczyną), zaleca się przezcewnikową ablację AF w celu przywrócenia funkcji LV.<sup>672-676</sup>

Ablacja jest na ogół zalecana jako terapia drugiego rzutu po niepowodzeniu (lub nietolerancji) AAD klasy I lub III. Zalecenie to opiera się na wynikach wielu RCT wykazujących wyższość przezcewnikowej ablacji AF w porównaniu z AAD w zakresie nawrotów arytmii lub poprawy objawowej, wydolności wysiłkowej i QoL po niepowodzeniu leczenia farmakologicznego.<sup>235-239,246,247,605-607,609,611,613-617</sup>

Badania kliniczne dotyczące przezcewnikowej ablacji AF stosowanej przed włączeniem jakiegokolwiek AAD sugerują, że przezcewnikowa ablacja AF jest skuteczniejsza w utrzymaniu rytmu zatokowego, a częstość występowania powikłań w doświadczonych ośrodkach jest porównywalna.<sup>240-242,614</sup> W 5-letniej obserwacji w badaniu MANTRA-PAF (Medical Antiarhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation) wykazano istotnie mniejsze obciążenie AF w ramieniu ablacyjnym, które jednak nie przełożyło się na poprawę QoL w porównaniu z leczeniem AAD.<sup>615</sup> Natomiast w badaniu CAPTAF (Catheter Ablation compared with Pharmacological Therapy for Atrial Fibrillation) wykazano, że u pacjentów z AF w większości uprzednio nieprzyjmujących AAD klasy I i III, większa poprawa QoL w ramieniu ablacji była bezpośrednio związana z większą redukcją obciążenia AF w porównaniu z ramieniem AAD.<sup>246</sup>

Na podstawie tych badań i preferencji pacjentów przezcewnikową ablację AF należy rozważyć przed rozpoczęciem leczenia AAD u pacjentów z epizodami napadowego AF (klasa IIa) lub można ją rozważyć u pacjentów z przetrwałym AF bez czynników ryzyka nawrotu (klasa IIb).

#### 10.2.2.3.2. Metody i technologie

Podstawą przezcewnikowej ablacji AF jest całkowita izolacja żył płucnych (PVI) poprzez liniowe uszkodzenia tkanek wokół ich ujść za pomocą prądu o częstotliwości radiowej (RF) metodą punkt po punkcie, albo przy użyciu systemów typu *single-shot*.<sup>235,237,239,607-609,612,613,654,677-686</sup> Niestety trudno jest uzyskać trwałą elektryczną PVI (notowana częstość ponownego połączenia żył płucnych z przedsionkiem wynosi >70%,<sup>683,687-697</sup> ale może być znacznie mniejsza w przypadku cewników nowszych generacji)<sup>698-700</sup>.

Szczególnie w przetrwałym i długotrwale przetrwałym AF zaleca się bardziej rozległe ablacje. Może to obejmować dodatkowe linie ablacyjne w przedsionkach, izolację LAA lub żyły głównej górnej, ablacje stref fragmentowanych potencjałów przedsionkowych, rotorów, ognisk poza żyłami płucnymi lub zwojów układu współczulnego czy zwłókniałych obszarów niskonapięciowych mapowanych przy użyciu MRI czy eliminację obszarów z lokalnym obszarem o wysokiej częstotliwości.<sup>701-710</sup> Jednak dodatkowe korzyści z zastosowania powyższych dodatkowych metod ablacji w porównaniu z samą PVI, uzasadniające zastosowanie ich podczas pierwszego zabiegu, nie zostały jeszcze potwierdzone.<sup>677,680,711-730</sup> Dane oparte na RCT sugerują poprawę wyników dzięki celowaniu w ogniska poza żyłami płucnymi (zwłaszcza w obrębie LAA) i selektywnej ablacji obszarów niskiego napięcia jako uzupełnienie PVI.<sup>708,725</sup> U pacjentów z udokumentowanym AFL zależnym od cieśni trójdzielno-żylny (CTI), poddawanych przezcewnikowej ablacji AF, można rozważyć ablację prawej cieśni.<sup>731-734</sup> W przypadku częstoskurczu przedsionkowego niezależnego od CTI technika ablacji zależy od podstawowego mechanizmu oraz ogniska lub pętli częstoskurczu.<sup>1,614</sup>

W kilku RCT i badaniach obserwacyjnych porównano ablację prądem o częstotliwości radiowej prowadzoną punkt po punkcie i krioablację balonową, głównie jako pierwszy zabieg w leczeniu napadowego AF.<sup>612,681,735-755</sup> Uzyskano zasadniczo podobne przeżycie wolne od arytmii i podobną ogólną częstość powikłań w przypadku obu technik, przy nieco krótszym czasie trwania zabiegu, ale dłuższym czasie fluoroskopii w przypadku krioablacji balonowej.<sup>612,681,735-755</sup> Jednak w niektórych badaniach stwierdzono mniejszą częstość hospitalizacji i mniejszą liczbę powikłań po krioablacji balonowej.<sup>746,756,757</sup> Wybór źródła energii może zależeć od jej dostępności w ośrodku, preferencji/doświadczenia operatora oraz preferencji pacjenta. Aby uprościć procedurę abla-

**TABELA 16.** Powikłania zabiegów przezcewnikowej i torakoskopowej ablacji migotania przedsionków

Stopień ciężkości powikłania	Typ powikłania	Częstość występowania	
		abłacja przezcewnikowa	abłacja torakoskopowa
powikłania zagrażające życiu	zgon w okresie okołozabiegowym	<0,1%	<0,1%
	perforacja/przetoka przełyku	<0,5%	N/A
	incydent zakrzepowo-zatorowy w okresie okołozabiegowym	<1,0%	<1,5%
	tamponada serca	~1%	<1,0%
ciężkie powikłania	zwężenie żyły płucnej	<1,0%	N/A
	trwałe porażenie nerwu przeponowego	<1,0%	N/A
	powikłania naczyniowe	2–4%	N/A
	konwersja do sternotomii	N/A	<1,7%
	odma opłucnowa	N/A	<6,5%
umiarkowane lub drobne powikłania	różne	1–2%	1–3%
powikłania o nieznanym znaczeniu	bezobjawowa zatorowość mózgowa	5–15%	N/A

Skróty: N/A – nie dotyczy

cji i poprawić wyniki, opracowano alternatywne projekty cewników i źródeł energii,<sup>613,755,758-761</sup> ale przed zmianą obecnych zaleceń wymagane jest uzyskanie dodatkowych danych naukowych.

#### 10.2.2.3.3. Powikłania

Prospektywne dane z rejestrów wskazują, że ~4–14% pacjentów poddawanych przezcewnikowej ablacji AF doświadcza powikłań, z których 2–3% jest potencjalnie groźnych dla życia.<sup>602-604,762-765</sup> W opublikowanym ostatnio badaniu CABANA, obejmującym głównie doświadczonych ośrodków przeprowadzających wiele zabiegów, powikłania występowały w dolnym zakresie tych przedziałów.<sup>617</sup> Powikłania występują najczęściej w ciągu pierwszych 24 h po zabiegu, ale niektóre mogą pojawić się 1–2 mies. po ablacji.<sup>1,602-604</sup> (TABELA 16 i TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 10). Zgony okołozabiegowe są rzadkie (<0,2%) i zwykle wiążą się z tamponadą serca.<sup>603,604,766-770</sup>

#### 10.2.2.3.4. Wyniki przezcewnikowej ablacji migotania przedsionków i znaczenie modyfikowalnych czynników ryzyka

W wielu RCT porównano AAD z przezcewnikową ablacją AF przy użyciu różnych technologii/źródeł energii jako terapię pierwszego rzutu lub po niepowodzeniu AAD i wykazano przewagę przezcewnikowej ablacji AF w odniesieniu do przeżycia wolnego od arytmii.<sup>165,235-242,605-616</sup> Jednak wielu pacjentów wymaga kilku zabiegów, a późne nawroty nie są rzadkie.<sup>248,639,772-780</sup>

Kluczowe punkty końcowe obejmują QoL, HF, udar i śmiertelność.<sup>539-541,608,781,782</sup> W kilku RCT i metaanalizach przezcewnikowa abłacja AF wiązała się z istotną i trwałą poprawą wskaźników QoL w porównaniu z AAD.<sup>1,235,239-242,246,247,539-541,783,784</sup> Jak dotąd nie przeprowadzono wystarczająco dużej

go RCT pozwalającego właściwie ocenić redukcję ryzyka udaru mózgu w wyniku przezcewnikowej ablacji AF.

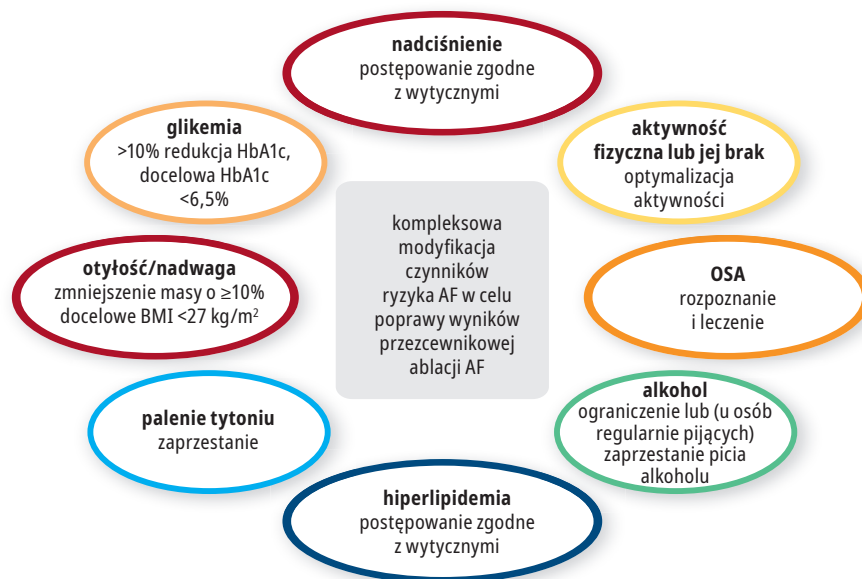
Kilka czynników, w tym typ i czas trwania AF<sup>235-237,239,607,609,612,613,654,680,682,785</sup> oraz występowanie chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze,<sup>621,639-641</sup> otyłość,<sup>638,639,643,646,772,786-791</sup> zespół metaboliczny<sup>792-794</sup> i bezdech w czasie snu<sup>643-645,647-652</sup> mogą wpływać na wyniki przezcewnikowej ablacji AF (RYCINA 18 i RAMKA UZUPEŁNIAJĄCA 2). Prospektywne badania kohortowe sugerują, że agresywna kontrola modyfikowalnych czynników ryzyka może poprawić przeżycie wolne od arytmii po przezcewnikowej ablacji AF.<sup>636</sup>

#### 10.2.2.3.5. Obserwacja po przezcewnikowej ablacji migotania przedsionków

Przezcewnikowa abłacja AF jest złożonym zabiegiem, który może się wiązać z szeregiem określonych powikłań pozabiegowych (ROZDZIAŁ 10.2.2.3.3).<sup>603,604,766-770</sup> Chociaż przeważnie występują rzadko, potencjalnie katastrofalne powikłania mogą początkowo objawiać się niespecyficznymi objawami, na które lekarz prowadzący powinien być szczególnie wyczulony. Kluczowe kwestie związane z obserwacją przedstawiono w TABELI 17.

#### 10.2.2.3.6. Ocena ryzyka nawrotu migotania przedsionków po ablacji przezcewnikowej

Nawrót AF po ablacji przezcewnikowej jest powodowany złożoną interakcją różnorodnych czynników. Obejmują one wydłużony czas trwania AF, wiek pacjenta i wielkość LA<sup>619-624</sup> oraz czynniki strukturalne, takie jak obfitość nasierdziejowej tkanki tłuszczowej<sup>807-810</sup> i obecność przedsionkowego podłoża arytmii, co można wykazać na podstawie markerów elektrycznych



**RYCINA 18.** Czynniki ryzyka AF przyczyniające się do rozwoju podłoża arytmii, przekładające się na gorsze wyniki strategii kontroli rytmu serca. Liczne czynniki ryzyka AF mogą przyczyniać się do rozwoju podłoża arytmii w LA, a tym samym wpływać na wynik ablacji przezcewnikowej AF, predysponując do większej częstości nawrotów. Agresywna kontrola modyfikowalnych czynników ryzyka może zmniejszyć częstość nawrotów

Skróty: AF – migotanie przedsionków, BMI – wskaźnik masy ciała, HbA1C – hemoglobina glikowana, LA – lewy przedsionek, OSA – obturacyjny bezdech w czasie snu

**TABELA 17.** Kluczowe zagadnienia dotyczące obserwacji po przezcewnikowej ablacji migotania przedsionków

Kluczowe zagadnienia
<p>Rozpoznanie i leczenie powikłań</p> <p>Pacjenci muszą zostać w pełni poinformowani o objawach przedmiotowych i podmiotowych rzadkich, ale potencjalnie niebezpiecznych powikłań związanych z ablacją, które mogą wystąpić po wypisie ze szpitala (np. przetoka przedsionkowo-przetykowa, zwężenie żył płucnych).</p>
<p>Obserwacja po zabiegu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jest przydatna do oceny skuteczności zabiegu i korelacji objawów z rytmem.<sup>795,796</sup></li> </ul> <p>Nawroty występujące po 1. mies. po ablacji są na ogół prognostykiem późnych nawrotów,<sup>797,798</sup> ale nawracające objawy mogą być spowodowane pobudzeniami dodatkowymi lub innymi nieutralizowanymi zaburzeniami rytmu<sup>640,799,800</sup> i przeciwnie, dobrze udokumentowano obecność bezobjawowego AF po ablacji.<sup>801-803</sup></p> <p>Do monitorowania pacjenta można wykorzystać przerywane zapisy EKG, monitorowanie holterowskie, urządzenia naklejane na skórę klatki piersiowej, zewnętrzne lub wszczepialne rejestratory pętlowe lub smartfony (choć te ostatnie nie zostały zatwierdzone do takiego zastosowania). Pacjenci powinni zostać poddani pierwszej ocenie po przynajmniej 3 mies. od zabiegu, a następnie raz w roku.<sup>1</sup></p>
<p>Postępowanie w leczeniu antyarytmicznym oraz leczenie nawrotów AF</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Kontynuacja leczenia antyarytmicznego od 6 tyg. do 3 mies. może zmniejszyć częstość wczesnych nawrotów AF, ponownych hospitalizacji i kardiowersji w tym okresie.<sup>797,804</sup> Praktyka kliniczna dotycząca rutynowego leczenia antyarytmicznego po ablacji jest różna i nie ma przekonujących dowodów na to, że takie leczenie stosowane rutynowo jest potrzebne.</li> <li>Następnie leczenie antyarytmiczne można zredukować, zaprzestać jego stosowania lub kontynuować w zależności od objawów i rytmu serca. Wyniki ostatnich badań sugerują, że u pacjentów leczonych antyarytmicznie, u których nie wystąpiło AF do końca okresu gojenia/wygaszania (<i>blanking period</i>), kontynuacja leczenia antyarytmicznego poza okresem gojenia (<i>blanking period</i>) zmniejsza częstość nawrotów arytmii.<sup>805</sup></li> </ol>
<p>Postępowanie w leczeniu przeciwkrzepliwym</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Uogólniając, OAC kontynuuje się u wszystkich pacjentów przez 2 mies. po zabiegu ablacji.<sup>1,806</sup> Po upływie tego czasu decyzja o kontynuacji OAC jest determinowana głównie obecnością czynników ryzyka udaru mózgu wg skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, a nie rytmem serca (zob. ROZDZIAŁ 10.2.2.6).</li> </ol>

Skróty: AAD – lek antyarytmiczny, AF – migotanie przedsionków, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 lat, cukrzycę, udar mózgu, chorobę naczyni, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską), EKG – elektrokardiogram, OAC – doustny lek przeciwkrzepliw / doustne leczenie przeciwkrzepliwie

## Zalecenia dotyczące kontroli rytmu serca /przecewnikowej ablacji migotania przedsionków

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Zalecenia ogólne</b>		
Przy podejmowaniu decyzji o przecewnikowej ablacji AF zaleca się uwzględnienie ryzyka zabiegu i głównych czynników ryzyka nawrotu AF po zabiegu oraz omówienie ich z pacjentem <sup>235-237,239,607,609,612,613,636,638,652,654,680,682,785,789</sup>	I	B
Ponowne zabiegi PVI należy rozważyć u pacjentów z nawrotem AF, pod warunkiem, że objawy pacjenta uległy poprawie po pierwszym zabiegu PVI <sup>812-814</sup>	IIa	B
<b>Przecewnikowa ablacja AF po niepowodzeniu terapii lekami antyarytmicznymi</b>		
Przecewnikowa ablacja AF celem PVI jest zalecana, by kontrolować rytm serca u pacjentów, u których jeden lek antyarytmiczny klasy I lub III był nieskuteczny albo którzy nie tolerują takiego leczenia, w celu złagodzenia objawów nawrotów AF u pacjentów z: <sup>235-238,247,605-609,612,613,615-617,654,677,678,680,682,685,758,779,780,815</sup>	I	
• napadowym AF lub		A
• przetrwałym AF bez głównych czynników ryzyka nawrotu AF, lub		A
• przetrwałym AF z głównymi czynnikami ryzyka nawrotu AF		B
Przecewnikową ablację AF dla wykonania PVI należy rozważyć, by kontrolować rytm serca u osób, u których leczenie jednym β-adrenolitykiem w celu złagodzenia objawów nawrotów AF u pacjentów z napadowym i przetrwałym AF było nieskuteczne lub którzy nie tolerują takiego leczenia <sup>246</sup>	IIa	B
<b>Leczenie pierwszego rzutu</b>		
Przecewnikową ablację AF dla wykonania PVI należy/można rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu w kontroli rytmu serca w celu złagodzenia objawów u wybranych objawowych pacjentów z:		
• epizodami napadowego AF <sup>240-242,614,615</sup> lub	IIa	B
• przetrwałym AF bez głównych czynników ryzyka nawrotu AF <sup>253-255,264,598-601,609,610,633,636,641,724,745,746,832</sup> , jako alternatywę dla AAD klasy I lub III, biorąc pod uwagę wybór pacjenta, korzyści i ryzyko	IIb	C
Przecewnikowa ablacja AF:		
• jest zalecana w celu odwrócenia dysfunkcji LV u pacjentów z AF, u których wysoce prawdopodobna jest kardiomiopatia tachyarytmiczna, niezależnie od występujących objawów <sup>666,675,676</sup>	I	B
• należy ją rozważyć u wybranych pacjentów z AF i niewydolnością serca ze zmniejszoną LVEF w celu poprawy przeżycia i ograniczenia hospitalizacji z powodu HF <sup>612,659,662-666,668-671,817-826</sup>	IIa	B
Przecewnikową ablację AF dla wykonania PVI należy rozważyć jako strategię pozwalającą uniknąć wszczepienia stymulatora u pacjentów z bradykardią związaną z AF lub objawową pauzą po konwersji AF, biorąc pod uwagę sytuację kliniczną <sup>816-818</sup>	IIa	C
<b>Metody i technologie</b>		
Podczas wszystkich zabiegów przecewnikowej ablacji AF zaleca się pełną izolację elektryczną żył płucnych <sup>235-237,239,606,60-610,613,614,678,679,681,683,684,686,713,731,759,780</sup>	I	A
Jeśli pacjent ma w wywiadzie AFL zależne od CTI lub jeśli w czasie ablacji AF wywołano typowe AFL, można rozważyć wykonanie ablacji CTI <sup>731-733,819-821</sup>	IIb	B
Można rozważyć wykonywanie dodatkowych ablacji obszarów poza PVI (obszary niskiego napięcia, linie ablacyjne, fragmentowane potencjały, ogniska ektopowe, rotory i inne), ale nie jest to dobrze udowodnione <sup>677,680,708,711-730</sup>	IIb	B
<b>Modyfikacja stylu życia i inne strategie poprawy wyników ablacji</b>		
Redukcja masy ciała jest zalecana u otyłych pacjentów z AF, szczególnie tych, u których rozważa się przeprowadzenie ablacji AF <sup>636,638,639,643,646,772,786-791</sup>	I	B
Ścisła kontrola czynników ryzyka i unikanie czynników wyzwalających są zalecane jako część strategii kontroli rytmu <sup>636,637</sup>	I	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: AAD – lek antyarytmiczny, AF – migotanie przedsionków, AFL – trzepotanie przedsionków, CTI – cieśń trójdzielnio-żylna, HF – niewydolność serca, LV – lewa komora, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, PVI – izolacja żył płucnych

lub morfologicznych.<sup>811</sup> Oceniono szereg skal oceny ryzyka (szczegółowy opis znajduje się w **TABELI UZUPEŁNIAJĄCEJ 11** i **RAMCE UZUPEŁNIAJĄCEJ 2**). Podczas gdy skale te tylko w umiarkowanym stopniu przewidują nawrót AF, jednym z najsilniejszych czynników prognostycznych jest wczesny nawrót AF, co wskazuje na potrzebę dalszego udoskonalenia tych systemów oceny.<sup>629</sup>

### 10.2.2.4. Chirurgiczne leczenie migotania przedsionków

Dzięki opracowaniu zabiegu labiryntowania przedsionka w celu chirurgicznego leczenia AF Cox i wsp. otworzyli nowe opcje terapeutyczne dla pacjentów z AF.<sup>822</sup> Klasyczny zabieg labiryntowania metodą cięcia i zszywania tkanki został poddany kilku modyfikacjom, dodatkowo opra-

cowano różnorodne metody ablacji chirurgicznej wykorzystujące specjalne systemy.<sup>823,824</sup> Ponad 200 publikacji dokumentuje zastosowanie tych technik i technologii w różnych scenariuszach klinicznych.<sup>825</sup> Większość badań ma charakter retrospektywny i/lub obserwacyjny, ale opublikowano również kilka RCT oraz metaanalizy.<sup>771,826-828</sup> Chociaż wyraźnie wykazano wpływ ablacji chirurgicznej na punkt końcowy dotyczący rytmu serca (tj. przywrócenie rytmu zatokowego/uwolnienie od AF), wpływ na punkty końcowe, takie jak QoL, hospitalizacje, udar mózgu i zgon, nie jest dobrze określony.<sup>461,827,829,830</sup> W 1 RCT z dłuższą obserwacją wykazano istotne zmniejszenie ryzyka udaru mózgu po 5 latach obserwacji i większe prawdopodobieństwo utrzymania rytmu zatokowego, chociaż badanie to miało niewystarczającą moc do oceny ryzyka udaru mózgu.<sup>828</sup> Największy opublikowany rejestr oparty na danych z polskiego Narodowego Funduszu Zdrowia opisuje lepsze przeżycie, gdy ablacja jest wykonywana jednocześnie z operacją mitralną lub wieńcową.<sup>831,832</sup> Ścisła współpraca pomiędzy kardiologami i elektrofizjologami (zespół sercowy) w celu właściwego doboru pacjentów i postępowania pooperacyjnego, zwłaszcza w przypadku nawrotów arytmii, wydaje się wskazana w celu zapewnienia opieki na wysokim poziomie.

#### 10.2.2.4.1. Chirurgiczne leczenie migotania przedsionków w trakcie innej operacji kardiologicznej: wskazania, wyniki, powikłania

Większość badań dotyczących ablacji AF wykonywanej w trakcie operacji kardiologicznej dotyczyła głównie pacjentów poddawanych naprawie lub wymianie zastawki mitralnej. Chociaż wykazano, że chirurgiczna PVI jest skuteczna w utrzymaniu rytmu zatokowego,<sup>833</sup> najskuteczniejszą metodą ablacji AF izoluje żyły płucne i tylną ścianę LA, tworzy linie ablacyjne, które utrudniają rozchodzenie się impulsów elektrycznych wokół najważniejszych struktur (pierścieni mitralnych i trójdzielnych, żył głównych i uszek) oraz wyłączają LAA. Większość dowodów przemawia za używaniem bipolarnych klemów wykorzystujących prąd o częstotliwości radiowej oraz krioterapię w celu wykonania labiryntu.<sup>834</sup> W przypadku nienapadowego AF przeprowadzenie ablacji w obu przedsionkach jest skuteczniejsze niż jedynie w zakresie LA, a wykonać ją można poprzez sternotomię lub z wykorzystaniem technik minimalnie inwazyjnych.<sup>826</sup>

Ogólnie rzecz biorąc, zidentyfikowano te same przedoperacyjne czynniki ryzyka nawrotu AF po ablacji AF wykonywanej w trakcie operacji kardiologicznej co w przypadku przezcewnikowej ablacji AF. Obejmują one wielkość LA, wiek pacjenta, czas trwania AF, HF/zmniejszoną LVEF i dysfunkcję nerek.<sup>379,636,835-841</sup> Wyraźnie udokumentowano istotny pozytywny wpływ towarzyszącej ablacji chirurgicznej na ustąpienie arytmii przedsionków. Większość RCT z roczną

obserwacją nie wykazała wpływu na QoL, ryzyko udaru mózgu i śmiertelność,<sup>842-845</sup> ale w niektórych z nich odnotowano zmniejszenie częstości punktów końcowych.<sup>828,830,846</sup>

Chirurgiczna ablacja AF towarzysząca innym zabiegom kardiologicznym znacząco zwiększa konieczność wszczepienia rozrusznika serca w przypadku ablacji w obu przedsionkach (ale nie jedynie LA)<sup>827</sup> z 6,8% do 21,5%, podczas gdy częstość innych powikłań się nie zwiększa.<sup>827-830,846,847</sup>

#### 10.2.2.4.2. Izolowane chirurgiczne leczenie migotania przedsionków: wskazania, wyniki, powikłania

Torakoskopowa ablacja prądem o częstotliwości radiowej nacelowana jest na żyły płucne, tylną ścianę LA i zamknięcie LAA u pacjentów z AF bez strukturalnej choroby serca. Skuteczność zabiegu jest dobrze udokumentowana, ale tylko kilka badań wykazało poprawę QoL.<sup>844,845,848-850</sup> W opublikowanej niedawno metaanalizie 3 RCT wykazano istotną redukcję występowania tachyarytmii przedsionkowych i rzadszą potrzebę wykonywania powtórnych zabiegów po ablacji torakoskopowej w porównaniu z przezcewnikową ablacją AF w leczeniu napadowego lub przetrwałego AF.<sup>851</sup> W badaniu FAST zrandomizowano pacjentów z dużym prawdopodobieństwem niepowodzenia przezcewnikowej ablacji AF (tj. już po nieskutecznej wcześniejszej ablacji lub z poszerzeniem LA i nadciśnieniem tętniczym). Stwierdzono częste, ale znacznie rzadsze nawroty po ablacji torakoskopowej w porównaniu z ablacją przezcewnikową (56% vs 87%) w obserwacji długoterminowej (śr. 7 lat).<sup>849</sup> W przypadku ablacji chirurgicznej stwierdza się dłuższe hospitalizacje i większą częstość powikłań w porównaniu z ablacją przezcewnikową.<sup>771</sup> (TABELA 16). Analiza bezpieczeństwa ablacji torakoskopowych wykazała, że w obserwacji 30-dniowej częstość powikłań wynosi 11,3%, głównie samoograniczających się, podczas gdy wskaźnik ten był istotnie mniejszy (3,6%) w wielośrodkowym rejestrze.<sup>456</sup> W RCT ablacja torakoskopowa okazała się skuteczniejsza w zakresie kontroli rytmu serca niż ablacja przezcewnikowa; ablacja chirurgiczna jest jednak bardziej inwazyjna i wiąże się z wyższym odsetkiem powikłań i dłuższą hospitalizacją.<sup>461,852</sup> Ze względu na ten stosunek korzyści do ryzyka związanych z ablacją chirurgiczną w porównaniu z ablacją przezcewnikową wydaje się rozsądne, aby zabiegi torakoskopowe rozważać preferencyjnie u pacjentów po wcześniejszej nieudanej ablacji przezcewnikowej lub z dużym ryzykiem niepowodzenia ablacji przezcewnikowej. Nie ma przekonujących danych na temat wpływu ablacji chirurgicznej jako izolowanego zabiegu lub w połączeniu z zamknięciem lub wyłączeniem LAA na ryzyko udaru mózgu. Dlatego też u chorych z AF z czynnikami ryzyka udaru mózgu terapię OAC należy kontynuować po zabiegu niezależnie od jego wyniku w odniesieniu do rytmu serca.

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Należy rozważyć jednoczesną ablację AF u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym, uwzględniając korzyści wynikające z ustąpienia arytmii przedsionkowych i czynniki ryzyka nawrotu (poszerzenie lewego przedsionka, czas trwania AF, wiek pacjenta, zaburzenia czynności nerek i inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego) <sup>461,843 857–859</sup>	IIa	A
Zabiegi torakoskopowe – w tym hybrydową ablację chirurgiczną – należy rozważyć u pacjentów z objawowym napadowym lub przetrwałym AF opornym na leczenie AAD i po nieudanej przezskórnej ablacji AF lub z oczywistymi czynnikami ryzyka niepowodzenia ablacji przezcewnikowej, w celu długotrwałego utrzymania rytmu zatokowego. Decyzja musi zostać podjęta przez zespół doświadczonych elektrofizjologów i chirurgów <sup>860,861</sup>	IIa	B
Zabiegi torakoskopowe – w tym hybrydową ablację chirurgiczną – można rozważyć u pacjentów z przetrwałym AF z czynnikami ryzyka nawrotu, u których występują objawy AF po nieskutecznym leczeniu przynajmniej jednym lekiem antyarytmicznym i którzy preferują dalsze leczenie kontrolujące rytm serca	IIb	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: AAD – lek antyarytmiczny, AF – migotanie przedsionków

#### 10.2.2.5. Zabiegi hybrydowe: chirurgia/abلاعja przezcewnikowa

Hybrydowe zabiegi AF łączą w sobie minimalnie inwazyjną nasierdziową abلاعję bez sternotomii i bez użycia krążenia pozaustrojowego z przezskórnym dostępem wewnątrzsercowym. Mogą być wykonywane jednocześnie lub sekwencyjnie, gdy mapowanie z wykorzystaniem cewnika wewnątrzsercowego i – w razie potrzeby – dodatkowe abلاعje są wykonywane w ciągu 6 mies. po zabiegu nasierdziowym.<sup>853</sup> Nie ma badań porównujących te 2 strategie hybrydowe.

W przeglądzie systematycznym wyników w odniesieniu do rytmu serca i powikłań po zabiegach hybrydowych lub przezcewnikowej abلاعji AF u pacjentów z przetrwałym lub długotrwałe przetrwałym AF wykazano, że w obserwacji 12-miesięcznej lub dłuższej zabiegi hybrydowe cechują się istotnie rzadszym występowaniem arytmii przedsionkowych niezależnie od zastosowania lub nie AAD w porównaniu z przezcewnikową abلاعją AF. Chociaż ogólny wskaźnik powikłań był niski w przypadku obu strategii, przy abلاعjach hybrydowych stwierdzono więcej powikłań (13,8% vs 5,9%).<sup>854</sup> Różnicę w wynikach można wytłumaczyć trwałą PVI po zakleszczeniu żył płucnych bipolarnymi klemami wykorzystującymi prąd o częstotliwości radiovej, nasierdziowym odcięciem LAA i dodatkowo możliwością poprawy wyników dzięki interwencjom wewnątrzsercowym.<sup>855,856</sup>

#### 10.2.2.6. Redukcja okołozabiegowego ryzyka udaru mózgu u pacjentów poddawanych interwencjom kontrolującym rytm serca

##### 10.2.2.6.1. Redukcja ryzyka udaru mózgu i doustne leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów z migotaniem przedsionków poddawanych kardiowersji

Pacjenci poddawani kardiowersji AF są narażeni na zwiększone ryzyko udaru mózgu i powikłań zakrzepowo-zatorowych, zwłaszcza przy braku OAC i jeśli AF utrzymuje się  $\geq 12$  h.<sup>860–862</sup> Dokładny czas trwania epizodu AF przed kardiowersją

może być trudny do ustalenia, ponieważ u wielu pacjentów AF rozwija się bezobjawowo, a szukają oni pomocy tylko w przypadku wystąpienia objawów lub powikłań. Jeśli nie ma pewności co do dokładnego początku AF (tj. nieznanego czasu trwania AF), w okresie około kardiowersji stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe, tak jak w przypadku AF trwającego 12–24 h. Mechanizmy zwiększonej skłonności do występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych w okresie około kardiowersji obejmują obecność wcześniej istniejącej skrzepliny (zwłaszcza jeżeli pacjent nie był leczony przeciwzakrzepowo), zmianę mechanicznej czynności przedsionków następującą w momencie powrotu rytmu zatokowego, ogłuszenie przedsionków po kardiowersji oraz przemijający stan prozakrzepowy.<sup>863</sup>

W żadnym RCT nie oceniano leczenia przeciwkrzepliowego w porównaniu z brakiem leczenia przeciwkrzepliowego u pacjentów z AF poddawanych kardiowersji przy pewności co do czasu trwania AF <48 h. Dane obserwacyjne sugerują, że ryzyko udaru mózgu/powikłań zakrzepowo-zatorowych jest bardzo małe (0–0,2%) u pacjentów z pewnym czasem trwania AF <12 h i bardzo małym ryzykiem udaru (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0 u mężczyzn, 1 u kobiet).<sup>860,864,865</sup> W tej grupie korzyści z 4-tygodniowego leczenia przeciwkrzepliowego po kardiowersji nie są określone, a zalecenie leków przeciwkrzepliowych może być opcjonalne i zależne od zindywidualizowanego podejścia.

Leczenie przeciwkrzepliwe w okresie około kardiowersji przy użyciu VKA skutkuje znacznym zmniejszeniem ryzyka udaru mózgu i powikłań zakrzepowo-zatorowych,<sup>863</sup> ale osiągnięcie niezbędnej terapeutycznej antykoagulacji (INR 2,0–3,0) przez minimum 3 tyg. przed kardiowersją może być trudne. Ten 3-tygodniowy okres został określony arbitralnie, w oparciu o czas przypuszczalnie potrzebny do pokrycia śródbłonkiem lub rozpuszczenia wcześniej istniejącej skrzepliny. Aby skrócić ten czas, wprowadzono kardiowersję pod kontrolą TOE. Jeśli

## Zalecenia dotyczące prewencji udaru mózgu u pacjentów poddawanych kardiowersji

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U pacjentów z AF poddawanych kardiowersji zaleca się stosowanie NOAC, który cechuje się co najmniej podobną skutecznością i bezpieczeństwem co warfaryna <sup>868-873</sup>	I	A
W przypadku kardiowersji AF lub AFL zaleca się skuteczne leczenie przeciwkrzepliwe przez $\geq 3$ tyg. przed kardiowersją <sup>866-870</sup>	I	B
Zaleca się wykonanie TOE w celu wykluczenia skrzepliny w sercu jako postępowanie alternatywne dla 3-tygodniowego leczenia przeciwkrzepliowego przed kardiowersją, jeżeli planowana jest wczesna kardiowersja <sup>866, 868-870, 875</sup>	I	B
U pacjentów z grupy ryzyka udaru mózgu OAC należy kontynuować długoterminowo po kardiowersji zgodnie z zaleceniami dotyczącymi długoterminowego leczenia przeciwkrzepliowego, niezależnie od metody kardiowersji, pozornego utrzymywania się rytmu zatokowego lub określenia AF jako „pierwszy udokumentowany epizod” <sup>412, 872, 876</sup>	I	B
U pacjentów, u których podczas TOE stwierdzi się skrzeplinę, zaleca się skuteczne leczenie przeciwkrzepliwe przez $\geq 3$ tyg. przed kardiowersją AF <sup>875</sup>	I	B
Zaleca się, aby stanowczo uświadomić pacjentom znaczenie przestrzegania zaleceń dotyczących stosowania NOAC zarówno przed kardiowersją, jak i po niej	I	C
Skuteczne leczenie przeciwkrzepliwe należy rozpocząć jak najszybciej przed każdą kardiowersją AF lub AFL <sup>866-870</sup>	IIa	B
Wczesna kardiowersja może zostać wykonana bez przeprowadzania TOE u pacjentów, u których czas trwania AF wynosi $<48$ h <sup>866</sup>	IIa	B
U pacjentów z AF trwającym $>24$ h poddawanych kardiowersji leczenie przeciwkrzepliwe należy kontynuować przez $\geq 4$ tyg., nawet po udanej kardiowersji do rytmu zatokowego ( $>4$ tyg. o długotrwałym leczeniu OAC decyduje obecność czynników ryzyka udaru mózgu) <sup>860, 861</sup>	IIa	B
U pacjentów, u których podczas TOE wykryto skrzeplinę, przed kardiowersją należy rozważyć powtórzenie TOE w celu potwierdzenia rozpuszczenia się skrzepliny <sup>875</sup>	IIa	C
U pacjentów, u których pewne jest, że AF trwa $\leq 24$ h i których cechuje bardzo małe ryzyko udaru mózgu (0 pkt u mężczyzn lub 1 pkt u kobiet w skali CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc) można pominąć 4-tygodniowe leczenie przeciwkrzepliwe po kardiowersji <sup>871, 876</sup>	IIb	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: AF – migotanie przedsionków, AFL – trzepotanie przedsionków, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat, cukrzycę, udar mózgu, chorobę naczyń, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską), NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy / doustne leczenie przeciwkrzepliwe, TOE – echokardiografia przezprzełykową

w TOE nie stwierdzono skrzepliny w przedsionku, kardiowersję wykonuje się po podaniu heparyny, a po kardiowersji kontynuuje się OAC.<sup>866, 867</sup>

Ponieważ NOAC działają szybko, kardiowersję można zaplanować 3 tyg. po rozpoczęciu stosowania NOAC, pod warunkiem że pacjenci zostali pouczeni o konieczności przestrzegania terapii NOAC.<sup>868-870</sup> NOAC mają co najmniej porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z warfaryną u pacjentów z AF poddawanych kardiowersji.<sup>871-874</sup> Przegląd 3 największych badań prospektywnych (n = 5203 pacjentów) wykazał, że złożony pierwotny punkt końcowy (udar/zatorowość systemowa, zawał serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) występował istotnie rzadziej przy stosowaniu NOAC w porównaniu z VKA.<sup>873</sup>

Długoterminowa terapia OAC po kardiowersji nie powinna opierać się na skutecznym przywróceniu rytmu zatokowego, ale na profilu ryzyka udaru mózgu (na podstawie skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), zrównoważonym w stosunku

do ryzyka krwawienia (np. na podstawie skali HAS-BLED).

W przypadku pacjentów, u których w badaniu TOE wykryto skrzeplinę, zaleca się skuteczne leczenie przeciwkrzepliwe przez  $\geq 3$  tyg. przed ponowną oceną przed kardiowersją. Przed kardiowersją należy rozważyć powtórzenie TOE w celu upewnienia się, że skrzeplina uległa rozpuszczeniu.<sup>875</sup> Leczenie przeciwzakrzepowe u tych pacjentów jest trudne i podejmowane indywidualnie na podstawie skuteczności (lub nieskuteczności) wcześniejszych terapii.

### 10.2.2.6.2. Zapobieganie udarowi mózgu i doustne leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów z migotaniem przedsionków poddawanych przezcewnikowej ablacji migotania przedsionków

Chociaż istnieje pewna zmienność w leczeniu OAC w okresie okołozabiegowym u pacjentów poddawanych ablacji AF, ostatnio elektrofizjodzy wykonujący zabiegi zaczęli stosować strategię ablacji bez przerwania leczenia VKA lub

## Zalecenia dotyczące prewencji udaru mózgu u pacjentów poddawanych przezcewnikowej ablacji migotania przedsionków

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U pacjentów z AF i czynnikami ryzyka udaru mózgu, którzy nie przyjmują OAC przed ablacją, zaleca się, aby przedzabiegowa kontrola ryzyka udaru mózgu obejmowała rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliowego oraz:	I	C
• preferowane jest terapeutyczne OAC trwające przez $\geq 3$ tyg. przed ablacją lub		
• alternatywnie, wykonanie przed ablacją TOE w celu wykluczenia obecności skrzepliny LA	IIa	C
U pacjentów poddawanych przezcewnikowej ablacji AF, którzy byli leczeni przeciwkrzepliwie warfaryną, dabigatranem, rywaroksabanem, apiksabanem lub edoksabanem w dawkach terapeutycznych, zaleca się wykonanie zabiegu ablacji bez przerywania OAC <sup>878,879,881</sup>	I	A
Po przezcewnikowej ablacji AF zaleca się, aby:	I	C
• leczenie przeciwkrzepliwe warfaryną lub NOAC było kontynuowane przez $\geq 2$ mies. po ablacji oraz		
• długotrwała kontynuacja leczenia przeciwkrzepliowego przez $\geq 2$ mies. po ablacji opierała się na profilu ryzyka udaru mózgu stwierdzanym u danego pacjenta, a nie na pozornym sukcesie lub niepowodzeniu zabiegu ablacji		

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: AF – migotanie przedsionków, LA – lewy przedsionek, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy / doustne leczenie przeciwkrzepliwe, TOE – echokardiografia przezprzełykową

## Zalecenia dotyczące pooperacyjnego leczenia przeciwkrzepliowego po chirurgicznym leczeniu migotania przedsionków

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Długoterminowe OAC jest zalecane u pacjentów po chirurgicznym leczeniu AF oraz zamknięciu uszka lewego przedsionka, w oparciu o ocenę ryzyka zakrzepowo-zatorowego pacjenta za pomocą skali CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	I	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: AF – migotanie przedsionków, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat, cukrzyca, udar mózgu, chorobę naczyń, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską), OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy / doustne leczenie przeciwkrzepliwe

NOAC, pod warunkiem że INR mieści się w zakresie terapeutycznym. U pacjentów bez leczenia przeciwkrzepliowego można rozważyć rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliowego na 3–4 tyg. przed ablacją.<sup>1</sup>

W metaanalizie 12 badań<sup>877</sup> wykonanie przezcewnikowej ablacji AF bez przerwania podawania leków przeciwkrzepliowych z zastosowaniem NOAC w porównaniu do VKA było związane z małą częstością udarów mózgu/TIA (NOAC – 0,08%; VKA – 0,16%) i podobną częstością nie-mózgowych incydentów zatorowych (8,0% w porównaniu z 9,6%). Jednakże częstość poważnych krwawień była istotnie zmniejszona w przypadku nieprzerywanego stosowania NOAC (0,9%) w porównaniu z VKA (2%).

W największym RCT porównującym NOAC z warfaryną w okresie okołozabiegowym (badanie RE-CIRCUIT [Randomized Evaluation of dabigatran etexilate Compared to warfarin in pulmonary vein ablation: assessment of different peri-procedural anticoagulation strategies])<sup>878</sup> częstość występowania poważnych

krwawień w trakcie i do 8 tyg. po ablacji była istotnie mniejsza w przypadku dabigatranu w porównaniu z warfaryną (1,6% w porównaniu z 6,9%). Inne RCT (VENTURE-AF z rywaroksabanem,<sup>879</sup> AXAFA-AF NET 5 z apiksabanem<sup>880</sup> i ELIMINATE-AF z edoksabanem)<sup>881</sup> również wykazały podobny odsetek incydentów w przypadku nieprzerywanego stosowania NOAC w porównaniu do VKA. Ogólnie rzecz biorąc, nieprzerywane okołozabiegowe stosowanie NOAC było związane z małą częstością występowania udaru mózgu/TIA i znacznym zmniejszeniem częstości poważnych krwawień w porównaniu z nieprzerywanym stosowaniem VKA u pacjentów poddawanych przezcewnikowej ablacji AF. Z drugiej strony terapia pomostowa z użyciem heparyny zwiększa ryzyko krwawień i należy jej unikać.

Często termin „nieprzerywany” jest używany w praktyce klinicznej do opisu schematów leczenia, w których 1 lub 2 dawki NOAC przed ablacją są pomijane, podczas gdy w RCT porównujących nieprzerywane stosowanie NOAC z warfaryną podawanie NOAC przed ablacją było naprawdę nieprzerywane.<sup>869,878</sup> Dlatego też nie ma powodu, by zalecać pominięcie 1 lub 2 dawek NOAC przed ablacją. Po zabiegu podanie pierwszej dawki wieczorem po ablacji lub następnego ranka (co powinno odpowiadać czasowi podania następnej dawki zgodnie z wcześniejszym schematem podawania OAC u danego pacjenta) wydaje się bezpieczne.<sup>878,881</sup>

### 10.2.2.6.3. Pooperacyjne leczenie przeciwkrzepliwe po chirurgicznym leczeniu migotania przedsionków

Ze względu na uszkodzenie śródbłonna podczas ablacji stosowanie OAC jest wskazane u wszystkich pacjentów po chirurgicznych zabiegach AF i należy rozpocząć je jak najwcześniej (jednocześnie mając na uwadze ryzyko krwawienia pooperacyjnego). Nie ma danych

**TABELA 18. Zasady farmakoterapii antyarytmicznej<sup>143</sup>**

Zasady
Terapia AAD ma na celu zmniejszenie objawów związanych z AF
Skuteczność terapii AAD w utrzymaniu rytmu zatokowego jest niewielka
Skuteczna klinicznie terapia AAD może raczej zmniejszyć częstość, niż zupełnie wyeliminować nawroty AF
Jeśli jeden AAD jest nieskuteczny, klinicznie akceptowalną odpowiedź można uzyskać za pomocą innego leku
Często występują proarytmia indukowana lekami lub pozasercowe skutki niepożądane
Przy wyborze AAD należy kierować się przede wszystkim kwestiami bezpieczeństwa, a nie skutecznością

Skróty: AAD – lek antyarytmiczny, AF – migotanie przedsionków

**TABELA 19. Zasady rozpoczynania stosowania leków antyarytmicznych w długoterminowej kontroli rytmu serca w migotaniu przedsionków**

Zagadnienie	Kryteria
Wskazania do stosowania AAD	Czy pacjent ma objawy? Czy objawy AF są na tyle poważne (klasa EHRA), aby uzasadnić stosowanie AAD? Czy współistnieją stany wskazujące na złą tolerancję epizodów AF?
Kiedy rozpocząć terapię AAD?	Zazwyczaj nie w przypadku pierwszego epizodu, ale może to zwiększyć skuteczność kardiowersji
Jak wybierać lek spośród AAD?	Tak, aby ograniczyć ryzyko proarytmii i toksyczności narządowej Należy ocenić: • nieprawidłowości w spoczynkowym zapisie EKG (czas trwania zespołu QRS, odstępu PR, odstępu QTc) i możliwe interferencje z AAD • wpływ na czynność LV • ważne interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne (np. z lekami przeciwkrzepliwymi) Czynniki ryzyka proarytmii mogą być dynamiczne i zmieniać się w czasie
Jak ograniczyć ryzyko proarytmii?	Należy ocenić EKG po leczeniu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w niniejszych wytycznych Należy okresowo poszukiwać toksyczności narządowych (amiodaron) W wybranych przypadkach wskazane jest długoterminowe monitorowanie metodą Holtera i test wysiłkowy Należy unikać kojarzenia różnych AAD
W jaki sposób ocenić skuteczność?	Należy oszacować nasilenie AF w trakcie leczenia (wskazane jest zalecenie pacjentowi notowania epizodów AF) Jeśli konieczne było zaprzestanie stosowania skutecznego AAD z powodu nietolerancji, preferowana jest zamiana na inny lek z tej samej klasy
Interwencje uzupełniające i terapia hybrydowa	U pacjentów z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego i/lub dysfunkcją węzła zatokowego należy rozważyć wszczepienie kardiostymulatora, jeśli terapia AAD jest konieczna Krótkotrwała terapia AAD może zapobiec wczesnym nawrotom po ablacji AF

Skróty: AAD – lek antyarytmiczny, AF – migotanie przedsionków, EKG – elektrokardiogram, EHRA – European Heart Rhythm Association, LV – lewa komora, QTc – skorygowany odstęp QT

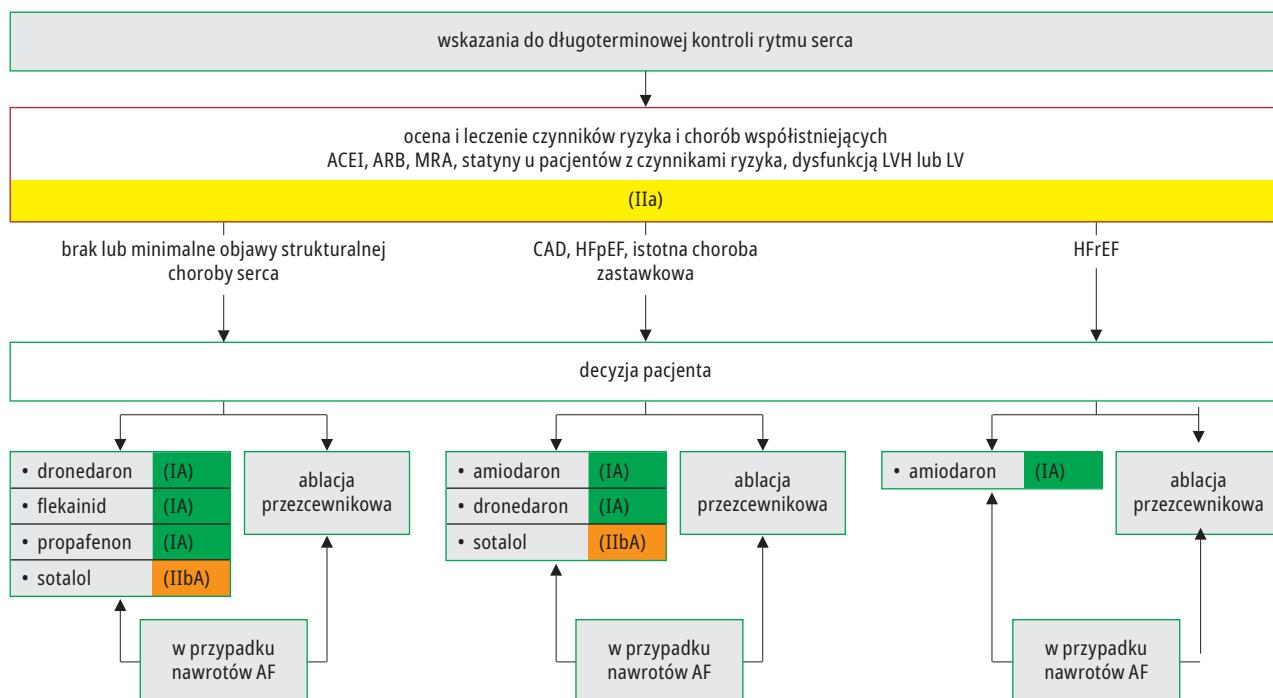
z RCT dotyczących przerwania OAC w długim okresie. Badania nierandomizowane z dłuższą obserwacją wykazały, że w grupie pacjentów, u których utrzymuje się rytm zatokowy, stwierdza się mniejszą częstość udaru mózgu w obserwacji odległej, ale nie dotyczy to pacjentów z AF pomimo wyłączenia LAA.<sup>824</sup> W związku z tym, pomimo udanej operacji labiryntowania i zamknięcia uszka, zaleca się długotrwałe stosowanie OAC u wszystkich pacjentów zagrożonych udarem.

#### 10.2.2.7. Długoterminowa farmakologiczna kontrola rytmu serca

##### 10.2.2.7.1. Leki antyarytmiczne

Celem terapii AAD jest złagodzenie objawów związanych z AF.<sup>484,882,883</sup> Stąd decyzja o rozpoczęciu długotrwałej terapii AAD musi zrównoważyć obciążenie objawami, możliwe niepożądane działania leków i preferencje pacjentów. Zasady terapii AAD przedstawiono w **TABELACH 18 i 19**.

W porównaniu z brakiem leczenia, terapia AAD w przybliżeniu podwaja szanse na utrzy-



**RYCINA 19.** Długoterminowa kontrola rytmu serca

Skróty: ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, AF – migotanie przedsionków, ARB – bloker receptora angiotensyny, CAD – choroba wieńcowa, HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, HFrEF – niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, LV – lewa komora, LVH – przerost lewej komory, MRA – antagonist receptoru mineralokortykoidowego

manie rytmu zatokowego,<sup>883</sup> ale trudno jest wyciągnąć jednoznaczne wnioski z istniejących badań na temat ich porównywalnej skuteczności.<sup>884</sup> Ogólnie rzecz biorąc, terapia AAD jest mniej skuteczna niż przezcewnikowa abłacja AF,<sup>114,611,615</sup> ale wcześniej nieskuteczne leczenie antyarytmiczne można kontynuować po PVI, aby zmniejszyć częstość nawrotów AF.<sup>805</sup> Krótszy czas trwania terapii AAD prawdopodobnie zmniejszyłby ryzyko działań niepożądanych,<sup>883,885</sup> ale mogą wystąpić późne nawroty AF.<sup>595</sup> Krótkoterminowa terapia AAD jest również stosowana w celu zapobiegania wczesnym nawrotom AF po abłacji przezcewnikowej,<sup>886</sup> chociaż nadal trwają dyskusje na temat jej korzyści.<sup>797,887</sup> Strategia ta może być rozsądnym rozwiązaniem u pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko działań niepożądanych AAD lub obciążonych małym postrzeganym ryzykiem nawrotu AF. Jednoczesne leczenie podstawowych chorób sercowo-naczyniowych ma kluczowe znaczenie dla zmniejszenia nasilenia objawów AF i ułatwienia utrzymania rytmu zatokowego.<sup>245,636,888,889</sup>

#### 10.2.2.7.1. Dostępne leki antyarytmiczne

Wykazano, że kilka AAD zmniejsza częstość nawrotów AF (TABELA 20).<sup>890</sup> Klasa Ia (chinidyna i dyzopiramid) oraz sotalol były związane ze zwiększoną śmiertelnością ogólną.<sup>884</sup> Ponownie, bezpieczeństwo powinno dyktować zarówno rozpoczęcie, jak i kontynuację AAD. Schemat stosowania AAD do długoterminowej kontroli rytmu,

w zależności od choroby podstawowej, przedstawiono na RYCYNIE 19.

#### 10.2.2.7.2. Leki nieantyarytmiczne o właściwościach antyarytmicznych (terapia wspomagająca)

Wynikające ze strukturalnej przebudowy przedsionków lub będące jej markerem AF jest ściśle powiązane z kardiomiopatią przedsionkową. Leki, które wpływają na proces przebudowy przedsionków, mogą zapobiegać występowaniu AF o niedawnym początku i działać jako niekonwencjonalne AAD (tj. terapia wspomagająca; TABELA 21).

Niedawno badanie RACE 3<sup>245</sup> potwierdziło znaczenie oceny chorób podstawowych i ukierunkowanej terapii wspomagającej w przypadku intensywnej kontroli czynników ryzyka u pacjentów z AF z łagodną lub umiarkowaną HF w optymalizacji kontroli rytmu serca. Wyniki badania pokazały, że terapia ukierunkowana na odpowiednie leczenie i kontrolę chorób podstawowych wpływa korzystnie na utrzymanie rytmu zatokowego u chorych z przetrwałym AF.

Lista nowych badanych AAD znajduje się w RAMCE UZUPEŁNIAJĄCEJ 3.

#### 10.2.2.7.3. Ocena i długoterminowe monitorowanie ryzyka proarytmii przy stosowaniu leków antyarytmicznych

Wiele kryteriów klinicznych, echokardiograficznych i EKG wiąże się z większym ryzykiem proarytmii.<sup>986-989</sup> Starzenie się, płeć żeńska, upośle-

TABELA 20. Leki antyarytmiczne stosowane w długoterminowym utrzymaniu rytmu zatokowego u pacjentów z migotaniem przedsionków

Lek	Droga podania	Dawka	Przeciwwskazania / środki ostrożności / uwagi
amiodaron <sup>233,506,891-896</sup>	doustnie	200 mg 3 × dz. przez 4 tyg., następnie 200 mg 1 × dz. <sup>506</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• najskuteczniejszy AAD<sup>890,897</sup></li> <li>• RCT wykazały mniejszą liczbę nawrotów AF w porównaniu z sotalolem i dronedarone<sup>884</sup></li> <li>• zmniejsza również częstotliwość rytmu komór w trakcie AF (o 10–12 bpm), bezpieczny u pacjentów z HF<sup>598-900</sup></li> <li>• należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT</li> <li>• przy jednoczesnym stosowaniu z VKA lub naparstnicą należy zmniejszyć ich dawki</li> <li>• zwiększone ryzyko miopatii podczas stosowania ze statynami</li> <li>• wymaga regularnego monitorowania toksyczności dla wątroby, płuc i tarczycy</li> <li>• ma właściwości spowalniające przewodzenie w węzle przedsionkowo-komorowym, ale nie powinien być stosowany jako lek pierwszego wyboru w kontroli częstotliwości rytmu komór w trakcie AF</li> <li>• wydłużenie odstępu QT jest częste, ale rzadko towarzyszy mu <i>torsade de pointes</i> (&lt;0,5%)<sup>901</sup></li> <li>• <i>torsade de pointes</i> występuje rzadko podczas leczenia amiodaronem (ostrożność związana z ryzykiem proarytmii wymaga monitorowania odstępu QT i załamka TU)<sup>902</sup></li> <li>• należy przerwać leczenie w przypadku nadmiernego wydłużenia odstępu QT (&gt;500 ms)</li> <li>• należy wykonać EKG wyjściowo, a następnie po 4 tyg.</li> <li>• przeciwwskazany w jawnej nadczynności tarczycy</li> <li>• liczne i częste pozasercowe skutki niepożądane mogą uzasadniać odstawienie amiodaronu, co czyni go lekiem drugiego wyboru, gdy możliwe są inne opcje terapeutyczne<sup>893-907</sup></li> </ul>
flekainid flekainid – preparat o przedłużonym uwalnianiu) <sup>896,908,909</sup>	doustnie	100–200 mg 2 × dz. lub 200 mg 1 × dz. (preparat o przedłużonym uwalnianiu)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• skuteczny w zapobieganiu nawrotom AF<sup>891,908,910</sup></li> <li>• nie należy go stosować u pacjentów z CrCl &lt;35 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i istotną chorobą wątroby</li> <li>• oba są przeciwwskazane u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub ze zmniejszoną LVEF<sup>911-913</sup></li> <li>• należy przerwać w przypadku poszerzenia zespołu QRS &gt;25% powyżej wartości wyjściowej i u pacjentów z blokiem lewej odnogi pęczka Hisa lub innym blokiem przewodzenia &gt;120 ms</li> <li>• należy zachować ostrożność, gdy występują zaburzenia przewodzenia zatokowo-przedsionkowego / przedsionkowo-komorowego<sup>a</sup></li> <li>• inhibitory CYP2D6 zwiększają stężenie flekainidu w osoczu</li> <li>• może wydłużyć cykl AFL, promując w ten sposób przewodzenie przedsionkowo-komorowe 1:1 i zwiększając częstotliwość rytmu komór;<sup>914</sup> ryzyko to można zmniejszyć przez jednoczesne stosowanie leków blokujących węzeł blokujących przedsionkowo-komorowy, takich jak β-adrenolityki lub NDCC</li> <li>• u pacjentów prawidłowo ocenionych w aspekcie skłonności do proarytmii zarówno flekainid, jak i propafenon są związane z małym ryzykiem proarytmii<sup>915</sup></li> <li>• należy wykonać EKG wyjściowo, a następnie po 1–2 tyg.</li> </ul>
propafenon propafenon – preparat o przedłużonym uwalnianiu) <sup>895,896,916-922</sup>	doustnie	150–300 mg 3 × dz. lub 225–425 mg 2 × dz. (preparat o przedłużonym uwalnianiu)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie należy go stosować u pacjentów z istotną chorobą nerek lub wątroby, chorobą niedokrwienną serca, obniżoną funkcją skurczową LV lub astmą</li> <li>• należy przerwać stosowanie w przypadku poszerzenia zespołu QRS &gt;25% powyżej wartości wyjściowej i u pacjentów z blokiem lewej odnogi pęczka Hisa lub innym blokiem przewodzenia &gt;120 ms</li> <li>• należy zachować ostrożność, gdy występują zaburzenia przewodzenia zatokowo-przedsionkowego / przedsionkowo-komorowego<sup>a</sup></li> <li>• zwiększa stężenie warfaryny / acenokumaryny i digoksyny, gdy stosowane są jednocześnie</li> <li>• może wydłużyć cykl AFL, promując w ten sposób przewodzenie przedsionkowo-komorowe 1:1 i zwiększając częstotliwość rytmu komór</li> <li>• należy wykonać EKG wyjściowo, a następnie po 1–2 tyg.</li> </ul>

dronedaron <sup>923-927</sup>	doustnie	400 mg 2 × dz.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jest mniej skuteczny niż amiodaron w kontroli rytmu serca, ale ma bardzo niewiele pozasercowych skutków niepożądanych<sup>925,928-930</sup></li> <li>• zmniejsza liczbę hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonów u pacjentów z nadpadawym lub przetrwałym AF lub AFL i współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi<sup>923,931</sup></li> <li>• związany jest ze zwiększoną śmiertelnością u chorych z niedawno zdekompensowaną HF<sup>927</sup> lub utrwalonym AF<sup>932</sup></li> <li>• dronedaron ma najsilniejsze dane dotyczące bezpieczeństwa i dlatego może być preferowanym lekiem pierwszego wyboru, <sup>933,934</sup> jednakże nie jest wskazany u pacjentów z HF i utrwalonym AF<sup>935-936</sup></li> <li>• nie powinien być stosowany u pacjentów w III lub IV klasie NYHA lub z niestabilną HF, w połączeniu z lekami wydłużającymi odstęp QT lub z innymi inhibitorami CYP3A4 (np. werapamil, diltiazem) oraz u pacjentów z CrCl &lt;30 ml/min</li> <li>• jednoczesne stosowanie z dabigatranem jest przeciwwskazane</li> <li>• łączenie z digoksyną może znacząco zwiększyć stężenie digoksyny w surowicy</li> <li>• w przypadku stosowania z napatrnicą lub β-adrenolitykami ich dawki należy zmniejszyć</li> <li>• należy przerwać w przypadku nadmiernego wydłużenia odstępu QT (&gt;500 ms lub wydłużenie &gt;60 ms)</li> <li>• często obserwuje się niewielki wzrost stężenia kreatyniny w surowicy i odzwierciedla on raczej wywołane lekiem obniżenie CrCl niż pogorszenie czynności nerek<sup>937</sup></li> <li>• ma właściwości spowalniające węzeł przedsionkowo-komorowy</li> <li>• należy wykonać EKG wyjściowo, a następnie po 4 tyg.</li> </ul>
sotalol (d, l mieszanina racemiczna) <sup>333,891,894,895,920-938-940</sup>	doustnie	80–160 mg 2 × dz.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przy dawkowaniu &gt;160 mg/d działa tylko jako lek antyarytmiczny klasy III</li> <li>• biorąc pod uwagę jego bezpieczeństwo i skuteczność oraz potencjalne leki alternatywne, sotalol należy stosować z ostrożnością</li> <li>• nie należy go stosować u pacjentów z HFrEF, znacznym LVH, wydłużonym odstępem QT, astmą, hipokaliemią lub CrCl &lt;30 ml/min</li> <li>• U &gt;2% pacjentów może wystąpić zależne od dawki <i>torsade de pointes</i><sup>941</sup></li> <li>• podawanie należy przerwać w przypadku nadmiernego wydłużenia odstępu QT (&gt;500 ms lub wydłużenie &gt;60 ms)</li> <li>• nie należy go stosować, jeżeli CrCl &lt;50 ml/min</li> <li>• efekt blokowania kanału potasowego zwiększa się wraz ze wzrostem dawki, a w konsekwencji zwiększa się ryzyko wystąpienia proarytmii komorowej (<i>torsade de pointes</i>)</li> <li>• dane obserwacyjne i niedawna metaanaliza wykazały korelację ze zwiększoną śmiertelnością całkowitą,<sup>890,897,934</sup> podczas gdy w rejestrze krajowym i dwóch RCT nie stwierdzono dowodów na zwiększone obawy dotyczące bezpieczeństwa w przypadku sotalolu<sup>233,933,942,943</sup></li> <li>• należy wykonać EKG wyjściowo, po 1 dniu i po 1–2 tyg.</li> </ul>
disopiramid <sup>944-946</sup>	doustnie	100–400 mg 2–3 × dz. (max. 800 mg/d)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiąże się z istotnie zwiększoną śmiertelnością<sup>890,947</sup> i jest rzadko używany do kontroli rytmu w AF,<sup>948,949</sup> nie powinien być stosowany u pacjentów ze strukturalną chorobą serca; rzadko jest stosowany do kontroli rytmu u pacjentów z AF ze względu na zwiększoną śmiertelność i częste nietolerowane skutki niepożądane</li> <li>• może być przydatny w AF wynikającym z pobudzenia nerwu błędnego występującym u sportowców lub podczas snu<sup>901</sup></li> <li>• zmniejsza zawężanie drogi wypływu z LV i objawy u pacjentów z HCM<sup>950</sup></li> </ul>

a Należy zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek AAD u pacjentów z chorobami układu przewodzącego (np. choroba węzła zatokowo-predsionkowego lub przedsionkowo-komorowego).

Skróty: AAD – lek antyarytmiczny, AF – migotanie przedsionków, AFL – trzepotanie przedsionków, bpm – uderzenia na minutę, CrCl – klirens kreatyniny, CYP2D6 – cytochrom P450 2D6, CYP3A4 – cytochrom 3A4, EKG – elektrokardiogram, HCM – kardiomiopatia przerostowa, HF – niewydolność serca, HFrEF – niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory, LV – lewa komora, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, LVH – przerost lewej komory, NDCC – niedihydropirydynowy antagonistą wapnia, NYHA – New York Heart Association, RCT – badanie kliniczne z randomizacją, VKA – antagonistą witaminy K

**TABELA 21. Leki nieantarytmiczne o właściwościach antyarytmicznych (leczenie wspomagające)**

Leki	Opis
inhibitory ACE i ARB	<p>Stwierdzono zwiększoną aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron w AF.<sup>951,952</sup> W badaniach przedklinicznych wykazano obiecujące wyniki w zapobieganiu AF przy użyciu inhibitorów ACE i ARB.<sup>953</sup></p> <p>Jak sugerują analizy retrospektywne i badania, w których AF było z góry określonym drugorzędowym punktem końcowym, inhibitory ACE/ARB mogą zapobiegać występowaniu stwierdzanego po raz pierwszy AF u pacjentów z dysfunkcją LV, LVH lub nadciśnieniem tętniczym.<sup>954-961</sup></p> <p>Jako leczenie pierwszego wyboru inhibitory ACE i ARB wydają się lepsze od innych schematów przeciwnadciśnieniowych,<sup>962</sup> ale ARB nie zmniejszały nasilenia AF u pacjentów bez strukturalnej choroby serca.<sup>963</sup> Pomimo kilku pozytywnych wyników małych badań prospektywnych i analiz retrospektywnych, większe RCT wykazały sprzeczne wyniki i nie potwierdziły roli inhibitorów ACE lub ARB we wtórnej (po kardiowersji) prewencji AF.<sup>964</sup> Te negatywne wyniki wyjaśnić można wielością czynników doprowadzających do wystąpienia AF oraz sposobem zaprojektowania badań, co nie powinno zniechęcać do stosowania inhibitorów ACE lub ARB w połączeniu z AAD u pacjentów ze strukturalną chorobą serca</p>
MRA	<p>Aldosteron bierze udział w indukcji i utrwaleniu AF.<sup>965-967</sup> Dowody z randomizowanych badań klinicznych wykazują, że MRA zmniejszają występowanie stwierdzanych po raz pierwszy arytmii przedsionkowych u pacjentów z HFrEF, równoległe z poprawą innych wyników sercowo-naczyniowych.<sup>968,969</sup></p> <p>Ostatnio pozytywny wpływ MRA wykazano również u pacjentów z HFpEF<sup>970</sup> niezależnie od wyjściowego występowania AF. Odnosnie innych inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron, nie wyjaśniono roli MRA jako leczenia wspomagającego w strategii kontroli rytmu serca u chorych z HF i AF. Ponieważ AF jest markerem ciężkości HF, korzystne działanie antyarytmiczne może być spowodowane pośrednio poprzez poprawę w zakresie HF. W niedawnej metaanalizie wykazano, że MRA znacząco zmniejsza częstość występowania AF stwierdzanego po raz pierwszy i nawrotów AF, ale nie pooperacyjnego AF.<sup>971</sup></p>
β-adrenolityki	W kilku niewielkich badaniach zasugerowano mniejszą częstość nawrotów AF w przypadku β-adrenolityków przy porównywalnej skuteczności z sotalolem. <sup>939,972,973</sup> Większość dowodów przemawia jednak przeciwko znaczącej roli β-adrenolityków w zapobieganiu AF. <sup>890</sup> Obserwowany korzystny efekt mógł również wynikać z przekształcenia klinicznie jawnego AF w nieme AF w wyniku kontroli częstotliwości rytmu komór przez β-adrenolityki
statyny	Ponieważ rola procesów zapalnych w AF jest dobrze poznana, statyny są atrakcyjnymi kandydatami do leczenia wspomagającego w AF. We właściwie zaprojektowanym RCT <sup>974</sup> nie wykazano jednak korzystnego działania statyn, a ich działanie prewencyjne nie zostało potwierdzone także w innych badaniach. <sup>975,976</sup> Nie zostały jeszcze zidentyfikowane szczególne grupy pacjentów, u których statyny mogą indukować odwrotną przebudowę, ale wyniki rejestru CARAF sugerują, że pacjenci z AF stosujący już β-adrenolityki mogą odnieść korzyści z leczenia statynami. <sup>977</sup> Również w przypadku stosowania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych nie wykazano przekonujących korzyści w zapobieganiu AF. <sup>978-982</sup>

Skróty: AAD – lek antyarytmiczny, ACE – konwertaza angiotensyny, AF – migotanie przedsionków, ARB – antagoniści receptora angiotensyny, CARAF – Canadian Registry of Atrial Fibrillation, HF – niewydolność serca, HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, HFrEF – niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, LV – lewa komora, LVH – przerost lewej komory, MRA – antagoniści receptora mineralokortykoidowego, RCT – badanie kliniczne z randomizacją

#### Zalecenia dotyczące długoterminowego leczenia antyarytmicznego

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Amiodaron jest zalecany do długoterminowej kontroli rytmu serca u wszystkich pacjentów z AF, w tym z HFrEF. Jednak ze względu na pozasercowe działanie toksyczne, gdy tylko jest to możliwe, w pierwszej kolejności należy rozważyć inne AAD. <sup>233,570,884,942,983,985</sup>	I	A
Dronedaron jest zalecany do długoterminowej kontroli rytmu serca u pacjentów z AF z: • prawidłową lub nieznacznie obniżoną (ale stabilną) funkcją LV lub • HFpEF, niedokrwienną lub zastawkową chorobą serca. <sup>884,923,925,985</sup>	I	A
Flekainid lub propafenon są zalecane do długoterminowej kontroli rytmu serca u pacjentów z AF z prawidłową czynnością LV i bez strukturalnej choroby serca (w tym istotnego LVH i niedokrwienia mięśnia sercowego). <sup>594,884,910,942,983,984</sup>	I	A
U pacjentów z AF leczonych sotalolem zaleca się ścisłe monitorowanie odstępu QT, stężenia potasu w surowicy, CrCl i innych czynników ryzyka proarytmii. <sup>884,942</sup>	I	B
U pacjentów z AF leczonych flekainidem w celu długoterminowej kontroli rytmu serca należy rozważyć jednoczesne stosowanie leku blokującego węzeł przedsionkowo-komorowy (jeśli jest tolerowany)	IIa	C
Można rozważyć stosowanie sotalolu w celu długoterminowej kontroli rytmu serca u pacjentów z prawidłową czynnością LV lub z chorobą niedokrwienną serca, jeśli zapewnione jest ścisłe monitorowanie odstępu QT, stężenia potasu w surowicy, CrCl i innych czynników ryzyka proarytmii. <sup>233,983</sup>	IIb	A
Leczenie antyarytmiczne nie jest zalecane u chorych z utrwalonym AF, u których stosuje się strategię kontroli częstotliwości rytmu komór w AF oraz u pacjentów z zaawansowanymi zaburzeniami przewodzenia, o ile nie zapewniono stymulacji przeciw bradykardii	III	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: AAD – lek antyarytmiczny, AF – migotanie przedsionków, CrCl – klirens kreatyniny, HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, HFrEF – niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, LV – lewa komora, LVH – przerost lewej komory

dzenie czynności nerek i/lub wątroby oraz znana CAD zostały różnie zidentyfikowane jako związane z większym ryzykiem proarytmii.<sup>890,990-992</sup> Donoszono także, że ryzyko proarytmii zwiększa łączenie AAD, hipokaliemia lub wywiad rodzinny nagłego zgonu.<sup>990</sup> Incydenty proarytmiczne mają tendencję do występowania wkrótce po rozpoczęciu leczenia, zwłaszcza jeśli zalecono dawkę nasycającą lub zmianę zwykłej dawki.<sup>568</sup> W przypadku chinidyny ryzyko jest idiosynkratyczne i niezależne od dawki. Upośledzona funkcja LV i LVH są echokardiograficznymi markerami zwiększonego ryzyka proarytmicznego. Sotalol stwarza ryzyko proarytmiczne nawet przy braku strukturalnej choroby serca. W 12-odprowadzeniowym EKG wydłużony skorygowany odstęp QT (QTc), poszerzony QRS i wydłużony odstęp PR były powiązane z proarytmią.<sup>993-995</sup> Istotne mutacje kanałów jonowych wykryto tylko w nielicznych przypadkach *torsade de pointes* wywołanego lekami.<sup>996</sup> W ostatnich badaniach AAD z powodzeniem stosowano okresową analizę EKG pod kątem objawów proarytmii.<sup>594,997</sup>

W szczególności monitorowanie EKG było systematycznie stosowane w pierwszych 3 dniach po włączeniu leczenia, u pacjentów otrzymujących flekainid, propafenon lub sotalol w celu identyfikacji osób zagrożonych proarytmią.<sup>233,594,998</sup> Rola rutynowego wykonywania testów wysiłkowych u pacjentów rozpoczynających leczenie lekami Ic, u których nie stwierdzono objawów strukturalnej choroby serca, jest nadal dyskusyjna.<sup>915,999</sup>

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

Nasilenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i chorób współistniejących, w tym czynników związanych ze stylem życia i stanów na pograniczu chorób, istotnie wpływają na ryzyko rozwoju AF w ciągu całego życia (RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 5). Kontinuum obejmujące niezdrowy styl życia, czynniki ryzyka i choroby układu krążenia może przyczyniać się do przebudowy przedsionków /kardiomiopatii przedsionkowej i rozwoju AF, które zwykle są wynikiem połączonego wpływu wielu oddziałujących na siebie czynników (często bez określonych wartości progowych).

Etap „C” ścieżki ABC obejmuje identyfikację i kontrolę chorób współistniejących, kardiometabolicznych czynników ryzyka i niezdrowego stylu życia. Kontrola czynników ryzyka i chorób układu krążenia dopełnia profilaktykę udarów i zmniejsza nasilenie AF oraz nasilenie objawów. Na przykład w niedawno opublikowanym RCT terapia celowana chorób podstawowych znacząco zwiększyła szansę na utrzymanie rytmu zatokowego u pacjentów z przetrwałym AF i HF.<sup>245</sup>

Podczas gdy strategię kompleksowej modyfikacji czynników ryzyka i interwencji ukierunkowanych na choroby podstawowe wykazały zmniejszenie nasilenia AF i nawrotów AF, badania doty-

czące izolowanego leczenia pojedynczych chorób (np. nadciśnienia tętniczego) przyniosły niespójne wyniki,<sup>1000</sup> prawdopodobnie dlatego, że choroby te nie były wyłączną przyczyną AF.

#### 10.3.1. Interwencje nakierunkowane na zmianę stylu życia

##### 10.3.1.1. Otyłość i zmniejszenie masy ciała

Otyłość progresywnie zwiększa ryzyko AF zgodnie ze zwiększeniem wartości wskaźnika masy ciała.<sup>366,1001-1005</sup> Może również zwiększać ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu, incydentów zakrzepowo-zatorowych i zgonu u pacjentów z AF,<sup>366</sup> pomimo paradoksu otyłości stwierdzanego u pacjentów z AF, zwłaszcza w odniesieniu do śmiertelności całkowitej i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, z odwrotną zależnością między nadwagą/otyłością a lepszym rokowaniem sercowo-naczyniowym w obserwacji długoterminowej.<sup>1006</sup>

Intensywna redukcja masy ciała przy kompleksowym leczeniu współistniejących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego skutkowała mniejszą liczbą nawrotów i objawów AF niż poradnictwo ogólne u otyłych pacjentów z AF.<sup>636,888,889</sup> Osiągnięcie prawidłowej masy ciała może zmniejszyć BP, dyslipidemię i ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, poprawiając w ten sposób profil ryzyka sercowo-naczyniowego.<sup>1007</sup> Otyłość może zwiększać częstość nawrotów AF po przezcewnikowej ablacji AF (z OSA jako potencjalnym czynnikiem zakłócającym).<sup>638,643,789,1008</sup> Wiąże się również z większą dawką promieniowania i częstością powikłań podczas ablacji AF,<sup>1009,1010</sup> podczas gdy poprawa objawowa po przezcewnikowej ablacji AF wydaje się zachodzić w podobnym stopniu u pacjentów otyłych i pacjentów z prawidłową masą ciała.<sup>1008</sup> Biorąc pod uwagę możliwość zmniejszenia liczby epizodów AF poprzez zmniejszenie masy ciała, otyłym pacjentom należy zaproponować przezcewnikową ablację AF w połączeniu ze zmianami stylu życia mającymi na celu zmniejszenie masy ciała (RYCINA 18).

##### 10.3.1.2. Spożywanie alkoholu i kofeiny

Nadmierne spożycie alkoholu jest czynnikiem ryzyka wystąpienia AF<sup>1011-1014</sup> i krwawienia<sup>395</sup> u pacjentów leczonych lekami przeciwkrzepliwymi (z powodu złego przestrzegania zaleceń, chorób wątroby, krwawienia z żyłaków i ryzyka poważnych urazów), a duże spożycie alkoholu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych lub zgonu.<sup>1015</sup> W opublikowanym niedawno RCT abstynencja alkoholowa zmniejszała częstość nawrotów arytmii u regularnie pijących osób z AF.<sup>1016</sup>

Przeciwnie, jest mało prawdopodobne, aby spożycie kofeiny powodowało AF lub przyczyniło się do niego.<sup>47</sup> Regularne spożywanie kofeiny może wiązać się z mniejszym ryzykiem AF, ale jej spożywanie może nasilać objawy kołatania serca niezwiązane z AF.

### 10.3.1.3. Aktywność fizyczna

W licznych badaniach wykazano korzystny wpływ ćwiczeń/aktywności fizycznej o umiarkowanej intensywności na zdrowie sercowo-naczyniowe.<sup>1017-1019</sup> Niemniej częstość występowania AF wydaje się zwiększona wśród wyczynowych sportowców, a wiele małych badań wykazało związek między AF a energiczną aktywnością fizyczną, głównie w odniesieniu do sportów długotrwałych lub wytrzymałościowych.<sup>1020-1023</sup> Prawdopodobny wydaje się nieliniowy związek między aktywnością fizyczną a AF. Na podstawie tych danych pacjentów należy zachęcać do wykonywania ćwiczeń o umiarkowanej intensywności i zachowania aktywności fizycznej, aby zapobiec występowaniu lub nawrotom AF, ale raczej zalecać unikanie długotrwałych, nadmiernych ćwiczeń wytrzymałościowych (takich jak maratony i triatlony długodystansowe itp.), zwłaszcza w wieku >50 lat. Ze względu na niewielką liczbę danych pochodzących z RCT, wpływ rehabilitacji kardiologicznej opartej na ćwiczeniach fizycznych na śmiertelność lub częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych nie jest pewny.<sup>1024</sup>

### 10.3.2. Określone sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka / choroby współistniejące

#### 10.3.2.1. Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze jest najczęstszym czynnikiem etiologicznym związanym z rozwojem AF, a pacjenci z nadciśnieniem tętniczym są obciążeni 1,7-krotnie większym ryzykiem rozwoju AF w porównaniu z osobami normotensyjnymi.<sup>26,1025</sup>

Nadciśnienie tętnicze przyczynia się również do występowania powikłań AF, zwłaszcza udaru mózgu, HF i zwiększenia ryzyka krwawień. Pacjenci z AF z dłuższym wywiadem nadciśnienia tętniczego lub niekontrolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym powinni być klasyfikowani do grupy „dużego ryzyka”, a ścisła kontrola BP w połączeniu z doustnym leczeniem przeciwzakrzepowym jest ważna ze względu na zmniejszenie ryzyka udaru niedokrwinnego mózgu i ICH.

Biorąc pod uwagę znaczenie nadciśnienia tętniczego jako czynnika wywołującego AF, które należy traktować jako przejaw uszkodzenia narządowego w wyniku nadciśnienia tętniczego, leczenie nadciśnienia tętniczego zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi BP<sup>1026</sup> jest obowiązkowe u chorych z AF, z wartością docelową BP ≤130/80 mm Hg, aby zmniejszyć ryzyko niekorzystnych punktów końcowych.<sup>338,1027,1028</sup> W niedawno opublikowanym RCT z udziałem pacjentów z napadowym AF i nadciśnieniem tętniczym wykazano zmniejszenie liczby nawrotów AF u pacjentów poddanych denerwacji tętnic nerkowych oraz PVI w porównaniu z pacjentami poddawaniymi tylko PVI.<sup>1029</sup> Ze względu na ryzyko proarytmii sotalolu nie należy stosować u pacjentów z nadciśnieniowym LVH lub zaburzeniami czynności nerek. Istnieją pewne dowody na stosowanie in-

hibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny w celu poprawy wyników leczenia AF lub zmniejszenia progresji arytmii.<sup>26,1025</sup> Inne zmiany stylu życia, w tym leczenie otyłości, redukcja spożycia alkoholu i kontrola OBS, mogą również pomóc w przypadku pacjentów z AF i nadciśnieniem tętniczym.

#### 10.3.2.2. Niewydolność serca

Interakcje między AF a HF oraz optymalne postępowanie z pacjentami z AF i HF omówiono w ROZDZIALE 11.6.

#### 10.3.2.3. Choroba niedokrwienna serca

Interakcje między AF a chorobą niedokrwienną serca oraz optymalne postępowanie z pacjentami zarówno z AF, jak i chorobą niedokrwienną serca omówiono w ROZDZIALE 11.3.

#### 10.3.2.4. Cukrzyca

Oprócz wspólnych czynników ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze i otyłość),<sup>1004,1030</sup> cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka AF, zwłaszcza u młodych pacjentów.<sup>1031</sup> Niemym epizodom AF sprzyja współistniejąca dysfunkcja układu autonomicznego,<sup>1032</sup> co sugeruje możliwość rutynowego badania przesiewowego w kierunku AF u chorych na cukrzycę. Częstość AF jest ≥2-krotnie większa u chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami bez cukrzycy,<sup>1033</sup> a częstość występowania AF zwiększa się wraz ze wzrostem nasilenia powikłań mikronaczyniowych (retinopatia, choroby nerek).<sup>1034</sup> Zarówno cukrzyca typu 1, jak i typu 2 są czynnikami ryzyka udaru mózgu.<sup>342,1035</sup>

Intensywna kontrola glikemii nie wpływa na częstość występowania nowych przypadków AF,<sup>1036</sup> ale stosowanie metforminy i pioglitazonu mogą wiązać się z mniejszym długoterminowym ryzykiem wystąpienia AF u pacjentów z cukrzycą,<sup>1037</sup> nie zostało to potwierdzone natomiast w przypadku rozyglitazonu.<sup>1038</sup> Obecnie nie ma dowodów na to, że agonści glukagonopodobnego peptydu 1, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 i inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 wpływają na rozwój AF.<sup>1039</sup>

Wcześniejsze metaanalizy nie wykazały istotnej interakcji między cukrzycą a efektami NOAC u pacjentów z AF,<sup>423,1040</sup> ale śmiertelność z przyczyn naczyniowych była mniejsza u pacjentów z cukrzycą leczonych NOAC niż u pacjentów otrzymujących warfarynę.<sup>1040</sup> Zmniejszenie ryzyka krwawienia po zastosowaniu NOAC było podobne u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy, z wyjątkiem apiksabanu, w przypadku którego obserwowano mniejszą redukcję ryzyka powikłań krwotocznych u pacjentów z AF z cukrzycą w porównaniu z pacjentami z AF bez cukrzycy.<sup>1041</sup> Jeśli chodzi o potencjalne działania niepożądane OAC, nie ma dowodów na to, że ryzyko krwawienia jest zwiększone u pacjentów z cukrzycą i retinopatią.<sup>341</sup>

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zalecana jest identyfikacja i kontrola czynników ryzyka i chorób współistniejących jako integralna część leczenia pacjentów z AF <sup>888</sup>	I	B
Zaleca się modyfikację niezdrowego stylu życia i ukierunkowane leczenie chorób współistniejących w celu zmniejszenia ładunku AF i nasilenia objawów <sup>245,636,887,889,1016,1052</sup>	I	B
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zaleca się dodatkowe badania przesiewowe w kierunku AF <sup>26,172,222</sup>	I	B
U pacjentów z AF i nadciśnieniem tętniczym zaleca się dbanie o dobrą kontrolę BP w celu zmniejszenia ryzyka nawrotów AF oraz ryzyka udaru mózgu i krwawienia <sup>26,1035</sup>	I	B
U otyłych pacjentów z AF należy rozważyć redukcję masy ciała wraz z kontrolą innych czynników ryzyka w celu zmniejszenia częstości występowania AF, progresji AF, nawrotów AF oraz objawów <sup>898,899,1011</sup>	IIa	B
W zapobieganiu AF oraz u pacjentów z AF, u których rozważa się leczenie OAC, należy rozważyć porady i postępowanie w celu unikania nadmiernego spożycia alkoholu <sup>324,1012,1014,1016</sup>	IIa	B
Należy rozważyć aktywność fizyczną, która pomoże zapobiegać wystąpieniu lub nawrotom AF, z wyjątkiem nadmiernych ćwiczeń wytrzymałościowych, które mogą sprzyjać AF <sup>1027-1033,1063</sup>	IIa	C
U pacjentów z OSA należy rozważyć dodatkowe badania przesiewowe w kierunku AF <sup>172</sup>	IIa	C
Można rozważyć optymalne leczenie OSA w celu zmniejszenia częstości występowania AF, progresji AF, nawrotów AF oraz objawów <sup>650,651,1057-1061,1064,1065</sup>	IIb	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: AF – migotanie przedsionków, BP – ciśnienie tętnicze, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy / doustne leczenie przeciwkrzepliwe, OSA – obturacyjny bezdech w czasie snu

Optymalna kontrola glikemii w ciągu 12 mies. przed przezcewnikową ablacją AF wiązała się z istotnym zmniejszeniem częstości nawrotów AF po ablacji.<sup>1042</sup>

### 10.3.2.5. Bezdech w czasie snu

Najczęstsza postać zaburzeń oddychania podczas snu, OSA, występuje bardzo często u pacjentów z AF, HF i nadciśnieniem tętniczym i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu lub poważnych incydentów sercowo-naczyniowych.<sup>1043</sup> W analizie prospektywnej ~50% pacjentów z AF miało OSA w porównaniu z 32% grupy kontrolnej.<sup>1044</sup> Mechanizmy sprzyjające AF obejmują przerywaną nocną hipoksemię/hiperkapnię, zmiany ciśnienia w klatce piersiowej, brak równowagi współczulno-błędnej, stres oksydacyjny, stany zapalne i aktywację neurohumoralną.<sup>1045</sup> Wykazano, że OSA zmniejsza skuteczność AAD, kardiowersji elektrycznej i przezcewnikowej ablacji AF.<sup>1045</sup>

Stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP) jest leczeniem z wyboru w przypadku OSA i może łagodzić wpływ OSA na ryzyko nawrotów AF.<sup>1046,1047</sup> Badania obserwacyjne i metaanalizy wykazały, że odpowiednie leczenie OSA przy użyciu CPAP może poprawić kontrolę rytmu serca u pacjentów z AF.<sup>648,649,1047-1051</sup>

Zasadne wydaje się badanie w kierunku OSA przed rozpoczęciem terapii kontrolującej rytm serca u objawowych chorych z AF w celu ograniczenia objawowych nawrotów AF (RYCINA 18). W badaniach ARREST-AF (Aggressive Risk Factor Reduction Study – Implication for AF) i LEGACY (Long-term Effect of Goal-directed weight mana-

gement on an Atrial fibrillation Cohort: a 5-Year follow-up study) agresywny program redukcji czynników ryzyka skupiający się na kontroli masy ciała, hiperlipidemii, OSA, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, zaprzestaniu palenia tytoniu i redukcji spożycia alkoholu znacząco zmniejszył ładunek AF po PVI.<sup>636,1052</sup> Pozostaje jednak niejasne, jak i kiedy badać pacjentów w kierunku OSA i wdrażać leczenie OSA w standardowej opiece nad pacjentami z AF.

## 11. Ścieżka ABC w określonych warunkach klinicznych / stanach / populacjach pacjentów

W tym rozdziale opisano postępowanie w AF w populacjach pacjentów z określonymi chorobami. Zasady ścieżki ABC mają również zastosowanie w tych przypadkach. Ponadto przedstawiono szczegółowe rozważania dotyczące każdej z tych określonych chorób i populacji.

### 11.1. Migotanie przedsionków z niestabilnością hemodynamiczną

Ostra niestabilność hemodynamiczna (tj. omdlenie, ostry obrzęk płuc, trwające niedokrwienie mięśnia sercowego, objawowe niedociśnienie lub wstrząs kardiogeny) u pacjentów z AF z szybką czynnością komór wymaga natychmiastowej interwencji. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami hemodynamicznymi należy niezwłocznie wykonać doraźną kardiowersję elektryczną i jak najszybciej rozpocząć leczenie przeciwzakrzepowe.

U pacjentów w stanie krytycznym i osób z ciężkimi zaburzeniami czynności skurczowo-

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U pacjentów z AF z ostrą lub narastającą niestabilnością hemodynamiczną zaleca się wykonanie pilnej kardiowersji elektrycznej <sup>1053,1054</sup>	I	B
U pacjentów z AF i niestabilnością hemodynamiczną można rozważyć podanie amiodaronu w celu doraźnej kontroli częstotliwości rytmu komór <sup>503,511,512</sup>	IIb	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

AF – migotanie przedsionków

wej LV, AF jest często wywoływane/nasilane przez zwiększone napięcie układu współczulnego, leki inotropowo dodatnie i wazopresory, a kontrola rytmu serca często kończy się niepowodzeniem. Ważne jest, aby zidentyfikować i skorygować czynniki wyzwalające i przyczyny wtórne oraz zoptymalizować leczenie podstawowe. β-adrenolityki preferuje się w kontroli częstotliwości rytmu komór w AF w porównaniu z glikozydami naparstnicy, ze względu na ich wpływ kontrolujący zwiększone napięcie współczulne i częstotliwość rytmu komór podczas wysiłku, a nie tylko działanie w spoczynku.<sup>490</sup> β-adrenolityki i antagoniści NDCC mogą wywierać ujemny efekt inotropowy (te ostatnie są przeciwwskazane w HFrEF). Digoksyna jest często nieskuteczna z powodu zwiększonego napięcia współczulnego występującego u tych pacjentów.

Ponieważ terapia konwencjonalna jest często nieskuteczna lub źle tolerowana,<sup>490</sup> zawsze należy rozważyć kardiowersję elektryczną, nawet jako terapię początkową. Amiodaron podawany dożylnie można zastosować w celu kontroli częstotliwości rytmu komór w AF (lub w celu potencjalnej kardiowersji do rytmu zatokowego), kiedy przeprowadza się kardiowersję elektryczną lub gdy się jej nie planuje.<sup>504,514,515</sup> Dożylnie podanie amiodaronu może prowadzić do dalszego obniżenia BP.

### 11.2. Zdiagnozowane po raz pierwszy (nowo wykryte) migotanie przedsionków

Zdiagnozowane po raz pierwszy lub świeżo rozpoznane AF to rozpoznanie robocze stosowane u pacjentów dotychczas bez wywiadu AF, do czasu dokładniejszego określenia wzorca czasowego AF. Chociaż profil kliniczny i wyniki leczenia pacjentów z AF zdiagnozowanym po raz pierwszy obserwowane w rejestrach oceniających AF były mniej korzystne niż pacjentów z napadowym AF i przypominały raczej wyniki dla utrwalonego AF,<sup>1055,1056</sup> to u pacjentów z AF rozpoznanych po raz pierwszy obserwowano najmniejszą częstość stosowania doustnego leczenia przeciwkrzepliowego.<sup>1057</sup> U pacjentów z AF rozpoznanych po raz pierwszy ścieżka ABC powinna odzwierciedlać wszystkie etapy przedstawione na GŁÓWNEJ RYCINIE.

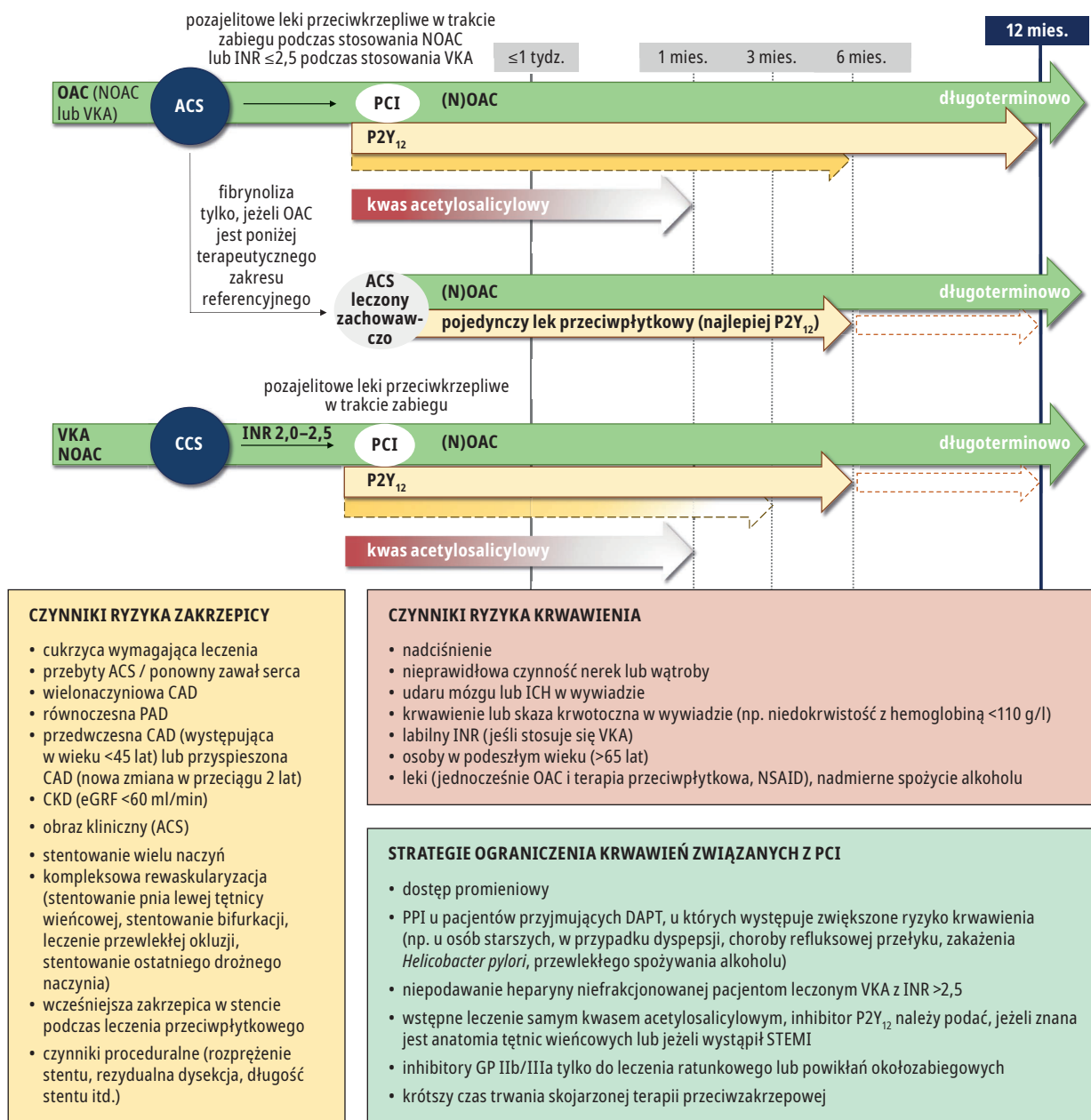
### 11.3. Ostre zespoły wieńcowe, przeskórne interwencje wieńcowe i przewlekłe zespoły wieńcowe u pacjentów z migotaniem przedsionków

Częstość występowania AF w ostrych zespołach wieńcowych (ACS) waha się w granicach 2–23%,<sup>1058</sup> ryzyko wystąpienia AF rozpoznanego po raz pierwszy jest zwiększone o 60–77%<sup>1059</sup> u pacjentów z zawałem serca, a AF samo w sobie może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) lub bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI).<sup>381,1060-1063</sup> Ogółem 10–15% pacjentów z AF ma wykonywane PCI z powodu CAD.<sup>1064</sup> W badaniach obserwacyjnych pacjenci z AF i ACS rzadziej otrzymywali odpowiednią terapię przeciwzakrzepową<sup>1065</sup> i częściej doświadczali działań niepożądanych<sup>1066</sup> niż pacjenci z ACS bez AF.

Postępowanie okołozabiegowe u pacjentów z ACS lub poddawanych PCI jest szczegółowo opisane w odpowiednich wytycznych ESC dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego<sup>1067</sup> i przewlekłych zespołów wieńcowych (CCS).<sup>1068</sup>

#### Postępowanie pozabiegowe u pacjentów z migotaniem przedsionków z ostrym zespołem wieńcowym i/lub po przeskórnych interwencjach wieńcowych

U pacjentów z AF i ACS lub poddawanych PCI, po decyzji o wdrożeniu skojarzonej terapii przeciwzakrzepowej i oszacowania odpowiedniego czasu jej trwania, należy starannie zrównoważyć współistniejące ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu / zatorowości obwodowej, wieńcowych incydentów niedokrwienych i krwawień związanych z leczeniem przeciwzakrzepowym.<sup>1069</sup> Ogólnie rzecz biorąc, podwójna terapia przeciwzakrzepowa obejmująca OAC (preferencyjnie NOAC) i inhibitor P2Y<sub>12</sub> (preferencyjnie kłopidogrel) wiąże się ze znacznie mniejszym ryzykiem poważnych krwawień (oraz ICH) niż terapia potrójna. Jednakże dostępne dowody sugerują, że przynajmniej krótki okres stosowania potrójnej terapii (np. ≤1 tydz.) byłby pożądanym u niektórych pacjentów z AF po niedawnym ACS lub poddawanych PCI, zwłaszcza w przypadku osób ze zwiększonym ryzykiem incydentów niedokrwienych<sup>1070,1071</sup> (RYCINA 20).



**RYCINA 20.** Postępowanie pozabiegowe u chorych z AF i ACS/PCI (strzałki obrysowane pełną linią przedstawiają domyślną strategię, strzałki cieniowane/obrysowane linią przerywaną pokazują modyfikacje leczenia w zależności od indywidualnego ryzyka wystąpienia powikłań niedokrwiennych i krwotocznych u danego pacjenta)

Wstępne leczenie inhibitorem P2Y<sub>12</sub> jest zalecane u pacjentów ze STEMI lub gdy znana jest anatomia tętnic wieńcowych, w przypadku pacjentów z NSTEMI należy ją wstrzymać do czasu koronarografii, gdy stosowana jest wczesna strategia inwazyjna (w ciągu 24 h). Badania obserwacyjne wskazują, że PCI wykonywane bez przerywania VKA są ogólnie bezpieczne w porównaniu z przerywaniem OAC i terapią pomostową heparyną,<sup>1073</sup> zwłaszcza gdy wykorzystuje się dostęp promieniowy. Przeciwnie, badania z NOAC dały sprzeczne wyniki, w większości odradzają wykonywanie PCI w trakcie pełnej, nieprzerwanej terapii NOAC.<sup>1074,1075</sup> Jeśli konieczna jest pilna PCI, sugeruje się pozajelitowe podanie leków przeciwkrzepliwych (UFH, LMWH lub biwalirudyny), z tymczasowym odstawieniem NOAC przynajmniej w początkowym okresie po zabiegu (np. 24 h) w zależności od indywidualnego profilu ryzyka zakrzepowego i krwawienia u danego pacjenta. W przypadku rozważania trombolizy u pacjenta ze STEMI początkowym krokiem powinna być ocena statusu przeciwzakrzepowego (np. INR u pacjentów przyjmujących VKA, u pacjentów otrzymujących NOAC, ocena np. czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji [APTT] u stosujących dabigatran lub aktywności czynnika Xa [anty-Xa] u pacjentów leczonych inhibitorami czynnika Xa). Leczenie trombolityczne może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem krwawienia u pacjentów leczonych ogólnoustrojowo lekami przeciwzakrzepowymi, szczególnie w przypadku jednoczesnego podawania heparyny pozajelitowo oraz leków przeciwplatekowych. Konieczna jest równowaga między potencjalnymi korzyściami (np. rozległy MI ściany przedniej) a zagrożeniami (np. ICH), a także ponowna ocena konieczności pilnego transportu do ośrodka wykonującego PCI. Jeżeli u pacjenta rzekomo leczonego przeciwkrzepliwie nie stwierdza się terapeutycznego efektu przeciwkrzepliwego (np. INR <2,0 dla warfaryny lub nie wykryto działania przeciwkrzepliwego NOAC), można rozważyć ogólnoustrojową trombolizę, jeśli nie jest dostępna pierwotna PCI.

Skróty: ACS – ostry zespół wieńcowy, CAD – choroba wieńcowa, CCS – przewlekłe zespoły wieńcowe, CKD – przewlekła choroba nerek, DAPT – podwójna terapia przeciwplatekowa, eGFR – oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego, ICH – krwawienie wewnątrzczaszkowe, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, MI – zawał serca, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwie niebędący antagonistą witaminy K, NSAID – niesteroidowe leki przeciwzapalne, NSTEMI – zawał serca bez uniesienia odcinka ST, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwie / doustne leczenie przeciwkrzepliwie, PAD – choroba tętnic obwodowych, PCI – przeszłona interwencja wieńcowa, PPI – inhibitor pompy protonowej, STEMI – zawał serca z uniesieniem odcinka ST, UFH – heparyna niefrakcjonowana, VKA – antagonisty witaminy K

Krótszy czas trwania potrójnej terapii (OAC + DAPT) może być bezpieczny u pacjentów po ACS/PCI wymagających OAC.<sup>1076</sup> Dane obserwacyjne<sup>1077</sup> oraz badanie WOEST z warfaryną (RCT oceniające bezpieczeństwo o zbyt małej mocy dla oceny niedokrwiennych punktów końcowych)<sup>1078</sup> sugerują lepsze bezpieczeństwo i podobną skuteczność podwójnej terapii (OAC + kłopidogrel) w stosunku do potrójnej terapii.

### **RCT dotyczące NOAC u pacjentów z AF po niedawnym ACS/PCI**

W 4 RCT porównywano podwójną terapię z inhibitorem P2Y<sub>12</sub> (głównie kłopidogrelem) w połączeniu z NOAC – dabigatranem 110 mg lub 150 mg 2 × dz. (REDUAL PCI),<sup>1079</sup> rywaroksabanem 15 mg 1 × dz. (PIONEER AF-PCI),<sup>1080</sup> apiksabanem 5 mg 2 × dz. (AUGUSTUS)<sup>1081</sup> lub edoksabanem 60 mg 1 × dz. (ENTRUST-AF PCI)<sup>1082</sup> w stosunku do potrójnej terapii z VKA u chorych z AF po niedawnym ACS lub poddawanych PCI. Projekt badania AUGUSTUS (typu 2 × 2) umożliwił porównanie kwasu acetylosalicylowego z placebo (szczegółowe informacje na temat tych badań zawiera **TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 12**). Pierwszorzędowy punkt końcowy we wszystkich 4 badaniach dotyczył bezpieczeństwa (tj. krwawienia) i miały one zbyt małą moc do oceny niedokrwiennych punktów końcowych.

Pomimo pewnej niejednorodności między tymi badaniami we wszystkich konsekwentnie:

- włączono grupę pacjentów po ACS/PCI (37–52%), mimo to pacjenci z grupy największego ryzyka (np. po zakrzepicy w stencie lub po złożonej PCI z implantacją stentu w stencie) byli zdecydowanie niedostatecznie reprezentowani
- stosowano w nich terapię potrójną podczas PCI i do czasu randomizacji (1–14 dni po PCI)
- najczęściej stosowanym inhibitorem P2Y<sub>12</sub> był kłopidogrel (ogólnie >90%) i
- przy zastosowaniu terapii potrójnej (NOAC + P2Y<sub>12</sub>) obserwowano istotne zmniejszenie częstości poważnych/klinicznie istotnych krwawień, porównywalną częstość udarów niedokrwiennych mózgu, podobnie lub nieistotnie większą częstość zawału serca i zakrzepicy w stencie oraz neutralny wpływ na zdefiniowane w badaniu poważne incydenty sercowo-naczyniowe i śmiertelność całkowitą w porównaniu z terapią potrójną (VKA + P2Y<sub>12</sub> + kwas acetylosalicylowy).

W badaniu AUGUSTUS<sup>1081</sup> zarówno schematy placebo (w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym), jak i ze stosowaniem apiksabanu (w porównaniu z VKA) wiązały się ze znacznym zmniejszeniem ryzyka krwawienia, a stosowanie apiksabanu (w porównaniu z VKA) wiązało się ze znacznie mniejszą częstością udarów mózgu, zgonów lub hospitalizacji.

### **Metaanalizy RCT**

- **Ryzyko krwawienia:** metaanalizy<sup>1070,1071,1083,1084</sup> konsekwentnie wykazują znaczące zmniejszenie częstości poważnych krwawień w przypadku terapii podwójnej w porównaniu z terapią potrójną oraz w przypadku NOAC w porównaniu z VKA (leczenie oparte na NOAC wiązało się również ze znacznym zmniejszeniem częstości ICH).
- **Incydenty niedokrwienne:** częstość udarów mózgu była podobna we wszystkich ramionach leczenia, ale częstość zawałów serca i zakrzepicy w stencie była numerycznie większa w przypadku terapii podwójnej w porównaniu z terapią potrójną. W dwóch metaanalizach<sup>1070,1071</sup> zakrzepica w stencie występowała statystycznie istotnie częściej w grupie terapii podwójnej (tj. bez kwasu acetylosalicylowego) w porównaniu z terapią potrójną. Również ryzyko zawału serca lub zakrzepicy w stencie było nieco większe dla dabigatranu w dawce 110 mg, ale nie dla dabigatranu w dawce 150 mg.
- Zdefiniowane w badaniach poważne niepożądane incydenty sercowo-naczyniowe i śmiertelność były podobne we wszystkich ramionach leczenia, co sugeruje, że korzyści ze zmniejszenia ryzyka poważnych krwawień i ICH są równoważone większym ryzykiem wieńcowych incydentów niedokrwiennych (głównie związanych ze stentami) przy terapii podwójnej.

Skróty: ACS – ostry zespół wieńcowy, AF – migotanie przedsionków, DAPT – podwójna terapia przeciwplatekowa, ENTRUST-AF PCI – Edoxaban Treatment Versus Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention, ICH – krwawienie wewnętrzne, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy / doustne leczenie przeciwkrzepliwe, PCI – przeszłona interwencja wieńcowa, PIONEER AF-PCI – OPen-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study ExplorIng TwO TreatmeNt StratEgiEs of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention, RCT – badanie kliniczne z randomizacją, RE-DUAL PCI – Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran vs. Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention, VKA – antagonisty witaminy K, WOEST – What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting

Niezależnie od wybranego początkowego planu leczenia zaleca się podwójną terapię z OAC i lekiem przeciwplatekowym (najlepiej kłopidogrelem) przez pierwsze 12 mies. po PCI z powodu ACS lub przez 6 mies. po PCI u pacjentów z CCS.<sup>1067</sup> Następnie należy kontynuować monoterapię OAC (niezależnie od typu stentu), pod warunkiem że w międzyczasie nie wystąpiły ponowne incydenty niedokrwienne. Jeżeli w ciągu 1 roku po ACS u pacjentów z AF i chorobą niedokrwinną serca nie dojdzie do ponownych incydentów niedokrwiennych ani nie zaistnieje konieczność przeprowadzenia kolejnych PCI (tzw. pacjenci stabilni), zalecana jest również monoterapia OAC.<sup>1072</sup>

Stosowanie prasugrelu lub tikagreloru było związane z większym ryzykiem poważnych krwawień w porównaniu z kłopidogrelem<sup>1085-1089</sup> i należy unikać tych leków u pacjentów z ACS z AF.

W badaniu RE-DUAL PCI (Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran vs Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Un-

derstanding Percutaneous Coronary Intervention) 12% pacjentów otrzymało tikagrelor z dabigatranem, ale doświadczenie z tikagrelem lub prasugrelem było minimalne w przypadku badań PIONEER-AF (OPen-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study ExplorIng TwO TreatmeNt StratEgiEs of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention), AUGUSTUS oraz ENTRUSTAF PCI (Edoxaban Treatment Versus Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention). U pacjentów z potencjalnym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego uzasadnione jest jednoczesne stosowanie inhibitorów pompy protonowej.<sup>1084</sup>

U pacjentów z AF leczonych za pomocą chirurgicznej rewaskularyzacji wieńcowej należy wznowić stosowanie OAC zaraz po opanowaniu krwawienia, możliwie w skojarzeniu z kłopidogrelem, i unikać potrójnej terapii.

**Zalecenia dla pacjentów z migotaniem przedsionków i ostrym zespołem wieńcowym, po przezskórnej interwencji wieńcowej lub z przewlekłym zespołem wieńcowym<sup>1068</sup>**

Ogólne zalecenia dla pacjentów z migotaniem przedsionków i wskazaniami do równoczesnego leczenia przeciwkrwotycznego	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U pacjentów z AF, u których możliwe jest stosowanie NOAC, zaleca się stosowanie NOAC <sup>c</sup> zamiast VKA w połączeniu z leczeniem przeciwkrwotycznym <sup>1079,1081</sup>	I	A
U pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia (HAS-BLED $\geq 3$ ) należy rozważyć preferencyjne stosowanie rywaroksabanu w dawce 15 mg 1 × dz. zamiast rywaroksabanu w dawce 20 mg 1 × dz. na czas jednoczesnego pojedynczego leczenia przeciwkrwotkowego lub DAPT, w celu zmniejszenia ryzyka krwawień <sup>1080</sup>	IIa	B
U pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia (HAS-BLED $\geq 3$ ) należy rozważyć preferencyjne stosowanie dabigatranu w dawce 110 mg 2 × dz. zamiast dabigatranu w dawce 150 mg 2 × dz. na czas jednoczesnego pojedynczego leczenia przeciwkrwotkowego lub DAPT, w celu zmniejszenia ryzyka krwawień <sup>1079</sup>	IIa	B
U pacjentów z AF ze wskazaniami do stosowania VKA w połączeniu z leczeniem przeciwkrwotkowym dawkowanie VKA powinno być starannie kontrolowane z docelowym INR w przedziale 2,0–2,5 i TTR >70% <sup>1094,1095,1104,1105</sup>	IIa	B
<b>Zalecenia dla pacjentów z migotaniem przedsionków i ostrym zespołem wieńcowym</b>		
U pacjentów z AF i ACS poddawanych nieplanowanej PCI zaleca się wczesne zaprzestanie ( $\leq 1$ tyg.) stosowania kwasu acetylosalicylowego i kontynuację podwójnej terapii z OAC i inhibitorem P2Y <sub>12</sub> (najlepiej kłopidogrelem) do 12 mies., jeżeli ryzyko zakrzepicy w stencie <sup>d</sup> jest małe lub jeśli obawy dotyczące ryzyka krwawienia <sup>e</sup> przeważają nad obawami dotyczącymi ryzyka wystąpienia zakrzepicy w stencie <sup>d</sup> , niezależnie od rodzaju zastosowanego stentu <sup>1090,1092-1095</sup>	I	B
Potrójną terapię kwasem acetylosalicylowym, kłopidogrelem i OAC <sup>f</sup> przez okres >1 tyg. po ACS należy rozważyć, gdy ryzyko zakrzepicy w stencie <sup>d</sup> przewyższa ryzyko krwawienia <sup>e</sup> , przy czym całkowity czas trwania potrójnej terapii ( $\leq 1$ mies.) ustala się na podstawie oceny tego ryzyka, a plan leczenia powinien być jasno określony przy wypisie chorego ze szpitala	IIa	C
<b>Zalecenia dla pacjentów z migotaniem przedsionków i przewlekłym zespołem wieńcowym poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej</b>		
Po nieplanowanej PCI zaleca się wczesne zaprzestanie ( $\leq 1$ tyg.) stosowania kwasu acetylosalicylowego i kontynuację podwójnej terapii z OAC i kłopidogrelem do 6 mies., jeśli ryzyko zakrzepicy w stencie <sup>d</sup> jest małe lub jeśli obawy dotyczące ryzyka krwawienia <sup>e</sup> przeważają nad obawami dotyczącymi ryzyka wystąpienia zakrzepicy w stencie <sup>d</sup> , niezależnie od rodzaju zastosowanego stentu <sup>1076,1078-1081</sup>	I	B
Potrójną terapię kwasem acetylosalicylowym, kłopidogrelem i OAC <sup>f</sup> przez okres >1 tyg. należy rozważyć, gdy ryzyko zakrzepicy w stencie <sup>d</sup> przewyższa ryzyko krwawienia <sup>e</sup> , przy czym całkowity czas trwania potrójnej terapii ( $\leq 1$ mies.) ustala się na podstawie oceny tego ryzyka, a plan leczenia powinien być jasno określony przy wypisie chorego ze szpitala	IIa	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c Zobacz podsumowanie charakterystyki produktów leczniczych, w której opisano zasady redukcji dawek lub przeciwwskazania dla każdego NOAC u pacjentów z CKD, masą ciała <60 kg, wiekiem >75–80 lat i/lub interakcje lekowe.

d Ryzyko zakrzepicy w stencie obejmuje: 1) ryzyko wystąpienia zakrzepicy, oraz 2) ryzyko śmierci w przypadku wystąpienia zakrzepicy w stencie; oba wiążą się z charakterystykami anatomicznymi, proceduralnymi i klinicznymi. Czynniki ryzyka dla pacjentów z CCS obejmują: stentowanie pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej lub ostatniej drożnej tętnicy, suboptymalne rozprężenie stentu, długość stentu >60 mm, cukrzycę, CKD, bifurkację z wszczepionymi dwoma stentami, leczenie przewlekłej okluzji oraz wcześniejszą zakrzepicę w stencie, która wystąpiła w czasie właściwego leczenia przeciwzakrzepowego.

e Ryzyko krwawienia u pacjentów z AF można ocenić za pomocą skali HAS-BLED (zob. ROZDZIAŁ 10.1.2), która zwraca uwagę na modyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia; osoby z grupy dużego ryzyka (wynik  $\geq 3$  pkt) mogą zostać poddane częstszemu lub wczesnemu badaniom i kontrolom. Ryzyko krwawienia jest bardzo dynamiczne i nie pozostaje stałe w czasie. Opieranie się wyłącznie na modyfikowalnych czynnikach ryzyka krwawienia jest gorszą strategią oceny ryzyka krwawienia.<sup>389</sup>

f Gdy w terapii potrójnej stosowany jest dabigatran, zamiast dawki 150 mg 2 × dz. można zastosować dabigatran w dawce 110 mg 2 × dz., ale dowody są niewystarczające.

Skróty: ACS – ostry zespół wieńcowy, AF – migotanie przedsionków, CCS – przewlekły zespół wieńcowy, CKD – przewlekła choroba nerek, DAPT – podwójna terapia przeciwkrwotkowa, HAS-BLED – skala obejmująca nadciśnienie tętnicze, nieprawidłową funkcję wątroby/nerek, udar mózgu, krwawienie w wywiadzie lub tendencję do krwawień, niestabilną wartość międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego, podeszły wiek (>65 lat), stosowane leki/alkohol, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, NOAC – doustny lek przeciwkrwotkowy niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustny lek przeciwkrwotkowy / doustne leczenie przeciwkrwotkowe, PCI – przezskórna interwencja wieńcowa, TTR – czas, w którym INR utrzymywał się w zakresie terapeutycznym, VKA – antagonistą witaminy K

Niedostateczna kontrola częstotliwości rytmu komór podczas AF może zaostrzyć objawy niedokrwienia mięśnia sercowego i przyspieszyć wystąpienie lub pogorszyć HF. Odpowiednie leczenie może obejmować  $\beta$ -adrenolityk lub antagonistę wapnia (CCB) wpływającego na częstotliwość rytmu komór. W przypadku niestabilności hemodynamicznej może być wskazana pilna kardiowersja. U pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca w celu kontroli rytmu serca nie należy stosować wernakalantu, fлекаinidu ani propafenonu (ROZDZIAŁ 10.2.2.2).

U wszystkich pacjentów z AF z ACS/CCS konieczna jest zoptymalizowana kontrola czynników ryzyka, a strategię profilaktyki sercowo-

-naczyniowej, takie jak dobra kontrola BP,<sup>338</sup> kontrola lipidów i inne interwencje w zakresie profilaktyki sercowo-naczyniowej,<sup>1007</sup> powinny być w razie potrzeby wdrożone bezpośrednio po ustabilizowaniu ostrego stanu pacjenta.

#### 11.4. Ostry udar mózgu lub krwawienie wewnątrzczaszkowe u pacjentów z migotaniem przedsionków

##### 11.4.1. Pacjenci z migotaniem przedsionków i ostrym udarem niedokrwinnym mózgu lub przemijającym napadem niedokrwienia mózgu

Postępowanie w ostrym udarze mózgu u pacjentów z AF wykracza poza zakres niniejszego dokumentu. U pacjentów z AF, u których wstąpił

Udary niedokrwienne mózgu związane z AF często prowadzą do zgonu lub powodują niepełnosprawność,<sup>106</sup> cechując się zwiększonym ryzykiem wczesnego nawrotu udaru w ciągu pierwszych 48 h<sup>1092</sup> do 2 tyg.<sup>1092-1095</sup> lub ukrwotocnienia,<sup>1096</sup> szczególnie w pierwszych dniach po dużych zmianach sercowo-zatorowych i ostrym leczeniu rekanalizującym.<sup>1097,1098</sup> Warto zauważyć, że ICH generalnie wiąże się z większą śmiertelnością i chorobowością niż ponowny udar niedokrwienny.

#### **Czas do (ponownego) rozpoczęcia leczenia OAC po ostrym udarze niedokrwiennym**

- Wczesne leczenie przeciwkrzepliwie po ostrym udarze niedokrwiennym mózgu może spowodować krwotok miąższowy z potencjalnie poważnymi konsekwencjami klinicznymi.<sup>1097,1099</sup> Stosowanie UFH, LMWH, heparynoidów lub VKA <48 h po ostrym udarze niedokrwiennym mózgu wiązało się ze zwiększonym ryzykiem objawowego ICH, bez istotnego zmniejszenia częstości występowania ponownych udarów niedokrwiennych.<sup>1095</sup>
- Według doniesień 90-dniowe ryzyko nawrotu udaru niedokrwiennego mózgu przewyższa ryzyko objawowego ICH u pacjentów z AF, u których NOAC włączono 4–14 dni po ostrym incydencie<sup>1100-1102</sup> (częstość nawrotów udaru niedokrwiennego mózgu po łagodnym/umiarkowanym udarze niedokrwiennym zwiększa się istotnie wraz z późniejszym podaniem NOAC,<sup>1101</sup> np. >14 dni).<sup>1100</sup> W małym RCT stosowanie rywaroksabanu w ciągu 5 dni po łagodnym udarze niedokrwiennym mózgu u pacjentów z AF wiązało się z podobną częstością incydentów w porównaniu z VKA.<sup>1103</sup>

Ponieważ brakuje wysokiej jakości danych pochodzących z RCT, które pozwoliłyby na określenie optymalnego czasu włączenia leczenia przeciwkrzepliwego po ostrym udarze niedokrwiennym mózgu, stosowanie OAC we wczesnym okresie po udarze jest obecnie oparte na konsensusie ekspertów.<sup>505</sup> W kilku trwających badaniach z randomizacją (ELAN [NCT03148457], OPTIMAS [EudraCT, 2018-003859-3], TIMING [NCT02961348] i START [NCT03021928]) badane jest wczesne (<1 tydz.) i późne rozpoczęcie stosowania NOAC u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu związanym z AF (nie przewiduje się uzyskania pierwszych wyników przed 2021 r.).

#### **Długoterminowa wtórna prewencja udaru mózgu**

- Nie ma danych naukowych potwierdzających, że dodanie kwasu acetylosalicylowego do OAC lub wyższe niż terapeutyczne poziomy INR poprawia wyniki w prewencji wtórnej udaru mózgu.
- W porównaniu z VKA, NOAC były związane z lepszą skutecznością w prewencji wtórnej udarów mózgu i lepszym bezpieczeństwem w zakresie ICH w metaanalizie przełomowego badania NOAC w AF.<sup>1104</sup>
- Właściwe przestrzeganie zasad leczenia OAC jest niezbędne do skutecznej wtórnej prewencji udarów mózgu.

Istnieją dane naukowe potwierdzające, że udary mózgu mogą indukować AF poprzez mechanizmy neurogenne.<sup>1105,1106</sup> W pierwszym badaniu wykazano, że uszkodzenie wyspy zwiększa szansę na wykrycie AF po udarze niedokrwiennym mózgu i jest częstsze u chorych z AF rozpoznanych po udarze niż u osób bez AF.<sup>1105</sup> W drugim badaniu wyjaśniono, dlaczego AF wykryte wkrótce po udarze niedokrwiennym mózgu wiąże się z małym ryzykiem nawrotu udaru niedokrwiennego.<sup>1106</sup>

Skróty: AF – migotanie przedsionków, ELAN – Early versus Late Initiation of Direct Oral Anticoagulants in Post-ischaemic Stroke Patients With AF, ICH – krwawienie wewnątrzczaszkowe, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwym niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwym / doustne leczenie przeciwkrzepliwie, OPTIMAS – Optimal TIMING of Anticoagulation after Stroke, RCT – badanie kliniczne z randomizacją, START – Optimal Delay Time to Initiate Anticoagulation After Ischemic Stroke in AF, TIMING – TIMING of Oral Anticoagulant Therapy in Acute Ischemic Stroke With AF, UFH – heparyna niefrakcjonowana, VKA – antagonisty witaminy K

ostrym udarem niedokrwiennym mózgu podczas leczenia OAC, ostre leczenie udaru jest uzależnione od rodzaju stosowanego leczenia przeciwkrzepliwego i jego intensywności. Pacjenci stosujący VKA z INR <1,7 kwalifikują się do trombolizy zgodnie ze wskazaniami neurologicznymi (jeśli prezentują klinicznie istotny ubytek neurologiczny w odpowiednim oknie czasowym, a ICH jest wykluczone w obrazowaniu mózgu). U pacjentów przyjmujących NOAC oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) lub czasu trombinowego (w przypadku dabigatranu) lub hamowania aktywności czynnika Xa (anty-Xa; w przypadku inhibitorów czynnika Xa) dostarczy informacji o ogólnoustrojowym leczeniu przeciwkrzepliwym u danego pacjenta. Jeżeli to tylko możliwe, należy ustalić czas, w którym przyjęto ostatnią dawkę NOAC (ogólnie trombolizę uważa się za bezpieczną u pacjentów, którzy ostatnią dawkę NOAC przyjęli  $\geq 48$  h wcześniej, pod warunkiem prawidłowej czynności nerek).<sup>1090</sup>

W przypadku ogólnoustrojowego leczenia przeciwkrzepliwego nie należy wykonywać trombolizy ze względu na ryzyko krwotoku i należy rozważyć leczenie wewnątrznaczyniowe. U pacjentów przyjmujących dabigatran można przeprowadzić ogólnoustrojową trombolizę po odwróceniu działania dabigatranu z użyciem idarucyzumabu.<sup>1091</sup>

Prewencja wtórna udaru mózgu / zatorowości systemowej u pacjentów po ostrym udarze niedokrwiennym mózgu lub TIA związanym z AF obejmuje wczesną prewencję nawrotów udaru niedokrwiennego mózgu w ciągu 2 tyg. po pierwszym incydencie, a następnie profilaktykę długoterminową.

Podczas gdy rozmiar niedokrwienia mózgu / nasilenie udaru są stosowane w praktyce klinicznej do wyznaczania czasu rozpoczęcia OAC,<sup>1090</sup> użyteczność takiego podejścia w szacowaniu korzyści netto wczesnego leczenia może być ograniczona. Brakuje wiarygodnych danych pozwalających określić optymalny czas (ponownego) rozpoczęcia OAC po ostrym udarze mózgu. Z perspektywy kardiologicznej OAC należy (ponownie) rozpocząć najszybciej, jak to tylko możliwe z neurologicznego punktu widzenia (w większości przypadków w ciągu pierwszych 2 tyg.). Za właściwe uważa się podejście multidyscyplinarne z udziałem specjalistów zajmujących się leczeniem udarów mózgu, kardiologów i pacjentów.

U pacjentów z AF, u których wystąpił ostry udar niedokrwienny mózgu pomimo przyjmowania OAC, optymalizacja terapii OAC ma kluczowe znaczenie – jeśli przyjmowali VKA, należy zoptymalizować TTR (najlepiej >70%) lub zmienić leki na NOAC. Jeżeli pacjent stosował NOAC, należy zapewnić odpowiednie dawkowanie i wła-

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu lub TIA i bez wcześniej stwierdzonego AF zaleca się monitorowanie w kierunku AF przy użyciu krótkookresowego zapisu EKG przez ≥24 h, a następnie ciągłego monitorowania EKG przez ≥72 h, jeżeli jest to możliwe <sup>1113-1116</sup>	I	B
U wybranych <sup>c</sup> pacjentów z udarem mózgu bez wcześniej stwierdzonego AF należy rozważyć dodatkowe monitorowanie EKG przy użyciu długoterminowych nieinwazyjnych monitorów EKG lub wszczepialnych monitorów serca w celu wykrycia AF <sup>1112</sup>	IIa	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c Nie wszyscy pacjenci po udarze mózgu mogą odnieść korzyści z przedłużonego monitorowania EKG; u osób uznanych za zagrożone wystąpieniem AF (np. osoby starsze, z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka lub chorobami współistniejącymi, cechami remodelingu LA, dużym wynikiem w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc itp.) lub osób z kryptogennym udarem mózgu oraz jeżeli istnieją cechy sugerujące udar zatorowy – powinno się zaplanować przedłużone monitorowanie EKG.

Skróty: AF – migotanie przedsionków, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – skala obejmująca chorobę wieńcową / przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (1 pkt za każdą), nadciśnienie tętnicze (1 pkt), podeszły wiek (≥75 lat; 2 pkt), skurczową niewydolność serca (2 pkt) oraz nadczynność tarczycy (1 pkt), EKG – elektrokardiogram, LA – lewy przedsionek, TIA – przejściowy atak niedokrwienny

ściwe przestrzeganie zaleceń leczenia. Niewłaściwe, zbyt małe dawkowanie NOAC przy stosowaniu mniejszych lub zmniejszonych dawek poszczególnych NOAC wiązało się ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu/zatorowości systemowej, hospitalizacji i zgonów bez znacznego zmniejszenia częstości poważnych krwawień.<sup>1107</sup>

#### 11.4.2. Udar kryptogeny/udar zatorowy o nieznaną etiologię

Dostępne obecnie dowody naukowe, w tym wyniki 2 niedawno zakończonych RCT,<sup>1108,1109</sup> nie potwierdzają korzyści z rutynowego stosowania OAC u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu o niepewnej etiologii (udar kryptogeny) lub ostrym udarem zatorowym o nieokreślonym źródle materiału zatorowego u pacjentów bez udokumentowanego AF (RAMKA UZUPEŁNIAJĄCA 4). Warto zauważyć, że analizy podgrup tych 2 RCT sugerują, że niektóre podgrupy (tj. osoby w wieku ≥75 lat, z upośledzoną czynnością nerek<sup>1109</sup> lub powiększonym LA)<sup>1110</sup> mogą odnieść korzyści ze stosowania OAC, ale potrzeba więcej danych, aby określić optymalne wykorzystanie NOAC wśród pacjentów z udarem kryptogenym. Dwa trwające obecnie badania będą dotyczyły zastosowania apiksabanu w tej sytuacji klinicznej (ATTICUS [Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source]<sup>1111</sup> i ARCADIA [AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In Prevention After Cryptogenic Stroke; NCT03192215]).

U takich pacjentów konieczne są działania mające na celu poprawę wykrywania AF (zob. także ROZDZIAŁ 8). Kliniczne skale ryzyka, np. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (CAD/COPD [po 1 pkt], nadciśnienie tętnicze [1 pkt], osoby w podeszłym wieku [≥75 lat, 2 pkt], skurczowa HF [2 pkt] i choroba tarczycy [nadczynność tarczycy, 1 pkt]), zostały zaproponowane w celu identyfikacji pacjentów „dużego ryzyka” wystąpienia AF<sup>1112</sup> i ułatwionego dostępu do przedłużonego monitorowania.

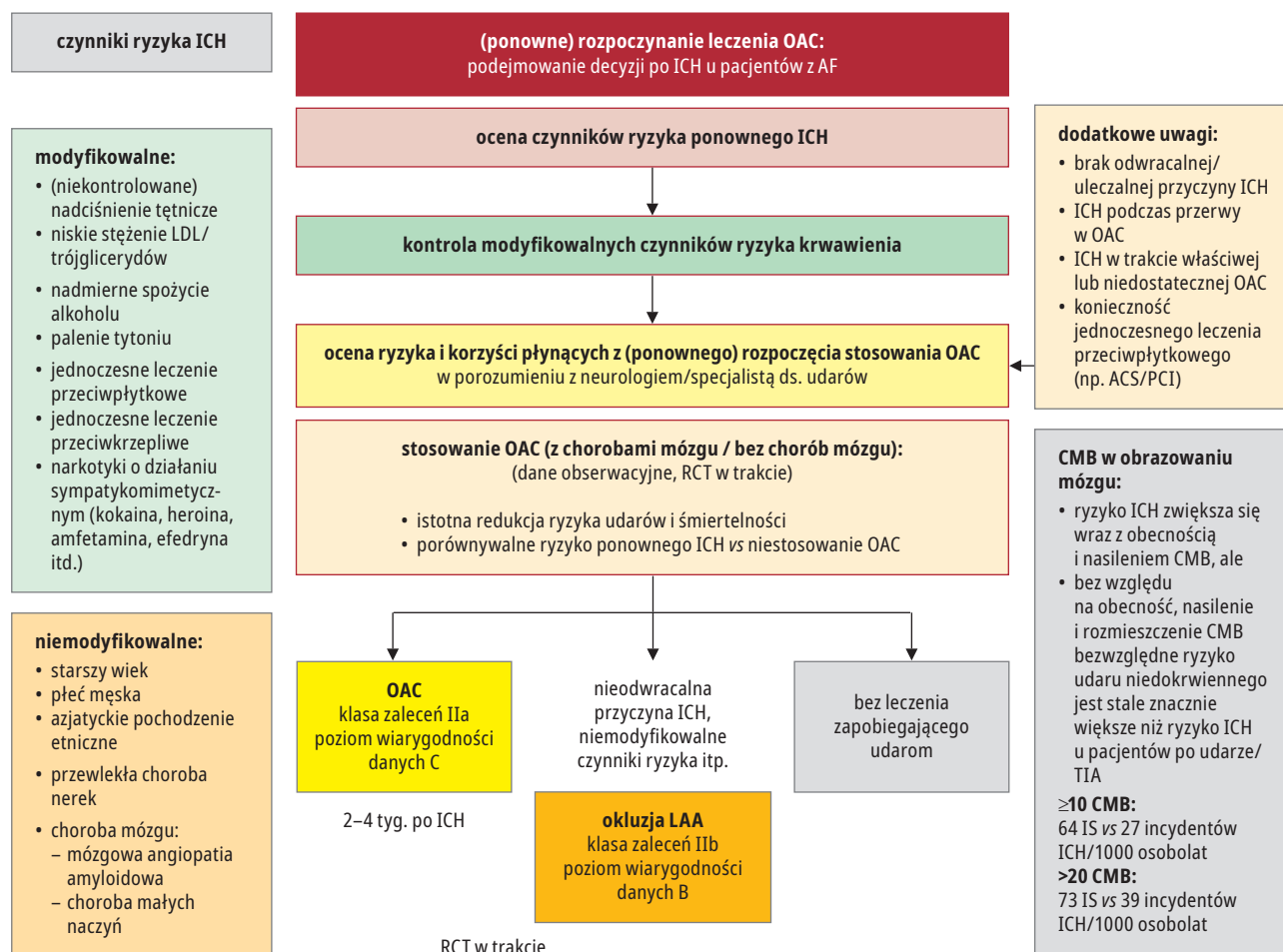
#### 11.4.3. Pacjenci po udarze mózgu bez rozpoznanego migotania przedsionków

Wykrycie wcześniej nieznanego AF po udarze mózgu ma ważne konsekwencje dla prewencji wtórnej. W kilku RCT ustalono skuteczność monitorowania EKG w wykrywaniu AF po udarze mózgu; stwierdzono, że w celu wykrycia 1 przypadku AF należy poddać badaniom przesiewowym 8–14 osób.<sup>1117,1118</sup>

Dokładniejsze i dłuższe monitorowanie oraz stosowanie bardziej wyrafinowanych metod może ogólnie poprawić wykrywanie AF.

W metaanalizie<sup>1118</sup> 50 badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów po udarze mózgu AF po udarze mózgu stwierdzono na oddziale ratunkowym u 7,7% pacjentów, gdy do oceny stosowano EKG wykonane przy przyjęciu; u 5,1% w czasie pobytu na oddziale z zastosowaniem powtarzanych zapisów EKG, ciągłego monitorowania EKG w szpitalu/telemetrii oraz monitorowania holterowskiego w trakcie hospitalizacji; 10,7% w pierwszym okresie ambulatoryjnym przy użyciu ambulatoryjnego monitorowania holterowskiego; a po wypisie ze szpitala 16,9% przy ambulatoryjnej telemetrii wykorzystującej urządzenia mobilne oraz zewnętrzne lub wszczepialne rejestratory pętlowe. Ogólnie we wszystkich fazach monitorowania AF wykryto u 23,7% pacjentów po udarze mózgu.<sup>1118</sup>

U pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu/TIA zaleca się monitorowanie w kierunku AF poprzez krótkotrwałe zapisy EKG, a następnie ciągłe monitorowanie EKG przez ≥72 h, biorąc również pod uwagę dłuższe monitorowanie EKG<sup>1113</sup> oraz zastosowanie wszczepialnego rejestratora w przypadku udaru kryptogenego.<sup>1114,1119</sup> Monitorowanie EKG po udarze mózgu jest prawdopodobnie opłacalne,<sup>1120,1121</sup> jednak RCT nie miały wystarczającej mocy, aby ocenić wpływ przedłużonego monitorowania EKG i późniejszego zalecania OAC na ryzyko udaru mózgu lub zgonu u pacjentów z rozpoznaniem AF.



**RYCINA 21.** (Ponowne) rozpoczynanie leczenia przeciwkrzepliowego po krwawieniu wewnątrzczaszkowym. Zbiorcza analiza danych dotyczących poszczególnych pacjentów z badań kohortowych (n = 20 322 pacjentów, 38 kohort, >35 225 pacjentolat) wykazała, że chociaż mikrokrewawienia mózgowe mogą wskazywać na ryzyko wystąpienia ICH u pacjentów z niedawnym przebyciem udarem niedokrwiennym/TIA leczonych przeciwzakrzepowo, bezwzględne ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu jest znacznie większe niż w przypadku ICH, niezależnie od obecności, nasilenia lub lokalizacji mikrokrewawienia mózgowego<sup>505,1123</sup>

Skróty: ACS – ostry zespół wieńcowy, CMB – mikrokrewawienia mózgowe, ICH – krwawienie wewnątrzczaszkowe, IS – udar niedokrwienny mózgu, LAA – uszkodzenie lewego przedsionka, LDL – lipoproteiny o małej gęstości, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy / doustne leczenie przeciwkrzepliwe, PCI – przeszłokrwawa interwencja wieńcowa, RCT – badanie kliniczne z randomizacją, TIA – przejściowy atak niedokrwienny

#### 11.4.4. Postępowanie u pacjentów z migotaniem przedsionków po krwawieniu wewnątrzczaszkowym

Ponieważ ICH jest najgroźniejszym, często śmiertelnym powikłaniem leczenia przeciwkrzepliowego i przeciwplatekowego, obserwuje się znaczną niechęć do (ponownego) inicjowania OAC u pacjentów z AF, którzy przeżyli ICH, pomimo dużego szacowanego ryzyka udaru niedokrwiennego związanego z AF.

Pacjenci z niedawnym ICH w wywiadzie zostali wykluczeni z RCT dotyczących zapobiegania udarom w AF, ale dostępne dane obserwacyjne sugerują, że wielu pacjentów z AF skorzystałoby na (ponownym) rozpoczęciu OAC, w zależności od przyczyny (przyczyn) ICH i wyników badań za pomocą CT i MRI mózgu (RAMKA UZUPEŁNIAJĄCA 5).

Decyzja dotycząca (ponownego) rozpoczęcia OAC u pacjentów z AF po ICH wymaga wsparcia przez interdyscyplinarny zespół kardiologów, specjalistów od udarów mózgu, neurochirurgów, pacjentów i ich rodzin/opiekunów. Po ostrym sa-

moistnym ICH (który obejmuje krwotok zewnątrzoponowy, podtwardówkowy, podpajęczynówkowy lub śródmózgowy), po dokładnej ocenie ryzyka i korzyści można rozważyć OAC, a obrazowanie mózgu może pomóc w podjęciu tej decyzji. Ryzyko nawrotu ICH może być zwiększone w obecności określonych czynników ryzyka, przedstawiono je na RYCINIE 21. Należy zauważyć, że ryzyko ICH związanego ze stosowaniem OAC jest zwiększone szczególnie u pacjentów pochodzenia azjatyckiego.<sup>1122</sup>

W porównaniu z VKA stosowanie NOAC u pacjentów, którzy nie przebyli wcześniej ICH, wiąże się z ~50% mniejszym ryzykiem ICH,<sup>423</sup> podczas gdy rozmiar i rokowanie w ICH związanym ze stosowaniem doustnego leczenia przeciwkrzepliowego są podobne w przypadku NOAC i VKA.<sup>1124</sup> Dlatego NOAC powinny być preferowane u pacjentów z AF, którzy przeżyli ICH i kwalifikują się do ich stosowania, chociaż nie ma RCT, które by to udowodniały.

## Zalecenia dotyczące prewencji wtórnej udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków po ostrym udarze niedokrwiennym mózgu

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U pacjentów z AF z udarem niedokrwiennym mózgu lub TIA zaleca się długoterminową wtórną profilaktykę udaru za pomocą OAC, jeśli nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania OAC, z preferencją dla NOAC w porównaniu do VKA u pacjentów kwalifikujących się do NOAC <sup>1125-1130</sup>	I	A
U pacjentów z AF, u których wystąpił ostry udar niedokrwienny mózgu, nie zaleca się bardzo wczesnego leczenia przeciwkrzepliwego (<48 h) z zastosowaniem UFH, LMWH ani VKA <sup>1095</sup>	III	B
Zalecenia dotyczące zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków po krwawieniu wewnątrzczaszkowym		
U pacjentów z AF z dużym ryzykiem udaru niedokrwiennego mózgu (ponowne) rozpoczęcie OAC, z preferencją dla NOAC w porównaniu do VKA u pacjentów kwalifikujących się do NOAC, należy rozważyć w porozumieniu z neurologiem / specjalistą leczenia udarów mózgu po: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pourazowym ICH</li> <li>• ostrym samoistnym ICH (które obejmuje krwotok podtwardówkowy, podpajęczynówkowy lub śródmózgowy) po dokładnym rozważeniu ryzyka i korzyści<sup>c</sup></li> </ul>	IIa	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c Wyraźniejsze korzyści netto są prawdopodobne przy głębokim ICH lub jeżeli w obrazowaniu neurologicznym nie stwierdza się dowodów na obecność mózgowej angiopatii amyloidowej ani mikrokrwawień.

Skróty: AF – migotanie przedsionków, ICH – krwawienie wewnątrzczaszkowe, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwý niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwý / doustne leczenie przeciwkrzepliwé, TIA – przejściowy atak niedokrwienny, UFH – heparyna niefrakcjonowana, VKA – antagonisty witaminy K

## Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku aktywnego krwawienia w trakcie stosowania OAC

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U pacjentów z AF z ciężkim czynnym krwawieniem zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przerwać stosowanie OAC do czasu zidentyfikowania przyczyny krwawienia i ustąpienia aktywnego krwawienia oraz</li> <li>• niezwłocznie wykonać określone interwencje diagnostyczne i terapeutyczne, aby zidentyfikować i opanować przyczynę(y) i źródło(a) krwawienia</li> </ul>	I	C
Należy rozważyć zastosowanie koncentratów 4 czynników zespołu protrombiny u pacjentów z AF leczonych VKA, u których wystąpiły ciężkie powikłania krwotoczne	IIa	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

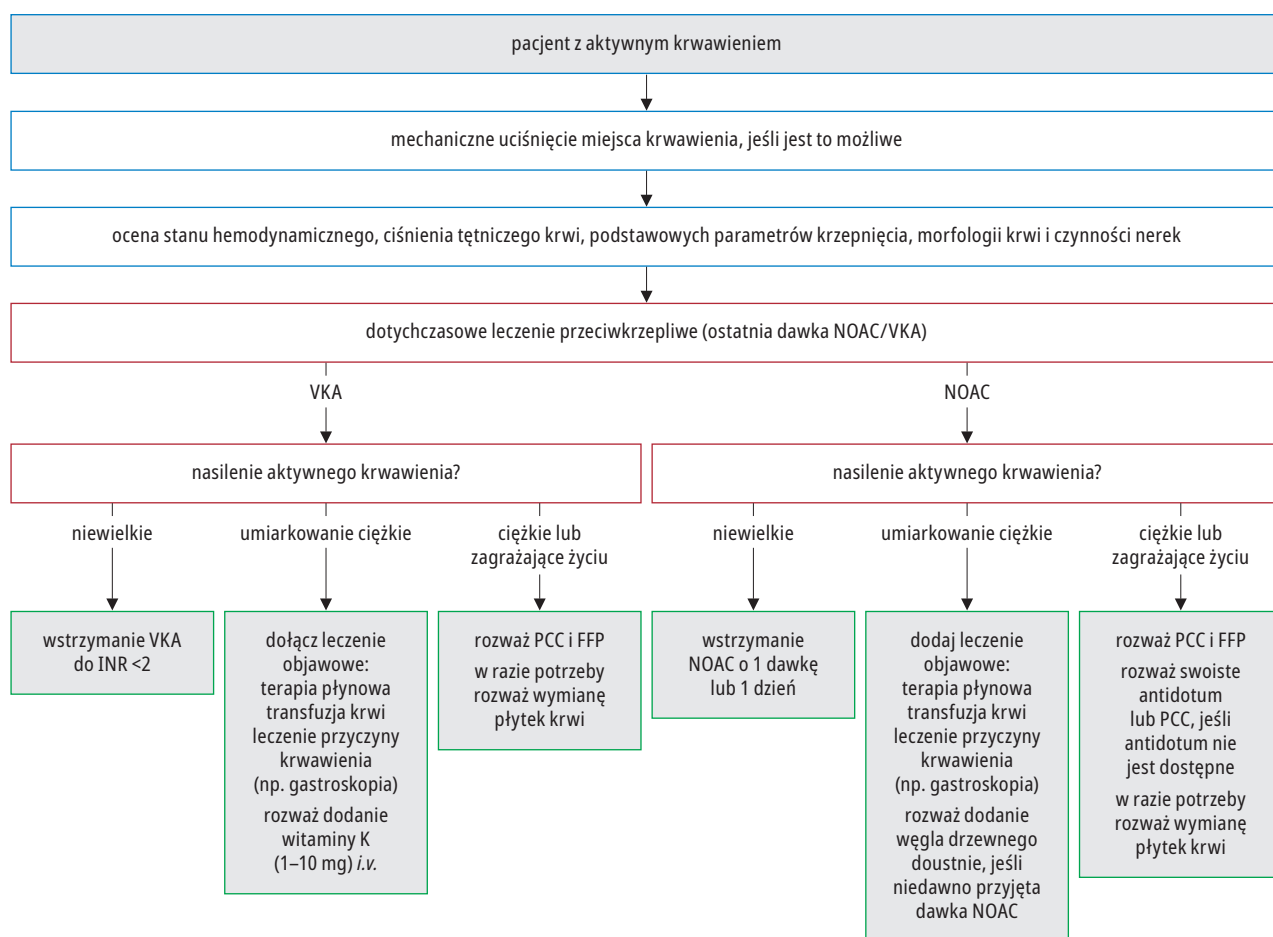
Skróty: AF – migotanie przedsionków, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwý / doustne leczenie przeciwkrzepliwé, VKA – antagonisty witaminy K

Optymalny czas rozpoczęcia leczenia przeciwkrzepliwego po ICH nie jest znany, ale należy je opóźnić poza fazę ostrą, prawdopodobnie o  $\geq 4$  tyg. U chorych z AF z bardzo dużym ryzykiem nawrotu ICH można rozważyć zamknięcie LAA. Trwające obecnie RCT dotyczące NOAC i zamknięcia LAA mogą wpłynąć na podejmowanie decyzji w przyszłości.

### 11.5. Aktywne krwawienie podczas leczenia przeciwkrzepliwego: postępowanie i leki odwracające

Postępowanie z pacjentami z aktywnym krwawieniem podczas stosowania OAC przedstawiono na RYCINIE 22. Ogólna ocena powinna obejmować identyfikację miejsca krwawienia, ocenę nasilenia krwawienia oraz ocenę punktu czasowego, kiedy ostatni raz przyjęto OAC. Należy

ocenić równocześnie stosowane leki przeciwkrzepliwé i inne czynniki wpływające na ryzyko krwawienia (nadużywanie alkoholu, czynność nerek). W przypadku leczenia VKA przydatne są badania laboratoryjne, takie jak INR. Bardziej szczegółowa ocena układu krzepnięcia w przypadku stosowania NOAC obejmuje czas trombinowy osocza rozcieńczonego, czas ekarynowy lub test chromogeny ekaryny dla dabigatranu oraz pomiar aktywności anty-Xa metodą chromogeną dla rywaroksabanu, apiksabanu i edoksabanu.<sup>1131</sup> Jednak te badania lub pomiary stężenia NOAC w osoczu nie zawsze są łatwo dostępne w praktyce i często ich wykonanie nie jest potrzebne w leczeniu krwawień.<sup>1132</sup> Przegląd leków odwracających działanie NOAC przedstawiono w TABELI UZUPEŁNIAJĄCEJ 13 i na RYCINIE UZUPEŁNIAJĄCEJ 6.



**RYCINA 22.** Postępowanie w przypadku aktywnego krwawienia u pacjentów otrzymujących leki przeciwkrzepliwe (instytucje powinny mieć opracowaną procedurę postępowania w danej jednostce)<sup>143</sup>

Skróty: FFP – osocze świeżo mrożone, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, i.v. – dożylnie, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy / doustne leczenie przeciwkrzepliwe, PCC – koncentraty kompleksu protrombiny, VKA – antagonisty witaminy K

Warto zauważyć, że czas ostatniego przyjęcia leku w połączeniu z oceną czynności nerek, hemoglobiny, hematokrytu i liczby płytek krwi pozwalają w większości przypadków na podjęcie właściwych decyzji klinicznych.

Niewielkie krwawienia należy leczyć środkami wspomagającymi, takimi jak ucisk mechaniczny lub niewielki zabieg chirurgiczny w celu uzyskania hemostazy. Odstawienie VKA nie wiąże się z szybkim osłabieniem działania przeciwkrzepliwego, podczas gdy NOAC mają krótki okres półtrwania w osoczu i można się spodziewać hemostazy w ciągu 12–24 h po pominięciu dawki.

Leczenie umiarkowanych krwawień może wymagać transfuzji krwi i uzupełnienia płynów. Jeśli od przyjęcia ostatniej dawki NOAC minęło mniej niż 2–4 h przed oceną krwawienia, podanie węgla drzewnego i/lub płukanie żołądka zmniejszy dalszą ekspozycję. Niezwłocznie należy przeprowadzić określone interwencje diagnostyczne i terapeutyczne w celu zidentyfikowania i opanowania przyczyny krwawienia (np. gastroskopia). Dializa skutecznie zmniejsza

stężenie dabigatranu i wiąże się z redukcją czasu trwania i/lub ciężkości towarzyszącego krwawienia.<sup>1133</sup>

Ciężkie lub zagrażające życiu krwawienie wymaga natychmiastowego odwrócenia przeciwa-krzepowego działania OAC. W przypadku VKA podanie świeżo mrożonego osocza przywraca krzepnięcie szybciej niż witamina K, ale koncentraty kompleksu protrombiny pozwalają jeszcze szybciej przywrócić krzepnięcie krwi<sup>1134</sup> i stanowią terapię pierwszego wyboru w odwracaniu działania VKA.<sup>1135</sup> Dostępne są specyficzne leki odwracające dla NOAC: idarucyzumab (dla dabigatranu) i andeksanet α (dla inhibitorów czynnika Xa) skutecznie odwracające działanie przeciwkrzepliwe NOAC i przywracające fizjologiczną hemostazę.<sup>1136,1137</sup> Ich stosowanie często wiąże się jednak z późniejszym brakiem ponownego włączenia OAC i zwiększonym odsetkiem incydentów zakrzepowych. Leki te mogą być skutecznie stosowane w przypadku ciężkiego, zagrażającego życiu krwawienia lub pilnej operacji, ale ich stosowanie jest bardzo rzadko konieczne w codziennej praktyce klinicznej. Ciraparantag

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
NOAC są przeciwwskazane u pacjentów z mechaniczną protezą zastawkową <sup>1165</sup>	III	B
Nie zaleca się stosowania NOAC u pacjentów z AF i umiarkowanym lub ciężkim zwężeniem zastawki mitralnej	III	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: AF – migotanie przedsionków, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K

to badany obecnie lek syntetyczny, który wiąże i hamuje bezpośrednie inhibitory czynnika Xa, dabigatran i heparynę. Zastosowanie koncentratów 4 czynników zespołu protrombiny można rozważyć jako alternatywną metodę leczenia w celu odwracania efektu przeciwkrzepliwego rywaroksabanu, apiksabanu i edoksabanu, chociaż dowody naukowe są w tym kontekście bardzo ograniczone i często pochodzą z badań z udziałem zdrowych ochotników.<sup>1138-1140</sup>

### 11.6. Migotanie przedsionków i niewydolność serca

Zarówno AF, jak i HF wzajemnie zwiększają swoją częstość występowania, pogarszają wzajemnie rokowanie oraz często współistnieją (zob. także ROZDZIAŁY 4.2 i 5.3); HF jest również czynnikiem ryzyka zakrzepowo-zatorowego w AF. Wydaje się, że skuteczność i bezpieczeństwo NOAC nie różnią się u pacjentów z AF z HF i bez HF.<sup>1141,1142</sup>

Postępowanie z pacjentami z AF i HF jest często trudne (ROZDZIAŁ 10.2). Optymalna docelowa częstotliwość rytmu komór u pacjentów z AF z HF pozostaje niejasna, ale zwykle zaleca się częstotliwość <100–110 uderzeń/min.<sup>1143-1145</sup> Farmakologiczne strategie kontroli częstotliwości rytmu komór są różne u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) i HFrEF. β-adrenolityki, diltiazem, werapamil i digoksyna są skutecznymi opcjami leczenia HFpEF, podczas gdy β-adrenolityki i digoksyna mogą być stosowane u osób z HFrEF. Amiodaron można rozważyć w celu kontroli częstotliwości rytmu komór w obu postaciach HF, ale tylko w stanach nagłych. Ablacja węzła przedsionkowo-komorowego i stymulacja mogą kontrolować częstotliwość rytmu komór w przypadku niepowodzenia leczenia farmakologicznego (ROZDZIAŁ 10.2.1). Jednak w badaniu obserwacyjnym, w grupie starszych pacjentów (≥65 lat) z HFpEF stwierdzono, że strategia kontroli rytmu serca wiązała się z mniejszą roczną śmiertelnością całkowitą w porównaniu ze strategią kontroli częstotliwości rytmu komór.<sup>1146</sup>

Niestabilność hemodynamiczna lub zaostrzenie HF mogą wymagać przeprowadzenia ratunkowej lub natychmiastowej kardiowersji elektrycznej AF, jednak można podjąć próbę przeprowadzenia kardiowersji farmakologicznej z uży-

ciem amiodaronu podawanego dożylnie, gdy opóźniona kardiowersja jest zgodna z aktualną sytuacją kliniczną (ROZDZIAŁ 10.2.2.2). Wykazano, że przezcewnikowa ablacja AF poprawia objawy, wydolność wysiłkową, QoL i LVEF u pacjentów z AF z HF,<sup>661</sup> podczas gdy w opublikowanym ostatnio badaniu klinicznym CASTLE-AF stwierdzono zmniejszenie śmiertelności całkowitej i hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF po przezcewnikowej ablacji AF u pacjentów z HFrEF<sup>657</sup> (ROZDZIAŁ 10.2.2.3).

Wszyscy chorzy z HF i AF powinni otrzymywać zgodne z wytycznymi leczenie HF.<sup>1145</sup> Korzyści z leczenia β-adrenolitykami w zakresie redukcji śmiertelności u pacjentów z AF z HFrEF zostały zakwestionowane przez niektóre metaanalizy,<sup>491</sup> z kolei w świetle wyników niektórych badań obserwacyjnych wykazano lepsze rokowanie w tej grupie pacjentów.<sup>1147,1148</sup>

### 11.7. Migotanie przedsionków i zastawkowa wada serca

VHD są niezależnie związane z AF,<sup>1149</sup> a >½ pacjentów z AF ma jakąś formę VHD.<sup>512</sup>

Wśród pacjentów z ciężkimi VHD, w tym poddawanych chirurgicznej i przezcewnikowej interwencji na zastawce aortalnej lub mitralnej, AF wiąże się z mniej korzystnymi wynikami klinicznymi.<sup>1150-1155</sup> W porównaniu z pacjentami z AF bez VHD ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych i udaru mózgu jest większe u pacjentów z AF i VHD innymi niż zwężenie zastawki mitralnej i mechaniczna proteza zastawkowa, głównie ze względu na starszy wiek i częstsze choroby współistniejące.<sup>1156,1157</sup> Podczas gdy pacjenci z umiarkowanym i ciężkim zwężeniem zastawki mitralnej oraz z mechanicznymi protezami zastawkowymi serca wymagają leczenia przeciwkrzepliwego z użyciem VKA,<sup>1158</sup> nie ma dowodów na to, że obecność innych VHD, w tym zwężenia/niedomykalności zastawki aortalnej, niedomykalności zastawki mitralnej, bioprotez lub stanu po zabiegach naprawczych zastawek, powinna wpływać na wybór OAC.<sup>1156,1159</sup> W metaanalizie 4 kluczowych RCT porównujących NOAC z VKA efekt NOAC w porównaniu do VKA w odniesieniu do ryzyka udaru mózgu /zatorowości systemowej i krwawienia u pacjentów z VHD innym niż zwężenie zastawki mitralnej

i mechaniczne zastawki serca był zgodny z głównymi wynikami tych badań.<sup>1160</sup> W badaniu obserwacyjnym stosowanie NOAC w porównaniu z warfaryną u pacjentów z AF ze zwężeniem zastawki mitralnej wiązało się z lepszymi wynikami, zmniejszoną częstością udarów niedokrwiennych mózgu i poważnych krwawień.<sup>1161</sup>

Niedawno wprowadzono funkcjonalną kategoryzację VHD w odniesieniu do stosowania OAC, w której zaklasyfikowano pacjentów z umiarkowanym/ciężkim lub reumatycznym zwężeniem zastawki mitralnej do typu 1, a wszystkie inne VHD do typu 2.<sup>148,1157,1162</sup> Istnieją luki w danych naukowych dotyczących stosowania NOAC u pacjentów z AF z reumatyczną chorobą zastawki mitralnej oraz w ciągu pierwszych 3 mies. po chirurgicznym lub przezecwnikowym wszczępieniu protezy biologicznej, a dane obserwacyjne dotyczące stosowania NOAC po przezecwnikowej implantacji zastawki aortalnej są sprzeczne.<sup>1163</sup> RCT prowadzone w grupie pacjentów bez AF, porównujące rywaroksaban w dawce 10 mg/d z kwasem acetylosalicylowym po przezecwnikowej implantacji zastawki aortalnej zostało przerwane przedwcześnie ze względu na większe ryzyko zgonu lub powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz krwawień w ramieniu rywaroksabanu.<sup>1164</sup>

#### 11.8. Migotanie przedsionków i przewlekła choroba nerek

Niezależnie od AF CKD jest stanem prozakrzepowym i prokrwotocznym ([RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 7](#)),<sup>1166,1167,1168</sup> a AF może przyspieszać progresję CKD. AF występuje u 15–20% pacjentów z CKD,<sup>1169</sup> u których wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością,<sup>1170</sup> podczas gdy CKD może występować u 40–50% chorych z AF.<sup>1171</sup> U pacjentów z AF czynność nerek może się z czasem pogarszać<sup>1172</sup> a obniżenie CrCl jest lepszym niezależnym czynnikiem prognostycznym udaru niedokrwiennego mózgu/zatorowości systemowej i krwawień niż zaburzenia czynności nerek same w sobie.<sup>1172</sup> W RCT oceniających stosowanie OAC w zapobieganiu udarom mózgu w AF czynność nerek zwykle oceniano za pomocą wzoru Cockcrofta i Gaulta dla obliczenia CrCl, a do dostosowania dawki NOAC stosowano wartość odcięcia wynoszącą CrCl <50 ml/min.

W przełomowych badaniach klinicznych oceniających NOAC, w grupach pacjentów z łagodną do umiarkowanej CKD (CrCl 30–49 ml/min) bezpieczeństwo i skuteczność NOAC w porównaniu z warfaryną były takie same jak wyniki obserwowane u pacjentów bez CKD,<sup>1173–1176</sup> stąd zastosowanie mogą mieć te same rozważania dotyczące oceny ryzyka udaru mózgu i wyboru OAC.

Nie ma danych pochodzących z RCT dotyczących działania VKA lub NOAC u pacjentów z CrCl 15–29 ml/min. Tych pacjentów zasadniczo wykluczono z głównych RCT. Dowody na korzyści płynące ze stosowania OAC u pacjentów

ze schyłkową chorobą nerek z CrCl ≤15 ml/min lub poddawanych dializie są jeszcze bardziej ograniczone i do pewnego stopnia kontrowersyjne. Brak jest RCT, natomiast dane obserwacyjne kwestionują korzyści z OAC w tej populacji pacjentów. Dane z badań obserwacyjnych wskazują na możliwe zmniejszenie ryzyka krwawienia u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek przyjmujących NOAC w porównaniu z VKA,<sup>435,1177</sup> ale nie ma solidnych dowodów na zmniejszenie liczby epizodów zatorowych przy stosowaniu zarówno NOAC, jak i VKA, co ostatnio wykazano w przeglądzie systematycznym.<sup>1178</sup> Warto zauważyć, że NOAC nie zostały w Europie zarejestrowane do stosowania u pacjentów z CrCl ≤15 ml/min lub poddawanych dializie.

Obecnie w kilku RCT ocenia się stosowanie OAC i porównuje NOAC z VKA u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (NCT02 933 697, NCT03 987 711). Badanie RENAL-AF, w którym oceniano apiksaban w porównaniu z warfaryną u pacjentów z AF poddawanych hemodializie, zakończono przedwcześnie, przez co uzyskano niejednoznaczne dane dotyczące względnej częstości udarów mózgu i krwawień.<sup>1179</sup>

Nie ma danych z RCT dotyczących stosowania OAC u pacjentów z AF po przeszczepieniu nerki. Przy zalecaniu i dawkowaniu NOAC należy się kierować oszacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego nerki przeszczepionej i brać pod uwagę potencjalne interakcje z lekami towarzyszącymi.

Szczególną uwagę należy zwrócić na dawkowanie NOAC u pacjentów z CKD ([TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 9](#)).

#### 11.9. Migotanie przedsionków i choroba tętnic obwodowych

Pacjenci z AF często chorują na miażdżycową chorobę naczyń. Po włączeniu do definicji PAD bezobjawowych pacjentów z wartością wskaźnika kostka–ramię ≤0,90 częstość występowania chorób naczyniowych znacznie się zwiększyła.<sup>1180</sup> W systematycznym przeglądzie i metaanalizie obecność PAD była istotnie związana z 1,3–2,5-krotnym zwiększeniem ryzyka udaru mózgu.<sup>347</sup> Złożone blaszki miażdżycowe w aorcie zstępującej stwierdzane w TOE są również istotnym naczyniowym czynnikiem ryzyka udaru mózgu ([ROZDZIAŁ 10.1.1](#)).

U pacjentów z bezobjawową PAD ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych stopniowo się zwiększa wraz ze zwiększeniem obciążenia chorobami naczyniowymi.<sup>470</sup> Dlatego pacjenci z PAD powinni być poddawani dodatkowym badaniom przesiewowym w kierunku AF. Pacjentom z AF i PAD należy zalecać OAC, chyba że istnieją przeciwwskazania. U pacjentów ze stabilną chorobą naczyniową (arbitralnie zdefiniowaną jako brak nowego incydentu naczyniowego w ciągu ostatnich 12 mies.) należy stosować wyłącznie OAC ([ROZDZIAŁ 11.3](#)), ponieważ nie wykaza-

no, aby jednoczesne stosowanie terapii przeciw-  
płytkowej zmniejszyło ryzyko udaru mózgu lub  
innych incydentów sercowo-naczyniowych, ale  
może ono zwiększyć ryzyko poważnych krwa-  
wień, w tym ICH.

Zasady kontroli rytmu serca oraz częstotli-  
wości rytmu komór opisane w ROZDZIALE 10.2 doty-  
czą również pacjentów z AF z PAD. Szczegól-  
ne rozważania obejmują możliwe ogranicze-  
nie wydolności wysiłkowej u tych pacjentów  
z powodu chromania przestankowego. Leki  
β-adrenolityczne mogą zaostrzać objawy PAD  
u niektórych pacjentów, u których leki blokują-  
ce NDCC mogą być odpowiedniejsze w kontroli  
częstotliwości rytmu komór.

### 11.10. Migotanie przedsionków i choroby endokrynologiczne

Do rozwoju AF mogą przyczyniać się zaburze-  
nia elektrolitowe i zmienione stężenie gluko-  
zy i/lub hormonów stwierdzone w zaburze-  
niach endokrynologicznych, takich jak choro-  
by tarczycy, akromegalia, guz chromochłonny,  
choroby kory nadnerczy, choroby przytarczyc  
lub zaburzenia czynności trzustki, w tym cu-  
krzyca. Dane dotyczące leczenia AF w tych sta-  
nach chorobowych są ograniczone.<sup>3</sup> Cukrzycę  
omówiono w ROZDZIALE 10.3.2.4. Zapobieganie uda-  
rowi mózgu powinno odbywać się na tych sa-  
mych zasadach, co u innych pacjentów z AF,  
ze stratyfikacją ryzyka na podstawie skali  
CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.<sup>3,1181</sup> U pacjentów z AF z nad-  
czynnością tarczycy samoistna konwersja AF  
często występuje po osiągnięciu stanu eutyreo-  
zy.<sup>1182</sup> W nadczynności tarczycy obowiązkowe  
jest wycofanie amiodaronu. Przechwytowa-  
nie ablację AF należy wykonywać w stabilnych  
warunkach elektrolitycznych i metabolicznych  
i nie należy jej wykonywać podczas aktywnej  
nadczynności tarczycy.

### 11.11. Migotanie przedsionków i choroby gastroenterologiczne

Podczas gdy zmiany chorobowe przewodu po-  
karmowego mogą prowadzić do krwawień u pa-  
cjentów z AF stosujących leki przeciwzakrzepo-  
we, niektóre choroby żołądkowo-jelitowe, takie  
jak czynna choroba zapalna jelit, zwiększają ry-  
zyko AF i udaru.<sup>1183</sup> Krwawienie z przewodu po-  
karmowego jest dobrze znanym powikłaniem  
stosowania OAC. Ogólnie stosowanie NOAC  
wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawie-  
nia z przewodu pokarmowego,<sup>1184,1185</sup> ale u pa-  
cjentów leczonych apiksabanem lub dabigatranem  
w dawce 110 mg ryzyko jest podobne jak  
w przypadku warfaryny.<sup>419,421</sup> Miejsce krwawie-  
nia można zidentyfikować w >50% przypadków  
poważnych krwawień z przewodu pokarmowe-  
go.<sup>1186</sup> Po wyleczeniu źródła krwawienia należy  
wznović OAC, ponieważ strategia ta wiąże się  
ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia choroby  
zakrzepowo-zatorowej i zgonu.<sup>1187</sup>

Pacjenci leczeni dabigatranem mogą odczu-  
wać niestrawność (~11% w badaniu RE-LY, a 2%  
odstawiło lek z powodu objawów żołądkowo-  
jelitowych)<sup>419</sup>. Przyjmowanie dabigatranu po po-  
siłkach i/lub dodanie inhibitorów pompy proto-  
nowej łagodzi objawy.<sup>1188</sup>

Leczenie chorych na AF z chorobą wątroby jest  
trudne ze względu na zwiększone ryzyko krwa-  
wienia (związane ze zmniejszoną funkcją wy-  
dzielniczą wątroby w zaawansowanej chorobie  
wątroby, małopłytkowością i zmianami żyłako-  
wymi przewodu pokarmowego), a także ze wzglę-  
du na zwiększone ryzyko niedokrwienia)<sup>1189,1190</sup>.  
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby byli  
co do zasady wyłączeni z RCT,<sup>1191</sup> zwłaszcza ci  
z nieprawidłowymi wynikami testów krzepnie-  
cia, ponieważ tacy pacjenci mogą być bardziej  
narażeni na krwawienie w przypadku stosowa-  
nia VKA, być może mniej w przypadku NOAC.  
Pomimo niedostatku danych badania obserwa-  
cyjne nie dostarczają obaw dotyczących stoso-  
wania NOAC w zaawansowanej chorobie wątro-  
by.<sup>1192</sup> W niedawnym badaniu u pacjentów z AF  
z zwłóknieniem wątroby nie zaobserwowano  
zwiększenia częstości krwawień podczas sto-  
sowania NOAC w porównaniu z VKA.<sup>470</sup> Inne  
uspokajające dane dotyczące NOAC pochodzą  
z dużej ogólnokrajowej kohorty.<sup>472</sup> U wielu pa-  
cjentów leczenie NOAC mogło zostać rozpoczęte,  
gdy mieli oni nierozpoznane istotne uszkodze-  
nie wątroby, a u pacjentów z marskością wątro-  
by zmniejszenie ryzyka udaru niedokrwinnego  
mózgu może przewyższać ryzyko krwawienia.<sup>471</sup>  
NOAC są przeciwwskazane u pacjentów z za-  
burzeniami czynności wątroby klasy C w skali  
Childa, Turcotte’a i Pugh’a, a rywaroksaban nie  
jest zalecany u pacjentów z zaburzeniami kla-  
sy B lub C w tej skali.<sup>1193</sup>

### 11.12. Migotanie przedsionków i choroby hematologiczne

Niedokrwistość jest niezależnym czynnikiem  
prognostycznym poważnego krwawienia zwią-  
zanego z OAC.<sup>393,402</sup> W kohorcie populacyjnej pa-  
cjentów z AF niedokrwistość wiązała się z ryzy-  
kiem dużych krwawień i niższym TTR, podczas  
gdy stosowanie OAC u pacjentów z AF z umiar-  
kowaną lub ciężką niedokrwistością wiązało się  
z większą liczbą poważnych krwawień, ale bez  
zmniejszenia ryzyka zakrzepowo-zatorowego.<sup>1194</sup>  
Małopłytkowość wiąże się również ze zwięk-  
szonym ryzykiem krwawienia. Przed leczeniem  
przeciwwkrzepliwym i w jego trakcie należy oce-  
nić i skorygować, jeśli to możliwe, zarówno nie-  
dokrwistość, jak i małopłytkowość. Podejmowa-  
nie decyzji dotyczących stosowania OAC u pa-  
cjentów z liczbą płytek krwi <100/ml wymaga  
multidyscyplinarnego podejścia, w tym opinii  
hematologów, równoważenia ryzyka zakrzepo-  
wego i ryzyka krwawienia oraz uwzględnienia  
modyfikowalnych czynników ryzyka krwawie-  
nia. Niektóre leki chemioterapeutyczne mogą

zwiększać ryzyko wystąpienia AF (np. ibrutynib, melfalan, antracyklina)<sup>1195-1197</sup> lub upośledzać czynność płytek krwi, zwiększając w ten sposób ryzyko krwawienia (np. ibrutynib).<sup>1198,1199</sup>

### 11.13. Osoby starsze i z zespołem kruchości z migotaniem przedsionków

Częstość występowania AF zwiększa się stopniowo wraz z wiekiem,<sup>67,1200-1206</sup> a wiek jest niezależnym czynnikiem ryzyka niekorzystnych następstw AF.<sup>372,1200,1207,1208</sup> Osoby starsze rzadziej otrzymują OAC<sup>1209-1216</sup> pomimo wystarczających dowodów na poparcie stosowania OAC w tej populacji. Zespół kruchości, choroby współistniejące i zwiększone ryzyko upadków<sup>1217-1219</sup> nie przeważają nad korzyściami ze stosowania OAC, biorąc pod uwagę niewielkie bezwzględne ryzyko krwawienia u starszych pacjentów leczonych przeciwkrzepliwie.<sup>339,390,391,1220-1223</sup> Dowody z RCT,<sup>441,1224</sup> metaanaliz<sup>423,1225</sup> i dużych rejestrów<sup>339,433,1209,1226</sup> potwierdzają stosowanie OAC w tej grupie wiekowej. Leki przeciwplatekcyjne nie są ani skuteczniejsze, ani bezpieczniejsze niż warfaryna, a nawet mogą być szkodliwe,<sup>433</sup> podczas gdy NOAC wydają się mieć lepszy ogólny profil ryzyka i korzyści w porównaniu z warfaryną.<sup>423,433,441,1035,1225,1227-1236</sup> Zalecanie OAC w zredukowanych dawkach jest mniej skuteczne w zapobieganiu niepożądanym następstwom AF.<sup>1107,1211,1237,1238</sup>

Kontrola częstotliwości rytmu komór jest tradycyjnie preferowaną strategią, ale dowody wskazujące na wybór między kontrolą częstotliwości rytmu komór a kontrolą rytmu serca u osób starszych są niewystarczające.<sup>1239-1242</sup> Ograniczone dowody dotyczące innych metod leczenia AF przemawiają za stosowaniem wszystkich opcji kontroli częstotliwości rytmu komór i kontroli rytmu serca, w tym kardiowersji, wszczepiania kardiostymulatorów i przezcewnikowej ablacji AF bez dyskryminacji ze względu na wiek. Przezcewnikowa ablacja AF może być skuteczną i bezpieczną opcją u wybranych starszych osób ze wskaźnikami powodzenia porównywalnymi z młodszymi pacjentami<sup>1243-1255</sup> i dopuszczalną częstością powikłań.<sup>1243,1245-1247,1249-1260</sup> Niemniej w niektórych badaniach wiek był predyktorem powikłań po przezcewnikowej ablacji AF,<sup>1261-1263</sup> a badania z dłuższym okresem obserwacji sugerowały związane z wiekiem zwiększenie ryzyka nawrotu AF/AFL, zgonu i poważnych sercowych zdarzeń niepożądanych ocenianych w analizie wieloczynnikowej.<sup>1257</sup>

### 11.14. Pacjenci z zaburzeniami funkcji poznawczych/otępieniem

Dowody dotyczące skutecznej profilaktyki zaburzeń poznawczych w AF pochodzą głównie z badań obserwacyjnych, które sugerują, że OAC może odgrywać rolę ochronną u pacjentów z AF z czynnikami ryzyka udaru mózgu, nie tylko w zapobieganiu udarowi mózgu, ale także w zapobieganiu osłabieniu funkcji po-

zawczych.<sup>1264</sup> Dodatkową rolę wydaje się odgrywać jakość leczenia przeciwzakrzepowego VKA (czyli TTR): niski TTR i ponadterapeutyczne wartości INR wiązały się z większym ryzykiem otępienia.<sup>1265,1266</sup> Ograniczone dowody sugerują, że NOAC mogą przewyższać VKA w zapobieganiu zaburzeniom poznawczym w niektórych,<sup>1267,1268</sup> ale nie we wszystkich badaniach.<sup>1269</sup> Najnowsze dane obserwacyjne wskazują na ochronne działanie OAC nawet u pacjentów z AF z grupy małego ryzyka, którzy nie potrzebują OAC w zapobieganiu udarom mózgu.<sup>1270</sup> Szereg RCT, w których punktem końcowym są funkcje poznawcze, jest w toku i dostarczy więcej informacji na temat roli leczenia przeciwzakrzepowego (NOAC i VKA) w zapobieganiu zaburzeniom poznawczym w AF.<sup>86</sup>

Z drugiej strony zaburzenia funkcji poznawczych mogą wpływać na przestrzeganie zaleceń dotyczących terapii,<sup>1271,1272</sup> a w ten sposób na wyniki leczenia pacjentów z AF. Po przezcewnikowej ablacji AF ciche ogniska niedokrwienne w mózgu są wykrywane za pomocą MRI, chociaż w badaniu AXAFA-AFNET 5 nie obserwowano upośledzenia funkcji poznawczych, ale badanie to nie miało wystarczającej mocy.<sup>880</sup>

### 11.15. Migotanie przedsionków i wrodzone wady serca

Przeżywalność pacjentów z wrodzonymi wadami serca wzrosła w ostatnim czasie, ale brakuje solidnych danych dotyczących leczenia AF, a dostępne dowody pochodzą głównie z badań obserwacyjnych i/lub są ekstrapolowane z dużych badań klinicznych.

U pacjentów z AF (lub AFL, lub wewnątrzprzedsionkowym częstoskurczem nawrotnym) i wrodzoną wadą serca leczenie OAC jest zalecane u wszystkich pacjentów po wewnątrzsercowym zabiegu naprawczym, wrodzoną siniczą wadą serca, po paliatywnym zabiegu metodą Fontana lub z układową prawą komorą serca.<sup>1273</sup> U pacjentów z AF i innymi wrodzonymi chorobami serca należy przestrzegać ogólnych zasad stratyfikacji ryzyka dotyczących stosowania OAC w AF. Warto zauważyć, że NOAC są przeciwwskazane u pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca,<sup>1165</sup> podczas gdy wydają się bezpieczne u pacjentów z bioprotezą zastawkową.<sup>1274,1275</sup>

Leki kontrolujące częstotliwość rytmu komór, takie jak  $\beta$ -adrenolityki, werapamil, diltiazem i naparstnica, można stosować ostrożnie ze względu na ryzyko bradykardii i niedociśnienia. Skuteczne mogą być strategie kontroli rytmu serca (np. stosowanie amiodaronu). U pacjentów po zabiegach metodą Fontana bloker kanału sodowego hamują połowę arytmii przedsionkowych, ale należy zachować ostrożność ze względu na proarytmie. W przypadku planowanej kardiowersji można rozważyć zarówno 3-tygodniowe leczenie przeciwzakrzepowe, jak i TOE, ponieważ skrzepliny są częste

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Należy rozważyć doustne leczenie przeciwkrzepliwe u wszystkich dorosłych pacjentów po przebytej wewnątrzsercowej operacji naprawczej, z sinicą, po leczeniu paliatywnym z wytworzeniem krążenia typu Fontana, a także systemowej prawej komory, jeżeli w wywiadzie występuje AF, AFL lub nawrotny częstoskurcz wewnątrzpedsionkowy <sup>1273</sup> U pacjentów z AF i innymi wrodzonymi chorobami serca należy rozważyć leczenie przeciwkrzepliwe w przypadku obecności $\geq 1$ czynnika ryzyka udaru (poza płuca) <sup>1273</sup>	IIa	C
Należy rozważyć operacyjne leczenie AF u pacjentów: • którzy wymagają chirurgicznego zamknięcia ubytku przegrody międzyprzedsionkowej i mają w wywiadzie objawową arytmie przedsionków (ablację przedsionków należy rozważyć w czasie chirurgicznego zamknięcia ubytku) <sup>1280-1282</sup> • u pacjentów z objawowym AF i wskazaniem do naprawy wrodzonej wady serca należy rozważyć operację labiryntowania metodą Coxa; operację należy wykonywać w doświadczonych ośrodkach <sup>1280-1282</sup>	IIa	C
Można rozważyć ablację przezcewnikową tachyarytmii przedsionkowych związanych z wrodzoną wadą serca, jeżeli zabiegi wykonuje się w doświadczonych ośrodkach <sup>1283</sup>	IIb	C
U pacjentów z wrodzoną wadą serca przed kardiowersją można rozważyć wykonanie echokardiografii przezprętykowej łącznie z 3-tygodniowym leczeniem przeciwkrzepliwym <sup>1292,1293</sup>	IIb	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: AF – migotanie przedsionków, AFL – trzepotanie przedsionków

u pacjentów z wrodzonymi wadami serca i tachyarytmiami przedsionkowymi.<sup>1276,1277</sup>

U pacjentów z ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej zamknięcie przegrody międzyprzedsionkowej można rozważyć przed czwartą dekadą życia w celu zmniejszenia ryzyka AF lub AFL.<sup>1278</sup> Pacjenci z udarem mózgu, którzy przebyli zabieg zamknięcia drożnego otworu owalnego, mogą być obciążeni zwiększonym ryzykiem AF,<sup>1279</sup> ale u pacjentów z przetrwałym otworem owalnym i AF zamknięcie nie jest zalecane w celu zapobiegania udarowi; a decyzję o zastosowaniu OAC należy podejmować za pomocą konwencjonalnych narzędzi do oceny ryzyka udaru mózgu. U pacjentów z wywiadem AF należy rozważyć operację AF lub przezcewnikową ablację AF w momencie zamknięcia ubytku przegrody.<sup>1280-1282</sup> Przezcewnikowa ablacja AF w późnych zaburzeniach rytmu przedsionków jest prawdopodobnie skuteczna po chirurgicznym zamknięciu ubytku przegrody międzyprzedsionkowej.<sup>1283</sup>

#### 11.16. Migotanie przedsionków w dziedzicznych kardiomiopatiach i pierwotnych zespołach arytmicznych

Większą zapadalność i rozpowszechnienie AF opisano u pacjentów z dziedzicznymi kardiomiopatiami i pierwotnymi zespołami arytmicznymi.<sup>1284-1318</sup> Czasami AF jest jedyną klinicznie jawną cechą,<sup>1319-1323</sup> często wiąże się z niekorzystnymi incydentami klinicznymi<sup>1292,1299,1301,1307,1308,1310,1324-1329</sup> i ma poważne konsekwencje:

- Stosowanie AAD może być trudne. We wrodzonym zespole długiego QT wiele leków jest przeciwwskazanych ze względu na zwiększo-

ne ryzyko wydłużenia odstępu QT i *torsade de pointes* (<http://www.crediblemeds.org/>); w zespole Brugadów leki klasy I są przeciwwskazane (<http://www.bugadadrugs.org/>). Ze względu na długotrwałe działania niepożądane przewlekłe stosowanie amiodaronu jest problematyczne u tych zazwyczaj młodych osób.

- U pacjentów z wszczepionym kardiowererem-defibrylatorem AF jest częstą przyczyną nieadekwatnych wyładowań.<sup>1307,1311,1330-1333</sup> Zaprogramowanie pojedynczej strefy migotania komór z szybką częstością komór  $\geq 210$ –220 uderzeń/min z długim czasem detekcji jest bezpieczne<sup>1295,1296,1334</sup> i zaleca się je u pacjentów bez udokumentowanego wolnego monomorficznego częstoskurczu komorowego. Wszczepienie elektrody przedsionkowej można rozważyć w przypadku istotnej bradykardii podczas leczenia  $\beta$ -adrenolitykami.

W TABELI UZUPEŁNIAJĄCEJ 14 podsumowano główne cechy kliniczne AF u pacjentów z dziedzicznymi chorobami serca.

Pacjenci z zespołem Wolffa, Parkinsona i White'a i AF są narażeni na duże częstotliwości rytmu komór wynikające z szybkiego przewodzenia aktywności elektrycznej przedsionków do komór drogą dodatkową oraz zwiększone ryzyko migotania komór i nagłej śmierci sercowej.<sup>1335,1336</sup> Kardiowersja elektryczna powinna być łatwo dostępna dla pacjentów z zaburzeniami hemodynamicznymi i AF z preeksytacją; należy unikać leków modulujących węzeł przedsionkowo-komorowy (np. werapamil,  $\beta$ -adrenolityki, digoksyna).<sup>1337,1338</sup> Można podjąć próbę kardiowersji farmakologicznej z użyciem ibutyliidu,<sup>1339</sup> natomiast AAD kla-

## Zalecenia dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków w ciąży

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Postępowanie nagłe		
Natychmiastową kardiwersję <sup>c</sup> elektryczną zaleca się w przypadku niestabilności hemodynamicznej lub AF z preekscytacją <sup>1350,1351,1354</sup>	I	C
U kobiet w ciąży z HCM należy rozważyć kardiwersję <sup>c</sup> przetrwałego AF <sup>882</sup>	IIa	C
Można rozważyć zastosowanie ibutilidu lub flekainidu <i>i.v.</i> do przerywania AF u stabilnych pacjentek bez choroby strukturalnej serca <sup>1355</sup>	IIb	C
Leczenie długoterminowe (leczenie doustne)		
U pacjentek z AF zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe heparyną lub VKA w zależności od okresu ciąży <sup>1349</sup>	I	C
Do kontroli częstotliwości rytmu komór w AF zaleca się stosowanie selektywnych $\beta$ -adrenolityków <sup>d</sup>	I	C
Należy rozważyć zastosowanie flekainidu <sup>e</sup> , propafenonu <sup>e</sup> lub sotalolu <sup>f</sup> w zapobieganiu AF, jeśli leki blokujące węzeł przedsionkowo-komorowy <sup>f</sup> są nieskuteczne	IIa	C
Należy rozważyć zastosowanie digoksyny <sup>g</sup> lub werapamilu <sup>g</sup> w kontroli częstotliwości rytmu komór, jeżeli $\beta$ -adrenolityki są nieskuteczne	IIa	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c Kardiwersję AF należy zasadniczo poprzedzić leczeniem przeciwkrzepliwym.

d Atenolol był związany z wyższą częstością występowania opóźnienia wzrostu płodu i nie jest zalecany.<sup>1356</sup>

e Flekainid i propafenon należy łączyć z lekami blokującymi węzeł przedsionkowo-komorowy, ale trzeba wykluczyć strukturalną chorobę serca, upośledzenie czynności LV i blok odnogi pęczka Hisa.

f Leki klasy III nie powinny być stosowane w przypadku wydłużenia odstępu QTc.

g Leki blokujące węzeł przedsionkowo-komorowy nie powinny być stosowane u pacjentów z preekscytacją w spoczynkowym EKG lub AF z preekscytacją.

Należy zauważyć, że poprzednie kategorie leków od A do X, będące systemem klasyfikacji służącym do poradnictwa dla kobiet w ciąży wymagających farmakoterapii, zostały zastąpione w czerwcu 2015 r. przez US FDA systemem Pregnancy and Lactation Labelling Rule, który zawiera opisowe podsumowanie ryzyka i szczegółowe informacje na temat danych pochodzących z badań na zwierzętach i danych klinicznych.

Skróty: AF – migotanie przedsionków, EKG – elektrokardiogram, US FDA – United States Food and Drug Administration, *i.v.* – dożylny, LV – lewa komora, HCM – kardiomiopatia przerostowa, QTc – skorygowany odstęp QT, VKA – antagonisty witaminy K

sy Ic (prokainamid, propafenon, flekainid) należy stosować ostrożnie ze względu na ich wpływ na węzeł przedsionkowo-komorowy.<sup>1340-1343</sup> Amiodaron może nie być bezpieczny w przypadku AF z preekscytacją, ponieważ może nasilać przewodzenie w szlaku dodatkowym.<sup>1343</sup>

### 11.17. Migotanie przedsionków podczas ciąży

AF jest jedną z najczęstszych arytmii w czasie ciąży,<sup>1344</sup> zwłaszcza u kobiet z wrodzonymi wadami serca<sup>1345,1346</sup> oraz u starszych ciężarnych<sup>1344,1347,1348</sup> i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu.<sup>1344</sup> Szybkie przewodzenie przedsionkowo-komorowe może mieć poważne konsekwencje hemodynamiczne dla kobiety ciężarnej i płodu.

Ciąża wiąże się ze stanem nadkrzepliwości i zwiększonym ryzykiem zakrzepowatości. Ze względu na brak specyficznych danych należy stosować te same zasady oceny ryzyka udaru mózgu, co w przypadku kobiet niebędących w ciąży.<sup>1349</sup> Szczegółowe zalecenia praktyczne dotyczące doustnych i pozajelitowych schematów leczenia przeciwzakrzepowego w zależności od trymestru ciąży, takie jak

stosowanie małej i dużej dawki VKA w II i III trymestrze, czas zmiany heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH) na heparynę niefrakcjonowaną (UFH) i kontrola efektów terapeutycznych przedstawiono w ostatnich wytycznych ESC dotyczących postępowania podczas ciąży.<sup>1349</sup> W przypadku istotnego klinicznie zwężenia zastawki mitralnej konieczna jest natychmiastowa terapia przeciwkrzepliwa, z zastosowaniem LMWH w dawkach terapeutycznych w I i III trymestrze oraz VKA z typowymi wartościami docelowymi INR lub LMWH w II trymestrze. Stosowanie NOAC w czasie ciąży jest zabronione. U większości kobiet należy zalecić poród drogami natury, ale jest on przeciwwskazany, gdy kobieta ciężarna stosuje VKA, ze względu na ryzyko ICH u płodu.<sup>1349</sup>

W celu doraźnej kontroli częstotliwości rytmu komór zaleca się dożylnie stosowanie  $\beta$ -adrenolityków.  $\beta$ -1 selektywne adrenolityki (np. metoprolol i bisoprolol) są na ogół bezpieczne i zalecane jako leki pierwszego wyboru.<sup>1349</sup> Jeżeli  $\beta$ -adrenolityki zawiodą, w celu kontroli częstotliwości rytmu komór należy rozważyć digoksynę i werapamil.

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się informowanie sportowców wyczynowych o tym, że długotrwałe intensywne uprawianie sportu może sprzyjać AF, natomiast umiarkowana aktywność fizyczna jest zalecana w celu zapobiegania AF. <sup>35,38,1020,1360,1366-1368</sup>	I	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: AF – migotanie przedsionków

Kontrolę rytmu serca należy uznać za preferowaną strategię podczas ciąży. Kardiowersja elektryczna jest zalecana w przypadku niestabilności hemodynamicznej lub dużego ryzyka dla kobiety ciężarnej lub płodu. Można ją wykonać bezpiecznie bez zakłócania płodowego przepływu krwi,<sup>1350</sup> a wynikające z tego ryzyko wystąpienia arytmii płodu lub porodu przedwczesnego jest małe.<sup>1351,1352</sup> Po kardiowersji należy rutynowo kontrolować częstość akcji serca płodu.<sup>1353</sup> Kardiowersję należy zasadniczo poprzedzić leczeniem przeciwrzępliwym (ROZDZIAŁ 10.2.2.6).<sup>1349</sup> W celu przerwania AF u stabilnych hemodynamicznie pacjentów bez strukturalnej choroby serca można rozważyć dożylne podanie ibutyliidu lub flekainidu, ale doświadczenia są ograniczone.<sup>1354,1355</sup> Należy rozważyć flekainid, propafenon lub sotalol w zapobieganiu AF, jeśli zawiodą leki blokujące węzeł przedsionkowo-komorowy. Przepcewnikowa ablacja AF nie odgrywa żadnej roli podczas ciąży.

#### 11.18. Migotanie przedsionków u sportowców wyczynowych

Umiarkowana aktywność fizyczna poprawia zdrowie sercowo-naczyniowe i zapobiega AF, natomiast intensywna aktywność sportowa zwiększa ryzyko AF.<sup>35,1357</sup> Sportowcy wyczynowi są obciążeni ~5-krotnie większym ryzykiem wystąpienia AF w ciągu całego życia w porównaniu z osobami prowadzącymi siedzący tryb życia, pomimo mniejszej częstości występowania konwencjonalnych czynników ryzyka AF.<sup>35,1020</sup> Czynniki ryzyka AF u sportowców wyczynowych obejmują płeć męską, wiek średni, sporty wytrzymałościowe, wysoki wzrost i całkowitą dawkę ćwiczeń w życiu przekraczającą 1500–2000 h.<sup>1020,1358-1361</sup> Sporty wytrzymałościowe, takie jak bieganie, jazda na rowerze i narciarstwo biegowe,<sup>35,1362</sup> niosą ze sobą największe ryzyko.

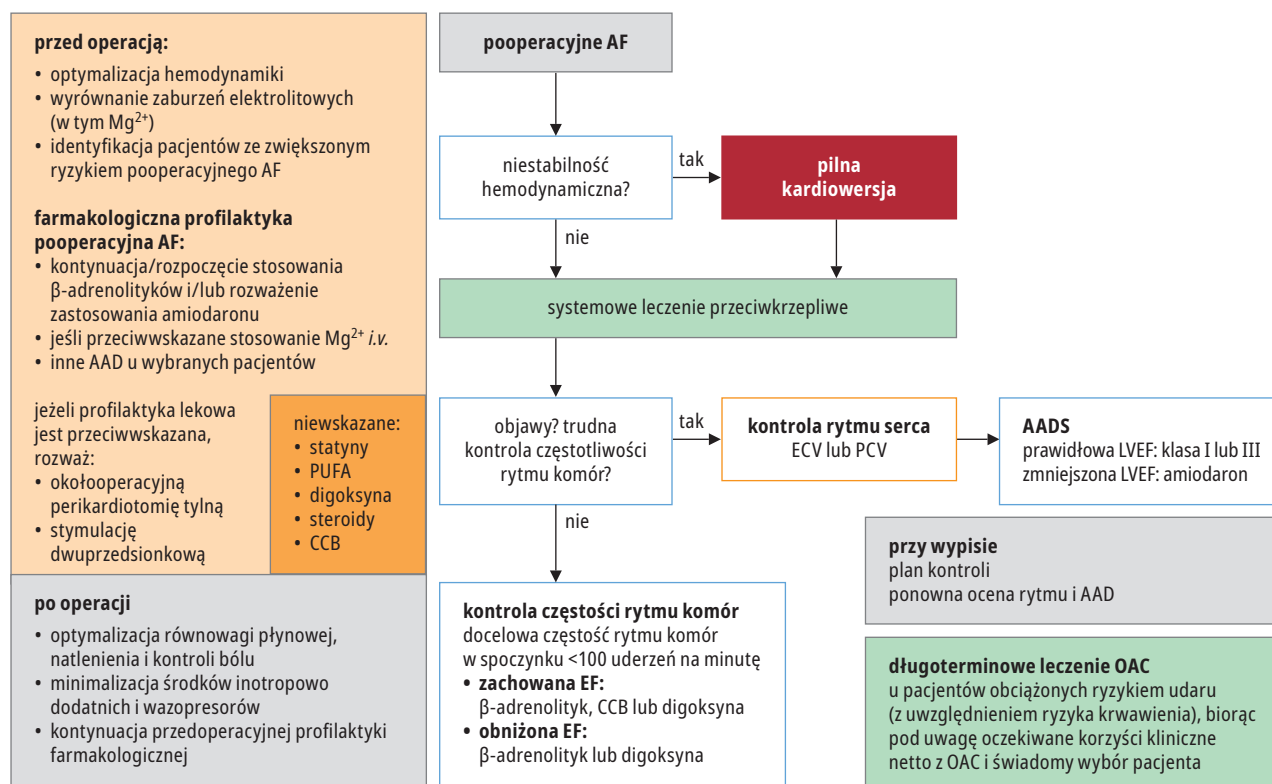
Przy braku RCT zalecenia dotyczące leczenia AF u sportowców wyczynowych opierają się w dużej mierze na dowodach dotyczących osób nieuprawiających sportu, danych obserwacyjnych i konsensusie ekspertów.<sup>143</sup> Potrzeba leczenia przeciwrzępliwego zależy od klinicznych czynników ryzyka. Pacjenci stosujący OAC powinni unikać uprawiania sportów kontaktowych lub sportów ze zwiększoną tendencją do urazów. Ponieważ u sportowców bradykardia zatokowa i pauzy zatokowe występują z dużą częstością,

leczenie farmakologiczne jest często przeciwskazane lub źle tolerowane.<sup>1021,1363</sup> Digoksyna i werapamil są często nieskuteczne w kontrolowaniu częstotliwości rytmu komór podczas wysiłkowego AF, podczas gdy  $\beta$ -adrenolityki mogą nie być dobrze tolerowane lub czasami są zabronione. Stosowano strategię „tabletki w kieszeni”, ale po przyjęciu flekainidu lub propafenonu należy unikać aktywności fizycznej aż do czasu ustąpienia AF i upływu 2 okresów półtrwania leku.<sup>586</sup> Przepcewnikowa ablacja AF jest często preferowana przez sportowców wyczynowych i w małych badaniach wykazano, że jest podobnie skuteczna zarówno w populacji sportowców, jak i u osób nieuprawiających sportu.<sup>1364,1365</sup>

#### 11.19. Migotanie przedsionków po zabiegach operacyjnych

Okołooperacyjne AF odnosi się do takiego AF, które rozpoczęło się podczas trwającej interwencji. Ma ono największe znaczenie w przypadku pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym. Chociaż opisano wiele strategii zmniejszania częstości okołooperacyjnego AF przy użyciu leczenia farmakologicznego przed zabiegiem lub w trakcie zabiegu, nie ma dowodów pochodzących z dużych RCT. Amiodaron jest najczęściej stosowanym lekiem w profilaktyce okołooperacyjnego AF.<sup>1369</sup>

Pooperacyjne AF, definiowane jako nowo rozpoznane AF w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, jest istotnym klinicznie problemem.<sup>1370,1371</sup> Występującym u 20–50% pacjentów po operacji kardiochirurgicznej,<sup>1372,1373</sup> 10–30% pacjentów po niekardiochirurgicznych operacjach klatki piersiowej<sup>1374</sup> i 5–10% po operacjach naczyniowych lub dużych operacjach jelita grubego<sup>1375</sup> ze szczytem zachorowań między 2. a 4. dniem po operacji.<sup>1376</sup> Okres okołooperacyjny może modulować i wpływać na czynniki wyzwalające AF i istniejące wcześniej przedsionkowe podłoże arytmii, zwiększając podatność przedsionków na wystąpienie AF. W wielu epizodach pooperacyjnego AF rytm zatokowy powraca samoistnie, a niektóre epizody AF są bezobjawowe. Pooperacyjne AF wiąże się z 4–5-krotnie większym ryzykiem nawrotu AF w ciągu następnych 5 lat.<sup>1377,1378</sup> Wykazano również, że pooperacyjne AF jest czynnikiem ryzyka udaru mózgu, zawału serca i zgonu w porównaniu z pacjentami, u których po operacji nie wystąpiło AF.<sup>1379,1380</sup>



**RYCINA 23.** Postępowanie w pooperacyjnym AF

Skróty: AAD – lek antyarytmiczny, CCB – antagonisty wapnia, ECV – kardiowersja elektryczna, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory,  $Mg^{2+}$  – magnez, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy / doustne leczenie przeciwkrzepliwe, PCV – kardiowersja farmakologiczna, PUFA – wielonienasycone kwasy tłuszczowe

Inne niekorzystne konsekwencje pooperacyjnego AF obejmują niestabilność hemodynamiczną, przedłużony pobyt w szpitalu, infekcje, powikłania nerkowe, krwawienie, zwiększoną liczbę zgonów wewnątrzszpitalnych i większe koszty opieki zdrowotnej.<sup>1371,1381,1382</sup> Postępowanie w pooperacyjnym AF przedstawiono na RYCINIE 23.

#### 11.19.1. Zapobieganie migotaniu przedsionków po zabiegach operacyjnych

Przedoperacyjne stosowanie  $\beta$ -adrenolityków (propranolol, karwedilol + N-acetylocysteina) w zabiegach kardiologicznych i niekardiologicznych wiąże się ze zmniejszoną częstością występowania pooperacyjnego AF,<sup>1383-1386</sup> ale nie poważnych zdarzeń niepożądanych, takich jak zgon, udar mózgu lub ostre uszkodzenie nerek.<sup>1387</sup> Warto zauważyć, że w przypadku operacji niekardiologicznych stosowanie metoprololu w okresie okołoperacyjnym wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu w dużym RCT.<sup>1388</sup> W metaanalizie amiodaron (doustnie lub dożylnie) i  $\beta$ -adrenolityki były również skuteczne w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia pooperacyjnego AF,<sup>1389</sup> a ich połączenie było lepsze niż same  $\beta$ -adrenolityki.<sup>1390</sup> Mniejsze skumulowane dawki amiodaronu (<3000 mg) mogą być skuteczne i powodować mniej zdarzeń niepożądanych.<sup>1391-1393</sup> Dane dotyczące innych interwencji, takich jak stosowanie statyn,<sup>974,1394</sup>

magnezu,<sup>1395</sup> sotalolu,<sup>1385</sup> kolchicyny,<sup>1396</sup> wykonanie tylnej perikardiotomii,<sup>1397,1398</sup> stymulacja (dwu)przedsionkowa<sup>1385</sup> i kortykosteroidy,<sup>1399</sup> nie są mocne. Dwa duże RCT nie wykazały istotnego wpływu podania steroidów dożylnie na częstość występowania pooperacyjnego AF po operacjach sercowych,<sup>1400,1401</sup> a rola kolchicyny w profilaktyce pooperacyjnego AF jest obecnie badana (COP-AF [Colchicine For The Prevention Of Perioperative Atrial Fibrillation In Patients Undergoing Thoracic Surgery]; NCT03 310 125).

#### 11.19.2. Zapobieganie incydentom zakrzepowo-zatorowym

W dużej metaanalizie wykazano, że pacjenci z pooperacyjnym AF byli obciążeni o 62% większym ryzykiem wczesnego udaru mózgu i o 37% większym ryzykiem udaru mózgu w obserwacji odległej w porównaniu z osobami bez pooperacyjnego AF (częstość udarów mózgu  $\geq 1$  roku wynosiła odpowiednio 2,4% i 0,4%). Stwierdzono także o 44% większe prawdopodobieństwo wczesnego zgonu i o 37% większe ryzyko śmiertelności w obserwacji odległej. Ryzyko udaru mózgu w obserwacji odległej było istotnie większe w przypadku pozasercowego niż sercowego pooperacyjnego AF (HR 2,00; 95% CI 1,70–2,35 dla niekardiologicznego vs HR 1,20; 95% CI 1,07–1,34 dla sercowego AF pooperacyjnego; p dla różnicy w podgrupach <0,0001).<sup>1379</sup>

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
W celu zapobiegania pooperacyjnemu AF po operacjach kardiologicznych zaleca się podawanie amiodaronu lub $\beta$ -adrenolityków w okresie okołopooperacyjnym <sup>1390,1492</sup>	I	A
Należy rozważyć długotrwałe OAC w celu zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów z ryzykiem udaru mózgu z pooperacyjnym AF po operacji niekardiologicznej, biorąc pod uwagę przewidywane korzyści kliniczne netto wynikające z OAC i świadomy wybór pacjenta <sup>1404,1405,1408,1409</sup>	IIa	B
Można rozważyć długotrwałe OAC w celu zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów z ryzykiem udaru mózgu z pooperacyjnym AF po operacji kardiologicznej, biorąc pod uwagę przewidywane korzyści kliniczne netto wynikające z OAC i świadomy wybór pacjenta <sup>1404,1405,1408,1409</sup>	IIb	B
Nie należy rutynowo stosować $\beta$ -adrenolityków w profilaktyce pooperacyjnego AF u pacjentów poddawanych operacjom niekardiologicznym <sup>1410</sup>	III	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: AF – migotanie przedsionków, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy / doustne leczenie przeciwkrzepliwe

Niemniej dowody dotyczące skuteczności OAC u pacjentów z pooperacyjnym AF nie są bardzo solidne.<sup>1382,1402-1407</sup> Dane obserwacyjne<sup>1408</sup> sugerują, że chociaż pooperacyjne AF związane z pomostowaniem tętnic wieńcowych może nie odpowiadać nieoperacyjnemu AF pod względem długoterminowego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, stosowanie OAC podczas obserwacji wiązało się ze znacznie mniejszym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych, zarówno w pooperacyjnym AF, jak i nieoperacyjnym AF w porównaniu z brakiem OAC.<sup>1408</sup> Donoszono, że pooperacyjne AF występujące po operacjach niekardiologicznych wiązało się z podobnym długoterminowym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym jak nieoperacyjne AF, a leczenie OAC wiązało się z porównywalnie mniejszym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych i śmiertelności całkowitej w obu grupach.<sup>1409</sup> Trwające RCT w sercowych (PACES [Anticoagulation for New-Onset Post-Operative Atrial Fibrillation After CABG]; NCT04045665) i pozasercowych (ASPIRE-AF; NCT03968393) zabiegach chirurgicznych odpowiedzą na pytania dotyczące optymalnego długoterminowego stosowania OAC u pacjentów z pooperacyjnym AF.

U niestabilnych hemodynamicznie pacjentów z pooperacyjnym AF wskazana jest ratunkowa kardiowersja elektryczna (lub podanie dożylnie amiodaronu<sup>1385</sup> lub wernakalantu,<sup>583</sup> jeśli jest to zgodne z sytuacją kliniczną). W niedawnym RCT obejmującym pooperacyjnych pacjentów z AF po operacji sercowej ani strategia kontroli częstotliwości rytmu komór, ani strategia kontroli rytmu serca nie wykazały przewagi klinicznej netto nad sobą.<sup>1373</sup> W związku z tym decyzje dotyczące wyboru strategii leczenia (kontrola częstotliwości rytmu komór czy kontrola rytmu serca) należy podejmować na podstawie objawów, a w przypadku planowej kardiowersji należy przestrzegać zasad leczenia przeciwzakrzepowego w okresie około kardiowersji przedstawionych w ROZDZIALE 10.2.

## 12. Zapobieganie migotaniu przedsionków

### 12.1. Profilaktyka pierwotna migotania przedsionków

Profilaktyka pierwotna AF polega na wdrożeniu środków zapobiegawczych u pacjentów z grupy ryzyka, ale bez wcześniej udokumentowanego AF. Strategia ta polega na identyfikacji i kontroli czynników ryzyka i chorób współistniejących predysponujących do AF przed rozwojem przebudowy przedsionków i włóknieniem.<sup>964,1411</sup> Terapia wspomagająca odnosi się do stosowania leków innych niż AAD, które modyfikują podłoże przedsionkowe lub specyficzne mechanizmy AF, aby zapobiec wystąpieniu lub nawrotowi arytmii. Głównymi celami terapii wspomagającej są zmiany strukturalne w przedsionkach (np. zwłóknienie, przerost, stan zapalny, stres oksydacyjny), ale ewidentny jest również wpływ na przedsionkowe kanały jonowe, połączenia szczelinowe i gospodarkę wapniową.<sup>964</sup>

Odpowiednie postępowanie w nadciśnieniu tętniczym i HF może zapobiegać AF poprzez zmniejszenie rozciągnięcia przedsionków, ale zahamowanie układu renina–angiotensyna–aldosteron może odgrywać dodatkową rolę ochronną poprzez hamowanie elektrycznej i strukturalnej przebudowy serca.<sup>964,1411,1412</sup> Duże RCT i metaanalizy przyniosły niejednoznaczne wyniki, zarówno na korzyść stosowania statyn,<sup>1413,1416</sup> jak i przeciwko<sup>1417-1421</sup> w pierwotnej prewencji AF. Odnotowano również kontrowersyjne wyniki dotyczące wpływu spożywania olejów rybnych w prewencji pierwotnej AF.<sup>1422</sup>

Informacje dotyczące pierwotnej profilaktyki pooperacyjnego AF po zabiegach kardiologicznych i niekardiologicznych opisano w ROZDZIALE 11.19.

### 12.2. Profilaktyka wtórna migotania przedsionków

Informacje na temat wtórnej profilaktyki AF znajdują się w ROZDZIALE 11.3 i w ROZDZIALE 12 w SUPLEMENCIE.

## Zalecenia dotyczące różnic płciowych w migotaniu przedsionków

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się, aby kobietom i mężczyznom z AF w równym stopniu oferowano ocenę diagnostyczną i leczenie zapobiegające udarom mózgu i innym powikłaniom związanym z AF <sup>1423,1433</sup>	I	A
Kobietom z objawowym napadowym lub przetrwałym AF należy zapewnić szybki dostęp do terapii kontrolujących rytm serca, w tym do przeciekowej ablacji AF, jeśli jest to uzasadnione ze względów medycznych <sup>1448,1451</sup>	IIa	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: AF – migotanie przedsionków

### 13. Różnice w migotaniu przedsionków związane z płcią

Kobiety są na ogół niedostatecznie reprezentowane w RCT, w tym w badaniach nad AF. Różnice związane z płcią w epidemiologii, patofizjologii, obrazie klinicznym i rokowaniu AF, które są konsekwentnie zgłaszane,<sup>19,107,124,1423,1424</sup> mogą wpływać na skuteczność leczenia AF, dlatego należy je rozważyć w ramach zindywidualizowanego, zorientowanego na pacjenta podejścia do leczenia AF w praktyce klinicznej.<sup>1425</sup> Zrozumienie podstawowych mechanizmów patofizjologicznych i biologii może pomóc w udoskonaleniu spersonalizowanych metod leczenia. Zaleca się odpowiednią reprezentację kobiet w przyszłych badaniach nad AF, a także identyfikację i usunięcie określonych dla płci barier utrudniających wdrożenie zalecanego w wytycznych leczenia AF.

Kobiety, u których występuje AF, są starsze, częściej mają nadciśnienie tętnicze, VHD i HFpEF, a także rzadziej występuje u nich CAD w porównaniu z mężczyznami. Kobiety z AF częściej mają objawy niż mężczyźni z AF i są one bardziej nasilone.<sup>1423,1426</sup>

Płeć żeńska jest modyfikatorem ryzyka udaru mózgu, który zwiększa ryzyko udaru mózgu związanego z AF w obecności innych czynników ryzyka udaru.<sup>353</sup> U kobiety z AF udary mózgu mają większe nasilenie i częściej powodują trwałą niepełnosprawność niż u mężczyzn z AF.<sup>1427</sup> Leczenie przeciwkrzepliwe warfaryną może być słabiej kontrolowane u kobiet, a rezydualne ryzyko udaru mózgu jest u nich większe nawet przy dobrze kontrolowanych VKA.<sup>1428</sup> Skuteczność i bezpieczeństwo NOAC w przełomowych RCT były spójne u obu płci, ale kobiety były w nich w znacznym stopniu niedostatecznie reprezentowane.<sup>423</sup>

U kobiet z AF stosowanie AAD w kontroli rytmu serca wiąże się ze znacznie większym odsetkiem zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (np. nabytego zespołu długiego odstępu QT w przypadku AAD klasy Ia lub III)<sup>1429,1430</sup> lub choroby węzła zatokowego/bradyarytmii wymagającej wszczepienia kardiostymulatora<sup>19</sup> w porównaniu z pacjentami płci męskiej.

Kobiety z AF są rzadziej poddawane kardiowersji elektrycznej<sup>1426</sup> i są kierowane na przeciekową ablację AF później niż mężczyźni, co prawdopodobnie odzwierciedla występowanie wśród kobiet AF w późniejszym okresie życia.<sup>107,1431,1432</sup> Wyniki PVI mogą być mniej korzystne u kobiet,<sup>1431,1432</sup> z większym odsetkiem powikłań związanych z zabiegiem.<sup>1431</sup> Kobiety są częściej poddawane ablacji węzła przedsionkowo-komorowego z powodu AF niż mężczyźni.<sup>124</sup> Brakuje określonych dla kobiet z AF danych dotyczących kontroli ryzyka sercowo-naczyniowego. Zasady przedstawione w ROZDZIALE 11.3 dotyczą także kobiet z AF.

### 14. Wdrożenie wytycznych dotyczących migotania przedsionków

Opieka zgodna z wytycznymi (tj. wdrażanie wytycznych dotyczących postępowania u poszczególnych pacjentów z AF) ma na celu poprawę wyników leczenia i zmniejszenie kosztów opieki zdrowotnej,<sup>1238,1434,1435</sup> ale przestrzeganie wytycznych na całym świecie jest niewystarczające.<sup>124,1436-1439,1440,1441</sup> Donoszono, że przyjęcie NOAC jako terapii pierwszego wyboru wiąże się z coraz częstszym zgodnym z zaleceniami zapobieganiem udarom mózgu.<sup>1442,1443</sup> Niestosowanie się do wytycznych jest wieloczynnikowe<sup>1215,1444,1445</sup> i obejmuje czynniki związane z lekarzem/personalem medycznym i czynniki powiązane z systemem opieki zdrowotnej.<sup>1446</sup> Zintegrowane leczenie AF może ułatwić przestrzeganie wytycznych. Różne interwencje edukacyjne<sup>280,284,290,1447,1448</sup> oparte na zaleceniach zawartych w wytycznych<sup>284</sup> i dostosowane do wypełnienia określonych luk w wiedzy wśród pracowników służby zdrowia i/lub pacjentów z AF<sup>1446</sup> mogą ułatwić wdrożenie opartego na wytycznych leczenia AF w celu poprawy wyników leczenia pacjentów.<sup>277,1449-1452</sup> Potrzebne są dalsze badania w celu określenia opłacalnych rodzajów interwencji, które skuteczniej poprawiłyby wyniki kliniczne pacjentów, przestrzeganie zaleceń lekarskich i QoL.

### 15. Wskaźniki jakości i wskaźniki skuteczności klinicznej w leczeniu migotania przedsionków

Wymierna jakość usług została uznana za kluczowy warunek optymalnego leczenia AF i jest obowiązkowym krokiem w kierunku opieki zdrowotnej opartej na standardach. Zestawy wskaźników jakości i wydajności powinny dostarczyć lekarzom i instytucjom narzędzi do pomiaru jakości opieki (np. przestrzeganie zaleceń klasy I przy wypisie/zakończeniu wizyty, powikłania po zabiegach, czas dostępu/listy oczekujących) oraz identyfikacji możliwości poprawy. Powinny uwzględniać ważne aspekty jakości opieki, w tym strukturę, proces, pomiary wyników i koncentrację na pacjencie, podczas gdy obciążenie sprawozdawczością szpitali, praktyk i lekarzy powinno zostać ograniczone do minimum.<sup>658,1453-1455</sup>

**TABELA 22. Podsumowanie wskaźników jakości w diagnostyce i leczeniu migotania przedsionków**

<b>Dziedzina: ocena pacjenta (wyjściowo i w czasie obserwacji)</b>
Główny wskaźnik jakości: ocena ryzyka zatorowości kardiogennej za pomocą skali CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC
Główny wskaźnik jakości: ocena ryzyka krwawienia przy użyciu zatwierdzonej metody, takiej jak skala HAS-BLED
<i>Licznik:</i> liczba pacjentów z AF, dla których udokumentowano przeprowadzenie odpowiedniej oceny w chwili diagnozy i podczas każdej wizyty kontrolnej
<i>Mianownik:</i> liczba pacjentów z AF
<b>Dziedzina: leczenie przeciwkrzepliwe</b>
Główny wskaźnik jakości: niewłaściwe przepisywanie leków przeciwkrzepliwych pacjentom z wynikiem CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC równym 0 dla mężczyzn i 1 dla kobiet
<i>Licznik:</i> liczba pacjentów z AF z wynikiem CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC równym 0 dla mężczyzn i 1 dla kobiet, którym nieprawidłowo zalecono leki przeciwkrzepliwe
<i>Mianownik:</i> liczba pacjentów z AF z wynikiem CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC równym 0 dla mężczyzn i 1 dla kobiet, którzy nie mają innych wskazań do leczenia przeciwkrzepliwego
Główny wskaźnik jakości: odsetek pacjentów z wynikiem CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC $\geq 1$ dla mężczyzn i $\geq 2$ dla kobiet, którym przepisano leki przeciwkrzepliwe
<i>Licznik:</i> liczba pacjentów z AF z wynikiem CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC $\geq 1$ dla mężczyzn i $\geq 2$ dla kobiet, którym przepisano leki przeciwkrzepliwe
<i>Mianownik:</i> liczba pacjentów z AF z wynikiem CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC $\geq 1$ dla mężczyzn i $\geq 2$ dla kobiet kwalifikujących się do leczenia przeciwkrzepliwego, u których nie stwierdza się przeciwwskazań i które nie odmówiły leczenia
<b>Dziedzina: kontrola częstotliwości rytmu komór</b>
Główny wskaźnik jakości: niewłaściwe przepisanie AAD <sup>a</sup> pacjentom z utrwalonym AF (tj. takim, u których nie planuje się próby przywrócenia rytmu zatokowego)
<i>Licznik:</i> liczba pacjentów z trwałym AF, którym przepisano $\geq 1$ AAD <sup>a</sup> w celu kontroli rytmu serca
<i>Mianownik:</i> liczba pacjentów z utrwalonym AF
<b>Dziedzina: kontrola rytmu serca</b>
Główny wskaźnik jakości: niewłaściwe przepisywanie AAD klasy IC pacjentom ze strukturalną chorobą serca
<i>Licznik:</i> liczba pacjentów z AF ze strukturalną chorobą serca, którym nieprawidłowo zalecono AAD klasy IC
<i>Mianownik:</i> liczba pacjentów z AF ze strukturalną chorobą serca
Główny wskaźnik jakości: odsetek pacjentów z objawowym napadowym lub przetrwałym AF, którym zaproponowano przezcewnikową ablację AF, u których jeden lek antyarytmiczny klasy I lub III był nieskuteczny lub którzy nie tolerują takiego leczenia
<i>Licznik:</i> liczba pacjentów z napadowym lub przetrwałym AF, którym zaproponowano przezcewnikową ablację AF, u których jeden lek antyarytmiczny klasy I lub III był nieskuteczny lub którzy nie tolerują takiego leczenia
<i>Mianownik:</i> liczba pacjentów z napadowym lub przetrwałym AF bez przeciwwskazań do ablacji przezcewnikowej (oraz bez osób, które odmówiły), u których występują objawy lub którzy nie tolerują $\geq 1$ leku antyarytmicznego klasy I lub III
<b>Dziedzina: kontrola czynników ryzyka</b>
Główny wskaźnik jakości: odsetek pacjentów, u których zidentyfikowano modyfikowalne czynniki ryzyka
<i>Licznik:</i> liczba pacjentów z AF, u których zidentyfikowano modyfikowalne czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, otyłość, OSA, nadmierne spożycie alkoholu, brak ruchu, słaba kontrola glikemii i palenie tytoniu)
<i>Mianownik:</i> liczba pacjentów z AF
<b>Dziedzina: skuteczność leczenia</b>
Główny wskaźnik jakości: udar niedokrwienny mózgu lub TIA
Główny wskaźnik jakości: zagrażające życiu lub poważne krwawienia <sup>b</sup>
<i>Licznik:</i> liczba pacjentów z AF, u których udokumentowano incydent niedokrwienia lub krwawienia
<i>Mianownik:</i> odpowiednio liczba pacjentów z AF lub liczba pacjentów, którym zalecono OAC

a flekainid, propafenon, amiodaron, dronedaron, sotalol i dizopiramid

b Wykorzystując definicje Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy.<sup>1456,1457</sup>

Skróty: AAD – lek antyarytmiczny, AF – migotanie przedsionków, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC – skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$ , cukrzycę, udar mózgu, chorobę naczyń, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską), HAS-BLED – skala obejmująca nadciśnienie tętnicze, nieprawidłową funkcję wątroby/nerek, udar mózgu, krwawienie w wywiadzie lub tendencję do krwawień, niestabilną wartość międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego, podeszły wiek ( $>65$  lat), stosowane leki/alkohol, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy / doustne leczenie przeciwkrzepliwe, OSA – obturacyjny bezdech w czasie snu, TIA – przejściowy atak niedokrwienny

Podjęto wspólny wysiłek z udziałem ESC, EHRA, Towarzystwa Rytmu Serca Azji i Pacyfiku, Towarzystwa Rytmu Serca i Towarzystwa Rytmu Serca Ameryki Łacińskiej w celu opraco-

wania wskaźników jakości do diagnostyki i leczenia AF; zbiorczą formę tych wskaźników jakości przedstawiono w **TABELI 22**, a pełny zestaw opublikowano oddzielnie.<sup>317</sup>

## Zalecenia dotyczące wskaźników jakości u chorych z migotaniem przedsionków

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Należy rozważyć wprowadzenie przez lekarzy praktyków oraz instytucje narzędzi do pomiaru jakości opieki i określenia możliwości poprawy jakości leczenia oraz wyników leczenia pacjentów z AF <sup>317</sup>	IIa	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: AF – migotanie przedsionków

## Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentami z epizodem szybkich rytmów przedsionkowych

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<p>U pacjentów z AHRE / subklinicznym AF wykrytym za pomocą CIED lub wszczepialnych monitorów serca zaleca się przeprowadzenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pełnej oceny układu sercowo-naczyniowego z zapisem EKG, oceną klinicznych czynników ryzyka / chorób współistniejących oraz oceną ryzyka zakrzepowo-zatorowego z wykorzystaniem skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>469</sup></li> <li>• ciągłej obserwacji i monitorowania pacjenta (najlepiej przy wsparciu zdalnego monitorowania) w celu wykrycia progresji do klinicznego AF, monitorowania nasilenia AHRE / subklinicznego AF (zwłaszcza przejścia do ≥24 h) oraz wykrywania zmian w podstawowych stanach klinicznych<sup>469</sup></li> </ul>	I	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: AF – migotanie przedsionków, AHRE – epizod szybkich rytmów przedsionkowych, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 lat, cukrzycę, udar mózgu, chorobę naczyni, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską), CIED – elektroniczne wszczepialne urządzenie kardiologiczne, EKG – elektrokardiogram

Wskaźniki jakości ESC są przeznaczone do poprawy jakości i pomiaru wydajności poprzez znaczący nadzór, a także do integracji z rejestrarami, których konkretnym celem jest identyfikacja obszarów wymagających poprawy w praktyce klinicznej i nie służą one do tworzenia rankingów personelu medycznego/instytucji ani zachęć finansowych.

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

Częstość występowania AHRE/subklinicznego AF u pacjentów ze stymulatorem serca / wszczepionym urządzeniem wynosi 30–70%, ale w populacji ogólnej może być mniejsza.<sup>1458</sup> Bardzo krótkie epizody (≤10–20 s/d) są uważane za nieistotne klinicznie, ponieważ nie są istotnie związane z dłuższymi epizodami lub zwiększonym ryzykiem udaru mózgu lub zatorowości systemowej.<sup>1459</sup> Jednak dłuższe epizody AHRE/subklinicznego AF (≥5–6-minutowe są związane ze zwiększonym ryzykiem klinicznego AF,<sup>467,469</sup> udaru niedokrwinnego mózgu,<sup>168,467</sup> poważnych niepożądaných incydentów sercowo-naczyniowych<sup>1460</sup> i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.<sup>1461</sup>

Ogólnie rzecz biorąc, bezwzględne ryzyko udaru mózgu związane z AHRE/subklinicznym AF może być mniejsze niż w przypadku klinicznego AF.<sup>160,168,226,467</sup> Rozdzielność czasowa od ostrego udaru mózgu sugeruje, że AHRE/subkliniczne AF może stanowić raczej marker niż czynnik ryzyka udaru<sup>4,7,1462</sup> (RAMKA UZUPEŁNIAJĄCA 6).

Podczas gdy aktualne dane pochodzą głównie ze stymulatorów serca / wszczepianych kardiowerterów-defibrylatorów lub od pacjentów po udarze mózgu, AHRE/subkliniczne AF są coraz częściej stwierdzane u różnych pacjentów poddawanych monitorowaniu kardiologicznemu. Kliniczne AF rozwija się według doniesień u 1 na 5–6 pacjentów w ciągu 2,5 roku po rozpoznaniu AHRE/subklinicznego AF.<sup>168</sup> Niezależnie od tego, że potrzeba więcej wysokiej jakości dowodów, aby określić optymalne postępowanie z tymi pacjentami, rozważa się bardziej intensywne kontrole i monitorowanie w celu wczesnego wykrycia klinicznego AF (najlepiej przy wsparciu zdalnego monitorowania). Warto zauważyć, że nasilenie AHRE/subklinicznego AF nie jest statyczne, ale może się zmieniać z dnia na dzień,<sup>469</sup> dlatego należy je regularnie oceniać – im większe nasilenie AHRE/subklinicznego AF w momencie rozpoznania, tym większe ryzyko dalszej progresji do dłuższych epizodów<sup>469</sup> (RYCINA 24).

Podczas gdy dostępne dowody są niewystarczające, aby uzasadnić rutynowe stosowanie OAC u pacjentów z AHRE/subklinicznym AF, u każdego pacjenta należy zidentyfikować i kontrolować modyfikowalne czynniki ryzyka udaru mózgu

Zastosowanie OAC można rozważyć u wybranych pacjentów z dłuższym czasem trwania AHRE/subklinicznego AF (≥24 h) i oszacowanym dużym indywidualnym ryzykiem udaru mózgu,<sup>4,1462</sup> biorąc pod uwagę przewidywane korzyści kliniczne netto i świadome preferencje pacjenta (RYCINA 25). W ostatnich badaniach

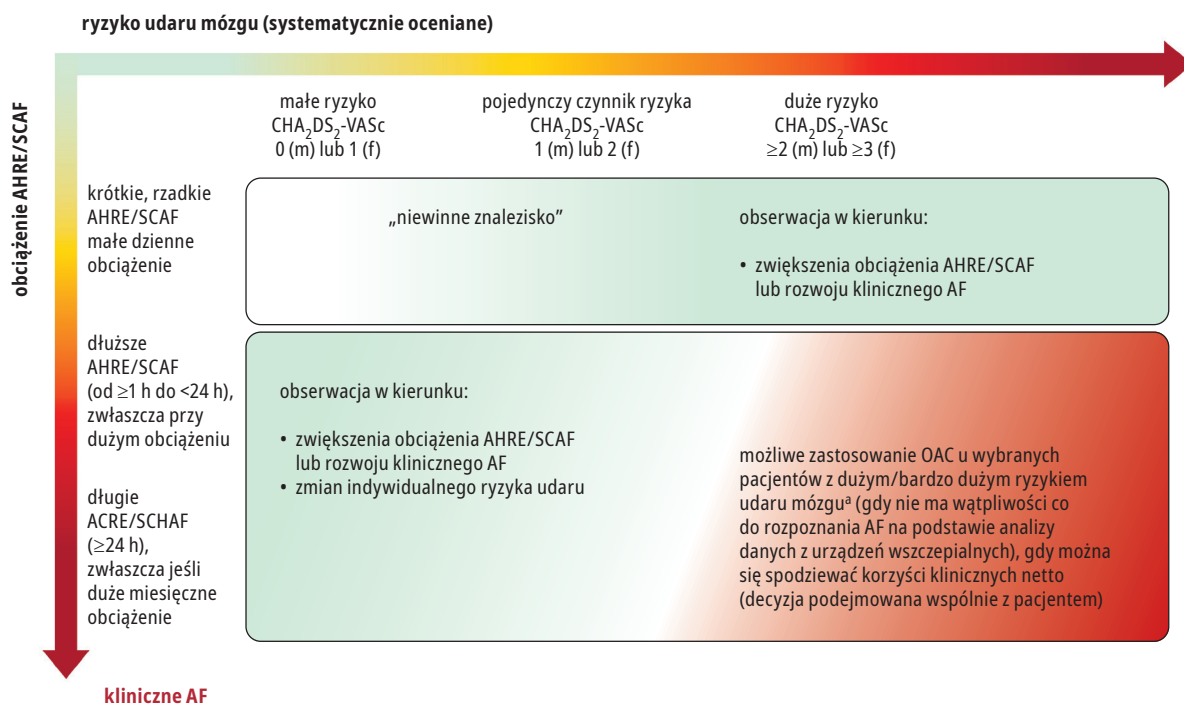
częstość przejścia do AHRE <sup>a</sup> o większym obciążeniu (ładunku) w okresie 6 mies. (n = 6580, połączone dane z 3 badań prospektywnych) <sup>469</sup>				
	wyjściowe nasilenie			
progresja w okresie 6 mies.	od 5 min do <1 h	od 1 h do <6 h	od 6 h do <12 h	od 12 h do <23 h
przejście do ≥1 h	33,5%			
przejście do ≥6 h	15,3%	42,2%		
przejście do ≥12 h	8,9%	27,5%	55,8%	
przejście do ≥23 h	5,1%	16,0%	40,6%	63,1%

częstość udarów mózgu <sup>b</sup> w zależności od obciążenia (ładunku) AHRE oraz wyniku w skali CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (n = 21 768 pacjentów z urządzeniami wszczepialnymi nieprzyjmujących OAC) <sup>1466</sup>			
	wyjściowe maksymalne dzienne nasilenie		
wynik w skali CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	bez AF	AF od 6 min do 23,5 h	AF >23,5 h
0	0,33%	0,52%	0,86%
1	0,62%	0,32%	0,50%
2	0,70%	0,62%	1,52%
3–4	0,83%	1,28%	1,77%
≥5	1,79%	2,21%	1,68%

**RYCINA 24.** Progresja obciążenia (ładunku) epizodami szybkich rytmów przedsionkowych (lewy panel) i częstości udarów mózgu w zależności od dziennego nasilenia AHRE oraz wyniku w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (prawy panel)

- a** Im większe obciążenie w momencie rozpoznania, tym większa częstość progresji w ciągu następnych 6 mies. i później.  
**b** Częstości udarów mózgu powyżej prognozy dla OAC są zaznaczone na czerwono.

Skróty: AF – migotanie przedsionków, AHRE – epizod szybkich rytmów przedsionkowych, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 lat, cukrzycę, udar mózgu, chorobę naczyń, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską), OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy / doustne leczenie przeciwkrzepliwe



**RYCINA 25.** Proponowane postępowanie w AHRE/subklinicznym AF

- a** Wysoce wyselekcjonowani pacjenci (np. po wcześniejszym udarze mózgu i/lub w wieku ≥75 lat lub z ≥3 punktami w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc oraz dodatkowymi czynnikami udaru innymi niż CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, takimi jak CKD, zwiększone stężenie biomarkerów we krwi, spontaniczne kontrastowanie krwi w poszerzonym LA itd.), wybrani pacjenci (np. po wcześniejszym udarze mózgu i/lub w wieku ≥75 lat lub z ≥3 punktami w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc itd.).

Skróty: AF – migotanie przedsionków, AHRE – epizod szybkich rytmów przedsionkowych, CKD – przewlekła choroba nerek, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 lat, cukrzycę, udar mózgu, chorobę naczyń, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską), f – kobieta, LA – lewy przedsionek, m – mężczyzna, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy / doustne leczenie przeciwkrzepliwe, SCAF – subkliniczne migotanie przedsionków

stosowanie OAC rozpoczęto u 76,4% i 56,3% pacjentów z  $\geq 2$  klinicznymi czynnikami ryzyka udaru mózgu i AF trwającym  $\geq 6$  min (stwierdzonym przy użyciu implantowanego monitora serca, potwierdzonym przez lekarza), jednak w tych badaniach nie raportowano częstości krwawień w okresie obserwacji.<sup>1463,1464</sup> W dużym retrospektywnym badaniu kohortowym, w którym wykorzystano dane z monitorowania zdalnego dotyczące dziennego ładunku AF, zaobserwowano duże różnice w praktyce rozpoczynania stosowania OAC. Zaobserwowano, że czasowy wzrost ładunku AF (od  $>6$  min do  $>24$  h) zwiększa ryzyko udaru mózgu u nieleczonych pacjentów, a najsilniejszy związek OAC ze zmniejszeniem liczby udarów mózgu zaobserwowano u pacjentów z epizodami AF wykrytymi przez urządzenie trwającymi  $>24$  h.<sup>5</sup>

### 17. Migotanie przedsionków i inne tachyarytmie przedsionkowe (trzepotanie przedsionków i częstoskurcze przedsionkowe)

Chociaż AFL może występować jako izolowana arytmia przedsionkowa, u znacznej części pacjentów w późniejszym okresie rozwija się AF.<sup>1466-1470</sup> Typowe AFL może wystąpić u osób przyjmujących AAD klasy Ic lub amiodaron.<sup>1467,1468,1471</sup> Ścieżka ABC w zintegrowanym leczeniu AF w dużej mierze dotyczy pacjentów z AFL. Zaleca się, aby strategie profilaktyki udaru mózgu u pacjentów z izolowanym AFL, w tym okołozabiegowa kontrola ryzyka udaru mózgu, były zgodne z tymi samymi zasadami, co u pacjentów z AF.<sup>1472</sup>

Kontrola częstotliwości rytmu komór powinna być pierwszym krokiem w leczeniu objawów. Jednakże kardiowersja do rytmu zatokowego może być skuteczniejsza, zwłaszcza kardiowersja elektryczna lub (jeśli to możliwe) stymulacja o wysokiej częstotliwości.<sup>1473,1474</sup> Warto zauważyć, że AAD klasy III, dofetilid i ibutyliid, podawane dożylnie bardzo skutecznie przerywają AFL, podczas gdy leków klasy Ic, flekainidu i propafenonu,<sup>1475-1478</sup> nie powinno się stosować bez leków blokujących przewodzenie przedsionkowo-komorowe, ponieważ mogą spowalniać rytm przedsionków, ułatwiając w ten sposób przewodzenie przedsionkowo-komorowe 1:1 z szybką częstotliwością rytmu komór.<sup>1479,1480</sup> Przewodnikowa ablacja CTI jest najskuteczniejszym sposobem kontroli rytmu serca w przypadku AFL zależnego od CTI.<sup>732,1481,1482</sup> Gdy typowe AFL rozwija się u pacjentów z AF podczas leczenia lekami klasy Ic lub amiodaronem, należy rozważyć ablację CTI, aby zapewnić kontynuację AAD w celu kontroli rytmu serca w AF.<sup>732,1481</sup>

Atypowe AFL (tj. częstoskurcz przedsionkowy typu *macro-reentry*) najczęściej występuje w chorym lub zbliznowaciałym mięśniu przedsionków. Postępowanie kliniczne w przypadku atypowego AFL / częstoskurczu przedsionkowego typu *macro-reentry* zasadniczo jest zgod-

ne z zasadami leczenia typowego AFL, ale zastosowanie AAD jest często ograniczone przez istotną strukturalną chorobę serca, a ablacja jest bardziej złożona.<sup>1336</sup>

W szczególności należy opóźnić interwencje w leczeniu częstoskurczów przedsionkowych (AFL/częstoskurczu przedsionkowego typu *macro-reentry*) występujących wcześniej po przewodnikowej ablacji AF (lub operacji kardiochirurgicznej), a zamiast tego rozważyć wstępną kontrolę częstotliwości rytmu komór lub zastosowanie AAD, ponieważ niektóre z tych tachyarytmii są przemijające i ustępują po wygojeniu zmian wprowadzonych w ramach procedur leczenia AF.<sup>1483-1485</sup> Dodatkowe informacje na temat AFL znajdują się w [RAMCE UZUPEŁNIĄCEJ 7](#) oraz w wytycznych ESC z 2019 r. dotyczących diagnostyki i leczenia chorych z częstoskurczem nadkomorowym.<sup>1336</sup>

### 18. Najważniejsze informacje

1. Rozpoznanie AF należy potwierdzić za pomocą konwencjonalnego 12-odprowadzeniowego zapisu EKG lub paska rytmu pokazującego AF przez  $\geq 30$  s.
2. Wystandardyzowana charakterystyka AF, obejmująca ryzyko udaru mózgu, nasilenie objawów, nasilenie obciążenia AF i podłoże AF, pomaga poprawić spersonalizowane leczenie pacjentów z AF.
3. Nowatorskie narzędzia i technologie do badań przesiewowych i wykrywania AF, takie jak (mikro-)implanty i noszone urządzenia monitorujące, znacznie zwiększają możliwości diagnostyczne u pacjentów z ryzykiem wystąpienia AF. Jednak odpowiednie ścieżki postępowania oparte na takich narzędziach nie są w pełni zdefiniowane.
4. Zintegrowane, holistyczne leczenie pacjentów z AF ma zasadnicze znaczenie dla poprawy ich wyników.
5. Przy podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia należy wziąć pod uwagę wartości ważne dla pacjenta i włączyć je do ścieżek leczenia AF; standaryzowana ocena mierników PRO jest ważnym elementem dokumentowania i oceny skuteczności leczenia.
6. Ścieżka ABC usprawnia zintegrowaną opiekę nad pacjentami z AF na różnych poziomach opieki zdrowotnej i wśród różnych specjalności.
7. Kompleksową, kliniczną, opartą na ocenie ryzyka ocenę indywidualnego ryzyka zakrzepowo-zatorowego z wykorzystaniem skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc należy przeprowadzić jako pierwszy etap w optymalnej kontroli ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z AF.
8. Pacjenci z AF i czynnikami ryzyka udaru mózgu powinni być leczeni OAC w celu zapobiegania udarowi mózgu. U pacjentów kwalifikujących się do stosowania NOAC są one preferowane w porównaniu do VKA.

9. Formalna, kompleksowa ocena ryzyka krwawienia z wykorzystaniem np. skali HAS-BLED pomaga zidentyfikować niemodyfikowalne i korygować modyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia u pacjentów z AF.
10. Zwiększone ryzyko krwawienia nie powinno automatycznie prowadzić do wstrzymania podawania OAC u pacjentów z AF i ryzykiem udaru mózgu. Zamiast tego należy zająć się modyfikowalnymi czynnikami ryzyka krwawienia i zaplanować częstsze wizyty kliniczne i kontrole u pacjentów dużego ryzyka.
11. Kontrola częstotliwości rytmu komór jest integralną częścią leczenia AF i często wystarcza do złagodzenia objawów związanych z AF.
12. Podstawowym wskazaniem do kontroli rytmu serca przy użyciu kardiowersji, AAD i/lub przezcewnikowej ablacji jest zmniejszenie objawów związanych z AF i poprawa QoL.
13. Decyzja o rozpoczęciu długotrwałej terapii AAD musi zrównoważyć nasilenie objawów, możliwe działania niepożądane leków, szczególnie polekową proarytmię lub pozasercowe skutki uboczne, a także preferencje pacjenta.
14. Ablacja przezcewnikowa jest dobrze ugruntowaną metodą zapobiegania nawrotom AF. Ablacja przezcewnikowa wykonywana przez odpowiednio przeszkolonych operatorów jest bezpieczną i lepszą opcją niż AAD w celu utrzymania rytmu zatokowego i poprawy objawowej.
15. Przy podejmowaniu decyzji o leczeniu interwencyjnym należy ocenić i wziąć pod uwagę główne czynniki ryzyka nawrotu AF.
16. U pacjentów z AF i prawidłową LVEF nie wykazano, aby ablacja przezcewnikowa zmniejszała śmiertelność całkowitą lub ryzyko udaru mózgu. U pacjentów z AF i kardiomiopatią tachyarytmiczną ablacja przezcewnikowa w większości przypadków odwraca dysfunkcję LV.
17. Redukcja masy ciała, ścisła kontrola czynników ryzyka i unikanie czynników wyzwalających AF to ważne strategie poprawy wyników kontroli rytmu serca.
18. Identyfikacja i kontrola czynników ryzyka i chorób współistniejących stanowi integralną część leczenia pacjentów z AF.
19. U chorych na AF z ACS poddawanych nieopiekowanej PCI należy rozważyć wczesne odstawienie kwasu acetylosalicylowego i przejście do stosowania podwójnej terapii przeciwzakrzepowej z OAC i inhibitorem P2Y<sub>12</sub>.
20. Pacjentów z AHRE należy regularnie monitorować pod kątem progresji do klinicznego AF i zmian w indywidualnym ryzyku zakrzepowo-zatorowym (tj. zmiany w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC). U pacjentów z dłuższymi AHRE (zwłaszcza >24 h) i wysokim wynikiem w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC uzasadnione jest rozważenie zastosowania OAC, gdy spodziewana jest pozytywna kliniczna korzyść netto z OAC we wspólnym, świadomym procesie podejmowania decyzji dotyczących leczenia.

## Luki w danych naukowych

Chociaż od czasu publikacji wytycznych ESC dotyczących AF z 2016 r. poczyniono pewne postępy, główne luki zidentyfikowane w tych wytycznych utrzymują się nadal w 2020 r., dlatego wymagane są intensywniejsze badania. W 2019 r. EHRA opublikowała białą księgę, w której szczegółowo omówiono główne luki w dziedzinie AF.<sup>1486</sup> Poniższa lista podaje najważniejsze luki w danych naukowych:

### Główne modyfikatory zdrowia powodujące migotanie przedsionków

Mechanizmy AF nie są jeszcze w pełni poznane. Poprawa zrozumienia tych mechanizmów u poszczególnych pacjentów, np. pacjentów z przebudową strukturalną serca lub HF, pozwoliłaby na lepszy dobór terapii, w tym strategii kontroli częstotliwości rytmu komór i kontroli rytmu serca oraz OAC.

Nie jest pewne, w jaki sposób interwencje edukacyjne przekładają się na rzeczywistą zmianę zachowania (pacjentów i lekarzy), która prowadzi do poprawy postępowania klinicznego i wyników, zwłaszcza u pacjentów z AF z wieloma chorobami.

### Wdrożenie technologii cyfrowych do badań przesiewowych, diagnostyki i stratyfikacji ryzyka u pacjentów z migotaniem przedsionków

Nowe techniki cyfrowej analizy EKG (np. uczenie maszynowe i sztuczna inteligencja) oraz nowe technologie (np. urządzenia do noszenia i wstrzykiwane) otworzyły potencjalnie znaczące możliwości wykrywania i diagnozowania AF. Te innowacje mogą pomóc w personalizacji terapii i stratyfikacji ryzyka. Potrzebne są dodatkowe badania, aby ocenić takie możliwości i określić, w przypadku których grup pacjentów są one warte zachodu.

### Rodzaj migotania przedsionków

Istnieje luka w danych naukowych na temat klasyfikacji AF. Najnowsze dane sugerują, że napadowe AF nie jest jednolitą jednostką. Rodzaj terapii i wyniki leczenia mogą się różnić w zależności od typu AF.<sup>1487</sup> Potrzeba więcej badań w tej dziedzinie.

### Na ile migotanie przedsionków stanowi podstawę leczenia?

Próg obciążenia AF, przy którym należy rozpocząć terapię OAC, musi zostać jasniej określony. Ta luka w danych naukowych spowodowała znaczne różnice w postawach lekarzy i wzorcach postępowania.<sup>5</sup>

Wciąż oczekujemy na wyniki 2 trwających RCT u pacjentów z subklinicznym AF wykrytym za pomocą elektronicznego wszczepialnego urządzenia kardiologicznego (CIED) – Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolic in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (NCT 01938248) oraz NOAH (Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial High Rate Episodes; NCT 02618577).

## **Rola biomarkerów w leczeniu migotania przedsionków**

Chociaż niektóre badania wykazały skuteczność oznaczeń biomarkerów (w tym peptydów natriuretycznych i troponiny) w ocenie ryzyka AF, nie ma pewności co do dokładnego punktu czasowego oceny biomarkerów, optymalnych wartości odcięcia i wpływu na podejmowanie decyzji dotyczących postępowania w oparciu o zmiany w stężeniu biomarkerów w czasie, zwłaszcza wraz ze starzeniem się pacjenta i w razie pojawienia się chorób współistniejących.

### **Ryzyko udaru w określonych populacjach**

W niektórych badaniach sprawdzano wpływ oznaczeń biomarkerów na oszacowanie ryzyka powikłań związanych z AF, w tym udaru mózgu, w określonych populacjach. Nie wiadomo jednak, czy biomarkery i skale oparte na biomarkerach praktycznie pomagają lekarzom w doprecyzowaniu ryzyka udaru mózgu, zwłaszcza w prospektywnych kohortach pacjentów bez leczenia przeciwwkrzepowego, szczególnie z uwagi na dynamiczny charakter ryzyka udaru mózgu i na to, jak wiele obecnych biomarkerów jest niespecyficznych dla AF lub wyników związanych z AF.

Nie ma pewności co do rzeczywistego ryzyka udaru mózgu w AHRE w porównaniu z faktycznym ryzykiem udaru mózgu w jawnym AF, w odpowiednio dobranych kohortach w podobnych warunkach, oraz wpływu odpowiednich ścieżek leczenia.

Dokładniej zbadano związek między płcią a AF. Mężczyźni z AF rzadziej mają nadciśnienie lub VHD niż kobiety.<sup>1488</sup> U kobiet często występują nietypowe objawy związane z AF. Potrzebne są dalsze badania porównawcze w różnych środowiskach i grupach etnicznych dotyczące wpływu różnych czynników ryzyka udaru mózgu i płci żeńskiej na ryzyko udaru mózgu i krwawienia.

### **Leczenie przeciwwkrzepliwe u określonych pacjentów**

Istnieje luka w danych naukowych na temat optymalnego dawkowania NOAC w określonych grupach, w tym z łagodną do umiarkowanej CKD, z bardzo niskim/wysokim wskaźnikiem masy ciała oraz pacjentów otrzymujących leki o dużym ryzyku interakcji metabolicznej.<sup>1489</sup>

U pacjentów z CrCl  $\leq 25$  ml/min nadal brakuje danych pochodzących z RCT dotyczących wpływu VKA lub NOAC ze względu na wykluczenie tych pacjentów z głównych RCT. Jednak dwa RCT (NCT02933697, NCT03987711) oceniają obecnie stosowanie OAC i porównują NOAC z VKA u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek

### **Leczenie przeciwwkrzepliwe u pacjentów z zastawkowymi wadami serca**

Istnieją luki w danych naukowych dotyczących stosowania NOAC u pacjentów z AF z reumatyczną chorobą zastawki mitralnej oraz w ciągu pierwszych 3 mies. po chirurgicznym lub

przezcewnikowym wszczepieniu bioprotezy; dane obserwacyjne dotyczące stosowania NOAC po przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej są sprzeczne.<sup>1163</sup>

### **Leczenie przeciwwkrzepliwe u pacjentów z migotaniem przedsionków po krwawieniu lub udarze mózgu**

Ponieważ brakuje wysokiej jakości danych pochodzących z RCT, które pozwoliłyby na optymalne rozpoczęcie leczenia przeciwwkrzepliwego po ostrym udarze niedokrwiennym mózgu, stosowanie OAC we wczesnym okresie po udarze jest obecnie oparte na konsensusie ekspertów. Kilka trwających RCT [ELAN (NCT03148457), OPTIMAS (EudraCT, 2018-003859-3), TIMING (NCT02961348) oraz START (NCT03021928)] spróbuje ocenić różnice między 2 podejściami: wczesna ( $<1$  tydz.) w porównaniu z późną inicjacją NOAC u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu związanym z AF.

### **Zamknięcie uszka lewego przedsionka w celu zapobiegania udarowi mózgu**

W tej dziedzinie przeprowadzono więcej badań. Istnieją wyraźniejsze dowody na bezpieczeństwo i możliwe powikłania związane z zabiegiem zamknięcia LAA.<sup>450-454</sup> Nadal jednak istnieją luki w danych naukowych, które należy uwzględnić: 1) postępowanie przeciwwkrzepliwe po zamknięciu LAA nie zostało ocenione w sposób zrandomizowany; oraz 2) skuteczność i bezpieczeństwo zamknięcia LAA w porównaniu z terapią OAC należy ocenić w RCT.

Okludery LAA nie zostały porównywane z terapią NOAC u pacjentów z ryzykiem krwawienia lub z chirurgicznym zamknięciem/wyłaczeniem LAA.

### **Chirurgiczne wyłączenie uszka lewego przedsionka**

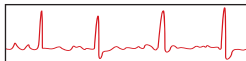
Dostępne są tylko ograniczone dane z RCT<sup>457-459</sup> dotyczące chirurgicznego wyłączenia LAA. Choć trwa duże RCT u pacjentów po innym zabiegu kardiochirurgicznym,<sup>462</sup> potrzebne są RCT o odpowiedniej mocy.

Istnieje potrzeba przeprowadzenia badań o odpowiedniej mocy w celu określenia najlepszych wskazań do zamknięcia/wyłaczenia LAA w porównaniu z terapią NOAC u pacjentów z względnymi lub bezwzględnymi przeciwwskazaniami do leczenia przeciwwkrzepliwego, u osób z udarem niedokrwiennym mózgu podczas leczenia przeciwwkrzepliwego oraz w celu oceny odpowiedniego leczenia przeciwwkrzepliwego po zamknięciu LAA.

### **Techniki przezcewnikowych ablacji migotania przedsionków**

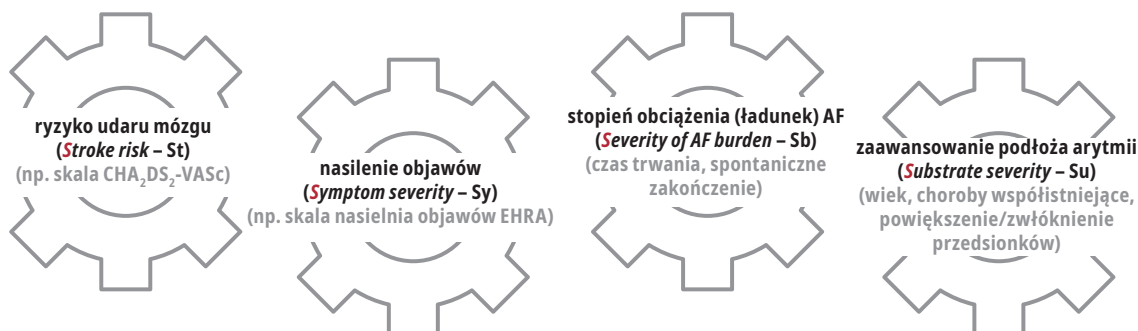
Najlepsze podejście do bezpiecznego i szybkiego osiągnięcia trwałego PVI w pojedynczym zabiegu to wciąż jedna z luk w danych naukowych w odniesieniu do pojawiających się technologii przezcewnikowej ablacji AF. Ponadto nie wiadomo, czy ablacja dodatkowych celów poprawi wyniki przezcewnikowej ablacji AF.<sup>1490</sup>

## Potwierdź AF (*Confirm AF*)

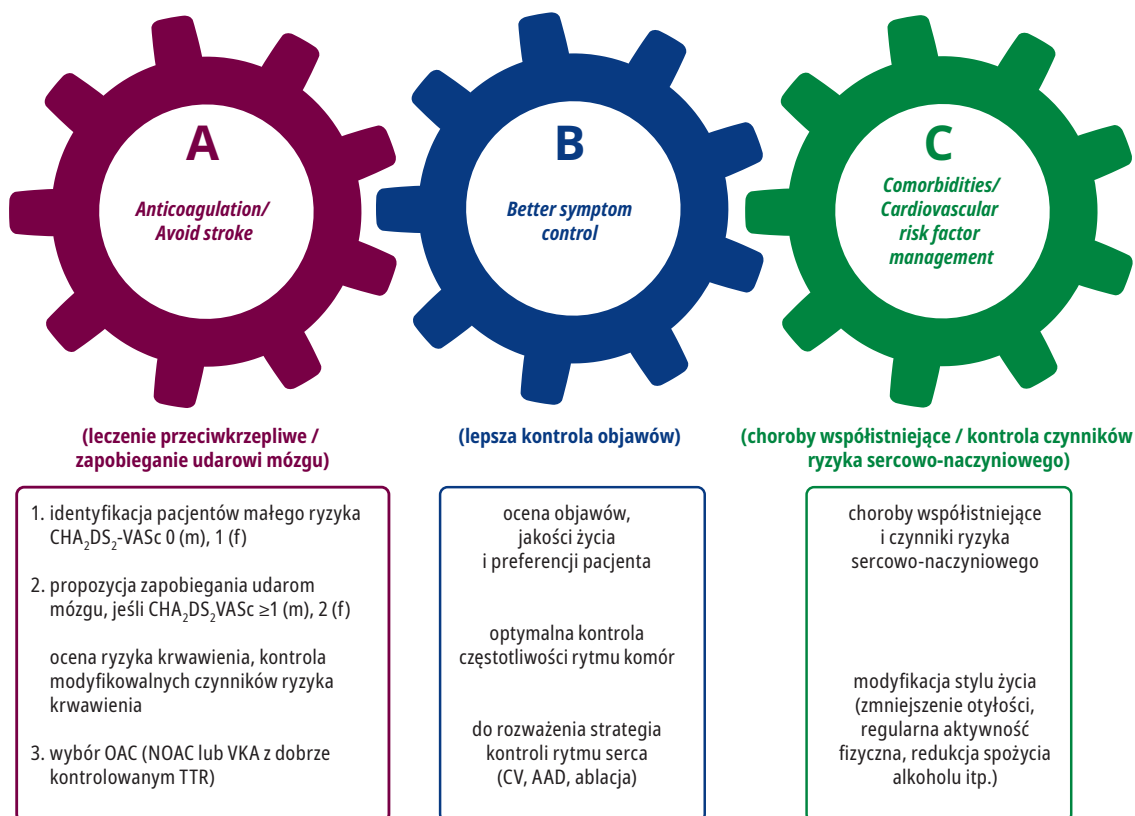


12-odprowadzeniowy EKG lub pasek rytmu dokumentujący AF przez  $\geq 30$  s

## Charakterystyka AF – schemat 4S-AF (*Characterise AF*)



## Leczenie AF (*Treat AF*): ścieżka ABC



### GŁÓWNA ILUSTRACJA. Postępowanie w AF

Skróty: AAD – lek antyarytmiczny, AF – migotanie przedsionków, EKG – elektrokardiogram, EHRA – European Heart Rhythm Association,  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  – skala obejmująca zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat, cukrzycę, udar mózgu, chorobę naczyń, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską), CV – kardiowersja, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy / doustne leczenie przeciwkrzepliwe, TTR – czas, w którym INR utrzymywał się w zakresie terapeutycznym, VKA – antagonistą witaminy K

## Wynik przezcewnikowej ablacji migotania przedsionków

W dalszych badaniach należy zająć się następującymi kwestiami:

- Wartość wczesnej ablacji AF w zapobieganiu progresji AF.
- Optymalny miernik wyniku (AF 30 s, nasilenie AF itd.) dla wyników związanych z AF.
- Jak znaczna redukcja obciążenia AF jest wymagana, aby osiągnąć wpływ na twarde punkty końcowe, w tym przeżycie, ryzyko udaru mózgu i choroby współistniejące.
- Główny mechanizm PVI przekładający się na przeżycie wolne od AF.
- Potencjalny wpływ budowy i funkcji serca na prawdopodobieństwo powodzenia ablacji AF.

Pomimo publikacji wyników badań CABANA i CASTLE-AF potrzeba więcej danych na temat wpływu przezcewnikowej ablacji AF na wyniki kliniczne, w tym zgon, udar mózgu, poważne krwawienia, nawrót AF, QoL i zatrzymanie krążenia.

Należy zająć się zależnością między stopniem poszerzenia/zwłóknienia przedsionków a skuteczną ablacją AF. Ponadto dalszych badań wymaga wpływ określonych komponentów strukturalnej choroby serca, w tym struktury/funkcji LA, struktury LV itd. na powodzenie przezcewnikowej ablacji AF i prawdopodobieństwo nawrotu.

## Kto może odnieść mniejsze korzyści z przezcewnikowej ablacji migotania przedsionków?

Istnieją luki w danych naukowych na temat podgrup pacjentów, którzy mogą odnieść mniejsze korzyści z przezcewnikowej ablacji AF, w tym: 1) pacjenci z przetrwałym i długotrwale przetrwałym AF; 2) pacjenci z powiększonymi przedsionkami i/lub zwłóknieniem przedsionków; 3) pacjenci z atypowym AFL; oraz 4) pacjenci z czynnikami ryzyka nawrotu AF, w tym z otyłością lub bezdechem w czasie snu.

## Torakoskopowa, izolowana operacja migotania przedsionków

Nie ma przekonujących danych na temat wpływu ablacji chirurgicznej jako izolowanego zabiegu na ryzyko udaru mózgu lub ablacji chirurgicznej w połączeniu z zamknięciem lub wyłączeniem LAA na różne wyniki, w tym QoL, ryzyko udaru mózgu i zgon.

## Terapia spersonalizowana

Fenotyp arytmii może się różnić u poszczególnych pacjentów.

Lepsza ocena procesu patofizjologicznego występującego u poszczególnych pacjentów za pomocą charakterystyk klinicznych, biomarkerów oznaczanych we krwi i nieinwazyjnego określenia podłoża arytmii (echo/MRI/CT) może poprawić spersonalizowaną terapię (np. wybór kontroli rytmu serca, tak lub nie; kontrola czynników ryzyka i chorób współistniejących; rodzaj AAD; ablacja przedsionków; oraz jaki rodzaj/techniki zastosować w AF).

## 20. Co należy, a czego nie należy robić – przesłania z wytycznych

Zob. s. 103–106.

## 21. Suplement

Dane uzupełniające wraz z dodatkowymi rycinami i tabelami oraz tekstem stanowiącym dopełnienie głównego tekstu są dostępne na stronie internetowej „European Heart Journal” oraz na stronie internetowej ESC pod adresem [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).

## 22. Załącznik

### Afilacje autorów/członków Grupy Roboczej:

**Nikolaos Dagres**, Department of Electrophysiology, Heart Center Leipzig at the University of Leipzig, Lipsk, Niemcy; **Elena Arbelo**, Arrhythmia Department, Cardiovascular Institute, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Katalonia, Hiszpania; **Jeroen J. Bax**, Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Holandia; **Carina Blomström-Lundqvist**, Department of Medical Science and Cardiology, Medicine, Uppsala, Szwecja; **Giuseppe Boriani**, Cardiology Division, Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Policlinico di Modena, Modena, Włochy; **Manuel Castella**,<sup>1</sup> Cardiovascular Surgery, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Hiszpania; **Gheorghe-Andrei Dan**, Cardiology Department, Internal Medicine Clinic, „Carol Davila” University of Medicine, Colentina University Hospital, Bukareszt, Rumunia; **Polychronis E. Dilaveris**, 1st University Department of Cardiology, National & Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Ateny, Attyka, Grecja; **Laurent Fauchier**, Department of Cardiology, Centre Hospitalier Universitaire Trousseau and University of Tours, Tours, Francja; **Gerasimos Filippatos**, Department of Cardiology, Attikon University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Ateny, Grecja; **Jonathan M. Kalman**, Department of Cardiology, Royal Melbourne Hospital and University of Melbourne, Melbourne, Australia; **Mark La Meir**,<sup>1</sup> Cardiac surgery, UZ Brussel, Bruksela, Belgia; **Deirdre A. Lane**, Liverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool and Liverpool Heart & Chest Hospital, Liverpool, Wielka Brytania, and Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Dania; **Jean-Pierre Lebeau**, Department of General Practice, University of Tours, Tours, Francja; **Maddalena Lettino**, Cardiovascular, San Gerardo Hospital, ASST-Monza, Monza, Włochy; **Gregory Y.H. Lip**, Liverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool and Liverpool Heart & Chest Hospital, Liverpool, Wielka Brytania, and Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Dania; **Fausto J. Pinto**, Cardiology, CCUL, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugalia;

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Zalecenia dotyczące rozpoznawania AF</b>		
Do rozpoznania AF wymagane jest udokumentowanie jego obecności w postaci zapisu EKG. Rozpoznanie klinicznego AF opiera się na standardowym 12-odprowadzeniowym zapisie EKG lub zapisie EKG z pojedynczego odprowadzenia o czasie trwania $\geq 30$ s pokazującym rytm serca bez widocznych powtarzających się załamków P oraz nieregularne odstępy RR (gdy przewodzenie przedsionkowo-komorowe jest prawidłowe)	I	B
<b>Zalecenia dotyczące badań przesiewowych w celu wykrycia AF</b>		
Zaleca się badania przesiewowe w kierunku AF polegające na ocenie tętna lub rejestracji paska rytmu EKG u pacjentów w wieku $\geq 65$ lat w ramach oceny klinicznej przeprowadzanej z innych przyczyn	I	B
Zaleca się regularne odczytywanie pamięci stymulatorów serca i wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów pod kątem AHRE	I	B
Podczas badań przesiewowych w kierunku AF zaleca się, aby: <ul style="list-style-type: none"> <li>osoby poddawane badaniom przesiewowym zostały poinformowane o znaczeniu i konsekwencjach terapeutycznych wykrycia AF</li> <li>zorganizowany został formalny schemat dalszego postępowania u osób, u których na podstawie badań przesiewowych podejrzewa się AF, umożliwiający dalszą ocenę kliniczną prowadzoną przez lekarzy w celu potwierdzenia rozpoznania AF i zapewnienia optymalnego leczenia pacjentów z potwierdzonym AF</li> <li>ostateczne rozpoznanie AF u osób, u których na podstawie badań przesiewowych podejrzewa się AF, ustala się jedynie po ocenie przez lekarza zapisu EKG z pojedynczego odprowadzenia o czasie trwania <math>\geq 30</math> s lub 12-odprowadzeniowego EKG i potwierdzeniu, że jest to AF</li> </ul>	I	B
<b>Zalecenia dotyczące oceny diagnostycznej pacjentów z AF</b>		
U pacjentów z AF zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> <li>ocenę objawów związanych z AF (w tym męczliwość, zmęczenie, duszność wysiłkowa, kołatanie serca i ból w klatce piersiowej) i określenie ilościowe statusu objawów pacjenta za pomocą zmodyfikowanej skali objawów EHRA przed rozpoczęciem leczenia i po nim</li> <li>ocenę objawów związanych z AF przed kardiowersją przetrwałego AF i po niej, aby wspomóc decyzje lecznicze w zakresie kontroli rytmu serca</li> </ul>	I	C
U pacjentów z AHRE/subklinicznym AF wykrytym za pomocą CIED lub wszczepialnych monitorów serca zaleca się przeprowadzenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>pełnej oceny układu sercowo-naczyniowego z zapisem EKG, oceną klinicznych czynników ryzyka / chorób współistniejących oraz oceną ryzyka zakrzepowo-zatorowego z wykorzystaniem skali <math>\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}</math></li> <li>ciągłej obserwacji i monitorowania pacjenta (najlepiej przy wsparciu zdalnego monitorowania) w celu wykrycia progresji do klinicznego AF, monitorowania nasilenia AHRE/subklinicznego AF (zwłaszcza przejścia do <math>\geq 24</math> h) oraz wykrywania zmian w podstawowych stanach klinicznych</li> </ul>	I	B
<b>Zalecenia dotyczące zintegrowanego postępowania w AF</b>		
Aby zoptymalizować wspólne podejmowanie decyzji dotyczących rozważanych opcji leczenia AF, zaleca się, aby: <ul style="list-style-type: none"> <li>lekarze informowali pacjentów o zaletach/ograniczeniach i korzyściach/ryzyku związanych z rozważanymi opcjami leczenia, oraz</li> <li>omawiać z pacjentami potencjalne obciążenia związane z leczeniem i w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia uwzględniać to, w jaki sposób pacjenci postrzegają te związane z leczeniem obciążenia</li> </ul>	I	C
Zaleca się rutynowe zbieranie PRO w celu oceny skuteczności leczenia i poprawy opieki nad pacjentem	I	C
<b>zalecenia dotyczące zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym w AF</b>		
W zapobieganiu udarom mózgu u pacjentów z AF kwalifikujących się do OAC zaleca się stosowanie NOAC zamiast VKA (z wyłączeniem pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca lub umiarkowanym do ciężkiego zwężeniem zastawki mitralnej)	I	A
Do oceny ryzyka udaru mózgu zaleca się podejście oparte na czynnikach ryzyka, wykorzystujące kliniczną skalę ryzyka udaru mózgu $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ do wstępnej identyfikacji pacjentów z „małym ryzykiem udaru” (wynik 0 u mężczyzn lub 1 u kobiet w skali $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ ), którym nie należy proponować leczenia przeciwniekrzepliwego	I	A
OAC jest zalecane w zapobieganiu udarom mózgu u chorych z AF z wynikiem $\geq 2$ u mężczyzn lub $\geq 3$ u kobiet w skali $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$	I	A
Do oceny ryzyka krwawienia zaleca się stosowanie formalnej, standaryzowanej oceny ryzyka krwawienia, opartej na punktacji ryzyka, aby pomóc zidentyfikować niemodyfikowalne i wpływać na modyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia u wszystkich pacjentów z AF, a także zidentyfikować pacjentów potencjalnie dużego ryzyka krwawienia, u których należy zaplanować wczesne i częstsze oceny kliniczne oraz obserwacje	I	B
Zaleca się ponowną okresową ocenę ryzyka udaru mózgu i krwawienia w celu aktualizacji decyzji dotyczących leczenia (np. rozpoczęcie OAC u pacjentów, którzy nie są już w grupie małego ryzyka udaru) i wpływania na potencjalnie modyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia	I	B
W przypadku stosowania VKA zaleca się docelowy INR 2,0–3,0 z indywidualnym TTR $\geq 70\%$	I	B

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U pacjentów leczonych VKA z niskim odsetkiem czasu, w którym wartości INR utrzymują się w zakresie terapeutycznym (tj. TTR < 70%) zaleca się zamianę na NOAC, ale należy się upewnić, że pacjenci będą dobrze przestrzegać zaleceń i wytrwale stosować leczenie	I	B
Izolowana terapia przeciwplatekowa (monoterapia lub kwas acetylosalicylowy w skojarzeniu z kłopidogrelem) nie jest zalecana w zapobieganiu udarom mózgu w AF	III	A
Oszacowane ryzyko krwawienia, przy braku bezwzględnych przeciwwskazań do OAC, nie powinno samo w sobie stanowić podstawy do podejmowania decyzji o stosowaniu OAC w zapobieganiu udarowi mózgu	III	A
Kliniczna postać AF (tj. rozpoznane po raz pierwszy, napadowe, przetrwałe, długotrwałe przetrwałe, utrwalone) nie powinna warunkować wskazań do stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej	III	B
<b>Zalecenia dotyczące prewencji udaru mózgu u pacjentów poddawanych kardiowersji</b>		
U pacjentów z AF poddawanych kardiowersji zaleca się stosowanie NOAC, które cechuje się co najmniej podobną skutecznością i bezpieczeństwem co warfaryna	I	A
W przypadku kardiowersji AF lub AFL zaleca się skuteczne leczenie przeciwkrzepliwe przez ≥3 tyg. przed kardiowersją	I	B
Zaleca się wykonanie TOE w celu wykluczenia skrzepliny w sercu jako postępowanie alternatywne dla 3-tygodniowego leczenia przeciwkrzepliowego przed kardiowersją, jeżeli planowana jest wczesna kardiowersja	I	B
U pacjentów z grupy ryzyka udaru mózgu OAC należy kontynuować długoterminowo po kardiowersji zgodnie z zaleceniami dotyczącymi długoterminowego leczenia przeciwkrzepliowego, niezależnie od metody kardiowersji, pozornego utrzymywania się rytmu zatokowego lub określenia AF jako „pierwszy udokumentowany epizod”	I	B
U pacjentów, u których podczas TOE stwierdzi się skrzeplinę, zaleca się skuteczne leczenie przeciwkrzepliwe przez ≥3 tyg. przed kardiowersją AF	I	B
Zaleca się, aby stanowczo uświadomić pacjentom znaczenie przestrzegania zaleceń dotyczących stosowania NOAC zarówno przed kardiowersją, jak i po niej	I	C
<b>Zalecenia dotyczące prewencji udaru mózgu u pacjentów poddawanych przezecwnikowej ablacji AF</b>		
U pacjentów z AF z czynnikami ryzyka udaru mózgu, którzy nie przyjmują OAC przed ablacją, zaleca się, aby przedzabiegowa kontrola ryzyka udaru mózgu obejmowała rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliowego oraz preferowane jest terapeutyczne OAC trwające ≥3 tyg. przed ablacją	I	C
U pacjentów poddawanych przezecwnikowej ablacji AF, którzy byli leczeni przeciwkrzepliwie warfaryną, dabigatranem, rywaroksabanem, apiksabanem lub edoksabanem w dawkach terapeutycznych, zaleca się wykonanie zabiegu ablacji bez przerywania OAC	I	A
Po przezecwnikowej ablacji AF zaleca się, aby: <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie przeciwkrzepliwe warfaryną lub NOAC było kontynuowane przez ≥2 mies. po ablacji oraz</li> <li>• długotrwała kontynuacja leczenia przeciwkrzepliowego przez ≥2 mies. po ablacji opierała się na profilu ryzyka udaru mózgu stwierdzanym u danego pacjenta, a nie na pozornym sukcesie lub niepowodzeniu zabiegu ablacji</li> </ul>	I	C
<b>Zalecenia dotyczące pooperacyjnego leczenia przeciwkrzepliowego po chirurgicznym leczeniu AF</b>		
Długoterminowe OAC jest zalecane u pacjentów po chirurgicznym leczeniu AF oraz po zamknięciu uszka lewego przedsionka, w oparciu o ocenę ryzyka zakrzepowo-zatorowego pacjenta za pomocą skali CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	I	C
<b>Zalecenia dla pacjentów z AF, ACS po PCI lub z CCS</b>		
U pacjentów z AF, u których możliwe jest stosowanie NOAC, zaleca się stosowanie NOAC zamiast VKA w połączeniu z leczeniem przeciwplatekowym	I	A
U pacjentów z AF i ACS poddawanych niepowikłanej PCI zaleca się wczesne zaprzestanie (≤1 tyg.) stosowania kwasu acetylosalicylowego i kontynuację podwójnej terapii z OAC i inhibitorem P2Y <sub>12</sub> (najlepiej kłopidogrelem) do 12 mies., jeżeli ryzyko zakrzepicy w stencie jest małe lub jeśli obawy dotyczące ryzyka krwawienia przeważają nad obawami dotyczącymi ryzyka wystąpienia zakrzepicy w stencie, niezależnie od rodzaju zastosowanego stentu	I	B
Po niepowikłanej PCI zaleca się wczesne zaprzestanie (≤1 tyg.) stosowania kwasu acetylosalicylowego i kontynuację podwójnej terapii z OAC i kłopidogrelem do 6 mies., jeśli ryzyko zakrzepicy w stencie jest małe lub jeśli obawy dotyczące ryzyka krwawienia przeważają nad obawami dotyczącymi ryzyka wystąpienia zakrzepicy w stencie, niezależnie od rodzaju zastosowanego stentu	I	B
<b>Zalecenia dotyczące prewencji wtórnej udaru mózgu u pacjentów z AF po ostrym udarze niedokrwiennym mózgu</b>		
U pacjentów z AF z udarem niedokrwiennym mózgu lub TIA zaleca się długoterminową wtórną profilaktykę udaru za pomocą OAC, jeśli nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania OAC, z preferencją dla NOAC w porównaniu do VKA u pacjentów kwalifikujących się do NOAC	I	A
U pacjentów z AF, u których wystąpił ostry udar niedokrwienny mózgu, nie zaleca się bardzo wczesnego leczenia przeciwkrzepliowego (<48 h) z zastosowaniem UFH, LMWH ani VKA	III	B
<b>Zalecenia dla pacjentów z wadami zastawkowymi serca i AF</b>		
NOAC są przeciwwskazane u pacjentów z mechaniczną protezą zastawkową	III	B
Nie zaleca się stosowania NOAC u pacjentów z AF i umiarkowanym lub ciężkim zwężeniem zastawki mitralnej	III	C

**Co należy, a czego nie należy robić – przesłania z wytycznych, cd.**

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zalecenia dotyczące postępowania w AF w ciąży		
U pacjentek z AF zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe heparyną lub VKA w zależności od okresu ciąży	I	C
Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku aktywnego krwawienia w trakcie stosowania OAC		
U pacjentów z AF z ciężkim czynnym krwawieniem zaleca się: <ul style="list-style-type: none"><li>• przerwać stosowanie OAC do czasu zidentyfikowania przyczyny krwawienia i ustąpienia aktywnego krwawienia oraz</li><li>• niezwłocznie wykonać określone interwencje diagnostyczne i terapeutyczne, aby zidentyfikować i opanować przyczynę(y) i źródło(a) krwawienia</li></ul>	I	C
Zalecenia dotyczące kontroli częstotliwości rytmu komór u chorych z AF		
β-adrenolityki, diltiazem lub werapamil są zalecane jako leki pierwszego wyboru w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF z LVEF ≥40%	I	B
β-adrenolityki i/lub digoksyna są zalecane w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF z LVEF <40%	I	B
Zalecenia dotyczące postępowania w AF u kobiet w ciąży		
Do kontroli częstotliwości rytmu komór w AF zaleca się stosowanie selektywnych β-adrenolityków	I	C
Zalecenia dotyczące kontroli rytmu serca		
Strategia kontroli rytmu serca jest zalecana w celu poprawy objawów i poprawy QoL u objawowych pacjentów z AF	I	A
Zalecenia dotyczące kardiowersji		
W celu kardiowersji farmakologicznej AF o niedawnym początku zaleca się podanie wernakalantu <i>i.v.</i> (z wyjątkiem pacjentów po niedawnym ACS lub z ciężką HF) lub flekainidu lub propafenonu (z wyjątkiem pacjentów z ciężką strukturalną chorobą serca)	I	A
Zaleca się podanie amiodaronu <i>i.v.</i> w celu kardiowersji AF u pacjentów z HF lub strukturalną chorobą serca, jeśli opóźniona kardiowersja jest zgodna z sytuacją kliniczną	I	A
Kardiowersja AF (elektryczna lub farmakologiczna) jest zalecana u objawowych pacjentów z przetrwałym AF jako część terapii kontrolującej rytm serca	I	B
Farmakologiczna kardiowersja AF jest wskazana tylko u pacjentów stabilnych hemodynamicznie, po uwzględnieniu ryzyka zakrzepowo-zatorowego	I	B
U pacjentów z AF z ostrą lub narastającą niestabilnością hemodynamiczną zaleca się wykonanie pilnej kardiowersji elektrycznej	I	B
U pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego, zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego lub wydłużonym odstępem QTc (>500 ms) nie należy podejmować prób kardiowersji farmakologicznej, chyba że zostanie uwzględnione ryzyko proarytmii i bradykardii	III	C
Zalecenia dotyczące postępowania w AF u kobiet w ciąży		
Natychmiastową kardiowersję elektryczną zaleca się w przypadku niestabilności hemodynamicznej lub AF z preekscytacją	I	C
Zalecenia dotyczące kontroli rytmu serca /przecewnikowej ablacji AF		
Przy podejmowaniu decyzji o przecewnikowej ablacji AF zaleca się uwzględnienie ryzyka zabiegu i głównych czynników ryzyka nawrotu AF po zabiegu oraz omówienie ich z pacjentem	I	B
Przecewnikowa ablacja AF po niepowodzeniu terapii AAD		
Przecewnikowa ablacja AF celem PVI jest zalecana, by kontrolować rytm serca u pacjentów, u których jeden AAD klasy I lub III był nieskuteczny albo którzy nie tolerują takiego leczenia, w celu złagodzenia objawów nawrotów AF u pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"><li>• napadowym AF lub</li><li>• przetrwałym AF bez głównych czynników ryzyka nawrotu AF, lub</li><li>• przetrwałym AF z głównymi czynnikami ryzyka nawrotu AF</li></ul>	I	A A B
leczenie pierwszego rzutu		
Przecewnikowa ablacja AF jest zalecana w celu odwrócenia dysfunkcji LV u pacjentów z AF, gdy wysoce prawdopodobna jest kardiomiopatia tachyarytmiczna, niezależnie od ich statusu objawowego	I	B
metody i technologie		
Podczas wszystkich zabiegów przecewnikowej ablacji AF zaleca się pełną elektryczną PVI	I	A
modyfikacja stylu życia i inne strategie poprawy wyników ablacji		
Redukcja masy ciała jest zalecana u otyłych pacjentów z AF, szczególnie tych, którzy są kwalifikowani do ablacji AF	I	B
Ścisła kontrola czynników ryzyka i unikanie czynników wyzwalających są zalecane jako część strategii kontroli rytmu	I	B

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zalecenia dotyczące długoterminowego leczenia antyarytmicznego		
Amiodaron jest zalecany do długoterminowej kontroli rytmu serca u wszystkich pacjentów z AF, w tym z HFrEF. Jednak ze względu na pozasercowe działania toksyczne, gdy tylko jest to możliwe, w pierwszej kolejności należy rozważyć inne AAD	I	A
Dronedaron jest zalecany do długoterminowej kontroli rytmu serca u pacjentów z AF z: • prawidłową lub nieznacznie obniżoną (ale stabilną) funkcją LV lub • HFrEF, niedokrwinną lub VHD	I	A
Flekainid lub propafenon są zalecane do długoterminowej kontroli rytmu serca u pacjentów z AF z prawidłową czynnością LV i bez strukturalnej choroby serca (w tym istotnego LVH i niedokrwienia mięśnia sercowego)	I	A
U pacjentów z AF leczonych sotalolem zaleca się ścisłe monitorowanie odstępu QT, stężenia potasu w surowicy, CrCl i innych czynników ryzyka proarytmii	I	B
Leczenie antyarytmiczne nie jest zalecane u chorych z utrwalonym AF, u których stosuje się strategię kontroli częstotliwości rytmu komór w AF oraz u pacjentów z zaawansowanymi zaburzeniami przewodzenia, o ile nie zapewniono stymulacji przeciw bradykardii	III	C
Zalecenia dotyczące modyfikacji stylu życia i kontroli czynników ryzyka i chorób współistniejących u pacjentów z AF		
Zalecana jest identyfikacja i kontrola czynników ryzyka i chorób współistniejących jako integralna część leczenia pacjentów z AF	I	B
Zaleca się modyfikację niezdrowego stylu życia i ukierunkowane leczenie chorób współistniejących w celu zmniejszenia ładunku AF i nasilenia objawów	I	B
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zaleca się dodatkowe badania przesiewowe w kierunku AF	I	B
U pacjentów z AF i z nadciśnieniem tętniczym zaleca się dbanie o dobrą kontrolę BP w celu zmniejszenia ryzyka nawrotów AF oraz ryzyka udaru mózgu i krwawienia	I	B
Zalecenia dotyczące aktywności sportowej u pacjentów z AF		
Zaleca się informowanie sportowców wyczynowych, że długotrwałe intensywne uprawianie sportu może sprzyjać AF, natomiast umiarkowana aktywność fizyczna jest zalecana w celu zapobiegania AF	I	B
Zalecenia dotyczące pooperacyjnego AF		
W celu zapobiegania pooperacyjnemu AF po operacjach kardiochirurgicznych zaleca się podawanie amiodaronu lub β-adrenolityków w okresie okołopooperacyjnym	I	A
Nie należy rutynowo stosować β-adrenolityków w profilaktyce pooperacyjnego AF u pacjentów poddawanych operacjom niekardiochirurgicznym	III	B
Zalecenia dotyczące różnic płciowych w AF		
Zaleca się, aby kobietom i mężczyznom z AF w równym stopniu oferowano ocenę diagnostyczną i leczenie zapobiegające udarom mózgu i innym powikłaniom związanym z AF	I	A

<sup>a</sup> klasa zaleceń<sup>b</sup> poziom wiarygodności danych

Skróty: AAD – lek antyarytmiczny, ACS – ostry zespół wieńcowy, AF – migotanie przedsionków, AFL – trzepotanie przedsionków, AHRE – epizod szybkich rytmów przedsionkowych, BP – ciśnienie tętnicze, CCS – przewlekły zespół wieńcowy, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – skala obejmująca zastożność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75, cukrzycę, udar mózgu, chorobę naczyniową, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską), CIED – elektroniczne wszczepialne urządzenie kardiologiczne, CrCl – klirens kreatyniny, EKG – elektrokardiogram, HF – niewydolność serca, HFrEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, HFrEF – niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, LV – lewa komora, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, LVH – przerost lewej komory, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustny lek przeciwkrzepliwy / doustne leczenie przeciwkrzepliwe, PCI – przeszłokarna interwencja wieńcowa, PRO – wynik leczenia zgłaszany przez pacjenta, PVI – izolacja żył płucnych, QoL – jakość życia, TIA – przejściowy atak niedokrwienności, TOE – echokardiografia przezprzełykową, TTR – czas, w którym INR utrzymywał się w zakresie terapeutycznym, UFH – heparyna niefrakcjonowana, VHD – zastawkowa wada serca, VKA – antagonisty witaminy K

**G. Neil Thomas**, Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham, Wielka Brytania; **Marco Valgimigli**, Cardiocentro Ticino, Lugano, Szwajcaria; **Isabelle C. Van Gelder**, Department of Cardiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Holandia; **Bart P. Van Putte**,<sup>1</sup> Cardiothoracic Surgery, St Antonius Hospital, Nieuwegein, Holandia; **Caroline L. Watkins**, Faculty of Health and Wellbeing, University of

Central Lancashire, Preston, Wielka Brytania.

**Komisja ESC do spraw Wytycznych Postępowania (CPG):** Stephan Windecker (Przewodniczący; Szwajcaria), Victor Aboyans (Francja), Colin Baigent (Wielka Brytania), Jean-Philippe Collet (Francja), Veronica Dean (Francja), Victoria Delgado (Holandia), Donna Fitzsimons (Wielka Brytania), Chris P. Gale (Wielka Brytania), Diederick E. Grobbee (Holandia), Sigrun Halvorsen (Norwegia), Gerhard Hindricks (Niem-

cy), Bernard Iung (Francja), Peter Jüni (Kanada), Hugo A. Katus (Niemcy), Ulf Landmesser (Niemcy), Christophe Leclercq (Francja), Madalena Lettino (Włochy), Basil S. Lewis (Izrael), Béla Merkely (Węgry), Christian Mueller (Szwajcaria), Steffen E. Petersen (Wielka Brytania), Anna Sonia Petronio (Włochy), Dimitrios J. Richter (Grecja), Marco Roffi (Szwajcaria), Evgeny Shlyakhto (Rosja), Iain A. Simpson (Wielka Brytania), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Rhian M. Touyz (Wielka Brytania).

**Narodowe towarzystwa kardiologiczne wchodzące w skład ESC**, które były aktywnie zaangażowane w proces recenzowania „Wytucznych ESC (2020) dotyczących diagnostyki i leczenia migotania przedsionków”:

**Algeria:** Algerian Society of Cardiology, Tahar Delassi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamayak S. Sisakian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Daniel Scherr; **Białoruś:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Alexandr Chasnoits; **Belgia:** Belgian Society of Cardiology, Michel De Pauw; **Bośnia i Hercegowina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Elnur Smajić; **Bułgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Tchavdar Shalganov; **Cypr:** Cyprus Society of Cardiology, Panayiotis Avraamides; **Czarnogóra:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Czechy:** Czech Society of Cardiology, Josef Kautzner; **Dania:** Danish Society of Cardiology, Christian Gerdes; **Egipt:** Egyptian Society of Cardiology, Ahmad Abd Alaziz; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Priit Kampus; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Pekka Raatikainen; **Francja:** French Society of Cardiology, Serge Boveda; **Grecja:** Hellenic Society of Cardiology, Vassilios P. Vassilikos; **Gruzja:** Georgian Society of Cardiology, Giorgi Papiashvili; **Hiszpania:** Spanish Society of Cardiology, Fernando Arribas; **Holandia:** Netherlands Society of Cardiology, Natasja de Groot; **Irlandia:** Irish Cardiac Society, Joseph Galvin; **Islandia:** Icelandic Society of Cardiology, David O. Arnar; **Izrael:** Israel Heart Society, Alon Barsheshet; **Kazachstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Amina Raki-sheva; **Kirgistan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Kosowo (Republika):** Kosovo Society of Cardiology, Ibadete Bytyçi; **Liban:** Lebanese Society of Cardiology, Mario Njeim; **Litwa:** Lithuanian Society of Cardiology, Aras Puodziukynas; **Luksemburg:** Luxembourg Society of Cardiology, Laurent Groben; **Łotwa:** Latvian Society of Cardiology, Oskars Kalejs; **Macedonia Północna:** North Macedonian Society of Cardiology, Lidija Poposka; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Mark A. Sammut; **Maroko:** Moroccan Society of Cardiology, Abdelhamid Moustaghfir; **Mołdawia (Republika):** Moldavian Society of Cardiology, Aurel Grosu; **Niemcy:** German Cardiac Society, Lars Eckardt; **Norwegia:** Norwegian Society of Cardiology, Ole-Gunnar An-

finsen; **Polska:** Polish Cardiac Society, Przemysław P. Mitkowski; **Portugalia:** Portuguese Society of Cardiology, Diogo Magalhães Cavaco; **Rosja:** Russian Society of Cardiology, Evgeny N. Mikhaylov; **Rumunia:** Romanian Society of Cardiology, Calin Siliste; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Luca Bertelli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Dejan Kojic; **Słowacja:** Slovak Society of Cardiology, Robert Hatala; **Słowenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Szwajcaria:** Swiss Society of Cardiology, Christian Sticherling; **Szwecja:** Swedish Society of Cardiology, Tord Juhlin; **Tunezja:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Leila Abid; **Turcja:** Turkish Society of Cardiology, Ilyas Atar; **Ukraina:** Ukrainian Association of Cardiology, Oleg Sychov; **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Nodir U. Zakirov; **Węgry:** Hungarian Society of Cardiology, Zoltán Csanádi; **Włochy:** Italian Federation of Cardiology, Pasquale Caldarola; **Zjednoczone Królestwo Wielkiej Brytanii i Irlandii Północnej:** British Cardiovascular Society, Matthew G. D. Bates.

## 23. PIŚMIENNICTWO

- 1 Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen PS, Chen SA, Chung MK, Nielsen JC, Curtis AB, Davies DW, Day JD, d'Avila A, de Groot N, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao HM, Verma A, Wilber DJ, Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *Europace*. 2018; 20: 157–208.
- 2 Charitos EI, Stierle U, Ziegler PD, Baldewig M, Robinson DR, Sievers HH, Hanneke T. A comprehensive evaluation of rhythm monitoring strategies for the detection of atrial fibrillation recurrence: insights from 647 continuously monitored patients and implications for monitoring after therapeutic interventions. *Circulation*. 2012; 126: 806–814.
- 3 Gorenek B, Boriani G, Dan GA, Fauchier L, Fenelon G, Huang H, Kudaiberdieva G, Lip GYH, Mahajan R, Potpara T, Ramirez JD, Vos MA, Marin F, ESC Scientific Document Group. European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*. 2018; 20: 895–896.
- 4 Freedman B, Boriani G, Glotzer TV, Healey JS, Kirchhof P, Potpara TS. Management of atrial high-rate episodes detected by cardiac implanted electronic devices. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14: 701–714.
- 5 Perino AC, Fan J, Askari M, Heidenreich PA, Keung E, Raitt MH, Piccini JP, Ziegler PD, Turakhia MP. Practice variation in anticoagulation prescription and outcomes after device-detected atrial fibrillation. *Circulation*. 2019; 139: 2502–2512.
- 6 Steinberg JS, O'Connell H, Li S, Ziegler PD. Thirty-second gold standard definition of atrial fibrillation and its relationship with subsequent arrhythmia patterns: analysis of a large prospective device database. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018; 11: e006274.
- 7 Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, Lip GY, Vardas P, Calvert M, Chlouverakis G, Diener HC, Kirchhof P. Atrial high-rate episodes and stroke prevention. *Europace*. 2017; 19: 169–179.
- 8 Pollak WM, Simmons JD, Interian A, Jr., Atapattu SA, Castellanos A, Myerburg RJ, Mitrani RD. Clinical utility of intraatrial pacemaker stored electrograms to diagnose atrial fibrillation and flutter. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001; 24: 424–429.
- 9 Kaufman ES, Israel CW, Nair GM, Armaganjian L, Divakaramenon S, Mairesse GH, Brandes A, Crystal E, Costantini O, Sandhu RK, Parkash R, Connolly SJ, Hohnloser SH, Healey JS; ASSERT Steering Committee and Investigators. Positive predictive value of device-detected atrial high-rate episodes at different rates and durations: an analysis from ASSERT. *Heart Rhythm*. 2012; 9: 1241–1246.
- 10 Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM,

- Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Sparano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139: e56–e528.
- 11 Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McNulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129: 837–847.
- 12 Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *Am J Cardiol*. 2013; 112: 1142–1147.
- 13 Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2746–2751.
- 14 Dewland TA, Olgin JE, Vittinghoff E, Marcus GM. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. *Circulation*. 2013; 128: 2470–2477.
- 15 Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res*. 2017; 120: 1501–1517.
- 16 Alonso A, Agarwal SK, Soliman EZ, Ambrose M, Chamberlain AM, Prineas RJ, Folsom AR. Incidence of atrial fibrillation in whites and African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2009; 158: 111–117.
- 17 Chao TF, Liu CJ, Tuan TC, Chen TJ, Hsieh MH, Lip GYH, Chen SA. Lifetime risks, projected numbers, and adverse outcomes in Asian patients with atrial fibrillation: a report from the Taiwan Nationwide AF Cohort Study. *Chest*. 2018; 153: 453–466.
- 18 Guo Y, Tian Y, Wang H, Si Q, Wang Y, Lip GYH. Prevalence, incidence, and lifetime risk of atrial fibrillation in China: new insights into the global burden of atrial fibrillation. *Chest*. 2015; 147: 109–119.
- 19 Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13: 321–332.
- 20 Mou L, Norby FL, Chen LY, O'Neal WT, Lewis TT, Loehr LR, Soliman EZ, Alonso A. Lifetime risk of atrial fibrillation by race and socioeconomic status: ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018; 11: e006350.
- 21 Boriani G, Savelieva I, Dan GA, Dehara JC, Ferro C, Israel CW, Lane DA, La Manna G, Morton J, Mitjans AM, Vos MA, Turakhia MP, Lip GY. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015; 17: 1169–1196.
- 22 Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Complications*. 2018; 32: 501–511.
- 23 Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuiman M, Hung J. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest*. 2015; 148: 945–952.
- 24 Hobbelt AH, Siland JE, Geelhoed B, Van Der Harst P, Hillege HL, Van Gelder IC, Rienstra M. Clinical, biomarker, and genetic predictors of specific types of atrial fibrillation in a community-based cohort: data of the PREVEND study. *Europace*. 2017; 19: 226–232.
- 25 Nalliah CJ, Sanders P, Kalman JM. The impact of diet and lifestyle on atrial fibrillation. *Curr Cardiol. Rep* 2018; 20: 137.
- 26 Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, Oto A, Potpara TS, Steffel J, Marin F, de Oliveira Figueiredo MJ, de Simone G, Tzou WS, Chiang CE, Williams B, Reviewers, Dan GA, Gorenek B, Fauchier L, Savelieva I, Hatala R, van Gelder I, Brguljan-Hitij J, Erdine S, Lovic D, Kim YH, Salinas-Arce J, Field M. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardiaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2017; 19: 891–911.
- 27 Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, Mahajan R, Lau DH, Sanders P. Alcohol and incident atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017; 246: 46–52.
- 28 Ricci C, Gervasi F, Gaeta M, Smuts CM, Schutte AE, Leitzmann MF. Physical activity volume in relation to risk of atrial fibrillation. A non-linear meta-regression analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25: 857–866.
- 29 Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2006; 27: 949–953.
- 30 Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042–1046.
- 31 Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njolstad I, Vartiainen E, Sans S, Pasterkamp G, Hughes M, Costanzo S, Donati MB, Jousilahti P, Linneberg A, Palosaari T, de Gaetano G, Bobak M, den Ruijter HM, Mathiesen E, Jorgensen T, Soderberg S, Kuulasmaa K, Zeller T, Iacoviello L, Salomaa V, Schnabel RB, Biomarker Consortium. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the Biomarker Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017; 136: 1588–1597.
- 32 Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, McManus DD, Ko D, Weng LC, Lunetta KL, Frost L, Benjamin EJ, Tringali L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2018; 361: k1453.
- 33 Allan V, Honarbakhsh S, Casas JP, Wallace J, Hunter R, Schilling R, Perel P, Morley K, Banerjee A, Hemingway H. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. *Thromb Haemost*. 2017; 117: 837–850.
- 34 Feghaly J, Zakka P, London B, MacRae CA, Refaat MM. Genetics of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7: e009884.
- 35 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.
- 36 Alonso A, Jensen PN, Lopez FL, Chen LY, Psaty BM, Folsom AR, Heckbert SR. Association of sick sinus syndrome with incident cardiovascular disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities Study and Cardiovascular Health Study. *PLoS One*. 2014; 9: e109662.
- 37 Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, Soliman EZ, Astor BC, Coresh J. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011; 123: 2946–2953.
- 38 Andersen K, Farahmand B, Ahlborn A, Held C, Ljunghall S, Michaelsson K, Sundstrom J. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3624–3631.
- 39 Asad Z, Abbas M, Javed I, Korantzopoulos P, Stavarakis S. Obesity is associated with incident atrial fibrillation independent of gender: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018; 29: 725–732.
- 40 Aune D, Sen A, Schlesinger S, Norat T, Janszky I, Romundstad P, Tonstad S, Riboli E, Vatten LJ. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2017; 32: 181–192.
- 41 Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, Benjamin EJ, de Boer IH, Deo R, Katz R, Kestenbaum B, Mathew J, Robinson-Cohen C, Sarnak MJ, Shlipak MG, Sotoodehnia N, Young B, Heckbert SR. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: a meta-analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12: 1386–1398.
- 42 Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, Feller M, Floriani C, Bauer DC, Capola AR, Heckbert SR, Ceresini G, Gussekloo J, den Elzen WPJ, Peeters RP, Luben R, Volzke H, Dorr M, Walsh JP, Bremner A, Iacoviello M, Macfarlane P, Heeringa J, Stott DJ, Westendorp RGJ, Khaw KT, Magnani JW, Aujesky D, Rodondi N, Thyroid Studies Collaboration. Thyroid function within the normal range, subclinical hypothyroidism, and the risk of atrial fibrillation. *Circulation*. 2017; 136: 2100–2116.
- 43 Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994; 271: 840–844.
- 44 Bunch TJ, May HT, Bair TL, Anderson JL, Crandall BG, Cutler MJ, Jacobs V, Malender C, Muhlestein JB, Osborn JS, Weiss JP, Day JD. Long-term natural history of adult Wolff-Parkinson-White syndrome patients treated with and without catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015; 8: 1465–1471.
- 45 Chang SH, Kuo CF, Chou JJ, See LC, Yu KH, Luo SF, Huang LH, Zhang W, Doherty M, Wen MS, Kuo CT, Yeh YH. Association of a family history of atrial fibrillation with incidence and outcomes of atrial fibrillation: a population-based family cohort study. *JAMA Cardiol*. 2017; 2: 863–870.
- 46 Chen LY, Leening MJ, Norby FL, Roetker NS, Hofman A, Franco OH, Pan W, Polak JF, Witteman JC, Kronmal RA, Folsom AR, Nazarian S, Stricker BH, Heckbert SR, Alonso A. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness and the risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), and the Rotterdam Study. *J Am Heart Assoc* 2016; 5.
- 47 Cheng M, Hu Z, Lu X, Huang J, Gu D. Caffeine intake and atrial fibrillation incidence: dose response meta-analysis of prospective cohort studies. *Can J Cardiol*. 2014; 30: 448–454.
- 48 Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, McCabe EL, Newton-Cheh C, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Wang TJ. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA*. 2009; 301: 2571–2577.
- 49 Conen D, Chiuve SE, Everett BM, Zhang SM, Buring JE, Albert CM. Caffeine consumption and incident atrial fibrillation in women. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92: 509–514.
- 50 Desai R, Patel U, Singh S, Bhuvra R, Fong HK, Nunna P, Zalavadia D, Dave H, Savani S, Doshi R. The burden and impact of arrhythmia in chronic obstructive pulmonary disease: insights from the National Inpatient Sample. *Int J Cardiol*. 2019; 281: 49–55.
- 51 Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ. Anger and hostility predict the development of atrial fibrillation in men in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004; 109: 1267–1271.

- 52 Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004; 291: 2851–2855.
- 53 Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994; 74: 236–241.
- 54 Giacomantonio NB, Bredin SS, Foulds HJ, Warburton DE. A systematic review of the health benefits of exercise rehabilitation in persons living with atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2013; 29: 483–491.
- 55 Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Brandes A, Ezekowitz M, Diener H, Haegeli L, Heidbuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Aunes-Jansson M, Blomstrom-Lundqvist C, Borenstein M, Breitenstein S, Brueckmann M, Cater N, Clemens A, Dobrev D, Dubner S, Edvardsson NG, Friberg L, Goette A, Gulizia M, Hatala R, Horwood J, Szymowski L, Kappenberger L, Kautzner J, Leuter A, Lobbant T, Meyer R, Millerhagen J, Morgan J, Muenzel F, Nabauer M, Baertels C, Oeff M, Paar D, Polifka J, Ravens U, Rosin L, Stegink W, Steinbeck G, Vardas P, Vincent A, Walter M, Breithardt G, Camm AJ. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2012; 14: 827.
- 56 Ko D, Benson MD, Ngo D, Yang Q, Larson MG, Wang TJ, Trinquart L, McManus DD, Lubitz SA, Ellinor PT, Vasan RS, Gerszten RE, Benjamin EJ, Lin H. Proteomics profiling and risk of new-onset atrial fibrillation: Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8: e010976.
- 57 Kwok CS, Anderson SG, Myint PK, Mamas MA, Loke YK. Physical activity and incidence of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014; 177: 467–476.
- 58 Lip GYH, Collet JP, de Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, Marin F, Morais J, Narasimhan C, Olshansky B, Pierard L, Potpara T, Sarrafzadegan N, Sliwa K, Varela G, Vilahur G, Weiss T, Boriani G, Rocca B. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: executive summary of a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, Endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Thromb Haemost*. 2017; 117: 2215–2236.
- 59 Loomba RS, Buelow MW, Aggarwal S, Arora RR, Kovach J, Ginde S. Arrhythmias in adults with congenital heart disease: what are risk factors for specific arrhythmias? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017; 40: 353–361.
- 60 Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, Magnani JW, Rienstra M, Pai M, Villalon ML, Vasan RS, Pencina MJ, Levy D, Larson MG, Ellinor PT, Benjamin EJ. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2010; 304: 2263–2269.
- 61 May AM, Blackwell T, Stone PH, Stone KL, Cawthon PM, Sauer WH, Varosy PD, Redline S, Mehra R. Sleep MROS (Outcomes of Sleep Disorders in Older Men) Study Group. Central sleep-disordered breathing predicts incident atrial fibrillation in older men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193: 783–791.
- 62 Michniewicz E, Młodawska E, Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease double trouble. *Adv Med Sci*. 2018; 63: 30–35.
- 63 Monrad M, Sajadieh A, Christensen JS, Ketzel M, Raaschou-Nielsen O, Tjønneland A, Overvad K, Loft S, Sørensen M. Long-term exposure to traffic-related air pollution and risk of incident atrial fibrillation: a cohort study. *Environ Health Perspect*. 2017; 125: 422–427.
- 64 O'Neal WT, Elford JT, Qureshi WT, Yeboah J, Alonso A, Heckbert SR, Nazarian S, Soliman EZ. Coronary artery calcium progression and atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8: pii: e003786.
- 65 Qureshi WT, Alirahim Z, Blaha MJ, Juraschek SP, Keteyian SJ, Brawner CA, Al-Mallah MH. Cardiorespiratory fitness and risk of incident atrial fibrillation: results from the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *Circulation*. 2015; 131: 1827–1834.
- 66 Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, Ellinor PT, Cheng S, Vasan RS, Lee DS, Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Ho JE. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016; 133: 484–492.
- 67 Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellinor PT, Seshadri S, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. 50-Year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015; 386: 154–162.
- 68 Shen J, Johnson VM, Sullivan LM, Jacques PF, Magnani JW, Lubitz SA, Pandey S, Levy D, Vasan RS, Quatromoni PA, Junyent M, Ordovas JM, Benjamin EJ. Dietary factors and incident atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93: 261–266.
- 69 Svensson T, Kitlinski M, Engstrom G, Melander O. Psychological stress and risk of incident atrial fibrillation in men and women with known atrial fibrillation genetic risk scores. *Sci Rep*. 2017; 7: 42613.
- 70 Tung P, Levitzky YS, Wang R, Weng J, Quan SF, Gottlieb DJ, Rueschman M, Punjabi NM, Mehra R, Bertisch S, Benjamin EJ, Redline S. Obstructive and central sleep apnea and the risk of incident atrial fibrillation in a community cohort of men and women. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: pii.
- 71 Walkey AJ, Greiner MA, Heckbert SR, Jensen PN, Piccini JP, Sinner MF, Curtis LH, Benjamin EJ. Atrial fibrillation among Medicare beneficiaries hospitalized with sepsis: incidence and risk factors. *Am Heart J*. 2013; 165: 949–955.e3.
- 72 Zoller B, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. High familial risk of atrial fibrillation/atrial flutter in multiplex families: a nationwide family study in Sweden. *J Am Heart Assoc*. 2012; 2: e003384.
- 73 Lip GYH, Skjøth F, Nielsen PB, Larsen TB. Evaluation of the C2HEST risk score as a possible opportunistic screening tool for incident atrial fibrillation in a healthy population (from a nationwide Danish cohort study). *Am J Cardiol*. 2020; 125: 48–54.
- 74 Yin GSC, Li L, Bejot Y, Rothwell PM. Time trends in atrial fibrillation-associated stroke and premonitory anticoagulation. *Stroke*. 2018; STROKEAHA 118.022.249.
- 75 Akao M, Chun YH, Wada H, Esato M, Hashimoto T, Abe M, Hasegawa K, Tsuji H, Furuke K, Fushimi AF Registry Investigators. Current status of clinical background of patients with atrial fibrillation in a community-based survey: the Fushimi AF Registry. *J Cardiol*. 2013; 61: 260–266.
- 76 An Y, Ogawa H, Yamashita Y, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Esato M, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Lip GYH, Akao M. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: the Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019; 5: 35–42.
- 77 Andersson T, Magnusson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. 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.
- 78 Andrew NE, Thrift AG, Cadilhac DA. The prevalence, impact and economic implications of atrial fibrillation in stroke: what progress has been made? *Neuroepidemiology*. 2013; 40: 227–239.
- 79 Bakhai A, Darius H, De Caterina R, Smart A, Le Heuzey JY, Schilling RJ, Zamorano JL, Shah M, Bramlage P, Kirchhof P. Characteristics and outcomes of atrial fibrillation patients with or without specific symptoms: results from the PREFER in AF registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016; 2: 299–305.
- 80 Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998; 98: 946–952.
- 81 Blum S, Muff C, Aeschbacher S, Ammann P, Erne P, Moschovitis G, Di Valentino M, Shah D, Schlappfer J, Fischer A, Merkel T, Kuhne M, Sticherling C, Osswald S, Conen D. Prospective assessment of sex-related differences in symptom status and health perception among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: e005401.
- 82 Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, Sinagra G, Petrescu L, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GY. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med*. 2015; 128: 509–518.e2.
- 83 Ceonodolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and management of atrial fibrillation and stroke: review of data from four European countries. *Stroke Res Treat*. 2017; 2017: 8593207.
- 84 Chao TF, Lip GY, Liu CJ, Tuan TC, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Chen TJ, Chiang CE, Chen SA. Validation of a modified CHA2DS2-VASc score for stroke risk stratification in Asian patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Stroke*. 2016; 47: 2462–2469.
- 85 Chao T-F, Liu C-J, Wang K-L, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F, Tuan T-C, Chen T-J, Lip GY. 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.
- 86 Dagres N, Chao T-F, Fenelon G, Aguinaga L, Benhayon D, Benjamin EJ, Bunch TJ, Chen LY, Chen S-A, Darrieux F, de Paola A, Fauchier L, Goette A, Kalman J, Kalra L, Kim Y-H, Lane DA, Lip GYH, Lubitz SA, Marquez MF, Potpara T, Pozzer DL, Ruskini JN, Savelieva I, Teo WS, Tse H-F, Verma A, Zhang S, Chung MK, Bautista-Vargas W-F, Chiang C-E, Cuesta A, Dan G-A, Frankel DS, Guo Y, Hatala R, Lee YS, Murakawa Y, Pellegrini CN, Pinho C, Milan DJ, Morin DP, Nadalin E, Ntaios G, Prabhu MA, Proietti M, Rivard L, Valentino M, Shantsila A. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? *EP Europace*. 2018; 20: 1399–1421.
- 87 Esato M, Chun YH, An Y, Ogawa H, Wada H, Hasegawa K, Tsuji H, Abe M, Lip GYH, Akao M. Clinical impact of asymptomatic presentation status in patients with paroxysmal and sustained atrial fibrillation: the Fushimi AF Registry. *Chest*. 2017; 152: 1266–1275.
- 88 Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Thomas LE, Chang P, Peterson ED, Piccini JP; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators. 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.
- 89 Frost L, Engholm G, Johnsen S, Møller H, Henneberg EW, Husted S. Incident thromboembolism in the aorta and the renal, mesenteric, pelvic, and extremity arteries after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 272–276.

- 90 Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, Raimondo C, Pianelli M, Toso E, Bergamasco L, Boffano C, Valentini MC, Cesarani F, Scaglione M. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 1990–1997.
- 91 Garcia-Fernandez A, Roldan V, Rivera-Caravaca JM, Lip GYH, Marin F. Applicability of the modified CHA2DS2-VASc score for stroke risk stratification in Caucasian atrial fibrillation patients. *Eur J Intern Med*. 2017; 38: e21–e22.
- 92 Gleason KT, Nazarian S, Dennison Himmelfarb CR. Atrial fibrillation symptoms and sex, race, and psychological distress: a literature review. *J Cardiovasc Nurs*. 2018; 33: 137–143.
- 93 Gomez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernandez AI, Calvo-Rojas G, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 2508–2521.
- 94 Graves KG, May HT, Jacobs V, Bair TL, Stevens SM, Woller SC, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD, Mallender C, Osborn JS, Peter Weiss J, Jared Bunch T. Atrial fibrillation incrementally increases dementia risk across all CHADS2 and CHA2DS2VASc strata in patients receiving long-term warfarin. *Am Heart J*. 2017; 188: 93–98.
- 95 John RM, Michaud GF, Stevenson WG. Atrial fibrillation hospitalization, mortality, and therapy. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3958–3960.
- 96 Kalantarian S, Ruskin JN. Atrial fibrillation and cognitive decline: phenomenon or epiphenomenon? *Cardiol Clin*. 2016; 34: 279–285.
- 97 Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 338–346.
- 98 Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011; 4: 313–320.
- 99 Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, Rosin L, Kirch W, Wegscheider K, Meinertz T, ATRIUUM Study Group. Management of patients with atrial fibrillation by primary-care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUUM registry. *Clin Cardiol*. 2014; 37: 277–284.
- 100 Kochhauser S, Joza J, Essebag V, Proietti R, Koehler J, Tsang B, Wulffhart Z, Pantano A, Khaykin Y, Ziegler PD, Verma A. The impact of duration of atrial fibrillation recurrences on measures of health-related quality of life and symptoms. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016; 39: 166–172.
- 101 Konig S, Ueberham L, Schuler E, Wiedemann M, Reithmann C, Seyfarth M, Sause A, Tebbenjohanns J, Schade A, Shin DI, Staudt A, Zacharzowsky U, Andrie R, Wetzel U, Neuser H, Wunderlich C, Kuhlert R, Tijssen JGP, Hindricks G, Bollmann A. In-hospital mortality of patients with atrial arrhythmias: insights from the German-wide Helios hospital network of 161 502 patients and 34 025 arrhythmia-related procedures. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3947–3957.
- 102 Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: vicious twins. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 2217–2228.
- 103 Kupper N, van den Broek K, Haagh E, van der Voort P, Widdershoven J, Denollet J. Type D personality affects health-related quality of life in patients with lone atrial fibrillation by increasing symptoms related to sympathetic activation. *J Psychosom Res*. 2018; 115: 44–52.
- 104 Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011; 76: 914–922.
- 105 Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Seboun A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation*. 1999; 99: 3028–3035.
- 106 Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996; 27: 1760–1764.
- 107 Lip GY, Laroche C, Boriani G, Cimaglia P, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, Popescu MI, Tica O, Hellum CF, Mortensen B, Tavazzi L, Maggioni AP. Sex-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Observational Research Programme Pilot Survey on Atrial Fibrillation. *Europace*. 2015; 17: 24–31.
- 108 McCabe PJ, Rhudy LM, DeVon HA. Patients' experiences from symptom onset to initial treatment for atrial fibrillation. *J Clin Nurs*. 2015; 24: 786–796.
- 109 McCabe PJ, Schumacher K, Barnason SA. Living with atrial fibrillation: a qualitative study. *J Cardiovasc Nurs*. 2011; 26: 336–344.
- 110 Meyre P, Blum S, Berger S, Aeschbacher S, Schoepfer H, Briel M, Osswald S, Conen D. Risk of hospital admissions in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2019; 35: 1332–1343.
- 111 Nieuwlaar R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2422–2434.
- 112 Overvad TF, Nielsen PB, Lip GY. Treatment thresholds for stroke prevention in atrial fibrillation: observations on the CHA2DS2-VASc score. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017; 3: 37–41.
- 113 Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1994; 89: 224–227.
- 114 Piccini JP, Fauchier L. Rhythm control in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016; 388: 829–840.
- 115 Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ornello R, Carolei A. The epidemiology of atrial fibrillation and stroke. *Cardiol Clin*. 2016; 34: 255–268.
- 116 Pokorney SD, Piccini JP, Stevens SR, Patel MR, Pieper KS, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Berkowitz SD, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM; ROCKEF AF Steering Committee Investigators. Cause of death and predictors of all-cause mortality in anticoagulated patients with nonvalvular atrial fibrillation: data from ROCKEF AF. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5: e002197.
- 117 Potpara TS, Polovina MM, Marinkovic JM, Lip GY. A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 4744–4749.
- 118 Randolph TC, Simon DN, Thomas L, Allen LA, Fonarow GC, Gersh BJ, Kowey PR, Reiffel JA, Naccarelli GV, Chan PS, Spertus JA, Peterson ED, Piccini JP; ORBIT AF Investigators. Patient factors associated with quality of life in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2016; 182: 135–143.
- 119 Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, Magnani JW, Fontes JD, Sinner MF, Van Gelder IC, Ellinor PT, Benjamin EJ. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state-of-the-art and future research opportunities. *Circulation*. 2012; 125: 2933–2943.
- 120 Rienstra M, Vermond RA, Crijns HJ, Tijssen JG, Van Gelder IC; RACE Investigators. Asymptomatic persistent atrial fibrillation and outcome: results of the RACE study. *Heart Rhythm*. 2014; 11: 939–945.
- 121 Rivard L, Khairy P. Mechanisms, clinical significance, and prevention of cognitive impairment in patients with atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2017; 33: 1556–1564.
- 122 Santangeli P, Di Biase L, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M, Horton R, Burkhardt JD, Lakkireddy D, Reddy YM, Casella M, Dello Russo A, Tondo C, Natale A. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a metaanalysis. *Heart Rhythm*. 2012; 9: 1761–1768.
- 123 Schnabel RB, Michal M, Wilde S, Wiltink J, Wild PS, Sinning CR, Lubos E, Ojeda FM, Zeller T, Munzel T, Blankenberg S, Beutel ME. Depression in atrial fibrillation in the general population. *PLoS One*. 2013; 8: e79109.
- 124 Schnabel RB, Pecun L, Ojeda FM, Lucerna M, Rzyayeva N, Blankenberg S, Darius H, Kotecha D, Caterina R, Kirchhof P. Gender differences in clinical presentation and 1-year outcomes in atrial fibrillation. *Heart*. 2017; 103: 1024–1030.
- 125 Senoo K, Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Matsuno S, Funada R, Uejima T, Oikawa Y, Yajima J, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Distribution of first-detected atrial fibrillation patients without structural heart diseases in symptom classifications. *Circ J*. 2012; 76: 1020–1023.
- 126 Serpytis R, Navickaitė A, Serpytiene E, Barysiene J, Marinskis G, Jatuzis D, Petrulioniene Z, Laucevicus A, Serpytis P. Impact of atrial fibrillation on cognitive function, psychological distress, quality of life, and impulsiveness. *Am J Med*. 2018; 131: 703.e1–703.e5.
- 127 Siontis KC, Gersh BJ, Killian JM, Noseworthy PA, McCabe P, Weston SA, Roger VL, Chamberlain AM. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: characteristics and prognostic implications. *Heart Rhythm*. 2016; 13: 1418–1424.
- 128 Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, Krapf L, Le-walter T, Merioua I, Murin J, Naditch-Brule L, Ponikowski P, Rosenqvist M, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Brette S, Neill JO; 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.
- 129 Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, Mahaffey KW, Gersh BJ, Hylek E, Naccarelli G, Go AS, Reiffel J, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. 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.
- 130 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.
- 131 Streu M, Ratcliffe SJ, Ball J, Stewart S, Riegel B. Symptom clusters in adults with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Nurs*. 2017; 32: 296–303.
- 132 Thrall G, Lip GY, Carroll D, Lane D. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2007; 132: 1259–1264.
- 133 Ugowe FE, Jackson LRn. Atrial fibrillation and mortality risk: seeing the big picture. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019; 5: 67.
- 134 Vermond RA, Crijns HJ, Tijssen JG, Alings AM, Van den Berg MP, Hillege HL, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Rienstra M; RACE II investigators. Symptom severity is associated with cardiovascular outcome in patients with permanent atrial fibrillation in the RACE II study. *Europace*. 2014; 16: 1417–1425.
- 135 Walters TE, Wick K, Tan G, Mearns M, Joseph SA, Morton JB, Sanders P, Bryant C, Kistler PM, Kalman JM. Psychological distress and suicidal ideation in patients with atrial fibrillation: prevalence and response to management strategy. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7: e005502.
- 136 Walters TE, Wick K, Tan G, Mearns M, Joseph SA, Morton JB, Sanders P, Bryant C, Kistler PM, Kalman JM. Symptom severity and quality of life in patients with

atrial fibrillation: psychological function outweighs clinical predictors. *Int J Cardiol.* 2019; 279: 84–89.

**137** Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, Larson MG, Kannel WB, Benjamin EJ. 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.

**138** Wijesurendra RS, Casadei B. Atrial fibrillation: effects beyond the atrium? *Cardiovasc Res.* 2015; 105: 238–247.

**139** 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.

**140** Ziff OJ, Carter PR, McGowan J, Uppal H, Chandran S, Russell S, Bainey KR, Potluri R. The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: insights from the United Kingdom ACALM registry. *Int J Cardiol.* 2018; 252: 117–121.

**141** Sepehri Shamloo A, Dagres N, Mussigbrodt A, Stauber A, Kircher S, Richter S, Dinov B, Bertagnoli L, Huser-Bollmann D, Bollmann A, Hindricks G, Arya A. Atrial fibrillation and cognitive impairment: new insights and future directions. *Heart Lung Circ.* 2020; 29: 69–85.

**142** Conen D, Rodondi N, Muller A, Beer JH, Ammann P, Moschovitis G, Aurichio A, Hayoz D, Kobza R, Shah D, Novak J, Schlappfer J, Di Valentino M, Aeschbacher S, Blum S, Meyre P, Sticherling C, Bonati LH, Ehret G, Moutzouri E, Fischer U, Monsch AU, Stippich C, Wuertel J, Sinnecker T, Coslovsky M, Schwenkglens M, Kuhne M, Osswald S, Swiss AFSL. Relationships of overt and silent brain lesions with cognitive function in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73: 989–999.

**143** Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2893–2962.

**144** Boriani G, Diemberger I, Ziacchi M, Valzania C, Gardini B, Cimaglia P, Martignani C, Biffi M. AF burden is important fact or fiction? *Int J Clin Pract.* 2014; 68: 444–452.

**145** Boriani G, Pettoelli D. Atrial fibrillation burden and atrial fibrillation type: clinical significance and impact on the risk of stroke and decision making for long-term anticoagulation. *Vascu Pharmacol.* 2016; 83: 26–35.

**146** 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.

**147** Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, Nattel S, Schotten U, Rienstra M. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 1715–1723.

**148** Lip GYH, Collet JP, Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, Marin F, Moraes J, Narasimhan C, Olshansky B, Pierard L, Potpara T, Sarrafzadegan N, Sliwa K, Varela G, Vilahur G, Weiss T, Boriani G, Rocca B, ESC Scientific Document Group. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace.* 2017; 19: 1757–1758.

**149** January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2019; 140: e125–e151.

**150** NHFA CSANZ Atrial Fibrillation Guideline Working Group, Brieger D, Amerena J, Attia J, Bajorek B, Chan KH, Connell C, Freedman B, Ferguson C, Hall T, Haqqani H, Hendriks J, Hesse C, Hung J, Kalman JM, Sanders P, Worthington J, Yan TD, Zwar N. National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation 2018. *Heart Lung Circ.* 2018; 27: 1209–1266.

**151** Potpara TS, Lip GYH, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Van Gelder IC, Heidbuchel H, Hindricks G, Camm AJ. The 4S-AF scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): A novel approach to in-depth characterization (rather than Classification) of atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2020; doi: 10.1055/s-0040-1716408.

**152** Chen LY, Chung MK, Allen LA, Ezekowitz M, Furie KL, McCabe P, Noseworthy PA, Perez MV, Turakhia MP, American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Quality of Care and Outcomes Research, and Stroke Council. Atrial fibrillation burden: moving beyond atrial fibrillation as a binary entity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018; 137: e623–e644.

**153** Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2006; 3: 1445–1452.

**154** Boriani G, Proietti M, Laroche C, Fauchier L, Marin F, Nabauer M, Potpara T, Dan GA, Kalarus Z, Diemberger I, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GYH, EORP-AF Long-Term General Registry Investigators Steering Committee (National Coordinators). Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial

fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) long-term general registry. *Europace.* 2018; 20: 747–757.

**155** Pandey A, Kim S, Moore C, Thomas L, Gersh B, Allen LA, Kowey PR, Mahaffey KW, Hylek E, Peterson ED, Piccini JP, Fonarow GC; ORBIT-AF Investigators and Patients. Predictors and prognostic implications of incident heart failure in patients with prevalent atrial fibrillation. *JACC Heart Fail.* 2017; 5: 44–52.

**156** Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, McGavigan AD. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2016; 37: 1591–1602.

**157** Al-Khatib SM, Thomas L, Wallentin L, Lopes RD, Gersh B, Garcia D, Ezekowitz J, Alings M, Yang H, Alexander JH, Flaker G, Hanna M, Granger CB. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2464–2471.

**158** Link MS, Giugliano RP, Ruff CT, Scirica BM, Huikuri H, Oto A, Crompton AE, Murphy SA, Lanz H, Mercuri MF, Antman EM, Braunwald E; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Stroke and mortality risk in patients with various patterns of atrial fibrillation: results from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017; 10: e004267.

**159** Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, Becker RC, Singer DE, Halperin JL, Hacke W, Nessel CC, Berkowitz SD, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, Piccini JP; ROCKET-AF Steering Committee and Investigators. 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.

**160** Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McNulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.* *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 183–187.

**161** Takabayashi K, Hamatani Y, Yamashita Y, Takagi D, Unoki T, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Ogawa H, Esato M, Chun YH, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Lip GY, Akao M. Incidence of stroke or systemic embolism in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation: the Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Stroke.* 2015; 46: 3354–3361.

**162** Nieuwlaar R, Dinh T, Olsson SB, Camm AJ, Capucci A, Tieleman RG, Lip GY, Crijns HJ; Euro Heart Survey Investigators. Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? *Eur Heart J.* 2008; 29: 915–922.

**163** Go AS, Reynolds K, Yang J, Gupta N, Lenane J, Sung SH, Harrison TN, Liu TJ, Solomon MD. Association of burden of atrial fibrillation with risk of ischemic stroke in adults with paroxysmal atrial fibrillation: the KP-RHYTHM Study. *JAMA Cardiol.* 2018; 3: 601–608.

**164** Ecker V, Knoery C, Rushworth G, Rudd I, Ortner A, Begley D, Leslie SJ. A review of factors associated with maintenance of sinus rhythm after elective electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2018; 41: 862–870.

**165** Nyong J, Amit G, Adler AJ, Owolabi OO, Perel P, Prieto-Merino D, Lambiasi P, Casas JP, Morillo CA. Efficacy and safety of ablation for people with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 11: CD012088.

**166** Piccini JP, Passman R, Turakhia M, Connolly AT, Nabutovsky Y, Varma N. Atrial fibrillation burden, progression, and the risk of death: a case-crossover analysis in patients with cardiac implantable electronic devices. *Europace.* 2019; 21: 404–413.

**167** Deng H, Bai Y, Shantsila A, Fauchier L, Potpara TS, Lip GYH. Clinical scores for outcomes of rhythm control or arrhythmia progression in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Clin Res Cardiol.* 2017; 106: 813–823.

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

**169** Potpara TS, Stankovic GR, Beleslin BD, Polovina MM, Marinkovic JM, Ostojic MC, Lip GYH. A 12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: implications of arrhythmia progression on prognosis: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Chest.* 2012; 141: 339–347.

**170** Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, Hatem SN, Helm R, Hindricks G, Ho SY, Hott B, Jalife J, Kim YH, Lip GY, Ma CS, Marcus GM, Murray K, Nogaomi A, Sanders P, Uribe W, Van Wagoner DR, Nattel S. EHRA/HRS/APHRS/SOLACE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace.* 2016; 18: 1455–1490.

**171** Nattel S, Guasch E, Savelieva I, Cosio FG, Valverde I, Halperin JL, Conroy JM, Al-Khatib SM, Hess PL, Kirchhof P, De Bono J, Lip GY, Banerjee A, Ruskin J, Blendea D, Camm AJ. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J.* 2014; 35: 1448–1456.

**172** Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J, Albert CM, Anderson CS, Antoniou S, Benjamin EJ, Boriani G, Brachmann J, Brandes A, Chao TF, Conen D, Engdahl J, Fauchier L, Fitzmaurice DA, Friberg L, Gersh BJ, Gladstone DJ, Glotzer TV, Gwynne K, Hankey GJ, Harbison J, Hillis GS, Hills MT, Kamel H, Kirchhof P, Kowey PR, Krieger D, Lee VVW, Levin LA, Lip GYH, Lobban T, Lowres N, Mairesse GH, Martinez C, Neubeck L, Orchard J, Piccini JP, Poppe K, Potpara TS, Pueroellner H, Rienstra M, Sandhu RK, Schnabel RB, Siu CW, Steinhubl S, Svendsen JH, Svennerberg E, Themistoclakis S, Tieleman RG, Turakhia MP, Tveit A, Uttenbogaart SB, Van Gelder IC, Verma A, Wachter R, Yan BP, SCREEN Collaborators AF-. Screening for

- atrial fibrillation: a report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2017; 135: 1851–1867.
- 173 Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC, Elsner C, Rosenqvist M, Mant J, Banerjee A, Gorenek B, Brachmann J, Varma N, Glotz de Lima G, Kalman J, Claes N, Lobban T, Lane D, Lip GYH, Boriani G, ESC Scientific Document Group. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLACE). *Europace*. 2017; 19: 1589–1623.
  - 174 Padfield GJ, Steinberg C, Swampillai J, Qian H, Connolly SJ, Dorian P, Green MS, Humphries KH, Klein GJ, Sheldon R, Talajic M, Kerr CR. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017; 14: 801–807.
  - 175 Vidal-Perez R, Otero-Ravina F, Lado-Lopez M, Turrado-Turrado V, Rodriguez-Moldes E, Gomez-Vazquez JL, de Frutos-de Marcos C, de Blas-Abad P, Besada-Gesto R, Gonzalez-Juanatey JR; BARBANZA Investigators. The change in the atrial fibrillation type as a prognosis marker in a community study: long-term data from AFBAR (Atrial Fibrillation in the BARBANZA) study. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 2146–2152.
  - 176 de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaar R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJ, van den Heijkant AC, Alessie MA, Crijns HJ. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 725–731.
  - 177 Hobbelt AH, Spronk HM, Crijns H, Ten Cate H, Rienstra M, Van Gelder IC. Prethrombotic state in young very low-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 1990–1992.
  - 178 Habibi M, Samiei S, Ambale Venkatesh B, Opdahl A, Helle-Valle TM, Zareian M, Almeida AL, Choi EY, Wu C, Alonso A, Heckbert SR, Bluemke DA, Lima JA. Cardiac magnetic resonance-measured left atrial volume and function and incident atrial fibrillation: results from MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016; 9: e004299.
  - 179 Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, Lau CP, Van Gelder IC, Hohnloser SH, Carlson M, Fain E, Nakamya J, Mairesse GH, Halyska M, Deng WQ, Israel CW, Healey JS; ASSERT Investigators. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014; 129: 2094–2099.
  - 180 Guichard JB, Nattel S. Atrial Cardiomyopathy: A useful notion in cardiac disease management or a passing fad? *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 756–765.
  - 181 Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 2239–2251.
  - 182 Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016; 388: 806–817.
  - 183 Martinez C, Katholing A, Freedman SB. Adverse prognosis of incidentally detected ambulatory atrial fibrillation. A cohort study. *Thromb Haemost*. 2014; 112: 276–286.
  - 184 Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1968; 65: 281–393.
  - 185 Welton NJ, McAleenan A, Thom HH, Davies P, Hollingworth W, Higgins JP, Okoli G, Sterne JA, Feder G, Eaton D, Hingorani A, Fawcett C, Lobban T, Bryden P, Richards A, Sofat R. Screening strategies for atrial fibrillation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2017; 21: 1–236.
  - 186 Steinhilb SR, Waalen J, Edwards AM, Ariniello LM, Mehta RR, Ebner GS, Carter C, Baca-Motes K, Felicione E, Sarich T, Topol EJ. Effect of a home-based wearable continuous ECG monitoring patch on detection of undiagnosed atrial fibrillation: the mStoPS randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 320: 146–155.
  - 187 Schnabel RB, Haessler KG, Healey JS, Freedman B, Boriani G, Brachmann J, Brandes A, Bustamante A, Casadei B, Crijns H, Doehner W, Engstrom G, Fauchier L, Friberg L, Gladstone DJ, Glotzer TV, Goto S, Hankey GJ, Harbison JA, Hobbs FDR, Johnson LSB, Kamel H, Kirchhof P, Korompoki E, Krieger DW, Lip GYH, Lochen ML, Mairesse GH, Montaner J, Neubeck L, Ntaios G, Piccini JP, Potpara TS, Quinn TJ, Reiffel JA, Ribeiro ALP, Rienstra M, Rosenqvist M, Sakis T, Sinner MF, Svendsen JH, Van Gelder IC, Wachter R, Wijeratne T, Van B. Searching for atrial fibrillation poststroke: a white paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2019; 140: 1834–1850.
  - 188 Yan BP, Lai WHS, Chan CKY, Chan SC, Chan LH, Lam KM, Lau HW, Ng CM, Tai LY, Yip KW, To OTL, Freedman B, Poh YC, Poh MZ. Contact-free screening of atrial fibrillation by a smartphone using facial pulsatile photoplethysmographic signals. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7.
  - 189 Orchard J, Lowres N, Freedman SB, Ladak L, Lee W, Zwar N, Peiris D, Kamladasa Y, Li J, Neubeck L. Screening for atrial fibrillation during influenza vaccinations by primary care nurses using a smartphone electrocardiograph (iECG): a feasibility study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23: 13–20.
  - 190 Lampert R. Screening for atrial fibrillation using smartphone-based technology and layperson volunteers: high-tech meets community participatory research for the best of both worlds. *Heart Rhythm*. 2018; 15: 1312–1313.
  - 191 Lahdenoja O, Hurnanen T, Iftikhar Z, Nieminen S, Knuutila T, Saraste A, Kiviniemi T, Vasankari T, Airaksinen J, Pankaala M, Koivisto T. Atrial fibrillation detection via accelerometer and gyroscope of a smartphone. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2018; 22: 108–118.
  - 192 Freedman B. Screening for atrial fibrillation using a smartphone: is there an app for that? *J Am Heart Assoc*. 2016; 5.
  - 193 Chan NY, Choy CC. Screening for atrial fibrillation in 13 122 Hong Kong citizens with smartphone electrocardiogram. *Heart*. 2017; 103: 24–31.
  - 194 Chan PH, Wong CK, Poh YC, Pun L, Leung WW, Wong YF, Wong MM, Poh MZ, Chu DW, Siu CW. Diagnostic performance of a smartphone-based photoplethysmographic application for atrial fibrillation screening in a primary care setting. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5.
  - 195 Brasier N, Raichle CJ, Dorr M, Becke A, Nothruft V, Weber S, Bulacher F, Salomon L, Noah T, Birkemeyer R, Eckstein J. Detection of atrial fibrillation with a smartphone camera: first prospective, international, two-centre, clinical validation study (DETECT AF PRO). *Europace*. 2019; 21: 41–47.
  - 196 Tison GH, Sanchez JM, Ballinger B, Singh A, Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Lee ES, Fan SM, Gladstone RA, Mikell C, Sohoni N, Hsieh J, Marcus GM. Passive detection of atrial fibrillation using a commercially available smartwatch. *JAMA Cardiol*. 2018; 3: 409–416.
  - 197 Li KHC, White FA, Tipoe T, Liu T, Wong MC, Jesuthasan A, Baranchuk A, Tse G, Yan BP. The current state of mobile phone apps for monitoring heart rate, heart rate variability, and atrial fibrillation: narrative review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019; 7: e11606.
  - 198 Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, Cantillon DJ, Baranowski B, Wolski K, Lindsay BD, Wazni OM, Tarakji KG. Smartwatch algorithm for automated detection of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 2381–2388.
  - 199 Wasserlauf J, You C, Patel R, Valys A, Albert D, Passman R. Smartwatch performance for the detection and quantification of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019; 12: e006834.
  - 200 Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ, Gersh BJ, Carter RE, Yao X, Rabinstein AA, Erickson BJ, Kapa S, Friedman PA. Artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet*. 2019; 394: 861–867.
  - 201 Turakhia MP, Desai M, Hedlin H, Rajmane A, Talati N, Ferris T, Desai S, Nag D, Patel M, Kowey P, Rumsfeld JS, Russo AM, Hills MT, Granger CB, Mahaffey KW, Perez MV. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: the Apple Heart Study. *Am Heart J*. 2019; 207: 66–75.
  - 202 Guo Y, Wang H, Zhang H, Liu T, Liang Z, Xia Y, Yan L, Xing Y, Shi H, Li S, Liu Y, Liu F, Feng M, Chen Y, Lip GYH; MAFA II Investigators. Mobile photoplethysmographic technology to detect atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74: 2365–2375.
  - 203 Harris K, Edwards D, Mant J. How can we best detect atrial fibrillation? *J R Coll Physicians Edinb*. 2012; 42 Suppl 18: 5–22.
  - 204 Wiesel J, Wiesel D, Suri R, Messineo FC. The use of a modified sphygmomanometer to detect atrial fibrillation in outpatients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004; 27: 639–643.
  - 205 Wiesel J, Fitzig L, Herschman Y, Messineo FC. Detection of atrial fibrillation using a modified micro-life blood pressure monitor. *Am J Hypertens*. 2009; 22: 848–852.
  - 206 Stergiou GS, Karpantas N, Protogerou A, Nasothimiou EG, Kyriakidis M. Diagnostic accuracy of a home blood pressure monitor to detect atrial fibrillation. *J Hum Hypertens*. 2009; 23: 654–658.
  - 207 Willits I, Keltie K, Craig J, Sims A. WatchBP Home A for opportunistically detecting atrial fibrillation during diagnosis and monitoring of hypertension: aNICE Medical Technology Guidance. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014; 12: 255–265.
  - 208 Desteghe L, Raymaekers Z, Lutin M, Vijgen J, Dilling-Boer D, Koopman P, Schurmans J, Vanduyhoven P, Dendale P, Heidbuchel H. Performance of handheld electrocardiogram devices to detect atrial fibrillation in a cardiology and geriatric ward setting. *Europace*. 2017; 19: 29–39.
  - 209 Kaasenbrood F, Hollander M, Rutten FH, Gerhards LJ, Hoes AW, Tieleman RG. Yield of screening for atrial fibrillation in primary care with a hand-held, single-lead electrocardiogram device during influenza vaccination. *Europace*. 2016; 18: 1514–1520.
  - 210 Wiesel J, Abraham S, Messineo FC. Screening for asymptomatic atrial fibrillation while monitoring the blood pressure at home: trial of regular versus irregular pulse for prevention of stroke (TRIPPS 2.0). *Am J Cardiol*. 2013; 111: 1598–1601.
  - 211 Jacobs MS, Kaasenbrood F, Postma MJ, van Hulst M, Tieleman RG. Cost-effectiveness of screening for atrial fibrillation in primary care with a handheld, single-lead electrocardiogram device in the Netherlands. *Europace*. 2018; 20: 12–18.
  - 212 Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, Krass I, McLachlan AJ, Redfern J, Bennett AA, Briffa T, Bauman A, Martinez C, Wallenhorst C, Lau JK, Brieger DB, Sy RW, Freedman SB. 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.
  - 213 William AD, Kanbour M, Callahan T, Bhargava M, Varma N, Rickard J, Saliba W, Wolski K, Hussein A, Lindsay BD, Wazni OM, Tarakji KG. Assessing the accuracy of an automated atrial fibrillation detection algorithm using smartphone technology: the iREAD Study. *Heart Rhythm*. 2018; 15: 1561–1565.
  - 214 Nemati S, Ghassemi MM, Ambai V, Isakadze N, Levantsevych O, Shah A, Clifford GD. Monitoring and detecting atrial fibrillation using wearable technology. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2016; 3394–3397.
  - 215 Petryszyn P, Niewinski P, Staniak A, Piotrowski P, Well A, Well M, Jeskowiak I, Lip G, Ponikowski P. Effectiveness of screening for atrial fibrillation and its determinants. A meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14: e0213198.

- 216 Orchard J, Lowres N, Neubeck L, Freedman B. Atrial fibrillation: is there enough evidence to recommend opportunistic or systematic screening? *Int J Epidemiol.* 2018; 47: 1361.
- 217 Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass screening for untreated atrial fibrillation: the STROKESTOP Study. *Circulation.* 2015; 131: 2176–2184.
- 218 Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, Gilmore M, Barry JP, Phillips C, Gravenor MB. Assessment of remote heart rhythm sampling using the AliveCor heart monitor to screen for atrial fibrillation: the REHEARSE-AF Study. *Circulation.* 2017; 136: 1784–1794.
- 219 Turakhia MP, Shafirin J, Bogner K, Goldman DP, Mendys PM, Abdulsattar Y, Wiederkehr D, Trocio J. Economic burden of undiagnosed nonvalvular atrial fibrillation in the United States. *Am J Cardiol.* 2015; 116: 733–739.
- 220 Fay MR, Fitzmaurice DA, Freedman B. Screening of older patients for atrial fibrillation in general practice: current evidence and its implications for future practice. *Eur J Gen Pract.* 2017; 23: 246–253.
- 221 Boriani G, Valzania C, Biffi M, Diemberger I, Ziacchi M, Martignani C. Asymptomatic lone atrial fibrillation how can we detect the arrhythmia? *Curr Pharm Des.* 2015; 21: 659–666.
- 222 Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Raftery J, Davies M, Lip G. 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, 174.
- 223 Aronsson M, Svennberg E, Rosenqvist M, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman-Kull V, Levin LA. Cost-effectiveness of mass screening for untreated atrial fibrillation using intermittent ECG recording. *Europace.* 2015; 17: 1023–1029.
- 224 Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2013; 110: 213–222.
- 225 Engdahl J, Andersson L, Mirkaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation.* 2013; 127: 930–937.
- 226 Boriani G, Glotzer TV, Santini M, West TM, De Melis M, Seps M, Gasparini M, Lewalter T, Camm JA, Singer DE. 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.
- 227 Lowres N, Krass I, Neubeck L, Redfern J, McLachlan AJ, Bennett AA, Freedman SB. Atrial fibrillation screening in pharmacies using an iPhone ECG: a qualitative review of implementation. *Int J Clin Pharm.* 2015; 37: 1111–1120.
- 228 Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, Gupta D. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace.* 2014; 16: 965–972.
- 229 De With RR, Rienstra M, Smit MD, Weijls B, Zwartkruis VW, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Bruggemann J, Geelhoed B, Hillege HL, Tukkie R, Hemels ME, Tieleman RG, Ranchor AV, Van Veldhuisen DJ, Crijns H, Van Gelder IC. Targeted therapy of underlying conditions improves quality of life in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 study. *Europace.* 2019; 21: 563–571.
- 230 Schnabel RB, Pecen L, Rzyeja N, Lucerna M, Purnah Y, Ojeda FM, De Caterina R, Kirchhof P. Symptom burden of atrial fibrillation and its relation to interventions and outcome in Europe. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7.
- 231 Björkenheim A, Brandes A, Magnuson A, Chemnitz A, Svedberg L, Edvardsson N, Poci D. Assessment of atrial fibrillation specific symptoms before and 2 years after atrial fibrillation ablation: do patients and physicians differ in their perception of symptom relief? *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2017; 3: 1168–1176.
- 232 Sandhu RK, Smigorowsky M, Lockwood E, Savu A, Kaul P, McAlister FA. Impact of electrical cardioversion on quality of life for the treatment of atrial fibrillation. *Can J Cardiol.* 2017; 33: 450–455.
- 233 Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD, Jr., Raich DW, Ezekowitz MD; Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1861–1872.
- 234 Gilbert KA, Hogarth AJ, MacDonald W, Lewis NT, Tan LB, Tayebjee MH. Restoration of sinus rhythm results in early and late improvements in the functional reserve of the heart following direct current cardioversion of persistent AF: FRESH-AF. *Int J Cardiol.* 2015; 199: 121–125.
- 235 Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation.* 2008; 118: 2498–2505.
- 236 Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, Jr., Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2006; 354: 934–941.
- 237 Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal A, Arribas F, Fernandez-Lozano I, Bodegas A, Cobos A, Matia R, Perez-Villacastin J, Guerra JM, Avila P, Lopez-Gil M, Castro V, Arana JJ, Brugada J; SARA investigators. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J.* 2014; 35: 501–507.
- 238 Forleo GB, Mantica M, De Luca L, Leo R, Santini L, Panigada S, De Sanctis V, Pappalardo A, Laurenzi F, Avella A, Casella M, Dello Russo A, Romeo F, Pelargonio G, Tondo C. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009; 20: 22–28.
- 239 Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA; ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 303: 333–340.
- 240 Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raveie A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA.* 2005; 293: 2634–2640.
- 241 Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, Sterns LD, Beresh H, Healey JS, Natale A; RAAFT Investigators. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA.* 2014; 311: 692–700.
- 242 Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1587–1595.
- 243 Pokorney SD, Kim S, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Gersh BJ, Mahaffey KW, Peterson ED, Piccini JP; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators. Cardioversion and subsequent quality of life and natural history of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2017; 185: 59–66.
- 244 Mantovan R, Macle L, De Martino G, Chen J, Morillo CA, Novak P, Calzolari V, Khaykin V, Guerra PG, Nair G, Torrecilla EG, Verma A. Relationship of quality of life with procedural success of atrial fibrillation (AF) ablation and postablation AF burden: substudy of the STAR AF randomized trial. *Can J Cardiol.* 2013; 29: 1211–1217.
- 245 Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Bruggemann J, Geelhoed B, Tieleman RG, Hillege HL, Tukkie R, Van Veldhuisen DJ, Crijns H, Van Gelder IC, RACE Investigators. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J.* 2018; 39: 2987–2996.
- 246 Blomstrom-Lundqvist C, Ginzarson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kenneback G, Rubulis A, Malmberg H, Raatikainen P, Lonnholm S, Hoglund N, Mortzell D. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial fibrillation: the CAPTAF randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 321: 1059–1068.
- 247 Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, Daniels MR, Bahnson TD, Poole JE, Rosenberg Y, Lee KL, Packer DL; CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019.
- 248 Gaita F, Scaglione M, Battaglia A, Matta M, Gallo C, Galata M, Caponi D, Di Donna P, Anselmino M. Very long-term outcome following transcatheter ablation of atrial fibrillation. Are results maintained after 10 years of followup? *Europace.* 2018; 20: 443–450.
- 249 Donal E, Lip GY, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, Lederlin M, Mondillo S, Edvardsen T, Sitges M, Grapsa J, Garbi M, Senior R, Gimelli A, Potpara TS, Van Gelder IC, Gorenek B, Mabo P, Lancellotti P, Kuck KH, Popescu BA, Hindricks G, Habib G, Cardim NM, Cosyns B, Delgado V, Haugaa KH, Muraru D, Nieman K, Boriani G, Cohen A. 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.
- 250 Delgado V, Di Biase L, Leung M, Romero J, Topsy LF, Casadei B, Marrouche N, Bax JJ. Structure and function of the left atrium and left atrial appendage: AF and stroke implications. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 3157–3172.
- 251 Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, Blauer JJ, Rao SN, DiBella EV, Segerson NM, Daccarett M, Windfelder J, McGann CJ, Parker D, MacLeod RS, Marrouche NF. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2009; 119: 1758–1767.
- 252 Cameli M, Lisi M, Righini FM, Massoni A, Natali BM, Focardi M, Tacchini D, Geyer A, Curci V, Di Tommaso C, Lisi G, Maccherini M, Chiavarelli M, Massetti M, Tanganelli P, Mondillo S. Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 2013; 111: 595–601.
- 253 Nakamori S, Nezafat M, Ngo LH, Manning WJ, Nezafat R. Left atrial epicardial fat volume is associated with atrial fibrillation: a prospective cardiovascular magnetic resonance 3D Dixon Study. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7.
- 254 Murphy A, Banerjee A, Breithardt G, Camm AJ, Commerford P, Freedman B, Gonzalez-Hermosillo JA, Halperin LJ, Lau CP, Perel P, Xavier D, Wood D, Jouven X, Morillo CA. The World Heart Federation roadmap for nonvalvular atrial fibrillation. *Glob Heart.* 2017; 12: 273–284.
- 255 Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, Mossialos EA, Maggioni AP, Kazakiewicz D, May HT, De Smedt D, Flather M, Zuhlik L, Beltrame JF, Huculeci R, Tavazzi L, Hindricks G, Bax J, Casadei B, Achenbach S, Wright L, Vardas P. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J.* 2020; 41: 12–85.

- 256 Charles C, Whelan T, Gafni A. What do we mean by partnership in making decisions about treatment? *BMJ*. 1999; 319: 780–782.
- 257 Lane DA, Aguinaga L, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Dan GA, Hills MT, Hylek EM, LaHaye SA, Lip GY, Lobban T, Mandrolia J, McCabe PJ, Pedersen SS, Pisters R, Stewart S, Wood K, Potpara TS, Gorenek B, Conti JB, Keegan R, Power S, Hendriks J, Ritter P, Calkins H, Viola F, Hurwitz J. 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 Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2015; 17: 1747–1769.
- 258 Bergtun S, Oterhals K, Fridlund B. Patients' experiences 1–6 months after atrial fibrillation ablation: an holistic perspective. *J Adv Nurs*. 2019; 75: 150–160.
- 259 Borg Xuereb C, Shaw RL, Lane DA. Patients' and physicians' experiences of atrial fibrillation consultations and anticoagulation decision-making: a multiperspective IPA design. *Psychol Health*. 2016; 31: 436–455.
- 260 Loewen PS, Ji AT, Kapanen A, McClean A. Patient values and preferences for antithrombotic therapy in atrial fibrillation. A narrative systematic review. *Thromb Haemost*. 2017; 117: 1007–1022.
- 261 Seaburg L, Hess EP, Cowlwright M, Ting HH, McLeod CJ, Montori VM. Shared decision making in atrial fibrillation: where we are and where we should be going. *Circulation*. 2014; 129: 704–710.
- 262 Bajorek BV, Ogle SJ, Duguid MJ, Shenfield GM, Krass I. Management of warfarin in atrial fibrillation: views of health professionals, older patients and their carers. *Med J Aust*. 2007; 186: 175–180.
- 263 Hess EP, Knoedler MA, Shah ND, Kline JA, Breslin M, Branda ME, Pencile LJ, Asplin BR, NestlerDM, Sadosty AT, Stiell IG, Ting HH, Montori VM. The chest pain choice decision aid: a randomized trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5: 251–259.
- 264 Lane DA, Meyerhoff J, Rohner U, Lip GYH. Atrial fibrillation patient preferences for oral anticoagulation and stroke knowledge: results of a conjoint analysis. *Clin Cardiol*. 2018; 41: 855–861.
- 265 Lindberg T, Sanmartin Berglund J, Elmstahl S, Bohman DM. Older individuals' need for knowledge and follow-up about their chronic atrial fibrillation, lifelong medical treatment and medical controls. *Scand J Caring Sci*. 2017; 31: 1022–1030.
- 266 Palacios AM, Kirolos I, Tamariz L. Patient values and preferences when choosing anticoagulants. *Patient Prefer Adherence*. 2015; 9: 133–138.
- 267 Lane DA, Lip GY. Patient's values and preferences for stroke prevention in atrial fibrillation: balancing stroke and bleeding risk with oral anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2014; 111: 381–383.
- 268 MacLean S, Mulla S, Akl EA, Jankowski M, Vandvik PO, Ebrahim S, McLeod S, Bhatnagar N, Guyatt GH. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141: e15–e235.
- 269 Desteghe L, Engelhard L, Raymaekers Z, Kluts K, Vijgen J, Dilling-Boer D, Kopman P, Schurmans J, Dendale P, Heidbuchel H. Knowledge gaps in patients with atrial fibrillation revealed by a new validated knowledge questionnaire. *Int J Cardiol*. 2016; 223: 906–914.
- 270 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. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015; 24: 1691–1700.
- 271 Lane DA, Ponsford J, Shelley A, Sirpal A, Lip GY. Patient knowledge and perceptions of atrial fibrillation and anticoagulant therapy: effects of an educational intervention programme. The West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Int J Cardiol*. 2006; 110: 354–358.
- 272 McCabe PJ, Schad S, Hampton A, Holland DE. Knowledge and self-management behaviors of patients with recently detected atrial fibrillation. *Heart Lung*. 2008; 37: 79–90.
- 273 Ihara M, Washida K. Linking atrial fibrillation with Alzheimer's disease: epidemiological, pathological, and mechanistic evidence. *J Alzheimers Dis*. 2018; 62: 61–72.
- 274 Lip GYH, Lane DA, Sarwar S. Streamlining primary and secondary care management pathways for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2017; 38: 2980–2982.
- 275 Guo Y, Lane DA, Wang L, Chen Y, Lip GYH. mAF-App II Trial investigators. Mobile Health (mHealth) technology for improved screening, patient involvement and optimising integrated care in atrial fibrillation: the mAF (mAF-App) II randomised trial. *Int J Clin Pract*. 2019; e13352.
- 276 Franchi C, Antoniazzi S, Ardoino I, Proietti M, Marucci M, Santalucia P, Monzani V, Mannucci PM, Nobili A, Collaborators S-A. Simulation-based education for physicians to increase oral anticoagulants in hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Am J ed*. 2019; 132: e634–e647.
- 277 Vinereanu D, Lopes RD, Bahit MC, Xavier D, Jiang J, Al-Khalidi HR, He W, Xian Y, Cioabanu AO, Kamath DY, Fox KA, Rao MP, Pokorney SD, Berwanger O, Tager C, de Barros ESPGM, Roettig ML, Hui Y, Granger CB; IMPACT-AF Investigators. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2017; 390: 1737–1746.
- 278 Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GY, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on nonvitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2017; 117: 209–218.
- 279 Parimbelle E, Sacchi L, Budasu R, Napolitano C, Peleg M, Quaglini S. The role of nurses in e-health: the MobiGuide project experience. *Stud Health Technol Inform*. 2016; 225: 153–157.
- 280 Guo Y, Chen Y, Lane DA, Liu L, Wang Y, Lip GYH. Mobile health technology for atrial fibrillation management integrating decision support, education, and patient involvement: mAF App trial. *Am J ed*. 2017; 130: 1388–1396.e6.
- 281 Kotecha D, Chua WWL, Fabritz L, Hendriks J, Casadei B, Schotten U, Vardas P, Heidbuchel H, Dean V, Kirchhof P, European Society of Cardiology (ESC) Atrial Fibrillation Guidelines Taskforce, the CATCH ME consortium, and the European Heart Rhythm Association (EHRA). European Society of Cardiology smartphone and tablet applications for patients with atrial fibrillation and their health care providers. *Europace*. 2018; 20: 225–233.
- 282 Lee J-A, Evangelista LS, Moore AA, Juth V, Guo Y, Gago-Masague S, Lem CG, Nguyen M, Khatibi P, Bajaj M, Amin AN. Feasibility study of a mobile health intervention for older adults on oral anticoagulation therapy. *Gerontol Geriatr Med*. 2016; 2. doi: 10.1177/2333721416672970. Published. 2016 Oct 7.
- 283 Stephan LS, Dytz Almeida E, Guimaraes RB, Ley AG, Mathias RG, Assis MV, Leiria TL. Processes and recommendations for creating mHealth apps for low-income populations. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2017; 5: e41.
- 284 Clarkesmith DE, Pattison HM, Khaing PH, Lane DA. Educational and behavioural interventions for anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 4: CD008600.
- 285 Man-Son-Hing M, Laupacis A, O'Connor AM, Biggs J, Drake E, Yetisir E, Hart RG. A patient decision aid regarding antithrombotic therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999; 282: 737–743.
- 286 McAlister FA, Man-Son-Hing M, Straus SE, Ghali WA, Anderson D, Majumdar SR, Gibson P, Cox JL, Fradette M; Decision Aid in Atrial Fibrillation Investigators. Impact of a patient decision aid on care among patients with nonvalvular atrial fibrillation: a cluster randomized trial. *CMAJ*. 2005; 173: 496–501.
- 287 Thomson RG, Eccles MP, Steen IN, Greenaway J, Stobbart L, Murtagh MJ, May CR. A patient decision aid to support shared decision-making on antithrombotic treatment of patients with atrial fibrillation: randomised controlled trial. *Qual Saf Health Care*. 2007; 16: 216–223.
- 288 Eckman MH, Costea A, Attari M, Munjal J, Wise RE, Knochelmann C, Flaherty ML, Baker P, Ireton R, Harnett BM, Leonard AC, Steen D, Rose A, Kues J. Shared decision-making tool for thromboprophylaxis in atrial fibrillation: a feasibility study. *Am Heart J*. 2018; 199: 1321.
- 289 Eckman MH, Lip GY, Wise RE, Speer B, Sullivan M, Walker N, Kissela B, Flaherty ML, Kleindorfer D, Baker P, Ireton R, Hoskins D, Harnett BM, Aguilar C, Leonard AC, Arduser L, Steen D, Costea A, Kues J. Impact of an atrial fibrillation decision support tool on thromboprophylaxis for atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2016; 176: 1727.
- 290 Karlsson LO, Nilsson S, Bang M, Nilsson L, Charitakis E, Janzon M. A clinical decision support tool for improving adherence to guidelines on anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation at risk of stroke: a cluster-randomized trial in a Swedish primary care setting (the CDS-AF study). *PLoS ed*. 2018; 15: e0152528.
- 291 Vinereanu D, Lopes RD, Mulder H, Gersh BJ, Hanna M, de Barros ESPGM, Atar D, Wallentin L, Granger CB, Alexander JH; ARISTOTLE Investigators. Echocardiographic risk factors for stroke and outcomes in patients with atrial fibrillation anticoagulated with apixaban or warfarin. *Stroke*. 2017; 48: 3266–3273.
- 292 Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, Vrijhoef HJ, Prins MH, Pisters R, Pison LA, Blaauw Y, Tieleman RG. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2692–2699.
- 293 Stewart S, Ball J, Horowitz JD, Marwick TH, Mahadevan G, Wong C, Abhayaratna WP, Chan YK, Esterman A, Thompson DR, Scuffham PA, Carrington MJ. Standard versus atrial fibrillation-specific management strategy (SAFETY) to reduce recurrent admission and prolong survival: pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 775–784.
- 294 Carter L, Gardner M, Magee K, Fearon A, Morgulis I, Doucette S, Sapp JL, Gray C, Abdelwahab A, Parkash R. An integrated management approach to atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5.
- 295 Wijtvet E, Tieleman RG, van Gelder IC, Pluymaekers NAHA, Rienstra M, Folkeringa RJ, Bronzwaer P, Elvan A, Elders J, Tukkie R, Luermans JGLM, Van Asselt ADIT, Van Kuijk SMJ, Tijssen JG, Crijns HJGM; RACE Investigators. Nurse-led vs. usual-care for atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2020; 41: 634–641.
- 296 Gallagher C, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, Mahajan R, Lau DH, Sanders P, Hendriks JML. Integrated care in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2017; 103: 1947–1953.
- 297 Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci*. 2011; 6: 42.
- 298 Lip GYH, Lane DA, Potpara TS. Innovative strategies to improve adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018; 39: 1404–1406.
- 299 Seligman WH, Das-Gupta Z, Jobi-Odeneye AO, Arbelo E, Banerjee A, Bollmann A, Caffrey-Armstrong B, Cehic DA, Corbalan R, Collins M, Dandamudi G, Dorairaj P, Fay M, Van Gelder IC, Goto S, Granger CB, Gyorgy B, Healey JS, Hendriks

- JM, Hills MT, Hobbs FDR, Huisman MV, Koplan KE, Lane DA, Lewis WR, Lobban T, Steinberg BA, McLeod CJ, Moseley S, Timmis A, Yutao G, Camm AJ. Development of an international standard set of outcome measures for patients with atrial fibrillation: a report of the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) atrial fibrillation working group. *Eur Heart J*. 2020; 41: 1132–1140.
- 300 Dobler CC, Harb N, Maguire CA, Armour CL, Coleman C, Murad MH. Treatment burden should be included in clinical practice guidelines. *BMJ*. 2018; 363: k4065.
- 301 Eton DT, Ramalho de Oliveira D, Egginton JS, Ridgeway JL, Odell L, May CR, Montori VM. Building a measurement framework of burden of treatment in complex patients with chronic conditions: a qualitative study. *Patient Relat Outcome Meas*. 2012; 3: 39–49.
- 302 Tran VT, Montori VM, Eton DT, Baruch D, Falissard B, Ravaud P. Development and description of measurement properties of an instrument to assess treatment burden among patients with multiple chronic conditions. *BMC Med*. 2012; 10: 68.
- 303 Vijan S, Hayward RA, Ronis DL, Hofer TP. Brief report: the burden of diabetes therapy: implications for the design of effective patient-centered treatment regimens. *J Gen Intern Med*. 2005; 20: 479–482.
- 304 Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*. 2001; 26: 331–342.
- 305 Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, Magid DJ. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 1836–1841.
- 306 Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007; 297: 177–186.
- 307 May C, Montori VM, Mair FS. We need minimally disruptive medicine. *BMJ*. 2009; 339: b2803.
- 308 Wilcox AR, Dragnev MC, Darcey CJ, Siegel CA. A new tool to measure the burden of Crohn's disease and its treatment: do patient and physician perceptions match? *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16: 645–650.
- 309 Bohlen K, Scoville E, Shippee ND, May CR, Montori VM. Overwhelmed patients: a videographic analysis of how patients with type 2 diabetes and clinicians articulate and address treatment burden during clinical encounters. *Diabetes Care*. 2012; 35: 47–49.
- 310 Buffel du Vaure C, Ravaud P, Baron G, Barnes C, Gilberg S, Boutron I. Potential workload in applying clinical practice guidelines for patients with chronic conditions and multimorbidity: a systematic analysis. *BMJ Open*. 2016; 6: e010119.
- 311 Potpara TS, Mihajlovic M, Zec N, Marinkovic M, Kovacevic V, Simic J, Kocijancic A, Vajagic L, Jotic A, Mujovic N, Stankovic G. Self-reported treatment burden in patients with atrial fibrillation: quantification, major determinants and implications for integrated holistic management of the arrhythmia. *Europace*. 2020; doi: 10.1093/europace/ea2210.
- 312 Tran VT, Harrington M, Montori VM, Barnes C, Wicks P, Ravaud P. Adaptation and validation of the Treatment Burden Questionnaire (TBQ) in English using an internet platform. *BMC Med*. 2014; 12: 109.
- 313 Steinberg BA, Dorian P, Anstrom KJ, Hess R, Mark DB, Noseworthy PA, Spertus JA, Piccini JP. Patient-reported outcomes in atrial fibrillation research: results of a Clinicaltrials.gov analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019; 5: 599–605.
- 314 Calvert M, Kyte D, Price G, Valderas JM, Hjollund NH. Maximising the impact of patient reported outcome assessment for patients and society. *BMJ*. 2019; 364: k5267.
- 315 Rotenstein LS, Huckman RS, Wagle NW. Making patients and doctors happier the potential of patient-reported outcomes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1309–1312.
- 316 Van Der Wees PJ, Nijhuis-Van Der Sanden MW, Ayanian JZ, Black N, Westert GP, Schneider EC. Integrating the use of patient-reported outcomes for both clinical practice and performance measurement: views of experts from 3 countries. *Milbank Q*. 2014; 92: 754–775.
- 317 Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, Hills MT, Hindricks G, Kusumoto FM, Lane DA, Lau DH, Lettino M, Lip GYH, Lobban T, Pak H-N, Potpara T, Saenz LC, Van Gelder IC, Varosy P, Gale CP, Dagres N. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. Task Force for the development of quality indicators in Atrial Fibrillation of the European Heart Rhythm Association (EHRA) and of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*. 2020; doi: 10.1093/europace/ea253.
- 318 Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14: 627–628.
- 319 Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med*. 2018; 131: 1359–1366. e6.
- 320 Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2019; 19: 1695–1703.
- 321 Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in the Athero-AF study cohort. *Mayo Clin Proc*. 2019; 94: 1261–1267.
- 322 Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GYH. ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the AtheroAF study. *Am J Med*. 2019; 132: 856–861.
- 323 Guo Y, Lane DA, Wang L, Zhang H, Wang H, Zhang W, Wen J, Xing Y, Wu F, Xia Y, Liu T, Wu F, Liang Z, Liu F, Zhao Y, Li R, Li X, Zhang L, Guo J, Burnside G, Chen Y, Lip GYH; mAF-App II Trial Investigators. Mobile health technology to improve care for patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 1523–1534.
- 324 Pisters R, Lane DA, Marín F, Camm AJ, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J*. 2012; 76: 2289–2304.
- 325 Szymanski FM, Lip GY, Filipiak KJ, Platek AE, Hryniewicz-Szymanska A, Opolski G. Stroke risk factors beyond the CHA(2)DS(2)-VASc score: can we improve our identification of 'high stroke risk' patients with atrial fibrillation? *Am J Cardiol*. 2015; 116: 1781–1788.
- 326 Atrial Fibrillation Investigators. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 1316–1320.
- 327 Ntaios G, Lip GY, Lambrou D, Papavasileiou V, Manios E, Milonidis H, Spengos K, Makaritis K, Vemmos K. Leukoaraiosis and stroke recurrence risk in patients with and without atrial fibrillation. *Neurology*. 2015; 84: 1213–1219.
- 328 Esteve-Pastor MA, Roldán V, Rivera-Caravaca JM, Ramirez-Macias I, Lip GYH, Marín F. The use of biomarkers in clinical management guidelines: a critical appraisal. *Thromb Haemost*. 2019; 119: 1901–1919.
- 329 Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Clin Chem*. 2017; 63: 152–164.
- 330 Yaghi S, Kamel H. Stratifying stroke risk in atrial fibrillation: beyond clinical risk scores. *Stroke*. 2017; 48: 2665–2670.
- 331 Ioannou A, Papageorgiou N, Falconer D, Rehal O, Sewart E, Zacharia E, Toutouzas K, Vlachopoulos C, Siasos G, Tsioufis C, Tousoulis D. Biomarkers associated with stroke risk in atrial fibrillation. *Curr Med Chem*. 2019; 26: 803–823.
- 332 Sepehri Shamloo A, Bollmann A, Dagres N, Hindricks G, Arya A. Natriuretic peptides: biomarkers for atrial fibrillation management. *Clin Res Cardiol*. 2020; 109: 957–966.
- 333 Decker JJ, Norby FL, Rooney MR, Soliman EZ, Lutsey PL, Pankow JS, Alonso A, Chen LY. Metabolic syndrome and risk of ischemic stroke in atrial fibrillation: ARIC Study. *Stroke*. 2019; 50: 3045–3050.
- 334 Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. 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.
- 335 Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, Lane DA, Lallemand B, Lip GY, Fauchier L. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14: 295–301.
- 336 Jung H, Sung JH, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Stroke risk stratification for atrial fibrillation patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 2409–2411.
- 337 Jung H, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide cohort study. *Chest*. 2019; 155: 354–363.
- 338 Kim D, Yang PS, Kim TH, Jang E, Shin H, Kim HY, Yu HT, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Ideal blood pressure in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 1233–1245.
- 339 Lip GY, Clementy N, Pericart L, Banerjee A, Fauchier L. Stroke and major bleeding risk in elderly patients aged ≥75 years with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Stroke*. 2015; 46: 143–150.
- 340 Overvad TF, Skjøth F, Lip GY, Lane DA, Albersen IE, Rasmussen LH, Larsen TB. Duration of diabetes mellitus and risk of thromboembolism and bleeding in atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Stroke*. 2015; 46: 216–224.
- 341 Lip GYH, 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.
- 342 Fangel MV, Nielsen PB, Larsen TB, Christensen B, Overvad TF, Lip GYH, Gøthaber SZ, Jensen MB. Type 1 versus type 2 diabetes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: a Danish nationwide cohort study. *Int J Cardiol*. 2018; 268: 137–142.
- 343 Chao TF, Liu CJ, Liao JN, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chung FP, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Use of oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation who have a history of intracranial hemorrhage. *Circulation*. 2016; 133: 1540–1547.
- 344 Bronnum-Nielsen P, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Rasmussen LH, Lip GYH. Intracranial hemorrhage and subsequent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Chest*. 2015; 147: 1651–1658.
- 345 Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GYH. 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.

- 346 Lin LY, Lee CH, Yu CC, Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, Chen PC, Lin JL. Risk factors and incidence of ischemic stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation: a nation-wide database analysis. *Atherosclerosis*. 2011; 217: 292–295.
- 347 Anandasundaram B, Lane DA, Apostolakis S, Lip GY. The impact of atherosclerotic vascular disease in predicting a stroke, thromboembolism and mortality in atrial fibrillation patients: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2013; 11: 975–987.
- 348 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.
- 349 Steensig K, Olesen KKW, Thim T, Nielsen JC, Jensen SE, Jensen LO, Kristensen SD, Botker HE, Lip GYH, Maeng M. Should the presence or extent of coronary artery disease be quantified in the CHA2DS2-VASc score in atrial fibrillation? A report from the Western Denmark Heart Registry. *Thromb Haemost*. 2018; 118: 2162–2170.
- 350 Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators*. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31: 1622–1626.
- 351 Kim TH, Yang PS, Yu HT, Jang E, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Age threshold for ischemic stroke risk in atrial fibrillation. *Stroke*. 2018; 49: 1872–1879.
- 352 Chao TF, Wang KL, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chung FP, Liao JN, Chen TJ, Chiang CE, Lip GY, Chen SA. Age threshold for increased stroke risk among patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study from Taiwan. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66: 1339–1347.
- 353 Nielsen PB, Skjøth F, Overvad TF, Larsen TB, Lip GYH. Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: should we use a CHA2DS2-VASc score rather than CHA2DS2-VASc? *Circulation*. 2018; 137: 832–840.
- 354 Killu AM, Granger CB, Gersh BJ. Risk stratification for stroke in atrial fibrillation: a critique. *Eur Heart J*. 2019; 40: 1294–1302.
- 355 Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Esteve-Pastor MA, Valdes M, Vicente V, Lip GYH, Marin F. Long-term stroke risk prediction in patients with atrial fibrillation: comparison of the ABC-Stroke and CHA2DS2-VASc scores. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: pii: JAHA.117.006490. doi: 10.1161/JAHA.117.006490.
- 356 Alkhouli M, Friedman PA. Ischemic stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74: 3050–3065.
- 357 Wu VC, Wu M, Aboyans V, Chang SH, Chen SW, Chen MC, Wang CL, Hsieh IC, Chu PH, Lin YS. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2020; 106: 534–540.
- 358 Tomasdottir M, Friberg L, Hijazi Z, Lindback J, Oldgren J. Risk of ischemic stroke and utility of CHA2DS2-VASc score in women and men with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2019; 42: 1003–1009.
- 359 Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ*. 2012; 344: e3522.
- 360 Overvad TF, Potpara TS, Nielsen PB. Stroke risk stratification: CHA2DS2-VASc or CHA2DS2-VASc? *Heart Lung Circ*. 2019; 28: e14–e15.
- 361 Nielsen PB, Overvad TF. Female sex as a risk modifier for stroke risk in atrial fibrillation: using CHA2DS2-VASc versus CHA2DS2-VASc for stroke risk stratification in atrial fibrillation: a note of caution. *Thromb Haemost*. 2020. doi: 10.1055/s-0040-1710014. Epub ahead of print.
- 362 Marzona I, Proietti M, Farcomeni A, Romiti GF, Romanazzi I, Raparelli V, Basili S, Lip GYH, Nobili A, Roncaglioni MC. Sex differences in stroke and major adverse clinical events in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 993, 600 patients. *Int J Cardiol*. 2018; 269: 182–191.
- 363 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*. 2015; 36: 297–306.
- 364 Poli M, Philip P, Taillard J, Debruxelles S, Renou P, Orgogozo JM, Rouanet F, Sibon I. Atrial fibrillation is a major cause of stroke in apneic patients: a prospective study. *Sleep*. 2017; 40: 251–254.
- 365 Bassand JP, Accetta G, Al Mahmeed W, Corbalan R, Eikelboom J, Fitzmaurice DA, Fox KAA, Gao H, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Kayani G, Pieper K, Turpie AGG, van Eickels M, Verheugt FWA, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLoS One*. 2018; 13: e0191592.
- 366 Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med*. 2013; 126: 640–e9-17.
- 367 Lip GY, Lane D, Van Walraven C, Hart RG. Additive role of plasma von Willebrand factor levels to clinical factors for risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2006; 37: 2294–2300.
- 368 Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, Bassand JP, Camm AJ, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Hacke W, Kayani G, Oto A, Mantovani LG, Misselwitz F, Piccini JP, Turpie AGG, Verheugt FWA, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open*. 2017; 7: e017157.
- 369 Zhu W, Fu L, Ding Y, Huang L, Xu Z, Hu J, Hong K. Meta-analysis of ATRIA versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017; 227: 436–442.
- 370 Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, Reynolds K, Go AS. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2: e000250.
- 371 Graves KG, May HT, Knowlton KU, Muhlestein JB, Jacobs V, Lappe DL, Anderson JL, Horne BD, Bunch TJ. Improving CHA2DS2-VASc stratification of non-fatal stroke and mortality risk using the Intermountain Mortality Risk Score among patients with atrial fibrillation. *Open Heart*. 2018; 5: e000907.
- 372 Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Oldgren J, Siegbahn A, Stewart RA, White HD, Granger CB, Wallentin L; 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.
- 373 Hijazi Z, Lindahl B, Oldgren J, Andersson U, Lindback J, Granger CB, Alexander JH, Gersh BJ, Hanna M, Harjola VP, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Wallentin L. Repeated measurements of cardiac biomarkers in atrial fibrillation and validation of the ABC stroke score over time. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6.
- 374 Oldgren J, Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Granger CB, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L; RE-LY and ARISTOTLE Investigators. Performance and validation of a novel biomarker-based stroke risk score for atrial fibrillation. *Circulation*. 2016; 134: 1697–1707.
- 375 Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, Giugliano RP, Nordio F, Lanz HJ, Mercuri MF, Antman EM, Braunwald E, Morrow DA. Performance of the ABC scores for assessing the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation*. 2019; 139: 760–771.
- 376 Rivera-Caravaca JM, Marin F, Vilchez JA, Galvez J, Esteve-Pastor MA, Vicente V, Lip GYH, Roldan V. Refining stroke and bleeding prediction in atrial fibrillation by adding consecutive biomarkers to clinical risk scores. *Stroke*. 2019; 50: 1372–1379.
- 377 Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Vicente V, Valdes M, Marin F, Lip GY. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. *Thromb Haemost*. 2017; 117: 1848–1858.
- 378 Shin SY, Han SJ, Kim JS, Im SJ, Shim J, Ahn J, Lee EM, Park YM, Kim JH, Lip GYH, Lim HE. Identification of markers associated with development of stroke in 'clinically low-risk' atrial fibrillation patients. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8: e012697.
- 379 Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Age threshold for the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: insights into the optimal assessment of age and incident comorbidities. *Eur Heart J*. 2019; 40: 1504–1514.
- 380 Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Overvad TF, Lip GY. Stroke and thromboembolic event rates in atrial fibrillation according to different guideline treatment thresholds: a nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2016; 6: 27410.
- 381 Fauchier L, Clementy N, Bisson A, Iwan F, Angoulvant D, Babuty D, Lip GY. Should atrial fibrillation patients with only 1 nongender-related CHA2DS2-VASc risk factor be anticoagulated? *Stroke*. 2016; 47: 1831–1836.
- 382 Chao TF, Lip GYH, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Relationship of aging and incident comorbidities to stroke risk in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 122–132.
- 383 Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Lip GYH, Joung B. Dynamic changes of CHA2DS2-VASc score and the risk of ischemic stroke in Asian patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2018; 118: 1296–1304.
- 384 Chao TF, Chiang CE, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Reassessment of risk for stroke during follow-up of patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2019; 170: 663–664.
- 385 Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GY. Reliable identification of 'truly low' thromboembolic risk in patients initially diagnosed with 'lone' atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012; 5: 319–326.
- 386 Weijls B, Dudink E, de Vos CB, Limantoro I, Tieleman RG, Pisters R, Cheriex EC, Luermans J, Crijns H. Idiopathic atrial fibrillation patients rapidly outgrow their low thromboembolic risk: a 10-year follow-up study. *Neth Heart J*. 2019; 27: 487–497.
- 387 Chao TF, Liao JN, Tuan TC, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Chung FP, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Incident co-morbidities in patients with atrial fibrillation initially with a CHA2DS2-VASc score of 0 (males) or 1 (females): implications for reassessment of stroke risk in initially 'low-risk' patients. *Thromb Haemost*. 2019; 119: 1162–1170.
- 388 Borre ED, Goode A, Raiz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, Sharan L, Allen LaPointe NM, Yapa R, Davis JK, Lallinger K, Schmidt R, Kosinski A, Al-Khatib SM, Sanders GD. Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review. *Thromb Haemost*. 2018; 118: 2171–2187.
- 389 Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Incident risk factors and major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a comparison of baseline, follow-up

and Delta HAS-BLED scores with an approach focused on modifiable bleeding risk factors. *Thromb Haemost.* 2018; 118: 768–777.

- 390 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.
- 391 Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* 2006; 151: 713–719.
- 392 Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. 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.
- 393 O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, Kowey PR, Mahaffey KW, Chang P, Fonarow GC, Pencina MJ, Piccini JP, Peterson ED. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015; 36: 3258–3264.
- 394 Rohla M, Weiss TW, Pecen L, Patti G, Siller-Matula JM, Schnabel RB, Schilling R, Kotecha D, Lucerna M, Huber K, De Caterina R, Kirchhof P. Risk factors for thromboembolic and bleeding events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the prospective, multicentre observational PREvention of thromboembolic events European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *BMJ Open.* 2019; 9: e022478.
- 395 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly 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.
- 396 Mori N, Sotomi Y, Hirata A, Hirayama A, Sakata Y, Higuchi Y. External validation of the ORBIT bleeding score and the HAS-BLED score in nonvalvular atrial fibrillation patients using direct oral anticoagulants (Asian data from the DIRECT registry). *Am J Cardiol.* 2019; 124: 1044–1048.
- 397 Yao X, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Kent DM, Shah ND, Abraham NS, Noseworthy PA. Comparison of the CHA2DS2-VASc, CHADS2, HAS-BLED, ORBIT, and ATRIA risk scores in predicting non-vitamin K antagonist oral anticoagulants-associated bleeding in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2017; 120: 1549–1556.
- 398 Rutherford OW, Jonasson C, Ghanima W, Holst R, Halvorsen S. New score for assessing bleeding risk in patients with atrial fibrillation treated with NOACs. *Open Heart.* 2018; 5: e000931.
- 399 Thomas MR, Lip GY. Novel risk markers and risk assessments for cardiovascular disease. *Circ Res.* 2017; 120: 133–149.
- 400 Khan AA, Lip GYH. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications. *Cardiovasc Res.* 2019; 115: 31–45.
- 401 Ban N, Siegfried CJ, Lin JB, Shui YB, Sein J, Pita-Thomas W, Sene A, Santeoford A, Gordon M, Lamb R, Dong Z, Kelly SC, Cavalli V, Yoshino J, Apte RS. GDF15 is elevated in mice following retinal ganglion cell death and in glaucoma patients. *JCI Insight.* 2017; 2: pii: 91455. doi: 10.1172/jci.insight.91455.
- 402 Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L; 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.
- 403 Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Vicente V, Valdes M, Marin F, Lip GYH. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. The Murcia Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost.* 2017; 117: 1848–1858.
- 404 Caldeira D, Costa J, Fernandes RM, Pinto FJ, Ferreira JJ. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014; 40: 277–284.
- 405 Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED score for predicting major bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2015; 38: 555–561.
- 406 Chang G, Xie Q, Ma L, Hu K, Zhang Z, Mu G, Cui Y. Accuracy of HAS-BLED and other bleeding risk assessment tools in predicting major bleeding events in atrial fibrillation: a network meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 791–801.
- 407 Lip GY, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost.* 2016; 14: 1711–1714.
- 408 Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Major bleeding and intracranial hemorrhage risk prediction in patients with atrial fibrillation: attention to modifiable bleeding risk factors or use of a bleeding risk stratification score? A nationwide cohort study. *Int J Cardiol.* 2018; 254: 157–161.
- 409 Guo Y, Zhu H, Chen Y, Lip GYH. Comparing bleeding risk assessment focused on modifiable risk factors only versus validated bleeding risk scores in atrial fibrillation. *Am J Med.* 2018; 131: 185–192.
- 410 Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Shantsila A, Roldan V, Lip GYH, Marin F. Assessing bleeding risk in atrial fibrillation patients: comparing a bleeding risk score based only on modifiable bleeding risk factors against the HAS-BLED score. The AMADEUS trial. *Thromb Haemost.* 2017; 117: 2261–2266.

- 411 Guo Y, Lane DA, Chen Y, Lip GYH; mAF-App II Trial investigators. Regular bleeding risk assessment associated with reduction in bleeding outcomes: the mAF-II randomized trial. *Am J Med.* 2020; pii: S0002-9343(20)30274-6.
- 412 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.
- 413 De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI. 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.
- 414 Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2008; 1: 84–91.
- 415 Sjalander S, Sjogren V, Renlund H, Norrving B, Sjalander A. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2018; 167: 113–118.
- 416 Amin A, Deitzelweiz S, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J, Graham J. Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use-learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. *J Thromb Thrombolysis.* 2014; 38: 150–159.
- 417 Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. 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.
- 418 Proietti M, Lip GY. Simple decision-making between a vitamin K antagonist and a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant: using the SAME-TT2R2 score. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015; 1: 150–152.
- 419 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139–1151.
- 420 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 883–891.
- 421 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerasides M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981–992.
- 422 Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzillo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2093–2104.
- 423 Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. 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.
- 424 Wang KL, Lip GY, Lin SJ, Chiang CE. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in Asian patients with nonvalvular atrial fibrillation: meta-analysis. *Stroke.* 2015; 46: 2555–2561.
- 425 Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanas-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 364: 806–817.
- 426 Carmo J, Moscoso Costa F, Ferreira J, Mendes M. Dabigatran in real-world atrial fibrillation. Meta-analysis of observational comparison studies with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost.* 2016; 116: 754–763.
- 427 Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, Halperin JL, Ma CS, Zint K, Elsaesser A, Lu S, Bartels DB, Lip GYH; GLORIAAF Investigators. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J.* 2018; 198: 55–63.
- 428 Camm AJ, Amarencu P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhl S, van Eickels M, Turpie AG; 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.
- 429 Martinez CAA, Lanas F, Radaideh G, Kharabsheh SM, Lambelet M, Viaud MAL, Ziadeh NS, Turpie AGG; XANTUS Investigators. XANTUS-EL: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in Eastern Europe, Middle East, Africa and Latin America. *Egypt Heart J.* 2018; 70: 307–313.

- 430 Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A, Hamilton M, Horblyuk R, Gupta K, Luo X, Mardekian J, Friend K, Nadkarni A, Pan X, Lip GYH. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in 'real-world' clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost*. 2017; 117: 1072–1082.
- 431 Lee SR, Choi EK, Han KD, Jung JH, Oh S, Lip GYH. Edoxaban in Asian patients with atrial fibrillation: effectiveness and safety. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 838–853.
- 432 Ingrassiotta Y, Crisafulli S, Pizzimenti V, Marciano I, Mancuso A, Ando G, Corrao S, Capranzano P, Trifiro G. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018; 14: 1057–1069.
- 433 Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2018; 138: 37–47.
- 434 Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment. *Pharmacotherapy*. 2017; 37: 412–419.
- 435 Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhavne N, Schaubel DE, He K, Tilea A, Stack AG, Balkrishnan R, Yao X, Noseworthy PA, Shah ND, Saran R, Nallamothu BK. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018; 138: 1519–1529.
- 436 Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, Kowey PR, Mahaffey KW, Naccarelli G, Reiffel J, Singer DE, Peterson ED, Piccini JP; ORBIT-AF Investigators and Patients. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 2597–2604.
- 437 Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 2779–2790.
- 438 ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. 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.
- 439 ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2066–2078.
- 440 Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace*. 2014; 16: 631–638.
- 441 Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalson A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BA-FTA 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.
- 442 Lip GY. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8: 602–606.
- 443 Verheugt FWA, Gao H, Al Mahmeed W, Ambrosio G, Angchaisuksiri P, Atar D, Bassand JP, Camm AJ, Cools F, Eikelboom J, Kayani G, Lim TW, Misselwitz F, Pieper KS, van Eickels M, Kakkarak AK; GARFIELD-AF Investigators. Characteristics of patients with atrial fibrillation prescribed antiplatelet monotherapy compared with those on anticoagulants: insights from the GARFIELD-AF registry. *Eur Heart J*. 2018; 39: 464–473.
- 444 Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P; PROTECT AF Investigators. 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.
- 445 Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D; PROTECT AF Investigators. 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.
- 446 Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenand B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. 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.
- 447 Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, Valderrabano M, Reddy VY. 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.
- 448 Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, Sick P, Sievert H. 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.
- 449 Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, Sievert H, Tamburino C, Teiger E, Pokushalov E, Kische S, Schmitz T, Stein KM, Bergmann MW, on behalf of the 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*. 2016; 37: 2465–2474.
- 450 Boersma LV, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B, Gori T, Meincke F, Protopopov AV, Betts T, Foley D, Sievert H, Mazzone P, De Potter T, Vireca E, Stein K, Bergmann MW, for the EWOLUTION Investigators. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-year followup outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm*. 2017; 14: 1302–1308.
- 451 Badheka AO, Chothani A, Mehta K, Patel NJ, Deshmukh A, Hoosien M, Shah N, Singh V, Grover P, Savani GT, Panaich SS, Rathod A, Patel N, Arora S, Bhalara V, Coffey JO, O'Neill W, Makkar R, Grines CL, Schreiber T, Di Biase L, Natale A, Viles-Gonzalez JF. 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.
- 452 Pison L, Potpara TS, Chen J, Larsen TB, Bongioni MG, Blomstrom-Lundqvist C. Scientific Initiative Committee EHRA. Left atrial appendage closure-indications, techniques, and outcomes: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2015; 17: 642–646.
- 453 Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ, Schultz JC, Di Biase L, Natale A, Burkhardt JD, Pershad A, Byrne TJ, Gidney B, Aragon JR, Goldstein J, Moulton K, Patel T, Knight B, Lin AC, Valderrabano M. Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the US transcatheter LAA ligation consortium. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 565–572.
- 454 Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, Lepillier A, Pierre B, Abbey S, Fatemi M, Franceschi F, Guedeney P, Jacon P, Pazioud O, Venier S, Deharo JC, Gras D, Klug D, Mansourati J, Montalescot G, Piot O, Defaye P. Device-related thrombosis after percutaneous left atrial appendage occlusion for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 1528–1536.
- 455 Lakkireddy D, Afzal MR, Lee RJ, Nagaraj H, Tschopp D, Gidney B, Ellis C, Altman E, Lee B, Kar S, Bhadwar N, Sanchez M, Gadiyaram V, Evonich R, Rasekh A, Cheng J, Cuoco F, Chandhok S, Gunda S, Reddy M, Atkins D, Bommana S, Cuculich P, Gibson D, Nath J, Ferrell R, Matthew E, Wilber D. Short and long-term outcomes of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from a US multicenter evaluation. *Heart Rhythm*. 2016; 13: 1030–1036.
- 456 van Laar C, Verberkmoes NJ, van Es HW, Lewalter T, Dunnington G, Stark S, Longoria J, Hofman FH, Pierce CM, Kotecha D, van Putte BP. Thoracoscopic left atrial appendage clipping: a multicenter cohort analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018; 4: 893–901.
- 457 Healey JS, Crystal E, Lamy A, Teoh K, Semelhago L, Hohnloser SH, Cybulsky I, Abouzahr L, Sawchuck C, Carroll S, Morillo C, Kleine P, Chu V, Lonn E, Connolly SJ. 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.
- 458 Whitlock RP, Vincent J, Blackall MH, Hirsh J, Fremes S, Novick R, Devereaux PJ, Teoh K, Lamy A, Connolly SJ, Yusuf S, Carrier M, Healey JS. Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II). *Can J Cardiol*. 2013; 29: 1443–1447.
- 459 Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015; 47: 847–854.
- 460 Aryana A, Singh SK, Singh SM, O'Neill PG, Bowers MR, Allen SL, Lewandowski SL, Vierra EC, d'Avila A. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm*. 2015; 12: 1431–1437.
- 461 Gillinov AM, Gellings AC, Parides MK, DeRose JJ Jr, Moskowitz AJ, Voisine P, Ailawadi G, Bouchard D, Smith PK, Mack MJ, Acker MA, Mullen JC, Rose EA, Chang HL, Puskas JD, Couderc JP, Gardner TJ, Varghese R, Horvath KA, Bolling SF, Michler RE, Geller NL, Ascheim DD, Miller MA, Bagiella E, Moquete EG, Williams P, Taddei-Peters WC, O'Gara PT, Blackstone EH, Argenziano M; CTSN Investigators. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1399–1409.
- 462 Whitlock R, Healey J, Vincent J, Brady K, Teoh K, Royce A, Shah P, Guo Y, Alings M, Folkeringa RJ, Paparella D, Colli A, Meyer SR, Legare JF, Lamontagne F, Reents W, Boning A, Connolly S. Rationale and design of the Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS) III. *Ann Cardiothorac Surg*. 2014; 3: 45–54.
- 463 Nielsen PB, Skjoth F, Sogaard M, Kjaeldgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2017; 356: j510.
- 464 Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaeldgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016; 353: i3189.
- 465 Tilz RR, Potpara T, Chen J, Dobreanu D, Larsen TB, Haugaa KH, Dagres N. Left atrial appendage occluder implantation in Europe: indications and anticoagulation post-implantation. Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2017; 19: 1737–1742.
- 466 Ogawa H, An Y, Ikeda S, Aono Y, Doi K, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Esato M, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Lip GYH, Akao M; Fushimi AF Registry Investigators. Progression from paroxysmal to sustained atrial fibrillation is associated with increased adverse events. *Stroke*. 2018; 49: 2301–2308.
- 467 Mahajan R, Perera T, Elliott AD, Twomey DJ, Kumar S, Munwar DA, Khokhar KB, Thiyagarajah A, Middeldorp ME, Nalliah CJ, Hendriks JML, Kalman JM, Lau DH, Sanders P. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018; 39: 1407–1415.
- 468 Van Gelder IC, Healey JS, Crijns H, Wang J, Hohnloser SH, Gold MR, Capucci A, Lau CP, Morillo CA, Hobbelt AH, Rienstra M, Connolly SJ. Duration of

device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J*. 2017; 38: 1339–1344.

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

**470** Pastori D, Lip GYH, Farcomeni A, Del Sole F, Sciacqua A, Perticone F, Marcucci R, Grifoni E, Pignatelli P, Violi F, ATHERO-AF study group. Incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation and advanced liver fibrosis on treatment with vitamin K or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Int J Cardiol*. 2018; 264: 58–63.

**471** Kuo L, Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Liver cirrhosis in patients with atrial fibrillation: would oral anticoagulation have a net clinical benefit for stroke prevention? *J Am Heart Assoc*. 2017; 6.

**472** Lee SR, Lee HJ, Choi EK, Han KD, Jung JH, Cha MJ, Oh S, Lip GYH. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and liver disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 3295–3308.

**473** Staerk L, Lip GY, Olesen JB, Fosbøl EL, Pallisgaard JL, Bonde AN, Gundlund A, Lindhardt TB, Hansen ML, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2015; 351: h5876.

**474** Eckman MH, Singer DE, Rosand J, Greenberg SM. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011; 4: 14–21.

**475** Proietti M, Lip GY. Major outcomes in atrial fibrillation patients with one risk factor: impact of time in therapeutic range observations from the SPORTIF trials. *Am J ed*. 2016; 129: 1110–1116.

**476** Lip GY, Nielsen PB. Should patients with atrial fibrillation and 1 stroke risk factor (CHA2DS2-VASc Score 1 in Men, 2 in Women) be anticoagulated? Yes: even 1 stroke risk factor confers a real risk of stroke. *Circulation*. 2016; 133: 1498–1503; discussion 1503.

**477** Lip GY, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA*. 2015; 313: 1950–1962.

**478** Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, Parkhomenko A, Lopez-Sendon JL, Lopes RD, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2016; 1: 451–460.

**479** Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, Schumacher H, Brueckmann M, Schirmer SH, Kratz MT, Yusuf S, Diener HC, Hijazi Z, Wallentin L. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 2481–2493.

**480** Clarksmith 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.

**481** Teiger E, Thambo JB, Defaye P, Hermida JS, Abbey S, Klug D, Juliard JM, Pasquie JL, Rioufol G, Lepillier A, Elbaz M, Horvilleur J, Brenot P, Pierre B, Le Corvoisier P. Percutaneous left atrial appendage closure is a reasonable option for patients with atrial fibrillation at high risk for cerebrovascular events. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018; 11: e005841.

**482** Saw J, Fahmy P, Azzalini L, Marquis JF, Hibbert B, Morillo C, Carrizo A, Ibrahim R. Early Canadian multicenter experience with WATCHMAN for percutaneous left atrial appendage closure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017; 28: 396–401.

**483** Martin Gutierrez E, Castano M, Gualis J, Martinez-Comendador JM, Maiorano P, Castillo L, Laguna G. Beneficial effect of left atrial appendage closure during cardiac surgery: a meta-analysis of 280 585 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020; 57: 252–262.

**484** Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, Lopes RD, Povsic TJ, Raju SS, Shah B, Kosinski AS, McBroom AJ, Sanders GD. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014; 160: 760–773.

**485** Tamariz LJ, Bass EB. Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin*. 2004; 22: 35–45.

**486** Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J*. 2009; 85: 303–312.

**487** Groeneweld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JG, Hillege HL, Tuininga YS, Van Veldhuisen DJ, Rancho AV, Van Gelder IC; 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.

**488** Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1363–1373.

**489** Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJ; 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.

**490** Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016; 388: 818–828.

**491** Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014; 384: 2235–2243.

**492** Ullmoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Phipps AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. 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.

**493** Ullmoen SR, Enger S, Phipps AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. 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.

**494** Figulla HR, Gietzen F, Zeymer U, Raiber M, Hegselmann J, Soballa R, Hilgers R. Diltiazem improves cardiac function and exercise capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Results of the Diltiazem in Dilated Cardiomyopathy trial. *Circulation*. 1996; 94: 346–352.

**495** Hallberg P, Lindback J, Lindahl B, Stenestrand U, Melhus H, group R-H. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63: 959–971.

**496** Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, Xu X, Ullal AJ, Than CT, Schmitt S, Holmes TH, Frayne SM, Phipps CS, Yang F, Hoang DD, Ho PM, Heidenreich PA. 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.

**497** Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, Ziada K, Bailey AL, Zegar MM, Shah J, Morales G, Macaulay T, Sorrell VL, Campbell CL, Gurley J, Anaya P, Nasr H, Bai R, Di Biase L, Booth DC, Jondeau G, Natale A, Roy D, Smyth S, Moliterno DJ, Elayi CS. Increased mortality among patients taking digoxin analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J*. 2013; 34: 1481–1488.

**498** Andrey JL, Romero S, Garcia-Egido A, Escobar MA, Corzo R, Garcia-Dominiguez G, Lechuga V, Gomez F. Mortality and morbidity of heart failure treated with digoxin. A propensity-matched study. *Int J Clin Pract*. 2011; 65: 1250–1258.

**499** Flory JH, Ky B, Haynes K, S MB, Munson J, Rowan, C, Strom BL, Hennessy S. Observational cohort study of the safety of digoxin use in women with heart failure. *BMJ Open*. 2012; 2: e000888.

**500** Gheorghiadu M, Fonarow GC, Van Veldhuisen DJ, Cleland JG, Butler J, Epstein AE, Patel K, Aban JB, Aronow WS, Anker SD, Ahmed A. 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.

**501** Aguirre Davila L, Weber K, Bavendiek U, Bauersachs J, Wittes J, Yusuf S, Koch A. Digoxin-mortality: randomized vs. observational comparison in the DIG trial. *Eur Heart J*. 2019; 40: 3336–3341.

**502** Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, Steeds RP, Townsend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015; 351: h4451.

**503** Bavendiek U, Berliner D, Davila LA, Schwab J, Maier L, Philipp SA, Rieth A, Westenfeld R, Piorkowski C, Weber K, Hanselmann A, Oldhafer M, Schallhorn S, von der Leyen H, Schroder C, Veltmann C, Stork S, Bohm M, Koch A, Bauersachs J; DIGIT-HF Investigators and Committees. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGIToxin to Improve Outcomes in patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21: 676–684.

**504** Clemp 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.

**505** Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Korv J, Lal A, Putaala J, Werring DJ. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: a European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J*. 2019; 4: 198–223.

**506** Gosselink AT, Crijns HJ, Van Gelder IC, Hillege H, Wiesel AC, Lie KI. Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA*. 1992; 267: 3289–3293.

**507** Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Christenson J, Heslop C, Heilbron B, McGrath L, Innes G. Safety and efficacy of calcium channel blockers versus beta-blockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness. *Acad Emerg ed*. 2013; 20: 222–230.

**508** 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.

**509** Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass EB. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract*. 2000; 49: 47–59.

**510** Siu CW, Lau CP, Lee WL, Lam KF, Tse HF. 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.

**511** Tisdale JE, Padhi ID, Goldberg AD, Silverman NA, Webb CR, Higgins RS, Paine G, Frank DM, Borzak S. 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.
- 512** Darby AE, Dimarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation.* 2012; 125: 945–957.
- 513** Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J.* 2015; 36: 3250–3257.
- 514** Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, Priglinger U, Haumer M, Gschwandtner M, Siostrzonek P, Heinz G. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with tachyarrhythmias. *Crit Care Med.* 2001; 29: 1149–1153.
- 515** Hou ZY, Chang MS, Chen CY, Tu MS, Lin SL, Chiang HT, Woosley RL. 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.
- 516** Lim KT, Davis MJ, Powell A, Arnold L, Moulden K, Bulsara M, Weerasooriya R. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace.* 2007; 9: 498–505.
- 517** 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.
- 518** 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.
- 519** Wang RX, Lee HC, Hodge DO, Cha YM, Friedman PA, Rea RF, Munger TM, Jahangir A, Srivathsan K, Shen WK. 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.
- 520** Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5: 68–76.
- 521** 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.
- 522** Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, Lloyd MA, Packer DL, Hodge DO, Gersh BJ, Hammill SC, Shen WK. 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.
- 523** 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.
- 524** Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquiva G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Lecerq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aiyev F, Bansch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobrevanu D, Faerstrand S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrikakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM. 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.
- 525** Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, Hayes DL, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis of biventricular vs. right ventricular pacing mode. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14: 661–667.
- 526** Huang W, Su L, Wu S. Pacing treatment of atrial fibrillation patients with heart failure: His bundle pacing combined with atrioventricular node ablation. *Card Electrophysiol Clin.* 2018; 10: 519–535.
- 527** Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, Palmisano P, Chieffo E, Occhetta E, Quartieri F, Calo L, Ungar A, Mont L; APAF-CRT Investigators. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J.* 2018; 39: 3999–4008.
- 528** Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F, Zhou X, Ellenbogen KA. Benefits of permanent His bundle pacing combined with atrioventricular node ablation in atrial fibrillation patients with heart failure with both preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6.
- 529** Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. 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.
- 530** Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. 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.
- 531** 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.
- 532** Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Tijssen JG, Hillege HL, Alings M, Rienstra M, Van den Berg MP, Van Gelder IC. Digoxin in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II study. *Heart Rhythm.* 2014; 11: 1543–1550.
- 533** Roth A, Harrison E, Mitani G, Cohen J, Rahimtoola SH, Elkayam U. Efficacy and safety of medium- and high-dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate at rest and during exercise in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation.* 1986; 73: 316–324.
- 534** David D, Segni ED, Klein HO, Kaplinsky E. Inefficacy of digitalis in the control of heart rate in patients with chronic atrial fibrillation: beneficial effect of an added beta adrenergic blocking agent. *Am J Cardiol.* 1979; 44: 1378–1382.
- 535** Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, Kanagaratnam L, Heddle W, Leitch J, Perks A, Ferguson L, Bulsara M. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1697–1702.
- 536** Vijayaraman P, Subzposh FA, Napierkowski A. Atrioventricular node ablation and His bundle pacing. *Europace.* 2017; 19: iv10-iv16.
- 537** Shiga T, Yoshioka K, Watanabe E, Omori H, Yagi M, Okumura Y, Matsumoto N, Kusano K, Oshiro C, Ikeda T, Takahashi N, Komatsu T, Suzuki A, Suzuki T, Sato Y, Yamashita T; AF-QOL study investigators. Paroxysmal atrial fibrillation recurrences and quality of life in symptomatic patients: a crossover study of flecainide and pilsicainide. *J Arrhythm.* 2017; 33: 310–317.
- 538** Capucci A, Piangerelli L, Ricciotti J, Gabrielli D, Guerra F. Flecainide-metoprolol combination reduces atrial fibrillation clinical recurrences and improves tolerability at 1-year follow-up in persistent symptomatic atrial fibrillation. *Europace.* 2016; 18: 1698–1704.
- 539** Shi LZ, Heng R, Liu SM, Leng FY. Effect of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med.* 2015; 10: 816–822.
- 540** Siontis KC, Ioannidis JPA, Katritsis GD, Noseworthy PA, Packer DL, Hummel JD, Jais P, Krittayaphong R, Mont L, Morillo CA, Nielsen JC, Oral H, Pappone C, Santinelli V, Weerasooriya R, Wilber DJ, Gersh BJ, Josephson ME, Katritsis DG. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: meta-analysis of quality of life, morbidity, and mortality. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016; 2: 170–180.
- 541** Kim YG, Shim J, Choi JJ, Kim YH. Radiofrequency catheter ablation improves the quality of life measured with a short form-36 questionnaire in atrial fibrillation patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11: e0163755.
- 542** Bayes de Luna A, Platonov P, Cosio FG, Cygankiewicz I, Pastore C, Baranowski R, Bayes-Genis A, Guindo J, Vinolas X, Garcia-Niebla J, Barbosa R, Stern S, Spodick D. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol.* 2012; 45: 445–451.
- 543** Jadidi A, Muller-Edenborn B, Chen J, Keyl C, Weber R, Allgeier J, Moreno-Weidmann Z, Trenk D, Neumann FJ, Lehmann H, Arentz T. The duration of the amplified sinus-p-wave identifies presence of left atrial low voltage substrate and predicts outcome after pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018; 4: 531–543.
- 544** Dudink E, Erkuner O, Berg J, Nieuwlaar R, de Vos CB, Weijls B, Capucci A, Camm AJ, Breithardt G, Le Heuzey JY, Luermans J, Crijns H. The influence of progression of atrial fibrillation on quality of life: a report from the Euro Heart Survey. *Europace.* 2018; 20: 929–934.
- 545** Zhang YY, Qiu C, Davis PJ, Jhaveri M, Prystowsky EN, Kowey P, Weintraub WS. Predictors of progression of recently diagnosed atrial fibrillation in REGistry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RECORD-AF) United States cohort. *Am J Cardiol.* 2013; 112: 79–84.
- 546** Bunch TJ, May HT, Bair TL, Johnson DL, Weiss JP, Crandall BG, Osborn JS, Anderson JL, Muhlestein JB, Lappe DL, Day JD. Increasing time between first diagnosis of atrial fibrillation and catheter ablation adversely affects long-term outcomes. *Heart Rhythm.* 2013; 10: 1257–1262.
- 547** Andrade JG, Champagne J, Deyell MW, Essebag V, Lauck S, Morillo C, Sapp J, Skanes A, Theoret-Patrick P, Wells GA, Verma A; EARLY-AF Study Investigators. A randomized clinical trial of early invasive intervention for atrial fibrillation (EARLY-AF) methods and rationale. *Am Heart J.* 2018; 206: 94–104.
- 548** Teh AW, Kistler PM, Lee G, Medi C, Heck PM, Spence SJ, Morton JB, Sanders P, Kalman JM. Long-term effects of catheter ablation for lone atrial fibrillation: progressive atrial electroanatomic substrate remodeling despite successful ablation. *Heart Rhythm.* 2012; 9: 473–480.
- 549** Aliot E, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Gulizia M, Heidebuehl H, Kautzner J, Mont L, Morgan J, Ng A, Szumowski L, Themistoclakis S, Van Gelder IC, Willems S, Kirchhof P. The EAST study: redefining the role of rhythm control therapy in atrial fibrillation: EAST, the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Eur Heart J.* 2015; 36: 255–256.
- 550** Michelena HI, Powell BD, Brady PA, Friedman PA, Ezekowitz MD. Gender in atrial fibrillation: ten years later. *Gen Med.* 2010; 7: 206–217.
- 551** Sethi NJ, Feinberg J, Nielsen EE, Safi S, Gluud C, Jakobsen JC. The effects of rhythm control strategies versus rate control strategies for atrial fibrillation and atrial flutter: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *PLoS One.* 2017; 12: e0186856.
- 552** Ha AC, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Fitzmaurice GM, Kowey PR, Le Heuzey JY, Naditch-Brule L, Prystowsky EN, Schwartz PJ, Torp-Pedersen C, Weintraub WS, Dorian P. Health-related quality of life in patients with atrial fibrillation treated with rhythm control versus rate control: insights from a prospective international registry (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation: RECORD-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014; 7: 896–904.
- 553** Bulkova V, Fiala M, Havarnek S, Simek J, Sknouril L, Januska J, Spinar J, Wichterle D. Improvement in quality of life after catheter ablation for paroxysmal

versus long-standing persistent atrial fibrillation: a prospective study with 3-year follow-up. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3.

**554** Kirchhof P, Monnig G, Wasmer K, Heinecke A, Breithardt G, Eckardt L, Bocker D. 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.

**555** Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Bocker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. Anterior-posterior versus anteriorlateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet.* 2002; 360: 1275–1279.

**556** Um KJ, McIntyre WF, Healey JS, Mendoza PA, Koziaz A, Amit G, Chu VA, Whitlock RP, Belley-Cote EP. Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2019; 21: 856–863.

**557** Schmidt AS, Lauridsen KG, Torp P, Bach LF, Rickers H, Lofgren B. Maximum energy shocks for cardioverting atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2020; 41: 626–631.

**558** Pluymaekers N, Dudink E, Luermans J, Meeder JG, Lenderink T, Widdershoven J, Bucx JJJ, Rienstra M, Kamp O, Van Opstal JM, Alings M, Oomen A, Kirchhof CJ, Van Dijk VF, Ramanna H, Liem A, Dekker LR, Essers BAB, Tijssen JGP, Van Gelder IC, Crijns H; RACE ACWAS Investigators. Early or delayed cardioversion in recent-onset atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2019; 380: 1499–1508.

**559** Baranchuk A, Yeung C. Advanced interatrial block predicts atrial fibrillation recurrence across different populations: learning Bayes syndrome. *Int J Cardiol.* 2018; 272: 221–222.

**560** Toufan M, Kazemi B, Molazadeh N. The significance of the left atrial volume index in prediction of atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2017; 9: 54–59.

**561** Voskoboinik A, Kalman E, Plunkett G, Knott J, Moskovitch J, Sanders P, Kistler PM, Kalman JM. A comparison of early versus delayed elective electrical cardioversion for recurrent episodes of persistent atrial fibrillation: a multi-center study. *Int J Cardiol.* 2019; 284: 33–37.

**562** Furniss SS, Sneyd JR. Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart.* 2015; 101: 1526–1530.

**563** Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, Markowitz SM, Slotwimer DJ, Scheiner MA, Lerman BB. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation.* 2000; 101: 1282–1287.

**564** Inacio JF, da Rosa Mdos S, Shah J, Rosario J, Vissoci JR, Manica AL, Rodrigues CG. Monophasic and biphasic shock for transthoracic conversion of atrial fibrillation: systematic review and network meta-analysis. *Resuscitation.* 2016; 100: 66–75.

**565** Kirkland S, Stiell I, Al Shawabkeh T, Campbell S, Dickinson S, Rowe BH. The efficacy of pad placement for electrical cardioversion of atrial fibrillation/flutter: a systematic review. *Acad Emerg Med* 2014; 21: 717–726.

**566** Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Martignani C, Branzi A. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation: current management and treatment options. *Drugs.* 2004; 64: 2741–2762.

**567** Danias PG, Caulfield TA, Weigner MJ, Silverman DI, Manning WJ. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 588–592.

**568** Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F, van Gelder I, Gorenk B, Kaski JC, Kjeldsen K, Lip GYH, Merkely B, Okumura K, Piccini JP, Potpara T, Poulsen BK, Saba M, Savelieva I, Tamargo JL, Wolpert C, ESC Scientific Document Group. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace.* 2018; 20: 731–732.

**569** Markey GC, Salter N, Ryan J. Intravenous flecainide for emergency department management of acute atrial fibrillation. *J Emerg Med.* 2018; 54: 320–327.

**570** Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. 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.

**571** Capucci A, Lenzi T, Boriani G, Trisolino G, Binetti N, Cavazza M, Fontana G, Magnani B. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1992; 70: 69–72.

**572** Donovan KD, Dobb GJ, Coombs LJ, Lee KY, Weekes JN, Murdock CJ, Clarke GM. Efficacy of flecainide for the reversion of acute onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1992; 70: 50A–54A; discussion 54A–55A.

**573** Reisinger J, Gatterer E, Lang W, Vanicek T, Eisner G, Bachleitner T, Niemeth C, Aicher F, Grander W, Heinze G, Kuhn P, Siostrzonek P. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J.* 2004; 25: 1318–1324.

**574** Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2003; 87: 121–128.

**575** Galve E, Rius T, Ballester R, Artaza MA, Arnau JM, Garcia-Dorado D, Soler-Soler J. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 1079–1082.

**576** Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Tsatsakis AM, Simantirakis EN, Chlouverakis GI. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest.* 2000; 117: 1538–1545.

**577** Letelier LM, Udol K, Ena J, Weaver B, Guyatt GH. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 777–785.

**578** Bash LD, Buono JL, Davies GM, Martin A, Fahrbach K, Phatak H, Avestyan R, Mwamburi M. 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.

**579** Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beatch G; AVRO Investigators. 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.

**580** Akel T, Lafferty J. Efficacy and safety of intravenous vernakalant for the rapid conversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018; 23: e12508.

**581** Beatch GN, Mangal B. Safety and efficacy of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a phase 3b randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 16: 113.

**582** Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Nielsen T, Rasmussen SL, Stiell IG, Coutu B, Ip JH, Pritchett EL, Camm AJ; Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2008; 117: 1518–1525.

**583** Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, Sadowski J, Sobczyk D, Bochenek A, Toft E; Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. 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.

**584** Pohjantahti-Maaroos H, Hyppola H, Leikkala M, Sinisalo E, Heikkola A, Hartikainen J. Intravenous vernakalant in comparison with intravenous flecainide in the cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2019; 8: 114–120.

**585** Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K, Ruda MY, Van Wijk LV, Hardy JJ, Perry KT, Touboul P, Steinbeck G, Wellens HJ. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. The Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. *Heart.* 1998; 79: 568–575.

**586** Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzzi M, Russo V, Gianfranchi L, Marchi P, Calzolari M, Solano A, Baroffio R, Gaggioli G. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the 'pill-in-the-pocket' approach. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2384–2391.

**587** Brebilla-Perrot T, Houriez P, Beurrier D, Claudon O, Terrier de la Chaise A, Louis P. Predictors of atrial flutter with 1:1 conduction in patients treated with class I antiarrhythmic drugs for atrial tachyarrhythmias. *Int J Cardiol.* 2001; 80: 715.

**588** Zhang N, Guo JH, Zhang H, Li XB, Zhang P, Xn Y. Comparison of intravenous ibutilide vs. propafenone for rapid termination of recent onset atrial fibrillation. *Int J Clin Pract.* 2005; 59: 1395–1400.

**589** Conde D, Costabel JP, Caro M, Ferro A, Lambardi F, Corrales Barboza A, Lavallo Cobo A, Trivi M. Flecainide versus vernakalant for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 2423–2425.

**590** Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, Fernandez-Gomez JM, Santos JM, Camacho C. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol.* 2000; 86: 950–953.

**591** Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHFSTAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation.* 1998; 98: 2574–2579.

**592** Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, Kypa A, Wimmer G, Leisch F. Intravenous amiodarone bolus for treatment of atrial fibrillation in patients with advanced congestive heart failure or cardiogenic shock. *Wien Klin Wochenschr.* 2004; 116: 744–749.

**593** Crijns HJ, Weijls B, Fairley AM, Lewalter T, Maggioni AP, Martin A, Ponikowski P, Rosenqvist M, Sanders P, Scanavacca M, Bash LD, Chazelle F, Bernhardt A, Gitt AK, Lip GY, Le Heuzey JY. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol.* 2014; 172: 588–594.

**594** Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, Ravens U, Samol A, Steinbeck G, Treszl A, Wegscheider K, Breithardt G. 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.

**595** Van Gelder IC, Tuinenburg AE, Schoonderwoerd BS, Tieleman RG, Crijns HJ. Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *Am J Cardiol.* 1999; 84: 147R–151R.

**596** Climent VE, Marin F, Mainar L, Gomez-Aldaravi R, Martinez JG, Chorro FJ, Roman P, Sorogor F. Effects of pretreatment with intravenous flecainide on efficacy of external cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004; 27: 368–372.

- 597 Mussigbrodt A, John S, Kosiuk J, Richter S, Hindricks G, Bollmann A. 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.
- 598 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.
- 599 Oral H, Souza JJ, Michaud GF, Knight BP, Goyal R, Strickberger SA, Morady F. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med*. 1999; 340: 1849–1854.
- 600 Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 542–547.
- 601 Alboni P, Botto GL, Boriani G, Russo G, Pacchioni F, Iori M, Pasanisi G, Mancini M, Mariconti B, Capucci A. Intravenous administration of flecainide or propafenone in patients with recent-onset atrial fibrillation does not predict adverse effects during 'pill-in-the-pocket' treatment. *Heart*. 2010; 96: 546–549.
- 602 Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni A, Tavazzi L, Vardas P, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse G, Perez-Villacastin J, Riahi S, Taborsky M, Theodorakis G, Trines S; Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. ESC-EURObservational Research Programme: the Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study, conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012; 14: 1094–1103.
- 603 Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, Laroche C, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse GH, Perez-Villacastin J, Riahi S, Taborsky M, Theodorakis G, Trines SA; 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.
- 604 Arbelo E, Brugada J, Blomstrom-Lundqvist C, Laroche C, Kautzner J, Pokushalov E, Raatikainen P, Efremidis M, Hindricks G, Barrera A, Maggioni A, Tavazzi L, Dagres N, on the behalf of the ESC EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-term Registry Investigators. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *Eur Heart J*. 2017; 38: 1303–1316.
- 605 Krittayaphong R, Raungrattanaamporn O, Bhuripanyo K, Sriratanasathavorn C, Pooranawattanakul S, Punlee K, Kangkagate C. A randomized clinical trial of the efficacy of radiofrequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation. *J Med Assoc Thai*. 2003; 86 Suppl 1: S816.
- 606 Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, Turco P, Pasotto P, Fazzari M, Vitale DF. 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.
- 607 Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I, Santogostino A, LiVolsi L, Pappone N, Radinovic A, Manguso F, Santinelli V. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 2340–2347.
- 608 Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009; 2: 349–361.
- 609 Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, Dubuc M, Reddy Y, Nelson L, Holcomb RG, Lehmann JW, Ruskin JN; STOP AF Cryoablation Investigators. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 1713–1723.
- 610 Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, Sullivan T, Roberts-Thomson KC, Sanders P. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2: e004549.
- 611 Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, Reddy M, Jais P, Themistoclakis S, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Narducci ML, Schweikert R, Neuzil P, Sanchez J, Horton R, Beheiry S, Hongo R, Hao S, Rossillo A, Forleo G, Tondo C, Burkhardt JD, Haissaguerre M, Natale A. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation*. 2016; 133: 1637–1644.
- 612 Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque JP, Tondo C; FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2016; 374: 2235–2245.
- 613 Soharu H, Ohe T, Okumura K, Naito S, Hirao K, Shoda M, Kobayashi Y, Yamauchi Y, Yamaguchi Y, Kuwahara T, Hirayama H, YeongHwa C, Kusano K, Katani K, Banba K, Fujii S, Kumagai K, Yoshida H, Matsushita M, Satake S, Aonuma K. Itani Balloon ablation of the pulmonary veins for paroxysmal AF: a multicenter randomized trial in Japan. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 2747–2757.
- 614 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.
- 615 Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Pehrson SM, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS; MANTRA-PAF Investigators. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart*. 2017; 103: 368–376.
- 616 Chen C, Zhou X, Zhu M, Chen S, Chen J, Cai H, Dai J, Xu X, Mao W. Catheter ablation versus medical therapy for patients with persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018; 52: 918.
- 617 Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, Flaker GC, Pokushalov E, Romanov A, Bunch TJ, Noelker G, Ardashev A, Revishvili A, Wilber DJ, Cappato R, Kuck KH, Hindricks G, Davies DW, Kowey PR, Naccarelli GV, Reiffel JA, Piccini JP, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Lee KL; CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 321: 1261–1274.
- 618 Noseworthy PA, Gersh BJ, Kent DM, Piccini JP, Packer DL, Shah ND, Yao X. Atrial fibrillation ablation in practice: assessing CABANA generalizability. *Eur Heart J*. 2019; 40: 1257–1264.
- 619 Teh AW, Kistler PM, Lee G, Medi C, Heck PM, Spence SJ, Sparks PB, Morton JB, Kalman JM. Electroanatomic remodeling of the left atrium in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012; 23: 232–238.
- 620 D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, Anselmino M, Ferraris F, di Biase L, Natale A, Hunter RJ, Schilling RJ, Miyazaki S, Tada H, Aonuma K, Yenn-jiang L, Tao H, Ma C, Packer D, Hammill S, Gaita F. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013; 167: 1984–1989.
- 621 Berrueto A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, Vidal B, Arriagada G, Mendez F, Matello M, Molina I, Brugada J. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J*. 2007; 28: 836–841.
- 622 Nedios S, Kosiuk J, Koutalas E, Kornej J, Sommer P, Arya A, Richter S, Rolf S, Husser D, Hindricks G, Bollmann A. Comparison of left atrial dimensions in CT and echocardiography as predictors of long-term success after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015; 43: 237–244.
- 623 Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, Reddy P, Gopinathannair R, Lakkireddy D, Dominic P. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Europace*. 2018; 20: 33–42.
- 624 Costa FM, Ferreira AM, Oliveira S, Santos PG, Durazzo A, Carmo P, Santos KR, Cavaco D, Parreira L, Morgado F, Adragao P. Left atrial volume is more important than the type of atrial fibrillation in predicting the long-term success of catheter ablation. *Int J Cardiol*. 2015; 184: 56–61.
- 625 Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P, Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014; 311: 498–506.
- 626 Kosich F, Schumacher K, Potpara T, Lip GY, Hindricks G, Kornej J. Clinical scores used for the prediction of negative events in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2019; 42: 320–329.
- 627 Kornej J, Hindricks G, Shoemaker MB, Husser D, Arya A, Sommer P, Rolf S, Saavedra P, Kanagasundram A, Patrick Whalen S, Montgomery J, Ellis CR, Darbar D, Bollmann A. The APPLE score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2015; 104: 871–876.
- 628 Kornej J, Hindricks G, Arya A, Sommer P, Husser D, Bollmann A. The APPLE score a novel score for the prediction of rhythm outcomes after repeat catheter ablation of atrial fibrillation. *PLoS One*. 2017; 12: e0169933.
- 629 Kornej J, Schumacher K, Dinov B, Kosich F, Sommer P, Arya A, Husser D, Bollmann A, Lip GYH, Hindricks G. Prediction of electro-anatomical substrate and arrhythmia recurrences using APPLE, DR-FLASH and MB-LATER scores in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *Sci Rep*. 2018; 8: 12686.
- 630 Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, Acou WJ, Schonbauer R, Fiedler L, Buchta P, Myrda K, Gasior M, Polonski L, Kircher S, Arya A, Sommer P, Bollmann A, Hindricks G, Rolf S. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart Rhythm*. 2015; 12: 2207–2212.
- 631 Mujovic N, Marinkovic M, Markovic N, Shantsila A, Lip GY, Potpara TS. Prediction of very late arrhythmia recurrence after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: the MB-LATER clinical score. *Sci Rep*. 2017; 7: 40828.
- 632 Mesquita J, Ferreira AM, Cavaco D, Moscoso Costa F, Carmo P, Marques H, Morgado F, Mendes M, Adragao P. Development and validation of a risk score for predicting atrial fibrillation recurrence after a first catheter ablation procedure ATLAS score. *Europace*. 2018; 20: f428-f435.
- 633 Winkle RA, Jarman JW, Mead RH, Engel G, Kong MH, Fleming W, Patrawala RA. Predicting atrial fibrillation ablation outcome: the CAAP-AF score. *Heart Rhythm*. 2016; 13: 2119–2125.
- 634 Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, Sahiner L, Kaya EB, Oto A. A proposal for a new scoring system in the prediction of catheter ablation outcomes: promising results from the Turkish Cryoablation Registry. *Int J Cardiol*. 2013; 169: 201–206.

- 635 Wojcik M, Berkowitsch A, Greiss H, Zaltsberg S, Pajitnev D, Deubner N, Hamm CW, Pitschner HF, Kuniss M, Neumann T. Repeated catheter ablation of atrial fibrillation: how to predict outcome? *Circ J*. 2013; 77: 2271–2279.
- 636 Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 2222–2231.
- 637 Trines SA, Stabile G, Arbelo E, Dagres N, Brugada J, Kautzner J, Pokushalov E, Maggioni AP, Laroche C, Anselmino M, Beinart R, Traykov V, Blomstrom-Lundqvist C. Influence of risk factors in the ESC-EHRA EORP atrial fibrillation ablation long-term registry. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019; 42: 1365–1373.
- 638 Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, Twomey D, Ganesan AN, Rangnekar G, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Sanders P. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015; 1: 139–152.
- 639 Wokhlu A, Hodge DO, Monahan KH, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM, Cha YM, Shen WK, Brady PA, Bluhm CM, Haroldson JM, Hammill SC, Packer DL. Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; 21: 1071–1078.
- 640 Arya A, Hindricks G, Sommer P, Huo Y, Bollmann A, Gaspar T, Bode K, Huser D, Kottkamp H, Piorowski C. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace*. 2010; 12: 173–180.
- 641 Santoro F, Di Biase L, Trivedi C, Burkhardt JD, Paoletti Perini A, Sanchez J, Horton R, Mohanty P, Mohanty S, Bai R, Santangeli P, Lakkireddy D, Reddy M, Elayi CS, Hongo R, Beheiry S, Hao S, Schweikert RA, Viles-Gonzalez J, Fassini G, Casella M, Dello Russo A, Tondo C, Natale A. Impact of uncontrolled hypertension on atrial fibrillation ablation outcome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015; 1: 164–173.
- 642 Letsas KP, Weber R, Burkle G, Mihos CC, Minners J, Kalusche D, Arentz T. Preablation predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: the potential role of inflammation. *Europace*. 2009; 11: 158–163.
- 643 Jongnarangsins K, Chugh A, Good E, Mukerji S, Dey S, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, Chalfoun N, Wells D, Boonyapitit W, Pelosi F, Jr., Bogun F, Morady F, Oral H. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19: 668–672.
- 644 Patel D, Mohanty P, Di Biase L, Shaheen M, Lewis WR, Quan K, Cummings JE, Wang P, Al-Ahmad A, Venkatraman P, Nashawati E, Lakkireddy D, Schweikert R, Horton R, Sanchez J, Gallingerhouse J, Hao S, Beheiry S, Cardinal DS, Zagrodzky J, Canby R, Bailey S, Burkhardt JD, Natale A. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; 3: 445–451.
- 645 Matiello M, Nadal M, Tamborero D, Berrueto A, Montserrat J, Embid C, Rios J, Villacastin J, Brugada J, Mont L. Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients. *Europace*. 2010; 12: 1084–1089.
- 646 Chilukuri K, Dalal D, Gadrey S, Marine JE, Macpherson E, Henrikson CA, Cheng A, Nazarian S, Sinha S, Spragg D, Berger R, Calkins H. A prospective study evaluating the role of obesity and obstructive sleep apnea for outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; 21: 521–525.
- 647 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.
- 648 Naruse Y, Tada H, Satoh M, Yanagihara M, Tsunooka H, Hirata Y, Ito Y, Kuroki K, Machino T, Yamasaki H, Igarashi M, Sekiguchi Y, Sato A, Aonuma K. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm*. 2013; 10: 331–337.
- 649 Li L, Wang ZW, Li J, Ge X, Guo LZ, Wang Y, Guo WH, Jiang CX, Ma CS. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace*. 2014; 16: 1309–1314.
- 650 Kawakami H, Nagai T, Fujii A, Uetani T, Nishimura K, Inoue K, Suzuki J, Oka Y, Okura T, Higaki J, Ogimoto A, Ikeda S. Apnea-hypopnea index as a predictor of atrial fibrillation recurrence following initial pulmonary vein isolation: usefulness of type-3 portable monitor for sleep-disordered breathing. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016; 47: 237–244.
- 651 Congrete S, Bintiuhok M, Thongprayoon C, Bathini T, Boonpheng B, Sharma K, Chokesuwattanakul R, Srivali N, Tanawuttiwat T, Cheungpasitporn W. Effect of obstructive sleep apnea and its treatment of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2018; 11: 145–151.
- 652 Deng F, Raza A, Guo J. Treating obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure reduces risk of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation: a meta-analysis. *Sleep Med*. 2018; 46: 511.
- 653 Wokhlu A, Monahan KH, Hodge DO, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM, Bradley DJ, Bluhm CM, Haroldson JM, Packer DL. Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation the impact of recurrence, symptom relief, and placebo effect. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2308–2316.
- 654 Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Natale A, Albenque JP, Kautzner J, Shah D, Michaud G, Wharton M, Harari D, Mahapatra S, Lambert H, Mansour M. Randomized, controlled trial of the safety and effectiveness of a contact forcessing irrigated catheter for ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results of the Tacti-Cath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) Study. *Circulation*. 2015; 132: 907–915.
- 655 Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, Daniels MR, Bahnson TD, Poole JE, Rosenberg Y, Lee KL, Packer DL. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 321: 1275–1285.
- 656 Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Kuck KH, Vardas P, Wegscheider K. 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.
- 657 Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Banch D; CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018; 378: 417–427.
- 658 Noseworthy PA, Van Houten HK, Gersh BJ, Packer DL, Friedman PA, Shah ND, Dunlay SM, Siontis KC, Piccini JP, Yao X. Generalizability of the CASTLEAF trial: catheter ablation for patients with atrial fibrillation and heart failure in routine practice. *Heart Rhythm*. 2020; 17: 1057–1065.
- 659 Kuck KH, Merkely B, Zahn R, Arentz T, Seidl K, Schluter M, Tilz RR, Piorowski C, Geller L, Kleemann T, Hindricks G. Catheter ablation versus best medical therapy in patients with persistent atrial fibrillation and congestive heart failure: the randomized AMICA trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019; 12: e00731.
- 660 Packer DL, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Poole JP, Bahnson TD, Mark DB, Lee KL. Ablation of Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients: Additional outcomes of the CABANA Trial. *Heart Rhythm*. 2019; 16(suppl): S35.
- 661 Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haissaguerre M, Natale A; PABA-CHF Investigators. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1778–1785.
- 662 MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, Denvir M, Bhagra S, Small S, Martin W, McMurray JJ, Petrie MC. 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.
- 663 Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, McDonagh TA, Underwood SR, Markides V, Wong T. 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.
- 664 Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, Goromoni F, Sawhney V, Duncan E, Page SP, Ullah W, Unsworth B, Mayet J, Dhinoja M, Earley MJ, Sporton S, Schilling RJ. 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.
- 665 Al Halabi S, Qintar M, Hussein A, Alraies MC, Jones DG, Wong T, MacDonald MR, Petrie MC, Cantillon D, Tarakji KG, Kanj M, Bhargava M, Varma N, Baranowski B, Wilkoff BL, Wazni O, Callahan T, Saliba W, Chung MK. Catheter ablation for atrial fibrillation in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015; 1: 200–209.
- 666 Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, Kaye DM, McLellan AJA, Voskoboinik A, Sugumar H, Lockwood SM, Stokes MB, Pathik B, Nalliah CJ, Wong GR, Azzopardi SM, Gutman SJ, Lee G, Layland J, Mariani JA, Ling LH, Kalman JM, Kistler PM. Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction: the CAMERA-MRI study. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 1949–1961.
- 667 Elgendy AY, Mahmoud AN, Khan MS, Sheikh MR, Mojaddidi MK, Omer M, Elgendy IV, Bavry AA, Ellenbogen KA, Miles WM, McKillop M. Meta-analysis comparing catheter-guided ablation versus conventional medical therapy for patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2018; 122: 806–813.
- 668 Briceño DF, Markman TM, Lupercio F, Romero J, Liang JJ, Villablanca PA, Birati EY, Garcia FC, Di Biase L, Natale A, Marchlinski FE, Santangeli P. Catheter ablation versus conventional treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018; 53: 19–29.
- 669 Ma Y, Bai F, Qin F, Li Y, Tu T, Sun C, Zhou S, Liu Q. Catheter ablation for treatment of patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018; 18: 165.
- 670 Kheiri B, Osman M, Abdalla A, Haykal T, Ahmed S, Bachuwa G, Hassan M, Bhatt DL. Catheter ablation of atrial fibrillation with heart failure: an updated meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2018; 269: 170–173.
- 671 Khan SU, Rahman H, Talluri S, Kaluski E. The clinical benefits and mortality reduction associated with catheter ablation in subjects with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018; 4: 626–635.
- 672 Martin CA, Lambiasi PD. Pathophysiology, diagnosis and treatment of tachycardiomyopathy. *Heart*. 2017; 103: 1543–1552.
- 673 Raymond-Paquin A, Nattel S, Wakili R, Tadros R. Mechanisms and clinical significance of arrhythmia-induced cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2018; 34: 1449–1460.
- 674 Brembilla-Perrot T, Ferreira JP, Manenti V, Sellal JM, Olivier A, Villemain T, Beurrier D, De Chillou C, Louis P, Brembilla A, Juilliere Y, Gierard N. Predictors and

prognostic significance of tachycardiomyopathy: insights from a cohort of 1269 patients undergoing atrial flutter ablation. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18: 394–401.

**675** Dagres N, Varounis C, Gaspar T, Piorkowski C, Eitel C, Iliodromitis EK, Lekakis JP, Flevary P, Simeonidou E, Rallidis LS, Tsougos E, Hindricks G, Sommer P, Anastasiou-Nana M. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. A systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2011; 17: 964–970.

**676** Prabhu S, Costello BT, Taylor AJ, Gutman SJ, Voskoboinik A, McLellan AJA, Peck KV, Sugumar H, Iles L, Pathik B, Nalliah CJ, Wong GR, Azzopardi SM, Lee G, Mariani J, Kaye DM, Ling LH, Kalman JM, Kistler PM. Regression of diffuse ventricular fibrosis following restoration of sinus rhythm with catheter ablation in patients with atrial fibrillation and systolic dysfunction: a substudy of the CAMERA MRI trial. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018; 4: 999–1007.

**677** Tamborero D, Mont L, Berrueto A, Mantiello M, Benito B, Sitges M, Vidal B, de Caralt TM, Perea RJ, Vatasescu R, Brugada J. Left atrial posterior wall isolation does not improve the outcome of circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009; 2: 35–40.

**678** Natale A, Reddy VY, Monir G, Wilber DJ, Lindsay BD, McElderry HT, Kanti-pudi C, Mansour MC, Melby DP, Packer DL, Nakagawa H, Zhang B, Stagg RB, Boo LM, Marchlinski FE. Paroxysmal AF catheter ablation with a contact force sensing catheter: results of the prospective, multicenter SMART-AF trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 647–656.

**679** McLellan AJ, Ling LH, Azzopardi S, Lee GA, Lee G, Kumar S, Wong MC, Walters TE, Lee JM, Looi KL, Halloran K, Stiles MK, Lever NA, Fynn SP, Heck PM, Sanders P, Morton JB, Kalman JM, Kistler PM. 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.

**680** Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque JP, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P; STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1812–1822.

**681** Luik A, Radzewitz A, Kieser M, Walter M, Bramlage P, Hormann P, Schmidt K, Horn N, Brinkmeier-Theofanopoulou M, Kunzmann K, Rixinger T, Schymik G, Merkel M, Schmitt C. Cryoballoon versus open irrigated radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: the prospective, randomized, controlled, noninferiority FreezeAF study. *Circulation.* 2015; 132: 1311–1319.

**682** Dukkupati SR, Cuoco F, Kutinsky I, Aryana A, Bahnson TD, Lakkireddy D, Wollett I, Issa ZF, Natale A, Reddy VY; HeartLight Study Investigators. Pulmonary vein isolation using the visually guided laser balloon: a prospective, multicenter, and randomized comparison to standard radiofrequency ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66: 1350–1360.

**683** Kuck KH, Hoffmann BA, Ernst S, Wegscheider K, Tressl A, Metzner A, Eckardt L, Lewalter T, Breithardt G, Willems S; Gap-AFAFNET 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.

**684** Nery PB, Belliveau D, Nair GM, Bernick J, Redpath CJ, Szczotka A, Sadek MM, Green MS, Wells G, Birnie DH. Relationship between pulmonary vein reconnection and atrial fibrillation recurrence: a systematic review and meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016; 2: 474–483.

**685** Bassiouny M, Saliba W, Hussein A, Rickard J, Diab M, Aman W, Dresing T, Tt Callahan, Bhargava M, Martin DO, Shao M, Baranowski B, Tarajik J, Tchou PJ, Hakim A, Kanj M, Lindsay B, Wazni O. Randomized study of persistent atrial fibrillation ablation: ablate in sinus rhythm versus ablate complex-fractionated atrial electrograms in atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016; 9: e003596.

**686** Hindricks G, Sepehri Shamloo A, Lenarczyk R, Kalarus Z, Arya A, Kircher S, Darma A, Dagres N. Catheter ablation of atrial fibrillation: current status, techniques, outcomes and challenges. *Kardiologia Pol.* 2018; 76: 1680–1686.

**687** Nanthakumar K, Plumb VJ, Epstein AE, Veenhuizen GD, Link D, Kay GN. Resumption of electrical conduction in previously isolated pulmonary veins: rationale for a different strategy? *Circulation.* 2004; 109: 1226–1229.

**688** Verma A, Kilicaslan F, Pisano E, Marrouche NF, Fanelli R, Brachmann J, Geunther J, Potenza D, Martin DO, Cummings J, Burkhardt JD, Saliba W, Schweikert RA, Natale A. Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction. *Circulation.* 2005; 112: 627–635.

**689** Ouyang F, Antz M, Ernst S, Hachiya H, Mavrikis H, Deger FT, Schaumann A, Chun J, Falk P, Hennig D, Liu X, Bansch D, Kuck KH. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. *Circulation.* 2005; 111: 127–135.

**690** Cheema A, Dong J, Dalal D, Marine JE, Henrikson CA, Spragg D, Cheng A, Nazarian S, Bilchick K, Sinha S, Scherr D, Almasry I, Halperin H, Berger R, Calkins H. Incidence and time course of early recovery of pulmonary vein conduction after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007; 18: 387–391.

**691** Pratola C, Baldo E, Notarstefano P, Toselli T, Ferreri R. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation: the persistence of all intraprocedural targets necessary for long-term maintenance of sinus rhythm? *Circulation.* 2008; 117: 136–143.

**692** Rajappan K, Kistler PM, Earley MJ, Thomas G, Izquierdo M, Sporton SC, Schilling RJ. Acute and chronic pulmonary vein reconnection after atrial fibrillation

ablation: a prospective characterization of anatomical sites. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008; 31: 1598–1605.

**693** Bansch D, Bittkau J, Schneider R, Schneider C, Wendig I, Akin I, Nienaber CA. Circumferential pulmonary vein isolation: wait or stop early after initial successful pulmonary vein isolation? *Europace.* 2013; 15: 1831–1838. ESC Guidelines 103

**694** Nakamura K, Naito S, Kaseno K, Tsukada N, Sasaki T, Hayano M, Nishiuchi S, Fuke E, Miki Y, Sakamoto T, Nakamura K, Kumagai K, Kataoka A, Takaoka H, Kobayashi Y, Funabashi N, Oshima S. Optimal observation time after completion of circumferential pulmonary vein isolation for atrial fibrillation to prevent chronic pulmonary vein reconnections. *Int J Cardiol.* 2013; 168: S300–S310.

**695** Neuzil P, Reddy VY, Kautzner J, Petru J, Wichterle D, Shah D, Lambert H, Vlzari A, Wissner E, Kuck KH. Electrical reconnection after pulmonary vein isolation is contingent on contact force during initial treatment: results from the EFFICAS I study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013; 6: 327–333.

**696** Jiang RH, Po SS, Tung R, Liu Q, Sheng X, Zhang ZW, Sun YX, Yu L, Zhang P, Fu GS, Jiang CY. Incidence of pulmonary vein conduction recovery in patients without clinical recurrence after ablation of paroxysmal atrial fibrillation: mechanistic implications. *Heart Rhythm.* 2014; 11: 969–976.

**697** Kim TH, Park J, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Pak HN. Pulmonary vein reconnection predicts good clinical outcome after second catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace.* 2017; 19: 961–967.

**698** Bordignon S, Furnkranz A, Perrotta L, Dugo D, Konstantinou A, Nowak B, Schulte-Hahn B, Schmidt B, Chun KR. High rate of durable pulmonary vein isolation after second-generation cryoballoon ablation: analysis of repeat procedures. *Europace.* 2015; 17: 725–731.

**699** Ullah W, McLean A, Tayebjee MH, Gupta D, Ginks MR, Haywood GA, O'Neill M, Lambiase PD, Earley MJ, Schilling RJ, Group UKMT. Randomized trial comparing pulmonary vein isolation using the SmartTouch catheter with or without real-time contact force data. *Heart Rhythm.* 2016; 13: 1761–1767.

**700** Philips T, Taghiji P, El Haddad M, Wolf M, Knecht S, Vandekerckhove Y, Tavernier R, Duytschaever M. Improving procedural and one-year outcome after contact force-guided pulmonary vein isolation: the role of interlesion distance, ablation index, and contact force variability in the 'CLOSE'-protocol. *Europace.* 2018; 20: f419–f427.

**701** Shah D, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003; 26: 1631–1635.

**702** Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 2044–2053.

**703** Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005; 16: 1125–1137.

**704** Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005; 16: 1138–1147.

**705** O'Neill MD, Jais P, Takahashi Y, Jönsson A, Sacher F, Hocini M, Sanders P, Rostock T, Rotter M, Perna A, Clémenty J, Haissaguerre M. Stepwise catheter ablation of chronic atrial fibrillation: importance of discrete anatomic sites for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006; 17: S28–S36.

**706** Atienza F, Almendral J, Jalife J, Zlochiver S, Ploutz-Snyder R, Torrecilla EG, Arenal A, Kalifa J, Fernandez-Aviles F, Berenfeld O. Real-time dominant frequency mapping and ablation of dominant frequency sites in atrial fibrillation with left-to-right frequency gradients predicts long-term maintenance of sinus rhythm. *Heart Rhythm.* 2009; 6: 33–40.

**707** Stavrakis S, Nakagawa H, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R, Jackman WM. The role of the autonomic ganglia in atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2015; 1: 113.

**708** Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Mohanty S, Sanchez JE, Trivedi C, Gunes M, Gokoglan Y, Gianni C, Horton RP, Themistoclakis S, Gallinghouse GJ, Bailey S, Zagrodzky JD, Hongo RH, Beheiry S, Santangeli P, Casella M, Dello Russo A, Al-Ahmad A, Hranitzky P, Lakkireddy D, Tondo C, Natale A. Left atrial appendage isolation in patients with longstanding persistent AF undergoing catheter ablation: BELIEF trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68: 1929–1940.

**709** Gianni C, Mohanty S, Di Biase L, Metz T, Trivedi C, Gokoglan Y, Gunes MF, Bai R, Al-Ahmad A, Burkhardt JD, Gallinghouse GJ, Horton RP, Hranitzky PM, Sanchez JE, Halbfass P, Muller P, Schade A, Denek T, Tomassoni GF, Natale A. Acute and early outcomes of focal impulse and rotor modulation (FIRM)-guided rotors-only ablation in patients with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2016; 13: 830–835.

**710** Santangeli P, Zado ES, Hutchinson MD, Riley MP, Lin D, Frankel DS, Supple GE, Garcia FC, Dixit S, Callans DJ, Marchlinski FE. Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2016; 13: 374–382.

**711** Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, Giazizoglou E, Siontis GC, Po SS, Camm AJ, Ioannidis JP. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 2318–2325.

**712** Arbelo E, Guiu E, Ramos P, Bisbal F, Borrás R, Andreu D, Tolosana JM, Berrueto A, Brugada J, Mont L. Benefit of left atrial roof linear ablation in paroxysmal

atrial fibrillation: a prospective, randomized study. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3: e000877.

**713** Da Costa A, Levallois M, Romeyer-Bouchard C, Bisch L, Gate-Martinet A, Isaza K. Remote-controlled magnetic pulmonary vein isolation combined with superior vena cava isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015; 108: 163–171.

**714** Wong KC, Paisley JR, Sopher M, Balasubramaniam R, Jones M, Qureshi N, Hayes CR, Ginks MR, Rajappan K, Bashir Y, Betts TR. No benefit of complex fractionated atrial electrogram ablation in addition to circumferential pulmonary vein ablation and linear ablation: Benefit of Complex Ablation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015; 8: 1316–1324.

**715** Vogler J, Willems S, Sultan A, Schreiber D, Luker J, Servatius H, Schaffer B, Moser J, Hoffmann BA, Steven D. Pulmonary vein isolation versus defragmentation: the CHASE-AF clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66: 2743–2752.

**716** Faustino M, Pizzi C, Agricola T, Xhyheri B, Costa GM, Flacco ME, Capasso L, Cicolini G, Di Girolamo E, Leonzio L, Manzoli L. Stepwise ablation approach versus pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: randomized controlled trial. *Heart Rhythm.* 2015; 12: 1907–1915.

**717** Scott PA, Silberbauer J, Murgatroyd FD. The impact of adjunctive complex fractionated atrial electrogram ablation and linear lesions on outcomes in persistent atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace.* 2016; 18: 359–367.

**718** Driessen AHG, Berger WR, Krul SPJ, van den Berg NWE, Neefs J, Piersma FR, Chan Pin Yin D, de Jong J, van Boven WP, de Groot JR. Ganglion plexus ablation in advanced atrial fibrillation: the AFACt study. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68: 1155–1165.

**719** Qin M, Liu X, Wu SH, Zhang XD. Atrial substrate modification in atrial fibrillation: targeting GP or CFAE? Evidence from meta-analysis of clinical trials. *PLoS One.* 2016; 11: e0164989.

**720** Hu X, Jiang J, Ma Y, Tang A. Is there still a role for additional linear ablation in addition to pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation? An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2016; 209: 266–274.

**721** Wynn GJ, Panikker S, Morgan M, Hall M, Waktare J, Markides V, Hussain W, Salukhe T, Modi S, Jarman J, Jones DG, Snowdon R, Todd D, Wong T, Gupta D. Biatrial linear ablation in sustained nonpermanent AF: results of the substrate modification with ablation and antiarrhythmic drugs in nonpermanent atrial fibrillation (SMAN-PAF) trial. *Heart Rhythm.* 2016; 13: 399–406.

**722** Zhang Z, Letsas KP, Zhang N, Efremidis M, Xu G, Li G, Liu T. Linear ablation following pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016; 39: 623–630.

**723** Fink T, Schluter M, Heeger CH, Lemes C, Maurer T, Reissmann B, Riedl J, Rottner L, Santoro F, Schmidt B, Wohlmuth P, Mathew S, Sohns C, Ouyang F, Metzner A, Kuck KH. Stand-alone pulmonary vein isolation versus pulmonary vein isolation with additional substrate modification as index ablation procedures in patients with persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: the randomized Alster-Lost-AF trial (Ablation at St. Georg Hospital for longstanding persistent atrial fibrillation). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017; 10.

**724** Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Joung B, Lee MH, Pak HN. Does additional electrogram-guided ablation after linear ablation reduce recurrence after catheter ablation for longstanding persistent atrial fibrillation? A prospective randomized study. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6: e004811.

**725** Kircher S, Arya A, Altmann D, Rolf S, Bollmann A, Sommer P, Dagres N, Richter S, Breithardt OA, Dinov B, Huser D, Eitel C, Gaspar T, Piorkowski C, Hindricks G. Individually tailored vs. standardized substrate modification during radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: a randomized study. *Europace.* 2018; 20: 1766–1775.

**726** Ammar-Busch S, Bourrier F, Reents T, Semmler V, Telishevska M, Kathan S, Hofmann M, Hessling G, Deisenhofer I. Ablation of complex fractionated electrograms with or without ADDitional LINEar Lesions for Persistent Atrial Fibrillation (the ADLINE trial). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017; 28: 636–641.

**727** Blandino A, Bianchi F, Grossi S, Biondi-Zoccai G, Conte MR, Gaido L, Gaita F, Scaglione M, Ramesta F. Left atrial substrate modification targeting low-voltage areas for catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017; 40: 199–212.

**728** Yang B, Jiang C, Lin Y, Yang G, Chu H, Cai H, Lu F, Zhan X, Xu J, Wang X, Ching CK, Singh B, Kim YH, Chen M; STABLE-SR Investigators. STABLE-SR (Electrophysiological Substrate Ablation in the Left Atrium During Sinus Rhythm) for the treatment of nonparoxysmal atrial fibrillation: a prospective, multicenter randomized clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017; 10: pii: e005405.

**729** Yu HT, Shim J, Park J, Kim IS, Kim TH, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Kim YH, Pak HN. Pulmonary vein isolation alone versus additional linear ablation in patients with persistent atrial fibrillation converted to paroxysmal type with antiarrhythmic drug therapy: a multicenter, prospective, randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017; 10: pii: e004915.

**730** Wang YL, Liu X, Zhang Y, Jiang WF, Zhou L, Qin M, Zhang DL, Zhang XD, Wu SH, Xu K. Optimal endpoint for catheter ablation of longstanding persistent atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018; 41: 172–178.

**731** Perez FJ, Schubert CM, Parvez B, Pathak V, Ellenbogen KA, Wood MA. Long-term outcomes after catheter ablation of cavo-tricuspid isthmus dependent atrial flutter: a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009; 2: 393–401.

**732** Natale A, Newby KH, Pisano E, Leonelli F, Fanelli R, Potenza D, Beheiry S, Tomassoni G. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 1898–1904.

**733** Wazni O, Marrouche NF, Martin DO, Gillinov AM, Saliba W, Saad E, Klein A, Bhargava M, Bash D, Schweikert R, Erciyes D, Abdul-Karim A, Brachman J, Gunther J, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Natale A. Randomized study comparing combined pulmonary vein-left atrial junction disconnection and cavotricuspid isthmus ablation versus pulmonary vein-left atrial junction disconnection alone in patients presenting with typical atrial flutter and atrial fibrillation. *Circulation.* 2003; 108: 2479–2483.

**734** Shah DC, Sunthorn H, Burri H, Gentil-Baron P. Evaluation of an individualized strategy of cavotricuspid isthmus ablation as an adjunct to atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007; 18: 926–930.

**735** Neumann T, Kuniss M, Conradi G, Janin S, Berkowitsch A, Wojcik M, Rixe J, Erkapic D, Zaltsberg S, Rolf A, Bachmann G, Dill T, Hamm CW, Pitschner HF. MEDAFI-Trial (Micro-embolization during ablation of atrial fibrillation): comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon technique vs. radiofrequency energy. *Europace.* 2011; 13: 37–44.

**736** Herrera Siklody C, Deneke T, Hocini M, Lehmann H, Shin DI, Miyazaki S, Henschke S, Fluegel P, Schiebeling-Romer J, Bansmann PM, Bourdias T, Dousset V, Haissaguerre M, Arentz T. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 681–688.

**737** Herrera Siklody C, Arentz T, Minners J, Jesel L, Stratz C, Valina CM, Weber R, Kalusche D, Toti F, Morel O, Trenk D. Cellular damage, platelet activation, and inflammatory response after pulmonary vein isolation: a randomized study comparing radiofrequency ablation with cryoablation. *Heart Rhythm.* 2012; 9: 189–196.

**738** Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, Baranova V, Losik D, Bairamova S, Karasov A, Mittal S, Steinberg JS. Cryoballoon versus radiofrequency for pulmonary vein re-isolation after a failed initial ablation procedure in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013; 24: 274–279.

**739** Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, Brachmann J, Kuck KH, Kuniss M, Leuwalter T, Spitzer S, Willems S, Senges J, Junger C, Hoffmann E. Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014; 25: 17.

**740** Perez-Castellano N, Fernandez-Cavazos R, Moreno J, Canadas V, Conde A, Gonzalez-Ferrer JJ, Macaya C, Perez-Villacastin J. The COR trial: a randomized study with continuous rhythm monitoring to compare the efficacy of cryoenergy and radiofrequency for pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm.* 2014; 11: 814.

**741** Hunter RJ, Baker V, Finlay MC, Duncan ER, Lovell MJ, Tayebjee MH, Ullah W, Siddiqui MS, Mc LA, Richmond L, Kirkby C, Ginks MR, Dhinoja M, Sporton S, Earley MJ, Schilling RJ. Point-by-point radiofrequency ablation versus the cryoballoon or a novel combined approach: a randomized trial comparing 3 methods of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation (the Cryo Versus RF trial). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015; 26: 1307–1314.

**742** Squara F, Zhao A, Marijon E, Latcu DG, Providencia R, Di Giovanni G, Jauvert G, Jourda F, Chierchia GB, De Asmundis C, Ciconte G, Alonso C, Grimald C, Boveda S, Cauchemez B, Saoudi N, Brugada P, Albenque JP, Thomas O. Comparison between radiofrequency with contact force-sensing and second-generation cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: a multicentre European evaluation. *Europace.* 2015; 17: 718–724.

**743** Straube F, Dorwarth U, Ammar-Busch S, Peter T, Noelker G, Massa T, Kuniss M, Ewertens NC, Chun KR, Tebbenjohanns J, Tilz R, Kuck KH, Owarak T, Senges J, Hoffmann E, Freeze Cohort Investigators. First-line catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: outcome of radiofrequency vs. cryoballoon pulmonary vein isolation. *Europace.* 2016; 18: 368–375.

**744** Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, Brachmann J, Kuck K, Kuniss M, Willems S, Deneke T, Tebbenjohanns J, Gerdts-Li JH, Spitzer S, Senges J, Hochadel M, Hoffmann E. German ablation registry: cryoballoon vs. radiofrequency ablation in paroxysmal atrial fibrillation one-year outcome data. *Heart Rhythm.* 2016; 13: 836–844.

**745** Boveda S, Providencia R, Defaye P, Pavin D, Cebon JP, Anselme F, Halimi F, Khoeiry Z, Combes N, Combes S, Jacob S, Albenque JP, Sousa P. Outcomes after cryoballoon or radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation: a multicentric propensity-score matched study. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016; 47: 133–142.

**746** Kuck KH, Fumkranz A, Chun KR, Metzner A, Ouyang F, Schluter M, Elvan A, Lim HW, Kueffer FJ, Arentz T, Albenque JP, Tondo C, Kuhne M, Sticherling C, Brugada J; FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2858–2865.

**747** Buist TJ, Adiyaman A, Smit JJJ, Ramdat Misier AR, Elvan A. Arrhythmia-free survival and pulmonary vein reconnection patterns after second-generation cryoballoon and contact-force radiofrequency pulmonary vein isolation. *Clin Res Cardiol.* 2018; 107: 498–506.

**748** Gunawardene MA, Hoffmann BA, Schaeffer B, Chung DU, Moser J, Akbulak RO, Jularic M, Eickholt C, Nuehrich J, Meyer C, Willems S. Influence of energy source on early atrial fibrillation recurrences: a comparison of cryoballoon vs. radiofrequency current energy ablation with the endpoint of unexcitability in pulmonary vein isolation. *Europace.* 2018; 20: 43–49.

**749** Mortzell D, Arbelo E, Dagres N, Brugada J, Laroche C, Trines SA, Malmberg H, Hoglund N, Tavazzi L, Pokushalov E, Stabile G, Blomstrom-Lundqvist C; ESC/HRA

Atrial Fibrillation Ablation Long-Term Registry Investigators. Cryoballoon vs. radiofrequency ablation for atrial fibrillation: a study of outcome and safety based on the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry and the Swedish catheter ablation registry. *Europace*. 2019; 21: 581–589.

**750** Akkaya E, Berkowitsch A, Zaltsberg S, Greiss H, Hamm CW, Sperzel J, Neumann T, Kuniss M. Ice or fire? Comparison of second-generation cryoballoon ablation and radiofrequency ablation in patients with symptomatic persistent atrial fibrillation and an enlarged left atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018; 29: 375–384.

**751** Murray MI, Arnold A, Younis M, Varghese S, Zeiher AM. Cryoballoon versus radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2018; 107: 658–669.

**752** Chen CF, Gao XF, Duan X, Chen B, Liu XH, Xu YZ. Comparison of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation between cryoballoon and radiofrequency: a meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017; 48: 351–366.

**753** Buiatti A, von Olshausen G, Barthel P, Schneider S, Luik A, Kaess B, Laugwitz KL, Hoppmann P. Cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized and observational studies. *Europace*. 2017; 19: 378–384.

**754** Cardoso R, Mendirichaga R, Fernandes G, Healy C, Lambrakos LK, Viles-Gonzalez JF, Goldberger JJ, Mitrani RD. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016; 27: 1151–1159.

**755** Kabunga P, Phan K, Ha H, Sy RW. Meta-analysis of contemporary atrial fibrillation ablation strategies: irrigated radiofrequency versus duty-cycled phased radiofrequency versus cryoballoon ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016; 2: 377–390.

**756** Bollmann A, Ueberham L, Schuler E, Wiedemann M, Reithmann C, Sause A, Tebbenjohanns J, Schade A, Shin DI, Staudt A, Zacharzowsky U, Ulbrich M, Wetzel U, Neuser H, Bode K, Kühlen R, Hindricks G. Cardiac tamponade in catheter ablation of atrial fibrillation: German-wide analysis of 21 141 procedures in the Helios atrial fibrillation ablation registry (SAFER). *Europace*. 2018; 20: 1944–1951.

**757** Ueberham L, Schuler E, Hindricks G, Kühlen R, Bollmann A. SAFER. *Eur Heart J*. 2018; 39: 2023–2024.

**758** Hummel J, Michaud G, Hoyt R, DeLurgio D, Rasekh A, Kusumoto F, Giudici M, Dan D, Tschopp D, Calkins H, Boersma L; TTOP-AF Investigators. Phased RF ablation in persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014; 11: 202–209.

**759** Boersma LV, van der Voort P, Debruyne P, Dekker L, Simmers T, Rossenbacher T, Balt J, Wijffels M, Degreëf Y. Multielectrode pulmonary vein isolation versus single tip wide area catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a multinational multicenter randomized clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016; 9: e003151.

**760** Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, Nakahara S, Hori Y, Iso K, Watanabe R, Arai M, Wakamatsu Y, Kurokawa S, Mano H, Nakai T, Ohkubo K, Hirayama A. Hot balloon versus cryoballoon ablation for atrial fibrillation: lesion characteristics and middle-term outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018; 11: e005861.

**761** Ucer E, Janeczko Y, Seegers J, Fredersdorf S, Friemel S, Poschenrieder F, Maier LS, Jungbauer CG. A Randomized Trial to compare the acute reconnection after pulmonary vein Isolation with Laser-Balloon versus radiofrequency Ablation: RATTISONA trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018; 29: 733–739.

**762** De Greef Y, Stroker E, Schwagten B, Kupics K, De Cock J, Chierchia GB, de Asmundis C, Stockman D, Buyschaert I. Complications of pulmonary vein isolation in atrial fibrillation: predictors and comparison between four different ablation techniques: results from the Middelheim PVI-registry. *Europace*. 2018; 20: 1279–1286.

**763** Steinbeck G, Sinner MF, Lutz M, Muller-Nurasyid M, Kaab S, Reinecke H. Incidence of complications related to catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter: a nationwide in-hospital analysis of administrative data for Germany in 2014. *Eur Heart J*. 2018; 39: 4020–4029.

**764** Fink T, Metzner A, Willems S, Eckardt L, Ince H, Brachmann J, Spitzer SG, Denke T, Schmitt C, Hochadel M, Senges J, Rillig A. Procedural success, safety and patients satisfaction after second ablation of atrial fibrillation in the elderly: results from the German ablation registry. *Clin Res Cardiol*. 2019; 108: 1354–1363.

**765** Szegedi N, Szeplaki G, Herczeg S, Tahin T, Sallo Z, Nagy VK, Osztheimer I, Ozcan EE, Merkely B, Geller L. Repeat procedure is a new independent predictor of complications of atrial fibrillation ablation. *Europace*. 2019; 21: 732–737.

**766** Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; 3: 32–38.

**767** Lee G, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Vohra JK, Medi C, Rosso R, Teh A, Halloran K, Kalman JM. 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.

**768** Deshmukh A, Patel NJ, Pant S, Shah N, Chothani A, Mehta K, Grover P, Singh V, Vallurupalli S, Savani GT, Badheka A, Tuliani T, Dabhadkar K, Dibu G, Reddy YM, Sewani A, Kowalski M, Mitrani R, Paydak H, Viles-Gonzalez JF. In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93 801 procedures. *Circulation*. 2013; 128: 2104–2112.

**769** Tripathi B, Arora S, Kumar V, Abdelrahman M, Lahewala S, Dave M, Shah M, Tan B, Savani S, Badheka A, Gopalan R, Shantha GPS, Viles-Gonzalez J, Deshmukh A. Temporal trends of in-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States: an update from Nationwide Inpatient Sample database (2012–2014). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018; 29: 715–724.

**770** Voskoboinik A, Sparks PB, Morton JB, Lee G, Joseph SA, Hawson JJ, Kistler PM, Kalman JM. Low rates of major complications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation maintained over 14 years: a single centre experience of 2750 consecutive cases. *Heart Lung Circ*. 2018; 27: 976–983.

**771** Berger WR, Meulendijks ER, Limpens J, van den Berg NWE, Neefs J, Driesen AHG, Krul SPJ, van Boven WJP, de Groot JR. Persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of invasive strategies. *Int J Cardiol*. 2019; 278: 137–143.

**772** Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, Cotiga D, Arshad A, Maleki K, Pierce WJ, Steinberg JS. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19: 661–667.

**773** Sawhney N, Anousheh R, Chen WC, Narayan S, Feld GK. Five-year outcomes after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2009; 104: 366–372.

**774** Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Kokturk B, Konstantinidou M, Metzner A, Fuernkranz A, Kuck KH. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year followup. *Circulation*. 2010; 122: 2368–2377.

**775** Bertaglia E, Tondo C, De Simone A, Zoppo F, Mantica M, Turco P, Iuliano A, Forleo G, La Rocca V, Stabile G. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience. *Europace*. 2010; 12: 181–187.

**776** Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F, Lellouche N, Knecht S, Wright M, Nault I, Miyazaki S, Scavee C, Clementy J, Haissaguerre M, Jais P. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 160–166.

**777** Medi C, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Halloran K, Rosso R, Vohra JK, Kumar S, Kalman JM. Pulmonary vein antral isolation for paroxysmal atrial fibrillation: results from long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011; 22: 137–141.

**778** Schreiber D, Rostock T, Frohlich M, Sultan A, Servatius H, Hoffmann BA, Lucker J, Berner I, Schaffer B, Wegscheider K, Lezius S, Willems S, Steven D. 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.

**779** Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, Ramoul K, Komatsu Y, Roten L, Jadidi A, Linton N, Pedersen M, Daly M, O'Neill M, Knecht S, Weerasooriya R, Rostock T, Manninger M, Cochet H, Shah AJ, Yeim S, Denis A, Derval N, Hocini M, Sacher F, Haissaguerre M, Jais P. 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.

**780** Bertaglia E, Senatore G, De Michieli L, De Simone A, Amellone C, Ferretto S, La Rocca V, Giuggia M, Corrado D, Zoppo F, Stabile G. Twelve-year follow-up of catheter ablation for atrial fibrillation: a prospective, multicenter, randomized study. *Heart Rhythm*. 2017; 14: 486–492.

**781** Skelly A, Hashimoto R, Al-Khatib S, et al. Catheter Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation [Internet]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305763/> (dostep: 20.04.2015).

**782** Zheng YR, Chen ZY, Ye LF, Wang LH. Long-term stroke rates after catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *J Geriatr Cardiol*. 2015; 12: 507–514.

**783** Reynolds MR, Walczak J, White SA, Cohen DJ, Wilber DJ. Improvements in symptoms and quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation treated with radiofrequency catheter ablation versus antiarrhythmic drugs. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; 3: 615–623.

**784** Walfridsson H, Walfridsson U, Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Janzon M, Levin LA, Aronsson M, Hindricks G, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation: results on health-related quality of life and symptom burden. The MANTRA-PAF trial. *Europace*. 2015; 17: 215–221.

**785** De Greef Y, Schwagten B, Chierchia GB, de Asmundis C, Stockman D, Buyschaert I. Diagnosis-to-ablation time as a predictor of success: early choice for pulmonary vein isolation and long-term outcome in atrial fibrillation: results from the Middelheim-PVI registry. *Europace*. 2018; 20: 589–595.

**786** Wong CX, Abed HS, Molaei P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G, Leong DP, Lau DH, Middeldorp ME, Roberts-Thomson KC, Wittert GA, Abhayaratna WP, Worthley SG, Sanders P. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 1745–1751.

**787** Kang JH, Lee DI, Kim S, Kim MN, Park YM, Ban JE, Choi JI, Lim HE, Park SW, Kim YH. Prediction of long-term outcomes of catheter ablation of persistent atrial fibrillation by parameters of preablation DC cardioversion. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012; 23: 1165–1170.

**788** Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JPM, Finnie JW, Samuel CS, Royce SG, Twomey DJ, Thanigaimani S, Kalman JM, Sanders P. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66: 111.

- 789 Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Fleming W, Salcedo J, Patrawala RA. Impact of obesity on atrial fibrillation ablation: patient characteristics, long-term outcomes, and complications. *Heart Rhythm*. 2017; 14: 819–827.
- 790 De Maat GE, Mulder B, Beretty WL, Al-Jazairi MIH, Tan YES, Wiesel ACP, Mariani EN, Van Gelder IC, Rienstra M, Blaauw Y. Obesity is associated with impaired long-term success of pulmonary vein isolation: a plea for risk factor management before ablation. *Open Heart*. 2018; 5: e000 771.
- 791 Glover BM, Hong KL, Dages N, Arbelo E, Laroche C, Riahi S, Bertini M, Mikhalov EN, Galvin J, Kiliszek M, Pokushalov E, Kautzner J, Calvo N, Blomstrom-Lundqvist C, Brugada J; ESC-EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-Term Registry Investigators. Impact of body mass index on the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart*. 2019; 105: 244–250.
- 792 Chang SL, Tuan TC, Tai CT, Lin YJ, Lo LW, Hu YF, Tsao HM, Chang CJ, Tsai WC, Chen SA. Comparison of outcome in catheter ablation of atrial fibrillation in patients with versus without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2009; 103: 67–72.
- 793 Tang RB, Dong JZ, Liu XP, Long DY, Yu RH, Kalifa J, Ma CS. Metabolic syndrome and risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ J*. 2009; 73: 438–443.
- 794 Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, Bai R, Pump A, Santangeli P, Burkhardt D, Galligorshouse JG, Horton R, Sanchez JE, Bailey S, Zagrodzky J, Natale A. Impact of metabolic syndrome on procedural outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 1295–1301.
- 795 Mulder AA, Wijffels MC, Wever EF, Kelder JC, Boersma LV. Arrhythmia detection after atrial fibrillation ablation: value of incremental monitoring time. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012; 35: 164–169.
- 796 Steven D, Rostock T, Lutomskey B, Klemm H, Servatius H, Drewitz J, Friedrichs K, Ventura R, Meinertz T, Willems S. What is the real atrial fibrillation burden after catheter ablation of atrial fibrillation? A prospective rhythm analysis in pacemaker patients with continuous atrial monitoring. *Eur Heart J*. 2008; 29: 1037–1042.
- 797 Kaitani K, Inoue K, Kobori A, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, Morishima I, Miura F, Watanabe T, Masuda M, Naito M, Fujimoto H, Nishida T, Furukawa Y, Shirayama T, Tanaka M, Okajima K, Yao T, Egami Y, Satomi K, Noda T, Miyamoto K, Haruna T, Kawaji T, Yoshizawa T, Toyota T, Yahata M, Nakai K, Sugiyama H, Higashi Y, Ito M, Horie M, Kusano KF, Shimizu W, Kamakura S, Morimoto T, Kimura T, Shizuta S; EAST-AF Trial Investigators. Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial. *Eur Heart J*. 2016; 37: 610–618.
- 798 Willems S, Khairy P, Andrade JG, Hoffmann BA, Levesque S, Verma A, Weerasooriya R, Novak P, Arentz T, Deisenhofer I, Rostock T, Steven D, Rivard L, Guerra PG, Dyrdak K, Mondesert B, Dubuc M, Thibault B, Talajic M, Roy D, Nattel S, Macle L, ADVICE Trial Investigators. Redefining the blanking period after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: insights from the ADVICE (Adenosine Following Pulmonary Vein Isolation to Target Dormant Conduction Elimination) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016; 9: e003909.
- 799 Klemm H, Ventura R, Rostock T, Brandstrup B, Risius T, Meinertz T, Willems S. Correlation of symptoms to ECG diagnosis following atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17: 146–150.
- 800 Vasamreddy CR, Dalal D, Dong J, Cheng A, Spragg D, Lamiy SZ, Meininger G, Henricson CA, Marine JE, Berger R, Calkins H. Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation in patients undergoing radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17: 134–139.
- 801 Oral H, Veerareddy S, Good E, Hall B, Cheung P, Tamirisa K, Han J, Fortino J, Chugh A, Bogun F, Pelosi F Jr, Morady F. Prevalence of asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after successful radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; 15: 920–924.
- 802 Hindricks G, Piorkowski C, TANNER H, Kobza R, Gerdts-Li JH, Carubicchio C, Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation*. 2005; 112: 307–313.
- 803 Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, Donnici G, De Simone A, Zoppo P, Pascotto P, Fazzari M. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 873–876.
- 804 Roux JF, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Marchlinski FE, Bala R, Dixit S, Riley M, Russo AM, Hutchinson MD, Cooper J, Verdino R, Patel V, Joy PS, Gerstenfeld EP. Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (SA Study). *Circulation*. 2009; 120: 1036–1040.
- 805 Duytschaever M, Demolder A, Philips T, Sarkozy A, El Haddad M, Taghji P, Knecht S, Tavernier R, Vandekerckhove Y, De Potter T. Pulmonary vein isolation With vs. without continued antiarrhythmic drug treatment in subjects with Recurrent Atrial Fibrillation (POWDER AF): results from a multicentre randomized trial. *Eur Heart J*. 2018; 39: 1429–1437.
- 806 Mardigyan V, Verma A, Birnie D, Guerra P, Redfearn D, Becker G, Champagne J, Sapp J, Gula L, Parkash R, Macle L, Crystal E, O'Hara G, Khaykin Y, Sturmer M, Veenhuizen GD, Greiss I, Sarrazin JF, Mangat I, Novak P, Skanes A, Roux JF, Chauhan V, Hadjis T, Morillo CA, Essebag V. Anticoagulation management pre and post atrial fibrillation ablation: a survey of Canadian centres. *Can J Cardiol*. 2013; 29: 219–223.
- 807 Nakahara S, Hori Y, Kobayashi S, Sakai Y, Taguchi I, Takayanagi K, Nagashima K, Sonoda K, Kogawa R, Sasaki N, Watanabe I, Okumura Y. Epicardial adipose tissue-based defragmentation approach to persistent atrial fibrillation: its impact on complex fractionated electrograms and ablation outcome. *Heart Rhythm*. 2014; 11: 1343–1351.
- 808 Chao TF, Hung CL, Tsao HM, Lin YJ, Yun CH, Lai YH, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chang HY, Kuo JY, Yeh HI, Wu TJ, Hsieh MH, Yu WC, Chen SA. Epicardial adipose tissue thickness and ablation outcome of atrial fibrillation. *PLoS One*. 2013; 8: e74926.
- 809 Masuda M, Mizuno H, Enchi Y, Minamiguchi H, Konishi S, Ohtani T, Yamaguchi O, Okuyama Y, Nanto S, Sakata Y. Abundant epicardial adipose tissue surrounding the left atrium predicts early rather than late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015; 44: 31–37.
- 810 Sepehri Shamloo A, Dages N, Dinov B, Sommer P, Husser-Bollmann D, Bollmann A, Hindricks G, Arya A. Is epicardial fat tissue associated with atrial fibrillation recurrence after ablation? A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019; 22: 132–138.
- 811 Blanche C, Tran N, Rigamonti F, Burri H, Zimmermann M. Value of P-wave signal averaging to predict atrial fibrillation recurrences after pulmonary vein isolation. *Europace*. 2013; 15: 198–204.
- 812 Bhargava M, Di Biase L, Mohanty P, Prasad S, Martin DO, Williams-Andrews M, Wazni OM, Burkhardt JD, Cummings JE, Khaykin Y, Verma A, Hao S, Beheiry S, Hongo R, Rossillo A, Raviele A, Bonso A, Themistoclakis S, Stewart K, Saliba W, Schweikert RA, Natale A. Impact of type of atrial fibrillation and repeat catheter ablation on long-term freedom from atrial fibrillation: results from a multicenter study. *Heart Rhythm*. 2009; 6: 1403–1412.
- 813 Winkle RA, Mead RH, Engel G, Patrawala RA. Long-term results of atrial fibrillation ablation: the importance of all initial ablation failures undergoing a repeat ablation. *Am Heart J*. 2011; 162: 193–200.
- 814 Mohanty S, Mohanty P, DiB L, Bai R, Trivedi C, Santangeli P, Santoro F, Hongo R, Hao S, Beheiry S, Burkhardt D, Galligorshouse JG, Horton R, Sanchez JE, Bailey S, Hranitzky PM, Zagrodzky J, Natale A. Long-term outcome of catheter ablation in atrial fibrillation patients with coexistent metabolic syndrome and obstructive sleep apnea: impact of repeat procedures versus lifestyle changes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014; 25: 930–938.
- 815 Ejima K, Shoda M, Arai K, Suzuki A, Yagishita D, Yagishita Y, Yashiro B, Sato T, Manaka T, Ashihara K, Hagiwara N. Impact of diastolic dysfunction on the outcome of catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2013; 164: 88–93.
- 816 Hocini M, Sanders P, Deisenhofer I, Jais P, Hsu LF, Scavée C, Weerasoriya R, Raybaud F, Macle L, Shah DC, Garrigue S, Le Metayer P, Clementy J, Haissaguerre M. Reverse remodeling of sinus node function after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with prolonged sinus pauses. *Circulation*. 2003; 108: 1172–1175.
- 817 Chen YW, Bai R, Lin T, Salim M, Sang CH, Long DY, Yu RH, Tang RB, Guo XY, Yan XL, Nie JG, Du X, Dong JZ, Ma CS. Pacing or ablation: which is better for paroxysmal atrial fibrillation-related tachycardia-bradycardia syndrome? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014; 37: 403–411.
- 818 Inada K, Yamane T, Tokutake K, Yokoyama K, Mishima T, Hioki M, Narui R, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Matsuo S, Shibayama K, Miyayama S, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. The role of successful catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and prolonged sinus pauses: outcome during a 5-year follow-up. *Europace*. 2014; 16: 208–213.
- 819 Cummings JE, Schweikert R, Saliba W, Hao S, Martin DO, Marrouche NF, Burkhardt JD, Kilicaslan F, Verma A, Beheiry S, Belden W, Natale A. Left atrial flutter following pulmonary vein antrum isolation with radiofrequency energy: linear lesions or repeat isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; 16: 293–297.
- 820 Schneider R, Lauschke J, Tischer T, Schneider C, Voss W, Moehlenkamp F, Glass A, Diedrich D, Bansch D. Pulmonary vein triggers play an important role in the initiation of atrial flutter: initial results from the prospective randomized Atrial Fibrillation Ablation in Atrial Flutter (Triple A) trial. *Heart Rhythm*. 2015; 12: 865–871.
- 821 Patel NJ, Deshmukh A, Pau D, Goyal V, Patel SV, Patel N, Agnihotri K, Asirvatham S, Noseworthy P, Di Biase L, Natale A, Viles-Gonzalez JF. Contemporary utilization and safety outcomes of catheter ablation of atrial flutter in the United States: analysis of 89,638 procedures. *Heart Rhythm*. 2016; 13: 1317–1325.
- 822 Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The development of the maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 12: 214.
- 823 Melby SJ, Zierer A, Bailey MS, Cox JL, Lawton JS, Munfakh N, Crabtree TD, Moazami N, Huddleston CB, Moon MR, Damiano RJ Jr. A new era in the surgical treatment of atrial fibrillation: the impact of ablation technology and lesion set on procedural efficacy. *Ann Surg*. 2006; 244: 583–592.
- 824 Badhwar V, Rankin JS, Damiano RJ Jr., Gillinov AM, Bakaev FG, Edgerton JR, Philpott JM, McCarthy PM, Bolling SF, Roberts HG, Thourani VH, Suri RM, Shemin RJ, Firestone S, Ad N. The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 2017; 103: 329–341.
- 825 Belley-Cote EP, Singal RK, McClure G, Devereaux K, Brady K, An K, Healey JS, Connolly SJ, Whitlock RP. Perspective and practice of surgical atrial fibrillation ablation: an international survey of cardiac surgeons. *Europace*. 2019; 21: 445–450.
- 826 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.
- 827 McClure GR, Belley-Cote EP, Jaffer IH, Dvirnik N, An KR, Fortin G, Spence J, Healey J, Singal RK, Whitlock RP. Surgical ablation of atrial fibrillation: a systematic

- review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace*. 2018; 20: 1442–1450.
- 828** Osmancik P, Budera P, Talavera D, Hlavicka J, Herman D, Holy J, Cervinka P, Smid J, Hanak P, Hatala R, Widimsky P. Five-year outcomes in cardiac surgery patients with atrial fibrillation undergoing concomitant surgical ablation versus no ablation. The long-term follow-up of the PRAGUE-12 study. *Heart Rhythm*. 2019; 16: 1334–1340.
- 829** Sharples L, Everett C, Singh J, Mills C, Spt T, Abu-Omar Y, Fynn S, Thorpe B, Stoneman V, Goddard H, Fox-Rushby J, Nashef S. Amaze: a double-blind, multicentre randomised controlled trial to investigate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of adding an ablation device-based maze procedure as an adjunct to routine cardiac surgery for patients with pre-existing atrial fibrillation. *Health Technol Assess*. 2018; 22: 11–32.
- 830** Bagge L, Probst J, Jensen SM, Blomstrom P, Thelin S, Holmgren A, Blomstrom-Lundqvist C. Quality of life is not improved after mitral valve surgery combined with epicardial left atrial cryoablation as compared with mitral valve surgery alone: a substudy of the double blind randomized SWEDish Multicentre Atrial Fibrillation study (SWEDMAF). *Europace*. 2018; 20: f343-f350.
- 831** Suwalski P, Kowalewski M, Jasinski M, Staromlynski J, Zembala M, Widenka K, Brykczynski M, Skiba J, Zembala MO, Bartus K, Hirmler T, Dziembowska I, Tobota Z, Maruszewski BJ. Surgical ablation for atrial fibrillation during isolated coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019.
- 832** Suwalski P, Kowalewski M, Jasinski M, Staromlynski J, Zembala M, Widenka K, Brykczynski M, Skiba J, Zembala MO, Bartus K, Hirmler T, Dziembowska I, Tobota Z, Maruszewski BJ; KROK Investigators. Survival after surgical ablation for atrial fibrillation in mitral valve surgery: analysis from the Polish National Registry of Cardiac Surgery Procedures (KROK). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018; doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.07.099.
- 833** Gillinov AM, Bakaeen F, McCarthy PM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Pettersson BG, Sabik JF 3rd, Najam F, Hill KM, Svensson LG, Cosgrove DM, Marrouche N, Natale A. Surgery for paroxysmal atrial fibrillation in the setting of mitral valve disease: a role for pulmonary vein isolation? *Ann Thorac Surg*. 2006; 81: 1926; discussion 27–28.
- 834** 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.
- 835** Gillinov AM, Bhavani S, Blackstone EH, Rajeswaran J, Svensson LG, Navia JL, Pettersson BG, Sabik JF 3rd, Smedira NG, Mihaljevic T, McCarthy PM, Shewchik J, Natale A. Surgery for permanent atrial fibrillation: impact of patient factors and lesion set. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82: 502-513; discussion 513–514.
- 836** Beukema WP, Sie HT, Misier AR, Delnoy PP, Wellens HJ, Elvan A. Predictive factors of sustained sinus rhythm and recurrent atrial fibrillation after a radiofrequency modified maze procedure. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 34: 771–775.
- 837** Lee SH, Kim JB, Cho WC, Chung CH, Jung SH, Choo SJ, Lee JW. The influence of age on atrial fibrillation recurrence after the maze procedure in patients with giant left atrium. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 141: 1015–1019.
- 838** Damiano RJ Jr, Schwartz FH, Bailey MS, Maniar HS, Munfakh NA, Moon MR, Schuessler RB. The Cox maze IV procedure: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 141: 113–121.
- 839** 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.
- 840** Bakker RC, Akin S, Rizopoulos D, Kik C, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Results of clinical application of the modified maze procedure as concomitant surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013; 16: 151–156.
- 841** Ad N, Holmes SD. Prediction of sinus rhythm in patients undergoing concomitant Cox maze procedure through a median sternotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 148: 881–886.
- 842** Blomstrom-Lundqvist C, Johansson B, Berglin E, Nilsson L, Jensen SM, Thelin S, Holmgren A, Edvardsson N, Kallner G, Blomstrom P. 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.
- 843** Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA, Andrei AC, Kruse J, McCarthy PM, Malaisrie SC. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016: CD011814.
- 844** Budera P, Straka Z, Osmancik P, Vanek T, Jelinek S, Hlavicka J, Fojt R, Cervinka P, Hulman M, Smid M, Maly M, Widimsky P. 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.
- 845** Wang JG, Xin M, Han J, Li Y, Luo TG, Wang J, Meng F, Meng X. 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.
- 846** Badhwar V, Rankin JS, Ad N, Grau-Sepulveda M, Damiano RJ, Gillinov AM, McCarthy PM, Thourani VH, Suri RM, Jacobs JP, Cox JL. Surgical ablation of atrial fibrillation in the United States: trends and propensity matched outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2017; 104: 493–500.
- 847** Joshibayev S, Bolatbekov B. Early and long-term outcomes and quality of life after concomitant mitral valve surgery, left atrial size reduction, and radiofrequency surgical ablation of atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol*. 2016; 16: 797–803.
- 848** Driessen AHG, Berger WR, Bierhuizen MFA, Piersma FR, van den Berg NWE, Neefs J, Krul SPJ, van Boven WP, de Groot JR. Quality of life improves after thoracoscopic surgical ablation of advanced atrial fibrillation: results of the Atrial Fibrillation Ablation and Autonomic Modulation via Thoracoscopic Surgery (AFACT) study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018; 155: 972–980.
- 849** Castella M, Kotecha D, van Laar C, Wintgens L, Castillo Y, Kelder J, Aragon D, Nunez M, Sandoval E, Casellas A, Mont L, van Boven WJ, Boersma LVA, van Putte BP. Thoracoscopic vs. catheter ablation for atrial fibrillation: long-term follow-up of the FAST randomized trial. *Europace*. 2019; 21: 746–753.
- 850** Osmancik P, Budera P, Talavera D, Herman D, Vesela J, Prochazkova R, Rizov V, Kacer P. Improvement in the quality of life of patients with persistent or long-standing persistent atrial fibrillation after hybrid ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020; 57: 435–442.
- 851** Kim HJ, Kim JS, Kim TS. Epicardial thoracoscopic ablation versus endocardial catheter ablation for management of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016; 22: 729–737.
- 852** Gammie JS, Haddad M, Milford-Beland S, Welke KF, Ferguson TB Jr, O'Brien SM, Griffith BP, Peterson ED. Atrial fibrillation correction surgery: lessons from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg*. 2008; 85: 909–914.
- 853** Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D. 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.
- 854** van der Heijden CAJ, Vroomen M, Luermans JG, Vos R, Crijns H, Gelsomino S, La Meir M, Pison L, Maesen B. Hybrid versus catheter ablation in patients with persistent and longstanding persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019; 56: 433–443.
- 855** Velagic V, DEA C, Mugnai G, Irfan G, Hunuk B, Stroker E, Hacioglu E, Ubrin V, Beckers S, Czaplaj J, Wellens F, Nijis J, Brugada P, M IAM, Chierchia GB. Repeat procedures after hybrid thoracoscopic ablation in the setting of longstanding persistent atrial fibrillation: electrophysiological findings and 2-year clinical outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016; 27: 41–50.
- 856** Osmancik P, Budera P, Zdzarska J, Herman D, Petr R, Straka Z. Electrophysiological findings after surgical thoracoscopic atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*. 2016; 13: 1246–1252.
- 857** Wang H, Han J, Wang Z, Yin Z, Liu Z, Jin Y, Han H. A prospective randomized trial of the cut-and-sew maze procedure in patients undergoing surgery for rheumatic mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018; 155: 608–617.
- 858** Lawrance CP, Henn MC, Miller JR, Sinn LA, Schuessler RB, Maniar HS, Damiano RJ Jr. 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.
- 859** Weimar T, Schena S, Bailey MS, Maniar HS, Schuessler RB, Cox JL, Damiano RJ Jr. The Cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012; 5: 8–14.
- 860** Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T, Biancari F, Airaksinen KE. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA*. 2014; 312: 647–649.
- 861** Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancari F, Hartikainen JE. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 1187–1192.
- 862** Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Kober L, Husted S, Torp-Pedersen C. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace*. 2015; 17: 18–23.
- 863** Lip GY. Cardioversion of atrial fibrillation. *Postgrad Med J*. 1995; 71: 457–465.
- 864** Garg A, Khunger M, Seicean S, Chung MK, Tchou PJ. Incidence of thromboembolic complications within 30 days of electrical cardioversion performed within 48 hours of atrial fibrillation onset. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016; 2: 487–494.
- 865** Tampieri A, Cipriano V, Mucci F, Rusconi AM, Lenzi T, Cenni P. Safety of cardioversion in atrial fibrillation lasting less than 48 h without post-procedural anticoagulation in patients at low cardioembolic risk. *Intern Emerg Med*. 2018; 13: 87–93.
- 866** Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF; Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1411–1420.
- 867** Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Lehmann W, Daniel WG, Hanrath P, Geller C, Mugge A, Sehnert W, Schmidt-Lucke C, Schmidt-Lucke JA, Group ACES. 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.

**868** Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH; X-VERT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014; 35: 3346–3355.

**869** Ezekowitz MD, Pollack CV Jr, Halperin JL, England RD, VanPelt Nguyen S, Spahr J, Sudworth M, Cater NB, Breazna A, Oldgren J, Kirchhof P. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J*. 2018; 39: 2959–2971.

**870** Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, Mercuri MF, Grosso MA, Fernandez V, Al-Saady N, Pelek N, Merkely B, Zenin S, Kushnir M, Spinar J, Batushkin V, de Groot JR, Lip GY; ENSURE-AF investigators. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016; 388: 1995–2003.

**871** Telles-Garcia N, Dahal K, Kocherla C, Lip GYH, Reddy P, Dominic P. Non-vitamin K antagonists oral anticoagulants are as safe and effective as warfarin for cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018; 268: 143–148.

**872** Brunetti ND, Tarantino N, De Gennaro L, Correale M, Santoro F, Di Biase M. Direct oral anti-coagulants compared to vitamin-K antagonists in cardioversion of atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2018; 45: 550–556.

**873** Kotecha D, Pollack CV Jr, De Caterina R, Renda G, Kirchhof P. Direct oral anti-coagulants halve thromboembolic events after cardioversion of AF compared with warfarin. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 1984–1986.

**874** Itainen S, Lehto M, Vasankari T, Mustonen P, Kotamaki M, Numminen A, Lahtela H, Bah A, Hartikainen J, Hekkala AM, Airaksinen JKE. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients undergoing elective cardioversion. *Europace*. 2018; 20: 565–568.

**875** Lip GY, Hammerstingl C, Marin F, Cappato R, Meng IL, Kirsch B, van Eickels M, Cohen A; X-TRA study and CLOT-AF Registry Investigators. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J*. 2016; 178: 126–134.

**876** Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, Krahn A, Denny DM, Daubert J, Campbell WB, Havranek E, Murray K, Olshansky B, O'Neill G, Sami M, Schmidt S, Storm R, Zabalgoitia M, Miller J, Chandler M, Nasco EM, Greene HL. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation*. 2004; 109: 1973–1980.

**877** Cardoso R, Knijnik L, Bhonsale A, Miller J, Nasi G, Rivera M, Blumer V, Calkins H. An updated meta-analysis of novel oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for uninterrupted anticoagulation in atrial fibrillation catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2018; 15: 107–115.

**878** Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, Okumura K, Serota H, Nordaby M, Guiver K, Biss B, Brouwer MA, Grimaldi M; RE-CIRCUIT Investigators. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1627–1636.

**879** Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, Ma CS, Hess S, Wells DS, Juang G, Vijgen J, Hugl BJ, Balasubramaniam R, De Chillo C, Davies DW, Fields LE, Natale A; 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.

**880** Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, De Bono J, Callans D, Elvan A, Fetsch T, Van Gelder IC, Gentles P, Grimaldi M, Hansen J, Hindricks G, Al-Khalidi HR, Massaro T, Mont L, Nielsen JC, Noller G, Piccini JP, De Potter T, Scherr D, Schotten U, The-mistoclakis S, Todd D, Vijgen J, Di Biase L. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J*. 2018; 39: 2942–2955.

**881** Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, Diener HC, Heidbuchel H, Mont L, Morillo CA, Abzugia K, Grimaldi M, Rauer H, Reimitz PE, Smolnik R, Monninghoff C, Kautzner J. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *Eur Heart J*. 2019; 40: 3013–3021.

**882** European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohnloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010; 31: 2369–2429.

**883** 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; CD005049.

**884** Valembois L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 9: CD005049.

**885** Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009; 11: 423–434.

**886** Darkner S, Chen X, Hansen J, Pehrson S, Johannessen A, Nielsen JB, Svendsen JH. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMiodarone after

CATher ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J*. 2014; 35: 3356–3364.

**887** Leong-Sit P, Roux JF, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Marchlinski FE, Bala R, Dixit S, Riley M, Hutchinson MD, Cooper J, Russo AM, Verdino R, Gerstenfeld EP. Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study): six-month follow-up study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011; 4: 11–14.

**888** Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, Lorimer MF, Lau DH, Antic NA, Brooks AG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Sanders P. 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.

**889** Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. 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.

**890** Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 3: CD005049.

**891** Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Marketou ME, Kaleboubas MD, Simantirakis EN, Vardas PE. Low dose amiodarone and sotalol in the treatment of recurrent, symptomatic atrial fibrillation: a comparative, placebo controlled study. *Heart*. 2000; 84: 251–257.

**892** Galperin J, Elizari MV, Chiale PA, Molina RT, Ledesma R, Scapin AO, Vazquez Blanco M; GEFA Investigators-GEMA Group. Efficacy of amiodarone for the termination of chronic atrial fibrillation and maintenance of normal sinus rhythm: a prospective, multicenter, randomized, controlled, double blind trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2001; 6: 341–350.

**893** Channer KS, Birchall A, Steeds RP, Walters SJ, Yeo WW, West JN, Muthusamy R, Rhoden WE, Saeed BT, Batin P, Brooksby WP, Wilson I, Grant S. 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.

**894** Singh SN, Singh BN, Reda DJ, Fye EL, Ezekowitz MD, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Antman EM, Falk RH, Lopez B, Tang XC. Comparison of sotalol versus amiodarone in maintaining stability of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation (Sotalol-Amiodarone Fibrillation Efficacy Trial [Safe-T]). *Am J Cardiol*. 2003; 92: 468–472.

**895** Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilios ME, Tzerakis PG, Klapsinos NC, Chlouverakis GI, Vardas PE. Sotalol versus propafenone for long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2004; 94: 1563–1566.

**896** Gulizia M, Mangiameli S, Orzi S, Chiaranda G, Piccione G, Di Giovanni N, Colletti A, Pensabene O, Lisi F, Vasquez L, Grammatico A, Boriani G; PITAGORA Study Investigators. A randomized comparison of amiodarone and class IC antiarrhythmic drugs to treat atrial fibrillation in patients paced for sinus node disease: the Prevention Investigation and Treatment: A Group for Observation and Research on Atrial arrhythmias (PITAGORA) trial. *Am Heart J*. 2008; 155: 100–107. e1.

**897** Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011; 13: 329–345.

**898** Cadrin-Tourigny J, Wyse DG, Roy D, Blondeau L, Levesque S, Talajic M, Andrade JG, Dubuc M, Thibault B, Guerra PG, Macle L, Rivard L, Khairy P. Efficacy of amiodarone in patients with atrial fibrillation with and without left ventricular dysfunction: a pooled analysis of AFFIRM and AF-CHF trials. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014; 25: 1306–1313.

**899** Massie BM, Fisher SG, Radford M, Deedwania PC, Singh BN, Fletcher RD, Singh SN. Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. CHF-STAT Investigators. *Circulation*. 1996; 93: 2128–2134.

**900** Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzari D. 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.

**901** Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Circulation*. 2012; 125: 381–389.

**902** 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.

**903** Orr CF, Ahlskog JE. Frequency, characteristics, and risk factors for amiodarone neurotoxicity. *Arch Neurol*. 2009; 66: 865–869.

**904** Lai SW, Lin CL, Liao KF, Lin CY. Amiodarone use and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Heart Rhythm*. 2015; 12: 163–166.

**905** Epstein AE, Olshansky B, Naccarelli GV, Kennedy JJ Jr, Murphy EJ, Goldschlager N. Practical management guide for clinicians who treat patients with amiodarone. *Am J Med*. 2016; 129: 468–475.

**906** Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med*. 2005; 118: 706–714.

**907** Colby R, Geyer H. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *JAAPA*. 2017; 30: 23–26.

- 908 Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Van Wijk LM, Hamer HP, Lie KI. Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1989; 64: 1317–1321.
- 909 Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthorn RW, Waldo AL, Bhandari AK, Hawkinson RW, Pritchett EL. Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy. A multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Circulation*. 1989; 80: 1557–1570.
- 910 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.
- 911 Echt DS, Lieberson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991; 324: 781–788.
- 912 Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 527–532.
- 913 Podrid PJ, Anderson JL. Safety and tolerability of long-term propafenone therapy for supraventricular tachyarrhythmias. The Propafenone Multicenter Study Group. *Am J Cardiol*. 1996; 78: 430–434.
- 914 Brembilla-Perrot B, Laporte F, Sellal JM, Schwartz J, Olivier A, Zinzius PY, Manenti V, Beurrier D, Andronache M, Louis P, Selson O, de la Chaise AT, De Chillo C. 1: 1 atrial flutter. Prevalence and clinical characteristics. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 3287–3290.
- 915 Gao X, Guha A, Buck B, Patel D, Snider MJ, Boyd M, Afzal M, Badin A, Godara H, Liu Z, Tyler J, Weiss R, Kalbfleisch S, Hummel J, Augustini R, Housmsse M, Daoud EG. Initiation and outcomes with Class Ic antiarrhythmic drug therapy. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2018; 18: 68–72.
- 916 Richiardi E, Gaita F, Greco C, Gaschino G, Comba Costa G, Rosettani E, Brusca A. [Propafenone versus hydroquinidine in long-term pharmacological prophylaxis of atrial fibrillation]. *Cardiologia*. 1992; 37: 123–127.
- 917 Chimenti M, Cullen MT, Jr., Casadei G. Safety of long-term flecainide and propafenone in the management of patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: report from the Flecainide and Propafenone Italian Study Investigators. *Am J Cardiol*. 1996; 77: 60A–75A.
- 918 Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, Antman EM. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1993; 71: 558–563.
- 919 Aliot E, Denjoy I. Comparison of the safety and efficacy of flecainide versus propafenone in hospital out-patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation/ flutter. The Flecainide AF French Study Group. *Am J Cardiol*. 1996; 77: 66A–71A.
- 920 Bellandi F, Simonetti I, Leoncini M, Frascarelli F, Giovannini T, Maioli M, Dabizzi RP. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2001; 88: 640–645.
- 921 Meinertz T, Lip GY, Lombardi F, Sadowski ZP, Kalsch B, Camez A, Hewkin A, Eberle S; ERAFT Investigators. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The European Rhythm/ Monomorph Atrial Fibrillation Trial [ERAFT Study]). *Am J Cardiol*. 2002; 90: 1300–1306.
- 922 Pritchett EL, Page RL, Carlson M, Undesser K, Fava G; Rhythm Atrial Fibrillation Trial (RAFT) Investigators. Efficacy and safety of sustained-release propafenone (propafenone SR) for patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 941–946.
- 923 Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ; Athena Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 360: 668–678.
- 924 Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; 21: 597–605.
- 925 Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH, for the EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedrone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. 2007; 357: 987–999.
- 926 Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedrone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1481–1487.
- 927 Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amle J, Carlsen J, Dronedrone Study G. Increased mortality after dronedrone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2678–2687.
- 928 Wu C, Tcherny-Lessenot S, Dai W, Wang Y, Kechemir H, Gandhi S, Lin S, Juhaeri J. Assessing the risk for peripheral neuropathy in patients treated with dronedrone compared with that in other antiarrhythmics. *Clin Ther*. 2018; 40: 450–455.e1.
- 929 Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedrone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 1089–1095.
- 930 Gao S, Dai W, Zhang L, Juhaeri J, Wang Y, Caubel P. Risk of cardiovascular events, stroke, congestive heart failure, interstitial lung disease, and acute liver injury: dronedrone versus amiodarone and other antiarrhythmics. *J Atr Fibrillation*. 2013; 6: 890.
- 931 Pisters R, Hohnloser SH, Connolly SJ, Torp-Pedersen C, Naditch-Brule L, Page RL, Crijns HJ; ATHENA Investigators. Effect of dronedrone on clinical end points in patients with atrial fibrillation and coronary heart disease: insights from the ATHENA trial. *Europace*. 2014; 16: 174–181.
- 932 Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidebuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanas F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH; PALLAS Investigators. Dronedrone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2268–2276.
- 933 Friberg L. Safety of dronedrone in routine clinical care. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2376–2384.
- 934 Friberg L. Ventricular arrhythmia and death among atrial fibrillation patients using anti-arrhythmic drugs. *Am Heart J*. 2018; 205: 118–127.
- 935 Khan MH, Rochlani Y, Aronow WS. Efficacy and safety of dronedrone in the treatment of patients with atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16: 1407–1412.
- 936 Vamos M, Hohnloser SH. Amiodarone and dronedrone: an update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016; 26: 597–602.
- 937 Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, Decoster LA, Galleyrand J, Gaud C, Biollaz J. Effect of dronedrone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 64: 785–791.
- 938 Vijayalakshmi K, Whittaker VJ, Sutton A, Campbell P, Wright RA, Hall JA, Harcombe AA, Linker NJ, Stewart MJ, Davies A, de Belder MA. 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.
- 939 Capucci A, Botto G, Molon G, Spampinato A, Favale S, Proclemer A, Porfilio A, Marotta T, Vimercati M, Boriani G; DAPHNE Study Investigators. The Drug And Pace Health clinical Evaluation (DAPHNE) study: a randomized trial comparing sotalol versus beta-blockers to treat symptomatic atrial fibrillation in patients with brady-tachycardia syndrome implanted with an antitachycardia pacemaker. *Am Heart J*. 2008; 156: 373.e1-8.
- 940 Juul-Moller S, Edvardsson N, Rehnqvist-Ahlberg N. Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation. *Circulation*. 1990; 82: 1932–1939.
- 941 MacNeil DJ, Davies RO, Deitchman D. Clinical safety profile of sotalol in the treatment of arrhythmias. *Am J Cardiol*. 1993; 72: 44A–50A.
- 942 Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342: 913–920.
- 943 Andersen SS, Hansen ML, Gislason GH, Schramm TK, Folke F, Fosbol E, Abildstrom SZ, Madsen M, Kober L, Torp-Pedersen C. Antiarrhythmic therapy and risk of death in patients with atrial fibrillation: a nationwide study. *Europace*. 2009; 11: 886–891.
- 944 Crijns HJ, Gosselink AT, Lie KI. Propafenone versus disopyramide for maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a randomized, double-blind study. PRODIS Study Group. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1996; 10: 145–152.
- 945 Lloyd EA, Gersh BJ, Forman R. The efficacy of quinidine and disopyramide in the maintenance of sinus rhythm after electroconversion from atrial fibrillation. A double-blind study comparing quinidine, disopyramide and placebo. *S Afr Med J*. 1984; 65: 367–369.
- 946 Karlson BW, Torstensson I, Abjorn C, Jansson SO, Peterson LE. Disopyramide in the maintenance of sinus rhythm after electroconversion of atrial fibrillation. A placebo-controlled one-year follow-up study. *Eur Heart J*. 1988; 9: 284–290.
- 947 Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation*. 1990; 82: 1106–1116.
- 948 Lip GY, Laroche C, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, Oliveira MM, Mairesse G, Crijns HJ, Simantirakis E, Atar D, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) pilot general registry. *Europace*. 2014; 16: 308–319.
- 949 Dagres N, Lewalter T, Lip GY, Pison L, Proclemer A, Blomstrom-Lundqvist C, Scientific Initiatives Committee EHRA. Current practice of antiarrhythmic drug therapy for prevention of atrial fibrillation in Europe: the European Heart Rhythm Association survey. *Europace*. 2013; 15: 478–481.
- 950 Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, Casey S, Maron BJ. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1251–1258.

- 951 Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansoorge S, Klein HU, Lendeckel U. 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.
- 952 Thanigaimani S, Lau DH, Agbaedeng T, Elliott AD, Mahajan R, Sanders P. Molecular mechanisms of atrial fibrosis: implications for the clinic. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017; 15: 247–256.
- 953 Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 2197–2204.
- 954 Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2299–2307.
- 955 Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1832–1839.
- 956 Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Yusuf S. 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.
- 957 McMurray JJ, Young JB, Dunlap ME, Granger CB, Hainer J, Michelson EL, Earle S, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA, CHARM Investigators. Relationship of dose of background angiotensin-converting enzyme inhibitor to the benefits of candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial. *Am Heart J*. 2006; 151: 985–991.
- 958 Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Horneftam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. 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.
- 959 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.
- 960 Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Nieminen MS, Edelman JM, Hille DA, Dahlöf B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA*. 2006; 296: 1242–1248.
- 961 Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, Puu M, Yusuf S, Pfeffer MA; CHARM Investigators. 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.
- 962 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.
- 963 Goette A, Schon N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Hausler KG, Klein HU, Steinbeck G, Wegscheider K, Meinertz T. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012; 5: 43–51.
- 964 Savelieva I, Kakourou 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.
- 965 Reil JC, Hohl M, Selejan S, Lipp P, Drautz F, Kazakow A, Munz BM, Muller P, Steendijk P, Reil GH, Allesie MA, Bohm M, Neuberger HR. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2098–2108.
- 966 Reil JC, Tauchnitz M, Tian Q, Hohl M, Linz D, Oberhofer M, Kaestner L, Reil GH, Thiele H, Steendijk P, Bohm M, Neuberger HR, Lipp P. Hyperaldosteronism induces left atrial systolic and diastolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016; 311: H1014–H1023.
- 967 Tsai CT, Chiang FT, Tseng CD, Hwang JJ, Kuo KT, Wu CK, Yu CC, Wang YC, Lai LP, Lin JL. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 758–770.
- 968 Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1309–1321.
- 969 Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Vincent J, Pitt B; 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.
- 970 Cikes M, Claggett B, Shah AM, Desai AS, Lewis EF, Shah SJ, Anand IS, O'Meara E, Rouleau JL, Sweitzer NK, Fang JC, Saksena S, Pitt B, Pfeffer MA, Solomon SD. Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: the TOPCAT trial. *JACC Heart Fail*. 2018; 6: 689–697.
- 971 Neefs J, van den Berg NW, Limpens J, Berger WR, Boekholdt SM, Sanders P, de Groot JR. Aldosterone pathway blockade to prevent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017; 231: 155–161.
- 972 Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. 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.
- 973 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.
- 974 Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, Du J, Guarguaglini S, Hill M, Chen Z, Collins R, Casadei B. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1744–1753.
- 975 Rahimi K, Emberson J, McGale P, Majoni W, Merhi A, Asselbergs FW, Krane V, Macfarlane PW, PROSPER Executive. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *BMJ*. 2011; 342: d1250.
- 976 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.
- 977 Humphries KH, Lee M, Sheldon R, Ramanathan K, Dorian P, Green M, Kerr CR; CARAF Investigators. Statin use and recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am Heart J*. 2007; 154: 908–913.
- 978 Bianconi L, Calo L, Mennuni M, Santini L, Morosetti P, Azzolini P, Barbaeto G, Biscione F, Romano P, Santini M. 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.
- 979 Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, Sillelta MG, Ferrazzi P, Gardner TJ, Latini R, Libby P, Lombardi F, O'Gara PT, Page RL, Tavazzi L, Tognoni G; 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.
- 980 Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, Ohe T, Ohtsu H, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sato T, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukutani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E, Ogawa S; 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.
- 981 Macchia A, Grancelli H, Varini S, Nul D, Laffaye N, Mariani J, Ferrante D, Badra R, Figal J, Ramos S, Tognoni G, Doval HC; 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.
- 982 Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, Naccarelli GV, Pratt CM. 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.
- 983 Kochiadakis GE, Markettou ME, Igoumenidis NE, Chrysostomakis SI, Mavrikis HE, Kaleboubas MD, Vardas PE. Amiodarone, sotalol, or propafenone in atrial fibrillation: which is preferred to maintain normal sinus rhythm? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000; 23: 1883–1887.
- 984 Boriani G, Biffi M, Capucci A, Botto GL, Broffoni T, Rubino I, Della Casa S, Sanguinetti M, Magnani B. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997; 126: 621–625.
- 985 Ehrlich JR, Look K, Kostev K, Israel CW, Goette A. Impact of dronedarone on the risk of myocardial infarction and stroke in atrial fibrillation patients followed in general practices in Germany. *Int J Cardiol*. 2019; 278: 126–132.
- 986 Camm AJ. Hopes and disappointments with antiarrhythmic drugs. *Int J Cardiol*. 2017; 237: 71–74.
- 987 De Vecchis R. Long-term antiarrhythmic drug treatment after atrial fibrillation ablation: does a too obstinate rhythm control strategy bring serious risk of proarrhythmia to ablated patients? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019; 5: 117–118.
- 988 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.
- 989 Reimold FR, Reynolds MR. Proarrhythmia and death with antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation, and the unfulfilled promise of comparative effectiveness research. *Am Heart J*. 2018; 205: 128–130.
- 990 Coughtrie AL, Behr ER, Layton D, Marshall V, Camm AJ, Shakir SAW. Drugs and life-threatening ventricular arrhythmia risk: results from the DARE study cohort. *BMJ Open*. 2017; 7: e016627.
- 991 Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000; 21: 1216–1231.

- 992 Milan DJ, Saul JP, Somberg JC, Molnar J. Efficacy of intravenous and oral sotalol in pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology*. 2017; 136: 52–60.
- 993 Agusalá K, Oesterle A, Kulkarni C, Caprio T, Subacius H, Passman R. Risk prediction for adverse events during initiation of sotalol and dofetilide for the treatment of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015; 38: 490–498.
- 994 Lin CY, Lin YJ, Lo LW, Chen YY, Chong E, Chang SL, Chung FP, Chao TF, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chang Y, Chien KL, Chiou CW, Chen SA. Factors predisposing to ventricular proarrhythmia during antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation in patients with structurally normal heart. *Heart Rhythm*. 2015; 12: 1490–1500.
- 995 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.
- 996 Lehtonen A, Fodstad H, Laitinen-Forsblom P, Toivonen L, Kontula K, Swan H. Further evidence of inherited long QT syndrome gene mutations in antiarrhythmic drug-associated torsades de pointes. *Heart Rhythm*. 2007; 4: 603–607.
- 997 Patten M, Maas R, Bauer P, Luderitz B, Sonntag F, Dłuzniewski M, Hatala R, Opolski G, Müller HW, Meinertz T; SOPAT Investigators. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias results of the SOPAT trial. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1395–1404.
- 998 Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lück J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G; Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion Investigators. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1385–1394.
- 999 Vallurupalli S, Pothineni NV, Deshmukh A, Paydak H. Utility of routine exercise testing to detect rate-related QRS widening in patients without structural heart disease on class Ic antiarrhythmic agents (flecainide and propafenone). *Am J Cardiol*. 2015; 116: 730–732.
- 1000 Parkash R, Wells GA, Sapp JL, Healey JS, Tardif J-C, Greiss I, Rivard L, Roux JF, Gula L, Nault I. Effect of aggressive blood pressure control on the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: a randomized, open-label clinical trial (SMAC-AF [Substrate Modification With Aggressive Blood Pressure Control]). *Circulation*. 2017; 135: 1788–1798.
- 1001 Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY, Alonso A. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014; 7: 620–625.
- 1002 Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ. 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.
- 1003 Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity results of a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008; 155: 310–315.
- 1004 Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004; 292: 2471–2477.
- 1005 Baek YS, Yang PS, Kim TH, Uhm JS, Park J, Pak HN, Lee MH, Joung B. Associations of abdominal obesity and new-onset atrial fibrillation in the general population. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6.
- 1006 Proietti M, Guiducci E, Cheli P, Lip GY. Is there an obesity paradox for outcomes in atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis of nonvitamin K antagonist oral anticoagulant trials. *Stroke*. 2017; 48: 857–866.
- 1007 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochan ML, Løllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S, ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37: 2315–2381.
- 1008 Cha YM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Shen WK, Munger TM, Rea RF, Brady PA, Jahangir A, Monahan KH, Hodge DO, Meverden RA, Gersh BJ, Hammill SC, Packer DL. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with obesity. *Circulation*. 2008; 117: 2583–2590.
- 1009 Ector J, Dragusin O, Adriaenssens B, Huybrechts W, Willems R, Ector H, Heidebuchel H. 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.
- 1010 Shoemaker MB, Muhammad R, Farrell M, Parvez B, White BW, Streu M, Stubblefield T, Rytlewski J, Parvathaneni S, Nagarakanti R, Roden DM, Saavedra P, Ellis C, Whalen SP, Darbar D. 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.
- 1011 Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C Jr, Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the "holiday heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J*. 1978; 95: 555–562.
- 1012 Conen D, Albert CM. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: how much is too much? *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 290–292.
- 1013 Liang Y, Mente A, Yusuf S, Gao P, Sleight P, Zhu J, Fagard R, Lonn E, Teo KK; ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Alcohol consumption and the risk of incident atrial fibrillation among people with cardiovascular disease. *CMAJ*. 2012; 184: E857–866.
- 1014 Larsson SC, Orca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 281–289.
- 1015 Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, Overvad K, Albertsen IE, Lane DA, Lip GY, Larsen TB. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. *Heart*. 2013; 99: 1093–1099.
- 1016 Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, Prabhu S, Stub D, Azopardi S, Vizi D, Wong G, Nalliah C, Sugumar H, Wong M, Kotschet E, Kaye D, Taylor AJ, Kistler PM. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020; 382: 20–28.
- 1017 Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84: 373–383.
- 1018 Mont L. Arrhythmias and sport practice. *Heart*. 2010; 96: 398–405.
- 1019 Menezes AR, Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV, O'Keefe J, DiNicolaantonio JJ, Morin DP, Abi-Samra FM. Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015; 58: 117–125.
- 1020 Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Viitasalo M. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ*. 1998; 316: 1784–1785.
- 1021 Baldesberger S, Bauersfeld U, Candinas R, Seifert B, Zuber M, Ritter M, Jenni R, Oechslin E, Luthi P, Scharf C, Marti B, Attenhofer Jost CH. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. *Eur Heart J*. 2008; 29: 71–78.
- 1022 Molina L, Mont L, Marrugat J, Berrueto A, Brugada J, Bruguera J, Rebato C, Elosua R. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace*. 2008; 10: 618–623.
- 1023 Nielsen JR, Wachtell K, Abdulla J. The relationship between physical activity and risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Atr Fibrillation*. 2013; 5: 789.
- 1024 Risom SS, Zwisler AD, Johansen PP, Sibille KL, Lindschou J, Gluud C, Taylor RS, Svendsen JH, Berg SK. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2: CD011197.
- 1025 Dzeszka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Atrial fibrillation and hypertension. *Hypertension*. 2017; 70: 854–861.
- 1026 Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3021–3104.
- 1027 Kim TH, Yang PS, Yu HT, Jang E, Shin H, Kim HY, Uhm JS, Kim JY, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Effect of hypertension duration and blood pressure level on ischaemic stroke risk in atrial fibrillation: nationwide data covering the entire Korean population. *Eur Heart J*. 2019; 40: 809–819.
- 1028 Lip GY, Frison L, Grind M. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2007; 28: 752–759.
- 1029 Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, Losik D, Ivanickiy E, Kropotkin E, Polyakov K, Ptaszynski P, Keweloh B, Yao CJ, Pokushalov EA, Romanov AB. Effect of renal denervation and catheter ablation vs catheter ablation alone on atrial fibrillation recurrence among patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension: the ERADICATE-AF randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 323: 248–255.
- 1030 Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, Woodward M, Cooper M, Harrap S, Hamet P, Poulter N, Lip GY, Patel A, Group AC. 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.
- 1031 Pallisgaard JL, Schjerning AM, Lindhardt TB, Prociak K, Hansen ML, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23: 621–627.
- 1032 Rizzo MR, Sasso FC, Marfella R, Siniscalchi M, Paolisso P, Carbonara O, Capoluongo MC, Lasciaro N, Pace C, Sardu C, Passavanti B, Barbieri M, Mauro C, Paolisso G. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015; 29: 88–92.
- 1033 Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2005; 105: 315–318.
- 1034 Lee SR, Choi EK, Rhee TM, Lee HJ, Lim WH, Kang SH, Han KD, Cha MJ, Cho Y, Oh Y, Oh S. Evaluation of the association between diabetic retinopathy and the incidence of atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *Int J Cardiol*. 2016; 223: 953–957.
- 1035 Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Despres JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and

stroke statistics 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131: e29-322.

**1036** Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, Bigger T, Cushman W, Goff D, Soliman EZ, Thomas A, Papademetriou V. Impact of intensive glyemic 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.

**1037** Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, Liu JR, Yu KH, Kuo CF, Wen MS, Chen WJ, Yeh YH, See LC. 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.

**1038** Zhang Z, Zhang X, Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G, Gong M, Meng L, Li G, Liu T. Thiazolidinedione use and atrial fibrillation in diabetic patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17: 96.

**1039** Bell DSH, Goncalves E. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21: 210–217.

**1040** Patti G, Di Gioia G, Cavallari I, Nenna A. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: a study-level meta-analysis of phase III randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017; 33.

**1041** Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, Huber K, Jansky P, Steg PG, Hanna M, Thomas L, Wallentin L, Granger CB. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: the ARI-STOTLE 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.

**1042** Donnellan E, Aagaard P, Kanj M, Jaber W, Elshazly M, Hoosien M, Baranowski B, Hussein A, Saliba W, Wazni O. Association between pre-ablation glyemic control and outcomes among patients with diabetes undergoing atrial fibrillation ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019; 5: 897–903.

**1043** Linz D, Baumert M, Catcheside P, Floras J, Sanders P, Levy P, Cowie MR, Doug McEvoy R. Assessment and interpretation of sleep disordered breathing severity in cardiology: clinical implications and perspectives. *Int J Cardiol*. 2018; 271: 281–288.

**1044** Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004; 110: 364–367.

**1045** Goudis CA, Ketikoglou DG. Obstructive sleep and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 2017; 230: 293–300.

**1046** Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD, Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5: 263–276.

**1047** Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Levy P, Kalman JM, Sanders P. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA Cardiol*. 2018; 3: 532–540.

**1048** Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K, Kramer DB, Zimetbaum PJ, Buxton AE, Josephson ME, Anter E. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 300–305.

**1049** Neilan TG, Farhad H, Dodson JA, Shah RV, Abbasi SA, Bakker JP, Michaud GF, van der Geest R, Blankstein R, Steigner M, John RM, Jerosch-Herold M, Malhotra A, Kwong RY. Effect of sleep apnea and continuous positive airway pressure on cardiac structure and recurrence of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2: e000421.

**1050** Qureshi WT, Nasir UB, Alqayyubi S, O'Neal WT, Mawri S, Sabbagh S, Soliman EZ, Al-Mallah MH. Meta-analysis of continuous positive airway pressure as a therapy of atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol*. 2015; 116: 1767–1773.

**1051** Shukla A, Aizer A, Holmes D, Fowler S, Park DS, Bernstein S, Bernstein N, Chinitz L. Effect of obstructive sleep apnea treatment on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015; 1: 41–51.

**1052** Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Hendriks JM, Twomey D, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. 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.

**1053** Bonfanti L, Annovi A, Sanchis-Gomar F, Saccenti C, Meschi T, Ticinesi A, Cervellin G. Effectiveness and safety of electrical cardioversion for acute-onset atrial fibrillation in the emergency department: a real-world 10-year single center experience. *Clin Exp Emerg Med*. 2019; 6: 64–69.

**1054** Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Innes G, Heslop C, MacPhee J, Pourvali R, Heilbron B, McGrath L, Christenson J. Thirty-day and 1-year outcomes of emergency department patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical cause. *Ann Emerg Med*. 2012; 60: 755–765.e2.

**1055** Boriani G, Proietti M, Laroche C, Diemberger I, Popescu MI, Rihai S, Shantsila A, Dan GA, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GYH; EORP-A Pilot General Registry Investigators. Changes to oral anticoagulant therapy and risk of death over a 3-year follow-up of a contemporary cohort of European patients with atrial

fibrillation final report of the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) pilot general registry. *Int J Cardiol*. 2018; 271: 68–74.

**1056** Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, Dan GA, Kalarus Z, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GY. 'Real-world' management and outcomes of patients with paroxysmal vs. non-paroxysmal atrial fibrillation in Europe: the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation (EORP-AF) general pilot registry. *Europace*. 2016; 18: 648–657.

**1057** Gulizia MM, Cemin R, Colivicchi F, De Luca L, Di Lenarda A, Boriani G, Di Pasquale G, Nardi F, Scherillo M, Lucci D, Fabbri G, Maggioni AP; BLITZ-AF Investigators. Management of atrial fibrillation in the emergency room and in the cardiology ward: the BLITZ AF study. *Europace*. 2019; 21: 230–238.

**1058** Gonzalez-Pacheco H, Marquez MF, Arias-Mendoza A, Alvarez-Sangabriel A, Eid-Lidt G, Gonzalez-Hermosillo A, Azar-Manzur F, Altamirano-Castillo A, Brisenno-Cruz JL, Garcia-Martinez A, Mendoza-Garcia S, Martinez-Sanchez C. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation. *J Cardiol*. 2015; 66: 148–154.

**1059** Krijthe BP, Leening MJ, Heeringa J, Kors JA, Hofman A, Franco OH, Witteman JC, Stricker BH. Unrecognized myocardial infarction and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 1453–1457.

**1060** Chao TF, Huang YC, Liu CJ, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Hsieh MH, Lip GY, Chen SA. Acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation with a CHA2DS2-VASc score of 0 or 1: a nationwide cohort study. *Heart Rhythm*. 2014; 11: 1941–1947.

**1061** Sanclemente C, Yeste M, Suarez C, Coll R, Aguilar E, Sahuquillo JC, Lerma R, Monreal M; FRENA Investigators. Predictors of outcome in stable outpatients with peripheral artery disease. *Intern Emerg Med*. 2014; 9: 69–77.

**1062** Soliman EZ, Lopez F, O'Neal WT, Chen LY, Bengtson L, Zhang ZM, Loefer L, Cushman M, Alonso A. Atrial fibrillation and risk of ST-segment-elevation versus non-ST-segment-elevation myocardial infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2015; 131: 1843–1850.

**1063** Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA, Thacker EL, Judd S, Howard VJ, Howard G, Herrington DM, Cushman M. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2014; 174: 107–114.

**1064** Krale V, Schneider K, Lang S, Suselbeck T, Borggrefe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One*. 2011; 6: e24964.

**1065** Guimaraes PO, Zakrotsky P, Goyal A, Lopes RD, Kaltenbach LA, Wang TY. Usefulness of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2019; 123: 12–18.

**1066** Erez A, Goldenberg J, Sabbag A, Nof E, Zahger D, Atar S, Pollak A, Dobrecky-Merye I, Beigel R, Matetzky S, Glikson M, Beinart R. Temporal trends and outcomes associated with atrial fibrillation observed during acute coronary syndrome: real-world data from the Acute Coronary Syndrome Israeli Survey (ACSIS), 20002 013. *Clin Cardiol*. 2017; 40: 275–280.

**1067** Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40: 87–165.

**1068** Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuijsset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsson T, Escaned J, Gersh BJ, Suttil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Munereto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020; 41: 407–477.

**1069** Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, Halvorsen S, Lau D, Lopez-Cabanillas N, Lettino M, Marin F, Obel I, Rubboli A, Storey RF, Valgimigli M, Huber K, ESC Scientific Document Group. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace*. 2019; 21: 192–193.

**1070** Gargiulo G, Goette A, Tjissen J, Eckardt L, Lewalter T, Vanrckx P, Valgimigli M. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2019; 40: 3757–3767.

**1071** Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagres N, Hindricks G, Collet JP, Valgimigli M, Heidbuchel H, Lip GYH. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace*. 2020; 22: 33–46.

**1072** Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Aki J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H; AFIRE Investigators. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1103–1113.

- 1073** Karjalainen PP, Vikman S, Niemela M, Porela P, Ylitalo A, Vaittinen MA, Purunen M, Airaksinen TJ, Nyman K, Vahlberg T, Airaksinen KE. Safety of percutaneous coronary intervention during uninterrupted oral anticoagulant treatment. *Eur Heart J*. 2008; 29: 1001–1010.
- 1074** Vranckx P, Leebeek FW, Tijssen JG, Koolen J, Stammen F, Herman JP, de Winter RJ, van THAW, Backx B, Lindeboom W, Kim SY, Kirsch B, van Eickels M, Missewitz F, Verheugt FW. Peri-procedural use of rivaroxaban in elective percutaneous coronary intervention to treat stable coronary artery disease. The X-PLOER trial. *Thromb Haemost*. 2015; 114: 258–267.
- 1075** Vranckx P, Verheugt FW, de Maat MP, Ulmans VA, Regar E, Smits P, ten Berg JM, Lindeboom W, Jones RL, Friedman J, Reilly P, Leebeek FW. A randomised study of dabigatran in elective percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease patients. *EuroIntervention*. 2013; 8: 1052–1060.
- 1076** Fiedler KA, Maeng M, Mehili J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Saraffo N. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1619–1629.
- 1077** Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, Mikkelsen A, Christensen CB, Lip GY, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 981–989.
- 1078** Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM, for the WOEST Study Investigators. 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.
- 1079** Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; RE-DUAL PCI Steering Committee Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1513–1524.
- 1080** Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016; 375: 2423–2434.
- 1081** Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1509–1524.
- 1082** Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, Batushkin V, Campo G, Lysak Z, Vakaliuk I, Milewski K, Laeis P, Reimitz PE, Smolnick R, Zierhut W, Goette A. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019; 394: 1335–1343.
- 1083** Golwala HB, Cannon CP, Steg PG, Doros G, Qamar A, Ellis SG, Oldgren J, Ten Berg JM, Kimura T, Hohnloser SH, Lip GYH, Bhatt DL. Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2018; 39: 1726–1735a.
- 1084** Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, Granger CB, Verheugt FWA, Li J, Ten Berg JM, Saraffo N, Gibson CM, Alexander JH. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Cardiol*. 2019; pii: 2735647.
- 1085** Andreou I, Briassoulis A, Pappas C, Ikonomidis I, Alexopoulos D. Ticagrelor versus clopidogrel as part of dual or triple antithrombotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018; 32: 287–294.
- 1086** Fu A, Singh K, Abunassar J, Malhotra N, Le May M, Labinaz M, Glover C, Marquis JF, Froeschl M, Dick A, Hibbert B, Chong AV, SO DY; CAPITAL Investigators. Ticagrelor in triple antithrombotic therapy: predictors of ischemic and bleeding complications. *Clin Cardiol*. 2016; 39: 19–23.
- 1087** Jackson LR, 2nd, Ju C, Zettler M, Messenger JC, Cohen DJ, Stone GW, Baker BA, Effron M, Peterson ED, Wang TY. 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 TRANSLATE-ACS study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8: 1880–1889.
- 1088** Saraffo N, Martischni A, Wealer J, Mayer K, Mehili J, Sibbing D, Kastrati A. 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.
- 1089** Verlinden NJ, Coons JC, Isella CJ, Kane-Gill SL. Triple antithrombotic therapy with aspirin, P2Y12 inhibitor, and warfarin after percutaneous coronary intervention: an evaluation of prasugrel or ticagrelor versus clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017; 22: 546–551.
- 1090** Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haessler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbuchel H, ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018; 39: 1330–1393.
- 1091** Pikija S, Sztrika LK, Sebastian Mutzenbach J, Golaszewski SM, Sellner J. Idarucizumab in dabigatran-treated patients with acute ischemic stroke receiving alteplase: a systematic review of the available evidence. *CNS Drugs*. 2017; 31: 747–757.
- 1092** Saxena R, Lewis S, Berge E, Sandercock PA, Koudstaal PJ. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke*. 2001; 32: 2333–2337.
- 1093** Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke*. 1983; 14: 688–693.
- 1094** Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet*. 2000; 355: 1205–1210.
- 1095** 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.
- 1096** von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, Demchuk A, Goyal M, Hill MD, Treurniet KM, Majoie CB, Marquering HA, Mazya MV, San Roman L, Saver JL, Strbian D, Whiteley W, Hacke W. The Heidelberg Bleeding Classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. *Stroke*. 2015; 46: 2981–2986.
- 1097** Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, Caso V, Micheli S, Bertolani L, Venti M, Palmerini F, Biagini S, Comi G, Previdi P, Silvestrelli G. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008; 39: 2249–2256.
- 1098** Klabau M, Kreisel SH, Sauer T, Binder J, Szabo K, Hennerici MG, Kern R. Predictors and early outcome of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 32: 334–341.
- 1099** Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ, Engelter ST, Fischer U, Norrving B. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol*. 2019; 18: 117–126.
- 1100** Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Tsigoulis G, Vadiolakis K, Liantioti C, Chondrogianni M, Bovi P, Carletti M, Cappellari M, Zedde M, Ntaios G, Karagiorgi E, Athanasakis G, Makaritsis K, Silvestrelli G, Lanari A, Ciccone A, Putaala J, Tomppo L, Tatlisumak T, Abdul-Rahim AH, Lees KR, Alberti A, Venti M, Acciarresi M, D'Amore C, Becattini C, Mosconi MG, Cimmini LA, Soloperto R, Masotti L, Vannucchi V, Lorenzini G, Tassi R, Guideri F, Acampa M, Martini G, Sohn SI, Marcheselli S, Mumoli N, De Lodovici ML, Bono G, Furie KL, Tadi P, Yaghi S, Toni D, Letteri F, Tassinari T, Kargiotis O, Lotti EM, Flomin Y, Mancuso M, Maccarrone M, Giannini N, Bandini F, Pezzini A, Poli L, Padovani A, Scoditti U, Denti L, Consoli D, Galati F, Sacco S, Carolei A, Tiseo C, Goumbali V, Orlando G, Giuntini M, Chiti A, Giorli E, Gialdini G, Corea F, Ageno W, Bellesini M, Colombo G, Monaco S, Maimone Baronello M, Karapanayiotides T, Caso V. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) study. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6.
- 1101** Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, Hert L, Peters N, Lyrer P, Engelter ST, Bonati LH, De Marchis GM. Early start of DOAC after ischemic stroke: risk of intracranial hemorrhage and recurrent events. *Neurology*. 2016; 87: 1856–1862.
- 1102** Arihiro S, Todo K, Koga M, Furui E, Kinoshita N, Kimura K, Yamagami H, Terasaki T, Yoshimura S, Shiokawa Y, Kamiyama K, Takizawa S, Okuda S, Okada Y, Nagakane Y, Kameda T, Hasegawa Y, Shibuya S, Ito Y, Nakashima T, Takamatsu K, Nishiyama K, Matsuki T, Homma K, Takasugi J, Tokunaga K, Sato S, Kario K, Kitazono T, Toyoda K; SAMURAI Study Investigators. Three-month risk-benefit profile of anticoagulation after stroke with atrial fibrillation: the SAMURAI-Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAf) study. *Int J Stroke*. 2016; 11: 565–574.
- 1103** Hong KS, Kwon SU, Lee SH, Lee JS, Kim YJ, Song TJ, Kim YD, Park MS, Kim EG, Cha JK, Sung SM, Yoon BW, Bang OY, Seo WK, Hwang YH, Ahn SH, Kang DW, Kang HG, Yu KH. Phase 2 exploratory clinical study to assess the effects of xarelto versus warfarin on ischemia B, hospital stay in acute cerebral infarction patients with non-valvular atrial fibrillation study G. Rivaroxaban vs warfarin sodium in the ultra-early period after atrial fibrillation-related mild ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2017; 74: 1206–1215.
- 1104** Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke*. 2017; 12: 589–596.
- 1105** Gonzalez ME, Klein FR, Riccio PM, Cassara FP, Munoz Giacomelli F, Racosta JM, Roberts ES, Sposato LA. Atrial fibrillation detected after acute ischemic stroke: evidence supporting the neurogenic hypothesis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22: e486491.
- 1106** Sposato LA, Cerasuolo JO, Cipriano LE, Fang J, Fridman S, Paquet M, Saposnik G. Atrial fibrillation detected after stroke is related to a low risk of ischemic stroke recurrence. *Neurology*. 2018; 90: e924-e931.
- 1107** Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Allen LA, Ansell J, Chan PS, Ezekowitz MD, Fonarow GC, Freeman JV, Gersh BJ, Kowey PR, Mahaffey KW, Naccarelli GV, Reiffel JA, Singer DE, Peterson ED, Piccini JP; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) II Investigators. Frequency and outcomes of reduced dose non-vitamin K antagonist anticoagulants: results from ORBIT-AF II (the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc*. 2018; 7: e007633.

- 1108** Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, Mikulik R, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ, Amarenco P, Ameriso SF, Tatlisumak T, Veltkamp R, Hankey GJ, Toni D, Bereczki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon BW, Brouns R, Endres M, Muir KW, Bornstein N, Ozturk S, O'Donnell MJ, De Vries Basson MM, Pare G, Pater C, Kirsch B, Sheridan P, Peters G, Weitz J, Peacock WF, Shoamaneh A, Benavente OR, Joyner C, Themeles E, Connolly SJ; NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2191–2201.
- 1109** Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, Kreuzer J, Cronin L, Cotton D, Grauer C, Brueckmann M, Chernyatina M, Donnan G, Ferro JM, Grond M, Kallmunzer B, Krupinski J, Lee BC, Lemmens R, Masjuan J, Odinak M, Saver JL, Schellinger PD, Toni D, Toyoda K; RESPECT ESUS Steering Committee Investigators. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1906–1917.
- 1110** Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, Eckstein J, Mundl H, Epstein AE, Haeusler KG, Mikulik R, Kasner SE, Toni D, Arauz A, Ntaios G, Hankey GJ, Perera K, Pagola J, Shuaib A, Lutsep H, Yang X, Uchiyama S, Endres M, Coutts SB, Karlinkski M, Czlonkowska A, Molina CA, Santo G, Berkowitz SD, Hart RG, Connolly SJ. Recurrent stroke with rivaroxaban compared with aspirin according to predictors of atrial fibrillation: secondary analysis of the NAVIGATE ESUS randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2019.
- 1111** Geisler T, Poli S, Meisner C, Schrieck J, Zuern CS, Nagele T, Brachmann J, Jung W, Gahn G, Schmid E, Baezner H, Keller T, Petzold GC, Schrickel JW, Liman J, Wachter R, Schon F, Schabet M, Lindner A, Ludolph AC, Kimmig H, Jander S, Schlegel U, Gawaz M, Ziemann U. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): rationale and study design. *Int J Stroke*. 2017; 12: 985–990.
- 1112** Li Y-G, Bisson A, Bodin A, Herbert J, Grammatico-Guillon L, Joung B, Wang Y-T, Lip GYH, Fauchier L. C2HEST score and prediction of incident atrial fibrillation in poststroke patients: a French nationwide study. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8: e012546.
- 1113** Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Cote R, Sharma M, Blakely JA, Shuaib A, Hachinski V, Coutts SB, Sahlas DJ, Teal P, Yip S, Spence JD, Buck B, Verreault S, Casaubon LK, Penn A, Selchen D, Jin A, Howse D, Mehdiratta M, Boyle K, Aviv R, Kapral MK, Mamdani M; EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014; 370: 2467–2477.
- 1114** Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J; CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014; 370: 2478–2486.
- 1115** Wachter R, Groschel K, Gelbrich G, Hamann GF, Kermer P, Liman J, Seegers J, Wasser K, Schulte A, Jurrjes F, Messerschmid A, Behnke N, Groschel S, Uphaus T, Grings A, Ibis T, Klimpe S, Wagner-Heck M, Arnold M, Protzenko E, Heuschmann PU, Conen D, Weber-Kruger M; Find-AF (randomised) Investigators and Coordinators. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AFRANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16: 282–290.
- 1116** Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Kohrmann M, Wachter R, Rosin L, Kirchhof P. 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.
- 1117** Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014; 45: 520–526.
- 1118** Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruiz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015; 14: 377–387.
- 1119** Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, Passman RS, Sanna T, Bernstein RA, Diener HC, Di Lazzaro V, Rymer MM, Hoggel L, Rogers TB, Ziegler PD, Assar MD. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: results from CRYSTAL AF. *Neurology*. 2016; 86: 261–269.
- 1120** Levin LA, Husberg M, Sobocinski PD, Kull VF, Friberg L, Rosenqvist M, Davidson T. A cost-effectiveness analysis of screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Europace*. 2015; 17: 207–214.
- 1121** Yong JH, Thavorn K, Hoch JS, Mamdani M, Thorpe KE, Dorian P, Sharma M, Laupacis A, Gladstone DJ, on behalf of the EMBRACE Steering Committee. Potential cost-effectiveness of ambulatory cardiac rhythm monitoring after cryptogenic stroke. *Stroke*. 2016; 47: 23802385.
- 1122** Shen AY, Yao JF, Brar SS, Jorgensen MB, Chen W. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 309–315.
- 1123** Wilson D, Ambler G, Lee KJ, Lim JS, Shiozawa M, Koga M, Li L, Lovelock C, Chabriet H, Hennerici M, Wong YK, Mak HKF, Prats-Sanchez L, Martinez-Domeno A, Inamura S, Yoshifuji K, Arsaeva EM, Horstmann S, Purucker J, Lam BYK, Wong A, Kim YD, Song TJ, Schrooten M, Lemmens R, Eppinger S, Gattlinger T, Uysal E, Tanriverdi Z, Bornstein NM, Assayag EB, Hallevi H, Tanaka J, Hara H, Coutts SB, Hert L, Polymeris A, Seiffge DJ, Lyrer P, Algra A, Kappelle J, Al-Shahi Salman R, Jager HR, Lip GYH, Mattle HP, Panos LD, Mas JL, Legrand L, Karayiannis C, Phan T, Gunkel S, Christ N, Abrigo J, Leung T, Chu W, Chappell F, Makin S, Hayden D, Williams DJ, Kooi ME, van Dam-Nolen DHK, Barbato C, Browning S, Wiegertjes K, Tuladhar AM, Maaijwee N, Guevarra C, Yatawara C, Mendyk AM, Delmaire C, Kohler S, van Oostenbrugge R, Zhou Y, Xu C, Hilal S, Gyanwali B, Chen C, Lou M, Staals J, Bordet R, Kandiah N, de Leeuw FE, Simister R, van der Lugt A, Kelly PJ, Wardlaw JM, Soo Y, Fluri F, Srikanth V, Calvet D, Jung S, Kwa VIH, Engelter ST, Peters N, Smith EE, Yaku-shiji Y, Orken DN, Fazeas F, Thijs V, Heo JH, Mok V, Veltkamp R, Ay H, Imaizumi T, Gomez-Anson B, Lau KK, Jouvett E, Rothwell PM, Toyoda K, Bae HJ, Marti-Fabregas J, Werring DJ. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *Lancet Neurol*. 2019; 18: 653–665.
- 1124** Murthy SB, Gupta A, Merkle AE, Navi BB, Mandava P, Iadecola C, Sheth KN, Hanley DF, Ziai WC, Kamel H. Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2017; 48: 1594–1600.
- 1125** Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, Xavier D, Di Pasquale G, Yusuf S. 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.
- 1126** Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, Alings M, Goto S, Lewis BS, Rosenqvist M, Hanna M, Mohan P, Alexander JH, Diener HC; 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.
- 1127** Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, Diener HC, Donnan GA, Halperin JL, Mahaffey KW, Mas JL, Massaro A, Norrving B, Nessel CC, Paolini JF, Roine RO, Singer DE, Wong L, Califf RM, Fox KA, Hacke W; ROCK-AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCK-AF. *Lancet Neurol*. 2012; 11: 315–322.
- 1128** Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, Murphy SA, Crompton AE, Norden AD, Silverman S, Singhal AB, Nicolau JC, SomaRaju B, Mercuri MF, Antman EM, Braunwald E. Outcomes with edoxaban versus warfarin in patients with previous cerebrovascular events: findings from ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation- Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Stroke*. 2016; 47: 2075–2082.
- 1129** Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GY, O'Donnell M, Hohnloser SH, Hankey GJ, Shestakovsky O, Yusuf S. 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.
- 1130** Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAF (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet*. 1993; 342: 1255–1262.
- 1131** Cuker A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41: 241–247.
- 1132** Salmonson T, Dagne JM, Janssen H, Garcia Burgos J, Blake P. Non-vitamin-K oral anticoagulants and laboratory testing: now and in the future: views from a workshop at the European Medicines Agency (EMA). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017; 3: 42–47.
- 1133** Chai-Adisakopha C, Hillis C, Lim W, Boonyawat K, Moffat K, Crowther M. Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: a case report and systematic review. *J Thromb Haemost*. 2015; 13: 1790–1798.
- 1134** Anderson I, Cifu AS. Management of bleeding in patients taking oral anticoagulants. *JAMA*. 2018; 319: 2032–2033.
- 1135** Milling TJ Jr, Refaai MA, Sarode R, Lewis B, Mangione A, Durn BL, Harman A, Lee ML, Goldstein JN. Safety of a four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for vitamin K antagonist reversal: an integrated analysis of two phase IIIb clinical trials. *Acad Emerg Med*. 2016; 23: 466–475.
- 1136** Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JL. Idarucizumab for dabigatran reversal full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017; 377: 431–441.
- 1137** Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curmutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pal-lin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ Jr; ANNEXA Investigators. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1326–1335.
- 1138** Levi M, Moore KT, Castillejos CF, Kubitz D, Berkowitz SD, Goldhaber SZ, Raghoebar M, Patel MR, Weitz JL, Levy JH. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost*. 2014; 12: 1428–1436.
- 1139** Nagalla S, Thomson L, Oppong Y, Bachman B, Chervoneva I, Kraft WK. Reversibility of apixaban anticoagulation with a four-factor prothrombin complex concentrate in healthy volunteers. *Clin Transl Sci*. 2016; 9: 176–180.
- 1140** Zahir H, Brown KS, Vandell AG, Desai M, Mao JF, Dishy V, Lomeli B, Feussner A, Feng W, He L, Grosso MA, Lanz HJ, Antman EM. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation*. 2015; 131: 82–90.
- 1141** Isnard R, Bauer F, Cohen-Solal A, Damy T, Donal E, Galinier M, Hagege A, Jourdain P, Leclercq C, Sabatier R, Trochu JN, Cohen A. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and heart failure. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016; 109: 641–650.

- 1142** Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GY. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17: 1192–1200.
- 1143** Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, Giannetti N, Grzeslo A, Hamilton PG, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, McKelvie RS, Moe GW, Rajda M, Swiggum E, Virani SA, Zieroth S, Al-Hesayen A, Cohen-Solal A, D'Astous M, De S, Estrella-Holder E, Fremes S, Green L, Haddad H, Harkness K, Hernandez AF, Kouz S, LeBlanc MH, Masoudi FA, Ross HJ, Roussin A, Sussex B. 2017 comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol.* 2017; 33: 1342–1433.
- 1144** Atherton JJ, Sindone A, De Pasquale CG, Driscoll A, MacDonald PS, Hopper I, Kistler PM, Briffa T, Wong J, Abhayaratna W, Thomas L, Audehm R, Newton P, O'Loughlin J, Branagan M, Connell C. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the prevention, detection, and management of heart failure in Australia 2018. *Heart Lung Circ.* 2018; 27: 1123–1208.
- 1145** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2129–2200.
- 1146** Kelly JP, DeVore AD, Wu J, Hammill BG, Sharma A, Cooper LB, Felker GM, Piccini JP, Allen LA, Heidenreich PA, Peterson ED, Yancy CW, Fonarow GC, Hernandez AF. Rhythm control versus rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction: insights from Get With The Guidelines-Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8: e011560.
- 1147** Filippatos G, Farmakis D. How to use beta-blockers in heart failure with reduced ejection fraction and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69: 2897–2900.
- 1148** Nielsen PB, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Lip GY. beta-Blockers in atrial fibrillation patients with or without heart failure: association with mortality in a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail.* 2016; 9: e002597.
- 1149** Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006; 368: 1005–1011.
- 1150** Barbash IM, Minha S, Ben-Dor I, Dvir D, Torguson R, Aly M, Bond E, Satter LF, Pichard AD, Waksman R. 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.
- 1151** Eguchi K, Ohtaki E, Matsumura T, Tanaka K, Tohbaru T, Iguchi N, Misu K, Asano R, Nagayama M, Sumiyoshi T, Kasegawa H, Hosoda S. 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.
- 1152** Maan A, Heist EK, Passeri J, Inglessis I, Baker J, Ptasek L, Vlahakes G, Ruskin JN, Palacios I, Sundt T, Mansour M. Impact of atrial fibrillation on outcomes in patients who underwent transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol.* 2015; 115: 220–226.
- 1153** Ngaage DL, Schaff HV, Barnes SA, Sundt TM 3rd, Mullany CJ, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA. 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.
- 1154** Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, Barnes S, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Sundt TM 3rd. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg.* 2007; 84: 434–442.
- 1155** Lim E, Barlow CW, Hosseinpour AR, Wisbey C, Wilson K, Pidgeon W, Charman S, Barlow JB, Wells FC. Influence of atrial fibrillation on outcome following mitral valve repair. *Circulation.* 2001; 104: I5963.
- 1156** Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Babuty D, Angoulvant D, Lip GY, Fauchier L. 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.
- 1157** Lip GYH, Jensen M, Melgaard L, Skjøth F, Nielsen PB, Larsen TB. Stroke and bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: evaluating 'valvular heart disease' in a nationwide cohort study. *Europace.* 2019; 21: 33–40.
- 1158** Szekely P. Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J.* 1964; 1: 1209–1212.
- 1159** Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Angoulvant D, Babuty D, Lip GY, Fauchier L. Oral anticoagulation, stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation and valve bioprosthesis. The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost.* 2016; 115: 1056–1063.
- 1160** Siontis KC, Yao X, Gersh BJ, Noseworthy PA. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease other than significant mitral stenosis and mechanical valves: a meta-analysis. *Circulation.* 2017; 135: 714–716.
- 1161** Kim JY, Kim SH, Myong JP, Kim YR, Kim JH, Jang SW, Oh YS, Lee MY, Rho TH. Outcomes of direct oral anticoagulants in patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73: 11231–11231.
- 1162** Bisson A, Bodin A, Clementy N, Bernard A, Babuty D, Lip GYH, Fauchier L. Stroke, thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation according to the EHRA valvular heart disease classification. *Int J Cardiol.* 2018; 260: 93–98.
- 1163** Seeger J, Gonska B, Rodewald C, Rottbauer W, Wohrle J. Apixaban in patients with atrial fibrillation after transfemoral aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017; 10: 66–74.
- 1164** Dangas GD, Tijssen JGP, Wohrle J, Sondergaard L, Gilard M, Mollmann H, Makkar RR, Herrmann HC, Giustino G, Baldus S, De Backer O, Guimaraes AHC, Gullestad L, Kini A, von Lewinski D, Mack M, Moreno R, Schafer U, Seeger J, Tchetche D, Thomitzek K, Valgimigli M, Vranckx P, Welsh RC, Wildgoose P, Volkl AA, Zazula A, van Amsterdam RGM, Mehran R, Windecker S, for the GALILEO Investigators. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med.* 2020; 382: 120–129.
- 1165** Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lohmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoon ML, Van de Werf F; REALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1206–1214.
- 1166** Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14: 337–351.
- 1167** Albertsen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, Graungaard T, Larsen TB, Lip GY. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2013; 44: 1329–1336.
- 1168** Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, Lindhardtsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012; 367: 625–635.
- 1169** Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurtry MS, Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol.* 2013; 29: 571–78.
- 1170** Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 3816–3822.
- 1171** Banerjee A, Fauchier L, Vourc'h P, Andres CR, Taillandier S, Halimi JM, Lip GYH. A prospective study of estimated glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest.* 2014; 145: 1370–1382.
- 1172** Fauchier L, Bisson A, Clementy N, Vourc'h P, Angoulvant D, Babuty D, Halimi JM, Lip GYH. Changes in glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2018; 198: 39–45.
- 1173** Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, Braunwald E. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation.* 2016; 134: 24–36.
- 1174** Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Reilly PA, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. 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: 9619–70.
- 1175** Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, Paolini JF, Hankey GJ, Mahaffey KW, Patel MR, Singer DE, Califf RM. 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.
- 1176** Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, Keltai M, Lanas F, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L. 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.
- 1177** Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke AK, Baker WL. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and severe kidney disease or undergoing hemodialysis. *Am J Med.* 2019; 132: 1078–1083.
- 1178** Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, Jun M, Toyama T, Gallagher MP, Jardine MJ, Sood MM, Garg AX, Palmer SC, Mark PB, Wheeler DC, Jha V, Freedman B, Johnson DW, Perkovic V, Badve SV. Benefits and harms of oral anticoagulant therapy in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019; 171: 181–189.
- 1179** Pokorney SD. RENal hemodialysis patients ALlocated apixaban versus warfarin in Atrial Fibrillation (RENAL-AF). Presentation at the American Heart Association Annual Scientific Sessions (AHA 2019), Philadelphia, PA, 16 November 20–19.
- 1180** Violi F, Davi G, Hiatt W, Lip GY, Corazza GR, Perticone F, Proietti M, Pignatelli P, Vestri AR, Basili S; ARAPACIS Study Investigators. Prevalence of peripheral artery disease by abnormal ankle-brachial index in atrial fibrillation: implications for risk and therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 2255–2256.
- 1181** Bruere H, Fauchier L, Bernard Brunet A, Pierre B, Simeon E, Babuty D, Clementy N. History of thyroid disorders in relation to clinical outcomes in atrial fibrillation. *Am J Med.* 2015; 128: 30–37.
- 1182** Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N, Momotani N, Ito K. Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state. *Am J Med.* 1982; 72: 903–906.
- 1183** Kristensen SL, Lindhardtsen J, Ahlehoj O, Erichsen R, Lamberts M, Khalid U, Torp-Pedersen C, Nielsen OH, Gislason GH, Hansen PR. Increased risk of atrial

fibrillation and stroke during active stages of inflammatory bowel disease: a nationwide study. *Europace*. 2014; 16: 477–484.

- 1184** Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013; 145: 105–112.e15.
- 1185** Caldeira D, Barra M, Ferreira A, Rocha A, Augusto A, Pinto FJ, Costa J, Ferreira JJ. Systematic review with meta-analysis: the risk of major gastrointestinal bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42: 1239–1249.
- 1186** Kolb JM, Flack KF, Chatterjee-Murphy P, Desai J, Wallentin LC, Ezekowitz M, Connolly S, Reilly P, Brueckmann M, Ilgenfritz J, Aisenberg J. Locations and mucosal lesions responsible for major gastrointestinal bleeding in patients on warfarin or dabigatran. *Dig Dis Sci*. 2018; 63: 1878–1889.
- 1187** Chai-Adisakopha C, Hillis C, Monreal M, Witt DM, Crowther M. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2015; 114: 819–825.
- 1188** O'Dea D, Whetteckey J, Ting N. A prospective, randomized, open-label study to evaluate two management strategies for gastrointestinal symptoms in patients newly on treatment with dabigatran. *Cardiol Ther*. 2016; 5: 187–201.
- 1189** Lai HC, Chien WC, Chung CH, Lee WL, Wu TJ, Wang KY, Liu CN, Liu TJ. Atrial fibrillation, liver disease, antithrombotics and risk of cerebrovascular events: a population-based cohort study. *Int J Cardiol*. 2016; 223: 829–837.
- 1190** Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 173–180.
- 1191** Potpara TS, Lip GY. Drug-induced liver injury with oral anticoagulants: a threat or not? *Heart*. 2017; 103: 809–811.
- 1192** Hoolwerf EW, Kraaijpoel N, Buller HR, van Es N. Direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *Thromb Res*. 2018; 170: 102–108.
- 1193** Kubitz D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, Mueck W. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76: 89–98.
- 1194** Bonde AN, Blanche P, Staerk L, Gerds TA, Gundlund A, Gislason G, Torp-Pedersen C, Lip GYH, Hlatky MA, Olesen JB. Oral anticoagulation among atrial fibrillation patients with anaemia: an observational cohort study. *Eur Heart J*. 2019.
- 1195** Arun M, Brauneis D, Doros G, Shelton AC, Sloan JM, Quillen K, Ruberg FL, Sancharawala V, Varga C. The incidence of atrial fibrillation among patients with AL amyloidosis undergoing high-dose melphalan and stem cell transplantation: experience at a single institution. *Bone Marrow Transplant*. 2017; 52: 1349–1351.
- 1196** Yuan M, Tse G, Zhang Z, Han X, Wu WK, Li G, Xia Y, Liu T. The incidence of atrial fibrillation with trastuzumab treatment: a systematic review and metaanalysis. *Cardiovasc Ther*. 2018; 36: e12475.
- 1197** Ganatra S, Sharma A, Shah S, Chaudhry GM, Martin DT, Neilan TG, Mahmood SS, Barac A, Groarke JD, Hayek SS, Dani S, Venes D, Patten R, Nohria A. Ibrutinib-associated atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018; 4: 1491–1500.
- 1198** Boriani G, Corradini P, Cuneo A, Falanga A, Foa R, Gaidano G, Ghia PP, Martelli M, Marasca R, Massaia M, Mauro FR, Minotti G, Molica S, Montillo M, Pinto A, Tedeschi A, Vitolo U, Zinzani PL. Practical management of ibrutinib in the real life: focus on atrial fibrillation and bleeding. *Hematol Oncol*. 2018; 36: 624–632.
- 1199** Yun S, Vincelet ND, Acharya U, Abraham I. Risk of atrial fibrillation and bleeding diathesis associated with ibrutinib treatment: a systematic review and pooled analysis of four randomized controlled trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17: 3137.e13.
- 1200** Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*. 1995; 155: 469–473.
- 1201** Lane DA, Skjøth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal trends in incidence, prevalence, and mortality of atrial fibrillation in primary care. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: e005155.
- 1202** Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006; 114: 119–125.
- 1203** Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Haverkamp W, Garbe E. Incidence, prevalence, and antithrombotic management of atrial fibrillation in elderly Germans. *Europace*. 2013; 15: 1436–1444.
- 1204** Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. 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.
- 1205** Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, Maywald U, Bauersachs R, Breithardt G. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 2013; 15: 486–493.
- 1206** Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014; 6: 213–220.

- 1207** Marinigh R, Lip GY, Fiotti N, Giansante C, Lane DA. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 827–837.
- 1208** Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007; 69: 546–554.
- 1209** Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houstoun M, MacCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015; 131: 157–164.
- 1210** Biteker M, Basaran O, Dogan V, Altun I, Ozpamuk Karadeniz F, Tekkesin AI, Cakilli Y, Turkkan C, Hamidi M, Demir V, Gursay MO, Tek Ozturk M, Aksan G, Seyis S, Balli M, Alici MH, Bozoyel S. Real-world clinical characteristics and treatment patterns of individuals aged 80 and older with nonvalvular atrial fibrillation: results from the ReAl-life Multicenter Survey Evaluating Stroke Study. *J Am Geriatr Soc*. 2017; 65: 1684–1690.
- 1211** Gage BF, Boechler M, Doggett AL, Fortune G, Flaker GC, Rich MW, Radford MJ. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in Medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke*. 2000; 31: 822–827.
- 1212** Ghaswalla PK, Harpe SE, Slattum PW. Warfarin use in nursing home residents: results from the 2004 national nursing home survey. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012; 10: 2536.e2.
- 1213** Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY. 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.
- 1214** Oqab Z, Pournazari P, Sheldon RS. What is the impact of frailty on prescription of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *J Atr Fibrillation*. 2018; 10: 1870.
- 1215** Proietti M, Laroche C, Opolski G, Maggioni AP, Boriani G, Lip GYH, on behalf of the AF Gen Pilot Investigators. 'Real-world' atrial fibrillation management in Europe: observations from the 2-year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase. *Europace*. 2017; 19: 722–733.
- 1216** Singh P, Arreved PS, Peterson GM, Bereznicki LR. Evaluation of antithrombotic usage for atrial fibrillation in aged care facilities. *J Clin Pharm Ther*. 2011; 36: 166–171.
- 1217** Annoni G, Mazzola P. Real-world characteristics of hospitalized frail elderly patients with atrial fibrillation: can we improve the current prescription of anticoagulants? *J Geriatr Cardiol*. 2016; 13: 226–232.
- 1218** Deandrea S, Bravi F, Turati F, Lucenteforte E, La Vecchia C, Negri E. Risk factors for falls in older people in nursing homes and hospitals. A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013; 56: 407–415.
- 1219** Phelan EA, Mahoney JE, Voit JC, Stevens JA. Assessment and management of fall risk in primary care settings. *Med Clin North Am*. 2015; 99: 281–293.
- 1220** Donze J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waebler G, Cornuz J, Aujesky D. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med*. 2012; 125: 773–778.
- 1221** Garwood CL, Corbett TL. Use of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Ann Pharmacother*. 2008; 42: 523–532.
- 1222** 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.
- 1223** Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquio L. 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.
- 1224** Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing*. 2007; 36: 151–156.
- 1225** Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62: 857–864.
- 1226** Siu CW, Tse HF. Net clinical benefit of warfarin therapy in elderly Chinese patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014; 7: 300–306.
- 1227** Alnsara H, Haim M, Senderey AB, Reges O, Leventer-Roberts M, Arnsion Y, Leibowitz M, Hoshen M, Avgil-Tsodik M. Net clinical benefit of anticoagulant treatments in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation: experience from the real world. *Heart Rhythm*. 2019; 16: 31–37.
- 1228** Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. 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 (RELY) trial. *Circulation*. 2011; 123: 2363–2372.
- 1229** Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Singer DE, Becker RC, Hacke W, Paolini JF, Nessel CC, Mahaffey KW, Califf RM, Fox KA; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the 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). *Circulation*. 2014; 130: 138–146.

**1230** Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, Granger CB, Hanna M, Held C, Husted S, Hylek EM, Jansky P, Lopes RD, Ruzullo W, Thomas L, Wallentin L. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014; 35: 1864–1872.

**1231** Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Ueda H, Iekushi K, Yamanaka S, Tajiri M; J-ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in relation to age. *Circ J*. 2014; 78: 1349–1356.

**1232** Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, Nordio F, Murphy SA, Kimura T, Jin J, Lanz H, Mercuri M, Braunwald E, Antman, EM. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5: e003432.

**1233** Kim IS, Kim HJ, Kim TH, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Pak HN. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants have better efficacy and equivalent safety compared to warfarin in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiol*. 2018; 72: 105–112.

**1234** Ng KH, Shestakovsky O, Connolly SJ, Eikelboom JW, Avezum A, Diaz R, Lanas F, Yusuf S, Hart RG. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age Ageing*. 2016; 45: 77–83.

**1235** Ruiz Ortiz M, Muniz J, Rana Miguez P, Roldan I, Marin F, Asuncion Esteve-Pastor M, Cequier A, Martinez-Selles M, Bertomeu V, Anguita M; FANTASIA Study Investigators. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *Europace*. 2018; 20: 1577–1583.

**1236** Deitelzweig S, Keshishian A, Li X, Kang A, Dhamane AD, Luo X, Balachander N, Rosenblatt L, Mardekian J, Pan X, Nadkarni A, Di Fusco M, Garcia Reeves AB, Yuce H, Lip GH. Comparisons between oral anticoagulants among older nonvalvular atrial fibrillation patients. *J Am Geriatr Soc*. 2019; 67: 1662–1671.

**1237** Dillinger JG, Aleil B, Cheggour S, Benhamou Y, Bejot Y, Marechaux S, Deluc A, Bertolotti L, Lellouche N. Dosing issues with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for the treatment of non-valvular atrial fibrillation: why we should not underdose our patients. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018; 111: 85–94.

**1238** Nieuwlaar T, Olsson SB, Lip GY, Camm AJ, Breithardt G, Capucci A, Meeder JG, Prins MH, Levy S, Crijns HJ; Euro Heart Survey Investigators. Guidelineadherent 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.

**1239** Fumagalli S, Said SAM, Laroche C, Gabbai D, Marchionni N, Boriani G, Maggioni AP, Popescu MI, Rasmussen LH, Crijns H, Lip GH; EORP-AF Investigators. Age-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in europe: the EORP-AF General Pilot Registry (EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation). *JACC Clin Electrophysiol*. 2015; 1: 326–334.

**1240** Paciullo F, Proietti M, Bianconi V, Nobili A, Pirro M, Mannucci PM, Lip GH, Lupatelli G; REPOSI Investigators. Choice and outcomes of rate control versus rhythm control in elderly patients with atrial fibrillation: a report from the REPOSI Study. *Drugs Aging*. 2018; 35: 365–373.

**1241** Shariff N, Desai RV, Patel K, Ahmed MI, Fonarow GC, Rich MW, Aban IB, Banach M, Love TE, White M, Aronow WS, Epstein AE, Ahmed A. Rate-control versus rhythm-control strategies and outcomes in septuagenarians with atrial fibrillation. *Am J Med*. 2013; 126: 887–893.

**1242** Purmah Y, Proietti M, Laroche C, Mazurek M, Tahmatzidis D, Boriani G, Novo S, Lip GH; EORP-AF General Pilot Registry Investigators. Rate vs. rhythm control and adverse outcomes among European patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2018; 20: 243–252.

**1243** Abidin A, Yalin K, Lyan E, Sawan N, Liosis S, Meyer-Saraei R, Elsner C, Lange SA, Heeger CH, Eitel C, Eitel I, Tilz RR. Safety and efficacy of cryoballoon ablation for the treatment of atrial fibrillation in elderly patients. *Clin Res Cardiol*. 2019; 108: 167–174.

**1244** Bhargava M, Marrouche NF, Martin DO, Schweikert RA, Saliba W, Saad EB, Bash D, Williams-Andrews M, Rossillo A, Erciyes D, Khaykin Y, Burkhardt JD, Joseph G, Tchou PJ, Natale A. Impact of age on the outcome of pulmonary vein isolation for atrial fibrillation using circular mapping technique and cooled-tip ablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; 15: 8–13.

**1245** Bulava A, Hanis J, Dusek L. Clinical outcomes of radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in octogenarians-10-year experience of a one high-volume center. *J Geriatr Cardiol*. 2017; 14: 575–581.

**1246** Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Lappe DL, Muhlestein JB, Nelson J, Day JD. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010; 33: 146–152.

**1247** Heeger CH, Bellmann B, Fink T, Bohnen JE, Wissner E, Wohlmuth P, Rottner L, Sohns C, Tilz RR, Mathew S, Reissmann B, Lemes C, Maurer T, Luker J, Sultan A, Plenge T, Goldmann B, Ouyang F, Kuck KH, Metzner I, Metzner A, Steven D, Rillig A. Efficacy and safety of cryoballoon ablation in the elderly: a multicenter study. *Int J Cardiol*. 2019; 278: 108–113.

**1248** Kis Z, Notén AM, Martirosyan M, Hendriks AA, Bhagwandien R, Szili-Torok T. Comparison of long-term outcome between patients aged <65 years vs. ≥65 years after atrial fibrillation ablation. *J Geriatr Cardiol*. 2017; 14: 569–574.

**1249** Lim T, Day D, Weiss P, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Muhlestein JB, Lappe DL, Mahapatra S, Bunch TJ. More aggressive left atrial ablation in elderly patients does not increase procedural complications. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2011; 2: 206–211.

**1250** Lin T, Du X, Bai R, Chen YW, Yu RH, Long DY, Tang RB, Sang CH, Li SN, Ma CS, Dong JZ. Long-term results of single-procedure catheter ablation for atrial fibrillation in pre- and post-menopausal women. *J Geriatr Cardiol*. 2014; 11: 120–125.

**1251** Lioni L, Letsas KP, Efremidis M, Vlachos K, Giannopoulos G, Kareliotis V, Deftereos S, Sideris A. Catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2014; 11: 291–295.

**1252** Metzner I, Wissner E, Tilz RR, Rillig A, Mathew S, Schmidt B, Chun J, Wohlmuth P, Deiss S, Lemes C, Maurer T, Fink T, Heeger C, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. Ablation of atrial fibrillation in patients ≥75 years: longterm clinical outcome and safety. *Europace*. 2016; 18: 543–549.

**1253** Santangeli P, Di Biase L, Mohanty P, Burkhardt JD, Horton R, Bai R, Mohanty S, Pump A, Gibson D, Coutis L, Hongo R, Beheiry S, Natale A. Catheter ablation of atrial fibrillation in octogenarians: safety and outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012; 23: 687–693.

**1254** Tan HW, Wang XH, Shi HF, Yang GS, Zhou L, Gu JN, Jiang WF, Liu X. Efficacy, safety and outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. *Int J Cardiol*. 2010; 145: 147–148.

**1255** Zado E, Callans DJ, Riley M, Hutchinson M, Garcia F, Bala R, Lin D, Cooper J, Verdino R, Russo AM, Dixit S, Gerstenfeld E, Marchlinski FE. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19: 621–626.

**1256** Abugattas JP, Iacopino S, Moran D, De Regibus V, Takarada K, Mugnai G, Stroker E, Coutino-Moreno HE, Choudhury R, Storti C, De Greef Y, Paparella G, Brugada P, de Asmundis C, Chierchia GB. Efficacy and safety of the second generation cryoballoon ablation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation in patients over 75 years: a comparison with a younger cohort. *Europace*. 2017; 19: 1798–1803.

**1257** Bunch TJ, May HT, Bair TL, Jacobs V, Crandall BG, Cutler M, Weiss JP, Mallender C, Osborn JS, Anderson JL, Day JD. The impact of age on 5-year outcomes after atrial fibrillation catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016; 27: 141–146.

**1258** Guiot A, Jongnarangsing K, Chugh A, Suwanagool A, Latchamsetty R, Myles JD, Jiang Q, Crawford T, Good E, Pelosi F Jr, Bogun F, Morady F, Oral H. Anticoagulant therapy and risk of cerebrovascular events after catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012; 23: 36–43.

**1259** Kusumoto F, Prussak K, Wiesinger M, Pullen T, Lynady C. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in older patients: outcomes and complications. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009; 25: 31–35.

**1260** Liu Y, Huang H, Huang C, Zhang S, Ma C, Liu X, Yang Y, Cao K, Wu S, Wang F; National Atrial Fibrillation Working Group of Chinese Society of Pacing and Electrophysiology. Catheter ablation of atrial fibrillation in Chinese elderly patients. *Int J Cardiol*. 2011; 152: 266–267.

**1261** Shah RU, Freeman JV, Shilane D, Wang PJ, Go AS, Hlatky MA. Procedural complications, rehospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 143–149.

**1262** Spragg DD, Dalal D, Cheema A, Scherr D, Chilukuri K, Cheng A, Henrikson CA, Marine JE, Berger RD, Dong J, Calkins H. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19: 627–631.

**1263** Srivatsa N, Danielsen B, Anderson I, Amsterdam E, Pezeshkian N, Yang Y, White RH. Risk predictors of stroke and mortality after ablation for atrial fibrillation: the California experience 20 052 009. *Heart Rhythm*. 2014; 11: 1898–1903.

**1264** Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018; 39: 453–460.

**1265** Jacobs V, Woller SC, Stevens S, May HT, Bair TL, Anderson JL, Crandall BG, Day JD, Johanning K, Long Y, Mallender C, Olson JL, Osborn JS, Weiss JP, Bunch TJ. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm*. 2014; 11: 2206–2213.

**1266** Jacobs V, Woller SC, Stevens SM, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler M, Day JD, Weiss JP, Osborn JS, Mallender C, Anderson JL, Bunch TJ. Percent time with a supratherapeutic INR in atrial fibrillation patients also using an antiplatelet agent is associated with long-term risk of dementia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015; 26: 1180–1186.

**1267** Jacobs V, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD, Mallender C, Osborn JS, Stevens SM, Weiss JP, Woller SC, Bunch TJ. Long-term population-based cerebral ischemic event and cognitive outcomes of direct oral anticoagulants compared with warfarin among long-term anticoagulated patients for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016; 118: 210–214.

**1268** Zhang C, Gu ZC, Shen L, Pan MM, Yan YD, Pu J, Liu XY, Lin HW. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and cognitive impairment in atrial fibrillation: insights from the meta-analysis of over 90,000 patients of randomized controlled trials and real-world studies. *Front Aging Neurosci*. 2018; 10: 258.

**1269** Sogaard M, Skjoth F, Jensen M, Kjeldgaard JN, Lip GH, Larsen TB, Nielsen PB. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial

fibrillation patients and risk of dementia: a nationwide propensity-weighted cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8: e011358.

- 1270** Friberg L, Andersson T, Rosenqvist M. Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation. *Eur Heart J.* 2019; 40: 2327–2335.
- 1271** Okuno J, Yanagi H, Tomura S. Is cognitive impairment a risk factor for poor compliance among Japanese elderly in the community? *Eur J Clin Pharmacol.* 2001; 57: 589–594.
- 1272** Salas M, in't Veld BA, van der Linden PD, Hofman A, Breteler M, Stricker BH. Impaired cognitive function and compliance with antihypertensive drugs in elderly: the Rotterdam Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70: 561–566.
- 1273** 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.* 2015; 101: 424–429.
- 1274** Renda G, Ricci F, Giugliano RP, De Caterina R. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69: 1363–1371.
- 1275** Caldeira D, David C, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2018; 4: 111–118.
- 1276** Ammash NM, Phillips SD, Hodge DO, Connolly HM, Grogan MA, Friedman PA, Warnes CA, Asirvatham SJ. Outcome of direct current cardioversion for atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2012; 154: 270–274.
- 1277** 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.
- 1278** Roos-Hesselink J, Meijboom F, Spitaels S, van Domburg R, van Rijen E, Utens E, Bogers A, Simoons M, Simoons ML. 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 2133 years. *Eur Heart J.* 2003; 24: 190–197.
- 1279** Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, Arquizan C, Bejot Y, Vuillier F, Detante O, Guidoux C, Canaple S, Vaduva C, Dequatre-Ponchelle N, Sibon I, Garnier P, Ferrier A, Timsit S, Robinet-Borgomano E, Sablot D, Lacour JC, Zuber M, Favrole P, Pinel JF, Apoil M, Reiner P, Lefebvre C, Guerin P, Piot C, Rossi R, Dubois-Rande JL, Eicher JC, Meneveau N, Lussan JR, Bertrand B, Schleich JM, Godart F, Thambo JB, Leborgne L, Michel P, Pierard L, Turc G, Barthelet M, Charles-Nelson A, Weimar C, Moulin T, Juliard JM, Chateillegier G; CLOS-SE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1011–1021.
- 1280** Gutierrez SD, Earing MG, Singh AK, Tweddell JS, Bartz PJ. Atrial tachyarrhythmias and the Cox-maze procedure in congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* 2013; 8: 434–439.
- 1281** Kobayashi J, Yamamoto F, Nakano K, Sasako Y, Kitamura S, Kosaki Y. Maze procedure for atrial fibrillation associated with atrial septal defect. *Circulation.* 1998; 98: II399–402.
- 1282** Shim H, Yang JH, Park PW, Jeong DS, Jun TG. Efficacy of the maze procedure for atrial fibrillation associated with atrial septal defect. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 46: 98–103.
- 1283** 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.
- 1284** Johnson JN, Tester DJ, Perry J, Salisbury BA, Reed CR, Ackerman MJ. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2008; 5: 704–709.
- 1285** Zellerhoff S, Pistulli R, Monnig G, Hinterseer M, Beckmann BM, Kobe J, Steinbeck G, Kaab S, Haverkamp W, Fabritz L, Gradaus R, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Bocker D, Kirchhof P. Atrial arrhythmias in long-QT syndrome under daily life conditions: a nested case control study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009; 20: 401–407.
- 1286** Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, Grossi S, Richiardi E, Borggrefe M. Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation.* 2003; 108: 965–970.
- 1287** Borggrefe M, Wolpert C, Antzelevitch C, Veltmann C, Giustetto C, Gaita F, Schimpf R. Short QT syndrome. Genotype-phenotype correlations. *J Electrocardiol.* 2005; 38: 75–80.
- 1288** Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggrefe M, Schimpf R, Sbragia P, Leone G, Maury P, Anttonen O, Haissaguerre M, Gaita F. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2440–2447.
- 1289** Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, Probst V, Blanc JJ, Sbragia P, Dalmasso P, Borggrefe M, Gaita F. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 587–595.
- 1290** Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 802–812.
- 1291** Bordachar P, Reuter S, Garrigue S, Cai X, Hocini M, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 2004; 25: 879–884.
- 1292** Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, Miura D, Banba K, Nagase S, Morita H, Nishii N, Watanabe A, Tada T, Murakami M, Miyaji K, Hiramatsu S, Nakagawa

- K, Tanaka M, Miura A, Kimura H, Fuke S, Sumita W, Sakuragi S, Urakawa S, Iwasaki J, Ohe T. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 1169–1175.
- 1293** Francis J, Antzelevitch C. Atrial fibrillation and Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 1149–1153.
- 1294** Rodriguez-Manero M, Namdar M, Sarkozy A, Casado-Arroyo R, Ricciardi D, de Asmundis C, Chierchia GB, Wauters K, Rao JY, Bayrak F, Van Malderen S, Brugada P. Prevalence, clinical characteristics and management of atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Am J Cardiol.* 2013; 111: 362–367.
- 1295** Sacher F, Probst V, Maury P, Babuty D, Mansourati J, Komatsu Y, Marquie C, Rosa A, Diallo A, Cassagneau R, Loizeau C, Martins R, Field ME, Derval N, Miyazaki S, Denis A, Nogami A, Ritter P, Gourraud JB, Ploux S, Rollin A, Zemmoura A, Lamaison D, Bordachar P, Pierre B, Jais P, Pasquie JL, Hocini M, Legal F, Defaye P, Boveda S, Iesaka Y, Mabo P, Haissaguerre M. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study part 2. *Circulation.* 2013; 128: 1739–1747.
- 1296** Hernandez-Ojeda J, Arbelo E, Borras R, Berne P, Tolosana JM, Gomez-Juanatey A, Berrueto A, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Mont L, Brugada R, Brugada J. Patients with Brugada syndrome and implanted cardioverter-defibrillators: long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 1991–2002.
- 1297** Sumitomo N, Sakurada H, Taniguchi K, Matsumura M, Abe O, Miyashita M, Kanamaru H, Karasawa K, Ayusawa M, Fukamizu S, Nagaoka I, Horie M, Haraoka K, Hiraoka M. Association of atrial arrhythmia and sinus node dysfunction in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ J.* 2007; 71: 1606–1609.
- 1298** Sy RW, Gollob MH, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, Leong-Sit P, Gow RM, Green MS, Birnie DH, Krahn AD. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2011; 8: 864–871.
- 1299** Siontis KC, Geske JB, Ong K, Nishimura RA, Ommen SR, Gersh BJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3: e001002.
- 1300** Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart.* 2014; 100: 465–472.
- 1301** Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, Abt P, Gionfriddo W, Wang W, Rastegar H, Estes NAM, Maron MS, Maron BJ. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2017; 136: 2420–2436.
- 1302** Rowin EJ, Orfanos A, Estes NAM, Wang W, Link MS, Maron MS, Maron BJ. Occurrence and natural history of clinically silent episodes of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2017; 119: 1862–1865.
- 1303** van Velzen HG, Theuns DA, Yap SC, Michels M, Schinkel AF. Incidence of device-detected atrial fibrillation and long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2017; 119: 100–105.
- 1304** Klopotoski M, Kwapiszewska A, Kukula K, Jamolkowski J, Dabrowski M, Derejko P, Oreziak A, Baranowski R, Spiewak M, Marczak M, Klisiewicz A, Szeplietowska B, Chmielek Z, Witkowski A. Clinical and echocardiographic parameters as risk factors for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2018; 41: 1336–1340.
- 1305** Choi YJ, Choi EK, Han KD, Jung JH, Park J, Lee E, Choe W, Lee SR, Cha MJ, Lim WH, Oh S. Temporal trends of the prevalence and incidence of atrial fibrillation and stroke among Asian patients with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide population-based study. *Int J Cardiol.* 2018; 273: 130–135.
- 1306** 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.
- 1307** Camm CF, James CA, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, te Riele AS, Judge DP, Tandri H, Calkins H. Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2013; 10: 1661–1668.
- 1308** Saguner AM, Ganahl S, Kraus A, Baldinger SH, Medeiros-Domingo A, Saguner AR, Mueller-Burri SA, Wolber T, Haegeli LM, Krasniqi N, Tanner FC, Steffell J, Brunkhorst C, Duru F. Clinical role of atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circ J.* 2014; 78: 2854–2861.
- 1309** Bourfiss M, Te Riele AS, Mast TP, Cramer MJ, Van Der Heijden JF, Van Veen TA, Loh P, Dooijes D, Hauer RN, Velthuis BK. Influence of genotype on structural atrial abnormalities and atrial fibrillation or flutter in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016; 27: 1420–1428.
- 1310** Mussigbrodt A, Knopp H, Efimova E, Weber A, Bertagnoli L, Hilbert S, Kosiuk J, Dinov B, Bode K, Kircher S, Dagues N, Richter S, Sommer P, Husser D, Bollmann A, Hindricks G, Arya A. Supraventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associate with long-term outcome after catheter ablation of ventricular tachycardias. *Europace.* 2018; 20: 1182–1187.
- 1311** Tonet JL, Castro-Miranda R, Iwa T, Poulain F, Frank R, Fontaine GH. Frequency of supraventricular tachyarrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol.* 1991; 67: 1153.
- 1312** Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, Brekke PH, Berge KE, Leren TP, Edvardsen T, Haugaa KH. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J.* 2018; 39: 853–860.
- 1313** van Rijsingen JA, Nannenberg EA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ, van Tintelen JP, van den Berg MP, Grasso M,

- Serio A, Jenkins S, Rowland C, Richard P, Wilde AA, Perrot A, Pankuweit S, Zwinderman AH, Charron P, Christiaans I, Pinto YM. Genderspecific differences in major cardiac events and mortality in lamin A/C mutation carriers. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15: 376–384.
- 1314** Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, Maury P, Sellal JM, Androulakis AF, Waintraub X, Charron P, Rollin A, Richard P, Stevenson WG, Macintyre CJ, Ho CY, Thompson T, Vohra JK, Kalman JM, Zeppenfeld K, Sacher F, Tedrow UB, Lakdawala NK. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 2299–2307.
- 1315** Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, Mannarino S, Gambarrin F, Favalli V, Grasso M, Agozzino M, Campana C, Gavazzi A, Febo O, Marini M, Landolina M, Mortara A, Piccolo G, Viganò M, Tavazzi L, Arbustini E. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1250–1260.
- 1316** Stollberger C, Blazek G, Winkler-Dworak M, Finsterer J. Atrial fibrillation in left ventricular noncompaction with and without neuromuscular disorders is associated with a poor prognosis. *Int J Cardiol*. 2009; 133: 41–45.
- 1317** Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, Ozeke O, Yildiz A, Topaloglu S, Devenci B, Sahin O, Kisacik HL, Korkmaz S. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J Card Fail*. 2006; 12: 726–733.
- 1318** Li S, Zhang C, Liu N, Bai H, Hou C, Wang J, Song L, Pu J. Genotype-positive status is associated with poor prognoses in patients with left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7: e009910.
- 1319** Pappone C, Radinovic A, Manguso F, Vicedomini G, Sala S, Sacco FM, Ciccone G, Saviano M, Ferraro M, Sommariva E, Sacchi S, Ciaccio C, Kallergis EM, Santinelli V. New-onset atrial fibrillation as first clinical manifestation of latent Brugada syndrome: prevalence and clinical significance. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2985–2992.
- 1320** Hong K, Bjerregaard P, Gussak I, Brugada R. Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; 16: 394–396.
- 1321** Peters S. Atrial arrhythmias in arrhythmogenic cardiomyopathy: at the beginning or at the end of the disease story? *Circ J*. 2015; 79: 446.
- 1322** Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, Atherton J, Vidaillet H, Jr., Spudich S, De Girolami U, Seidman JG, Seidman C, Muntion F, Muhle G, Johnson W, McDonough B. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction system disease. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1715–1724.
- 1323** Olesen MS, Yuan L, Liang B, Holst AG, Nielsen N, Nielsen JB, Hedley PL, Christiansen M, Olesen SP, Haunso S, Schmitt N, Jespersen T, Svendsen JH. High prevalence of long QT syndrome-associated SCN5A variants in patients with early-onset lone atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012; 5: 450–459.
- 1324** Giustetto C, Cerrato N, Gribaudo E, Scrocco C, Castagno D, Richiardi E, Giachino D, Bianchi F, Barbonaglia L, Ferraro A. Atrial fibrillation in a large population with Brugada electrocardiographic pattern: prevalence, management, and correlation with prognosis. *Heart Rhythm*. 2014; 11: 259–265.
- 1325** Conte G, Dewals W, Sieira J, de Asmundis C, Cicone G, Chierchia GB, Di Giovanni G, Baltogiannis G, Saitoh Y, Levinstein M, La Meir M, Wellens F, Pappert G, Brugada P. Drug-induced Brugada syndrome in children: clinical features, device-based management, and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2272–2279.
- 1326** Lee SE, Park JK, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of apical hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2017; 103: 1496–1501.
- 1327** Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2001; 104: 2517–2524.
- 1328** Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, Graham KJ, Burton DA, Cecchi F. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation*. 2000; 102: 858–864.
- 1329** Mazzanti A, Ng K, Faragli A, Maragna R, Chiodaroli E, Orphanou N, Monteforte N, Memmi M, Gambelli P, Novelli V, Bloise R, Catalano O, Moro G, Tibollo V, Morini M, Bellazzi R, Napolitano C, Bagnardi V, Priori SG. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical course and predictors of arrhythmic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 2540–2550.
- 1330** Pizzale S, Gollob MH, Gow R, Birnie DH. Sudden death in a young man with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19: 1319–1321.
- 1331** Roses-Noguer F, Jarman JW, Clague JR, Till J. Outcomes of defibrillator therapy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2014; 11: 58–66.
- 1332** van der Werf C, Lieve KV, Bos JM, Lane CM, Denjoy I, Roses-Noguer F, Aiba T, Wada Y, Ingles J, Leren IS, Rudic B, Schwartz PJ, Maltret A, Sacher F, Skinner JR, Krahn AD, Roston TM, Tfelt-Hansen J, Swan H, Robyns T, Ohno S, Roberts JD, van den Berg MP, Kammeraad JA, Probst V, Kannankeril PJ, Blom NA, Behr ER, Borggreve M, Haugaa KH, Semsarian C, Horie M, Shimizu W, Tili JA, Leenhardt A, Ackerman MJ, Wilde AA. Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. *Eur Heart J*. 2019; 40: 2953–2961.
- 1333** Sugiyasu A, Oginosawa Y, Nogami A, Hata Y. A case with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia unmasked after successful ablation of atrial tachycardias from pulmonary veins. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009; 32: e21–24.
- 1334** Veltmann C, Kuschyk J, Schimpf R, Streiter F, Schoene N, Borggreve M, Wolpert C. Prevention of inappropriate ICD shocks in patients with Brugada syndrome. *Clin Res Cardiol*. 2010; 9: 37–44.
- 1335** Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, Pritchett EL, Smith WM, Gallagher JJ. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med*. 1979; 301: 1080–1085.
- 1336** Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Calkins H, Corrado D, Deftereos SG, Diller GP, Gomez-Doblas JJ, Gorenek B, Grace A, Ho SY, Kaski JC, Kuck KH, Lambiase PD, Sacher F, Sarquella-Brugada G, Suwalaki P, Zaza A; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020; 41: 655–720.
- 1337** Morady F, DiCarlo LA Jr, Baerman JM, De Buitelir M. Effect of propranolol on ventricular rate during atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1987; 10: 492–496.
- 1338** Sellers TD Jr, Bashore TM, Gallagher JJ. Digitalis in the pre-excitation syndrome. Analysis during atrial fibrillation. *Circulation*. 1977; 56: 260–267.
- 1339** Glatzer KA, Dorostkar PC, Yang Y, Lee RJ, Van Hare GF, Keung E, Modin G, Scheinman MM. Electrophysiological effects of ibutilide in patients with accessory pathways. *Circulation*. 2001; 104: 1933–1939.
- 1340** Ludmer PL, McGowan NE, Antman EM, Friedman PL. Efficacy of propafenone in Wolff-Parkinson-White syndrome: electrophysiologic findings and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1987; 9: 1357–1363.
- 1341** Boahene KA, Klein GJ, Yee R, Sharma AD, Fujimura O. 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.
- 1342** Crijns HJ, den Heijer P, van Wijk LM, Lie KI. Successful use of flecainide in atrial fibrillation with rapid ventricular rate in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J*. 1988; 115: 1317–1321.
- 1343** 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.
- 1344** Vaidya VR, Arora S, Patel N, Badheka AO, Patel N, Agnihotri K, Billimoria Z, Turakhia MP, Friedman PA, Madhavan M, Kapa S, Noseworthy PA, Cha YM, Gersh B, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ. Burden of arrhythmia in pregnancy. *Circulation*. 2017; 135: 619–621.
- 1345** Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, van Lottum WA, Voors AA, Mulder BJ, van Dijk AP, Vliegen HW, Yap SC, Moons P, Ebels T, van Veldhuisen DJ; Zahara Investigators. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 2303–2311.
- 1346** Opatowsky AR, Siddiqi OK, D'Souza B, Webb GD, Fernandes SM, Landberg MJ. Maternal cardiovascular events during childbirth among women with congenital heart disease. *Heart*. 2012; 98: 145–151.
- 1347** Lee MS, Chen W, Zhang Z, Duan L, Ng A, Spencer HT, Kwan DM, Shen AY. Atrial fibrillation and atrial flutter in pregnant women a population-based study. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5: e003182.
- 1348** Li JM, Nguyen C, Joglar JA, Hamdan MH, Page RL. Frequency and outcome of arrhythmias complicating admission during pregnancy: experience from a high-volume and ethnically-diverse obstetric service. *Clin Cardiol*. 2008; 31: 538–541.
- 1349** Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, Lung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3165–3241.
- 1350** Wang YC, Chen CH, Su HY, Yu MH. The impact of maternal cardioversion on fetal haemodynamics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006; 126: 268–269.
- 1351** Moore JS, Teefey P, Rao K, Berlowitz MS, Chae SH, Yankowitz J. Maternal arrhythmia: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*. 2012; 67: 298–312.
- 1352** Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J*. 1995; 130: 871–876.
- 1353** Barnes EJ, Eben F, Patterson D. Direct current cardioversion during pregnancy should be performed with facilities available for fetal monitoring and emergency caesarean section. *BJOG*. 2002; 109: 1406–1407.
- 1354** Katritsis DG, Boriani G, Cosio FG, Hindricks G, Jais P, Josephson ME, Kegan R, Kim YH, Knight BP, Kuck KH, Lane DA, Lip GYH, Malmberg H, Oral H, Pappone C, Themistoclakis S, Wood KA, Blomstrom-Lundqvist C. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Eur Heart J*. 2018; 39: 1442–1445.
- 1355** Kockova R, Kocka V, Kiernan T, Fahy GJ. Ibutilide-induced cardioversion of atrial fibrillation during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007; 18: 545–547.

- 1356** Lip GY, Beevers M, Churchill D, Shaffer LM, Beevers DG. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol.* 1997; 79: 1436–1438.
- 1357** Heidbuchel H, Anne W, Willems R, Adriaenssens B, Van de Werf F, Ector H. Endurance sports is a risk factor for atrial fibrillation after ablation for atrial flutter. *Int J Cardiol.* 2006; 107: 67–72.
- 1358** Calvo N, Ramos P, Montserrat S, Guasch E, Coll-Vinent B, Domenech M, Bisbal F, Hevia S, Vidorreta S, Borrás R, Falces C, Embid C, Montserrat JM, Berrueto A, Coca A, Sitges M, Brugada J, Mont L. Emerging risk factors and the dose-response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation: a prospective case-control study. *Europace.* 2016; 18: 57–63.
- 1359** Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Height, weight, and aerobic fitness level in relation to the risk of atrial fibrillation. *Am J Epidemiol.* 2018; 187: 417–426.
- 1360** Mont L, Sambola A, Brugada J, Vacca M, Marrugat J, Elosua R, Pare C, Azqueta M, Sanz G. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2002; 23: 477–482.
- 1361** Mont L, Tamborero D, Elosua R, Molina I, Coll-Vinent B, Sitges M, Vidal B, Scalise A, Tejeira A, Berrueto A, Brugada J; GIRAFA Investigators. Physical activity, height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace.* 2008; 10: 15–20.
- 1362** Guasch E, Mont L. Diagnosis, pathophysiology, and management of exercise-induced arrhythmias. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14: 88–101.
- 1363** Stein R, Medeiros CM, Rosito GA, Zimmerman LI, Ribeiro JP. Intrinsic sinus and atrioventricular node electrophysiologic adaptations in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1033–1038.
- 1364** Calvo N, Mont L, Tamborero D, Berrueto A, Viola G, Guasch E, Nadal M, Andreu D, Vidal B, Sitges M, Brugada J. Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes. *Europace.* 2010; 12: 30–36.
- 1365** Koopman P, Nuyens D, Garweg C, La Gerche A, De Buck S, Van Casteren L, Alzand B, Willems R, Heidbuchel H. Efficacy of radiofrequency catheter ablation in athletes with atrial fibrillation. *Europace.* 2011; 13: 1386–1393.
- 1366** Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2009; 103: 1572–1577.
- 1367** 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.
- 1368** Thelle DS, Selmer R, Gjesdal K, Sakshaug S, Jugessur A, Graff-Iversen S, Tverdal A, Nystad W. 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.
- 1369** O'Brien B, Burrage PS, Ngai JY, Prutkin JM, Huang CC, Xu X, Chae SH, Bollen BA, Piccini JP, Schwann NM, Mahajan A, Ruel M, Body SC, Selke FW, Mathew J, Muehlschlegel JD. Society of Cardiovascular Anesthesiologists/European Association of Cardiothoracic Anesthetists practice advisory for the management of perioperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019; 33: 12–26.
- 1370** Lubitz SA, Yin X, Rienstra M, Schnabel RB, Walkey AJ, Magnani JW, Rahman F, McManus DD, Tadros TM, Levy D, Vasan RS, Larson MG, Ellinor PT, Benjamin EJ. Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2015; 131: 1648–1655.
- 1371** Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard JB, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16: 417–436.
- 1372** Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 793–801.
- 1373** Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowditch ME, Ailawadi G, Kirkwood KA, Perrault LP, Parides MK, Smith RL 2nd, Kern JA, Dusault G, Hackmann AE, Jeffries NO, Miller MA, Taddei-Peters WC, Rose EA, Weisel RD, Williams DL, Mangusan RF, Argenziano M, Moquete EG, O'Sullivan KL, Pellerin M, Shah KJ, Gammie JS, Mayer ML, Voisine P, Gelijns AC, O'Gara PT, Mack MJ, CTSN. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2016; 374: 1911–1921.
- 1374** Amar D. Postthoracotomy atrial fibrillation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007; 20: 4347.
- 1375** Philip I, Berroeta C, Leblanc I. Perioperative challenges of atrial fibrillation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014; 27: 344–352.
- 1376** Lowres N, Mulcahy G, Jin K, Gallagher R, Neuback L, Freedman B. Incidence of postoperative atrial fibrillation recurrence in patients discharged in sinus rhythm after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018; 26: 504–511.
- 1377** Lee SH, Kang DR, Uhm JS, Shim J, Sung JH, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B. New-onset atrial fibrillation predicts long-term newly developed atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Am Heart J.* 2014; 167: 593–600.e1.
- 1378** Konstantino Y, Zelnik Yovel D, Friger MD, Sahar G, Knyazer B, Amit G. Postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery predicts long-term atrial fibrillation and stroke. *Isr Med Assoc J.* 2016; 18: 744–748.
- 1379** Lin MH, Kamel H, Singer DE, Wu LY, Lee M, Ovbiagele B. Perioperative/postoperative atrial fibrillation and risk of subsequent stroke and/or mortality. *Stroke.* 2019; 50: 1364–1371.
- 1380** Alturki A, Marafi M, Proietti R, Cardinale D, Blackwell R, Dorian P, Bessisow A, Vieira L, Greiss I, Essebag V, Healey JS, Huynh T. Major adverse cardiovascular events associated with postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020; 13: e007437.
- 1381** Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT; Investigators of the Ischemia Research and Education Foundation, Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA.* 2004; 291: 1720–1729.
- 1382** Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elyada M, Lopez JA, Rasekh A, Wilson JM, Massumi A. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 742–748.
- 1383** Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Salvatici M, Tedeschi I, Bacchiani G, Beggiato M, Meroni CA, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Veglia F, Casiraghi M, Spaggiari L, Venturino M, Cipolla CM. Prevention of Atrial Fibrillation in High-risk Patients Undergoing Lung Cancer Surgery: the PRESAGE Trial. *Ann Surg.* 2016; 264: 244–251.
- 1384** Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Katsuda M, Hayata K, Kato T, Kitadani J, Tabata H, Takeuchi A, Yamaue H. Randomized clinical trial of lidoilol hydrochloride for the prevention of atrial fibrillation and postoperative complications after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg.* 2017; 104: 1003–1009.
- 1385** Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, Whitlock RP. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; CD003611.
- 1386** Ozaydin M, Icli A, Yucel H, Akcay S, Peker O, Erdogan D, Varol E, Dogan A, Okutan H. Metoprolol vs. carvedilol or carvedilol plus N-acetyl cysteine on post-operative atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J.* 2013; 34: 597–604.
- 1387** O'Neal JB, Billings FT, Liu X, Shotwell MS, Liang Y, Shah AS, Ehrenfeld JM, Wanderer JP, Shaw AD. Effect of preoperative beta-blocker use on outcomes following cardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2017; 120: 1293–1297.
- 1388** Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Malaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371: 1839–1847.
- 1389** Zhu J, Wang C, Gao D, Zhang C, Zhang Y, Lu Y, Gao Y. Meta-analysis of amiodarone versus beta-blocker as a prophylactic therapy against atrial fibrillation following cardiac surgery. *Intern Med J.* 2012; 42: 1078–1087.
- 1390** Auer J, Weber T, Berent R, Puschmann R, Hartl P, Ng CK, Schwarz C, Lehner E, Strasser U, Lassnig E, Lamm G, Eber B; Study of Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation. A comparison between oral antiarrhythmic drugs in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: the pilot study of prevention of postoperative atrial fibrillation (SPPAF), a randomized, placebo-controlled trial. *Am Heart J.* 2004; 147: 636–643.
- 1391** Buckley MS, Nolan PE Jr, Slack MK, Tisdale JE, Hilleman DE, Copeland JG. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation after cardiac surgery: metaanalysis of dose response and timing of initiation. *Pharmacotherapy.* 2007; 27: 360–368.
- 1392** Riber LP, Christensen TD, Jensen HK, Hoejsgaard A, Pilegaard HK. Amiodarone significantly decreases atrial fibrillation in patients undergoing surgery for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2012; 94: 339344; discussion 345–346.
- 1393** Tisdale JE, Wroblewski HA, Wall DS, Rieger KM, Hammoud ZT, Young JV, Kesler KA. A randomized trial evaluating amiodarone for prevention of atrial fibrillation after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg.* 2009; 88: 886–893; discussion 894–895.
- 1394** Yuan X, Du J, Liu Q, Zhang L. Defining the role of perioperative statin treatment in patients after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review of 20 randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2017; 228: 958–966.
- 1395** Fairley JL, Zhang L, Glassford NJ, Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis focusing on arrhythmia prevention. *J Crit Care.* 2017; 42: 69–77.
- 1396** Tabbalat RA, Hamad NM, Alhaddad IA, Hammoudeh A, Akasheh BF, Khader Y. Effect of Colchicine on the Incidence of atrial fibrillation in open heart surgery patients: END-AF trial. *Am Heart J.* 2016; 178: 102–107.
- 1397** Ali-Hasan-Al-Saegh S, Mirhosseini SJ, Liakopoulos O, Sabashnikov A, Dehghan HR, Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Ghaffari N, Vahabzadeh V, Aghabagheri M, Mozayan MR, Popov AF. Posterior pericardiectomy in cardiac surgery: systematic review and meta-analysis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2015; 23: 354–362.
- 1398** Hu XL, Chen Y, Zhou ZD, Ying J, Hu YH, Xu GH. Posterior pericardiectomy for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2016; 215: 252–256.
- 1399** Wang W, Mei YQ, Yuan XH, Feng XD. Clinical efficacy of epicardial application of drug-releasing hydrogels to prevent postoperative atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 151: 80–85.
- 1400** Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, van der Maaten JM, Hofland J, Diephuis JC, Scheep RM, Boer C, Moons KG, van Herwerden LA, Tijssen JG, Numan SC, Kalkman CJ, van Dijk D; Dexamethasone for Cardiac Surgery Study Group. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012; 308: 1761–1767.
- 1401** Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J, Paparel-la D, Sessler DI, Kartikeyan G, Villar JC, Zuo Y, Avezum A, Quantz M, Tagarakis GI, Shah PJ, Abbasi SH, Zheng H, Pettit S, Chrolavicius S, Yusuf S; SIRS Investigators.

Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 386: 1243–1253.

**1402** Saxena A, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, Reid CM, Newcomb AE. 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.

**1403** Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwal A, Moritz TE, Henderson WG, Tarazi R, Shroyer AL, Sethi GK, Grover FL, Hammermeister KE. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg*. 1997; 226: 501–511; discussion 511–513.

**1404** Gialdini G, Nearing K, Bhavne PD, Bonuccelli U, Iadecola C, Healey JS, Kamel H. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA*. 2014; 312: 616–622.

**1405** Horwich P, Butk KJ, Legare JF. New onset postoperative atrial fibrillation is associated with a long-term risk for stroke and death following cardiac surgery. *J Card Surg*. 2013; 28: 8–13.

**1406** 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.

**1407** Rubin DA, Nieminski KE, Reed GE, Herman MV. Predictors, prevention, and long-term prognosis of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987; 94: 331–335.

**1408** Butt JH, Xian Y, Peterson ED, Olsen PS, Rorth R, Gundlund A, Olesen JB, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Kober L, Fosbol EL. Long-term thromboembolic risk in patients with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery and patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Cardiol*. 2018; 3: 417–424.

**1409** Butt JH, Olesen JB, Havers-Borgersen E, Gundlund A, Andersson C, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Kober L, Fosbol EL. Risk of thromboembolism associated with atrial fibrillation following noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 2077–2086.

**1410** POISE Study group., Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Malaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371: 1839–1847.

**1411** Leonardi M, Bissett J. Prevention of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2005; 20: 417–423.

**1412** Roberts JD, Dewland TA, Glidden DV, Hoffmann TJ, Arking DE, Chen LY, Psaty BM, Olgin JE, Alonso A, Heckbert SR, Marcus GM. Impact of genetic variants on the upstream efficacy of renin-angiotensin system inhibitors for the prevention of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2016; 175: 9–17.

**1413** Pena JM, MacFadyen J, Glynn RJ, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of the JUPITER trial. *Eur Heart J*. 2012; 33: 531–537.

**1414** Maggioni AP, Fabbri G, Lucci D, Marchioli R, Franzosi MG, Latini R, Nicolosi GL, Porcu M, Cosmi F, Stefanelli S, Tognoni G; GISSI-HF Investigators. Effects of rosuvastatin on atrial fibrillation occurrence: ancillary results of the GISSI-HF trial. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2327–2336.

**1415** Zhou X, Du JL, Yuan J, Chen YQ. Statin therapy is beneficial for the prevention of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur J Pharmacol*. 2013; 707: 104–111.

**1416** Fang WT, Li HJ, Zhang H, Jiang S. The role of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 74: 744–756.

**1417** Macfarlane PW, Murray H, Sattar N, Stott DJ, Ford I, Buckley B, Jukema JW, Westendorp RG, Shepherd J. The incidence and risk factors for new onset atrial fibrillation in the PROSPER study. *Europace*. 2011; 13: 634–639.

**1418** Haywood LJ, Ford CE, Crow RS, Davis BR, Massie BM, Einhorn PT, Williard A; ALLHAT Collaborative Research Group. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 2023–2031.

**1419** Schwartz GG, Chaitman BR, Goldberger JJ, Messing M. High-dose atorvastatin and risk of atrial fibrillation in patients with prior stroke or transient ischemic attack: analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Am Heart J*. 2011; 161: 993–999.

**1420** 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.

**1421** Yang Q, Qi X, Li Y. The preventive effect of atorvastatin on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014; 14: 99.

**1422** Martino A, Pezzi L, Magnano R, Salustri E, Penco M, Calo L. Omega 3 and atrial fibrillation: where are we? *World J Cardiol*. 2016; 8: 114–119.

**1423** Linde C, Bongiorni MG, Birgersdotter-Green U, Curtis AB, Deisenhofer I, Furokawa T, Gillis AM, Haugaa KH, Lip GYH, Van Gelder I, Malik M, Poole J, Potpara T, Savelieva I, Sarkozy A; ESC Scientific Document Group. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2018; 20: 1565–1565a.

**1424** Potpara TS, Marinkovic JM, Polovina MM, Stankovic GR, Seferovic PM, Ostojic MC, Lip GY. 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.

**1425** Potpara TS, Blomstrom-Lundqvist C. Sex-related differences in atrial fibrillation: can we discern true disparities from biases? *Heart*. 2017; 103: 979–981.

**1426** Piccini JP, Simon DN, Steinberg BA, Thomas L, Allen LA, Fonarow GC, Gersh B, Hylek E, Kowey PR, Reiffel JA, Naccarelli GV, Chan PS, Spertus JA, Peterson ED; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators and Patients. Differences in clinical and functional outcomes of atrial fibrillation in women and men: two-year results from the ORBIT-AF registry. *JAMA Cardiol*. 2016; 1: 282–291.

**1427** Lang C, Seyfang L, Ferrari J, Gatteringer T, Greisenegger S, Willeit K, Toell T, Krebs S, Brainin M, Kiechl S, Willeit J, Lang W, Knoflach M; Austrian Stroke Registry Collaborators. Do women with atrial fibrillation experience more severe strokes? Results from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke*. 2017; 48: 778–780.

**1428** Sullivan RM, Zhang J, Zamba G, Lip GY, Olshansky B. Relation of gender-specific risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation to differences in warfarin anticoagulation control (from AFFIRM). *Am J Cardiol*. 2012; 110: 1799–1802.

**1429** Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Hagens VE, Ranchor AV, Veeger NJ, Crijns HJ, Van Gelder IC; RACE Investigators. Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation: data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1298–1306.

**1430** Lehmann MH, Timothy KW, Frankovich D, Fromm BS, Keating M, Locati EH, Taggart RT, Towbin JA, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM. Age-gender influence on the rate-corrected QT interval and the QT-heart rate relation in families with genotypically characterized long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 93–99.

**1431** Zylla MM, Brachmann J, Lewalter T, Hoffmann E, Kuck KH, Andresen D, Willems S, Eckardt L, Tebbenhofmann J, Spitzer SG, Schumacher B, Hochadel M, Senges J, Katus HA, Thomas D. Sex-related outcome of atrial fibrillation ablation: insights from the German Ablation Registry. *Heart Rhythm*. 2016; 13: 1837–1844.

**1432** Patel N, Deshmukh A, Thakkar B, Coffey JO, Agnihotri K, Patel A, Ainani N, Nalluri N, Patel N, Patel N, Patel N, Badheka AO, Kowalski M, Hendel R, Vilescu-Gonzalez J, Noseworthy PA, Asirvatham S, Lo K, Myerburg RJ, Mitrani RD. Gender, race, and health insurance status in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016; 117: 1117–1126.

**1433** Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, Oduyayo AA. 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.

**1434** Lip GY, Laroche C, Popescu MI, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Dan GA, Kalarus Z, Crijns HJ, Oliveira MM, Tavazzi L, Maggioni AP, Boriani G. 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.

**1435** Proietti M, Nobili A, Raparelli V, Napoleone L, Mannucci PM, Lip GY; RE-POST Investigators. Adherence to antithrombotic therapy guidelines improves mortality among elderly patients with atrial fibrillation: insights from the REPOST study. *Clin Res Cardiol*. 2016; 105: 912–920.

**1436** Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL. 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.

**1437** Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, Darabantiu D, Crijns HJ, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP, Boriani G. 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.

**1438** Jortveit J, Pripp AH, Langorgen J, Halvorsen S. Poor adherence to guideline recommendations among patients with atrial fibrillation and acute myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 2047487319841940.

**1439** Potpara TS, Dan GA, Trendafilova E, Goda A, Kusljagic Z, Manola S, Music L, Musatescu R, Badila E, Mitic G, Paparisto V, Dimitrova ES, Polovina MM, Petranov SL, Djergo H, Loncar D, Bjedic A, Brusich S, Lip GY; Balkan-AF Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation and 'real world' adherence to guidelines in the Balkan region: the BALKAN-AFSurvey. *Sci Rep*. 2016; 6: 20432.

**1440** Kim H, Kim TH, Cha MJ, Lee JM, Park J, Park JK, Kang KW, Shim J, Uhm JS, Kim J, Park HW, Choi EK, Kim JB, Kim C, Lee YS, Joong B. A prospective survey of atrial fibrillation management for real-world guideline adherence: Comparison study of Drugs for symptom control and complication prevention of Atrial Fibrillation (CODE-AF) Registry. *Korean Circ J*. 2017; 47: 877–887.

**1441** Miyazawa K, Li YG, Rashed WA, Al Mahmeed W, Shehab A, Zubaid M, Lip GYH. Secondary stroke prevention and guideline adherence antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation: insights from the Gulf Survey of Atrial Fibrillation events (Gulf SAFE). *Int J Cardiol*. 2019; 274: 126–131.

**1442** Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, Atar D, Bassand JP, Berge E, Cools F, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Kayani G, Koretsune Y, Mantovani LG, Misselwitz F, Oh S, Turpie AG, Verheugt FW, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators.

Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart*. 2017; 103: 307–314.

**1443** Steinberg BA, Gao H, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Camm AJ, Ezekowitz MD, Fonarow GC, Gersh BJ, Goldhaber S, Haas S, Hacke W, Kowey PR, Ansell J, Mahaffey KW, Naccarelli G, Reiffel JA, Turpie A, Verheugt F, Piccini JP, Kakkar A, Peterson ED, Fox KAA, Garfield AF; ORBIT-AF Investigators. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J*. 2017; 194: 132–140.

**1444** Leef GC, Perino AC, Askari M, Fan J, Ho PM, Olivier CB, Longo L, Mahaffey KW, Turakhia MP. Appropriateness of direct oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation: insights from the Veterans Health Administration. *J Pharm Pract*. 2019; 897190019828270.

**1445** Dupree L, DeLosSantos M, Smotherman C. Evaluation of adherence to guideline-directed antithrombotic therapy for atrial fibrillation at hospital discharge. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018; 23: 502–508.

**1446** Heidbuchel H, Dagres N, Antz M, Kuck KH, Lazure P, Murray S, Carrera C, Hindricks G, Vahanian A. Major knowledge gaps and system barriers to guideline implementation among European physicians treating patients with atrial fibrillation: a European Society of Cardiology international educational needs assessment. *Europace*. 2018; 20: 1919–1928.

**1447** Desteghe L, Ghermeys J, Vijgen J, Koopman P, Dilling-Boer D, Schurmans J, Delesie M, Dendale P, Heidbuchel H. Effectiveness and usability of an online tailored education platform for atrial fibrillation patients undergoing a direct current cardioversion or pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol*. 2018; 272: 123–129.

**1448** Marquez-Contreras E, Martell-Claros N, Marquez-Rivero S, Hermida-Campa E, Gracia-Diez C, Sanchez-Lopez E, Gil-Guillen V; Compliance and Inertia Working Group, Spanish Society of Hypertension (SEH-LELHA). Strategies for improving dabigatran adherence for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation: education and drug intake reminders (FACILITA study). *Curr Med Res Opin*. 2018; 34: 1301–1308.

**1449** Piccini JP, Xu H, Cox M, Matsouka RA, Fonarow GC, Butler J, Curtis AB, Desai N, Fang M, McCabe PJ, Page II RL, Turakhia M, Russo AM, Knight BP, Sidhu M, Hurwitz JL, Ellenbogen KA, Lewis WR; Get With The Guidelines- AFIB Clinical Working Group and Hospitals. Adherence to guideline-directed stroke prevention therapy for atrial fibrillation is achievable. *Circulation*. 2019; 139: 1497–1506.

**1450** Richardson KM, Singh J, Munoz D, Damp JB, Mendes LA. Improving practice guideline adherence through peer feedback: impact of an ambulatory cardiology curriculum. *Teach Learn Med*. 2018; 30: 328–336.

**1451** Ferguson C, Hickman LD, Phillips J, Newton PJ, Inglis SC, Lam L, Bajorek BV. An mHealth intervention to improve nurses' atrial fibrillation and anticoagulation knowledge and practice: the EVICOG study. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2019; 18: 7–15.

**1452** Siebenhofer A, Ulrich LR, Mergenthal K, Berghold A, Pregartner G, Kemperdick B, Schulz-Rothe S, Rauck S, Harder S, Gerlach FM, Petersen JJ. Primary care management for patients receiving long-term antithrombotic treatment: a cluster-randomized controlled trial. *PLoS One*. 2019; 14: e0209366.

**1453** Heidenreich PA, Solis P, Estes NAM 3rd, Fonarow GC, Jurgens CY, Marine JE, McManus DD, McNamara RL. 2016 ACC/AHA clinical performance and quality measures for adults with atrial fibrillation or atrial flutter: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on performance measures. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 525–568.

**1454** Lewis WR, Piccini JP, Turakhia MP, Curtis AB, Fang M, Suter RE, Page RL, 2nd, Fonarow GC. Get With The Guidelines AFIB: novel quality improvement registry for hospitalized patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014; 7: 770–777.

**1455** Friedman DJ, Al-Khatib SM. Measuring quality in electrophysiology. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016; 47: 5–10.

**1456** Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 692–694.

**1457** Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 202–204.

**1458** Diederichsen SZ, Haugan KJ, Brandes A, Lang MB, Graff C, Krieger D, Kronborg C, Holst AG, Kober L, Højberg S, Svendsen JH. Natural history of subclinical atrial fibrillation detected by implanted loop recorders. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74: 2771–2781.

**1459** Swiryn S, Orlov MV, Benditt DG, DiMarco JP, Lloyd-Jones DM, Karst E, Qu F, Slawsky MT, Turkel M, Waldo AL; RATE Registry Investigators. Clinical implications of brief device-detected atrial tachyarrhythmias in a cardiac rhythm management device population: results from the Registry of Atrial Tachycardia and Atrial Fibrillation Episodes. *Circulation*. 2016; 134: 1130–1140.

**1460** Pastori D, Miyazawa K, Li Y, Szekely O, Shahid F, Farcomeni A, Lip GYH. Atrial high-rate episodes and risk of major adverse cardiovascular events in patients with cardiac implantable electronic devices. *Clin Res Cardiol*. 2020; 109: 96–102.

**1461** Gonzalez M, Keating RJ, Markowitz SM, Liu CF, Thomas G, Ip JE, Lerman BB, Cheung JW. Newly detected atrial high rate episodes predict long-term mortality outcomes in patients with permanent pacemakers. *Heart Rhythm*. 2014; 11: 2214–2221.

**1462** Gorenec BC, Bax J, Boriani G, Chen SA, Dagres N, Giotter TV, Healey JS, Israel CW, Kudaiberdieva G, Levin LA, Lip GYH, Martin D, Okumura K, Svendsen JH, Tse HF, Botto GLC-C; ESC Scientific Document Group. Devicedetected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implications and management an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2017; 19: 1556–1578.

**1463** Nasir JM, Pomeroy W, Marler A, Hann M, Baykaner T, Jones R, Stoll R, Hursley K, Meadows A, Walker J, Kindsvater S. Predicting determinants of atrial fibrillation or flutter for therapy elucidation in Patients at Risk for Thromboembolic Events (PREDATE AF) study. *Heart Rhythm*. 2017; 14: 955–961.

**1464** Reiffel JA, Verma A, Kowey PR, Halperin JL, Gersh BJ, Wachter R, Pouliot E, Ziegler PD; REVEAL AF Investigators. Incidence of previously undiagnosed atrial fibrillation using insertable cardiac monitors in a high-risk population: the REVEAL AF study. *JAMA Cardiol*. 2017; 2: 1120–1127.

**1465** Kaplan RM, Koehler J, Ziegler PD, Sarkar S, Zweibel S, Passman RS. Stroke risk as a function of atrial fibrillation duration and CHA2DS2-VASc score. *Circulation*. 2019; 140: 16391646.

**1466** Celikyurt U, Knecht S, Kuehne M, Reichlin T, Muehl A, Spies F, Osswald S, Sticherling C. Incidence of new-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation for atrial flutter. *Europace*. 2017; 19: 1776–1780.

**1467** Bertaglia E, Bonso A, Zoppo F, Proclemer A, Verlati R, Coro L, Mantovan R, Themistoclakis S, Raviele A, Pascotto P; North-Eastern Italian Study on Atrial Flutter Ablation Investigators. Different clinical courses and predictors of atrial fibrillation occurrence after transisthmus ablation in patients with preablation lone atrial flutter, coexistent atrial fibrillation, and drug induced atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004; 27: 1507–1512.

**1468** Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C, van Mechelen R, Wellens HJ. Class IC antiarrhythmic drug induced atrial flutter: electrocardiographic and electrophysiological findings and their importance for long term outcome after right atrial isthmus ablation. *Heart*. 2001; 85: 424–429.

**1469** Enriquez A, Sarrias A, Villuendas R, Ali FS, Conde D, Hopman WM, Redfern DP, Michael K, Simpson C, De Luna AB, Bayes-Genis A, Baranchuk A. Newonset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation: identification of advanced interatrial block is key. *Europace*. 2015; 17: 1289–1293.

**1470** Maskoun W, Pino MI, Ayoub K, Llanos OL, Almamani A, Nairooz R, Hakeem A, Miller J. Incidence of atrial fibrillation after atrial flutter ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016; 2: 682–690.

**1471** Reithmann C, Hoffmann E, Spitzberger G, Dorwarth U, Gerth A, Remp T, Steinbeck G. Catheter ablation of atrial flutter due to amiodarone therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2000; 21: 565–572.

**1472** Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshøj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart*. 2015; 101: 1446–1455.

**1473** Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol*. 1991; 68: 41–46.

**1474** Gillis AM, Unterberg-Buchwald C, Schmidinger H, Massimo S, Wolfe K, Kanavaney DJ, Otterness MF, Hohnloser SH; GEM III AT Worldwide Investigators. Safety and efficacy of advanced atrial pacing therapies for atrial tachyarrhythmias in patients with a new implantable dual chamber cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1653–1659.

**1475** Crijns HJ, Van Gelder IC, Kingma JH, Dunselman PH, Gosselink AT, Lie KI. Atrial flutter can be terminated by a class III antiarrhythmic drug but not by a class IC drug. *Eur Heart J*. 1994; 15: 1403–1408.

**1476** Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, Sager PT, Wesley RC, Jr., Meissner MC, Zoble RG, Wakefield LD, Perry KT, Vanderlugt JT. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 130–136.

**1477** 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.

**1478** Singh S, Zoble RG, Yellen L, Brodsky MA, Feld GK, Berk M, Billing CB, Jr. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation*. 2000; 102: 2385–2390.

**1479** Crozier IG, Ikram H, Kenealy M, Levy L. Flecainide acetate for conversion of acute supraventricular tachycardia to sinus rhythm. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 607–609.

**1480** Murdock CJ, Kyles AE, Yeung-Lai-Wah JA, Qi A, Vorderbrugge S, Kerr CR. Atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with propafenone. *Am J Cardiol*. 1990; 66: 755–757.

**1481** Da Costa A, Thévenin J, Roche F, Romeyer-Bouchard C, Abdellaoui L, Messier M, Denis L, Faure E, Gonthier R, Kruszynski G, Pages JM, Bonjoly S, Lamaison D, Defaye P, Barthélemy JC, Gouttard T, Isaac K;

Loire-Ardèche-Drôme-Isère-Puy-de-Dôme Trial of Atrial Flutter Investigators. Results from the Loire-Ardèche-Drôme-Isère-Puy-de-Dôme (LADIP) trial on atrial flutter, a multicentric prospective randomized study comparing amiodarone and radiofrequency ablation after the first episode of symptomatic atrial flutter. *Circulation*. 2006 Oct 17;114(16):1676–1681.

**1482** Schwartzman D, Callans DJ, Gottlieb CD, Dillon SM, Movsowitz C, Marchlinski FE. Conduction block in the inferior vena caval-tricuspid valve isthmus: association with outcome of radiofrequency ablation of type I atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 1519–1531.

**1483** Wasmer K, Monnig G, Bittner A, Decherer D, Zellerhoff S, Milberg P, Kobe J, Eckardt L. Incidence, characteristics, and outcome of left atrial tachycardias after circumferential antral ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012; 9: 1660–1666.

**1484** Satomi K, Bansch D, Tilz R, Chun J, Ernst S, Antz M, Greten H, Kuck KH, Ouyang F. Left atrial and pulmonary vein macroreentrant tachycardia associated with double conduction gaps: a novel type of man-made tachycardia after circumferential pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2008; 5: 43–51.

**1485** Chugh A, Oral H, Lemola K, Hall B, Cheung P, Good E, Tamirisa K, Han J, Bogun F, Pelosi F Jr, Morady F. Prevalence, mechanisms, and clinical significance of macroreentrant atrial tachycardia during and following left atrial ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2005; 2: 464–471.

**1486** Goette A, Auricchio A, Boriani G, Braunschweig F, Terradellas JB, Burri H, Camm AJ, Crijns H, Dagres N, Deharo JC, Dobrev D, Hatala R, Hindricks G, Hohnloser SH, Leclercq C, Lewalter T, Lip GYH, Merino JL, Mont L, Prinzen F, Proclemer A, Purerfellner H, Savelieva I, Schilling R, Steffel J, van Gelder IC, Zeppenfeld K, Zupan I, Heidbuchel H. EHRA White Paper: knowledge gaps in arrhythmia management status 2019. *Europace*. 2019; 21: 993–994.

**1487** De With RR, Marcos EG, Dudink E, Spronk HM, Crijns H, Rienstra M, Van Gelder IC. Atrial fibrillation progression risk factors and associated cardiovascular outcome in well-phenotyped patients: data from the AF-RISK study. *Europace*. 2020; 22: 352–360.

**1488** Andrade JG, Deyell MW, Lee AY, Macle L. Sex differences in atrial fibrillation. *Canadian J Cardiol*. 2018; 34: 429–436.

**1489** Potpara TS, Ferro C, Lip GYH, Dan GA, Lenarczyk R, Mallamaci F, Ortiz A, Sarafidis P, Ekart R, Dagres N. Management of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease in clinical practice: a joint European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Renal Association/European Dialysis and Transplantation Association (ERA/EDTA) physician-based survey. *Europace*. 2020; 22: 496–505.

**1490** Al-Khatib SM, Benjamin EJ, Buxton AE, Calkins H, Chung MK, Curtis AB, Desvigne-Nickens P, Jais P, Packer DL, Piccini JP, Rosenberg Y, Russo AM, Wang PJ, Cooper LS, Go AS, Workshop C. Research needs and priorities for catheter ablation of atrial fibrillation: a report from a National Heart, Lung, and Blood Institute Virtual Workshop. *Circulation*. 2020; 141: 482–492.

**1491** Nielsen JC, Lin YJ, de Oliveira Figueiredo MJ, Sepehri Shamloo A, Alfie A, Boveda S, Dagres N, Di Toro D, Eckhardt LL, Ellenbogen K, Hardy C, Ikeda T, Jaswal A, Kaufman E, Krahn A, Kusano K, Kutiyafa V, Lim HS, Lip GYH, Nava-Townsend S, Pak HN, Rodríguez Díez G, Sauer W, Saxena A, Svendsen JH, Vanegas D, Vaseghi M, Wilde A, Bunch TJ; ESC Scientific Document Group, Buxton AE, Calvimontes G, Chao TF, Eckardt L, Estner H, Gillis AM, Isa R, Kautzner J, Maury P, Moss JD, Nam GB, Olshansky B, Pava Molano LF, Pimentel M, Prabhu M, Tzou WS, Sommer P, Swampillai J, Vidal A, Deneke T, Hindricks G, Leclercq C. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population. *Europace*. 2020; 22: 1147–1148.

**1492** Blessberger H, Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Domanovits H, Schlager O, Wildner B, Kammler J, Steinwender C. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 23; 9: CD013435.