European Heart Journal (2012) **33**, 2719–2747
doi:10.1093/eurheartj/ehs253

Осъвременени препоръки на Европейското дружество по кардиология (ESC) за поведение при предсърдно мъждене – 2012 г.

Обновяване на препоръките на ESC от 2010 г. за поведение при предсърдно мъждене. Със специалния принос на Европейската асоциация по сърдечен ритъм (EHRA).

Автори/членове на работната група: A. John Camm (Председател) (Обединено кралство)*, Gregory Y.H. Lip (Обединено кралство), Raffaele De Caterina (Италия), Irene Savelieva (Обединено кралство), Dan Atar (Норвегия), Stefan H. Hohnloser (Германия), Gerhard Hindricks (Германия), Paulus Kirchhof (Обединено кралство)

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Байер България ЕООД.

Комитет за практически препоръки (Committee for Practice Guidelines, CPG) към ESC: Jeroen J. Bax (Председател) (Холандия), Helmut Baumgartner (Германия), Claudio Ceconi (Италия), Veronica Dean (Франция), Christi Deaton (Обединено кралство), Robert Fagard (Белгия), Christian Funck-Brentano (Франция), David Hasdai (Израел), Arno Hoes (Холандия), Paulus Kirchhof (Германия), Juhani Knuuti (Финландия), Philippe Kolh (Белгия), Theresa McDonagh (Обединено кралство), Cyril Moulin (Франция), Bogdan A. Popescu (Ръмъния), Željko Reiner (Хърватия), Udo Sechtem (Германия), Per Anton Sirnes (Норвегия), Michal Tendera (Полша), Adam Torbicki (Полша), Alec Vahanian (Франция), Stephan Windecker (Швейцария).

Рецензенти: Panos Vardas (Координатор) (Гърция), Nawwar Al-Attar (Франция), Ottavio Alfieri† (Италия), Annalisa Angelini (Италия), Carina Blömstrom-Lundqvist (Швеция), Paolo Colonna (Италия), Johan De Sutter (Белгия), Sabine Ernst (Обединено кралство), Andreas Goette (Германия), Bulent Gorenek (Турция), Robert Hatala (Словакия), Hein Heidbüchel (Белгия), Magnus Heldal (Норвегия), Steen Dalby Kristensen (Дания), Philippe Kolh† (Белгия), Jean-Yves Le Heuzey (Франция), Hercules Mavrakis (Гърция), Lluís Mont (Испания), Pasquale Perrone Filardi (Италия), Piotr Ponikowski (Полша), Bernard Prendergast (Обединено кралство), Frans H. Rutten (Холандия), Ulrich Schotten (Холандия), Isabelle C. Van Gelder (Холандия), Freek W.A. Verheugt (Холандия).

Редактор: доц. д-р Мария Токмакова, д.м., Клиника по кардиология, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД, Медицински Университет Пловдив, член на УС на Дружеството на кардиолозите в България.

Формулярите съдържащи данни за авторите и рецензентите са налични на уеб-сайта на ESC www.escardio.org/guidelines

*Автори за кореспонденция: 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, Email: jcamm@sgul.ac.uk
†Представляващ Европейската асоциация по сърдечно-торакална хирургия (European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS)
Подразделения на ESC взели участие в разработката на този документ:
Асоциации: European Association of Echocardiography (EAE), European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EAPCR), Heart Failure Association (HFA)
Съвети: Council for Cardiology Practice, Council on Primary Cardiovascular Care.
Работни групи: Acute Cardiac Care, Cardiovascular Surgery, Development, Anatomy and Pathology, Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography, Pharmacology and Drug Therapy, Thrombosis, Valvular Heart Disease.
Съдържанието на тези препоръки на Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC) е публикувано само за лично и образователно ползване. Ползването им за търговски цели не е разрешено. Нито една част от указанията на ESC не може да бъде превеждана или размножавана под каквато и да е форма без писменото разрешение на ESC. Разрешението може да се получи при изпращане на писмена молба до Oxford University Press, издателя на European Heart Journal, и на страната, упълномощена да издава такива разрешения от името на ESC.
Отказ от право на отговорност. Препоръките на ESC представят становищата на ESC, постигнати след внимателно обмисляне на доказателствата, налични към момента на написването. Здравните специалисти са насърчавани да ги вземат изцяло предвид при изготвянето на своята клинична оценка. Препоръките обаче, не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат решения, подходящи за обстоятелствата при конкретните пациенти, при консултиране със съответния пациент или, когато е подходящо и необходимо, с настойника или лицето, полагащо грижи за пациента. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите, отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на предписването.
© Европейско дружество по кардиология 2012. Всички права запазени. За разрешения, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com

Ключови думи Предсърдно мъждене • Европейско дружество по кардиология • Препоръки • Антикоагулация • Нови перорални антикоагуланти • Затваряне на лявопредсърдния апендикс • Контрол на честотата • Кардиоверзия • Контрол на ритъма • Антиаритмици • Градирана терапия • Изолация на белодробните вени • Аблация на ляво предсърдие • Насочено обновяване

Онлайн-публикация преди печат 24 Август 2012 г.

Съдържание

Съкращения и акроними 02
1. Предисловие 03
2. Увод 04
3. Инсулт и оценка на риска от кървене 05
4. Нови перорални антикоагуланти 07
   4.1. Дабигатран етексилат 07
   4.2. Ривароксабан 08
   4.3. Апиксабан 08
   4.4. Практически съображения 08
5. Затваряне на лявопредсърдния апендикс 14
   5.1. Съображения и техники за затваряне на лявопредсърдния апендикс 14
   5.2. Резултати от затварянето на лявопредсърдния апендикс 14
6. Кардиоверзио с фармакологични средства 15
   6.1. Клинични доказателства за вернакалант 15
   6.2. Безопасност на вернакалант 15
7. Перорална антиаритмична медикаментозна терапия 16
   7.1. Градирана терапия 16
   7.2. Принципи на антиаритмичната медикаментозна терапия 16
   7.3. Нови факти за дронедарон 18
8. Катетърна аблация на предсърдното мъждене 21
   8.1. Нови данни за катетърната аблация 21
   8.2. Катетърна аблация при пациенти със сърдечна недостатъчност 23
   8.3. Периаблационна антикоагулантна терапия 23
   8.4. Безопасност преди всичко 23
   8.5. Нови съображения за катетърна аблация на предсърдно мъждене 23
9. Заключителни забележки 24
Източници 25

Съкращения и акроними

ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACCP	American College of Chest Physicians
ACS	acute coronary syndrome
ACT	Atrial arrhythmia Conversion Trial
ADONIS	American–Australian–African trial with DronedarONe In atrial fibrillation or flutter for the maintenance of Sinus rhythm
AF	atrial fibrillation
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	activated partial thromboplastin time
ARB	angiotensin-receptor blocker
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	*bis in die* (twice daily)
b.p.m.	beats per minute
CABANA	Catheter ABlation vs. ANtiarrhythmic drug therapy for Atrial fibrillation
CABG	coronary artery bypass graft
CAP	Continued Access to Protect AF
CHA_2DS_2-VASc	Congestive heart failure or left ventricular dysfunction Hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled)-Vascular disease, Age 65–74, Sex category (female)
$CHADS_2$	Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75, Diabetes, Stroke (doubled)
CI	confidence interval
CRAFT	Controlled Randomized Atrial Fibrillation Trial
CrCl	creatinine clearance
DAFNE	Dronedarone Atrial FibrillatioN study after Electrical cardioversion
DIONYSOS	Randomized Double blind trIal 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
EAST	Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial
EHRA	European Heart Rhythm Association
ECG	electrocardiogram
EMA	European Medicines Agency
ERATO	Efficacy and safety of dRonedArone for The cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation

EURIDIS	EURopean trial In atrial fibrillation or flutter patients receiving Dronedarone for the maIntenance of Sinus rhythm
FAST	atrial Fibrillation catheter Ablation vs. Surgical ablation Treatment
FDA	Food and Drug Administration
Flec-SL	Flecainide Short-Long trial
HAS-BLED	Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly
HF-PEF	heart failure with preserved ejection fraction
HF-REF	heart failure with reduced ejection fraction
HR	hazard ratio
HRS	Heart Rhythm Society
ICH	intracranial haemorrhage
INR	international normalized ratio
i.v.	intravenous
J-RHYTHM	Japanese RHYTHM management trial for atrial fibrillation
LAA	left atrial appendage
LoE	level of evidence
LVEF	left ventricular ejection fraction
MANTRA-PAF	Medical ANtiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NOAC	novel oral anticoagulant
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
NYHA	New York Heart Association
OAC	oral anticoagulant or oral anticoagulation
o.d.	omni die (every day)
PALLAS	Permanent Atrial fibriLLAtion outcome Study using dronedarone on top of standard therapy
PCI	percutaneous coronary intervention
PREVAIL	Prospective Randomized EVAluation of the LAA closure device In patients with atrial fibrillation vs. Long-term warfarin therapy
PROTECT AF	WATCHMAN LAA system for embolic PROTECTion in patients with Atrial Fibrillation
PT	prothrombin time
RAAFT	Radio frequency Ablation Atrial Fibrillation Trial
RE-LY	Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapY with dabigatran etexilate
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
RRR	relative risk reduction
TE	thromboembolism
TIA	transient ischaemic attack
t.i.d.	*ter in die* (three times daily)
TOE	transoesophageal echocardiogram
TTR	time in therapeutic range
VKA	vitamin K antagonist

1. Предисловие

Препоръките оценяват и обобщават всички налични към момента на написването доказателства по специфична тема, с цел да подпомогнат лекарите в избора на най-добрата стратегия за лечение на конкретния пациент с дадено заболяване, вземайки предвид повлияването на клиничния изход, както и съотношението риск/полза, отнасящи се до специфични диагностични или терапевтични средства. Препоръките не заместват учебниците. Правните последици от медицинските препоръки са разгледани в предходен документ.

В последните години са издадени многобройни препоръки от Европейското дружество по кардиология (ESC), както и от други общества и организации. Поради директното им влияние върху клиничната практика са разработени критерии за качество на препоръките с цел да се изяснят всички решения за ползвателя. Изискванията за създаване и издаване на препоръки от ESC могат да бъдат намерени на следния адрес: (http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx).

На кратко: експертите в съответната област са подбрани и предприемат пълен анализ на публикуваните данни за лечение и/или превенция на даден проблем. Извършва се критична оценка на диагностичните и терапевтични процедури, включително и преценка на съотношението риск-полза. При налични данни са включени приблизителни оценки на очаквания здравен изход за по-големи популации. Доказателствената стойност и силата на препоръките за даден терапевтичен подход са оценени и степенувани според предварително дефинирани скали, както е посочено в *таблици 1* и *2*.

Експертите в групите на авторите и рецензентите са попълнили Декларация за интерес, с цел установяване на всички възможни реални и потенциални източници на конфликт на интереси. Тези заявления се пазят в Европейската къща на сърцето (European Heart House), където е централата на ESC. Всяка промяна в конфликта на интереси, която възникне по време на писането на препоръките трябва да бъде съобщена на ESC. Работната група получава цялата си финансова подкрепа от ESC и рапортът е създаден без никакво участие на фармацевтичната, инструменталната или хирургичната индустрия.

Комитетът за практически препоръки (Committee for Practice Guidelines, CPG) към ESC упражнява контрол и координира подготовката на нови препоръки от работните групи, експертните групи или консенсусните групи. Комитетът за практически препоръки (CPG) също е отговорен за процеса на одобряване на тези препоръки. Едва когато документът е приключен и одобрен от всички експерти в работната група той бива предложен на външни специалисти за оценка и анализ. Документът е ревизиран, окончателно одобрен от GPG и накрая публикуван.

Фундаментално, след публикуването, от огромно значение е разпространението на познанието. Джобни и дигитални версии са много полезни на място. Някои изследвания показват, че целевите групи потребители понякога не знаят за наличието на препоръки или просто не ги прилагат в практиката. Следователно, програмите за приложение на новите препоръки са важен компонент за разпространение на познание. Организираните от ESC работни срещи са насочени към членските национални дружества и мнение-оформящи лидери в Европа. Приложни срещи могат да бъдат организирани на национално равнище след приемане на

Таблица 1: Класове на препоръките

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

Таблица 2: Нива на доказателственост

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

препоръките от членските организации и превод на съответния език. Приложните програми са необходими тъй като е доказано, че изходът от заболяването може да бъде благоприятно повлиян от прецизното приложение на клиничните препоръки.

Следователно, създаването на препоръки включва не само интеграция на най-скорошни научни изследвания, но също създаването на образователни инструменти и програми за приложение на препоръките. Връзката между клинични проучвания, писане на препоръки и приложението им в клиничната практика може да бъде осъществена само при наличие на контрол и регистри, които да удостоверяват, че ежедневната практика е в унисон с препоръките. Такива наблюдения и регистри също дават възможност да се оцени влиянието от приложението на препоръките върху изхода на пациентите. Насоките и препоръките трябва да помагат на лекарите при вземане на ежедневните решения; обаче крайното решение за грижата върху отделния пациент се взема от съответния лекуващ лекар.

2. Увод

Съвременната оценка за наличие на предсърдно мъждене (ПМ, atrial fibrillation, AF) в развития свят е около 1.5-2 % от общото население с постоянно повишаваща се средна възраст, която сега достига средно между 75 и 85 години. Аритмията се свързва с петкратно увеличение на риска от инсулт и трикратно на застойна сърдечна недостатъчност, както и по-висока заболеваемост. Хоспитализацията на пациенти с предсърдно мъждене е също много честа. Аритмията е основно сърдечно-съдово предизвикателство за съвременното общество и нейните медицински, социални и икономически аспекти са с тенденция към влошаване през идващите десетилетия. За щастие много ценни терапевтични подходи са разработени в последните години и те могат да дадат до известна степен решение на този проблем.

През 2010, когато за пръв път бяха издадени препоръките за лечение на ПМ на ESC[1], вече беше известно, че ще бъде необходимо обновяване през 2012. Например, очакваха се европейски регулаторни одобрения на няколко нови лекарства, като вернакалант и дабигатран. В допълнение се получиха сведения от някои основни клинични проучвания на нови перорални антикоагуланти като AVERROES[2], ROCKET-AF[3], ARISTOTLE[4]. Неочаквано беше ранното спиране на PALLAS с дронедарон[5], както и докладваната хепатотоксичност на този медикамент.

Фондацията на Американския колеж по кардиология (The American College of Cardiology Foundation, ACCF), Американската сърдечна асоциация (American Heart Association, AHA), и Обществото по сърдечен ритъм (The Heart Rhythm Society, HRS) издадоха съвместно два основни осъвременени документа – един засягащ дронедарон и левопредсърдната аблация,[6] а друг с фокус върху дабигатран.[7] В началото на 2012г Американския колеж на гръдните лекари (American College of Chest Physicians, ACCP) публикува своята 9-та версия на Антитромботично лечение при предсърдно мъждене.[8] Канадското сърдечно-съдово общество издаде фокуси-

рана осъвременена версия на техните препоръки при ПМ.[9] Също така, Националният институт за здраве и клинично превъзходство на Обединеното кралство (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE), както и ACCF, AHA, и HRS възнамеряват напълно да пренапишат препоръките си за ПМ в близко бъдеще.

Клиничното проучване на предсърдното мъждене продължава с висок интензитет. Същевременно, значително повече опит е събран в областите на антикоагулацията, затварянето на лявопредсърдния апендикс, медикаментозната терапия за кардиоверзио и контрол на ритъма и левопредсърдната аблация.[10] Тези пет области формират основната част от редакцията на нашите препоръки.

Скрининг за ПМ

Диагностицирането на ПМ преди настъпване на първите усложнения е признат приоритет за превенция на инсулти[11]. Скорошните данни от пациенти с имплантируеми уреди[12], както и чрез холтер-ЕКГ в епидемиологични проучвания потвърждават предположението[13], че дори къси епизоди на „тихо“ предсърдно мъждене повишават риска за инсулт. Следователно за ранна диагноза ние препоръчваме за пациенти над 65 години редовно търсене на ПМ чрез палпация на пулса, последвана от ЕКГ за потвърждение на диагнозата ПМ.[14, 15]

Препоръки за скрининг на ПМ

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]	Реф.[c]
Редовен скрининг за ПМ при пациенти ≥65 годишна възраст чрез мерене на пулс, последвано от ЕКГ се препоръчва за навременно откриване на ПМ	I	B	14, 15

ПМ = предсърдно мъждене; ЕКГ = електрокардиограма.
[a]Клас на препоръката.
[b]Ниво на доказателствата.
[c]Източници.

Ключов извод:

- При пациенти над 65 години рутинно изследване на пулса, последвано от ЕКГ при тези с неправилен пулс е важно за откриване на ПМ преди първия инсулт.

3. Инсулт и оценка на риска от кървене

Прието е да се разделя ПМ на „клапно“ и „неклапно“ Няма задоволителна или уеднаквена дефиниция на тези термини. В това ръководство терминът клапно ПМ се ползва, за да посочи, че ПМ се дължи на ревматична клапна болест (преди всичко митрална стеноза) или на клапни протези.

След публикуване на насоките на ESC от 2010 г. бяха събрани допълнителни доказателства в полза на подхода за определяне на риска от инсулт дефиниран там. По-голямо внимание е обърнато на разпознаването на „истински нискорисковите пациенти“, които не се нуждаят от никаква антитромботична терапия, както и повече доказателства при употребата на новите перорални антикоагуланти (НПАК), като алтернатива на дозозависимата терапия с антагонисти на витамин К (например варфарин, INR 2.0-3.0).[16]

Рискът от инсулт е постоянен и прогнозната стойност на предварително категоризираните пациенти с ПМ в ниско-, умерено- и високорискови групи има умерена сила за идентификация на „високорисковата“ категория пациенти, които в последствие ще понесат инсулти[17]. До скоро единствените достъпни перорални антикоагуланти бяха антагонистите на витамин К (напр. варфарин) и въпреки ограниченията им много лекари предписваха тази терапия по еднакъв начин, независимо от категоризацията на пациентите в ниско/умерено/високо-рискови слоеве. В случаите, когато не се ползваха антагонисти на витамин К много често вместо тях се предписваше аспирин.[18,19]

Доказателствата за превенция на инсулт при ПМ с аспирин са много слаби, дори с потенциал за увреждане[20-22], тъй като данните показват, че рискът от сериозно кървене или мозъчен кръвоизлив с аспирин не е сигнификантно различен от този при ПАК, особено при възрастните[2,23-25]. Имайки пред вид наличието на НПАК, употребата на антитромбоцитна терапия (аспирин-клопидогрел, или по-малко ефикасната монотерапия с аспирин) за превенция на ПМ трябва да бъде запазена за тези, които отказват ползване на ПАК. Комбинацията аспирин-клопидогрел има по-висока ефикасност в сравнение с монотерапията с аспирин, но при допълнителен риск от сериозен кръвоизлив.

Следователно, този документ настойчиво препоръчва пренасочване на вниманието за идентифициране на истинските „нискорискови“ пациенти с ПМ (напр. Възраст <65 или самотно ПМ, които не се нуждаят от антитромбозна терапия) вместо фокусирането върху „високорисковите“ пациенти.

За да постигнем това е необходимо да бъдем „по-възприемчиви“ към общите рискови фактори за инсулт при оценката на риска. В действителност се препоръчва, пациенти с ПМ и повече от един рисков фактор за инсулт да получи ефективна терапия за превенция на инсулт, което означава ПАК или с добре контролиран Витамин К антагонист [INR 2–3, в по-големия процент от времето в терапевтичен обхват (time in the therapeutic range, TTR), например, поне 70%][28] или с някой от НПАК.

Въпреки че $CHADS_2$ [Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75, Diabetes, Stroke (doubled)] score е лесен, повечето автори са съгласни, че той не включва много общи рискови фактори и неговите ограничения са известни. $CHADS_2$ score е получен от рискови фактори идентифицирани в популации от пациенти с ПМ нелекувани с ПАК в проучванията за превенция на инсулт преди повече от две десетилетия. Обаче, в тези проучвания са включени по-малко от 10% от скрираните пациенти и много рискови фактори за инсулт са били погрешно дефинирани или не са били записани систематично. Например, съдовата болест (невключена в $CHADS_2$ score) е независим рисков фактор за инсулт при ПМ и сигнификантно подобрява прогностичната способност на $CHADS_2$. Рискът от инсулт се повишава при възраст над 65 години и е дори още по-голям при възраст над 75 и повече.[32,35]

Много пациенти класифицирани като „ниско рискови“ по $CHADS_2$ (score = 0) имат честота на инсулти ≥1.5%/година,[29,36] и $CHADS_2$ score „нула“ не идентифицира със сигурност пациенти с ПМ, които са „наистина ниско-рискови“.[37,38]

Препоръките на ESC от 2010 г. намаляват значението на употребата на изкуствените ниско-, средно- и високорискови групи и предлагат подход, базиран върху рисковите фактори, дефиниращ „сериозни“ и „клинично значими несериозни“ рискови фактори, които могат да бъдат изразени с

Таблица 3: Рискови фактори за исхемичен инсулт/ПНМК/системен емболизъм при пациенти с ПМ: Шведска група за проучване на ПМ

	Мултивариабилни съотношения на риска (95% CI)
Възраст (години) <65 65–74 ≥75	 1.0 (Reference) 2.97 (2.54–3.48) 5.28 (4.57–6.09)
Женски пол	1.17 (1.11–1.22)
Предишен исхемичен инсулт	2.81 (2.68–2.95)
Мозъчен кръвоизлив	1.49 (1.33–1.67)
Съдово заболяване (всякакво) • Миокарден инфаркт • Предишен АКБ • Периферна съдова болест	 1.14 (1.06–1.23) 1.09 (1.03–1.15) 1.19 (1.06–1.33) 1.22 (1.12–1.32)
Хипертония	1.17 (1.11–1.22)
Сърдечна недостатъчност (анамнеза)	0.98 (0.93–1.03)
Захарен диабет	1.19 (1.13–1.26)
Болест на щит. жлеза Тиреотоксикоза	1.00 (0.92–1.09) 1.03 (0.83–1.28)

ПМ = предсърдно мъждене; АКБ = аорто-коронарен байпас; CI = доверителен интервал; ПНМК = преходно нарушение на мозъчното кръвообръщение. ПНМК са по-малко достоверни като крайна точка. Потвърдената диагноза носи риск подобен на този при инсулт или системен емболизъм. Мултивариабилен анализ върху 90490 пациенти без антикоагулантно лечение по време на проследяване.

акронима CHA_2DS_2-VASc (Congestive heart failure [Застойна сърдечна недостатъчност]/left ventricular dysfunction [лявокамерна дисфункция], Hypertension [Хипертония], Age [Възраст] ≥75 [удвоен], Diabetes [Диабет], Stroke [Инсулт, удвоен] – Vascular disease [Съдово заболяване], Age [Възраст] 65-74, and Sex category [женски пол]).[39]

Имайки предвид, че препоръките трябва да са приложими за повечето пациенти с ПМ през по-голямата част от времето и за болшинството от ситуациите в ежедневната клинична практика, подходът на ESC за оценка на риска покрива болшинството от пациентите и взема пред вид общоприетите рискови фактори при такива пациенти. Антитромботичната терапия не се препоръчва за пациенти с ПМ (независимо от пола им), които са <65 г. и самотно ПМ (т.е. наистина „нисък риск“) тъй като последните имат много ниска честота на инциденти.

CHA_2DS_2-VASc включва болшинството рискови фактори за инсулт в ежедневната клинична практика.[39-41] За разлика от вече остарели и противоречиви данни, щитовидната патология (хипертиреоидизмът) не се счита за независим рисков фактор за инсулт при многофакторен анализ на данни (*таблица 3*).[25] Анамнеза за „каквато и да е СН“ не се определя задължително като рисков фактор,[25,40] и „C“ в CHA_2DS_2-VASc се отнася за документирана умерена до тежка систолна дисфункция [т.е. СН с редуцирана ФИ][42,43] или пациенти със скорошна декомпенсирана сърдечна недостатъчност изискваща хоспитализация, независимо от съответната фракция на изтласкване, СН със и без запазена ФИ.[43] Женският пол независимо увеличава риска от инсулт (*таблица 3*)[40,44,45], а ако критерият възраст под 65 и самотно ПМ е изпълнен, тогава женският пол не увеличава независимо риска от инсулт.[33,44] Нещо повече – честотата на инсултите при тези пациенти е толкова ниска и при двата пола, че антитромботична терапия не се препоръчва (възраст <65 г., самотно ПМ. Следователно жени с единствен рисков фактор „пол“ (CHA_2DS_2-VASc score = 1) не се нуждаят от антикоагулация, ако изпълват критериите възраст <65 и самотно ПМ, както е доказано в скорошни проучвания.[33,44]

CHA_2DS_2-VASc score е валидиран в множество проучвания,[17] като събраните доказателства сочат, че CHA_2DS_2-VASc е по-добър за идентифициране на „истински ниско-рискови“ пациенти с ПМ.[37,38,46,47] И е поне толкова добър, ако не и повече от методики като $CHADS_2$ за идентифициране на пациенти които ще развият инсулт или тромбоемболизъм.[25,36,48] Между пациентите с $CHADS_2$ score = 0, едногодишната честота на усложнения варира между 0.84% (CHA_2DS_2-VASc score = 0), 1.75% (CHA_2DS_2-VASc score = 1), 2.69% (CHA_2DS_2-VASc score = 2), and 3.2% (CHA_2DS_2-VASc = 3).[38] В същност CHA_2DS_2-VASc score прецизира оценката на риска от инсулт при ниско рискови пациенти с ПМ.

Пациентите с ПМ и тежка бъбречна недостатъчност са с висок риск от инсулт и също с повишен риск от смърт, коронарни инциденти и сериозни кръвоизливи. Тези пациенти не са лекувани адекватно и оценката им е сложна.[50] Съществува и предположението, че нарушената бъбречна функция не остава статична, особено при възрастни пациенти с множество съпътстващи заболявания и съпътстващи терапии.

Решението за тромбопрофилактика трябва да балансира риска от инсулт срещу риска от сериозен кръвоизлив, особено вътремозъчна хеморагия, която е едно от най-страховитите усложнения от антикоагулантната терапия и носи висок риск от смърт и/или инвалидизация.[51] До скоро инструментите за оценка на риска от кървене бяха базирани на сложни формули като някои рискови фактори бяха оценявани по различни начини и/или изведени от групи антикоагулирани пациенти, а не специфично от пациенти с ПМ.[52] Само три от наличните инструменти за оценка на риска от кървене са изведени и валидирани от популации с ПМ: $HEMORR_2HAGES$ [чернодробно или бъбречно заболяване (Hepatic or renal disease), алкохолна зависимост (Ethanol abuse), неоплазма (Malignancy), напреднала възраст ≥75 години (Older (age ≥75 years)), намален брой или функция на тромбоцитите, риск от повторно кървене (Reduced platelet count or function, Rebleeding risk, хипертония (неконтролирана) (Hypertension (uncontrolled), анемия (Anaemia), генетични фактори (Genetic factors), висок риск от падане (Excessive fall risk), and инсулт (Stroke)],[53] HAS-BLED [хипертония (Hypertension), нарушена бъбречна/чернодробна функция (Abnormal renal/liver function), инсулт (Stroke), анамнеза или предразположение за кървене (Bleeding history or predisposition), лабилен INR (Labile INR), възрастни пациенти (Elderly), употреба на наркотици/алкохол (Drugs/alcohol concomitantly)],[54] и ATRIA (Антикоагулация и рискови фактори при ПМ, AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation).[55]

Препоръките за ПМ от 2010 г. на ESC, тези на Канадското сърдечносъдово общество (Canadian Cardiovascular Society) (скоро осъвременени).[9,56] и консенсусният документ за кръвоизливи при ПМ подготвен от Европейската асоциация по сърдечен ритъм (European Heart Rhythm Association, EHRA) и работната група на ESC върху тромбозата,[52] всички те препо-

ръчват простата оценка на риска от кръвоизлив с HAS-BLED score, а не по-сложните HEMORR$_2$HAGES score, или по-малко практичния ATRIA score. HAS-BLED score има по-добра прогностична стойност от ATRIA и, което е по-важно обхваща рискови фактори които могат да бъдат активно повлиявани, за да се повлияе рискът от кървене.[57,58] HAS-BLED score е валидизиран в много независими проучвания,[25,54,59] и корелира добре с риска от вътремозъчен кръвоизлив. Заслужава да се отбележи, че честотата на вътремозъчен кръвоизлив (и сериозно кървене) при пациенти на аспирин за даден HAS-BLED score, беше подобна като при тези, приемащи варфарин.[25]

Следователно оценка на риска от кървене се препоръчва за всички пациенти с ПМ, като за пациенти с HAS-BLED score ≥3, с необходимото внимание и редовен преглед, както и съответните усилия за корекция на потенциално обратимите рискови фактори за кървене. HAS-BLED score не трябва да се използва за спиране на терапията с перорални антикоагуланти, той дава възможност на лекаря да направи обоснована оценка на риска от кръвоизлив (вместо да разчита на отгатване) и още по-важно, изисква да се мисли за коригируемите рискови фактори за кървене: например неконтролируема хипертония, същевременна употреба на аспирин/НСПВС, лабилни INR, и т.н.Употребата на CHA$_2$DS$_2$-VASc и HAS-BLED score-овете при вземането на решение за тромбопрофилактика при неклапно ПМ бе преразгледана наскоро.[62]

В анализа за чисто клинична полза, балансирайки исхемичен инсулт срещу вътремозъчен кръвоизлив от Olesen и сътр.,[21] пациентите с висок HAS-BLED score имат дори по-висока клинична полза от варфарин, имайки пред вид че по-високо рисковите индивиди имат много по-голяма абсолютна редукция на риска от инсулт с варфарин, което ще преобладава над малкото абсолютно увеличение на кръвоизливите. Подобни наблюдения са докладвани в много по-големи бази данни от Friberg et al.,[63] където жустираната чиста клинична полза е за антикоагулация при почти всички пациенти с ПМ, с изключение на тези с много нисък риск от исхемичен инсулт, с CHA$_2$DS$_2$-VASc score = 0 и умерено-висок риск от кървене. В двете големи независими бази данни,[21,63] CHA$_2$DS$_2$-VASc score-ът е способен да идентифицира онези пациенти, които до известна степен нямат полза от антикоагулантното лечение с варфарин. За отбелязване е, че CHADS$_2$ score-ът е по-малко дискриминационен към „истински ниско рискови" пациенти, като всички пациенти с ПМ, независимо от CHADS$_2$ score-ът изглежда печелят от употребата на антикоагулант.[63]

Други доказателства подчертават,че превенцията на инсулт с вит. К антагонисти е ефикасна тогава когато средното индивидуално време в терапевтичен интервал (TTRs) е добро – например 70%.[28,64-67] Следователно, при употреба на вит. К антагонисти е необходим чест контрол на INR за постигане на високи TTRs.

4. Нови перорални антикоагуланти

Новите перорални антикоагуланти (НПАК) за превенция на инсулт при ПМ са разделени на два класа: перорални директни тромбинови инхибитори (напр. дабигатран) и перорални директни инхибитори на фактор Ха (напр. ривароксабан, апиксабан, и др.).[68] За разлика от вит. К антагонистите, които блокират формирането на много вит. К-зависими коагулационни фактори (II, VII, IX, и X), тези медикаменти блокират активността на едно единствено стъпало в коагулационните каскада. Друг Ха инхибитор във фаза III на клинично проучване е едоксабан; той вероятно ще бъде докладван през 2013 година.[69]

4.1. Дабигатран етексилат

Проучването RE-LY (рандомизирана оценка на дългосрочната антикоагулантна терапия с дабигатран етексилат, Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapY with dabigatran etexilate) е проспективно, рандомизирано, открито фаза III, сравняващо две заслепени дози дабигатран етексилат [110 mg b.i.d. (D110) или 150 mg b.i.d. (D150)] с открита доза варфарин, с контролно INR от 2.0 – 3.0 (*таблица 4*).[70,71] За главната крайна точка за ефикасност инсулт и системна емболия, D150 превъзхожда варфарин, без сигнификантна разлика в главната крайна точка за безопасност сериозен кръвоизлив. D110 не отстъпва на варфарин, с 20% по-малко сериозни кръвоизливи. Хеморагичният инсулт и вътремозъчно кървене, интракраниално кървене са по-ниски и при двете дози дабигатран, но гастроинтестиналните кръвоизливи са сигнификантно повече с Дабигатран 150 (D150). Установено е несигнификантно цифрово увеличение (от 28%) на миокардния инфаркт при двете дози дабигатран.[71,72] Съществува значителна редукция на исхемичния инсулт, както и гранично намаление на общата смъртност с дабигатран 150 мг, както и значителна редукция на съдовата смъртност ($P = 0.04$). Честотите на прекъсване на лечението са по-високи с D150 (20.7%) и D110 (21.2%), сравнени с 16.6% при варфарин за 2 години. Ретроспективен анализ показва значително влияние на възрастта, като пациенти на възраст над 75 години имат честота на сериозни кръвоизливи сходна с варфарин и D110, с тенденция за повече кръвоизливи при D150; обаче, ВМК са по-малко и при двете дози дабигатран. Ефикасността и безопасността на дабигатран е последователно установена при всички CHADS$_2$ рискови слоеве.[73] Предшестваща употреба на Вит. К антагонисти не повлиява ползата от дабигатран и при двете дози, сравнени с варфарин.[74]

Загрижеността за малкото увеличение на честотата на миокарден инфаркт при употреба на дабигатран предизвика детайлен анализ, при който се оказа, че няма нарастване на хоспитализациите за новопоявила се ангина или реваскуларизация при пациентите лекувани с дабигатран, със съдова смъртност и общ клиничен ефект в полза на дабигатран.[72] Метаанализ на седем проучвания с дабигатран (ПМ, венозен тромбоемболизъм и т.н.) при над 30 000 пациенти показа сигнификантно 33% увеличение на МИ, но 11% редукция на общата смъртност, когато дабигатран бе сравнен с варфарина.[75] Това обаче би могло да означава по-добър протективен ефект на варфарин от МИ.[76]

На основа на резултатите от RE-LY, дабигатран етексилат е одобрен както от Администрацията по храни и лекарства (Food and Drug Administration, FDA) така и от Европейската Агенция по лекарствата (European Medicines Agency, EMA), също и в много страни по света за превенция на инсулт и исхемичен емболизъм. Индикациите на EMA са за пациенти с неклапно ПМ с поне един рисков фактор, а именно: предишен инсулт, преходна исхемична атака (TIA) или системен емболизъм, LVEF <40%; симптоматична сърдечна недостатъчност, възраст ≥75 год. Или възраст ≥65 години с едно от следните: диабет, исхемична болест на сърцето или хипертония. FDA одобри 150 mg b.i.d., и 75 mg b.i.d. дозите при тежка бъбречна недостатъчност, докато EMA одобри както 110 mg b.i.d. така и 150 mg b.i.d. дозите.

4.2. Ривароксабан

Двойно-сляпото ROCKET-AF[3] проучване рандомизира 14 264 високорискови пациенти с ПМ на лечение или с ривароксабан 20 mg o.d. [15 mg дневно за тези с креатининов клирънс (CrCl) 30-49 mL/min] или варфарин (*таблица 4*). Характерно за популацията е значително по-високия риск от инсулт в сравнение с други НПАК проучвания с ПМ, и средното време в терапевтичен интервал (TTR) от 55% (медиана 58%), което е по-ниско от други рандомизирани проучвания. Ривароксабан не отстъпва на варфарин по отношение на първичната крайна точка за инсулт и системен емболизъм, и по протоколния терапевтичен анализ постига статистическо превъзходство (относителна редукция на риска (RRR) 21%, $P = 0.015$] но, използвайки по-конвенционален „намерение за лечение" (intention-to-treat) анализ, ривароксабанът губи превъзходство ($P = 0.12$). Няма редукция в честотите на смъртност или исхемичен инсулт, но има значимо намаление на хеморагичния инсулт и вътречерепния кръвоизлив. Главната крайна точка за безопасност бе сборът от тежки и клинично значими второстепенни кръвоизливи, който сигнификантно не се различават между ривароксабан и варфарин, но при ривароксабан има значима редукция при фаталните кръвоизливи, както и увеличение на гастроинтестиналните кървения, както и на кръвоизливите изискващи кръвопреливане. Ранно спиране на лечението е по-често при ривароксабан (23.9%) отколкото при варфарин (22.4%).

Ривароксабанът е одобрен за превенция на инсулт при неклапно ПМ както от FDA така и от EMA, и в много страни по целия свят.

4.3. Апиксабан

Проучването AVERROES[2] рандомизира 5599 пациенти с ПМ, които не са подходящи кандидати за или не желаят да приемат вит. К антагонисти, на двойно сляпо лечение с апиксабан [5 mg b.i.d. с коригирана доза от 2.5 mg b.i.d. при пациенти ≥80 години, тегло ≤60kg или със серумен креатинин ≥1.5 mg/dL (133 mmol/L)] или аспирин (81-324 mg/ден, като 91% вземат ≤162 mg/ден). След средно проследяване от около 1.1 години, проучването беше спряно предварително поради сигнификантна 55% редукция на главната крайна точка инсулт или системен емболизъм при апиксабан сравнен със аспирин, без сигнификантна разлика в честотата на голямо кървене между апиксабан и аспирин. Апиксабан се толерира малко по-добре, с честота на постоянно отказване от лечение в проучването от 20.5% годишно в аспириновата група, срещу 17.9% годишно в апиксабановата група за 2 години ($P = 0.03$).

ARISTOTLE[4] беше рандомизирано двойносляпо, фаза III проучване, сравняващо апиксабан [5 mg b.i.d. с нагласяне на дозата на 2.5 mg b.i.d. при пациенти ≥80 години, тегло ≤60 кг или със серумен креатинин ≥1.5 mg/dL (133 mmol/L)] или дозиран варфарин за INR от 2.0-3.0 при 18 201 пациенти с неклапно ПМ (*таблица 4*) Има значителна редукция при главните критерии за ефикасност – инсулт или системен емболизъм от 21% с апиксабан сравнен с варфарин, при 31% редукция на големите кръвоизливи и значима 11% редукция при общата смъртност (но не сърдечносъдовата смъртност). Честотите на хеморагичен инсулт и вътречерепна хеморагия, (но не и на исхемичен инсулт) бяха сигнификантно по-ниски при пациенти лекувани с апиксабан, но не и с варфарин. Гастроинтестиналните кръвотечения бяха подобни и в двете рамена. Апиксабан се толерира по-добре от варфарин, с малко по-малко ранни спирания на лечението (25.3% vs. 27.5%). Апиксабан все още не е получил регулаторно одобрение от EMA или FDA. Разглежда се в тези препоръки тъй като това може да се случи съвсем скоро след публикацията.

4.4. Практически съображения[a]

До тук изследваните в клинични изпитвания нови перорални антикоагуланти демонстрираха, че не са по-малоценни от антагонистите на Вит. К, имат по-добра безопасност, намаляваща броят на ВМК. На тази основа това ръководство ги препоръчва за предпочитане пред вит. К антагонистите при болшинството от пациентите с неклапно ПМ, когато се използват както в досегашните клинични проучвания. Тъй като все още опитът с тези медикаменти е ограничен, препоръчва се строго придържане към одобрените индикации и внимателен посмаркетингов мониторинг.

При липсата на директно сравняващи ги един с друг (head to head) проучвания не е подходящо да се заяви кой НПАК е най-добър, имайки пред вид хетерогенността на различните проучвания.[77] Индиректните сравнителни анализи не подсказват дълбоки различия в ефикасността между отделните НПАК, но сериозните кръвоизливи изглежда са по-малко с дабигатран 110 mg b.i.d. и апиксабан.[77] Характеристиките на пациентите, поносимостта и цената могат да са от сериозно значение.[28] Някои съображения цена/ефективност за дабигатран са публикувани при различни клинични обстоятелства, и дабигатран изглежда да е ценово-ефективен за повечето пациенти[78-81], с изключение на тези с много добре контролирани INR. Остава също загрижеността за приложимостта на данните за НПАК при много-възрастните пациенти с множество заболявания, полипрагмазия, проблеми с къмплайънса и т.н., които са често лекувани от общопрактикуващи лекари. Никой от НПАК няма специфичен антидот, като дабигатран и апиксабан се приемат два пъти дневно, и някои лекарствени взаимодействия са явни. Пациенти с тежка БН са изключени от проучванията и специално дабигатран има висок бъбречен клирънс.

Чисто клиничната полза от НПАК балансирайки исхемичния инсулт срещу ВМК при пациенти с неклапно ПМ, е моделирана като честоти на инсулти и кръвоизливи от Датското общонародно проучване върху дабигатран, ривароксабан и апиксабан на основа на резултатите от скорошни клинични проучвания за тези НПАК.[82] При CHA_2DS_2-VASc score = 1, апиксабан и двете дози дабигатран (110 mg b.i.d. and 150 mg b.i.d.) имат чист положителен клиничен ефект, докато при пациенти с CHA_2DS_2-VASc score ≥2, всички три НПАК превъзхождат варфарин, с положителна чиста клинична полза, независимо от риска от кървене.

При „превключване" от вит. К антагонист към НПАК, INR трябва да бъде понижен до около 2.0 (съществуват НПАК специфични и трансатлантически разлики, прецизирани в упътванията за употреба на продуктите, но принципът е да се отчете намаляващият ефект на варфарина срещу усилващият се антикоагулантен ефект на НПАК) преди започване на НПАК, които всички имат бързо начало на антикоагулационния ефект. Когато обратно „превключваме" от НПАК към вит. К антагонист той трябва да бъде започнат след пе-

[a] Забележка: Имайки предвид многобройните съображения как да се ползват безопасно НПАК в ежедневието при различни клинични сценарии, EHRA подготвя допълнителен образователен материал и редовно осъвременяван уебсайт насочени специфично към тази проблематика.

риод, който зависи от бъбречната функция, например при дабигатран е необходимо застъпване с вит. К антагониста за 2-3 дена, тъй като вит. К антагонистът се нуждае от няколко дена за постигане на терапевтична антикоагулация.

Много важни са къмплайънсът и придържането към лечението,тъй като тези медикаменти са със сравнително къс полуживот, поради което пациентът може да бъде „изоставен“ без антикоагулантна протекция, ако се пропусне повече от една доза. Всички тези медикаменти имат значителна степен на бъбречна екскреция, особено дабигатран. Следователно, оценката на бъбречната функция (креатининов клирънс) е задължителна при всички НПАК, и особено при пациенти приемащи дабигатран. В същност, бъбречната функция би следвало да се оценява ежегодно при пациенти с нормална функция (CrCl ≥80 mL/min) или леко (Cl 50-79 mL/min) бъбречно увреждане, и може би 2-3 пъти годишно при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-49 mL/min) бъбречно увреждане. Дабигатран би могъл да причини диспепсия, която може да бъде облекчена, приемайки медикамента с храна или с инхибитор на протонната помпа.

Таблица 4: Обобщение на клиничните проучвания на нови перорални антикоагуланти срещу варфарин за превенция на инсулт при неклапно ПМ

	Дабигатран (RE-LY)[70, 71]			Ривароксабан (ROCKET-AF)[3]		Апиксабан (ARISTOTLE)[4]	
Лекарствени характеристики							
Механизъм	Перорален директен тромбинов инхибитор			Перорален директен инхибитор на фактор Xa		Перорален директен инхибитор на фактор Xa	
Бионаличност, %	6			60-80		50	
Време до пикови нива, часове	3			3		3	
Време на полуживот, часове	12-17			5-13		9-14	
Екскреция	80% чрез бъбреците			2/3 черен дроб, 1/3 бъбреци		25% бъбреци, 75% faecal	
Доза	150 mg b.i.d.			20 mg o.d.		5 mg b.i.d.	
Доза при бъбречна недостатъчност	110 mg b.i.d.			15 mg o.d. (if CrCl 30-49 mL/min)		2.5 mg b.i.d.	
Специални съображения	Чревната абсорбция е pH-зависима и намалена при болни на лечение с инхибитори на протонната помпа			Higher levels expected in patients with renal or hepatic failure			
	Повишен риск от кървене при болни приемащи верапамил/амиодарон/хинидин/кетоконазол			Activity lower in fasted patients so should be taken after food			
Характеристики на проучването							
Дизайн на проучването	Рандомизирано, отворено			Рандомизирано, двойносляпо		Рандомизирано, двойносляпо	
Брой пациенти	18 111			14 264		18 201	
Период на проследяване, години	2			1,9		1,8	
Рандомизирани групи	дозиран варфарин vs. заслепена доза дабигатран (150 mg b.i.d., 110 mg b.i.d.)			дозиран варфарин vs. ривароксабан 20 mg o.d		дозиран варфарин vs. апиксабан 5 mg b.i.d.	
Основни данни за пациентите							
Възраст, години	71.5 ± 8.7 (средна ± SD)			73 (65–78) [median (interquartile range)]		70 (63–76) [median (interquartile range)]	
Пол	63.6			61.3		64.5	
$CHADS_2$ (средно)	2.1			3.5		2.1	
Събития (% годишно)							
	Warfarin	Dabigatran 150	Dabigatran 110	Warfarin	Rivaroxaban	Warfarin	Apixaban
	(*n* = 6022)	(*n* = 6076)	(*n* = 6015)	(*n* = 7133)	(*n* = 7131)	(*n* = 9081)	(*n* = 9120)
		(RR, 95% CI; P value)	(RR, 95% CI; P value)		(HR, 95% CI; P value)		(HR, 95% CI; P value)

(продължава)

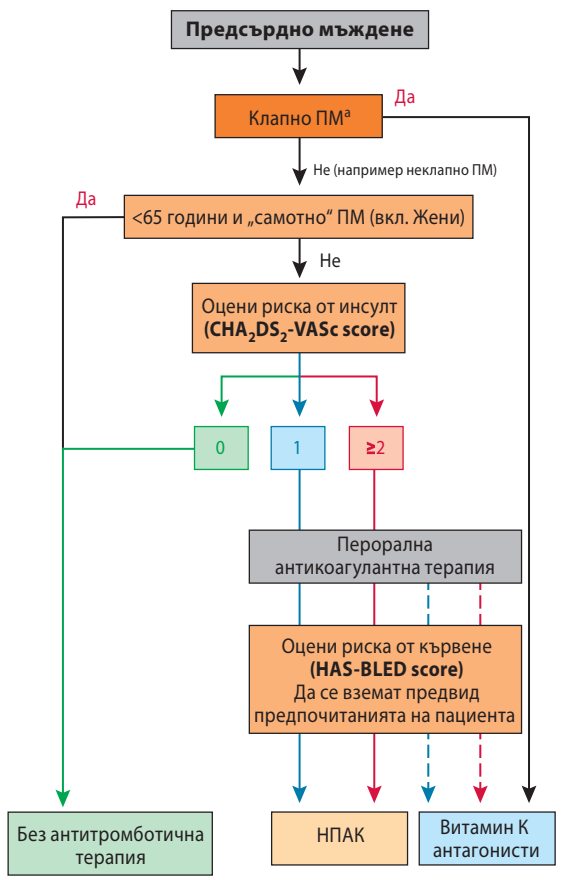
Таблица 4: Обобщение на клиничните проучвания на нови перорални антикоагуланти срещу варфарин за превенция на инсулт при неклапно ПМ – продължение

	Дабигатран (RE-LY)[70, 71]			Ривароксабан (ROCKET-AF)[3]		Апиксабан (ARISTOTLE)[4]	
Инсулт/системен емболизъм	1.69	1.11 (0.66, 0.53–0.82; P за превъзходство)	1.53 (0.91, <0.001 0.74–1.11; P за еквивалентност <0.001)	2.4	2.1 (0.88, 0.75–1.03; P за еквивалентност <0.001, P за превъзходство = 0.12) (ITT)	1.6	1.27 (0.79, 0.66–0.95; *P* <0.001 еквивалентност, *P* = 0.01 P за превъзходство)
Исхемичен инсулт	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)
Хеморагичен инсулт	0.38	0.10 (0.26, 0.14–0.49; *P* <0.001)	0.12 (0.31, 0.17–0.56; *P* <0.001)	0.44	0.26 (0.59; 0.37–0.93; *P* =0.024)	0.47	0.24 (0.51, 0.35–0.75; *P* <0.001)
Голямо кървене	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)
Интракраниално кървене	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)
Екстракраниално кървене	2.67	2.84 (1.07, 0.92–1.25; *P* = 0.38)	2.51 (0.94, 0.80–1.10; *P* = 0.45)	-	-	-	-
Събития (% на година)							
Гастроинтестинално кървене	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	0.86
Миокарден инфаркт	0.64	0.81 (1.27, 0.94-1.71; *P* = 0.12)	0.82 (1.29, 096-1.75; *P* = 0.09)	1.1	0.9 (0.81; 0.63–1.06; *P* = 0.12)	0.61	0.61
Смърт по всякаква причина	4.13	3.64 (0.88, 0.77–1.00; *P* = 0.051)	3.75 (0.91, 0.80–1.03; *P* = 0.13)	2.2	1.9 (0.85; 0.70–1.02; *P* = 0.07)	3.94	3.94
% прекъсвания до края на проследяването	10.2	15.5	14.5	22.2	23.7	27.5	27.5
% прекъсвания / годишно	5.1	7.8	7.3	11.7	12.5	15.3	15.3

ПМ = предсърдно мъждене; b.i.d. = bis in die (два пъти дневно); $CHADS_2$ = застойна СН, хипертония, възраст ≥75, диабет, инсулт/TIA [удвоени]; CI = интервал на доверие; CrCl = креатининов клиърънс; HR = рисково съотношение; ITT = намерение за лечение; o.d. = един път дневно; RR = относителен риск; SD = стандартно отклонение; TIA = преходна исхемична атака; VKA = антагонист на вит. К., (ВКА).

НПАК не изискват нагласяване на дозата въз основа на специфичен коагулационен тест (за разлика от INR при ВКА). Има неспецифични коагулационни тестове с които може да бъда установено присъствието на антикоагулационен ефект (а не антикоагулационна активност).[28,83] Тези тестове не трябва да се използват за дозиране. За дабигатран екариновото и тромбиновото време на съсирване са полезни тестове, директно отразяващи инхибицията на тромбина[84]; обаче активираното парциално тромбопластиново време (aPTT) също може да се използва (особено при спешни ситуации), въпреки че корелацията не е линеарна, особено при по-високи концентрации.[84,85] Ривароксабанът удължава протромбиновото време (PT) и това може да се използва за приблизителна оценка на антикоагулационния ефект.[86] Подобър поглед върху антикоагулационния ефект на пероралните Ха инхибитори дава анти-Ха анализът.[86,87]

Тези нови медикаменти нямат специфични антидоти и терапията на кръвоизливите, свързани с тях до голяма степен е помощна, имайки пред вид относително късият им полуживот (5 до 17 часа).[85,88] Едно малко проучване предполага нормализиране на коагулационните тестове с неактивиран концентрат на протромбиновия комплекс (Cofactw, Sanquin Blood Supply, Amsterdam, the Netherlands) приложен на здрави и сравнително млади индивиди приемащи ривароксабан, но без ефект при тези на дабигатран.[89] Друго проучване показа, че ниско дозиран FEIBAw (Baxter AG, Vienna, Austria) подтиска антикоагулационната активност на ривароксабан и дабигатран.[90] Обаче, липсата на нормализиране на коа-



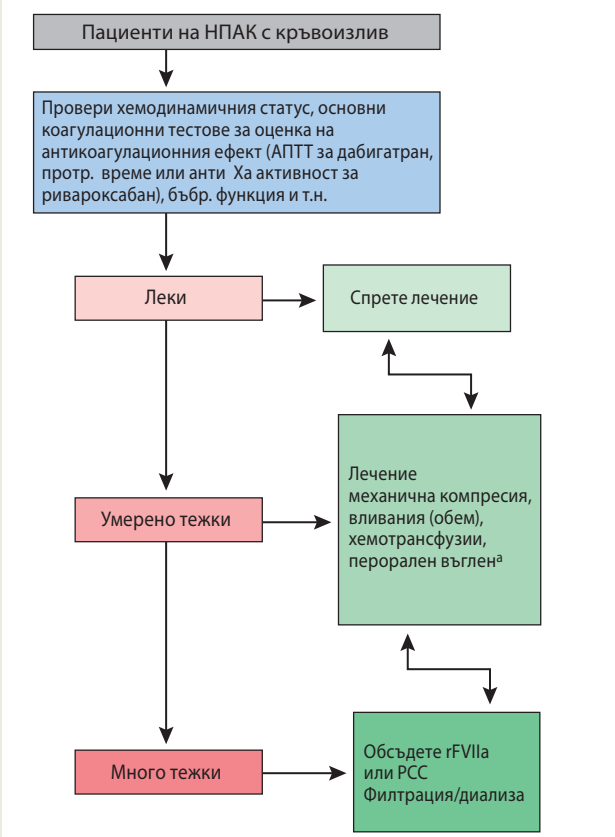
Антитромбоцитната терапия с аспирин и клопидогрел или - по-неефикасно - само аспирин, се обсъжда при пациенти, които отказват ПАК или не понасят антикоагуланти поради несвързани с кървене причини. Ако има противопоказания за ПАК или антитромбоцитна терапия, обсъди оклузия, затваряне или ексцизия на ЛП апендикс.
Цветове: CHA_2DS_2-VASc; зелено = 0, сино = 1, червено ≥ 2;
Линии: плътна = най-добра опция; прекъсната = алтернативна възможност.
AF = ПМ; CHA_2DS_2-VASc = виж текста; HAS-BLED = виж текста;
NOAC = НПАК; OAC = ПАК;
VKA = Вит. К антагонист.
[a]Вкл. ревматологична клапна болест и клапни протези.

Фигура 1: Избор на антикоагулант.

гулационните тестове не означава задължително липса на противохеморагичен ефект, както бе показано на животински опитни модели.[84]

Периоперативната терапия е друго важно съображение.[88,91] Пред вид бързото начало и край на действие на дабигатран етексилат за болшинството от интервенциите няма нужда от „препокриваща“ („bridging“) терапия с нискомолекулярен хепарин (LMWH), и все пак това зависи от баланса на риска инсулт/тромбоемболизъм срещу кръвоизлив (тук HAS-BLED score се оказва полезен).[92] След хирургия НПАК могат да бъдат започнати отново веднага след постигането на ефективна хемостаза. Ефектът се постига в първите няколко часа след първата доза.

Наличните данни показват, че планова кардиоверзия може да бъде безопасно изпълнена по време на лечение с дабигатран,[93] с изискване за триседмична терапевтична антикоагулация преди кардиоверзията, извършване на верзията, и продължаване на антикоагулацията за минимум четири седмици след това. Честотата на усложненията не се



aPTT = активирано парциално тромбопластиново време; NOAC = НПАК;
PCC = концентрат на протромбинов комплекс; PT = протромбиново време;
rFVIIa = активиран рекомбинантен фактор VII.
[a] с дабигатран.

Фигура 2: Терапия на на кръвоизливи при пациенти на НПАК.

различава от конвенционалната и ТЕЕ-водена кардиоверзия; обаче къмплайънсът е критичен за състоянието на антикоагулацията перипроцедурно, тъй като за разлика от INR при ВКА, тук няма лесен начин за оценка на терапевтичната антикоагулация. При пациенти с рискови фактори за инсулт или с висок риск от рецидиви на ПМ, пероралната антикоагулация, независимо дали с ВКА или НПАК се провежда трайно. Все още няма публикувани данни за кардиоверзио с ривароксабан или апиксабан.

Понастоящем не разполагаме с данни за профила риск/полза при катетърна аблация без прекъсване на НОАК. Аблацията при пациент, приемащ без прекъсване НОАК, теоретично носи малък риск, имайки предвид липсата на антидот, при възникване на сериозно хеморагично усложнение. Данните от ограничен брой случаи ни карат да мислим че адекватна пост-аблационна терапия с дабигатран е свързана с нисък риск от емболични или хеморагични усложнения,[94] от друга страна, краткото прекъсване на дабигатран е свързано с повече тромбоемболични и хеморагични усложнения.[95]

Пациенти на НПАК може да имат ОКС и/или перкутанна коронарна интервенция (PCI). Съвместната антитромбоцитна терапия с НПАК значително увеличава риска от кървене,[96] както е и при комбиниране на каквито и да е ПАК с антитромбоцитна терапия. При пациенти с ПМ и риск от

Препоръки за превенция на тромбоемболизъм при неклапно ПМ.

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]	Реф.[c]
Препоръки за превенция на тромбоемболизъм при неклапно ПМ – общи			
Антитромбозната терапия за предпазване от тромбоемболизъм се препоръчва за всички пациенти с ПМ с изключение на тези, (мъже и жени), които са с нисък риск (възраст <65 години и самотно ПМ), или с противопоказания.	I	A	21, 63, 104, 105, 106
Изборът на антитромбозна терапия се базира върху абсолютния риск от инсулт/тромбоемболизъм и кървене и чистата клинична полза за даден пациент.	I	A	21, 63, 105
CHA_2DS_2-VASc scor-ът се препоръчва за оценка на риска от инсулт при неклапно ПМ.	I	A	25, 36, 39
При пациенти с CHA_2DS_2-VASc score = 0 (възраст <65 години и самотно ПМ) с нисък риск, без никакъв рисков фактор, не се препоръчва антитромботична терапия.	I	B	21, 36, 82
При пациенти с CHA_2DS_2-VASc score ≥2, ПАК терапия със: • Дозиран ВКА (INR 2–3); или • Директен тромбинов инхибитор (dabigatran); или • Перорален Ха инхибитор (напр. ривароксабан, апиксабан)[d] …се препоръчва, ако не е противопоказан.	I	A	3, 4, 70, 82
При пациенти с CHA_2DS_2-VASc score = 1, ПАК терапия със: • Дозиран ВКА (INR 2–3); или • Директен тромбинов инхибитор (dabigatran); или • Перорален Ха инхибитор (rivaroxaban, apixaban)[d] …се препоръчва въз основа на оценка на риска от кървене и предпочитанията на пациента.	IIa	A	33, 44
Жени <65 год. със самотно ПМ (но с CHA_2DS_2-VASc score = 1 поради пола си) са ниско-рискови и не се обсъжда антитромботична терапия.	IIa	B	33, 44
Когато пациентът откаже ПАК (дали ВКА или НПАК), би следвало да се обсъди антитромбоцитна терапия – комбинация с аспирин 75–100 mg + клопидогрел 75 mg дневно (при нисък риск от кървене) или – с по-малък ефект – аспирин 75–325 mg дневно.	IIa	B	21, 26, 51, 109
Препоръки за превенция на тромбоемболизъм при неклапно ПМ – НПАК.			
Когато дозиран ВКА не може да бъде ползван (INR 2–3) при пациент с ПМ, където ПАК е препоръчан, поради трудности с поддържането на терапевтична антикоагулация, наличие на странични действия или невъзможност за мониториране на INR, тогава НПАК, или: • Директен тромбинов инхибитор (dabigatran); или • перорален фактор Ха инхибитор (т.е. rivaroxaban, apixaban)[d] …идват в съображение.	I	B	2, 28, 65, 107
Там, където е препоръчан ПАК, един от НПАК, или: • Директен тромбинов инхибитор (dabigatran); или • фактор Ха инхибитор (т.е. rivaroxaban, apixaban)[d] …би следвало да бъде предпочетен пред ВКА (INR 2–3) за повечето от пациентите с неклапно ПМ въз основа на цялостната клинична полза.	IIa	A	3, 4, 70, 82
Където се предписва дабигатран дозата от 150 mg b.i.d. се предпочита за повечето пациенти пред дозата от 110 mg b.i.d., като последната се препоръчва при: Възрастни пациентинти ≥80 Употреба на взаимодействащи медикаменти (напр. verapamil) Висок риск от кървене (HAS-BLED score ≥3) Умерена бъбречна недостатъчност (CrCl 30–49 mL/min).	IIa	B	85, 96
Където се обсъжда ривароксабан, доза от 20 mg o.d. се предпочита за болшинството от пациентите пред 15 mg o.d., като последната се препоръчва при: Висок риск от кървене (HAS-BLED score ≥3) Умерена бъбр. недостатъчност (CrCl 30–49 mL/min).	IIa	C	3, 108
Препоръчва се изходна и в последствие редовна оценка на бъбречна функция (чрез CrCl) на пациентите след започване на НПАК, веднъж годишно и 2-3 пъти годишно при тези с умерено увредена бъбречна функция.	IIa	B	85
НПАК (dabigatran, rivaroxaban, and apixaban) не се препоръчват при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (CrCl<30 мЛ/мин) <30 mL/min).	III	A	3, 24, 70

Препоръки за превенция на тромбоемболизъм при неклапно ПМ – (продължение)

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]	Реф.[c]
Препоръки за превенция на тромбоемболизъм при неклапно ПМ – кръвоизлив			
Препоръчва се оценка на риска от кръвоизлив когато се предписва антитромбозна терапия (независимо дали ВКА, НПАК, аспирин/клопидогрел или аспирин).	I	A	25, 54, 59,60
HAS-BLED score-т е калкулация за оценка на риска от кървене, където при сбор ≥3 показва „висок риск“ и е необходимо завишено внимание след започване на антитромботична терапия с ПАК или антитромбоцитна терапия (LoE = A). Коригируемите рискови фактори за кървене [напр неконтролирана хипертония, лабилни INR, ако пациентът е на ВКА,съпътстваща терапия (аспирин, НПВС, etc.), алкохол, etc.] да се овладеят. (LoE = B). HAS-BLED score-ът да се ползва за идентифициране на хеморагични рискови фактори, но не и за изключване на пациенти от терапия с ПАК (LoE = B).	IIa	A B	25, 54, 60
Рискът от сериозен кръвоизлив с антитромбоцитна терапия (с аспирин–клопидогрел и – особено при възрастните – и при монотерапия с аспирин) да се обсъжда като подобен на ПАК.	IIa	B	18, 21, 23,24, 26, 35
Препоръки за превенция от тромбоемболизъм при неклапно ПМ – пери-кардиоверзио			
За пациенти с ПМ ≥48 h давност или с неизвестна давност ПАК (напр. ВКА с INR 2-3или дабигатран) се препоръчват за ≥3 седмици преди и за ≥4 седмици след кардиоверзио, независимо от вида (електрично или перорално/i.v. фармакологично).	I	B	93
При пациенти с рискови фактори за инсулт или рецидив на ПМ, ПАК независимо дали ВКА (INR 2-3) или НПАК да се приемат доживотно независимо от наличието на синусов ритъм след кардиоверзиото.	I	B	110

AF = ПМ; b.i.d. bis in die (2 пъти дневно); CHA_2DS_2-VASc = застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥75 (удвоен), диабет, инсулт (удвоен), съдова болест, възраст 65–74, пол (женски); CrCl = креатининов клирънс; HAS-BLED = хипертония, абнормална бъбречна/чернодробна функция (1точка всяко), инсулт, тенденция или предразположение към кървене, лабилно INR ако е на варфарин, възраст (напр, 65), медикация, (аспирин, НПВС, и др.) алкохол същевременно (1 точка всяко); INR = международно нормализирано съотношение; i.v. = венозно; ОАС = ПАК (перорални антикоагуланти); NOAC = НПАК (нови перорални антикоагуланти); NSAID = НПВС; VKA = ВКА (витамин К антагонист); LoE = ниво на доказателственост.
[a]Клас препоръка.
[b]Ниво на доказателственост.
[c]Източници.
[d]Апиксабан (очаква одобрение от EMA и FDA) и очаква се инфомация за употреба.

инсулт, независимо от HAS-BLED score-ът, ПАК са от полза, (намалени смъртност и сериозни сърдечни усложнения) но с повече кръвоизливи.[97] Поради липса на достатъчно данни за пациенти с ПМ и ОКС или PCI/стентиране, трябва да се ползват експертни консенсусни препоръки, например 2010 ESC Guidelines или съвременни Европейски или Северноамерикански консенсусни документи.[98-100] Тоест, необходим е период на тройна терапия (ПАК + аспирин + клопидогрел), последван от комбинация ПАК + един антиагрегант и, след една година, като ПАК може да е дозозависим ВКА, или вероятно НПАК. Отбележете, че единственото проучване където Клопидогрелът не бе противопоказан е RE-LY, така че данните за тройна терапия с НПАК (за превенция на инсулт при ПМ) са ограничени.

Пациент на дабигатран може да се представи с ОКС и предвид несигнификантната, но повишена честота на миокарден инфаркт с дабигатран сравнен с варфарин,[71,72] загрижения лекар може да обсъди употреба на ВКА или алтернативен НПАК (напр. ривароксабан или апиксабан). Малко доказателства подкрепят това, тъй като относителният ефект на дабигатран срещу варфарин при миокардна исхемия е оценен при пациенти със или без анамнеза за МИ или ИБС. Въпреки че двукратната ниска доза Ривароксабан (2.5 mg or 5 mg b.i.d.), показа малка полза при ОКС,[101] няма данни за ОКС и ползваната за антикоагулация при ПМ доза ривароксабан (20 mg. дн.). Апиксабан, в доза за превенция на инсулт (5 mg b.i.d.) при ОКС в комбинация с аспирин + клопидогрел не се свързва с редукция на сърдечно-съдовите усложнения, но има повече сериозни кръвоизливи.[102] Пациенти с ПМ и стабилна съдова болест (т.е. без остри епизоди или реваскуларизация за >12 месеца, независимо коронарна или периферно-съдова болест) могат дабъдат лекувани само с ПАК, или с ВКА – според INR или може би с един от НПАК. При такива стабилни пациенти няма нужда от допълнителен аспирин, който може да увеличи риска от сериозна, включително вътремозъчна хеморагия.

Пациенти на НПАК може да се представят с остър исхемичен инсулт. Ако аРТТ е удължено при пациент приемащ дабигатран (или протромбиновото време с ривароксабан), би следвало да се приеме, че пациентът е антикоагулиран, и да не се прилага тромболиза.[103] Знаейки че дабигатран 150 mg b.i.d. сигнификантно намалява исхемичния и хеморагичен инсулт, ако исхемичния инсулт се случи, когато пациентът приема ривароксабан или апиксабан (никой от които не понижава сигнификантно риска от исхемичен инсулт, сравнен с варфарин, в съответните им проучвания), клиницистът може да обсъди дабигатран 150 mg b.i.d. например. Алгоритмите, илюстриращи изборът на антитромботична терапия и лечението на кръвоизливи при пациенти на НПАК и ПМ са показани на *Фигури 1* и *2*. Въпреки че НПАК може да бъдат предпочетени въз основа на клинични проучвания, клиницистите трябва да отчитат че опитът с тези медикаменти е ограничен и че са необходими още внимание, бдителност и информация за ефикасността им в клиничната практика.

Опорни точки

- Ефикасността за превенция от инсулт на аспирина е слаба, с потенциал за увреждане тъй като рискът от сериозни кръвоизливи (и ВМХ) при него не е сигнификантно различна от ПАК, особено при възрастните.
- Употребата на антитромбоцитна терапия (комбинацията аспирин + клопидогрел или по-малко ефикасната монотерапия с аспирин за тези, които не понасят комбинираната терапия с аспирин и клопидогрел) за превенция от инсулт при ПМ трябва да бъде оставена за пациентите отказващи всякакви ПАК.
- CHA_2DS_2-VASc score-ът е по-добър за идентифициране на „истински нискорискови" пациенти с ПМ и поне толкова, а може би и по-добър от score-ове като $CHADS_2$ за идентифициране на пациенти, които ще развият инсулт или тромбоемболизъм.
- HAS-BLED score-ът позволява на клиницистите да правят информирана оценка на риска за кървене, и, по-важно, кара ги да мислят за коригируемите рискови фактори за кървене. При пациенти с HAS-BLED score ≥3, се препоръчват внимание и редовна преоценка, както и усилия за корекция на потенциално обратимите фактори за хеморагия. Висок HAS-BLED score като такъв не би следвало да се използва за изключване на пациента от антикоагулантна терапия.
- НПАК предлагат по-добра ефикасност, безопасност и удобство в сравнение с ВКА. Значи там, където се препоръчват ПАК, следва да се използва някой от новите – директен тромбинов инхибитор (dabigatran) или перорален фактор Ха-инхибитор (напр. ривароксабан, апиксабан) вместо дозозависимия ВКА (INR 2–3) за повечето пациенти с ПМ.
- Няма достатъчно доказателства, за да бъде препоръчан един НПАК пред друг, въпреки че някои особености на пациента, медикаментозен къмплайънс и поносимост, както и цена могат да бъдат важни фактори при избора на медикамент.

5. Затваряне на лявопредсърдния апендикс

5.1. Съображения и техники за затваряне на лявопредсърдния апендикс

Лявопредсърдният апендикс (ЛПА) се счита за основно (но не единствено) място за възникване на тромба, предизвикващ исхемичен инсулт при пациенти с ПМ. Трансезофагеалната ехокардиография (ТЕЕ) открива болшинството от тромбите в ЛПА. Ниски честоти на инсулта са докладвани при пациенти при които ЛПА е хирургически премахнат (въпреки че тези пациенти са вертирани в синусов ритъм чрез различни хирургични техники).[111,112] В същност, ексцизия или клампиране на ЛПА се извършват рутинно като съпътстваща процедура при хирургия на открито сърце. Неотдавна са развити миниинвазивнки епикардни и интервенционални транссептални техники за оклузия на входа на ЛПА с цел редукция на риска от инсулт.[113-115] Тези средства/процедури могат да бъдат алтернатива на ПАК при пациенти с ПМ и висок риск от инсулт, но с противопоказания за хронична терапия с ПАК, ако ефикасността на затварянето на ЛПА бъде окончателно потвърдена.

5.2. Резултати от затварянето на ЛПА

Въпреки че се прилага от десетилетия, няма окончателни доказателства, че хирургическата ексцизия или оклузия на ЛПА редуцират риска от инсулт при ПМ, тъй като липсват голями, контролирани проучвания със системно проследяване.[113] Още повече, има данни които предполагат че не всички инсулти при ПМ са кардио-емболични или поради ПМ, и че вероятно ЛПА не е единствената лявопредсърдна зона където се формират тромби. Следователно, налага се антитромбозна терапия дори и след аблация или затваряне на ЛПА.[116]

Данните от ретроспективни проучвания при различни пациентски популации дават незадоволителни резултати от ексцизия или оклузия ЛПА.[117] В допълнение, все още не е известна най-добрата хирургична техника за затваряне на ЛПА. Рисковете при хирургична ексцизия на ЛПА са сериозен кръвоизлив и непълна оклузия на ЛПА с остатъчен риск от инсулт.[117]

Нерандомизирани обсервационни проучвания със сравнително малък брой пациенти демонстрираха ползата от перкутанна оклузия на ЛПА. Наскоро, два самоотварящи се механизма – WATCHMAN (Boston Scientific, Natick, MA, USA) и Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical, St Paul, MN, USA), които се поставят транссептално в ЛПА са достъпни за клинична употреба в Европа, като тяхната оценка в контролирани проучвания продължава. Проучването (PROTECT-AF) рандомизира 707 пациента или на перкутанно затваряне на ЛПА, с WATCHMAN, или на ПАК (INR range 2–3; контроли – *n* = 244).[115] Пациентите рандомизирани на оклузия на ЛПА се лекуват с ПАК за 45 дена след процедурата, последвано от двойна тромбоцитна инхибиция за 6 месеца и само аспирин като хронична терапия. Честотата на усложненията (инсулт, сърдечносъдова смърт и системен емболизъм) в групата с оклузия на ЛПА не е по-ниска от пациентите лекувани с ПАК. Има висока честота на странични явления, главно поради перипроцедурни усложнения в инвазивната група. Много от страничните явления в инвазивната група се случиха на ранен етап, подсказвайки за типичната крива на обучение на оператора. Регистърът „Continued Access to PROTECT AF" (CAP) проследява пациентите след края на включването идемонстрира „крива на обучаващият се" с редуцирана честота на усложнения след края на проучването[118]. Второ рандомизираното проучване, PREVAIL (Оценка на Watchman/хронична терапия с варфарин), понастоящем набира пациенти. В проучване за приложение и безопасност, затварянето на ЛПА с Amplatzer Cardiac Plug (тапа) бе пробвано при 137 от 143 пациенти и бе извършено успешно при 132 (96%).[114] Сериозни усложнения имаше при 10 (7.0%) пациента. Рандомизирано проспективно проучване, със същия уред върви понастоящем (Amplatzer Cardiac Plug Trial). Въпреки че концепцията за затваряне на ЛПА изглежда резонна, доказателствата за ефикасност и безопасност са понастоящем недостатъчни за препоръка на тези методи при други пациенти, освен тези, при които хроничната терапия с ПАК е противопоказана. При липсата не контролирани клинични данни тази препоръка се базира само на експертно съгласие. Допълнителни, по-силни, рандомизирани проучвания при пациенти с висок риск от инсулт и дълговремено просле-

дяване сравняващи интервенционално /перкутанно/хирургично затваряне на ЛПА с ПАК терапия, включително НПАК, са необходими за адекватната оценка на тези техники. Необходимостта от доживотна терапия с аспирин след поставяне на уреди затварящи ЛПА и значителният риск от кървене с аспирин,[2] могат да натежат срещу интервенционалната оклузия на ЛПА. Понастоящем интервенционалното затваряне на ЛПА не е показано просто като алтернатива на ПАК като алтернатива за намаляване на риска от инсулт.

Препоръки за ЛПА – затваряне/оклузия/ексцизия.

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]	Реф.[c]
Интервенционално,перкутанно затваряне на ЛПА може да се обсъжда при пациенти с висок риск от инсулт и противопоказания за дългогодишна ПАК терапия.	IIb	B	115, 118
Хирургична ексцизия на ЛПА може да се обсъди при пациенти подлежащи на кардиохирургия.	IIb	C	

ЛПА = лявопредсърден апендикс
[a]Клас на препоръката.
[b]Ниво на доказателствата.
[c]Източници.

Опорна точка:

- Интервенционалната перкутанна оклузия/затваряне на ЛПА има роля при пациенти с тромбоемболичен риск, които не могат да бъдат лекувани продължително с никой ПАК.

6. Кардиоверзио с фармакологични агенти

След публикацията на препоръките на ESC 2010, нов интравенозен антиаритмичен медикамент, вернакалант, бе одобрен за фармакологично кардиоверзио на ПМ ≤7 дни, или ≤3 дни за пациенти след сърдечна хирургия. Тук са включени единствено препоръки, които са променени след 2010 г.

Вернакалант действа избирателно върху предсърдията, блокирайки няколко йонни канала, което удължава предсърдната рефрактерност и честотнозависимо забавя предсърдната проводимост, но има малко действие върху йонните потоци на камерната реполаризация. Вернакалант има бързо начало на действие и среден елиминационен полуживот 3–5 часа.

6.1. Клинични данни за вернакалант

Ефкасността на вернакалант бе проучена в едно дозо-определящо проучване, три средномащабни рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания от фаза III, едно сравнително рандомизирано проучване с амиодарон, и едно фаза IV открито проучване (*таблица 5*).[119-124] При проучванията от фази III и IV, вернакалант бе приложен като 10-минутна инфузия 3 mg/kg и ако ПМ персистира след 15 минути, се прилага втора инфузия от 2 mg/kg. В тези проучвания са включени предимно мъже (68%), на средна възраст 63 години, като приблизително половината от пациентите са над 65-годишни.

В проучванията „Конверсия на предсърдна аритмия" (Atrial arrhythmia Conversion Trials, ACT), вернакалант бе сигнификантно по-ефикасен от плацебо при конверсия на ПМ от ≤7 дни (51.7% и 51.2% сравнени с 4% и 3.6%, съответно).[120,121] Средното време за конверсия бе 8-11 минути, като болшинството от пациентите (75–82%) възстановяват синусов ритъм след първата доза.[125]

При пряко сравнение, вернакалант сигнификантно превъзхожда и.в. амиодарон при възстановяване на синусов ритъм до 90 мин (51.7% срещу 5.2%; $P < 0.0001$) и до 4 часа след инфузията (54.4% срещу 22.6%; $P < 0.0001$).[124] Метаанализът за ефикасност на вернакалант показа, че има 8.4 пъти по-голяма вероятност за възстановяване на синусов ритъм до 90 минути след инфузията с вернакалант отколкото при плацебо или амиодарон (95% CI 4.4 – 16.3), без допълнителен риск от сериозни странични явления (рисково съотношение 0.91; 95% CI 0.6 – 1.36).[126] При друг метаанализ вернакалант се сравнява благоприятно с по-стари антиаритмични медикаменти за бързо кардиоверзио (до 2 часа).[127]

Вернакалант запазва ефикасността си в подгрупите от пациенти с асоциирани сърдечносъдови заболявания като ИБС и хипертония. По-точно, при 274 пациенти с ИБС (41% с понесен МИ) включени във всички проучвания, плацебо-контролираната ефикасност на вернакалант бе 45.7%, сравнена с 47.3% при тези без ИБС, без увеличение на страничните явления като хипотония, брадикардия и камерни аритмии.[128] Има обаче тенденция към понижена полза при пациенти със сърдечна недостатъчност.[125] Над 95% от пациентите възстановили синусов ритъм след инжекция вернакалант го запазват на 24 час. В двете ACT I и -III проучвания 76% от пациентите в групата на вернакалант са получили същевременно лечение за контрол на честотата като бета-блокери, калциеви антагонисти или дигоксин, и 24% са с антиаритмична медикаментозна терапия. Няма разлика в страничните явления.

Вернакалант кардиовертира 47% от пациентите включени в ACT II с постоперативно ПМ след сърдечна хирургия, сравнени с 14% които конвертират спонтанно на плацебо, със средно време до конверсия 12 мин.[122] Вернакалант е неефективен за конверсия на ПМ с повече от 7 дневна давност и при типично предсърдно трептене (ПТ)[121,123,129] Конверсия от ПМ в ПТ бе наблюдавана при 8.6 – 12.7% от пациентите, лекувани с вернакалант, една трета от които в последствие преминават в синусов ритъм.[120,121]

6.2. Безопасност на вернакалант

Най-честите странични действия на вернакалант са промени на вкуса (30%), кихане (16%), парестезии (10%), и гадене (9%), които обикновено отстъпват за 5 до 15 минути.[125] Сериозни странични явления са докладвани с еднакви честоти за вернакалант и плацебо (4.1% срещу 3.9%). Преходна хипотония се появява в около 5-7% от пациентите лекувани с вернакалант, като артериалното налягане се възстановява до обичайното след приблизително 15-20 минути. Хипотонията в първите 2 часа бе най-честа при пациентита със сърдечна недостатъчност (16.1%), и тя води до спиране на лечението при 2.9%.[130] Брадикардията е по-честа с верна-

Препоръки за фармакологично кардиоверзио на скорошно ПМ.

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]	Реф.[c]
Ако се предпочита фармакологично верзио при липсваща или минимална сърдечна структурна болест се препоръчват и.в. флекаинид, пропафенон, ибутилид или вернакалант.	I	A	120, 121, 123, 124, 126, 127, 131–134
При ПМ ≤7 дни и умерена структурна болест (но без хипотония <100 mm Hg, NYHA клас III или IV СН, скорошен (<30 дни) ОКС, или тежка аортна стеноза) може да се обсъди и.в. вернакалант. Да се ползва с внимание при пациени с NYHA клас I–II СН.	IIb	B	120, 121, 124, 128
И.в. вернакалант може да се обсъди за кардиоверзио на постоперативно ПМ ≤3 дни след кардиохирургия.	IIb	B	122

ОКС = остър коронарен синдром; ПМ = предсърдно мъждене; LoE = Ниво на доказателственост; NYHA = New York Heart Association.
[a]Клас на препоръката.
[b]Ниво на доказателствата.
[c]Източници.

калант, отколкото с плацебо, но рядко води до спиране на медикамента (0.5%). Няма повече камерни аритмии в сравнение с плацебо (5.3% срещу 6.3% на 2-рия час и 12.5% срещу 16.5% на 24 час след началото на лечението), нито повишена честота на *torsades de pointes*.[120,121,125] Обаче при пациенти със СН, непродължителните камерни тахиаритмии (обикновено камерни триплети и залпове) са по-чести при активно лечение (7.3% срещу 1.6% за плацебо). QTc интервалът типично се удължава с 20-25 ms и QRS-комплексът се удължава с около 8 ms след инфузия на вернакалант.

Медикаментът е противопоказан при пациенти с хипотония (систолно артериално налягане < 100 mm Hg), ОКС до 30 дни, NYHA клас III и IV СН, тежка аортна стеноза, и удължаване на QT-интервалът (некоригиран QT > 440 ms), и следва да се ползва с внимание при пациенти с NYHA I или II клас СН поради увеличен риск от хипотония. Понастоящем вернакалант следва да се избягва при пациенти с ниска ФИ (≤35%) поради малък опит.

Интеграцията на вернакалант в общата схема за фармакологично и електрично кардиоверсио е показана на *Фигура 3*.

Опорни точки

- Вернакалант е ефикасен за кардиоверзио при пациенти с ПМ с давност ≤7 дни или ПМ ≤3 дни след кардиохирургия и осигурява бърз антиаритмичен ефект като приблизително 50% от пациентите възстановяват ритъм 90 минути след началото на лечението и средно време за конверзия от 8–14 минути.
- Вернакалант се прилага като 10-минутна инфузия от 3 mg/kg и ако ПМ персистира след 15 минути, се прилага втора инфузия от 2 mg/kg.
- Вернакалант е със задоволителна при пациенти с леко до умерено тежко сърдечно заболяване, включително ИБС, но следва да се прилага с внимание при хемидинамично стабилни пациенти NYHA клас I and II СН, поради увеличен риск от хипотония и непродължителни КЕС, КТ.
- Вернакалант е противопоказан при пациенти с хипотония, < 100 mm Hg, скорошен (до 30 дни) ОКС. СН NYHA клас III и IV, тежка аортна стеноза, и удължаване на QT-интервала (некоригиран QT >440 ms).

7. Перорална антиаритмична терапия

7.1. Upstream (градирана) терапия

През последните години много проучвания изследват upstream терапията за превенция на ПМ.[135,136] Всички скорошни плацебо-контролирани, двойно-слепи опити с ангиотензин-рецепторен блокери (ARBs, АРБ) и повечето проучвания с полиненаситени мастни киселини не показват убедителни резултати. Сега има много малко причини да се обсъжда употребата на тази терапия за превенция на ПМ или рецидив при пациенти с минимално или без сърдечно заболяване. Все още би могло да бъде оправдано предписването на АРБ или АКЕ инхибитор заедно с антиаритмик за увеличаване вероятността за поддържане на синусов ритъм след кардиоверзио.[136]

7.2. Принципи на медикаментозната антиаритмична терапия.

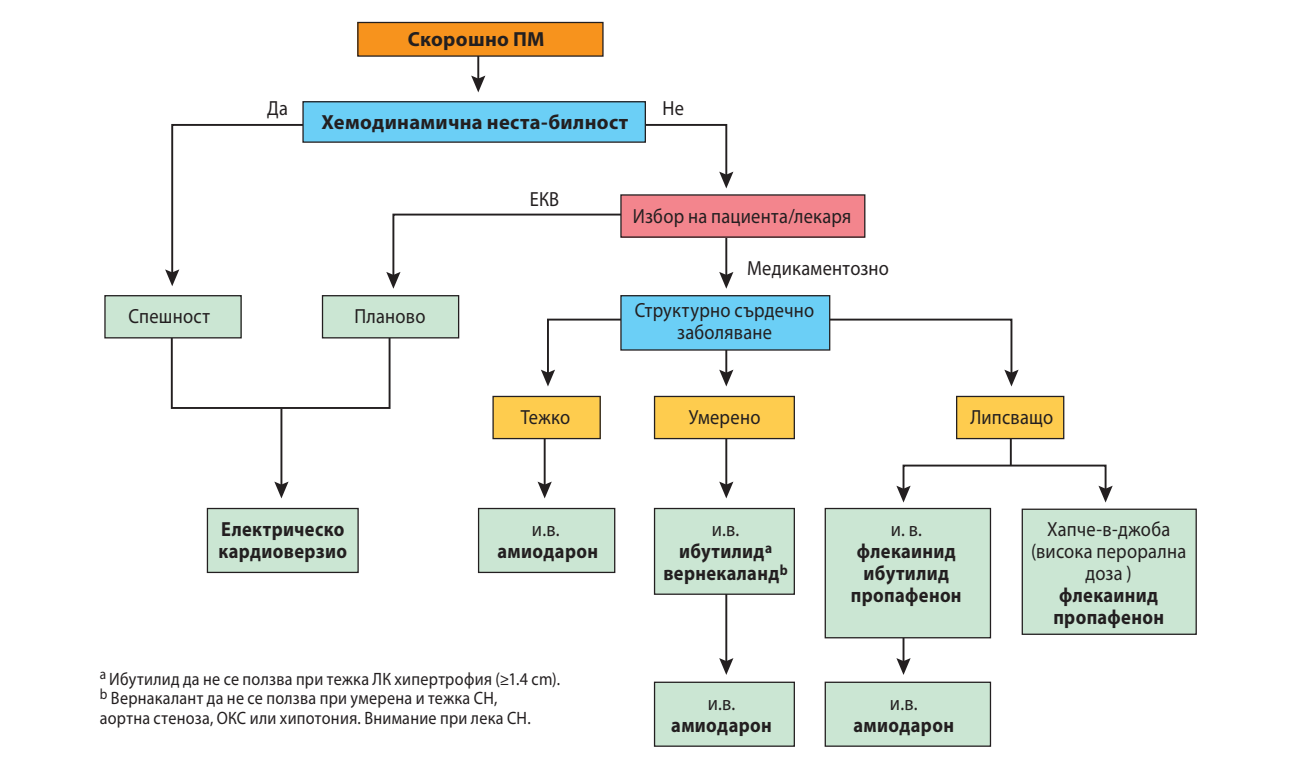
Пероралната антиаритмична медикаментозна терапия може да се обсъжда за лечение на рекурентно (пристъпно и персистиращо) ПМ. Няколко мета-анализи и системни обзори доказаха антиаритмичната ефикасност, но също повдигнаха загриженост за странични явления и смъртност.[141-144] По тази причина е важно да се подчертае, че антиаритмичната медикаментозна терапия следва да се предлага за контрол на резистентни симптоми поради рекурентно ПМ и че принципът „първо безопасността“ трябва да води. В този смисъл, откритието, че персистиращи епизоди на ПМ могат да бъдат редуцирани или забавени с кратка (4 седмици след кардиоверзио) антиаритмична терапия може да позволи по-малка продължителност не лечението.

Антиаритмичната терапия за ПМ обикновено се дава дългověменно. Скоро публикуваното проучване, Flec-SL (Flecainide Short Long)[145] рандомизира 635 пациенти (средна възраст 64 г., 64% мъже, 97% запазена лявокамерна ФИ, 6% ИБС, среден ЛП диаметър 47 mm) на (I) без антиаритмична терапия (81 пациента), (II) дългověменна терапия (263 пациента), или (III) кратковременна антиаритмична терапия ограничена на четири седмици след кардиоверзио (261 пациента). Пробвана бе хипотезата, че кратката терапия не отстъпва на дългověменната. Пациентите са проследени за 6 месеца чрез ежедневни телеметрични ЕКГ записи за първичния изход от персистиращо ПМ или смърт. Кратката терапия дава по- слабо, но все още ефективно антиаритмично действие, оценено на 80% от ефекта на дългověменната терапия 6 месеца след кардиоверзио. Едно по-ранно проучване сравни епизодично лечение с амиодарон с постоянно

Таблица 5: Обобщение на клиничните проучвания с вернакалант при ПМ/трептене.

Проучване	Дизайн	Брой пациенти	Подлежаща сърдечна болест	Времетраене на ПМ	Време до конверсия (median), минути	Конверсия в синусов ритъм срещу плацебо или контрол[a] (първична крайна точка)	Други резултати за ефикасност
CRAFT[119]	Двойносляпо, дозозависимо, плацебо-контролирано фаза II	56 Вернакалант 2 + 3 mg/kg: n = 18; Вернакалант 0.5 + 1 mg/kg: *n* = 18 Плацебо: *n* = 20	Хипертония, 57%; Диабет, 23%	ПМ 3–72 ч (средно 11.5–19.5 ч)	14	61% (вернакалант 2 + 3 mg) vs. 5%, *P* <0.001	Честота на конверзия за вернакалант 0.5 + 1 mg/kg: 11%
ACT I[120]	Двойносляпо, Плацебо-контролирано Фаза III	336 Вернакалант: *n* = 221 Плацебо: *n* = 115	Хипертония; 42.5%; ИБС; 20.2%; миокарден инфаркт; 9.8%; сърдечна недостатъчност, 14.9%; диабет, 8%	ПМ 3 ч–45 дни (средно, 41.8–59.1 ч) ПМ 3 ч–7 дни (средно, 28.2–28.4 ч) *n* = 220 ПМ 8–45 дни (средно, 19.4–25.5); *n* = 116	11	51.7% срещу 4%, *P* <0.001;	76% конвертират след единична доза. При ПМ ≤48 ч 62.1% срещу 4.9%, *P* <0.001 С ПМ >7 дни : 7.9% с/у 0%, *P* = 0.09
ACT II[122]	Двойносляпо; плацебо-контролирано Фаза III	160 Вернакалант: *n* = 106; Плацебо: *n* = 54	АКБ, 67%; клапна хирургия, 23.6%; комбинирано, 9.3%. хипертония 69.5%; ИБС 80%; СН, 31.6%	ПМ 3–72 ч между 24 ч и 7 дни след сърдечна хирургия Пр. трептене; *n* = 10	12	47% с/у 14%, *P* <0.001	75% конвертират след единична доза. Пациенти с ПТ конвертират: 0/6 с/у 1/4
ACT III[121]	Двойно-сляпо, плацебо-контролирано, фаза III	265 Вернакалант: *n* = 134 Плацебо: *n* = 131	Хипертония, 43.9%; ИБС, 11.8%; МИ, 6.5%; СН, 19.8%; диабет, 8.4%	ПМ 3 h–45 дни ПМ 3 h–7 дни : *n* = 172 ПМ 8–45 дни : *n* = 70 Предсърдно трептене: *n* = 23	8	51.2% с/у 3.6%, *P* <0.001	81.8% конверират след единична доза. Честота на конверзия ПМ >7 дни : 9% с/у 3%, *P* = 0.33; С ПТ: 7.1% (1/14) с/у 0% (0/9)
ACT IV[123]	Отворено, фаза IV	167	Хипертония, 44%; ИБС, 8%; СН, 11%	ПМ 3 ч–45 дни (средно, 38.5 ч) ПМ 3 ч.–7 дни *n* = 170 ПМ 8–45 дни: *n* = 69	14	50,9%	Честота на конверзия за ПМ ≤48 ч: 57.9%; при ПМ >7 дни: 11.6%
AVRO[124]	Двойно-сляпо, ативно-контролирано. (и.в. амиодарон), фаза III	232 Вернакалант: *n* = 116 амиодарон: *n* = 116	Хипертония, 71.6%; ИБС, 22.4%; МИ, 8.2%; СН, 19.8%, (NYHA I, 45.7%, NYHA II, 54.3%); клапна болест, 6.9%	ПМ 3–48 h (средно, 17.7 ч)	11	51.7% vs. 5.2%, *P* <0.0001	Редукция на симптомите на2 h докладвани от 53.4% от групата на вернакалант. с/у 32.8% от амиодароновата група, *P* = 0.0012
Scene 2[129]	Двойно-сляпо, контролирано, фаза II/III	54 вернакалант: *n* = 39 плацебо: *n* = 15	–	ПТ 3 ч–45дни (средно, 98–178 ч)	–	3% с/у 0%, *P* = 0.45	–

ACT = Atria arrhythmia Conversion Trial, Проучване за конверсия на предсърдната аритмия; ПМ = предсърдно мъждене; AVRO = A prospective, randomized, double-blind, Active-controlled, superiority study of Vernakalant vs. amiodarone in Recent Onset atrial fibrillation; Проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, активно-контролиранопроучване за превъзходство на вернекаланд срещу амиодарон при скорошно ПМ; CRAFT = Controlled Randomized Atrial Fibrillation Trial; Контролирано рандомизирано проучване за ПМ; NYHA = New York Heart Association.
В дозоопределящото CRAFT, се ползват две дози вернакалант: 0.5 mg/kg 10-min болус последван от 1 mg/kg болус или 2 mg/kg 10-min болус последван от 3 mg/kg болус, ако ПМ е налично 30 min след първата инфузия. В последвалите ACT I – IV, AVRO, и Scene 2 проучвания 10-min инфузия от 3 mg/kg се дава последвана от а 2 mg/kg болус ако ПМ не е овладяно до 15 мин след първата инфузия.
[a]Първичната цел на ACT I – IV and Scene 2 е пропорцията от пациенти с ПМ-ПТ >3 h – 7 <дена продължителност, които конвертират в синусов ритъм до 90 минути от започване на медикамента; първичната цел на CRAFT е пропорцията с ПМ >3 h – 72 h продължителност които вертират с синусов ритъм по време на инфузията или до 30 мин. след последната инфузия; крайната точка при AVRO е пропорцията с ПМ 3 – 48 h продължителност, които вертират до 90 min започването на медикамента.
Не се доклдва за *torsades de pointes* до 24 часа от началото; три случая на *torsades de pointes* на 32 ч., 16, и 17 ден, съответно, след инфузията вернакалант (несвързана с него). Друго проучване (ACT V) бе спряно предварително след една смърт свързана с вернакалант. Не разполагаме с детайли.



Фигура 3: Показания за електро- и фармакологично верзио и избор на антиаритмик за фармакологично верзио при пациенти със скорошно ПМ.

лечение, оценявайки крайния първичен изход за ефикасност и безопасност. Тук, епизодично приложеният амиодарон въобще не беше толкова ефикасен колкото постоянно приложеният амиодарон.[146] Въз основа на това проучване и на фармакокинетиката на амиодарона, особено имайки пред вид дългият му полужиот, амиодарон не изглежда подходящ за кратковременна антиаритмична медикаментозна терапия.[147] Като цяло, достъпната информация предполага, че кратковременната антиаритмична медикаментозна терапия след кардиоверзио не трябва да бъде за даденият тип лечение и не би следвало да се провежда с амиодарон, но би могла да бъде полезна при пациенти, които са или с висок риск от медикаментозно индуцирани странични явления или при такива с редки рекуренции на ПМ.

7.3. Осъвременяване за дронедарон

Дронедаронът е бензофуранов дериват, структурно близък на амиодарона, който скоро бе одобрен за лечение на пароксизмално или персистиращо ПМ. Дронедаронът е 'многоканален блокер, който инхибира натриевите и калиевите канали и има некомпетитивна антиадренергична активност, както и свойства на калциев антагонист. Той е по-ефикасен за поддържане на синусов ритъм от плацебо, но отстъпва на амиодарон в това отношение (*таблица 6*). В ATHENA (плацебо-контролирано двойносляпо проучване с паралелни рамене за оценка на ефикасността на Дронедарон 400 mg b.i.d. за превенция на сърдечносъдови хоспитализации или смърт от всякаква причина при пациенти с ПМ/ПТ), голямо проучване при пациенти с умерен риск от сърдечносъдови усложнения, които са с пристъпно или персистиращо ПМ, дронедаронът бе свързан със значителна редукция на сърдечносъдовите усложнения, включващи непланирани хоспитализации и обща смъртност. Други анализи демонстрират значителна редукция на ритъмната смъртност, сърдечносъдовата смъртност (включително ритъмна смъртност), и инсулт (*таблица 6*).

Подобна, но неочаквана редукция на усложненията бе наблюдавана при малка популация от пациенти, които остават в ПМ по време на проследяването. В последствие бе предприето голямо рандомизирано проучване за сравнение на дронедарон срещу плацебо при пациенти с постоянно ПМ. Скоро бяха публикувани резултатите от проучването PALLAS (Permanent Atrial fibriLLAtion outcome Study),[5] в което пациенти с постоянно ПМ (дефинирано за включване в проучването като >6 месеца) и сърдечносъдови рискови фактори бяха рандомизирани на дронедарон 400 mg b.i.d. или плацебо в допълнение на оптимална медикаментозна терапия (*таблица 6*).

Проучването планираше да включи 10 800 пациенти, но бе спряно предварително от Data Monitoring Committee след включване на 3236 пациенти, поради увеличение на сърдечносъдовите усложнения – вкл. сърдечно-съдова смъртност – в рамото на дронедарона, сравнено с контролната група. Първият съвместен първичен изход (общ за инсулт, МИ, системна емболия и сърдечносъдова смърт) бе наблюдаван при 43 пациенти, получаващи дронедарон и при 19 на плацебо [рисково съотн. (HR) 2.29; 95% CI, 1.34–3.94; P = 0.002]. Вторичните съвместни изходи (първа непланова сърдечносъдова хоспитализация или смърт) бяха регистрирани при 127 пациенти на дронедарон и 67 пациенти на плацебо

Таблица 6: Обобщение на клинични проучвания на дронедароне при ПМ.

Проучване	Пациенти (n)	Пациентски характеристики	Доза на дронедарон	Плацебо контролирано	Първична крайна точка	Проследяване (месеци)	Изход	Коментари
DAFNE[152]	199	Пост кардиоверзио	400 mg b.i.d. 600 mg b.i.d. 800 mg b.i.d.	Да	Време до първи рецидив на ПМ	6	Дронедарон 400 mg b.i.d. значително удължава средното време до първи рецидив на ПМ с/у плацебо: 60 с/у 5.3 дни (*P* = 0.026); RRR 55% (95% CI 28–72%; *P* = 0.001)	По-високите дози са неефикасни и свързани с честоти на спиране от 7.6% и 22.6%; конверсия 5.8%, 8.2%, и 14.8% с/у 3.1% на плацебо
EURIDIS[153]	615	Пароксизмално или персист. ПМ (след кардиоверзио)	400 mg b.i.d.	Да	Време до първи рецидив на ПМ	12	Средно време до първи ПМ рецидив бе 41 дена на дронедарон с/у 96 дена на плацебо (*P* = 0.01)	Камерните честоти по време не ПМ рецидив са значително по-ниски на дронедарон.
ADONIS[153]	630	Парокс. или персистиращо ПМ (пост верзио)	400 mg b.i.d.	Да	Време до първи рецидив на ПМ	12	Време до първи ПМ рецидив 59 дни на дронедароне с/у 158 дни на плацебо (*P* = 0.002)	Дронедаронът редуцира камерната честота по време на рецидив
ERATO[154]	630	Постоянно ПМ с кам. честота >80/мин При терапия за честотен контрол	400 mg b.i.d.	Да	Средна 24-h камерна честота на 2 седмици	6	Кам. честоти са 12 удара/мин. По-ниски на дронедарон с/у плацебо	Пикови сърд. честоти по време на обременяване са с 24 уд/мин по-ниски на дронедарон с/у плацебо.
ANDROMEDA[149]	67 (1000 планирани)	Конгестиивна СН; ФИ <0.35%	400 mg b.i.d.	Да	Обща смъртност	Средно 2	Спряно рано поради повишена смъртност в дронедароновото рамо. Обща смъртност *n* = 25 при дронедарона, *n* = 12 при плацебо. с/съдова смъртност *n* = 24 при дронедаронова група,9 при плацебо група	
ATHENA[148]	4628	Парокс. или персис. ПМ с рисково фактори	400 mg b.i.d.	Да	Обща смъртност и хоспитализации по сърдечни причини	21 ± 5	Дронедарон редуцира първичния ендпоинт с/у плацебо с 24% (*P* <0.001)	С/с хоспитализации, с/с смъртност и хоспитализации за ПМ и за ОКС намалени.
DIONYSOS[155]	504	Перзистиращо ПМ	400 mg b.i.d.	Amiodarone	Рецидив на ПМ или ранно спиране на медикамента	6	Амиодарон превъзхожда дронедарон (*P* <0.001)	
PALLAS[5]	3236 (10 800 планирани)	Перманентно ПМ със сърд./съдови рискови фактори	400 mg b.i.	Да	1. Копървичен-общ за инсулт, МИ, СЕ, с/с смърт 2. Копървичен + общ за първа неплан. с/с хоспитализация	Средно 3.5	Спряно рано поради множество усложнения в дронедароната група.обща смъртност *n* = 25 в дронедароната група, *n* = 13 при плацебо; *n* = 21 при дронедарон, *n* = 10 при плацебо	Само 64 от планираните 844 крайни изхода реализирани.

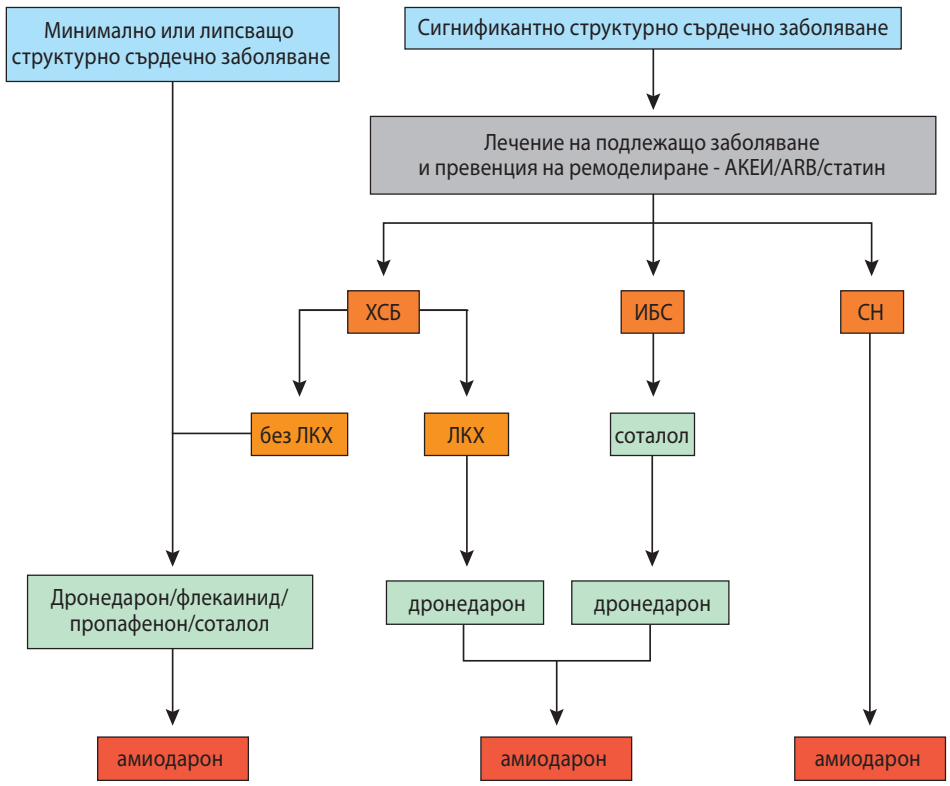
ФИ; ERATO = ст и безопасност на Дронедарон за контрол на камерната честота при ПМ; EURIDIS = Европейско проучване за пациенти с ПМ/ПТ и поддържане на синусов ритъм с дронедарон; MI = МИ; RRR = редукция на относителния риск; SE = системен емболизъм.

(HR 1.95, 95% CI 1.45–2.62; *P* <0.001). Имаше 21 смъртни случая поради сърдечносъдови причини в дронедароновата група и 10 в плацебо-групата (HR 2.11; 95% CI 1.00 – 4.49; *P* = 0.046), включително внезапна смърт, вероятно поради аритмия при съответно 13 пациенти и 4 пациенти (HR 3.26; 95% CI 1.06–10.00; *P* = 0.03). Имаше инсулт при 23 пациенти в дронедароновото крило и 10 при плацебото (HR 2.32; 95% CI 1.11–4.88; *P* = 0.02). Хоспитализации за СН на 43 пациенти при дронедарона и 24 при плацебото (HR 1.81; 95% CI 1.10–2.99; *P* = 0.02).

Причините за съществените разлики между PALLAS и ATHENA не са съвсем ясни. При PALLAS пациентите имат по-тежко сърдечно съдово заболяване и очевидно-постоянно ПМ. Нямадруги проучвания на антиаритмични медикаменти при постоянно ПМ; следователно резултатите от PALLAS не могат да бъдат сравнявани с други проучвания. От методологична гледна точка, PALLAS събра само 64 от планираните 844 първични ендпоинта преди да бъде спряно. Още повече,смъртността в плацебо-групата при PALLAS бе по-ниска от тази в дронедароновата група при ATHENA, въпреки по-сериозната сърдечносъдова патология при първото проучване.

От проучването PALLAS следва, че пациенти с постоянно ПМ не би следвало да бъдат лекувани с дронедарон, особено тези с по-сериозно сърдечносъдово заболяване. Медикаментът може да се ползва при пациенти с пристъпно или персистиращо ПМ след кардиоверзио. Ревизираното Европейско Обобщение на характеристиките на медикаментите препоръчва терапията с дронедарон да бъде наблюдавана от специалист, т.е. болничен или амбулаторен персонал запознат с употребата на антиаритмични медикаменти, и е ясно посочено, че той не бива да се започва в обща или семейна практика. Последващото наблюдение също трябва да включва съответен специалист. Понастоящем има Европейско регулаторно одобрение за употребата на дронедарон за поддържане на синусов ритъм след кардиоверзио. Самото верзио може да бъде спонтанно или индуцирано и пациентът може или може да не е приемал дронедарон по време на кардиоверзиото. Рецидив на ПМ, който персистира изисква лекарят и пациентът да изберат дали да се възстанови синусов ритъм (например чрез ЕКВ), като в този случай терапията с дронедарон може да се продължи, или да се остави пациента в ПМ, което *de facto* става „постоянно" по природа, като в този случай терапията с дронедарон следва да бъде спряна.

Според осъвременено становище на ЕМА за дронедарон, медикаментът е противопоказан при пациенти с нестабилни хемодинамични състояния, като анамнеза за (или настояща) СН или лявокамерна дисфункция. За пациенти с NYHA функционален клас III или IV, има доказателства от проучването ANDROMEDA (ANtiarrhythmic trial with DROnedarone in Moderate-to-severe congestive heart failure Evaluating morbidity DecreAse (ANDROMEDA), че тези пациенти могат да бъдат увредени от лечението с дронедарон.[149] От друга страна, при пациенти с NYHA класове I или II СН, или



АКЕИ = инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим.; АРБ = ангиотензин рецепторни блокери; ХСБ = хипертонична сърдеч-на болест; ИБС=исхемична болест на сърцето; СН=сърдечна недостатъчност; ЛКХ = лявокамерна хипертрофия, NYHA = New York Heart Association = Ню Йоркска Сърдечна асоциация. Антиаритмиците са показани в азбучен ред.

Фигура 4: Избор на антиаритмик според подлежащата патология.

Препоръки за перорални антиаритмици.

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]	Реф.[c]
Дронедарон се препоръчва при пациенти с рецидиващо ПМ като умерено ефикасен антиаритмичен медикамент за поддържане на синусов ритъм	I	A	142, 144, 153
Кратка (4-седмична) антиаритмична терапия след кардиоверзио може да бъде обсъдена при отбрани пациенти т.е. тези с риск от усложнения на терапията	IIb	B	145
Дронедарон не се препоръчва при пациенти с постоянно ПМ.	III	B	5

AF = ПМ.
[a]Клас на препоръката.
[b]Ниво на доказателствата.
[c]Източници.

със СН-със запазена ФИ, няма сигурни научни доказателства за вредни ефекти на медикамента. Липсва яснота от подгруповия анализ на PALLAS, че тежестта на СН (NYHA клас) или степента на ЛК систолна дисфункция (лявокамерна фракция на изтласкване) се отнасят за който и да е PALLAS endpoint, включително хоспитализации за сърдечна недостатъчност или усложнения От друга страна, PALLAS набра много пациенти с анамнеза за СН и различни степени на сърдечна декомпенсация, с изключение на NYHA клас IV. Усложненията на СН при PALLAS бяха по-чести при пациенти с подлежаща коронарна болест на сърцето, но статистическата валидност на този подгрупов анализ е несигурна. Употребата на дронедарон като антиаритмик при пациенти с рецидиващо ПМ и по-лек клас СН (NYHA клас I – II) не е подходящо, освен когато няма удобна алтернатива.

От проучването PALLAS има данни за повишена внезапна смърт при пациенти на едновременнао лечение с дигоксин и дронедарон; следователно, комбинираната употреба на тези два медикамента не се препоръчва. Проаритмия не е документирана при употребата на дронедарон при нито едно изпитване и има малко или никакви доклади за torsades de pointes или камерна тахикардия в известните усложнения или странични действия след одобрението на дронедарон. Следователно, изглежда излишно да се премахва тази опция за лечението на хипертония с ЛКХ, където рискът от антиаритмичен медикамент се свързва с torsades de pointes.

В няколко случая дронедарон е свързан с тежка хепатотоксичност. Следователно, при дълготрайно лечение с дронедарон се препоръчва мониториране на чернодробната функция. Като Р-глюкопротеинов инибитор, той увеличава плазмената концентрация на дабигатран,следователно същевременната употреба на двата медикамента следва да се избягва.

Съвременният избор на антиаритмик, в съответствие с подлежащата патофизиология е показан на *фигура 4*.

Опорни точки

- Терапия за контрол на ритъма, дали медикаментозна или чрез катетърна аблация се препоръчва за облекчаване на ПМ-свързани симптоми.
- Антиаритмици да не се ползват за честотен контрол при постоянно ПМ, освен ако обичайните медикаменти не действат.
- При отбрани пациенти ограничаването на антиаритмичната терапия за 4 седмици след ЕКВ може да помогне за подобрение на безопасността.
- При дадения пациент изборът на антиаритмик да се определя от безопасността, а не от ефикасността му.
- Дронедарон е подходящ за поддържане на синусов ритъм при пациенти с пристъпно или персистиращо ПМ.
- Дронедарон не би трябвало да се прилага при пациенти с умерена до тежка СН, и би следвало да се избягва при по-лека СН, при наличие на съответни алтернативи.

8. Катетърна аблация на ПМ

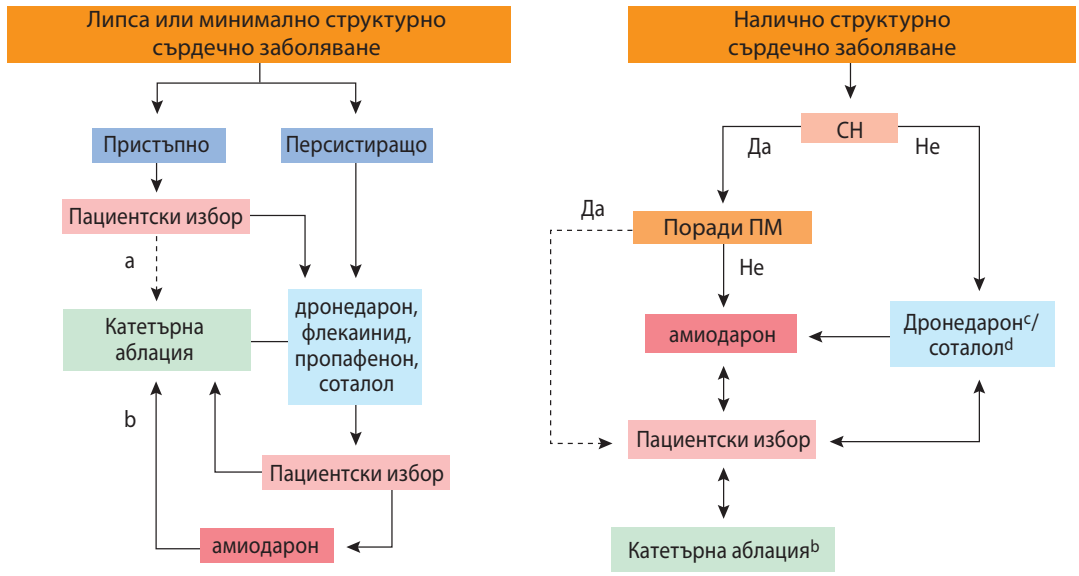
8.1. Нови данни за катетърната аблация

След публикуването на препоръките на ESC за ПМ от 2010, се появиха по-нови данни. Рандомизираното проучване MANTRA-PAF (Medical ANtiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation)[156] сравни катетърна аблация на ПМ с антиаритмична медикаментозна терапия като първа интервенция за ритъм-контрол при 294 пациенти. При 24-месечно проследяване, значително повече пациенти в групата с аблация бяха без ПМ и без симптоми на ПМ. Качеството на живот е значително по-добро в аблационната група на 12 и 24 месеца. Обаче, общата честота на ПМ не е различна в двете групи. Подобни са резултатите от проучването RAAFT II (Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Trial).[158]

Тези данни подкрепят препоръките от 2010, че е разумно да се препоръча катетърна аблация като първа терапия за контрол на ритъма при ПМ на отбрани пациенти – такива с пристъпно ПМ предпочитащи интервенционално лечение и с нисък рисков профил за усложнения от процедурата. Други доклади предполагат (обикновено – в едноцентрови, нерандомизирани бази данни), че катетърната аблация е по-ефикасна от антиаритмичната медикаментозна терапия за поддържане на синусов ритъм при пациенти с ПМ, предимно такива без значимо сърдечно заболяване, с нисък CHA_2DS_2-VASc сбор и пристъпно ПМ. Всички тези данни подкрепят становището в препоръките, че катетърната аблация на ПМ е по-ефикасна от медикаментозната терапия за поддържане на синусов ритъм.

Проучването FAST (Atrial Fibrillation Catheter Ablation vs. Surgical Ablation Treatment) сравни рандомизирано резултатите от катетърна и хирургична аблация – при сравнително малък брой пациенти. Ритъмният резултат е по-добър след хирургична аблация. Обаче, честотата на усложнения след хирургична аблация е по-висока.[159] Друго скорошно проучване посочи техническите трудности свързани с трансмурални линии при хирургичните подходи за аблация на ПМ.[160]

Въпреки че катетърната аблация е по-ефикасна от антиаритмичната медикаментозна терапия за поддържане на синусов ритъм, броят на рецидивите на ПМ при дългов-



AF = ПМ; HF = СН.
[a]обикновено е подходяща изолация на пулмоналната вена.
[b]може да е нужна по-мащабна ЛПА аблация.
[c]внимание при ИБС.
[d]не се препоръчва при ЛКХ.
СН поради ПМ = тахикардиомиопатия.

Фигура 5: Антиаритмични медикаменти и/или ЛП аблация за контрол на ритъма при ПМ.

ременно проследяване е значителен. Някои скорошни доклада демонстрират, че късните рецидиви на ПМ са чести дори когато подходящи пациенти със „самотно" или „почти самотно" ПМ се подлагат на катетърна аблация в центрове с добър опит.[161-163] Най-важният предиктор на късни рецидиви изглежда е ранната поява на ПМ след аблационната процедура,[164-167] като персистирането на ранния рецидив е много по-често от истинския късен рецидив. Въпреки всичко една ниска честота от рецидиви, вероятно поради прогресиращо ЛП увреждане, продължава да се добавя към дълговременните честоти на рецидив.[168] На практика всички проучвания на катетърна аблация при ПМ разчитат на изолация на пулмоналната вена като цел на процедурата. В момента се анализира дали е необходима пълна изолация на пулмоналните вени за постигане на терапевтичен ефект.

Въпреки че е ефективна, катетърната аблация на ПМ носи съответен риск от сериозни усложнения.[169] Това се илюстрира от скорошна публикация на пилотно проучване на аблация при ПМ в рамките на Евронаблюдателната изследователска програма.[170] В него се докладва резултатът от повече от 1000 аблационни процедури извършени във високооборотни европейски центрове, като острите тежки честоти на усложнения са 0.6% за инсулт, 1.3% за тампонада, 1.3% за периферно-съдови усложнения, и около 2% за перикардит. Подобни честоти на усложнения се докладват от голям Североамерикански аблационен център, и, вече достъпни при публикацията на препоръките на ESC от 2010, и във Световния преглед на ПМ.[171,172] Цялата тази информация идва от доброволни регистри и има вътрешна тенденция да клони към по-опитни центрове; т.е. истинските честоти на усложнения може да са по-високи. В много скорошен анализ на медицински база данни при 4156 пациенти преминали начална аблация между 2005 и 2008 г., честотата на усложнения бе 5% и честотата на общата хоспитализация в първата година след катетърната аблация бе 38.5%.[173] В допълнение, няколко рапорта предполагат че тихи мозъчни инфаркти, открити чрез магнитен резонанс на мозъка, могат да бъдат предизвикани от катетърно-аблационните процедури.[174-176]

Според няколко проучвания честотата на тих мозъчен инфаркт се различава значително между различните аблационни техники, в рамките на приблизително от 4% до 35%.[174,175,177] Причините за тези разлики не са напълно разбрани, но изглежда са повлияни от употребата на специфични аблационни технологии. Въпреки че клиничното значение на тихите мозъчни инфаркти не е ясно, тези рискове следва да бъдат внимателно разгледани при избора на аблационен инструмент или технология. Съществува ясна и нерешена нужда от развитие на по-безопасни технологии за аблация на ПМ.[177,174] Серийни едноцентрови данни предполагат че мъже с нисък риск от инсулт (CHA_2DS_2-VASc сбор = 0 или 1) е по-малко вероятно да имат такива усложнения отколкото по-възрастни пациенти, жени и пациенти с повишен риск за инсулт.[171]

Ще изминат няколко години преди първичните резултати от големите проучвания за аблационно базираната терапия на ритъмен контрол бъдат публикувани.[178,179] До тогава, рискът от аблация на ПМ трябва да бъде претеглян внимателно срещу индивидуалната симптоматична полза.

8.2. Катетърна аблация при пациенти със СН

ПМ при същевременна СН с ниска ФИ е предизвикателна комбинация, когато е необходима терапия за контрол на ритъма. Ревизираните препоръки за антиаритмична медикаментозна терапия поставят амиодаронът като единственият наличен антиаритмик в тази ситуация (*фигура 4*). Много пациенти са асимптоматични или леко симптоматични (EHRA I или II) при такава терапия, особено когато СН и сърдечната честота са добре контролирани. При пациенти на амиодарон, които страдат от симптоматични рецидиви на предсърдно мъждене, катетърната аблация остава единствения избор на терапия за контрол на ритъма. Главните принципи на терапия за ритъмен контрол се отнасят също и за тези пациенти, особено имайки пред вид, че тя е показана да подобри симптомите, свързани с ПМ (EHRA сбор II – IV) и че лечението с ПАК трябва да продължи, ако аритмията има тенденция да рецидивира. Трябва да бъде подчертано, че вероятността за задържане на синусов ритъм след катетърна аблация е по-ниска и че рисковете свързани с процедурата могат да бъдат по-високи при пациенти със СН. Точната оценка на симптомите, свързани с ПМ може да бъде по-трудна при наслагваща се сърдечна недостатъчност, което подчертава нуждата от индивидуално и информирано решение за катетърна аблация при пациенти със СН. При отбрани пациенти, страдащи от СН и лекувани в центрове с богат опит, катетърната аблация на ПМ може да доведе до подобряване на лявокамерната функция. Тези препоръки са обобщени във *фигура 5*.

8.3. Периаблационна антикоагулантна терапия

Съществува съгласие че ПАК помагат за превенция на тромбоемболични усложнения в периода около аблационните процедури.[180] Това се отнася както за пациенти с индикация за дълговременна ПАК терапия, така и за пациенти без рискови фактори за инсулт, което подчертава факта, че аблацията по някакъв начин увеличава риска от инсулт по време на процедурата.

След препоръките за ПМ от 2010 г., съществуват няколко доклада, които предполагат, че катетърната аблация на ПМ може да бъде извършена с по-малко усложнения, когато ПАК терапия продължава (обикновено ВКА с INR 2.0-3.0),[181-184] включително един върху резултатите от аблационно-индуцирана сърдечна тампонада при пациенти с и без продължаваща антикоагулация по време на процедурата.[185] Тези доклади показват че продължаващата ПАК терапия е безопасна по време на аблационните процедури, в съответствие с предишни препоръки за коронарни реваскуларизационни процедури.[95,98] Продължаването на ПАК терапия също се препоръчва в скорошно HRS/EHRA/APHRS консенсусно изявление за аблацията при ПМ като алтернатива с „премостващият“ подход с хепарин, за пациенти на ПАК с ВКА преди катетърна аблация.[186] Опитът с НПАК е ограничен. Началните доклади, въпреки използването на нестандартизирани протоколи злоупотреба на НПАК периаблационно, предполагат, че рискът от инсулт е леко увеличен, което е антилогично в светлината на ефектите на НПАК за превенция от инсулт в общия контекст на ПМ.[95] Ако точният относителен риск от непрекъсната антикоагулация с НПАК периаблационно не е известен, има познат риск за кръвоизливи при „превключване“ или „премостване“ на антикоагуланти.[52,186] За пациенти със спрени ПАК преди аблационната процедура, стартирането на антикоагулация с НПАК скоро след аблацията изглежда разумно. Този подход също избягва „премостването” с хепарин.

Понастоящем, при пациенти на ПАК с ВКА, ние препоръчваме провеждането на катетърна аблация на ПМ при продължаваща антикоагулация. Антикоагулантната терапия би следвали да се поддържа на ниски терапевтични нива (например INR от 2 до 2.5) по време на аблацията. Такъв режим може да помогне за намаляване на перипроцедурни инсулти, включително тихи мозъчни инфаркти. Като вече бе казано постаблационно се препоръчва при всички пациенти с CHA_2DS_2-VASc сбор ≥2, независимо от очевидния успех на процедурата.

8.4. Безопасност

Развиващата се технология би могла да помогне за редуциране на риска от перипроцедурни усложнения при аблация на ПМ.[174,187] Както бе казано, подобряването на безопасността на аблацията трябва да е главна цел при развитието на тази терапия.[178] Обаче, патофизиологичните разсъждения предлагат, че терапията за контрол на ритъма е най добре да се извърши скоро след началната диагноза, тъй като този период би могъл да осигури „прозорец на възможност“ за ефикасен контрол на ритъма[178,187,188]. Тази концепция изисква проверка в контролирани проучвания.

8.5. Нови разсъждения за катетърна аблация на ПМ

В ESC препоръките от 2010 г., катетърната аблация на симптоматично пристъпно ПМ след неуспешна медикаментозна антиаритмична терапия бе степенувана като клас IIa LoE A индикация. Обсъждайки резултатите от рандомизирани проучвания на катетърна аблация на ПМ с/у антиаритмична медикаментозна терапия и скорошни публикации от рандомизирани и нерандомизирани анализи,[156,158,189,190] е разумно да се повиши тази препоръка до клас I, при положение че аблацията се извършва от опитни оператори. Това съответства на фокусирания ъпдейт от 2011 на ACCF/AHA и HRS, и от 2012 г. – заявление на експертен консенсус върху катетърна и хирургична аблация, в съавторство с EHRA.[6,186] За пациенти с високо симптоматично пристъпно ПМ с ниско рисков профил за катетърна аблация, първичната катетърна аблация трябва да е средство на избор.

Тези препоръки са ограничени за: (I) много опитни центрове/изследователи; (II) адекватен подбор на пациенти; (III) внимателна оценка на лечебните алтернативи и (IV) предпочитанието на пациента. За пациенти с медикаментозно-рефрактерно перзистиращо и дълговременно персистиращо ПМ, няма промяна в препоръките. Понастоящем няма доказателства, които препоръчват катетърна аблация на ПМ при асимптоматични пациенти.

Опорни точки

- Катетърната аблация се препоръчва като алтернатива на антиаритмичната медикаментозна терапия при пациенти със симптоматично рецидивиращо пристъпно ПМ

Препоръки за аблация на ЛП.

Препоръка	Клас[a]	Ниво[b]	Реф.[c]
Катетърна аблация на симптоматично пристъпно ПМ се препоръчва при пациенти със симптоматични рецидиви на ПМ които са на антиаритмична терапия (амиодаррон, дронедарон, флекаинид, пропафенон, соталол) и които желаят по-нататъшен контрол на ритъма, извършена от електрофизиолог, получил съответна подготовка.	I	A	192, 193
Катетърната аблация на ПМ трябва да има за цел изолация на белодробните вени.	IIa	A	170, 172, 192, 194
Катетърна аблация на ПМ се обсъжда като терапия от първа линия при избрани пациенти със симптом. прист. ПМ като алтернатива на антиаритм. медик. Терапия, съобразявайки се с избора на пациента и ползата.	IIa	B	156–158
Когато се планира катетърна аблация на ПМ,се обсъжда продължаване на ПАК с ВКА по време на процедурата,поддържайки INR близо до 2.0.	IIa	B	170, 181–184
Когато ПМ рецидивира през първите 6 седмици след аблацията, се препоръчва „изчакваща“ терапия.	IIa	B	195

ПМ = предсърдно мъждене; INR = international normalized ratio – ИНР.
[a]Клас на препоръката.
[b]Ниво на доказателствата.
[c]Източници.

на антиаритмична лекарствена терапия, при условие че процедурата се извършва от опитен оператор.

- Продължаване на перорална терапия с ВКА може да се разглежда в хода на процедурата по лявопредсърдна аблация, но солидни данни за НПАК липсват.
- При избрани пациенти с пристъпно ПМ и без структурно сърдечно заболяване левопредсърдната аблация е разумна първа линия на лечение.

9. Заключителни забележки

Този документ е осъвременяване на препоръките на ESC от 2010 г. за лечение на ПМ. Не е замислен като цялостни нови препоръки и съществуват много други области, където малки ревизии на препоръките от 2010 г. биха били полезни. Те трябва да очакват ново осъвременяване или нови препоръки. Където бе подходящо, диаграмите и таблиците са осъвременени. Този документ е самостоятелна публикация и няма да бъде включен в издание заедно с оригиналните препоръки. Джобен формат препоръки ще бъде издаден, съдържащ всички насоки, таблици и диаграми.

Текстът за непрекъснато медицинско обучение (continuing medical education, CME) „2012 Осъвременени препоръки на Европейското дружество по кардиология за поведение при предсърдно мъждене“ е утвърден от Европейския борд по акредитация в кардиологията (European Board for Accreditation in Cardiology, EBAC). EBAC работи в съответствие със стандартите за качество на Европейския съвет по акредитация на непрекъснатото медицинско обучение (European Accreditation Council for Continuing Medical Education, EACCME), което е институция на Европейския съюз на медицинските специалисти (European Union of Medical Specialists, UEMS). В съответствие с указанията на EBAC/EACCME, всички авори, участващи в тази програма, са разкрили потенциалните конфликти на интереси, които биха могли да доведат до пристрастно отношение в статията. Организационният комитет носи отговорността да гарантира, че всички потенциални конфликти на интереси, свързани с програмата, ще се декларират пред учасни-ците, преди започване на дейност за CME.
Въпроси за CME върху тази статия са налични на адрес: questions European Heart Journal http://www.oxforde-learning.com/eurheartj and European Society of Cardiology http://www.escardio. org/guidelines.

Източници

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky. 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.
2. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanas-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**364**:806–817.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:883–891.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:981–992.
5. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum Á, Blomström P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacre´taz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbüchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanas F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsányi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH; PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:2268–2276.
6. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA 3rd, Page RL, Ezekowitz MD, Slotwiner DJ, Jackman WM, Stevenson WG, Tracy CM; 2011 Writing Group Members, Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Le Heuzey JY, Crijns HJ, Lowe JE, Curtis AB, Olsson SB, Ellenbogen KA, Prystowsky EN, Halperin JL, Tamargo JL, Kay GN,Wann LS; 2006 Writing Committee Members, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Hochman JS, Buller CE, Kushner FG, Creager MA, Ohman EM, Ettinger SM, Stevenson WG, Guyton RA, Tarkington LG, Halperin JL, Yancy CW; 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.
7. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Ezekowitz MD, Jackman WM, January CT, Lowe JE, Page RL, Slotwiner DJ, Stevenson WG, Tracy CM, Fuster V, Ryde´n LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Kay GN, Le Heuzey JY, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann LS, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW; 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.
8. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, Hylek EM, Schulman S, Go AS, Hughes M, Spencer FA, Manning WJ, Halperin JL, Lip GY; 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.
9. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, Mitchell LB, Verma A, Nattel S; 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.
10. Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet* 2012;**379**:648–61.
11. 11. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Brandes A, Ezekowitz M, Diener H, Haegeli L, Heidbuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Aunes-Jansson M, Blomstrom-Lundqvist C, Borentain M, Breitenstein S, Brueckmann M, Cater N, Clemens A, Dobrev D, Dubner S, Edvardsson NG, Friberg L, Goette A, Gulizia M, Hatala R, Horwood J, Szumowski L, Kappenberger L, Kautzner J, Leute A, Lobban T, Meyer R, Millerhagen J, Morgan J, Muenzel F, Nabauer M, Baertels C, Oeff M, Paar D, Polifka J, Ravens U, Rosin L, Stegink W, Steinbeck G, Vardas P, Vincent A, Walter M, Breithardt G, Camm AJ. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Europace* 2012;**14**:8–27.
12. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;**366**:120–129.
13. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 2010;**121**:1904–1911.
14. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, Raftery JP, Bryan S, Davies M, Lip GY, Allan TF. 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.
15. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Raferty J, Davies M, Lip G. 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.
16. 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.
17. Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2011;**9** Suppl 1:344–351.
18. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, Maywald U, Kohlmann T, Feng YS, Breithardt G, Bauersachs R. 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.
19. K Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Lewalter T, Goette A, Wegscheider K, Treszl A, Meinertz T, Oeff M, Ravens U, Breithardt G, Steinbeck G; 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.
20. Lip GY. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2011;**8**:602–606.
21. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, Raunsø J, Tolstrup JS, Hansen PR, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011;**106**:739–749.
22. 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.
23. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; 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.
24. Rash A, Downes T, Portner R, YeoWW, 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.
25. 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.
26. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**360**:2066–2078.
27. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, Ray KK. 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, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI; 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, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;**285**:2864–2870.
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, Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, Chen PC, Lin JL. 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, Køber L, Hansen ML, Karasoy D, Hansen CM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Vascular disease and stroke risk in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Am J Med* 2012:**125**:826.e13–23.
35. van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, Koudstaal PJ, Petersen P, Perez-Gomez F, Knottnerus JA, Boode B, Ezekowitz MD, Singer DE. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2009;**40**:1410–1416.
36. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *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, Lane DA, Lallemand B, Lip GY, Fauchier L. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:295–301.
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, Behlouli 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, Coutado Méndez A, Vaamonde Mosquera L, Sánchez Loureiro M, Caneda Villar MC, Fernández Villaverde JM, Maestro Saavedra FJ, González-Juanatey JR; 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, Santini M, Capucci A, Gulizia M, Ricci R, Biffi M, De Santo T, Corbucci G, Lip GY; Italian AT-500 Registry Investigators. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA_2DS_2-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, Tsai CF, Lin WS, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Suenari K, Li CH, Hartono B, Chang HY, Ambrose K, Wu TJ, Chen SA. 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, Hirsh J, Yusuf S, Pogue J, de Caterina R, Hohnloser S, Hart RG; 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, Huber K, Hylek E, Knight E, Lane DA, Levi M, Marin F, Palareti G, Kirchhof. 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, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;**151**:713–719.
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, McMurtry 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, Manzaro-Fernandez S, Gallego P, Valdes M, Vincente V, Lip GY. 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, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Andersson C, Weeke P, Hansen ML, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost* 2011;**9**:1460–1467.
61. Gallego P, Roldán V, Torregrosa JM, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, Marín F, Lip GY. 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, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S; ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;**118**:2029–2037.
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, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ; RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;**376**:975–983.
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, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, Hanyok J, Patel I, Shi M, Salazar D, McCabe CH, Braunwald E. 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, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran 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, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, Eikelboom J, Brueckmann M, Yusuf S, Connolly SJ. 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, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Kamensky G, Reilly PA, Yang S, Yusuf S, Wallentin L, Connolly SJ; 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, Parekh A, Chernick MR, Pogue J, Aikens TH, Yang S, Reilly PA, Lip GY, Yusuf S; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naive 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, Garber AM, Hutton DW, Go AS, Wang PJ, Turakhia MP. 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, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, Plumb JM. 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, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;**103**:1116–1127.
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, Finazzi G, Marongiu F, Palareti G, Poli D, Testa S, Tiraferri E, Tosetto A, Tripodi A, Manotti C; 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, Rosencher N, Steib A, Llau JV, van der Linden P, Pernod G, Lecompte T, Gouin-Thibault I, Albaladejo P;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, Yang S, Chernick M, Aikens TH, Flaker G, Brugada J, Kamensky G, Parekh A, Reilly PA, Yusuf S, Connolly SJ. 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, Vanga SR, Santangeli P, Swarup V, Pimentel R, Mansour MC, D'Avila A, Sanchez JE, Burkhardt JD, Chalhoub F, Mohanty P, Coffey J, Shaik N, Monir G, Reddy VY, Ruskin J, Natale A. 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, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;**123**:2363–2372.
97. Ruiz-Nodar JM, Marı´n F, Rolda´n V, Valencia J, Manzano-Ferna´ndez S, Caballero L, Hurtado JA, Sogorb F, Valde´s M, Lip GY. 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, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Marín F; 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, Holmes DR, Bhatt DL, Moliterno DJ, Becker RC, Angiolillo DJ. 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, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM; 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, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Geraldes M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L; 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, Fuentes B, Simal P, Díaz-Otero F, Reig G, Díez-Tejedor E, Gil-Nuñez A, Vivancos J, Alonso de Leciñana M. 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, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Go AS. 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, Chrolavicius S, Budaj A, Morais J, Renda G, Yusuf S. 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, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, Paolini JF, Hankey GJ, Mahaffey KW, Patel MR, Singer DE, Califf RM. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;**32**:2387–2394.
109. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. 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, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, Josephson RA, Kellen JC, Klein RC, Krahn AD, Mickel M, Mitchell LB, Nelson JD, Rosenberg Y, Schron E, Shemanski L, Waldo AL, Wyse DG; 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, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF; Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;**344**:1411–1420.

112. Cox JL. Cardiac surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;**15**:250–262.
113. Bayard YL, Omran H, Neuzil P, Thuesen L, Pichler M, Rowland E, Ramondo A, Ruzyllo W, Budts W, Montalescot G, Brugada P, Serruys PW, Vahanian A, Piéchaud JF, Bartorelli A, Marco J, Probst P, Kuck KH, Ostermayer SH, Büscheck F, Fischer E, Leetz M, Sievert H. 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, Santoro G, Meier B, Walsh K, Lopez-Minquez JR, Meerkin D, Valde´s M, Ormerod O, Leithäuser B. 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, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P. 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, Coutu B, Ip JH, Phaneuf D, Lee J, Vidaillet H, Dickinson G, Grant S, Ezrin AM, Beatch GN; 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, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Nielsen T, Rasmussen SL, Stiell IG, Coutu B, Ip JH, Pritchett EL, Camm AJ; Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008;**117**:1518–1525.
121. Pratt CM, Roy D, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Retyk E, Drenning DH; 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, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, Sadowski J, Sobczyk D, Bochenek A, Toft E; Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;**2**:652–659.
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, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beatch G; AVRO Investigators. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:313–321.
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, Marsiliani D, Carroccia A, Gentiloni Silveri N, Franceschi F. Efficacy and safety of vernakalant in recent-onset atrial fibrillation after the European Medicines Agency approval: systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 2011.
127. Bash LD, Buono JL, Davies GM, Martin A, Fahrbach K, Phatak H, Avetisyan R, Mwamburi M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012;**26**:167–179.
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, Vijayaraman P, Juul-Moller S, Ip J, Beatch GN, Dickinson G, Wyse DG; 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**:1613–2152.
133. Volgman AS, Carberry PA, Stambler B, Lewis WR, Dunn GH, Perry KT, Vanderlugt JT, Kowey PR. 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, Ruda MY, Van Wijk LV, Harry JD, Perry KT, Touboul P, Steinbeck G, Wellens HJ; 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. 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, Breithardt G, Fetsch T, Häusler KG, Klein HU, Steinbeck G, Wegscheider K, Meinertz T. Angiotensin II-Antagonist in Paroxysmal Atrial Fibrillation (ANTIPAF) Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;**5**:43–51.
138. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, Ohe T, Ohtsu H, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sato T, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E, Ogawa S; J-RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropiridine 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, Santini L, Morosetti P, Azzolini P, Barbato G, Biscione F, Romano P, Santini M. n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study. *Europace* 2011;**13**:174–181.
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, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, Ravens U, Samol A, Steinbeck G, Treszl A, Wegscheider K, Breithardt G. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet* 2012;**380**:238–246.
146. Ahmed S, Rienstra M, Crijns HJ, Links TP, Wiesfeld AC, Hillege HL, Bosker HA, Lok DJ, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC; 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, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**360**:668–678.
149. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J; Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;**358**:2678–2687.
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, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH; 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, Hoglund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, Van Kempen L. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol

of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008;**156**:527e1–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, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O 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, Verma A, Bhargava M, SalibaW, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A: Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as firstline treatment of symptomatic atrial fibrillation: A randomized trial. *JAMA* 2005;**293**:2634–2640.
159. Boersma LV, Castella M, van Boven W, Berruezo A, Yilmaz A, Nadal M, Sandoval E, Calvo N, Brugada J, Kelder J, Wijffels M, Mont L. Atrial fibrillation catheter ablation 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, Macle L, Hocini M, Sacher F, Lellouche N, Knecht S, Wright M, Nault I, Miyazaki S, Scavee C, Clementy J, Haissaguerre M, Jais P. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:160–166.
162. Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Köktürk B, Konstantinidou M, Metzner A, Fuernkranz A, Kuck KH. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year followup. *Circulation* 2010;**122**:2368–2377.
163. Tzou WS, Marchlinski FE, Zado ES, Lin D, Dixit S, Callans DJ, Cooper JM, Bala R, Garcia F, Hutchinson MD, Riley MP, Verdino R, Gerstenfeld EP. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;**3**:237–242.
164. Arya A, Hindricks G, Sommer P, Huo Y, Bollmann A, Gaspar T, Bode K, Husser D, Kottkamp H, Piorkowski C. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace* 2010;**12**:173–180.
165. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Tada H, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SW, Greenstein R, Pelosi F Jr, Strickberger SA, Morady F. 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, Wright M, Bevilacqua M, Knecht S, Matsuo S, Lim KT, Sacher F, Deplagne A, Bordachar P, Hocini M, Haïssaguerre M. 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, Bairamova S, Losik D, Turov A, Shirokova N, Karaskov A, Mittal S, Steinberg JS. 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, Kistler PM, Halloran K, Rosso R, Vohra JK, Kumar S, Kalman JM. Pulmonary vein antral isolation for paroxysmal atrial fibrillation: results from long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;**22**:137–141.
169. Lee G, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Vohra JK, Medi C, Rosso R, Teh A, Halloran K, Kalman JM. Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;**22**:163–168.
170. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni A, Tavazzi L, Vardas P, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse G, Perez-Villacastin J, Riahi S, Taborsky M, Theodorakis G, Trines S; 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, Alhumaid F, Needleman M, Edwards D, Govil A, Nazarian S, Cheng A, Henrikson CA, Sinha S, Marine JE, Berger R, Calkins H, Spragg DD. 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, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;**3**:32–38.
173. Shah RU, Freeman JV, Shilane D, Wang PJ, Go AS, Hlatky MA. Procedural complications, rehospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:143–149.
174. Herrera Siklódy C, Deneke T, Hocini M, Lehrmann H, Shin DI, Miyazaki S, Henschke S, Fluegel P, Schiebeling-Römer J, Bansmann PM, Bourdias T, Dousset V, Haïssaguerre M, Arentz T. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:681–688.
175. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Sanchez J, Horton R, Gallinghouse GJ, Lakkireddy D, Verma A, Khaykin Y, Hongo R, Hao S, Beheiry S, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Santarelli P, Santangeli P, Wang P, Al-Ahmad A, Patel D, Themistoclakis S, Bonso A, Rossillo A, Corrado A, Raviele A, Cummings JE, Schweikert RA, Lewis WR, Natale A. 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, Scaglione M, Toso E, Halimi F, Schade A, Froehner S, Ziegler V, Sergi D, Cesarani F, Blandino A. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;**22**:961–968.
178. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conferenceon atrial fibrillation entitled 'research perspectives in atrial fibrillation'. *Europace* 2009;**11**:860–885.
179. Van Gelder IC, Haegeli LM, Brandes A, Heidbuchel H, Aliot E, Kautzner J, Szumowski L, Mont L, Morgan J, Willems S, Themistoclakis S, Gulizia M, Elvan A, Smit MD, Kirchhof P. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation. *Europace* 2011;**13**:1517–1525.
180. Schmidt M, Segerson NM, Marschang H, Akoum N, Rittger H, Clifford SM, Brachmann J, Daccarett M, Marrouche NF. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratios. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;**32**:995–999.
181. Page SP, Siddiqui MS, Finlay M, Hunter RJ, Abrams DJ, Dhinoja M, Earley MJ, Sporton SC, Schilling RJ. 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, Jain R, Epstein LM, Tedrow U, Koplan BA, McClennen S, Michaud GF. 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, Chugh A, John RM, Epstein LM, Miller JM, Michaud GF, Oral H, Morady F, Jongnarangsin K. 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, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012;**14**:528–606.
187. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Brandes A, Ezekowitz M, Diener H, Haegeli L, Heidbuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Aunes-Jansson M, Blomstrom-Lundqvist C, Borentain M, Breitenstein S, Brueckmann M, Cater N, Clemens A, Dobrev D, Dubner S, Edvardsson NG, Friberg L, Goette A, Gulizia M, Hatala R, Horwood J, Szumowski L, Kappenberger L, Kautzner J, Leute A, Lobban T, Meyer R, Millerhagen J, Morgan J, Muenzel F, Nabauer M, Baertels C, Oeff M, Paar D, Polifka J, Ravens U, Rosin L, Stegink W, Steinbeck G, Vardas P, Vincent A, Walter M, Breithardt G, Camm AJ. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options–a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2012;**14**:8–27.

188. Van Gelder IC, Haegeli LM, Brandes A, Heidbuchel H, Aliot E, Kautzner J, Szumowski L, Mont L, Morgan J, Willems S, Themistoclakis S, Gulizia M, Elvan A, Smit MD, Kirchhof P. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation. *Europace* 2011;**13**:1517–1525.
189. Pappone C, Vicedomini G, Augello G, Manguso F, Saviano M, Baldi M, Petretta A, Giannelli L, Calovic Z, Guluta V, Tavazzi L, Santinelli V. 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, Seiler J, Schwick N, Müller C, Fuhrer J, Delacrétaz E. 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, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;**2**:349–361.
193. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA; ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;**303**:333–340.
194. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Me´tayer P, Cle´menty J. 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, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Marchlinski FE, Bala R, Dixit S, Riley M, Hutchinson MD, Cooper J, Russo AM, Verdino R, Gerstenfeld EP. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study): six-month follow-up study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;**4**:11–14.

Превод: д-р Николай Здравков

Предпечат: ДМТ – Продукт ЕООД