

Wytyczne ESC dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków na 2012 rok

Uaktualnienie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących postępowania w migotaniu przedsionków z 2010 roku

Opracowane przy współpracy z *European Heart Rhythm Association (EHRA)*

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: A. John Camm, przewodniczący (Wielka Brytania)*, Gregory Y.H. Lip (Wielka Brytania), Raffaele De Caterina (Włochy), Irene Savelieva (Wielka Brytania), Dan Atar (Norwegia), Stefan H. Hohnloser (Niemcy), Gerhard Hindricks (Niemcy), Paulus Kirchhof (Wielka Brytania)

Komisja ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG): Jeroen J. Bax, przewodniczący CPG (Holandia), Helmut Baumgartner (Niemcy), Claudio Ceconi (Włochy), Veronica Dean (Francja), Christi Deaton (Wielka Brytania), Robert Fagard (Belgia), Christian Funck-Brentano (Francja), David Hasdai (Izrael), Arno Hoes (Holandia), Paulus Kirchhof (Niemcy/Wielka Brytania), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Belgia), Theresa McDonagh (Wielka Brytania), Cyril Moulin (Francja), Bogdan A. Popescu (Rumunia), Željko Reiner (Chorwacja), Udo Sechtem (Niemcy), Per Anton Sirnes (Norwegia), Michał Tendera (Polska), Adam Torbicki (Polska), Alec Vahanian (Francja), Stephan Windecker (Szwajcaria)

Recenzenci: Panos Vardas koordynator (Grecja), Nawwar Al-Attar (Francja), Ottavio Alfieri† (Włochy), Annalisa Angelini (Włochy), Carina Blömstrom-Lundqvist (Szwecja), Paolo Colonna (Włochy), Johan De Sutter (Belgia), Sabine Ernst (Wielka Brytania), Andreas Goette (Niemcy), Bulent Gorenek (Turcja), Robert Hatala (Republika Słowacji), Hein Heidbüchel (Belgia), Magnus Heldal (Norwegia), Steen Dalby Kristensen (Dania), Philippe Kolh‡ (Belgia), Jean-Yves Le Heuzey (Francja), Hercules Mavrakis (Grecja), Lluís Mont (Hiszpania), Pasquale Perrone Filardi (Włochy), Piotr Ponikowski (Polska), Bernard Prendergast (Wielka Brytania), Frans H. Rutten (Holandia), Ulrich Schotten (Holandia), Isabelle C. Van Gelder (Holandia), Freek W.A. Verheugt (Holandia)

Formularze dotyczące ewentualnych konfliktów interesów autorów i recenzentów są dostępne na stronie internetowej ESC (www.escardio.org/guidelines).

*Adres do korespondencji:

A. John Camm, Division of Clinical Sciences, St. George's University of London, Cranmer Terrace, London SW17 0RE, United Kingdom, tel: +44 20 8725 3414, fax: +44 20 8725 3416, e-mail: jcamm@sgul.ac.uk

†Reprezentują Europejskie Stowarzyszenie Chirurgii Klatki Piersiowej i Serca (EACTS, *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*).

Inne organizacje członkowskie ESC uczestniczące w powstaniu niniejszego dokumentu:

Stowarzyszenia: EAE (*European Association of Echocardiography*), EAPCR (*European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*), HFA (*Heart Failure Association*)

Rady: *Council for Cardiology Practice, Council on Primary Cardiovascular Care*

Grupy Robocze: *Acute Cardiac Care, Cardiovascular Surgery, Development, Anatomy and Pathology, Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography, Pharmacology and Drug Therapy, Thrombosis, Valvular Heart Disease*

Niniejsze wytyczne ESC opublikowano wyłącznie do użytku prywatnego w celach edukacyjnych. Nie zezwala się na ich wykorzystanie komercyjne. Żadna z części wytycznych ESC nie może być przetłumaczona ani kopiowana w żadnej postaci bez pisemnej zgody ESC. Pozwolenie można uzyskać po przesłaniu pisemnej zgody do Oxford University Press, wydawcy *European Heart Journal*, który w imieniu ESC udziela takiej zgody.

Oświadczenie: Wytyczne ESC reprezentują punkt widzenia Towarzystwa i powstały po dokładnej ocenie wyników badań dostępnych w czasie tworzenia dokumentu. Zachęca się lekarzy do pełnego korzystania z niniejszych zaleceń w swojej praktyce klinicznej. Jednak stosowanie się do wytycznych nie zwalnia lekarza z osobistej odpowiedzialności za podejmowanie właściwych decyzji dotyczących konkretnego pacjenta, po konsultacji z chorym i, jeśli to konieczne, z jego opiekunem. Lekarze są również zobowiązani do weryfikowania na bieżąco zasad farmakoterapii oraz stosowania innych metod diagnostycznych.

© *The European Society of Cardiology* 2012. Wszystkie prawa zastrzeżone. Prośby pozwolenia na publikację i rozpowszechniania prosimy kierować na adres: journals.permissions@oup.com

Tłumaczenie: dr n. med. Alicja Kugacka

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, wytyczne, leczenie przeciwzakrzepowe, nowe doustne leki przeciwzakrzepowe, zamknięcie uszka lewego przedsionka, kontrola częstotliwości rytmu serca, kardiowersja, kontrola rytmu serca, leki antyarytmiczne, leczenie uzupełniające, izolacja żył płucnych, ablacja lewego przedsionka, uaktualnienie

Spis treści

Skróty i akronimy	S 198
1. Wstęp	S 199
2. Wprowadzenie	S 201
3. Ocena ryzyka powikłań krwotocznych i udaru.....	S 201
4. Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe.....	S 204
4.1. Eteksylat dabigatranu	S 204
4.2. Riwaroksaban	S 205
4.3. Apiksaban	S 205
4.4. Aspekty praktyczne.....	S 206
5. Zamknięcie uszka lewego przedsionka	S 214
5.1. Podstawy teoretyczne i technika zamknięcia uszka lewego przedsionka	S 214
5.2. Wyniki zamknięcia uszka lewego przedsionka	S 214
6. Kardiowersja farmakologiczna	S 215
6.1. Badania kliniczne z zastosowaniem wernakalantu	S 215
6.2. Bezpieczeństwo podawania wernakalantu	S 218
7. Doustna terapia antyarytmiczna	S 219
7.1. Leczenie uzupełniające	S 219
7.2. Zasady farmakologicznej terapii antyarytmicznej.....	S 219
7.3. Uaktualnienie dotyczące dronedaronu	S 220
8. Ablacja przeskórna migotania przedsionków	S 224
8.1. Nowe dowody dotyczące ablacji przeskórnej...S	224
8.2. Ablacja przeskórna u chorych z niewydolnością serca	S 225
8.3. Leczenie przeciwzakrzepowe w okresie okołoablacyjnym.....	S 226
8.4. Przede wszystkim bezpieczeństwo.....	S 227
8.5. Nowe aspekty dotyczące ablacji przeskórnej.....	S 227
9. Wnioski końcowe.....	S 227
Piśmiennictwo	S 228

Skróty i akronimy

ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACCP	American College of Chest Physicians
OZW	ostry zespół wieńcowy
ACT	Atrial arrhythmia Conversion Trial
ADONIS	American–Australian–African trial with DronedarONE In atrial fibrillation or flutter for the maintenance of Sinus rhythm
AF	migotanie przedsionków

AHA	American Heart Association
ANDROMEDA	ANtiarrhythmic trial with DRonedarone in Moderate-to-severe congestive heart failure Evaluating morbidity DecreAse
APHRs	Asia Pacific Heart Rhythm Society
aPTT	czas częściowej tromboloplastyny po aktywacji
ARB	inhibitor receptora angiotensyny
ARISTOTLE	Apixaban for Reduction In STroke and Other ThromboemboLic Events in atrial fibrillation
ATHENA	A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg b.i.d. for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patiENts with Atrial fibrillation/atrial flutter
ATRIA	AnTicoagulation andRisk factors InAtrial fibrillation
AVERROES	Apixaban VErSUS acetylsalicylic acid (ASA) to Reduce the Rate Of Embolic Stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment
AVRO	A prospective, randomized, double-blind, Activecontrolled, superiority study of Vernakalant vs. amiodarone in Recent Onset atrial fibrillation
b.i.d.	dwa razy dziennie
CABANA	Catheter Ablation vs. ANtiarrhythmic drug therapy for Atrial fibrillation
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe
CAP	Continued Access to PROTECT AF
CHA2DS ₂ -VASc	skala CHA2DS ₂ -VASc [niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 pkt), cukrzyca, udar mózgu (2 pkt), choroba naczyń, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską)]
CHADS ₂	skala CHADS ₂ [niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar mózgu (2 pkt)]
CRAFT	Controlled Randomized Atrial Fibrillation Trial
CrCl	klirens kreatyniny
DAFNE	Dronedarone Atrial Fibrillation study after Electrical cardioversion
DIONYSOS	Randomized Double blind trlal to evaluate efficacy and safety of drOnedarone

	(400 mg b.i.d.) vs. amiodarone (600 mg q.d. for 28 days, then 200 mg qd thereafter) for at least 6 months for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation	PREVAIL	<i>Prospective Randomized EVALuation of the LAA closure device In patients with atrial fibrillation vs. Long-term warfarin therapy</i>
EAST	<i>Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial</i>	PROTECT AF	WATCHMAN LAA system for embolic PROTECTION in patients with Atrial Fibrillation
EHRA	<i>European Heart Rhythm Association</i>	PT	czas protrombinowy
EKG	elektrokardiogram	RAAFT	<i>Radiofrequency Ablation Atrial Fibrillation Trial</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	RE-LY	<i>Randomized Evaluation of Long-term anti-coagulant therapy with dabigatran etexilate</i>
ERATO	<i>Efficacy and safety of dronedarone for The control of ventricular rate during atrial fibrillation</i>	ROCKET-AF	<i>Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in atrial fibrillation</i>
EURIDIS	<i>EUropean trial In atrial fibrillation or flutter patients receiving Dronedaronone for the maintenance of Sinus rhythm</i>	RRR	redukcja ryzyka względnego
FAST	<i>atrial Fibrillation catheter Ablation vs. Surgical ablation Treatment</i>	TE	tromboembolia (incydent zakrzepowozatorowy)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	TIA	przemijające niedokrwienie mózgu
Flec-SL	<i>Flecainide Short-Long trial</i>	t.i.d.	trzy razy dziennie
HAS-BLED	skala HAS-BLED: nadciśnienie, nieprawidłowa funkcja nerek/wątroby, udar mózgu, krwawienie w wywiadzie lub tendencja do krwawień, niestabilna wartość INR, podeszły wiek, leki/alkohol	TTR	<i>time in therapeutic range</i> (czas, kiedy wskaźnik INR wynosi 2,0–3,0)
HF-PEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową		
HF-REF	niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową		
HR	współczynnik ryzyka		
HRS	<i>Heart Rhythm Society</i>		
ICH	krwawienie śródczaszkowe		
INR	znormalizowany wskaźnik międzynarodowy		
i.v.	dożylnie		
J-RHYTHM	<i>Japanese RHYTHM management trial for atrial fibrillation</i>		
LAA	uszdko lewego przedsionka		
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory		
MANTRA-PAF	<i>Medical ANtiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation</i>		
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>		
NOAC	nowe leki przeciwzakrzepowe		
NSAID	niesteroidowe leki przeciwzapalne		
NYHA	<i>New York Heart Association</i>		
OAC	doustny antykoagulant/terapia przeciwzakrzepowa		
o.d.	codziennie		
PALLAS	<i>Permanent Atrial fibrillation outcome Study using dronedarone on top of standard therapy</i>		
PCI	przeszkórna interwencja wieńcowa		

1. Wstęp

W wytycznych eksperci w danej dziedzinie podsumowują i oceniają obecnie dostępne dane dotyczące określonego problemu, aby ułatwić lekarzom klinicytom wybór najlepszej strategii postępowania w przypadku typowych chorych obciążonych danym schorzeniem, biorąc pod uwagę zarówno wynik leczenia, jak i współczynnik korzyści oraz ryzyka związany z określonym sposobem diagnostyki i leczenia. Wytyczne nie zastępują podręczników, ale je uzupełniają. Celem wytycznych i zaleceń jest pomoc lekarzom w ich codziennej praktyce, jednak za ostateczne decyzje dotyczące postępowania w przypadku konkretnego chorego odpowiedzialność ponosi lekarz.

W ostatnich latach Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC), podobnie jak wiele innych towarzystw i organizacji, przedstawiło liczne wytyczne dotyczące różnych problemów. Ze względu na istotny wpływ na praktykę kliniczną ustalono kryteria jakości danych w celu ułatwienia ich oceny osobom korzystającym z wytycznych. Zalecenia dotyczące tworzenia i formułowania wytycznych ESC znajdują się na stronie internetowej: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>. Wytyczne reprezentują oficjalne stanowisko ESC dotyczące danego zagadnienia i są systematycznie aktualizowane.

Wybrani eksperci z danej dziedziny dokonali szerokiego przeglądu opublikowanych danych dotyczących postępowania i/lub zapobiegania określonemu schorzeniu. Krytycznie oceniono procedury diagnostyczne i terapeutyczne, w tym również współczynnik ryzyka i korzyści. Jeśli istniały od-

Tabela 1. Klasyfikacja zaleceń

Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
Klasa I	Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, przydatna, efektywna	Zaleca się/jest wskazane
Klasa II	Dane naukowe i/lub opinie dotyczące przydatności/skuteczności określonego postępowania nie są zgodne	
Klasa IIa	Większość danych naukowych/opinii potwierdza korzyści/skuteczność określonego postępowania	Należy rozważyć
Klasa IIb	Użyteczność/skuteczność określonego postępowania jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe/opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określone postępowanie diagnostyczne lub lecznicze nie jest użyteczne/skuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe	Nie zaleca się

powiednie dane, oceniono przewidywany wpływ danego sposobu postępowania na stan zdrowia większych populacji. Poziom jakości dowodów oraz siłę zaleceń dotyczących konkretnego sposobu postępowania stopniowano według wcześniej opracowanych skal, tak jak to przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Ekspertci uczestniczący w opracowywaniu wytycznych byli zobowiązani do przedstawienia wszelkich związków, które mogłyby być odebrane jako rzeczywisty lub potencjalny konflikt interesów. Wspominane deklaracje są zgromadzone w *European Heart House*, głównej siedzibie ESC. Każdy konflikt interesów, który powstaje w określonym czasie, musi być odnotowany przez ESC. Grupa Robocza zajmująca się danym problemem otrzymuje wsparcie finansowe ze strony ESC i pracuje bez jakiegokolwiek zaangażowania firm farmaceutycznych, dostarczających sprzęt medyczny czy narzędzia chirurgiczne.

Komitet ds. Zaleceń dotyczących Praktyki Klinicznej (CPG) nadzoruje i koordynuje przygotowanie nowych wytycznych przez Grupy Robocze, grupy ekspertów czy porozumienia panelowe. Komitet odpowiada ponadto za procesy zaakceptowania wypracowanych wytycznych lub stanowisk. Kiedy określony dokument zostanie przygotowany i zaakceptowany przez wszystkich ekspertów wchodzących w skład Grupy Roboczej, przedstawia się go do oceny zewnętrznym recenzentom. Dokument jest oceniany i ostatecznie zaakceptowany przez CPG, a następnie publikowany.

Zadanie ESC nie ogranicza się jedynie do podsumowania w wytycznych wyników najnowszych badań; obejmuje także tworzenie narzędzi edukacyjnych oraz programów rozpowszechniających zalecenia. W tym celu użyteczne są kieszonkowe oraz elektroniczne wersje zaleceń dla użytkowników urządzeń cyfrowych (typu smartfon itd.). Są to wersje skrócone, ale osoby zainteresowane zagadnieniem zawsze powinny zapoznać się z pełną wersją wytycznych dostępną bezpłatnie na stronie internetowej ESC. Wyniki badań wskazują, że niektórzy lekarze często nie są świadomi istnienia

Tabela 2. Poziom wiarygodności danych

Poziom A	Dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z niewielkich badań, retrospektywnych badań lub rejestrów

uaktualnionych wytycznych, a w związku z tym nie stosują ich w praktyce. Programy zmierzające do powszechniejszego wykorzystywania nowych wytycznych w praktyce stanowią ważny element rozpowszechniania wiedzy. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne organizuje spotkania, które są skierowane do członków Towarzystw Kardiologicznych poszczególnych państw oraz europejskich liderów opiniotwórczych. Towarzystwa Kardiologiczne poszczególnych państw, będące członkami ESC, zachęca się do zaakceptowania, tłumaczenia na języki narodowe oraz rozpowszechniania wytycznych. Należy podkreślić konieczność programowego wprowadzania do praktyki klinicznej nowych zaleceń, ponieważ wykazano, że może to wpływać korzystnie na wyniki leczenia danej choroby.

Zadanie polegające na napisaniu wytycznych obejmuje nie tylko weryfikację wyników najnowszych badań klinicznych, ale również stworzenie materiałów edukacyjnych oraz programów zmierzających do ich rozpowszechnienia i zastosowania w praktyce. Dopiero po wykonaniu i analizie rejestrów możliwe jest ustalenie, czy powiązanie pomiędzy badaniami klinicznymi, napisaniem wytycznych i zastosowaniem ich w praktyce klinicznej rzeczywiście istnieje. Rejestry umożliwiają również ocenę wpływu zastosowania wytycznych na rokowanie chorych. Wytyczne i zalecenia powinny pomagać lekarzom w podejmowaniu decyzji w codziennej

praktyce, jednak ostateczną decyzję dotyczącą terapii u indywidualnego pacjenta powinien podjąć lekarz prowadzący.

2. Wprowadzenie

W krajach rozwiniętych migotanie przedsionków (AF) występuje u około 1,5–2% populacji ogólnej. W chwili obecnej średni wiek chorych z tym schorzeniem wynosi 75–85 lat, przy czym notuje się stały wzrost średniego wieku pacjentów. Arytmia ta 5-krotnie zwiększa ryzyko udaru mózgu i 3-krotnie zastoinowej niewydolności serca, wiąże się również z wyższą śmiertelnością. Pacjenci z AF są bardzo często hospitalizowani. Migotanie przedsionków stanowi jedno z największych wyzwań związanych z leczeniem chorób sercowo-naczyniowych nowoczesnego społeczeństwa. Niekorzystne aspekty medyczne, społeczne i ekonomiczne będą się stale pogłębiały w nadchodzących dekadach. W ostatnich latach pojawiło się jednak kilka wartościowych metod leczenia AF.

Już w 2010 roku, gdy po raz pierwszy opublikowano wytyczne ESC dotyczące postępowania u chorych z AF [1], było wiadomo, że konieczne będzie ich uaktualnienie w roku 2012, ponieważ przewidywano ukazanie się europejskich zezwoleń dla wprowadzenia kilku nowych leków, np. wernakalantu i dabigatranu. Ponadto oczekiwano na wyniki dużych badań klinicznych z zastosowaniem nowych antykoagulantów, takich jak AVVERROES (*Apixaban Versus acetylsalicylic acid (ASA) to Reduce the Rate Of Embolic Stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment*) [2], 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*) [3] i ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation*) [4], torując drogę dla potencjalnie kolejnych zgód regulacyjnych. Nieoczekiwanie przedwcześnie przerwano badanie PALLAS (*Permanent Atrial fibrillation outcome Study*) z zastosowaniem dronedaronu [5], a ponadto ukazały się doniesienia o hepatotoksyczności leku.

American College of Cardiology Foundation (ACCF), American Heart Association (AHA) oraz Heart Rhythm Society (HRS) wspólnie opublikowały dwa obszernie uaktualnienia, jedno dotyczące dronedaronu i ablacji lewego przedsionka [6], a drugie skoncentrowane na dabigatranie [7]. Na początku 2012 roku American College of Chest Physicians (ACCP) opu-

blikowało 9. wersję Terapii Przeciwzakrzepowej w Migotaniu Predsionków [8], a autorzy wytycznych Kanadyjskiego Towarzystwa Sercowo-Naczyniowego (*Canadian Cardiovascular Society*) wydali uaktualnienie swoich zaleceń dotyczących postępowania w AF [9]. Ponadto *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z Wielkiej Brytanii oraz ACCF, AHA i HRS zamierzały w najbliższym czasie napisać swoje wytyczne dotyczące AF od nowa.

Wciąż w szybkim tempie ukazują się wyniki badań klinicznych dotyczących AF. Ponadto zwiększyło się doświadczenie kliniczne w zakresie leczenia przeciwzakrzepowego, zamknięcia uszka przedsionka, zastosowania leków antyarytmicznych do kardiowersji i kontroli rytmu serca oraz ablacji lewego przedsionka [10]. Te zagadnienia stanowią podstawę uaktualnianych wytycznych.

2.1. BADANIE PRZESIEWOWE DOTYCZĄCE MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

Rozpoznanie AF przed wystąpieniem pierwszych powikłań jest uznanym priorytetem w zapobieganiu udarom mózgu [11]. Zgromadzone w ostatnim okresie wyniki badań epidemiologicznych u chorych z implantowanymi urządzeniami [12] oraz danych z elektrokardiogramów (EKG) holterowskich [13] potwierdzają hipotezę, że nawet krótkie epizody „niemego AF” wiążą się ze zwiększonym ryzykiem udaru. Z tego powodu zaleca się, aby u chorych w wieku 65 lat i powyżej przeprowadzać celowane badania przesiewowe w kierunku AF poprzez palpację pulsu, a następnie rejestrację EKG w celu potwierdzenia rozpoznania [14, 15].

PODSUMOWANIE

- W celu rozpoznania AF przed wystąpieniem pierwszego udaru u chorych w wieku 65 lat i powyżej zaleca się celowane badania przesiewowe w kierunku AF poprzez palpację pulsu, a następnie rejestrację EKG w przypadku nieregularnego pulsu.

3. Ocena ryzyka powikłań krwotocznych i udaru

Umownie AF dzieli się na związane z wadą zastawkową serca i o podłożu innym niż wada zastawkowa serca. Brakuje zadowalających i jednolitych definicji tych terminów. W poniższych wytycznych termin „zastawkowe AF” wskazuje, że

Zalecenia związane z badaniami przesiewowymi w kierunku AF

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Zalecane są celowane badania przesiewowe w kierunku AF u chorych ≥ 65. roku życia poprzez ocenę pulsu, a następnie wykonanie EKG w celu wykrycia AF jak najwcześniej	I	B	[14, 15]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

AF — migotanie przedsionków; ECG — elektrokardiogram

AF wiąże się z reumatyczną chorobą zastawkową (przeważnie stenozą mitralną) lub sztucznymi zastawkami serca.

Od czasu publikacji wytycznych ESC z 2010 roku wyniki dodatkowych badań potwierdziły słuszość stratyfikacji ryzyka udaru opartej na ocenie czynników ryzyka, zaproponowanej w niniejszych wytycznych. Obecnie więcej uwagi poświęcono identyfikacji pacjentów „naprawdę” niskiego ryzyka, którzy nie wymagają żadnej terapii przeciwzakrzepowej. Ponadto ukazały się kolejne dowody przemawiające na korzyść stosowania nowych antykoagulantów (NOAC, *novel oral anticoagulants*, patrz poniżej) jako alternatywy do terapii antagonistami witaminy K w odpowiedniej dawce [np. warfaryny z utrzymaniem znormalizowanego wskaźnika międzynarodowego (INR) w granicach 2,0–3,0] [16].

Ryzyko udaru stanowi *continuum* i wartość predykcyjna sztucznej klasyfikacji chorych z AF do grupy o niskim, umiarkowanym i wysokim ryzyku jest niewielka, ponieważ trudno zidentyfikować chorych „wysokiego ryzyka”, u których wystąpi udar [17]. Do niedawna jedyną dostępną doustną terapię przeciwzakrzepową (OAC, *oral anticoagulants*) stanowiło zastosowanie leków z grupy antagonistów witaminy K (np. warfaryny). Pomimo swoich licznych ograniczeń wielu lekarzy wciąż zaleca taką terapię u podobnego odsetka chorych, niezależnie od przynależności pacjenta do grupy niskiego/umiarkowanego/wysokiego ryzyka. Zamiast antagonistów witaminy K często stosuje się kwas acetylosalicylowy [18, 19].

Dowody na jego skuteczność w prewencji udaru w AF są słabe. Kwas acetylosalicylowy może być potencjalnie szkodliwy [20–22]. Dane wskazują, że ryzyko istotnych powikłań krwotocznych lub krwawienia śródczaszkowego (ICH, *intracranial heamorrhage*) związane z podawaniem kwasu acetylosalicylowego nie różni się od ryzyka wynikającego ze stosowania OAC, zwłaszcza u osób starszych [2, 23–25]. Ze względu na dostępność NOAC zastosowanie terapii przeciwplatekowej (tj. terapia złożona z kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu lub mniej skuteczna monoterapia kwasem acetylosalicylowym) w celu prewencji udaru w AF powinno być ograniczone jedynie do tych nielicznych chorych, którzy nie zgadzają się na żadną formę OAC. Terapia złożona z kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu jest skuteczniejsza od monoterapii kwasem acetylosalicylowym, ale wiąże się z większym ryzykiem krwawienia [26]. Z tego powodu monoterapia kwasem acetylosalicylowym powinna być ograniczona do pacjentów, którzy odmawiają zastosowania jakiegokolwiek formy OAC i nie tolerują kombinacji kwas acetylosalicylowy–kłopidogrel, np. ze względu na nadmierne ryzyko krwawienia. Brakuje dowodów na zmniejszenie śmiertelności ogólnej lub sercowo-naczyniowej po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego (lub leczenia przeciwplatekowego) w populacji chorych z AF. Nawet u chorych bez AF profilaktyczne zastosowanie kwasu acetylosalicylowego u osób bez uprzedniej choroby sercowo-naczyniowej nie

prowadzi do zmniejszenia śmiertelności sercowo-naczyniowej lub nowotworowej i korzyści związane z mniejszym ryzykiem zawału serca niezakończonym zgonem są niwelowane większym ryzykiem istotnych klinicznie powikłań krwotocznych [27].

Z tych powodów w niniejszych wytycznych podkreśla się potrzebę zmiany nastawienia lekarzy polegającej na większej koncentracji na identyfikowaniu chorych z AF o „naprawdę” niskim ryzyku (np. w wieku < 65 lat z odosobnionym AF, którzy nie wymagają żadnego leczenia przeciwzakrzepowego) niż na poszukiwaniu chorych „wysokiego ryzyka”. W tym celu konieczne jest uwzględnienie większej liczby powszechnych czynników ryzyka w kompleksowej ocenie ryzyka udaru. U pacjentów z AF oraz ≥ 1 czynnikiem ryzyka zaleca się zastosowanie skutecznej terapii zapobiegającej udarom, która praktycznie jest złożona z OAC opartej na prawidłowo kontrolowanej terapii antagonistami witaminy K (INR 2,0–3,0, przy stężeniach leków utrzymujących się w zakresie terapeutycznym przez wysoki odsetek czasu, np. przynajmniej 70%) [28] lub jednym z leków NOAC.

Chociaż skala CHADS₂ [zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar (2 punkty)] jest prosta [29], większość ekspertów jest obecnie zgodna, że nie obejmuje ona wielu powszechnych czynników ryzyka udaru i podkreśla się ograniczenia tej skali [30, 31]. Skalę CHADS₂ opracowano na podstawie czynników ryzyka zidentyfikowanych w bazach danych chorych nieleczonych antagonistami witaminy K, w badaniach historycznych dotyczących prewencji udaru w AF przeprowadzonych przed 2 dekadami. Do tych badań włączono mniej niż 10% chorych objętych badaniami przesiewowymi, a ponadto wiele czynników ryzyka udaru zdefiniowano w sposób niejednorodny lub nie rejestrowano ich systematycznie [17]. Na przykład choroby naczyń (nieuwzględnione w skali CHADS₂) są niezależnym czynnikiem ryzyka udaru w AF i istotnie zwiększają wartość predykcyjną skali CHADS₂ [32–34]. Ryzyko udaru również wzrasta w 65. roku życia i powyżej tego wieku, a jest ono jeszcze wyższe powyżej 75. roku życia i u osób starszych [32, 35, 36]. U wielu pacjentów zaklasyfikowanych jako chorzy „małego ryzyka” przy użyciu skali CHADS₂ (wynik = 0) częstość udarów wynosi 1,5%/rok [29, 36] i dlatego wynik 0 w skali CHADS₂ nie identyfikuje w wiarygodny sposób chorych „naprawdę niskiego ryzyka” [37, 38].

Wytyczne ESC z 2010 roku dotyczące postępowania w AF [1] nie zalecają już stosowania sztucznego podziału na grupy niskiego, średniego i wysokiego ryzyka i rekomendują ocenę opartą na czynnikach ryzyka, definiując „istotne” i „nieistotne z klinicznego punktu widzenia” czynniki ryzyka, które mogą być wyrażone w akronimie CHA₂DS₂-VASc [zastoinowa niewydolność serca/niewydolność lewej komory, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 punkty), cukrzyca, udar (2 punkty) — choroby naczyń, wiek 65–74 lat i płuca (żeńska — 1 punkt)] [39].

Biorąc pod uwagę fakt, że wytyczne powinny być stosowane u większości pacjentów z AF w większości sytuacji w codziennej praktyce klinicznej, ocena ryzyka udaru mózgu oparta na wytycznych ESC obejmuje większość pacjentów z AF i uwzględnia najczęstsze czynniki ryzyka udaru u tych chorych. Leczenia przeciwzakrzepowego nie zaleca się u chorych z AF (niezależnie od płci) w wieku poniżej 65 lat i z tzw. „izolowanym AF” (czyli naprawdę niskiego ryzyka), ponieważ u tych pacjentów bezwzględna częstość udaru jest bardzo niska.

Skala CHA₂DS₂-VASC obejmuje najczęściej spotykane w codziennej praktyce klinicznej czynniki ryzyka udaru [39–41]. W przeciwieństwie do wcześniejszych sprzecznych (i słabych) danych choroby tarczycy (lub nadczynność tarczycy) nie zostały uznane za niezależny czynnik ryzyka udaru w analizie wieloczynnikowej (tab. 3) [25]. Wywiad „niewydolności serca” *per se* nie zawsze uznaje się za czynnik ryzyka [25, 40] i litera „C” w skrócie CHA₂DS₂-VASC odnosi się do rozpoznania skurczowej dysfunkcji umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (np. niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową HF-REF) [42, 43] lub pacjentów z ostatnio rozpo-

znaną zdekompensowaną niewydolnością serca wymagającą hospitalizacji (czyli zarówno HF-REF, jak i niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową — HF-PEF) [43]. Płeć żeńska niezależnie podwyższa całkowite ryzyko udaru (tab. 3) [40, 44, 45], chyba że kryterium „wieku poniżej 65 lat i izolowanego AF” jest bezspornie spełnione — w tym przypadku płeć żeńska nie jest niezależnym czynnikiem podwyższającym ryzyko udaru [33, 44]. Ponadto, częstość udarów w tej grupie pacjentów („w wieku poniżej 65 lat i z izolowanym AF”) jest tak niska zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, że terapia przeciwzakrzepowa nie jest zalecana. Czyli kobiety, u których płeć jest jedynym czynnikiem ryzyka (z wynikiem w skali CHA₂DS₂-VASC równym 1), nie wymagają antykoagulacji, jeśli bezspornie spełniają kryterium „wieku poniżej 65 lat i izolowanego AF”, co potwierdzono w ostatnich badaniach klinicznych [33, 44].

Skala CHA₂DS₂-VASC została uprawomocniona w licznych badaniach kohortowych [17]; skumulowane dowody wskazują, że lepiej identyfikuje ona pacjentów z AF „naprawdę niskiego ryzyka” [37, 38, 46, 47] i jest równie dobra, a może nawet lepsza, od skali CHADS₂ w wyodrębnianiu chorych, u których dojdzie do udaru lub zakrzepicy [25, 36, 48]. Wśród pacjentów z wynikiem 0 w skali CHADS₂ częstość zdarzeń niepożądanych w skali roku waha się w zakresie: od 0,84% (wynik 0 w skali CHA₂DS₂-VASC), 1,75% (wynik 1 w skali CHA₂DS₂-VASC), 2,69% (wynik 2 w skali CHA₂DS₂-VASC) do 3,2% (wynik 3 w skali CHA₂DS₂-VASC) [38]. Ponadto, skala CHA₂DS₂-VASC szczegółowo analizuje ryzyko udaru u pacjentów „niskiego ryzyka” po ablacji [49].

Pacjenci z AF i ciężką niewydolnością nerek stanowią grupę wysokiego ryzyka udaru, ale również zgonu, zdarzeń wieńcowych i poważnych powikłań krwotocznych. Tej grupy chorych nie zbadano w wystarczający sposób i często wyłączano ją z badań klinicznych. Ocena ryzyka u tych osób jest złożona [50]. Istnieje prawdopodobieństwo, że funkcja nerek nie pozostanie stabilna, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku z licznymi chorobami współistniejącymi i jednoczesną terapią lekową.

Decyzja dotycząca profilaktyki zakrzepowo-zatorowej powinna być podjęta na podstawie zbalansowania ryzyka udaru wobec ryzyka dużego powikłania krwotoczного, głównie krwawienia śródczaszkowego (ICH), które jest najgroźniejszym powikłaniem terapii przeciwzakrzepowej i wiąże się z wysokim ryzykiem zgonu i kalectwa [51]. Do niedawna ocena ryzyka krwawienia opierała się na złożonych wzorach, w których znaczenie niektórych czynników ryzyka było szacowane różnymi sposobami i/lub oceniane na podstawie badań kohortowych pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo, a nie oparte na badaniach prowadzonych u pacjentów z AF [52]. Spośród dostępnych skal oceny ryzyka powikłań krwotocznych jedynie trzy opracowano i zweryfikowano na podstawie badań w populacji chorych z AF: HEMORR₂HAGES (choroba wątroby lub nerek, nadużywanie alkoholu, choroba

Tabela 3. Czynniki ryzyka udaru niedokrwinnego/TIA/zatoru obwodowego u chorych z AF: *Swedish Cohort Atrial Fibrillation study* (zmodyfikowane na podstawie: Friberg i wsp. [25])

	Ryzyko względne (95% CI), analiza wieloczynnikowa
Wiek (lata)	
< 65	1,0 (piśmiennictwo)
65–74	2,97 (2,54–3,48)
≥ 75	5,28 (4,57–6,09)
Płeć żeńska	1,17 (1,11–1,22)
Przebyty udar niedokrwiny	2,81 (2,68–2,95)
Krwawienie wewnątrzczaszkowe	1,49 (1,33–1,67)
Choroba naczyń (jakakolwiek)	1,14 (1,06–1,23)
• Zawał serca	1,09 (1,03–1,15)
• Przebyte pomostowanie aortalno-wieńcowe	1,19 (1,06–1,33)
• Choroba naczyń obwodowych	1,22 (1,12–1,32)
Nadciśnienie	1,17 (1,11–1,22)
Niewydolność serca (wywiad)	0,98 (0,93–1,03)
Cukrzyca	1,19 (1,13–1,26)
Choroba tarczycy	1,00 (0,92–1,09)
Tyreotoksykoza	1,03 (0,83–1,28)

AF — migotanie przedsionków; CI — przedział ufności; TIA — przemijające niedokrwienie mózgu

Przemijające napady niedokrwienia mózgu są same w sobie słabszym punktem końcowym, jednak potwierdzone rozpoznanie TIA wiąże się z ryzykiem zbliżonym do udaru lub zatoru obwodowego. Analiza wieloczynnikowa u 90 490 chorych nieleczonych przeciwzakrzepowo w okresie obserwacji

nowotworowa, wiek ≥ 75 lat, obniżona funkcja lub liczba płytek, krwawienie w wywiadzie, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, anemia, czynniki genetyczne, zwiększone ryzyko upadku i udaru [53], HAS-BLED [nadciśnienie, nieprawidłowa funkcja nerek/wątroby, udar, krwawienie w wywiadzie lub predyspozycja do powikłań krwotocznych, niestabilny INR, podeszły wiek (np. > 65 lat, krucha postura itp.), jednoczesne spożycie leków/alkoholu] [54] oraz ATRIA (*AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation*) [55].

Wytyczne ESC z 2010 roku dotyczące postępowania u chorych z AF [1], wytyczne Kanadyjskiego Towarzystwa Sercowo-Naczyniowego (nieдавно uaktualnione) [9, 56] oraz ujednolicony dokument dotyczący powikłań krwotocznych u chorych z AF przygotowane przez EHRA oraz Grupę Roboczą ESC ds. Zakrzepicy [52] preferują i zalecają stosowanie prostej skali oceny ryzyka powikłań krwotocznych HAS-BLED, a nie bardziej skomplikowanych skal, tj. skali HEMORR₂HAGES lub mniej praktycznej skali ATRIA. Skala HAS-BLED ma wyższą wartość predykcyjną niż ATRIA i, co ważne, uwypukla czynniki ryzyka, na które można w aktywny sposób wpłynąć w celu zmniejszenia ryzyka powikłań krwotocznych [57, 58]. Skala HAS-BLED została zweryfikowana w kilku niezależnych badaniach kohortowych [25, 54, 59–61] i dobrze koreluje z ryzykiem ICH. Warto podkreślić, że częstość ICH (dużego powikłania krwotocznego) u chorych przyjmujących kwas acetylosalicylowy, o danej punktacji w skali HAS-BLED, była zbliżona do częstości u chorych przyjmujących warfarynę [25].

Reasumując, u wszystkich pacjentów z AF zalecana jest formalna ocena ryzyka powikłań krwotocznych i u chorych z wynikiem ≥ 3 w skali HAS-BLED należy zachować ostrożność, systematycznie powtarzać ocenę oraz postarać się skorygować potencjalnie odwracalne czynniki ryzyka krwawienia. Skala HAS-BLED *per se* nie powinna być wykorzystywana do wykluczania chorych z terapii OAC, ale jej zadaniem jest umożliwienie klinicystom dokonania rzetelnej oceny ryzyka powikłań krwotocznych oraz, co ważne, zmusza ich do zastanowienia się nad potencjalnie odwracalnymi czynnikami ryzyka krwawienia, np. niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, jednoczesnym stosowaniem kwasu acetylosalicylowego i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAID), niestabilnym INR itp. Ostatnio zweryfikowano praktyczną wartość stosowania skali CHA₂DS₂-VASC i HAS-BLED przy podejmowaniu decyzji klinicznych zmierzających do profilaktyki zakrzepowo-zatorowej w AF niezwiązanym z wadą zastawkową [62].

W analizie względnego stosunku korzyści do ryzyka — przy porównaniu udaru niedokrwienego z krwawieniem wewnątrzczaszkowym — przeprowadzonym przez Olesen i wsp. [21] u pacjentów z wysoką punktacją w skali HAS-BLED korzyść kliniczna netto z zastosowania warfaryny była większa, ponieważ u chorych o podwyższonym ryzyku powikłań krwotocznych obniżenie bezwzględne

ryzyka udaru było zdecydowanie większe po zastosowaniu warfaryny i istotnie przewyższało nieznaczny bezwzględny wzrost ryzyka dużych krwawień. Podobne wyniki uzyskano na podstawie dużo większej bazy danych analizowanej przez Friberga i wsp. [63], gdzie skorygowany względny stosunek korzyści do ryzyka był wyższy wśród chorych poddanych terapii przeciwzakrzepowej u prawie wszystkich pacjentów z AF, z wyjątkiem osób z bardzo niskim ryzykiem udaru niedokrwienego i punktacją 0 w skali CHA₂DS₂-VASC oraz umiarkowanym lub wysokim ryzykiem powikłań krwotocznych. W dwóch niezależnych bazach danych [21, 63] na podstawie skali CHA₂DS₂-VASC możliwa była identyfikacja pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane ze stosowaniem warfaryny. Warto podkreślić, że na podstawie skali CHADS₂ wyodrębnienie chorych „naprawdę niskiego ryzyka” było mniej dokładne, natomiast u wszystkich chorych z AF, niezależnie od punktacji CHADS₂, zastosowanie warfaryny było korzystne [63].

Dodatkowe dowody wskazują na fakt, że zapobieganie udarom poprzez terapię antagonistami witaminy K jest skuteczne, jeśli indywidualny średni czas z INR w zakresie terapeutycznym (TTR) jest wysoki i wynosi np. ponad 70% [28, 64–67]. Reasumując, przy zastosowaniu antagonistów witaminy K należy podjąć wysiłek w celu poprawy jakości kontroli wskaźnika INR i osiągnięcia wysokiego odsetka TTR.

4. Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe

Wyodrębnia się dwie grupy nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych: doustne bezpośrednie inhibitory trombiny (np. dabigatran) oraz doustne bezpośrednie inhibitory czynnika Xa (np. rivaroksaban, apiksaban itp.). [68] W przeciwieństwie do antagonistów witaminy K, które blokują powstawanie licznych aktywnych czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K (czynnik II, VII, IX i X), leki te blokują aktywność pojedynczego etapu krzepnięcia. Innym doustnym inhibitorem czynnika Xa, obecnie testowanym w dużym badaniu fazy III, jest edoksaban; wyniki ukażą się najpóźniej w 2013 roku [69].

4.1. ETEKSYLAT DABIGATRANU

Badanie RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate*) było perspektywnym, randomizowanym, niezaślepieniem badaniem III fazy porównującym dwie zaślepienie dawki eteksylatu dabigatranu [110 mg *b.i.d.* (D110) lub 150 mg *b.i.d.* (D150)] z niezaślepieniem podawaniem warfaryny w dawce utrzymującej INR w granicach 2,0–3,0 (tab. 4) [70, 71]. Pierwotnym punktem końcowym oceniającym skuteczność leczenia była częstość udarów i zatorów obwodowych. Dawka D150 okazała się skuteczniejsza od warfaryny, przy braku istotnych różnic w częstości dużych krwawień, które były pierwotnym

punktem końcowym oceniającym bezpieczeństwo. Dawka D110 nie okazała się gorsza od warfaryny z 20% niższym odsetkiem dużych krwawień. Częstość udarów krwotocznych i ICH była mniejsza przy zastosowaniu obu dawek dabigatranu, przy wyższym odsetku krwawień z przewodu pokarmowego przy dawce D150. Odnotowano nieistotny wzrost (o 28%) częstości zawałów serca (MI) po zastosowaniu obu dawek dabigatranu [71, 72]. Częstość udarów niedokrwiennych zmniejszyła się istotnie, granicznie zmniejszyła się śmiertelność całkowita przy dawce D150 ($p = 0,051$) oraz istotnie zmniejszyła się śmiertelność naczyniowa ($p = 0,04$). Częstość odstawienia leku po 2 latach była wyższa podczas stosowania D150 (20,7%) oraz D110 (21,2%), w porównaniu z warfaryną (16,6%). Analiza *post-hoc* wykazała istotny wpływ wieku: u pacjentów powyżej 75. roku życia częstość dużych krwawień po zastosowaniu D110 była porównywalna z częstością po podawaniu warfaryny, natomiast odnotowano trend w kierunku większej częstości krwawień przy dawce D150; jednak częstość ICH była niższa przy zastosowaniu obu dawek dabigatranu. Skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu były zgodne we wszystkich grupach w skali CHADS₂ [73]. Uprzednie stosowanie antagonistów witaminy K nie wpływało na korzyści lub bezpieczeństwo podawania dabigatranu w którejkolwiek dawce w porównaniu z warfaryną [74].

Obawy związane z niewielkim wzrostem częstości zawałów serca po zastosowaniu dabigatranu skłoniły badaczy do szczegółowej analizy. Nie stwierdzono wzrostu częstości hospitalizacji spowodowanych po raz pierwszy rozpoznaną dławicą lub rewaskularyzacją u chorych leczonych dabigatranem, przy czym odnotowano mniejszą śmiertelność naczyniową i większy względny stosunek korzyści do ryzyka w przypadku dabigatranu [72]. Metaanaliza 7 badań z zastosowaniem dabigatranu (AF, zakrzepica żylna itp.) u ponad 30 000 pacjentów wykazała istotny 33-procentowy wzrost częstości MI, ale 11-procentowe zmniejszenie śmiertelności ogólnej przy porównaniu dabigatranu z warfaryną [75]. Te doniesienia mogą wskazywać jednak na wyższy efekt protekcyjny warfaryny w zapobieganiu zawałom [76].

Na podstawie wyników badania RE-LY eteksyilat dabigatranu został zatwierdzony zarówno przez agencję *Food and Drug Administration* (FDA), jak i *European Medicines Agency* (EMA) oraz w wielu krajach na świecie do prewencji udarów i zatorów obwodowych. Wskazania EMA obejmują AF o podłożu innym niż wada zastawkowa z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka, a mianowicie: przebyty udar, przemijający incydent niedokrwienny mózgu (TIA, *transient ischemic attack*) lub zator obwodowy, LVEF < 40%, objawowa niewydolność serca i wiek ≥ 75 lat lub wiek ≥ 65 lat oraz jeden z poniżej czynników ryzyka: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie. Agencja FDA zatwierdziła dawki 150 mg *b.i.d.* oraz 75 mg *b.i.d.* przy istotnej niewydolności nerek, natomiast EMA zatwierdziła obie dawki 110 mg *b.i.d.* i 150 mg *b.i.d.*

4.2. RIWAROKSABAN

Do podwójnie zaślepionego badania ROCKET-AF [3] losowo przydzielono 14 264 pacjentów z AF wysokiego ryzyka do terapii riwaroksabanem w dawce 20 mg/d. [15 mg dziennie u chorych z wyliczonym klirensiem kreatyniny (CrCl) 30–49 ml/min] lub warfaryną (tab. 4). Populacja chorych z AF objęta tym badaniem charakteryzowała się istotnie wyższym ryzykiem udaru niż oceniana w innych badaniach z zastosowaniem NOAC. Średni TTR wynosił 55% (mediana 58%) i był niższy niż w innych randomizowanych badaniach. Riwaroksaban nie był gorszy od warfaryny w odniesieniu do pierwotnego punktu końcowego, czyli udaru lub zatoru obwodowego. Przy analizie typu „*on-treatment*” wykazano wyższość riwaroksabanu [21-procentowa względna redukcja ryzyka (RRR), $p = 0,015$], jednak przy bardziej konwencjonalnej analizie typu „*intention-to-treat*” nie odnotowano korzyści ze stosowania riwaroksabanu ($p = 0,12$). Nie wystąpiło obniżenie częstości zgonów lub udarów niedokrwiennych, ale stwierdzono istotne zmniejszenie udarów krwotocznych i krwawień śródczaszkowych. Pierwotny punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa, a składający się z dużych i klinicznie istotnych niedużych powikłań krwotocznych, nie różnił się przy porównaniu riwaroksabanu i warfaryny, jednak podczas stosowania riwaroksabanu stwierdzono istotną redukcję krwawień zakończonych zgonem, przy jednoczesnym wzroście krwawień z przewodu pokarmowego oraz krwawień wymagających transfuzji. Przedwczesne przerwanie terapii było częstsze podczas stosowania riwaroksabanu (23,9%) niż warfaryny (22,4%).

Riwaroksaban został zatwierdzony do prewencji udarów w AF niezwiązanym z wadą zastawkową zarówno przez FDA, jak i EMA oraz wiele krajów na świecie.

4.3. APIKSABAN

Do badania AVERROES [2] losowo przydzielono 5599 chorych z AF, którzy nie byli dobrymi kandydatami lub nie chcieli przyjmować antagonistów witaminy K, do podwójnie zaślepionej terapii z zastosowaniem apiksabanu [5 mg *b.i.d.* lub zmniejszone dawkowanie 2,5 mg *b.i.d.* u chorych ≥ 80 . roku życia, z masą ciała ≤ 60 kg lub kreatyniną $\geq 1,5$ mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$)] lub kwasu acetylosalicylowego (81–324 mg/dobę, przy czym 91% przyjmowało dawkę ≤ 162 mg/dobę). Badanie zostało przerwane przedwcześnie, po średnio 1,1-letniej obserwacji, ze względu na istotną 55-procentową redukcję w częstości wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (udarów lub zatorów obwodowych) podczas stosowania apiksabanu w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym, przy braku różnic w częstości dużych krwawień lub ICH między lekami. Tolerancja apiksabanu była nieznacznie lepsza: po 2 latach częstość przerwania terapii wynosiła 20,5% rocznie w grupie leczonej kwasem acetylosalicylowym vs 17,9% rocznie w grupie przyjmującej apiksaban ($p = 0,03$).

Badanie ARISTOTLE [4] było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem III fazy porównującym apiksaban [5 mg *b.i.d.* lub zmniejszone dawkowanie 2,5 mg *b.i.d.* u chorych ≥ 80 . roku życia, z masą ciała ≤ 60 kg lub kreatyniną $\geq 1,5$ mg/dl ($133 \mu\text{mol/l}$)] z warfaryną w dawce utrzymującej wskaźnik INR w granicach 2,0–3,0. Do badania włączono 18 201 chorych z niezastawkowym AF (tab. 4). Odnotowano istotne 21-procentowe zmniejszenie częstości wystąpienia pierwotnego punktu końcowego oceniającego skuteczność leku (udar lub zatoru obwodowego) w grupie przyjmującej apiksaban w porównaniu z warfaryną. Ponadto w grupie leczonej apiksabanem stwierdzono 31-procentową redukcję dużych krwawień oraz istotne 11-procentowe zmniejszenie śmiertelności ogólnej (ale nie śmiertelności sercowo-naczyniowej). Częstość udarów krwotocznych oraz ICH (ale nie udarów niedokrwiennych) była istotnie niższa w grupie leczonej apiksabanem. Częstość krwawień z przewodu pokarmowego była porównywalna w obu grupach. Tolerancja apiksabanu była lepsza od tolerancji warfaryny, z nieznacznie niższym odsetkiem przerwania terapii (25,3% vs 27,5%). Apiksaban nie uzyskał jeszcze akceptacji agencji FDA lub EMA. Włączono go do wytycznych, ponieważ może wkrótce zostać zatwierdzony.

4.4. ASPEKTY PRAKTYCZNE¹

Wszystkie dotychczas przebadane w próbach klinicznych NOAC nie okazały się gorsze od antagonistów witaminy K, a jednocześnie bezpieczniejsze, konsekwentnie zmniejszając częstość krwawień śródczaszkowych. Na tej podstawie w obecnych wytycznych zaleca się NOAC jako korzystniejsze w porównaniu z antagonistami witaminy K u zdecydowanej większości pacjentów z AF niezwiązanym z wadą zastawkową, z zastrzeżeniem, że stosuje się je tak samo jak w dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych. Ponieważ wciąż doświadczenie z podawaniem tych środków jest ograniczone, zaleca się ściśle stosowanie się do zatwierdzonych wskazań oraz uważne śledzenie rynku po wprowadzeniu leków do obrotu.

Wobec braku badań typu „*head-to-head*”, bezpośrednio porównujących poszczególne NOAC i biorąc pod uwagę heterogenność przeprowadzonych badań, niewłaściwe jest typowanie najlepszego leku [77]. Pośrednie analizy porównawcze nie wskazują na istotne różnice w skuteczności pomiędzy poszczególnymi NOAC, jednak częstość dużych powikłań krwotocznych wydaje się mniejsza przy zastosowaniu dabigatranu w dawce 110 mg *b.i.d.* oraz apiksabanu [77]. Warto brać pod uwagę charakterystykę pacjentów, tolerancję leków i ich koszt [28]. Opublikowane dane dotyczące skuteczności kosztowej dabigatranu w różnych okolicznościach klinicz-

nych wskazują, że jest on korzystny cenowo u większości pacjentów [78–81], z wyjątkiem chorych z bardzo dobrze kontrolowanym wskaźnikiem INR. Istnieją obawy związane z odniesieniem danych dotyczących NOAC do chorych w bardzo podeszłym wieku z licznymi chorobami współistniejącymi, politerapią, zmiennym stosowaniem się do zaleceń itp., którzy często pozostają pod opieką lekarzy pierwszego kontaktu. Żaden z leków NOAC nie posiada specyficznego antidotum; dabigatran i apiksaban podaje się 2 razy na dobę, ewidentne są interakcje między niektórymi lekami. Chorzy z istotnie upośledzoną funkcją nerek byli wykluczani z badań, a klirens nerkowy, zwłaszcza dabigatranu, jest wysoki.

W celu oceny względnego stosunku korzyści do ryzyka związanego z zastosowaniem antagonistów witaminy K i porównania częstości udaru niedokrwiennego wobec krwawienia śródczaszkowego u chorych z AF niezwiązanym z wadą zastawkową zastosowano symulację modelową opartą na ocenie częstości udarów i krwawień w duńskim ogólnokrajowym badaniu kohortowym dla dabigatranu, riwaroksabanu i apiksabanu, na podstawie wyników niedawno zakończonych badań klinicznych z zastosowaniem tych leków [82]. Przy punktacji w skali $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$ równej 1 apiksaban i obie dawki dabigatranu (110 mg *b.i.d.* oraz 150 mg *b.i.d.*) wykazywały pozytywny względny stosunek korzyści do ryzyka, podczas gdy przy punktacji w skali $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC} \geq 2$ wszystkie trzy NOAC okazały się korzystniejsze od warfaryny z pozytywnym względnym stosunkiem korzyści do ryzyka, niezależnie od ryzyka powikłań krwotocznych.

Przy zmianie leczenia z antagonistów witaminy K na NOAC poziom wskaźnika INR powinien się obniżyć do wartości około 2,0. W streszczeniach opisujących cechy produktu/ulotkach informacyjnych leku widać specyficzne dla NOAC różnice, odmienne w Ameryce i w Europie, jednak zasadą jest, aby ocenić wpływ odstawienia warfaryny wobec zwiększającego się efektu przeciwzakrzepowego NOAC, przed włączeniem NOAC. Wszystkie leki z grupy NOAC charakteryzują się szybkim początkiem działania przeciwzakrzepowego. Przy zmianie terapii z NOAC na antagonistów witaminy K należy włączyć te ostatnie po upływie pewnego czasu (zależnego od funkcji nerek), np. w przypadku dabigatranu konieczne jest łączne stosowanie obu leków przez 2–3 dni, ponieważ po zastosowaniu antagonistów witaminy K terapeutyczny poziom antykoagulacyjny zostanie osiągnięty dopiero po kilku dniach.

Najważniejsze jest stosowanie się pacjenta do zaleceń związanych z dawkowaniem, ponieważ NOAC mają stosunkowo krótki okres półtrwania i w przypadku ominięcia więcej niż jednej dawki leku pacjent pozostaje bez zabezpieczenia przeciwzakrzepowego. Wszystkie te leki, a zwłaszcza dabigatran, wydalają się w pewnym stopniu przez nerki. Dlatego przy stosowaniu któregośkolwiek spośród NOAC niezbędna jest ocena funkcji nerek (pomiar CrCl), a zwłaszcza u chorych przyjmujących dabigatran. Funkcję nerek powinno się oceniać

¹Uwaga: Ze względu na liczne aspekty związane z bezpiecznym przyjmowaniem NOAC w codziennej praktyce w różnych sytuacjach klinicznych EHRA przygotowało dodatkowy materiał edukacyjny oraz regularnie aktualizowaną stronę internetową ściśle dotyczącą tego zagadnienia.

Tabela 4. Podsumowanie badań klinicznych porównujących nowe leki przeciwzakrzepowe z warfaryną w celu prewencji udaru w niezastawkowym AF

	Dabigatran (RE-LY) [70, 71]	Riwaroksaban (ROCKET-AF) [3]	Apiksaban (ARISTOTLE) [4]
Charakterystyka leku			
Mechanizm	Doustny bezpośredni inhibitor trombiny	Doustny bezpośredni inhibitor czynnika Xa	Doustny bezpośredni inhibitor czynnika Xa
Biodostępność (%)	6	60–80	50
Czas do maksymalnego poziomu (h)	3	3	3
Czas półtrwania (h)	12–17	5–13	9–14
Wydalanie	80% nerki	2/3 wątroba, 1/3 nerki	25% nerki, 75% kał
Dawka	150 mg <i>b.i.d.</i>	20 mg <i>o.d.</i>	5 mg <i>b.i.d.</i>
Dawka w niewydolności nerek	110 mg <i>b.i.d.</i>	15 mg/d. (jeśli CrCl 30–49 ml/min)	2,5 mg <i>b.i.d.</i>
Aspekty nadzwyczajne	Wchłanianie jelitowe zależy od pH i zmniejsza się u chorych przyjmujących inhibitory pompy protonowej	Należy spodziewać się wyższego stężenia u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby	
	Podwyższone ryzyko krwawienia u chorych przyjmujących werapamil/amiodaron/chinidynę/ketokonazol	Obniżona aktywność u chorych na czczo, więc zalecane przyjmowanie po jedzeniu	
Charakterystyka badania			
Plan badania	Randomizowane, otwarte	Randomizowane podwójnie zaślepione	Randomizowane podwójnie zaślepione
Liczba chorych	18 111	14 264	18 201
Czas obserwacji (lata)	2	1,9	1,8
Grupy randomizowane	Dostosowana dawka warfaryny vs zaślepiena dawka dabigatranu (150 mg <i>b.i.d.</i> , 110 mg <i>b.i.d.</i>)	Dostosowana dawka warfaryny vs riwaroksaban 20 mg/d.	Dostosowana dawka warfaryny vs apiksaban 5 mg <i>b.i.d.</i>
Wyjściowa charakterystyka pacjentów			
Wiek (lata)	71,5 ± 8,7 (średnia ± SD)	73 (65–78) [mediana (zakres międzykwartylowy)]	70 (63–76) [mediana (zakres międzykwartylowy)]
Płeć męska (%)	63,6	61,3	64,5
CHADS ₂ (średnia)	2,1	3,5	2,1

Tabela 4. Podsumowanie badań klinicznych porównujących nowe leki przeciwwzakrzepowe z warfaryną w celu prewencji udaru w niezastawkowym AF (cd.)

Wyniki (% na rok)	Dabigatran (RE-LY) [70, 71]		Riwaroksaban (ROCKET-AF) [3]		Apiksaban (ARISTOTLE) [4]		
	Warfaryna (n = 6022)	Dabigatran 150 (n = 6076) (RR, 95% CI; wartość p)	Dabigatran 110 (n = 6015) (RR, 95% CI; wartość p)	Warfaryna (n = 7133) (HR, 95% CI; wartość p)	Riwaroksaban (n = 7131) (HR, 95% CI; wartość p)	Warfaryna (n = 9081) (HR, 95% CI; wartość p)	Apiksaban (n = 9120) (HR, 95% CI; wartość p)
Udar/zator obwodowy	1,69	1,11 (0,66, 0,53–0,82; p dla większej skuteczności <i>(superiority)</i> < 0,001)	1,53 (0,91, 0,74–1,11; p dla nie mniejszej skuteczności <i>(non-inferiority)</i> < 0,001)	2,4 2,1 (0,88, 0,75–1,03; p dla nie mniejszej skuteczności <i>(non-inferiority)</i> < 0,001, p dla większej skuteczności <i>(superiority)</i> = 0,12) (ITT)	1,6 1,27 (0,79, 0,66–0,95; p < 0,001 dla nie mniejszej skuteczności <i>(non-inferiority)</i> , p = 0,01 dla większej skuteczności <i>(superiority)</i>)		
Udar niedokrwienny	1,2	0,92 (0,76, 0,60–0,98; p = 0,03)	1,34 (1,11, 0,89–1,40; p = 0,35)	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)		
Udar krwotoczny	0,38	0,10 (0,26, 0,14–0,49; p < 0,001)	0,12 (0,31, 0,17–0,56; p < 0,001)	0,44 0,26 (0,59, 0,37–0,93; p = 0,024)	0,47 0,24 (0,51, 0,35–0,75; p < 0,001)		
Duże krwawienie	3,36	3,11 (0,93, 0,81–1,07; p = 0,31)	2,71 (0,80, 0,69–0,93; p = 0,003)	3,4 3,6 (p = 0,58)	3,09 2,13 (0,69, 0,60–0,80; p < 0,001)		
Krwawienie wewnętrzne	0,74	0,30 (0,40, 0,27–0,60; p < 0,001)	0,23 (0,31, 0,20–0,47; p < 0,001)	0,7 0,5 (0,67; 0,47–0,93; p = 0,02)	0,80 0,33 (0,42, 0,30–0,58; p < 0,001)		
Krwawienie pozaczaskowe	2,67	2,84 (1,07, 0,92–1,25; p = 0,38)	2,51 (0,94, 0,80–1,10; p = 0,45)	– –	– –		
Krwawienie z przewodu pokarmowego	1,02	1,51 (1,50, 1,19–1,89; p < 0,001)	1,12 (1,10, 0,86–1,41; p = 0,43)	2,2 3,2 (p < 0,001)	0,86 0,76 (0,89, 0,70–1,15; p = 0,37)		
Zawał serca	0,64	0,81 (1,27, 0,94–1,71; p = 0,12)	0,82 (1,29, 0,96–1,75; p = 0,09)	1,1 0,9 (0,81, 0,63–1,06; p = 0,12)	0,61 0,53 (0,88, 0,66–1,17; p = 0,37)		
Śmiertelność całkowita	4,13	3,64 (0,88, 0,77–1,00; p = 0,051)	3,75 (0,91, 0,80–1,03; p = 0,13)	2,2 1,9 (0,85, 0,70–1,02; p = 0,07)	3,94 3,52 (0,89, 0,80–0,99; p = 0,047)		
Odstetek zaprzestania terapii pod koniec okresu obserwacji (%)	10,2	15,5	14,5	22,2	23,7	27,5	25,3
Odstetek zaprzestania terapii/rok (%)	5,1	7,8	7,3	11,7	12,5	15,3	14,1

AF — migotanie przedsionków; b.i.d. — dwa razy dziennie; CHAD₂ — niewydolność serca, nadciśnienie, wiek \geq 75 lat, cukrzyca, udar/TIA (liczone podwójnie); CI — przedział ufności; CrCl — klirens kreatyniny; HR — współczynnik ryzyka; ITT — *intention-to-treat* (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem); o.d. — raz dziennie; RR — ryzyko względne; SD — odchylenie standardowe

raz w roku u pacjentów z prawidłową ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$) oraz nieznacznie obniżoną ($\text{CrCl} 50\text{--}79 \text{ ml/min}$) czynnością nerek oraz najpewniej 2–3 razy w roku u chorych z umiarkowaną niewydolnością (czyli z $\text{CrCl} 30\text{--}49 \text{ ml/min}$). Dabigatran może wywołać niestrawność, którą można załagodzić poprzez przyjmowanie leku podczas posiłku lub podanie inhibitora pompy protonowej.

Podczas podawania NOAC nie ma potrzeby dostosowywania dawki leku na podstawie specyficznego testu krzepnięcia (w przeciwieństwie do oceny INR podczas leczenia antagonistami witaminy K). Istnieją niespecyficzne testy krzepnięcia, które można zastosować w celu sprawdzenia obecności efektu przeciwzakrzepowego (ale nie natężenia antykoagulacji *per se*) [28, 83]. Nie powinno się ich jednak wykorzystywać w celu dostosowania dawki leku. Użytecznymi testami w przypadku dabigatranu są ekarynowy czas krzepnięcia i trombinowy czas krzepnięcia — odzwierciedlają one bezpośrednio inhibicję trombinę [84]. Można również, zwłaszcza w sytuacjach nagłych, zastosować czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), jednak korelacja nie jest liniowa, szczególnie przy wyższych stężeniach leku [84, 85]. Riwaroksaban wydłuża czas protrombinowy (PT) i może być użyty w celu przybliżonego oszacowania efektu antykoagulacyjnego [86]. Test anty-Xa jest lepszym miernikiem działania przeciwzakrzepowego doustnych inhibitorów czynnika Xa [86, 87].

Nowe leki przeciwzakrzepowe nie posiadają specyficznego antidotum i zabezpieczenie powikłań krwotocznych opiera się głównie na leczeniu zachowawczym, przy czym należy brać pod uwagę fakt, że leki te mają stosunkowo krótki okres półtrwania (5–17 godzin) [85, 88]. W jednym małym badaniu wskazywano na normalizację testów krzepnięcia po zastosowaniu koncentratu nieaktywowanego kompleksu protrombin (Cofact® Sanquin ok Blood Supply, Amsterdam, Holandia) u zdrowych młodych ochotników przyjmujących riwaroksaban, ale efektu tego nie obserwowano u osób otrzymujących dabigatran [89]. W innym badaniu wykazano, że mała dawka FEIBA® (Baxter, Wiedeń, Austria) niwelowała aktywność antykoagulacyjną riwaroksabanu i dabigatranu [90]. Jednakże, jak wykazano w badaniach na modelach zwierzęcych, brak normalizacji parametrów krzepnięcia niekoniecznie oznacza brak skuteczności w hamowaniu krwawień [84].

Postępowanie okołoperacyjne stanowi kolejny istotny aspekt związany z leczeniem przeciwzakrzepowym [88, 91]. Biorąc pod uwagę szybki początek i koniec działania eteksylatu dabigatranu, w większości przypadków nie ma potrzeby stosowania heparyny drobnocząteczkowej (LMWH), chociaż zależy to w głównej mierze od stosunku ryzyka udaru/zatoru do powikłań krwotocznych (w tym względnie skala HAS-BLED okazała się przydatna) [92]. Po operacji leczenie za pomocą NOAC można zacząć od momentu osiągnięcia skutecznej hemostazy. Działanie NOAC rozpocznie się po paru godzinach od podania pierwszej dawki leku.

Dostępne dane wskazują, że elektywna kardiowersja może być wykonana podczas przyjmowania dabigatranu [93], przy czym niezbędny jest 3-tygodniowy okres terapeutycznej antykoagulacji przed kardiowersją, a po zabiegu kontynuacja leczenia przeciwzakrzepowego przez minimum 4 tygodnie. Częstość zdarzeń niepożądanych była porównywalna do ich częstości po kardiowersji z przygotowaniem konwencjonalnym lub uzależnionej od wyniku echokardiografii przezprzelkowej. Należy jednak podkreślić, że w przypadku dabigatranu niezbędne jest systematyczne przyjmowanie leku w okresie przed i po kardiowersji, ponieważ w przeciwieństwie do kontroli INR podczas terapii antagonistami witaminy K w przypadku dabigatranu nie ma możliwości sprawdzenia skuteczności leczenia przeciwzakrzepowego. U chorych z czynnikami ryzyka udaru lub z wysokim prawdopodobieństwem nawrotu AF doustne leczenie przeciwzakrzepowe powinno być kontynuowane długoterminowo za pomocą antagonisty witaminy K lub jednego z NOAC. Dotychczas brak opublikowanych danych na temat przeprowadzania kardiowersji w czasie przyjmowania riwaroksabanu lub apiksabanu.

Obecnie nie ma wiarygodnych danych dotyczących oceny ryzyka i korzyści ze stosowania nieprzerwanej terapii NOAC u chorych poddawanych ablacji przeznaczeniowej. Teoretycznie, ze względu na brak antidotum, ablacja u pacjenta kontynuującego nieprzerwanie terapię NOAC może być groźna w przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych. Dane dotyczące niewielkiej liczby chorych wskazują, że odpowiednie leczenie dabigatranem po ablacji wiąże się z niskim ryzykiem zatoru lub powikłań krwotocznych [94], ale krótkotrwałe odstawienie dabigatranu może prowadzić do wzrostu częstości zatorów i krwawień [95].

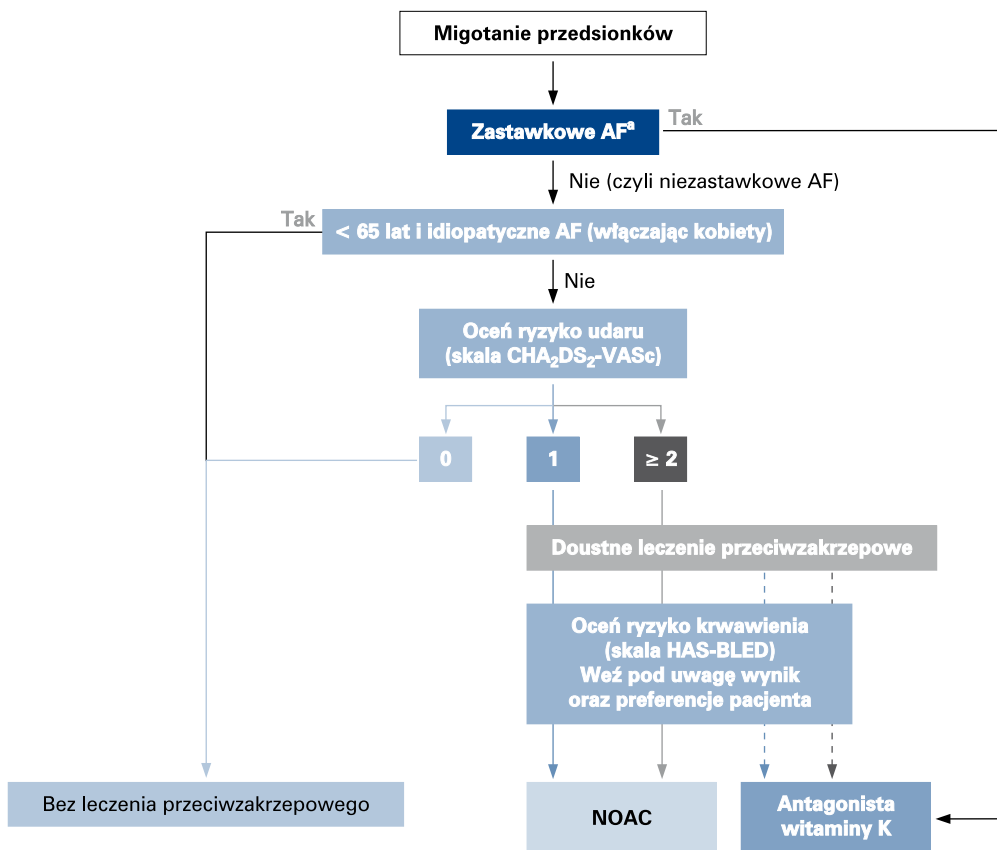
U chorych przyjmujących NOAC może wystąpić OZW i/lub pacjenci ci mogą być poddawani przeskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*). Jednocześnie stosowanie leków przeciwplatekcyjnych i NOAC istotnie zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych [96], podobnie jak łączne przyjmowanie OAC z lekami przeciwplatekcyjnymi. U chorych z AF i czynnikami ryzyka udaru, niezależnie od punktacji w skali HAS-BLED, OAC wciąż przynosi korzyści (zmniejszenie liczby zgonów i dużych zdarzeń sercowych) pomimo zwiększenia częstości krwawień [97]. Wobec braku silnych dowodów u chorych z AF oraz OZW lub poddawanych PCI/stentowaniu należy kierować się zaleceniami opartymi na zdaniu ekspertów, które można znaleźć w Wytycznych ESC z 2010 roku lub w aktualnych dokumentach przedstawiających uzgodnione stanowiska europejskich i północno-amerykańskich towarzystw naukowych [98–100]. Konieczny jest zatem okres potrójnej terapii (OAC z kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem), następnie łączne stosowanie OAC i pojedynczego leku przeciwplatekowego, a po roku — u pacjentów w stanie stabilnym — kontynuacja terapii OAC (tu można podawać antagonistów witaminy K z oceną INR lub najpewniej NOAC). Warto podkreślić, że jedynie

w badaniu RE-LY stosowanie kłopidogrelu nie było przeciwskazane. Z tego powodu dane dotyczące terapii potrójnej z zastosowaniem NOAC (podawane w celu prewencji udaru u chorych z AF) są ograniczone.

U chorego przyjmującego dabigatran może wystąpić OZW, a biorąc pod uwagę nieistotnie większy odsetek MI u osób leczonych dabigatranem w porównaniu z warfaryną [71, 72], zaniepokojony klinicysta może rozważyć podanie antagonisty witaminy K lub leku alternatywnego do NOAC (np. rivaroksabanu lub apiksabanu). Jest mało dowodów popierających takie postępowanie, ponieważ relatywny wpływ dabigatranu wobec warfaryny na częstość ostrych zdarzeń sercowych był porównywalny u chorych z lub bez wyjściowego wywiadu zawału serca bądź choroby wieńcowej. Chociaż podawanie małej dawki rivaroksabanu 2 razy dziennie (2,5 mg lub 5 mg *b.i.d.*) było korzystne w OZW [101], nie ma danych dotyczących częstości OZW u pacjentów leczonych

z powodu AF rivaroksabanem w dawce 20 mg/d. Podawanie apiksabanu w dawce 5 mg *b.i.d.* (zalecanej do prewencji udaru) łącznie z kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem z powodu OZW nie prowadziło do zmniejszenia zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale wiązało się ze zwiększeniem częstości dużych powikłań krwotocznych [102]. Chorzy z AF i stabilną chorobą naczyni (czyli bez ostrych zdarzeń lub rewaskularyzacji w ciągu ostatnich 12 miesięcy, niezależnie, czy dotyczyły naczyń wieńcowych czy obwodowych) mogą stosować jedynie OAC (bądź antagonistę witaminy K z oceną INR, bądź najpewniej NOAC). U takich pacjentów w stabilnym stanie nie ma potrzeby stosowania dodatkowo kwasu acetylosalicylowego, który może zwiększyć ryzyko powikłań krwotocznych (również krwawienia śródczaszkowego).

U chorych przyjmujących NOAC może również wystąpić udar niedokrwieny. Jeśli poziom aPTT jest wydłużony u pacjenta przyjmującego dabigatran (lub czas PT przy stosowaniu



U chorych, którzy odmawiają jakiegokolwiek terapii OAC lub jej nie tolerują z przyczyn innych niż krwawienie, należy rozważyć terapię przeciwplatekowaną kwasem acetylosalicylowym z kłopidogrelem lub mniej skuteczną monoterapię kwasem acetylosalicylowym. Jeśli istnieją przeciwwskazania do terapii OAC lub przeciwplatekowej, można rozważyć zamknięcie lub wycięcie uszka lewego przedsionka

Kolory: CHA₂DS₂-VASc; jasny niebieski = 0, niebieski = 1, szary ≥ 2

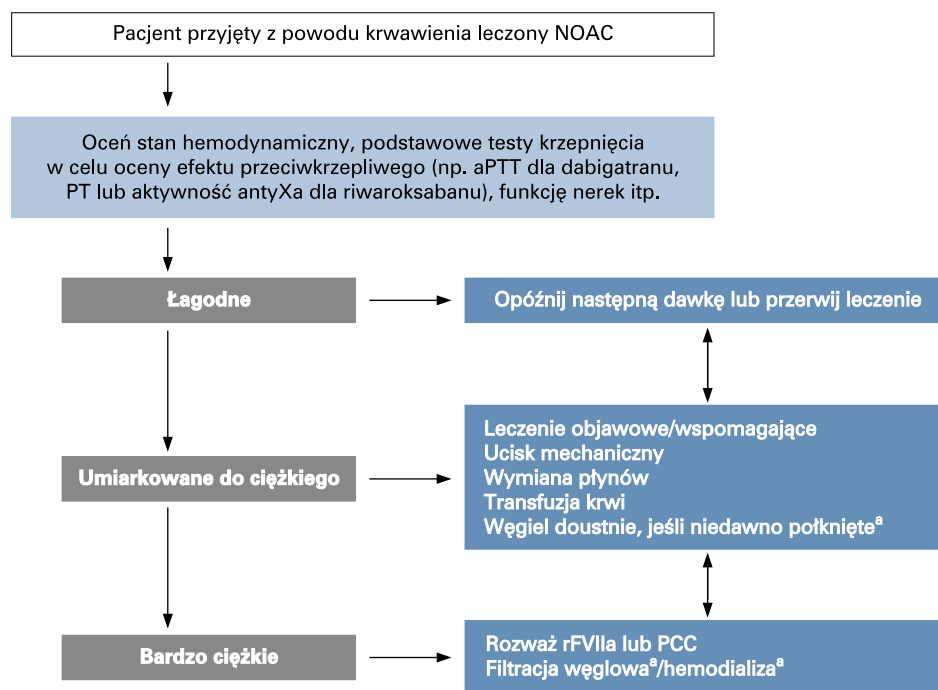
Linie: ciągła = najlepszy wybór; kreskowana = wybór alternatywny

^aObejmuje reumatyczną chorobę zastawkową i sztuczne zastawki

AF — migotanie przedsionków; CHA₂DS₂-VASc = patrz tekst; HAS-BLED — patrz tekst; NOAC — nowy doustny lek przeciwzakrzepowy;

OAC — doustny lek przeciwzakrzepowy

Rycina 1. Wybór leku przeciwzakrzepowego



^aZ dabigatranem

aPTT — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; NOAC — nowe leki przeciwzakrzepowe; PCC — koncentrat czynników zespołu protrombiny; PT — czas protrombinowy; rFVIIa — rekombinowany aktywny czynnik VII

Rycina 2. Postępowanie w przypadku krwawienia u pacjentów przyjmujących nowe leki przeciwzakrzepowe

riwaroksabanu), należy założyć, że pacjent jest skutecznie leczony przeciwzakrzepowo i nie powinno się go poddawać terapii trombolitycznej [103]. Jeśli ostry udar niedokrwienny wystąpi u chorego przyjmującego riwaroksaban lub apiksaban (żaden z nich nie obniżał częstości udarów niedokrwiennych w porównaniu z warfaryną w odpowiednich badaniach), klinicysta może rozważyć zmianę na dabigatran w dawce 150 mg *b.i.d.*, ponieważ ten lek w takiej dawce powodował istotne zmniejszenie udarów zarówno niedokrwiennych, jak i krwotocznych. Na rycinach 1 i 2 przedstawiono algorytmy ilustrujące wybór terapii przeciwzakrzepowej oraz postępowanie w przypadku powikłań krwotocznych u chorych leczonych NOAC z powodu AF. Chociaż NOAC mogą być preferowane ze względu na wyniki badań klinicznych, lekarze powinni pamiętać, że doświadczenie z podawaniem tych leków w warunkach klinicznych jest wciąż ograniczone i zaleca się ostrożność, czujność oraz śledzenie dalszych informacji dotyczących ich skuteczności w codziennej praktyce.

PODSUMOWANIE

- Kwas acetylosalicylowy ma niewielką skuteczność w zapobieganiu udarom, a jego stosowanie może być szkodliwe, ponieważ ryzyko dużego powikłania krwotocznego (oraz krwawienia śródczaszkowego) po przyjmowaniu tego leku i po OAC jest porównywalne, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.
- Stosowanie terapii przeciwplatek (tj. kombinacji kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu lub mniej skutecznej monoterapii kwasem acetylosalicylowym u chorych, którzy nie tolerują terapii skojarzonej) w celu prewencji udaru powinno być ograniczone do tych nielicznych pacjentów, którzy odmawiają stosowania jakiegokolwiek formy OAC.
- Skala CHA₂DS₂-VASc jest lepsza przy identyfikacji chorych z AF „naprawdę niskiego ryzyka” i jest równie skuteczna (a najpewniej lepsza) niż skala CHADS₂ w wyodrębnianiu chorych, u których wystąpi udar lub incydent zakrzepowo-zatorowy.
- Skala HAS-BLED umożliwia klinicyście dokonanie świadomej oceny ryzyka powikłań krwotocznych oraz, co ważne, kieruje ich uwagę ku potencjalnie odwracalnym czynnikom ryzyka. Na pacjentów z punkcją w skali HAS-BLED ≥ 3 należy zwrócić szczególną uwagę, okresowo kontrolować oraz podejmować czynności zmierzające do korekcji potencjalnie odwracalnych czynników ryzyka. Wysoki wynik w skali HAS-BLED sam w sobie nie powinien dyskwalifikować chorych z terapii OAC.
- Nowe antykoagulanty posiadają większą skuteczność, bezpieczeństwo oraz są dogodniejsze w stosowaniu w porównaniu z OAC za pomocą antagonistów witaminy K. Reasumując, u większości pacjentów z AF, u których zalecana jest terapia OAC, należy rozważyć podanie jednego z leków NOAC — bezpośredniego inhibitora trombiny

Zalecenia dotyczące zapobiegania incyidentom zakrzepowo-zatorowym w AF o podłożu innym niż wada zastawkowa

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Zalecenia dotyczące zapobiegania incyidentom zakrzepowo-zatorowym w AF o podłożu innym niż wada zastawkowa — informacje ogólne			
W celu zapobiegania incyidentom zakrzepowo-zatorowym zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe u wszystkich pacjentów z AF, poza chorymi (zarówno mężczyznami, jak i kobietami) o niskim ryzyku (izolowane AF i wiek < 65 lat) lub pacjentami z obecnością przeciwwskazań	I	A	[21, 63, 104–106]
Zaleca się, aby dokonywać wyboru leczenia przeciwzakrzepowego, uwzględniając bezwzględne ryzyko udaru mózgu/incydentu zakrzepowo-zatorowego i krwawienia oraz względny stosunek korzyści do ryzyka u danego pacjenta	I	A	[21, 63, 105]
W celu oceny ryzyka udaru mózgu u pacjentów z AF o podłożu innym niż wada zastawkowa zaleca się korzystanie ze skali CHA ₂ DS ₂ -VASC	I	A	[25, 36, 39]
U pacjentów z punktacją w skali CHA ₂ DS ₂ -VASC równą 0 (np. wiek < 65 lat i izolowane AF) o niskim ryzyku, bez czynników ryzyka nie zaleca się jakiegokolwiek terapii przeciwzakrzepowej	I	B	[21, 36, 82]
U pacjentów z wynikiem w skali CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 2, przy braku przeciwwskazań, zaleca się doustne leczenie przeciwzakrzepowe za pomocą: <ul style="list-style-type: none"> • antagonisty witaminy K, uzależniając dawkę od poziomu INR, który powinien wynosić 2,0–3,0 lub • bezpośredniego inhibitora trombiny (dabigatranu) lub • doustnego inhibitora czynnika Xa (np. riwaroksabanu, apiksabanu)^c 	I	A	[3, 4, 70, 82]
U pacjentów z punktacją w skali CHA ₂ DS ₂ -VASC równą 1, w zależności od ryzyka krwawienia i preferencji chorego, należy rozważyć doustne leczenie przeciwzakrzepowe za pomocą: <ul style="list-style-type: none"> • antagonisty witaminy K, uzależniając dawkę od poziomu INR, który powinien wynosić 2,0–3,0 lub • bezpośredniego inhibitora trombiny (dabigatranu) lub • doustnego inhibitora czynnika Xa (np. riwaroksabanu, apiksabanu)^c 	Ila	A	[33, 44]
Kobiety < 65. roku życia z izolowanym AF stanowią grupę niskiego ryzyka i nie powinny być leczone przeciwzakrzepowo (choć punktacja w skali CHA ₂ DS ₂ -VASC wynosi u nich 1 z racji płci)	Ila	B	[33, 44]
U pacjentów, którzy nie wyrażają zgody na jakiegokolwiek leczenie OAC (antagonistami witaminy K lub NOAC), należy rozważyć leczenie przeciwplatekcyjne za pomocą skojarzonej terapii kwasem acetylosalicylowym w dawce 75–100 mg/d. i kłopidogrelem w dawce 75 mg/d. (przy małym ryzyku powikłań krwotocznych) lub mniej skutecznej monoterapii kwasem acetylosalicylowym w dawce 75–325 mg/d.	Ila	B	[21, 26, 51, 109]
Zalecenia dotyczące zapobiegania incyidentom zakrzepowo-zatorowym w AF o podłożu innym niż wada zastawkowa — nowe leki przeciwzakrzepowe			
U pacjentów z AF, u których zaleca się terapię OAC, a jednocześnie nie ma możliwości leczenia antagonistami witaminy K z wartością INR w zakresie 2,0–3,0 z powodu trudności z utrzymaniem terapeutycznego poziomu wskaźnika, z działaniami niepożądanymi leczenia antagonistami witaminy K lub brakiem możliwości monitorowania wskaźnika, zaleca się zastosowanie jednego z NOAC: <ul style="list-style-type: none"> • bezpośredniego inhibitora trombiny (dabigatranu) lub • doustnego inhibitora czynnika Xa (np. riwaroksabanu, apiksabanu)^c 	I	B	[2, 28, 65, 107]
U większości pacjentów z AF o podłożu innym niż wada zastawkowa, u których zalecana jest terapia przeciwzakrzepowa, zamiast antagonisty witaminy K z utrzymaniem wskaźnika INR 2,0–3,0 należy (po uwzględnieniu względnego stosunku korzyści do ryzyka) rozważyć zastosowanie jednego z NOAC: <ul style="list-style-type: none"> • bezpośredniego inhibitora trombiny (dabigatranu) lub • doustnego inhibitora czynnika Xa (np. riwaroksabanu, apiksabanu)^c 	Ila	A	[3, 4, 70, 82]



Zalecenia dotyczące zapobiegania incydom zakrzepowo-zatorowym w AF o podłożu innym niż wada zastawkowa (cd.)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo	
W przypadku leczenia dabigatranem u większości pacjentów zaleca się dawkę 150 mg <i>b.i.d.</i> , natomiast dawka 110 mg <i>b.i.d.</i> jest rekomendowana w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> osób starszych ≥ 80. roku życia jednoczesnego stosowania leków wchodzących w interakcję z dabigatranem (np. werapamilu) wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych (punkcji w skali HAS-BLED ≥ 3) niewydolności nerek umiarkowanego stopnia (CrCl 30–49 ml/min) 	IIa	B	[85, 96]	
W przypadku leczenia riwaroksabanem u większości pacjentów zaleca się dawkę 20 mg/d., natomiast dawka 15 mg/d. jest rekomendowana w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych (punkcja w skali HAS-BLED ≥ 3) niewydolności nerek umiarkowanego stopnia (CrCl 30–49 ml/min) 	IIa	C	[3, 108]	
W przypadku terapii NOAC należy ocenić wyjściową funkcję nerek (pomiar CrCl), a następnie powtórzyć badanie raz w roku, jednak u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek zaleca się pomiar CrCl 2–3 razy w roku	IIa	B	[85]	
Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (dabigatran, riwaroksaban, apiksaban) nie są zalecane u chorych z istotną niewydolnością nerek (CrCl < 30 ml/min)	III	A	[3, 24, 70]	
Zalecenia dotyczące zapobiegania incydom zakrzepowo-zatorowym w AF o podłożu innym niż wada zastawkowa — powikłania krwotoczne				
Zaleca się ocenę ryzyka powikłań krwotocznych w przypadku podejmowania leczenia przeciwzakrzepowego (niezależnie: antagoniści witaminy K, NOAC, kwas acetylosalicylowy/klopidogrel czy kwas acetylosalicylowy)	I	A	[25, 54, 59, 60]	
W celu obliczenia ryzyka powikłań krwotocznych należy stosować skalę HAS-BLED, w której punkcja ≥ 3 oznacza „wysokie ryzyko” wymagające zwiększonej uwagi i systematycznej kontroli wskazań do antykoagulacji po rozpoczęciu leczenia przeciwzakrzepowego OAC lub terapii przeciwplatekcyjnej (poziom wiarygodności danych = A) Należy brać pod uwagę odwracalne czynniki ryzyka [np. niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilny poziom INR podczas terapii antagonistami witaminy K, równocześnie stosowane leki (kwas acetylosalicylowy, NSAID itp.), alkohol itp.] (poziom wiarygodności danych = B) Skalę HAS-BLED należy stosować w celu identyfikacji czynników ryzyka krwawienia możliwych do skorygowania, ale skala ta nie powinna być używana w celu wykluczenia chorych z terapii przeciwzakrzepowej (poziom wiarygodności danych = B)	IIa	A	B	[25, 54, 60]
Ryzyko dużego krwawienia związane z leczeniem przeciwplatekcyjnym (terapia skojarzona kwasem acetylosalicylowym z klopidogrelem oraz monoterapia kwasem acetylosalicylowym, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku) jest porównywalne do ryzyka związanego z OAC	IIa	B	[18, 21, 23, 24, 26, 35]	
Zalecenia dotyczące zapobiegania incydom zakrzepowo-zatorowym w AF o podłożu innym niż wada zastawkowa — związane z kardiowersją				
W przypadku czasu trwania AF ≥ 48 h lub o nieznanym czasie trwania zaleca się leczenie doustnym antykoagulantem (INR 2,0–3,0 lub dabigatranem) przez co najmniej 3 tygodnie przed kardiowersją oraz przez co najmniej 4 tygodnie po kardiowersji, niezależnie od metody przywrócenia rytmu zatokowego (kardiowersja elektryczna lub farmakologiczna lekiem podanym p.o. lub i.v.)	I	B	[93]	
U pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu lub nawrotu AF leczenie przeciwzakrzepowe (za pomocą antagonisty witaminy K z utrzymanym INR 2,0–3,0 lub NOAC) należy kontynuować do końca życia, niezależnie od trwałego przywrócenia rytmu zatokowego po kardiowersji	I	B	[110]	

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cApiksaban (oczekiwane jest zezwolenie EMA i FDA: informacje dotyczące przepisywania leku)

AF — migotanie przedsionków; *b.i.d.* — dwa razy dziennie; CHA2DS2-VASc — niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 pkt), cukrzyca, udar mózgu (2 pkt), choroba naczyniowa, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską); CrCl — klirens kreatyniny; HAS-BLED — nadciśnienie, nieprawidłowa funkcja nerek/wątroby, udar mózgu, krwawienie w wywiadzie lub tendencja do krwawień, niestabilna wartość INR, podeszły wiek, leki/alkohol; INR — międzynarodowy wskaźnik znormalizowany; OAC — doustny antykoagulant; NOAC — nowy doustny antykoagulant; NSAID — niesteroidowe leki przeciwzapalne

(dabigatranu) lub doustnego antagonisty czynnika Xa (np. riwaroksabanu lub apiksabanu), zamiast terapii OAC regulowanej wysokością wskaźnika INR (zalecany poziom 2,0–3,0).

- Brak wystarczających danych wskazujących na przewagę jednego z NOAC, dlatego przy wyborze terapii należy brać pod uwagę dane kliniczne pacjenta, przestrzeganie przez chorego zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania leku, na przykład dawkowania (*compliance*), tolerancję i koszt leku.

5. Zamknięcie uszka lewego przedsionka

5.1. PODSTAWY TEORETYCZNE I TECHNIKA ZAMKNIĘCIA USZKA LEWEGO PRZEDSIONKA

Uważa się, że uszko lewego przedsionka (LAA) jest najważniejszym (choć nie jedynym) miejscem tworzenia się skrzeplin, które mogą wywołać udar niedokrwienny mózgu u chorych z AF. Za pomocą echokardiografii przezprzelykowej można wykryć większość skrzeplin w LAA. Wyniki badań wskazują na małą częstość udarów u chorych po chirurgicznym zamknięciu LAA (choć u tych pacjentów wykonano również różne zabiegi chirurgiczne w celu konwersji do rytmu zatokowego) [111, 112]. Chirurgiczne wycięcie lub zaszywanie LAA jest powszechnie stosowanym zabiegiem wykonywanym jednocześnie z operacją na otwartym sercu. W ostatnim okresie rozwinęło się kilka minimalnie inwazyjnych technik prowadzących do zamknięcia ujścia LAA (od strony nasierdzia lub poprzez punkcję transseptalną) i zmniejszenia ryzyka udaru [113–115]. Te urządzenia/zabiegi najpewniej będą stanowiły alternatywę do OAC u chorych z AF szczególnie zagrożonych wystąpieniem udaru, a jednocześnie mających przeciwwskazania do przewlekłej terapii OAC, jeśli skuteczność i bezpieczeństwo zamknięcia LAA (w celu zastąpienia terapii OAC) zostaną jednoznacznie udowodnione.

5.2. WYNIKI ZAMKNIĘCIA USZKA LEWEGO PRZEDSIONKA

Chociaż chirurgiczny zabieg zamknięcia lub wycięcia LAA wykonuje się od lat, nie ma jednoznacznych dowodów wskazujących, że zabieg ten zmniejsza częstość udarów u chorych z AF, ponieważ brak dużych, kontrolowanych badań klinicznych z systematyczną obserwacją długoterminową [113]. Ponadto istnieją dane wskazujące, że nie wszystkie udary u chorych z AF są spowodowane zatorami kardiogennymi lub samym AF, a LAA nie jest jedynym potencjalnym źródłem powstawania skrzeplin. Z tego powodu nawet po usunięciu lub zamknięciu LAA leczenie przeciwzakrzepowe wciąż może być konieczne [116].

Wyniki dotyczące chirurgicznego usunięcia lub zamknięcia LAA uzyskane z retrospektywnych i obserwacyjnych

badń prowadzonych w różnych populacjach chorych są niejednoznaczne [117]. Nie ma ponadto jednoznacznych danych wskazujących na najlepszą technikę chirurgicznego zamknięcia LAA. Po chirurgicznym wycięciu LAA istnieje ryzyko dużego krwawienia oraz niecałkowitego zamknięcia LAA wiążącego się z pozostającym ryzykiem udaru mózgu [117].

Nierandomizowane badania obserwacyjne, z włączeniem stosunkowo nielicznej grupy chorych, wskazały na możliwość przeszukowego zamknięcia LAA. Obecnie w Europie do użytku klinicznego dostępne są dwa samorozprężające się urządzenia: WATCHMAN (Boston Scientific, Natick, MA, USA) oraz Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical, St Paul, MN, USA), oba umieszczane w LAA poprzez punkcję transseptalną — ocena tych urządzeń w badaniach kontrolowanych wciąż trwa.

Do badania PROTECT AF (*WATCHMAN LAA system for embolic PROTECTion in patients with Atrial Fibrillation*) przydzielono losowo 707 chorych do przeszukowego zamknięcia LAA z zastosowaniem urządzenia WATCHMAN lub do OAC (INR w granicach 2,0–3,0; grupa kontrolna, n = 244) [115]. Osoby przydzielone losowo do grupy zamknięcia LAA leczono OAC przez 45 dni po zabiegu, następnie otrzymywali oni podwójną terapię przeciwplatekową przez 6 miesięcy, a potem przewlekle sam kwas acetylosalicylowy. Częstość zdarzeń zaliczanych do pierwotnego punktu końcowego badania (udary mózgu, zgonu sercowo-naczyniowe i zatory obwodowe) w grupie zamknięcia LAA nie była większa (kryterium *non-inferiority*) niż w grupie leczonej OAC. W grupie leczonej interwencyjnie zaobserwowano dużą liczbę zdarzeń niepożądanych, głównie komplikacji okołozabiegowych. Wiele z tych zdarzeń wystąpiło na początku badania, co wskazuje na obecność tzw. „krzywej uczenia operatora”. W rejestrze CAP (*The Continued Access to PROTECT AF*) prowadzi się obserwację pacjentów po zakończeniu badania i wskazuje ona na „efekt krzywej uczenia” z mniejszą częstością zdarzeń niepożądanych po zakończeniu badania [118]. Obecnie trwa rekrutacja do drugiego badania randomizowanego PREVAIL (*Prospective Randomized EVALuation of the Watchman LAA closure device In patients with atrial fibrillation vs. Long-term warfarin therapy*). Do badania oceniającego bezpieczeństwo oraz możliwość wykonania zabiegu (*feasibility*) zamknięcia LAA za pomocą urządzenia Amplatzer Cardiac Plug włączono 137 spośród 143 chorych, a samą procedurę wykonano skutecznie u 132 pacjentów (96%) [114]. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 10 (7,0%) chorych. Obecnie trwa prospektywne badanie randomizowane z zastosowaniem urządzenia (*Amplatzer Cardiac Plug Trial*).

Chociaż koncepcja zamknięcia LAA wydaje się uzasadniona, obecnie brak wystarczających dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo zabiegu, aby zalecać tę metodę u wszystkich chorych oprócz tych, u których przeciwwskazana jest długoterminowa terapia OAC. Jednak z powodu braku kontrolowanych badań klinicznych to zalecenie opiera się

Zalecenia dotyczące zamknięcia/okluzji/wycięcia LAA

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
U pacjentów wysokiego ryzyka udaru i z przeciwwskazaniami do przewlekłej doustnej terapii przeciwzakrzepowej można rozważyć wykonanie zabiegu przezskórnego zamknięcia LAA	IIb	B	[115, 118]
Można rozważyć chirurgiczne wycięcie LAA u pacjentów poddawanych operacji na otwartym sercu	IIb	C	

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

LAA — uszko lewego przedsionka

jedynie na zdaniu ekspertów. W celu właściwej oceny tych technik konieczne są badania randomizowane o wystarczającej mocy statystycznej u chorych wysokiego ryzyka udaru z obserwacją długoterminową, porównujące zamknięcie LAA za pomocą zabiegu/przezskórnie/chirurgicznie z terapią OAC z włączeniem leków NOAC. Konieczność przewlekłego stosowania kwasu acetylosalicylowego po umieszczeniu urządzenia zamykającego LAA oraz istotne ryzyko powikłań krwotocznych podczas jego przyjmowania [2] może przeważać przeciwko zabiegom zamknięcia LAA. Obecnie takich zabiegów nie zaleca się jako alternatywy do terapii OAC w celu zmniejszenia ryzyka udaru.

PODSUMOWANIE

- Zabieg interwencyjnego przezskórnego zamknięcia LAA ma znaczenie u chorych z ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, których nie można leczyć przewlekłe za pomocą jakiegokolwiek terapii OAC.

6. Kardiowersja farmakologiczna

Od czasu opublikowania wytycznych ESC w 2010 roku nowy dożylny lek antyarytmiczny — wernakalant — został zatwierdzony do użytku w celu kardiowersji lekowej AF o czasie trwania ≤ 7 dni lub ≤ 3 dni po operacji kardiochi-

rurgicznej. Uaktualnienie obejmuje jedynie zalecenia, które zostały zmodyfikowane od 2010 roku.

Wernakalant działa głównie w przedsionkach poprzez blokowanie kilku kanałów jonowych, prowadząc do wydłużenia refrakcji przedsionków oraz zwolnienia, zależnego od częstotliwości, przewodzenia w przedsionkach, jednak posiada ograniczony wpływ na prądy związane z repolaryzacją komórek. Lek ten charakteryzuje się szybkim początkiem działania, a średni czas połowicznego wydalania wynosi 3–5 godzin.

6.1. BADANIA KLINICZNE Z ZASTOSOWANIEM WERNAKALANTU

Skuteczność wernakalantu oceniano w jednym badaniu, którego celem było określenie optymalnej dawki leku, w trzech średniej wielkości randomizowanych badaniach klinicznych III fazy kontrolowanych placebo, w jednym randomizowanym badaniu klinicznym porównującym jego działanie z amiodaronem oraz w badaniu otwartym IV fazy (tab. 5) [119–124]. W badaniach III i IV fazy wernakalant podawano we wlewie 10-minutowym w dawce 3 mg/kg, jeśli AF utrzymywało się po 15 minutach podawano drugi wlew w dawce 2 mg/kg. Większość chorych włączonych do badania z wernakalantem stanowili mężczyźni (68%), średnia wieku wynosiła 63 lata, a mniej więcej połową pacjentów miała powyżej 65 lat.

Zalecenia dotyczące kardiowersji farmakologicznej w przypadku AF o niedawnym początku

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
W przypadku AF o niedawnym początku, kiedy jest preferowana kardiowersja farmakologiczna i nie występuje strukturalna choroba serca, w celu kardiowersji zaleca się <i>i.v.</i> flekainid, propafenon, ibutilid lub wernakalant	I	A	[120, 121, 123, 124, 126, 127, 131–134]
U pacjentów z AF o czasie trwania ≤ 7 dni i ze strukturalną chorobą serca umiarkowanego stopnia, ale bez hipotonii, niewydolności serca III lub IV klasy według NYHA, OZW w ciągu ostatnich 30 dni lub istotnej stenozы zastawki aortalnej można rozważyć wernakalant <i>i.v.</i> Należy zachować ostrożność przy podawaniu tego leku u pacjentów z niewydolnością serca w I–II klasie według NYHA	IIb	B	[120, 121, 124, 128]
Można rozważyć podanie wernakalantu <i>i.v.</i> w celu kardiowersji AF o czasie trwania ≤ 3 dni po operacji kardiochirurgicznej	IIb	B	[122]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

OZW — ostry zespół wieńcowy; AF — migotanie przedsionków; NYHA — *New York Heart Association*

Tabela 5. Podsumowanie badań klinicznych z zastosowaniem wernakalantu w migotaniu/trzepotaniu przedsionków

Badanie	Projekt	Liczba pacjentów	Choroba serca	Czas trwania AF	Czas do kardiowersji (mediana) (min)	Konwersja do rytmu zatokowego vs placebo lub grupa kontrolna (pierwotny punkt końcowy ^a)	Inne wyniki związane ze skutecznością
CRAFT [119]	Podwójnie zaślepienie, oceniające skuteczność różnych dawek, kontrolowane placebo, II fazy	56 wernakalant 2 + 3 mg/kg: n = 18 wernakalant 0,5 + 1 mg/kg: n = 18 placebo: n = 20	Nadciśnienie 57%; cukrzyca 23%	AF 3–72 h (średnia, 11,5–19,5 h)	14	61% (wernakalant 2 + 3 mg) vs 5%, p < 0,001	Odsetek konwersji dla wernakalantu 0,5 + 1 mg/kg: 11%
ACT I [120]	Podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, III fazy	336 wernakalant: n = 221 placebo: n = 115	Nadciśnienie 42,5%; choroba niedokrwienna serca 20,2%; zawał serca 9,8%; niewydolność serca 14,9%; cukrzyca 8%	AF 3 h–45 dni (mediana 41,8–59,1 h) AF 3 h–7 dni (mediana 28,2–28,4 h): n = 220 AF 8–45 dni (mediana 19,4–25,5 dni): n = 116	11	51,7% vs 4%, p < 0,001	76-procentowa konwersja po pojedynczej dawce Konwersja u pacjentów z AF ≤ 48 h: 62,1% vs 4,9%, p < 0,001; z AF > 7 dni: 7,9% vs 0%, p = 0,09
ACT II [122]	Podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, III fazy	160 wernakalant: n = 106 placebo: n = 54	CABG 67%; operacja zastawkowa 23,6%; połączona 9,3% Nadciśnienie 69,5%; choroba niedokrwienna serca 80%; niewydolność serca 31,6%	AF 3–72 h między 24. h a 7. dniem po operacji kardiochirurgicznej Trzepotanie przedsionków: n = 10	12	47% vs 14%, p < 0,001	75-procentowa konwersja po pojedynczej dawce Konwersja u chorych z trzepotaniem: 0/6 vs 1/4
ACT III [121]	Podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, III fazy	265 wernakalant: n = 134 placebo: n = 131	Nadciśnienie 43,9%; choroba niedokrwienna serca 11,8%; zawał serca 6,5%; niewydolność serca 19,8%; cukrzyca 8,4%	AF 3 h–45 dni AF 3 h–7 dni: n = 172 AF 8–45 dni: n = 70 Trzepotanie przedsionków: n = 23	8	51,2% vs 3,6%, p < 0,001	81,8-procentowa konwersja po pojedynczej dawce Odsetek konwersji u pacjentów z AF > 7 dni: 9% vs 3%, p = 0,33; z trzepotaniem: 7,1% (1/14) vs 0% (0/9)

Tabela 5. Podsumowanie badań klinicznych z zastosowaniem wernakalantu w migotaniu/trzepotaniu przedsionków (cd.)

Badanie	Projekt	Liczba pacjentów	Choroba serca	Czas trwania AF	Czas do kardiowersji (mediana) (min)	Konwersja do rytmu zatokowego vs placebo lub grupa kontrolna (pierwotny punkt końcowy ^a)	Inne wyniki związane ze skutecznością
ACT IV [123]	Otwarte IV fazy	167	Nadciśnienie 44%; choroba niedokrwienna serca 8%; niewydolność serca 11%	AF 3 h–45 dni (mediana na 38,5 h) AF 3 h–7 dni: n = 170 AF 8–45 dni: n = 69	14	50,9%	Odsetek konwersji u pacjentów z AF ≤ 48 h: 57,9%; z AF > 7 dni: 11,6%
AVRO [124]	Podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie amiodaronem i.v., III fazy	232 wernakalant: n = 116 amiodaron: n = 116	Nadciśnienie 71,6%; choroba niedokrwienna serca 22,4%; zawał serca 8,2%; niewydolność serca 19,8% (NYHA I: 45,7%, NYHA II: 54,3%); choroba zastawkowa 6,9%	AF 3–48 h (mediana 17,7 h)	11	51,7% vs 5,2%, p < 0,0001	Zmniejszenie objawów po 2 h: 53,4% pacjentów w grupie wernakalantu vs 32,8% w grupie amiodaronu, p = 0,0012
Scene 2 [129]	Podwójnie zaślepienie, kontrolowane, II/III fazy	54 wernakalant: n = 39 placebo: n = 15	–	Trzepotanie przedsionków 3 h–45 dni (średnio 98–178 h)	–	3% vs 0%, p = 0,45	–

W badaniu CRAFT mającym na celu ustalenie dawki optymalnej stosowano dwie dawki wernakalantu: bolus 0,5 mg/kg 10 min, następnie bolus 1 mg/kg lub bolus 2 mg/kg 10 min, a następnie bolus 3 mg/kg, jeśli AF utrzymywało się 30 min po pierwszym wlewie. W kolejnych badaniach ACT I–IV, AVRO oraz Scene 2 podawano 10-minutowy wlew w dawce 3 mg/kg, a następnie bolus 2 mg/kg, jeśli AF utrzymywało się 15 min po pierwszym wlewie.

^aPierwotnym punktem końcowym badań ACT I–IV i Scene 2 był odpowiednio odsetek chorych z AF o czasie trwania 3 h do 7 dni lub trzepotania przedsionków, u których konwersja do rytmu zatokowego nastąpiła w ciągu 90 min od podania leku, pierwotnym punktem końcowym badania CRAFT był odsetek pacjentów z AF o czasie trwania 3 h–72 h, u których konwersja do rytmu zatokowego nastąpiła podczas podawania leku lub w ciągu 30 min po ostatnim wlewie; pierwotnym punktem końcowym badania AVRO był odsetek pacjentów z AF o czasie trwania 3 h–48 h, u których konwersja do rytmu zatokowego nastąpiła w ciągu 90 min od rozpoczęcia leczenia.

Nie było doniesień o arytmii typu *torsades de pointes* w ciągu 24 godzin leczenia, odnotowano 3 przypadki arytmii typu *torsades de pointes* po odpowiednio 32 godzinach, 16 i 17 dniach od rozpoczęcia wlewu wernakalantu (niezwiązane z podaniem leku).

Jedno inne badanie (ACT V) zakończono przedwcześnie po jednym zgonie związanym z podaniem wernakalantu. Szczegóły niedostępne.

ACT — *Atrial Arrhythmia Conversion Trial*; AF — migotanie przedsionków; AVRO — *A prospective, randomized, double-blind, Active-controlled, superiority study of Vernakalant vs. amiodarone in Recent Onset atrial fibrillation*; CRAFT — *Controlled Randomized Atrial Fibrillation Trial*; NYHA — *New York Heart Association*

W badaniu ACT (*Atrial arrhythmia Conversion Trial*) wernakalant był istotnie skuteczniejszy niż placebo w konwersji AF o czasie trwania ≤ 7 dni (odpowiednio 51,7% i 51,2% w porównaniu z 4% i 3,6%) [120, 121]. Średni czas do konwersji wyniósł 8–11 minut, a u większości pacjentów (75–82%) powrót do rytmu zatokowego nastąpił po podaniu pierwszej dawki leku [125].

W bezpośrednim porównaniu wernakalant okazał się istotnie skuteczniejszy od podawanego dożylnie amiodaronu w przywracaniu rytmu zatokowego po 90 minutach (51,7% vs 5,2%; $p < 0,0001$) oraz po 4 godzinach wlewu (54,4% vs 22,6%; $p < 0,0001$) [124]. Metaanaliza oceniająca skuteczność wernakalantu wykazała, że prawdopodobieństwo konwersji AF do rytmu zatokowego było 8,4-krotnie wyższe 90 minut po podaniu wernakalantu niż po amiodaronie lub placebo (95% CI 4,4–16,3), bez istotnego wzrostu ryzyka istotnych działań niepożądanych (współczynnik ryzyka 0,91; 95% CI 0,6–1,36) [126]. W innej metaanalizie wernakalant wypadł korzystnie w porównaniu z innymi starszymi lekami antyarytmicznymi w szybkim przywracaniu rytmu zatokowego (w ciągu 2 godzin) [127].

Wernakalant utrzymał swoją skuteczność w podgrupach pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, takimi jak choroba niedokrwienna serca lub nadciśnienie — u 274 osób z chorobą niedokrwienną serca (41% z zawałem serca w wywiadzie) włączonych do wszystkich badań skuteczność wernakalantu po odjęciu efektu placebo wynosiła 45,7%, w porównaniu z 47,3% u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca, bez istotnego zwiększenia częstości działań niepożądanych, tj. spadku ciśnienia, bradykardii lub arytmii komorowych [128]. Jednak zaobserwowano trend w kierunku zmniejszonej korzyści u chorych z niewydolnością serca [125]. U ponad 95% pacjentów, u których nastąpiła konwersja do rytmu zatokowego po dożylnym podaniu wernakalantu, utrzymał się rytm zatokowy po upływie 24 godzin. W zbiorczych badaniach ACT (*Atrial arrhythmia Conversion Trial*) I–III trzeciej fazy 76% chorych otrzymujących wernakalant przyjmowało jednocześnie, w celu kontroli częstotliwości rytmu serca, leki beta-adrenolityczne, antagonistów kanału wapniowego lub digoksynę, a 24% leki antyarytmiczne. Nie obserwowano różnicy w częstości działań niepożądanych.

W badaniu ACT II u chorych z AF po zabiegu kardiologicznym konwersja do rytmu zatokowego wystąpiła u 47% pacjentów otrzymujących wernakalant w porównaniu z 14%, u których konwersja nastąpiła samoistnie lub po podaniu placebo, ze średnim czasem powrotu rytmu zatokowego równym 12 minut [122]. Wernakalant był nieskuteczny w przypadku konwersji AF o czasie trwania dłuższym od 7 dni lub w konwersji typowego trzepotania przedsionków [121, 123, 129]. Konwersję AF do trzepotania przedsionków obserwowano u 8,6–12,7% pacjentów leczonych wernakalantem, u 1/3 spośród nich stwierdzono następnie powrót do rytmu zatokowego [120, 121].

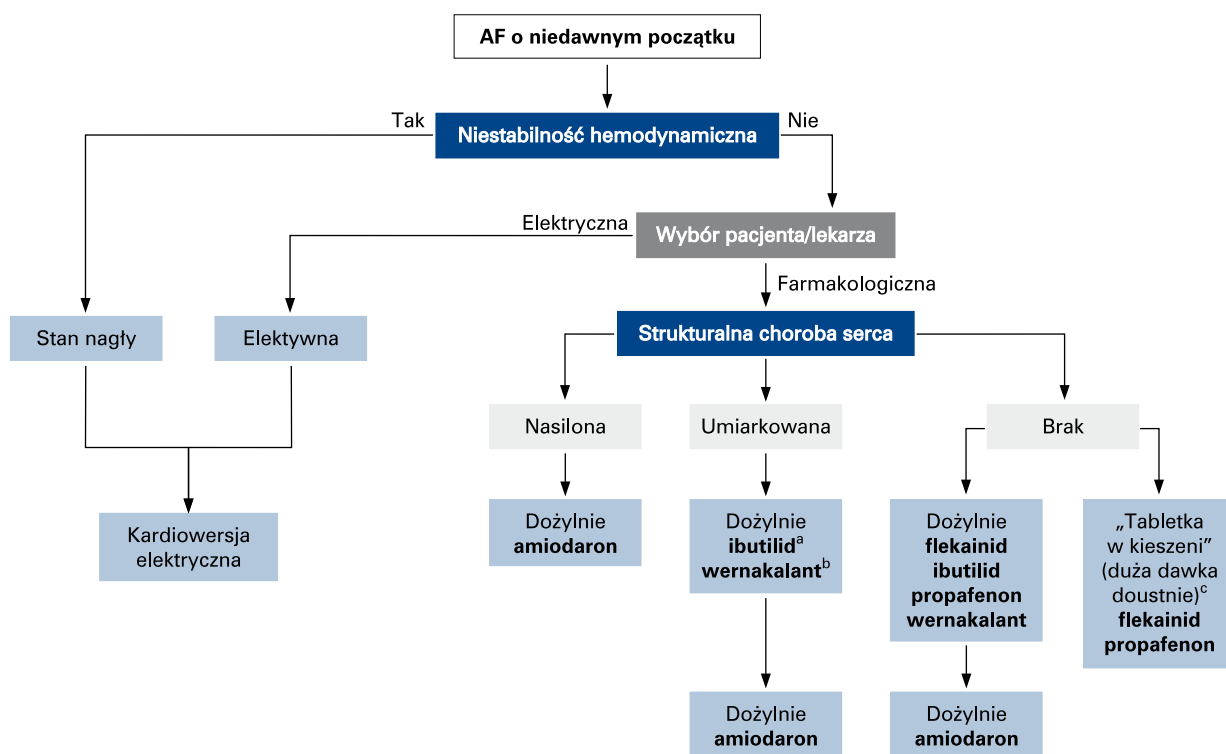
6.2. BEZPIECZEŃSTWO PODAWANIA WERNAKALANTU

Najczęstszym działaniem niepożądanym wernakalantu była zmiana smaku (około 30%), katar (16%), parestezje (10%) i nudności (9%), które zwykle ustępowały po 5–15 minutach [125]. Istotne działania niepożądane obserwowano z porównywalną częstością po przyjmowaniu wernakalantu i po placebo (4,1% vs 3,9%). Przemijający spadek ciśnienia wystąpił u około 5–7% pacjentów leczonych wernakalantem, z powrotem ciśnienia do wartości wyjściowych po około 15–20 minutach. Hipotensja w pierwszych 2 godzinach występowała najczęściej u chorych z niewydolnością serca (16,1%), powodując zaprzestanie terapii u 2,9% pacjentów [130]. Bradykardię stwierdzano częściej po podaniu wernakalantu niż po placebo, ale rzadko prowadziła do przerwania terapii (0,5%). Nie obserwowano zwiększenia częstości arytmii komorowej w porównaniu z placebo (5,3% vs 6,3% po 2 godzinach oraz 12,5% vs 16,5% po 24 godzinach od rozpoczęcia terapii) ani arytmii typu „*torsades de pointes*” związanej z lekiem [120, 121, 125]. U chorych z niewydolnością serca leczonych wernakalantem częściej jednak wystąpił nieutralny częstoskurcz komorowy — przeważnie trójki i salwy komorowe (7,3% vs 1,6% w porównaniu z placebo). Odstęp QTc był przeważnie wydłużony o 20–25 ms, a czas zespołu QRS zwiększał się o około 8 ms po wlewie wernakalantu.

Lek jest przeciwwskazany u chorych z niedociśnieniem (skurczowym ciśnieniem tętniczym < 100 mm Hg), OZW w ciągu ostatnich 30 dni, niewydolnością serca klasy III lub IV, ciężką stenozą zastawki aortalnej, wydłużeniem odstępu QT (nieskorygowany QT > 440 ms) i powinien być podawany ostrożnie u pacjentów z niewydolnością serca klasy I lub II z powodu zwiększonego ryzyka spadku ciśnienia. Obecnie powinno unikać się stosowania wernakalantu u chorych z obniżeniem EF ($\leq 35\%$) z powodu ograniczonego doświadczenia. Na rycinie 3 przedstawiono zintegrowany schemat farmakologicznej i elektrycznej kardiowersji z uwzględnieniem wernakalantu.

PODSUMOWANIE

- Wernakalant jest skuteczny w kardiowersji AF o czasie trwania ≤ 7 dni lub ≤ 3 dni po operacji kardiologicznej i zapewnia szybki efekt antyarytmiczny, przywracając rytm zatokowy u około 50% chorych po 90 minutach od rozpoczęcia leczenia z medianą czasu do kardiowersji równą 8–14 minut.
- Wernakalant podaje się we wlewie 10-minutowym w dawce 3 mg/kg, a jeśli AF utrzymuje się po 15 minutach, można podać kolejny wlew w dawce 2 mg/kg.
- Wernakalant charakteryzuje się zadowalającym profilem bezpieczeństwa u pacjentów z minimalną lub umiarkowaną chorobą serca, w tym z chorobą niedokrwienną serca, ale powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów w stanie stabilnym hemodynamicznie z niewydolnością serca klasy



^aIbutilid przeciwwskazany u pacjentów z istotnym przerostem lewej komory ($\geq 1,4$ cm)

^bWernakalant przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością serca umiarkowanego i dużego stopnia, stenozą aortalną, ostrym zespołem wieńcowym lub skurczowym ciśnieniem tętniczym < 100 mm Hg

^cMetoda „tabletki w kieszeni” przed zastosowaniem w warunkach ambulatoryjnych należy potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo metody w warunkach szpitalnych

Rycina 3. Wskazania do kardiowersji elektrycznej i farmakologicznej oraz wybór leku antyarytmicznego w przypadku kardiowersji farmakologicznej u pacjentów z AF o niedawnym początku

I i II ze względu na zwiększone ryzyko hipotensji oraz nieutralizowanych arytmii komorowych.

- Wernakalant jest przeciwwskazany u chorych z ciśnieniem < 100 mm Hg i niedawno przebyłym OZW (< 30 dni), niewydolnością serca klasy III i IV, istotną stenozą zastawki aortalnej lub wydłużeniem odstępu QT (nieskorygowany > 440 ms).

7. Doustna terapia antyarytmiczna

7.1. LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE

W ostatnich latach opublikowano wyniki kilku badań oceniających skuteczność leczenia uzupełniającego w prewencji AF (*upstream therapy*) [135, 136]. Żadne z ostatnio opublikowanych badań kontrolowanych placebo, podwójnie zaślepionych z zastosowaniem blokerów receptora angiotensyny (ARB) i większość badań z użyciem wielonasyconych kwasów tłuszczowych nie potwierdziły skuteczności tego typu terapii [136–140]. Aktualnie brak dowodów na to, aby rozważać stosowanie tego typu leczenia w celu prewencji

nawrotu AF u chorych bez lub z jedynie niewielką chorobą serca. Jednak wciąż uzasadnione może być łączne leczenie za pomocą ARB lub inhibitora ACE z lekiem antyarytmicznym w celu zwiększenia prawdopodobieństwa utrzymania rytmu zatokowego po kardiowersji [136].

7.2. ZASADY FARMAKOLOGICZNEJ TERAPII ANTYARYTMICZNEJ

Można rozważyć leczenie za pomocą doustnych leków antyarytmicznych w przypadku nawracającego AF (napadowego i przetrwałego). Wyniki kilku metaanaliz i systematycznych prac przeglądowych potwierdziły skuteczność leczenia antyarytmicznego, jednak jednocześnie pojawiły się niepokojące sygnały związane ze zdarzeniami niepożądanymi i śmiertelnością [141–144]. Z tego powodu należy podkreślić, że leki antyarytmiczne można stosować jedynie w celu zmniejszenia nasilenia uporczywych objawów wywołanych nawrotami AF oraz że zasada „przede wszystkim bezpieczeństwo” powinna być na pierwszym miejscu. W tym kontekście obserwacja wskazująca, że krótkoterminowa terapia (4 tygodnie po kardiowersji) za pomocą leków antyaryt-

micznych może zmniejszyć częstość napadów przetrwałego AF oraz wydłużyć czas do kolejnego napadu AF, pozwala na stosowanie krótszego okresu leczenia.

Leczenie antyarytmiczne AF przeważnie stosowano długoterminowo. Ostatnio opublikowano wyniki badania Flec-SL (*Flecainide Short Term*) [145], w którym 635 pacjentów (w średnim wieku 64 lat, 64% mężczyzn, 97% z zachowaną funkcją skurczową lewej komory, 6% z chorobą wieńcową, ze średnim wymiarem lewego przedsionka 47 mm) przydzielono losowo do: 1) grupy niepoddanej terapii antyarytmicznej (81 chorych), 2) długoterminowej (263 pacjentów) lub 3) krótkoterminowej terapii antyarytmicznej ograniczonej do 4 tygodni po kardiowersji (261 chorych). Celem badania była weryfikacja hipotezy, że terapia krótkoterminowa nie jest gorsza od długoterminowej (badanie typu *non-inferiority*). Obserwacja chorych trwała 6 miesięcy i była realizowana poprzez codzienny telemetryczny zapis EKG, natomiast pierwotnym punktem końcowym badania był nawrót przetrwałego AF lub zgon. Badanie wykazało, że terapia krótkoterminowa miała tylko nieznacznie słabszy efekt antyarytmiczny, oszacowano, że jej skuteczność odpowiada 80% efektu uzyskiwanego przy zastosowaniu terapii długoterminowej po 6 miesiącach od kardiowersji. W jednym wcześniejszym badaniu porównywano skuteczność sporadycznego podawania amiodaronu w stosunku do terapii ciągłej, oceniając złożony pierwotny punkt końcowy obejmujący skuteczność i zdarzenia niepożądane. W tym badaniu sporadyczne podawanie amiodaronu nie było prawie tak skuteczne jak terapia ciągła [146]. Biorąc pod uwagę wyniki tego badania oraz farmakokinetyki amiodaronu, a zwłaszcza długiego czasu półtrwania leku, wydaje się, że amiodaron nie jest skuteczny w krótkoterminowej terapii antyarytmicznej [147]. Reasumując, dostępne informacje wskazują, że krótkoterminowa terapia antyarytmiczna po kardiowersji nie powinna stanowić reguły oraz że amiodaron nie jest właściwym lekiem do tego rodzaju terapii, jednak może być ona użyteczna u chorych o wysokim ryzyku wystąpienia polekowych objawów niepożądanych lub u pacjentów z rzadkimi nawrotami AF.

7.3. UAKTUALNIENIE DOTYCZĄCE DRONEDARONU

Dronedaron jest pochodną benzofuranu, strukturalnie podobną do amiodaronu i został niedawno zatwierdzony do leczenia napadowego i przetrwałego AF. Jest to lek blokujący liczne kanały, który hamuje kanały sodowe i potasowe, wykazuje niekompetycyjne działanie antyadrenergiczne i posiada właściwości blokujące kanały potasowe. Lek jest bardziej skuteczny w utrzymaniu rytmu zatokowego od placebo, ale mniej od amiodaronu (tab. 6). W badaniu ATENA (*A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg b.i.d. for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patiENts with Atrial fibrillation/atrial flutter*) [148], dużej próbie obejmującej

chorych z napadowym lub przetrwałym AF, o umiarkowanym ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych, dronedaron powodował zmniejszenie zdarzeń sercowo-naczyniowych, obejmujących łącznie nieplanowane hospitalizacje z powodów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelność całkowitą. Inne analizy wykazały istotne zmniejszenie śmiertelności z przyczyn arytmicznych, sercowo-naczyniowej (włączając śmiertelność z przyczyn arytmicznych) i udaru (tab. 6).

Niespodziewanie zmniejszenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych o porównywalnym nasileniu obserwowano w niewielkiej populacji chorych, u których AF utrzymywało się przez cały okres badania. Dlatego zaplanowano duże randomizowane badanie PALLAS (*Permanent Atrial fibrillation outcome Study*) u chorych z utrwalonym AF porównujące dronedaron z placebo [5]. Chorych z utrwalonym AF (zdefiniowanym jako AF utrzymujące się > 6 miesięcy) oraz sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka randomizowano do grupy otrzymującej dronedaron w dawce 400 mg *b.i.d.* lub placebo łącznie z uprzednio dobraną optymalną farmakoterapią (tab. 6).

Do badania planowano włączyć 10 800 chorych, jednak zostało ono przedwcześnie przerwane przez Komisję Monitorującą Wyniki po włączeniu 3236 chorych z powodu zwiększenia częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych (w tym śmiertelności sercowo-naczyniowej) w ramieniu otrzymującym dronedaron w porównaniu z grupą kontrolną. Jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych (złożony z udarów, MI, zatorów obwodowych i śmiertelności sercowo-naczyniowej) wystąpił u 43 chorych otrzymujących dronedaron i u 19 w grupie placebo (HR 2,29; 95% CI 1,34–3,94; $p = 0,002$). Drugi z pierwszorzędowych punktów końcowych (pierwsza nieplanowana hospitalizacja lub zgon) wystąpił u 127 chorych otrzymujących dronedaron i u 67 w grupie placebo (HR 1,95, 95% CI 1,45–2,62; $p < 0,001$). W grupie leczonej dronedaronem stwierdzono 21 zgonów z powodów sercowo-naczyniowych, natomiast w grupie placebo 10 (HR 2,11; 95% CI 1,00–4,49; $p = 0,046$), włączając nagły zgon, najpewniej spowodowany arytmia odpowiednio u 13 chorych i u 4 chorych (HR 3,26; 95% CI 1,06–10,00; $p = 0,03$). Udar wystąpił u 23 pacjentów leczonych dronedaronem i u 10 w grupie placebo (HR 2,32; 95% CI 1,11–4,88; $p = 0,02$). Hospitalizacja z powodu niewydolności serca dotyczyła 43 chorych przyjmujących dronedaron i 24 w grupie placebo (HR 1,81; 95% CI 1,10–2,99; $p = 0,02$).

Nie do końca są jasne przyczyny tak dużych różnic między badaniem ATHENA i PALLAS. Pacjenci w badaniu PALLAS byli bardziej obciążeni chorobami sercowo-naczyniowymi i występowało u nich utrwalone AF. Nie ma innych badań z zastosowaniem leków antyarytmicznych u chorych z utrwalonym AF, więc wyników badania PALLAS nie można porównać z rezultatami innych badań. Z metodologicznego punktu widzenia w badaniu PALLAS do chwili przerwania wystąpiły jedynie 64 punkty końcowe w stosunku do 844 zaplanowanych. Ponadto śmiertelność w grupie otrzymującej placebo w badaniu PALLAS była niższa niż w grupie leczonej dronedaronem w badaniu

Tabela 6. Podsumowanie badań klinicznych z zastosowaniem dronedaronu w przypadku AF

Badanie	Pacjenci (n)	Charakterystyka pacjentów	Dawka dronedaronu	Kontrolowane placebo	Pierwotny punkt końcowy	Obserwacja (miesiące)	Wynik	Komentarz
DAFNE [152]	199	Po kardiowersji	400 mg <i>b.i.d.</i> 600 mg <i>b.i.d.</i> 800 mg <i>b.i.d.</i>	Tak	Czas do pierwszego nawrotu AF	6	Dronedaron 400 mg <i>b.i.d.</i> istotnie wydłużył medianę czasu do pierwszego nawrotu AF vs placebo: 60 vs 5,3 dni ($p = 0,026$); RRR 55% (95% CI 28–72%; $p = 0,001$)	Większe dawki były nieskuteczne i związane z zaprzestaniem leczenia 7,6% i 22,6%; częstość konwersji wynosiła 5,8%, 8,2% i 14,8% vs 3,1% w przypadku placebo
EURIDS [153]	615	Napadowe lub przetrwałe AF (po kardiowersji)	400 mg <i>b.i.d.</i>	Tak	Czas do pierwszego nawrotu AF	12	Mediana czasu do pierwszego nawrotu AF wynosiła 96 dni u przyjmujących dronedaron vs 41 dni w przypadku placebo ($p = 0,01$)	Częstość rytmu komór podczas nawrotów AF była istotnie niższa u przyjmujących dronedaron
ADONIS [153]	630	Napadowe lub przetrwałe AF (po kardiowersji)	400 mg <i>b.i.d.</i>	Tak	Czas do pierwszego nawrotu	12	Mediana czasu do pierwszego nawrotu AF wynosiła 158 dni u przyjmujących dronedaron vs 59 dni w przypadku placebo ($p = 0,002$)	Dronedaron obniżał częstość rytmu komór podczas AF vs placebo
ERATO [154]	630	Utrwalone AF z częstością komór > 80 uderzeń/min podczas terapii kontrolującej częstość rytmu	400 mg <i>b.i.d.</i>	Tak	Średnia 24-godzinna częstość rytmu po 2 tygodniach	6	Częstość rytmu komór była o 12 uderzeń/min niższa u przyjmujących dronedaron vs placebo	Maksymalna częstość rytmu podczas wysiłku była o 24 uderzenia/min niższa u przyjmujących dronedaron vs placebo
ANDROMEDA [149]	67 (zaplánowana no 1000)	Zastoinowa niewydolność serca, EF < 35%	400 mg <i>b.i.d.</i>	Tak	Śmiertelność całkowita	Mediana 2	Zakończona przedwcześnie z powodu wzrostu śmiertelności w grupie leczonej dronedaronem: śmiertelność całkowita $n = 25$ w grupie dronedaronu, $n = 12$ w grupie placebo; śmiertelność sercowo-naczyniowa $n = 24$ w grupie dronedaronu, $n = 9$ w grupie placebo	

Tabela 6. Podsumowanie badań klinicznych z zastosowaniem dronedaronu w przypadku AF (cd.)

Badanie	Pacjenci (n)	Charakterystyka pacjentów	Dawka dronedaronu	Kontrolowane placebo	Pierwotny punkt końcowy	Obserwacja (miesiące)	Wynik	Komentarz
ATHENA [148]	4628	Napadowe lub przetrwale AF z czynnikami ryzyka	400 mg b.i.d.	Tak	Śmiertelność całkowita i hospitalizacje z przyczyn sercowych	21 ± 5	Dronedaron zmniejszył pierwotny punkt końcowy vs placebo o 24% (p < 0,001)	Zmniejszona częstość hospitalizacji CV, zgonów CV i hospitalizacji z powodu AF i OZW
DIONYSOS [155]	504	Przetrwale AF	400 mg b.i.d.	Amiodaron	Nawroty AF lub przedwczesne zakończenie leczenia	6	Amiodaron lepszy od dronedaronu (p < 0,001)	
PALLAS [5]	3236 (zaplanowano 10 800)	Utrwalone AF u pacjentów z czynnikami ryzyka	400 mg b.i.d.	Tak	1. równorzędny główny punkt końcowy = złożony z częstości udarów, MI, zatorów obwodowych i zgonów CV 2. równorzędny główny punkt końcowy = złożony z pierwszej nieplanowanej hospitalizacji CV lub zgonu	Mediana 3,5	Zakończone przedwcześnie z powodu nadmiernej liczby zdarzeń w grupie dronedaronu: śmiertelność całkowita n = 25 w grupie dronedaronu, n = 13 w grupie placebo; śmiertelność sercowo-naczyniowa n = 21 w grupie dronedaronu, n = 10 w grupie placebo	Wystąpiły jedynie 64 zdarzenia z 844 zaplanowanych

OZW — ostry zespół wieńcowy; ADONIS — American-Australian-African trial with Dronedaron in atrial fibrillation or flutter for the maintenance of Sinus rhythm; AF — migotanie przedsionków; ANDROMEDA — Antiarrhythmic trial with DRonedaron in Moderate to severe heart failure Evaluating morbidity Decrease; ATHENA — A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedaron 400 mg b.i.d. for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patients with Atrial fibrillation/atrial flutter; b.i.d. — dwa razy dziennie; CI — przedział ufności; CV — sercowo-naczyniowe; DAFNE — Dronedaron Atrial Fibrillation study after Electrical cardioversion; DIONYSOS — Randomized Double blind trial to evaluate efficacy and safety of dronedaron (400 mg b.i.d.) vs. amiodarone (600 mg q.d. for 28 days, then 200 mg q.d. thereafter) for at least 6 months for the maintenance of Sinus rhythm in patients with atrial fibrillation; EF — frakcja wyrzutowa; ERATO — Efficacy and safety of dronedaron for The control of ventricular rate during atrial fibrillation; EURDIS — European trial in atrial fibrillation or flutter patients receiving Dronedaron for the maintenance of Sinus rhythm; MI — zawał serca; RRR — redukcja ryzyka względnego

ATHENA, pomimo większego obciążenia chorobami sercowo-naczyniowymi w pierwszym badaniu.

Konsekwencją badania PALLAS jest zalecenie: „chorzy z utrwalonym AF, a zwłaszcza ci z istotnymi chorobami sercowo-naczyniowymi, nie powinni być leczeni dronedaronem”. Lek wciąż można podawać u chorych z napadowym lub przetrwałym AF po kardiowersji. Zrewidowane Europejskie Podsumowanie Charakterystyki Produktu zaleca, aby leczenie za pomocą dronedaronu było nadzorowane przez specjalistę, czyli zespół szpitalny lub pracujący w przychodni posiadający doświadczenie w stosowaniu leków antyarytmicznych. Oczywiście jest, że rozpoczęcie terapii nie powinno następować w poradni ogólnej lub u lekarza rodzinnego. Monitorowanie leczenia również powinno się odbywać pod nadzorem specjalisty. Obecnie w Europie jest przepis zezwalający na użycie dronedaronu w celu utrzymania rytmu zatokowego po kardiowersji. Kardiowersja może nastąpić spontanicznie lub można ją wywołać, a pacjent może, ale nie musi, przyjmować dronedaronu w czasie, gdy następuje kardiowersja. Nawrót AF, które utrzymuje się i nie ustępuje samoistnie, wymaga od lekarza i pacjenta podjęcia decyzji, czy będzie podjęta próba konwersji do rytmu zatokowego (np. poprzez wykonanie kardiowersji elektrycznej). Jeśli tak, terapia dronedaronem może być utrzymana, a jeśli chorego pozostawiamy z AF (co *de facto* oznacza przejście w utrwalone AF), wówczas dronedaron należy odstawić.

W ostatnim uaktualnieniu EMA dotyczącym dronedaronu lek był przeciwwskazany u chorych niestabilnych hemodynamicznie, z wywiadem albo obecnie występującą niewydolnością serca lub dysfunkcją lewej komory. W przypadku pacjentów z niewydolnością serca III lub IV klasy istnieją dowody z badania ANDROMEDA (*ANtiarrhythmic trial with DRonedarone in Moderate-to-severe congestive heart failure Evaluating morbidity DecreAse*), że podanie dronedaronu może być szkodliwe [149]. Jednocześnie u chorych z niewydolnością serca w I i II klasie według NYHA lub z HF-PEF brak przekonujących dowodów naukowych wskazujących na szkodliwość dronedaronu. Analiza podgrup w badaniu PALLAS nie wykazała, aby stopień zaawansowania niewydolności serca (klasa NYHA) lub dysfunkcji skurczowej lewej komory (frakcja

wyrzutowa lewej komory) miały bezpośredni związek z którymkolwiek punktem końcowym badania, włączając hospitalizacje z powodu niewydolności serca i inne zdarzenia niepożądane. Jednocześnie do badania PALLAS włączono wielu chorych z wywiadem niewydolności serca i dekompenacją krążenia różnego stopnia, z wyłączeniem chorych w IV klasie według NYHA. Epizody niewydolności serca obserwowano częściej u pacjentów z chorobą wieńcową, jednak moc statystyczna analizy podgrup w badaniu PALLAS jest niepewna.

Zastosowanie dronedaronu jako leku antyarytmicznego u chorych z nawracającym AF i mniej zaawansowaną niewydolnością serca (I i II klasa wg NYHA) nie jest właściwe, chyba że nie ma stosownej alternatywy. W badaniu PALLAS zaobserwowano, że dronedaron zwiększał ryzyko nagłego zgonu u chorych jednocześnie przyjmujących digoksynę, dlatego nie powinno się łączyć tych leków. W żadnym badaniu nie udokumentowano efektu proarytmicznego związanego z podawaniem dronedaronu, a po zatwierdzeniu leku odnotowano jedynie pojedyncze doniesienia o arytmii typu *torsades de pointes* lub częstoskurczu komorowego w sprawozdaniach o działaniach niepożądanych leku. Z tego względu wydaje się, że leczenie dronedaronem jest dopuszczalne u chorych z nadciśnieniem i przerostem lewej komory, u których ryzyko terapii lekiem antyarytmicznym wiąże się najpewniej z arytmia typu *torsades de pointes*.

W kilku przypadkach podawanie dronedaronu wiązało się z istotną hepatotoksycznością. Dlatego zaleca się monitorowanie funkcji wątroby u chorych przewlekłe przyjmujących ten lek. Dronedaron jest inhibitorem P-glikoproteiny i zwiększa stężenie dabigatranu w surowicy, dlatego należy unikać podawania tych leków jednocześnie.

Na rycinie 4 przedstawiono obecne wytyczne dotyczące wyboru leku antyarytmicznego w zależności od patofizjologii choroby.

PODSUMOWANIE

- Terapię mającą na celu kontrolę rytmu serca, za pomocą leków antyarytmicznych lub ablacji przeskórnej, zaleca się w celu zmniejszenia objawów związanych z AF.

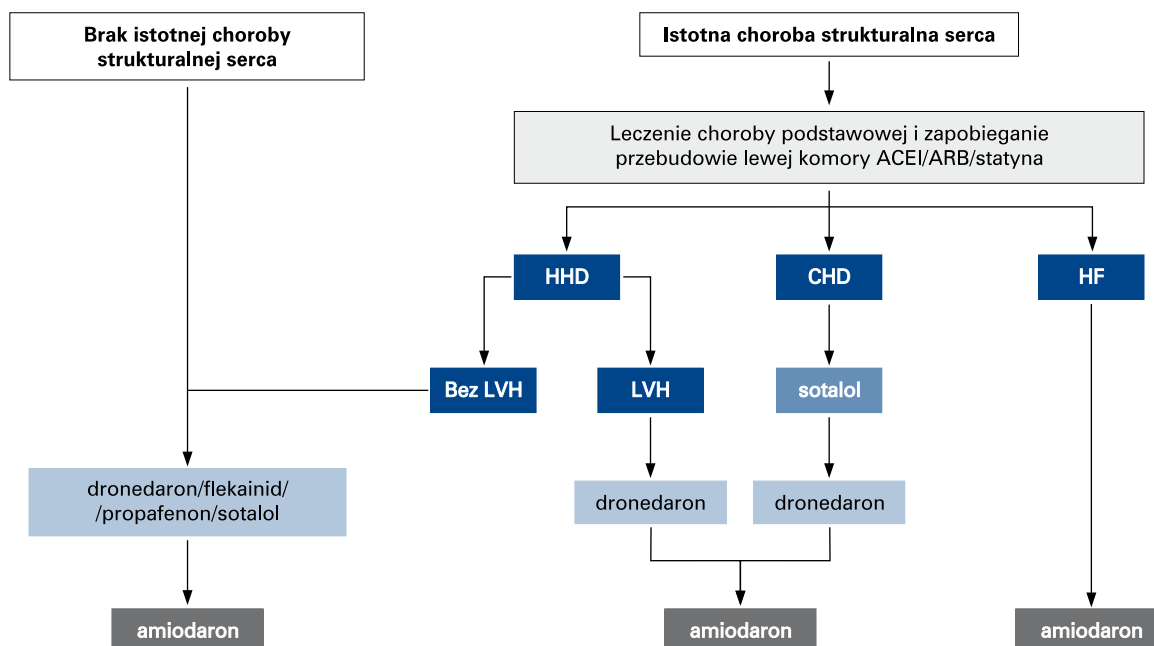
Zalecenia dotyczące doustnych leków antyarytmicznych

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Dronedaron jest zalecany u chorych z nawracającym AF, jest to lek o umiarkowanej skuteczności w utrzymaniu rytmu zatokowego	I	A	[142, 144, 153]
U wybranych chorych można rozważyć zastosowanie krótkoterminowej terapii antyarytmicznej (4 tygodnie) po kardiowersji, np. u chorych o podwyższonym ryzyku związanym z leczeniem	IIb	B	[145]
Dronedaron nie jest zalecany u pacjentów z utrwalonym AF	III	B	[5]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

AF — migotanie przedsionków



ACEI — inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB — bloker receptora angiotensyny; HHD — choroba nadciśnieniowa serca; CHD — choroba wieńcowa; HF — niewydolność serca; LVH — przerost lewej komory; NYHA — *New York Heart Association*
W każdym polu dotyczącym terapii leki antyarytmiczne wymienione są w kolejności alfabetycznej

Rycina 4. Wybór leczenia antyarytmicznego w zależności od choroby serca

- Nie należy stosować leków antyarytmicznych w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u chorych z utrwalonym AF, z wyjątkiem sytuacji, gdy odpowiednie leczenie za pomocą leków kontrolujących częstotliwość komór jest nieskuteczne.
- U wybranych chorych ograniczenie terapii antyarytmicznej do 4 tygodni po kardiowersji może zwiększyć jej bezpieczeństwo.
- Wybór leku antyarytmicznego u danego pacjenta powinien opierać się na przewidywanym bezpieczeństwie jego stosowania. Jest to ważniejsze od oczekiwanej skuteczności terapii.
- Stosowanie dronedaronu jest właściwe w celu utrzymania rytmu zatokowego u chorych z napadowym lub przetrwałym AF.
- Dronedaronu nie powinno się stosować u chorych z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca i należy go unikać u pacjentów z mniej zaawansowaną niewydolnością serca, jeśli istnieje stosowna alternatywa.

8. Ablacja przezskórna migotania przedsionków

8.1. NOWE DOWODY DOTYCZĄCE ABLACJI PRZEZSKÓRNEJ

Od czasu opublikowania wytycznych ESC dotyczących postępowania w AF z 2010 roku ukazało się kilka nowych

doniesień. W randomizowanym badaniu MANTRA-PAF (*Medical ANtiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation*) [156] porównywano ablację przezskórną AF z terapią antyarytmiczną stosowaną jako leczenie pierwszego rzutu w celu kontroli rytmu serca u 294 chorych. Po 24 miesiącach obserwacji u istotnie większej liczby chorych w grupie leczonej ablacją nie występowały jakiegokolwiek napady AF lub objawowe AF. Jakość życia była istotnie lepsza w grupie leczonej ablacją po 12 i 24 miesiącach obserwacji, jednak całkowite obciążenie AF (*AF burden*) nie różniło się między grupami. Podobnych obserwacji dostarczyło badanie RAAFT II (*Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Trial*) [158].

Te wyniki potwierdzają rekomendacje z 2010 roku, że rozsądne jest zalecanie ablacji przezskórnej jako terapii pierwszego rzutu w celu kontroli rytmu serca u wybranych chorych, czyli u pacjentów z napadowym AF, którzy preferują leczenie zabiegowe, a ryzyko powikłań okołozabiegowych jest u nich niskie [158]. Inne doniesienia, chociaż najczęściej jednoośrodkowe i z nierandomizowanych zbiorów danych, również potwierdzają większą skuteczność ablacji przezskórnej w porównaniu z terapią antyarytmiczną w utrzymaniu rytmu zatokowego u chorych z AF, najczęściej u osób bez istotnej strukturalnej choroby serca, z niską punktacją w skali CHA₂DS₂-VASC i z napadowym AF. Wszystkie te dane potwierdzają orzeczenie zawarte w wytycznych, że ablacja przezskórna AF jest skuteczniejsza niż antyarytmiczna terapia lekowa w utrzymaniu rytmu zatokowego.

W badaniu FAST (*atrial Fibrillation catheter Ablation vs. Surgical ablation Treatment*) porównywano wynik ablacji przezskórnej z ablacją chirurgiczną w stosunkowo nielicznej populacji chorych kwalifikowanych do zabiegu w sposób randomizowany. Po ablacji chirurgicznej częściej utrzymywał się rytm zatokowy, jednak częstość powikłań po tym zabiegu była istotnie większa w porównaniu z ablacją przezskórną [159]. W innym niedawno opublikowanym badaniu podkreśla się trudności techniczne związane z chirurgiczną ablacją AF, zwłaszcza w odniesieniu do linii przesiennych (śródcieniowych — *transmural*) [160].

Abłacja przezskórna jest skuteczniejsza w utrzymaniu rytmu zatokowego od lekowej terapii antyarytmicznej, jednak częstość nawrotów AF w obserwacji długoterminowej wydaje się istotna. Kilka ostatnich doniesień wskazuje, że późne nawroty AF są częste, nawet jeśli abłacja przezskórna wykonywana jest w doświadczonym ośrodku i u odpowiednich chorych z „izolowanym” AF lub „prawie izolowanym AF” [161–163]. Najważniejszym predyktorem późnego nawrotu AF wydaje się wczesny nawrót AF po zabiegu ablacji AF [164–167], co wskazuje, że utrzymywanie się wczesnych nawrotów jest dużo częstsze od prawdziwych późnych nawrotów. Późne nawroty, które mogą wynikać z progresji uszkodzenia przedsionków, występują najpewniej stosunkowo rzadko, jednak sumują się z utrzymującymi się wczesnymi nawrotami, zwiększając całkowity odsetek nawrotów w obserwacji długoterminowej [168]. Praktycznie we wszystkich badaniach dotyczących ablacji przezskórnej AF celem zabiegu była izolacja żył płucnych. Obecnie trwają badania oceniające, czy całkowita izolacja żył płucnych jest konieczna, aby abłacja była skuteczna.

Pomimo dużej skuteczności przezskórnej ablacji AF technika ta wiąże się ze stosunkowo dużą liczbą istotnych powikłań [169]. Obserwację tę potwierdzają wyniki ostatnio opublikowanego pilotażowego przeglądu dotyczącego ablacji AF wykonanego w ramach *EURObservational Research Programme* [170]. W tym przeglądzie, obejmującym wyniki ponad 1000 zabiegów ablacji wykonanych w ośrodkach europejskich o dużej liczbie chorych, odsetek ostrych istotnych powikłań wynosił 0,6% dla udaru, 1,3% dla tamponady, 1,3% dla obwodowych powikłań naczyniowych i około 2% dla zapalenia osierdzia. O podobnym odsetku powikłań informowano na podstawie danych z dużego ośrodka ablacyjnego w Stanach Zjednoczonych (wyniki te były znane już podczas publikacji wytycznych z 2010 roku) oraz przeglądu światowego (*Worldwide AF Survey*) [171, 172]. Ponieważ wszystkie te informacje pochodzą z dobrowolnych rejestrów i mają oczywistą tendencję do zafalszowania związanego z wykonywaniem procedury w doświadczonych ośrodkach, rzeczywisty odsetek powikłań może być wyższy. W dopiero co opublikowanej analizie medycznej bazy danych obejmującej 4156 chorych, u których wykonano pierwszą ablację w latach 2005–2008, częstość powikłań wynosiła 5%, a częstość wszystkich hospitalizacji w pierwszym roku po zabiegu 38,5%

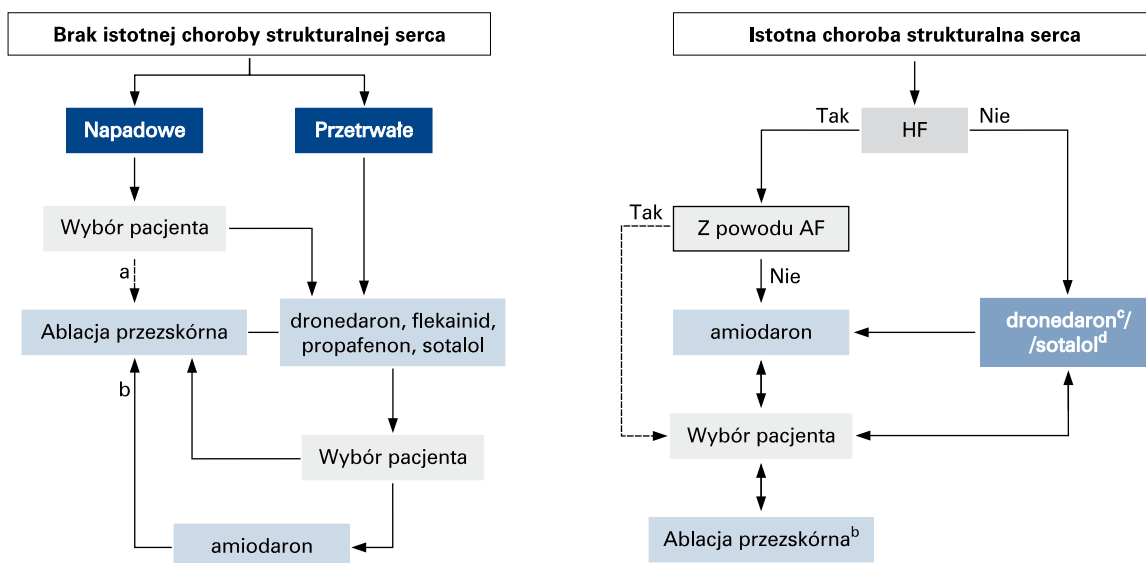
[173]. Ponadto kilka doniesień wskazuje, że nieme zawały mózgu wykrywane za pomocą rezonansu magnetycznego mogą być wywołane zabiegami ablacji przezskórnej [174–176].

Według wyników kilku badań częstość niemych zawałów mózgu różni się istotnie w zależności od zastosowanej techniki i waha się od 4% do 35% [174, 175, 177]. Nie do końca znane są przyczyny tak dużych różnic, ale wydaje się, że zastosowanie specyficznych technologii ablacyjnych zwiększa ten odsetek. Niejasne jest kliniczne znaczenie niemych zawałów mózgu, jednak należy brać je starannie pod uwagę w chwili wyboru narzędzi i techniki ablacyjnej. Istnieje oczywista i dotychczas niezrealizowana potrzeba rozwoju bezpieczniejszych technik ablacji AF [177, 174]. Jednoośrodkowe serie danych wskazują, że u mężczyzn ze stosunkowo niskim ryzykiem udaru (punktacją w skali CHA₂DS₂-VASC równą 1 lub 2) prawdopodobieństwo tych powikłań jest mniejsze niż u starszych chorych, kobiet i pacjentów o podwyższonym ryzyku udaru [171].

Upłynie kilka lat, zanim będą dostępne pierwsze wyniki dużych badań dotyczących kontroli rytmu serca za pomocą ablacji [178, 179]. Do tego czasu należy starannie ocenić ryzyko zabiegu ablacji w stosunku do korzyści związanych ze zmniejszeniem objawów u indywidualnego chorego.

8.2. ABLACJA PRZEZSKÓRNA U CHORYCH Z NIETYDOLNOŚCIĄ SERCA

Postępowanie u chorych z AF i współistniejącą HF-REF jest wyzwaniem, jeśli istnieje potrzeba kontroli rytmu serca. W uaktualnionych wytycznych dotyczących farmakologicznej terapii antyarytmicznej wskazuje się na amiodaron jako jedyny dostępny środek w tej sytuacji (ryc. 4). Dzięki zastosowaniu tej terapii wielu chorych staje się bezobjawowymi lub nieznacznie objawowymi (EHRA I lub II), zwłaszcza jeśli niewydolność serca i częstotliwość rytmu komór będzie dobrze kontrolowana. U chorych, u których występują objawowe nawroty AF podczas terapii amiodaronem, abłacja przezskórna pozostaje jedynym wyborem, jeśli celem jest zwiększenie skuteczności kontroli rytmu serca. Główne zasady związane z terapią kontrolującą rytm serca mają również zastosowanie w tej grupie chorych, zwłaszcza że kontrola rytmu serca jest wskazana tylko w celu zmniejszenia objawów związanych z AF (punktacja w skali EHRA II–IV) oraz że należy kontynuować terapię OAC, ponieważ istnieje duże ryzyko nawrotu arytmii. Należy podkreślić, że u chorych z niewydolnością serca prawdopodobieństwo utrzymania rytmu zatokowego po ablacji przezskórnej jest mniejsze, a ryzyko powikłań związanych z zabiegiem większe. Ponadto dokładna ocena nasilenia objawów związanych z AF może być trudniejsza, ponieważ objawy niewydolności serca mogą być podobne, co podkreśla potrzebę podejmowania indywidualnej decyzji o ablacji u chorego z niewydolnością serca, po uprzednim dokładnym poinformowaniu go. U niektórych pacjentów z niewydolnością serca leczonych w wysoko wyspecjalizowa-



AF — migotanie przedsionków; HF — niewydolność serca

^aNajczęściej właściwym postępowaniem jest izolacja żył płucnych

^bMoże być konieczna bardziej rozległa ablacja lewego przedsionka

^cOstrożnie w chorobie wieńcowej

^dPrzeciwwskazane przy przerości lewej komory

Niewydolność serca spowodowana AF = tachykardiomiopatia

Rycina 5. Leki antyarytmiczne i/lub ablacja lewego przedsionka w celu kontroli rytmu serca w przypadku AF

nych ośrodkach ablacja przeskórna AF może prowadzić do poprawy funkcji lewej komory. Podsumowanie tych zaleceń przedstawiono na rycinie 5.

8.3. LECZENIE PRZECIWKAZRZEPOWE W OKRESIE OKOŁOABLACYJNYM

Istnieje zgodność, że OAC są pomocne w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym w okresie okołoblacyjnym [180]. Twierdzenie to dotyczy zarówno chorych mających wskazania do terapii długoterminowej za pomocą OAC, jak i pacjentów bez czynników ryzyka udaru, co wypukla fakt, że sam zabieg ablacji zwiększa ryzyko udaru w okresie okołoproceduralnym.

Od czasu opublikowania Wytycznych ESC z 2010 roku dotyczących postępowania w AF ukazało się kilka doniesień wskazujących, że częstość powikłań może być mniejsza, jeśli podczas przeskórnej ablacji AF kontynuuje się terapię OAC (najczęściej z zastosowaniem antagonistów witaminy K z INR 2,0–3,0) [181–184], włączając jedno badanie oceniające konsekwencje tamponady okołoblacyjnej u chorych, którzy kontynuowali lub nie leczenie przeciwzakrzepowe [185]. Te doniesienia wskazują, że kontynuowanie leczenia OAC podczas zabiegów ablacji jest bezpieczne, co jest zgodne z poprzednimi zaleceniami dotyczącymi procedur rewaskularyzacji wieńcowej [95, 98]. Kontynuowanie terapii OAC jest również zalecane w zgodnym oświadczeniu HRS/EHRA/APHS dotyczącym ablacji AF jako alternatywa do postępowania pomostowego z zastosowaniem heparyny, u chorych stosujących OAC za po-

mocą antagonistów witaminy K przed zabiegiem ablacji [186]. Doświadczenie z zastosowaniem NOAC jest ograniczone. Początkowe doniesienia, chociaż z użyciem niestandardowych protokołów dawkowania NOAC w okresie okołoblacyjnym, sugerują, że ryzyko udaru może być nieznacznie zwiększone, co jest niezgodne z intuicyjnym przeświadczeniem opartym na wynikach terapii NOAC w prewencji udaru u chorych z AF w populacji ogólnej [95]. Podczas gdy dokładne ryzyko względne nieprzerwanej terapii OAC z zastosowaniem NOAC w okresie okołoblacyjnym nie zostało wystarczająco zbadane, znane jest ryzyko powikłań krwotocznych w chwili przedstawiania lub pomostowania terapii przeciwzakrzepowej [52, 186]. U chorych, u których odstawiono OAC przed zabiegiem ablacji, rozsądne wydaje się rozpoczęcie terapii przeciwzakrzepowej za pomocą NOAC wkrótce po zabiegu ablacji. Takie podejście pozwoli również uniknąć jakiegokolwiek terapii pomostowej z zastosowaniem heparyny.

Obecnie u chorych stosujących OAC za pomocą antagonistów witaminy K zaleca się wykonanie ablacji przeskórnej AF, kontynuując terapię przeciwzakrzepową. Terapia przeciwzakrzepowa powinna być utrzymana na niskim poziomie terapeutycznym (tj. INR 2,0–2,5) podczas ablacji. Takie podejście może się przyczynić do zmniejszenia udarów okołozabiegowych, włączając najpewniej nieme zawały mózgu. Tak jak zalecono w Wytycznych ESC z 2010 roku [1], kontynuację przewlekłej terapii OAC po zabiegu ablacji rekomenduje się u wszystkich chorych z punktacją w skali CHA₂DS₂-VASc ≥ 2, niezależnie od wyniku zabiegu.

8.4. PRZEDE WSZYSTKIM BEZPIECZEŃSTWO

Obecnie rozwija się dużo nowych technologii, które mogą być pomocne w zmniejszeniu ryzyka powikłań okołozabiegowych podczas zabiegu AF [174, 187]. Tak jak stwierdzono powyżej, zwiększenie bezpieczeństwa ablacji przeskórnej powinno być pierwszoplanowym celem przy dalszym rozwoju tej terapii [178]. Aspekty patofizjologiczne wskazują jednak, że leczenie mające na celu kontrolę rytmu serca powinno być realizowane wkrótce po początkowej diagnozie, ponieważ w tym okresie skuteczność terapii kontrolującej rytm jest największa [178, 187, 188]. Ta hipoteza wymaga oczywiście potwierdzenia w badaniach klinicznych.

8.5. NOWE ASPEKTY DOTYCZĄCE ABLACJI PRZEZSKÓRNEJ

W wytycznych ESC z 2010 roku ablacja przeskórna objawowego napadowego AF po nieskutecznej lekowej terapii antyarytmicznej była wskazaniem klasy IIa (poziom wiarygodności danych A). Biorąc pod uwagę wyniki randomizowanych badań nad ablacją przeskórną AF w porównaniu z lekową terapią antyarytmiczną oraz ostatnio opublikowane wyniki randomizowanych i nierandomizowanych badań [156, 158, 189, 190], rozsądne wydaje się podwyższenie klasy wskazań tego zalecenia do klasy I, pod warunkiem, że ablację wykonują doświadczeni operatorzy. Jest to zgodne z uaktualnieniem ACCF/AHA i HRS oraz zgodnym oświadczeniem ekspertów z 2012 roku dotyczącym ablacji przeskórnej lub chirurgicznej, współautorstwa EHRA [6, 186]. W przypadku chorych z bardzo objawowym napadowym AF i niskim ryzykiem abla-

cji przeskórnej powinno się rozważyć ablację przeskórną jako terapię pierwszego rzutu [156, 190, 191].

Te zalecenia są ograniczone do: 1) wysoko wyspecjalizowanych ośrodków/operatorów; 2) prawidłowego doboru chorych; 3) starannej oceny leczenia alternatywnego i 4) preferencji pacjenta. U chorych z opornym na terapię lekową utrwalonym i długo utrzymującym się AF zalecenia nie zmieniają się. Obecnie nie ma dowodów, aby zalecać ablację przeskórną AF u bezobjawowych chorych.

PODSUMOWANIE

- Ablację przeskórną zaleca się jako alternatywę do antyarytmicznej terapii lekowej u chorych z objawowym nawracającym napadowym AF podczas antyarytmicznej terapii lekowej, z zastrzeżeniem, że wykonuje ją doświadczony operator.
- Można rozważyć kontynuację doustnej terapii antagonistą witaminy K podczas zabiegu ablacji, jednak brak jednoznacznych danych dotyczących NOAC.
- U wybranych chorych z napadowym AF bez strukturalnej choroby serca ablacja lewego przedsionka jest uzasadnioną terapią pierwszego rzutu.

9. Wnioski końcowe

Dokument ten jest uaktualnieniem Wytycznych ESC z 2010 roku dotyczących postępowania w AF. Nie są to wyczerpujące nowe wytyczne i istnieje wiele innych obszarów, w których niewielka rewizja Wytycznych z 2010 roku

Zalecenia dotyczące ablacji lewego przedsionka

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
U pacjentów z objawowymi nawrotami AF poddanych terapii antyarytmicznej (amiodaronem, dronedaronem, flekainidem, propafenonem, sotalolem) i u pacjentów, którzy preferują dalszą kontrolę rytmu serca zaleca się zabieg ablacji przeskórnej wykonanej przez odpowiednio przeszkolonego elektrofizjologa wykonującego zabiegi w doświadczonym ośrodku	I	A	[192, 193]
Celem ablacji przeskórnej AF powinna być izolacja żył płucnych	IIa	A	[170, 172, 192, 194]
Należy rozważyć ablację przeskórną AF jako leczenie pierwszego rzutu, u wybranych pacjentów z objawowym napadowym AF, jako alternatywę do antyarytmicznej terapii farmakologicznej, biorąc pod uwagę wybór pacjenta, korzyści i ryzyko	IIa	B	[156–158]
Jeśli planowany jest zabieg przeskórnej ablacji AF, należy rozważyć kontynuowanie doustnego leczenia przeciwwzakrzepowego antagonistami witaminy K, utrzymując INR w granicach 2,0	IIa	B	[170, 181–184]
W przypadku nawrotu AF w ciągu pierwszych 6 tygodni po zabiegu ablacji przeskórnej należy rozważyć strategię postępowania opartą na uważnej obserwacji chorego (strategia <i>watch-and-wait</i>)	IIa	B	[195]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

AF — migotanie przedsionków; INR — znormalizowany wskaźnik międzynarodowy

mogą być przydatne. Muszą one jednak poczekać na dalsze uaktualnienia lub nowe wytyczne. W miejscach, w których było to wskazane, uaktualniono diagramy i tabelki. To uaktualnienie będzie stanowić oddzielną publikację

i nie będzie całkowicie połączone w jedną publikację wraz z pierwotnymi wytycznymi. Wydane zostaną wytyczne kieszonkowe ze wszystkimi całkowicie zintegrowanymi zaleceniami, diagramami i tabelami.

Tekst CME „Wytyczne ESC dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków na 2012 rok” uzyskał akredytację EBAC (*European Board for Accreditation in Cardiology*). EBAC pracuje według standardów jakości EACCME (*European Accreditation Council for Continuing Education*), stanowiącej organ EAMS (*European Union of Medical Specialists*). Według zaleceń EBAC/EACCME wszyscy autorzy uczestniczący w tym programie zadeklarowali potencjalny konflikt interesów, który mógłby wpływać na powyższy dokument. Komitet Organizacyjny odpowiada za sprawdzenie wszystkich potencjalnych konfliktów interesów deklarowanych przez uczestników programu.

Uwagi ze strony CME dotyczące niniejszego artykułu są dostępne na stronach internetowych *European Heart Journal* <http://oxforde-learning.com/eurheartj> oraz *European Society of Cardiology* <http://www.escardio.org/guidelines>.

Piśmiennictwo

- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Auricchio A, Bax J et al. 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.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 364: 806–817.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 883–891.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 981–992.
- Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL et al; PALLAS Investigators. Dronedronarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 2268–2276.
- Wann LS, Curtis AB, January CT et al; 2011 Writing Group Members, Fuster V, Rydén LE, Cannom DS et al; 2006 Writing Committee Members, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N et al; ACCF/AHA Task Force Members. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2011; 123: 104–123.
- Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2011; 123: 1144–1150.
- You JJ, Singer DE, Howard PA et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012; 141: e531S–e575S.
- Skanes AC, Healey JS, Cairns JA et al; Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*, 2012; 28: 125–136.
- Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet*, 2012; 379: 648–661.
- Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Europace*, 2012; 14: 8–27.
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR et al; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*, 2012; 366: 120–129.
- Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW et al. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation*, 2010; 121: 1904–1911.
- Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S et al. Screening vs. routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *Br Med J*, 2007; 335: 383.
- Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) vs. 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.
- Lip G. What is the most effective and safest delivery of thromboprophylaxis in atrial fibrillation? *J R Coll Physicians Edinb*, 2012; 42 (Suppl 18): 35–44.
- Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost*, 2011; 9 Suppl 1: 344–351.
- Wilke T, Groth A, Mueller S et al. Oral anticoagulation use by patients with atrial fibrillation in Germany. Adherence to guidelines, causes of anticoagulation under-use and its clinical outcomes, based on claims-data of 183,448 patients. *Thromb Haemost*, 2012; 107: 1053–1065.
- Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A et al; AFNET registry investigators. 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.
- Lip GY. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*, 2011; 8: 602–606.
- Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a ‘real world’ nationwide cohort study. *Thromb Haemost*, 2011; 106: 739–749.
- Ogilvie IM, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Ischaemic stroke and bleeding rates in ‘real-world’ atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*, 2011; 106: 34–44.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K et al; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin vs. 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.
- Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin vs. aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing*, 2007; 36: 151–156.
- 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.
- Connolly SJ, Pogue J, Hart RG et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 360: 2066–2078.

27. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2012; 172: 209–216.
28. De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al; Coordinating Committee. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis — Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1413–1425.
29. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler 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.
30. Karthikeyan G, Eikelboom JW. The CHADS2 score for stroke risk stratification in atrial fibrillation — friend or foe? *Thromb Haemost*, 2010; 104: 45–48.
31. Keogh C, Wallace E, Dillon C, Dimitrov BD, Fahey T. Validation of the CHADS2 clinical prediction rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*, 2011; 106: 528–538.
32. Lin LY, Lee CH, Yu CC et al. Risk factors and incidence of ischemic stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation — a nationwide database analysis. *Atherosclerosis*, 2011; 217: 292–295.
33. Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, Taillandier S, Lip GY. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest*, 2012; 141: 147–153.
34. Olesen JB, Lip GY, Lane DA et al. Vascular disease and stroke risk in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Am J Med*, 2012; 125: 826, e13–e23.
35. van Walraven C, Hart RG, Connolly S et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation. *Stroke*, 2009; 40: 1410–1416.
36. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Br Med J*, 2011; 342.
37. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GY. Reliable identification of 'truly low' thromboembolic risk in patients initially diagnosed with 'lone' atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012; 5: 319–326.
38. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip G. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0–1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*, 2012; 107: 1172–1179.
39. Lip GY, Nieuwlaat 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.
40. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*, 2007; 69: 546–554.
41. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost*, 2008; 99: 295–304.
42. AF-Investigators. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med*, 1998; 158: 1316–1320.
43. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB et al. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur J Heart Fail*, 2012; 14: 295–301.
44. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ*, 2012; 344: e3522.
45. Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Rahme E, Humphries KH, Behloul H, Pilote L. Sex differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation. *JAMA*, 2012; 307: 1952–1958.
46. 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.
47. Abu-Assi E, Otero-Raviña F, Allut Vidal G et al; on behalf of Grupo Barbanza researchers. Comparison of the reliability and validity of four contemporary risk stratification schemes to predict thromboembolism in non-anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, Published online ahead of print 19 November 2011.
48. Boriani G, Botto GL, Padeletti L et al; Italian AT-500 Registry Investigators. Improving stroke risk stratification using the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke*, 2011; 42: 1768–1770.
49. Chao TF, Lin YJ, Tsao HM et al. CHADS(2) and CHA(2)DS(2)-VASc scores in the prediction of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 2380–2385.
50. 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.
51. Connolly SJ, Eikelboom JW, Ng J et al; ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) Steering Committee and Investigators. Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonists are unsuitable. *Ann Intern Med*, 2011; 155: 579–586.
52. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L et al. Bleeding risk assessment, management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Europace*, 2011; 13: 723–746.
53. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*, 2006; 151: 713–719.
54. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat 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.
55. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, 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.
56. Cairns JA, Connolly S, McMurry S, Stephenson M, Talajic M. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation Guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol*, 2011; 27: 74–90.
57. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a 'real world' anticoagulated atrial fibrillation population. *Chest*. Published online ahead of print 21 June 2012. doi:10.1378/chest.12-0608.
58. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller HR, Lip GYH. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA and HAS-BLED bleeding risk prediction scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The AMADEUS study. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 861–867.
59. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 173–180.
60. Olesen JB, Lip GY, Hansen PR et al. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost*, 2011; 9: 1460–1467.
61. Gallego P, Roldán V, Torregrosa JM et al. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012; 5: 312–318.
62. Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in non-valvular atrial fibrillation. *Circulation*, 2012; 126: 860–865.

63. Friberg L, Rosenqvist M, Lip G. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: A report from the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Circulation*, 2012; 125: 2298–2307.
64. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J et al; ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*, 2008; 118: 2029–2037.
65. 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.
66. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD et al; RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*, 2010; 376: 975–983.
67. 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.
68. Ahrens I, Lip GY, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost*, 2010; 104: 49–60.
69. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J*, 2010; 160: 635–641.
70. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1139–1151.
71. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1875–1876.
72. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*, 2012; 125: 669–676.
73. Oldgren J, Alings M, Darius H et al; RE-LY Investigators. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med*, 2011; 155: 660–667.
74. Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation*, 2010; 122: 2246–2253.
75. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2012; 172: 397–402.
76. Lip GY, Lane DA. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? *Am J Med*, 2010; 123: 785–789.
77. Lip GYH, Larsen TB, Skjoth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 738–746.
78. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2011; 154: 1–11.
79. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost*, 2011; 105: 908–919.
80. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate vs. warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ*, 2011; 343: d6333.
81. Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation*, 2011; 123: 2562–2570.
82. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) vs. no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*, 2012; 107: 584–589.
83. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogne JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost*, 2012; 107: 985–997.
84. van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate — a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*, 2010; 103: 1116–1127.
85. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost*, 2012; 107: 838–847.
86. Tripodi A. Measuring the anticoagulant effect of direct factor Xa inhibitors. Is the anti-Xa assay preferable to the prothrombin time test? *Thromb Haemost*, 2011; 105: 735–736.
87. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost*, 2010; 104: 1263–1271.
88. Pengo V, Crippa L, Falanga A et al; Italian Federation of Thrombosis Centers. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost*, 2011; 106: 868–876.
89. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*, 2011; 124: 1573–1579.
90. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Crackowski JL, Pernod G. Effect of nonspecific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran, rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost*, 2012; 108: 217–224.
91. Sié P, Samama CM, Godier A et al; Working Group on Perioperative Haemostasis; French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011; 104: 669–676.
92. Omran H, Bauersachs R, Rubenacker S, Goss F, Hammerstingl C. The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRiDging REgistRy (BORDER). *Thromb Haemost*, 2012; 108: 65–73.
93. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J et al. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*, 2011; 123: 131–136.
94. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Patrawala RA. The use of dabigatran immediately after atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011; 23: 264–268.
95. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L et al. Feasibility and safety of dabigatran vs. warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1168–1174.
96. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation*, 2011; 123: 2363–2372.
97. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Roldán V et al. Should we recommend oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting with a high HAS-BLED bleeding risk score? *Circ Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 459–466.
98. Lip GY, Huber K, Andreotti F et al; Consensus Document of European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1311–1318.

99. Huber K, Airaksinen KJ, Cuisset T, Marin F, Rubboli A, Lip GY. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: similarities and dissimilarities between North America and Europe. *Thromb Haemost*, 2011; 106: 569–571.
100. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB et al. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost*, 2011; 106: 572–584.
101. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al; ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012; 366: 9–19.
102. Alexander JH, Lopes RD, James S et al; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2011; 365: 699–708.
103. Matute MC, Masjuan J, Egido JA et al. Safety and outcomes following thrombolytic treatment in stroke patients who had received prior treatment with anticoagulants. *Cerebrovasc Dis*, 2012; 33: 231–239.
104. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GY. Reliable identification of 'truly low' thromboembolic risk in patients initially diagnosed with 'lone' atrial fibrillation: The Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012; 5: 319–326.
105. Singer DE, Chang Y, Fang MC et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2009; 151: 297–305.
106. De Caterina R, Connolly SJ, Pogue J et al. Mortality predictors and effects of antithrombotic therapies in atrial fibrillation: insights from ACTIVE-W. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2133–2140.
107. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke*, 2006; 37: 1075–1080.
108. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2387–2394.
109. Connolly S, Pogue J, Hart R et al. Clopidogrel plus aspirin vs. 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.
110. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP et al; AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*, 2004; 109: 1509–1513.
111. Klein AL, Grimm RA, Murray RD et al; Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1411–1420.
112. Cox JL. Cardiac surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004; 15: 250–262.
113. Bayard YL, Omran H, Neuzil P et al. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. *EuroIntervention*, 2010; 6: 220–226.
114. Park JW, Bethencourt A, Sievert H et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011; 77: 700–706.
115. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage vs. warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised noninferiority trial. *Lancet*, 2009; 374: 534–542.
116. Whitlock RP, Healey JS, Connolly SJ. Left atrial appendage occlusion does not eliminate the need for warfarin. *Circulation*, 2009; 120: 1927–1932; discussion 32.
117. Dawson AG, Asopa S, Dunning J. Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010; 10: 306–311.
118. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*, 2011; 123: 417–424.
119. Roy D, Rowe BH, Stiell IG et al; CRAFT Investigators. A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel anti-arrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 2355–2361.
120. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C et al; Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*, 2008; 117: 1518–1525.
121. Pratt CM, Roy D, Torp-Pedersen C et al; Atrial Arrhythmia Conversion Trial (ACT-III) Investigators. Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2010; 106: 1277–1283.
122. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB et al; Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009; 2: 652–659.
123. Stiell IG, Roos JS, Kavanagh KM, Dickinson G. A multicenter, open-label study of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am Heart J*, 2010; 159: 1095–1101.
124. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH et al; AVRO Investigators. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 313–321.
125. FDA. Briefing materials for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee December 11, 2007. Kynapid (vernakalant hydrochloride injection) NDA 22–034. Astellas Pharma US, Inc.
126. Buccelletti F, Iacomini P, Botta G et al. Efficacy and safety of vernakalant in recent-onset atrial fibrillation after the European Medicines Agency approval: systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharmacol*, 2011.
127. Bash LD, Buono JL, Davies GM et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2012; 26: 167–179.
128. 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*. Published online 21 November 2011. doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.108.
129. Camm AJ, Toft E, Torp-Pedersen C et al; Scene 2 Investigators. Efficacy and safety of vernakalant in patients with atrial flutter: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Europace*, 2012; 14: 804–809.
130. E.U. Summary of Product Characteristics, Brinavess, MSD, 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001215/WC500097154.pdf. 2010.
131. Slavik RS, Tisdale JE, Borzak S. Pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review of available evidence. *Prog Cardiovasc Dis*, 2001; 44: 121–152.
132. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Perry KT, Wakefield LK, Vanderlugt JT; Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Circulation*, 1996; 94: 1613–1615.
133. Volgman AS, Carberry PA, Stambler B et al. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31: 1414–1419.
134. Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K et al; Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. *Heart*, 1998; 79: 568–575.
135. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology Guidelines. Part I: primary prevention. *Europace*, 2011; 13: 308–328.

136. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology Guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace*, 2011; 13: 610–625.
137. Goette A, Schön N, Kirchhof P et al. Angiotensin II-Antagonist in Paroxysmal Atrial Fibrillation (ANTIPAF) Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012; 5: 43–51.
138. Yamashita T, Inoue H, Okumura K et al; J-RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace*, 2011; 13: 473–479.
139. Bianconi L, Calò L, Mennuni M et al. n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study. *Europace*, 2011; 13: 174–181.
140. 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.
141. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Mahe I, Bergmann JF. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2006; 166: 719–728.
142. 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.
143. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 1089–1095.
144. Sullivan SD, Orme ME, Morais E, Mitchell SA. Interventions for the treatment of atrial fibrillation: A systematic literature review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. Published online 31 March 2012. doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.070.
145. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet*, 2012; 380: 238–246.
146. Ahmed S, Rienstra M, Crijns HJ et al; CONVERT Investigators. Continuous vs. episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*, 2008; 300: 1784–1792.
147. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation*, 1999; 100: 2025–2034.
148. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M et al; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 360: 668–678.
149. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ et al; Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2678–2687.
150. Duray GZ, Schmitt J, Hohnloser SH. Dronedarone therapy in atrial fibrillation: a summary of recent controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2010; 15 (Suppl 4): 19S–23S.
151. Camm AJ, Savelieva I. Atrial fibrillation: the rate vs. rhythm management controversy. *J R Coll Physicians Edinb*, 2012; 42 (Suppl 18): 23–34.
152. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J*, 2003; 24: 1481–1487.
153. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ et al; EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*, 2007; 357: 987–999.
154. Davy JM, Herold M, Hognlund C et al. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J*, 2008; 156: 527, e1–e9.
155. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone vs. amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010; 21: 597–605.
156. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P et al. A randomized comparison of radiofrequency ablation and antiarrhythmia drug therapy as first line treatment in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2012: in press.
157. Morillo C, Verma A, Kuck KH et al. Radiofrequency Ablation vs. Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Symptomatic Atrial Fibrillation: (RAAFT 2): A randomized trial. *Heart Rhythm Society 2012 Scientific Sessions*; May 11, 2012; Boston, MA. Abstract LB02-1.
158. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as firstline treatment of symptomatic atrial fibrillation: A randomized trial. *JAMA*, 2005; 293: 2634–2640.
159. Boersma LV, Castella M, van Boven W et al. Atrial fibrillation catheter ablation vs. surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation*, 2012; 125: 23–30.
160. 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.
161. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 160–166.
162. Ouyang F, Tilz R, Chun J et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*, 2010; 122: 2368–2377.
163. Tzou WS, Marchlinski FE, Zado ES et al. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010; 3: 237–242.
164. Arya A, Hindricks G, Sommer P et al. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace*, 2010; 12: 173–180.
165. Oral H, Knight BP, Ozaydin M et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 100–104.
166. Lellouche N, Jaïs P, Nault I et al. Early recurrences after atrial fibrillation ablation: prognostic value and effect of early reablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008; 19: 599–605.
167. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G et al. Does atrial fibrillation burden measured by continuous monitoring during the blanking period predict the response to ablation at 12-month follow-up? *Heart Rhythm*. Published online ahead of print 23 March 2012. doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.03.047.
168. Medi C, Sparks PB, Morton JB et al. Pulmonary vein antral isolation for paroxysmal atrial fibrillation: results from long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011; 22: 137–141.
169. Lee G, Sparks PB, Morton JB et al. Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011; 22: 163–168.
170. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G et al; on behalf of the Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. ESC-EURObservational research programme: the atrial fibrillation ablation pilot study, conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace*, 2012; 14: 1094–1103.
171. Hoyt H, Bhonsale A, Chilukuri K et al. Complications arising from catheter ablation of atrial fibrillation: temporal trends and predictors. *Heart Rhythm*, 2011; 8: 1869–1874.
172. Cappato R, Calkins H, Chen SA et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010; 3: 32–38.
173. Shah RU, Freeman JV, Shilane D et al. Procedural complications, rehospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 143–149.
174. Herrera Siklódy C, Deneke T, Hocini M et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 681–688.
175. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P et al. Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: the impact

- of periprocedural therapeutic international normalized ratio. *Circulation*, 2010; 121: 2550–2556.
176. Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke*, 2012; 43: 265–270.
177. Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B et al. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011; 22: 961–968.
178. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled 'research perspectives in atrial fibrillation'. *Europace*, 2009; 11: 860–885.
179. Van Gelder IC, Haegeli LM, Brandes A et al. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation. *Europace*, 2011; 13: 1517–1525.
180. Schmidt M, Segerson NM, Marschang H et al. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratios. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009; 32: 995–999.
181. Page SP, Siddiqui MS, Finlay M et al. Catheter ablation for atrial fibrillation on uninterrupted warfarin: can it be done without echo guidance? *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011; 22: 265–270.
182. Gautam S, John RM, Stevenson WG et al. Effect of therapeutic INR on activated clotting times, heparin dosage, and bleeding risk during ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011; 22: 248–254.
183. Gopinath D, Lewis WR, Di Biase L, Natale A. Pulmonary vein antrum isolation for atrial fibrillation on therapeutic coumadin: special considerations. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011; 22: 236–239.
184. Hakalahti A, Uusimaa P, Ylitalo K, Raatikainen MJ. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with therapeutic oral anticoagulation treatment. *Europace*, 2011; 13: 640–645.
185. Latchamsetty R, Gautam S, Bhakta D et al. Management and outcomes of cardiac tamponade during atrial fibrillation ablation in the presence of therapeutic anticoagulation with warfarin. *Heart Rhythm*, 2011; 8: 805–808.
186. Calkins H, Kuck KH, Cappato R et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*, 2012; 14: 528–606.
187. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options — a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETWORK/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*, 2012; 14: 8–27.
188. Van Gelder IC, Haegeli LM, Brandes A et al. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation. *Europace*, 2011; 13: 1517–1525.
189. Pappone C, Vicedomini G, Augello G et al. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011; 4: 808–814.
190. Tanner H, Makowski K, Roten L et al. Complications arising from catheter ablation of atrial fibrillation: temporal trends and predictors. *Europace*, 2011; 13: 646–653.
191. Wazni O, Wilkoff B, Saliba W. Catheter ablation for atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 2296–2304.
192. Calkins H, Reynolds MR, Spector P et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009; 2: 349–361.
193. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P et al; ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010; 303: 333–340.
194. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 1998; 339: 659–666.
195. Leong-Sit P, Roux JF, Zado E et al. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study): six-month follow-up study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011; 4: 11–14.

