

# Препоръки на ESC 2016 за поведение при предсърдно мъждене разработени в сътрудничество с EACTS

Работна група по поведение при предсърдно мъждене към Европейското дружество по кардиология (ESC)

Разработени със специално участие на European Heart Rhythm Association (EHRA) към ESC

Одобрени от European Stroke Organisation (ESO)

Автори/членове на работната група: Paulus Kirchhof (Председател)\* (Обединено кралство/Германия), Stefano Benussi\*<sup>1</sup> (Съпредседател) (Швейцария), Dipak Kotecha (Обединено кралство), Anders Ahlsson<sup>1</sup> (Швеция), Dan Atar (Норвегия), Barbara Casadei (Обединено кралство), Manuel Castella<sup>1</sup> (Испания), Hans-Christoph Diener<sup>2</sup> (Германия), Hein Heidbuchel (Белгия), Jeroen Hendriks (Холандия), Gerhard Hindricks (Германия), Antonis S. Manolis (Гърция), Jonas Oldgren (Швеция), Bogdan Alexandru Popescu (Румъния), Ulrich Schotten (Холандия), Bart Van Putte<sup>1</sup> (Холандия) и Panagiotis Vardas (Гърция)

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружеството на кардиолозите в България.

Изданията са отпечатани с подкрепата на:

Actavis • AstraZeneca • **BAYER** • Boehringer Ingelheim • NOVARTIS • SANOFI

Рецензенти: Stefan Agewall (координатор от CPG) (Норвегия), John Camm (координатор от CPG) (Обединено кралство), Gonzalo Baron Esquivias (Испания), Werner Budts (Белгия), Scipione Carerj (Италия), Filip Casselman (Белгия), Antonio Coca (Испания), Raffaele De Caterina (Италия), Spiridon Deftereos (Гърция), Dobromir Dobrev (Германия), José M. Ferro (Португалия), Gerasimos Filippatos (Гърция), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Bulent Gorenek (Турция), Maxine Guenoun (Франция), Stefan H. Hohnloser (Германия), Philippe Kolh (Белгия), Gregory Y.H. Lip (Обединено кралство), Athanasios Manolis (Гърция), John McMurray (Обединено кралство), Piotr Ponikowski (Полша), Raphael Rosenhek (Австрия), Frank Ruschitzka (Швейцария), Irina Savelieva (Обединено кралство), Sanjay Sharma (Обединено кралство), Piotr Suwalski (Полша), Juan Luis Tamargo (Испания), Clare J. Taylor (Обединено кралство), Isabelle C. Van Gelder (Холандия), Adriaan A. Voors (Холандия), Stephan Windecker (Швейцария), Jose Luis Zamorano (Испания), and Katja Zeppenfeld (Холандия)

\* Авторы за кореспонденция: Paulus Kirchhof, Institute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, SWBH and UHB NHS trusts, ICR, Room 136, Wolfson Drive, Birmingham B15 2TT, United Kingdom, Tel: +44 121 4147042, E-mail: p.kirchhof@bham.ac.uk; Stefano Benussi, Department of Cardiovascular Surgery, University Hospital Zurich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Switzerland, Tel: +41(0)788933835, E-mail: stefano.benussi@usz.ch.

<sup>1</sup> Представител на European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

<sup>2</sup> Представител на European Stroke Association (ESO)

Списък на рецензентите от ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) и националните кардиологични дружества може да бъде намерен в Притурката.

Подразделения на ESC взели участие в разработването на този документ:

Асоциации: European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Съвети: Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Council for Cardiology Practice, Council on Cardiovascular Primary Care, Council on Hypertension.

Работни групи: Cardiac Cellular Electrophysiology, Cardiovascular Pharmacotherapy, Grown-up Congenital Heart Disease, Thrombosis, Valvular Heart Disease.

Съдържанието на тези препоръки на European Society of Cardiology (ESC) се публикува само за лични и образователни цели. Не се разрешава комерсиална употреба. Никаква част от Препоръките на ESC не може да бъде превеждана или възпроизвеждана под каквато и да е форма без писмено съгласие на ESC. Разрешение може да бъде получено след изпращане на писмена молба до Oxford University Press, издател на *European Heart Journal* и страна упълномощена да дава такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oup.com).

**Отказ от отговорност:** Препоръките на ESC представят становищата на ESC, постигнати след внимателно обмисляне на научните и медицинските знания и доказателства, налични към момента на публикуването им. ESC не носи отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или двусмислие между препоръките на ESC и други официални препоръки или насоки, издадени от съответните обществени здравни органи, по-специално по отношение на добрата практика в здравеопазването или терапевтичните стратегии. Здравните специалисти са насърчавани да вземат изцяло предвид Препоръките на ESC при подготовката на клиничната си преценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC обаче не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни и точни решения, съобразени със здравословното състояние на конкретния пациент и след обсъждане с него, а когато е необходимо, и с лицето полагащо грижи за него. Освен това, Препоръките на ESC не освобождават здравния специалист от отговорността да се запознае изцяло и внимателно със съответните официални актуални указания или насоки, публикувани от компетентните обществени здравни органи, за да подходи към всеки отделен случай според утвърдените научни данни, в съответствие с етичните и професионалните си задължения. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите, отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на тяхното предписване.

© The European Society of Cardiology 2016. Всички права запазени. За разрешения, моля изпратете имейл на: journals.permissions@oup.com..

Редактор: Доц. д-р Чавдар Шалганов д.м. – Ръководител диагностика и лечение на ритъмни и проводни нарушения в Клиника по кардиология, член на УС на Съсловното сдружение по кардиостимулация и електрофизиология, EHRA.

Декларациите за конфликт на интереси на всички експерти, участвали в разработката на тези препоръки, са публикувани в уебсайта на ESC <http://www.escardio.org/guidelines>.

Публикувано онлайн преди отпечатването на 23 август 2016

**Ключови думи** Препоръки • Предсърдно мъждане • Антикоагулация • Витамин К антагонисти • Не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти • Оклузия на левопредсърдното ухо • Контрол на честотата • Кардиоверсия • Контрол на ритъма • Антиаритмични лекарства • Превантивна терапия • Катетърна аблация • Хирургия за AF • Клапна корекция • Изолиране на белодробните вени • Левопредсърдна аблация

## Съдържание

Съкращения и акроними .....	4	7.1.2	Пациенти с предсърдно мъждане и сърдечна недостатъчност при запазена изтласкваща фракция .....	18
1 Предисловие .....	6	7.1.3	Пациенти с предсърдно мъждане и сърдечна недостатъчност при междинна изтласкваща фракция .....	19
2 Увод .....	7	7.1.4	Превенция на предсърдното мъждане при сърдечна недостатъчност .....	19
3 Епидемиология и отражение върху пациентите .....	8	7.2	Хипертония .....	19
3.1 Честота и преобладаване на предсърдното мъждане .....	8	7.3	Клапна сърдечна болест .....	19
3.2 Заболяемост, смъртност и обременяване на здравеопазването при предсърдно мъждане .....	8	7.4	Захарен диабет .....	20
3.3 Отражение на поведението, основано на доказателства, върху клиничния изход при пациенти с предсърдно мъждане .....	8	7.5	Затлъстяване и загуба на телесно тегло .....	20
3.4 Пол .....	9	7.5.1	Затлъстяването като рисков фактор .....	20
4 Патофизиологични и генетични аспекти, ръководещи поведението .....	10	7.5.2	Редукция на телесното тегло при обезни пациенти с предсърдно мъждане .....	20
4.1 Генетично предразположение .....	10	7.5.3	Катетърна аблация при обезни пациенти .....	20
4.2 Механизми, водещи до предсърдно мъждане .....	10	7.6	Хронична обструктивна белодробна болест, сънна апнея и други респираторни болести .....	20
4.2.1 Ремоделиране на предсърдната структура и функцията на йонните канали .....	10	7.7	Хронична бъбречна болест .....	20
4.2.2 Електрофизиологични механизми на предсърдното мъждане .....	10	8	Интегрирано поведение при пациенти с предсърдно мъждане .....	21
4.2.2.1 Фокално начало и поддържане на предсърдното мъждане .....	11	8.1	Доказателства в подкрепа на интегрирана помощ при предсърдно мъждане .....	21
4.2.2.2 Хипотеза за множествените риентри кръгове и ротори като източник на предсърдно мъждане .....	11	8.2	Компоненти на интегрирания подход при предсърдно мъждане .....	22
5. Диагностика и своевременно откриване на предсърдно мъждане .....	12	8.2.1	Участие на пациента .....	22
5.1 Явно и тихо предсърдно мъждане .....	12	8.2.2	Мултидисциплинарни тимове по предсърдно мъждане .....	23
5.2 Скрининг за тихо предсърдно мъждане .....	13	8.2.3	Роля на неспециалистите .....	23
5.2.1 Скрининг за предсърдно мъждане сред населението чрез електрокардиограма .....	13	8.2.4	Използване на технология в помощ на грижите при предсърдно мъждане .....	23
5.2.2 Продължително мониториране за пароксизмално предсърдно мъждане .....	14	8.3	Диагностична обработка на пациентите с предсърдно мъждане .....	23
5.2.3 Пациенти с пейсмейкъри и имплантирани устройства .....	14	8.3.1	Препоръчвана оценка при всички пациенти с предсърдно мъждане .....	24
5.2.4 Откриване на предсърдно мъждане при преживели инсулт .....	14	8.3.2	Допълнителни изследвания при избрани пациенти с предсърдно мъждане .....	24
5.3 Електрокардиографско откриване на предсърдно трептене .....	14	8.4	Структурирано проследяване .....	24
6. Класификация на предсърдното мъждане .....	15	8.5	Определяне на целите на поведението при предсърдно мъждане .....	24
6.1 Модел на предсърдното мъждане .....	15	9.	Терапия за превенция на инсульта при пациенти с предсърдно мъждане .....	24
6.2 Видове предсърдно мъждане, отразяващи различни причини за аритмия .....	15	9.1	Предсказване на риска от инсулт и хеморагии .....	25
6.3 Обременяване със симптоми при предсърдно мъждане .....	15	9.1.1	Клинични рискови скорове за инсулт и системен емболизъм .....	25
7 Откриване и овладяване на рисковите фактори и придружаващите сърдечно-съдови болести .....	16	9.1.2	Антикоагулация при пациенти с CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc скор 1 при мъже и 2 при жени .....	25
7.1 Сърдечна недостатъчност .....	17	9.1.3	Клинични хеморагични рискови скорове .....	26
7.1.1 Пациенти с предсърдно мъждане и сърдечна недостатъчност при намалена изтласкваща фракция .....	17	9.2	Превенция на инсульта .....	27
		9.2.1	Витамин К антагонисти .....	27
		9.2.2	Не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти .....	27
		9.2.2.1	Апиксабан .....	27
		9.2.2.2	Дабигатран .....	27

9.2.2.3	Едоксабан.....	27	11.1	Остро възстановяване на синусов ритъм .....	44
9.2.2.4	Ривароксабан.....	28	11.1.1	Антиаритмични лекарства за остро възстановяване на синусов ритъм („фармакологична кардиоверсия“)	44
9.2.3	Не-витаин К антагонистични перорални антикоагуланти или витамин К антагонисти .....	28	11.1.2	Кардиоверсия, извършена от пациента, с „хапче в джоба “ .....	44
9.2.4	Перорална антикоагулация при пациенти с предсърдно мъждене с хронична бъбречна болест .....	30	11.1.3	Електрическа кардиоверсия.....	44
9.2.5	Перорална антикоагулация при пациенти с предсърдно мъждене на диализа.....	30	11.1.4	Антикоагулация при пациенти, подложени на кардиоверсия.....	44
9.2.6	Пациенти с предсърдно мъждене, нуждаещи се от бъбречна трансплантация.....	30	11.2	Дългосрочна антиаритмична лекарствена терапия .....	45
9.2.7	Антитромбоцитна терапия като алтернатива на пероралните антикоагуланти.....	30	11.2.1	Избор на антиаритмични лекарства за дългосрочна терапия: на първо място безопасност!.....	45
9.3	Оклузия и изключване на левопредсърдното ухо.....	31	11.2.1.1	Амиодарон .....	46
9.3.1	Устройства за оклузия на левопредсърдното ухо .....	31	11.2.1.2	Дронедарон.....	46
9.3.2	Хирургична оклузия или изключване на левопредсърдното ухо .....	32	11.2.1.3	Флекаинид и пропafenон.....	46
9.4	Вторична превенция на инсулта .....	32	11.2.1.4	Хинидин и дизопирамид .....	46
9.4.1	Лечение при остър исхемичен инсулт.....	32	11.2.1.5	Соталол .....	47
9.4.2	Започване на антикоагулация след транзитрна исхемична атака или исхемичен инсулт .....	32	11.2.1.6	Дофетилид.....	47
9.4.3	Започване на антикоагулация след интракраниална хеморагия.....	32	11.2.2	Дванайсет-каналната електрокардиограма като средство за идентифициране на пациенти с повишен риск от проаритмия.....	47
9.5	Стратегии за минимизиране на хеморагиите при антикоагулантна терапия .....	33	11.2.3	Нови антиаритмични лекарства.....	47
9.5.1	Неконтролирана хипертония.....	33	11.2.4	Антиаритмични ефекти на не-антиаритмични лекарства.....	50
9.5.2	Предшестваща хеморагия.....	34	11.3	Катетърна аблация.....	50
9.5.3	Лабилно международно нормализирано отношение и адекватно дозиране на не-витаин К антагонистичния перорален антикоагулант.....	34	11.3.1	Показания.....	50
9.5.4	Алкохолна злоупотреба .....	34	11.3.2	Техники и технологии.....	51
9.5.5	Падания и деменция .....	34	11.3.3	Резултати и усложнения.....	51
9.5.6	Генетично тестване .....	34	11.3.3.1	Резултати от катетърна аблация на предсърдно мъждене .....	51
9.5.7	Покриване на периодите без перорална антикоагулация .....	34	11.3.3.2	Усложнения при катетърна аблация на предсърдно мъждене .....	52
9.6	Поведение при хеморагии при антикоагулирани пациенти с предсърдно мъждене .....	35	11.3.4	Антикоагулация: преди, по време на аблация и след аблация.....	52
9.6.1	Поведение при малка, умерена и тежка хеморагия.....	35	11.3.5	Аблация на предсърдно мъждене при пациенти със сърдечна недостатъчност .....	52
9.6.2	Перорална антикоагулация при пациенти с предсърдно мъждене и повишен риск от хеморагия или с хеморагия .....	37	11.3.6	Проследяване след катетърна аблация .....	52
9.7	Комбинирана терапия с перорални антикоагуланти и антитромбоцитни средства .....	37	11.4	Хирургия на предсърдното мъждене.....	52
9.7.1	Антитромбозна терапия след остри коронарни синдроми и перкутанна коронарна интервенция при пациенти, нуждаещи се от перорална антикоагулация.....	39	11.4.1	Съпътстваща хирургия на предсърдното мъждене .....	52
10	Терапия за контрол на честотата при предсърдно мъждене .....	40	11.4.2	Самостоятелна хирургия за контрол на ритъма.....	53
10.1	Остър контрол на честотата.....	41	11.5	Избор на ритъмен контрол след неуспешно лечение.....	54
10.2	Дългосрочен фармакологичен контрол на честотата .....	41	11.6	Сърдечен тим по предсърдно мъждене .....	54
10.2.1	Бета-блокери .....	41	12	Хибридна терапия за контрол на ритъма .....	55
10.2.2	Не-дихидропиридинови калциеви антагонисти .....	42	12.1	Комбиниране на антиаритмични лекарства и катетърна аблация .....	55
10.2.3	Дигиталис .....	42	12.2	Комбиниране на антиаритмични лекарства и пейсмейкъри .....	56
10.2.4	Амиодарон.....	42	13	Специфични ситуации .....	57
10.3	Прицелна сърдечна честота при предсърдно мъждене.....	43	13.1	Немощни и „престарели “ пациенти.....	57
10.4	Аблация на атрио-вентрикуларния възел и пейсиране.....	43	13.2	Наследствени кардиомиопатии, каналопатии и допълнителни проводни пътища.....	57
11	Терапия за контрол на ритъма при предсърдно мъждене .....	43	13.2.1	Синдром на Wolff–Parkinson–White .....	57
			13.2.2	Хипертрофична кардиомиопатия .....	58
			13.2.3	Каналопатии и аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия .....	58
			13.3	Спорт и предсърдно мъждене .....	59
			13.4	Бременност.....	59
			13.4.1	Контрол на честотата .....	59
			13.4.2	Контрол на ритъма .....	60
			13.4.3	Антикоагулация.....	60
			13.5	Следоперативно предсърдно мъждене.....	60
			13.5.1	Превенция на следоперативното предсърдно мъждене.....	60
			13.5.2	Антикоагулация.....	60

13.5.3	Терапия за контрол на ритъма при следоперативно предсърдно мъждене .....	60
13.6	Предсърдни аритмии при възрастни пациенти с вродена сърдечна болест .....	61
13.6.1	Общо поведение към предсърдните аритмии при възрастни пациенти с вродена сърдечна болест .....	61
13.6.2	Предсърдни тахиаритмии и дефекти на предсърдния септум .....	61
13.6.3	Предсърдни тахиаритмии след операция на Fontan .....	62
13.6.4	Предсърдни тахиаритмии след корекция на тетралогия на Fallot .....	62
13.7	Поведение при предсърдно трептене .....	62
14	Участие на пациента, обучение и самостоятелно справяне .....	63
14.1	Грижи, фокусирани върху пациента .....	63
14.2	Интегрирано обучение на пациента .....	63
14.3	Самообгрижване и споделено вземане на решение .....	63
15	Празноти в доказателствата .....	64
15.1	Основни модификатори на здравето, причиняващи предсърдно мъждене .....	64
15.2	Колко предсърдно мъждене налага задължителна терапия? .....	64
15.3	Епизоди на висока предсърдна честота (AHRE) и нужда от антикоагулация .....	64
15.4	Риск от инсулт при специфични популации .....	64
15.5	Антикоагулация при пациенти с тежка хронична бъбречна болест .....	64
15.6	Оклузия на ухото на лявото предсърдие за превенция на инсулта .....	64
15.7	Антикоагулация при пациенти с предсърдно мъждене след хеморагия или инсулт .....	64
15.8	Антикоагулация и избор на оптимален момент за неспешна кардиоверсия .....	65
15.9	Конкурентни причини за инсулт или транзиторна исхемична атака при пациенти с предсърдно мъждене .....	65
15.10	Антикоагулация при пациенти с биологични клапни протези (включително транскатетърна аортна клапна имплантация) и неревматични форми на клапна сърдечна болест .....	65
15.11	Антикоагулация след „успешна“ катетърна аблация .....	65
15.12	Сравнение между средствата за контрол на честотата .....	65
15.13	Катетърна аблация при персистиращо и дълготрайно персистиращо AF .....	65
15.14	Оптимална техника за повторна катетърна аблация .....	66
15.15	Комбинирана терапия за поддържане на синусов ритъм .....	66
15.16	Може ли терапия за контрол на ритъма да доведе до прогностична полза при пациенти с предсърдно мъждене? .....	66
15.17	Торакоскопска „самостоятелна“ хирургия за предсърдно мъждене .....	66
15.18	Хирургично изключване на левопредсърдното ухо .....	66
15.19	Съпътстваща хирургия за предсърдно мъждене .....	66
16	Послания „какво да правим“ и „какво да не правим“ от Препоръките .....	66
17	Кратко обобщение на поведението при пациенти с предсърдно мъждене .....	68
18	Уеб-приложения .....	69
19	Притурка .....	69
20	Източници .....	69

## Съкращения и акроними

ABC	age, biomarkers, clinical history (възраст, биомаркери, клинична анамнеза)
ACE	angiotensin-converting enzyme (ангиотензин-конвертиращ ензим)
ACS	acute coronary syndromes (остри коронарни синдроми)
AF	atrial fibrillation (предсърдно мъждене)
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
AFNET	German Competence NETwork on Atrial Fibrillation
AngII	angiotensin II (ангиотензин II)
AHRE	atrial high rate episodes (епизоди на висока предсърдна честота)
APACHE-AF	Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intraCerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation
ARB	angiotensin receptor blocker (ангиотензин-рецепторен блокер)
ARISTOTLE	Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation
ARNI	angiotensin receptor neprilysin inhibition (ангиотензин-рецепторна неприлизинова инхибиция)
ARTESiA	Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation
ATRIA	AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation
AV	Atrioventricular (атриовентрикуларен/а/о/и)
AXAFA	Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation: Comparison to vitamin K antagonist therapy
BAFTA	Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study
BMI	body mass index (индекс на телесната маса)
b.p.m.	beats per minute (удара в минута)
CABANA	Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial
CABG	coronary artery bypass graft (коронарен артериален байпас)
CAD	coronary artery disease (коронарна артериална болест)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Congestive Heart failure, Hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex (female) (Застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, Възраст ≥75 (по две), Диабет, Инсулт (по две), Съдова болест, Възраст 65–74 и Пол (женски))
CHADS <sub>2</sub>	Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke (Doubled) (Сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст, Диабет, Инсулт (по две))
CI	confidence interval (доверителен интервал)
CKD	chronic kidney disease (хронична бъбречна болест)
CPG	Committee for Practice Guidelines (Комитет по практически препоръки)
CrCl	creatinine clearance (креатининов клирънс)
CT	computed tomography (компютърна томография)
CV	cardiovascular (сърдечно-съдов/а/о/и)

CYP2D6	cytochrome P450 2D6 (цитохром P450 2D6)	HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction (сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция)
CYP3A4	cytochrome P450 3A4 (цитохром P450 3A4)	HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction (сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция)
DIG	Digitalis Investigation Group	HR	hazard ratio (отношение (коефициент) на риска)
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery (Европейска асоциация по кардио-торакална хирургия)	ICD	implantable cardioverter defibrillator (имплантируем кардиовертер-дефибрилатор)
EAST	Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial	IHD	ischaemic heart disease (исхемична сърдечна болест)
ECG	electrocardiogram/electrocardiography (електрокардиограма/електрокардиография(ски/а/о/и))	IL-6	interleukin 6 (интерлевкин 6)
EHRA	European Heart Rhythm Association (Европейска асоциация по сърдечен ритъм)	INR	international normalized ratio (международно нормализирано отношение)
ENGAGE AF-TIMI 48	Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48	i.v.	intravenous (интравенозен/а/о/и)
EORP	EURObservational Research Programme	LA	left atrium/atrial (ляво предсърдие/левопредсърден/а/о/и)
ESC	European Society of Cardiology (Европейско кардиологично дружество)	LAA	left atrial appendage (левопредсърдно ухо)
ESO	European Stroke Organisation (Европейска организация по инсулт)	LAAOS	Left Atrial Appendage Occlusion Study
FAST	Atrial Fibrillation Catheter Ablation vs. Surgical Ablation Treatment	LV	left ventricular (левокамерен/а/о/и)
FEV1	forced expiratory volume in 1 s (форсиран експираторен обем за 1 сек)	LVEF	left ventricular ejection fraction (левокамерна изтласкваща фракция)
FFP	four-factor prothrombin complex concentrates (концентриран четирифакторен протромбинов комплекс)	LVH	left ventricular hypertrophy (левокамерна хипертрофия)
FXII	factor XII (фактор XII)	MANTRA-PAF	Medical ANtiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation
GDF-15	growth differentiation factor 15 (фактор 15 на растежна диференциация)	MERLIN	Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndromes
GFR	glomerular filtration rate (скорост на гломерулна филтрация)	MRA	mineralocorticoid receptor antagonist (минералкортикоид-рецепторен антагонист)
GUCH	grown-up congenital heart disease(вродена сърдечна болест при възрастни)	MRI	magnetic resonance imaging (образна диагностика с магнитен резонанс)
HARMONY	A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedarone When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation	NIHSS	National Institutes of Health stroke severity scale (скала за тежест на инсулта по NIH)
HAS-BLED	hypertension, abnormal renal/liver function (1 point each), stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65 years), drugs/alcohol concomitantly (1 point each) (хипертония, абнормна бъбречна/чернодробна функция (по 1 точка), инсулт, хеморагична анамнеза или предиспозиция, лабилно INR, напреднала възраст (>65 години), едновременна употреба на опиати/алкохол (по 1 точка)	NOAC	non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант)
HEMORR <sub>2</sub> HAGES	Hepatic or renal disease, ethanol abuse, malignancy history, older age >75, reduced platelet count/function/antiplatelet, rebleeding risk (scores double), hypertension (uncontrolled), anaemia, genetic factors, excessive fall risk, stroke history (Чернодробна или бъбречна болест, злоупотреба с етанол, онкологична анамнеза, по-напреднала възраст >75, намалени тромбоцити/функция/антитромбоцитни средства, риск от повторна хеморагия (скоростите по две), хипертония (неконтролирана), анемия, генетични фактори, прекомерен риск от колапс, анамнеза за инсулт)	NOAH	Non vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (Не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти при пациенти с епизоди на висока предсърдна честота)
HF	heart failure (сърдечна недостатъчност)	NYHA	New York Heart Association
HFmrEF	heart failure with mid-range ejection fraction (сърдечна недостатъчност с междинна изтласкваща фракция)	OAC	oral anticoagulation/oral anticoagulant (перорална антикоагулация/перорален антикоагулант)
		OR	odds ratio (отношение (коефициент) на вероятностите)
		ORBIT	Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation
		PAFAC	Prevention of Atrial Fibrillation After Cardioversion trial
		PAI-1	plasminogen activator inhibitor 1 (плазминоген активатор инхибитор 1)
		PCI	percutaneous coronary intervention (перкутанна коронарна интервенция)
		PCC	prothrombin complex concentrates (концентриран протромбинов комплекс)
		PICOT	Population, Intervention, Comparison, Outcome, Time (Популация, Интервенция, Сравнение, Изход, Време)

PREVAIL	Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients with AF Versus Long Term Warfarin Therapy trial
PROTECT AF	Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With AF trial
PUFA	polyunsaturated fatty acid (полиненаситени мастни киселини)
PVI	pulmonary vein isolation (изолиране на белодробните вени)
QoL	quality of life (качество на живота)
RACE	Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation
RATE-AF	Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation
RCT	randomized controlled trial (рандомизирано контролирано изпитване)
RE-CIRCUIT	Randomized Evaluation of Dabigatran Etxilate Compared to warfarin in pulmonary Vein Ablation: Assessment of an Uninterrupted periprocedural anticoagulation strategy
RE-LY	Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy
RF	radiofrequency (радиофреквенция/радиофреквентен/а/о/и)
ROCKET-AF	Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation
RR	risk ratio (отношение (коефициент) на риска)
rtPA	recombinant tissue plasminogen activator (рекомбинантен тъканен плазминоген активатор)
SAMe-TT <sub>2</sub> R <sub>2</sub>	Sex (female), age (<60 years), medical history (two of the following: hypertension, diabetes, MI, PAD, congestive heart failure, history of stroke, pulmonary disease, hepatic or renal disease), treatment (interacting medications e.g. amiodarone), tobacco use (within 2 years; scores double), race (non-Caucasian; scores double) (Пол (женски), възраст (<60 години), анамнеза (два от следните фактори: хипертония, диабет, MI, PAD, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за инсулт, белодробна болест, чернодробна или бъбречна болест), лечение (взаимодействащи средства, напр. амиодарон), употреба на тютюн (в рамките на 2 години; удвояване на скората), раса (не-европейска; удвояване на скората))
SD	standard deviation (стандартно отклонение)
SPAF	Stroke Prevention in Atrial Fibrillation
SR	sinus rhythm (синусов ритъм)
TF	tissue factor (тъканен фактор)
TIA	transient ischaemic attack (транзиторна исхемична атака)
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TOE	transoesophageal echocardiography (трансезофагеална ехокардиография)
TTR	time in therapeutic range (време в терапевтични граници)
UFH	unfractionated heparin (нефракциониран хепарин)
VKA	vitamin K antagonist (витамин К антагонист)
VT	Ventricular tachycardia (камерна тахикардия)
VVI	Ventricular pacing, ventricular sensing, inhibited response pacemaker (пейсмейкър с камерно пейсиране, камерно сенсирание, инхибиран отговор)

WOEST	What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting
WPW	Wolff-Parkinson-White syndrome (синдром на Wolff-Parkinson-White)

## 1. Предисловие

Препоръките обобщават и оценяват всички съществуващи данни по дадена тема към момента на написването им с цел да подпомогнат здравните специалисти в избора на най-добрата стратегия на поведение при даден пациент с конкретно състояние, вземайки предвид влиянието върху клиничния изход, както и отношението риск–полза при специфични диагностични или терапевтични методи. Насоките и препоръките трябва да помагат на здравните професионалисти при вземането на решения в тяхната ежедневна практика. Въпреки това, окончателните решения при конкретния пациент трябва да се вземат от отговарящите за пациента здравни специалисти след обсъждане с него/нея, и при нужда, с лицата, полагащи грижи за него/нея.

През последните години бяха публикувани голям брой препоръки на European Society of Cardiology (ESC) и на Европейската асоциация по кардио-торакална хирургия (European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS), както и на други дружества и организации. Поради значението им за клиничната практика, бяха утвърдени качествени критерии за разработване на препоръки с цел улесняване на решенията вземани от потребителя. Указанията за формулиране и публикуване на Препоръки на ESC могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Препоръките на ESC представят официалната позиция на ESC по дадена тема и редовно се актуализират.

Членовете на тази работна група на ESC, включваща представители на Европейската асоциация по сърдечен ритъм (European Heart Rhythm Association, EHRA) и EACTS, както и на Европейската организация по инсулт (European Stroke Organisation, ESO), се подбират така, че да представляват специалистите, участващи в медицинските грижи за пациенти със съответната патология. В съответствие с политиката на CPG (Committee for Practice Guidelines) на ESC и с одобрението на EACTS и ESO избраните експерти в областта предприеха подробен преглед на публикуваните данни за поведението (включително диагностика, лечение, превенция и рехабилитация) при дадено състояние. Беше направена критична оценка на диагностичните и терапевтичните процедури, включително оценка на отношението риск–полза. Включени са и оценки за очаквания клиничен изход при по-големи популации, когато са налични данни. Нивото на доказателственост и силата на препоръките за конкретните възможни мерки бяха преценени и степенувани в съответствие с предварително изготвените скали, които са дадени в Таблицы 1 и 2.

Експертите от работната и рецензиращата група са предоставили стандартни декларации за конфликт на интереси за всички взаимоотношения, които могат да бъдат разглеждани като потенциални източници на конфликт на интереси. Тези формуляри са събрани в общ документ и могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всяка промяна в интереса, която възниква по време на периода на написване на документа, трябва да

**Таблица 1: Класове на препоръките**

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/ показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
Клас IIa	Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността.	Трябва да се вземе предвид
Клас IIb	Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

**Таблица 2: Нива на доказателственост**

Ниво на доказателственост А	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост В	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво на доказателственост С	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

бъде съобщена на ESC и EACTS и актуализирана. Работната група е получила изцяло финансовата си подкрепа от ESC и EACTS без никакво участие на медицинската индустрия.

CPG към ESC проследява и координира подготовката на нови препоръки и становища, подготвяни от работни групи, експертни групи или консенсусни панели. Комитетът отговаря и за процеса на одобрение на тези препоръки. Препоръките на ESC се подлагат на подробен преглед от CPG и външни експерти, а в този случай и от посочени от EACTS и ESO експерти. След съответна ревизия тези препоръки подлежат на одобрение от всички експерти, включени в работната група. Окончателният документ беше утвърден от CPG, EACTS и ESO за публикуване в *European Heart Journal*, *Eurpace* и *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. Препоръките бяха разработени след внимателно съобразяване с научните и медицинските познания и доказателствата, съществуващи към момента на създаването им.

Задачата за разработване на Препоръките на ESC и EACTS включват не само интеграция на най-новите изследвания, но също и създаване на образователни средства и програми за внедряване на препоръките. С цел прилагане на тези документи се създават сбити джобни версии на препоръките,

обобщаващи слайдове и електронна версия за дигитални приложения (смартфони и т.н.), както и други образователни средства в зависимост от темата. Тези версии са съкратени и поради това трябва винаги при нужда да се консултираме с пълната текстова версия, която е безплатно достъпна в уебсайта на ESC. Националните кардиологични дружества към ESC се поощряват да одобряват, превеждат и прилагат всички препоръки на ESC. Програмите за внедряване са необходими, защото е доказано, че изходът от дадено заболяване може да бъде повлиян благоприятно при цялостно приложение на клиничните препоръки.

Необходими са и обследвания и регистри за потвърждаване, че реалната ежедневна практика съответства на указанията в препоръките, което завършва цикъла между клинично изследване, написване на препоръки, разпространение на същите и прилагане в клиничната практика.

Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид Препоръките на ESC и EACTS при вземането на клинични решения, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC и EACTS обаче в никакъв случай не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни решения върху конкретно състояние на всеки пациент и след обсъждане с него/нея, а при нужда и с лицата полагащи грижи за пациента. Задължение на медицинския специалист е и да се съобразява с правилата и разпореденията отнасящи се за лекарствата и изделията към момента на предписването им.

## 2. Увод

Въпреки значителния прогрес в поведението при пациенти с предсърдно мъждене (AF), тази аритмия **остава една от главните причини за инсулт, сърдечна недостатъчност, внезапна смърт и сърдечно-съдова заболяемост** в световен мащаб. Нещо повече, предвижда се броят на пациентите с AF да нарастне стръмно през следващите години. С цел отговаряне на нарастващите нужди от ефективни грижи при пациенти с

AF непрекъснато се генерира и публикува нова информация, а през последните няколко години беше наблюдаван значителен прогрес. По тази причина изглежда навременно публикуването на това второ издание на ESC препоръки по AF.

Отразявайки мултидисциплинарния принос към поведението при пациенти с AF, работната група включва като свои членове кардиолози с експертиза в различни подспециалности, сърдечни хирурзи, невролози с подспециалност по инсулт и специализирани медицински сестри. Допълвайки обзора на доказателствата очертани в предисловието, работната група дефинира три въпроса, използвайки анкетата PICOT (Population, Intervention, Comparison, Outcome, Time), върху съответните теми включени в препоръките. ESC организира външни системни обзори, имащи за цел да отговорят на тези въпроси, и тези обзори послужиха за основа на специфични препоръки.

В допълнение към спазването на стандартите за съставяне на препоръки, които са общи за всички препоръки на ESC (вижте предисловието), работната група обсъди всички предложени препоръки по време на веб-базиран конферентни разговори посветени на отделни глави, последвани от модификации на базата на консенсус и на онлайн гласуване за всяка препоръка. Само препоръки, които бяха подкрепени от минимум 75% от членовете на работната група, бяха включени в тези препоръки.

Надяваме се, че тези препоръки ще спомогнат за оказване на добра медицинска помощ на всички пациенти с AF въз основа на най-добрите съвременни доказателства, налични през 2016 година.

### 3. Епидемиология и отражение върху пациентите

#### 3.1. Честота и преобладаване на предсърдното мъждене

Изчисленият брой мъже и жени с AF през 2010 година в целия свят са били съответно 20.9 милиона и 12.6 милиона при по-висока честота в развитите страни.<sup>1,2</sup> Едно от четири лица на средна възраст в Европа и САЩ развива AF.<sup>3-5</sup> Към 2030 година се очакват 14–17 милиона пациенти с AF в Европейския съюз при 120 000–215 000 новодиагностицирани пациенти годишно.<sup>2,6,7</sup> Изчисленията установяват приблизително 3% преобладаване на AF при лица на 20 или повече години,<sup>8,9</sup> с по-голямо преобладаване при по-възрастни хора<sup>1</sup> и при пациенти със състояния като хипертония, сърдечна недостатъчност, коронарна артериална болест (CAD), клапна сърдечна болест, затлъстяване, захарен диабет или хронична бъбречна болест (CKD).<sup>7,10-15</sup> Покачването на честотата на AF може да се отдаде на по-добро откриване на тихо AF<sup>16-18</sup>, както и на повишението на възрастта и предразполагащите към AF състояния.<sup>19</sup>

#### 3.2. Заболяемост, смъртност и обременяване на здравеопазването при предсърдно мъждене

AF е свързано по независим начин с **двукратно повишен риск от обща смъртност при жените** и **1.5-кратно нараства-**

**Таблица 3: Сърдечно-съдова заболяемост и смъртност свързани с предсърдно мъждене**

Събитие	Връзка с AF
Смърт	Повишена смъртност, особено сърдечно-съдова смъртност, дължаща се на внезапна смърт, сърдечна недостатъчност или инсулт.
Инсулт	20–30% от всички инсулти се дължат на AF. При нарастващ брой пациенти с инсулт се диагностицира безсимптомно пароксизмално AF.
Хоспитализации	10–40% от пациентите с AF се хоспитализират всяка година.
Качество на живота	Качеството на живота е нарушено при пациенти с AF, независимо от други сърдечно-съдови състояния.
Лewокамерна дисфункция и сърдечна недостатъчност	Лewокамерна дисфункция се установява при 20–30% от всички пациенти с AF. AF причинява или влошава LV дисфункция при много от пациентите с AF, докато други имат напълно запазена LV функция, въпреки дълготрайното AF.
Умствен упадък и съдова деменция	Когнитивен упадък и съдова деменция могат да се развият дори и при антикоагулирани пациенти с AF. Лезиите на бялото мозъчно вещество са по-чести при пациенти с AF, отколкото при пациенти без AF.

AF = предсърдно мъждене; LV = лewокамерна.

**не при мъжете**<sup>20-22</sup> (Таблица 3). Смъртността от инсулт може да бъде значително намалена чрез антикоагулация, докато други видове сърдечно-съдова смъртност, например поради сърдечна недостатъчност или внезапна смърт, остават чести дори и при пациенти с AF, лекувани според сегашните доказателства.<sup>23</sup> AF е свързано и с повишена морбидност, като сърдечна недостатъчност и инсулт.<sup>21,24,25</sup> Съвременни проучвания показват, че **20–30% от пациентите с исхемичен инсулт имат AF**, диагностицирано преди, по време на, или след началното събитие.<sup>17,26,27</sup> **Лезии в бялото мозъчно вещество, когнитивни нарушения**,<sup>28-30</sup> **намалено качество на живота**<sup>31,32</sup> и **потиснато настроение**<sup>33</sup> се срещат често сред пациентите с AF, а 10–40% от пациентите с AF се хоспитализират всяка година.<sup>23,34,35</sup>

Преките разходи от AF са достигнали приблизително 1% от общите разходи за здравеопазване в Обединеното кралство и 6.0–26.0 милиарда долара в САЩ през 2008 г.<sup>36,37</sup> и се дължат на свързани с AF усложнения (напр. инсулт) и разходи за лечение (напр. за хоспитализации). Тези разходи ще нараснат драматично, ако не се прилага своевременно и ефективна превенция и лечение на AF.

#### 3.3. Отражение на поведението, основано на доказателства, върху клиничния изход при пациенти с предсърдно мъждене

Фигура 1 представя основните елементи на подхода към AF. Въпреки постигнатия напредък, все още е налице значителна заболяемост. Пероралната антикоагулация (ОАС) с витамин К



ACE-I = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; AF = предсърдно мъждене; ARB = ангиотензин-рецепторен блокери; HF = сърдечна недостатъчност; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена (редуцирана) изтласкваща фракция; LVH = левокамерна хипертрофия; MRA = минералкортикоид-рецепторни антагонисти; NOAC = не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти; PUFA = полиненаситени мастни киселини; PVI = изолиране на пулмоналните вени; QoL = качество на живота; RF = радиочестотна; SR = синусов ритъм; VKA = витамин К антагонист.

**Фигура 1:** Последователност във времето на откритията в основополагащи изпитвания върху поведението при предсърдно мъждене, включително лечение на придружаващи състояния и превенция (в зелено), антикоагулация (в синьо), терапия за контрол на честотата (в оранжево), терапия за контрол на ритъма (в червено) и хирургия на предсърдното мъждене (в мораво).

антагонисти (VKAs) или не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти (NOACs) намалява рязко смъртността при пациенти с AF.<sup>38,39</sup> Други интервенции, като контрол на ритъма и контрол на честотата, подобряват симптомите на AF и биха могли да съхранят сърдечната функция, но не са демонстрирали редукция на дългосрочната заболяемост или смъртността.<sup>40,41</sup>

В съвременни добре-контролирани рандомизирани клинични изпитвания при AF, средната годишна честота на инсулта е близо 1.5%, а средногодишната смъртност е около 3% при антикоагулирани пациенти с AF.<sup>40</sup>

В реалния живот годишната смъртност може да бъде различна (по-висока и по-ниска).<sup>42</sup> По-малка част от тези смъртни случаи са свързани с инсулт, докато внезапната сърдечна смърт и смъртта от прогресираща сърдечна недостатъчност са по-чести, което подчертава нуждата от интервенции извън антикоагулацията.<sup>43,44</sup> Допълнително,

AF е свързано с висока честота на хоспитализацията, често за овладяване на AF, но често и за сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт и свързани с лечението усложнения.<sup>34,45</sup>

### 3.4. Пол

В развитите, както и в развиващите се страни, повъзрастовата честота и преобладаване на AF са по-ниски при жените, но рискът от смърт при жени с AF е подобен или по-голям, отколкото при мъже с AF.<sup>1,46,47</sup> Жените с AF, които имат допълнителни рискови фактори (особено по-голяма възраст) са също с по-висок риск от мъжете да получат инсулт,<sup>48,49</sup> даже и тези антикоагулирани с варфарин<sup>50</sup> (вижте глава 9 за подробности). Жени с диагностицирано AF може да бъдат по-симптомни от мъжете и са типично по-възрастни, с повече придружаващи болести.<sup>51,52</sup> Хеморагичният риск на фона на антикоагулация е еднакъв при двата пола,<sup>49,50,53</sup> но при

жените има по-малка вероятност за получаване на специализирана помощ и терапия за контрол на ритъма,<sup>54</sup> макар че

### Препоръки свързани с пола

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
Клиничните специалисти по AF трябва да предложат ефективни диагностични средства и терапевтични подходи на жени и мъже в еднаква степен с цел превенция на инсулт и смърт.	I	A	39, 46, 57
Катетърните или хирургичните аблационни методи трябва да се разглеждат като еднакво ефективни при жени и при мъже.	IIa	B	55, 56

AF = предсърдно мъждене.

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

изходът от катетърна аблация или хирургия за AF са сравними с тези при мъжете.<sup>55,56</sup> Тези наблюдения подчертават нуждата от предлагане на ефективни диагностични средства и терапевтични подходи в еднаква степен при жени и мъже.

## 4. Патофизиологични и генетични аспекти ръководещи поведението

### 4.1. Генетично предразположение

AF, особено AF с ранно начало има силна наследствена компонента, която е независима от придружаващите сърдечно-съдови състояния.<sup>58,59</sup> Малък брой млади пациенти с AF страдат от наследствени кардиомиопатии или каналопатии, опосредствани от болестни мутации. Тези моногенни болести крият и риск от внезапна смърт (вижте глава 6). До една трета от пациентите с AF са носители на чести генетични варианти, които предразполагат към AF, макар и при относително нисък добавен риск. Най-малко за 14 от тези често срещани варианти, често единични нуклеотидни полиморфизми, се знае, че повишават риска от преобладаване на AF сред популациите.<sup>60-62</sup> Най-важните варианти са локализирани близо до гена на *сдвоено-подобния (paired-like) хомеодомен транскрипционен фактор 2 (Pitx2)* върху хромозома 4q25.<sup>63,64</sup> Тези варианти модифицират риска от AF до седемкратно.<sup>64</sup> Няколко от рисковите за AF варианти са свързани и с кардиоемболичен или исхемичен инсулт, вероятно поради тихо AF (вижте глава 5 и 5.2).<sup>62,65,66</sup> Промени в характеристиките на предсърдния акционен потенциал,<sup>67-70</sup> предсърдното ремоделиране и модифицираната пенетрантност на редки генни дефекти<sup>61</sup> са предполагаеми потенциални механизми, водещи до повишен риск от AF при носители на често срещани генни варианти. Генетичните варианти биха могли в бъдеще да станат полезно средство за подбор на пациентите за контрол на честотата или на ритъма.<sup>71-74</sup>

Въпреки че геномният анализ може да даде възможност за подобряване на диагностиката и овладяването на AF в бъдеще,<sup>75,76</sup> рутинното генетично тестване за чести генни варианти свързани с AF понастоящем не може да бъде препоръчано.<sup>77</sup>

## 4.2. Механизми водещи до предсърдно мъждене

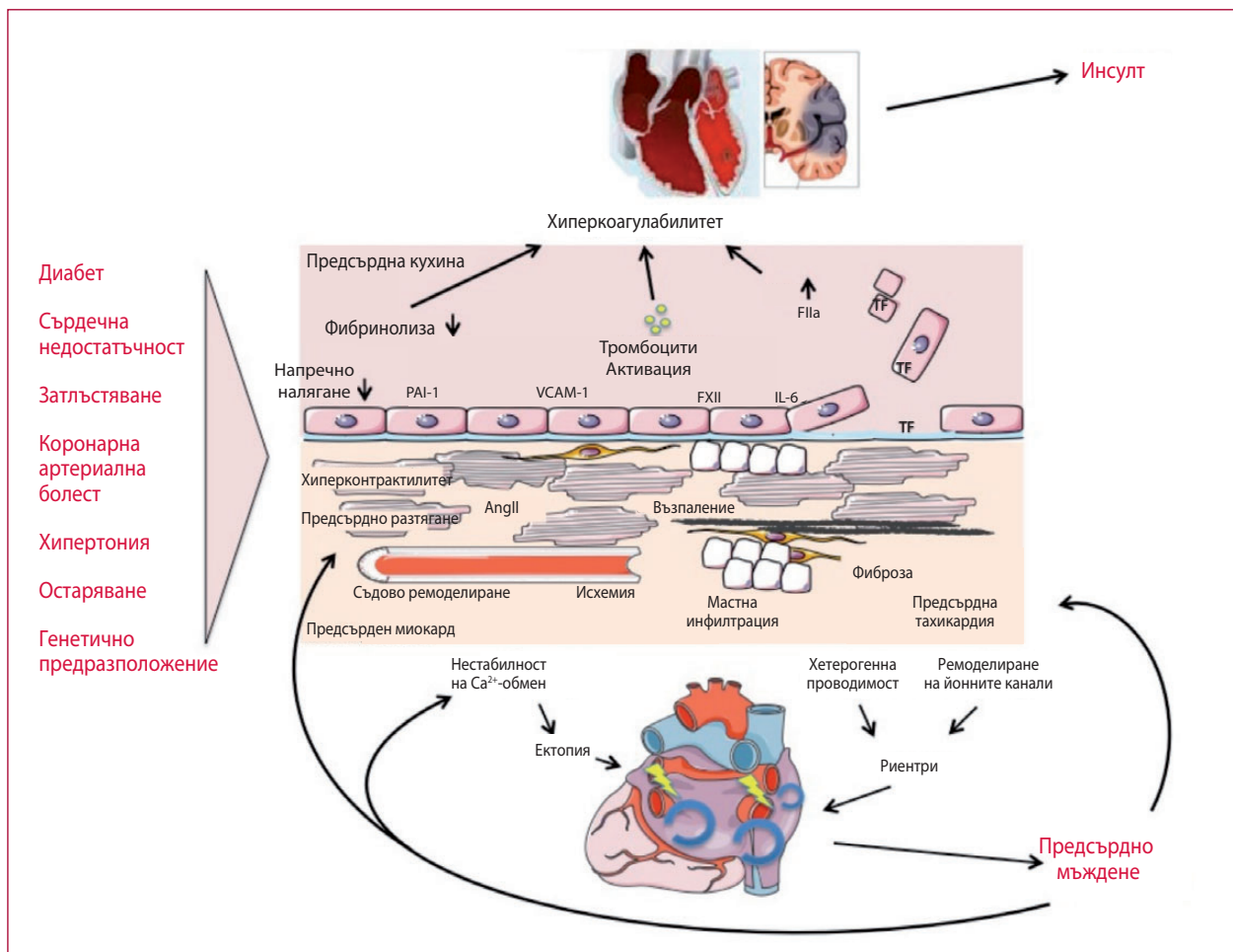
### 4.2.1. Ремоделиране на предсърдната структура и функцията на йонните канали

Външни стресори, като структурна сърдечна болест, хипертония, вероятно диабет, но и самото AF, индуцират бавен, но прогресиращ процес на структурно ремоделиране на предсърдията (Фигура 2). Активиране на фибробластите, засилено натрупване на съединителна тъкан и фиброза са основните елементи на този процес.<sup>78-80</sup> Допълнително, при пациенти с AF и придружаващи състояния, предразполагащи към AF, се намира предсърдна мастна инфилтрация, възпалителни инфилтрати, миоцитна хипертрофия, некроза и амилоидоза.<sup>81-84</sup> Структурното ремоделиране води до електрическа дисоциация между мускулните снопчета и локална проводна хетерогенност,<sup>85</sup> благоприятстващи риентри и персистиране на аритмията.<sup>86</sup> При много от пациентите процесът на структурно ремоделиране настъпва преди появата на AF.<sup>78</sup> Тъй като известен дял от структурното ремоделиране е необратим, ранното започване на лечение изглежда желателно.<sup>87</sup> В Таблица 4 е даден обзор на най-типичните патофизиологични промени в предсърдната тъкан, свързани с AF, и са изброени съответните клинични състояния, които могат да допринесат за тези промени.

Функционалните и структурните промени в предсърдния миокард и кръвната стаза, особено в ухото на лявото предсърдие (LAA), създават протромбозна среда. Освен това, дори кратки епизоди на AF водят до увреждане на предсърдния миокард и експресия на протромботични фактори върху предсърдната ендотелна повърхност, заедно с активация на тромбоцити и възпалителни клетки, и допринасят за генерализирано протромбозно състояние.<sup>88,89</sup> Предсърдното и системното активиране на коагулационната система може отчасти да обясни защо кратките епизоди на AF водят до дългосрочен риск от инсулт.

### 4.2.2. Електрофизиологични механизми на предсърдното мъждене

AF провокира скъсяване на предсърдния рефрактерен период и дължината на цикъла на AF през първите дни на аритмията, до голяма степен поради потискане на навлизането на Ca<sup>2+</sup> йони и стимулиране на компенсаторното навлизане на K<sup>+</sup> йони.<sup>94,95</sup> Напротив, структурната сърдечна болест води до тенденция към удължаване на предсърдния рефрактерен период, което илюстрира хетерогенния характер на механизмите, предизвикващи AF, при различни пациенти.<sup>96</sup> Хиперфосфорилирането на различни регулиращи Ca<sup>2+</sup> протеини може да допринесе за засилено спонтанно освобождаване на Ca<sup>2+</sup> и тригерна активност,<sup>97,98</sup> което предизвиква ектопия и улеснява AF. Въпреки че в последно време схващането за нестабилност на Ca<sup>2+</sup> регулация, беше поставено под съмнение,<sup>106,107</sup> тази нестабилност може да доведе до AF при структурно ремоделирани предсърдия



AngII = ангиотензин II; TF = тъканен фактор; FXII = фактор XII; IL-6 = интерлевкин 6; PAI-1 = плазминоген активатор-инхибитор 1; VCAM-1 = съдово-клетъчна адхезивна молекула 1.

**Фигура 2:** Основни механизми, причиняващи предсърдно мъждене, които могат да се имат предвид при избор на терапия. Различните етиологични фактори (вляво) причиняват сложен набор от патофизиологични промени в предсърдията, включително причинена от разтягането предсърдна фиброза, хипоконтрактилитет, мастна инфилтрация, възпаление, съдово ремоделиране, исхемия, дисфункция на йонните канали и  $Ca^{2+}$ -нестабилност. Тези промени предизвикват едновременно ектопия и проводни нарушения, повишена склонност на предсърдията към развитие или поддържане на AF. Някои от тези промени вземат същевременно участие в настъпването на хиперкоагулабилно състояние свързано с AF. Например, хипоконтрактилитетът намалява локалния ендотелен напречен стрес, което повишава експресията на PAI-1, а предизвиканото от исхемия възпаление засилва експресията на ендотелни адхезивни молекули или стимулира отделянето на ендотелните клетки, което води до излагане на тъканен фактор на кръвотока. Тези промени допринасят за тромбогенна среда в предсърдията на пациенти с AF. Самото AF може да влоши много от посочените механизми, което би могло да обясни прогресиращия характер на аритмията.

и да обясни по какъв начин промененият автономен тонус може да генерира AF.<sup>80,105</sup>

#### 4.2.2.1. Фокално начало и поддържане на предсърдното мъждене

Творческото виждане на Haissaguerre et al.<sup>108</sup> беше, че фокален източник в белодробните вени може да даде начало на AF, а аблацията на този източник може да потисне рекурентното AF. Механизмът на фокалната активност би могъл да включва тригерирана активност и локализирано риентри.<sup>109,110</sup> Йерархичната организация на AF с бързо активиране на области, задвижващи аритмията, е документирана при

пациенти с пароксизмално AF,<sup>111,112</sup> но не е толкова очевидна при неподбрани пациенти с персистиращо AF.<sup>113</sup>

#### 4.2.2.2. Хипотеза за множествените риентри кръгове и ротори като източник на предсърдно мъждене

Мое и Abildskov<sup>114</sup> изказват предположение, че AF може да се поддържа чрез продължително провеждане на няколко независими помежду си малки риентри кръга, разпространяващи се в предсърдната мускулатура по привидно хаотичен начин. Докато броят на възбудните фронтове не спадне под критично ниво, те са в състояние да поддържат аритмията. Редица експериментални и клинични наблюдения мога да бъдат съвместени с хипотезата за множестве-

**Таблица 4: Патофизиологични промени в предсърдната тъкан свързани с предсърдното мъждене и клинични състояния, които биха могли да допринесат за такива промени**

Патофизиологични промени	Клинични състояния допринасящи за промените	Проаритмичен механизъм/функционални последици	Източници
<b>Промени в екстрацелуларния матрикс, фибробластната функция и мастните клетки</b>			
Интерстициална и замествателна фиброза	AF (особено форми с тежко обременяване с AF), хипертония, сърдечна недостатъчност, клапна сърдечна болест (чрез тензионно и обемно обременяване).	Електрическа дисоциация, проведен блок, повишена сложност на AF.	78, 79, 90, 91
Възпалителна инфилтрация		Профиброзни отговори, повишена сложност на AF.	81
Масна инфилтрация	Затлъстяване.	Профиброзни / провъзпалителни отговори, локализиран проведен блок.	82, 92
Отлагане на амилоид	Остаряване, сърдечна недостатъчност (чрез предсърдна цикатризация), коронарна артериална болест, генетични фактори.	Проводни нарушения.	83, 93
<b>Промени в йонните канали</b>			
Ремоделиране на йонните канали	AF (особено форми с тежко обременяване с AF), генетично предразположение към AF.	Скъсяване на цикъла на AF (когато се дължи на предсърдна тахикардия), удължаване на цикъла на AF (когато се дължи на сърдечна недостатъчност), увеличена хетерогенност на предсърдната реполаризация.	94–96
Нестабилност в регулацията на обмена на Ca <sup>2+</sup>	AF (особено форми с тежко обременяване с AF), сърдечна недостатъчност и хипертония (вероятно поради повишена симпатикова активност).	Повишена склонност към ектопия.	97, 98
Преразпределение дупка-съединение	AF	Проводни нарушения	99
<b>Промени в миоцитите</b>			
Апоптоза и некроза	Коронарна артериална болест, сърдечна недостатъчност (посредством кардиомиоцитна смърт и предсърдна цикатризация).	Могат да индуцират замествателна фиброза.	100
Миоцитна хипертрофия	Предсърдна дилатация, AF.	Утежнява проводните нарушения.	84, 101
<b>Ендотелни и съдови промени</b>			
Микроваскуларни промени	Атеросклероза, коронарна и периферна артериална болест, евентуално предсърдно мъждене.	Влошаване на предсърдната исхемия, хетерогенност на електрическата функция, структурно ремоделиране.	102
Ендокардно ремоделиране		Повишен риск от образуване на тромби.	103,104
<b>Промени в автономната нервна система</b>			
Симпатикова свръхнервация	Сърдечна недостатъчност, хипертония.	Повишена склонност към ектопия.	80,105

AF = предсърдно мъждене; CAD = коронарна артериална болест.

ните риентри кръгове.<sup>115</sup> Всички локализиращи източници на AF (ектопични фокуси, ротори или други стабилни риентри кръгове) водят до фибрилаторно провеждане в области, отдалечени от източника, което е трудно за разграничаване от разпространението, поддържащо AF чрез множествени риентри кръгове, и всяко от тези явления може да генерира „ротори“, които се регистрират в интракардиални записи<sup>116,117</sup> или записи от телесната повърхност.<sup>117</sup>

## 5. Диагностика и своевременно откриване на предсърдно мъждене

### 5.1. Явно и тихо предсърдно мъждене

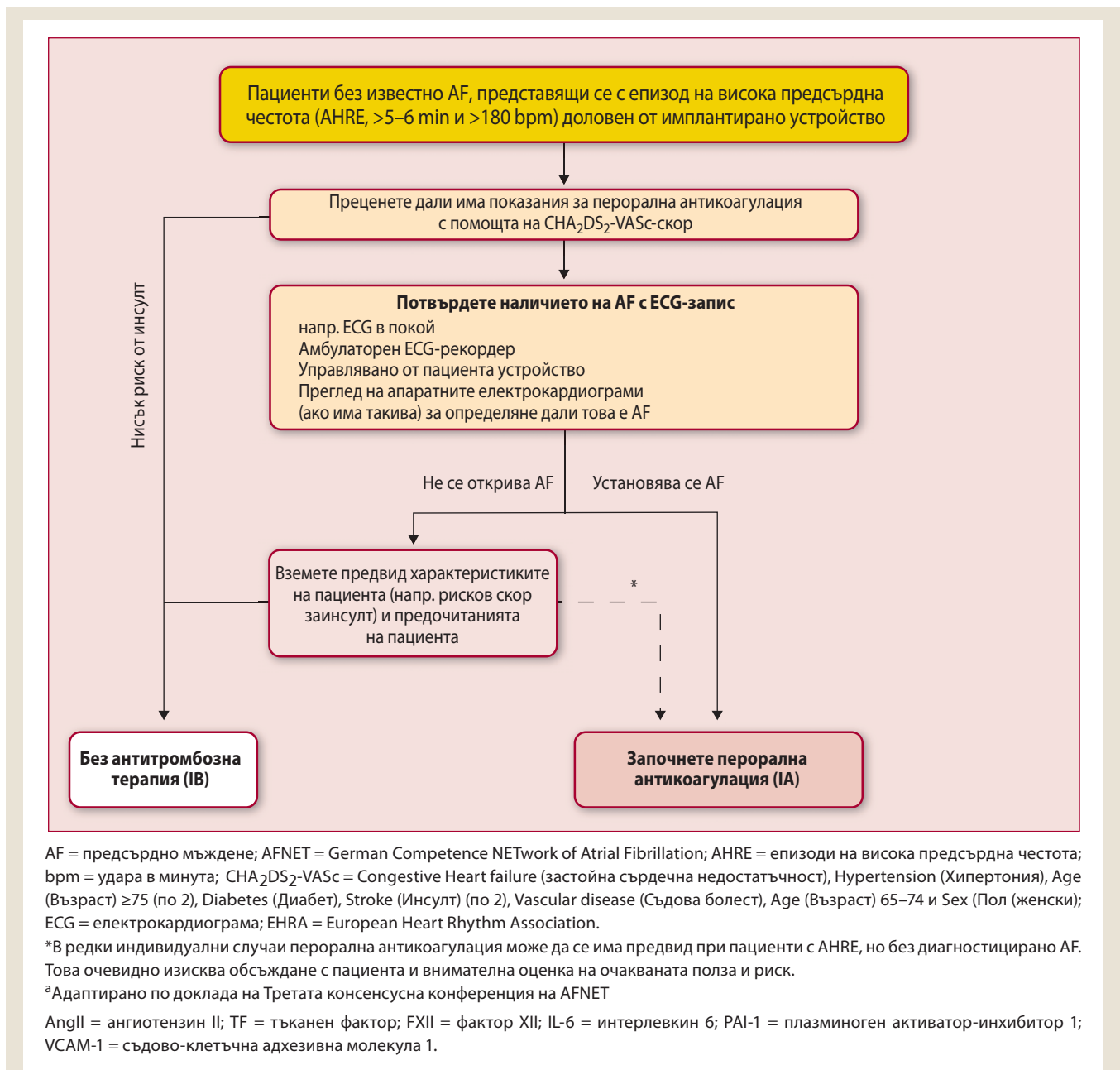
Диагностиката на AF изисква документиране на ритъма с помощта на електрокардиограма (ECG) показваща типичния образ на AF: абсолютно неравномерни RR интервали и липса на различни, отчетливи P вълни. Документираното с ECG AF е включващ критерий в изпитванията, осигуряващи доказателствата, използвани в тези препоръки. Съществува съгласие, че за поставяне на диагнозата е

необходим епизод с продължителност минимум 30 s. Лицата с AF могат да бъдат симптомни или безсимптомни („тихо AF“). Много от пациентите с AF имат симптомни и безсимптомни епизоди на AF.<sup>118–121</sup>

Тихото, недоловено AF е често,<sup>120,122</sup> и има тежки последствия, като инсулт и смърт.<sup>123–125</sup> Своевременното регистриране на ECG е ефективен и икономически ефективен метод за документиране на хронични форми на AF.<sup>126</sup> Технологията за откриване на епизоди на пароксизмално, самоограничаващо се AF еволюира бързо (вижте глава 6.1. за определяне на видовете AF). Има достатъчно данни, че продължителното ECG мониториране увеличава откриването на недиагностицирано AF, напр. мониториране след инсулт за 72 ч,<sup>27,127</sup> а даже и за по-продължителни периоди.

ди.<sup>18,128</sup> Краткотрайните ежедневни ECG записи повишават откриването на AF сред население на възраст над 75 години<sup>129</sup> (Уеб-фигура 1). Продължаващите проучвания ще определят дали това ранно откриване води до промяна на подхода (напр. започване на антикоагулация) и подобряване на изхода.

След поставяне на ECG диагноза AF допълнителното проследяване на ECG може да информира медицинското поведение в следния контекст: **1)** промяна в симптоматиката или поява на нови симптоми; **2)** подозирана прогресия на AF; **3)** проследяване на лекарствените ефекти върху камерната честота; **4)** проследяване на ефекта от антиаритмични лекарства или катетърна аблация, целящи контрол на ритъма.



**Фигура 3:** Поведение при AHRE открити с имплантирано устройство.

## 5.2. Скрининг за тихо предсърдно мъждене

### 5.2.1. Скрининг за предсърдно мъждене сред населението чрез електрокардиограма

Недиагностицирано AF се среща често, особено сред по-възрастното население и при пациенти със сърдечна недостатъчност.<sup>130</sup> Опортюнистичният скрининг за тихо AF изглежда икономически ефективен в популации в напреднала възраст (напр. >65 години),<sup>131</sup> а подобни ефекти се съобщават и при скрининг с използване на едноканален ECG запис при други рискови популации.<sup>132,133</sup> Скринингът сред по-възрастното население (средна възраст 64 години) е показал честота от 2.3% на хроничните форми на AF при 122 571 участници с използване на кратък ECG запис или палпация на пулса (последвана от ECG при тези с неравномерен пулс).<sup>134</sup> Недиагностицирано преди това AF е било намерено при 1.4% от лицата на възраст >65 години, което показва, че за да се диагностицира 1 нов случай на AF, необходимият брой скринирани пациенти е 70. Тези данни насърчават по-нататъшната оценка на системни скринингови програми за AF сред рискови популации.

### 5.2.2. Продължително мониториране за пароксизмално предсърдно мъждене

Пароксизмалното AF се пропуска често.<sup>120</sup> Повторните ежедневни ECG записи повишават откриването на тихо, безсимптомно AF при неподбрано шведско население на възраст >75 години.<sup>120,135</sup> Одобрени са няколко управлявани от пациента устройства<sup>136,137</sup> и удълженото непрекъснато ECG мониториране, използващо рекордери с прикрепени към кожата електроди<sup>138</sup> за откриване на пароксизмално (Уеб-фигура 1).<sup>139</sup> Откриването на безсимптомно AF чрез нови технологии, като смартфони с ECG електроди, смарт-часовници и апарати за кръвно налягане с алгоритъм за откриване на AF, все още не е официално оценено спрямо утвърден метод за откриване на аритмия.<sup>140</sup>

### 5.2.3. Пациенти с пейсмейкъри и имплантирани устройства

Имплантирани пейсмейкъри или дефибрилатори с предсърден електрод позволяват непрекъснато мониториране на предсърдния ритъм. Пациенти с епизоди на висока предсърдна честота (AHRE) могат да бъдат открити чрез използване на тази технология. В зависимост от рисковия профил на проучваната популация, такива AHRE се откриват при 10–15% от пациентите с пейсмейкър.<sup>141</sup> AHRE са свързани с повишен риск от явно AF [hazard ratio (HR) 5.56; 95% доверителен интервал (CI) 3.78–8.17; P < 0.001] и исхемичен инсульт или системен емболизъм (HR 2.49; 95% CI 1.28–4.85; P = 0.007). Рискът от инсульт при пациенти с AHRE изглежда е по-нисък от инсултния риск при пациенти с диагностицирано AF, а и не всички AHRE са израз на AF.<sup>142</sup> Инсулти настъпват често без доловено 30 дни преди събитието AHRE.<sup>143–147</sup> Съответно, не е ясно дали AHRE поставя същите терапевтични изисквания, както явното AF,<sup>148</sup> а ползата от ОАС при пациенти с AHRE се тества в провеждащите се сега клинични изпитвания [като Arixaban for the Reduction of Thrombo-Embolic in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESiA) (NCT01938248) и Non vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH – AFNET 6)

(NCT02618577)]. Понастоящем, пейсмейкърите и имплантираните устройства трябва да бъдат проверявани редовно за AHRE, а пациентите с AHRE трябва да бъдат подложени на по-нататъшна оценка за инсултни рискови фактори и за явно AF, включително чрез ECG мониториране (Фигура 3).<sup>149</sup>

### 5.2.4. Откриване на предсърдно мъждене при преживели инсульт

Последователно стратифицирано ECG мониториране открива AF при 24% (95% CI 17–31) от преживелите инсульт<sup>151</sup> и при 11.5% (95% CI 8.9%–14.3%) в друг мета-анализ,<sup>17</sup> с големи вариации в зависимост от избора на подходящ момент, продължителността и метода на мониториране. Откриването на AF не е рядко при неподбрани пациенти с инсульт (6.2%, 95% CI 4.4–8.3),<sup>128</sup> но е по-вероятно при пациенти с криптогенен инсульт с имплантиран loop-рекордер или при които ECG е било мониторирано няколко седмици.<sup>18,128,152</sup> Криптогенният инсульт се дефинира като инсульт, при който причината не е била установена след обширни изследвания.<sup>153</sup> Една по-широка дефиниция е емболичен инсульт с неопределен източник.<sup>154</sup> Няколко проучвания са установили AF при пациенти, при които клинично е идентифицирана друга конкурентна причина за инсульт (напр. хипертония или стеноза на каротидна артерия).<sup>27,127</sup> Следователно, удълженото ECG мониториране изглежда разумно при всички преживели исхемичен инсульт без потвърдена диагноза AF.

#### Препоръки за скрининг за предсърдно мъждене

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
Опортюнистичен скрининг за AF се препоръчва чрез изследване на пулса или кратък ECG-запис при пациенти на възраст >65 години.	I	B	130, 134, 155
При пациенти с TIA или исхемичен инсульт се препоръчва скрининг за AF чрез кратък ECG-запис, последван от продължително ECG-мониториране в продължение на минимум 72 часа.	I	B	27, 127
Препоръчва се редовна проверка на пейсмейкърите и ICDs за епизоди на висока предсърдна честота (AHRE). Пациенти с AHRE трябва да бъдат подложени на допълнително ECG-мониториране за документиране на AF преди започване на терапия за AF.	I	B	141, 156
При пациенти с инсульт трябва да се има предвид допълнително ECG-мониториране с дългосрочен неинвазивен ECG-монитор или имплантиран loop-рекордер с цел документиране на безсимптомно предсърдно мъждене.	IIa	B	18, 128
Системен ECG-скрининг може да се има предвид за откриване на AF при пациенти на възраст >75 години или при тези с висок риск от инсульт.	IIb	B	130, 135, 157

AF = предсърдно мъждене; AHRE = епизоди на висока предсърдна честота; ECG = електрокардиограма; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; TIA = транзиторна исхемична атака.

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

### 5.3. Електрокардиографско откриване на предсърдно трептене

Деснопредсърдното истмус-зависимо трептене има типичен ECG образ и камерна честота.<sup>158</sup> Преобладаването на предсърдното трептене е под една десета от преобладаването на AF.<sup>159</sup> Предсърдното трептене често съществува едновременно или предшества AF.<sup>160</sup> При типично истмус-зависимо трептене P-вълните често показват морфология на „зъбци на трион“, особено в долните отвеждания (II, III, aVF). Камерната честота може да варира (обичайно отношение между предсърдни и камерни съкращения 4:1 до 2:1, в редки случаи 1:1), а при стабилно провеждане 2:1 може да бъде пропусната макро-риентри тахикардия. По тази причина, вагусовата стимулация или интравенозният аденозин могат да бъдат полезни за разкриване на предсърдното трептене. Поведението при предсърдно трептене се обсъжда в глава 13.7. Лево- или деснопредсърдна макро-риентри тахикардия се установява главно при пациенти след катетърна аблация за AF, AF-хирургия или след хирургия на отворено сърце.<sup>158</sup>

## 6. Класификация на предсърдното мъждене

### 6.1. Модел на предсърдното мъждене

При много пациенти AF прогресира от кратки, нечести епизоди до по-дълги и по-чести пристъпи. С времето много пациенти развиват трайни форми на AF. При малък дял от пациентите AF остава пароксизмално в продължение на няколко десетилетия (2–3% от пациентите с AF).<sup>161</sup> Разпределението на рецидивите на пароксизмално AF не е случайно, а групирани.<sup>162</sup> AF може да регресира и от персистиращо към пароксизмално AF. Нещо повече, безсимптомните рецидиви на AF са чести при пациенти със симптомно AF.<sup>120</sup>

На базата на клиничната картина, продължителността и спонтанното приключване на епизодите на AF традиционно се разграничават пет вида: диагностицирано за пръв път, пароксизмално, персистиращо, дълготрайно персистиращо и перманентно AF (Таблица 5). Ако пациентът страда от епизоди на пароксизмално и персистиращо AF, за класификация трябва да бъде използван по-честият вид. Клинично определените модели на AF не съответстват добре на обременяването с AF измерено чрез продължително ECG мониториране.<sup>163</sup> Още по-малко се знае за отговора към терапия при пациенти с дълготрайно персистиращо AF или дълготрайно пароксизмално AF. Въпреки тези неясноти, разграничението между пароксизмално и персистиращо AF е използвано в много изпитвания и следователно все още представлява база за някои препоръки.

Има известни доказателства, подсказващи, че обременяването с AF може да повлияе на риска от инсулт<sup>44,124,164</sup> и би могло да модифицира отговора към терапията, целяща контрол на ритъма.<sup>76,165</sup> Доказателствата за това са слаби. Следователно, степента на обременяване с AF не трябва да бъде главен фактор при вземането на решение за ползата от дадена интервенция, която се счита за подходяща по други причини.

Таблица 5: Модели на предсърдно мъждене

Модел на AF	Определение
Диагностицирано за пръв път AF	AF, което не е било диагностицирано преди това, независимо от продължителността на аритмията или наличието и тежестта на симптоматиката свързана с AF.
Пароксизмално AF	Спонтанно приключващо, в повечето случаи в рамките на 48 часа. Някои пристъпи на AF могат да продължат до 7 дни. <sup>a</sup> Епизоди на AF, които са кардиовертирани в рамките на 7 дни трябва да се считат за пароксизмални. <sup>a</sup>
Персистиращо AF	AF, което продължава повече от 7 дни, включително епизоди, които са прекратени чрез кардиоверсия с лекарства или чрез кардиоверсия с прав ток, след 7 или повече дни.
Дълготрайно персистиращо AF	Непрекъснато AF продължаващо $\geq 1$ година, когато се взема решение за възприемане на стратегия за ритъмен контрол.
Перманентно AF	AF, което е прието от пациента (и лекаря). Следователно, интервенции за ритъмен контрол по дефиниция не се преследват при пациенти с перманентно AF. Ако бъде възприета стратегия за ритъмен контрол, аритмията трябва да се прекласифицира като „дълготрайно персистиращо AF“.

AF = предсърдно мъждене.

<sup>a</sup>Разграничението между пароксизмално и персистиращо често не може бъде точно без извършване на продължително мониториране.<sup>163</sup> Следователно, само тази класификация не е достатъчна за избор на специфична терапия. Ако са налице едновременно персистиращи и пароксизмални епизоди, класификацията трябва да бъде съобразена с преобладаващия модел.

### 6.2. Видове предсърдно мъждене, отразяващи различни причини за аритмия

Рискът от развитие на AF е повишен при най-различни физиологични и болестни състояния (Фигура 2), а историческият термин „изолирано AF“ вероятно подвежда и трябва да се избягва.<sup>166</sup> Въпреки че моделът на AF може да бъде еднакъв, механизмите, стоящи в основата на AF, варират значително между пациентите<sup>167</sup> (Таблица 6). Това подсказва, че стратифицирането на пациентите с AF в зависимост от подлежащите провокиращи фактори, би могло да подпомогне поведението, например, като се вземат предвид сърдечни и системни коморбидности (напр. диабет и затлъстяване<sup>168</sup>), фактори от начина на живот (напр. ниво на активност, тютюнопушене, прием на алкохол<sup>169,170</sup>), маркери на сърдечно структурно ремоделиране (напр. фиброза<sup>171–173</sup> или електрокардиографски параметри на комплексността на AF<sup>174</sup>) или генетичната база. Таблица 6 дава таксономия определена от експертен консенсус,<sup>76,120,175</sup> но без достатъчно доказателства в подкрепа на клиничната полза от нея.<sup>176</sup> Има ясна нужда от системно проучване за определяне на основните двигатели на AF с цел по-добро дефиниране на различните видове AF.<sup>176</sup>

**Таблица 6: Клинични видове предсърдно мъждене<sup>a</sup>**

Вид AF	Клинична картина	Възможна патофизиология
AF в резултат на структурна сърдечна болест	AF при пациенти с LV систолна или диастолна дисфункция, давностна хипертония с LVH и/или друга структурна сърдечна болест. Появата на AF при тези пациенти е честа причина за хоспитализация и предиктор за лош клиничен изход.	Повишено предсърдно налягане и предсърдно структурно ремоделиране, заедно с активиране на симпатиковата и ренин-ангиотензиновата система.
Фокално AF	Пациенти с репетитивни предсърдни залпове и чести кратки епизоди на пароксизмално предсърдно мъждене. Често силно симптомни по-млади пациенти с различни предсърдни вълни (едро AF), предсърдна ектопия и/или предсърдна тахикардия, дегенерираща в AF.	Локализирани тригери, произхождащи в повечето случаи от пулмоналните вени, дават начало на AF. AF поради един или няколко ориентри кръга се считат също за част от този вид AF.
Полигенно AF	AF при носители на общи генни варианти, които се свързват с рано настъпващо AF.	Понастоящем в процес на проучване. Наличието на избрани генни варианти могат също да повлияят на резултата от лечението.
Следоперативно AF	Новонастъпило AF (обикновено самоограничаващо се) след голяма (типично сърдечна) хирургия при пациенти, които са в синусов ритъм преди операцията и без предшестваща анамнеза за AF.	Остри фактори: възпаление, предсърден оксидативен стрес, висок симпатиков тонус, електролитни промени и обемно обременяване, вероятно взаимодействащи с предшестващ субстрат.
AF при пациенти с митрална стеноза или сърдечни клапни протези	AF при пациенти с митрална стеноза, след митрална клапна хирургия и в някои случаи с други клапни болести.	Левопредсърдно тензионно (стеноза) и обемно (регургитация) обременяване са основните механизми за левопредсърдна дилатация и структурно предсърдно ремоделиране при тези пациенти.
AF при атлети	Обикновено пароксизмално, свързано с продължителността и интензивността на тренировките.	Увеличен вагусов тонус и предсърден обем.
Моногенно AF	AF при пациенти с наследствени кардиомиопатии, включително каналопатии.	Аритмогенните механизми, отговорни за внезапна смърт, вероятно имат принос за появата на AF при тези пациенти.

AF = предсърдно мъждене; LV = левокамерна; LVH = левокамерна хипертрофия. Знае се, че тези видове AF се припокриват в клиничната практика и че отражението им върху поведението към тях се нуждае от системна оценка.

### 6.3. Обременяване със симптоми при предсърдно мъждене

Пациентите с AF имат значимо по-лошо качество на живот от здравите контроли, като изпитват разнообразни симптоми включително сънливост, палпитации, диспнея, стягане в гърдите, нарушения на съня и психо-социален дистрес.<sup>32,177–180</sup> Подобро качество на живота се отбелязва при фармакологични и при интервенционални терапии,<sup>181–185</sup> но данните, сравняващи ползата от различни видове лечение, са ограничени.<sup>32,186</sup> Оценката на качеството на живота се затруднява допълнително от липсата на сравнително потвърждение на специфичните инструменти за оценка на качеството на живота при AF.<sup>187–191</sup> За целите на оценката на симптоматиката, EHRA предлага т.нар. EHRA симптомна скала (Таблица 7) за описване на тежестта на симптоматиката при пациенти с AF.<sup>192</sup> Подобна скала (Canadian Cardiovascular Society Severity of Atrial Fibrillation Scale) се използва в Канада.<sup>193</sup> Скалата на EHRA е използвана и одобрена.<sup>194–199</sup> През 2014 г. е предложена модификация, подразделяща клас 2 по EHRA на леко (2a) или умерено (2b) отражение.<sup>199</sup> Тъй като симптомите от клас 2b („нарушаващи“ симптоми) са идентифицирали пациенти със здравословна полза от контрола на ритъма в това проучване, упоменатата модификация може да обособи праг за потенциално вземане на решение за лечение, но подлежи на независимо потвърждение. Докато някои пациенти с AF са били без или с минимална симптоматика (25 – 40%), много пациенти (15 – 30%) съобщават за тежки или инвалидизиращи симптоми.<sup>194,196</sup> Модифицираната ска-

**Таблица 7: Модифицирана скала на симптоматиката на European Heart Rhythm Association (по Wynn et al.<sup>199</sup>)**

Модифициран EHRA-скор	Симптоми	Описание
1	Няма	AF не предизвиква симптоматика
2a	Леки	Нормалната ежедневна активност не е засегната от симптоматиката свързана с AF <sup>a</sup>
2b	Умерени	Нормалната ежедневна активност не е засегната от симптоматиката свързана с AF, но пациентът е обезпокоен от симптомите <sup>a</sup>
3	Тежки	Нормалната ежедневна активност е нарушена от симптомите свързани с AF
4	Инвалидизиращи	Нормалната ежедневна активност е прекратена

AF = предсърдно мъждене; EHRA = European Heart Rhythm Association.

<sup>a</sup>EHRA клас 2a и 2b могат да бъдат разграничени чрез преценка дали пациентите са функционално повлияни от симптоматиката си, свързана с AF. Симптомите, свързани с AF, са най-често лесна умора/уморемост и недостиг на въздух при усилие или по-рядко палпитации и гърдна болка.<sup>42,194,200–202</sup>

ла на EHRA трябва да се използва за ръководене на съобразено със симптоматиката вземане на решение за лечение и за надлъжно профилиране на пациентите.

**Препоръки за използване на модифицираната скала на симптоматиката на European Heart Rhythm Association**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт. <sup>c</sup>
За количествена оценка на свързаната с AF симптоматика в клиничната практика и научните проучвания се препоръчва използване на модифицираната скала на EHRA	I	C	192, 199

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

AF = предсърдно мъждене; EHRA = European Heart Rhythm Association.

## 7. Откриване и овладяване на рисковите фактори и придружаващите сърдечно-съдови болести

Много сърдечно-съдови болести и придружаващи състояния повишават риска от развитие на AF (Таблица 8), рекурентно AF и свързани с AF усложнения. Идентификацията на такива състояния, превенцията и лечението им е основно средство за превенция на AF и болестното обременяване с него. Познаването на тези фактори и тяхното овладяване е следователно важно за оптималния подход при пациенти с AF.<sup>203,204</sup>

### 7.1. Сърдечна недостатъчност

Сърдечна недостатъчност и AF съществуват едновременно при много пациенти.<sup>215–217</sup> Те са свързани със сходни рискови фактори и имат обща патофизиология.<sup>218</sup> Сърдечната недостатъчност и AF могат да се причинят и обострят една друга по механизми, като структурно сърдечно ремоделиране, активиране на невро-хормонални механизми и честотно-зависимо нарушение на левокамерната (LV) функция. Пациенти с AF и придружаваща сърдечна недостатъчност със запазена левокамерна изтласкваща фракция [LV изтласкваща фракция (LVEF) ≥50%] и намалена изтласкваща фракция (LVEF <40%),<sup>219,220</sup> са с по-лоша прогноза, включително повишена смъртност.<sup>16,221</sup> Скоростните препоръки на ESC по сърдечна недостатъчност<sup>222</sup> въвеждат и нова категория сърдечна недостатъчност с междинна (mid-range) изтласкваща фракция (HFmrEF; LVEF 40–49%), макар че данните за пациенти с AF от тази група са ограничени. Целите на мерките, прилагани при всички пациенти с AF и придружаваща сърдечна недостатъчност, независимо от LVEF, са превенция на неблагоприятен изход и поддържане на добро качество на живота.<sup>223</sup> Общият подход по отношение на поведението при AF не се различава между пациентите със сърдечна недостатъчност и останалите пациенти, но е необходимо да бъдат изложени няколко съображения. За отбелязване е,

че единствената терапия с доказана прогностична стойност при такива пациенти, е антикоагулацията и при всички пациенти с риск от инсулт трябва да бъдат предписана подходяща ОАС (вижте Глава 9).

**Таблица 8: Сърдечно-съдови и други състояния свързани по независим начин с предсърдно мъждене**

Характеристика/коморбидност	Връзка с AF
Генетична предиспозиция (на базата на много общи генни варианти свързани с AF) <sup>64</sup>	Диапазон на HR 0.4–3.2
По-голяма възраст <sup>19</sup>	HR: 50–59 години 1.00 (референтна стойност) 60–69 години 4.98 (95% CI 3.49–7.10) 70–79 години 7.35 (95% CI 5.28–10.2) 80–89 години 9.33 (95% CI 6.68–13.0)
Хипертония (лекувана) vs. норма <sup>19</sup>	HR 1.32 (95% CI 1.08–1.60)
Сърдечна недостатъчност vs. норма <sup>19</sup>	HR 1.43 (95% CI 0.85–2.40)
Клапна сърдечна болест vs. норма <sup>205</sup>	RR 2.42 (95% CI 1.62–3.60)
Миокарден инфаркт vs. норма <sup>19</sup>	HR 1.46 (95% CI 1.07–1.98)
Тиреоидна функция <sup>206, 207</sup>	(референция: еутиреоидно състояние) Хипотиреоидизъм HR 1.23 (95% CI 0.77–1.97) Субклиничен хипертиреоидизъм RR 1.31 (95% CI 1.19–1.44) Манифестен хипертиреоидизъм RR 1.42 (95% CI 1.22–1.63)
Затлъстяване <sup>19, 208</sup>	HR: Не (BMI <25 kg/m <sup>2</sup> ) 1.00 (референтна стойност) Наднормено тегло (BMI 25–30 kg/m <sup>2</sup> ) 1.13 (95% CI 0.87–1.46) Затлъстяване (BMI ≥31 kg/m <sup>2</sup> ) 1.37 (95% CI 1.05–1.78)
Захарен диабет vs. норма <sup>19</sup>	HR 1.25 (95% CI 0.98–1.60)
Хронична обструктивна белодробна болест <sup>209</sup>	RR: FEV1 ≥80% 1.00 (референтна стойност) FEV1 60–80% 1.28 (95% CI 0.79–2.06) FEV1 <60% 2.53 (95% CI 1.45–4.42)
Обструктивна сънна апнея vs. норма <sup>210</sup>	HR 2.18 (95% CI 1.34–3.54)
Хронична бъбречна болест <sup>211</sup>	OR: Няма 1.00 (референтна стойност) Стадий 1 или 2 2.67 (95% CI 2.04–3.48) Стадий 3 1.68 (95% CI 1.26–2.24) Стадий 4 или 5 3.52 (95% CI 1.73–7.15)
Тютюнопушене <sup>212</sup>	HR: Никога 1.00 (референтна стойност) Бивш пушач 1.32 (95% CI 1.10–1.57) Настоящ пушач 2.05 (95% CI 1.71–2.47)
Алкохолна консумация <sup>213</sup>	RR: Никога 1.00 (референтна стойност) 1–6 пъти/седмица 1.01 (95% CI 0.94–1.09) 7–14 пъти/седмица 1.07 (95% CI 0.98–1.17) 15–21 пъти/седмица 1.14 (95% CI 1.01–1.28) >21 пъти/седмица 1.39 (95% CI 1.22–1.58)
Обичайни енергични упражнения <sup>214</sup>	RR: Неизвършващи 1.00 (референтна стойност) <1 ден/седмица 0.90 (95% CI 0.68–1.20) 1–2 дни/седмица 1.09 (95% CI 0.95–1.26) 3–4 дни/седмица 1.04 (95% CI 0.91–1.19) 5–7 дни/седмица 1.20 (95% CI 1.02–1.41)

AF = предсърдно мъждене; BMI = индекс на телесната маса;

CI = доверителен интервал;

FEV1 = форсиран експираторен обем за 1 секунда; HR = hazard ratio;

OR = odds ratio; RR = risk ratio.

### 7.1.1. Пациенти с предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност при намалена изтласкваща фракция

В допълнение към ОАС, при пациентите със сърдечна недостатъчност и намалена изтласкваща фракция (HFrEF) трябва да се приложи стандартна терапия за сърдечна недостатъчност, подробно описана в Препоръките на ESC.<sup>222</sup> Тя включва ангиотензин-конвертиращ ензим (ACE) инхибитори или ангиотензин-рецепторни блокери (ARBs), минералкортикоидни антагонисти, дефибрилатори, сърдечна ресинхронизираща терапия<sup>218</sup> и комбинирана ангиотензин-рецепторна неприлизинова инхибиция (ARNI) при пациенти, понасящи ACE инхибитори или ARBs с продължаваща симптоматика.<sup>224</sup>

Честотният контрол при AF се обсъжда подробно в Глава 10. Накратко, само бета-блокери и дигоксин са подходящи при HFrEF, поради негативния инотропен потенциал на верапамил и дилтиазем. Бета-блокери обикновено са средство на първи избор при пациенти с клинично стабилна HFrEF, въпреки че мета-анализ използва индивидуални данни на пациенти от рандомизирани контролирани изпитвания (RCTs) установява липса на намаляване на смъртността с бета-блокери спрямо плацебо при лица с AF изходно (HR 0.97, 95% CI 0.83–1.14).<sup>23</sup> Дигоксин се предписва често в клиничната практика, но не са проведени преходни сравнителни RCTs при пациенти с AF. В мета-анализ на наблюдателни проучвания дигоксин показва неутрален

ефект върху смъртността при пациенти с AF и съпътстваща сърдечна недостатъчност (уеднаквени наблюдателни данни: HR 0.90, 95% CI 0.70–1.16; уеднаквени за предразположение наблюдателни проучвания: RR 1.08, 95% CI 0.93–1.26).<sup>225</sup> Поради това, началната и комбинираната терапия за контрол на честотата при AF и HFrEF трябва да отчита индивидуалните характеристики на пациентите и симптомите им; започването на бета-блокери трябва да бъде отложено при пациенти с остра декомпенсирана сърдечна недостатъчност, а дигоксин може да кумулира и да провокира нежелани реакции при пациенти с бъбречна дисфункция (вижте глава 10).

Пациенти с AF и HFrEF, които имат тежка симптоматика, могат да се нуждаят от терапия за контрол на ритъма, освен от терапия за честотен контрол. При пациенти, развиващи HFrEF в резултат на бързо AF (тахикардиомиопатия), се предпочита стратегия за контрол на ритъма въз основа на няколко относително малки кохорти от пациенти и изпитвания докладващи подобрена LV функция след възстановяване на синусов ритъм.<sup>185,226–228</sup> Диагнозата тахикардиомиопатия може да бъде трудна и понякога изисква възстановяване на синусовия ритъм.<sup>229</sup> Катетърната аблация може да бъде полезен метод за възстановяване на LV функция и качеството на живота при пациенти с AF и HFrEF,<sup>185,226–228</sup> но има нужда от допълнителни данни. Във *Фигура 4* е обобщен подходът при пациенти с AF и сърдечна недостатъчност.

#### Поведение при остро представящи се пациенти с AF и сърдечна недостатъчност

Остро лечение      Хронично лечение

Кардиоверсия при нестабилно състояние

Антикоагулация в зависимост от риска от инсулт

Нормализиране на водния баланс с диуретици с цел подобряване на симптоматиката

Контрол на честотата: Начална цел <110 bpm; по-стриктна при персистираща симптоматика на HF/AF

Инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система<sup>a</sup>

Ранно обсъждане на ритъмен контрол

Съвременни терапии за HF, включително устройства<sup>a</sup>

Лекуване на друга сърдечно-съдова болест, особено исхемия и хипертония

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; AF = предсърдно мъждене; ARB = ангиотензин рецепторен блокери; ARNI = ангиотензин рецепторна неприлизинова инхибиция; bpm = удара в минута; HF = сърдечна недостатъчност.

<sup>a</sup>При пациенти със сърдечна недостатъчност и намалена изтласкваща фракция. Да се има предвид и комбинирана ARNI при пациенти с продължаваща симптоматика, способни да толерират ACE инхибитор или ARB.

**Фигура 4:** Начално поведение при пациенти представящи се с остро предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност. (По Kotecha и Piccini.<sup>128</sup>)

### 7.1.2. Пациенти с предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност при запазена изтласкваща фракция

Диагнозата сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция (HFpEF) при пациенти с AF е проблематична, поради трудността да бъдат разграничени симптомите, които се дължат на HF от тези дължащи се на AF. Въпреки че диагностично разграничаване може да се постигне след кардиоверсия и нова клинична преценка, показанията за нея трябва да са подчинени на целта симптомно подобрене, тъй като понастоящем липсва специфична терапия, която подобрява прогнозата при HFpEF. Ехокардиографията може да подпомогне откриването на HFpEF при пациенти със симптомно AF чрез предоставяне на данни за съответна структурна сърдечна болест [напр. LV хипертрофия (LVH)] и/или измервания за диастолна дисфункция. Редуцираната ранно-диастолна миокардна скорост е' при тъканния Доплер е израз на нарушена LV релаксация, докато отношението E/e' корелира с инвазивно измерените налягания на LV пълнене.<sup>230-234</sup> Нивата на натриуретичните пептиди са част от диагностичната оценка при HFpEF,<sup>222</sup> въпреки че нивата на натриуретичните пептиди са повишени при пациенти с AF и оптималната диагностична граница е все още неизвестна.<sup>235</sup> Лечението при пациенти с AF и съпътстваща HFpEF трябва да се фокусира върху контрола на обемния баланс и придружаващи състояния, като хипертония и миокардна исхемия.

### 7.1.3. Пациенти с предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност при междинна изтласкваща фракция

HFmrEF е наскоро дефинирано състояние, описващо пациенти със симптоми и признаци на сърдечна недостатъчност, LVEF 40–49%, повишени нива на натриуретичните пептиди и един от следните елементи: LV хипертрофия, левопредсърдна (LA) дилатация или данни за диастолна дисфункция.<sup>222</sup> Диагнозата обаче е по-трудна при пациенти с AF, тъй като при AF натриуретичните пептиди са повишени, а LA дилатацията е честа, независимо дали има съпътстваща сърдечна недостатъчност. LVEF също варира и е трудна за оценка при пациенти с AF, поради индуцирана от AF редукция на LV функция и варираща дължина на сърдечния цикъл. **Необходими са допълнителни проучвания** на тази група, преди да бъдат изработени специални препоръки за лечение при пациенти с AF и HFmrEF.

### 7.1.4. Превенция на предсърдното мъждене при сърдечна недостатъчност

Ретроспективни анализи на големи рандомизирани изпитвания съобщават за по-ниска честота на новонастъпило AF при пациенти лекувани с ACE инхибитори/ARBs в сравнение с плацебо.<sup>236-238</sup> Намалената честота на AF с ACE инхибитори/ARBs не е толкова отчетлива при HFpEF<sup>239</sup> и се губи при пациенти без сърдечна недостатъчност.<sup>240-242</sup> Неприлизиновата инхибиция изглежда няма принос за такъв ефект.<sup>224</sup> Бета-блокерна терапия е свързана с 33% редукция на статистически коригираната вероятност за пристъпно AF при пациенти с HFpEF лекувани предварително с ACE inhibitors/ARBs, което подсилва значението на терапията с бета-блокери при пациенти с HFpEF в синусов ритъм.<sup>23</sup> Еплеренон, минералкортикоид-рецепторен антагонист, също намалява риска от новонастъпващо AF при пациенти с LVEF ≤35% в

клас II по NYHA (New York Heart Association), ако се добави към ACE инхибитори/ARBs и бета-блокери.<sup>243</sup>

## 7.2. Хипертония

Хипертонията е рисков фактор за инсулт при AF; неконтролираното високо кръвно налягане увеличава риска от инсулт и хеморагични прояви и може да доведе до рекурентно AF. Следователно, добрият контрол на кръвното налягане трябва да бъде интегрална част от поведението при пациенти с AF.<sup>247</sup> Инхибицията на ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да предотврати структурно ремоделиране и рекурентно AF.<sup>236,244</sup> Скорешен анализ на база данни от датската система на здравеопазване с дългосрочно проследяване на ефекта от различни антихипертензивни средства върху настъпването на манифестно AF подсказва благоприятен ефект на ACE инхибиторите или ARBs.<sup>245</sup> Вторични анализи на употребата на ACE инхибитори или ARBs при пациенти със сърдечна недостатъчност или LVH показват по-ниска честота на новонастъпилото AF.<sup>238,246</sup> При пациенти с установено AF, но без LV дисфункция или сърдечна недостатъчност, ARBs не предотвратяват рецидивизиращо AF в по-голяма степен от плацебо.<sup>240,241</sup> ACE инхибиторите или ARBs могат да намалят рекурентното AF след кардиоверсия, ако се приложат едновременно с антиаритмична терапия в сравнение със самостоятелната употреба на антиаритмични лекарства.<sup>248,249</sup> Мета-анализи предизвикани от тези проучвания подсказват по-нисък риск от рекурентно AF,<sup>236-238,250</sup> но най-малко едно контролирано изпитване не успява да демонстрира полза.<sup>240,251</sup>

## 7.3. Клапна сърдечна болест

Клапната сърдечна болест е независимо свързана с поява на AF.<sup>252</sup> Приблизително 30% от пациентите с AF имат някаква форма на клапна сърдечна болест, която често се установява само с ехокардиограма.<sup>201,253-255</sup> AF влошава прогнозата при пациенти с тежка клапна сърдечна болест,<sup>256</sup> включително тези подлежащи на хирургия или транскатетърна интервенция за аортна или митрална клапна болест.<sup>257-262</sup> Клапната сърдечна болест може да бъде свързана с повишен

### Препоръки при пациенти с клапна сърдечна болест и предсърдно мъждене

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
Ранна митрална клапна хирургия трябва да се има предвид при тежка митрална регургитация, запазена LV функция и нововъзникнало AF, дори и при липса на симптоматика, особено когато е възможна пластична клапна корекция.	IIa	C	276
Митрална валвулотомия трябва да се има предвид при безсимптомни пациенти с тежка митрална стеноза и подходяща клапна анатомия, които са с нововъзникнало AF.	IIa	C	

AF = предсърдно мъждене; LV= левокамерна.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

тромбо-емболичен риск, който вероятно също допринася за риск от инсулт при пациенти с AF.<sup>263</sup> Подобно на сърдечната недостатъчност, клапната болест и AF взаимодействат помежду си и се поддържат една-друга посредством обемно и тензионно натоварване, тахикардиомиопатия и невро-хормонални фактори.<sup>264–270</sup> Когато клапната болест е тежка, AF може да се разглежда като маркер за прогресираща болест, като по този начин подкрепя клапна корекция или протезиране.<sup>271</sup>

По традиция, пациентите с AF се делят на пациенти с „клапно“ и „неклапно“ AF.<sup>272</sup> Въпреки че са използвани леко различаващи се дефиниции, клапното AF се отнася главно за пациенти с AF, които имат ревматична клапна болест (предимно митрална стеноза) или механични клапни протези. Въсъщност, докато AF предполага повишен риск от тромбо-емболизъм при пациенти със стеноза на митралната клапа,<sup>263,273,274</sup> няма ясни доказателства, че другите клапни болести, включително митрална регургитация или аортна клапна болест, трябва да се имат предвид при избора на антикоагулант или за действителна оценка на риска от инсулт при AF.<sup>275</sup> По тази причина ние решихме да заменим историческия термин „неклапно“ AF с упоменаване на специфичните подлежащи състояния.

## 7.4. Захарен диабет

Диабетът и AF често съществуват едновременно, поради връзките си с други рискови фактори.<sup>277–283</sup> Диабетът е рисков фактор за инсулт и други усложнения при AF.<sup>284</sup> При пациенти с AF по-продължителното съществуване на диабет изглежда води до по-висок риск от тромбо-емболизъм, макар и без по-голям риск от свързани с ОАС хеморагии.<sup>285</sup> За жалост, интензивният гликемичен контрол не променя честотата на новонастъпващото AF,<sup>284</sup> но лечението с метформин изглежда свързано с понижен дългосрочен риск от AF при диабетици,<sup>286</sup> а може би е свързано даже и с по-нисък дългосрочен риск от инсулт.<sup>13</sup> Диабетната ретинопатия, мярка за тежестта на болестта, не увеличава риска от очна хеморагия при антикоагулирани пациенти.<sup>287</sup>

## 7.5. Затлъстяване и загуба на телесно тегло

### 7.5.1. Затлъстяването като рисов фактор

Затлъстяването увеличава риска от AF (Таблица 8)<sup>288–291</sup> при прогресивно нарастване в зависимост от индекса на телесната маса (BMI).<sup>288,290–292</sup> Пациентите със затлъстяване могат да имат по-голяма LV диастолна дисфункция, повишена симпатикова активност и възпаление, както и по-голяма мастна инфилтрация на предсърдията.<sup>293–295</sup> Затлъстяването може да бъде рисков фактор и за тромбо-емболизъм и смърт при пациенти с AF.<sup>292</sup>

### 7.5.2. Редукция на телесното тегло при обезни пациенти с предсърдно мъждене

Интензивната редукция на телесното тегло, в допълнение към овладяването на други сърдечно-съдови рискови фактори (в рамките на постигната загуба на тегло от 10–15 kg), е довела до по-ниска честота на рецидивите на AF и по-лека симптоматика при подход, който се базира на общи мерки при пациенти със затлъстяване и AF.<sup>203,204,296</sup> Подобрената кардио-респираторна кондиция може допълнително да намали обременяването с AF.<sup>297</sup> Въпреки че данните от тези проучвания се

нуждаят от препотвърждаване, те подчертават позитивните ефекти от редукцията на теглото при обезни пациенти с AF.

### 7.5.3. Катетърна аблация при обезни пациенти

Затлъстяването може да увеличи честотата на рецидивите на AF след катетърна аблация,<sup>298–301</sup> като обструктивната сънна апнея е основен потенциален фактор. Затлъстяването се свързва и с по-висока доза облъчване и честота на усложнения по време на аблацията на AF.<sup>302,303</sup> Изглежда, че симптомното подобрение след катетърна аблация на AF при обезни пациенти е сравнимо с подобрението при пациенти с нормално телесно тегло.<sup>298</sup> Предвид потенциала за намаляване на епизодите на AF чрез редукция на теглото (вижте глава 7.5.2.), AF аблация трябва да бъде предложена на пациенти със затлъстяване едновременно с промени в начина на живот, водещи до намаляване на телесното тегло.

## 7.6. Хронична обструктивна белодробна болест, сънна апнея и други респираторни болести

### Препоръки при обезни пациенти с предсърдно мъждене

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
При обезни пациенти с AF трябва да се има предвид редукция на телесното тегло успоредно с овладяването на други рискови фактори с цел облекчаване на обременяването с AF и симптоматиката.	IIa	B	204, 288, 296

AF = предсърдно мъждене.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

AF се свързва с обструктивната сънна апнея.<sup>304,305</sup> Много патофизиологични механизми могат да допринесат за AF при обструктивна сънна апнея, включително автономна дисфункция, хипоксия, хиперкапния и възпаление.<sup>96,304–307</sup> Обструктивната сънна апнея засилва промените в интра-ракалното налягане, което само по себе си и чрез активиране на вагуса може да провокира скъсяване на предсърдния акционен потенциал и да индуцира AF. Намаляването на рисковите фактори и непрекъснатото позитивно вентилаторно налягане в дихателните пътища може да намали рецидивите на AF.<sup>308–312</sup> Разумно е да се има предвид скрининг за обструктивна сънна апнея при пациенти с AF и съответни рискови фактори. Лечението на обструктивната сънна апнея трябва да бъде оптимизирано с цел подобряване на резултатите от лечението на AF при подходящите пациенти. При пациенти със HFrEF с преобладаваща централна сънна апнея (25% от които имат придружаващо AF) не трябва да се използва серво-контролирана терапия за подпомагане на дишането.<sup>313</sup>

Пациентите с хронична обструктивна белодробна болест често страдат от предсърдни тахикардии, които трябва да бъдат разграничени от AF с ECG. Средствата използвани за облекчаване на бронхоспазма, особено теофилините и

бета-адренергичните агонисти, могат да предизвикат AF и да направят труден контрола на честотния камерен отговор. Не-селективни бета-блокери, соталол, пропafenон и

### Препоръки при пациенти с предсърдно мъждене и респираторни болести

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
Корекция на хипоксемията и ацидозата трябва да се има предвид като начално поведение при пациенти, които развиват AF по време на остро белодробно заболяване или екзацербация на хронична белодробна болест.	IIa	C	
Търсене на клинични признаци на обструктивна сънна апнея трябва да се има предвид при всички пациенти с AF.	IIa	B	304, 305, 314, 315
Лечението на обструктивната сънна апнея трябва да се оптимизира с цел редукция на рецидивите на AF и подобряване на резултатите от лечението на AF.	IIa	B	307–311

AF = предсърдно мъждене.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

аденозин трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със значим бронхоспазм, но могат да бъдат безопасни използвани при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест. **Бета-1-селективните блокери** (напр. бипролол, метопролол и небиволол), **дилтиазем и верапамил често се толерират и са ефективни** (вижте глава 10).

## 7.7. Хронична бъбречна болест

AF е налице при 15–20% от пациентите с CKD.<sup>316</sup> Определенията за CKD използвани в повечето изпитвания на AF

### Препоръки при пациенти с предсърдно мъждене и респираторни болести

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
Препоръчва се оценка на бъбречната функция чрез изследване на серумен креатинин или креатининов клирънс при всички пациенти с AF с цел откриване на бъбречна болест и подпомагане на правилното дозиране на терапията за AF.	I	A	316, 318–321
При всички пациенти с AF лекувани с перорална антикоагулация трябва да се има предвид минимум веднъж годишно изследване на бъбречната функция с цел откриване на хронична бъбречна болест.	IIa	B	

AF = предсърдно мъждене.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

са относително стриктни. Въпреки че скорост на креатининовият клирънс (CrCl) <60 mL/min означава CKD, редица изпитвания при пациенти с AF са използвали CrCl <50 mL/min за адаптиране на дозировката на NOAC, като обикновено изчислението е правено по формулата на Cockcroft–Gault. CrCl може да се влоши с времето при пациенти с AF.<sup>317</sup> Лечението с OAC при пациенти с CKD се обсъжда в глава 9.2.4.

## 8. Интегрирано поведение при пациенти с предсърдно мъждене

Повечето пациенти първоначално се обръщат към здравната система през фармацевти, комунални здравни работници или лекари от първичната помощ. Тъй като AF е често безсимптомно („тихо AF“), тези здравни специалисти имат важно значение за правилното откриване на AF и за осигуряване на последователно лечение. Началната оценка трябва да бъде направена в момента на първия контакт със здравната система и е осъществима в повечето медицински звена (с възможности за ECG). Ние смятаме, че **при началната оценка на пациенти представящи се с новодиагностицирано AF трябва да се имат предвид пет вида обстоятелства** (Фигура 5). Те са:

- (1) Хемодинамична нестабилност или тежки ограничаващи симптоми;
- (2) Наличие на провокиращи фактори (напр. тиреотоксикоза, сепсис или постоперативно AF) и подлежащи сърдечно-съдови състояния;
- (3) Риск от инсулт и нужда от антикоагулация;
- (4) Сърдечна честота и нужда от честотен контрол;
- (5) Оценка на симптоматиката и вземане на решение за контрол на ритъма.

Интегрираният структуриран подход към медицинските мерки при AF, който се прилага и в други области на медицината,<sup>322–324</sup> улеснява последователен, съобразен с препоръките, подход към AF при всички пациенти<sup>325</sup> (Фигура 6), с потенциални възможности за подобрене на клиничния изход.<sup>42,326,327</sup> Такива подходи съответстват на предложената от Световната здравна организация Рамка на съвременните медицински грижи при хронични състояния.<sup>328</sup> След началната оценка, с цел пълно преценяване на ефекта от AF върху сърдечно-съдовото здраве обикновено е необходим преглед в звено по AF или поне насочване към кардиолог.<sup>329</sup> **Възможно е да има и причини за ранно или спешно насочване** (Таблица 9). Интегрираната помощ при всички пациенти с новодиагностицирано AF би трябвало да спомогне за преодоляване на недостатъците на съществуващия подход при AF, като недостатъчна употреба на антикоагулация, достъп до терапия за контрол на ритъма и честотата, и непоследователност на подходите за редукция на сърдечно-съдовия риск. Интегрираната помощ при AF налага сътрудничество между лекари от първичната помощ, кардиолози, сърдечни хирурзи, специалисти по AF, специалисти по инсулт, съответни здравни работници и пациенти, обхващащо намеси в начина на живот, лечение на подлежащите сърдечно-съдови болести и специфична за AF терапия (Фигура 7).



AF = предсърдно мъждене; LV = левокамерна.

**Фигура 5:** Остри и хронични подходи при пациенти с предсърдно мъждене, желан сърдечно-съдов изход и ползи за пациента. Адаптирано от доклада на 4-та консенсусна конференция на AFNET/EHRA.<sup>76</sup>



AF = предсърдно мъждене.

<sup>a</sup>На място или чрез институционално сътрудничество.

<sup>b</sup>Резултатите по отношение на безопасността трябва да бъдат събирани в централна база данни, публикувани и мониторирани.

**Фигура 6:** Постигане на оптимален подход при пациенти с предсърдно мъждене.

### 8.1. Доказателства в подкрепа на интегрирана помощ при предсърдно мъждене

Разработени са няколко структурни подхода към медицинската помощ при AF. Има някои доказателства в подкрепа на приложението им, въпреки че са необходими повече изследвания за установяване на най-добрите начини за осъществяване на интегрирана помощ при AF. Интегрираният подход към AF в едно RCT е увеличил използването на доказани мерки и е намалил с приблизително една трета

**Таблица 9:** Клинични признаци налагащи неотложно включване на специализирана служба за предсърдно мъждене<sup>a</sup>

Клинични състояния
Хемодинамична нестабилност
Неконтролируема честота
Симптомна брадикардия, неподатлива на редуцирането на средствата за контрол на честотата
Тежка ангина или влошаваща се левокамерна функция
Транзиторна исхемична атака или инсулт

<sup>a</sup>Антикоагуланти трябва да бъдат започнати рано при подходящи пациенти и по принцип не изискват рутинно участие на специалист.

комбинирания клиничен изход, включващ сърдечно-съдова хоспитализация и сърдечно-съдова смърт, при среден период на проследяване 22 месеца (14.3% vs. 20.8%, HR 0.65; 95% CI 0.45–0.93; P = 0.017) в сравнение с обичайните мерки в голям третичен център.<sup>330</sup> Интегрираното поведение при AF се оказва икономически ефективно в това проучване.<sup>331</sup> Едно австралийско RCT показва обаче само граничен ефект върху неплановите хоспитализации и смъртта при прилагане на интегриран подход към AF, ограничен до периода на начални грижи, с което вероятно подчертава нуждата от цялостна интеграция на мерките при AF.<sup>332</sup> Две наблюдателни проучвания на интегрираната помощ при AF установяват по-малко хоспитализации,<sup>333,334</sup> едно проучване показва по-малко случаи на инсулт,<sup>333</sup> а допълнително нерандомизирано проучване разкрива тенденция към по-ниска честота на комбинирания клиничен изход, включващ смърт, сърдечно-съдова хоспитализация и свързани с AF посещения на бърза помощ.<sup>335</sup> Нужни са повече изследвания, а за интегрирана помощ при AF най-вероятно е необходим различен дизайн в различни системи на здравеопазване.

Интегриран подход при AF			
Роля на пациента	Мултидисциплинарни тимове	Инструменти	Достъп до всички терапевтични възможности при AF
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Централна роля в медицинския процес</li> <li>• Обучение на пациента</li> <li>• Окуражаване и даване на възможност за самопомощ</li> <li>• Съвети и обучение за овладяване на начина на живот и рисковите фактори</li> <li>• Участие във вземането на решение</li> </ul> <p><b>Информиран, включен, упълномощен пациент</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лекари (общопрактикуващи лекари, специалисти по AF – кардиолози и невролози, хирурзи) и други здравни специалисти работещи в модел на колаборативна практика</li> <li>• Ефикасна комбинация от комуникативни способности, образование и опит</li> </ul> <p><b>Работещи съвместно в мултидисциплинарен хроничен тим за грижи при хронично AF</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Информация за AF</li> <li>• Помощ за вземане на решение</li> <li>• Чеклиста и средства за комуникация</li> <li>• Предназначени за здравни специалисти и пациенти</li> <li>• Мониторирание на придържането към терапията и нейната ефективност</li> </ul> <p><b>Система за навигация за подпомагане на вземането на решение в терапевтичния тим</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Структурирана подкрепа за промени в начина на живот</li> <li>• Антикоагулация</li> <li>• Честотен контрол</li> <li>• Антиаритмични лекарства</li> <li>• Катетърни и хирургични интервенции</li> <li>• (аблация, оклудер на LAA, хирургия за AF и т.н.)</li> </ul> <p><b>Комплексни решения за поведение подкрепени от сърдечен тим по AF.</b></p>

AF = предсърдно мъждене; LAA = ухо на лявото предсърдие.

**Фигура 7:** Основи на интегрираната грижа при пациенти с предсърдно мъждене.

## 8.2. Компоненти на интегрирания подход при предсърдно мъждене

### 8.2.1. Участие на пациента

Пациентите трябва да имат централна роля в процеса на оказване на помощ. Тъй като лечението на AF изисква пациентите да променят начина си на живот и да се придържат към хронична терапия, понякога без незабавно видима полза, те трябва да разберат отговорностите си в процеса на оказване на помощ. Лекарите и здравните специалисти отговарят за осигуряването на достъп до доказана терапия, но придържането към терапията е в крайна сметка задължение на информирани и независими пациенти, най-добре описано като „споделена отговорност“.<sup>336</sup> Следователно, обучението на пациентите, а често и на техните партньори и роднини, е задължително с цел насърчаване на самостоятелното поведение и даване на възможност на пациентите да участват в споделено вземане на решение,<sup>326,328</sup> както и за подпомагане да бъдат разбрани болестта и предложеното лечение.<sup>337</sup>

### 8.2.2. Мултидисциплинарни тимове по предсърдно мъждене

Възлагането на задачи от специалистите на общопрактикуващите лекари и от лекарите на съответните здравни работници е основна концепция на интегрираните модели на помощ. Мултидисциплинарният екипен подход към AF включва ефикасна комбинация от междуличностни и комуникационни умения, обучение и експертиза в овладяване на AF, както и използване на специфични технологии. Този подход подчертава значението на преформулирането на ежедневната практика по начин, който насърчава неспециалистите и съответните служители да играят важна роля в обучението на пациентите и координиране на грижите, докато за специалиста остава медицинската отговорност. Съставът на тима по AF се определя от културни и регионални различия.

### 8.2.3. Роля на неспециалистите

Някои здравни професионалисти неспециалисти, като лекарите от първичната помощ, имат обширна експертиза по превенция на инсульта и първоначално лечение на пациенти с AF. Други могат да имат нужда от обучение за придобиване на такива знания. Други компоненти на поведението при AF (напр. оценка на придружаващите сърдечно-съдови състояния, антиаритмична лекарствена терапия или интервенционно лечение) често налагат участие на специалист. Интегрираните структури за помощ при AF трябва да подкрепят започване на лечението по възможност от неспециалисти и осигуряване на лесен достъп до специални знания за оптимизиране на грижите при AF.

### Препоръки за интегриран подход към грижите

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
Интегриран подход със структурна организация на грижите и проследяването трябва да се има предвид при всички пациенти с AF с цел подобряване на придържането към препоръките и намаляване на хоспитализациите и смъртността.	IIa	B	330–332
Отреждане на централна роля на пациента при вземането на решение трябва да се има предвид с цел съобразяване на подходите с предпочитанията на пациента и подобряване на придържането към дългосрочна терапия.	IIa	C	330, 332, 334

AF = предсърдно мъждене.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

### 8.2.4. Използване на технология в помощ на грижите при предсърдно мъждене

Технологията, като софтуер подпомагащ вземането на решение, дава потенциална възможност за подобряване на оказване на базираща се на доказателства помощ и подобрява клиничния изход, когато се използва за даване на по-компетентни съвети.<sup>338</sup> Електронните средства могат да осигурят тясна комуникация в рамките на тима по AF. Предвид възгледа подкрепящ по-широкото използване на такава технология, работната група предоставя, под формата на свободно достъпни смартфон-приложения, дигитални средства за вземане на решение на здравните специалисти по AF и на пациентите с AF.

## 8.3. Диагностична обработка на пациентите с предсърдно мъждене

AF се открива често при пациенти с други, понякога недиагностицирани, сърдечно-съдови състояния. По тази причина, всички пациенти с AF биха имали полза от комплексна сърдечно-съдова оценка.<sup>339</sup>

### 8.3.1. Препоръчвана оценка при всички пациенти с предсърдно мъждене

При всички пациенти трябва да бъде снета **подробна анамнеза** и всички трябва да бъдат подложени на клинична оценка, която включва пълна **оценка за придружаващи състояния**, определяне на вида на AF, оценка на риска от инсулт и симптомите, свързани с AF, и оценка на свързаните с аритмията усложнения, като тромбоемболизъм или LV дисфункция. Препоръчва се **12-канална ECG** за потвърждаване на suspectна диагноза AF, за определяне на честотата при AF и с цел скрининг за проводни нарушения, исхемия и признаци на структурна сърдечна болест. Началните **кръвни изследвания** трябва да определят **тиреоидната и бъбречната функция**, както и **серумните електролити** и **пълна кръвна картина**. Трансторакална **ехокардиография** се препоръчва при пациенти с AF за насочване на решенията за лечението. Трансторакалната ехокардиография трябва да **се използва за откриване на структурна болест** (напр. клапна болест) и **оценка на LV размери и функция** (сistolна и диастолна), **предсърдните размери и функцията на дясното сърце**.<sup>339,340</sup>

Въпреки че биомаркерите, като натриуретични пептиди, са повишени при пациенти с AF, няма достатъчно данни да се предположи, че биомаркерите в кръвта са независими маркери за AF.<sup>341-343</sup>

### 8.3.2. Допълнителни изследвания при избрани пациенти с предсърдно мъждене

Амбулаторното ECG мониториране при пациенти с AF може да оцени адекватността на честотния контрол, да направи връзка между симптоми и рецидиви на AF и да открие **фокална индукция на пристъпи на пароксизмално AF**. Трансезофагеалната ехокардиография (ТОЕ) е полезна за по-нататъшна **оценка на клапна сърдечна болест** и за изключване на **вътресърдечни тромби**, особено в LAA, с цел ранна кардиоверсия или катетърна аблация.<sup>344</sup> Пациенти със симптоми или признаци на миокардна исхемия трябва да бъдат подложени на **коронарна ангиография** или **стрес-тест в зависимост от ситуацията**. При пациенти с AF се препоръчва **компютърна томография (CT)** или **ядрено-магнитен резонанс (MRI)** на мозъка за откриване на инсулт с цел подпомагане на взе-

мането на решение относно **непосредственото поведение и дългосрочната антикоагулация**. MRI с късно усилване на лявото предсърдие с гадолиний,<sup>345-347</sup> T1-картирането с MRI<sup>347</sup> и интракардиалното ехо<sup>348</sup> могат да помогнат за насочване на лечебните решения при AF, но налагат външно потвърждаване в многоцентрови проучвания.

## 8.4. Структурирано проследяване

Повечето пациенти с AF се нуждаят от редовно проследяване с цел осигуряване на продължително оптимално лечение. Проследяване може да бъде осъществено в първичната помощ от специално обучени сестри, от кардиолози или от специалисти по AF.<sup>325,330</sup> Медицинските грижи и проследяването трябва да се координират от специалист. **Проследяването трябва осигури осъществяването на плана за поведение, продължаващо участие на пациента и при нужда адаптиране на терапията.**

### Препоръки за диагностичен алгоритъм при пациенти с предсърдно мъждене

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
Необходимо е документиране на ECG с цел потвърждаване на диагнозата AF.	I	B	349
Пълна сърдечно-съдова оценка, включително прецизна анамнеза, внимателен клиничен преглед и оценка на придружаващите състояния, се препоръчва при всички пациенти с AF.	I	C	
Трансторакална ехокардиография се препоръчва при всички пациенти с AF с цел ръководене на лечението.	I	C	339
Продължително ECG-мониторинг трябва да се има предвид при избрани пациенти с цел оценка на достатъчността на честотния контрол при симптомни пациенти и с цел установяване на връзка между симптоматиката и епизодите на AF.	IIa	C	

AF = предсърдно мъждене; ECG = електрокардиограма.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

## 8.5. Определяне на целите на поведението при предсърдно мъждене

Подходът към AF обхваща **терапии с прогностично значение** (антикоагулация и лечение на сърдечно-съдови състояния) и **терапии, осигуряващи предимно симптомна полза** (честотен контрол и ритъмен контрол, Таблица 10). Терапиите с прогностични предимства се нуждаят от внимателно обясняване на пациентите, когато ползата от тях не може да бъде усетена пряко. Терапията за контрол на ритъма може да бъде успешна, ако бъде постигнат контрол на симптоматиката, дори и при рецидив на AF. Изясняването на очакваните ползи на всеки пациент в началото на лечението на AF

ще предотврати неоснователни очаквания и има потенциал да оптимизира качеството на живота.

## 9. Терапия за превенция на инсульта при пациенти с предсърдно мъждене

Терапията с ОАС може да предотврати мнозинството от исхемичните инсулти при пациенти с АФ и може да удължи живота им.<sup>38,39,42,194,201,329,350–352</sup> То превъзхожда отсъствието на лечение или лечение с аспирин при пациенти с различни профили на риск от инсулт.<sup>353,354</sup> Нетната клинична полза е почти универсална, с изключение на пациенти с много нисък риск, и по тази причина при повечето пациенти с АФ трябва да се използва ОАС (Фигура 8). Въпреки тези данни, все още се среща често недостатъчно използване или преждевременно спиране на терапията с ОАС. Сред най-честите причини за въздържане от ОАС или спиране са хеморагични инциденти, тежки и незначителни, усещане за „висок риск от кървене“ на фона на антикоагуланти и усилията, необходими за следене и коригиране на дозата при терапия с VKA.<sup>352,355–359</sup> Значителният риск от инсулт без ОАС обаче често надхвърля хеморагичния риск с ОАС, дори и при по-възрастни, при пациенти с психически нарушения или при пациенти с чести падания или изтощение.<sup>360,361</sup> Хеморагичният риск с аспирин не се различава от хеморагичния риск при терапия с VKA<sup>362</sup> или NOAC,<sup>354,363</sup> въпреки че VKA и

NOACs, но не и аспирин, предотвратяват ефективно инсулти при пациенти в АФ.<sup>38,354,362,363</sup>

## 9.1. Предсказване на риска от инсулт и хеморагии

### 9.1.1. Клинични рискови скорове за инсулт и системен емболизъм

Прости, клинично приложими схеми за стратификация на риска от инсулт при пациенти с АФ бяха разработени в края на 1990-те години в малки кохортни проучвания и по-късно бяха прецизирани и потвърдени сред по-големи популации.<sup>364–368</sup> Въвеждането на CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc скор (Таблица 11) опростява началното решение за ОАС при пациенти с АФ. След първото му включване в препоръките на ESC през 2010 г.,<sup>369</sup> той намери широка употреба.<sup>370</sup> Ние препоръчваме изчисляване на риска от инсулт при пациенти с АФ на базата на CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc скор.<sup>368</sup> По принцип, пациенти без клинични рискови фактори за инсулт не се нуждаят от анти тромбозна терапия, докато пациенти с рискови фактори за инсулт (т.е. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc скор 1 или повече за мъжете и 2 или повече за жените) имат най-често полза от ОАС.

Други, по-слабо потвърдени рискови фактори за инсулт включват нестабилно нормализирано отношение (INR) и ниско време в терапевтични граници (TTR) при пациенти лекувани с VKAs; предшестваща хеморагия или анемия; прекомерна употреба на алкохол и други маркери за намалено

Таблица 10: Базиращо се на поставените цели проследяване

Категория	Интервенция	Аспекти на проследяването	Показатели за резултат (примери)
Прогностична	Контрол на коморбидностите (даване на подходящи примери)	Затлъстяване Артериална хипертония Сърдечна недостатъчност Коронарна артериална болест  Диабет Клапна сърдечна болест	Редукция на телесното тегло Контрол на кръвното налягане Терапия и хоспитализации за сърдечна недостатъчност Статинова и анти тромбоцитна терапия; реваascularизация  Гликемичен контрол Клапна корекция или протезиране
Прогностична	Антикоагулация	Показание (рисков профил; избор на подходящ момент, напр. след кардиоверсия) Придържане (NOAC или VKA) и INR (при VKA). Дозирание на NOAC (комедикация; възраст; телесно тегло; бъбречна функция)	Инсулт Хеморагия Смъртност
Главно симптомна Отчасти прогностична	Честотен контрол	Симптоматика Средна сърдечна честота в покой <110 bpm	Модифициран EHRA-скор Състояние на сърдечната недостатъчност LV функция
Актуална симптоматика	Ритъмен контрол	Симптоми vs. странични ефекти Изключване на проаритмия (PR; QRS; QTc-интервал)	Физически капацитет Хоспитализация Усложнения от терапията
Необходими за прилагането на терапията и придържането	Обучение на пациента и способности за самопомощ	Познания (върху болестта; върху лечението; върху целите на взетите мерки) Способности (какво да правя, ако...)	Придържане към терапията Насочена оценка, за предпочитане на базата на системни чеклисти
Необходими за хроничното лечение	Участие на помощника	Кой? (съпруг/а, GP, домашна сестра; фармацевт) Ясно определяне на ролите на участниците Знания и способности	Насочена оценка на изпълнението на задачите (напр. чрез пациентската карта) Изпълнени назначения Регистрация на контролни прегледи

bpm = удара в минута; EHRA= European Heart Rhythm Association; GP = общопрактикуващ лекар; INR = международно нормализирано отношение; LV = левокамерна; NOAC = не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти; VKA= витамин К антагонист.

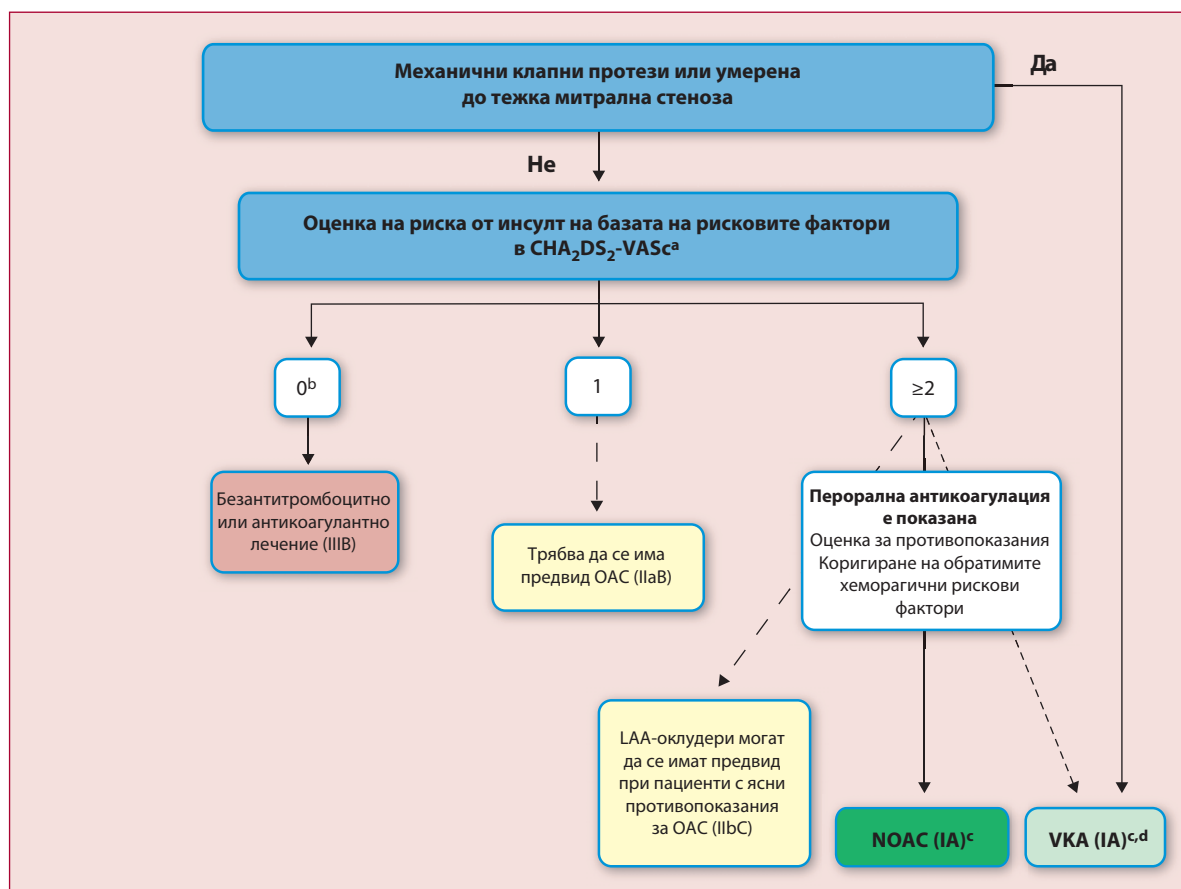
придържане; CKD); повишен високочувствителен тропонин и повишен N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид.

### 9.1.2. Антикоагулация при пациенти с CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc скор 1 при мъже и 2 при жени

В контролираните изпитвания на ОАС при пациенти с AF има голямо количество пациенти с висок риск от инсулт,<sup>38,39,42,194,201,329,351,352</sup> следователно, има солидни доказателства, че пациенти с CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc рисков скор 2 или повече при мъже и 3 или повече при жени имат полза от ОАС. Добре е, че вече разполагаме с нарастваща доказателствена база относно риска от инсулт при пациенти с единичен клиничен рисков фактор (т.е. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc скор 1 при мъже и 2 при жени), въпреки че той почива до голяма степен на наблюдаваните честоти на инсулта при пациенти, които не получават ОАС. При много от тези пациенти антикоагулацията изглежда свързана с клинична полза.<sup>371–375</sup> Честотата на инсулта и тромбо-емболизма варира значително при пациенти с CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc скор 1 или 2, поради разлики в клиничния изход, популациите и антикоагулантния статус (Уеб-таблица 1).<sup>371,376,377,1041</sup> По тази причина възложихме

анализ на риска от инсулт при мъже и жени с един допълнителен инсултен рисков фактор с цел получаване на информация за тези препоръки (Уеб-таблица 1, последен ред). ОАС трябва да се има предвид при мъже с CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc скор 1 и жени със скор 2, като се търси баланс между очакваната редукция на инсулта, хеморагичния риск и предпочитанията на пациента. Важно е, че възрастта (65 или повече години) носи относително висок и непрекъснато нарастващ риск от инсулт, който е придружен и от други потенциални рискови фактори (като сърдечна недостатъчност и пол). Следователно, индивидуализираното претегляне на риска, както и предпочитанията на пациента, трябва да се имат предвид при вземането на решение за антикоагулация при пациенти с един единствен CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc рисков фактор, извън женския пол. Женският пол изглежда не повишава риска от инсулт в отсъствие на други рискови фактори за инсулт (Уеб-таблица 1).<sup>378,379</sup>

Изследването на сърдечен тропонин (високочувствителен тропонин Т или I) и N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид могат да осигурят допълнителна прогностична информация при избрани пациенти с AF.<sup>380–382</sup> Биомаркерни



AF = предсърдно мъждене; LAA = левопредсърдно ухо; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; ОАС = перорална антикоагулация; VKA = витамин К-антагонист.

<sup>a</sup>Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 years (2 точки), Диабет, преживян Инсулт/TIA/емболия (2 точки), Съдова болест, възраст 65–74 години, женски Пол.

<sup>b</sup>Включва жени без други рискови фактори за инсулт.

<sup>c</sup>IIaB при жени само с един допълнителен рисков фактор за инсулт.

<sup>d</sup>IV при пациенти с механични клапни протези или митрална стеноза.

**Фигура 8:** Предотвратяване на инсулт при предсърдно мъждене.

рискови скорове могат в бъдеще да се окажат полезни за добра стратификация на пациентите (напр. тези с наистина нисък риск от инсулт).<sup>75,382</sup>

### Препоръки за предсказване на риск от инсулт и хеморагичен риск

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-скор се препоръчва за предсказване на риска от инсулт при пациенти с AF.	I	A	368, 371, 386
Хеморагични рискови скорове трябва да се имат предвид при пациенти с AF на перорална антикоагулация с цел идентификация на модифицируеми рискови фактори за голяма хеморагия.	IIa	B	384, 386, 387, 389–392
Биомаркери, като високочувствителен тропонин и натриуретичен пептид, могат да бъдат взети предвид за допълнително прецизиране на рисковете от инсулт и хеморагия при пациенти с AF.	IIb	B	380–382, 387, 393

AF = пресърдно мъждене; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност,

Хипертония, Възраст ≥75 (по 2), Диабет, Инсулт или транзиторна исхемична атака или системен емболизъм (по 2), Съдова болест, Възраст 65–74, и Пол (женски).

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

### 9.1.3. Клинични хеморагични рискови скорове

Разработени са няколко хеморагични рискови скорове, главно при пациенти на VKAs. Те включват HAS-BLED [хипертония, абнормна бъбречна/чернодробна функция (по 1 точка за всяка), инсулт, анамнеза за хеморагия или предиспозиция, лабилно INR, по-възрастни (>65 години), едновременна употреба на лекарства, увеличаващи риска от кървене/алкохол (по 1 точка за всяко)], ORBIT (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) и напоследък ABC (възраст, биомаркери, клинична анамнеза) хеморагичен скор, който използва и избрани биомаркери.<sup>383–385</sup> Инсултните и хеморагичните рискови фактори се припокриват (сравнете Таблицы 11 и 12). По-голямата възраст, например, е един от най-важните общи предиктори на исхемичен инсулт и на хеморагии при пациенти с AF.<sup>386,387</sup> По-високият хеморагичен риск по принцип не трябва да води до въздържане от ОАС. По-скоро, хеморагичните рискови фактори трябва да се идентифицират, а коригируемите да бъдат лекувани (вижте глава 8.5). Таблица 12 дава подробно модифицируемите хеморагични рискови фактори.

## 9.2. Превенция на инсулта

### 9.2.1. Витамин К антагонисти

Варфарин и други VKAs бяха първите антикоагуланти използвани при пациенти с AF. Терапията с VKA намалява риска от инсулт с две трети, а смъртността с една четвърт в сравнение с контрола (аспирин или без терапия).<sup>38</sup> VKAs са използвани при много пациенти в целия свят с добър клиничен изход<sup>394–396</sup> и това намира отражение във варфариновото рамо на изпитванията с NOAC (вижте глава 9.2.2.).

Употребата на VKAs се ограничава от тесния терапевтичен диапазон, налагащ често контролиране и корекция на дозата, но VKAs, когато приложението им е довело до достатъчно време в терапевтични граници (TTR), предотвратяват ефективно инсулта при пациенти с AF. Клиничните параметри могат да помогнат за идентификация на пациенти, които най-вероятно ще постигнат приемливо TTR при VKA-терапия.<sup>397</sup> Те са обобщени в SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> скор. Когато се лекуват с VKA, пациенти, показващи добри резултати при този скор, имат средно по-голямо TTR от пациенти с неблагоприятен скор.<sup>398,399</sup> Понастоящем, VKAs са единственото лечение с потвърдена безопасност при пациенти с AF и ревматична митрална клапа болест и/или механична клапа протеза.<sup>400</sup>

### 9.2.2. Не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти

NOACs, включително директният тромбинов инхибитор дабигатран и инхибиторите на фактор Ха аликсабан, едоксабан и ривароксабан, са подходяща алтернатива на VKAs за превенция на инсулта при AF (Таблица 13). Употребата им в клиничната практика нараства бързо.<sup>401</sup> Всички NOACs имат предсказуем ефект (начало и край), без необходимост от редовно мониториране на антикоагулацията. Изпитванията от фаза III са проведени с внимателно подбрани дози NOACs, включително ясни правила за редукция на дозата, които трябва да бъдат спазвани в клиничната практика (Таблица 13).

#### 9.2.2.1. Аликсабан

В изпитването ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thrombo-embolic Events in Atrial Fibrillation),<sup>319</sup> аликсабан 5 mg два пъти дневно е намалил инсулта или системния емболизъм с 21% в сравнение с варфарин, в комбинация с 31% редукция на големите хеморагии и 11% редукция на общата смъртност (всичките статистически сигнификантни). Честотите на хеморагичния инсулт и интракраниалната хеморагия, но не и на исхемичния инсулт, са били по-ниски с аликсабан. Честотата на гастро-интестиналните хеморагии е била сходна в двете лечебни рамена.<sup>402</sup>

Аликсабан е единственият NOAC сравнен с аспирин при пациенти с AF; аликсабан е редуцирал сигнификантно показателя инсулт или системен емболизъм с 55% в сравнение с аспирин при липсваща или само малка разлика в честотата на голямата хеморагия или интракраниалната хеморагия.<sup>354,403</sup>

#### 9.2.2.2. Дабигатран

В проучването RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)<sup>318,404</sup> дабигатран 150 mg два пъти дневно е редуцирал исхемичния инсулт и системния емболизъм с 35% в сравнение с варфарин, без сигнификантна разлика в големите хеморагични събития. Дабигатран 110 mg два пъти дневно е показал немалостойност спрямо варфарин по отношение на превенцията на инсулта и системния емболизъм, при 20% по-малко големи хеморагични събития. И двете дози дабигатран са понижали сигнификантно хеморагичния инсулт и интракраниалната хеморагия. Дабигатран 150 mg два пъти дневно е редуцирал сигнификантно исхемичния инсулт с 24% и съдовата смъртност с 12%, докато гастроинтестиналните хеморагии са нараснали сигнификантно с 50%. И при двете дози дабигатран е наблюдавано несигнификантно числено нарастване на честотата на миокардния инфаркт,<sup>318,404</sup> което не се потвърждава в големи

**Таблица 11:** Клинични рискови фактори за инсулт, транзиторна исхемична атака и системна емболизъм в CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc скор

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc рискови фактори	Точки
<b>Застойна сърдечна недостатъчност</b> Признаци/симптоми на сърдечна недостатъчност или обективни данни за намалена левокамерна изтласкваща фракция	+1
<b>Хипертония</b> Кръвно налягане в покой >140/90 mmHg при минимум две измервания или настоящо антихипертензивно лечение	+1
<b>Възраст 75 или повече години</b>	+2
<b>Захарен диабет</b> Глюкоза на гладно >125 mg/dL (7 mmol/L) или лечение с перорално хипогликемично средство и/или инсулин	+1
<b>Предшестващ инсулт, транзиторна исхемична атака или тромбо-емболизъм</b>	+2
<b>Съдова болест</b> Предшестващ миокарден инфаркт, периферна артериална болест или аортна плака	+1
<b>Възраст 65–74 години</b>	+1
<b>Полова категория (женска)</b>	+1

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥75 (по 2), Диабет, Инсулт (по 2), Съдова болест, Възраст 65–74, и Пол (женски).

следоторизационни анализи.<sup>396</sup> Тези обсервационни данни потвърждават и предимството на дабигатран пред VKA установено в изпитването RE-LY при пациенти лекувани предимно с висока доза дабигатран (150 mg два пъти дневно).<sup>396</sup>

#### 9.2.2.3. Едоксабан

В изпитването ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48)<sup>321</sup> едоксабан 60 mg веднъж дневно и едоксабан 30 mg веднъж дневно (с редукция на дозата при някои пациенти, Таблица 13), са сравнени със съобразена доза варфарин.<sup>405</sup> Едоксабан 60 mg веднъж дневно е показал **немалостойност спрямо варфарин** (Таблица 13). В "on-treatment"-анализ едоксабан 60 mg веднъж дневно е намалил сигнификантно инсулта и системния емболизъм с 21%, а големите хеморагични събития с 20% в сравнение с варфарин, докато едоксабан 30 mg веднъж дневно не е бил по-малостоеен от варфарин за превенция на инсулта и системния емболизъм, но е намалил сигнификантно големите хеморагии с 53%. Сърдечно-съдовата смъртност е била по-ниска при пациенти рандомизирани да получават едоксабан 60 mg веднъж дневно или едоксабан 30 mg веднъж дневно в сравнение с варфарин. **За превенция на инсулта при AF е одобрено само лечението с по-високата доза.**

#### 9.2.2.4. Ривароксабан

В изпитване ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct FactorXa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)<sup>320</sup> пациентите са били рандомизирани да получават ривароксабан 20 mg веднъж дневно или VKA, с коригиране на дозата на 15 mg дневно при лицата с изчислен CrCl 30–49 mL/min по формулата на Cockcroft–Gault (Таблица 13). Ривароксабан не е бил по-малостоеен от варфарин за превенция на

**Таблица 12:** Модифицируеми и немодифицируеми хеморагични рискови фактори при антикоагулирани пациенти на базата на хеморагични рискови скорове

Модифицируеми рискови фактори
Хипертония, особено когато кръвното налягане е >160 mmHg) <sup>a,b,c</sup>
Лабилно INR или времето, през което е в терапевтични граници <60%, при пациенти на витамин К антагонисти
Медикаментозни средства предразполагащи към хеморагии, като антитромбоцитни лекарства и нестероидни противовъзпалителни лекарства <sup>a,d</sup>
Прекомерна употреба на алкохол (≥8 питиета/седмица) <sup>a,b</sup>
Потенциално модифицируеми хеморагични рискови фактори
Анемия <sup>b,c,d</sup>
Нарушена бъбречна функция <sup>a,b,c,d</sup>
Нарушена чернодробна функция <sup>a,b</sup>
Намален тромбоцитен брой или функция <sup>b</sup>
Немодифицируеми рискови фактори
Възрасте (>65 години)а (≥75 години) <sup>b,c,d</sup>
Анамнеза за голяма хеморагия <sup>a,b,c,d</sup>
Предшестващ инсулт <sup>a,b</sup>
Зависима от диализа бъбречна болест или бъбречна трансплантация <sup>a,c</sup>
Циротична чернодробна болест <sup>a</sup>
Злокачествена болест <sup>b</sup>
Генетични фактори <sup>b</sup>
Хеморагични рискови фактори на базата на биомаркери
Високочувствителен тропонин <sup>e</sup>
Фактор 15 на растежната диференциация <sup>e</sup>
Серумен креатинин/изчислен CrCl <sup>e</sup>

ABC = възраст, биомаркери, анамнеза; ATRIA = Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation; CKD = хронична бъбречна болест; CrCl = креатининов клирънс; HAS-BLED = хипертония, абнормна бъбречна/чернодробна функция (по 1 точка), инсулт, анамнеза за хеморагия или предразположение, лабилно INR, по-възрастни (>65 години), едновременна употреба на лекарства/алкохол (по 1 точка); HEMORR2HAGES = чернодробна или бъбречна болест, злоупотреба с етанол, злокачествена болест, по-голяма възраст (>75), намален тромбоцитен брой или функция, риск от повторна хеморагия (предшестваща хеморагия; 2 точки), хипертония (неконтролирана), анемия, генетични фактори (CYP 2C9-полиморфизъм), прекомерен риск от падания (включително невро-психиатрична болест) и инсулт; INR = международно нормализирано отношение; ORBIT = Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation; TTR = време в терапевтични граници; VKA = витамин К антагонист.  
<sup>a</sup>По данни от HAS-BLED скор.<sup>384</sup>

<sup>b</sup>По данни от HEMORR2HAGES скор.<sup>383</sup>

<sup>c</sup>По данни от ATRIA скор.<sup>385</sup>

<sup>d</sup>По данни от ORBIT скор.<sup>388</sup>

<sup>e</sup>По данни от хеморагичен скор ABC.<sup>387</sup>

**инсулта и системния емболизъм** в анализа "intent-to-treat", докато "on-treatment"-анализът тип "per-protocol" е показал статистическо превъзходство с 21% редукция на инсулта или системния емболизъм в сравнение с варфарин. Ривароксабан не е намалил смъртността и честотата на исхемичния инсулт или големите хеморагични събития в сравнение с VKA. С ривароксабан е имало **нарастване на гастроинтестиналните хеморагични събития**, но сигнификантно намале-

**Таблица 13: Сравнителни характеристики на одобрените не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти**

	Дабигатран (RE-LY)			Ривароксабан (ROCKET-AF)		Апиксабан (ARISTOTLE)		Едоксабан (ENGAGE AF-TIMI 48)		
Механизъм	Перорален директен тромбинов инхибитор			Перорален директен инхибитор на фактор Ха		Перорален директен инхибитор на фактор Ха		Перорален директен инхибитор на фактор Ха		
Бионаличност, %	6			66 на гладно, 80–100 с храна		50		62		
Време до пикови нива, часове	3			2–4		3		1–2		
Полуживот, часове	12–17			5–13		9–14		10–14		
Екскреция	80% бъбречна			66% черен дроб, 33% бъбречна		27% бъбречна		50% бъбречна		
Доза	150 mg два пъти дневно или 110 mg два пъти дневно			20 mg веднъж дневно		5 mg два пъти дневно		60 mg веднъж дневно или 30 mg веднъж дневно		
Редукция на дозата при избрани пациенти				Ривароксабан 15 mg веднъж дневно при CrCl 30–49 mL/min		Апиксабан 2.5 mg два пъти дневно при минимум 2 от следните параметри: възраст ≥80 years, телесно тегло ≤60 kg или серумен креатинин ≥1.5 mg/dL (133 μmol/L)		Едоксабан 60 mg редуциран до 30 mg веднъж дневно, а едоксабан 30 mg редуциран до 15 mg веднъж дневно, при някое от следните условия: креатининов клирънс 30–50 mL/min, телесно тегло ≤60 kg, едновременна употреба на верапамил или хинидин, или дронедазон		
Дизайн на проучването	Рандомизирано, открит протокол			Рандомизирано, двойно сляпо		Рандомизирано, двойно сляпо		Рандомизирано, двойно сляпо		
Брой пациенти	18 113			14 264		18 201		21 105		
Период на проследяване, години	2			1.9		1.8		2.8		
Рандомизирани групи	Варфарин в съобразена доза vs. заслепени дози дабигатран (150 mg два пъти дневно, 110 mg два пъти дневно)			Варфарин в съобразена доза vs. ривароксабан 20 mg веднъж дневно		Варфарин в съобразена доза vs. апиксабан 5 mg два пъти дневно		Варфарин в съобразена доза vs. едоксабан (60 mg веднъж дневно, 30 mg веднъж дневно)		
Възраст, години	71.5 ± 8.7 (средна ± SD)			73 (65–78) [медиана (междуквартилен диапазон)]		70 (63–76) [медиана (междуквартилен диапазон)]		72 (64–78) [медиана (междуквартилен диапазон)]		
Мъжки пол, %	63.6			60.3		64.5		61.9		
CHADS2 скор (среден)	2.1			3.5		2.1		2.8		
	Варфарин	Дабигатран 150	Дабигатран 110	Варфарин	Ривароксабан	Варфарин	Апиксабан	Варфарин	Едоксабан 60	Едоксабан 30
	n = 6022	n = 6076	n = 6015	n = 7133	n = 7131	n = 9081	n = 9120	n = 7036	n = 7035	n = 7034
	Честота на събитията, %/год	Честота на събитията, %/год (RR vs. варфарин)	Честота на събитията, %/год (RR vs. варфарин)	Честота на събитията, %/год	Честота на събитията, %/год (HR vs. варфарин)	Честота на събитията, %/год	Честота на събитията, %/год (HR vs. варфарин)	Честота на събитията, %/год	Честота на събитията, %/год (HR vs. варфарин)	Честота на събитията, %/год (HR vs. варфарин)
Инсулт/системен емболизъм	1.72	1.12 (0.65, 0.52–0.81; P за немалостойност и възходство <0.001)	1.54 (0.89, 0.73–1.09; P за немалостойност <0.001)	2.4	2.1 (0.88, 0.75–1.03; P за немалостойност <0.001, P за превъзходство = 0.12)	1.60	1.27 (0.79, 0.66–0.95; P <0.001 за немалостойност, P = 0.01 за превъзходство)	1.80	1.57 (0.87, 0.73–1.04; P <0.001 за немалостойност, P = 0.08 за превъзходство)	2.04 (1.13, 0.96–1.34; P = 0.005 за немалостойност, P = 0.10 за превъзходство)
Исхемичен инсулт	1.22	0.93 (0.76, 0.59–0.97; P = 0.03)	1.34 (1.10, 0.88–1.37; P = 0.42)	1.42	1.34 (0.94; 0.75–1.17; P = 0.581)	1.05	0.97 (0.92, 0.74–1.13; P = 0.42)	1.25	1.25 (1.00, 0.83–1.19; P = 0.97)	1.77 (1.41, 1.19–1.67; P <0.001)
Хеморагичен инсулт	0.38	0.10 (0.26, 0.14–0.49; P <0.001)	0.12 (0.31, 0.17–0.56; P <0.001)	0.44	0.26 (0.59; 0.37–0.93; P = 0.024)	0.47	0.24 (0.51, 0.35–0.75; P <0.001)	0.47	0.26 (0.54, 0.38–0.77; P <0.001)	0.16 (0.33, 0.22–0.50; P <0.001)
Голяма хеморагия	3.61	3.40 (0.94, 0.82–1.08; P = 0.41)	2.92 (0.80, 0.70–0.93; P = 0.003)	3.45	3.60 (1.04; 0.90–2.30; P = 0.58)	3.09	2.13 (0.69, 0.60–0.80; P <0.001)	3.43	2.75 (0.80, 0.71–0.91; P <0.001)	1.61 (0.47, 0.41–0.55; P <0.001)
Интракраниална хеморагия	0.77	0.32 (0.42, 0.29–0.61; P <0.001)	0.23 (0.29, 0.19–0.45; P <0.001)	0.74	0.49 (0.67; 0.47–0.93; P = 0.02)	0.80	0.33 (0.42, 0.30–0.58; P <0.001)	0.85	0.39 (0.47, 0.34–0.63; P <0.001)	0.26 (0.30, 0.21–0.43; P <0.001)
Голяма гастроинтестинална хеморагия	1.09	1.60 (1.48, 1.19–1.86; P <0.001)	1.13 (1.04, 0.82–1.33; P = 0.74)	1.24	2.00 (1.61; 1.30–1.99; P <0.001)	0.86	0.76 (0.89, 0.70–1.15; P = 0.37)	1.23	1.51 (1.23, 1.02–1.50; P = 0.03)	0.82 (0.67, 0.53–0.83; P <0.001)
Миокарден инфаркт	0.64	0.81 (1.27, 0.94–1.71; P = 0.12)	0.82 (1.29, 0.96–1.75; P = 0.09)	1.12	0.91 (0.81; 0.63–1.06; P = 0.12)	0.61	0.53 (0.88, 0.66–1.17; P = 0.37)	0.75	0.70 (0.94, 0.74–1.19; P = 0.60)	0.89 (1.19, 0.95–1.49; P = 0.13)
Смърт по всякаква причина	4.13	3.64 (0.88, 0.77–1.00; P = 0.051)	3.75 (0.91, 0.80–1.03; P = 0.13)	2.21	1.87 (0.85; 0.70–1.02; P = 0.07)	3.94	3.52 (0.89, 0.80–0.99; P = 0.047)	4.35	3.99 (0.92, 0.83–1.01; P = 0.08)	3.80 (0.87, 0.79–0.96; P = 0.006)

ние на хеморагичния инсулт и интракраниалната хеморагия в сравнение с варфарин. Подобна честота на събитията се съобщава в пост-оторизационните анализи, които са част от подхода за контрол на риска след одобряване на дадено лекарство.<sup>406,407</sup>

### 9.2.3. Не-витаминов К антагонистични перорални антикоагуланти или витамин К антагонисти

VKAs, както и NOACs, са ефективни средства за превенция на инсульта при AF. Мета-анализ<sup>39</sup> на базата на високодозови терапевтични групи на основополагащи изследвания на варфарин vs. NOACs включва 42 411 пациенти получили NOAC и 29 272 получили варфарин. В тези дози NOACs е намалил сигнификантно риска от инсулт или системни емболични инциденти с 19% в сравнение с варфарин (RR 0.81; 95% CI 0.73–0.91; P < 0.0001), което се дължи главно на редукция на хеморагичния инсулт (RR 0.49; 95% CI 0.38–0.64; P < 0.0001). Смъртността е с 10% по-ниска при пациенти рандомизирани да получават терапия с NOAC (RR 0.90; 95% CI 0.85 – 0.95; P = 0.0003), а интракраниалната хеморагия е намалена наполовина (RR 0.48; 95% CI 0.39 – 0.59; P < 0.0001), докато гастро-интестиналните хеморагични събития са били по-чести (RR 1.25; 95% CI 1.01 – 1.55; P = 0.04).<sup>39</sup> Редукцията на инсульта с NOACs е постоянна във всички подгрупи подложени на изследване, с предположение за по-голяма релативна редукция на хеморагиите с NOACs в центрове с недобър контрол на INR (P за взаимодействие = 0.022). Заслужава внимание фактът, че значителното понижение на интракраниалната хеморагия с NOACs в сравнение с варфарин изглежда не е свързан с качеството на контрола на INR.<sup>408,409</sup>

### 9.2.4. Перорална антикоагулация при пациенти с предсърдно мъждене и с хронична бъбречна болест

СКД е свързана с инсулт и хеморагия в голяма група данни.<sup>410,411</sup> Антикоагулацията може да се прилага безопасно при пациенти с AF и умерена или умерена до тежка СКД [скорост на гломерулна филтрация (GFR)  $\geq 15$  mL/min]: изпитването SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) III рандомизира 805/1936 пациенти със стадий 3 СКД (изчислена GFR <59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) и съобщава добър клиничен изход с варфарин (INR 2–3).<sup>412</sup> Този резултат се потвърждава от голяма шведска база данни, в която рискът от инсулт е по-нисък при пациенти с СКД и AF лекувани с варфарин (коригиран HR 0.76; 95% CI 0.72–0.80),<sup>413</sup> при леко покачване на честотата на хеморагиите, особено в началото на терапията.<sup>414</sup> В мета-анализ на големите изпитвания с NOAC пациентите с лека или умерена СКД са получили по-малко инсулти, системни емболии или хеморагични инциденти с NOACs, отколкото с варфарин.<sup>415</sup> При пациенти с AF на NOACs бъбречната функция трябва да се контролира редовно с цел корекция на дозировката при приемащи NOACs (Таблица 14) и прецизиране на рисковата оценка.<sup>416</sup>

### 9.2.5. Перорална антикоагулация при пациенти с предсърдно мъждене на диализа

Приблизително един на всеки осем пациенти на диализа страда от AF с честота на настъпване 2.7/100 пациенто-години.<sup>417</sup> AF е свързано с повишена смъртност при пациенти на диализа.<sup>417</sup> Няма рандомизирани изпитвания оценяващи ОАС при хемодиализирани пациенти<sup>418</sup> и контролирани изпитвания на NOACs при пациенти с тежка СКД (CrCl <25–30 mL/min).<sup>318–321</sup> Употребата на варфарин е свързана с неутрален или повишен риск от инсулт в анализ на база данни при пациенти на диализа,<sup>419–421</sup> включително при по-

**Таблица 14:** Съобразяване на дозата на NOACs по оценката в изпитвания фаза III (по Hart et al.<sup>316</sup>)

	Дабигатран (RE-LY) <sup>318, 425</sup>	Ривароксабан (ROCKET-AF) <sup>320,426</sup>	Апиксабан (ARISTOTLE) <sup>319, 427</sup>	Едоксабан (ENGAGE AF-TIMI 48) <sup>321</sup>
Бъбречен клирънс	80%	35%	25%	50%
Брой пациенти	18 113	14 264	18 201	21 105
Доза	150 mg или 110 mg два пъти дневно	20 mg веднъж дневно	5 mg два пъти дневно	60 mg (или 30 mg) веднъж дневно
Критерии за изключване поради СКД	CrCl <30 mL/min	CrCl <30 mL/min	серумен креатинин >2.5 mg/dL or CrCl <25 mL/min	CrCl <30 mL/min
Корекция на дозата при СКД	Не	15 mg веднъж дневно при CrCl 30–49 mL/min	2.5 mg два пъти дневно при серумен креатинин $\geq 1.5$ mg/dL (133 $\mu$ mol/L) плюс възраст $\geq 80$ години или телесно тегло $\leq 60$ kg	30 mg (или 15 mg) веднъж дневно при CrCl <50 mL/min
Процент пациенти с СКД	20% с CrCl 30–49 mL/min	21% с CrCl 30–49 mL/min	15% с CrCl 30–50 mL/dL	19% с CrCl <50 mL/min
Намаляване на инсульта и системния емболизъм	Не се повлиява от СКД	Не се повлиява от СКД	Не се повлиява от СКД	Няма данни
Намаляване на големите хеморагии в сравнение с варфарин	Намалението на големите хеморагии с дабигатран е било по-голямо при пациенти с eGFR >80 mL/min и при двете дози	Големите хеморагии са еднакво чести	Намаление на големите хеморагии с апиксабан	Няма данни

СКД = хронична бъбречна болест; CrCl = креатининов клирънс; GFR = скорост на гломерулна филтрация; NA = няма данни.

**Препоръки за превенция на инсулта при пациенти с предсърдно мъждане**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
Перорална антикоагулантна терапия за превенция на тромбоемболизъм се препоръчва при всички мъже пациенти с AF при CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc скор 2 или повече.	I	A	38, 318–321, 354, 404
Перорална антикоагулантна терапия с цел превенция на тромбоемболизъм се препоръчва при всички жени с AF при CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc скор 3 или повече.	I	A	38, 318–321, 354, 404
Перорална антикоагулантна терапия с цел превенция на тромбоемболизъм трябва да се има предвид при мъже с AF при CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc скор 1, като се отчитат индивидуалните характеристики и предпочитания на пациента.	IIa	B	371, 375–377
Перорална антикоагулантна терапия с цел превенция на тромбоемболизъм трябва да се има предвид при жени с AF при CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc скор 2, като се отчитат индивидуалните характеристики и предпочитания на пациента.	IIa	B	371, 376, 377
Терапия с витамин К антагонист (INR 2.0–3.0 или повече) се препоръчва за превенция на инсулта при пациенти с AF и умерена до тежка митрална стеноза или механични клапни протези.	I	B	274, 435–440
Когато перорална антикоагулация се започва при пациент с AF подходящ за не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант (апикабан, дабигатран, едоксабан или ривароксабан), предпочитаната препоръка е за NOAC пред витамин К антагонист.	I	A	39, 318–321, 404
Когато пациентите се лекуват с витамин К антагонист, трябва да се поддържа колкото е възможно по-висок процент на времето в терапевтични граници (TTR) и то да се следи внимателно.	I	A	395, 432, 441–444
При пациенти с AF провеждащи вече лечение с витамин К антагонист може да се има предвид преминаване към лечение с NOAC, ако, въпреки доброто придържане, TTR не се контролира добре или пациент без противопоказания за NOAC (напр. клапна протеза) го предпочита.	IIb	A	39, 318, 319, 404, 408
Комбинациите от перорални антикоагуланти и тромбоцитни инхибитори повишават хеморагичния риск и трябва да се избягват при пациенти с AF без други показания за тромбоцитна инхибиция.	III (вреда)	B	429, 445
При мъже или жени с AF без допълнителни рискови фактори за инсулт не се препоръчва антикоагулантна или антитромбоцитна терапия с цел превенция на инсулта.	III (вреда)	B	368, 371, 376, 377
Антитромбоцитна монотерапия не се препоръчва за превенция на инсулта при пациенти с AF, независимо от риска от инсулт.	III (вреда)	A	38, 429, 430
NOACs (апикабан, дабигатран, едоксабан или ривароксабан) не се препоръчват при пациенти с механични клапни протези (Ниво на доказателственост В) или умерена до тежка митрална стеноза (Ниво на доказателственост С).	III (вреда)	B C	318–321, 400, 404

AF = предсърдно мъждане; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, Възраст ≥75 (по 2), Диабет, Инсулт (по 2), Съдова болест, Възраст 65–74 и Пол (женски); INR = международно нормализирано отношение; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; OAC = перорална антикоагулация; TTR = време в терапевтични граници; VKA = витамин К антагонист.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

пулационен анализ в Канада (коригиран HR за инсулт 1.14; 95% CI 0.78–1.67, коригиран HR за хеморагия 1.44; 95% CI 1.13–1.85).<sup>422</sup> От друга страна, данни от Дания предполагат полза от OAC при бъбречно-заместваща терапия.<sup>423</sup> По тази причина са необходими контролирани проучвания върху антикоагуланти (VKAs и NOACs) при пациенти с AF на диализа.<sup>424</sup>

**9.2.6. Пациенти с предсърдно мъждане нуждаещи се от бъбречна трансплантация**

Няма рандомизирани изпитвания оценяващи OAC при пациенти след бъбречна трансплантация. Предписването на терапия с NOAC трябва да се ръководи от изчислената GFR на трансплантирания бъбрек. Трябва да се имат предвид потенциални фармакокинетични взаимодействия на OAC с имunosупресивни средства.

**9.2.7. Антитромбоцитна терапия като алтернатива на пероралните антикоагуланти**

Данните в подкрепа на антитромбоцитна монотерапия с цел превенция на инсулта при AF са много ограничени.<sup>38,428–430</sup> Терапията с VKA предотвратява инсулт, системен емболизъм, миокарден инфаркт и съдова смърт в по-голяма степен от антитромбоцитната моно- или двой-

на терапия с аспирин и клопидогрел (годишен риск от 5.6% с аспирин и клопидогрел vs. 3.9% с VKA-терапия).<sup>431</sup> При лекувани с VKA пациенти с висока стойност на TTR се наблюдава дори още по-голяма полза.<sup>432</sup> Антитромбоцитната терапия повишава хеморагичния риск, особено двойната антитромбоцитна терапия (2.0% vs. 1.3% с антитромбоцитна монотерапия; P < 0.001),<sup>433</sup> при честота на хеморагиите подобна на тази при OAC.<sup>354,362,431,434</sup> И така, антитромбоцитна терапия не може да се препоръча с цел превенция на инсулта при пациенти с AF.

**9.3. Оклузия и изключване на левопредсърдното ухо**

**9.3.1. Устройства за оклузия на левопредсърдното ухо**

Интервенционална оклузия на LAA<sup>446–449</sup> и ограничен опит с перкутанно лигиране на LAA се съобщават главно в наблюдационни проучвания и регистри. Само едно устройство (Watchman®) е сравнено с VKA терапия в рандомизирани изпитвания [PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With AF trial), вижте Уеб-таблица 2; и PREVAIL (Prospective Randomized Evaluation

of the Watchman LAA Closure Device In Patients with AF Versus Long Term Warfarin Therapy trial)].<sup>449–451</sup> В този набор от данни, оклузията на LAA не е показала малостойност спрямо лечението с VKA за превенция на инсульта при пациенти с AF с умерен риск от инсулт, с възможно по-ниска честота на хеморагиите при пациентите, продължили проследяването.<sup>452,453</sup> Тези данни се потвърждават в мета-анализ на ниво пациенти на двете изпитвания и свързаните с тях регистри.<sup>453</sup> Оклузията на LAA може да редуцира и риска при пациенти с противопоказания за ОАС.<sup>454,455</sup> Имплантационната процедура може да доведе до сериозни усложнения,<sup>446,456–458</sup> с висока честота на инцидентите, докладвани в анализи на бази осигурителни данни и системни обзори, вероятно идентифициращи известни противоречия в начина на съобщаване.<sup>446,456</sup> Голям скоросен европейски регистър съобщава висока честота на имплантационен успех (98%) при приемлива честота на процедурни усложнения от 4% към 30-ия ден.<sup>459</sup> Повечето пациенти, които биха били исторически считани неподходящи за терапия с ОАС, изглежда имат относително добри резултати при съвременните подходи към ОАС.<sup>396,407,460</sup> Има неотложна нужда от контролирани проучвания с достатъчна статистическа сила с цел получаване на информация относно най-подходящото приложение на тези устройства, включително LAA оклудери при пациенти, които са наистина неподходящи за ОАС, или при пациенти, които са претърпели инсулт на фона на ОАС, рандомизирани сравнения между LAA оклу-

### 9.3.2. Хирургична оклузия или изключване на левопредсърдното ухо

Хирургична оклузия или изключване (ексклузия) на LAA при едномоментна сърдечна хирургия е извършвана в продължение на много десетилетия и с най-различни техники. Много обсервационни проучвания показват приложимостта и безопасността на хирургичната LAA оклузия/ексклузия, но са налице само ограничен брой данни от изпитвания.<sup>461–464</sup> Остатъчният кръвоток в LAA или непълното изключване на LAA могат да увеличат риска от инсулт.<sup>465</sup> В повечето проучвания LAA оклузия/ексклузия е била извършена по време на други видове открита сърдечна хирургия, а напоследък в комбинация с хирургична аблация на AF<sup>463</sup> или като самостоятелна торакоскопска процедура. Едно рандомизирано изпитване, оценяващо ролята на едноетапната хирургия за AF и оклузията на LAA, съобщено през 2015 г., не показва ясна полза от изключване на LAA за превенция на инсульта в подгрупата подложена на хирургия за AF.<sup>466</sup> В момента се провежда голямо рандомизирано изпитване.<sup>467</sup>

## 9.4. Вторична превенция на инсульта

Най-важните рискови фактори за инсулт при пациенти с AF са напреднала възраст и предшестваш кардио-емболичен инсулт или TIA,<sup>382</sup> което подчертава нуждата от ОАС при тези пациенти. Най-голям риск от рекурентен инсулт има в ранната фаза след първи инсулт или TIA.<sup>469,470</sup>

### 9.4.1. Лечение при остър исхемичен инсулт

Системната тромболитика с рекомбинантен тъканен плазминоген активатор (rtPA) е ефективно и одобрено медикаментозно лечение на острия исхемичен инсулт при пациенти представящи се в рамките на 4.5 h от началото на симптоматиката.<sup>471</sup> Системната тромболитика е противопоказана при пациенти на терапевтична ОАС.<sup>472,473</sup> Рекомбинантен тъканен плазминоген активатор може да бъде приложен при пациенти с VKA, ако INR е под 1.7,<sup>474</sup> или при лекувани с дабигатран пациенти с нормално активирано парциално тромбoplastиново време и последен прием на лекарство >48 h преди това (на базата на експертен консенсус).<sup>472</sup> Дали специфичните NOAC-антидоти<sup>475</sup> биха могли да се използват и да се последват от системна тромболитика се нуждае от проучване. Тромбектомия може да се извърши при антикоагулирани пациенти с дистална оклузия на вътрешната каротидна артерия или средната мозъчна артерия в рамките на 6 ч.<sup>476</sup>

### 9.4.2. Започване на антикоагулация след транзитна исхемична атака или исхемичен инсулт

Данните за оптималното използване на антикоагуланти (хепарин, нискомолекулен хепарин, хепариноид, VKA, NOAC) през първите дни след инсулт са оскъдни. Парентералните антикоагуланти изглежда са свързани с несигнификантна редукция на рекурентния исхемичен инсулт, когато се приложат 7–14 дни след острия инсулт [odds ratio (OR) 0.68; 95% CI 0.44–1.06] при сигнификантно нарастване на симптомните интракраниални хеморагии (OR 2.89; 95% CI 1.19–7.01) и сходна честота на смъртните случаи или инвалидността в края на проследяването.<sup>477</sup> Изглежда вероятно, че хеморагичният риск при парентерална антикоагулация надхвърля инсултната превантивна полза през първите дни след голям инсулт, докато пациенти с TIA или малък инсулт може би

#### Препоръки за оклузия или изключване на ухото на лявото предсърдие

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
След хирургична оклузия или изключване на LAA при рискови пациенти с AF се препоръчва продължаване на антикоагулацията с цел превенция на инсульта.	I	B	461, 462
Оклузия на LAA може да се има предвид с цел превенция на инсульта при пациенти с AF и противопоказания за дългосрочно антикоагулантно лечение (напр. такива с предшестваща живото-застрашаваща хеморагия без наличие на обратима причина).	IIb	B	449, 453, 454
Хирургична оклузия или изключване на LAA може да се има предвид за превенция на инсульта при пациенти с AF подложени на сърдечна операция.	IIb	B	463
Хирургична оклузия или изключване на LAA може да се има предвид за превенция на инсульта при пациенти подложени на торакоскопска операция за AF.	IIb	B	468

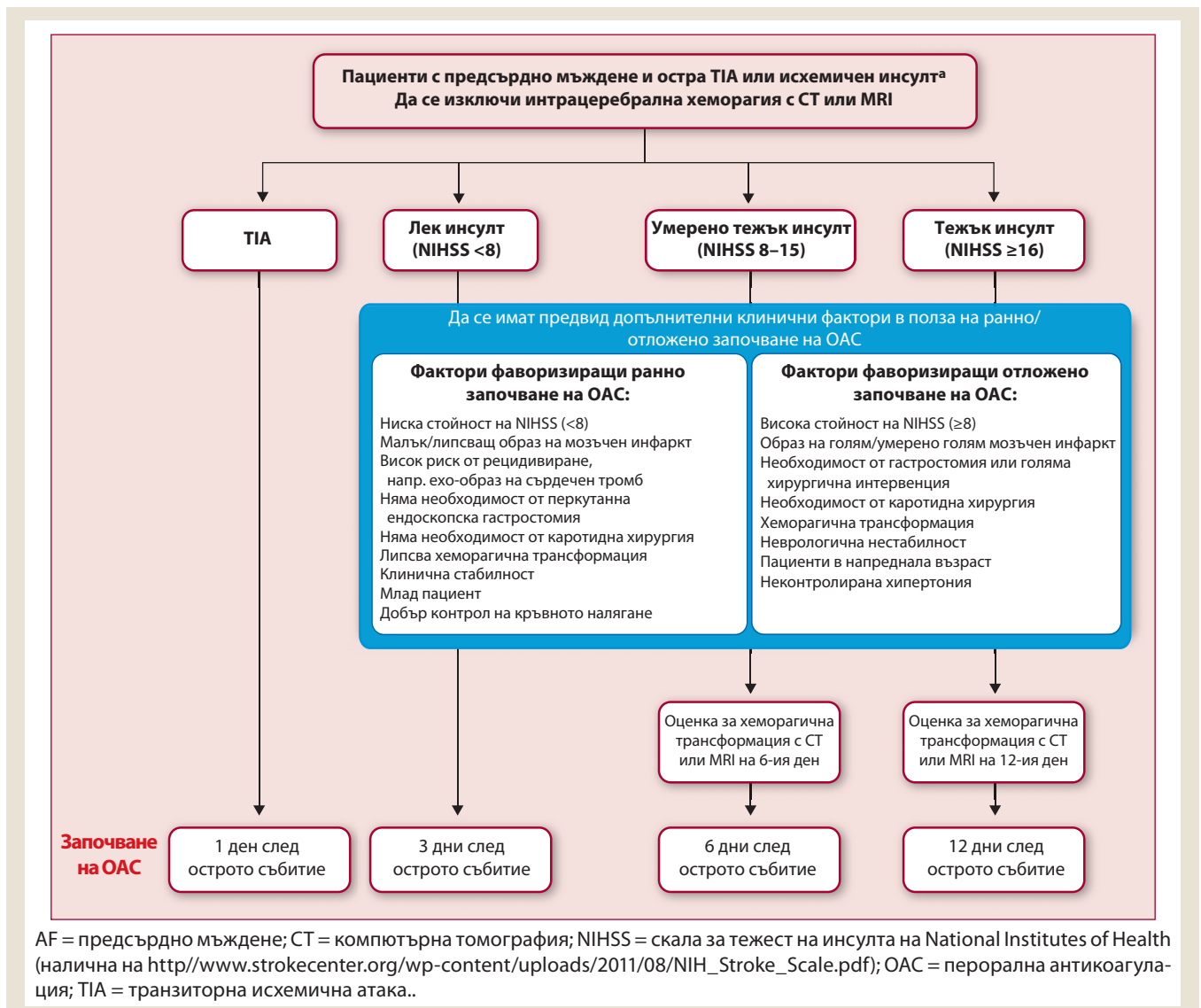
AF = пресърдно мъждене; LAA = левопредсърдно ухо.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

дери и NOACs, и оценка на минималната антитромбоцитна терапия, приемлива след оклузия на LAA.



**Фигура 9:** Започване или продължаване на антикоагулацията при пациенти с предсърдно мъждане след инсулт или транзиторна исхемична атака. Този подход се базира по-скоро на консенсус, отколкото на проспективни данни.

имат полза от ранно (незабавно) започване или продължаване на антикоагулацията. По тази причина, ние препоръчваме започване на антикоагулация при пациенти с AF между 1 и 12 дни след исхемичен инсулт, в зависимост от тежестта на инсульта (Фигура 9).<sup>478</sup> Ние предлагаме повторна образна диагностика на мозъка с цел определяне на оптималния момент за започване на антикоагулация при пациенти с голям инсулт с риск от хеморагична трансформация. Дългосрочната OAC с VKA<sup>363,479–481</sup> или NOAC<sup>482</sup> носи полза при пациенти с AF, които са преживели инсулт. Изглежда, че NOACs водят до малко по-добри клинични резултати, определящи се главно от по-малкото интракраниално хеморагии и хеморагични инсулти (OR 0.44; 95% CI 0.32–0.62).<sup>482</sup> Все още не са публикувани подробни данни за едоксабан.<sup>321</sup> Ако даден пациент пострада от инсулт или TIA докато взема антикоагулант, трябва да се обсъди преминаване към друг антикоагулант.

### 9.4.3. Започване на антикоагулация след интракраниална хеморагия

Няма проспективни проучвания, изследващи ползата или риска от започване на OAC след интракраниална хеморагия,<sup>483</sup> а пациенти с анамнеза за интракраниален кръвоизлив са изключени от рандомизирани проучвания, сравняващи NOACs с VKAs. Наличната информация показва, че антикоагулацията при пациенти с AF може да бъде възобновена след 4–8 седмици, особено когато причината на хеморагията или съответния рисков фактор (напр. неконтролирана хипертония, вижте Таблица 12) е била лекувана, и че това лечение води до по-малко рекурентни (исхемични) инсулти и по-ниска смъртност.<sup>460,484</sup> При възобновяване на антикоагулацията, изглежда разумно да се имат предвид антикоагуланти с нисък хеморагичен риск.<sup>39</sup> Фигура 10 илюстрира консенсусното становище относно започването или възобновяването на OAC след интракраниална хеморагия. Ние препоръчваме мултидисциплинарно вземане на решение с

участие на специалисти по инсулт/невролози, кардиолози, неврорентгенолози и неврохирурзи.

### Препоръки за вторична превенция на инсулта

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
Антикоагулация с хепарин или LMWH непосредствено след исхемичен инсулт не се препоръчва при пациенти с AF.	III (вреда)	A	477
При пациенти получили TIA или инсулт на фона на антикоагулация трябва да се направи оценка и оптимизация на придържането към терапията.	IIa	C	
При пациенти получили умерено тежък до тежък исхемичен инсулт на фона на антикоагулация тя трябва да бъде прекъсната за 3–12 дни на базата на мултидисциплинарна оценка на острия инсулт и хеморагичния риск.	IIa	C	
При пациенти с AF получили инсулт трябва да се има предвид аспирин с цел превенция на вторичен инсулт до започване или възобновяване на перорална антикоагулация.	IIa	B	485
Системна тромболитика с rtPA не се препоръчва при INR над 1.7 (или при пациенти на дабигатран, ако aPTT е извън нормалния диапазон).	III (вреда)	C	472, 474
NOACs са предпочитана препоръка пред VKAs или аспирин при пациенти с предшествал инсулт.	I	B	363,482
След TIA или инсулт комбинирана терапия с OAC и антитромбоцитно средство не се препоръчва.	III (вреда)	B	486
След интракраниална хеморагия перорална антикоагулация при пациенти с AF може да бъде възобновена след 4–8 седмици, при условие че причината за хеморагията или съответния рисков фактор са били лекувани или поставени под контрол.	IIb	B	483, 484, 487

AF = предсърдно мъждане; INR = международно нормализирано отношение; LMWH = нискомолекулен хепарин; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; OAC = перорална антикоагулация; TIA = транзиторна исхемична атака; VKA = витамин К антагонист.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

## 9.5. Стратегии за минимизиране на хеморагиите при антикоагулантна терапия

В мета-анализ на 47 проучвания обобщената честота на големите хеморагии с VKAs е била 2.1 (диапазон 0.9–3.4) на 100 пациенто-години в контролирани изпитвания и 2.0 (диапазон 0.2–7.6) на 100 пациенто-години в наблюдателна база

данни.<sup>488</sup> Минимизирането на лечимите хеморагични рискови фактори (вижте Таблица 12) има огромно значение за редуциране на хеморагичната честота на фона на антикоагуланти.

### 9.5.1. Неконтролирана хипертония

Неконтролираната хипертония повишава риска от хеморагия на фона на OAC.<sup>53</sup> Следователно, поддържането на систолното кръвно налягане под добър контрол има важно значение при антикоагулирани пациенти с AF. В съответствие със съвременните препоръки, при пациенти, за които се знае че имат хипертония, се препоръчва лечение.<sup>489</sup>

### 9.5.2. Предшестваща хеморагия

Анамнезата за хеморагични инциденти и наличието на анемия са важна част от оценката при всички пациенти приемащи OAC. Мнозинството от хеморагичните събития са гастро-интестинални. В сравнение с варфарин, рискът от гастро-интестинални хеморагии е бил по-висок с дабигатран 150 mg два пъти дневно,<sup>396,490</sup> ривароксабан 20 mg веднъж дневно<sup>491</sup> и едкосабан 60 mg веднъж дневно.<sup>321</sup> Рискът от гастро-интестинални хеморагии е бил сравним с този при варфарин при дабигатран 110 mg два пъти дневно<sup>490</sup> и аликсабан 5 mg два пъти дневно.<sup>319</sup> Скорошни наблюдателни анализи не потвърждават тези данни, което предполага по-слаб ефект.<sup>396,492,493</sup> При пациенти, при които източникът на хеморагия е бил идентифициран и коригиран, OAC може да бъде възобновена. Това се отнася и за пациенти, които са преживели интракраниална хеморагия, след коригиране на модифицируемите хеморагични рискови фактори (напр. неконтролирана хипертония).<sup>460,484</sup>

### 9.5.3. Лабилно международно нормализирано отношение и адекватно дозирание на не-витамин К антагонистичния перорален антикоагулант

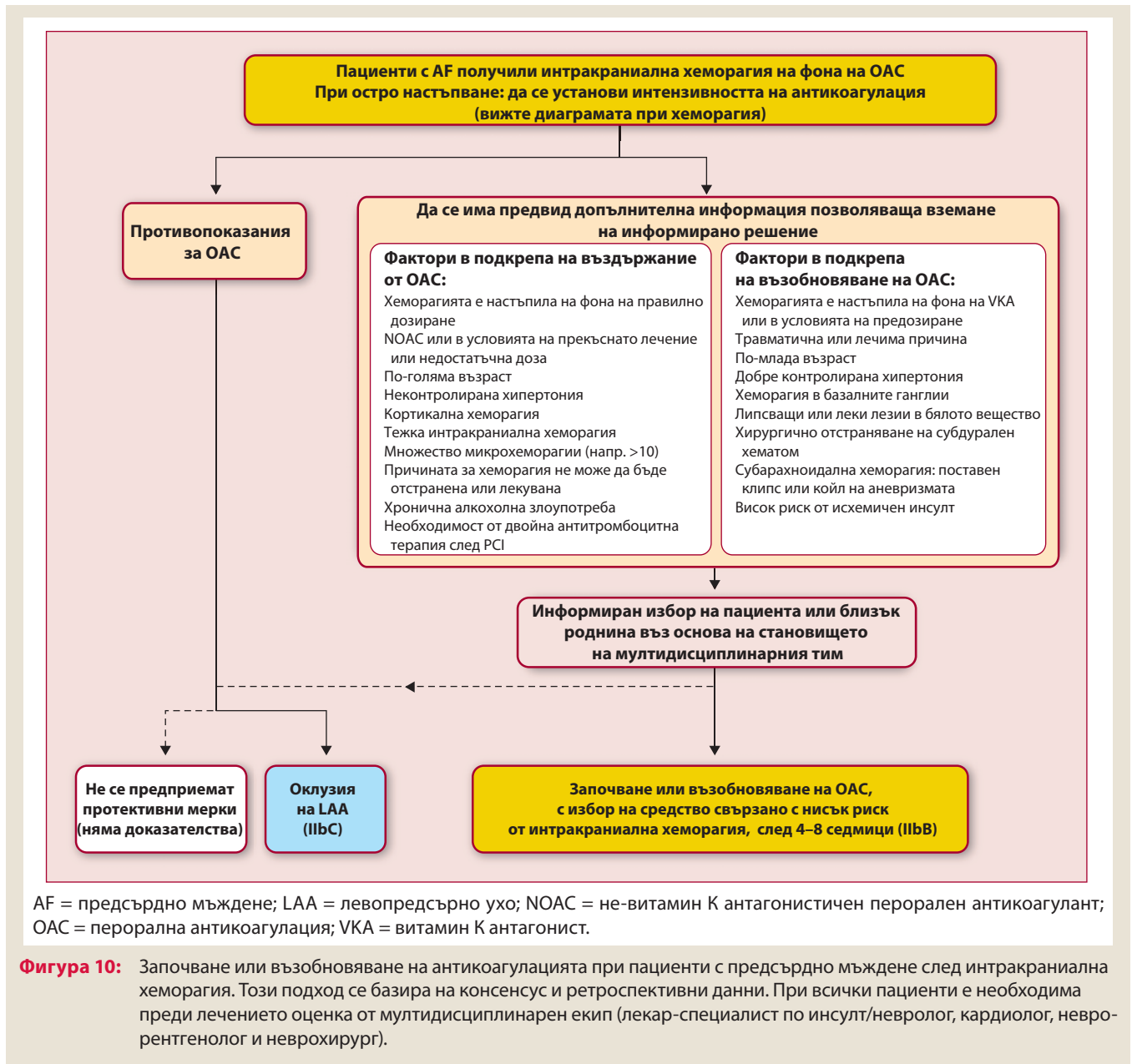
TTR при VKA терапия е важен предиктор на големи хеморагии.<sup>432,441,494</sup> По тази причина, ние препоръчваме прицелна стойност на INR между 2.0 и 3.0 при пациенти на VKAs с поддържане на висока стойност на TTR (напр.  $\geq 70\%$ <sup>494</sup>) и да се има предвид преминаване към NOAC при невъзможност за поддържане на висока стойност на TTR.<sup>444</sup> Дозирането на NOAC трябва да съответства на критериите за редукция на дозата, оценени в клинични проучвания, вземайки предвид бъбречна функция, възраст и телесно тегло. Информирането и овластяването на пациента, най-добре осъществено чрез интегриран подход към AF, изглежда има голяма роля за постигане на тази цел.

### 9.5.4. Алкохолна злоупотреба

Алкохолната злоупотреба е рисков фактор за хеморагия при антикоагулирани пациенти,<sup>384</sup> свързан с лошо придържане, чернодробна болест, варикозно кървене и риск от голяма травма. Тежката алкохолна злоупотреба и навици за запой трябва да бъдат коригирани при пациенти с показания за OAC.

### 9.5.5. Падания и деменция

Паданията и деменцията са свързани с повишена смъртност при пациенти с AF,<sup>495</sup> без доказателства, че тези състояния повишават рязко риска от интракраниална хеморагия.<sup>495,496</sup> Следователно, антикоагулацията трябва да бъде оттеглена само при пациенти с тежки неконтролируеми падания (напр.



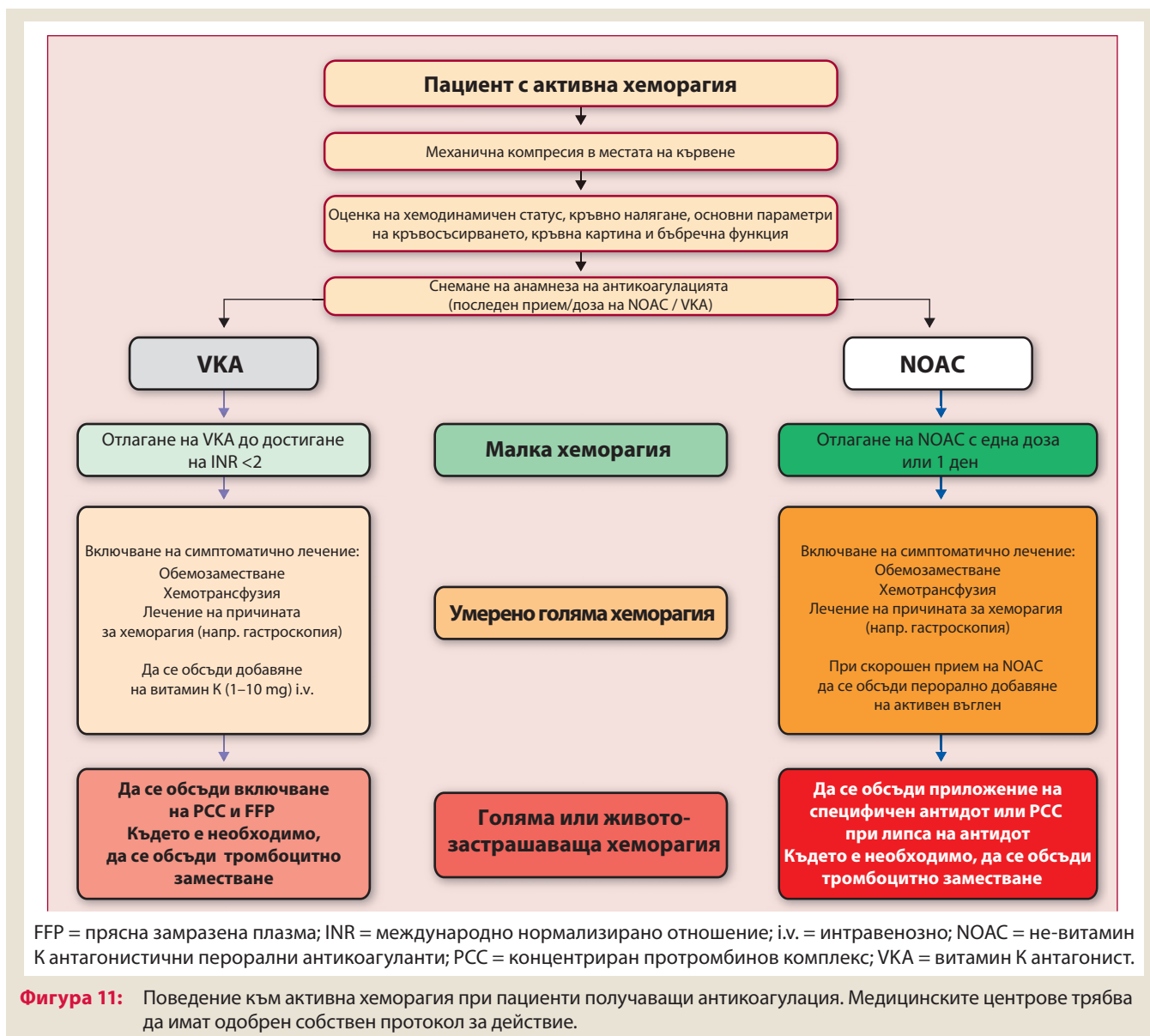
епилепсия или напреднала мултисистемна атрофия с падания назад) или при избрани пациенти с деменция, при които не може да бъде осигурено спазване и придържане към лечението от лицето, което се грижи за него/нея.

### 9.5.6. Генетично тестване

В допълнение към хранителните и лекарствените взаимодействия, многобройни генетични вариации засягат метаболизма на VKAs.<sup>497</sup> Системното приложение на генетична информация за съобразяване на дозировката на VKA е оценено в няколко контролирани клинични изпитвания.<sup>498-500</sup> Генетичното тестване оказва слаб ефект върху TTR или хеморагичния риск при варфарин и понастоящем не се препоръчва за клинична употреба.<sup>501</sup>

### 9.5.7. Покриване на периодите без перорална антикоагулация

Повечето сърдечно-съдови интервенции (напр. перкутанна коронарна интервенция или имплантация на пейсмейкър) могат да бъдат извършени безопасно на фона на продължаваща ОАС. Когато се налага спиране на ОАС, покриването изглежда няма положителен ефект, освен при пациенти с механични клапни протези; в рандомизирано изпитване с 1884 пациенти с AF прекъсването на антикоагулацията не се е оказало по-малостойно от покриването с хепарин по отношение на клиничния изход артериален тромбо-емболизъм (съответна честота 0.4% и 0.3%) и е довело до по-ниска честота на големите хеморагии, (съответно 1.3% и 3.2%).<sup>502</sup> Спирането на ОАС трябва да бъде сведено до минимум с цел превенция на инсульта.



## 9.6. Поведение при хеморагии при антикоагулирани пациенти с предсърдно мъждене

### 9.6.1. Поведение при малка, умерена и тежка хеморагия

Общата оценка на антикоагулиран пациент с AF, получил хеморагия, трябва да включи оценка на мястото на кървене, началото и тежестта на хеморагията, момента на последното приемане на OAC и други антитромбозни лекарства, и други фактори, повлияващи хеморагичния риск, като СКД, злоупотреба с алкохол и съпътстващи лекарства. Лабораторните изследвания трябва да включват хемоглобин, хематокрит, брой на тромбоцитите, бъбречна функция и, при пациенти на VKA, протромбиново време, активирано парциално тромбопластиново време и INR. Коагулационните тестове не дават много информация при пациенти с NOACs, с изключение на активирания парциално тромбопластиново вре-

ме при дабигатран. Съществуват и по-специфични коагулационни тестове, включително разредено тромбиново време (HEMOCLLOT) за дабигатран и калибрирани количествени анти-фактор Ха анализи за фактор Ха инхибитори.<sup>503</sup> Тези тестове обаче не са винаги лесно достъпни и са често безполезни за овладяване на хеморагията.<sup>504</sup>

Ние предлагаме проста схема за поведение при хеморагични събития при пациенти на OAC (Фигура 11). Малките хеморагии трябва да бъдат лекувани с поддържащи мерки, като механична компресия или малка хирургия с цел постигане на хемостаза. При пациенти, получаващи VKAs, следващият прием на VKA може да бъде отложен. NOACs имат кратък плазмен полуживот от приблизително 12 ч. и подобрение на хемостазата се очаква в рамките на 12–24 ч. след отложения или пропуснатия прием. Лечението на умерената хеморагия може да изисква хемотрансфузии и обемозаместване. Незабавни диагностични и лечебни интервенции, насочени срещу причината на хеморагията (напр. гастроскопия), трябва да бъдат направени незабавно. При скорошен прием на NOAC (<2–4 ч.) приложението на активен въглен и/или сто-

машна промивка би намалила по-нататъшната експозиция. Диализата изчиства дабигатран, но е по-слабо ефективна по отношение на другите NOACs. Незабавно неутрализиране на антитромбозния ефект е показано при тежки или живото-застрашаващи хеморагични събития. Трябва да има достъпна по всяко време писмена консенсусна институционална процедура за поведение при живото-застрашаващи хеморагии с цел правилно начално поведение. Приложението на прясно замразена плазма възстановява коагулацията по-бързо от витамин К на фона на VKAs, а с концентрати на протромбиновия комплекс се постига дори още по-бързо кръвосъсирване.<sup>505</sup> Данни от регистри подсказват, че комбинацията от плазма и концентрати на протромбиновия комплекс е свързана с най-ниската смъртност след

интракраниална хеморагии на фона на лечение с VKA при INR  $\geq 1.3$ .<sup>506</sup> В многоцентрово рандомизирано изпитване със 188 пациенти концентратът от четирифакторен протромбинов комплекс е постигнал по бърза нормализация на INR и ефективна хемостаза от плазмата при пациенти подложени на спешна хирургична или инвазивна процедура.<sup>507</sup> Приложението на концентрати на протромбиновия комплекс може също да се има предвид при тежка хеморагия на фона на лечение с NOAC, ако липсват специфични антидоти.

В процес на разработка са няколко антидота на NOACs. Идаруцизумаб (одобрен през 2015 г. от Food and Drug Administration на САЩ и от European Medicines Agency) е клинично достъпен хуманизиран антитялов фрагмент, който се свързва с дабигатран и неутрализира бързо и по дозо-зависим начин ефектите му, без прояви на свръхкорекция или генериране на тромбин.<sup>475</sup> Андексанет алфа, модифициран рекомбинантен човешки фактор Ха, който няма ензимна активност, неутрализира антикоагулантното действие на фактор Ха антагонисти при здрави лица в рамките на минути след приложение и по време на инфузията, с транзиторно повишаване на маркерите за коагулационна активност с не-сигурно клинично значение.<sup>508</sup> Друго средство в процес на разработка е цирапарантаг (PER977), антидот създаден с цел неутрализиране на директни тромбинови и фактор Ха инхибитори, както и на индиректния инхибитор еноксапарин.<sup>509</sup> Клиничната полза от тези специфични антидоти се нуждае от по-нататъшна оценка.

**Препоръки за овладяване на хеморагията**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
При антикоагулирани пациенти с хипертония трябва да се има предвид контрол на кръвното налягане с цел намаляване на риска от хеморагия.	IIa	B	511
Когато се използва дабигатран, при пациенти на възраст >75 години може да се има предвид намалена доза (110 mg два пъти дневно) с цел намаляване на риска от хеморагия.	IIb	B	490
При пациенти с висок риск от гастро-интестинална хеморагия трябва да бъдат предпочетени VKA или друг NOAC пред дабигатран 150 mg два пъти дневно, ривароксабан 20 mg веднъж дневно или едоксабан 60 mg веднъж дневно.	IIa	B	321, 396, 402, 405, 490, 492, 493, 512
Съвети и лечение на прекомерната употреба на алкохол трябва да се имат предвид при всички пациенти с AF подлежащи на OAC.	IIa	C	
Генетично тестване преди започване на терапия с VKA не се препоръчва.	III (няма полза)	B	497
Възобновяване на OAC след хеморагичен инцидент трябва да се има предвид при всички показани пациенти от мултидисциплинарен AF-тим, като се обсъждат различни антикоагуланти и интервенции за превенция на инсулта, по-добро овладяване на факторите, допринасящи за хеморагията, и риска от инсулт.	IIa	B	460
При пациенти с AF с тежки активни хеморагични инциденти се препоръчва прекъсване на OAC до овладяване на причината за хеморагия.	I	C	

AF = предсърдно мъждене; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; OAC = перорална антикоагулация; VKA = витамин К антагонист.  
<sup>a</sup>Клас на препоръките.  
<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.  
<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

**9.6.2. Перорална антикоагулация при пациенти с предсърдно мъждене и повишен риск от хеморагия или с хеморагия**

Макар че антикоагулационната терапия трябва да бъде спряна с цел контрол на активната хеморагия, абсолютните противопоказания за дългосрочна OAC след хеморагичен епизод са редки. Когато причина за спиране на OAC са незначителни хеморагии, изглежда разумно да бъде направена смяна с друг антикоагулант. Много причини или пускови механизми на големи хеморагични инциденти могат да бъдат лекувани и/или елиминирани, включително неконтролирана хипертония, гастро-интестинални язви и интракраниални аневризми. Възобновяването на антикоагулацията след хеморагия е често клинично оправдано.<sup>460,510</sup> Трудни решения, включително прекратяване или възобновяване на OAC, трябва да бъдат вземани от мултидисциплинарен тим, като се търси баланс между оценения риск от рекурентен инсулт и хеморагия и като се има предвид хеморагичният риск от различни терапии за превенция на инсулта. Изключването или оклузията на LAA биха могли да бъдат алтернатива при избрани пациенти.

**9.7. Комбинирана терапия с перорални антикоагуланти и антитромбоцитни средства**

Приблизително 15% от пациентите с AF в съвременни проучвания<sup>513</sup> и регистри<sup>514-516</sup> са с анамнеза за миокарден инфаркт. Между 5% и 15% от пациентите с AF се нуждаят от стентирание в някакъв етап от живота си. Тази ситуация изисква внимателна преценка на антитромбозната терапия, балансиране между хеморагичния риск, инсултния риск и риска от остри коронарни синдроми (ACS).<sup>516</sup> Едновременното предписване на OAC и антитромбоцитна терапия,

**Препоръки за комбинирана терапия с перорални антикоагуланти и антитромбоцитни средства**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
След планово коронарно стентиране за стабилна коронарна артериална болест при пациенти с AF с риск от инсулт трябва да се има предвид комбинирана тройна терапия с аспирин, клопидогрел и перорален антикоагулант за 1 месец с цел превенция на рекурентни коронарни и церебрални исхемични събития.	Ila	B	522, 524
След ACS с имплантация на стент при пациенти с AF с риск от инсулт трябва да се има предвид комбинирана тройна терапия с аспирин, клопидогрел и перорален антикоагулант за 1–6 месеца с цел превенция на рекурентни коронарни и церебрални исхемични събития.	Ila	C	520
След ACS без имплантация на стент при пациенти с AF с риск от инсулт трябва да се има предвид двойно лечение с перорален антикоагулант и аспирин или клопидогрел до 12 месеца с цел превенция на рекурентни коронарни и церебрални исхемични събития.	Ila	C	
Продължителността на комбинираната антитромбозна терапия, особено тройната терапия, трябва да се поддържа за ограничен период от време, като се поддържа баланс между оценения риск от рекурентни коронарни инциденти и хеморагия.	Ila	B	520
Двойна терапия с който и да е перорален антикоагулант плюс клопидогрел 75 mg/ден може да се има предвид като алтернатива на началната тройна терапия при избрани пациенти.	Ilb	C	524, 525

ACS = остри коронарни синдроми; AF = предсърдно мъждене; OAC = перорален антикоагулант.

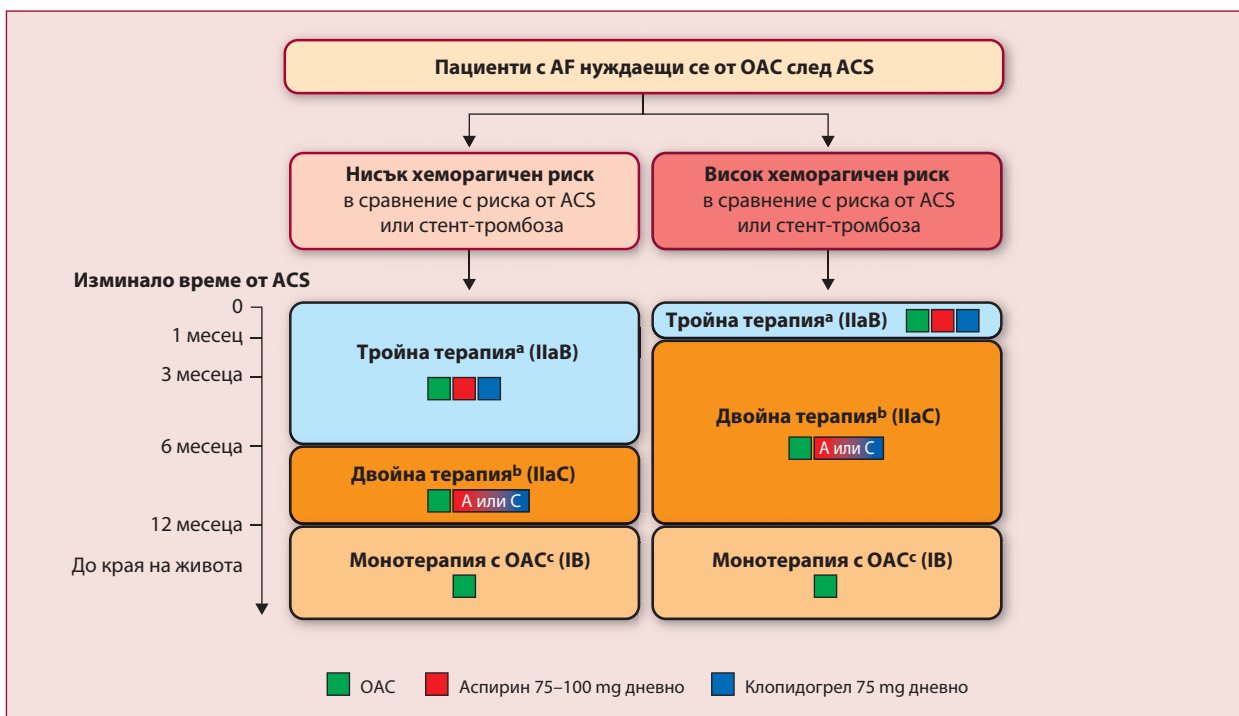
<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

особено тройна терапия, повишава абсолютния риск от голяма хеморагия.<sup>445,517,518</sup> Неотдавнашен мета-анализ, обхва-

щащ 30 866 пациенти със скорошен ACS, прави оценка на ефектите от добавяне на терапия с NOAC към единична (4135



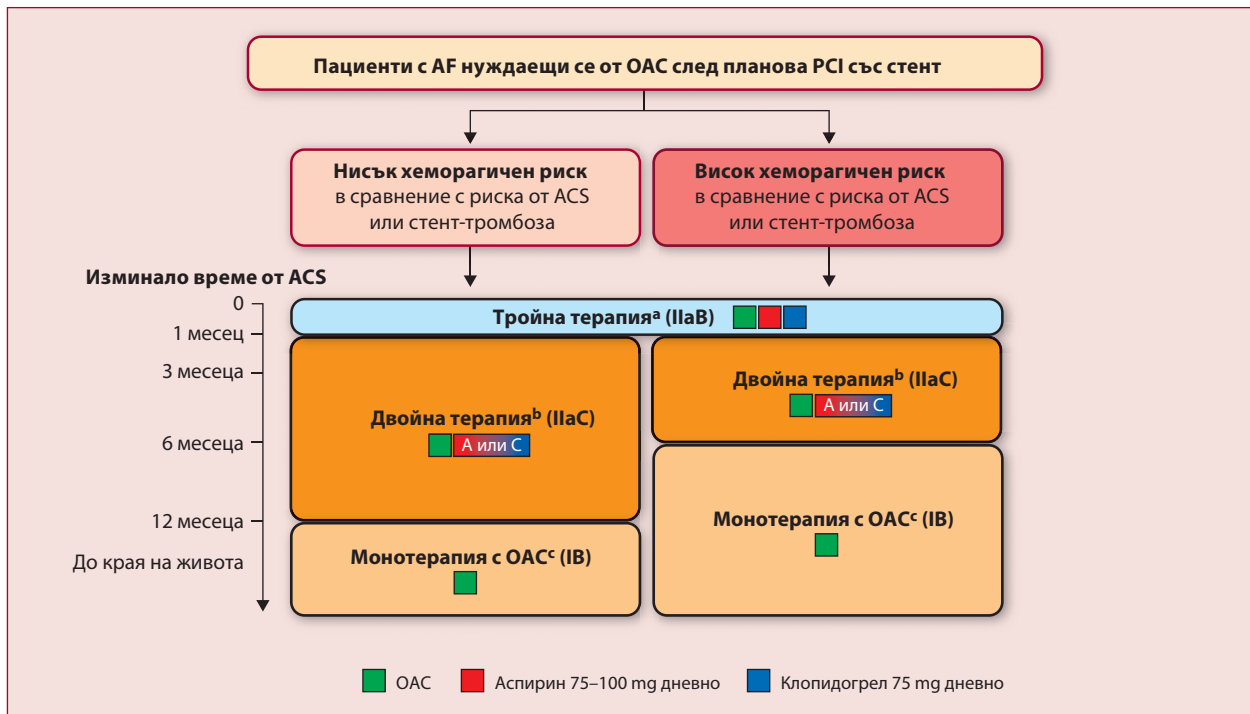
ACS = остър коронарен синдром; AF = предсърдно мъждене; OAC = перорална антикоагулация (с витамин К антагонисти или не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти); PCI = перкутанна коронарна интервенция.

<sup>a</sup>Двойна терапия с OAC и аспирин или клопидогрел може да се има предвид при избрани пациенти, особено тези, които не получават стент или пациенти с по-продължителен период изминал след въпросния инцидент.

<sup>b</sup>OAC плюс едно антитромбоцитно средство.

<sup>c</sup>Двойна терапия с OAC и антитромбоцитно средство (аспирин или клопидогрел) може да се има предвид при пациенти с висок риск от коронарни инциденти.

**Фигура 12:** Антитромбоцитна терапия след остър коронарен синдром при пациенти с предсърдно мъждене нуждаещи се от антикоагулация.



ACS = остър коронарен синдром; AF = предсърдно мъждене; ОАС = перорална антикоагулация (с витамин К антагонисти или не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти); PCI = перкутанна коронарна интервенция.

<sup>a</sup>Двойна терапия с ОАС и аспирин или клопидогрел може да се има предвид при избрани пациенти.

<sup>b</sup>ОАС плюс едно антитромбоцитно средство.

<sup>c</sup>Двойна терапия с ОАС и антитромбоцитно средство (аспирин или клопидогрел) може да се има предвид при пациенти с висок риск от коронарни инциденти.

**Фигура 13:** Антитромбоцитна терапия след планова перкутанна интервенция при пациенти с предсърдно мъждене нуждаещи се от антикоагулация.

пациенти) или двойна (26 731 пациенти) антитромбоцитна терапия.<sup>519</sup> Добавянето на NOAC е увеличило хеморагичния риск със 79–134% при едва гранична редукция на рекурентните исхемични инциденти при пациенти без AF. Монотерапия с ОАС, но не и комбинирана терапия с антитромбоцитни средства се препоръчва при пациенти с AF и стабилна CAD без ACS и/или коронарна интервенция през предшестващите 12 месеца. При пациенти лекувани за ACS и при получените коронарен стент изглежда наложителна краткосрочна тройна комбинирана терапия с ОАС, клопидогрел и аспирин (Фигура 12).

### 9.7.1. Антитромбозна терапия след остри коронарни синдроми и перкутанна коронарна интервенция при пациенти, нуждаещи се от перорална антикоагулация

Оптималната комбинирана антитромбозна терапия или продължителността на комбинираната терапия при пациенти с AF, подложени на перкутанна коронарна интервенция, са неизвестни, но непрекъснатият хеморагичен риск подсказва кратка продължителност. Експертният консенсус,<sup>520</sup> ревизиран и взет предвид от тази работна група, предлага следните принципи: пациенти с AF с риск от инсулт, пациенти с механични клапни протези и пациенти със скорозна или рецидивираща дълбока венозна тромбоза или белодробен

емболизъм трябва да продължат ОАС по време на и след стентирание. По принцип се препоръчва кратък период на тройна терапия (ОАС, аспирин, клопидогрел) последван от период на двойна терапия (ОАС плюс едно антитромбоцитно средство) (Фигура 13). Когато се използва NOAC, консенсусните указания са, че трябва да се има предвид най-ниската доза, ефективна за превенция на инсулта при AF. Понастоящем не се препоръчва по-голяма редукция на дозата от одобрената във фаза III изпитвания (вижте Таблица 13), която очаква оценка в провеждащи се в момента контролирани изпитвания. Комбинацията от аспирин, клопидогрел и ниска доза ривароксабан (2.5 mg два пъти дневно) не се препоръчва за превенция на инсулта при AF.<sup>521</sup>

Употреба на празугрел или тикагрелор като част от тройна терапия трябва да се избягва, освен когато има ясна необходимост от тези средства (напр. стент-тромбоза на фона на аспирин плюс клопидогрел), предвид липсата на данни и по-големият риск от големи хеморагии в сравнение с клопидогрел.<sup>522,523</sup> Продължаващи проучвания ще дадат информация относно тези комбинирани терапии за в бъдеще.

Пропускането на аспирин при запазване на клопидогрел и ОАС е оценено в изпитване WOEST (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting, в което 573 антикоагулирани пациенти, подложени на перкутанна коронарна

интервенция (70% с AF), са били рандомизирани да получават двойна терапия с ОАС и clopidogrel (75 mg веднъж дневно) или тройна терапия с ОАС, клопидогрел и аспирин.<sup>524</sup> Честотата на хеморагиите е била по-ниска в рамото с двойна vs. тройна терапия и се дължи на по-малък брой малки хеморагични събития. Честотата на миокардния инфаркт, инсулта, ревазуларизацията на таргетния съд и стент-тромбозата не са се различавали (но при нисък брой на събитията), но общата смъртност е била по-ниска в групата с двойна терапия след 1 година (2.5% vs. 6.4% при тройната терапия). Въпреки че изпитването е твърде малко за оценка на исхемичните резултати, двойната терапия с ОАС и клопидогрел може да се наложи в бъдеще като алтернатива

на тройната терапия при пациенти с AF и ACS, и/или коронарна интервенция.<sup>525</sup>

## 10. Терапия за контрол на честотата при предсърдно мъждене

Честотният контрол е интегрална част от поведението при пациенти с AF и често е достатъчен за подобряване на свързаната с AF симптоматика. В сравнение с превенцията на инсулта и ритъмния контрол, съществуват много малко

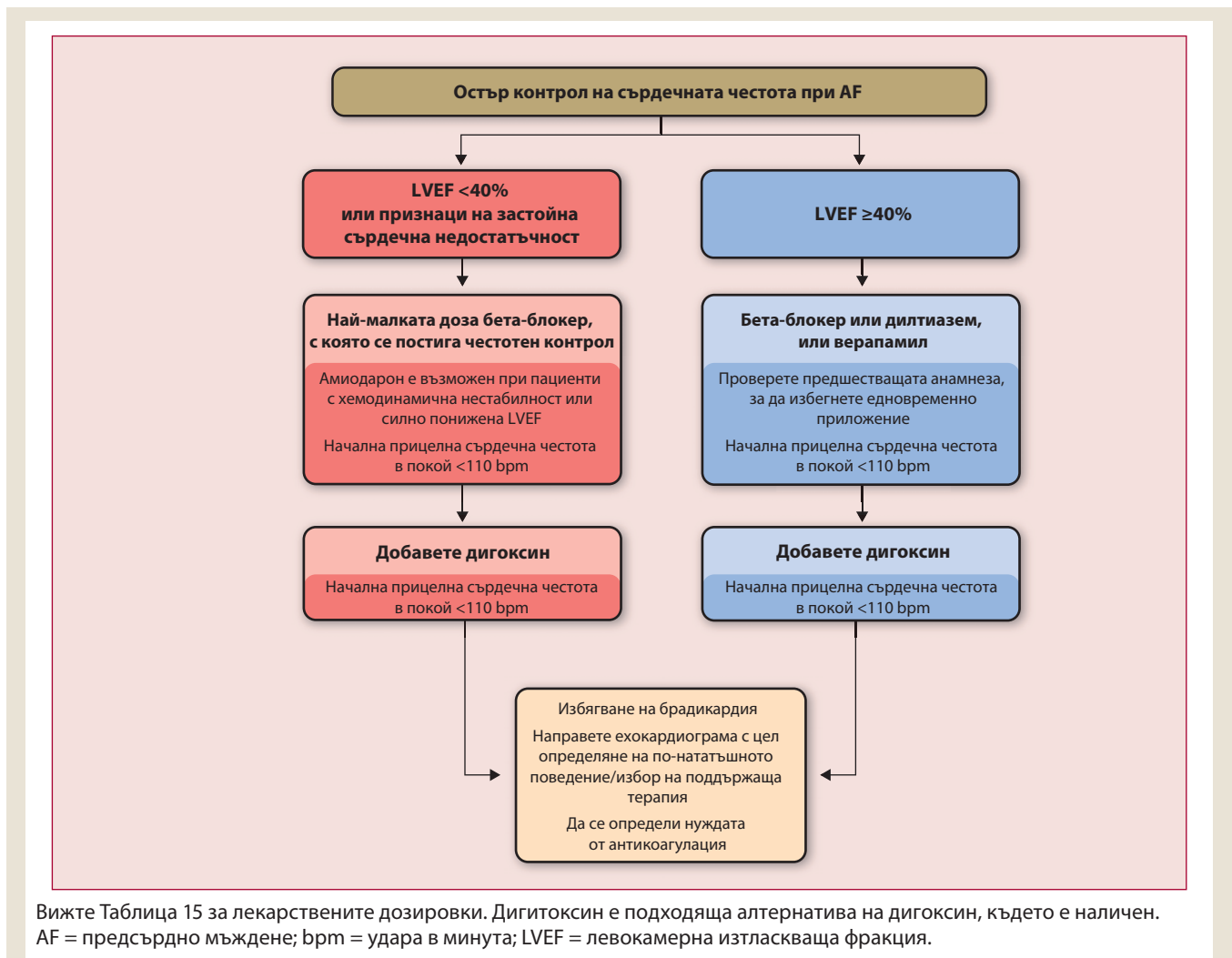
**Таблица 15: Терапия за контрол на честотата при предсърдно мъждене**

Терапия	Остър интравенозен контрол на честотата	Дългосрочен перорален контрол на честотата	Профил на нежеланите реакции	Коментар
<b>Бета-блокери<sup>a</sup></b>				
Бизопролол	Няма	1.25–20 mg веднъж дневно или в разделни дози.	Най-често докладваните нежелани симптоми са летаргия, главоболие, периферен оток, симптоми от горните дихателни пътища, гастроинтестинално неразположение и виене на свят. Нежеланите реакции включват брадикардия, атрио-вентрикуларен блок и хипотония.	Бронхоспазмът е рядък – в случай на астма се препоръчват бета-1 селективни средства (да се избягва карведилол). Противопоказани при остра сърдечна недостатъчност и анамнеза за тежък бронхоспазм.
Карведилол	Няма	3.125–50 mg два пъти дневно.		
Метопролол	2.5–10 mg интравенозен болус (при нужда се прилага повторно)	100–200 mg обща дневна доза (в зависимост от препарата)		
Небиволол	Няма	2.5–10 mg веднъж дневно или в разделни дози.		
Есмолол	0.5 mg/kg интравенозен болус за 1 min; след това 0.05–0.25 mg/kg/min.			
<b>Калциеви антагонисти</b>				
Дилтиазем	15–25 mg интравенозен болус (при нужда се прилага повторно).	60 mg 3 три пъти дневно до обща дневна доза 360 mg (120–360 mg веднъж дневно за препарат с удължено освобождаване).	Най-често докладваните нежелани симптоми са виене на свят, физическо неразположение, летаргия, главоболие, горещи вълни, гастроинтестинален дискомфорт и оток. Нежеланите реакции включват брадикардия, атрио-вентрикуларен блок и хипотония (с верапамил е възможна продължителна хипотония).	Употреба с повишено внимание в комбинация с бета-блокери. Намаляване на дозата при чернодробна дисфункция и започване с по-малка доза при бъбречно нарушение. Противопоказани при LV недостатъчност с белодробна конгестия или LVEF <40%.
Верапамил	2.5–10 mg интравенозен болус (при нужда се прилага повторно).	40–120 mg 3 три пъти дневно (120–480 mg веднъж дневно за препарат с удължено освобождаване)		
<b>Сърдечни гликозиди</b>				
Дигоксин	0.5 mg интравенозен болус (0.75–1.5 mg за 24 часа в разделни дози).	0.0625–0.25 mg дневна доза.	Най-често докладваните нежелани симптоми са гастро-интестинален дискомфорт, виене на свят, замъглено виждане, главоболие и обрив. При токсични състояния (серумни нива >2 ng/mL) дигоксин има проаритмичен ефект и може да влоши сърдечната недостатъчност, особено при съпътстваща хипокалиемия.	Високите плазмени нива са свързани с повишен риск от смърт. Проверете бъбречната функция преди започване и адаптирайте дозата при пациенти с СКД. <b>Противопоказан при</b> пациенти с допълнителни връзки, камерна тахикардия и хипертрофична кардиомиопатия с обструкция на изходния тракт
Дигитоксин	0.4–0.6 mg интравенозен болус.	0.05–0.3 mg дневна доза		
<b>Специфични показания</b>				
Амиодарон	300 mg интравенозно разтворен в 250 mL 5% декстроза за 30–60 минути (за предпочитане през централен венозен път). <sup>b</sup>	200 mg дневно.	Хипотония, брадикардия, гадене, удъжаване на QT, белодробна токсичност, нарушена кожна пигментация, тиреоидна дисфункция, отлагания в корнеята и кожни реакции при екстравазация.	Предлага се като допълнителна терапия при пациенти, при които не може да се постигне честотен контрол с помощта на комбинирана терапия.

AF = предсърдно мъждене; CKD = хронична бъбречна болест; i.v. = интравенозен/o; LV = левокамерна; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция.

<sup>a</sup>Съществуват и редица други бета-блокери, но те не се препоръчват като специфична терапия за контрол на честотата при AF. Те включват атенолол (25–100 mg веднъж дневно с кратък биологичен полуживот), пропранолол [неселективен, 1 mg за 1 min, повторно до 3 mg през 2-min интервали (остро приложение)] или 10–40 mg три пъти дневно (дългосрочно приложение)] или лабеталол [неселективен, 1–2 mg/min (остро приложение)].

<sup>b</sup>При продължаваща нужда от амиодарон – последвани от 900 mg i.v. за 24 h разтворени в 500–1000 mL – през централен венозен път.



**Фигура 14:** Остър контрол на сърдечната честота при пациенти с предсърдно мъждене.

солидни доказателства за определяне на най-добрия вид и интензитет на лечението за контрол на честотата, като мнозинството от данните са взети от краткосрочни изпитвания с прекръстосване и обсервационни проучвания.<sup>41,526–528</sup> Фармакологичен честотен контрол с цел остър и дългосрочен честотен контрол може да бъде постигнат с бета-блокери, дигоксин, калциевите антагонисти дилтиазем и верапамил или комбинирана терапия (Таблица 15). Редица антиаритмични лекарства имат свойства да ограничават и честотата (амиодарон, дронедазон, соталол и до известна степен пропafenон), но те трябва да бъдат използвани само при пациенти, нуждаещи се от терапия за контрол на ритъма (вижте Глава 11).

## 10.1. Остър контрол на честотата

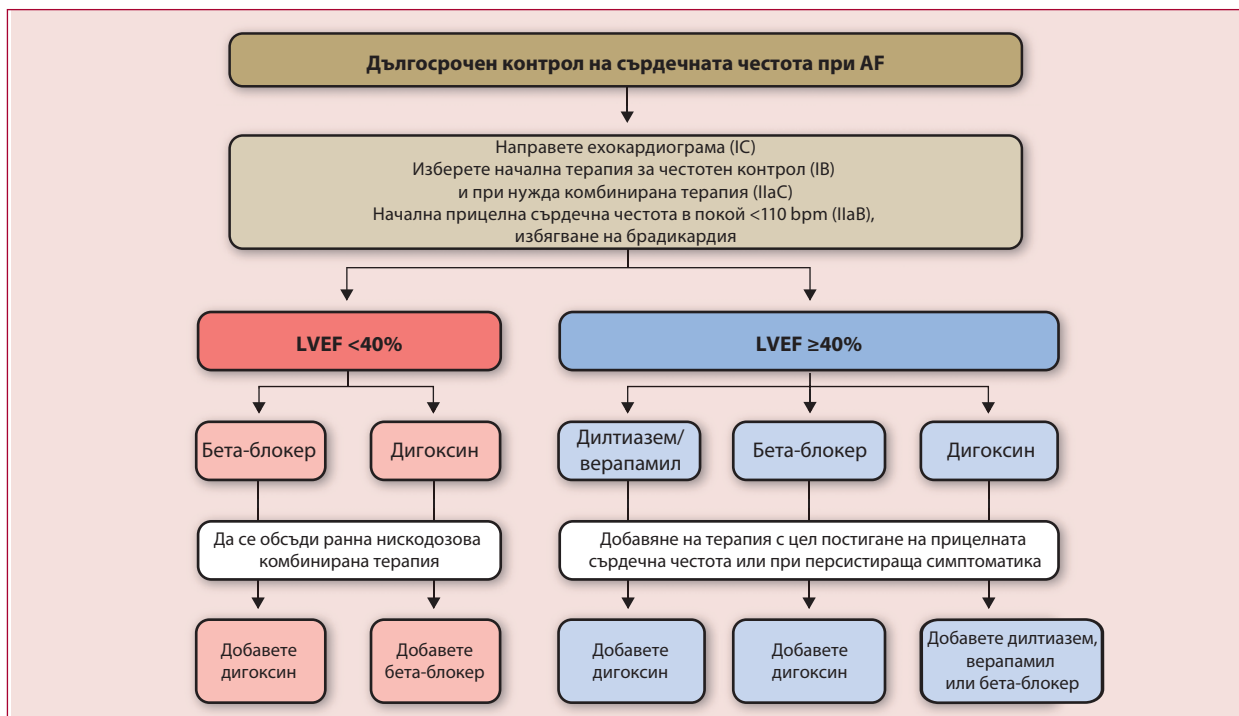
В условията на остро новонастъпило AF пациентите се нуждаят често от контрол на сърдечната честота. Лекарите трябва да направят преценка на подлежащите причини за повишена сърдечна честота, като инфекция, ендокринен дисбаланс, анемия и белодробен емболизъм. С цел остър контрол на честотата бета-блокери и дилтиазем/верапамил се предпочитат пред дигоксин, поради бързото начало на действие и ефективност при висок симпатиков

тонус.<sup>528–532</sup> Изборът на лекарство (Таблица 15) и прицелна честота зависи от характеристиките на пациента, симптомите, LVEF и хемодинамиката, но либералният начален подход към сърдечната честота изглежда приемлив. Може да е необходима комбинирана терапия (Фигура 14). При пациенти с HFrEF трябва да се използват бета-блокери, дигиталис (дигоксин или дигитоксин) или комбинация от тях,<sup>218,533</sup> тъй като дилтиазем или верапамил могат да имат негативни инотропни ефекти при пациенти с LVEF < 40%.<sup>222,534,535</sup> При критично болни пациенти и тези с тежко нарушена LV систолна функция интравенозен амиодарон може да бъде използван, когато твърде ускорената сърдечна честота води до хемодинамична нестабилност.<sup>536–538</sup> При нестабилни пациенти трябва да се има предвид спешна кардиоверсия (вижте глава 11.1).

## 10.2. Дългосрочен фармакологичен контрол на честотата

### 10.2.1. Бета-блокери

Бета-адренорецепторната блокерна монотерапия е често средство на първи избор за контрол на честотата,<sup>539</sup> до го-



Вижте Таблица 15 за лекарствените дозировки. Дигитоксин е подходяща алтернатива на дигоксин, където е наличен. AF = предсърдно мъждене; bpm = удара в минута; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция.

**Фигура 15:** Дългосрочен контрол на сърдечната честота при пациенти с предсърдно мъждене..

ляма степен въз основа на наблюденията за по-добър остър контрол на сърдечната честота от този с дигоксин. Интересно е, че прогностичната полза от бета-блоккерите, наблюдавана при пациенти със HFrEF в синусов ритъм, се губи при тези с AF. При индивидуален мета-анализ на ниво пациенти от RCTs бета-блоккерите не са намалили общата смъртност в сравнение с плацебо при тези с базално AF (HR 0.97; 95% CI 0.83–1.14; P = 0.73), докато при пациенти в синусов ритъм е имало ясна полза (HR 0.73; 95% CI 0.67–0.80; P < 0.001).<sup>23</sup> Анализът, включващ 3066 пациенти със HFrEF и AF, показва постоянство във всички подгрупи и клиничния изход, без хетерогенност между включените 10 RCTs (I<sup>2</sup> = 0%). Въпреки липсата на прогностична полза при HFrEF, тази работна група все пак счита бета-блоккерите за полезно средство на първи избор за честотен контрол сред всички пациенти с AF въз основа на потенциалното симптомно и функционално подобрене в резултат на честотния контрол, липсата на вреда в публикуваните проучвания и добрия профил на поносимост във всички възрасти при синусов ритъм и при AF.<sup>23,540</sup>

### 10.2.2. Не-дихидропиридинови калциеви антагонисти

Верапамил или дилтиазем осигуряват закономерен контрол на честотата при пациенти с AF.<sup>541</sup> Те трябва да се избягват при пациенти със HFrEF, поради негативните им инотропни ефекти.<sup>222,534,535</sup> Верапамил или дилтиазем могат да подобрят свързана с аритмията симптоматика,<sup>526</sup> в сравнение с бета-блоккерите, които са намалили работния капацитет и са повишили V-тип натриуретичния пептид в едно малко изпитване при нискорискови пациенти със запазена LVEF.<sup>542</sup>

### 10.2.3. Дигиталис

Сърдечните гликозиди, като дигоксин и дигитоксин, са използвани два века, въпреки че предписването им намалява устойчиво през последните 15 години.<sup>543</sup> В рандомизираното изпитване на Digitalis Investigation Group (DIG) дигоксин не е оказал влияние върху смъртността в сравнение с плацебо при пациенти със HFrEF в синусов ритъм (RR 0.99; 95% CI 0.91–1.07), но е намалил хоспитализациите (RR 0.72; 95% CI 0.66–0.79).<sup>544,545</sup> Не са провеждани директни сравнителни RCTs на дигоксин при пациенти с AF.<sup>546</sup> Обсервационни проучвания свързват употребата на дигоксин при пациенти с AF с повишена смъртност,<sup>547–549</sup> но тази асоциация се дължи вероятно по-скоро на селективност в подбора и прескрипцията, отколкото на вреда причинена от дигоксин,<sup>550–553</sup> най-вече защото дигоксин се предписва по-често на по-болни пациенти.<sup>225</sup> В изпитване с механично прекръстосване при 47 пациенти със HFrEF и AF не е имало разлика в сърдечната честота, кръвното налягане, извървяното разстояние или LVEF между карведилол и дигоксин, въпреки че бета-блоккерите наистина са довели до по-високи нива на B-тип натриуретичния пептид, комбинацията карведилол/дигоксин е подобрила LVEF, а спирането на дигоксин е понижало LVEF.<sup>554</sup> Сравненията с други терапии за контрол на честотата се базират на малки проучвания с кратка продължителност, които идентифицират липса или гранични разлики във физическия капацитет, качеството на живота или LVEF в сравнение с дигоксин.<sup>526,554–558</sup> По-ниските дози дигоксин (≤250 µg веднъж дневно), съответстващи на серумни дигоксинови нива 0.5–0.9 ng/mL, са може би свързани с по-добра прогноза.<sup>225</sup>

### 10.2.4. Амиодарон

Амиодарон може да бъде **полезен за контрол на честотата като последно средство на избор**. Широката гама от екстракардиални нежелани ефекти, свързана с амиодарон, го прави резервно средство при пациенти, чиято сърдечна честота не може да бъде контролирана с комбинирана терапия (напр. бета-блокери или верапамил/дилтиазем в комбинация с дигоксин).

В заключение, има равновесие при употребата на различни средства за честотен контрол при AF. Изборът на бета-блокери, дилтиазем/верапамил, дигоксин или комбинирана терапия трябва да се прави на индивидуална основа, след съобразяване с характеристиките и предпочитанията на пациента. **Всички съществуващи терапии имат потенциал за нежелани ефекти, а пациентите трябва да бъдат лекувани първоначално с ниска доза, която да се увеличава постепенно до постигане на симптомно подобрене. На практика, постигането на сърдечна честота <110 б.р.м. често налага комбинирана терапия (Фигура 15).** Ползата от различни стратегии за честотен контрол по отношение на симптоматиката, качеството на живота и други междинни резултати, е в процес на изследване.<sup>559</sup>

### 10.3. Прицелна сърдечна честота при предсърдно мъждене

Оптималната сърдечна честота при пациенти с AF е неуточнена. Проучване **RACE** (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation) II рандомизира 614 пациенти с перманентно AF към групи с прицелна сърдечна честота <80 б.р.м. в покой и <110 б.р.м. при умерено натоварване или с по-либерална прицелна сърдечна честота <110 б.р.м. Не е била установена разлика в комбинираната клинична резултат (14.9% в групата със стриктен честотен контрол, 12.9% в по-либералната група),<sup>560</sup> класа по NYHA или хоспитализациите.<sup>560,561</sup> Подобни резултати са установени в сборен анализ на изпитвания **AFFIRM** (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) и RACE (1091 участници), макар и при по малки разлики в сърдечната честота и без рандомизация.<sup>562</sup> Заслужава си да се отбележи, че много от пациентите с "достатъчен контрол на честотата" (сърдечна честота в покой 60–100 б.р.м.) са с изразена симптоматика, налагаща допълнително овладяване.<sup>194</sup> Въпреки това, **хлабавият честотен контрол е приемлив начален подход**, независимо от наличието на сърдечна недостатъчност, освен когато симптоматиката налага по-стриктен честотен контрол.

### 10.4. Аблация на атрио-вентрикуларния възел и пейсиране

Аблацията на атрио-вентрикуларния възел/снопа на His и имплантация на VVI пейсмейкър може да доведе до контрол на камерната честота, когато приложените лекарства не успяват да контролират симптоматиката и честотата. Тя е относително проста процедура с ниска честота на усложненията и ниска дългосрочна смъртност,<sup>563,564</sup> **особено при имплантиране на пейсмейкър няколко седмици преди аблацията на AV възела и началната честота на пейсиране е нагласена на 70–90 б.р.м.**<sup>565,566</sup> Процедурата не влошава LV функция<sup>567</sup> и дори може да подобри LVEF при избрани пациенти.<sup>568–570</sup> При избрани пациенти със HFrEF, лекувани с двукамерно пейсиране (сърдечна ресинхронизираща терапия), AF може да спре,<sup>571</sup> въпреки че този "контролиращ ритъм" ефекта от сърдечната ресинхронизираща терапия

### Препоръки за контрол на честотата

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт. <sup>c</sup>
Бета-блокери, дигоксин, дилтиазем или верапамил се препоръчват за контрол на сърдечната честота при пациенти с AF и LVEF ≥40%.	I	B	225, 526, 528, 531, 532, 541, 555, 575
Бета-блокери и/или дигоксин се препоръчват за контрол на сърдечната честота при пациенти с AF и LVEF <40%.	I	B	23, 225, 526, 533, 554, 575, 576
Комбинирана терапия, включваща различни средства за честотен контрол, трябва да се има предвид, ако с единично средство не се постига необходимата прицелна сърдечна честота.	IIa	C	23, 554, 577
При пациенти с хемодинамична нестабилност или тежко потисната LVEF може да се има предвид амиодарон с цел остър контрол на сърдечната честота.	IIb	B	536–538
При пациенти с перманентно AF (т.е. при които не се планира опит за възстановяване на синусов ритъм) не трябва рутинно да се използват антиаритмични лекарства с цел контрол на честотата.	III (вреда)	A	41, 578, 579
Сърдечна честота в покой <110 bpm (т.е. либерален честотен контрол) трябва да се има предвид като начална цел на терапията за честотен контрол.	IIa	B	560
<b>По-скоро стратегия за ритъмен, отколкото за честотен контрол трябва да се има предвид като предпочитано поведение при преексцитирано AF и AF по време на бременност.</b>	IIa	C	
Аблация на атрио-вентрикуларния възел трябва да се има предвид с цел контрол на сърдечната честота при пациенти неотговарящи или нетолериращи интензивна терапия за честотен и ритъмен контрол, като се приема, че тези пациенти ще станат пейсмейкър-зависими.	IIa	B	184, 564, 569

AF = предсърдно мъждене; bpm = удара в минута; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция.

Дигитоксин е подходяща алтернатива на дигоксин, където е наличен. При пациенти с намалена изтласкваща фракция (LVEF <40%) препоръчваните бета-блокери са бизопролол, карведилол, метопролол с удължено действие и небиволол.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

е вероятно малък и се нуждае от ясно потвърждение.<sup>572</sup> AV нодалната аблация прави пациентите пейсмейкър-зависими до края на живота им, което ограничава AV нодалната аблация и пейсирането до пациенти, чиято симптоматика не може да бъде овладяна с лекарства за контрол на честотата или чрез разумни намеси за контрол на ритъма (вижте Сърдечен тим по AF, глава 11.6). **Изборът на пейсираща терапия** (деснокамерно или двукамерно пейсиране с или без

имплантируем дефибрилатор) зависи от индивидуалните характеристики на пациента, включително LVEF.<sup>573,574</sup>

## 11. Терапия за контрол на ритъма при предсърдно мъждене

Възстановяването и поддържането на синусов ритъм е интегрална част от поведението при AF. Антиаритмичните лекарства приблизително удвояват честотата на синусовия ритъм в сравнение с плацебо.<sup>580–584</sup> Катетърната аблация или комбинираната терапия е често ефективна при неуспех от антиаритмичните лекарства.<sup>226,585–587</sup> Макар че много клиницисти вярват, че поддържането на синусов ритъм може да подобри изхода при пациенти с AF,<sup>588</sup> всички изпитвания, които сравняват ритъмния контрол и контрола на честотата със самостоятелния ритъмен контрол (на фона на достатъчна антикоагулация) са довели до неутрални резултати.<sup>41,578,579,582,589–593</sup> Дали съвременната терапия за контрол на ритъма, включваща катетърна аблация, комбинирана терапия и ранно лечение, води до намаляване на големите сърдечно-съдови събития е в процес на проучване в момента, напр. в изпитванията EAST – AFNET 4 (Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial)<sup>40</sup> и CABANA (Catheter Ablation vs. Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial).<sup>594</sup> Засега, терапията за ритъмен контрол е показана с цел подобряване на симптоматиката при пациенти с AF, които остават симптомни въпреки терапията, контролираща достатъчно сърдечната честота.

### 11.1. Остро възстановяване на синусов ритъм

#### 11.1.1. Антиаритмични лекарства за остро възстановяване на синусов ритъм („фармакологична кардиоверсия“)

Антиаритмични лекарства могат да възстановят синусов ритъм при пациенти с AF (фармакологична кардиоверсия), както показват малки контролирани изпитвания, мета-анализи,<sup>41,584,595,596</sup> и няколко по-големи контролирани изпитвания.<sup>597–605</sup> Извън Европа е наличен дофетилид, който може да прекрати наскоро настъпило AF.<sup>606</sup> Фармакологичната кардиоверсия възстановява синусов ритъм при приблизително 50% от пациентите с наскоро настъпило AF (Таблица 16).<sup>607–609</sup> В краткосрочен план, електрическата кардиоверсия възстановява синусов ритъм по-бързо и по-ефективно от фармакологичната кардиоверсия и е свързано с по-кратка хоспитализация.<sup>609–613</sup> Фармакологичната кардиоверсия, от друга страна, не налага седация или гладуване (Фигура 16).

Флекаинид и пропафенон са ефективни с цел фармакологична кардиоверсия,<sup>595,602–605,614,615</sup> но употребата им се свежда до пациенти без структурна сърдечна болест. Ако е достъпен, ибутилид представлява алтернатива, но крие риск от torsades de pointes.<sup>615</sup> Вернакалант<sup>602–605</sup> може да бъде използван при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (NYHA клас I или II), включително тези с исхемична болест на сърцето, при условие че не са с хипотония или тежка аортна стеноза.<sup>616–618</sup> Амиодарон може да се използва при пациенти със сърдечна недостатъчност и при пациенти с исхемична сърдечна болест (макар че пациентите с тежка сърдечна

недостатъчност са били изключени от повечето изпитвания върху кардиоверсия на AF).<sup>596</sup> Амиодарон, приложен интравенозно, води и до забавяне на сърдечната честота с 10–12 b.p.m. след 8–12 ч.<sup>596</sup> Амиодарон и флекаинид изглеждат по-ефективни от соталол при възстановяване на синусовия ритъм.<sup>600,601,619</sup>

#### 11.1.2. Кардиоверсия извършена от пациента с „хапче в джоба“

При избрани пациенти с нечести симптомни епизоди на пароксизмално AF, пациентът може сам да вземе еднократно вкъщи перорален флекаинид (200–300 mg) или пропафенон (450–600 mg) (терапия с „хапче в джоба“) за възстановяване на синусов ритъм, след като безопасността им вече е установена в болнични условия.<sup>620</sup> Този подход изглежда гранично по-малко ефективен от болничната кардиоверсия,<sup>621</sup> но е практичен и осигурява контрол и увереност при избрани пациенти.

#### 11.1.3. Електрическа кардиоверсия

Синхронизираната електрическа кардиоверсия с прав ток бързо и ефективно конвертира AF в синусов ритъм и е метод на избор при тежко хемодинамично компрометирани пациенти с новонастъпило AF (Фигура 16).<sup>626–628</sup> Електрическа кардиоверсия може да се извърши безопасно при седирани пациенти с приложен интравенозен мидазолам и/или пропофол. Непрекъснатото следене на кръвното налягане и оксиметрията са важни по време на процедурата.<sup>629</sup> Рядко могат да се наблюдават кожни изгаряния. Трябва да има възможности за интравенозен атропин или изопроterenол, или временно транскутанно пейсирание с цел посрещане на брадикардия след кардиоверсия. Бифазните дефибрилатори са по-ефективни от монофазните вълни и са станали фабричен стандарт.<sup>626,628</sup> Предно-задните позиции на електродите генерират по-силно шоково поле в лявото предсърдие от предно-латерално позиционираните електроди и възстановяват синусовия ритъм по-ефективно.<sup>626,627,630</sup> Предварителното лечение с амиодарон (налагащо няколкоседмична терапия),<sup>631,632</sup> соталол,<sup>631</sup> ибутилид,<sup>633</sup> или вернакалант<sup>634</sup> може да подобри ефикасността на електрическата кардиоверсия, а подобни ефекти са възможни с флекаинид<sup>584</sup> и пропафенон.<sup>635</sup> Бета-блокери,<sup>636</sup> верапамил, дилтиазем,<sup>637–639</sup> и дигоксин<sup>640,641</sup> не прекратяват надеждно AF и не улесняват електрическата кардиоверсия. Когато се планира антиаритмична лекарствена терапия за поддържане на синусов ритъм след кардиоверсия, изглежда разумно да бъде започната терапия 1–3 дни преди кардиоверсия (амиодарон: няколко седмици) с цел подпомагане на фармакологичната кардиоверсия и постигане на ефективни лекарствени нива.<sup>584,601</sup>

#### 11.1.4. Антикоагулация при пациенти подложени на кардиоверсия

Кардиоверсията носи вътрешно присъщ риск от инсулт при не-антикоагулирани пациенти,<sup>642</sup> който се редуцира значително чрез приложение на антикоагулация.<sup>643</sup> Незабавно започване на антикоагулация е важно при всички пациенти с насрочена кардиоверсия.<sup>644–646</sup> Пациенти, които са били в AF за повече от 48 ч. трябва да започнат ОАС най-малко 3 седмици преди кардиоверсия и да я продължат за 4 седмици след това (при пациенти, които не се нуждаят от дългосрочна антикоагулация). ОАС трябва да продължи непрекъснато при пациенти с повишен риск от инсулт. Тази практика

**Таблица 16: Антиаритмични лекарства за фармакологична кардиоверсия**

Лекарство	Път на приложение	1-ва доза	Продължава се с доза	Рискове	Източници
Флекаинид	Перорален IV	200–300 mg 1.5–2 mg/kg за 10 min	Не	Хипотония, предсърдно трептене с провеждане 1:1, удължаване на QT. Да се избягва при пациенти с IHD и/или значима структурна сърдечна болест.	595, 598
Амиодарон	IV <sup>a</sup>	5–7 mg/kg за 1–2 часа	50 mg/час до максимална доза 1.0 g за 24 часа	Флебит, хипотония, брадикардия/AV блок. Забавяне на камерната честота. Забавено възстановяване на синусов ритъм (8–12 часа).	596–601
Пропафенон	IV Перорален	1.5–2 mg/kg за 10 min 450–600 mg		Хипотония, предсърдно трептене с провеждане 1:1, разширяване на QRS (леко). Да се избягва при пациенти с IHD и/или значима структурна сърдечна болест.	622,625
Ибутилид <sup>b</sup>	IV	1 mg за 10 min	1 mg за 10 min след интервал от 10 min	Удължаване на QT, полиморфна камерна тахикардия/torsades de pointes (3–4% от пациентите. Забавяне на камерната честота. Да се избягва при пациенти с удължен QT, хипокалиемия, тежка LVH или ниска изтласкваща фракция.	614, 615
Вернакалант	IV	3 mg/kg за 10 min	2 mg/kg за 10 min след интервал от 15 min	Хипотония, непродължителни камерни аритмии, удължаване на QT и QRS. Да се избягва при пациенти със SBP <100 mmHg, скорошен (<30 дни) ACS, сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA, удължаване на QT-интервал (некоригиран QT >440 ms) и тежка аорта стеноза.	602–605, 618

ACS = остри коронарни синдроми; AV = атриовентрикуларен; IHD = исхемична сърдечна болест; i.v. = интравенозно; LVH = левокамерна хипертрофия; NYHA = New York Heart Association; SBP = систолно кръвно налягане.

<sup>a</sup>Използване на голям периферен кръвоносен съд и **преминаване към перорален амиодарон в рамките на 24 часа от i.v. (централен път) приложение.**

<sup>b</sup>Ибутилид е наличен само в някои европейски страни.

никога не е била оценена в контролирани изпитвания, но изглежда безопасна в голяма обсервационна база данни от Финландия.<sup>647</sup> Когато е желателна ранна кардиоверсия, **ТОЕ може да изключи мнозинството от левопредсърдните тромби, позволявайки незабавна кардиоверсия.**<sup>648,649</sup> Продължаващи изследвания ще ни информират относно безопасността на новозапочната антикоагулация с NOACs при пациенти запланувани за кардиоверсия.

## 11.2. Дългосрочна антиаритмична лекарствена терапия

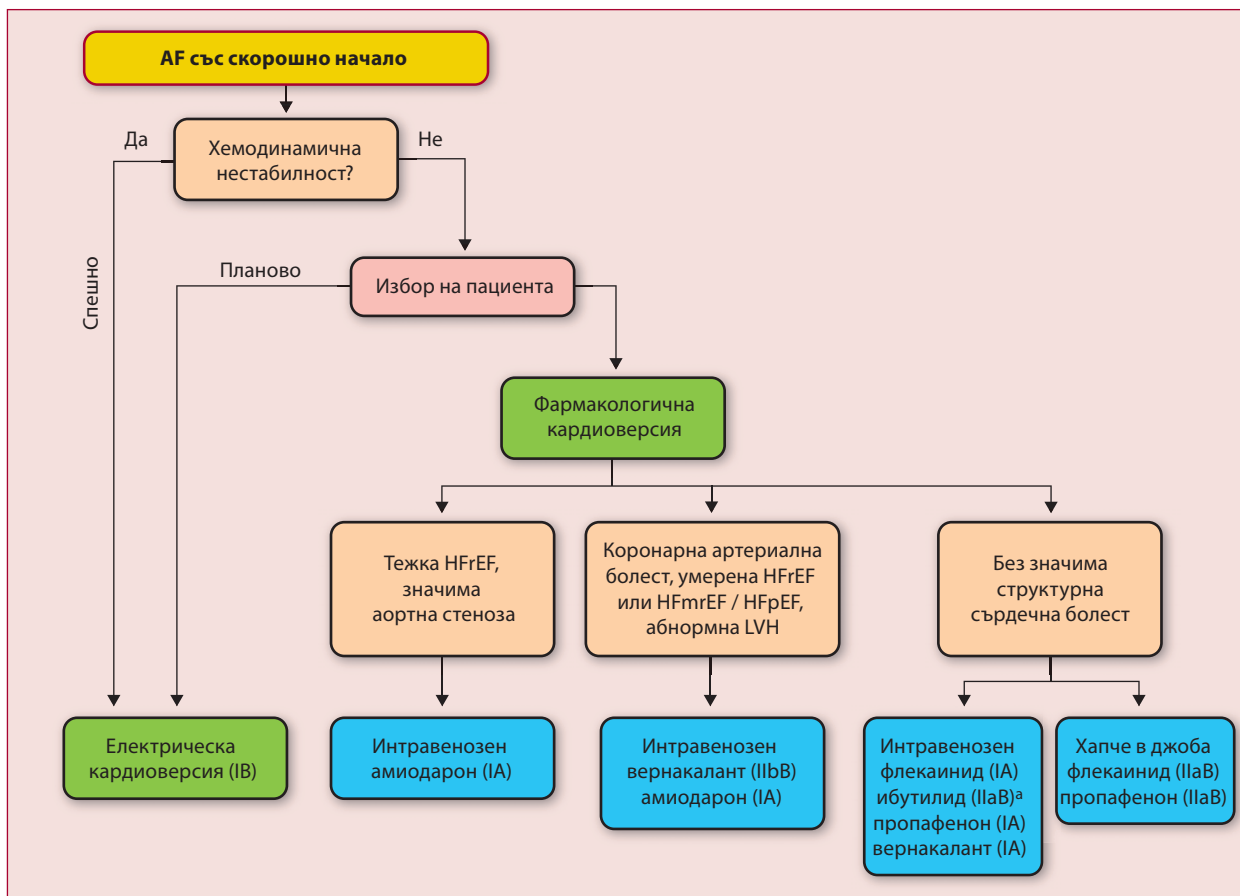
Целта на антиаритмичната лекарствена терапия е подобрене на свързаните с AF симптоми.<sup>41,580</sup> Следователно, **решението за започване на дългосрочна антиаритмична лекарствена терапия се нуждае от балансиране между симптомна обремененост, възможни нежелани лекарствени реакции и предпочитания на пациента.** Принципите на антиаритмичната лекарствена терапия, очертани в препоръките на ESC за AF от 2010 г.,<sup>369</sup> са все още подходящи и трябва да бъдат съблюдавани:

- (1) Лечението цели редукция на свързаните с AF симптоми;
- (2) Ефикасността на антиаритмичните лекарства да задържат синусов ритъм е скромна;
- (3) Клинично успешната антиаритмична лекарствена терапия може по-скоро да намали, но не и да елиминира рецидивите на AF;
- (4) Ако дадено антиаритмично лекарство "не успее", клинично приемлив отговор може да бъде постигнат с друго средство;

- (5) Лекарствената проаритмия или извънсърдечните нежелани ефекти са чести;
- (6) Съображения по-скоро за безопасност, отколкото за ефикасност, трябва да ръководят главно избора на антиаритмично лекарство.

**Антиаритмичната лекарствена терапия приблизително удвоява поддържането на синусов ритъм в сравнение с никаква терапия.<sup>580</sup> Не се наблюдава сигурен ефект върху смъртността или сърдечно-съдовите усложнения, но терапията за контрол на ритъма може леко да увеличи риска от хоспитализации (често за AF).**<sup>41,578,579,582,589–593</sup> С цел редукция на риска от нежелани реакции,<sup>201,580</sup> изглежда желателна по-кратка продължителност на антиаритмичната лекарствена терапия. Например, **краткотрайното лечение (4 седмици) с флекаинид през първите 4 седмици след кардиоверсия на AF е била понесено добре и е предотвратило повечето (80%) рецидиви на AF в сравнение с дълготрайното лечение.**<sup>584</sup> **Краткотрайна антиаритмична лекарствена терапия се използва и с цел избягване на ранни рецидиви на AF след катетърна аблация<sup>650</sup> и може да бъде полезна при пациенти считани за носещи висок риск от нежелани антиаритмични лекарствени реакции или при тези с нисък очакван риск за рекурентно AF.**

В допълнение към антиаритмична лекарствена терапия и катетърна аблация (вижте глава 11.3), **овладяването на придружаващите сърдечно-съдови състояния може да редуцира симптомното обременяване при AF и да улесни поддръжката на синусов ритъм.**<sup>203,204,296,312</sup> **Това включва редукция на телесното тегло, контрол на кръвното налягане, лечение на сърдечната недостатъчност, повишава-**



AF = предсърдно мъждене; HFmrEF = сърдечна недостатъчност с междинна изтласкваща фракция; HFrEF = сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; HFrEF = сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция; LVH = левокамерна хипертрофия.

<sup>a</sup>Ибутилид не трябва да се използва при пациенти с дълъг QT-интервал.

**Фигура 16:** Подходи за контрол на ритъма при предсърдно мъждене със скорошно начало..

не на кардио-респираторната кондиция и други мерки (вижте глава 7).

### 11.2.1. Избор на антиаритмични лекарства за дългосрочна терапия: на първо място безопасност!

Обикновено безопасността на антиаритмичната лекарствена терапия определя първоначалния избор на антиаритмични лекарства (Фигура 17). Съществуват следните антиаритмични лекарства за превенция на AF:

#### 11.2.1.1. Амиодарон

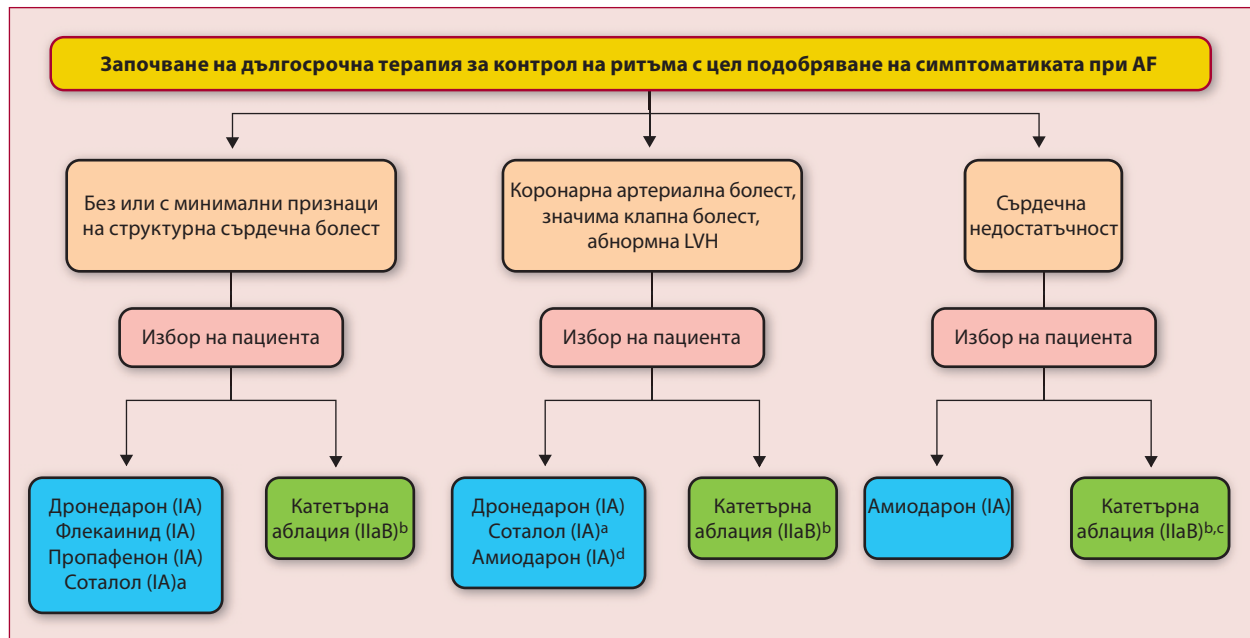
Амиодарон е ефективен многоканален блокер, понижава камерната честота и е безопасен при пациенти със сърдечна недостатъчност.<sup>582,651</sup> Може да настъпи проаритмия тип torsades de pointes, поради което по време на терапия трябва да се следят QT-интервалът и TU-вълните (вижте Таблица 17).<sup>652</sup> Амиодарон причинява често извънсърдечни нежелани ефекти, особено при дълготрайна терапия,<sup>653,654</sup> което го прави средство на втори избор при пациенти, които са подходящи за други антиаритмични средства. Амиодарон изглежда по-неподходящ за епизодична краткотрайна терапия (освен след катетърна аблация),<sup>655</sup> вероятно поради продължителния си биологичен полуживот.

#### 11.2.1.2. Дронедарон

Дронедарон поддържа синусов ритъм, намалява камерната честота и предотвратява сърдечно-съдови хоспитализации (главно за AF) и сърдечно-съдовата смърт при пациенти с пароксизмално или персистиращо AF или трептене, които имат поне едно значимо придружаващо сърдечно-съдово заболяване.<sup>583,588,656</sup> Дронедарон повишава смъртността при пациенти с наскоро декомпенсирана сърдечна недостатъчност (с или без AF)<sup>657</sup> и при пациенти с перманентно AF, при които не е възстановен синусов ритъм.<sup>658</sup> Дронедарон повишава умерено серумния креатинин, което е израз по-скоро на намалена креатининова екскреция, отколкото на влошаване на бъбречната функция.<sup>659</sup>

#### 11.2.1.3. Флекаинид и пропафенон

Флекаинид и пропафенон са ефективни средства за превенция на рекурентно AF.<sup>581,584,620</sup> Те трябва да се използват само при пациенти без значима исхемична сърдечна болест или сърдечна недостатъчност с цел избягване на риска от живота-застрашаващи камерни аритмии.<sup>660</sup> Високи камерни честоти в резултат на конверсия на на AF в предсърдно трептене с провеждане 1:1 от флекаинид или пропафенон може да бъдат предотвратени чрез предварително приложение на бета-блокери, верапамил или дилтиазем.



AF = предсърдно мъждене; HF = сърдечна недостатъчност; LVH = левокамерна хипертрофия.

<sup>a</sup>Соталол изисква внимателна оценка на проаритмичния риск.

<sup>b</sup>Катетърната аблация трябва да изолира белодробните вени и може да бъде направена с радиочестотни или криобалонни катетри.

<sup>c</sup>Катетърната аблация като терапия на първи избор обикновено е запазена за пациенти със сърдечна недостатъчност и тахикардиомиопатия.

<sup>d</sup>Амиодарон е терапия на втори избор при много от пациентите, поради нежеланите си извънсърдечни ефекти.

**Фигура 17:** Започване на дългосрочна терапия за контрол на ритъма с цел подобряване на симптоматиката при AF

#### 11.2.1.4. Хинидин и дизопирамид

Хинидин и дизопирамид се свързват с повишение на общата смъртност (OR 2.39; 95% CI 1.03–5.59; брой необходим, за да се навреди 109; 95% CI 34–4985) след 1-годишно проследяване,<sup>580,661</sup> дължащо се най-вероятно на камерни аритмии (torsades de pointes).<sup>580,661</sup> Въпреки че този проаритмичен ефект е по-чест при по-високи дози, те се използват по-рядко за ритъмен контрол при AF. Дизопирамид може да бъде полезен при „вагусово медирано“ AF (напр. AF настъпващо при атлети и/или по време на сън<sup>76</sup>) и има доказателства, че намалява градиента в изходния тракт на LV и подобрява симптоматиката при пациенти с хипертрофична кардиомиопатия.<sup>662–664</sup>

#### 11.2.1.5. Соталол

Соталол е свързан със значим риск от torsades de pointes [1% в изпитване Prevention of Atrial Fibrillation After Cardioversion (PAFAC)<sup>118</sup>]. Неговият d-енантиомер е свързан с повишена смъртност в сравнение с плацебо при пациенти с LV дисфункция след миокарден инфаркт,<sup>665</sup> вероятно поради камерни аритмии (OR 2.47; 95% CI 1.2–5.05; брой необходим, за да се навреди 166; 95% CI 61–1159).<sup>580,665</sup> От друга страна, d,l-соталол е бил използван при пациенти с AF без сигнали относно сигурността в две контролирани изпитвания.<sup>581,601</sup>

#### 11.2.1.6. Дофетилид

Дофетилид е друг блокер на калиевите канали, който е достъпен главно извън Европа. Дофетилид възстановява и поддържа синусов ритъм при пациенти със сърдечна не-

достатъчност<sup>666</sup> и рядко при пациенти рефрактерни на други антиаритмични лекарства.<sup>667</sup>

В заключение, изглежда разумно употребата на хинидин, дизопирамид, дофетилид и соталол да се ограничи до специфични ситуации. Нещо повече, комбинациите от QT-удължаващи антиаритмични лекарства трябва по принцип да се избягват при контрол на ритъма (Таблица 17).

### 11.2.2. Дванадесет-каналната електрокардиограма като средство за идентифициране на пациенти с риск от проаритмия

Идентифицирането на пациентите с риск от проаритмия може да спомогне за смекчаване на проаритмичния риск на антиаритмичните лекарства.<sup>668</sup> В допълнение към споменатите по-горе клинични характеристики, проследяването на продължителността на PR, QT и QRS в началото на антиаритмичната лекарствена терапия може да идентифицира пациенти с по-висок риск от лекарствено предизвикана проаритмия при по-дълго лечение.<sup>669–671</sup> В допълнение, наличието на „абнормни TU вълни“ е знак за предстояща поява на torsades de pointes.<sup>652</sup> Периодичният анализ на ECG за признаци на проаритмия се използва успешно в скоростни изпитвания върху антиаритмични лекарства.<sup>118,584,672</sup> По-специално, ECG мониториране е било използвано системно на 1-ви–3-ти ден при пациенти, получаващи флекаинид, пропафенон или соталол, с цел идентифициране на тези с повишен риск от проаритмия.<sup>118,584,601</sup> Въз основа на тази подложена на оценка практика, ние предлагаме да се прави ECG запис на всички пациенти преди започване на антиаритмични ле-

**Таблица 17. Перорални антиаритмични лекарства използвани за поддържане на синусов ритъм след кардиоверсия**

Лекарство	Доза	Главни противопоказания и предпазни мерки	Предупредителни признаци даващи основание за прекратяване	Забавяне на ниво AV възел	Предложение за ECG проследяване при започване на лечението
Амиодарон	600 mg в разделни дози за 4 седмици, 400 mg за 4 седмици, след това 200 mg веднъж дневно	Повишено внимание при едновременна терапия с QT-удължаващи лекарства и при пациенти с болест на SAN или AV възел и проводна болест. Дозата на VKAs и на дигиталис трябва да бъде намалена. Повишен риск от миопатия със статини. Повишено внимание при пациенти с предшестваща чернодробна болест.	Удължаване на QT >500 ms	10–12 bpm при AF	Базална, след 1 седмица, след 4 седмици
Дронедарон	400 mg два пъти дневно	Противопоказан при NYHA клас III или IV или нестабилна сърдечна недостатъчност, при едновременна терапия с QT-удължаващи лекарства или силни инхибитори на CYP3A4 (напр. верапамил, дилтиазем, азолови антимикотични средства), CrCl <30 ml/min. Дозата на дигиталис, бета-блокери и някои статини трябва да бъде намалена. Повишенията на серумния креатинин с 0.1–0.2 mg/dL са чести и не са израз на влошаване на бъбречната функция. Повишено внимание при пациенти с предшестваща чернодробна болест.	Удължаване на QT >500 ms	10–12 bpm при AF	Базална, след 1 седмица, след 4 седмици
Флекаинид	100–150 mg два пъти дневно	Противопоказан при CrCl <50 mg/mL, чернодробна болест, IHD или намалена LV изтласкваща фракция. Повишено внимание при наличие на болест на SAN или AV възел или проводна болест.	Разширяване на QRS с >25% спрямо изходния	Не	Базална, ден 1, ден 2–3
Флекаинид с удължено действие	200 mg веднъж дневно	CYP2D6 инхибитори (напр. флуоксетин или трициклични антидепресанти) повишават плазмените концентрации.			
Пропафенон	150–300 mg три пъти дневно	Противопоказан при IHD или намалена LV изтласкваща фракция. Повишено внимание при наличие на болест на SAN или AV възел и проводна болест, бъбречни или чернодробни нарушения, и астма. Повишена концентрация на дигиталис и варфарин.	Разширяване на QRS с >25% спрямо изходния	Леко	Базална, ден 1, ден 2–3
Пропафенон SR	225–425 mg два пъти дневно				
d,l-соталол	80–160 mg два пъти дневно	Противопоказан при наличие на значима LV хипертрофия, систолна сърдечна недостатъчност, астма, предшестващо удължаване на QT, хипокалиемия, CrCl <50 mg/mL. Умерената бъбречна дисфункция изисква внимателно адаптиране на дозата.	QT-интервал >500 ms, удължаване на QT с >60 ms след започване на терапията	Подобно на това при висока доза бета-блокери	Базална, ден 1, ден 2–3

AF = предсърдно мъждене; AV = атриовентрикуларен; bpm = удара в минута; CrCl = креатининов клирънс; CYP2D6 = цитохром P450 2D6; CYP3A4 = цитохром P450 3A4; ECG = електрокардиограма; IHD = исхемична сърдечна болест; LV = левокамерна; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; NYHA = New York Heart Association; SAN = синоатриален възел; VKA = витамин K антагонист.

**карства.** Назначаване на планови ECGs в началния период изглежда обосновано (Таблица 17).

### 11.2.3. Нови антиаритмични лекарства

Няколко съединения, инхибиращи свръхбързия калиев ток (IK<sub>1</sub>), и други инхибитори на атипични йонни канали са в период на клинична разработка.<sup>673–675</sup> Понастоящем, те не са достъпни за клинична употреба. Антиангиозното съединение ранолазин инхибира калиевия и натриевия ток и повишава глюкозния метаболизъм за сметка на метаболизма на свободните мастни киселини, като по този начин засилва ефикасното усвояване на кислород.<sup>676,677</sup> Ранолазин е бил безопасен при пациенти с миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и нестабилна ангина оценени в изпитване **MERLIN** (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome).<sup>678</sup> В post hoc анализ на непрекъснат ECG запис направен по време на

първите 7 дни след рандомизация пациентите разпределени да получават ранолазин са показали тенденция към по-малко епизоди на AF от тези с плацебо [75 (2.4%) vs. 55 (1.7%) пациенти; P = 0.08].<sup>679</sup> В изпитване HARMONY (A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedaron When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation) най-високата тествана доза на комбинацията от ранолазин (750 mg два пъти дневно) и дронедазон (225 mg два пъти дневно) е намалила леко обременяването с AF при 134 лица с пароксизмално AF и двукухинни пейсмейкъри.<sup>680</sup> Малки проучвания по открит протокол подсказват, че ранолазин би могъл да засили антиаритмичния ефект на амиодарон с цел кардиоверсия,<sup>681–683</sup> докато резултатите от контролирано изпитване на ранолазин в комбинацията ранолазин–дронедазон за превенция на AHRE при пациенти с пейсмейкър са били противоречиви.<sup>684</sup> Понастоящем, няма достатъчно данни, за да се препоръча ранолазин като антиаритмично лекарство, самостоятелно или в комбинация с

**Препоръки за терапия целяща контрол на ритъма**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
<b>Общи препоръки</b>			
Терапия за контрол на ритъма е показана с цел подобряване на симптоматиката при пациенти с AF.	I	B	120, 586, 601
Овлавяване на сърдечно-съдовите рискови фактори и избягване на фактори, провокиращи AF, трябва да се преследва при пациенти на терапия за ритъмен контрол с цел улесняване подържането на синусов ритъм.	IIa	B	203, 204, 296, 312
С изключение на AF, свързано с хемодинамична нестабилност, изборът между електрическа и фармакологична кардиоверсия трябва да се ръководи от предпочитанията на пациента и лекаря.	IIa	C	
<b>Кардиоверсия при AF</b>			
Електрическа кардиоверсия при AF се препоръчва при пациенти с остра хемодинамична нестабилност с цел възстановяване на сърдечния дебит.	I	B	612, 702-704
Кардиоверсия при AF (електрическа или фармакологична) се препоръчва при симптомни пациенти с персистиращо или дълготрайно персистиращо AF, като част от терапията за контрол на ритъма.	I	B	584, 601, 627, 628, 648, 705
Предварително лечение с амиодарон, флекаинид, ибутилид или пропафенон трябва да се има предвид с цел увеличаване на шансовете за успех на електрическата кардиоверсия и превенция на рекурентно AF.	IIa	B	248, 584, 633
При пациенти без анамнеза за исхемична или структурна сърдечна болест, флекаинид, пропафенон или вернакалант се препоръчват с цел фармакологична кардиоверсия на новонастъпило AF.	I	A	602–605, 614, 618, 622, 706, 707
При пациенти без анамнеза за исхемична или структурна сърдечна болест, ибутилид трябва да се има предвид с цел фармакологична конверсия на AF.	IIa	B	
При избрани пациенти с наскоро настъпило AF и без значима структурна или исхемична сърдечна болест, единична перорална доза флекаинид или пропафенон (подходът „хапче в джоба“) трябва да се има предвид като водена от пациента кардиоверсия след оценка за безопасност.	IIa	B	620, 621
При пациенти с исхемична и/или структурна сърдечна болест, амиодарон се препоръчва с цел кардиоверсия на AF.	I	A	597–601
Вернакалант може да се има предвид като алтернатива на амиодарон с цел фармакологична конверсия на AF при пациенти без хипотония, тежка сърдечна недостатъчност или тежка структурна сърдечна болест (особено аортна стеноза).	IIb	B	602–605, 616, 618
<b>Превенция на инсульта при пациенти с AF, предвидени за кардиоверсия</b>			
Антикоагулация с хепарин или NOAC трябва да бъде започната възможно най-рано преди всяка кардиоверсия на AF или предсърдно трептене.	IIa	B	708, 709
При кардиоверсия на AF/предсърдно трептене се препоръчва ефективна антикоагулация за минимум 3 седмици преди кардиоверсията.	I	B	648, 708
Трансезофагеална ехокардиография (TOE) с цел изключване на сърдечен тромб се препоръчва като алтернатива на предпроцедурната антикоагулация, когато се планира ранна кардиоверсия.	I	B	648, 708
Ранна кардиоверсия може да се извърши без TOE при пациенти със сигурна продължителност на AF <48 часа.	IIa	B	648
При пациенти с повишен риск от инсулт антикоагулантната терапия трябва да бъде продължена дългосрочно след кардиоверсия, в съответствие с препоръките за продължителна антикоагулация, независимо от метода на кардиоверсия или очевидното поддържане на синусов ритъм. При пациенти без рискови фактори за инсулт се препоръчва антикоагулацията да продължи 4 седмици след кардиоверсия.	I	B	353, 710
При пациенти с идентифициран при TOE тромб се препоръчва ефективна антикоагулация за най-малко 3 седмици.	I	C	
Повторна TOE за потвърждаване на резолюцията на тромба трябва да се има предвид преди кардиоверсия.	IIa	C	
<b>Антиаритмични лекарства за дългосрочно поддържане на синусов ритъм/превенция на рекурентно AF</b>			
Изборът на AAD трябва да бъде направен след внимателна оценка, като се вземе предвид наличието на коморбидности, сърдечно-съдовият риск и потенциалът за сериозна проаритмия, екстракардиални токсични ефекти, предпочитанията на пациента и симптомното обременяване.	I	A	41, 580
Дронедарон, флекаинид, пропафенон или соталол са препоръчват с цел превенция на рецидивиращо симптомно AF при пациенти с нормална левокамерна функция и без патологична левокамерна хипертрофия.	I	A	581, 583, 584, 588, 601
Дронедарон се препоръчва с цел превенция на рецидивиращо симптомно AF при пациенти със стабилна коронарна артериална болест и без сърдечна недостатъчност.	I	A	583, 588
Амиодарон се препоръчва с цел превенция на рецидивиращо симптомно AF при пациенти със сърдечна недостатъчност.	I	B	596–598
Амиодарон е по-ефективно средство за превенция на рецидивите на AF от другите AAD, но екстракардиалните токсични ефекти са чести и нарастват с времето. По тази причина на първо място трябва да се имат предвид други AAD.	IIa	C	596–598
Пациенти, провеждащи терапия с AAD, трябва да бъдат оценявани периодично с цел потвърждаване на уместността на лечението.	IIa	C	583, 588, 657, 658, 660

## Препоръки за терапия целяща контрол на ритъма (продължение)

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт. <sup>c</sup>
<b>AAD за дългосрочно поддържане на синусов ритъм/превенция на рекурентно AF (продължение)</b>			
ECG запис трябва да се има предвид при започване на терапия с AAD с цел проследяване на сърдечната честота, откриване на разширение на QRS и удължаване на QT-интервал и настъпване на AV блок.	IIa	B	582-584, 588, 601
Терапия с AAD не се препоръчва при пациенти с удължен QT-интервал (>0.5 s) или със значима болест на синоатриалния възел или дисфункция на AV възел, които нямат функциониращ постоянен пейсмейкър.	III (вреда)	C	
Добавяне на предсърдно антибрадикардно пейсиране към лекарствено лечение, което предизвиква или задълбочава дисфункция на синусовия възел, трябва да се има предвид с цел продължаване на терапията с AAD при пациенти, при които е отказана или не е показана аблация на AF.	IIa	B	711, 712
Продължаване на терапията с AAD след предвидения период за спиране след аблация на AF трябва да се има предвид с цел поддържане на синусов ритъм, когато има вероятност за рецидиви.	IIa	B	713
<b>Антиаритмични ефекти на не-антиаритмични лекарства</b>			
ACE-Is, ARBs и бета-блокери трябва да се имат предвид с цел превенция на новопоявило се AF при пациенти със сърдечна недостатъчност и намалена изтласкваща фракция.	IIa	A	23, 219, 236, 237, 239, 250, 714
ACE-Is и ARBs трябва да се имат предвид с цел превенция на новопоявило се AF при пациенти с хипертония, особено при LV хипертрофия.	IIa	B	238, 246, 686, 714
Предварително лечение с ACE-Is или ARBs може да се има предвид при пациенти с рекурентно AF подложени на електрическа кардиоверсия и получаващи антиаритмична лекарствена терапия.	IIb	B	236, 237, 248, 249
ACE-Is или ARBs не се препоръчват с цел вторична превенция на пароксизмално AF при пациенти с незначителна или липсваща подлежаща сърдечна болест.	III (няма полза)	B	241, 697

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; AF = предсърдно мъждене; ARB = ангиотензин-рецепторен блокатор; CHA2DS2-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, Възраст  $\geq 75$  (по 2), Диабет, Инсулт (по 2), Съдова болест, Възраст 65–74 и Пол (женски); ECG = електрокардиограма; LV = левокамерна; LVH = левокамерна хипертрофия; NOAC = не-витамина К антагонистичен перорален антикоагулант; TOE = трансезофагеална ехокардиография.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

други антиаритмични лекарства. За отбелязване, „блокертът на чудните канали“ ивабрадин, който се използва при ангина и сърдечна недостатъчност, повишава риска от AF.<sup>685</sup>

#### 11.2.4. Антиаритмични ефекти на не-антиаритмични лекарства

ACE инхибиторите или ARBs изглежда предотвратяват нововъзникващо AF при пациенти с LV дисфункция и при хипертонии с LV хипертрофия.<sup>219,236,237,239,246,250,686</sup> Неприлизиновата инхибиция се нуждае от допълнително проучване, но изглежда не засилва този ефект.<sup>224</sup> Датско кохортно проучване също подсказва, че началното лечение на неусложнена хипертония с ACE инхибитори или ARBs намалява пристъпно-то AF в сравнение с други антихипертензивни средства.<sup>245</sup> Терапията с ARB не намалява обременяването с AF при пациенти с AF без структурна сърдечна болест.<sup>241</sup>

И така, малко вероятно е ACE-инхибиторите или ARBs да имат достатъчен директен антиаритмичен ефект. Може би е оправдано да се има предвид добавяне на терапия с ACE инхибитори или ARBs към антиаритмичните лекарства с цел редуция на рецидивите на AF след кардиоверсия.<sup>248,249,687</sup>

В сравнение с плацебо, бета-блокери са свързани с намален риск от нововъзникващо AF при пациенти със HFrEF в синусов ритъм.<sup>23</sup> Има съобщения, че бета-блокери намаляват симптомните рецидиви на AF,<sup>580,636,688</sup> но тази находка може би се дължи на благоприятния ефект върху честотния контрол, който прави AF по-често безсимптомно.

Периоперативната статинова терапия изглежда е редуцирала риска от постоперативно AF в редица малки RCTs<sup>689,690</sup>, едно плацебо-контролирано изпитване с достатъчна статистическа сила обаче не е показало ефект от периопера-

тивната терапия с розувастатин върху следоперативното AF.<sup>691</sup> Статиновото лечение не осигурява превенция на AF в други случаи.<sup>692,693</sup> Полиненаситените мастни киселини по подобен начин не са успели да покажат убедителна полза.<sup>241,694–698</sup> Ролята на алдостероновите антагонисти за овладяване на AF не е широко проучена при хора. Въпреки че предварителните данни от изпитвания с еплеренон са окуражителни при първична превенция,<sup>243</sup> понастоящем няма солидни доказателства за да се направят някакви препоръки за употреба на алдостероновите антагонисти с цел вторична превенция на AF.<sup>699–701</sup>

### 11.3. Катетърна аблация

След началното описание на тригери в белодробните вени, които поставят началото на пароксизмално AF,<sup>108</sup> катетърната аблация на AF се разви от специализирана експериментална процедура в обичайно лечение за превенция на рекурентно AF.<sup>587,715</sup> То се постига главно чрез изолация на пулмоналните вени, най-вероятно изискваща цялостна изолация за пълна ефективност<sup>716</sup> и допълнителна изолация на задната левопредсърдна стена. Аблацията на AF, когато се извърши в център с опит от достатъчно обучен екип, е по-ефективна от антиаритмичната лекарствена терапия за поддържане на синусов ритъм, а честотата на усложненията, макар и не пренебрежима, е подобна на честотата на усложненията на антиаритмичните лекарства.<sup>585,717</sup>

#### 11.3.1. Показания

Катетърната аблация на AF е ефективно средство за възстановяване и поддържане на синусов ритъм при пациенти

със симптомно пароксизмално, персистиращо и вероятно дълготрайно персистиращо AF, по принцип като лечение на втори избор след неуспех или непоносимост към антиаритмичната лекарствена терапия. При тези пациенти катетърната аблация е по-ефективна от антиаритмичната лекарствена терапия.<sup>185,586,713,717-720</sup> Като лечение на първи избор при пароксизмално AF, рандомизираните изпитвания са показали само скромно подобрене на резултата по отношение на ритъмния изход с катетърна аблация в сравнение с антиаритмична лекарствена терапия.<sup>585,721-723</sup> Честотата на усложненията е била сходна, когато аблацията е извършена в експертни центрове, което оправдава катетърната аблация като терапия на първи избор при избрани пациенти с пароксизмално AF, които са пожелали интервенционална терапия. По-малко са наличните данни относно ефективността и безопасността на катетърната аблация при пациенти с персистиращо или дълготрайно персистиращо AF, но всички те сочат по-ниска честота на рецидивите след катетърна аблация в сравнение с антиаритмичната лекарствена терапия с или без кардиоверсия (Уеб-фигура 2).<sup>185,717,723-726,1039</sup> При пациенти, получаващи симптомни рецидиви на AF, въпреки антиаритмичната лекарствена терапия, всички RCTs са показали по-добро поддържане на синусов ритъм с катетърна аблация, отколкото с антиаритмични лекарства.<sup>586,713,727,728</sup> Понастоящем катетърната аблация не е показана за превенция на сърдечно-съдовия изход (или за желано прекратяване на антикоагулацията) или за намаляване на хоспитализациите.<sup>40,594</sup>

### 11.3.2. Техника и технологии

Пълна изолация на пулмоналните вени (PVI) на предсърдно ниво е най-добре документираната цел на катетърната аблация,<sup>716,729-731</sup> която се постига чрез радиофреквентна аблация точка по точка, линейни лезии заграждащи пулмоналните вени или криобалонна аблация със сходни резултати.<sup>732-734</sup> Пълната изолация на белодробните вени води до по-добри ритъмни резултати от непълната изолация.<sup>716</sup> PVI е била първоначално изпробвана при пациенти с пароксизмално AF, но изглежда не по-малостойна от по-обширната аблация и при персистиращо AF.<sup>729,735</sup> По-обширни аблации са използвани при пациенти с персистиращо AF, но наличните данни са недостатъчни за насочване на използването им понастоящем.<sup>117,718,719,735-737</sup> Разширените аблационни процедури (отвъд PVI) са свързани закономерно с по-голямо времетраене и по-голямо количество йонизиращо лечение, което потенциално създава риск за пациентите. Левопредсърдната макро-риентри тахикардия е относително нечеста след PVI (≈5%). Тя изглежда рядка и след криобалонна аблация,<sup>734</sup> но може да настъпи при до 25% от пациентите след модифицираща левопредсърдния субстрат аблация и често се дължи на непълни аблационни линии. Така, при пациенти с персистиращо AF, аблацията на сложни фракционирани електрограми, аблацията на ротори или рутинното предизвикване на линейни лезии или други допълнителни аблации не изглеждат оправдани при първата процедура.<sup>735,738,739</sup> При пациенти с рецидивиращо AF след начална аблационна процедура обаче допълнителна аблация към пълната PVI<sup>716</sup> може да се има предвид при пациенти с рекурентно AF след началната аблационна процедура.<sup>719,740,741</sup> При пациенти с документирано деснопредсърдно истмус-зависимо предсърдно трептене, подложени на аблация на AF, се препоръчва аблация на деснопредсърдния истмус. Аденозиновият тест за идентифициране на пациенти, нуждаещи се от допълнителна аблация, остава противоречив след оценка в няколко съобщения.

ния.<sup>739,742-744</sup> Аблацията на т.нар „ротори“, ръководена чрез картиране на телесната повърхност или ендокардно картиране, е в процес на оценка и понастоящем не може да бъде препоръчана за рутинна клинична употреба.

### 11.3.3. Резултати и усложнения

#### 11.3.3.1. Резултати от катетърна аблация на предсърдно мъждене

Ритъмният изход след катетърна аблация на AF е труден за предсказване при отделни пациенти.<sup>173,227,713,728</sup> Повечето пациенти се нуждаят от повече от една процедура за постигане на симптомен контрол.<sup>713,726,728</sup> По принцип, по-добър ритъмен резултат и по-ниска честота на процедурни усложнения може да се очаква при по-млади пациенти с кратка анамнеза за AF и чести, кратки епизоди на AF в отсъствие на значима структурна сърдечна болест.<sup>745</sup> Катетърната аблация е по-ефективна от антиаритмичната лекарствена терапия за поддържане на синусов ритъм (Уеб-фигура 2).<sup>746,1039</sup> Синусов ритъм без рецидиви на AF с тежка симптоматика се установява в до 70% от пациентите с пароксизмално AF и около 50% при персистиращо AF.<sup>713,728,735</sup> Много късни рецидиви на AF след години в синусов ритъм не са редки и могат да бъдат израз на болестна прогресия с важни основания за продължаване на терапиите за AF.<sup>728</sup> Като рискови фактори за рецидивирание на AF след катетърна аблация са идентифицирани много параметри, но предсказващата им стойност е ниска. Поради това, решението за катетърна аблация трябва да се основава на споделен процес на вземане на решение<sup>747</sup> (вижте

**Таблица 18: Усложнения свързани с катетърна аблация на предсърдно мъждене**

Усложнение – тежест	Усложнение – вид	Честота <sup>727, 748, 750, 754-759</sup>
Живото-застрашаващи усложнения	Перипроцедурна смърт	<0.2%
	Увреждане на хранопровода (перфорация/фистула) <sup>a</sup>	<0.5%
	Перипроцедурен инсулт (включително TIA/въздушен емболизъм)	<1%
	Сърдечна тампонада	1–2%
Тежки усложнения	Стенза на пулмонална вена	<1%
	Персистираща парализа на нервус френикус	1–2%
	Съдови усложнения	2–4%
	Други тежки усложнения	≈1%
Други умерени или малки усложнения		1–2%
Неясна значимост	Безсимптомен церебрален емболизъм (тих инсулт) <sup>b</sup>	5–20%
	Лъчева експозиция	

TIA = транзиторна исхемична атака.

<sup>a</sup>Езофагеална фистула трябва да се подозира при пациенти с триада от неспецифични признаци на инфекция, гръдна болка и инсулт или TIA през първите седмици след аблационна процедура и изисква незабавна терапия.

<sup>b</sup><10% за криоаблацията и радиофреквентната аблация, >20% за фазовата радиофреквентна аблация.

глава 8), след изчерпателни обяснения на потенциалните ползи и рискове и на алтернативите, като антиаритмични лекарства или приемане на съществуващата симптоматика без терапия за ритъмен контрол.<sup>175</sup>

### 11.3.3.2. Усложнения при катетърна аблация на предсърдно мъждене

Има отчетлива нужда от системно отчитане на усложненията в клиничната практика с цел подобряване на качеството на процедурите за аблация на AF.<sup>175</sup> Средната продължителност на болничния престой при пациенти с AF подложени на първа аблация в EURObservational Research Programme (EORP) е била 3 дни (междуквартилен диапазон 2–4 дни), на базата на данни от 1391 пациенти от болници, в които се извършват минимум 50 аблации годишно. Пет до седем процента от пациентите получават тежки усложнения след катетърна аблация на AF, а 2–3% преживяват животозастрашаващи, но обикновено преодолими усложнения.<sup>727,748–750</sup> Има съобщения за интрапроцедурна смърт, но те за редки (<0.2%).<sup>751</sup> Най-важните тежки усложнения са инсулт/TIA (<1%), сърдечна тампонада (1–2%), стеноза на белодробна вена и тежко нараняване на хранопровода водещо до атрио-езофагеална фистула седмици след аблацията (Таблица 18). „Тихи инсулти“ (т.е. лезии на бялото мозъчно вещество доловими с MRI) се наблюдават при около 10% от пациентите лекувани с радиофреквентна и криобалонна аблация.<sup>752</sup> Клиничното значение на това наблюдение е неясно.<sup>749</sup> Следпроцедурните усложнения включват инсулт, с най-висок риск през първата седмица,<sup>753</sup> късна перикардна тампонада няколко дни след катетърна аблация,<sup>751</sup> и езофагеални фистули, които обикновено се проявяват 7–30 дни след аблация. Своевременното откриване на атрио-езофагеални фистули може да бъде животоспасяващо и трябва да се базира на типичната триада инфекция без ясно огнище, ретростернална болка и инсулт или TIA.<sup>748</sup>

### 11.3.4. Антикоагулация: преди, по време на аблация и след аблация

Пациенти антикоагулирани с VKAs трябва да продължат терапията по време на аблация (с INR 2–3).<sup>760</sup> Антикоагулацията с NOACs е алтернатива на варфарин.<sup>478,761–765</sup> Няма сигнали относно безопасността в обсервационни кохорти, лекувани с непрекъсната терапия с NOAC, подложени на катетърна аблация в центрове с натрупан опит.<sup>761,763,766,767</sup> Наскоро беше публикувано първото контролирано проучване, сравняващо непрекъсната терапия с NOAC и VKA при аблация на пациенти с AF, включващо около 200 пациенти,<sup>768</sup> както и няколко групи обсервационни данни.<sup>761,769,770</sup> Продължаващи проучвания сравняват непрекъсната VKA-терапия с терапия с NOAC при пациенти с AF подложени на аблация [като AXAFA – AFNET 5 (Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation: Comparison to vitamin K antagonist therapy; NCT02227550) и RE-CIRCUIT (Randomized Evaluation of dabigatran etexilate Compared to warfarin in pulmonary vein ablation: assessment of different periprocedural anticoagulation strategies; NCT02348723)]. По време на аблация трябва да бъде приложен хепарин с цел поддържане на активирано време на съсирване (activated clotting time) >300 s. Антикоагулацията трябва да бъде продължена минимум 8 седмици след аблация при всички пациенти. Реалната честота на тромбоемболичните инциденти след катетърна аблация никога не е била проучвана системно, а очакваният риск от инсулт е взаимстван от този сред неаблирани кохорти с AF. Въпреки

че обсервационните проучвания подсказват относително нисък инсултен риск през първите няколко години след катетърна аблация на AF,<sup>737,771–776</sup> дългосрочният риск от рекурентно AF и профилът на безопасност на антикоагулацията при аблирани пациенти трябва да се имат предвид. В отсъствието на данни от контролирани изпитвания, ОАС след катетърна аблация трябва да следва общите препоръки за антикоагулация, независимо от предполагаемия ритъмен изход.

### 11.3.5. Аблация на предсърдно мъждене при пациенти със сърдечна недостатъчност

Катетърната аблация, в сравнение с амиодароновата терапия, редуцира сигнификантно рецидивите на AF при пациенти с AF при HFrEF.<sup>777</sup> Избрани пациенти със HFrEF и AF могат да постигнат възстановяване на LV систолна функция след катетърна аблация (като вероятен израз на тахикардиомиопатия). Няколко по-малки проучвания подсказват подобрене на LV функция след катетърна аблация при пациенти със HFrEF<sup>185,226–228,778,779</sup> и намаление на хоспитализациите,<sup>720,777</sup> особено при пациенти без предшествващ миокарден инфаркт.<sup>780</sup> Необходимо са по-големи изпитвания с цел потвърждаване на тези данни. Катетърната аблация може да бъде трудна при такива пациенти. Следователно, показанията за катетърна аблация при пациенти със HFrEF трябва да бъдат добре балансирани, а процедурата да бъде извършена в центрове с натрупан опит.

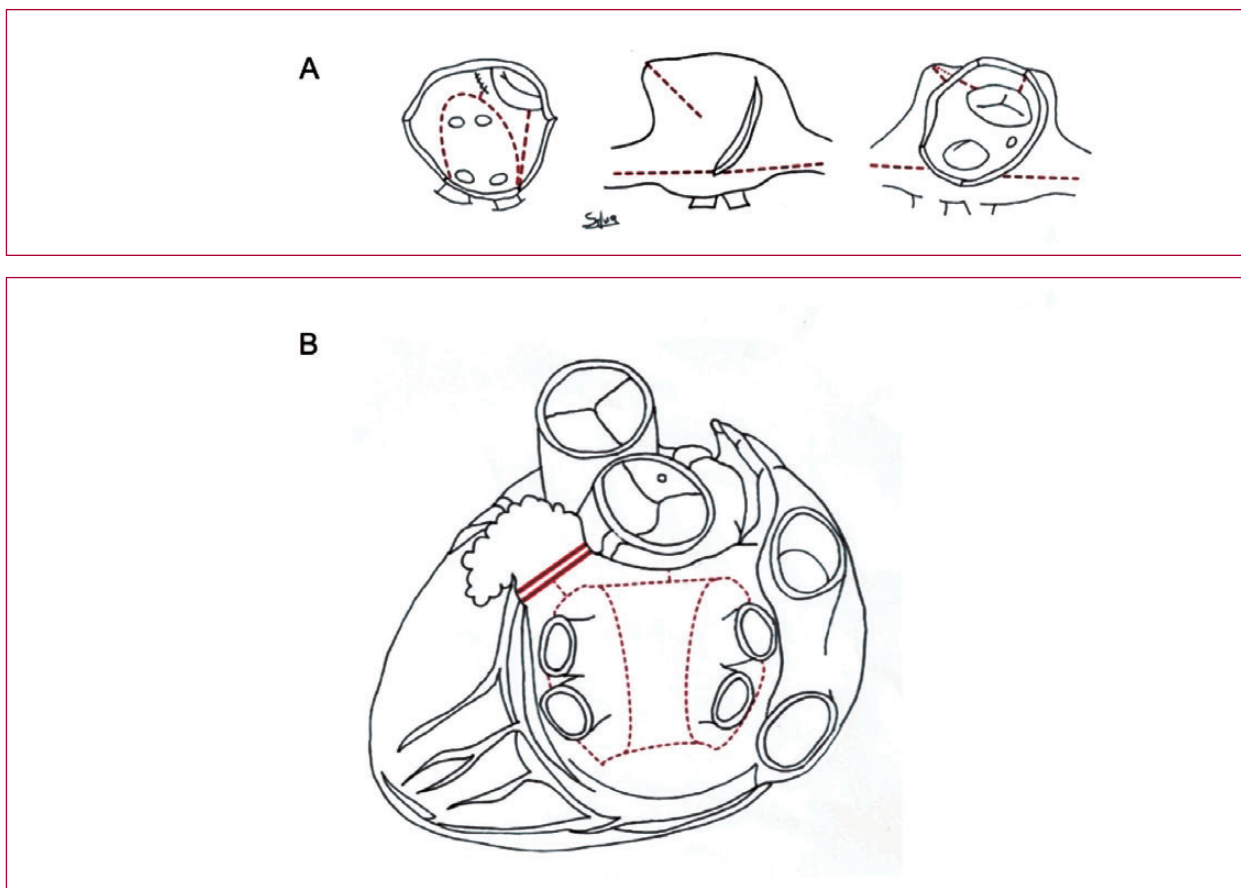
### 11.3.6. Проследяване след катетърна аблация

Пациентите и лекарите, участващи в проследяването след катетърна аблация, трябва да познават признаците и симптомите на късните усложнения, което да позволи бързо насочване за лечение (Таблица 18). Пациентите трябва да си дават и сметка, че симптомни и безсимптомни рецидиви на AF са често явление след катетърна аблация.<sup>119,781,782</sup> В съответствие с първичната цел на терапията за ритъмен контрол, безсимптомните епизоди не трябва по принцип да водят до включване на по-нататъшна терапия за контрол на ритъма в рутинните грижи. Пациентите трябва да бъдат прегледани поне веднъж от ритмолог през първите 12 месеца след аблация. Допълнителни мерки за ритъмен контрол трябва да се имат предвид при пациенти със симптомни рецидиви, включително обсъждане от сърдечен тим (Фигура 17, Фигура 19).

## 11.4. Хирургия на предсърдното мъждене

### 11.4.1. Съпътстваща хирургия на предсърдното мъждене

Maze-процедурата на Cox е извършена за първи път преди 30 години като техника „рязане и шиене“, включваща изолация на задното ляво предсърдие, инцизия към задната част на митралния пръстен, каво-трикуспидална инцизия, каво-кавална инцизия и изключване на LAA (Фигура 18).<sup>783</sup> По този начин Cox maze-процедурата създава електрически лабиринт (maze) от пасажии, през които импулсът от сино-атриалния възел намира път към атрио-вентрикуларния възел, като същевременно се предотвратява фибрилаторната проводимост. Cox maze-процедурата и други, често по-прости форми на хирургия за AF се използват главно при пациенти, подложени на други открити сърдечни хирургични процеду-



**Фигура 18:** А: Хирургични набори от лезии при двупредсърдна maze-процедура на Cox. Хирургична гледна точка показваща левопредсърдните лезии (вляво) и деснопредсърдните лезии (в средата и вдясно). В: Левопредсърдни лезии при торакоскопска минимално инвазивна хирургична процедура (пунктирни линии), включително изключване на левопредсърдното ухо (двойна линия).

ри.<sup>461,466,784–798</sup> В системен обзор, назначен за целите на тези препоръки, извършването на придружаваща хирургия за AF е довело до по-често отсъствие на AF, предсърдно трептене и предсърдна тахикардия в сравнение със случаите без едновременна хирургия за AF (RR 1.94; 95% CI 1.51–2.49; n = 554 от седем RCTs) (Учеб-фигура 3).<sup>1040</sup> Пациенти, подложени на Cox maze-процедура, са се нуждаели по-често от имплантация на пейсмейкър (RR 1.69; 95% CI 1.12–2.54; n = 1631 от 17 RCTs), без доловима разлика по отношение на други резултати или усложнения. Тези данни се подкрепят от анализ на база данни на Дружеството на гръдните хирурзи обхващащи 67 389 пациенти в AF, подложени на открита сърдечна хирургия: смъртността или голямата морбидност не са се повлияли от придружаващата хирургия на AF (коригирано OR 1.00; 95% CI 0.83–1.20), но имплантацията на пейсмейкър е била по-честа (коригирано OR 1.26; 95% CI 1.07–1.49).<sup>799</sup> Предикторите за рецидив на AF след хирургия включват левопредсърдна дилатация, по-голяма възраст, >10-годишна анамнеза за AF, и непароксизмално AF.<sup>800–804</sup> По отношение на вида AF, хирургичната PVI изглежда ефективна при пароксизмално AF.<sup>805</sup> Моделът на създаване на двупредсърдни лезии е може би по-ефективен при персистиращо и дълготрайно персистиращо AF.<sup>797,803,806</sup> Предлаганото поведение при пациенти със свързана с AF симптоматика, подложени на сърдечна хирургия, е дадено във Фигура 19,

при важен принос на сърдечния тим по AF за съветване и информиране на избора на пациента.

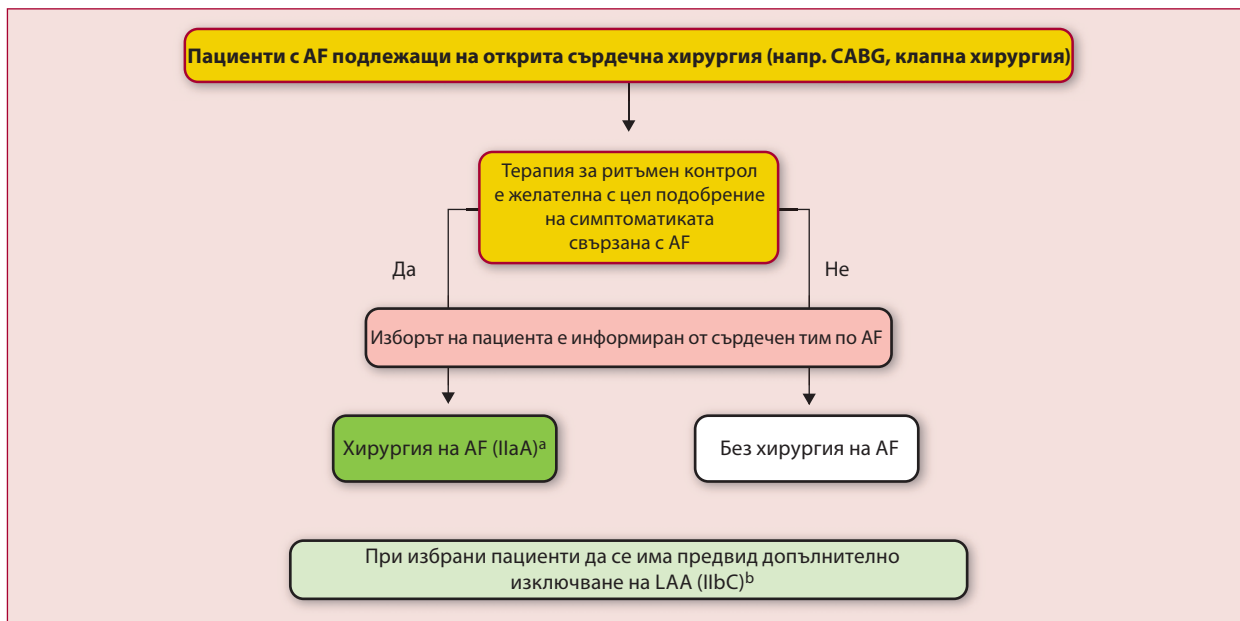
#### 11.4.2. Самостоятелна хирургия за контрол на ритъма

Съвременната технология (т.е. биполярна радиочестотна или криотермия) прави Cox maze-процедурата по-лесна и по-възпроизводима и осъществима чрез мини-торакотомия.<sup>786,807,808</sup> Торакоскопската PVI с биполярна радиочестотна предотвратява рецидивването на па-

**Таблица 19: Усложнения при торакоскопска хирургия за предсърдно мъждене**

Усложнения	Честота <sup>468, 815, 822, 826</sup>
Преминаване към стернотомия	0–1.6%
Имплантация на пейсмейкър	0–3.3%
Дренаж за пневмоторакс	0–3.3%
Перикардна тампонада	0–6.0%
Транзиторна исхемична атака	0–3.0%

<sup>a</sup>Честотата на безсимптомния церебрален емболизъм е неизвестна.



AF = предсърдно мъждене; CABG = коронарен артериален байпас; LAA = левопредсърдно ухо; PVI = изолиране на белодробните вени.

<sup>a</sup>Хирургията за AF може да включва PVI при пароксизмално AF и двупредсърден maze при персистиращо или продължително персистиращо AF.

<sup>b</sup>Пероралната антикоагулация трябва да бъде продължена при пациенти с повишен риск от инсулт, независимо от хирургията за AF или изключването на LAA.

**Фигура 19** Хирургичен контрол на ритъма при пациенти с предсърдно мъждене, подложени на сърдечна хирургия.

роксизмално AF (69–91% свобода от аритмии след 1 година, вижте *Фигура 18B* за набора от лезии),<sup>468,809,810</sup> и изглежда ефективна при пациенти, рефрактерни към катетърна аблация.<sup>811</sup> Средната продължителност на болничния престой при торакоскопска аблация варира от 3.6 до 6.0 дни.<sup>468,812,813</sup> Изпитването FAST (Atrial Fibrillation Catheter Ablation vs. Surgical Ablation Treatment)<sup>468</sup> и друго по-малко изпитване<sup>814</sup> подсказват, че торакоскопската AF-хирургия е може би по-ефективна от катетърната аблация за поддържане на синусов ритъм,<sup>468,814</sup> но е съпроводена от повече усложнения (*Таблица 19*).<sup>815</sup> С цел подобряване на резултатите<sup>468,816–818</sup> са създавани по-обширни набори от лезии, включително свързващи линии между PVI („бок-лезии“) и линии към митралния пръстен.<sup>812,819–822</sup> С цел подобрене създаване на трансмурални лезии,<sup>716</sup> напоследък се предлагат ендо-епикардни аблационни стратегии.<sup>812,823–825</sup> Въпреки че предварителният опит с хибридна симултанна аблация изглежда обещаващ, процедурното време и честотата на хеморагиите са по-високи.<sup>812,823</sup>

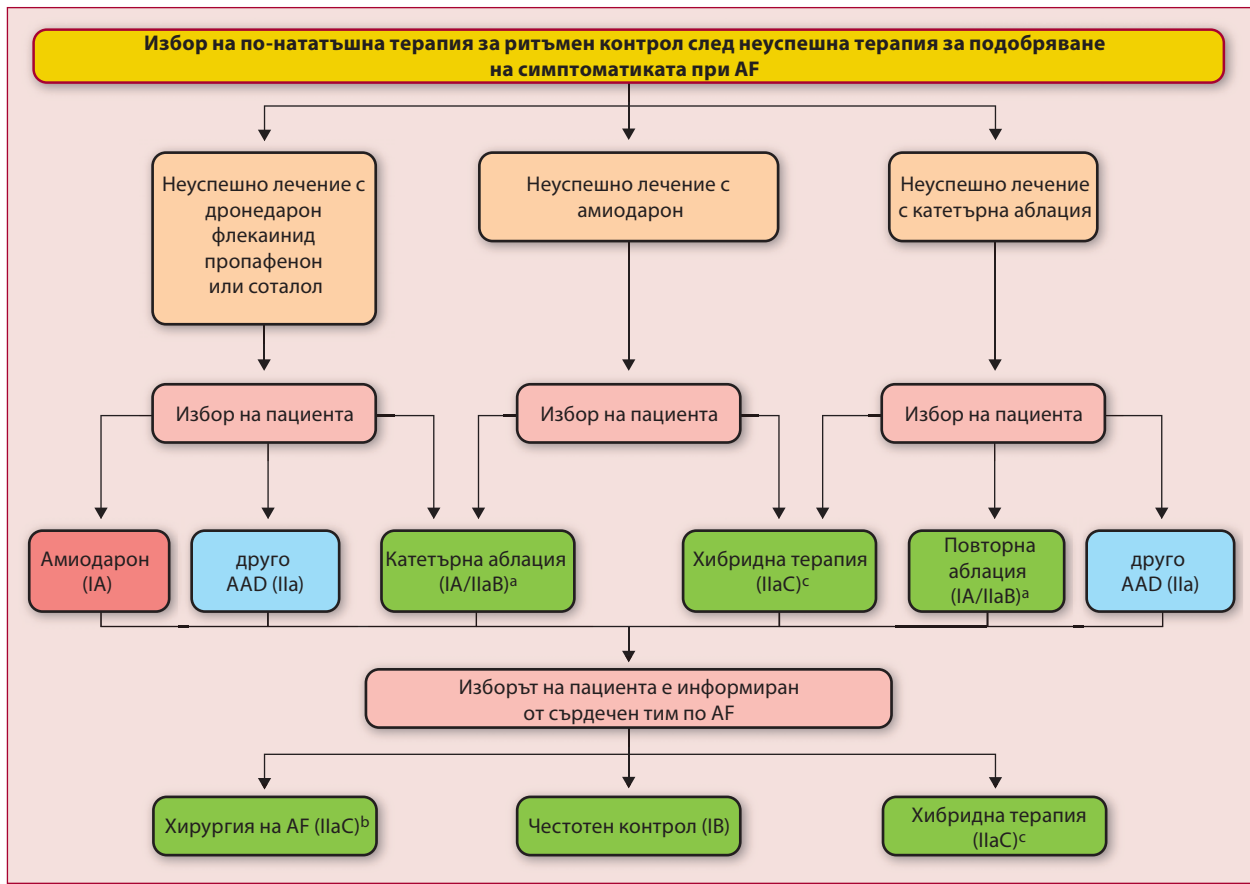
### 11.5. Избор на ритъмен контрол след неуспешно лечение

Недостатъчни са данните в подкрепа на ясни препоръки как да бъдат лекувани пациенти с рекурентно AF след катетърна аблация. Ранните рецидиви на AF или предсърдна тахикардия след аблация (настъпващи в рамките на 8 седмици) могат да бъдат лекувани с кардиоверсия. Много от публикуваните серии от пациенти, подложени на аблация

на AF, са включвали такива с неуспешно лечение с антиаритмични лекарства. Следователно, вземането предвид на аблационна терапия при пациенти, които са имали симптолни рецидиви на фона на антиаритмична лекарствена терапия, е често оправдано. Като алтернатива може да се изпробва употреба на друго антиаритмично лекарство. Комбинирането на антиаритмично лекарство с аблация („хибридна терапия“, вижте глава 12) трябва да се има предвид въз основа на различните и вероятно синергични ефекти на тези лекарства с аблацията, с вероятна полза при пациенти, при които всеки вид лечение, приложено самостоятелно, е било преди това неефективно. Трябва да се имат предвид и контрол на честотата без ритъмен контрол, хирургична аблация или повторна катетърна аблация (*Фигура 20*). Предпочитанията на пациента и локалният достъп до терапия са важни аргументи за информирания терапевтичен избор при пациенти, които се нуждаят от допълнителна терапия за ритъмен контрол след начален терапевтичен неуспех.

### 11.6. Сърдечен тим по предсърдно мъждене

Предвид сложността на различните терапевтични възможности при пациенти с неуспех от терапията за контрол на ритъма, тази работна група предлага решенията, включващи хирургия на AF или обширна аблация на AF, да се базират на съвети дадени от сърдечен тим по AF. Това се отнася и за преминаването към стратегия за честотен



AAD = антиаритмично лекарство; AF = предсърдно мъждане; PVI = изолация на белодробните вени.

<sup>a</sup>Катетърната аблация трябва да има за цел PVI. IA при пароксизмално AF, IIaB при персистиращо или дълготрайно персистиращо AF.

<sup>b</sup>Хирургията за AF може да включва PVI (напр. при пароксизмално AF) или maze-хирургия (напр. при рефрактерно към терапия или персистиращо и дълготрайно персистиращо AF).

<sup>c</sup>Хибридната терапия включва комбинация от антиаритмични лекарства, катетърна аблация и/или хирургия за AF.

**Фигура 20:** Избор на терапия за контрол на ритъма след терапевтичен неуспех.

контрол при пациенти с тежки (EHRA III или IV) AF-симптоми. Сърдечният тим по предсърдно мъждане трябва да се състои от кардиолог с експертиза в областта на антиаритмичната лекарствена терапия, интервенционален електрофизиолог и сърдечен хирург с експертиза по отношение на правилния подбор на пациенти, техниката и технологиите за интервенционална или хирургична аблация на AF (Фигура 20). Такива сърдечни тимове по AF – и колаборативна инфраструктура спомагаща за непрекъснато взаимодействие между лекарите, осигуряващи непрекъснати грижи, кардиолозите специалисти по AF, електрофизиолозите и AF-хирурзите – трябва да бъдат създадени с цел осигуряване на оптимални съвети и в крайна сметка подобряване на ритъмните резултати при пациенти, нуждаещи се от специализирани и сложни интервенции за контрол на ритъма.

## 12. Хибридна терапия за контрол на ритъма

AF има много различни задвижващи механизми, само част от които са обект на антиаритмичните лекарства или

катетърната аблация.<sup>96</sup> Следователно, комбинираната или „хибридната“ терапия за ритъмен контрол изглежда уместна, въпреки че данните от контролирани проучвания, подкрепящи употребата ѝ, са малко.

### 12.1. Комбиниране на антиаритмични лекарства и катетърна аблация

Антиаритмична лекарствена терапия се прилага често за 8–12 седмици след аблация с цел потискане на ранните рецидиви на AF след катетърна аблация, което се потвърждава от скорошно контролирано проучване, в което амиодарон е намалил наполовина ранните рецидиви на AF в сравнение с плацебо.<sup>650</sup> Не са правени проспективни проучвания, но мета-анализ на наличните (слаби) данни подсказва малко по-добра превенция на рекурентното AF при пациенти лекувани с антиаритмични лекарства след катетърна аблация.<sup>713</sup> Много от пациентите са лекувани с антиаритмични лекарства след катетърна аблация (най-често с амиодарон или флекаинид)<sup>587</sup> и това изглежда разумен подход при пациенти с рекурентно AF след абла-

## Препоръки за катетърна аблация на предсърдно мъждене и хирургия за предсърдно мъждене

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>	
Катетърна аблация на симптомно пароксизмално AF се препоръчва с цел подобряване на симптоматиката на AF при пациенти със симптомни рецидиви на AF на фона на антиаритмична лекарствена терапия (амиодарон, дронедарон, флекаинид, пропafenон, соталол) и които предпочитат по-нататъшна терапия за ритъмен контрол, когато се извършва от добре обучен електрофизиолог извършващ процедурата в достатъчно натоварен център.	I	A	585–587, 713, 727	
Аблация на типично предсърдно трептене трябва да се има предвид с цел превенция на рецидивиращо предсърдно трептене, като част от процедурата за аблация на AF, ако е документирано или настъпва по време на аблацията на AF.	IIa	B	827	
Катетърна аблация на AF трябва да се има предвид като терапия на първи избор с цел превенция на рекурентно AF и подобряване на симптоматиката при избрани пациенти със симптомно пароксизмално AF, като алтернатива на антиаритмичната лекарствена терапия, при отчитане на избора на пациента, ползата и риска.	IIa	B	585	
Всички пациенти трябва да получат перорална антикоагулация за най-малко 8 седмици след катетърна (IIaB) или хирургична (IIaC) аблация.	IIa	B	C	727
Антикоагулацията за превенция на инсульта трябва да бъде продължена неопределено време след очевидно успешна катетърна или хирургична аблация на AF при пациенти с висок риск от инсулт.	IIa	C		
Когато е планирана катетърна аблация на AF, трябва да се има предвид продължаване на антикоагулацията с VKA (IIaB) или NOAC (IIaC) по време на процедурата при поддържане на ефективна антикоагулация.	IIa	B	C	760, 768
Катетърната аблация трябва да има за цел изолиране на белодробните вени с помощта на радиофреквентни аблационни или криотермални балонни катетри.	IIa	B	585, 715, 716, 734, 735	
Аблация на AF трябва да се има предвид при симптомни пациенти с AF и сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция с цел подобряване на симптоматиката и сърдечната функция, когато се подозира тахикардиомиопатия.	IIa	C	185, 226–228, 720, 777–779, 828	
Аблация на AF трябва да се има предвид като стратегия за избягване на имплантация на пейсмейкър при пациенти с брадикардия, свързана с AF.	IIa	C	829, 830	
Катетърна или хирургична аблация трябва да се има предвид при пациенти със симптомно персистиращо или дълготрайно персистиращо AF, рефрактерно на терапия с AAD, с цел подобряване на симптоматиката, като се вземе предвид изборът на пациента, ползата и риска, потвърдени от сърдечен тим по AF.	IIa	C	468, 735, 777, 831, 832, 1040	
Минимално инвазивна хирургия с епикардно изолиране на белодробните вени трябва да се има предвид при пациенти със симптомно AF, когато катетърната аблация е била неуспешна. Решението при такива пациенти трябва да бъде потвърдено от сърдечен тим по AF.	IIa	B	468 812, 819, 823	
Maze-операция, евентуално чрез минимално инвазивен достъп, извършена от добре обучен оператор в център с достатъчен опит, трябва да се има предвид от сърдечния тим по AF като терапевтична възможност при пациенти със симптомно рефрактерно персистиращо AF или AF след аблация с цел подобряване на симптоматиката.	IIa	C	808, 832	
Maze-операция, за предпочитане двупредсърдна, трябва да се има предвид при пациенти, подлежащи на сърдечна хирургия, с цел подобряване на симптоматиката, дължаща се на AF, при балансиране на допълнителния риск от процедурата и ползата от терапия за контрол на ритъма.	IIa	A	461, 466, 790, 791, 796, 797	
Едноетапна двупредсърдна maze-операция или изолация на предсърдните вени може да се има предвид при пациенти с бeзсимптомно AF подлежащи на съдечна хирургия.	IIb	C	796, 797, 833	

AF = предсърдно мъждене; NOAC = не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти; VKA = витамин К антагонист.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

ция. Изглежда разумно да се има предвид антиаритмична лекарствена терапия при пациенти, които се нуждаят от по-нататъшна терапия за контрол на ритъма след катетърна аблация, но са желателни контролирани изпитвания за потвърждаване на това. Комбинирането на аблация на каво-трикуспидалния истмус с антиаритмична терапия може да доведе до подобрене на ритъмния контрол без необходимост от левопредсърдна аблация при пациенти развиващи „лекарство-индуцирано предсърдно трептене“ на фона на терапия с флекаинид, пропafenон или амиодарон,<sup>834–836</sup> макар че в дългосрочен план не е изключено рекурентно AF.<sup>837,838</sup>

## 12.2. Комбиниране на антиаритмични лекарства и пейсмейкър

При избрани пациенти със синдром на болния синусов възел и бърз камерен отговор по време на пристъпи на AF, изискваща терапия за честотен контрол, добавянето на пейсмейкър не само оптимизира честотния контрол, но може и да помогне за контрол на ритъма.<sup>711,712</sup> Нещо повече, когато антиаритмичното лекарствено лечение води до дисфункция на синусовия възел и брадикардия, пейсмането може да позволи покачване на дозата на антиаритмичното лекарство. Такива стратегии никога не са били изследвани проспективно, а досега проучените групи са високо селективни.<sup>839,840</sup> Някои пациенти с AF-индуцирана

брадикардия могат да имат полза от катетърна аблация на AF, която премахва нуждата от антиаритмични лекарства и имплантация на пейсмейкър.<sup>829,830</sup>

## 13. Специфични ситуации

### 13.1. Немощни и „престарели“ пациенти

Много от пациентите с AF се явяват в по-голяма възраст (напр. >75 или >80 години). Няма проучвания, които да подсказват, че редукцията на сърдечно-съдовия риск е по-неефективна при тези пациенти в "напреднала възраст" с AF, отколкото при по-млади пациенти. Възрастта е по-скоро един от най-силните предиктори/рискови фактори за исхемичен инсулт при AF.<sup>382</sup> Има доста данни, подкрепящи употребата на антикоагуланти при по-стари пациенти, от изпитването BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study)<sup>362</sup> и изпитванията с NOAC,<sup>39</sup> както и от анализи при по-възрастни американци (Medicare).<sup>396</sup> По-възрастните пациенти с AF са с по-висок риск от инсулт и така са с по-голяма вероятност за полза от OAC, отколкото по-младите пациенти,<sup>841</sup> но въпреки това OAC все още се използва недостатъчно при по-възрастните.<sup>220,842</sup> Въпреки че доказателствената база е по-малка по отношение на други лечебни възможности при AF, наличните данни подкрепят употребата на съществуващите интервенции за контрол на ритъма и честотата, включително пейсмейкър и катетърна аблация, без основания за разгра-

ничаване по възрастови групи. Отделните пациенти в по-напреднала възраст могат да се представят с множество коморбидности, включително деменция, склонност към падания, СКД, анемия, хипертония, диабет и когнитивна дисфункция. Тези състояния могат да ограничат качеството на живота в по-голяма степен от свързаните с AF симптоми. Нарушението на бъбречната и чернодробната функция, както и множеството придружаващи лекарства правят по-вероятни лекарствените взаимодействия и нежеланите лекарствени реакции. Интегрираният подход към AF и внимателното съобразяване на лекарствените дозировки изглеждат разумно с цел редукция на усложненията от терапията за AF при такива пациенти.<sup>843</sup>

### 13.2. Наследствени кардиомиопatii, каналопatii и допълнителни пътища

Няколко наследствени сърдечни състояния са свързани с ранно начало на AF (Таблица 20). Лечението на подлежащите сърдечни състояния има важен принос за овладяване на AF при тези млади хора (вижте и препоръките на ESC за внезапна сърдечна смърт<sup>844</sup> и хипертрофична кардиомиопатия<sup>845</sup>).

#### 13.2.1. Синдром на Wolff–Parkinson–White

Пациенти с преексцитация и AF са с повишен риск от бързо провеждане по допълнителния път, което води до бърза камерна честота, възможно камерно мъждене и внезапна смърт. При пациенти с AF и данни за антеградна допълнителна връзка се препоръчва аблация на тази връзка.<sup>869,870</sup>

Таблица 20. Наследствени кардиомиопatii, каналопatii и пътища свързани с предсърдно мъждене

Синдром	Ген	Функционална промяна	Честота на AF	Източници
Синдром на дългия QT интервал	KCNQ1 KCNH2 SCN5A ANK2 Други	$I_{Ks}$ ↓ $I_{Kr}$ ↓ $I_{Na}$ ↑ $I_{Na,K}$ ↓ Различни ефекти	5–10%	846–850
Синдром на Brugada	SCN5A GPDIL SCN1B CACNA1C CACNB2b Други	$I_{Na}$ ↓ $I_{Na}$ ↓ $I_{Na}$ ↓ $I_{Ca}$ ↓ $I_{Ca}$ ↓ Други	10–20%	851–855
Синдром на късия QT интервал	KCNQ1 KCNH2 KCNJ2 CACNA1C CACNB2b	$I_{Ks}$ ↑ $I_{Kr}$ ↑ $I_{K1}$ ↑ $I_{Ca}$ ↓ $I_{Ca}$ ↓	До 70%	853, 856–858
Катехоламинергична VT	RYR2 CASQ2	Абнормно освобождаване на $Ca^{2+}$ от саркоплазмения ретикулум	Различна, но е често	859–861
Хипертрофична кардиомиопатия	Саркомерни гени		5–15%	862–864
Wolff-Parkinson-White синдром	PRKAG		Различна	865
Holt-Oram синдром	TBX5		Различна	866
Аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия	Няколко десмосомни гена, неизвестни генни локуси	Намален механичен контакт между клетките	>40% при пациенти с VTs	867, 868

AF = предсърдно мъждене; VT = камерна тахикардия.

Тази процедура е безопасна и ефективна и може да се счита за профилактична терапевтична стратегия.<sup>871,872</sup> При пациенти с AF, преживели епизод на внезапна смърт, с данни за допълнителна връзка се препоръчва спешна катетърна аблация.<sup>869</sup> Документираният кратък преексцитиран RR интервал (<250 ms) по време на спонтанно или индуцирано AF е един от рисковите маркери за внезапна смърт при синдром на Wolff–Parkinson–White (WPW) в допълнение към анамнезата за симптомна тахикардия, наличие на повече от един допълнителен път и аномалия на Ebstein. Интравенозен прокаинамид, пропафенон или аймалин може да се използва за остро забавяне на камерната честота,<sup>873,874</sup> докато дигоксин, верапамил и дилтиазем са противопоказани.<sup>875</sup> Интравенозен амиодарон трябва да се използва с повишено внимание, тъй като има единични съобщения за случаи на ускорени камерни ритми и камерно мъждене при пациенти с преексцитирано AF, получаващи интравенозна инфузия с амиодарон.<sup>876</sup>

### 13.2.2. Хипертрофична кардиомиопатия

AF е най-честата аритмия при пациенти с хипертрофична кардиомиопатия, засягаща приблизително една четвърт от тази популация.<sup>877</sup> Обсервационни данни разкриват висок риск от инсулт при пациенти с хипертрофична кардиомиопатия и AF, подчертавайки нуждата от ОАС.<sup>878</sup> Макар че опитът с VKAs е по-голям, няма данни подсказващи че NOACs не може да се използва при такива пациенти.<sup>845</sup> Проучванията върху лекарства за контрол на честотата или ритъма при пациенти с хипертрофична кардиомиопатия са относително оскъдни. Бета-блокери и дилтиазем или верапамил изглеждат логични варианти за честотен контрол при тези пациенти. В отсъствие на значима обструкция на LV изходен тракт дигоксин може да се използва самостоятелно или в комбинация с бета-блокери.<sup>845</sup> Амиодарон изглежда безопасно антиаритмично лекарство при пациенти с AF и хипертрофична кардиомиопатия,<sup>879</sup> а експертни мнения подсказват, че дизопирамид може да бъде полезен при лица с обструкция на изходния тракт. Аблацията на AF е ефективно средство за потискане на симптомни рецидиви на AF.<sup>880–884</sup> Хирургичното лечение на AF може да бъде подходящо при пациенти с хипертрофична кардиомиопатия, подложени на операция (напр. заради обструкцията на LV изходен тракт или за митрална клапна хирургия), но опитът е ограничен.

Много каналопатии и наследствени кардиомиопатии са свързани с AF. Честотата на AF варира между 5 и 20% при пациенти със синдром на дългия QT-интервал или синдром на Brugada и е до 70% при синдром на късия QT-интервал (Таблица 20).<sup>853,856–858</sup> Пенетрантността на болестния фенотип, включително AF, е вариабилна.<sup>61,852,885,886</sup> Както скъсяване, така и удължаване на предсърдния акционен потенциал, са демонстрирани като вероятни механизми, стоящи в основата на AF при тези болести. Изглежда логично да се имат предвид антиаритмични лекарства, които противодействат на подозирания канален дефект при пациенти с AF при наследствени кардиомиопатии (напр. блокери на натриевите канали при LQT3<sup>852</sup> или хинидин при синдром на Brugada<sup>887</sup>). Важно е, че новопоявило се AF при млади и в други отношения здрави индивиди трябва да даде начало на

### 13.2.3. Каналопатии и аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия

AF е най-честата аритмия при пациенти с хипертрофична кардиомиопатия, засягаща приблизително една четвърт от тази популация.<sup>877</sup> Обсервационни данни разкриват висок риск от инсулт при пациенти с хипертрофична кардиомиопатия и AF, подчертавайки нуждата от ОАС.<sup>878</sup> Макар че опитът с VKAs е по-голям, няма данни подсказващи че NOACs не може да се използва при такива пациенти.<sup>845</sup> Проучванията върху лекарства за контрол на честотата или ритъма при пациенти с хипертрофична кардиомиопатия са относително оскъдни. Бета-блокери и дилтиазем или верапамил изглеждат логични варианти за честотен контрол при тези пациенти. В отсъствие на значима обструкция на LV изходен тракт дигоксин може да се използва самостоятелно или в комбинация с бета-блокери.<sup>845</sup> Амиодарон изглежда безопасно антиаритмично лекарство при пациенти с AF и хипертрофична кардиомиопатия,<sup>879</sup> а експертни мнения подсказват, че дизопирамид може да бъде полезен при лица с обструкция на изходния тракт. Аблацията на AF е ефективно средство за потискане на симптомни рецидиви на AF.<sup>880–884</sup> Хирургичното лечение на AF може да бъде подходящо при пациенти с хипертрофична кардиомиопатия, подложени на операция (напр. заради обструкцията на LV изходен тракт или за митрална клапна хирургия), но опитът е ограничен.

## Препоръки при наследствени кардиомиопатии

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт. <sup>c</sup>
<b>WPW синдром</b>			
Катетърна аблация на допълнителната връзка при пациенти с WPW и AF с бързо провеждане по допълнителната връзка се препоръчва с цел превенция на внезапна сърдечна смърт.	I	B	892–894
Катетърна аблация на допълнителната връзка се препоръчва без отлагане при пациенти с WPW, които са преживели внезапна сърдечна смърт.	I	C	869
Безсимптомни пациенти с очевидна преексцитация и AF трябва да се имат предвид за аблация на допълнителната връзка след внимателно консултиране.	IIa	B	872, 892
<b>Хипертрофична кардиомиопатия</b>			
Доживотна перорална антикоагулация с цел превенция на инсулта се препоръчва при пациенти с HCM, които развият AF.	I	B	878
Възстановяване на синусов ритъм чрез електрическа или фармакологична кардиоверсия с цел подобряване на симптоматиката се препоръчва при пациенти с HCM със симптомно новопоявило се AF.	I	B	845
При хемодинамично стабилни пациенти с HCM в AF се препоръчва контрол на камерната честота с помощта на бета-блокери и дилтиазем/верапамил.	I	C	845
Лечение на обструкцията на изходния LV тракт трябва да се има предвид при пациенти с AF и HCM с цел подобряване на симптоматиката.	IIa	B	896
Амиодарон трябва да се има предвид за постигане на ритъмен контрол и поддържане на синусов ритъм при пациенти с HCM и рецидивиращо симптомно AF.	IIa	C	845, 897
<b>Наследствени кардиомиопатии и каналопатии</b>			
Насочено генетично тестване трябва да се има предвид при пациенти с AF и подозрение за наследствена кардиомиопатия или каналопатия на базата на клиничната анамнеза, фамилната анамнеза или електрокардиографския фенотип.	IIa	A	852

AF = предсърдно мъждене; HCM = хипертрофична кардиомиопатия; LV = левокамерен; WPW = синдром на Wolff–Parkinson–White.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

### Препоръки за физическа активност при пациенти с предсърдно мъждене

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
Умерена редовна физическа активност се препоръчва с цел превенция на AF, а спортистите трябва да бъдат предупредени, че участието в продължителни интензивни спортове може да провокира AF.	I	A	214, 898, 900–902, 905, 906
Аблация на AF трябва да се има предвид с цел превенция на рецидивиращо AF при спортисти.	IIa	B	908, 909
Камерната честота на фона на AF по време на упражнения трябва да бъде оценена при всеки спортист (чрез отчитане на симптоматиката и/или чрез мониториране) и трябва да се приложи постепенен честотен контрол.	IIa	C	
След прием на флекаинид или пропafenон („хапче в джоба“), пациентите трябва да се въздържат от спортуване през периода на персистенция на AF и докато не са изминали два полуживота на антиаритмичното лекарство.	IIa	C	620

AF = предсърдно мъждене.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

внимателно търсене на такива вродени състояния, включително клинична анамнеза, фамилна анамнеза, ECG фенотип и ехокардиография и/или други видове сърдечна образна диагностика.

Моногенни дефекти са отговорни само за 3–5% от всички пациенти с AF, дори сред по-младите популации.<sup>846,848,888–890</sup> Нещо повече, няма ясна връзка между откритите мутации и специфичните клинични резултати или терапевтични нужди. По тази причина, не се препоръчва генетично тестване сред общата популация с AF.<sup>77</sup> Показанията за генетично тестване при пациенти с наследствени аритмогенни болести са дадени в други препоръки.<sup>844,891</sup>

### 13.3. Спорт и предсърдно мъждене

Физическата активност подобрява сърдечно-съдовото здраве, което води до по-нисък риск от AF.<sup>898</sup> По тази причина, физическата активност е основа на превенцията на AF. Интензивното спортуване, особено спортуване за издръжливост (>1500 h спортна практика за издръжливост),<sup>899</sup> повишава риска от AF по-късно в живота,<sup>900–902</sup> вероятно поради нарушен автономен тонус, обемно обременяване по време на натоварване, предсърдна хипертрофия и дилатация.<sup>903,904</sup> Това води до U-образно отношение между физическата активност и епизодите на AF.<sup>214,898,902,905,906</sup> Намалването на тренировъчното натоварване може да редуцира AF при животински модели<sup>904</sup> и редуцира камерните аритмии при атлети,<sup>907</sup> но ролята му по отношение на AF при спортисти е неизвестна. Поведението при атлети с AF е подобно на общото поведение при AF, но налага някои спе-

циални съображения. Клиничните рискови фактори определят нуждата от антикоагулация. Спортове с пряк телесен контакт или податливи на травма трябва да се избягват при пациенти на ОАС. Бета-блокери не показват добра поносимост и понякога са забранени, а дигоксин, верапамил и дилтиазем са често не достатъчно мощни, че да забавят сърдечната честота на AF при натоварване. Катетърната аблация на AF вероятно води до подобни резултати при атлети и не атлети,<sup>908,909</sup> но са необходими допълнителни данни. Използвана е и терапия тип „хапче в джоба“.<sup>620</sup> След приемане на флекаинид или пропafenон като „хапче в джоба“, пациентите трябва да се въздържат от спортуване, докато AF персистира и до изминаване на два полуживота на антиаритмичното лекарство. Профилактична аблация на кръга на трептене може да се има предвид при атлети лекувани с блокери на натриевите канали.<sup>910</sup>

### 13.4. Бременност

AF при бременни жени е рядко и обикновено свързано с предшестваща сърдечна болест. AF е свързано с повече усложнения за майката и плода.<sup>911,912</sup> По-доброто лечение на вродените сърдечни болести вероятно ще увеличи в бъдеще случаите на AF по време на бременност.<sup>913</sup> Бременни жени с AF трябва да бъдат лекувани като високо-рискова бременност при тясна колаборация между кардиолози, акушери и неонатолози.

#### 13.4.1. Контрол на честотата

Поради липса на специфични данни, бета-блокери, верапамил, дилтиазем и дигоксин се причисляват от Food and Drug Administration на САЩ към категория С на безопасност при

#### Препоръки по време на бременност

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
Електрическа кардиоверсия може да се направи безопасно във всички стадии на бременност и се препоръчва при пациенти, които са хемодинамично нестабилни поради AF, а и когато рискът от продължаващо AF се прецени като висок за майката или плода.	I	C	
Антикоагулация се препоръчва при бременни пациенти с AF с повишен риск от инсулт. С цел минимизиране на тератогенния риск и интраутеринната хеморагия, през първия триместър на бременността и през първите 2–4 седмици преди раждане се препоръчва хепарин в съобразени дози. Витамин К антагонисти или хепарин могат да се използват през останалата част от бременността.	I	B	923
NOACs трябва да се избягват по време на бременност и при жени планиращи бременност.	III (вред)	C	

NOAC = не-витаминов К антагонистични перорални антикоагуланти.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

бременност (ползата може да надхвърли риска), с изключение на атенолол (категория D: положителни данни за риск). Трябва да бъде използвана възможно най-ниска доза за възможно най-кратък срок. Нито едно от тези средства не е тератогенно, но преминават лесно през плацентата.<sup>914</sup> Бета-блокери се използват често при бременни жени със сърдечно-съдови състояния (напр. за лечение на гестационна хипертония и прееклампсия), но могат да бъдат свързани със забавяне на интраутеринния растеж<sup>915</sup> и следователно се препоръчват изследвания на растежа след 20-та гестационна седмица. Дигоксин се счита за безопасен при аритмии на майката и плода.<sup>916</sup> Липсват достатъчно данни върху верапамил и дилтиазем и по тази причина се препоръчва честотен контрол с помощта на бета-блокери и/или дигоксин.<sup>917</sup> Що се отнася до кърменето, всички средства за контрол на честотата се намират в майчиното мляко, въпреки че нивата на бета-блокери, дигоксин и верапамил са прекалено ниски, за да бъдат считани за вредни. Дилтиазем се намира във високи нива и трябва да се разглежда като лечение на втори избор.<sup>918</sup>

### 13.4.2. Контрол на ритъма

За терапията с цел ритъмен контрол при бременни пациенти с AF са публикувани единствено клинични случаи. Амiodарон е свързан с тежки нежелани ефекти за плода и трябва да се има предвид само в спешни ситуации.<sup>919</sup> Флекаинид и соталол могат да бъдат използвани за конверсия на фетални аритмии без големи нежелани ефекти,<sup>920</sup> и следователно са най-вероятно безопасни за лечение на симптомно AF при майката. Електрическата кардиоверсия може да бъде ефективна за възстановяване на синусов ритъм, когато тахиаритмията причинява хемодинамична нестабилност, при ниска честота на неблагоприятния изход за майката и плода.<sup>921</sup> Предвид риска от дистрес на плода обаче, електрическа кардиоверсия трябва да се прави при наличие на условия за мониториране на плода и спешно цезарово сечение. Що се отнася до другите спешни мерки по време на бременност, пациентът трябва да получава 100% кислород, трябва рано да се осигури венозен достъп, а майката трябва да бъде поставена в лява странична позиция с цел подобряване на венозното връщане.<sup>922</sup>

### 13.4.3. Антикоагулация

VKA's трябва да се избягват през първия триместър, поради тератогенни ефекти, и през 2–4 седмици, предшествващи раждането, с цел избягване на фетална хеморагия. Нискомолекулните хепарини са безопасен заместител, тъй като не преминават през плацентата.<sup>923</sup> Съветите са през третия триместър да бъдат правени чести лабораторни проверки за достатъчна антикоагулация (напр. на всеки 10–14 дни) и съответни корекции на дозировката, предвид това, че при някои жени са необходими високи дози VKA и хепарин с цел поддържане на достатъчна антикоагулация. Бременни пациенти с AF и механични клапни протези, които избират след консултация със специализирания тим да спрат лечението с VKA между 6-та и 12-та гестационна седмица, трябва да получат непрекъсната съобразена доза нефракциониран хепарин или съобразена доза подкожен нискомолекулен хепарин. Тъй като данните за тератогенеза при NOACs са ограничени, тези лекарства трябва да се избягват по време на бременност.

## 13.5. Следоперативно предсърдно мъждене

AF е често след сърдечна хирургия (настъпва при 15–45% от пациентите)<sup>924–926</sup> и е свързан с повишена продължителност на болничния престой и по-висока честота на усложненията и по-висока смъртност.<sup>927</sup> Следоперативното AF не е рядко и след други големи хирургични операции, особено при по-възрастни пациенти. Лечението на следоперативното AF се базира главно на проучвания при пациенти, подложени на сърдечна хирургия, с много по-малко данни в условията на несърдечна хирургия.

### 13.5.1. Превенция на следоперативното предсърдно мъждене

Бета-блокери намаляват следоперативното AF и надкамерните тахикардии, въпреки силната хетерогенност и умерения риск от селективност в системен обзор на публикуваните проучвания. Най-често проучваното лекарство е пропранолол, с AF при 16.3% в терапевтичната група vs. 31.7% в контролната група.<sup>925</sup> В мнозинството от тези проучвания бета-блокери са приложени следоперативно, режим подкрепен от скоршен мета-анализ.<sup>928</sup> Амiodарон понижава честотата на следоперативното AF в сравнение с бета-блокерна терапия в няколко мета-анализа, а намалява и болничния престой.<sup>925,929–931</sup>

Въпреки началните съобщения в мета-анализи,<sup>689,932,933</sup> предоперативното лечение със статини не е предотвратило следоперативното AF в проспективно контролирано изпитване.<sup>934</sup> Други терапии са също проучени в малки изпитвания, генериращи хипотеза, но не са демонстрирали ясни полезни ефекти. Те включват магнезий,<sup>925,935,936</sup> n-3 полиненаситени мастни киселини,<sup>937–945</sup> колхицин,<sup>946</sup> кортикостероиди,<sup>947,948</sup> и задна перикардиектомия.<sup>949</sup> Следоперативното погасяващо двупредсърдно пейсиране не е придобило широка употреба, въпреки някои внушения за профилактични ефекти.<sup>925,950</sup>

### 13.5.2. Антикоагулация

Следоперативното AF е свързано с повишен ранен риск от инсулт, повишена морбидност и 30-дневен леталитет.<sup>927,951,952</sup> В дългосрочен план, пациенти с епизод на следоперативно AF са имали двукратно увеличаване на сърдечно-съдовата смъртност и значително повишен риск от бъдещо AF и исхемичен инсулт в сравнение с пациенти, които остават в синусов ритъм след хирургия.<sup>952–958</sup> OAC към момента на дехоспитализация се свързва с намалена дългосрочна смъртност при пациенти със следоперативно AF,<sup>959</sup> без да има данни от контролни изпитвания. Необходими са данни с добро качество с цел определяне дали дългосрочната антикоагулация може да предотврати инсулти при пациенти със следоперативно AF с висок риск от инсулт<sup>368,386</sup> и да направи преценка дали кратките епизоди на следоперативно AF (напр. <48 h) носят риск подобен на риска при по-дълги епизоди.<sup>960</sup> Показанията и определянето на подходящия момент за OAC при пациенти със следоперативно AF трябва да вземат предвид риска от следоперативна хеморагия.

### 13.5.3. Терапия за контрол на ритъма при следоперативно предсърдно мъждене

При хемодинамично нестабилни пациенти се препоръчва кардиоверсия и вземане в съображение на антиаритмични лекарства. Амiodарон или вернакалант са се оказали ефи-

касни за конверсия на следоперативното AF към синусов ритъм.<sup>603,950,961</sup> Скорошно средно по размер изпитване, рандомизиращо пациенти със следоперативно AF да получават терапия за ритъмен контрол с амиодарон или за контрол на честотата, не установява разлика в хоспитализациите в 60-дневния период на проследяване,<sup>962</sup> с което подчертава, че целта на терапията за контрол на ритъма трябва да бъде подобряване на свързаната с AF симптоматика при следоперативно AF. При безсимптомни пациенти и при тези с приемлива симптоматика разумен подход е контрол на честотата или отсрочена кардиоверсия, предшествана от антикоагулация.

**Препоръки за превенция на следоперативно предсърдно мъждене**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
Периоперативна терапия с перорални бета-блокери се препоръчва с цел превенция на следоперативното AF след сърдечна хирургия.	I	B	925, 928
Възстановяване на синусов ритъм с електрическа кардиоверсия или антиаритмични лекарства се препоръчва при следоперативно AF с хемодинамична нестабилност.	I	C	
Дългосрочна антикоагулация трябва да се има предвид при пациенти с AF с повишен риск от инсулт след сърдечна хирургия при съобразяване с индивидуалния риск от инсулт и хеморагии.	IIa	B	368, 386
Антиаритмични лекарства трябва да се имат предвид при симптомно следоперативно AF след сърдечна хирургия в опит за възстановяване на синусов ритъм.	IIa	C	
Периоперативен амиодарон трябва да се има предвид като профилактична терапия с цел превенция на AF след сърдечна хирургия.	IIa	A	905
При безсимптомно следоперативно AF първоначалният подход трябва да бъде контрол на честотата и антикоагулация.	IIa	B	962
Интравенозен вернакалант може да се има предвид с цел кардиоверсия на следоперативно AF при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, хипотония или тежка структурна сърдечна болест (особено аортна стеноза).	IIb	B	603

AF = предсърдно мъждене.  
<sup>a</sup>Клас на препоръките.  
<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.  
<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

**13.6. Предсърдни аритмии при възрастни пациенти с вродена сърдечна болест**

Предсърдни аритмии (AF, предсърдно трептене, предсърдни тахикардии) често настъпват късно след хирургична корекция на вродени сърдечни дефекти, с честота 15–40% от възрастните пациенти с вродена сърдечна болест (GUCH). Те са свързани със сърдечна недостатъчност, синкоп, тромбо-емболични инциденти и внезапна смърт.<sup>963–967</sup> Патолофизиологичният субстрат е сложен, свързан с хипертрофия, фиброза, хипоксемия, хронично хемодинамично обременяване и хирургични цикатрикси и пачове. Допълнително, придружаващите първични аномалии в проводните пътища могат да доведат до риентри предсърдна и камерна тахикардия, сърдечен блок и дисфункция на синусовия възел.<sup>963</sup> Макрорентри предсърдна тахикардия или атипично предсърдно трептене могат да се наблюдават след почти всяка хирургична процедура включваща атриотомия или предсърдни пачове.

**13.6.1. Общо поведение към предсърдните аритмии при възрастни пациенти с вродена сърдечна болест**

За определяне на решения върху дългосрочната антикоагулация при GUCH-пациенти с AF трябва да се използват конвенционалните рискови фактори за инсулт. В допълнение, антикоагулация трябва да се има предвид при GUCH-пациенти с предсърдни аритмии, когато те се появяват при вътресърдечна корекция, цианоза, палиативна операция на Fontan или системна дясна камера.<sup>968</sup> Могат да се използват бета-блокери, верапамил, дилтиазем и дигиталис. Трябва да се внимава, за да се избегне брадикардия и хипотония.

Блокерите на натриевите канали потискат приблизително половината от предсърдните аритмии при пациенти с операция на Fontan.<sup>969</sup> Амиодарон е по-ефективен, но дългосрочното лечение с антиаритмично лекарство крие висок риск от извънсърдечни нежелани ефекти сред тази относително млада популация. Вътресърдечни тромби се срещат често при GUCH-пациенти подложени на кардиоверсия за AF, но и при пациенти с предсърдни тахикардии или предсърдно мъждене.<sup>970</sup> Следователно, трябва да се има предвид както ТОЕ, така и антикоагулация за няколко седмици преди планова кардиоверсия.<sup>964</sup> Радиофреквентната аблация може да бъде добро разрешение при GUCH-пациенти с предсърдни аритмии, особено при тези с предсърдно трептене и други макрорентри тахикардии. Интервенции трябва да се правят в достатъчно квалифицирани центрове от специализирани екипи.

**13.6.2. Предсърдни тахиаритмии и дефекти на предсърдния септум**

Предсърдно трептене и мъждене настъпват при 14–22% с неоперирани междупредсърдни дефекти, особено при по-възрастни пациенти,<sup>971</sup> и могат да доведат до сърдечна недостатъчност.<sup>972</sup> Ранната корекция може да редуцира, но не и да елиминира риска от AF.<sup>973</sup> Двупредсърдното обемно обременяване,<sup>974</sup> пулмоналната хипертония,<sup>975</sup> и вероятно аритмогенният ефект на предсърдните пачове могат да допринесат за тези аритмии.<sup>976</sup> Решение относно антикоагулацията може да бъде взето въз основа на рисковите фактори за инсулт. При пациенти с анамнеза за пароксизмално или персистиращо AF трябва да се има предвид хирургия на AF

### Препоръки при възрастни пациенти с вродена сърдечна болест

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт. <sup>c</sup>
Затваряне на междупредсърдния дефект трябва да се обсъди преди четвъртата декада от живота с цел намаляване на вероятността за предсърдно трептене и мъждене.	IIa	C	971, 972, 974
При пациенти, които се нуждаят от хирургично затваряне на междупредсърден дефект и които имат анамнеза за симптомна предсърдна аритмия, трябва да се обсъди аблация на AF по време на хирургичното затваряне на дефекта.	IIa	C	204, 988, 989
Сох maze хирургия трябва да се има предвид при пациенти със симптомно AF и показания за корекция на вродени сърдечни дефекти. Хирургията трябва да бъде осъществена в центрове с опит.	IIa	C	988, 990
Перорална антикоагулация трябва да се има предвид при всички възрастни пациенти с коригиран вътресърдечен дефект, цианоза, палиативна операция на Fontan или системна дясна камера и анамнеза за AF, предсърдно трептене или вътрепредсърдна риентри тахикардия. При всички други пациенти с вродена сърдечна болест и AF трябва да се има предвид антикоагулация, ако CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc скор е ≥1.	IIa	C	968
Катетърна аблация на предсърдни аритмии свързани с вродени сърдечни дефекти може да се има предвид, при условие че се извършва в опитни центрове.	IIb	C	991
При пациенти с вродена сърдечна болест може да се има предвид трансезофагеална ехокардиография, както и 3-седмична антикоагулантна терапия преди кардиоверсия.	IIb	C	964, 970, 988, 990

AF = предсърдно мъждене; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, Възраст ≥75 (по 2), Диабет, Инсулт (по 2), Съдова болест, Възраст 65–74 и Пол (женски); GUCh = възрастни пациенти с вродена сърдечна болест; OAC = перорална антикоагулация; TOE = трансезофагеална ехокардиография.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

по време на хирургично затваряне или катетърна аблация по време на интервенционално затваряне на междупредсърден дефект. Сред малки кохорти от пациенти с хирургична корекция на междупредсърден дефект е доказано, че при късни предсърдни аритмии катетърната аблация е ефективна.<sup>977</sup>

#### 13.6.3. Предсърдни тахиаритмии след операция на Fontan

Предсърдни аритмии се срещат в до 40% от пациентите с циркулация по Fontan и могат да се проявят под формата на предсърдно трептене, първична предсърдна тахикардия, AF и ускорен ритъм или тахикардия от AV-съединението,<sup>978</sup> с или без дисфункция на синоатриалния възел.<sup>979</sup> Пациенти с атрио-пулмонални анастомози (вероятно поради по-голямото обемно и тензионно предсърдно обременяване) и такива с ранни следоперативни предсърдни аритмии са по-податливи на развитие на дългосрочни предсърдни аритмии.<sup>980</sup> Предсърдните аритмии могат да бъдат и първата проява при обструкция на атрио-пулмоналната анастомоза – усложнение, което трябва да бъде идентифицирано. Образоването на тромб в дясното предсърдие е се среща често при пациенти с операция на Fontan и предсърдни аритмии и налага перорална антикоагулация.<sup>981</sup> Оперативната конверсия към пълна каво-пулмонална артериална връзка с придружаващо хирургично лечение на аритмията може при някои пациенти да подобри симптомите на сърдечна недостатъчност и да редуцира рекурентните аритмии,<sup>969,982</sup> с ниска честота на рецидивирание на клинично проявените предсърдни аритмии през първите няколко години след повторна хирургия.<sup>983–985</sup> Катетърната аблация на предсърдната аритмия при пациенти с Fontan е била успешна при избрани пациенти.<sup>986</sup>

#### 13.6.4. Предсърдни тахиаритмии след корекция на тетралогия на Fallot

След корекция на тетралогия на Fallot приблизително една трета от пациентите развиват предсърдни аритмии,

включително вътрепредсърдна риентри тахикардия, фокална предсърдна тахикардия и AF.<sup>987</sup> Като отговорни за предсърдни аритмии са описани кръгове, включващи каво-трикуспидалния истмус и полета на очаквана хирургична деснопредсърдна цикатризация.

### 13.7. Поведение при предсърдно трептене

Целите на подхода към предсърдно трептене са подобни на тези при AF.<sup>992</sup> Въз основа на наличните данни, рискът от инсулт при пациенти с предсърдно трептене не е много по-различен от този при AF.<sup>827</sup> Нещо повече, много от пациентите с диагностицирано предсърдно трептене развиват AF.<sup>993–995</sup> Следователно, при пациенти с предсърдно трептене, подобно на пациентите с AF, трябва да се приложи антикоагулация. Честотен контрол при предсърдно трептене се постига със същите лекарства, както при AF, но често се постига по-трудно. Флекаинид, пропафенон, дофетилид и интравенозен ибутилид са полезни за конверсия на предсърдното трептене. Те трябва да се комбинират със средства за контрол на честотата, за да се избегне провеждане 1:1 към камерите при забавянето на вълните на трептене. Ибутилид е по-ефективен за конверсия на предсърдно трептене, отколкото при AF, докато вернакалант е по-слабо ефективен за конверсия на типично предсърдно трептене.<sup>996,997</sup> Електрическа кардиоверсия на предсърдно трептене може да бъде извършена с помощта на по-ниска енергия (50–100J), отколкото при AF.<sup>998,999</sup> Предсърдното погасяващо пейсиране с помощта на пейсмейкърни електроди или ендокардни или трансезофагеални катетри може да конвертира предсърдното трептене в синусов ритъм.<sup>1000,1001</sup> Антикоагулация и TOE трябва да се приложат около кардиоверсията или погасяващото пейсиране по начин, подобен на този при AF.

Аблацията на каво-трикуспидалния истмус при истмус-зависимо деснопредсърдно трептене (най-често

предсърдно трептене обратно на часовниковата стрелка или по-рядко предсърдно трептене по часовниковата стрелка) възстановява и поддържа синусов ритъм с **успех 90–95%**.<sup>1002</sup> Тя може да **редуцира и рецидивите на AF при избрани пациенти**,<sup>1003,1004</sup> както и да помогне за превенция на хоспитализациите.<sup>1004,1005</sup> Истмусната аблация е относително безопасна и по-ефективна от антиаритмичната лекарствена терапия и се препоръчва при рекурентно предсърдно трептене.<sup>585–587,713</sup> Катетърната аблация на левопредсърдна-

придържане към мерките и да овластят пациентите, да уважат личните предпочитания на пациента, неговите нужди и ценности (вижте глава 8.2).<sup>326,1008,1009</sup> При пациенти с активна роля има тенденция към по-добър клиничен изход и оказана помощ, а самата съпричастност може да бъде считана за междинен резултат.<sup>1010</sup>

## 14.2. Интегрирано обучение на пациента

Обучението е предпоставка за информирани, съпричастни пациенти и съобразени с пациента грижи. Липсата на знания върху AF при пациентите е честа, дори и при тези са получили словесна и писмена информация,<sup>32,1011,1012</sup> което показва необходимост от допълнително разработване на структурирано обучение на пациентите. Разработени са няколко средства за информиране на пациентите, с основен акцент върху пероралната антикоагулация.<sup>1013–1016</sup> Тази работна група създаде специфично приложение, предназначено за пациенти с AF, с цел информиране и обучение на пациента. Вникването в представите на пациента и отношението му към AF и подходите към него са в състояние да подобрят овладяването на AF и съответния клиничен изход.<sup>1017</sup> Това включва обучение пригодно към пациента, фокусирано върху болестта, разпознаване на симптомите, терапията, модифицируемите рискови фактори за AF, и дейностите по самообслужване.<sup>1018,1019</sup>

## 14.3. Самоогрижване и споделено вземане на решение

Самоогрижването е фокусирано главно върху задачите за овладяване на състоянието, като придържане към терапевтичния режим или модификация на поведението (напр. спиране на тютюнопушенето или редукция на телесното

### Препоръки за поведение при предсърдно трептене

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
При пациенти с предсърдно трептене се препоръчва антиромбозна терапия, съответстваща на същото рисково профилиране използвано при AF.	I	B	827
Погасяващото предсърдно пейсирание трябва да се има предвид като алтернатива на електрическата кардиоверсия, в зависимост от локалната наличност и опит.	IIa	B	1000, 1001
Овладяване на типичното предсърдно трептене с аблация на каво-трикуспидалния истмус се препоръчва при пациенти с неуспех на терапията с антиаритмични лекарства или като лечение на първи избор, в зависимост от предпочитанията на пациента.	I	B	158
Ако преди аблация на AF е документирано предсърдно трептене, аблация на каво-трикуспидалния синус трябва да се има предвид като част от процедурата за аблация на AF.	IIa	C	

AF = предсърдно мъждене.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

та макроцентри тахикардия е по-сложна, с по-нисък успех и по-висока честота на рецидивите.<sup>1006,1007</sup>

## 14. Участие на пациента, обучение и самостоятелно справяне

### 14.1. Грижи фокусирани върху пациента

Самостоятелните, добре информирани пациенти са по-склонни да се придържат към дългосрочна терапия, а и съществува голяма вероятност дългосрочният подход към хронични състояния, като AF, да бъде по-успешен при информирани пациенти, които осъзнават собствената си отговорност в процеса на овладяване на болестта.<sup>328</sup> Споделеното вземане на решение<sup>747</sup> и организацията, фокусирана върху пациента, могат да помогнат за осигуряване на

### Препоръки за приобщаване на пациента, обучение и самостоятелно справяне

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
Подходящо обучение на пациента се препоръчва във всички фази на овладяване на AF с цел помагане на пациента да добие представа за AF и подобряване на овладяването му.	I	C	1014, 1017
Приобщаване на пациента към процеса на оказване на медицинска помощ трябва да се има предвид с цел окуражаване на самостоятелното справяне и отговорност към промените в начина на живот.	IIa	C	328, 1010
Споделено вземане на решение трябва да се вземе предвид с цел гарантиране, че медицинската помощ се базира на най-добрите налични доказателства и съответства на нуждите, оценките и предпочитанията на пациента.	IIa	C	747

AF = предсърдно мъждене.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

тегло).<sup>1020</sup> Това налага разбиране на възможностите за лечение и целите му.<sup>350</sup> В рамките на мултидисциплинарния тим, участващите здравни професионалисти могат да водят този интерактивен процес, при който комуникацията, доверието и взаимното уважение благоприятстват участието на пациента.<sup>1021</sup> Споделеното вземане на решение трябва да се разглежда като рутинна част от процеса на вземане на решение,<sup>747</sup> подкрепен по възможност от съответни помагала.<sup>1022</sup> Вече има създадени модели на помощ, които интегрират обучение, участие и споделено вземане на решение<sup>1023</sup> и могат да имат важна роля за овладяване на AF.

## 15. Празноти в доказателствата

Има някои сфери на поведението при AF, които са подкрепени от отлични доказателства в множество рандомизирани изпитвания с достатъчна статистическа сила (напр. за пероралната антикоагулация). Други области, като терапия за ритъмен контрол, интегрирано поведение при AF и промени в начина на живот, се намират в процес на натрупване на необходимите доказателства, докато области, като честотен контрол, имат огромна нужда от по-добри проучвания за създаване на бъдещи препоръки. Тук ние идентифицираме сфери, нуждаещи се от по-нататъшни изследвания.

### 15.1. Основни модификатори на здравето причиняващи предсърдно мъждене

Предсърдното мъждене има различни причини при различни пациенти. Необходими са повече изследвания върху главните причини (и електрофизиологични механизми) на AF при различни групи пациенти.<sup>176,1024</sup> Тези изследвания трябва да вземат предвид основните придружаващи заболявания свързани с AF и да направят характеристика на отговора към терапията за AF при пациенти с различни патофизиологично разграничими видове AF.

### 15.2. Колко предсърдно мъждене налага задължителна терапия?

Напредъкът на технологиите позволява скрининг за неравномерен пулс с помощта на управлявани от пациента ECG-устройства, смартфони и различни други технологии. Те могат да бъдат много полезни за откриване на тихо, недиагностицирано AF.<sup>157</sup> Необходими са проучвания с достатъчна статистическа сила за оценка на диагностичната точност на такива технологии, диагностичната продукция в различни популации, най-кратката продължителност и модели на предсърдните аритмии водещи до риск от инсулт и на ефекта от ECG-скрининг върху клиничния изход.

### 15.3. Епизоди на висока предсърдна честота (AHRE) и нужда от антикоагулация

Цялата информация за полза от ОАС е получена при пациенти с AF диагностицирано с ECG. Технологичният напредък позволява лесно долавяне на AHRE при пациенти с имплантирани устройства и предсърден електрод. Тези пациенти са с повишен риск от инсулт, но не е ясно дали те имат полза от ОАС. В

момента се провеждат контролирани проучвания за оценка на ОАС при пациенти с AHRE, които ще дадат доказателства за най-добрата антитромбозна терапия при тези пациенти.

## 15.4. Риск от инсулт при специфични популации

Няколко специфични групи с AF трябва да бъдат проучени с цел по-добро характеризиране на риска им от AF, инсулт и други свързани с AF усложнения (напр. пациенти с един рисков фактор за инсулт и пациенти от не-европейска раса). Объркващи фактори (напр. различна терапия за придружаващи сърдечно-съдови болести) могат да помогнат за обясняване на вариабилитета в съобщаваните честота и преобладаване на AF и усложнения от AF. Това се отнася и за ефекта от половата принадлежност при пациенти с AF.<sup>47</sup>

## 15.5. Антикоагулация при пациенти с тежка хронична бъбречна болест

Употребата на NOACs не е тествана при пациенти с креатининов клирънс <30 mL/min, а данните за ефектите от ОАС при пациенти на хемодиализа и с други форми на бъбречна заместителна терапия са оскъдни. Необходими са проучвания на ОАС при пациенти с тежка СКД с цел получаване на информация относно най-добрия подход в тази група пациенти с висок риск от инсулт и хеморагия.

## 15.6. Оклузия на ухото на лявото предсърдие за превенция на инсулта

Най-честата обосновка за оклузия на LAA с устройства в клиничната практика е очакван висок хеморагичен риск и по-рядко противопоказание за ОАС.<sup>459</sup> За жалост, LAA-оклудери не са тествани сред тези популации. Нещо повече, LAA-оклудери не са сравнени с терапия с NOAC при пациенти с повишен хеморагичен риск, или с торакоскопско клампиране на LAA. Съществува очевидна необходимост от провеждане на добре планирани изпитвания с достатъчна статистическа сила с цел определяне на клиничната роля на оклудерите на LAA в сравнение с терапията с NOAC при пациенти с относителни или абсолютни противопоказания за антикоагулация и/или при получаващи исхемичен инсулт на фона на антикоагулантна терапия.

## 15.7. Антикоагулация при пациенти с предсърдно мъждене след хеморагия или инсулт

Минимум 2% от антикоагулираните пациенти с AF получават сериозна хеморагия на година. Обсервационните данни подсказват, че ОАС могат да бъдат възобновени дори след епизод на интрацеребрална хеморагия.<sup>460,484</sup> Има неотложна необходимост от контролирани проучвания, оценяващи различна антикоагулация и интервенции за превенция на инсулта, с цел получаване на доказателства относно най-доброто поведение при пациенти, които са претърпели хеморагия, което обикновено води до въздържане от ОАС. Някои проучвания (напр. APACHE-AF [Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-

associated intraCerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation]<sup>1025</sup>) се провеждат в момента, но са необходими изпитвания с достатъчна статистическа сила. По подобен начин са необходими проспективно събрани данни върху инсултната превенция и хеморагичния риск след (повторно) започване на ОАС след инсулт или вътречерепна хеморагия.

### 15.8. Антикоагулация и избор на оптимален момент за неспешна кардиоверсия

Въз основа на ретроспективни данни предишните препоръки относно безопасния времеви диапазон, през който може да се направи кардиоверсия при новопоявило се АФ използват  $\leq 48$  h като „златен стандарт“ за непротектирана кардиоверсия. Появиха се обаче нови доказателства, че започването на предшестваща кардиоверсията антикоагулация при пациенти с епизоди на АФ с давност  $< 24$  h или даже  $< 12$  h може би дава още по-голяма безопасност.<sup>642,647,1026–1028</sup> Необходими са допълнителни изследвания за установяване на ясни граници на безопасност в тази клинична ситуация.

### 15.9. Конкурентни причини за инсулт или транзиторна исхемична атака при пациенти с предсърдно мъждене

Прспективни RCTs демонстрираха превъзходството на каротидната ендартеректомия в сравнение със стентирането при пациенти със симптомна високостепенна стеноза на вътрешната каротидна артерия.<sup>1029</sup> Тъй като ендартеректомията минимизира нуждата от комбинирана терапия с ОАС и антитромбоцитни средства,<sup>1030</sup> този подход е привлекателен при пациенти с АФ с цел редукация на хеморагичния риск. Малко от тези проучвания обаче са включвали пациенти с АФ. В голямо обсервационно проучване комбинираният показател, включващ вътреболнична смъртност, следпроцедурен инсулт и сърдечни усложнения, е бил по-чест при пациенти с АФ подложени на каротидно стентиране (457/7668; 6.0%) в сравнение с ендартеректомия (4438/51 320; 8.6%;  $P < 0.0001$ ).<sup>1031</sup> Въпреки внесената корекция за базален риск, този резултат може би е израз само на вида пациенти, насочвани към всяка процедура, поради което са необходими рандомизирани проучвания с цел потвърждаване на оптималната лечебна стратегия при пациенти с АФ и каротидна болест.

### 15.10. Антикоагулация при пациенти с биологични клапни протези (включително транскатетърна аортна клапна имплантация) и специфични форми на клапна сърдечна болест

Оптималната антитромбозна терапия през първия месец след имплантация на биологична клапна протеза (включително и след катетърна имплантация на биопротеза) е неизвестна. VKAs остават основни през началния следоперативен период; NOACs вероятно осигуряват еднаква протекция. При пациенти без АФ много центрове използват само тромбоцитни инхибитори. NOACs изглеждат еднакво ефективни на VKAs

при пациенти с умерена аорта стеноза, на базата на субанализ в изпитване ROCKET-AF,<sup>1032</sup> както и в проекта Loire Valley AF.<sup>1033</sup> Допълнителни данни биха помогнали за потвърждаване на тези наблюдения.<sup>1034</sup> Безопасността и ефикасността на NOACs при пациенти с ревматична митрална клапна болест не са оценявани и трябва да се проучат.

### 15.11. Антикоагулация след „успешна“ катетърна аблация

Предвид честотата на дългосрочните рецидиви на АФ, тази работна група препоръчва продължаване на ОАС след „успешна“ катетърна аблация при пациенти с АФ. Въпреки това, обсервационни данни подсказват, че инсултният риск е може би по-нисък след катетърна аблация на АФ в сравнение с останалите пациенти с АФ. Провеждащото се в момента изпитване EAST – AFNET 4 ще даде по-обща информация дали терапията за контрол на ритъма може да редуцира риска от инсулт при антикоагулирани пациенти с АФ. В допълнение, вероятно има място за контролирано изпитване, оценяващо прекратяването на терапията с ОАС известно време след „успешна“ катетърна аблация.

### 15.12. Сравнение между средствата за контрол на честотата

Въпреки че употребата на терапия за честотен контрол е много честа при пациенти с АФ, има недостиг на солидни данни сравняващи терапията за контрол на честотата, а мнозинството от проучванията са малки неконтролирани изпитвания с кратък период на проследяване. Някои проучвания се провеждат в момента [напр. RATE-AF (Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation)<sup>559</sup>] и изследват потенциалната полза от различни средства за честотен контрол, характеристики или биомаркери, които могат да помогнат за персонализирано приложение на честотен контрол и профила на нежеланите реакции към специфични лекарства при определени групи пациенти.

### 15.13. Катетърна аблация при персистиращо и продължително пресистиращо АФ

Въпреки че малък брой скорошни рандомизирани проучвания подкрепят употребата на катетърна или хирургична аблация при пациенти с персистиращо АФ и продължително персистиращо АФ,<sup>1042</sup> съществува отчетлива необходимост от повече данни в рандомизирани изпитвания с достатъчна сила оценяващи тази намеса.

### 15.14. Оптимална техника за повторна катетърна аблация

PVI изпъква като най-важна мишена на катетърната аблация при АФ. Въпреки изобилието от различни публикувани допълнителни аблационни техники, допълнителната им стойност при пациенти, подложени на първа катетърна аблация, е под въпрос, включително при тези с персистиращо АФ.<sup>735,1042</sup> Много пациенти се нуждаят от повече от една процедура за катетърна аблация, а такива интервенции често следват локални или оператор-специфични прото-

коли с ясни данни в подкрепа на избора на аблационна цел или интервенция. Има отчетлива клинична необходимост от определяне на най-добрия подход при пациенти, които се нуждаят от повторна аблационна процедура.

### 15.15. Комбинирана терапия за поддържане на синусов ритъм

В периода на проследяване след първоначално успешна катетърна аблация, дори и когато е направена в центрове с достатъчен опит, много пациенти получават симптомни рецидиви на AF. Тези пациенти се лекуват често с антиаритмични лекарства. Съществува учудваща оскъдица на данни, оценяващи различни намеси за контрол на ритъма при пациенти с рекурентно AF след катетърна аблация. Такива проучвания изглеждат разумни и оправдани.

### 15.16. Може ли терапия за контрол на ритъма да доведе до прогностична полза при пациенти с предсърдно мъждене?

Прогресът в терапията за контрол на ритъма (катетърна аблация, нови антиаритмични лекарства) и обсервационните дългосрочни анализи подсказват, че терапията за ритъмен контрол може да носи прогностична полза при антикоагулирани пациенти с AF. Продължаващи в момента изпитвания, като CABANA и EAST – AFNET 4 ще дадат начален отговор на този важен въпрос, но са необходими повече данни, включително изпитвания върху хирургичните аблационни техники.

### 15.17. Торакоскопска „самостоятелна“ хирургия за предсърдно мъждене

Минимално инвазивната епикардна аблационна хирургия с цел лечение на „изолирано“ AF беше докладвана преди едно десе-

тилетие.<sup>1035</sup> Оттогава, процедурата е еволюирала до напълно торакоскопска процедура,<sup>1036</sup> а наборът от лезии се разширява до пълен левопредсърден maze.<sup>822</sup> Неотложно са необходими рандомизирани изпитвания използващи стандартизирана процедура с цел ясно определяне на ползите и рисковете от торакоскопска аблация на AF и за по-нататъшна подкрепа на решенията вземани от сърдечния тим по AF.

### 15.18. Хирургично изключване на левопредсърдното ухо

Изключване на LAA се извършва от кардиоторакалните хирурзи в продължение на десетилетия, но и досега липсват проспективни рандомизирани проучвания, сравняващи честотата на исхемичния инсулт с или без изключване на ухото на лявото предсърдие. Понастоящем, LAAOS (Left Atrial Appendage Occlusion Study) III рандомизира кардиохирургични пациенти с AF да бъдат или да не бъдат подложени на едноетапна оклузия на предсърдното ухо.<sup>467</sup> Необходими са повече данни с цел потвърждаване на безопасността и ефикасността на торакоскопското изключване след ранните позитивни обсервационни резултати.<sup>1037</sup>

### 15.19. Съпътстваща хирургия за предсърдно мъждене

Необходими са рандомизирани изпитвания с достатъчна статистическа сила, включващи системно проследяване и еднотипен набор от лезии и източници на енергия с цел оценка на ползите и рисковете от съпътстваща хирургия при пациенти със симптомно AF. Предстои скорошно публикуване на едно RCT върху не-еднотипни набори от лезии с дълъг срок на проследяване.<sup>1038</sup> Такива изпитвания ще помогнат на сърдечния тим по AF да вземе решение за оптимална терапия пи конкретни пациенти, включително пълният репертоар от медикаментозни и хирургични възможности за лечение при AF.

## 16. Послания „какво да правим“ и „какво да не правим“ от Препоръките

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
<b>Препоръки за диагностика и скрининг при AF</b>		
Необходимо е документиране на ECG за поставяне на диагнозата AF.	I	B
Опортюнистичен скрининг за AF се препоръчва чрез изследване на пулса или запис на ритъмна ECG при пациенти на възраст >65 години.	I	B
При пациенти с ТИА или исхемичен инсулт се препоръчва скрининг за AF чрез краткотраен ECG-запис, последван от продължително ECG мониториране за най-малко 72 часа.	I	B
Препоръчва се редовна проверка на пейсмейкъри и ICDs за епизоди на висока предсърдна честота (AHRE). Пациенти с AHRE трябва да бъдат подложени на допълнително ECG-мониториране с цел документиране на AF преди започване на терапия за AF.	I	B
<b>Препоръки за общо поведение при AF</b>		
Подходящо обучение на пациента се препоръчва във всички фази на овладяване на AF с цел помагане на пациента да добие представа за AF и подобряване на овладяването му	I	C
Пълна сърдечно-съдова оценка, включително прецизна анамнеза, внимателно физикално изследване и оценка на придружаващите състояния, се препоръчва при всички пациенти с AF.	I	C
Препоръчва се използване на модифицираната симптомна скала на EHRA в клиничната практика и научни изследвания за количествена оценка на свързаните с AF симптоми.	I	C
Трансторакална ехокардиография се препоръчва при всички пациенти с AF с цел насочване на поведението.	I	C

Продължава

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
Оценка на бъбречната функция чрез изследване на серумния креатинин или креатининов клирънс се препоръчва при всички пациенти с AF с цел откриване на бъбречна болест и да бъде подпомогнато дозирането на терапията при AF.	I	A
<b>Препоръки за превенция на инсулта при AF</b>		
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc скор се препоръчва за предсказване на риска от инсулт при пациенти с AF.	I	A
Перорална антикоагулантна терапия с цел превенция на тромбоемболизъм се препоръчва при всички мъже с AF с CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc скор 2 или повече.	I	A
Перорална антикоагулантна терапия с цел превенция на тромбоемболизъм се препоръчва при всички жени с AF при CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc скор 3 или повече.	I	A
Когато перорална антикоагулация се започва при пациент с AF подходящ за не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант (апиксабан, дабигатран, едоксабан или ривароксабан), предпочитаната препоръка е за NOAC пред витамин К антагонист.	I	A
Терапия с витамин К антагонист (INR 2.0–3.0 или повече) се препоръчва с цел превенция на инсулта при пациенти с AF и умерена до тежка митрална стеноза или механични клапни протези.	I	B
NOACs (апиксабан, дабигатран, едоксабан или ривароксабан) не се препоръчват при пациенти с механични клапни протези (Ниво на доказателственост B) или умерена до тежка митрална стеноза (Ниво на доказателственост C).	III (вредата)	B C
Когато пациентите се лекуват с витамин К антагонист, трябва да се поддържа колкото е възможно по-висок процент на времето в терапевтични граници (TTR) и то да се следи внимателно.	I	A
Комбинациите от перорални антикоагуланти и тромбоцитни инхибитори повишават хеморагичния риск и трябва да се избягват при пациенти с AF без други показания за тромбоцитна инхибиция.	III (вредата)	B
При мъже или жени с AF без допълнителни рискови фактори за инсулт не се препоръчва антикоагулантна или антиромбоцитна терапия с цел превенция на инсулта.	III (вредата)	B
Антиромбоцитна монотерапия не се препоръчва с цел превенция на инсулта при пациенти с AF, независимо от риска от инсулт.	III (вредата)	A
След хирургична оклузия или изключване на LAA при рискови пациенти с AF се препоръчва продължаване на антикоагулацията с цел превенция на инсулта.	I	B
Генетично тестване преди започване на терапия с VKA не се препоръчва.	III (няма полза)	B
При пациенти с AF с тежки активни хеморагични инциденти се препоръчва прекъсване на OAC до овладяване на причината за хеморагия.	I	C
NOACs трябва да се избягват по време на бременност и при жени планиращи бременност.	III (вредата)	C
При пациенти с предсърдно трептене се препоръчва антиромбоцитна терапия съответстваща на същия рисков профил използван при AF.	I	B
Овладяване на типичното предсърдно трептене с аблация на каво-трикуспидалния истмус се препоръчва при пациенти с неуспех на терапията с антиаритмични лекарства или като лечение на първи избор, в зависимост от предпочитанията на пациента.	I	B
Доживотна перорална антикоагулация с цел превенция на инсулта се препоръчва при пациенти с HCM, които развият AF.	I	B
Антикоагулация с хепарин или нискомолекулен хепарин непосредствено след исхемичен инсулт не се препоръчва при пациенти с AF.	III (вредата)	A
Системна тромболиза с rtPA не се препоръчва при INR над 1.7 (или, при пациенти на дабигатран, ако активираното парциално тромбoplastиново време е извън нормалния диапазон).	III (вредата)	C
След TIA или инсулт комбинирана терапия с OAC и антиромбоцитно средство не се препоръчва.	III (вредата)	B
<b>Препоръки за контрол на честотата при AF</b>		
Бета-блокери, дигоксин, дилтиазем или верапамил се препоръчват с цел контрол на сърдечната честота при пациенти с AF и LVEF ≥40%.	I	B
Бета-блокери и/или дигоксин се препоръчват с цел контрол на сърдечната честота при пациенти с AF и LVEF <40%.	I	B
При пациенти с перманентно AF (т.е. при които не се планира опит за възстановяване на синусов ритъм) не трябва рутинно да се използват антиаритмични лекарства с цел контрол на честотата.	III (вредата)	A
<b>Препоръки за контрол на ритъма при AF</b>		
Терапия за контрол на ритъма е показана с цел подобряване на симптоматиката при пациенти с AF.	I	B
Кардиоверсия при AF (електрическа или фармакологична) се препоръчва при симптомни пациенти с персистиращо или дълготрайно персистиращо AF, като част от терапията за контрол на ритъма.	I	B
При пациенти без анамнеза за исхемична или структурна сърдечна болест, флекаинид, пропафенон или вернакалант се препоръчват с цел фармакологична кардиоверсия на новонастъпило AF.	I	A
При пациенти с исхемична и/или структурна сърдечна болест, амиодарон се препоръчва с цел кардиоверсия на AF.	I	A
При кардиоверсия на AF/предсърдно трептене се препоръчва ефективна антикоагулация за минимум 3 седмици преди кардиоверсията.	I	B
Трансезофагеална ехокардиография (ТОЕ) с цел изключване на сърдечен тромб се препоръчва като алтернатива на предпроцедурната антикоагулация, когато се планира ранна кардиоверсия.	I	B

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
Изборът на антиаритмични лекарства трябва да бъде направен след внимателна оценка, като се вземе предвид наличието на коморбидности, сърдечно-съдовият риск и рискът от сериозна проаритмия, екстракардиални токсични ефекти, предпочитанията на пациента и симптомното обременяване.	I	A
Дронедарон, флекаинид, пропafenон или соталол са препоръчват с цел превенция на рецидивиращо симптомно AF при пациенти с нормална левокамерна функция и без патологична левокамерна хипертрофия.	I	A
Дронедарон се препоръчва с цел превенция на рецидивиращо симптомно AF при пациенти със стабилна коронарна артериална болест и без сърдечна недостатъчност.	I	A
Амиодарон се препоръчва с цел превенция на рецидивиращо симптомно AF при пациенти със сърдечна недостатъчност.	I	B
Терапия с антиаритмични лекарства не се препоръчва при пациенти с удължен QT-интервал (>0.5 s) или със значима болест на синоатриалния възел или дисфункция на AV възел, които нямат функциониращ постоянен пейсмейкър.	III (вреда)	C
Катетърна аблация на симптомно пароксизмално AF се препоръчва с цел подобряване на симптоматиката на AF при пациенти със симптомни рецидиви на AF на фона на антиаритмична лекарствена терапия (амиодарон, дронедарон, флекаинид, пропafenон, соталол) и които предпочитат по-нататъшна терапия целяща ритъмен контрол, когато се извършва от добре обучен електрофизиолог извършващ процедурата в достатъчно натоварен център.	I	A
ACE-Is или ARBs не се препоръчват с цел вторична превенция на пароксизмално AF при пациенти с незначителна или липсваща подлежаща сърдечна болест.	III (няма полза)	B
Умерена редовна физическа активност се препоръчва с цел превенция на AF, а спортистите трябва да бъдат предупредени, че участието в продължителни интензивни спортове може да провокира AF.	I	A

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; AF = предсърдно мъждене; AHRE = епизоди на висока предсърдна честота; ARB = ангиотензин-рецепторен блокатор; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, Възраст ≥75 (по 2), Диабет, Инсулт (по 2), Съдова болест, Възраст 65–74 и Пол (женски); ECG = електрокардиограма; EHRA = European Heart Rhythm Association; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; INR = международно нормализирано отношение; LV = левокамерна; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; LVH = левокамерна хипертрофия; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; OAC = перорална антикоагулация; TIA = транзиторна исхемична атака; TOE = трансезофагеална ехокардиография; TTR = време в терапевтични граници; VKA = витамин К антагонист.

## 17. Кратко обобщение на поведението при пациенти с предсърдно мъждене

Тук даваме 17 прости правила за насочване на диагностиката и поведението при пациенти с AF в съответствие с Препоръките на ESC 2016 за поведение при предсърдно мъждене разработени в колаборация с EACTS.

- (1) Употреба на ECG-скрининг сред популации с повишен риск от AF, особено преживелите инсулт и по-възрастните.
- (2) Документиране на AF с ECG преди започване на лечението.
- (3) Оценка при всички пациенти с AF чрез клиничен преглед, ECG и ехокардиограма за подлежащи сърдечно-съдови състояния, като хипертония, сърдечна недостатъчност, клапна сърдечна болест и други.
- (4) Осигуряване на индивидуализирана информация и обучение на пациенти с AF с цел овластяването им да подпомагат овладяването на AF.
- (5) Препоръки за промени в начина на живот към всички подходящи пациенти с AF с цел подобряване на ефективността на лечението им.
- (6) Подходящо лечение на подлежащите сърдечно-съдови състояния, напр. клапна корекция или протезиране при пациенти с AF и значима клапна сърдечна болест, лечение на сърдечната недостатъчност или овладяване на хипертонията.
- (7) Употреба на перорални антикоагуланти при всички пациенти с AF, освен когато са с нисък риск от инсулт въз основа на CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc скор или с

истински противопоказания за антикоагулантна терапия.

- (8) Антикоагулиране на пациенти с предсърдно трептене по подобен начин, както пациентите с AF. Предлага се на истмусна аблация при пациенти със симптомно трептене.
- (9) Редуциране на всички модифицируеми хеморагични рискови фактори при всички пациенти с AF на перорална антикоагулация, чрез напр. лечение на хипертонията, минимизиране на продължителността и интензивността на съпътстващата антитромбоцитна и нестероидна противовоспалителна лекарствена терапия, лекуване на анемията и елиминиране на причините за кръвозагуба, поддържане на стабилни стойности на INR при пациенти на VKAs и съобразяване на алкохолния прием.
- (10) Проверка на камерната честота при всички пациенти с AF и приложение на медикаменти за честотен контрол с цел постигане на либерален контрол на честотата.
- (11) Оценка на свързаните с AF симптоми при всички пациенти с AF с помощта на модифицираната скала на симптоматиката по EHRA. Когато пациентите имат симптоми дължащи се на AF, трябва да имаме за цел подобряване на симптоматиката чрез коригиране на терапията за честотен контрол и чрез предлагане на антиаритмични лекарства, кардиоверсия и катетърна или хирургична аблация.
- (12) Избор на антиаритмични лекарства на базата на профила им за безопасност и обсъждане на катетърна или хирургична аблация при неуспех на антиаритмичните лекарства.

- (13) Да не се предлага рутинно генетично тестване при пациенти с АФ, освен когато има съмнение за наследствено сърдечно състояние.
- (14) Да не се използва антитромбоцитна терапия с цел превенция на инсулта при АФ.
- (15) Да не се прибегва до перманентно спиране на пероралната антикоагулация при пациенти с АФ и повишен риск от инсулт, освен когато решението е взето от мултидисциплинарен тим.
- (16) Да не се прилага терапия за ритъмен контрол при пациенти с безсимптомно АФ и при пациенти с перманентно АФ.
- (17) Да не се прави кардиоверсия или катетърна аблация без антикоагулация, освен когато трансезофагеалната ехокардиограма изключва предсърден тромб.

## 18. Уеб-приложения

Три допълнителни веб-фигури и две допълнителни веб-таблици могат да бъдат намерени в веб-приложенията на Препоръките на ESC 2016 при предсърдно мъждене, налични онлайн в European Heart Journal, а също и в веб-сайта на ESC ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)).

## 19. Притурка

**Комитет за практически препоръки към ESC (CPG):** Jose Luis Zamorano (Председател) (Испания), Victor Aboyans (Франция), Stephan Achenbach (Германия), Stefan Agewall (Норвегия), Lina Badimon (Испания), Gonzalo Barón-Esquivias (Испания), Helmut Baumgartner (Германия), Jeroen J. Wax (Холандия), Héctor Bueno (Испания), Scipione Carerj (Италия), Veronica Dean (Франция), Çetin Erol (Турция), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Oliver Gaemperli (Швейцария), Paulus Kirchhof (Обединено кралство/Германия), Philippe Kolh (Белгия), Patrizio Lancellotti (Белгия), Gregory Y. H. Lip (Обединено кралство), Petros Nihoyannopoulos (Обединено кралство), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Полша), Marco Roffi (Швейцария), Adam Torbicki (Полша), António Vaz Carneiro (Португалия), Stephan Windecker (Швейцария).

**Национални кардиологични дружества** членове на ESC взели активно участие в процеса на ревизия на Препоръките на ESC 2016 за поведение при предсърдно мъждене, разработени в колорация с EACTS:

**Армения:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet G. Hayrapetyan; **Австрия:** Austrian Society of Cardiology, Franz Xaver Roithinger; **Азербайджан:** Azerbaijan Society of Cardiology, Farid Aliyev; **Беларус:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Alexandr Chasnoits; **Белгия:** Belgian Society of Cardiology, Georges H. Mairesse; **Босна и Херцеговина:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Daniela Loncar Matičević; **България:** Bulgarian Society of Cardiology, Tchavdar Shalghanov; **Хърватия:** Croatian Cardiac Society, Boško Skorić; **Кипър:** Cyprus Society of Cardiology, Loizos Antoniadis; **Чешка република:** Czech Society of Cardiology, Milos Taborsky; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Steen Pehrson; **Египет:** Egyptian Society of Cardiology, Said Khaled; **Естония:** Estonian Society of Cardiology, Priit Kampus; **Финландия:** Finnish Cardiac Society, Antti Hedman; **Бивша югославска република Македония:** Macedonian Society of Cardiology, Lidija Poposka;

**Франция:** French Society of Cardiology, Jean-Yves Le Heuzey; **Грузия:** Georgian Society of Cardiology, Kakhaber Estadashvili; **Германия:** German Cardiac Society, Dietmar Bänsch; **Унгария:** Hungarian Society of Cardiology, Zoltán Csanádi; **Ирландия:** Irish Cardiac Society, David Keane; **Израел:** Israel Heart Society, Roy Beinart; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Francesco Romeo; **Казахстан:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Kulzida Koshumbayeva; **Косово:** Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; **Киргизстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Aibek Mirrakhimov; **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Oskars Kalejs; **Либия:** Lebanese Society of Cardiology, Samer Nasr; **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Germanas Marinskis; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Carlo Dimmer; **Малта:** Maltese Cardiac Society, Mark Sammut; **Молдова:** Moldavian Society of Cardiology, Aurel Grosu; **Мароко:** Moroccan Society of Cardiology, Salima Abdelali; **Холандия:** Netherlands Society of Cardiology, Martin E. W. Hemels; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Ole-Gunnar Anfinssen; **Полша:** Polish Cardiac Society, Beata Średniawa; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, Pedro Adragao; **Румъния:** Romanian Society of Cardiology, Gheorghe-Andrei Dan; **Руска федерация:** Russian Society of Cardiology, Evgeny N. Mikhaylov; **Сан Марино:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Сърбия:** Cardiology Society of Serbia, Tatjana Potpara; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Peter Hlivak; **Словения:** Slovenian Society of Cardiology, Igor Zupan; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Angel Arenal; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Frieder Braunschweig; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Dipen Shah; **Тунис:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Ag Sana Ouali; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, Mesut Demir; **Украйна:** Ukrainian Association of Cardiology, Oleg Sychoy; **Обединено кралство:** British Cardiovascular Society, Ed Duncan.

## 20. Източници

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;**129**:837–847.
2. Colilla S, Crow A, PetkunW, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013;**112**:1142–1147.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;**6**:213–220.
8. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke* 2013;**44**:3103–3108.
9. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2015;**4**:e001486.
10. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2012;**126**:e143–146.
11. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* 2013;**167**:1807–1824.

12. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;**82**:2N–9N.
13. Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. *Int J Cardiol* 2013;**167**:2412–2420.
14. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, Zhu J, Jansky P, Sigamani A, Morillo CA, Liu L, Damasceno A, Grinvalds A, Nakayama J, Reilly PA, Keltai K, Van Gelder IC, Yusufali AH, Watanabe E, Wallentin L, Connolly SJ, Yusuf S, RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation* 2014;**129**:1568–1576.
15. Chiang CE, Naditch-Brule L, Murin J, Goethals M, Inoue H, O'Neill J, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Gamra H, Alam S, Ponikowski P, Lewalter T, Rosenqvist M, Steg PG. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;**5**:632–639.
16. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasani RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;**107**:2920–2925.
17. 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.
18. 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.
19. 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, Vasani 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.
20. 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.
21. 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.
22. Andersson T, Magnuson 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.
23. 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, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;**384**:2235–2243.
24. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;**22**:983–988.
25. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;**98**:476–484.
26. Henriksson KM, Farahmand B, Asberg S, Edvardsson N, Terent A. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke* 2012;**7**:276–281.
27. Grond M, Jauss M, Hamann G, 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.
28. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997;**28**:316–321.
29. Knecht S, Oelschlaeger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;**29**:2125–2132.
30. Ball J, Carrington MJ, Stewart S, SAFETY investigators. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart* 2013;**99**:542–547.
31. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, Yusuf S. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ* 2012;**184**:E329–336.
32. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;**119**:448.e1–19.
33. von Eisenhart Rothe A, Hutt F, Baumert J, Breithardt G, Goette A, Kirchhof P, Ladwig KH. Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a longitudinal analysis—data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation. *Europace* 2015;**17**:1354–1362.
34. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, 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.
35. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, Rosin L, Kirch W, Wegscheider K, Meinertz T. Management of patients with atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry. *Clin Cardiol* 2014;**37**:277–284.
36. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJV. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;**90**:286–292.
37. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, 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.
38. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;**146**:857–867.
39. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, Yang S, Pogue J, Brueckmann M, Eikelboom J, Themeles E, Ezekowitz M, Wallentin L, Yusuf S, RE-LY Investigators. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation* 2013;**128**:2192–2201.
44. Senoo K, Lip GY, Lane DA, Buller HR, Kotecha D. Residual risk of stroke and death in anticoagulated patients according to the type of atrial fibrillation: AMADEUS Trial. *Stroke* 2015;**46**:2523–2528.
45. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, 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.
46. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, Odotayo 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.
47. 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.
48. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. Gender-related differences in risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality in patients hospitalized with incident atrial fibrillation without concomitant diseases: A nationwide cohort study of 9519 patients. *Int J Cardiol* 2014;**177**:91–99.
49. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, Go AS. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005;**112**:1687–1691.
50. Pancholy SB, Sharma PS, Pancholy DS, Patel TM, Callans DJ, Marchlinski FE. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Am J Cardiol* 2014;**113**:485–490.
51. Potpara TS, Marinkovic JM, Polovina MM, 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.
52. Ball J, Carrington MJ, Wood KA, Stewart S, SAFETY Investigators. Women versus men with chronic atrial fibrillation: insights from the Standard versus Atrial Fibrillation specific management study (SAFETY). *PLoS One* 2013;**8**:e65795.
53. Hughes M, Lip GY. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM* 2007;**100**:599–607.
54. Roten L, Rimoldi SF, Schwick N, Sakata T, Heimgartner C, Fuhrer J, Delacretaz E, Tanner H. Gender differences in patients referred for atrial fibrillation management to a tertiary center. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;**32**:622–626.
55. Forleo GB, Tondo C, De Luca L, Dello Russo A, Casella M, De Sanctis V, Clementi F, Fagundes RL, Leo R, Romeo F, Mantica M. Gender-related differences in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2007;**9**:613–620.

56. Henry L, Hunt S, Holmes SD, Martin LM, Ad N. Are there gender differences in outcomes after the Cox-Maze procedure for atrial fibrillation? *Innovations (Phila)* 2013;**8**:190–198.
57. Michelena HI, Powell BD, Brady PA, Friedman PA, Ezekowitz MD. Gender in atrial fibrillation: Ten years later. *Genet Med* 2010;**7**:206–217.
58. 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.
59. Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L, Boyd HA, Olesen MS, Olesen SP, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:917–921.
60. Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glazer NL, Ritchie MD, Smith AV, Arking DE, Muller-Nurasyid M, Krijthe BP, Lubitz SA, Bis JC, Chung MK, Dorr M, Ozaki K, Roberts JD, Smith JG, Pfeufer A, Sinner MF, Lohman K, Ding J, Smith NL, Smith JD, Rienstra M, Rice KM, Van Wagener DR, Magnani JW, Wakili R, Clauss S, Rotter JJ, Steinbeck G, Launer LJ, Davies RW, Borkovich M, Harris TB, Lin H, Volker U, Volzke H, Milan DJ, Hofman A, Boerwinkle E, Chen LY, Soliman EZ, Voight BF, Li G, Chakravarti A, Kubo M, Tedrow UB, Rose LM, Ridker PM, Conen D, Tsunoda T, Furukawa T, Sotoodehnia N, Xu S, Kamatani N, Levy D, Nakamura Y, Parvez B, Mahida S, Furie KL, Rosand J, Muhammad R, Psaty BM, Meitinger T, Perz S, Wichmann HE, Wittemans JC, Kao WH, Kathiresan S, Roden DM, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, McKnight B, Sjogren M, Newman AB, Liu Y, Gollob MH, Melander O, Tanaka T, Stricker BH, Felix SB, Alonso A, Darbar D, Barnard J, Chasman DI, Heckbert SR, Benjamin EJ, Gudnason V, Kaab S. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet* 2012;**44**:670–675.
61. Olesen MS, Nielsen MW, Haunso S, Svendsen JH. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *Eur J Hum Genet* 2014;**22**:297–306.
62. Sinner MF, Tucker NR, Lunetta KL, Ozaki K, Smith JG, Trompet S, Bis JC, Lin H, Chung MK, Nielsen JB, Lubitz SA, Krijthe BP, Magnani JW, Ye J, Gollob MH, Tsunoda T, Muller-Nurasyid M, Lichtner P, Peters A, Dolmatova E, Kubo M, Smith JD, Psaty BM, Smith NL, Jukema JW, Chasman DI, Albert CM, Ebana Y, Furukawa T, Macfarlane PW, Harris TB, Darbar D, Dorr M, Holst AG, Svendsen JH, Hofman A, Uitterlinden AG, Gudnason V, Isobe M, Malik R, Dichgans M, Rosand J, Van Wagener DR, METASTROKE Consortium, AFGen Consortium, Benjamin EJ, Milan DJ, Melander O, Heckbert SR, Ford I, Liu Y, Barnard J, Olesen MS, Stricker BH, Tanaka T, Kaab S, Ellinor PT. Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation. *Circulation* 2014;**130**:1225–1235.
63. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, Gretarsdóttir S, Holm H, Sigurdsson A, Jonasdóttir A, Baker A, Thorleifsson G, Kristjansson K, Palsson A, Blondal T, Sulem P, Backman VM, Hardarson GA, Palsdóttir E, Helgason A, Sigurjonsdóttir R, Sverrisson JT, Kostulas K, Ng MC, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JC, Furie KL, Greenberg SM, Sale M, Kelly P, MacRae CA, Smith EE, Rosand J, Hillert J, Ma RC, Ellinor PT, Thorgerisson G, Gulcher JR, Kong A, Thorsteinsdóttir U, Stefansson K. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature* 2007;**448**:353–357.
64. Lubitz SA, Lunetta KL, Lin H, Arking DE, Trompet S, Li G, Krijthe BP, Chasman DI, Barnard J, Kleber ME, Dorr M, Ozaki K, Smith AV, Muller-Nurasyid M, Walter S, Agarwal SK, Bis JC, Brody JA, Chen LY, Everett BM, Ford I, Franco OH, Harris TB, Hofman A, Kaab S, Mahida S, Kathiresan S, Kubo M, Launer LJ, Macfarlane PW, Magnani JW, McKnight B, McManus DD, Peters A, Psaty BM, Rose LM, Rotter JJ, Silbernagel G, Smith JD, Sotoodehnia N, Stott DJ, Taylor KD, Tomaschitz A, Tsunoda T, Uitterlinden AG, Van Wagener DR, Volker U, Volzke H, Murabito JM, Sinner MF, Gudnason V, Felix SB, Marz W, Chung M, Albert CM, Stricker BH, Tanaka T, Heckbert SR, Jukema JW, Alonso A, Benjamin EJ, Ellinor PT. Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:1200–1210.
65. Lemmens R, Buyschaert I, Geelen V, Fernandez-Cadenas I, Montaner J, Schmidt H, Schmidt R, Attia J, Maguire J, Levi C, Jood K, Blomstrand C, Jern C, Wnuk M, Slowik A, Lambrechts D, Thijs V, International Stroke Genetics Consortium. The association of the 4q25 susceptibility variant for atrial fibrillation with stroke is limited to stroke of cardioembolic etiology. *Stroke* 2010;**41**:1850–1857.
66. Tada H, Shiffman D, Smith JG, Sjogren M, Lubitz SA, Ellinor PT, Louie JZ, Catanese JJ, Engstrom G, Devlin JJ, Kathiresan S, Melander O. Twelve-single nucleotide polymorphism genetic risk score identifies individuals at increased risk for future atrial fibrillation and stroke. *Stroke* 2014;**45**:2856–2862.
67. Wang J, Klysis E, Sood S, Johnson RL, Wehrens XH, Martin JF. Pitx2 prevents susceptibility to atrial arrhythmias by inhibiting left-sided pacemaker specification. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;**107**:9753–9758.
68. Franco D, Chinchilla A, Daimi H, Dominguez JN, Aranega A. Modulation of conductive elements by Pitx2 and their impact on atrial arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res* 2011;**91**:223–231.
69. Kirchhof P, Kahr PC, Kaese S, Piccini I, Vokshi I, Scheld HH, Rothering H, Fortmueller L, Laakmann S, Verheule S, Schotten U, Fabritz L, Bowering NA. PITX2c is expressed in the adult left atrium, and reducing Pitx2c expression promotes atrial fibrillation inducibility and complex changes in gene expression. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;**4**:123–133.
70. Wang J, Bai Y, Li N, Ye W, Zhang M, Greene SB, Tao Y, Chen Y, Wehrens XH, Martin JF. Pitx2-microRNA pathway that delimits sinoatrial node development and inhibits predisposition to atrial fibrillation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;**111**:9181–9186.
71. Husser D, Adams V, Piorkowski C, Hindricks G, Bollmann A. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:747–753.
72. Parvez B, Shoemaker MB, Muhammad R, Richardson R, Jiang L, Blair MA, Roden DM, Darbar D. Common genetic polymorphism at 4q25 locus predicts atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion. *Heart Rhythm* 2013;**10**:849–855.
73. Benjamin Shoemaker M, Muhammad R, Parvez B, White BW, Streu M, Song Y, Stubblefield T, Kucera G, Blair M, Rytlewski J, Parvathaneni S, Nagarakanti R, Saavedra P, Ellis CR, Patrick Whalen S, Roden DM, Darbar RD. Common atrial fibrillation risk alleles at 4q25 predict recurrence after catheter-based atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 2013;**10**:394–400.
74. Parvez B, Vaglio J, Rowan S, Muhammad R, Kucera G, Stubblefield T, Carter S, Roden D, Darbar D. Symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy is modulated by a common single nucleotide polymorphism in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:539–545.
75. Kirchhof P, Sipido KR, Cowie MR, Eschenhagen T, Fox KA, Katus H, Schroeder S, Schunkert H, Priori S, ESC CRT R&D and European Affairs Work Shop on Personalized Medicine. The continuum of personalized cardiovascular medicine: a position paper of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2014;**35**:3250–3257.
76. Kirchhof P, Breithardt G, Aliot E, Al Khatib S, Apostolakis S, Auricchio A, Bailleul C, Bax J, Benninger G, Blomstrom-Lundqvist C, Boersma L, Boriani G, Brandes A, Brown H, Brueckmann M, Calkins H, Casadei B, Clemens A, Crijns H, Derwand R, Dobrev D, Ezekowitz M, Fetsch T, Gerth A, Gillis A, Gulizia M, Hack G, Haegeli L, Hatem S, Georg Hauser K, Heidebuchel H, Hernandez-Brichis J, Jais P, Kappenberger L, Kautzner J, Kim S, Kuck KH, Lane D, Leute A, Lewalter T, Meyer R, Mont L, Moses G, Mueller M, Munzel F, Nabauer M, Nielsen JC, Oeff M, Oto A, Pieske B, Pisters R, Potpara T, Rasmussen L, Ravens U, Reiffel J, Richard-Lordereau I, Schafer H, Schotten U, Stegink W, Stein K, Steinbeck G, Szumowski L, Tavazzi L, Themistoclakis S, Thomsitzek K, Van Gelder IC, von Stritzky B, Vincent A, Werring D, Willems S, Lip GY, Camm AJ. Personalized management of atrial fibrillation: Proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence NETWORK/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2013;**15**:1540–1556.
77. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP, Heart Rhythm Society, European Heart Rhythm Association. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2011;**13**:1077–1109.
78. Anne W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, Ector H, Heidebuchel H. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2005;**67**:655–666.
79. Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother* 2010;**64**:177–183.
80. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm* 2009;**6**:454–460.
81. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;**96**:1180–1184.
82. Venticlef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, Amour J, Leprince P, Dutour A, Clement K, Hatem SN. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokinases. *Eur Heart J* 2013;**36**:795–805a.
83. Rocken C, Peters B, Juenemann G, Saeger W, Klein HU, Huth C, Roessner A, Goette A. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002;**106**:2091–2097.
84. Schotten U, Ausma J, Stellbrink C, Sabatschus I, Vogel M, Frechen D, Schoendube F, Hanrath P, Allessie MA. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2001;**103**:691–698.
85. Allessie MA, de Groot NM, Houben RP, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, Crijns HJ. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;**3**:606–615.
86. Spach MS, Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;**5**:182–209.
87. Shinagawa K, Shi YF, Tardif JC, Leung TK, Nattel S. Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs. *Circulation* 2002;**105**:2672–2678.
88. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasadly M, Lau DH, Leong DP, Brooks AG, Young GD, Kistler PM, Kalman JM, Worthley MI, Sanders P. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:852–860.
89. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J* 2013;**34**:1475–1480.
90. Xu J, Cui G, Esmailian F, Plunkett M, Marelli D, Ardehali A, Odum J, Laks H, Sen L. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;**109**:363–368.
91. Gramley F, Lorenzen J, Plisiene J, Rakauskas M, Benetis R, Schmid M, Autschbach R, Knackstedt C, Schimpf T, Mischke K, Gressner A, Hanrath P, Kelm M, Schauer P. Decreased plasminogen activator inhibitor and tissue metalloproteinase inhibitor expression may promote increased metalloproteinase activity with increasing duration of human atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;**18**:1076–1082.

92. Hatem SN, Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2014;**102**:205–213.
93. Leone O, Boriani G, Chiappini B, Pacini D, Cenacchi G, Martin Suarez S, Rapezzi C, Bacchi Reggiani ML, Marinelli G. Amyloid deposition as a cause of atrial remodelling in persistent valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004;**25**:1237–1241.
94. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T, Knaut M, Ravens U. The G protein-gated potassium current I(K,ACh) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2005;**112**:3697–3706.
95. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca<sup>2+</sup> currents and human atrial fibrillation. *Circ Res* 1999;**85**:428–436.
96. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011;**91**:265–325.
97. Voigt N, Heijman J, Wang Q, Chiang DY, Li N, Karck M, Wehrens XH, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2014;**129**:145–156.
98. Voigt N, Li N, Wang Q, Wang W, Trafford AW, Abu-Taha I, Sun Q, Wieland T, Ravens U, Nattel S, Wehrens XH, Dobrev D. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> leak and increased Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2012;**125**:2059–2070.
99. Polontchouk L, Haefliger JA, Ebel B, Schaefer T, Stuhlmann D, Mehlhorn U, Kuhn-Regnier F, De Vivie ER, Dhein S. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol* 2001;**38**:883–891.
100. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, Krajewska M, Krajewska S, Heimburger M, Aubier M, Mercadier JJ, Reed JC, Hatem SN. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999;**34**:1577–1586.
101. Spach MS, Heidlage JF, Barr RC, Dolber PC. Cell size and communication: role in structural and electrical development and remodeling of the heart. *Heart Rhythm* 2004;**1**:500–515.
102. Skolidis EI, Hamilos MI, Karalis IK, Chlouverakis G, Kochiadakis GE, Vardas PE. Isolated atrial microvascular dysfunction in patients with lone recurrent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:2053–2057.
103. Barretto AC, Mady C, Nussbacher A, Ianni BM, Oliveira SA, Jatene A, Ramires JA. Atrial fibrillation in endomyocardial fibrosis is a marker of worse prognosis. *Int J Cardiol* 1998;**67**:19–25.
104. Levy S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;**20**:2670–2674.
105. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 2014;**114**:1500–1515.
106. Christ T, Rozmaritsa N, Engel A, Berk E, Knaut M, Metzner K, Canteras M, Ravens U, Kaumann A. Arrhythmias, elicited by catecholamines and serotonin, vanish in human chronic atrial fibrillation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;**111**:11193–11198.
107. Greiser M, Kerfant BG, Williams GS, Voigt N, Harks E, Dibb KM, Giese A, Meszaros J, Verheule S, Ravens U, Allesie MA, Gammie JS, van der Velden J, Lederer WJ, Dobrev D, Schotten U. Tachycardia-induced silencing of subcellular Ca<sup>2+</sup> signaling in atrial myocytes. *J Clin Invest* 2014;**124**:4759–4772.
108. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;**339**:659–666.
109. Patterson E, Jackman WM, Beckman KJ, Lazzara R, Lockwood D, Scherlag BJ, Wu R, Po S. Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;**18**:1067–1075.
110. Atienza F, Almendral J, Moreno J, Vaidyanathan R, Talkachou A, Kalifa J, Arenal A, Villacastin JP, Torrecilla EG, Sanchez A, Ploutz-Snyder R, Jalife J, Berenfeld O. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. *Circulation* 2006;**114**:2434–2442.
111. Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000;**101**:194–199.
112. Sahadevan J, Ryu K, Peltz L, Khrestian CM, Stewart RW, Markowitz AH, Waldo AL. Epicardial mapping of chronic atrial fibrillation in patients: preliminary observations. *Circulation* 2004;**110**:3293–3299.
113. Sanders P, Nalliah CJ, Dubois R, Takahashi Y, Hocini M, Rotter M, Rostock T, Sacher F, Hsu LF, Jonsson A, O'Neill MD, Jais P, Haissaguerre M. Frequency mapping of the pulmonary veins in paroxysmal versus permanent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;**17**:965–972.
114. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;**58**:59–70.
115. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, Smith PK, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;**101**:406–426.
116. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel WJ, Miller JM. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:628–636.
117. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, Daly M, Amraoui S, Zellerhoff S, Picat MQ, Quotb A, Jesel L, Lim H, Ploux S, Bordachar P, Attuel G, Meillet V, Ritter P, Derval N, Sacher F, Bernus O, Cochet H, Jais P, Dubois R. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2014;**130**:530–538.
118. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;**25**:1385–1394.
119. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerdts-Li JH, Carbucicchio C, Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005;**112**:307–313.
120. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009;**30**:2969–2976.
121. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GY. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol* 2015;**191**:172–177.
122. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;**4**:369–382.
123. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;**31**:967–975.
124. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, Healey JS, Hart RG, Alings M, Avezum A, Diaz R, Hohnloser SH, Lewis BS, Shestakovska O, Wang J, Connolly SJ. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J* 2015;**36**:281–287a.
125. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, 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. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J* 2015;**36**:288–296.
126. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, Raftery JP, Bryan S, Davies M, Lip GY, Allan TF. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2007;**335**:383.
127. Rizo T, Guntner J, Jenetzky E, Marquardt L, Reichardt C, Becker R, Reinhardt R, Hepp T, Kirchhof P, Aleynichenko E, Ringleb P, Hacke W, Veltkamp R. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke* 2012;**43**:2689–2694.
128. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, 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.
129. Friberg L, Engdahl J, Frykman V, Svennberg E, Levin LA, Rosenqvist M. Population screening of 75- and 76-year-old men and women for silent atrial fibrillation (STROKESTOP). *Europace* 2013;**15**:135–140.
130. Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Iles R, Lip GY, Davies MK. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace* 2012;**14**:1553–1559.
131. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, 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, 1–74.
132. 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.
133. 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.
134. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost* 2013;**110**:213–222.
135. Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation* 2013;**127**:930–937.
136. Kaleschke G, Hoffmann B, Drewitz I, Steinbeck G, Naebauer M, Goette A, Breithardt G, Kirchhof P. Prospective, multicentre validation of a simple, patientoperated electrocardiographic system for the detection of arrhythmias and electrocardiographic changes. *Europace* 2009;**11**:1362–1368.
137. Tieleman RG, Plantinga Y, Rinkes D, Bartels GL, Posma JL, Cator R, Hofman C, Houben RP. Validation and clinical use of a novel diagnostic device for screening of atrial fibrillation. *Europace* 2014;**16**:1291–1295.
138. Barrett PM, Komatireddy R, Haaser S, Topol S, Sheard J, Encinas J, Fought AJ, Topol EJ. Comparison of 24-hour Holter monitoring with 14-day novel adhesive patch electrocardiographic monitoring. *Am J Med* 2014;**127**:95.e11–97.

139. Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, 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.
140. Quinn FR, Gladstone D. Screening for undiagnosed atrial fibrillation in the community. *Curr Opin Cardiol* 2014;**29**:28–35.
141. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH, ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;**366**:120–129.
142. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M, Kuck KH, Lebedev D, Rieger G, Purerfellner H. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation – results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;**3**:141–147.
143. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, 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.
144. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, West TM, De Melis M, Sepsi 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.
145. Santini M, Gasparini M, Landolina M, Lunati M, Proclemer A, Padeletti L, Catanzariti D, Molon G, Botto GL, La Rocca L, Grammatico A, Boriani G. Device-detected atrial tachyarrhythmias predict adverse outcome in real-world patients with implantable biventricular defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:167–172.
146. Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG, Ezekowitz MD, Hilker C, Koehler J, Ziegler PD. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: a subgroup analysis of TRENDS. *Heart Rhythm* 2011;**8**:1416–1423.
147. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, Miller C, Qi D, Ziegler PD. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;**2**:474–480.
148. Lamas G. How much atrial fibrillation is too much atrial fibrillation? *N Engl J Med* 2012;**366**:178–180.
149. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Brandes A, Ezekowitz M, Diener H, Haegeli L, Heidebuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Aunes-Jansson M, Blomstrom-Lundqvist C, Borenstein M, Breitenstein S, Brueckmann M, Cater N, Clemens A, Dobrev D, Dubner S, Edvardsson NG, Friberg L, Goette A, Gulizia M, Hatala R, Horwood J, Szumowski L, Kappenberger L, Kautzner J, Leute A, Lobban T, Meyer R, Millerhagen J, Morgan J, Muenzel F, Nabauer M, Baertels C, Oeff M, Paar D, Polifka J, Ravens U, Rosin L, Stegink W, Steinbeck G, Vardas P, Vincent A, Walter M, Breithardt G, Camm AJ. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options—a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2012;**14**:8–27.
150. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Ezekowitz M, Diener H, Heidebuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Vardas P, Breithardt G, Camm AJ. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost* 2011;**106**:1012–1019.
151. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, 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.
152. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, Passman RS, Sanna T, Bernstein RA, Diener HC, Di Lazzaro V, Rymer MM, Hogge L, Rogers TB, Ziegler PD, Assar MD. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from CRYSTAL AF. *Neurology* 2016;**86**:261–269.
153. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE III. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;**24**:35–41.
154. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ, Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014;**13**:429–438.
155. Mant J, Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Murray ET, Holder R, Davies M, Lip GY. Accuracy of diagnosing atrial fibrillation on electrocardiogram by primary care practitioners and interpretative diagnostic software: analysis of data from screening for atrial fibrillation in the elderly (SAFE) trial. *BMJ* 2007;**335**:380.
156. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:47–52.
157. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation* 2015;**131**:2176–2184.
158. Bun SS, Latcu DG, Marchlinski F, Saoudi N. Atrial flutter: more than just one of a kind. *Eur Heart J* 2015;**36**:2356–2363.
159. Granada J, Uribe W, Chyou PH, Maassen K, Vierkant R, Smith PN, Hayes J, Eaker E, Vidaillet H. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:2242–2246.
160. Halligan SC, Gersh BJ, Brown RD Jr, Rosales AG, Munger TM, Shen WK, Hammill SC, Friedman PA. The natural history of lone atrial flutter. *Ann Intern Med* 2004;**140**:265–268.
161. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;**115**:3050–3056.
162. Gillis AM, Rose MS. Temporal patterns of paroxysmal atrial fibrillation following DDDR pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2000;**85**:1445–1450.
163. Charitos EI, Purerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2840–2848.
164. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, Lane DA, Lallemand B, Lip GY, Fauchier L. Pattern of atrial fibrillation and risk of outcomes: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Int J Cardiol* 2013;**167**:2682–2687.
165. Lee G, Sanders P, Kalman JM. Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art. *Lancet* 2012;**380**:1509–1519.
166. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, 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.
167. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 2014;**114**:1453–1468.
168. Chao TF, Suenari K, Chang SL, Lin YJ, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Tai CT, Tsao HM, Li CH, Ueng KC, Wu TJ, Chen SA. Atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with diabetes mellitus or impaired fasting glucose. *Am J Cardiol* 2010;**106**:1615–1620.
169. Albertsen IE, Rasmussen LH, Lane DA, Overvad TF, Skjoth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. The impact of smoking on thromboembolism and mortality in patients with incident atrial fibrillation: insights from the Danish Diet, Cancer, and Health study. *Chest* 2014;**145**:559–566.
170. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, Overvad K, Albertsen IE, Lane DA, Lip GY, Larsen TB. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. *Heart* 2013;**99**:1093–1099.
171. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, Burgon NS, Mahnkopf C, Vergara G, Kholmovski E, McGann CJ, Parker D, Brachmann J, Macleod RS, Marrouche NF. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:831–838.
172. Neilan TG, Shah RV, Abbasi SA, Farhad H, Groarke JD, Dodson JA, Coelho-Filho O, McMullan CJ, Heydari B, Michaud GF, John RM, van der Geest R, Steigner ML, Blankstein R, Jerosch-Herold M, Kwong RY. The incidence, pattern, and prognostic value of left ventricular myocardial scar by late gadolinium enhancement in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:2205–2214.
173. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, 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.
174. Bonizzi P, Zeemering S, Karel JM, Di Marco LY, Uldry L, Van Zaen J, Vesin JM, Schotten U. Systematic comparison of non-invasive measures for the assessment of atrial fibrillation complexity: a step forward towards standardization of atrial fibrillation electrogram analysis. *Europace* 2014;**17**:318–325.
175. Kirchhof P, Breithardt G, Bax J, Benninger G, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Brandes A, Brown H, Brueckmann M, Calkins H, Calvert M, Christoffels V, Crijns H, Dobrev D, Ellinor P, Fabritz L, Fetsch T, Freedman SB, Gerth A, Goette A, Guasch E, Hack G, Haegeli L, Hatem S, Haeusler KG, Heidebuchel H, Heinrich-Nols J, Hidden-Lucet F, Hindricks G, Juul-Moller S, Kaab S, Kappenberger L, Kespohl S, Kotecha D, Lane DA, Leute A, Lewalter T, Meyer R, Mont L, Munzel F, Nabauer M, Nielsen JC, Oeff M, Oldgren J, Oto A, Piccini JP, Pilmeyer A, Potpara T, Ravens U, Reinecke H, Rostock T, Rustige J, Savelieva I, Schnabel R, Schotten U, Schwichtenberg L, Sinner MF, Steinbeck G, Stoll M, Tavazzi L, Themistoclakis S, Tse HF, Van Gelder IC, Vardas PE, Varpula T, Vincent A, Werring D, Willems S, Ziegler A, Lip GY, Camm AJ. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2016;**18**:37–50.
176. Fabritz L, Guasch E, Antoniadis C, Bardinet I, Benninger G, Betts TR, Brand E, Breithardt G, Bucklar-Suchankova G, Camm AJ, Carlidge D, Casadei B, Chua WW, Crijns HJ, Deeks J, Hatem S, Hidden-Lucet F, Kaab S, Maniadaakis N, Martin S, Mont L, Reinecke H, Sinner MF, Schotten U, Southwood T, Stoll M, Vardas P, Wakili R, West A, Ziegler A, Kirchhof P. Expert consensus document: Defining the major health modifiers causing atrial fibrillation: a roadmap to underpin personalized prevention and treatment. *Nat Rev Cardiol* 2016;**13**:230–237.

177. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, Camm J, Akhtar M, Luderitz B. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:1303–1309.
178. Sears SF, Serber ER, Alvarez LG, Schwartzman DS, Hoyt RH, Ujhelyi MR. Understanding atrial symptom reports: objective versus subjective predictors. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;**28**:801–807.
179. Peinado R, Arribas F, Ormaetxe JM, Badia X. Variation in quality of life with type of atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol* 2010;**63**:1402–1409.
180. Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, Krapf L, Lewalter T, Merioui 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.
181. Gronefeld GC, Lillenthal J, Kuck KH, Hohnloser SH, Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) Study investigators. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003;**24**:1430–1436.
182. Pepine CJ. Effects of pharmacologic therapy on health-related quality of life in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review of randomized and nonrandomized trials. *Clin Med Insights Cardiol* 2013;**7**:1–20.
183. Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, Kingma JH, Crijns HJ, Van Gelder IC, RACE Study Group. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:241–247.
184. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, Kanagaratnam L, HeddleW, 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.
185. 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.
186. 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.
187. Arribas F, Ormaetxe JM, Peinado R, Perulero N, Ramirez P, Badia X. Validation of the AF-QoL, a disease-specific quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation. *Europace* 2010;**12**:364–370.
188. Spertus J, Dorian P, Bubien R, Lewis S, Godejohn D, Reynolds MR, Lakkireddy DR, Wimmer AP, Bhandari A, Burk C. Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life (AFQoL) Questionnaire in patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;**4**:15–25.
189. Dorian P, Burk C, Mullin CM, Bubien R, Godejohn D, Reynolds MR, Lakkireddy DR, Wimmer AP, Bhandari A, Spertus J. Interpreting changes in quality of life in atrial fibrillation: How much change is meaningful? *Am Heart J* 2013;**166**:381–387.e8.
190. Ware JE Jr, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol* 1998;**51**:903–912.
191. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, Bonsel G, Badia X. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 2011;**20**:1727–1736.
192. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Piori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2007;**28**:2803–2817.
193. Dorian P, Cvitkovic SS, Kerr CR, Crystal E, Gillis AM, Guerra PG, Mitchell LB, Roy D, Skanes AC, Wyse DG. A novel, simple scale for assessing the symptom severity of atrial fibrillation at the bedside: the CCS-SAF scale. *Can J Cardiol* 2006;**22**:383–386.
194. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, 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.
195. 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.
196. 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 (ORBIT-AF) Investigators and Patients. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;**8**:393–402.
197. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, 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.
198. Szymanski FM, Filipiak KJ, Karpinski G, Platek AE, Opolski G. Occurrence of poor sleep quality in atrial fibrillation patients according to the EHRA score. *Acta Cardiol* 2014;**69**:291–296.
199. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, 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.
200. Meinertz T, Kirchhof P, Rosin L, Pittrow D, Willich SN, Kirchhof P, ATRIUM investigators. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol* 2011;**100**:897–905.
201. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, 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.
202. von Eisenhart Rothe AF, Goette A, Kirchhof P, Breithardt G, Limbourg T, Calvert M, Baumert J, Ladwig KH. Depression in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients: a cross-sectional comparison of patients enrolled in two large clinical trials. *Europace* 2014;**16**:812–819.
203. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, 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.
204. 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* 2015;**310**:2050–2060.
205. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;**96**:2455–2461.
206. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Olsen AM, Madsen JC, Faber J, Hansen PR, Pedersen OD, Torp-Pedersen C, Gislason GH. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012;**345**:e7895.
207. Kim EJ, Lyass A, Wang N, Massaro JM, Fox CS, Benjamin EJ, Magnani JW. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am Heart J* 2014;**167**:123–126.
208. Vermond RA, Geelhoed B, Verweij N, Tieleman RG, Van der Harst P, Hillege HL, Van Gilst WH, Van Gelder IC, Rienstra M. Incidence of atrial fibrillation and relationship with cardiovascular events, heart failure, and mortality: A community-based study from the Netherlands. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1000–1007.
209. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003;**21**:1012–1016.
210. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:565–571.
211. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, Soliman EZ, Zhang X, McClellan W, Warnock DG, Muntner P. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;**4**:26–32.
212. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, Eberly LE, Alonso A. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm* 2011;**8**:1160–1166.
213. Larsson SC, Drca N, 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.
214. 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.
215. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev* 2013;**9**:123–127.
216. Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Europace* 2011;**13**:ii13–17.
217. Wodchis WP, Bhatia RS, Leblanc K, Meshkat N, Morra D. A review of the cost of atrial fibrillation. *Value Health* 2012;**15**:240–248.
218. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J* 2015;**36**:3250–3257.
219. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, Puu M, Yusuf S, Pfeffer MA. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure—Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:1997–2004.
220. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, 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.

221. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;**11**:676–683.
222. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, 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, The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;**37**:2129–2200.
223. Lip GY, Heinzel FR, Gaita F, Juanatey JR, Le Heuzey JY, Potpara T, Svendsen JH, Vos MA, Anker SD, Coats AJ, Haverkamp W, Manolis AS, Chung MK, Sanders P, Pieske B, Gorenek B, Lane D, Boriani G, Linde C, Hindricks G, Tsutsui H, Homma S, Brownstein S, Nielsen JC, Lainscak M, Crespo-Leiro M, Piepoli M, Seferovic P, Savelieva I. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2016;**18**:12–36.
224. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;**371**:993–1004.
225. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;**351**:h4451.
226. Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F, Bunch TJ, Schilling RJ, Hunter RJ, Pappone C, Neumann T, Noelker G, Fiala M, Bertaglia E, Frontera A, Duncan E, Nalliah C, Jais P, Weerasooriya R, Kaiman JM, Gaita F. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;**7**:1011–1018.
227. Ganesan AN, Nandal S, Luker J, Pathak RK, Mahajan R, Twomey D, Lau DH, Sanders P. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with concomitant left ventricular impairment: a systematic review of efficacy and effect on ejection fraction. *Heart Lung Circ* 2015;**24**:270–280.
228. Khan MN, Jais P, Cummings J, 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.
229. Gupta S, Figueredo VM. Tachycardia mediated cardiomyopathy: pathophysiology, mechanisms, clinical features and management. *Int J Cardiol* 2014;**172**:40–46.
230. Kusunose K, Yamada H, Nishio S, Tomita N, Niki T, Yamaguchi K, Koshiba K, Yagi S, Taketani Y, Iwase T, Soeki T, Wakatsuki T, Akaike M, Sata M. Clinical utility of single-beat E/e' obtained by simultaneous recording of flow and tissue Doppler velocities in atrial fibrillation with preserved systolic function. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;**2**:1147–1156.
231. Li C, Zhang J, Zhou C, Huang L, Tang H, Rao L. Will simultaneous measurement of E/e' index facilitate the non-invasive assessment of left ventricular filling pressure in patients with non-valvular atrial fibrillation? *Eur J Echocardiogr* 2010;**11**:296–301.
232. Senechal M, O'Connor K, Deblois J, Magne J, Dumesnil JG, Pibarot P, Bergeron S, Poirier P. A simple Doppler echocardiography method to evaluate pulmonary capillary wedge pressure in patients with atrial fibrillation. *Echocardiography* 2008;**25**:57–63.
233. Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, Kim HC. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;**12**:927–931.
234. Wada Y, Murata K, Tanaka T, Nose Y, Kihara C, Uchida K, Okuda S, Susa T, Kishida Y, Matsuzaki M. Simultaneous Doppler tracing of transmitral inflow and mitral annular velocity as an estimate of elevated left ventricular filling pressure in patients with atrial fibrillation. *Circ J* 2012;**76**:675–681.
235. Kelly JP, Mentz RJ, Mebazaa A, Voors AA, Butler J, Roessig L, Fuzat M, Zannad F, Pitt B, O'Connor CM, Lam CS. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1668–1682.
236. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, 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.
237. 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.
238. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2008;**15**:36–43.
239. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S, CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;**152**:86–92.
240. GISSI-AF Investigators, Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni AP, Lucci D, Di Pasquale G, Tognoni G. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**360**:1606–1617.
241. Goette A, Schon N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Hauser 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.
242. Active I Investigators, Yusuf S, Healey JS, Pogue J, Chrolavicius S, Flather M, Hart RG, Hohnloser SH, Joyner CD, Pfeffer MA, Connolly SJ. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**364**:928–938.
243. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Vincent J, Pitt B. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:1598–1603.
244. Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansoerg 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.
245. Marott SC, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J* 2014;**35**:1205–1214.
246. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, 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.
247. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, Lip GY, Narkiewicz K, Parati G, Redon J, Schmieder R, Tsioufis C, Mancia G. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2012;**30**:239–252.
248. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;**106**:331–336.
249. Ueng K-C, Tsai T-P, Yu W-C, Tsai C-F, Lin M-C, Chan K-C, Chen C-Y, Wu D-J, Lin C-S, Chen S-A. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003;**24**:2090–2098.
250. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006;**152**:217–222.
251. Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, Abdelnoor M, Smith P, Arnesen H. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007;**99**:1544–1548.
252. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;**74**:236–241.
253. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;**33**:2451–2496.
254. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM III, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2438–2488.
255. 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. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;**26**:2422–2434.
256. Moretti M, Fabris E, Morosin M, Merlo M, Barbati G, Pinamonti B, Gatti G, Pappalardo A, Sinagra G. Prognostic significance of atrial fibrillation and severity of symptoms of heart failure in patients with low gradient aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2014;**114**:1722–1728.
257. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, Barnes S, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Sundt TM III. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg* 2007;**84**:434–442; discussion 442–433.
258. Ngaage DL, Schaff HV, Barnes SA, Sundt TM III, 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.
259. Eguchi K, Ohtaki E, Matsumura T, Tanaka K, Toharu 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.

260. 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**:159–63.
261. Maan A, Heist EK, Passeri J, Inglessis I, Baker J, Ptaszek 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.
262. Barbash IM, Minha S, Ben-Dor I, Dvir D, Torguson R, Aly M, Bond E, Satler 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.
263. Halperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke* 1988;**19**:937–941.
264. Messika-Zeitoun D, Bellamy M, Avierinos JF, Breen J, Eusemann C, Rossi A, Behrenbeck T, Scott C, Tajik JA, Enriquez-Sarano M. Left atrial remodeling in mitral regurgitation—methodologic approach, physiological determinants, and outcome implications: a prospective quantitative Doppler-echocardiographic and electron beam-computed tomographic study. *Eur Heart J* 2007;**28**:1773–1781.
265. Calvo N, Bisbal F, Guiu E, Ramos P, Nadal M, Tolosana JM, Arbelo E, Berrueto A, Sitges M, Brugada J, Mont L. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol* 2013;**168**:4093–4097.
266. Edner M, Caidahl K, Bergfeldt L, Darpo B, Edvardsson N, Rosenqvist M. Prospective study of left ventricular function after radiofrequency ablation of atrioventricular junction in patients with atrial fibrillation. *Br Heart J* 1995;**74**:261–267.
267. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, Keane MG, Silvestry FE. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1474–1481.
268. Kihara T, Gillinov AM, Takasaki K, Fukuda S, Song JM, Shiota M, Shiota T. Mitral regurgitation associated with mitral annular dilation in patients with lone atrial fibrillation: an echocardiographic study. *Echocardiography* 2009;**26**:885–889.
269. Zhou X, Otsuji Y, Yoshifuku S, Yuasa T, Zhang H, Takasaki K, Matsukida K, Kisanuki A, Minagoe S, Tei C. Impact of atrial fibrillation on tricuspid and mitral annular dilatation and valvular regurgitation. *Circ J* 2002;**66**:913–916.
270. Ring L, Dutka DP, Wells FC, Fynn SP, Shapiro LM, Rana BS. Mechanisms of atrial mitral regurgitation: insights using 3D transoesophageal echo. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;**15**:500–508.
271. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger M, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lunge B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepińska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;**42**:S1–44.
272. Molteni M, Polo Friz H, Primitz L, Marano G, Boracchi P, Cimminiello C. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians' survey. *Europace* 2014;**16**:1720–1725.
273. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;**61**:755–759.
274. Szekely P. Systemic Embolism and Anticoagulant Prophylaxis in Rheumatic Heart Disease. *Br Med J* 1964;**1**:1209–1212.
275. De Caterina R, Camm AJ. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J* 2014;**35**:3328–3335.
276. Goldstone AB, Patrick WL, Cohen JE, Aribena CN, Popat R, Woo YJ. Early surgical intervention or watchful waiting for the management of asymptomatic mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2015;**4**:220–229.
277. Schoen T, Pradhan AD, Albert CM, Conen D. Type 2 diabetes mellitus and risk of incident atrial fibrillation in women. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:1421–1428.
278. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, Woodward M, Cooper M, Harrap S, Hamet P, Poulter N, Lip GY, Patel A. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J* 2009;**30**:1128–1135.
279. Rizzo MR, Sasso FC, Marfella R, Siniscalchi M, Paolisso P, Carbonara O, Capoluongo MC, Lascar 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.
280. Olson TM, Terzic A. Human K(ATP) channelopathies: diseases of metabolic homeostasis. *Pflugers Arch* 2010;**460**:295–306.
281. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, VanWagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;**104**:2886–2891.
282. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011;**11**:98–107.
283. Ziolo MT, Mohler PJ. Defining the role of oxidative stress in atrial fibrillation and diabetes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;**26**:223–225.
284. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, Bigger T, Cushman W, Goff D, Soliman EZ, Thomas A, Papademetriou V. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol* 2014;**114**:1217–1222.
285. Overvad TF, Skjoth F, Lip GY, Lane DA, Albertsen IE, Rasmussen LH, Larsen TB. Duration of Diabetes Mellitus and Risk of Thromboembolism and Bleeding in Atrial Fibrillation: Nationwide Cohort Study. *Stroke* 2015;**46**:2168–2174.
286. Chang S-H, Wu L-S, Chiou M-J, Liu J-R, Yu K-H, Kuo C-F, Wen M-S, Chen W-J, Yeh Y-H, See L-C. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol* 2014;**13**:123.
287. Lip GY, Clementy N, Pierre B, Boyer M, Fauchier L. The impact of associated diabetic retinopathy on stroke and severe bleeding risk in diabetic patients with atrial fibrillation: the Loire valley atrial fibrillation project. *Chest* 2015;**147**:1103–1110.
288. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, 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.
289. 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.
290. 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.
291. 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.
292. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth 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.e649–617.
293. Karason K, Molgaard H, Wikstrand J, Sjostrom L. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1999;**83**:1242–1247.
294. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, Di Tullio MR. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:1368–1374.
295. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;**282**:2131–2135.
296. 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.
297. 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.
298. 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.
299. Jongnarangsin K, Chugh A, Good E, Mukerji S, Dey S, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, Chalfoun N, Wells D, Boonyapitit W, Pelosi F Jr, Bogun F, Morady F, Oral H. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;**19**:668–672.
300. Gujjan L, Jinchuan Y, Rongzeng D, Jun Q, JunW, Wenqing Z. Impact of body mass index on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis of observational studies. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;**36**:748–756.
301. Zhuang J, Lu Y, Tang K, Peng W, Xu Y. Influence of body mass index on recurrence and quality of life in atrial fibrillation patients after catheter ablation: a meta-analysis and systematic review. *Clin Cardiol* 2013;**36**:269–275.
302. Ector J, Dragusin O, Adriaenssens B, 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.
303. 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.
304. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, D'Aloia A, Curnis A, Metra M. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias: new updates. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014, doi 10.2459/JCM.0000000000000043.
305. Digby GC, Baranchuk A. Sleep apnea and atrial fibrillation; 2012 update. *Curr Cardiol Rev* 2012;**8**:265–272.
306. Lin YK, Lai MS, Chen YC, Cheng CC, Huang JH, Chen SA, Chen YJ, Lin CI. Hypoxia and reoxygenation modulate the arrhythmogenic activity of the pulmonary vein and atrium. *Clin Sci (Lond)* 2012;**122**:121–132.
307. Linz D. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea: atrial arrhythmogenic substrate of a different sort. *Am J Cardiol* 2012;**110**:1071.
308. Patel D, Mohanty P, Di Biase L, Shaheen M, Lewis WR, Quan K, Cummings JE, Wang P, Al-Ahmad A, Venkatraman P, Nashawati E, Lakkireddy D, Schweikert

- R, Horton R, Sanchez J, Gallinghouse J, Hao S, Beheiry S, Cardinal DS, Zagrodzky J, Canby R, Bailey S, Burkhardt JD, Natale A. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;**3**:445–451.
309. 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.
310. Naruse Y, Tada H, Satoh M, Yanagihara M, Tsuneoka H, Hirata Y, Ito Y, Kuroki K, Machino T, Yamasaki H, Igarashi M, Sekiguchi Y, Sato A, Aonuma K. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm* 2013;**10**:331–337.
311. 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.
312. 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.
313. Cowie MR, Woehrl H, Wegscheider K, Angermann C, d'Orto MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2015;**373**:1095–1105.
314. Bitter T, Nolker G, Vogt J, Prinz C, Horstkotte D, Oldenburg O. Predictors of recurrence in patients undergoing cryoballoon ablation for treatment of atrial fibrillation: the independent role of sleep-disordered breathing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;**23**:18–25.
315. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol* 2011;**108**:47–51.
316. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurry MS, Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol* 2013;**29**:S71–78.
317. Roldan V, Marin F, Fernandez H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdes M, Vicente V, Lip GY. Renal impairment in a "real-life" cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thromboembolism and bleeding). *Am J Cardiol* 2013;**111**:1159–1164.
318. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, 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 and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**361**:1139–1151.
319. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:981–992.
320. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, 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.
321. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JJ, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;**369**:2093–2104.
322. Page K, Marwick TH, Lee R, Grenfell R, Abhayaratna WP, Aggarwal A, Briffa TG, Cameron J, Davidson PM, Driscoll A, Garton-Smith J, Gascard DJ, Hickey A, Koczyk D, Mitchell JA, Sanders R, Spicer D, Stewart S, Wade V. A systematic approach to chronic heart failure care: a consensus statement. *Med J Aust* 2014;**201**:146–150.
323. Stock S, Pitcavage JM, Simic D, Altin S, Graf C, Feng W, Graf TR. Chronic care model strategies in the United States and Germany deliver patient-centered, high-quality diabetes care. *Health Aff (Millwood)* 2014;**33**:1540–1548.
324. Lundstrom H, Siersma W, Nielsen AB, Brodersen J, Reventlow S, Andersen PK, de Fine Olivarius N. The effectiveness of structured personal care of type 2 diabetes on recurrent outcomes: a 19 year follow-up of the study Diabetes Care in General Practice (DCGP). *Diabetologia* 2014;**57**:1119–1123.
325. Berti D, Hendriks JM, Brandes A, Deaton C, Crijns HJ, Camm AJ, Hindricks G, Moons P, Heidbuchel H. A proposal for interdisciplinary, nurse-coordinated atrial fibrillation expert programmes as a way to structure daily practice. *Eur Heart J* 2013;**34**:2725–2730.
326. Wagner EH, Austin BT, Von Korff M. Organizing care for patients with chronic illness. *Milbank Q* 1996;**74**:511–544.
327. Nieuwlaar R, Olsson SB, Lip GY, Camm AJ, Breithardt G, Capucci A, Meeder JG, Prins MH, Levy S, Crijns HJ, Euro Heart Survey Investigators. Guideline-adherent antithrombotic treatment is associated with improved outcomes compared with undertreatment in high-risk patients with atrial fibrillation. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2007;**153**:1006–1012.
328. Nuno R, Coleman K, Bengoa R, Sauto R. Integrated care for chronic conditions: the contribution of the ICC Framework. *Health Policy* 2012;**105**:55–64.
329. Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Lewalter T, Goette A, Wegscheider K, Treszl A, Meinertz T, Oeff M, Ravens U, Breithardt G, Steinbeck G. Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. *Thromb Haemost* 2011;**105**:1010–1023.
330. Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, 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.
331. Hendriks J, Tomini F, van Asselt T, Crijns H, Vrijhoef H. Cost-effectiveness of a specialized atrial fibrillation clinic vs. usual care in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2013;**15**:1128–1135.
332. Stewart S, Ball J, Horowitz JD, 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.
333. Tran HN, Tafreshi J, Hernandez EA, Pai SM, Torres VI, Pai RG. A multidisciplinary atrial fibrillation clinic. *Curr Cardiol Rev* 2013;**9**:55–62.
334. Conti A, Canuti E, Mariannini Y, Viviani G, Poggioni C, Boni V, Pini R, Vanni S, Padeletti L, Gensini GF. Clinical management of atrial fibrillation: early interventions, observation, and structured follow-up reduce hospitalizations. *Am J Emerg Med* 2012;**30**:1962–1969.
335. Carter L, Gardner M, Magee K, 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**:e002950.
336. Peterson ED, Ho PM, Barton M, Beam C, Burgess LH, Casey DE Jr., Drozda JP Jr., Fonarow GC, Goff D Jr., Grady KL, King DE, King ML, Masoudi FA, Nielsen DR, Stanko S. ACC/AHA/AACVPR/AAFP/ANA Concepts for Clinician-Patient Shared Accountability in Performance Measures: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circulation* 2014;**130**:1984–1994.
337. Lane DA, Aguinaga L, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Dan GA, Hills MT, Hylek EM, LaHaye SA, Lip GY, Lobban T, Mandrola 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 Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2015;**17**:1747–1769.
338. Hendriks JM, de Wit R, Vrijhoef HJ, Tieleman RG, Crijns HJ. An integrated chronic care program for patients with atrial fibrillation: study protocol and methodology for an ongoing prospective randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2010;**47**:1310–1316.
339. Donal E, Lip GY, Galderisi M, 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, Cosyns B, Delgado V, Haugaa KH, Muraru D, Nieman K, Cohen A. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multimodality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;**17**:355–383.
340. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:233–271.
341. Filion KB, Agarwal SK, Ballantyne CM, Eberg M, Hoogeveen RC, Huxley RR, Loehr LR, Nambi V, Soliman EZ, Alonso A. High-sensitivity cardiac troponin T and the risk of incident atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2015;**169**:31–38.
342. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, VanWagoner DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;**108**:3006–3010.
343. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, Christensen RH, DeFilippi C, Gottdiener JS, Kronmal RA. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2009;**120**:1768–1774.
344. Bartel T, Erbel R, Acute Trial Investigators. Transoesophageal echocardiography for immediate and safe cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;**22**:2041–2044.
345. Mahnkopf C, Mitalcher M, Brachmann J. [Relevance of magnetic resonance imaging for catheter ablation of atrial fibrillation]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2014;**25**:252–257.
346. Haemers P, Claus P, Willems R. The use of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnostic workup and treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Res Pract* 2012;**2012**:658937.

347. Ling LH, Kistler PM, Ellims AH, Iles LM, Lee G, Hughes GL, Kalman JM, Kaye DM, Taylor AJ. Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:2402–2408.
348. Lewalter T, Ibrahim R, Albers B, Camm AJ. An update and current expert opinions on percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation. *Europace* 2013;**15**:652–656.
349. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Piori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary: Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;**28**:2803–2817.
350. Alonso-Coello P, Montori VM, Sola I, Schunemann HJ, Devereaux P, Charles C, Roura M, Diaz MG, Souto JC, Alonso R, Oliver S, Ruiz R, Coll-Vinent B, Diez AI, Gich I, Guyatt G. Values and preferences in oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation, physicians' and patients' perspectives: protocol for a two-phase study. *BMC Health Serv Res* 2008;**8**:221.
351. Lip GY, Al-Khatib SM, Cosio FG, Banerjee A, Savelieva I, Ruskin J, Blenda D, Nattel S, De Bono J, Conroy JM, Hess PL, Guasch E, Halperin JL, Kirchhof P, MD GC, Camm AJ. Contemporary management of atrial fibrillation: what can clinical registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches? *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e001179.
352. Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2015;**13**:495–504.
353. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;**147**:590–592.
354. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, 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.
355. Frankel DS, Parker SE, Rosenfeld LE, Gorelick PB. HRS/NSA 2014 Survey of Atrial Fibrillation and Stroke: Gaps in Knowledge and Perspective, Opportunities for Improvement. *Heart Rhythm* 2015;**12**:e105–113.
356. Le Heuzey JY, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL, Kirchhof P. Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation. Data from the PREFER IN AF registry. *Thromb Haemost* 2014;**111**:833–841.
357. O'Brien EC, Holmes DN, Ansell JE, Allen LA, Hylek E, Kowey PR, Gersh BJ, Fonarow GC, Koller CR, Ezekowitz MD, Mahaffey KW, Chang P, Peterson ED, Piccini JP, Singer DE. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J* 2014;**167**:601–609.e1.
358. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;**3**:624–631.
359. Zalesak M, Siu K, Francis K, Yu C, Alvrtsyan H, Rao Y, Walker D, Sander S, Miyasato G, Matchar D, Sanchez H. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;**6**:567–574.
360. Donze J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, Aujesky D. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med* 2012;**125**:773–778.
361. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999;**159**:677–685.
362. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E, BAFTA investigators, Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;**370**:493–503.
363. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GY, O'Donnell M, Hohnloser SH, Hankey GJ, Shestakovska O, Yusuf S, AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012;**11**:225–231.
364. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. *JAMA* 1998;**279**:1273–1277.
365. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;**285**:2864–2870.
366. van Walraven C, Hart RG, Wells GA, Petersen P, Koudstaal PJ, Gullvo AL, Hellemons BS, Koefed BG, Laupacis A. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003;**163**:936–943.
367. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, 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.
368. 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.
369. 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, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, ESC Committee for Practice Guidelines, European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;**12**:1360–1420.
370. Kirchhof P, Curtis AB, Skanes AC, Gillis AM, SamuelWann L, Camm AJ. Atrial fibrillation guidelines across the Atlantic: a comparison of the current recommendations of the European Society of Cardiology/European Heart Rhythm Association/European Association of Cardiothoracic Surgeons, the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society, and the Canadian Cardiovascular Society. *Eur Heart J* 2013;**34**:1471–1474.
371. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;**342**:d124.
372. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:635–642.
373. Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1385–1394.
374. Fauchier L, Lecoq C, Clementy N, Bernard A, Angoulvant D, Ivanov F, Babuty D, Lip GY. Oral Anticoagulation and the Risk of Stroke or Death in Patients With Atrial Fibrillation and One Additional Stroke Risk Factor: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2016;**149**:960–968.
375. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G, Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2016;**47**:1364–1367.
376. Friberg L, Skeppholm M, Terent A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:225–232.
377. Lip GY, Skjoth F, Nielsen PB, Larsen TB. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score. A comprehensive net clinical benefit analysis for warfarin, aspirin, or no therapy. *Thromb Haemost* 2015;**114**:826–834.
378. Mikkelsen AP, Lindhardsen J, Lip GY, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2012;**10**:1745–1751.
379. Wagstaff AJ, Overvad TF, Lip GY, Lane DA. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *QJM* 2014;**107**:955–967.
380. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH, Reilly PA, Vinereanu D, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. *Circulation* 2012;**125**:1605–1616.
381. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Christersson C, Ezekowitz J, Gersh BJ, Hanna M, Hohnloser S, Horowitz J, Huber K, Hylek EM, Lopes RD, McMurray JJ, Granger CB. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:2274–2284.
382. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, 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.
383. 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.
384. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;**138**:1093–1100.
385. Fang MC, Go AS, Chang Y, 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.
386. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;**33**:1500–1510.

387. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, 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.
388. 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.
389. Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Ann Hematol* 2011;**90**:1191–1200.
390. Olesen JB, Lip GY, Hansen PR, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Andersson C, Weeke P, Hansen ML, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost* 2011;**9**:1460–1467.
391. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost* 2011;**9**:39–48.
392. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Vilchez JA, Valdes M, Vicente V, Lip GY. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:2199–2204.
393. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M, Horowitz JD, Hylek EM, Lopes RD, Asberg S, Granger CB, Siegbahn A, ARISTOTLE Investigators. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* 2014;**130**:1847–1858.
394. Raunso J, Selmer C, Olesen JB, Charlott MG, Olsen AM, Bretler DM, Nielsen JD, Dominguez H, Gadsboll N, Kober L, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;**33**:1886–1892.
395. Sjogren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, Friberg L, Lip GY, Svensson PJ, Sjalander A. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost* 2015;**113**:1370–1377.
396. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houstoun M, MaCurdy 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.
397. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest* 2013;**144**:1555–1563.
398. Lip GY, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. Relationship of the SAME-TT(2)R(2) score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2014;**146**:719–726.
399. Gallego P, Roldan V, Marin F, Galvez J, Valdes M, Vicente V, Lip GY. SAME-TT2R2 score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med* 2014;**127**:1083–1088.
400. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van deWerk F, RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;**369**:1206–1214.
401. Olesen JB, Sorensen R, Hansen ML, Lamberts M, Weeke P, Mikkelsen AP, Kober L, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Fosbol EL. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011–2013. *Europace* 2015;**17**:187–193.
402. Hylek EM, Held C, Alexander JH, 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 ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2141–2147.
403. Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Kaatz S, Budaj A, Husted S, Yusuf S, Lip GY, Hart RG. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke* 2012;**43**:3291–3297.
404. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L, Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;**363**:1875–1876.
405. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, Deenadayalu N, Jarolim P, Betcher J, Shi M, Brown K, Patel I, Mercuri M, Antman EM. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;**385**:2288–2295.
406. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, Michalski F, Kohler C, Werth S, Sahin K, Tittel L, Hansel U, Weiss N. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014;**124**:955–962.
407. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls 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.
408. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ, RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;**376**:975–983.
409. Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Harrell FE, Singer DE, Becker RC, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e000521.
410. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;**367**:625–635.
411. Albersen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, 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.
412. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;**6**:2599–2604.
413. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2014;**36**:297–306.
414. Jun M, James MT, Manns BJ, Quinn RR, Ravani P, Tonelli M, Perkovic V, Winkelmayer WC, Ma Z, Hemmelgarn BR. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. *BMJ* 2015;**350**:h246.
415. Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Packer DL, Noseworthy PA. Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2016;**117**:69–75.
416. Heiddubchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;**17**:1467–1507.
417. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, 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.
418. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:1339–1348.
419. Witzemann V, Tong L, Satayathorn S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, Kerr PG, Young EW, Robinson BM. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010;**77**:1098–1106.
420. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009;**20**:2223–2233.
421. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;**6**:2662–2668.
422. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Humphries KH, Tu JV, Behloul H, Guo H, Pilote L. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014;**129**:1196–1203.
423. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, Hansen ML, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:2471–2482.
424. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015;**131**:972–979.
425. 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**:961–970.
426. 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.
427. 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.
428. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;**84**:527–539.

429. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, Raunso J, Tolstrup JS, Hansen PR, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011;**106**:739–749.
430. Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace* 2014;**16**:631–638.
431. 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.
432. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S, ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;**118**:2029–2037.
433. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S, ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**360**:2066–2078.
434. vanWalraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, Koudstaal PJ, Petersen P, Perez-Gomez F, Knottnerus JA, Boode B, Ezekowitz MD, Singer DE. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke* 2009;**40**:1410–1416.
435. Olesen KH. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. *Br Heart J* 1962;**24**:349–357.
436. Perez-Gomez F, Alegria E, Berjon J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, Mataix L, NASPEAF Investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:1557–1566.
437. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, White PD. The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives. *Ann Intern Med* 1960;**52**:741–749.
438. Wilson JK, Greenwood WF. The natural history of mitral stenosis. *Can Med Assoc J* 1954;**71**:323–331.
439. Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E, Rosendaal FR. Warfarin and aspirin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1994;**330**:507–508; author reply 508–509.
440. Chiang CW, Lo SK, Ko YS, Cheng NJ, Lin PJ, Chang CH. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. *Ann Intern Med* 1998;**128**:885–889.
441. Wan Y, Heneghan C, Perera R, 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.
442. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* 2009;**124**:37–41.
443. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;**106**:968–977.
444. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, 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.
445. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;**127**:634–640.
446. Bajaj NS, Parashar A, Agarwal S, Sodhi N, Poddar KL, Garg A, Tuzcu EM, Kapadia SR. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;**7**:296–304.
447. Lewalter T, Kanagaratnam P, Schmidt B, Rosenqvist M, Nielsen-Kudsk JE, Ibrahim R, Albers BA, Camm AJ. Ischaemic stroke prevention in patients with atrial fibrillation and high bleeding risk: opportunities and challenges for percutaneous left atrial appendage occlusion. *Europace* 2014;**16**:626–630.
448. Meier B, Blaauw Y, Khattab AA, Lewalter T, Sievert H, Tondo C, Glikson M. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace* 2014;**16**:1397–1416.
449. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant 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.
450. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised noninferiority trial. *Lancet* 2009;**374**:534–542.
451. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation* 2013;**127**:720–729.
452. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Whisenant B, Kar S, Swarup V, Gordon N, Holmes D. PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;**312**:1988–1998.
453. Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S, 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.
454. 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.
455. Santoro G, Meucci F, Stolicova M, Rezzaghi M, Mori F, Palmieri C, Paradossi U, Pastormerlo LE, Rosso G, Berti S. Percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with non-valvular atrial fibrillation: implantation and up to four years follow-up of the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention* 2016;**11**:1188–1194.
456. Badheka AO, Chothani A, Mehta K, 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.
457. Pison L, Potpara TS, Chen J, Larsen TB, Bongioni MG, Blomstrom-Lundqvist C. Left atrial appendage closure-indications, techniques, and outcomes: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 2015;**17**:642–646.
458. Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ, 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 U.S. transcatheter LAA ligation consortium. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:565–572.
459. Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, Sievert H, Tamburino C, Teiger E, Pokushalov E, Kische S, Schmitz T, Stein KM, Bergmann MW, 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.
460. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, Flechsenhar J, Neugebauer H, Juttler E, Grau A, Palm F, Rother J, Michels P, Hamann GF, Huwel J, Hagemann G, Barber B, Terborg C, Trostorf F, Bazner H, Roth A, Wöhrle J, Keller M, Schwarz M, Reimann G, Volkmann J, Mullges W, Kraft P, Classen J, Hohobhm C, Horn M, Milewski A, Reichmann H, Schneider H, Schimmel E, Fink GR, Dohmen C, Stetefeld H, Witte O, Gunther A, Neumann-Haefelin T, Racs AE, Nueckel M, Erbguth F, Kloska SP, Dorfler A, Kohrmann M, Schwab S, Huttner HB. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015;**313**:824–836.
461. Budera P, Straka Z, 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.
462. 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.
463. 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.
464. 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.
465. Aryana A, Singh SK, Singh SM, Gearoid O'Neill P, 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.
466. Gillinov AM, Gelijns 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.
467. Whitlock R, Healey J, Vincent J, Brady K, Teoh K, Royse 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.

468. Boersma LV, Castella M, van Boven W, Berruezo A, Yilmaz A, Nadal M, Sandoval E, Calvo N, Brugada J, Kelder J, Wijffels M, Mont L. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation* 2012;**125**:23–30.
469. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener H. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;**32**:2559–2566.
470. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;**6**:1063–1072.
471. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RL, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, Del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W, Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014;**384**:1929–1935.
472. Diener HC, Stanford S, Abdul-Rahim A, Christensen L, Hougaard KD, Bakhai A, Veltkamp R, Worthmann H. Anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and intracranial hemorrhage. *Expert Rev Neurother* 2014;**14**:1019–1028.
473. Hankey GJ, Norrving B, Hacke W, Steiner T. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke* 2014;**9**:627–632.
474. Xian Y, Liang L, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Olson DM, Hernandez AF, Fonarow GC, Peterson ED. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA* 2012;**307**:2600–2608.
475. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, KamCW, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015;**373**:511–520.
476. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, Selim MH, Farrokhkar F, Spears J, Kulkarni AV, Singh S, Alqahtani A, Rochwerg B, Alshahrani M, Murty NK, Alhazzani A, Yarasavitch B, Reddy K, Zaidat OO, Almenawer SA. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 2015;**314**:1832–1843.
477. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;**38**:423–430.
478. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;**15**:625–651.
479. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, 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.
480. 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, ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;**11**:315–322.
481. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, 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.
482. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;**43**:3298–3304.
483. Paciaroni M, Agnelli G. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin-associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Thromb Haemostasis* 2014;**111**:14–18.
484. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GY. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2015;**132**:517–525.
485. Weber R, Brenck J, Diener HC. Antiplatelet therapy in cerebrovascular disorders. *Handb Exp Pharmacol* 2012;**212**:519–546.
486. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, Goldman S, Chaparro S, Vahanian A, Halinen MO, Morrow J, Halperin JL. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J* 2006;**152**:967–973.
487. Yung D, Kapral MK, Asllani E, Fang J, Lee DS, Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Reinitiation of anticoagulation after warfarin-associated intracranial hemorrhage and mortality risk: the Best Practice for Reinitiating Anticoagulation Therapy After Intracranial Bleeding (BRAIN) study. *Can J Cardiol* 2012;**28**:33–39.
488. Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace* 2013;**15**:787–797.
489. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caufield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, 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, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hiti J, JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;**34**:2159–2219.
490. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, 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 (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;**123**:2363–2372.
491. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, White HD, Paolini JF, Nessel CC, Berkowitz SD, Mahaffey KW, Patel MR, Sherwood MW, Becker RC, Halperin JL, Hacke W, Singer DE, Hankey GJ, Breithardt G, Fox KA, Califf RM, ROCKETAF Investigators. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKETAF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:891–900.
492. Chang HY, Zhou M, Tang W, Alexander GC, Singh S. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015;**350**:h1585.
493. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, Shah ND. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015;**350**:h1857.
494. Björck F, Renlund H, Lip GYH, Wester P, Svensson PJ, Sjalander A. Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiology* 2016;**1**:172–180.
495. Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquilo 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.
496. Banerjee A, Clementy N, Haguenoer K, Fauchier L, Lip GY. Prior history of falls and risk of outcomes in atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Am J Med* 2014;**127**:972–978.
497. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy – who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemostasis* 2009;**102**:268–278.
498. van Schie RM, Wadelius MI, Kamali F, Daly AK, Manolopoulos VG, de Boer A, Barallon R, Verhoef TI, Kirchheiner J, Haschke-Becher E, Briz M, Rosendaal FR, Redekop WK, Pirmohamed M, Maitland van der Zee AH. Genotype-guided dosing of coumarin derivatives: the European pharmacogenetics of anticoagulant therapy (EU-PACT) trial design. *Pharmacogenomics* 2009;**10**:1687–1695.
499. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, Limdi NA, Page D, Roden DM, Wagner MJ, Caldwell MD, Johnson JA. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009;**360**:753–764.
500. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Frye-Anderson A, Kim RB, Roden DM, Stein CM. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008;**358**:999–1008.
501. Tang T, Liu J, Zuo K, Cheng J, Chen L, Lu C, Han S, Xu J, Jia Z, Ye M, Pei E, Zhang X, Li M. Genotype-Guided Dosing of Coumarin Anticoagulants: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015;**20**:387–394.
502. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL, BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015;**373**:823–833.
503. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:1128–1139.
504. Niessner A, Tamargo J, Morais J, Koller L, Wassmann S, Husted SE, Torp-Pedersen C, Kjeldsen K, Lewis BS, Drexler H, Kaski JC, Atar D, Storey RF, Lip GY, Verheugt FW, Agewall S. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management—a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on

- Thrombosis. *Eur Heart J*;doi:10.1093/eurheartj/ehv676. Published online ahead of print 24 December 2015.
505. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004;**57**:1132–1139.
  506. Parry-Jones AR, Di Napoli M, Goldstein JN, Schreuder FH, Tetri S, Tatlisumak T, Yan B, van Nieuwenhuizen KM, Dequatre-Ponchelle N, Lee-Archer M, Horstmann S, Wilson D, Pomeroy F, Masotti L, Lerpiniere C, Godoy DA, Cohen AS, Houben R, Salmar RA, Pennati P, Fenoglio L, Werring D, Veltkamp R, Wood E, Dewey HM, Cordonnier C, Klijn CJ, Meligeni F, Davis SM, Huhtakangas J, Staals J, Rosand J, Meretoja A. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2015;**78**:54–62.
  507. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, Sarode R. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2015;**385**:2077–2087.
  508. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015;**373**:2413–2424.
  509. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;**35**:1736–1745.
  510. Staerk L, Lip GY, Olesen JB, Fosbol 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.
  511. Felmeden DC, Lip GY. Antithrombotic therapy in hypertension: a Cochrane Systematic review. *J Hum Hypertens* 2005;**19**:185–196.
  512. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2015;**132**:194–204.
  513. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, Gimeno JR, Sogorb F, Valdes M, Lip GYH. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:818–825.
  514. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrom SZ, Poulsen HE, Kober L, Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;**170**:1433–1441.
  515. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;**126**:1185–1193.
  516. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;**35**:2541–2619.
  517. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coeillo P, Akl EA, Lansberg MG, Guyatt GH, Spencer FA, American College of Chest Physicians. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;**141**:e637S–668S.
  518. Rubboli A, Faxon DP, Juhani Airaksinen KE, Schlitt A, Marin F, Bhatt DL, Lip GYH. The optimal management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. The 10th Anniversary Overview. *Thromb Haemost* 2014;**112**:1080–1087.
  519. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, James S, Jonelid B, Steg G, Sundstrom J. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013;**34**:1670–1680.
  520. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, Haeuserl KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M, Zeymer U, Lane D, Storey RF, Bueno H, Collet JP, Fauchier L, Halvorsen S, Lettino M, Morais J, Mueller C, Potpara TS, Rasmussen LH, Rubboli A, Tamargo J, Valgimigli M, Zamorano JL. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014;**35**:3155–3179.
  521. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, Hricak V, Barnathan ES, Bordes P, Witkowski A, Markov V, Oppenheimer L, Gibson CM, ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;**374**:29–38.
  522. Sarafoff N, Martischniq A, Wealer J, Mayer K, Mehilli 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.
  523. Jackson LR II, Ju C, Zettler M, Messenger JC, Cohen DJ, Stone GW, Baker BA, Efron 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.
  524. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman J-P, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AACM, Vis MM, Tijssen JGP, van 't Hof AW, ten Berg JM. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;**381**:1107–1115.
  525. Braun OO, Bico B, Chaudhry U, Wagner H, Koul S, Tyden P, Schersten F, Jovinge S, Svensson PJ, Gustav Smith J, van der Pals J. Concomitant use of warfarin and ticagrelor as an alternative to triple antithrombotic therapy after an acute coronary syndrome. *Thromb Res* 2015;**135**:26–30.
  526. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J* 2009;**85**:303–312.
  527. Tamariz LJ, Bass EB. Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004;**22**:35–45.
  528. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass EB. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *In: J Fam Practice* 2000;**49**:47–59.
  529. Schreck DM, Rivera AR, Tricarico VJ. Emergency management of atrial fibrillation and flutter: intravenous diltiazem versus intravenous digoxin. *Ann Emerg Med* 1997;**29**:135–140.
  530. Siu CW, Lau CP, Lee WL, 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.
  531. Tisdale JE, Padhi ID, Goldberg AD, Silverman NA, Webb CR, Higgins RS, Paone 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.
  532. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Christenson J, Heslop C, Heilbron B, McGrath L, Innes G. Safety and efficiency of calcium channel blockers versus beta-blockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness. *Acad Emerg Med* 2013;**20**:222–230.
  533. Darby AE, Dimarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation* 2012;**125**:945–957.
  534. Elkayam U. Calcium channel blockers in heart failure. *Cardiology* 1998;**89**:38–46.
  535. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 1991;**83**:52–60.
  536. Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998;**81**:594–598.
  537. Delle Karth G, Geppert A, Neunteufel T, Priglinger U, Haumer M, Gschwandtner M, Siostrzonek P, Heinz G. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med* 2001;**29**:1149–1153.
  538. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, 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.
  539. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines. Atrial fibrillation: management. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg180/> (5 May 2016).
  540. Kotecha D, Manzano L, Krum H, Rosano G, Holmes J, Altman DG, Collins P, Packer M, Wikstrand J, Coats AJS, Cleland JGF, Kirchhof P, von Lueder TG, Rigby A, Andersson B, Lip GYH, van Veldhuisen DJ, Shibata MC, Wedel H, Böhm M, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of beta-blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ* 2016;**353**:i1855.
  541. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Pripp 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.
  542. Ulimoen SR, Enger S, Pripp 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.
  543. Goldberger ZD, Alexander GC. Digitalis use in contemporary clinical practice: refitting the foxglove. *JAMA Intern Med* 2014;**174**:151–154.
  544. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;**336**:525–533.

545. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF Jr, Gheorghiadu M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;**114**:397–403.
546. Ziff OJ, Kotecha D. Digoxin: The good and the bad. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2016;**26**:585–595.
547. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayr WC, Xu X, Ullal AJ, Than CT, Schmitt S, Holmes TH, Frayne SM, Phibbs 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.
548. Hallberg P, Lindback J, Lindahl B, Stenestrand U, Melhus H. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;**63**:959–971.
549. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, Ziada K, Bailey AL, Zegarra 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.
550. Gheorghiadu M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, Cleland JG, Butler J, Epstein AE, Patel K, Aban IB, 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.
551. 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.
552. Andrey JL, Romero S, Garcia-Egido A, Escobar MA, Corzo R, Garcia-Dominguez 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.
553. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, Thomas LE, Marzec LN, Pokorney SD, Gersh BJ, Go AS, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Chang P, Peterson ED, Piccini JP, ORBIT-AF Investigators. Digoxin Use and Subsequent Outcomes Among Patients in a Contemporary Atrial Fibrillation Cohort. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:2691–2698.
554. Khand AU, Rankin AC, Martin V, 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.
555. 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.
556. Koh KK, Kwon KS, Park HB, Baik SH, Park SJ, Lee KH, Kim EJ, Kim SH, Cho SK, Kim SS. Efficacy and safety of digoxin alone and in combination with low-dose diltiazem or betaxolol to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995;**75**:88–90.
557. Lewis RV, McMurray J, McDevitt DG. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalized patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;**13**:1–6.
558. Tsuneda T, Yamashita T, Fukunami M, Kumagai K, Niwano S, Okumura K, Inoue H. Rate control and quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: the Quality of Life and Atrial Fibrillation (QOLAF) Study. *Circ J* 2006;**70**:965–970.
559. ClinicalTrials.gov. Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02391337> (5 May 2016).
560. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkier 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.
561. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JG, Hillege HL, Tuininga YS, Van Veldhuisen DJ, Ranchor 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.
562. 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.
563. Queiroga A, Marshall HJ, Clune M, Gammage MD. Ablate and pace revisited: long term survival and predictors of permanent atrial fibrillation. *Heart* 2003;**89**:1035–1038.
564. Lim KT, Davis MJ, Powell A, Arnolda 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.
565. Geelen P, Brugada J, Andries E, Brugada P. Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;**20**:343–348.
566. Wang RX, Lee HC, Hodge DO, 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.
567. 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.
568. Bradley DJ, Shen WK. Overview of management of atrial fibrillation in symptomatic elderly patients: pharmacologic therapy versus AV node ablation. *Clin Pharmacol Ther* 2007;**81**:284–287.
569. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000;**101**:1138–1144.
570. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, 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.
571. Hess PL, Jackson KP, Hasselblad V, Al-Khatib SM. Is cardiac resynchronization therapy an antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Curr Cardiol Rep* 2013;**15**:330.
572. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, Hagemann A, Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation* 2006;**114**:18–25.
573. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, 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, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliev F, Banchs D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobeanu D, Faerstrand S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis 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.
574. 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.
575. Lewis RV, Irvine N, McDevitt DG. Relationships between heart rate, exercise tolerance and cardiac output in atrial fibrillation: the effects of treatment with digoxin, verapamil and diltiazem. *Eur Heart J* 1988;**9**:777–781.
576. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Tijssen JG, Hillege HL, Alings M, Rienstra M, Van den Berg MP, Van Gelder IC, RACE II Investigators. Digoxin with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II study. *Heart Rhythm* 2014;**11**:1543–1550.
577. Koh KK, Song JH, Kwon KS, Park HB, Baik SH, Park YS, In HH, Moon TH, Park GS, Cho SK, Kim SS. Comparative study of efficacy and safety of low-dose diltiazem or betaxolol in combination with digoxin to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation: randomized crossover study. *Int J Cardiol* 1995;**52**:167–174.
578. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *PACE* 2013;**36**:122–133.
579. de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, Poloski G, Spinler SA. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;**165**:258–262.
580. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;**5**:CD005049.
581. Roy D, Talajic M, Dorian P, 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.
582. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;**358**:2667–2677.
583. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;**357**:987–999.
584. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, 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.
585. 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.
586. 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.
587. 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.
  588. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eckels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**360**:668–678.
  589. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;**347**:1825–1833.
  590. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ, Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;**347**:1834–1840.
  591. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, Achremczyk P, Investigators of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation Study. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;**126**:476–486.
  592. Kong MH, Shaw LK, O'Connor C, Califf RM, Blazing MA, Al-Khatib SM. Is rhythm control superior to rate-control in patients with atrial fibrillation and diastolic heart failure? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2010;**15**:209–217.
  593. Kotecha D, Kirchhof P. Rate and rhythm control have comparable effects on mortality and stroke in atrial fibrillation but better data are needed. *Evid Based Med* 2014;**19**:222–223.
  594. ClinicalTrials.gov. Catheter Ablation vs Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial (CABANA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00911508> (5 May 2016).
  595. Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003;**87**:121–128.
  596. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, 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.
  597. 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.
  598. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003;**89**:239–248.
  599. Thomas SP, Guy D, Wallace E, Crampton R, Kijvanit P, Eipper V, Ross DL, Cooper MJ. Rapid loading of sotalol or amiodarone for management of recent onset symptomatic atrial fibrillation: a randomized, digoxin-controlled trial. *Am Heart J* 2004;**147**:E3.
  600. Vijayalakshmi K, Whittaker VJ, Sutton A, 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.
  601. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Raisch DW, Ezekowitz MD. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;**352**:1861–1872.
  602. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Nielsen T, Rasmussen SL, Stiell IG, Couto B, Ip JH, Pritchett EL, Camm AJ. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008;**117**:1518–1525.
  603. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, Sadowski J, Sobczyk D, Bochenek A, Toft E. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;**2**:652–659.
  604. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beatch G. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:313–321.
  605. Bash LD, Buono JL, Davies GM, Martin A, Fahrback K, Phatak H, Avetisyan 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.
  606. Falk RH, Pollak A, Singh SN, Friedrich T. Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. Intravenous Dofetilide Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:385–390.
  607. Dankner R, Shahar A, Novikov I, Agmon U, Ziv A, Hod H. Treatment of stable atrial fibrillation in the emergency department: a population-based comparison of electrical direct-current versus pharmacological cardioversion or conservative management. *Cardiology* 2009;**112**:270–278.
  608. Chen WS, Gao BR, Chen WQ, Li ZZ, Xu ZY, Zhang YH, Yang K, Guan XQ. Comparison of pharmacological and electrical cardioversion in permanent atrial fibrillation after prosthetic cardiac valve replacement: a prospective randomized trial. *J Int Med Res* 2013;**41**:1067–1073.
  609. Gitt AK, Smolka W, Michailov G, Bernhardt A, Pittrow D, Lewalter T. Types and outcomes of cardioversion in patients admitted to hospital for atrial fibrillation: results of the German RHYTHM-AF Study. *Clin Res Cardiol* 2013;**102**:713–723.
  610. Cristoni L, Tampieri A, Mucci F, Iannone P, Venturi A, Cavazza M, Lenzi T. Cardioversion of acute atrial fibrillation in the short observation unit: comparison of a protocol focused on electrical cardioversion with simple antiarrhythmic treatment. *Emerg Med J* 2011;**28**:932–937.
  611. Bellone A, Etteri M, Vettorello M, Bonetti C, Clerici D, Gini G, Maino C, Mariani M, Natalizi A, Nessi I, Rampoldi A, Colombo L. Cardioversion of acute atrial fibrillation in the emergency department: a prospective randomised trial. *Emerg Med J* 2012;**29**:188–191.
  612. 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.
  613. Lip GY, Gitt AK, Le Heuzey JY, Bash LD, Morabito CJ, Bernhardt AA, Sisk CM, Chazelle F, Crijns HJ. Overtreatment and undertreatment with anticoagulation in relation to cardioversion of atrial fibrillation (the RHYTHM-AF study). *Am J Cardiol* 2014;**113**:480–484.
  614. Reisinger J, Gatterer E, LangW, Vanicek T, Eisserer 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.
  615. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Perry KT, Wakefield LK, Vanderlugt JT. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. *Circulation* 1996;**94**:1613–1621.
  616. Torp-Pedersen C, Camm AJ, Butterfield NN, Dickinson G, Beatch GN. Vernakalant: conversion of atrial fibrillation in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol* 2013;**166**:147–151.
  617. Savelieva I, Graydon R, Camm AJ. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation with vernakalant: evidence in support of the ESC Guidelines. *Europace* 2014;**16**:162–173.
  618. Simon A, Niederdoeckl J, Skyllouriotis E, Schuetz N, Herkner H, Weiser C, Laggner AN, Domanovits H, Spiel AO. Vernakalant is superior to ibutilide for achieving sinus rhythm in patients with recent-onset atrial fibrillation: a randomized controlled trial at the emergency department. *Europace*; doi:10.1093/europace/euw052. Published online ahead of print 22 March 2016.
  619. Reisinger J, Gatterer E, Heinze G, Wiesinger K, Zeindlhofer E, Gattermeier M, Poelzl G, Kratzer H, Ebner A, Hohenwallner W, Lenz K, Slany J, Kuhn P. Prospective comparison of flecainide versus sotalol for immediate cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;**81**:1450–1454.
  620. Alboni P, Botto GL, Baldi N, 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.
  621. Saborido CM, Hockenull J, Bagust A, Boland A, Dickson R, Todd D. Systematic review and cost-effectiveness evaluation of „pill-in-the-pocket“ strategy for paroxysmal atrial fibrillation compared to episodic in-hospital treatment or continuous antiarrhythmic drug therapy. *Health Technol Assess* 2010;**14**:iii–iv, 1–75.
  622. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:542–547.
  623. Stroobandt R, Stieles B, Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators. *Am J Cardiol* 1997;**79**:418–423.
  624. Hughes C, Sunderji R, Gin K. Oral propafenone for rapid conversion of recent onset atrial fibrillation—A review. *Can J Cardiol* 1997;**13**:839–842.
  625. Zhang N, Guo JH, Zhang H, 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.
  626. Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, Markowitz SM, Slotwiner 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.
  627. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Böcker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggreff M. Anterior-posterior versus anterolateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002;**360**:1275–1279.
  628. 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.
  629. Furniss SS, Sneyd JR. Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart* 2015;**101**:1526–1530.
  630. Alp N, Rahman S, Bell J, Shahi M. Randomised comparison of antero-lateral versus antero-posterior paddle positions for DC cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2000;**75**:211–216.
  631. Singh SN, Tang XC, Reda D, Singh BN. Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: a substudy of the SAFE-T trial. *Heart Rhythm* 2009;**6**:152–155.

632. Channer KS, Birchall A, Steeds RP, 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.
633. 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.
634. Mussigbrodt A, John S, Koski 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.
635. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, Castro A, Chieffi M, Santini M. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;**28**:700–706.
636. Nergårdh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, Frick M. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2007;**28**:1351–1357.
637. Hemels ME, Van Noord T, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, Veeger NJ, Bosker HA, Wiersfeld AC, Van den Berg MP, Rancho AV, Van Gelder IC. Verapamil versus digoxin and acute versus routine serial cardioversion for the improvement of rhythm control for persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1001–1009.
638. Villani GQ, Piepoli MF, Terracciano C, Capucci A. Effects of diltiazem pretreatment on direct-current cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation: a single-blind, randomized, controlled study. *Am Heart J* 2000;**140**:e12.
639. De Simone A, Stabile G, Vitale DF, Turco P, Di Stasio M, Petrazzuoli F, Gasparini M, De Matteis C, Rotunno R, Di Napoli T. Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 1999;**34**:810–814.
640. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. *Eur Heart J* 1997;**18**:649–654.
641. Atarashi H, Inoue H, Fukunami M, Sugi K, Hamada C, Origasa H. Double-blind placebo-controlled trial of aprindine and digoxin for the prevention of symptomatic atrial fibrillation. *Circ J* 2002;**66**:553–556.
642. Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I, 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.
643. 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.
644. Schadlich PK, Schmidt-Lucke C, Huppertz E, Lehmacher W, Nixdorff U, Stellbrink C, Brecht JG. Economic evaluation of enoxaparin for anticoagulation in early cardioversion of persisting nonvalvular atrial fibrillation: a statutory health insurance perspective from Germany. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;**7**:199–217.
645. Schmidt-Lucke C, Paar WD, Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Meurer J, Grewe R, Daniel WG, Hanrath P, Mugge A, Klein HU, Schmidt-Lucke JA. Quality of anticoagulation with unfractionated heparin plus phenprocoumon for the prevention of thromboembolic complications in cardioversion for non-valvular atrial fibrillation. Sub-analysis from the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Thromb Res* 2007;**119**:27–34.
646. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Lehmacher W, Daniel WG, Hanrath P, Geller C, Mugge A, Sehnert W, Schmidt-Lucke C, Schmidt-Lucke JA. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation* 2004;**109**:997–1003.
647. Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T, Biancari F, Airaksinen KE. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA* 2014;**312**:647–649.
648. 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. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;**344**:1411–1420.
649. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, 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, Investigators XV. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;**35**:3346–3355.
650. Darkner S, Chen X, Hansen J, Pehrson S, Johannessen A, Nielsen JB, Svendsen JH. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdarone after Catheter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J* 2014;**35**:3356–3364.
651. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzeri 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.
652. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome: a systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:143–149.
653. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, Olshansky B, Singh B, Collard HR, Murphy E. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm* 2007;**4**:1250–1259.
654. Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J* 2009;**16**:43–48.
655. Ahmed S, Rienstra M, Crijns HJ, Links TP, Wiersfeld AC, Hillege HL, Bosker HA, Lok DJ, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2008;**300**:1784–1792.
656. Davy JM, Herold M, Hoglund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, Van Kempen L. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008;**156**:S27.e1–9.
657. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J, Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;**358**:2678–2687.
658. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, 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, Heidbuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanus 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. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:2268–2276.
659. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, Decosterd LA, Galleyrand J, Gaud C, Biollaz J. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;**64**:785–791.
660. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;**321**:406–412.
661. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, 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.
662. 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.
663. Sirak TE, Sherrid MV. Oral disopyramide for the acute treatment of severe outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy in the ICU setting. *Chest* 2008;**133**:1243–1246.
664. Sherrid MV, Shetty A, Winson G, Kim B, Musat D, Alviar CL, Homel P, Balaram SK, Swistel DG. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with beta-blockade or verapamil. *Circ Heart Fail* 2013;**6**:694–702.
665. Waldo AL, Camm AJ, deRuiter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, Pitt B, Pratt CM, Schwartz PJ, Veltri EP. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* 1996;**348**:7–12.
666. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Kober L, Torp-Pedersen C. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigation of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation* 2001;**104**:292–296.
667. Shamiss Y, Haykin Y, Oosthuizen R, Tunney D, Sarak B, Beardsall M, Seabrook C, Frost L, Wulffhart Z, Tsang B, Verma A. Dofetilide is safe and effective in preventing atrial fibrillation recurrences in patients accepted for catheter ablation. *Europace* 2009;**11**:1448–1455.
668. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2000;**47**:219–233.
669. Käåb S, Hinterseer M, Näbauer M, Steinbeck G. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT-syndrome—a case-control pilot study using i.v. sotalol. *Eur Heart J* 2003;**24**:649–657.
670. Fabritz L, Kirchhof P. Predictable and less predictable unwanted cardiac drugs effects: individual pre-disposition and transient precipitating factors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010;**106**:263–268.
671. Choy AM, Darbar D, Dell'Orto S, Roden DM. Exaggerated QT prolongation after cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1999;**34**:396–401.
672. Patten M, Maas R, Bauer P, Luderitz B, Sonntag F, Fluzniowski M, Hatala R, Opolski G, Muller HW, Meinertz T. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias—results of the SOPAT trial. *Eur Heart J* 2004;**25**:1395–1404.
673. Burashnikov A, Barajas-Martinez H, Hu D, Nof E, Blazek J, Antzelevitch C. Prolongation of refractory period with AVE0118 is due principally to inhibition of sodium channel activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012;**59**:539–546.

674. Ford J, Milnes J, Wettwer E, Christ T, Rogers M, Sutton K, Madge D, Virag L, Jost N, Horvath Z, Matschke K, Varro A, Ravens U. Human electrophysiological and pharmacological properties of XEN-D0101: a novel atrial-selective Kv1.5/IKur inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;**61**:408–415.
675. Loose S, Mueller J, Wettwer E, Knaut M, Ford J, Milnes J, Ravens U. Effects of IKur blocker MK-0448 on human right atrial action potentials from patients in sinus rhythm and in permanent atrial fibrillation. *Front Pharmacol* 2014;**5**:26.
676. Schram G, Zhang L, Derakhchan K, Ehrlich JR, Belardinelli L, Nattel S. Ranolazine: ion-channel-blocking actions and in vivo electrophysiological effects. *Br J Pharmacol* 2004;**142**:1300–1308.
677. McCormack JG, Barr RL, Wolff AA, Lopaschuk GD. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischemic, and reperfused ischemic rat hearts. *Circulation* 1996;**93**:135–142.
678. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, Murphy SA, Belardinelli L, Hedgepeth CM, Molhoek P, Verheugt FW, Gersh BJ, McCabe CH, Braunwald E. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation* 2007;**116**:1647–1652.
679. Scirica BM, Belardinelli L, Chaitman BR, Waks JW, Volo S, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Cheng ML, Braunwald E, Morrow DA. Effect of ranolazine on atrial fibrillation in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Europace* 2015;**17**:32–37.
680. Reiffel JA, Camm AJ, Belardinelli L, Zeng D, Karwatowska-Prokopczuk E, Olmsted A, Zareba W, Rosero S, Kowey P, HARMONY Investigators. The HARMONY Trial: Combined Ranolazine and Dronedarone in the Management of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Mechanistic and Therapeutic Synergism. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;**8**:1048–1056.
681. Fragakis N, Koskinas KC, Katritsis DG, Pagourelis ED, Zografos T, Geleris P. Comparison of effectiveness of ranolazine plus amiodarone versus amiodarone alone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;**110**:673–677.
682. Simopoulos V, Tagarakis GI, Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Lenos A, Chrysagis K, Skoularingis I, Molyvdas PA, Tsilimingas NB, Aidonidis I. Ranolazine enhances the antiarrhythmic activity of amiodarone by accelerating conversion of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Angiology* 2014;**65**:294–297.
683. Koskinas KC, Fragakis N, Katritsis D, Skeberis V, Vassilikos V. Ranolazine enhances the efficacy of amiodarone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Europace* 2014;**16**:973–979.
684. De Ferrari GM, Maier LS, Mont L, Schwartz PJ, Simonis G, Leschke M, Gronda E, Boriani G, Darius H, Guillemonet-Toran, Savelieva L, Dusi I, Marchionni N, Quintana N, Rendon M, Schumacher K, Tonini G, Melani L, Giannelli S, Alberto Maggi C, Camm AJ, RAFFAELLO Investigators. Ranolazine in the treatment of atrial fibrillation: Results of the dose-ranging RAFFAELLO (Ranolazine in Atrial Fibrillation Following An Electrical Cardioversion) study. *Heart Rhythm* 2015;**12**:872–878.
685. Martin RI, Pogorelova O, Koref MS, Bourke JP, Teare MD, Keavney BD. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2014;**100**:1506–1510.
686. 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.
687. 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.
688. 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.
689. Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Slottosch I, Wassmer G, Wahlers T. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;**4**:Cd008493.
690. Kuhn EW, Liakopoulos OJ, Stange S, Deppe AC, Slottosch I, Choi YH, Wahlers T. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of 90,000 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;**45**:17–26; discussion 26.
691. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, Du J, Guarguagli S, Hill M, Chen Z, Collins R, Casadei B. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2016;**374**:1744–1753.
692. 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.
693. Pinho-Gomes AC, Reilly S, Brandes RP, Casadei B. Targeting inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation: role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition with statins. *Antioxid Redox Signal* 2014;**20**:1268–1285.
694. Bianconi L, Calo L, Mennuni M, Santini L, Morosetti P, Azzolini P, Barbato 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.
695. 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.
696. 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.
697. 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, Fukatani 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.
698. 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.
699. Dabrowski R, Borowiec A, Smolis-Bak E, Kowalik I, Sosnowski C, Kraska A, Kazimierska B, Wozniak J, Zareba W, Szwed H. Effect of combined spironolactone-b-blocker+enalapril treatment on occurrence of symptomatic atrial fibrillation episodes in patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation (SPIR-AF study). *Am J Cardiol* 2010;**106**:1609–1614.
700. Ito Y, Yamasaki H, Naruse Y, Yoshida K, Kaneshiro T, Murakoshi N, Igarashi M, Kuroki K, Machino T, Xu D, Kunugita F, Sekiguchi Y, Sato A, Tada H, Aonuma K. Effect of eplerenone on maintenance of sinus rhythm after catheter ablation in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2013;**111**:1012–1018.
701. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, 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.
702. Coll-Vinent B, Sala X, Fernandez C, Bragulat E, Espinosa G, Miro O, Milla J, Sanchez M. Sedation for cardioversion in the emergency department: analysis of effectiveness in four protocols. *Ann Emerg Med* 2003;**42**:767–772.
703. del Arco C, Martin A, Laguna P, Gargantilla P. Analysis of current management of atrial fibrillation in the acute setting: GEFAUR-1 study. *Ann Emerg Med* 2005;**46**:424–430.
704. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Heilbron B, Innes G. Emergency department management and 1-year outcomes of patients with atrial flutter. *Ann Emerg Med* 2011;**57**:564–571.e2.
705. Goldner BG, Baker J, Accordino A, Sabatino L, DiGiulio M, Kalenderian D, Lin D, Zambrotta V, Stechel J, Maccaro P, Jadonath R. Electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter with conscious sedation in the age of cost containment. *Am Heart J* 1998;**136**:961–964.
706. Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, 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.
707. Buccelletti F, Iacomini P, Botta G, Marsiliani D, Carroccia A, Gentiloni Silveri N, Franceschi F. Efficacy and safety of vernakalant in recent-onset atrial fibrillation after the European medicines agency approval: systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 2012;**52**:1872–1878.
708. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhoff 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.
709. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, Flaker G, Brugada J, Kamensky G, Parekh A, Reilly PA, Yusuf S, Connolly SJ. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;**123**:131–136.
710. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, 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 causespecific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004;**109**:1973–1980.
711. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T, Pedersen AK. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997;**350**:1210–1216.
712. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, Sami MH, Talajic M, Tang AS, Klein GJ, Lau C, Newman DM. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000;**342**:1385–1391.

713. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, 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.
714. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008;**26**:403–411.
715. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, 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.
716. Kuck KH, Hoffmann BA, Ernst S, Wegscheider K, Treszl A, Metzner A, Eckardt L, Lewalter T, Breithardt G, Willems S, Gap-AF–AFNET 1 Investigators. Impact of Complete Versus Incomplete Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results From the Gap-Atrial Fibrillation–German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;**9**:e003337.
717. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, 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 JI, 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.
718. 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.
719. 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.
720. 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.
721. Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, Raatikainen MJ. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace* 2015;**17**:370–378.
722. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, Sterns LD, Beresh H, Healey JS, Natale A, RAAFT-2 Investigators. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014;**311**:692–700.
723. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele 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.
724. 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.
725. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, Turco P, Pascotto 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.
726. 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.
727. 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.
728. 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.
729. 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.
730. Verma A, Sanders P, Macle L, Deisenhofer I, Morillo CA, Chen J, Jiang CY, Ernst S, Mantovan R. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation Trial-Part II (STAR AF II): design and rationale. *Am Heart J* 2012;**164**:1–6.e6.
731. Nery PB, Belliveau D, Nair GM, Bernick J, Redpath CJ, Szczotka A, Sadek MM, Green MS, Wells G, Birnie DH. Relationship Between Pulmonary Vein Reconnection and Atrial Fibrillation Recurrence. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;**2**:474–483.
732. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, Walter M, Bramlage P, Hormann P, Schmidt K, Horn N, Brinkmeier-Theofanopoulou M, Kunzmann K, Riexinger 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.
733. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, Brachmann J, Kuck KH, Kuniss M, Lewalter 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**:1–7.
734. 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.
735. 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.
736. Dong JZ, Sang CH, Yu RH, Long DY, Tang RB, Jiang CX, Ning M, Liu N, Liu XP, Du X, Tse HF, Ma CS. Prospective randomized comparison between a fixed '2C3L' approach vs. stepwise approach for catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Europace* 2015;**17**:1798–1806.
737. Hunter RJ, McCready J, Diab I, Page SP, Finlay M, Richmond L, French A, Earley MJ, Sporton S, Jones M, Joseph JP, Bashir Y, Betts TR, Thomas G, Staniforth A, Lee G, Kistler P, Rajappan K, Chow A, Schilling RJ. Maintenance of sinus rhythm with an ablation strategy in patients with atrial fibrillation is associated with a lower risk of stroke and death. *Heart* 2012;**98**:48–53.
738. Providencia R, Lambiase PD, Srinivasan N, Ganesh Babu G, Bronis K, Ahsan S, Khan FZ, Chow AW, Rowland E, Lowe M, Segal OR. Is There Still a Role for Complex Fractionated Atrial Electrogram Ablation in Addition to Pulmonary Vein Isolation in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation? Meta-Analysis of 1415 Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;**8**:1017–1029.
739. Mohanty S, Gianni C, Mohanty P, Halbfass P, Metz T, Trivedi C, Deneke T, Tomassoni G, Bai R, Al-Ahmad A, Bailey S, Burkhardt JD, Gallinghouse GJ, Horton R, Hranitzky PM, Sanchez JE, Di Biase L, Natale A. Impact of Rotor Ablation in Non-Paroxysmal AF Patients: Results from a Randomized Trial (OASIS). *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:274–282.
740. Rolf S, Kircher S, Arya A, Eitel C, Sommer P, Richter S, Gaspar T, Bollmann A, Altmann D, Piedra C, Hindricks G, Piorowski K. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;**7**:825–833.
741. Shah AJ, Pascale P, Miyazaki S, Liu X, Roten L, Derval N, Jadidi AS, Scherr D, Wilton SB, Pedersen M, Knecht S, Sacher F, Jais P, Haissaguerre M, Hocini M. Prevalence and types of pitfall in the assessment of mitral isthmus linear conduction block. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;**5**:957–967.
742. Macle L, Khairy P, Weerasooriya R, Novak P, Verma A, Willems S, Arentz T, Deisenhofer I, Veenhuyzen G, Scavee C, Jais P, Puerrerfellner H, Levesque S, Andrade JG, Rivard L, Guerra PG, Dubuc M, Thibault B, Talajic M, Roy D, Nattel S, ADVICE trial investigators. Adenosine-guided pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: an international, multicentre, randomised superiority trial. *Lancet* 2015;**386**:672–679.
743. Kobori A, Shizuta S, Inoue K, Kaitani K, Morimoto T, 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, Kimura T, UNDER-ATP Trial Investigators. Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the UNmasking Dormant Electrical Reconstruction by Adenosine TriPhosphate (UNDER-ATP) trial. *Eur Heart J* 2015;**36**:3276–3287.
744. Berntsen RF, Haland TF, Skardal R, Holm T. Focal impulse and rotor modulation as a stand-alone procedure for treatment of paroxysmal atrial fibrillation. A withinpatient controlled study with implanted cardiac monitoring. *Heart Rhythm* 2016;**13**:1768–1774.
745. 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 ulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;**22**:163–168.
746. Wynn GJ, Das M, Bonnett LJ, Panikker S, Wong T, Gupta D. Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized and nonrandomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;**7**:841–852.

747. Seaburg L, Hess EP, Coylewright M, 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.
748. Dagnes N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K, Arya A, Husser D, Rallidis LS, Kremastinos DT, Piorkowski C. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;**20**:1014–1019.
749. Deneke T, Jais P, Scaglione M, Schmitt R, L DIB, Christopoulos G, Schade A, Mugge A, Bansmann M, Nentwich K, Muller P, Krug J, Roos M, Halbfass P, Natale A, Gaita F, Haines D. Silent cerebral events/lesions related to atrial fibrillation ablation: a clinical review. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;**26**:455–463.
750. Gupta A, Perera T, Ganesan A, Sullivan T, Lau DH, Roberts-Thomson KC, Brooks AG, Sanders P. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;**6**:1082–1088.
751. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Ricci C, Skanes A, Ranucci M. Delayed cardiac tamponade after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a worldwide report. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:2696–2697.
752. Haessler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke* 2012;**43**:265–270.
753. Kosiuk J, Kornej J, Bollmann A, Piorkowski C, Myrda K, Arya A, Sommer P, Richter S, Rolf S, Husser D, Gaspar T, Lip GY, Hindricks G. Early cerebral thromboembolic complications after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: incidence, characteristics, and risk factors. *Heart Rhythm* 2014;**11**:1934–1940.
754. Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B, Scaglione M, Toso E, Halimi F, Schade A, Froehner S, Ziegler V, Sergi D, Cesarani F, Blandino A. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;**22**:961–968.
755. Hsu LF, Jais P, Hocini M, Sanders P, Scavee C, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Clementy J, Haissaguerre M. Incidence and prevention of cardiac tamponade complicating ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;**28**:S106–109.
756. Michowitz Y, Rahkovich M, Oral H, Zado ES, Tiltz R, John S, Denis A, Di Biase L, Winkle RA, Mikhaylov EN, Ruskin JN, Yao Y, Josephson ME, Tanner H, Miller JM, Champagne J, Della Bella P, Kumagai K, Defaye P, Luria D, Lebedev DS, Natale A, Jais P, Hindricks G, Kuck KH, Marchlinski FE, Morady F, Belhassen B. Effects of sex on the incidence of cardiac tamponade after catheter ablation of atrial fibrillation: results from a worldwide survey in 34 943 atrial fibrillation ablation procedures. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;**7**:274–280.
757. Nair KK, Shurrab M, Skanes A, Danon A, Birnie D, Morillo C, Chauhan V, Mangat I, Ayala-Paredes F, Champagne J, Nault I, Tang A, Verma A, Lashevsky I, Singh SM, Crystal E. The prevalence and risk factors for atrioesophageal fistula after percutaneous radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: the Canadian experience. *J Interv Card Electrophysiol* 2014;**39**:139–144.
758. Shah RU, Freeman JV, Shilane D, 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.
759. Straube F, Dorwarth U, Schmidt M, Wankel M, Ebersberger U, Hoffmann E. Comparison of the first and second cryoballoon: high-volume single-center safety and efficacy analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;**7**:293–299.
760. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, Gallinghouse GJ, Themistoclakis S, Rossillo A, Lakkireddy D, Reddy M, Hao S, Hongo R, Beheiry S, Zagrodzky J, Rong B, Mohanty S, Elayi CS, Forleo G, Pelargonio G, Narducci ML, Dello Russo A, Casella M, Fassini G, Tondo C, Schweikert RA, Natale A. Periprocedural Stroke and Bleeding Complications in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation With Different Anticoagulation Management: Results From the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) Randomized Trial. *Circulation* 2014;**129**:2638–2644.
761. Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C, Deneke T, Martinek M, Mohanty S, Mohanty P, Prakash S, Bai R, Reddy M, Gianni C, Horton R, Bailey S, Sigmund E, Derndorfer M, Schade A, Mueller P, Szoele A, Sanchez J, Al-Ahmad A, Hranitzky P, Gallinghouse GJ, Hongo RH, Beheiry S, Purerfellner H, Burkhardt JD, Natale A. Feasibility and safety of uninterrupted periprocedural apixaban administration in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: Results from a multicenter study. *Heart Rhythm* 2015;**12**:1162–1168.
762. Hohnloser SH, Camm AJ. Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. *Europace* 2013;**15**:1407–1411.
763. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, Vallakati A, Mansour MC, Santangeli P, Gangireddy S, Swarup V, Chalhoub F, Atkins D, Bommana S, Verma A, Sanchez JE, Burkhardt JD, Barrett CD, Baheiry S, Ruskin J, Reddy V, Natale A. Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:982–988.
764. Providencia R, Marjion E, Albenque JP, Combes S, Combes N, Jourda F, Hireche H, Morais J, Boveda S. Rivaroxaban and dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2014;**16**:1137–1144.
765. Stepanyan G, Badhwar N, Lee RJ, Marcus GM, Lee BK, Tseng ZH, Vedantham V, Olgin J, Scheinman M, Gerstenfeld EP. Safety of new oral anticoagulants for patients undergoing atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2014;**40**:33–38.
766. Aryal MR, Ukaigwe A, Pandit A, Karmacharya P, Pradhan R, Mainali NR, Pathak R, Jalota L, Bhandari Y, Donato A. Meta-analysis of efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin or dabigatran in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;**114**:577–582.
767. Kaess BM, Ammar S, Reents T, Dillier R, Lennerz C, Semmler V, Grebmer C, Bourrier F, Buiatti A, Kolb C, Deisenhofer I, Hesslering G. Comparison of safety of left atrial catheter ablation procedures for atrial arrhythmias under continuous anticoagulation with apixaban versus phenprocoumon. *Am J Cardiol* 2015;**115**:47–51.
768. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, Ma CS, Hess S, Wells DS, Juang G, Vijgen J, Hugl BJ, Balasubramanian R, De Chillou 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.
769. Wu S, Yang YM, Zhu J, Wan HB, Wang J, Zhang H, Shao XH. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants Compared With Uninterrupted Vitamin K Antagonists in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2016;**117**:926–934.
770. Santarpia G, De Rosa S, Polimeni A, Giampa S, Micieli M, Curcio A, Indolfi C. Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants versus Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;**10**:e0126512.
771. Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Johannessen A, Kober L, Hvidtfeldt M, Ozcan C, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Oral anticoagulation therapy after radiofrequency ablation of atrial fibrillation and the risk of thromboembolism and serious bleeding: long-term follow-up in nationwide cohort of Denmark. *Eur Heart J* 2015;**36**:307–314a.
772. Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE, Jais P, Zado E, Rossillo A, Di Biase L, Schweikert RA, Saliba WJ, Horton R, Mohanty P, Patel D, Burkhardt DJ, Wazni OM, Bonso A, Callans DJ, Haissaguerre M, Raviele A, Natale A. The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:735–743.
773. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Weiss JP, Crandall BG, Osborn JS, Mallender C, Anderson JL, Muhlestein BJ, Lappe DL, Day JD. Atrial fibrillation ablation patients have long-term stroke rates similar to patients without atrial fibrillation regardless of CHADS2 score. *Heart Rhythm* 2013;**10**:1272–1277.
774. Nedesio S, Kornej J, Koutalas E, Bertagnoli L, Kosiuk J, Rolf S, Arya A, Sommer P, Husser D, Hindricks G, Bollmann A. Left atrial appendage morphology and thromboembolic risk after catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014;**11**:2239–2246.
775. Reynolds MR, Gunnarsson CL, Hunter TD, Ladapo JA, March JL, Zhang M, Hao SC. Health outcomes with catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy in atrial fibrillation: results of a propensity-matched analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;**5**:171–181.
776. Gallo C, Battaglia A, Anselmino M, Bianchi F, Grossi S, Nangeroni G, Toso E, Gaido L, Scaglione M, Ferraris F, Gaita F. Long-term events following atrial fibrillation rate control or transcatheter ablation: a multicenter observational study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016;**17**:187–193.
777. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, 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 vs. Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*;doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406. Published online ahead of print 30 March 2016.
778. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, Goromonzi 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.
779. 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.
780. Dagnes N, Varounis C, Gaspar T, Piorkowski C, Eitel C, Iliodromitis EK, Lekakis JP, Flevari P, Simeonidou E, Rallidis LS, Tsougos E, Hindricks G, Sommer P, Anastasiou-Nana M. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. A systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2011;**17**:964–970.
781. Piorkowski C, Kottkamp H, Tanner H, Kobza R, Nielsen JC, Arya A, Hindricks G. Value of different follow-up strategies to assess the efficacy of circumferential pulmonary vein ablation for the curative treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;**16**:1286–1292.
782. Verma A, Champagne J, Sapp J, Essebag V, Novak P, Skanes A, Morillo CA, Khaykin Y, Birnie D. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study. *JAMA Intern Med* 2013;**173**:149–156.

783. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Ferguson TB Jr., Cain ME, Lindsay BD, Corr PB, Kater KM, Lappas DG. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA* 1991;**266**:1976–1980.
784. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;**101**:569–583.
785. Stulak JM, Suri RM, Burkhardt HM, Daly RC, Dearani JA, Greason KL, Joyce LD, Park SJ, Schaff HV. Surgical ablation for atrial fibrillation for two decades: are the results of new techniques equivalent to the Cox maze III procedure? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;**147**:1478–1486.
786. Basu S, Nagendran M, Maruthappu M. How effective is bipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;**15**:741–748.
787. Lin Z, Shan ZG, Liao CX, Chen LW. The effect of microwave and bipolar radiofrequency ablation in the surgical treatment of permanent atrial fibrillation during valve surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**59**:460–464.
788. McCarthy PM, Kruse J, Shalji S, Ilkhanoff L, Goldberger JJ, Kadish AH, Arora R, Lee R. Where does atrial fibrillation surgery fail? Implications for increasing effectiveness of ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;**139**:860–867.
789. Abreu Filho CA, Lisboa LA, Dallan LA, Spina GS, Grinberg M, Scanavacca M, Sosa EA, Ramires JA, Oliveira SA. Effectiveness of the maze procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with permanent atrial fibrillation and rheumatic mitral valve disease. *Circulation* 2005;**112**:120–25.
790. 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.
791. Chevalier P, Leizorovicz A, Maureira P, Carteaux JP, Corbineau H, Caus T, eBreyne B, Mabot P, Dechillou C, Deharo JC, Barry S, Touboul P, Villemot JP, Obadia JF. Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery: a prospective randomized multicentre study (SAFIR). *Arch Cardiovasc Dis* 2009;**102**:769–775.
792. Deneke T, Khargi K, Grewe PH, Laczkovics A, von Dryander S, Lawo T, Muller KM, Lemke B. Efficacy of an additional MAZE procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and mitral valve disease. A randomized, prospective trial. *Eur Heart J* 2002;**23**:558–566.
793. Doukas G, Samani NJ, Alexiou C, Oc M, Chin DT, Stafford PG, Ng LL, Spyt TJ. Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery for continuous atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;**294**:2323–2329.
794. Schuetz A, Schulze CJ, Sarvanakis KK, Mair H, Plazer H, Kilger E, Reichart B, Wildhirt SM. Surgical treatment of permanent atrial fibrillation using microwave energy ablation: a prospective randomized clinical trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;**24**:475–480; discussion 480.
795. Liu X, Tan HW, Wang XH, Shi HF, Li YZ, Li F, Zhou L, Gu JN. Efficacy of catheter ablation and surgical CryoMaze procedure in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation and rheumatic heart disease: a randomized trial. *Eur Heart J* 2010;**31**:2633–2641.
796. Cheng DC, Ad N, Martin J, Berglin EE, Chang BC, Doukas G, Gammie JS, Nitta T, Wolf RK, Puskas JD. Surgical ablation for atrial fibrillation in cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review. *Innovations (Phila)* 2010;**5**:84–96.
797. Barnett SD, Ad N. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;**131**:1029–1035.
798. Ad N, Henry L, Massimiano P, Pritchard G, Holmes SD. The state of surgical ablation for atrial fibrillation in patients with mitral valve disease. *Curr Opin Cardiol* 2013;**28**:170–180.
799. Gammie JS, Haddad M, Milford-Beland S, 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.
800. Chen MC, Chang JP, Chang HW. Preoperative atrial size predicts the success of radiofrequency maze procedure for permanent atrial fibrillation in patients undergoing concomitant valvular surgery. *Chest* 2004;**125**:2129–2134.
801. Sunderland N, Maruthappu M, Nagendran M. What size of left atrium significantly impairs the success of maze surgery for atrial fibrillation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;**13**:332–338.
802. Chaiyaroj S, Ngarmukos T, Lertsithichai P. Predictors of sinus rhythm after radiofrequency maze and mitral valve surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008;**16**:292–297.
803. Gillinov AM, Bhavani S, Blackstone EH, Rajeswaran J, Svensson LG, Navia JL, Pettersson BG, Sabik JF III, 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 513–504.
804. 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.
805. Gillinov AM, Bakaeen F, McCarthy PM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Pettersson G, Sabik JF III, 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**:19–26; discussion 27–18.
806. Onorati F, Mariscalco G, Rubino AS, Serraino F, Santini F, Musazzi A, Klersy C, Sala A, Renzulli A. Impact of lesion sets on mid-term results of surgical ablation procedure for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:931–940.
807. Saint LL, Bailey MS, Prasad S, Guthrie TJ, Bell J, Moon MR, Lawton JS, Munfakh NA, Schuessler RB, Damiano RJ Jr, Maniar HS. Cox-Maze IV results for patients with lone atrial fibrillation versus concomitant mitral disease. *Ann Thorac Surg* 2012;**93**:789–794; discussion 794–785.
808. Lawrance CP, Henn MC, Miller JR, 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; discussion 962–952.
809. Edgerton JR, Brinkman WT, Weaver T, Prince SL, Culica D, Herbert MA, Mack MJ. Pulmonary vein isolation and autonomic denervation for the management of paroxysmal atrial fibrillation by a minimally invasive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;**140**:823–828.
810. McClelland JH, Duke D, Reddy R. Preliminary results of a limited thoracotomy: new approach to treat atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;**18**:1289–1295.
811. Castella M, Pereda D, Mestres CA, Gomez F, Quintana E, Mulet J. Thoracoscopic pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation and failed percutaneous ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;**140**:633–638.
812. Krul SP, Driessen AH, van Boven WJ, Linnenbank AC, Geuzebroek GS, Jackman WM, Wilde AA, de Bakker JM, de Groot JR. Thoracoscopic video-assisted pulmonary vein antrum isolation, ganglionated plexus ablation, and periprocedural confirmation of ablation lesions: first results of a hybrid surgical-electrophysiological approach for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;**4**:262–270.
813. La Meir M, Gelsomino S, Lorusso R, Luca F, Pison L, Parise O, Wellens F, Gensini GF, Maessen J. The hybrid approach for the surgical treatment of lone atrial fibrillation: one-year results employing a monopolar radiofrequency source. *J Cardiothorac Surg* 2012;**7**:71.
814. Wang S, Liu L, Zou C. Comparative study of video-assisted thoracoscopic surgery ablation and radiofrequency catheter ablation on treating paroxysmal atrial fibrillation: a randomized, controlled short-term trial. *Chin Med J (Engl)* 2014;**127**:2567–2570.
815. Phan K, Phan S, Thiagalingam A, Medi C, Yan TD. Thoracoscopic surgical ablation versus catheter ablation for atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;**49**:1044–1051.
816. Hu QM, Li Y, Xu CL, Han J, Zhang HB, Han W, Meng X. Analysis of risk factors for recurrence after video-assisted pulmonary vein isolation of lone atrial fibrillation: results of 5 years of follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;**148**:2174–2180.
817. Edgerton JR, Edgerton ZJ, Weaver T, Reed K, Prince S, Herbert MA, Mack MJ. Minimally invasive pulmonary vein isolation and partial autonomic denervation for surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2008;**86**:35–38; discussion 39.
818. Wang J, Li Y, Shi J, Han J, Xu C, Ma C, Meng X. Minimally invasive surgical vein catheter ablation for the long-lasting persistent atrial fibrillation. *PLoS One* 2011;**6**:e22122.
819. 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.
820. Sirak JH, Schwartzman D. Interim results of the 5-box thoracoscopic maze procedure. *Ann Thorac Surg* 2012;**94**:1880–1884.
821. Kasirajan V, Spradlin EA, Mormando TE, Medina AE, Ovadia P, Schwartzman DS, Gaines TE, Mumtaz MA, Downing SW, Ellenbogen KA. Minimally invasive surgery using bipolar radiofrequency energy is effective treatment for refractory atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2012;**93**:1456–1461.
822. Weimar T, Vosseler M, Czesla M, Boscheinen M, Hemmer WB, Doll KN. Approaching a paradigm shift: endoscopic ablation of lone atrial fibrillation on the beating heart. *Ann Thorac Surg* 2012;**94**:1886–1892.
823. La Meir M, Gelsomino S, Luca F, Pison L, Parise O, Colella A, Gensini GF, Crijns H, Wellens F, Maessen JG. Minimally invasive surgical treatment of lone atrial fibrillation: early results of hybrid versus standard minimally invasive approach employing radiofrequency sources. *Int J Cardiol* 2013;**167**:1469–1475.
824. Gelsomino S, Van Bruegel HN, Pison L, Parise O, Crijns HJ, Wellens F, Maessen JG, La Meir M. Hybrid thoracoscopic and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;**45**:401–407.
825. Pison L, La Meir M, van Opstal J, Blaauw Y, Maessen J, Crijns HJ. Hybrid thoracoscopic surgical and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:54–61.
826. De Maat GE, Van Gelder IC, Rienstra M, Quast AF, Tan ES, Wiesfeld AC, Pozzoli A, Mariani MA. Surgical vs. transcatheter pulmonary vein isolation as first invasive treatment in patients with atrial fibrillation: a matched group comparison. *Europace* 2014;**16**:33–39.
827. Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshoj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart* 2015;**101**:1446–1455.
828. Stulak JM, Dearani JA, Daly RC, Zehr KJ, Sundt TM 3rd, Schaff HV. Left ventricular dysfunction in atrial fibrillation: restoration of sinus rhythm by the Cox-maze procedure significantly improves systolic function and functional status. *Ann Thorac Surg* 2006;**82**:494–501.
829. Chen YW, Bai R, Lin T, 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.
830. Khaykin Y, Marrouche NF, Martin DO, Saliba W, Schweikert R, Wexman M, Strunk B, Beheiry S, Saad E, Bhargava M, Burkhardt JD, Joseph G, Tchou P,

- Natale A. Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in patients with symptomatic sinus bradycardia or pauses. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;**15**:784–789.
831. Ad N, Henry L, Hunt S. Current role for surgery in treatment of lone atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2012;**24**:42–50.
832. Weimar T, Schena S, Bailey MS, 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.
833. Ad N, Henry L, Hunt S, Holmes SD. Do we increase the operative risk by adding the Cox Maze III procedure to aortic valve replacement and coronary artery bypass surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;**143**:936–944.
834. Prakash A, Saksena S, Krol RB, Filipecki A, Phillip G. Catheter ablation of inducible atrial flutter, in combination with atrial pacing and antiarrhythmic drugs („hybrid therapy“) improves rhythm control in patients with refractory atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2002;**6**:165–172.
835. Tai CT, Chiang CE, Lee SH, Chen YJ, Yu WC, Feng AN, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Persistent atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with amiodarone and propafenone: electrophysiologic characteristics, radiofrequency catheter ablation, and risk prediction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;**10**:1180–1187.
836. Stabile G, De Simone A, Turco P, La Rocca V, Nocerino P, Astarita C, Maresca F, De Matteis C, Di Napoli T, Stabile E, Vitale DF. Response to flecainide infusion predicts long-term success of hybrid pharmacologic and ablation therapy in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:1639–1644.
837. Anastasio N, Frankel DS, Deyell MW, Zado E, Gerstenfeld EP, Dixit S, Cooper J, Lin D, Marchlinski FE, Callans DJ. Nearly uniform failure of atrial flutter ablation and continuation of antiarrhythmic agents (hybrid therapy) for the long-term control of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2012;**35**:57–61.
838. Garcia Seara J, Raposeiras Roubin S, Gude Sampedro F, Balboa Barreiro V, Martinez Sande JL, Rodriguez Manero M, Gonzalez Juanatey JR. Failure of hybrid therapy for the prevention of long-term recurrence of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2014;**176**:74–79.
839. Saksena S, Prakash A, Ziegler P, Hummel JD, Friedman P, Plumb VJ, Wyse DG, Johnson E, Fitts S, Mehra R. Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual-site right atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:1140–1150; discussion 1151–1142.
840. Wharton JM, Sorrentino RA, Campbell P, Gonzalez-Zuelgaray J, Keating E, Curtis A, Grill C, Hafley G, Lee K. Effect of pacing modality on atrial tachyarrhythmia recurrence in the tachycardia-bradycardia syndrome: preliminary results of the Pacemaker Atrial Tachycardia Trial. *Circulation* 1998;**98**:I–494.
841. Marinigh R, Lip GY, Fiotti N, 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.
842. Gage BF, Boechler M, Doggett AL, Fortune G, Flaker GC, RichMW, Radford MJ. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 2000;**31**:822–827.
843. Andreotti F, Rocca B, Husted S, Ajjan RA, Ten Berg J, Cattaneo M, Collet JP, De Caterina R, Fox KA, Halvorsen S, Huber K, Hylek EM, Lip GY, Montalescot G, Morais J, Patrono C, Verheugt FW, Wallentin L, Weiss TW, Storey RF, ESC Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2015;**36**:3238–3249.
844. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;**36**:2793–2867.
845. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;**35**:2733–2779.
846. Johnson JN, Tester DJ, Perry J, Salisbury BA, Reed CR, Ackerman MJ. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2008;**5**:704–709.
847. Kirchhof P, Eckardt L, Franz MR, Monnig G, Loh P, Wedekind H, Schulze-Bahr E, Breithardt G, Haverkamp W. Prolonged atrial action potential durations and polymorphic atrial tachyarrhythmias in patients with long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;**14**:1027–1033.
848. Zellerhoff S, Pistulli R, Monnig G, 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.
849. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Lehmann MH. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995;**92**:2929–2934.
850. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA, Beggs AH, Brink P, Wilde AA, Toivonen L, Zareba W, Robinson JL, Timothy KW, Corfield V, Watanasirichaigoon D, Corbett C, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Lehmann MH, Schwartz K, Coumel P, Bloise R. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;**103**:89–95.
851. Eckardt L, Kirchhof P, Loh P, Schulze-Bahr E, Johna R, Wichter T, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. Brugada syndrome and supraventricular tachyarrhythmias: a novel association? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;**12**:680–685.
852. Kaufman ES. Mechanisms and clinical management of inherited channelopathies: long QT syndrome, Brugada syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and short QT syndrome. *Heart Rhythm* 2009;**6**:S51–55.
853. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, Guerchicoff A, Pfeiffer R, Oliva A, Wollnik B, Gelber P, Bonaros EP Jr, Burashnikov E, Wu Y, Sargent JD, Schickel S, Oberheiden R, Bhatia A, Hsu LF, Haissaguerre M, Schimpf R, Borggrefe M, Wolpert C. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 2007;**115**:442–449.
854. London B, Michalec M, Mehdi H, Zhu X, Kerchner L, Sanyal S, Viswanathan PC, Pfahnl AE, Shang LL, Madhusudan M, Baty CJ, Lagana S, Aleong R, Gutmann R, Ackerman MJ, McNamara DM, Weiss R, Dudley SC Jr. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na<sup>+</sup> current and causes inherited arrhythmias. *Circulation* 2007;**116**:2260–2268.
855. Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S, Yang T, Ingram CR, Schott JJ, Demolombe S, Probst V, Anselme F, Escande D, Wiesfeld AC, Pfeufer A, Kaab S, Wichmann HE, Hasdemir C, Aizawa Y, Wilde AA, Roden DM, Bezzina CR. Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest* 2008;**118**:2260–2268.
856. Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggrefe M, Menendez TM, Brugada J, Pollevick GD, Wolpert C, Burashnikov E, Matsuo K, Wu YS, Guerchicoff A, Bianchi F, Giustetto C, Schimpf R, Brugada P, Antzelevitch C. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation* 2004;**109**:30–35.
857. 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.
858. 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.
859. Bhuiyan ZA, van den Berg MP, van Tintelen JP, Bink-Boelkens MT, Wiesfeld AC, Alders M, Postma AV, van Langen I, Mannens MM, Wilde AA. Expanding spectrum of human RYR2-related disease: new electrocardiographic, structural, and genetic features. *Circulation* 2007;**116**:1569–1576.
860. Napolitano C, Priori SG. Diagnosis and treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2007;**4**:675–678.
861. Mohamed U, Napolitano C, Priori SG. Molecular and electrophysiological bases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;**18**:791–797.
862. Lee CH, Liu PY, Lin LJ, Chen JH, Tsai LM. Clinical characteristics and outcomes of hypertrophic cardiomyopathy in Taiwan—a tertiary center experience. *Clin Cardiol* 2007;**30**:177–182.
863. Losi MA, Betocchi S, Aversa M, Lombardi R, Miranda M, D'Alessandro G, Cacace A, Tocchetti CG, Barbati G, Chiariello M. Determinants of atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;**94**:895–900.
864. Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flygenring BP, Casey SA, Gohman TE, Bongioanni S, Spirito P. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:301–307.
865. Gollub MH, Seger JJ, Gollub TN, Tapscott T, Gonzales O, Bachinski L, Roberts R. Novel PRKAG2 mutation responsible for the genetic syndrome of ventricular preexcitation and conduction system disease with childhood onset and absence of cardiac hypertrophy. *Circulation* 2001;**104**:3030–3033.
866. Postma AV, van de Meerakker JB, Mathijssen IB, Barnett P, Christoffels VM, Ilgun A, Lam J, Wilde AA, Lekanne Deprez RH, Moorman AF. A gain-of-function TBX5 mutation is associated with atypical Holt-Oram syndrome and paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Res* 2008;**102**:1433–1442.
867. Marcus FI, Edson S, Towbin JA. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a practical guide for physicians. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1945–1948.
868. Chu AF, Zado E, Marchlinski FE. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2010;**106**:720–722.
869. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, Miller DD, Shaeffer CW, Stevenson WG, Tomaselli GF, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Russell RO Jr, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Burgos EF, Cowie M, Deckers JW, Garcia MA, Klein WW, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais JC, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ, European Society of Cardiology Committee, NASPE-Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of

- patients with supraventricular arrhythmias—executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1493–1531.
870. Tischenko A, Fox DJ, Yee R, Krahn AD, Skanes AC, Gula LJ, Klein GJ. When should we recommend catheter ablation for patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome? *Curr Opin Cardiol* 2008;**23**:32–37.
871. Kibos A, Deharo JC, Adoubi A, Assouan X, Djiane P. [Clinical and electrophysiological study of asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2007;**56**:237–240.
872. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Augello G, Santinelli O, Vicedomini G, Gulletta S, Mazzone P, Tortoriello V, Pappone A, Dicandia C, Rosanio S. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2003;**349**:1803–1811.
873. Boahene KA, Klein GJ, Yee R, 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.
874. O'Nunain S, Garratt CJ, Linker NJ, Gill J, Ward DE, Camm AJ. A comparison of intravenous propafenone and flecainide in the treatment of tachycardias associated with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;**14**:2028–2034.
875. Manolis AS, Estes NA III. Supraventricular tachycardia. Mechanisms and therapy. *Arch Intern Med* 1987;**147**:1706–1716.
876. Simonian SM, Lotfipour S, Wall C, Langdorf MI. Challenging the superiority of amiodarone for rate control in Wolff-Parkinson-White and atrial fibrillation. *Intern Emerg Med* 2010;**5**:421–426.
877. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2014;**100**:465–472.
878. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverso JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;**104**:2517–2524.
879. Cecchi F, Olivetto I, Montereggi A, Squillitani G, Dolara A, Maron BJ. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy: assessment in an unselected nonreferral based patient population. *Heart* 1998;**79**:331–336.
880. Bunch TJ, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Brady PA, Cha YM, Rea RF, Shen WK, Powell BD, Ommen SR, Monahan KH, Haroldson JM, Packer DL. Substrate and procedural predictors of outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;**19**:1009–1014.
881. Di Donna P, Olivetto I, Delcre SD, Caponi D, Scaglione M, Nault I, Montefusco A, Girolami F, Cecchi F, Haissaguerre M, Gaita F. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodeling, and disease progression. *Europace* 2010;**12**:347–355.
882. Gaita F, Di Donna P, Olivetto I, Scaglione M, Ferrero I, Montefusco A, Caponi D, Conte MR, Nistri S, Cecchi F. Usefulness and safety of transcatheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007;**99**:1575–1581.
883. Kilicaslan F, Verma A, Saad E, Themistoclakis S, Bonso A, Raviele A, Bozbas H, Andrews MW, Beheiry S, Hao S, Cummings JE, Marrouche NF, Lakkireddy D, Wazni O, Yamaji H, Saenz LC, Saliba W, Schweikert RA, Natale A. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2006;**3**:275–280.
884. McCready JW, Smedley T, Lambiase PD, Ahsan SY, Segal OR, Rowland E, Lowe MD, Chow AW. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace* 2011;**13**:355–361.
885. Ritchie MD, Rowan S, Kucera G, Stubblefield T, Blair M, Carter S, Roden DM, Darbar D. Chromosome 4q25 variants are genetic modifiers of rare ion channel mutations associated with familial atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:1173–1181.
886. Mann SA, Otway R, Guo G, Soka M, Karlsdotter L, Trivedi G, Ohanian M, Zodgekar P, Smith RA, Wouters MA, Subbiah R, Walker B, Kuchar D, Sanders P, Griffiths L, Vandenberg JJ, Fatkin D. Epistatic effects of potassium channel variation on cardiac repolarization and atrial fibrillation risk. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:1017–1025.
887. Giustetto C, Cerrato N, Gribaudo E, 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.
888. Darbar D, Kannankeril PJ, Donahue BS, Kucera G, Stubblefield T, Haines JL, George AL Jr, Roden DM. Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation* 2008;**117**:1927–1935.
889. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, Horton SC, Rodeheffer RJ, Anderson JL. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005;**293**:447–454.
890. Ellinor PT, Moore RK, Patton KK, Ruskin JN, Pollak MR, Macrae CA. Mutations in the long QT gene, KCNQ1, are an uncommon cause of atrial fibrillation. *Heart* 2004;**90**:1487–1488.
891. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C, Ackerman M, Belhassen B, Estes NA III, Fatkin D, Kalman J, Kaufman E, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Wolpert C, Vohra J, Refaat M, Etheridge SP, Campbell RM, Martin ET, Quek SC. Executive summary: HRS/EHRA/APHR expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013;**15**:1389–1406.
892. Antz M, Weiss C, Volkmer M, Hebe J, Ernst S, Ouyang F, Kuck KH. Risk of sudden death after successful accessory atrioventricular pathway ablation in resuscitated patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;**13**:231–236.
893. Timmermans C, Smeets JL, Rodriguez LM, Vrochou G, van den Dool A, Wellens HJ. Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1995;**76**:492–494.
894. Bromberg BI, Lindsay BD, Cain ME, Cox JL. Impact of clinical history and electrophysiologic characterization of accessory pathways on management strategies to reduce sudden death among children with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;**27**:690–695.
895. Al-Khatib SM, Arshad A, Balk EM, Das SR, Hsu JC, Joglar JA, Page RL. Risk stratification for arrhythmic events in patients with asymptomatic pre-excitation: A systematic review for the 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2016;**13**:e222–237.
896. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivetto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:83–99.
897. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990;**15**:1279–1285.
898. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation* 2008;**118**:800–807.
899. Elosua R, Arquer A, Mont L, Sambola A, Molina L, Garcia-Moran E, Brugada J, Marrugat J. Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study. *Int J Cardiol* 2006;**108**:332–337.
900. Mont L, Sambola A, Brugada J, 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.
901. Abdulla J, Nielsen JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace* 2009;**11**:1156–1159.
902. Thelle DS, Selmer R, Gjesdal K, 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.
903. Wilhelm M, Roten L, Tanner H, Wilhelm I, Schmid JP, Saner H. Atrial remodeling, autonomic tone, and lifetime training hours in nonelite athletes. *Am J Cardiol* 2011;**108**:580–585.
904. Guasch E, Benito B, Qi X, Cifelli C, Naud P, Shi Y, Mighiu A, Tardif JC, Tadevosyan A, Chen Y, Gillis MA, Iwasaki YK, Dobrev D, Mont L, Heximer S, Nattel S. Atrial fibrillation promotion by endurance exercise: demonstration and mechanistic exploration in an animal model. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:68–77.
905. Andersen K, Farahmand B, 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.
906. 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.
907. Biffi A, Maron BJ, Culasso F, Verdile L, Fernando F, Di Giacinto B, Di Paolo FM, Spataro A, Delise P, Pelliccia A. Patterns of ventricular tachyarrhythmias associated with training, deconditioning and retraining in elite athletes without cardiovascular abnormalities. *Am J Cardiol* 2011;**107**:697–703.
908. Calvo N, Mont L, Tamborero D, 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.
909. Koopman P, Nuyens D, Garweg C, La Gerche A, De Buck S, Van Casteren L, Alzand B, Willems R, Heidebuchel H. Efficacy of radiofrequency catheter ablation in athletes with atrial fibrillation. *Europace* 2011;**13**:1386–1393.
910. Heidebuchel H, Panhuyzen-Goedkoop N, Corrado D, Hoffmann E, Biffi A, Delise P, Blomstrom-Lundqvist C, Vanhees L, Ivarhoff P, Dorwarth U, Pelliccia A. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions Part I: Supraventricular arrhythmias and pacemakers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;**13**:475–484.
911. Silversides CK, Harris L, Haberer K, Sermer M, Colman JM, Siu SC. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes. *Am J Cardiol* 2006;**97**:1206–1212.
912. Salam AM, Ertekin E, van Hagen IM, Al Suwaidi J, Ruys TPE, Johnson MR, Gumbiene L, Frogoudaki AA, Sorour KA, Iserin L, Ladouceur M, van Oppen ACC, Hall R, Roos-Hesselink JW. Atrial Fibrillation or Flutter During Pregnancy in Patients With Structural Heart Disease: Data From the ROPAC (Registry on Pregnancy and Cardiac Disease). *JACC Clin Electrophysiol* 2015;**1**:284–292.

913. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;**31**:2915–2957.
914. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J* 1995;**130**:871–876.
915. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;**3**:CD002863.
916. Mitani GM, Steinberg I, Lien EJ, Harrison EC, Elkayam U. The pharmacokinetics of antiarrhythmic agents in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacokinet* 1987;**12**:253–291.
917. Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac arrhythmias in pregnancy: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol* 2003;**88**:129–133.
918. Joint Formulary Committee. British National Formulary (online). <http://www.medicinescomplete.com> (2 December 2014).
919. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest* 2011;**24**:116–130.
920. Jaeggi ET, Carvalho JS, De Groot E, Api O, Clur SA, Rammeloo L, McCrindle BW, Ryan G, Manlihot C, Blom NA. Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study. *Circulation* 2011;**124**:1747–1754.
921. Tromp CHN, Nanne ACM, Pernet PJM, Tukkie R, Bolte AC. Electrical cardioversion during pregnancy: safe or not? *Neth Heart J* 2011;**19**:134–136.
922. Ghosh N, Luk A, Derzko C, Dorian P, Chow CM. The acute treatment of maternal supraventricular tachycardias during pregnancy: a review of the literature. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;**33**:17–23.
923. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;**141**:e691S–736S.
924. Ahlsson AJ, Bodin L, Lundblad OH, Englund AG. Postoperative atrial fibrillation is not correlated to C-reactive protein. *Ann Thorac Surg* 2007;**83**:1332–1337.
925. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, 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;**1**:Cd003611.
926. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004;**291**:1720–1729.
927. Steinberg BA, Zhao Y, He X, Hernandez AF, Fullerton DA, Thomas KL, Mills R, Klaskala W, Peterson ED, Piccini JP. Management of postoperative atrial fibrillation and subsequent outcomes in contemporary patients undergoing cardiac surgery: insights from the Society of Thoracic Surgeons CAPS-Care Atrial Fibrillation Registry. *Clin Cardiol* 2014;**37**:7–13.
928. Khan MF, Wendel CS, Movahed MR. Prevention of post-coronary artery bypass grafting (CABG) atrial fibrillation: efficacy of prophylactic beta-blockers in the modern era: a meta-analysis of latest randomized controlled trials. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013;**18**:58–68.
929. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of postoperative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006;**27**:2846–2857.
930. Chatterjee S, Sardar P, Mukherjee D, Lichstein E, Aikat S. Timing and route of amiodarone for prevention of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a network regression meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;**36**:1017–1023.
931. Zhu J, Wang C, Gao D, Zhang C, 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.
932. Fauchier L, Clementy N, Babuty D. Statin therapy and atrial fibrillation: systematic review and updated meta-analysis of published randomized controlled trials. *Curr Opin Cardiol* 2013;**28**:7–18.
933. Zheng H, Xue S, Hu ZL, Shan JG, Yang WG. The use of statins to prevent postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of 12 studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;**64**:285–292.
934. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, Du J, Guarguagli S, Hill M, Chen Z, Collins R, Casadei B. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2016;**374**:1744–1753.
935. Cook RC, Yamashita MH, Kearns M, Ramanathan K, Gin K, Humphries KH. Prophylactic magnesium does not prevent atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2013;**95**:533–541.
936. De Oliveira GS Jr, Knautz JS, Sherwani S, McCarthy RJ. Systemic magnesium to reduce postoperative arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012;**26**:643–650.
937. Costanzo S, di Niro V, Di Castelnuovo A, Gianfagna F, Donati MB, de Gaetano G, Iacoviello L. Prevention of postoperative atrial fibrillation in open heart surgery patients by preoperative supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids: an updated meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;**146**:906–911.
938. Farquharson AL, Metcalf RG, Sanders P, Stuklis R, Edwards JR, Gibson RA, Cleland LG, Sullivan TR, James MJ, Young GD. Effect of dietary fish oil on atrial fibrillation after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2011;**108**:851–856.
939. Heidarsdottir R, Arnar DO, Skuladottir GV, Torfason B, Edvardsson V, Gottskalksson G, Palsson R, Indridason OS. Does treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? *Europace* 2010;**12**:356–363.
940. Mariani J, Doval HC, Nul D, Varini S, Grancelli H, Ferrante D, Tognoni G, Macchia A. N-3 polyunsaturated fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2013;**2**:e005033.
941. Rodrigo R, Korantzopoulos P, Cereceda M, Asenjo R, Zamorano J, Villalabeitia E, Baeza C, Aguayo R, Castillo R, Carrasco R, Gormaz JG. A randomized controlled trial to prevent post-operative atrial fibrillation by antioxidant reinforcement. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1457–1465.
942. Saravanan P, Bridgewater B, West AL, O'Neill SC, Calder PC, Davidson NC. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;**3**:46–53.
943. Wu JH, Marchioli R, Siletta MG, Macchia A, Song X, Siscovick DS, Harris WS, Masson S, Latini R, Albert C, Brown NJ, Lamarra M, Favaloro RR, Mozaffarian D. Plasma phospholipid omega-3 fatty acids and incidence of postoperative atrial fibrillation in the OPERA trial. *J Am Heart Assoc* 2013;**2**:e000397.
944. Xin W, Wei W, Lin Z, Zhang X, Yang H, Zhang T, Li B, Mi S. Fish oil and atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;**8**:e72913.
945. Zhang B, Zhen Y, Tao A, Bao Z, Zhang G. Polyunsaturated fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiol* 2014;**63**:53–59.
946. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Pullara A, Adler Y, Barosi A, Caforio AL, Cemin R, Chirillo F, Comoglio C, Cugola D, Cumetti D, Dyrda O, Ferrua S, Finkelstein Y, Flocco R, Gandino A, Hoit B, Innocente F, Maestroni S, Musumeci F, Oh J, Pergolini A, Polizzi V, Ristic A, Simon C, Spodick DH, Tarzia V, Trimboli S, Valenti A, Belli R, Gaita F, COPPS-2 Investigators. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;**312**:1016–1023.
947. Cappabianca G, Rotunno C, de Luca Tupputi Schinosa L, Ranieri VM, Paparella D. Protective effects of steroids in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized double-blind trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;**25**:156–165.
948. Viviano A, Kanagasabay R, Zakkar M. Is perioperative corticosteroid administration associated with a reduced incidence of postoperative atrial fibrillation in adult cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;**18**:225–229.
949. Kaleda VI, McCormack DJ, Shipolini AR. Does posterior pericardiotomy reduce the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;**14**:384–389.
950. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef SA. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;**30**:852–872.
951. LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK, Fonner E Jr, Brown M, Rich JB, Quader M, Kern JA, Kron IL, Ailawadi G, Investigators for the Virginia Cardiac Surgery Quality Initiative. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg* 2014;**98**:527–533; discussion 533.
952. Saxena A, Dinh DT, Smith JA, 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.
953. 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.
954. Ahlsson A, Bodin L, Fengsrud E, Englund A. Patients with postoperative atrial fibrillation have a doubled cardiovascular mortality. *Scand Cardiovasc J* 2009;**43**:330–336.
955. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;**37**:1353–1359.
956. Mariscalco G, Klersy C, Zanobini M, Banach M, Ferrarese S, Borsani P, Cantore C, Biglioli P, Sala A. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation* 2008;**118**:1612–1618.
957. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda 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.
958. Phan K, Ha HS, Phan S, Medi C, Thomas SP, Yan TD. New-onset atrial fibrillation following coronary bypass surgery predicts long-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;**48**:817–824.
959. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V, Lattouf OM, Delurgio RA, Leon AR, Puskas JD. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:1370–1376.
960. Anderson E, Dyke C, Levy JH. Anticoagulation strategies for the management of postoperative atrial fibrillation. *Clin Lab Med* 2014;**34**:537–561.
961. Haldal M, Atar D. Pharmacological conversion of recent-onset atrial fibrillation: a systematic review. *Scand Cardiovasc J Suppl* 2013;**47**:2–10.
962. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowditch ME, Ailawadi G, Kirkwood KA, Perrault LP, Parides MK, Smith RL II, Kern JA, Dussault G, Hackmann AE, Jeffries NO, Miller MA, Taddei-Peters WC, Rose EA, Weisel RD, Williams DL, Mangusan RF, Argenziano M, Moquette 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.

963. Triedman JK. Arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Heart* 2002;**87**:383–389.
964. 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.
965. Greason KL, Dearani JA, Theodoro DA, Porter CB, Warnes CA, Danielson GK. Surgical management of atrial tachyarrhythmias associated with congenital cardiac anomalies: Mayo Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2003;**6**:59–71.
966. Payne L, Zeigler VL, Gillette PC. Acute cardiac arrhythmias following surgery for congenital heart disease: mechanisms, diagnostic tools, and management. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2011;**23**:255–272.
967. Koyak Z, Harris L, de Groot JR, Silversides CK, Oechslin EN, Bouma BJ, BudtsW, Zwinderman AH, Van Gelder IC, Mulder BJ. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation* 2012;**126**:1944–1954.
968. Jensen AS, Idorn L, Norager B, Vejlsturp N, Sondergaard L. Anticoagulation in adults with congenital heart disease: The who, the when and the how? *Heart* 2014;**101**:424–429.
969. Fujita S, Takahashi K, Takeuchi D, Manaka T, Shoda M, Hagiwara N, Kurosawa H, Nakanishi T. Management of late atrial tachyarrhythmia long after Fontan operation. *J Cardiol* 2009;**53**:410–416.
970. Feltes TF, Friedman RA. Transesophageal echocardiographic detection of atrial thrombi in patients with nonfibrillation atrial tachyarrhythmias and congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;**24**:1365–1370.
971. Nagao K, Tsuchihashi K, Tanaka S, Iimura O. [Studies on atrial arrhythmias in atrial septal defect. The influences of aging on atrial fibrillation]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 1995;**32**:27–32.
972. Giamberti A, Chessa M, Abella R, Butera G, Negura D, Foresti S, Carminati M, Cappato R, Frigiola A. Surgical treatment of arrhythmias in adults with congenital heart defects. *Int J Cardiol* 2008;**129**:37–41.
973. Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SE, van Domburg R, van Rijen EH, Utens EM, Bogers AJ, 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 21–33 years. *Eur Heart J* 2003;**24**:190–197.
974. Yamada T, McElderry HT, Muto M, Murakami Y, Kay GN. Pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation after direct suture closure of congenital atrial septal defect. *Circ J* 2007;**71**:1989–1992.
975. Van De Bruene A, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, Paelinck B, Morissens M, BudtsW. The importance of pulmonary artery pressures on late atrial arrhythmia in transcatheter and surgically closed ASD type secundum. *Int J Cardiol* 2011;**152**:192–195.
976. de Salle P, Goenen M, Lecron J, Jaumin P, Tremouroux J. [Rhythm disorders occurring after surgical closure of the interatrial communication]. *Acta Cardiol* 1975;**30**:239–249.
977. Scaglione M, Caponi D, Ebrille E, Di Donna P, Di Clemente F, Battaglia A, Raimondo C, Appendino M, Gaita F. Very long-term results of electroanatomic-guided radiofrequency ablation of atrial arrhythmias in patients with surgically corrected atrial septal defect. *Europace* 2014;**16**:1800–1807.
978. Kanter RJ, Garson A Jr. Atrial arrhythmias during chronic follow-up of surgery for complex congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;**20**:502–511.
979. Porter CJ, Garson A. Incidence and management of dysrhythmias after Fontan procedure. *Herz* 1993;**18**:318–327.
980. Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, Gow RM, Williams WG, Trusler GA, Freedom RM. Risk factors for atrial tachyarrhythmias after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 1994;**24**:1735–1741.
981. Peters NS, Somerville J. Arrhythmias after the Fontan procedure. *Br Heart J* 1992;**68**:199–204.
982. Kwak JG, Kim WH, Lee JR, Kim YJ. Surgical therapy of arrhythmias in single-ventricle patients undergoing Fontan or Fontan conversion. *J Card Surg* 2009;**24**:738–741.
983. Backer CL, Tsao S, Deal BJ, Mavroudis C. Maze procedure in single ventricle patients. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2008;**11**:44–48.
984. Deal BJ, Mavroudis C, Backer CL. The role of concomitant arrhythmia surgery in patients undergoing repair of congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;**31**:S13–16.
985. Gandhi SK. Atrial arrhythmia surgery in congenital heart disease. *J Interv Card Electrophysiol* 2007;**20**:119–125.
986. Correa R, Sherwin ED, Kovach J, Mah DY, Alexander ME, Cecchin F, Walsh EP, Triedman JK, Abrams DJ. Mechanism and ablation of arrhythmia following total cavopulmonary connection. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;**8**:318–325.
987. Khairy P, Aboulhosn J, Gurvitz MZ, Opatowsky AR, Mongeon FP, Kay J, Valente AM, Earing MG, Lui G, Gersony DR, Cook S, Ting JG, Nickolaus MJ, Webb G, Landzberg MJ, Broberg CS, Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology. Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Circulation* 2010;**122**:868–875.
988. Kobayashi J, Yamamoto F, Nakano K, Sasako Y, Kitamura S, Kosakai Y. Maze procedure for atrial fibrillation associated with atrial septal defect. *Circulation* 1998;**98**:II399–402.
989. 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.
990. 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.
991. Sherwin ED, Triedman JK, Walsh EP. Update on interventional electrophysiology in congenital heart disease: evolving solutions for complex hearts. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;**6**:1032–1040.
992. Wellens HJ. Contemporary management of atrial flutter. *Circulation* 2002;**106**:649–652.
993. Bertaglia E, Zoppo F, Bonso A, Proclemer A, Verlatto R, Coro L, Mantovan R, D'Este D, Zerbo F, Pasotto P. Long term follow up of radiofrequency catheter ablation of atrial flutter: clinical course and predictors of atrial fibrillation occurrence. *Heart* 2004;**90**:59–63.
994. Seara JG, Roubin SR, Gude Sampedro F, Barreiro VB, Sande JM, Manero MR, Grandio PC, Alvarez B, Juanatey JG. Risk of atrial fibrillation, stroke, and death after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter. *Clin Res Cardiol* 2014;**103**:543–552.
995. Brembilla-Perrot B, Girend N, Sellal JM, Olivier A, Manenti V, Villemain T, Beurrier D, de Chillou C, Louis P, Selton O, de la Chaise AT. Risk of atrial fibrillation after atrial flutter ablation: impact of AF history, gender, and antiarrhythmic drug medication. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;**25**:813–820.
996. Bronis K, Metaxa S, Koulouris S, Manolis AS. Vernakalant: review of a novel atrial selective antiarrhythmic agent and its place in current treatment of atrial fibrillation. *Hosp Chronicles* 2012;**7**:171–181.
997. Nair M, George LK, Koshy SK. Safety and efficacy of ibutilide in cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *J Am Board Fam Med* 2011;**24**:86–92.
998. Reisinger J, Gstrein C, Winter T, Zeindlhofer E, Hollinger K, Mori M, Schiller A, Winter A, Geiger H, Siostrzonek P. Optimization of initial energy for cardioversion of atrial tachyarrhythmias with biphasic shocks. *Am J Emerg Med* 2010;**28**:159–165.
999. Pinski SL, Sgarbossa EB, Ching E, Trohman RG. A comparison of 50-J versus 100-J shocks for direct-current cardioversion of atrial flutter. *Am Heart J* 1999;**137**:439–442.
1000. Manolis AS, Dragazis I, Kapelakis I, Papadimitriou P, Sakellaris N. Transesophageal overdrive pacing: A simple and versatile tool. *Hosp Chronicles* 2013;**8**:143–145.
1001. Poulidakis E, Manolis AS. Transvenous temporary cardiac pacing. *Rhythm* 2014;**9**:20–27.
1002. Spector P, Reynolds MR, Calkins H, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge J. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2009;**104**:671–677.
1003. Schmieder S, Ndrepepa G, Dong J, Zrenner B, Schreieck J, Schneider MA, Karch MR, Schmitt C. Acute and long-term results of radiofrequency ablation of common atrial flutter and the influence of the right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003;**24**:956–962.
1004. Bandini A, Golia P, Caroli E, Biancoli S, Galvani M. Atrial fibrillation after typical atrial flutter ablation: a long-term follow-up. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011;**12**:110–115.
1005. Dewland TA, Glidden DV, Marcus GM. Healthcare utilization and clinical outcomes after catheter ablation of atrial flutter. *PLoS One* 2014;**9**:e100509.
1006. Esato M, Hindricks G, Sommer P, Arya A, Gaspar T, Bode K, Bollmann A, Wetzel U, Hilbert S, Kircher S, Eitel C, Piorowski C. Color-coded three-dimensional entrainment mapping for analysis and treatment of atrial macroreentrant tachycardia. *Heart Rhythm* 2009;**6**:349–358.
1007. Huo Y, Schoenbauer R, Richter S, Rolf S, Sommer P, Arya A, Rastan A, Doll N, Mohr FW, Hindricks G, Piorowski C, Gaspar T. Atrial Arrhythmias Following Surgical AF Ablation: Electrophysiological Findings, Ablation Strategies, and Clinical Outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;**25**:725–738.
1008. Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in America. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
1009. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA* 2002;**288**:1775–1779.
1010. Hibbard JH, Greene J. What the evidence shows about patient activation: better health outcomes and care experiences; fewer data on costs. *Health Aff (Millwood)* 2013;**32**:207–214.
1011. McCabe PJ. Self-management of atrial fibrillation: a new frontier for nursing research. *Prog Cardiovasc Nurs* 2008;**23**:37–40.
1012. Lip GY, Kamath S, Jafri M, Mohammed A, Bareford D. Ethnic differences in patient perceptions of atrial fibrillation and anticoagulation therapy: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Stroke* 2002;**33**:238–242.
1013. Clarkesmith DE, Pattison HM, Lane DA. Educational and behavioural interventions for anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**6**:Cd008600.
1014. Clarkesmith DE, Pattison HM, Lip GY, Lane DA. Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT randomised trial. *PLoS One* 2013;**8**:e74037.
1015. Smith DE, Xuereb CB, Pattison HM, Lip GY, Lane DA. Trial of an Educational intervention on patients' knowledge of Atrial fibrillation and anticoagulant therapy, INR control, and outcome of Treatment with warfarin (TREAT). *BMC Cardiovasc Disord* 2010;**10**:21.
1016. Smith MB, Christensen N, Wang S, Strohecker J, Day JD, Weiss JP, Crandall BG, Osborn JS, Anderson JL, Horne BD, Muhlestein JB, Lappe DL, Moss H, Oliver J, Vliet A, Bunch TJ. Warfarin knowledge in patients with atrial fibrillation: implications for safety, efficacy, and education strategies. *Cardiology* 2010;**116**:61–69.

1017. Aliot E, Breithardt G, Brugada J, Camm J, Lip GY, Vardas PE, Wagner M, Atrial Fibrillation Awareness and Risk Education group [comprising the Atrial Fibrillation Association (AFA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), Stroke Alliance for Europe (SAFE), and the World Heart Federation (WHF)]. An international survey of physician and patient understanding, perception, and attitudes to atrial fibrillation and its contribution to cardiovascular disease morbidity and mortality. *Europace* 2010;**12**:626–633.
1018. Hendriks JM, Crijns HJ, Tieleman RG, Vrijhoef HJ. The atrial fibrillation knowledge scale: development, validation and results. *Int J Cardiol* 2013;**168**:1422–1428.
1019. McCabe PJ. What patients want and need to know about atrial fibrillation. *J Multidiscip Healthc* 2011;**4**:413–419.
1020. Lorig KR, Holman H. Self-management education: history, definition, outcomes, and mechanisms. *Ann Behav Med* 2003;**26**:1–7.
1021. Stiggelbout AM, Van der Weijden T, De Wit MP, Frosch D, Legare F, Montori VM, Trevena L, Elwyn G. Shared decision making: really putting patients at the centre of healthcare. *BMJ* 2012;**344**:e256.
1022. Stacey D, Legare F, Col NF, Bennett CL, Barry MJ, Eden KB, Holmes-Rovner M, Llewellyn-Thomas H, Lyddiatt A, Thomson R, Trevena L, Wu JH. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**1**:CD001431.
1023. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, Joseph-Williams N, Lloyd A, Kinnersley P, Cording E, Tomson D, Dodd C, Rollnick S, Edwards A, Barry M. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med* 2012;**27**:1361–1367.
1024. VanWagoner DR, Piccini JP, Albert CM, Anderson ME, Benjamin EJ, Brundel B, Califf RM, Calkins H, Chen PS, Chiamvimonvat N, Darbar D, Eckhardt LL, Ellinor PT, Exner DV, Fogel RI, Gillis AM, Healey J, Hohnloser SH, Kamel H, Lathrop DA, Lip GY, Mehra R, Narayan SM, Olgin J, Packer D, Peters NS, Roden DM, Ross HM, Sheldon R, Wehrens XH. Progress toward the prevention and treatment of atrial fibrillation: A summary of the Heart Rhythm Society Research Forum on the Treatment and Prevention of Atrial Fibrillation, Washington, DC, December 9-10, 2013. *Heart Rhythm* 2015;**12**:e5–e29.
1025. van Nieuwenhuizen KM, van derWorp HB, Algra A, Kappelle LJ, Rinkel GJ, van Gelder IC, Schutgens RE, Klijn CJ, APACHE-AF Investigators. Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intraCerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation (APACHE-AF): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015;**16**:393.
1026. Gronberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Vasankari T, Hartikainen JE, Airaksinen KE. Arrhythmic complications after electrical cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV study. *Europace* 2013;**15**:1432–1435.
1027. Tse HF, Lau CP. Does sinus rhythm beget sinus rhythm? Effects of prompt cardioversion on the frequency and persistence of recurrent atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 2003;**7**:359–365.
1028. Van Gelder IC, Hemels ME. The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. *Europace* 2006;**8**:943–949.
1029. Liu ZJ, Fu WG, Guo ZY, Shen LG, Shi ZY, Li JH. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing carotid artery stenting and carotid endarterectomy in the treatment of carotid stenosis. *Ann Vasc Surg* 2012;**26**:576–590.
1030. Taylor DW, Barnett HJM, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, Simard D, Silver FL, Hachinski V, Clagett GP, Barnes R, Spence JD, ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) trial collaborators. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;**353**:2179–2184.
1031. Watanabe M, Chaudhry SA, Adil MM, Alqadri SL, Majidi S, Semaan E, Qureshi AI. The effect of atrial fibrillation on outcomes in patients undergoing carotid endarterectomy or stent placement in general practice. *J Vasc Surg* 2015;**61**:927–932.
1032. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;**35**:3377–3385.
1033. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, 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.
1034. Breithardt G, Baumgartner H. Valvular heart disease among non-valvular atrial fibrillation: a misnomer, in search of a new term. *Eur Heart J* 2015;**36**:1794–1797.
1035. Wolf RK, Schneeberger EW, Osterday R, Miller D, Merrill W, Flege JB Jr, Gillinov AM. Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;**130**:797–802.
1036. Yilmaz A, Van Putte BP, Van Boven WJ. Completely thoracoscopic bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;**136**:521–522.
1037. Salzberg SP, Plass A, Emmert MY, Desbiolles L, Alkadhi H, Grunenfelder J, Genoni M. Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;**139**:1269–1274.
1038. Papworth Hospital NHS Foundation Trust. A randomised controlled trial to investigate the clinical and cost effectiveness of adding an ablation device-based maze procedure as a routine adjunct to elective cardiac surgery for patients with pre-existing atrial fibrillation. <http://www.isrctn.com/ISRCTN82731440> (5 May 2016).
1039. Amit G, Nyong J, Morillo CA, Casas JP, Adler AJ, Owolabi OO, Perel P, Prieto-Merino D, Lambiasi P. Efficacy and safety of ablation for patients with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;**8**: CD012088. DOI: 10.1002/14651858.CD012088.pub2.
1040. Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA, Andrei A-C, Kruse J, McCarthy PM, Malaisrie CS. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;**8**: CD011814. DOI: 10.1002/14651858.CD011814.pub2.
1041. Allen V, Banerjee A, Shah AD, Patel R, Denaxas S, Casas J-P, Hemingway H. Net clinical benefit of warfarin in individuals with atrial fibrillation across stroke risk and across primary and secondary care. *Heart*, <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309910>.
1042. Kirchhof P, Calkins H. Catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;doi:10.1093/eurheartj/ehw260.



