

Actualizarea ghidului de management al fibrilației atriale al Societății Europene de Cardiologie 2012

O actualizare a Ghidului ESC din 2010 pentru managementul fibrilației atriale Realizat cu contribuția specială a Asociației Europene de Ritmologie

Autori / Membrii grupului de lucru: A. John Camm (președinte) (UK Marea Britanie) *, Gregory YH Lip (Marea Britanie), Raffaele De Caterina (Italia), Irene Savelieva (Marea Britanie), Dan Atar (Norvegia), Stefan H. Hohnloser (Germania), Gerhard Hindricks (Germania), Paulus Kirchhof (Marea Britanie)

Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice (CPG): Jeroen J. Bax (președinte CPG) (Olanda), Helmut Baumgartner (Germania), Claudio Ceconi (Italia), Veronica Dean (Franța), Christi Deaton (Marea Britanie), Robert Fagard (Belgia), Christian Funck-Brentano (Franța), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (Olanda), Paulus Kirchhof (Germania / Marea Britanie), Juhani Knuuti (Finlanda), Philippe Kolh (Belgia), Theresa McDonagh (Marea Britanie), Cyril Moulin (Franța), Bogdan A. Popescu (România), Zeljko Reiner (Croatia), Udo Sechtem (Germania), Per Anton Sirnes (Norvegia), Michal Tendera (Polonia), Adam Torbicki (Polonia), Alec Vahanian (Franța), Stephan Windecker (Elveția)

Au revizuit documentul: Panos Vardas (coordonator) (Grecia), Nawwar Al-Attar (Franța), Ottavio Alfieri † (Italia), Annalisa Angelini (Italia), Carina Blomstrom-Lundqvist (Suedia), Paolo Colonna (Italia), Johan De Sutter (Belgia), Sabine Ernst (Marea Britanie), Andreas Goette (Germania), Bulent Gorenek (Turcia), Robert Hatala (Republica Slovacă), Hein Heidbuchel (Belgia), Magnus Heldal (Norvegia), Steen Dalby Kristensen (Danemarca), Philippe Kolh † (Belgia), Jean-Yves Le Heuzey (Franța), Hercules Mavrikakis (Grecia), Lluís Mont (Spania), Pasquale Perrone Filardi (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Bernard Prendergast (Marea Britanie), Frans H. Rutten (Olanda), Ulrich Schotten (Olanda), Isabelle C. Van Gelder (Olanda), Freek W.A. Verheugt (Olanda)

Declarațiile autorilor și recenzorilor sunt disponibile pe site-ul ESC: www.escardio.org/guidelines

† Reprezentarea Asociației Europene de Chirurgie Cardio-Toracică (EACTS).

Alte grupuri ESC au participat la elaborarea acestui document:

Asociații: Asociația Europeană de Ecocardiografie (EAE), Asociația Europeană de Prevenție Cardiovasculară și Reabilitare (EAPCR), Asociația de Insuficiență Cardiacă (HFA).

Consilii: Practică Cardiologică, Îngrijire Cardiovasculară Primară

Grupuri de lucru de îngrijire cardiacă acută, Chirurgie cardiovasculară, Dezvoltare, Anatomie și Patologie, Cardiologie Nucleară și Tomografie computerizată cardiacă, Farmacologie Cardiovasculară și Terapie Medicamentoasă, Tromboză, Valvulopatii.

Conținutul acestor ghiduri ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) au fost publicate doar pentru uz personal și educațional. Nu este autorizată folosirea lor în scop comercial. Nicio parte a acestor Ghiduri ale ESC nu poate fi tradusă sau reprodusă fără acordul scris din partea ESC. Acordul poate fi obținut după depunerea unei solicitări scrise la Oxford University Press, editor al European Heart Journal și parte autorizată să se ocupe cu aceste acorduri în numele ESC.

* Autorii pentru corespondență: A. John Camm, Divizia de Științe Clinice, Universitatea St. George's din Londra, Cranmer Terrace, Londra SW17 0RE, Marea Britanie. Tel.: +44 20 8725 3414. Fax: +44 20 8725 3416, Email: jcammm@sgul.ac.uk

Notă. Ghidurile ESC reprezintă punctul de vedere al ESC și au fost redactate după o atentă analiză a evidențelor disponibile la momentul redactării lor.

Personalul medical este încurajat să le folosească în practica lor clinică. Cu toate acestea, ghidurile nu se substituie responsabilității individuale a profesioniștilor din domeniul sănătății în luarea deciziilor potrivite în îngrijirea pacienților. Întră, de asemenea, în responsabilitatea cadrelor medicale verifi carea regulilor și reglementărilor privitoare la medicamente și dispozitive medicale, la momentul prescrierii acestora.

© Societatea Europeană de Cardiologie 2012. Toate drepturile rezervate. Solicitări de permisiuni se pot adresa pe e-mail la: journals.permissions@oup.com

Traducere efectuată de către Elena Ene și Andrei Radu sub îndrumarea Grupului de Lucru de Aritmii, Președinte Dr. Radu-Gabriel Vătășescu, Secretar Dr. Alexandru Deutsch.

Cuvinte cheie: Fibrilație atrială • Societatea Europeană de Cardiologie • Ghiduri • Anticoagulare • Anticoagulate Orale Noi • Închiderea Auriculului Atriului Stâng • Controlul Frecvenței • Cardioversie • Controlul Ritmului • Medicamente Antiaritmice • Terapie „in amonte” • Izolarea Venelor Pulmonare • Ablajie Atriu Stâng • Noutăți științifice

CUPRINS

Abrevieri și acronime

1. Preambul	173
2. Introducere	174
3. Accident vascular cerebral și riscul de sângerare	175
4. Anticoagulante Orale Noi	178
4.1 Dabigatran etexilat	178
4.2 Rivaroxaban	178
4.3 Apixaban	180
4.4 Considerente practice	180
5. Închiderea auriculului atrului stâng	185
5.1 Indicații și tehnici de închidere a auriculului atrului stâng	185
5.2 Rezultatele închiderii auriculului atrului stâng	185
6. Cardioversia cu agenți farmacologici	186
6.1 Dovezi clinice pentru vernakalant	186
6.2 Siguranța vernakalant	188
7. Terapia antiaritmică orală	188
7.1 Terapia "în amonte"	188
7.2 Principii ale tratamentului antiaritmie	188
7.3 Noutăți despre dronedarone	190
8. Ablația cu cateter de fibrilație atrială	193
8.1 Noi dovezi despre ablația cu cateter	193
8.2 Ablația cu cateter la pacienții cu insuficiență cardiacă	194
8.3 Terapia anticoagulantă periablație	194
8.4 Siguranța înainte de toate	195
8.5 Noi considerații asupra ablației cu cateter a fibrilației atriale	195
9. Concluzii	196
Referințe	196

ABREVIERI ȘI ACRONIME

ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACCP	American College of Chest Physicians
SCA	sindrom coronarian acut
ACT	Atrial arrhythmia Conversion Trial
ADONIS	American-Australian-African trial with Dronedarone In atrial fibrillation or flutter for maintenance of Sinus rhythm
Fia	fibrilația atrială
AHA	American Heart Association
APHRS	Asia Pacific Heart Rhythm Society
aPTT	timpul de tromboplastină parțial activat
BRA	blocant de receptor de angiotensină
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 and Risk factors In Atrial 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 (de două ori pe zi)
b.p.m.	bătăi pe minut
CABANA	Catheter Ablation vs. ANtiarrhythmic drug therapy for Atrial fibrillation
BPAC	by-pass aorto-coronarian
CAP	Continued Access to Protect AF
CHA2DS2VASc	Congestive heart failure or left ventricular dysfunction Hypertension, Age ≥ 75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled)-Vascular disease, Age 65–74, Sex category (female)
CHADS2	Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 , Diabetes, Stroke (doubled)
CI	interval de încredere
CRAFT	Controlled Randomized Atrial Fibrillation Trial
ClCr	clearance la creatinină
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	electrocardiogramă
EMA	agenția europeană a medicamentului

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	insuficiență cardiacă cu funcție sistolică conservată
HF-REF	insuficiență cardiacă cu funcție sistolică redusă
HR	hazard ration
HRS	Heart Rhythm Society
HIC	hemoragie intracraniană
INR	international normalized ratio
i.v.	intravenos
J-RHYTHM	Japanes RHYTHM management trial for atrial fibrillation
AAS	auriculul atriului stâng
LoE	nivel de evidență
FEVS	fracția de ejeție a ventriculului stâng
MANTRA-PAF	Medical ANtiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NACO	noile anticoagulante orale
AINS	antiinflamatoare non-steroidiene
NYHA	New York Heart Association
ACO	anticoagulante/anticoagulare orală
o.d.	omni die (în fiecare zi)
PALLAS	Permanent Atrial fibrillation outcome Study using dronedarone on top of standard therapy percutaneous coronary intervention
PCI	intervenție coronariană percutată
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 prothrombin time

PT	timpul de protrombină
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 inhibitor Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in atrial fibrillation
RRR	reducere relativă de risc
TE	trombembolism
AIT	atac ischemic tranzitor
t.i.d.	ter in die (de trei ori pe zi)
ETE	echografie transesofagiană
TRT	timp în raza terapeutică
AVK	antagoniști de vitamină K

1. PREAMBUL

Ghidurile rezumă și evaluează toate dovezile despre o anumită problemă cu scopul de a ajuta medicul în selecția celei mai bune strategii de management pentru un anumit pacient suferind de o anumită boală, luând în considerare impactul asupra rezultatului final cât și raportul risc-beneficiu al unui anumit diagnostic sau mijloc terapeutic.

Un mare număr de ghiduri a fost publicat în ultimii ani de către Societate Europeană de Cardiologie precum și de către alte societăți și organizații. Datorită impactului asupra practicii clinice, anumite criterii calitative pentru dezvoltarea ghidurilor au fost stabilite în idee ca toate deciziile să fie transparente utilizatorului. Recomandările pentru a formula și publica Ghiduri ale SEC pot fi regasite pe site-ul SEC.

Pe scurt, experți în domeniu sunt selectați și efectuează un review cuprinzător al dovezilor publicate pentru managementul și/sau prevenția unei anumite boli. O evaluare critică a procedurilor diagnostice și terapeutice este efectuată incluzând evaluarea raportului risc-beneficiu. Nivelul de dovezi și gradul recomandării pentru o anumită opțiune terapeutică sunt evaluate și gradate conform unei scale predefinite, așa cum este redat în **Tabelul 1 și 2**.

Experții colectivului de redacție se dezic pe proprie răspundere de toate relațiile care pot fi percepute ca surse reale sau potențiale de conflicte de interese. Toate aceste declarații sunt păstrate ca documente la *European Heart House*, cartierul general al SEC. Orice

schimbare în cadrul conflictelor de interese care apare pe parcursul scrierii ghidurilor trebuie semnalată SEC. Grupul de Lucru a primit toată susținerea financiară de la SEC și s-a dezvoltat fără amestecul vreunei industrii farmaceutice, chirurgicale, sau de dispozitive.

Comitetul SEC pentru Ghiduri Practice supervizează și coordonează pregătirea noilor ghiduri elaborate de Grupul de Lucru, grupuri de experți sau paneluri consens. Comitetul este deopotrivă responsabil pentru procesul de vizare al acestor ghiduri sau convenții. Odată ce documentul a fost finalizat și aprobat de către toți experții implicați în Grupul de Lucru este trimis specialiștilor “din afară” pentru revizuire. Documentul este revizuit, în final aprobat de către Comitetul SEC pentru Ghiduri Practice și ulterior publicat.

După publicare, răspândirea informației este de o importanță capitală. Versiuni de buzunar și de tipul “asistent personal digital”, versiuni descărcabile sunt utile. Unele studii observaționale au arătat că utilizatorii vizați nu sunt uneori conștienți de existența ghidurilor, sau pur și simplu nu le transpun în practică. Astfel programele de implementare ale noilor ghiduri formează un component important al diseminării cunoștințelor. Întâlniri sunt organizate de către SEC special dedicate Membrilor Societăților Naționale și liderilor de opinie din poziții cheie din Europa. Întâlnirile de implementare pot fi de asemenea organizate și la nivel național, odată ce ghidurile au fost endorsesate de societățile naționale membre ale SEC și traduse în limba națională oficială. Programele de implementare sunt necesare întrucât s-a demonstrat că urmările bolilor pot fi influențate în mod favorabil de aplicarea integrală a recomandărilor clinice.

Astfel, scrierea ghidurilor nu acoperă doar integrarea celor mai recente cercetări clinice, ci și crearea de instrumente educaționale și programe de implementare pentru recomandări. Bucla între cercetarea clinică, scrierea ghidurilor și punerea lor în practică poate fi

închisă doar dacă studii observaționale și registre sunt întocmite pentru a verifica dacă practica de zi cu zi din viața reală ține seama de ceea ce este recomandat în ghiduri. Astfel de studii și registre fac posibilă evaluarea impactului implementării ghidurilor asupra rezultatelor pacienților. Ghidurile și recomandările pot ajuta medicul în luarea unei decizii în practica zilnică; totuși judecata ultimă privitoare la îngrijirea unui anumit pacient trebuie făcută de către medicul însărcinat cu îngrijirea acestuia.

2. INTRODUCERE

Estimările actuale despre prevalența fibrilației atriale în țările dezvoltate este de aproximativ 1.5-2% din populația generală, vârsta pacienților cu această boală crescând progresiv, încât actualmente media de vârstă este între 75 și 85 de ani. Această aritmie este asociată cu o creștere de 5 ori a riscului de accident vascular cerebral, o creștere de 3 ori a incidenței insuficienței cardiace și o mortalitate mai mare. Spitalizările pacienților cu fibrilație atrială sunt de asemenea foarte frecvente. Aritmia reprezintă o adevărată provocare în societatea modernă, iar aspectele sale medicale, sociale și economice vor fi dintre cele mai rele în decadele următoare. Din fericire, un număr suficient de tratamente care poate oferi o soluție acestei probleme a fost elaborat în ultimii ani.

În 2010 când ghidul SEC pentru Managementul fibrilației atriale a fost publicat¹ pentru prima dată se conștientizase deja că în 2012 un update ar fi necesar întrucât, spre exemplu, aprobări europene reglementate pentru câteva medicamente precum vernakalant și dabigatran erau anticipate.

În plus, rapoarte din marile trialuri clinice referitoare la noile anticoagulante orale precum AVERROES (Apixaban VErsus acetylsalicylic acid (ASA) to Reduce the Rate Of Embolic Stroke la pacienții cu fibrilație atrială în cazul cărora antivitaminalele K au eșuat sau aceștia nu sunt eligibili),² ROCKET-AF (Rivaroxaban

Tabelul 1. Clasele de recomandări

Clasa de recomandare	Definiție	Sugestii pentru utilizare
Clasa I	Dovezi sau/și acord general cu privire la faptul că un anumit tratament sau procedură sunt benefice, utile, eficiente.	Este recomandată/este indicată.
Clasa II	Dovezi contradictorii sau/și divergență de opinii asupra utilității/eficacității unui anumit tratament sau procedură.	
Clasa II a	Dovada/opinia este mai degrabă în favoarea utilității/eficienței	Ar trebui luată în considerare.
Clasa II b	Utilitatea/eficiența este mai puțin susținută de dovezi/opinii.	Poate fi luată în considerare.
Clasa III	Dovezi sau acord general că un anumit tratament sau procedură nu este utilă/eficace și în anumite cazuri poate fi chiar dăunătoare.	Nu este recomandată.

Tabelul 2. Niveluri de evidență

Nivel de evidență A	Date derivate din multiple trialuri clinice randomizate sau meta-analize.
Nivel de evidență B	Date derivate dintr-un singur trial clinic randomizat sau din studii largi non-randomizate.
Nivel de evidență C	Consens de opinii ale experților sau/și studii mici, studii retrospective, registre.

O dată pe zi oral inhibitor direct factor Xa Comparat cu antagoniști de vitamina K pentru prevenția AVC și Embolismului Trial in Atrial Fibrillation)³ și ARISTOTLE (Apixaban pentru Reducerea In STroke and alte Evenimente Tromboembolice în fibrilația atrială)⁴ erau așteptate, pregătind în acest fel drumul către aprobări mai reglementate. Ceea ce n-a fost neapărat de așteptat a fost întreruperea precoce a studiului PALLAS (Permanent Atrial fibrillation outcome Study) despre dronedaronă⁵.

Fundația Colegiului American de Cardiologie (ACCF), American Heart Association (AHA) și Heart Rhythm Society au publicat în comun 2 mari update-uri, unul privind dronedaronă și ablația în atriul stâng⁶, și altul axat pe dabigatran⁷. La începutul lui 2012 ACCP a publicat a 9-a versiune a Terapiei Antitrombotice în Fibrilația Atrială⁸ și redactorii Canadian Cardiovascular Society au publicat un update concentrat asupra ghidului lor⁹ de fibrilație atrială. De asemenea, Institutul Național din Regatul Unit pentru Sănătate și Excelență Clinică, ACCF, AHA și HRS intenționează să rescrie Ghidul lor de Fibrilație Atrială în viitorul apropiat.

Rezultatele cercetărilor clinice în sfera fibrilației atriale continuau într-un ritm alert. În plus, din ce în ce mai multă experiență clinică a fost acumulată în domeniul anticoagulării, închiderii auriculului atriului stâng, utilizării medicamentelor antiaritmice pentru conversie și controlul ritmului și ablația în atriul stâng¹⁰. Aceste 5 arii formează nucleul revizuirilor recomandărilor noastre.

Screeningul pentru fibrilația atrială

Diagnosticul FiA, înainte de apariția primei complicații este recunoscută ca o prioritate în prevenția AVC¹¹. Datele recente colectate de la pacienții cu dispozitive implantate¹² și din examenele Holter ECG în cadrul studiilor epidemiologice¹³ reîntăresc afirmația că și episoadele scurte, “ silențioase ” de FiA poartă un risc crescut de AVC. Prin urmare recomandăm ca la pacienții de peste 65 de ani, screeningul ocazional pentru FiA prin simpla palparea a pulsului, urmată de înregistrarea ECG pentru a confirma diagnosticul, trebuie luate în considerare pentru detecția precoce a FiA^{14,15}.

Puncte cheie

- La pacienții peste 65 de ani sau mai vârstnici, screening-ul ocazional prin palparea pulsului,

urmată de efectuarea unui ECG la cei cu puls neregulat, este importantă pentru detecția FiA înaintea primului accident vascular.

3. ACCIDENTUL VASCULAR ȘI EVALUAREA RISCULUI DE SÂNGERARE

Convențional FiA se împarte în cazuri descrise ca “ valvulare sau non-valvulare ”. Nu există o definiție uniformă sau satisfăcătoare a acestei terminologii. În acest ghid, termenul de FiA valvulară este utilizat în cazurile în care etiologia reumatismală a valvulopatiei este implicată (predominant stenoza mitrală) sau în cazurile cu proteze valvulare.

De la publicarea ghidului de FiA din 2010, dovezi suplimentare au întărit utilizarea abordării funcție de factorii de risc pentru stratificarea riscului de accident vascular, cu mai mult accent pe identificarea “ risc cu adevărat scăzut ” care nu necesită nicio terapie anti-trombotică, și dovezi adiționale despre utilizarea de anticoagulante noi ca alternative la terapia cu antagoniști de vitamina K ajustați în funcție de doză (warfarina, INR 2-3)¹⁶.

Riscul de accident vascular reprezintă un continuum și valoarea predictivă a împărțirii artificiale a FiA în cea cu risc scăzut, moderat și crescut este modestă pentru identificarea pacienților cu “ risc înalt ” care ar suferi ulterior de accident vascular¹⁷. Până de curând, singurul anticoagulant oral disponibil era clasa antagoniștilor de vitamina K (e.g. warfarina) și, în ciuda limitelor acestora, mulți medici prescriau totuși AVK în proporții destul de mari. Indiferent de apartenența la o clasă de risc scăzut/moderat/crescut. Dacă un AVK nu era utilizat, aspirina era adesea prescrisă în loc^{18,19}.

Dovezile despre prevenția eficientă a accidentului vascular cu aspirină în FiA sunt slabe, cu potențial dăunător chiar²⁰⁻²²; așa cum datele actuale sugerează, riscul de sângerare majoră sau hemoragie intracraniană nu este semnificativ diferit față de cele ale ACO, mai ales la vârstnici^{2,23-25}.

Data fiind disponibilitatea NACO, utilizarea terapiei antiplachetare (precum combinația aspirină – clopidogrel, sau mai puțin eficientă aspirina în monoterapie) în prevenția AV în FiA, trebuie limitată la acei puțini pacienți care refuză orice formă de ACO. Combinația aspirină – clopidogrel are o eficiență adițională spre deosebire de aspirina în monoterapie, dar un risc adițional pentru sângerare majoră²⁶.

Astfel aspirina în monoterapie trebuie restrânsă doar la cei care refuză orice ACO sau la cei care nu pot tolera combinația aspirină – clopidogrel spre exemplu din

Recomandări	Clasa	Nivel	Ref
Screening-ul ocazional pentru pacienții cu vârsta > 65 de ani folosind palparea pulsului urmată de o ECG este recomandată pentru a putea diagnostica precoce FiA	I	B	14,15

cauza riscului excesiv de sângerare. Nu există dovezi despre reducerea în mortalitatea totală sau de cauză cardiovasculară cu aspirina sau agenți antiplachetari la populația cu FiA. Chiar și la populația fără fibrilație atrială, profilaxia cu aspirină la cei fără boală cardiovasculară prealabilă nu duce la o scădere a mortalității cardiovasculare sau datorate cancerului iar beneficiile pentru prevenția infarctului miocardic non-fatal sunt contrabalansate de sângerările cu semnificație clinică importantă²⁷.

Astfel acest ghid recomandă concentrarea atenției spre identificarea pacienților cu FiA cu risc “cu adevărat scăzut” (i.e. vârsta <65 ani și FiA de sine stătătoare, care nu necesită nicio terapie antitrombotică), în loc de a fi focalizați pe identificarea celor cu risc crescut.

Pentru a îndeplini acest lucru este necesar să fim mai “inclusiviști” decât “exclusiviști” cu privire la factorii de risc pentru AV în orice evaluare cuprinzătoare a riscului de AV. De fapt pacienților care acumulează mai mult de un factor de risc pentru AV li se recomandă a primi terapie eficientă de prevenție a AV care este reprezentată fie de ACO bine controlată cu AVK (INR 2-3) sau cu unul dintre NACO²⁸.

În timp ce scorul CHADS2 este simplu²⁹, actualmente se consideră că nu include mulți dintre factorii de risc pentru accident vascular iar limitările sale au fost subliniate^{30,31}. Scorul CHADS2 derivă din factori de risc identificați în seturi de date provenite de la pacienți netratați cu AVK din trialuri clinice desfășurate cu câteva decade în urmă. În aceste trialuri mai puțin de 10% din pacienții supuși screening-ului erau incluși și mulți factori de risc pentru AV nu erau bine definiți sau nu erau sistematic înregistrați. De exemplu, boala vasculară (nu încă inclusă în scorul CHADS2) este un factor de risc independent pentru AV la cei cu FiA și îmbunătățește semnificativ puterea predictivă a CHADS2. Riscul de AV crește de asemenea la vârste > 65 ani cu un risc și mai mare la peste 75 de ani sau mai mult^{32,35,36}.

Mulți dintre pacienții clasați cu “risc scăzut” prin scorul CHADS2 (scor = 0) aveau rate de AV >1,5% / an^{29,36}, iar un scor CHADS2 egal cu 0 nu identifică cu încredere pacienții cu FiA cu “risc cu adevărat scăzut”^{37,38}.

Ghidul de FiA al SEC din 2010 încurajează renunțarea la clasificarea artificială a riscului în “scăzut, moderat sau înalt” și încurajează o evaluare bazată pe factori de risc definiți ca “majori” sau “clinici relevanți non majori” reunite sub acronimul CHA2DS2-VASc (Insuficiență cardiacă congestivă, disfuncție de VS, hipertensiune arterială, vârsta ≥75 ani [dublat], diabet, accident

vascular [dublat, boală vasculară, vârsta 65-74 și sexul [feminin]).

Dat fiind faptul că un ghid ar trebui aplicat celor mai mulți dintre pacienții cu FiA ori de câte ori este posibil și în orice situație din practica clinică de zi cu zi, evaluarea riscului de AV utilizând ghidul SEC acoperă practic toți pacienții cu FiA și ia în considerare cei mai comuni factori de risc pentru AV la acești pacienți. Terapia antitrombotică nu este recomandată la pacienții cu FiA (indiferent de sex) care au o vârstă mai mică de 65 de ani și FiA “de sine stătătoare” (respectiv cei cu risc “cu adevărat scăzut”) întrucât aceștia au rate absolute de evenimente adverse foarte scăzute.

Scorul CHA2DS2-VASc include cei mai comuni factori de risc pentru FiA întâlniți în practica de fiecare zi³⁹⁻⁴¹. În contradicție cu date mai vechi, boala de tiroidă (sau hipertiroidismul) nu este considerată un factor de risc independent pentru AV la analiza multivariată (Tabelul 3)²⁵. Un istoric pozitiv pentru “insuficiența cardiacă” per se nu este suficient definit drept un factor de risc pentru AV^{25,40}, iar litera C din scorul “CHA2DS2-VASc” se referă la disfuncție sistolică moderat-severă (adică insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție scăzută) sau la pacienți cu insuficiență cardiacă cu decompensare recentă ce au necesitat spitalizare [i.e. insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție scăzută]⁴³. Sexul feminin crește independent riscul de AV (Tabelul 3)^{40,44,45}, în afara cazului când criteriile de vârstă <65 de ani și FiA “de sine stătătoare” sunt îndeplinite^{33,44}. Mai

Tabelul 3. Factorii de risc pentru accidentul vascular ischemic/atac ischemic tranzitor/embolism sistemic la pacienții cu fibrilație atrială: studiu de cohortă suedez la pacienții cu FiA (adaptat din Friberg et al.)

	Rata hazard multivariată (IC)
Vârsta (ani)	
<65	1.0 (Reference)
65-74	2.97 (2.54–3.48)
≥ 75	5.28 (4.57–6.09)
Sex feminin	1.17 (1.11–1.22)
Accident ischemic tranzitor	2.81 (2.68–2.95)
Sângerare intracraniană	1.49 (1.33–1.67)
Boala vasculară (oricare)	
• Infarct miocardic	1.14 (1.06–1.23)
• BPAC anterior	1.09 (1.03–1.15)
• Boala arterială periferică	1.19 (1.06–1.33)
	1.22 (1.12–1.32)
Hipertensiune	1.17 (1.11–1.22)
Insuficiență cardiacă (istoric)	0.98 (0.93–1.03)
Diabet zaharat	1.19 (1.13–1.26)
Afecțiune tiroidiană	1.00 (0.92–1.09)
Tireotoxicoză	1.03 (0.83–1.28)

FiA — Fibrilație Atrială, BPAC — By-Pass Aorto-Coronarian, IC — Interval de Încredere, AIT — Atac Ischemic Tranzitor.

În timp ce AIT sunt un endpoint mai puțin robust, un diagnostic confirmat ar putea conferi un risc similar unui accident vascular sau embolii sistemice. Analiza multivariată, bazată pe 90490 pacienți fără tratament anticoagulant oral în timpul tratamentului.

mult, conform studiilor recente, rata de AV este atât de mică la acești pacienți (vârsta <65 de ani și FiA “de sine stătătoare”) atât la femei cât și la bărbați încât terapia antitrombotică nu este necesară. Astfel pacienții de sex feminin când doar criteriul “sex” ca factor de risc (totuși 1 punct în scorul CHA2DS2-VASc) nu au nevoie de anticoagulare dacă îndeplinesc criteriile de vârstă <65 de ani și FiA “de sine stătătoare”.

Scorul CHA2DS2-VASc a fost validat pe multiple cohorte; datele culese arată că scorul CHA2DS2-VASc este mai bun în identificarea pacienților cu FiA cu risc “cu adevărat scăzut”^{37,38,46,47} și este la fel de bun, dacă nu posibil chiar mai bun, decât scorul CHADS2 în identificarea pacienților care dezvoltă AV sau evenimente tromboembolice^{25,36,48}. Printre pacienții cu scor CHADS2 = 0 rata de evenimente la un an poate fi de 0,84% (scor CHA2DS2-VASc = 0), 1,75% (scor CHA2DS2-VASc = 1), 2,69% (scor CHA2DS2-VASc = 2) și 3,2% (scor CHA2DS2-VASc = 3)³⁸. De asemenea, scorul CHA2DS2-VASc îmbunătățește evaluarea riscului de AV la pacienții cu FiA cu “risc scăzut” după ablație⁴⁹.

Pacienții cu fibrilație atrială și insuficiență renală severă au un risc crescut de AV, dar au de asemenea un risc crescut de deces, evenimente coronariene, și sângeri severe. Aceștia nu au fost încă adecvat studiați și au fost excluși din trialurile clinice iar evaluarea riscului lor este complexă⁵⁰. Mai există neajunsul ca funcția renală nu rămâne stabilă în special la pacienții vârstnici cu FiA, cu multiple comorbidități și terapii medicamentoase concomitente.

Decizia tratamentului tromboprotectiv trebuie să cântărească riscul de AV contra riscului de sângerare majoră în special sângerarea intracraniană (SIC) care este cea mai de temut complicație a tratamentului anticoagulant și conferă un risc crescut de mortalitate și inabilitate⁵¹. Până de curând, măsurile de evaluare a riscului de sângerare se bazau pe formule complicate, cu anumiți factori de risc evaluați prin diferite modalități sau derivați de la cohorte de pacienți cu tratament anticoagulant decât de la pacienți cu FiA⁵².

Dintre scorurile de risc de sângerare numai 3 au rezultat și au fost validate la pacienții cu FiA:

HEMORR2HAGES [boala Hepatică sau renală, abuz de Etanol, Maligntate, Older (vârsta ≥75 ani), număr Redus de trombocite sau funcție scăzută a acestora, risc de Resângerare, Hipertensiune (necontrolată), Anemie, factori Genetici, risc Excesiv de cădere, și Stroke]⁵³, HAS-BLED [Hipertensiune, funcție Anormală renală/hepatică, Stroke, istoric de sângerare {Bleeding} sau predispoziție, INR Labil, Vârstnici {Elderly} (e.g. vâr-

sta >65), medicație {Drugs}/alcool concomitent]⁵⁴, and ATRIA (AnTicoagulare și Factori de Risc În fibrilația Atrială)⁵⁵.

Ghidul SEC despre FiA din 2010¹, Ghidul Societății Canadiene de boli Cardiovasculare 9⁵⁶, și documentul consens asupra riscului de sângerare în FiA elaborate de *European Heart Rhythm Association* (EHRA) și de grupul de lucru Tromboză al SEC⁵², toate recomandă utilizarea scorului simplu de evaluare a riscului de sângerare, HAS-BLED, decât folosirea scorului complicat HEMORR2HAGES sau a mai puțin practicului scor ATRIA. Scorul HAS-BLED are valoare predictivă mai bună decât scorul ATRIA și, foarte important, subliniază factorii de risc care pot fi contracarați pentru a scădea riscul de sângerare^{57,58}. Scorul HAS-BLED a fost validat în câteva cohorte independente^{25,54,59-61} și se corelează bine cu riscul de SIC. Este de reținut că rata SIC (și a sângerărilor majore) la pacienții care luau aspirină, pentru un anumit scor HAS-BLED, a fost similară cu cea a pacienților care luau warfarina²⁵.

Astfel, o evaluare preliminară a riscului de sângerare este recomandată la toți pacienții cu FiA. Iar la pacienții cu scor HAS-BLED ≥3, precauție și reevaluări regulate sunt recomandate, dar și eforturi pentru a corecta potențialii factori de risc reversibili pentru sângerare. Scorul HAS-BLED însuși nu trebuie folosit pentru a exclude pacienții de la administrarea terapiei ACO, însă permite clinicienilor să facă o evaluare informată a riscului de sângerare, și foarte important, le permite acestora să se gândească la factorii de risc de sângerare corectabili: de exemplu, hipertensiunea arterială necontrolată, utilizarea concomitentă de aspirină/antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), INR labil, etc. Utilizarea scorului CHA2DS2-VASc și a scorului HAS-BLED pentru a facilita luarea de decizie în tratamentul tromboprotectiv în FiA non-valvulară a fost recent revizuită⁶².

La analiza netă a beneficiului clinic – cântărind riscul de accident vascular versus cel de SIC - efectuat de Olesen et al.²¹, acei pacienți cu scor HAS-BLED mare au avut un beneficiu clinic net și mai mare de la administrarea warfarinei, dat fiind faptul că pacienții cu un risc mai mare ar avea o reducere absolută a riscului de AV și mai mare dacă primesc warfarina, ceea ce ar depăși mica creștere absolută a sângerărilor majore. Observații similare au fost raportate și într-o serie de date și mai mare de către Friberg et al.⁶³, în care beneficiul net clinic ajustat a fost în favoarea anticoagulării pentru majoritatea pacienților cu FiA, cu excepția pacienților cu risc foarte mic de AV, cu un scor CHA2DS2-VASc

de 0 și risc moderat de sângerare. În două mari seturi de date, independente^{21,63}, scorul CHA₂DS₂-VASc a fost capabil să identifice acei pacienți care au avut anumite dezavantaje datorate tratamentului anticoagulant cu warfarina. De notat, că scorul CHADS₂ a fost mai puțin discriminatoriu în identificarea pacienților cu risc cu adevărat scăzut, în timp ce toți pacienții cu FiA, indiferent de scorul CHADS₂, păreau a beneficia de pe urma tratamentului anticoagulant⁶³.

Dovezi suplimentare subliniază că prevenția AV cu un AVK este eficientă acolo unde pacientul se află majoritatea timpului în intervalul terapeutic - TIT (de exemplu >70%)^{28,64-67}. Astfel, acolo unde un AVK este utilizat sunt necesare eforturi pentru a îmbunătăți calitatea controlului INR cu scopul de a atinge un TIT.

4. NOILE ANTICOAGULANTE

Noile anticoagulate pentru prevenția AV în FiA se împart în 2 clase: inhibitorii direcți de trombină cu administrare orală (ex. dabigatran) și inhibitori de factor Xa cu administrare orală (ex. rivaroxaban, apixaban, etc)⁶⁸. Spre deosebire de AVK, care blochează formarea de multipli factori activi de coagulare dependenți de vitamina K (factorii II, VII, IX și X), aceste medicamente blochează o singură etapă a coagularii. Un alt inhibitor direct de factor Xa cu un trial de fază III în desfășurare este edoxaban; acesta va fi probabil raportat în 2013⁶⁹.

4.1. Dabigatran etexilat

Trialul RE-LY a fost un trial de faza III, prospectiv, randomizat, cu "etichetă cunoscută", ce a comparat două doze "blinded" de dabigatran etexilat (110 mg de două ori pe zi sau 150 mg de două ori pe zi) cu o doză cunoscută de warfarină țintind un INR între 2-3 (Tabelul 4)^{70,71}. Pentru endpoint-ul primar de eficacitate asupra AV și embolismului sistemic, D150 a fost superior warfarinei. D150 a fost superior warfarinei, cu o diferență nesemnificativă în endpointul primar de siguranța privind sângerările majore. D 110 a fost non – inferior warfarinei, și s-a înregistrat o reducere cu 20% a sângerărilor majore.

Rata accidentelor vasculare hemoragice și a SIC a fost mai mică cu ambele doze de dabigatran, dar sângerările gastrointestinale au fost mai numeroase cu D 150. S-a înregistrat o creștere numerică nesemnificativă a numărului de infarcte miocardice (de 28%) cu ambele doze dabigatran^{71,72}. Cu D 150 s-a remarcat o reducere semnificativă a AV cât și o reducere la limită a mortalității de toate cauzele ($p=0,051$) și o reducere semnificativă mortalității vasculare ($p=0,04$). Rata întreruperii tratamentului cu D150 (20,7%) a fost mai mare decât

cea cu D 110 (21,2%) comparat cu un procent de 16,6% - rata întreruperii warfarinei, toate înregistrate la 2 ani. O analiză post-hoc a arătat o interacțiune puternică cu vârsta, astfel pacienții cu o vârstă >75 de ani ce luau o doză D 110 au avut rate de sângerare similare cu cei ce luau warfarina, cu tendința la creșterea sângerărilor la D 150; totuși SIC au fost mai mici cu ambele doze de dabigatran. Eficacitatea și siguranța dabigatranului au fost constante la fiecare clasă de risc a scorului CHADS₂⁷³. Administrarea prealabilă de AVK beneficiul tratamentului cu dabigatran la niciuna dintre doze, comparativ cu warfarina⁷⁴.

Îngrijorările cu privire la creșterea mică a riscului de IM în cazul dabigatranului au impus o analiză detaliată acolo unde nu s-a înregistrat un exces al spitalizărilor noi datorate anginei sau revascularizării la pacienții tratați cu dabigatran, cu o reducere a mortalității vasculare și o creștere a beneficiului clinic net în favoarea dabigatranului⁷². O meta-analiza a 7 studii despre dabigatran (FiA, tromboembolism venos etc) la aproximativ 30 000 pacienți a arătat o creștere semnificativă de 33% a IM, dar o reducere de 11% a mortalității de toate cauzele atunci când dabigatranul a fost comparat cu warfarina. Totuși, aceasta ar putea să reflecte un efect protectiv mai bun al warfarinei împotriva IM⁷⁶.

Bazat pe rezultatul studiului RE-LY, dabigatran etexilat a fost aprobat de FDA și de EMA, ca și în multe țări din toată lumea pentru prevenția accidentului vascular și embolismului sistemic. Indicația EMA este pentru pacienții cu FiA non-valvulară cu cel puțin un factor de risc, nominal: istoric de AV, accident ischemic tranzitor (AIT) sau embolism sistemic. FEVS <40%, insuficiența cardiacă simptomatică, vârsta ≥ 75 ani sau ≥ 65 de ani plus unul dintre următoarele: diabet, boală coronariană sau hipertensiune. FDA a aprobat doza de 150 mg cu administrare de 2 ori pe zi și cea de 75 de mg administrate la pacienții cu disfuncție renală severă, în timp ce EMA a aprobat atât doza de 110 mg cât și cea de 150 mg.

4.2. Rivaroxaban

Trialul dublu-orb ROCKET – AF 3 ce a înrolat 14 264 pacienți cu risc crescut cu FiA pe care i-a randomizat fie (1) pentru administrarea de rivaroxaban 20 mg o dată pe zi [15 mg pe I la cei cu un clearance al creatininei estimat la 30-49 mL/min] fie (2) pentru administrarea warfarinei (Tabelul 4).

Populația prezenta un risc mai mare de AV decât în alte trialuri cu NACO – FiA, și media TIT a fost 55% (mediana 58%), mai mic decât în alte trialuri. Rivaroxabanul a fost non-inferior warfarinei pentru endpoint-ul primar reprezentat de AV și embolie sistemică,

Tabelul 4. Rezumatul trialurilor clinice ce au implicat noile anticoagulante orale vs. warfarina pentru prevenția accidentului vascular în FIA non – valvulară							
	Dabigatran (RE-LY) ^{70,71}			Rivaroxaban (ROCKET-AF) ³		Apixaban (ARISTOTLE)	
Caracteristicile medicamentului							
Mecanism	Inhibitor oral direct de trombină			Inhibitor oral direct de factor Xa		Inhibitor oral direct de factor Xa	
Biodisponibilitate %	6			60-80		50	
Timp până la atingerea peak plasmatic	3			3		3	
Timp de înjumătățire	12-17			5-13		9-14	
Excreție	80% renal			2/3 hepatic, 1/3 renal		25% renal, 75% fecal	
Doza	150 mg x 2/zi			20 mg odată pe zi		5 mg X 2 /zi	
Doza în disfuncția renală	110 mg x 2/zi			15 mg odată pe zi (dacă ClCr 30-49 ml / min)		2,5 mg X 2 /zi	
Specificații speciale	Absorbția intestinală este dependentă de pH și este scăzută la pacienții care iau inhibitori de pompă de protoni			Nivele crescute la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică			
	Risc crescut de sângerare la pacienții care iau concomitent verapamil/amiodarona/chinidina/ ketoconazole			Activitatea scăzută a jeun, deci ar trebui luat postprandial			
Studii caracteristice							
Design-ul studiului	Randomizat, open label			Randomizat, dublu orb		Randomizat, dublu orb	
Numar de pacienti	18 111			14 264		18 201	
Perioada de urmărire, ani	2			1.9		1.8	
Grupuri randomizate	Doze ajustate de warfarina vs doze "oarbe" de dabigatran (150 mg X 2/zi, 110 mg X 2/zi)			Doze ajustate de warfarina vs. rivaroxaban 20 mg o dată/zi		Doze ajustate de warfarina vs apixaban 5 mg X 2/zi	
Caracteristicile inițiale ale pacienților							
Vârsta, ani	71.5 ± 8.7 (mean ± SD)			73 (65–78) [median (interquartile range)]		70 (63–76) [median (interquartile range)]	
Sex masculin,%	63.6			61.3		64.5	
CHADS2 (media)	2.1			3.5		2.1	
Rezultate (% pe an)							
	Warfarina	Dabigatran 150	Dabigatran 110	Warfarina	Rivaroxaban	Warfarina	Apixaban
	(n= 6022)	(n= 6076)	(n= 6015)	(n= 7133)	(n= 7131)	(n= 9081)	(n= 9120)
		(RR, 95% CI; P value)	(RR, 95% CI; Pvalue)		(HR, 95% CI; Pvalue)		(HR, 95% CI; Pvalue)
Accident vascular /embolism sistemic	1.69	1.11 (0.66, 0.53–0.82; P pentru superioritate <0.001) (ITT)	1.53 (0.91, 0.74–1.11; P pentru non-inferioritate <0.001)	2.4	2.1 (0.88, 0.75–1.03; P pentru non-inferioritate <0.001, P pentru Superioritate = 0.12) (TIT)	1.6	1.27 (0.79, 0.66–0.95; P<0.001 for non-inferiority, P= 0.01 for superiority)
Accident vascular ischemic	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)
Accident vascular hemoragic	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)
Sângerare majoră	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)
Sângerare intracraniană	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)
Sângerare extracraniană	2.67	2.84 (1.07, 0.92–1.25; P= 0.38)	2.51 (0.94, 0.80–1.10; P= 0.45)	-	-	-	-
Sângerare gastrointestinală	1.02	1.51 (1.50, 1.19–1.89; P<0.001)	1.12 (1.10, 0.86–1.41; P= 0.43)	2.2	3.2 (P<0.001)	0.86	0.76 (0.89, 0.70–1.15; P= 0.37)
Infarct miocardic	0.64	0.81 (1.27, 0.94-1.71; P= 0.12)	0.82 (1.29, 0.96-1.75; P= 0.09)	1.1	0.9 (0.81, 0.63–1.06; P= 0.12)	0.61	0.53 (0.88, 0.66–1.17; P= 0.37)
Deces de orice cauză	4.13	3.64 (0.88, 0.77–1.00; P= 0.051)	3.75 (0.91, 0.80–1.03; P= 0.13)	2.2	1.9 (0.85, 0.70–1.02; P= 0.07)	3.94	3.52 (0.89, 0.80–0.99; P= 0.047)
% Întrerupere a tratamentului la sfârșitul urmăririi	10.2	15.5	14.5	22.2	23.7	27.5	25.3
% Întreruperii/an	5.1	7.8	7.3	11.7	12.5	15.3	14.1
FIA = Fibrilație Atrială; CHADS2 =Insuficiența cardiacă Congestivă, Hipertensiune, Age (vârsta) ≥ 75 ani, accident vascular /AIT (dublat); CI = Confidence Interval; CrCl= Clearance la Creatinină; HR = Hazard ratio; ITT= intenția de a trata; RR = risc relativ;SD = deviația standard; AIT = atac ischemic tranzitor; AVK = antaagoniști de vitamin K.							

FIA = Fibrilație Atrială; CHADS2 = Insuficiența cardiacă Congestivă, Hipertensiune, Age (vârsta) ≥ 75 ani, accident vascular/AIT (dublat); CI = Confidence Interval; CrCl= Clearance la Creatinină; HR = Hazard ratio; ITT = intenția de a trata; RR = risc relativ; SD = deviația standard; AIT = atac ischemic tranzitor; AVK = antagoniști de vitamin K.

analiza per protocol pe tratament atingând superioritate statistică (reducerea relativă a riscului [RRR] 21%, $P=0.015$), dar utilizând o analiză mai convențională a intenției de a trata, rivaroxaban nu a fost superior ($p=0.12$). Nu s-a înregistrat o reducere a ratei mortalității sau AV ischemic, dar s-a evidențiat o scădere a AV hemoragic și a hemoragiilor intracraniene. Endpoint-ul de siguranța primar a fost unul compozit și a constat din sângerări majore și sângerări non-majore clinic relevante, care nu au fost semnificativ diferite între rivaroxaban și warfarina; însă în cazul rivaroxabanului s-a evidențiat o reducere semnificativă a sângerărilor majore ca și o creștere a sângerărilor gastrointestinale și a celor ce au necesitat transfuzii. Întreruperea precoce a tratamentului a fost mai frecventă în cazul rivaroxabanului (23,9%) decât în cazul warfarinei (22,4%).

Rivaroxabanul a fost aprobat pentru prevenția AV în FiA non valvulară atât de FDA cât și de EMA, ca și în multe țări din lume.

4.3 Apixaban

Trialul AVERROES 3 a randomizat 5599 pacienți - care nu erau potriviți pentru tratamentul cu AVK sau nu doreau să urmeze tratament cu AVK - într-un mod dublu orb, dublu - "dummy" pentru a li se administra fie apixaban [5 mg de două ori pe zi cu o ajustare a dozei la 2,5 mg de două ori pe zi la pacienții cu vârsta ≥ 80 ani, cu o greutate ≤ 60 kg, sau cu un nivel al creatininei serice $\geq 1,5$ mg/dL (133 $\mu\text{mol/L}$)] fie aspirina (81-324 mg/zi, 91 % dintre pacienți luând ≤ 162 mg/zi). După o urmărire medie de 1,1 ani, trialul a fost oprit precoce datorită unei reduceri semnificative de 55% a endpoint-ului primar de AV sau embolism sistemic înregistrare în cazul apixabanului spre deosebire de aspirină, fără o diferență majoră în rata sângerărilor majore sau SIC între apixaban și aspirină. Apixaban a fost ceva mai bine tolerat, cu rate ale întreruperii permanente a tratamentului de studiu de 20,5% pe an în grupul aspirinei față de 17,9% pe an în cazul grupului apixaban, la 2 ani ($p=0,03$).

Trialul ARISTOTLE 4 a fost unul randomizat, dublu orb, dublu - "dummy", de faza III, care a comparat apixaban [5 mg de două ori pe zi cu o ajustare a dozei la 2,5 mg de două ori pe zi la pacienții cu vârsta ≥ 80 ani, cu o greutate ≤ 60 kg, sau cu un nivel al creatininei serice $\geq 1,5$ mg/dL (133 $\mu\text{mol/L}$)] cu o doză ajustată de warfarină pentru menținerea INR între 2-3, ce a inclus 18 201 pacienți cu FiA non valvulară (**Tabelul 4**). S-a înregistrat o scădere numărului de AV sau embolism sistemic cu 21% în cazul apixaban spre deosebire de warfarina, o scădere cu 31 % a sângerărilor majore și

o scădere cu 11% a mortalității de toate cauzele (nu și a celei de cauză cardiovasculară). Rata AV hemoragic și a SIC - dar nu a AV ischemic - au fost semnificativ mai mici la pacienții tratați cu apixaban decât la cei tratați cu warfarina. Sângerările gastrointestinale au fost similare în ambele brațe ale studiului. Apixaban a fost mai bine tolerat decât warfarina, cu ceva mai puține întreruperi precoce ale tratamentului (25,3% vs 27,5%). Apixaban nu a dobândit deocamdată aprobarea FDA și EMA. A fost inclus în acest ghid întrucât va fi probabil aprobat curând după publicarea acestuia.

4.4 Considerente practice^a

NACO îndelung testate în trialuri clinice toate și-au demonstrat non-inferioritatea față de AVK, cu o siguranță mai bună, limitând semnificativ numărul SIC. Bazându-se pe aceasta, acest ghid recomandă acum ca acestea să fie preferențial prescrise față de warfarină la marea majoritate a pacienților cu FiA non-valvulară, însă utilizate așa cum au fost anterior studiate în trialurile clinice. Întrucât există o experiență limitată cu acești agenți farmacologici aderența strictă la indicațiile aprobate și supravegherea atentă post-marketing sunt recomandate.

În absența trialurilor "cap-la-cap" este nepotrivit să se spună care dintre NACO este cel mai bun, dată fiind heterogenitatea diferitelor trialuri⁷⁷. Analiza comparativă indirectă nu sugerează diferențe semnificative ale endpointurilor primare de eficacitate între NACO, dar sângerările majore par a fi mai scăzute în cazul dabigatranului 110 mg X 2/zi și al apixabanului⁷⁷. Caracteristicile pacientului, tolerabilitatea medicamentului, și costul trebuie să reprezinte considerente importante²⁸. Câteva date despre raportul cost-eficiență au fost publicate în diferite unități de îngrijiri medicale, și dabigatranul pare să fie cost-eficient pentru majoritatea pacienților⁷⁸⁻⁸¹, cu excepția celor cu un INR foarte bine controlat. De altfel, rămân câteva neclarități privind aplicarea datelor despre NACO la pacienții foarte vârstnici cu multiple comorbidități, politratați, cu probleme privind complianța etc, acești pacienți fiind adesea manageriați de medicul de familie. Niciunul dintre NACO nu are un antidot specific. Dabigatran și apixaban au un regim de administrare în 2 doze pe zi și există câteva interacțiuni medicamentoase clare. Pacienții cu disfuncție renală severă au fost excluși din trialuri, iar dabigatran are în mod specific un clearance renal mare.

Beneficiul clinic net al AVK, punând în balanță AV cu SIC la pacienții cu FiA non valvulară, a fost modelat în funcție de rata AV și de rata sângerărilor într-un studiu de cohortă dintr-un registru național danez ce

a investigat dabigatran, rivaroxaban și apixaban, pe baza rezultatelor trialurilor clinice recente ale acestor NACO⁸². La un scor CHA₂DS₂-VASc de 1, apixaban și ambele doze de dabigatran au avut un beneficiu clinic net pozitiv, în timp ce la pacienții cu un scor CHA₂DS₂-VASc de 2, toate 3 NACO au fost superioare warfarinei cu un beneficiu clinic net pozitiv, indiferent de riscul de sângerare.

Atunci când se face trecerea de la AVK la un NACO, INR-ul trebuie lăsat să scadă în jurul valorii de 2 (nu există diferențe specifice transatlantice referitoare la NACO care să fie detaliate în Rezumatul Caracteristicilor Produsului, însă principiul este de a judeca între efectul warfarinei care dispare progresiv și efectul anticoagulant crescând al NACO) înainte de inițierea tratamentului cu NACO, toate dintre acestea având o instalare rapidă a efectului anticoagulant. Atunci când se schimbă un NACO cu un AVK, AVK trebuie inițiat după o perioadă care depinde de funcția renală așa cum este de exemplu cazul dabigatranului unde o suprapunere de 2-3 zile este necesară întrucât, AVK are nevoie de o perioadă de câteva zile pentru a atinge un nivel de anticoagulare eficientă.

Compliance și aderența la tratament sunt cruciale, în special pentru că aceste medicamente au timp de înjumătățire relativ scurt, astfel încât pacientul a fost lăsat practic fără o anticoagulare protectivă dacă mai mult de o doză a fost omisă. Toate aceste medicamente au un grad de excreție renală, în special dabigatran. Astfel evaluarea funcției renale (prin CrCl) este obligatorie în cazul tuturor NACO, dar în special la pacienții care iau dabigatran. Mai precis, funcția renală trebuie evaluată anual la pacienții cu funcție renală în limite normale ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ mL/min}$) sau ușor scăzută ($\text{CrCl} 50 - 79 \text{ mL/min}$) și poate de 2-3 ori pe an la cei cu disfuncție renală moderată (clearance al creatininei $30-49 \text{ mL/min}$). Dabigatran poate cauza și dipepsie care poate fi ameliorată prin administrarea medicamentului odată cu ingestia de alimente sau prin administrarea de inhibitor de pompă de protoni.

NACO nu necesită ajustarea dozelor în funcție de un anumit test specific de coagulare (spre deosebire de INR în cazul AVK). Nu există niciun test specific de coagulare care să poată fi utilizat pentru a verifica prezența efectului anticoagulant (mai degrabă decât intensitatea anticoagulării în sine)^{28,83}. Acestea nu trebuie utilizate pentru ajustarea dozelor. Pentru dabigatran, timpul de coagulare la ecarină și timpul de coagulare dependent de trombină sunt teste utile și reflectă direct inhibiția trombinei⁸⁴; totuși, timpul parțial de tromboplastină activată (aPTT) poate fi folosit (în special în situații de

urgență), deși corelația nu este liniară, în particular la concentrații crescute^{84,85}. Rivaroxaban alungește timpul de protrombină (PT) care poate fi utilizat ca un estimator al efectului anticoagulant⁸⁶. Un mai bun estimator al inhibitorilor orali de factor Xa este determinarea activității anti Xa^{86,87}.

Aceste noi anticoagulante nu au un antidot specific, iar tratamentul sângerărilor este suportiv ținând cont de timpul scăzut de înjumătățire (5-17 ore)⁸⁵⁻⁸⁸. Un studiu mic sugerează normalizarea testelor de coagulare cu complex de protrombină neactivată (Cofact, Sanquin Blood Supply, Amsterdam, the Netherlands) administrat la indivizi relativ tineri și sănătoși ce luau rivaroxaban, dar nu s-a constatat niciun efect asupra dabigatranului⁸⁹. Un alt studiu a demonstrat că doze mici de FEIBA (Baxter AG, Viena, Austria) contracarează activitatea anticoagulantă a rivaroxaban și dabigatran⁹⁰. Totuși, lipsa normalizării testelor de coagulare nu se corelează neapărat cu lipsa efectului anti-hemoragic, așa cum s-a arătat pe modele animale⁸⁴.

Managementul perioperator este un alt considerant important⁸⁸⁻⁹¹. Date fiind instalarea și stingerea rapide ale efectului dabigatranului etexilat, nu este necesară o terapie de trecere cu heparină cu greutate moleculară mică pentru majoritatea intervențiilor, deși aceasta este dependent de cântărirea riscurilor de AV/embolie vs. sângerare (aici scorul HAS-BLED s-a arătat a fi util)⁹². După o intervenție chirurgicală, NACO pot fi inițiate imediat ce o hemostază eficientă a fost obținută. Efectul NACO va deveni evident după câteva ore de la administrarea primei doze.

Datele disponibile sugerează că poate fi efectuată cardioversia electivă în condiții de siguranță atâta timp cât pacientul se află în tratament cu dabigatran⁹³, cu necesitatea unei anticoagulari eficiente timp de 3 săptămâni înainte de cardioversie și continuarea anticoagulării timp de 4 săptămâni după cardioversie. Rata evenimentelor nu a fost diferită între cardioversia convențională și cea ghidată de ecografia transesofagiană prealabilă; totuși, aderența la tratament pericardioversie este crucială, întrucât spre deosebire de INR utilizat în terapia cu AVK, nu există niciun mijloc pentru evaluarea unei anticoagulari eficiente. La pacienții cu factori de risc pentru AV sau cu risc înalt de recurență, ACO ar trebui continuată pe termen lung fie cu AVK fie cu NACO. Nu există date publicate privind cardioversia în timpul tratamentului cu rivaroxaban sau apixaban.

Nu există actualmente date control despre profilul risc-beneficiu al ablației cu cateter în timpul terapiei neîntrerupte cu NACO. Ablația la un pacient care încă

ia terapie neîntreruptă cu NACO poate purta un risc teoretic, dată fiind lipsa unui antidot al acestora, în cazul în care o sângerare majoră apare. Date din serii limitate de cazuri sugerează că managementul potrivit post-ablație cu dabigatran este asociat cu un risc embolic scăzut sau complicații hemoragice⁹⁴; de altfel întreruperea scurtă a dabigatranului este asociată cu mai multe complicații tromboembolice sau hemoragice⁹⁵.

Pacienții cu tratament cu NACO se pot prezenta cu sindroame coronariene acute (SCA) și/sau pot suferi intervenții coronariene percutane (ICP). Utilizarea concomitentă a NACO și a dublei terapii antiplachetare crește semnificativ riscul de sângerare⁹⁶ ca și în cazul combinării oricărui ACO cu terapia antiplachetară.

La pacienții cu FiA și risc crescut de AV, și indiferent de scorul HAS-BLED, terapia ACO confera totuși beneficii (reducerea mortalității și a evenimentelor cardiace adverse majore), dar cu un număr mai mare de sângeri⁹⁷. În absența unor date robuste, la pacienții cu SCA sau ICP/ stentare, recomandările bazate pe consensul experților, așa cum se regăsesc în Ghidul SEC din 2010 sau în documentele – consens europene și nord-americane, privind managementul unor astfel de pacienți ar trebui urmate⁹⁸⁻¹⁰⁰. Astfel o perioadă de triplă terapie este necesară (ACO plus aspirină plus clopidogrel), urmată de combinația ACO și un singur agent antiplachetar și, după un an, se poate utiliza numai ACO la pacienții stabili, fie că ACO este o doză ajustată de AVK sau probabil un NACO. De notat, că singurul trial în care clopidogrelul nu a fost contraindicat a fost RE-LY, astfel că datele privind tripla terapie cu NACO (când sunt administrate ca doză de prevenție a AV la pacienții cu FiA) sunt limitate.

Un pacient care ia dabigatran se poate prezenta cu un SCA, și dată fiind creșterea mică dar nesemnificativă a numărului de IM în terapia cu dabigatran comparată cu warfarina^{71,72}, clinicianul poate considera utilizarea AVK sau al unui NACO alternativ (rivaroxaban, apixaban). Există puține dovezi care să sprijine acest lucru, încât efectul relativ al dabigatran vs. warfarina a fost constant la pacienții cu sau fără un istoric de IM sau boală coronariană ischemică. De altfel doza scăzută de rixaroxaban administrată de 2 ori pe zi de (2,5 mg sau 5 mg) a fost utilizată cu ceva beneficii în SCA¹⁰¹, nu există date din SCA legate de doza de rivaroxaban utilizată pentru anticoagulare la pacienții cu FiA (20 mg o dată pe zi). Apixaban, utilizat în doza de prevenție a AV (5 mg de 2 ori pe zi) în contextul unui IM în combinație cu aspirina sau clopidogrel nu a fost asociată cu o reducere a evenimentelor cardiovasculare, dar cu

un exces de sângeri majore¹⁰². Pacienții cu FiA dar cu boală vasculară stabilă (adică fără evenimente acute sau istoric de revascularizări în ultimele 12 luni, fie boală coronariană sau boală arterială periferică) pot fi manageriați numai cu ACO, fie cu AVK în doză ajustată sau probabil un NACO. La astfel de pacienți nu este necesară adimistrarea concomitentă de aspirină care ar crește riscul de sângerare semnificativ incluzând SIC.

Pacienții care iau NACO se pot prezenta cu AV ischemic acut. Dacă aPTT este alungit la un pacient care ia dabigatran (sau PT la cel care ia rivaroxaban), ar trebui considerat că pacientul este anticoagulant, iar terapia trombolitică nu ar trebui administrată¹⁰³. Ținând cont că dabigatranul în doza de 150 mg de 2 ori pe zi a fost asociat cu o scădere atât a riscului de AV atât ischemic cât și hemoragic, dacă un AV ischemic ar apărea în timp ce pacientul ia rivaroxaban sau epixaban, niciunul dintre acestea nu a redus riscul de AV ischemic comparat cu warfarina (în respectivele trialuri clinice), clinicianul ar trebui să ia astfel în considerare utilizarea dabigatran 150 mg X2/zi în locul acestora. Algoritmii ilustrând alegerea terapiei antitrombotice și managementul sângerărilor la pacienții cu FiA care iau NACO sunt arătați în **Figura 1** și **2**. Deși NACO pot fi preferate pe baza datelor din trialurile clinice, medicul trebuie să fie conștient că experiența clinică cu acești agenți este totuși limitată și că o anumită grijă, vigilență și informare despre eficiența lor în practica clinică sunt necesare.

Puncte cheie

- Eficacitatea prevenției AVC cu aspirină este scăzută, și nu este lipsită de riscuri, din moment ce rata sângerărilor majore (inclusiv intracraniană) cu aspirină nu este semnificativ diferit de cel al ACO, mai ales la vârstnici
- Utilizarea terapiei antiplachetare (sub formă de combinații aspirină-clopidogrel sau – mai puțin eficace – de monoterapie cu aspirină pentru cei care nu pot tolera terapia combinată aspirină-clopidogrel) pentru prevenția AVC în FiA ar trebui limitată la puținii pacienți care refuză orice formă de ACO
- Scorul CHA₂DS₂-VASc este mai bun în identificarea pacienților “cu adevărat la risc scăzut” cu FiA și este la fel de bun ca – și posibil mai bun decât – scoruri precum CHADS₂ în identificarea pacienților care vor dezvolta AVC și tromboembolism
- Scorul HAS-BLED permite clinicienilor să efectueze o evaluare informată a riscului de sângerare

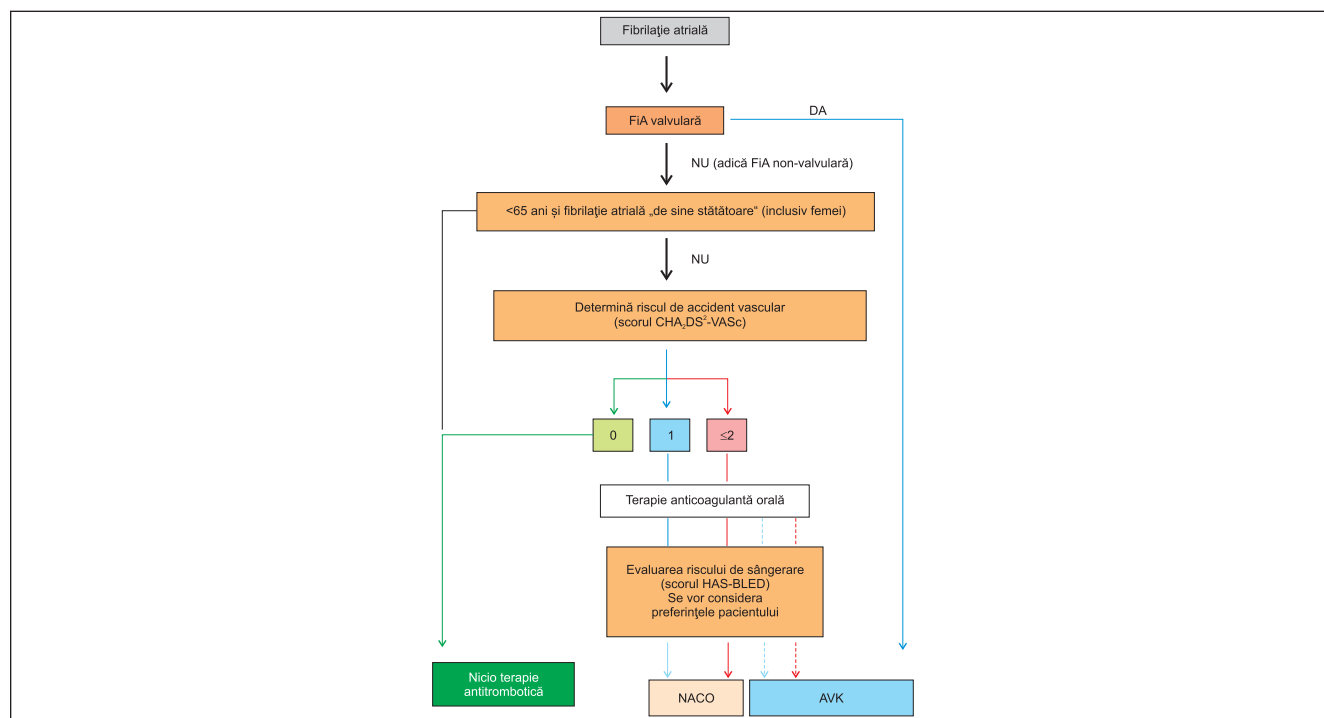


Figura 1. Terapia antiplachetară cu aspirina plus clopidogrel sau – mai puțin eficientă- aspirina singură, poate fi considerată la pacienții care refuză orice anti-coagulare sau nu pot tolera anticoagulantele din motive nelagate de sângerare. Dacă există contraindicații pentru ACO sau terapia antiplachetară, închiderea auriculului atriului stâng, sau excizia pot fi considerate.

Culori: CHA2DS2-VASc: verde = 0; albastru = 1, roșu ≥2.

Linii: pline = cea mai bună opțiune; punctate – opțiune alternativă

FiA = fibrilație atrială; CHA2DS2-VASc = vezi text; HAS-BLED = vezi text;

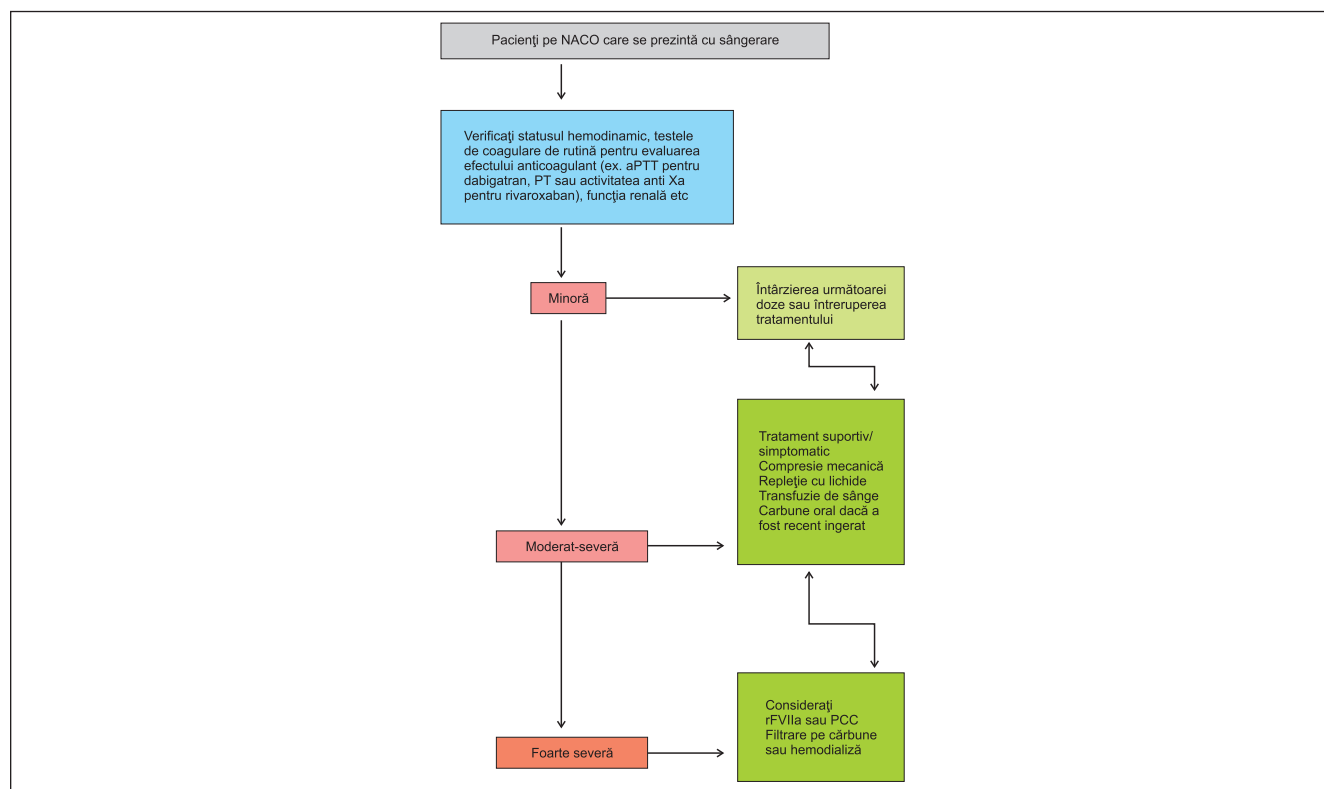


Figura 2. aPTT = timp parțial de tromboplastină activat; NACO = noi anticoagulate orale;

PCC = complex concentrat de protrombină; PT = timp de protrombină; rFVIIa = factor VII activat recombinant;

*În cazul dabigatranului

Recomandări	Clasa	Nivel		Ref
Recomandări pentru prevenția tromboembolismului în fibrilația atrială non-valvulară - generalități				
Terapia antitrombotică pentru prevenția tromboembolismului este recomandată tuturor pacienților (atât femei cât și bărbați) cu fibrilație atrială, cu excepția celor cu risc scăzut (vârstă <65 de ani și Fia “de sine stătătoare”) sau care au contraindicații	I	A		21, 63, 104, 105, 106
Alegerea terapiei antitrombotice ar trebui să se bazeze pe riscurile absolute de accident vascular / tromboembolism și sângerare și beneficiul clinic net pentru un anumit pacient	I	A		21, 63, 105
Scorul CHA2DS2-VASc este recomandat pentru evaluarea riscului de accident vascular în Fia non valvulară	I	A		25, 36, 39
La pacienții cu un scor CHA2DS2-VASc de 0 (vârsta <65 de ani cu Fia de sine stătătoare), cu niciun factor de risc, nicio terapie antitrombotică nu este recomandat	I	B		21, 36, 82
La pacienții cu scor CHA2DS2-VASc ≥2, ACO cu: • AVK în doza ajustată (INR 2-3); sau • Inhibitor direct de trombină (dabigatran); sau • Inhibitor oral de factor Xa (rivaroxaban, apixaban) Este recomandat, dacă nu este contraindicat	I	A		3, 4, 70, 82
La pacienții cu un scor CHA2DS2-VASc de 1, ACO cu: • AVK în doza ajustată (INR 2-3); sau • Inhibitor direct de trombină (dabigatran); sau • Inhibitor oral de factor Xa (rivaroxaban, apixaban) Ar trebui considerate, bazată pe evaluarea riscului de complicații hemoragice și de preferința pacientului	Ila	A		33, 44
Pacientele cu o vârstă <65 de ani și cu Fia de sine stătătoare (dar care au totuși un scor CHA2DS2-VASc de 1 în virtutea sexului feminin) au un risc scăzut și nicio terapie antitrombotică nu ar trebui considerată	Ila	B		33, 44
Atunci când pacienții refuză utilizarea oricărui ACO (fie AVK sau NACO), terapia antiplachetară trebuie considerată, utilizând o terapie combinată de aspirină 75-100 mg plus clopidogrel 75 mg zilnic (atunci când riscul de sângerare este mic) sau mai puțin eficient aspirina 75-325 mg zilnic	Ila	B		21, 26, 51, 109
Recomandări pentru prevenția tromboembolismului în fibrilația atrială non-valvulară – NACO				
Atunci când AVK doza-ajustată nu poate fi utilizat la pacienții cu Fia unde ACO este recomandat, din cauza efectelor adverse ale AVK, dificultăților de menținere în limite terapeutice ale tratamentului anticoagulant, sau din cauza imposibilității monitorizării INR, unul dintre NACO, fie: • Un Inhibitor direct de trombină (dabigatran); sau • Inhibitor oral de factor Xa (e.g. rivarixaban, apixaban) Este recomandat	I	B		2, 28, 65, 107
Atunci când ACO este recomandat, unul dintre NACO, fie: • Un Inhibitor direct de trombina (dabigatran); sau • Inhibitor oral de factor Xa (e.g. rivarixaban, apixaban) Trebuie considerat mai degrabă decât un AVK în doză ajustată pentru majoritatea pacienților cu Fia non-valvulară ținând seama de beneficiul lor clinic net	Ila	A		3, 4, 70, 82
Când dabigatranul este prescris, este de preferat doza de 150 mg de două ori pe zi față de doza de 110 mg de două ori pe zi, doza din urmă fiind recomandată: • Pacienților vârstnici ≥80 de ani • Utilizarea de medicamente pentru care a fost descrisă interacțiune medicamentoasă (e.g. verapamil) • Risc înalt de sângerare (scor HAS-BLED ≥3) • Disfuncție renală moderată (CrCl 30-49 ml/min)	Ila	B		85, 96
Atunci când rivaroxabanul se ia în considerație, doza de 20 mg de două ori pe zi ar trebui considerată la majoritatea pacienților față de doză de 15 mg o dată pe zi, doza de pe urma fiind recomandat la: • Risc înalt de sângerare (scor HAS-BLED ≥3) • Disfuncție renală moderată (CrCl 30-49 ml/min)	Ila	C		3, 108
Se recomandă evaluarea funcției renale (prin ClCr) atât inițial cât și ulterior, în mod regulat, după inițierea tratamentului cu oricare dintre NACO, care ar trebui efectuată anual, dar mai frecvent la pacienții cu disfuncție renală moderată la care ClCr ar trebui determinat de 2-3 ori pe an	Ila	B		85
Recomandări	Clasa	Nivel		Ref
NACO (dabigatran, rivaroxaban și apixaban) nu sunt recomandate pacienților cu disfuncție renală severă (ClCr <30 mL/min)	III	A		3, 24, 70
Recomandări pentru prevenția tromboembolismului în fibrilația atrială non-valvulară				
Se recomandă determinarea riscului de sângerare atunci când se prescrie terapie antitrombotică (fie AVK,NACO, aspirina/clopidogrel, sau aspirina)	I	A		25, 54, 59, 60
Scorul HAS-BLED trebuie considerat ca o metodă de calcul în evaluarea riscului de sângerare, un scor ≥3 indicând un risc înalt de sângerare fiind necesare reevaluări periodice, urmând inițierii terapiei antitrombotice, fie cu AVK sau cu NACO Factorii de risc de sângerare corectabili (tensiunea arterială necontrolată, INR labil dacă pacientul este pe AVK, medicamente concomitente (aspirina, AINS etc), alcool etc) trebuie combațuți (LoE=B) Folosirea scorului HAS-BLED trebuie utilizată în vederea identificării factorilor de risc de sângerare corectabili care trebuie combățuți, dar nu trebuie utilizat în sine pentru a exclude pacienții de la anticoagularea orală (LoE=B)	Ila	A	B	25, 54, 60
Riscul de sângerare majoră cu terapia antiagregantă plachetară (terapia în combinație aspirina-clopidogrel și — în special la vârstnici, ca și aspirina în monoterapie) ar trebui considerat ca similar celui al ACO	Ila	B		18, 21, 23, 24, 26, 35
Recomandări pentru prevenția tromboembolismului în fibrilația atrială non-valvulară – pericardioversie				
Pentru pacienții cu Fia cu durată mai mare de 48 ore sau cu debut incert, terapia ACO (e.g. AVK cu INR 2-3 sau dabigatran) este recomandată pentru ≥3 săptămâni înainte și ≥4 săptămâni după cardioversie, indiferent de metoda de conversie (electrică sau orală/i.v. farmacologică)	I	B		93
La pacienții cu factori de risc pentru accident vascular sau recurența Fia, terapia ACO fie cu AVK doza ajustată (INR 2-3) fie cu NACO, trebuie continuată pe parcursul întregii vieți indiferent de menținerea aparentă a ritmului sinusal ce urmează cardioversiei.	I	B		110

rare și, mai important, le permite să gândească asupra factorilor de risc pentru sângerare ce pot fi corecți. La pacienții cu scor HAS-BLED ≥ 3 , precauția și reevaluarea periodică sunt recomandate, precum și eforturile de a corecta factorii de risc potențial reversibil pentru sângerare. Un scor HAS-BLED mare *per se* nu ar trebui utilizat în excluderea pacienților din terapia cu ACO.

- NACO oferă o mai bună eficiență, siguranță și conveniență în comparație cu ACO de tip AVK. Astfel, acolo unde se recomandă ACO, unul dintre NACO – fie sub formă de inhibitor direct de trombină (dabigatran) sau un inhibitor oral de factor Xa (i.e. rivaroxaban, apixaban) – ar trebui luat în considerare în loc de AVK în doză ajustată (INR 2-3) pentru majoritatea pacienților cu FiA.
- Nu există suficiente dovezi pentru a recomanda unul dintre NACO în defavoarea altuia, deși unele caracteristici ale pacientului, complianța terapeutică, tolerabilitatea și costul ar putea fi considerații importante în alegerea agentului farmacologic.

5. ÎNCHIDEREA AURICULULUI ATRIULUI STÂNG

5.1 Rațiunea și tehnicile de închidere a auriculului atrului stâng

Auriculul atrului stâng este considerat principalul (dar nu singurul) loc de formare de trombi ce induc AVC ischemic la pacienții care suferă de FiA. Ecocardiografia transesofagiană detectează majoritatea trombilor în AAS iar rata raportată de AVC ischemic la pacienții la care AAS a fost exclus chirurgical este scăzută (deși acești pacienți au fost de asemenea convertiți la ritm sinus al prin diverse tehnici chirurgicale)^{111,112}. Într-adevăr, excizia chirurgicală sau stapling-ul de AAS sunt efectuate des ca și proceduri concomitente în timpul operațiilor pe cord deschis. Mai recent, au fost dezvoltate tehnici epicardice mini-invasive și tehnici intervenționale trans-septale pentru închiderea orificiului AAS în vederea reducerii riscului de AVC¹¹³⁻¹¹⁵. Aceste device-uri/proceduri ar putea oferi o alternativă la ACO pentru pacienții cu FiA aflați la risc înalt de AVC dar cu contraindicații pentru ACO cronică și, dacă eficacitatea închiderii AAS poate fi demonstrată, ar putea să înlocuiască ACO pe termen lung.

5.2 Rezultate ale închiderii auriculului atrului stâng

Deși aplicată clinic de zeci de ani, nu există dovezi că excizia sau ocluzia chirurgicală a AAS reduce riscul de

AVC la pacienții cu FiA, datorită lipsei de trialuri mari, controlate cu follow-up sistematic¹¹³. Mai mult, există date care sugerează că nu toate AVC-urile la pacienții cu FiA sunt cardio-embolice sau datorate FiA, și AAS probabil nu este singura regiune atrială stângă de unde își pot avea originea trombi. Acest lucru sugerează că ar putea fi nevoie de terapie antitrombotică la pacienții cu FiA, chiar și după îndepărtarea sau închiderea AAS.

Date din studii retrospective sau observaționale în diferite populații de pacienți au arătat rezultate inconstante ale exciziei sau ocluziei chirurgicale de AAS¹¹⁷. Mai mult, nu există date care să indice care este cea mai bună tehnică chirurgicală pentru a efectua închiderea AAS. Riscurile exciziei chirurgicale de AAS includ sângerări majore și ocluzia incompletă a AAS cu risc rezidual de AVC¹¹⁷.

Studii observaționale ne-randomizate ce au implicat numere relativ mici de pacienți au arătat fezabilitatea închiderii percutane a AAS. Pe moment există două dispozitive auto-expandabile, WATCH-MAN (Boston Scientific, Natick, MA, SUA) și Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical, St. Paul, MN, SUA) care se plasează transseptal în AAS și sunt disponibile în Europa, în timp ce trialurile controlate pentru evaluarea lor sunt încă în curs.

Trialul WATCHMAN LAA pentru PROTECTia embolica la pacienții cu Fibrilație Atrială (PROTECT AF) a randomizat 707 pacienți eligibili fie pentru închiderea percutană a AAS, folosind device-ul WATCHMAN, fie pentru ACO (plajă de INR 2-3; n = 244)¹¹⁵. Pacienții randomizați pentru închiderea AAS au fost tratați cu ACO timp de 45 de zile după procedură, urmată de dubla terapie de antiagregare plachetară pentru următoarele 6 luni și monoterapie cu aspirină ca și terapie cronică. Rata evenimentelor ce decid eficiența primară (endpoint compozit de AVC, moarte cardiovasculară și embolie sistemică) în grupul cu închidere de AAS a fost non-inferior în raport cu pacienții cu ACO. A existat o rată înaltă de efecte adverse în grupul intervențional, în principal datorită complicațiilor periprocedurale. Multe dintre evenimentele adverse din grupul intervențional s-au produs precoce în trial, indicând existența unei curbe de învățare a operatorilor. Registrul Continued Access to PROTECT AF (CAP) urmărește rezultatele pacienților după încheierea participării la studiu și demonstrează un “efect al curbei de învățare” cu reducerea ratei de complicații după încheierea trialului¹¹⁸.

Un al doilea trial randomizat, PREVAIL (Prospective Randomized EVALuation of the Watchman LAA closure device In patients with atrial fibrillation vs. Long-term warfarin therapy), înrolează momentan pacienți.

Închiderea AAS cu Amplatzer Cardiac Plug a fost tentată într-un studiu de fezabilitate și siguranță la 137 din 143 de pacienți, și a fost realizată cu succes la 132 (96%)¹¹⁴. Complicații semnificative s-au produs la 10 (7,0%) din pacienți. Un trial prospectiv randomizat cu acest device este momentan în curs (Amplatzer Cardiac Plug Trial).

Deși conceptul de închidere a AAS pare rezonabil, dovezile de eficacitate și siguranță sunt momentan insuficiente pentru a recomanda aceste tehnici altor pacienți în afară de aceia la care ACO pe termen lung este contraindicată. Astfel, în absența datelor clinice controlate, această recomandare se bazează doar pe consensul experților. Adicional, este nevoie de studii randomizate de putere statistică corespunzătoare, la pacienți cu risc de AVC ridicat și urmărire pe termen lung, în timpul căreia să se compare închiderea intervențională/percutană/chirurgicală a AAS cu terapia ACO, inclusiv NACO, pentru evaluarea adecvată a acestor tehnici. Nevoia de tratament cu aspirină pe toată perioada vieții după plasarea device-urilor de închidere a AAS, și riscul semnificativ de sângerare cu aspirină, 2 ar putea cântări împotriva preferinței de închidere intervențională a AAS. În prezent, închiderea intervențională a AAS ca o simplă alternativă la terapia ACO în vederea reducerii riscului de AVC nu este indicată.

Puncte cheie

- Ocluzia/închiderea intervențională percutană a AAS are un rol în cazul pacienților cu risc tromboembolic care nu pot fi tratați prin nicio formă de ACO pe termen lung

6. CARDIOVERSIA CU AGENȚI FARMACOLOGICI

De la publicarea Ghidului ESC din 2010, un nou agent antiaritmie intravenos, vernakalant, a fost aprobat pentru cardioversia farmacologică a FiA de ≤ 7 zile, sau ≤ 3 zile la pacienți după chirurgie cardiacă. Acest update include doar recomandările care au fost modificate din 2010.

Recomandări pentru închiderea/ocluzia/excizia AAS			
Recomandări	Clasă	Nivel	Referințe
Închiderea intervențională, percutană, a AAS poate fi luată în calcul la pacienții cu risc înalt de AVC și contraindicații pentru ACO pe termen lung	IIb	B	115, 118
Excizia chirurgicală a AAS poate fi luată în considerare la pacienții ce efectuează chirurgie pe cord deschis.	IIb	C	

AAS = auricul atrului stâng.
a Clasa de recomandare.
b Nivelul de evidență.
c Referințele.

Vernakalant acționează preferențial în atri prin blocarea a multiple canale ionice, ducând la o prelungire a perioadei refractare atriale și la încetinirea conducerii atriale dependentă de frecvență, dar cu un impact mic asupra curenților implicați în repolarizarea ventriculară. Vernakalant are un debut rapid al acțiunii și un timp de înjumătățire mediu de 3-5 ore.

6.1 Dovezi clinice pentru vernakalant

Eficacitatea vernakalantului a fost investigată într-un studiu de dozare, trei studii clinice de fază III de dimensiune medie, randomizate și placebo-controlate, un trial clinic randomizat cu amiodaronă ca și factor de comparație și un studiu open-label de fază IV (**Tab. 5**)¹¹⁹⁻¹²⁴. În studiile de fază III și IV, vernakalant a fost administrat în perfuzie de 10 minute, 3 mg/kg și, în situația persistenței FiA după 15 minute, a fost administrată o a doua perfuzie de 2 mg/kg. Pacienții înrolați în studiile de vernakalant au fost în principal bărbați (68%), cu o vârstă medie de 63 de ani, aproximativ jumătate din pacienți peste 65 de ani.

În Atrial arrhythmia Conversion Trials (ACT), vernakalant a fost semnificativ mai eficient decât placebo în conversia FiA de ≤ 7 zile (51,7% și 51,2% comparativ cu 4% și 3,6% respectiv)^{120,121}. Mediana timpului de conversie a fost de 8-11 minute, majoritatea pacienților (75-82%) convertindu-se după prima doză¹²⁵.

Prin comparație directă, vernakalant a fost semnificativ superior amiodaronei administrată intravenos în vederea reinstalării ritmului sinusal în 90 de minute (51,7% vs 5,2%; $p < 0,0001$) și în 4 ore după perfuzie (54,4% vs. 22,6%; $p < 0,0001$)¹²⁴. Metaanaliza eficienței vernakalant a arătat că era de 8,4 ori mai probabil ca pacienții să se convertească la ritm sinusal în 90 de minute după perfuzia cu vernakalant decât după placebo sau amiodaronă (95% CI 4,4-16,3), fără un exces de risc pentru evenimente adverse semnificative (risk ratio 0,91; 95% CI 0,6-1,36)¹²⁶. O altă metaanaliză a fost favorabilă vernakalantului, în comparație cu agenți antiaritmici mai vechi în vederea cardioversiei rapide (în 2 ore)¹²⁷.

Vernakalant și-a menținut eficiența în subgrupuri de pacienți cu patologie cardiovasculară asociată precum boală cardiacă ischemică sau hipertensiune. Mai exact, la 274 de pacienți cu boală cardiacă ischemică (41% cu infarct miocardic în antecedente) incluși în toate studiile, eficacitatea placebo-ajustată a vernakalant a fost de 45,7% în comparație cu 47,3% la cei fără boală cardiacă ischemică, fără un exces de evenimente adverse precum hipotensiune, bradicardie și aritmii ventriculare¹²⁸. Totuși, a existat o tendință către un beneficiu redus la pacienții cu insuficiență cardiacă¹²⁵. Peste 95%

Tabelul 5. Rezumat al studiilor clinice despre vernakalant în FiA/flutter

Studiu	Design	Număr de pacienți	Boală cardiacă de fond	Durata fibrilației	Temp de conversie (mediana) în minute	Conversia la ritm sinusal vs. placebo sau control (endpoint primar)	Alte rezultate de eficacitate
FT ¹¹⁹	Dublu-orb, variație de doză, placebo-controlat, fază II	56 Vernakalant 2+3 mg/kg: n=18; Vernakalant 0.5+1 mg/kg: n=18 Placebo: n=20	Hipertensiune, 57%; diabet, 23%	FiA 3-72 h (media, 11.5 – 19.5 h)	14	61% (vernakalant 2+3 mg) vs. 5%, p<0.001	Rata de conversie pentru vernakalant 0.5+1 mg/kg: 11%
ACT I ¹²⁰	Dublu-orb, placebo-controlat, fază III	336 Vernakalant: n=221 Placebo: n=115	Hipertensiune, 42.5%; boală cardiacă ischemică, 20.2%; infarct miocardic, 9.8%; insuficiență cardiacă, 14.9%; diabet, 8%	FiA 3 h – 45 de zile (mediana, 41.8 – 59.1 h) FiA 3h – 7 zile (mediana, 28.2 – 28.4 ore): n=220 FiA 8-45 de zile (mediana, 19.4 – 25.5 de zile): n=116	11	51.7% vs. 4%, p<0.001	Rata de conversie pentru vernakalant 0.5+1 mg/kg: 11%
ACT II ¹²²	Dublu-orb, placebo-controlat, fază III	160 Vernakalant: n=106 Placebo: n=54	CABG, 67%; chirurgie valvulară, 23.6%; combinate, 9.3%; hipertensiune, 69.5%; boală cardiacă ischemică, 80%; insuficiență cardiacă, 31.6%	FiA timp de 3-72 h, între 24 de ore și 7 zile după chirurgie cardiacă Flutter atrial: n=10	12	47% vs. 14%, p<0.001	75% s-au convertit după o singură doză. Pacienții cu flutter s-au convertit 0/6 vs. 1/4.
ACT III ¹²¹	Dublu-orb, placebo-controlat, fază III	265 Vernakalant: n=134 Placebo: n=131	Hipertensiune, 43.9%; boală cardiacă ischemică, 11.8%; infarct miocardic, 6.5%; insuficiență cardiacă, 19.8%; diabet, 8.4%	FiA 3 h – 45 de zile FiA 3 h – 7 zile: n=172 FiA 8 zile – 45 de zile: n=70 Flutter atrial: n=23	8	51.2% vs. 3.6%, p<0.001	81.8% s-au convertit după o singură doză. Ratele de conversie la pacienții cu FiA > 7 zile: 9% vs. 3%, p=0.33; cu flutter: 7.1% (1/14) vs. 0% (0/9)
ACT IV ¹²³	Open-label, fază IV	167	Hipertensiune, 44%; boală cardiacă ischemică, 8%; insuficiență cardiacă, 11%	FiA de 3 h – 45 de zile (mediana 38.5 h) FiA de 3 h – 7 zile: n=170 FiA de 8-45 de zile: n=69	14	50.9%	Ratele de conversie la pacienții cu FiA ≤ 48 h: 57.9%; cu FiA > 7 zile: 11.6%
AVRO ¹²⁴	Dublu-orb, control-activ, (amiodaronă i.v.), fază III	232 Vernakalant: n=116 Amiodaronă: n=116	Hipertensiune, 71.6%; boală cardiacă ischemică, 22.4%; infarct miocardic, 8.2%; insuficiență cardiacă, 19.8%, (NYHA I, 45.7%, NYHA II, 54.3%); boală valvulară, 6.9%	FiA 3 – 48 h (mediana 17.7 h)	11	51.7% vs. 5.2%, p<0.0001	Reducerea simptomatologiei raportată la 2 h de către 53.4% din pacienți din grupul vernakalant vs. 32.8% din pacienți din grupul amiodaronă, p = 0.0012
Scene 2 ¹²⁹	Dublu-orb, controlat, fază II/III	54 Vernakalant: n=39 Placebo: n=15	-	Flutter atrial 3 h – 45 de zile (media, 98-178 de h)	-	3% vs. 0%, p=0.45	-

ACT = Atria arrhythmia Conversion Trial; FiA = fibrilație atrială; AVRO = A prospective, randomize, double-blind, Active-controlled, superiority study of Vernakalant vs. amiodarone in Recent Onset atrial fibrillation; CRAFT = Controlled Randomized Atrial Fibrillation Trial; NYHA = New York Heart Association. În trialul CRAFT de cercetare a dozei, au fost folosite două doze de vernakalant: 0.5 mg/kg în bolus cu durată de 10 minute urmat de 1 mg/kg sau 2 mg/kg în bolus de 10 minute, urmat de 3 mg/kg în bolus dacă FiA era în continuare prezentă la 30 minute după prima infuzie. În trialurile ACT I-IV, AVRO și Scene 2 ce au urmat, a fost administrată o infuzie cu durată de 10 minute de 3 mg/kg, urmată de un bolus de 2 mg/kg dacă FiA nu a fost terminată în primele 15 minute după prima infuzie.

* Endpoint-ul primar în trialurile ACT I-IV și Scene 2 a fost proporția de pacienți cu FiA cu durată de 3 h – 7 zile sau cu flutter atrial respectiv care s-au convertit la ritm sinusal în primele 90 de minute de la administrarea medicamentului; endpoint-ul primar al studiului CRAFT a fost proporția de pacienți cu FiA cu durată de 3 h – 72 h care s-au convertit la ritm sinusal în timpul infuziei sau în primele 30 de minute de la ultima infuzie; endpoint-ul primar din studiul AVRO a fost proporția de pacienți cu FiA cu durată de 3 – 48 h care s-au convertit la ritm sinusal în primele 90 de minute de la administrarea medicamentului.

Nu au existat rapoartări de torsiadă de vârfuri în primele 24 de ore de tratament; trei cazuri de torsiadă de vârfuri la 32 h, 16 și 17 zile respectiv, după infuzia de vernakalant (fără legătură cu medicamentul). Ul alt trial (ACT V) a fost oprit prematur după un deces asociat cu infuzia de vernakalant. Nu există detalii disponibile.

din pacienții care s-au convertit la ritm sinusal după administrarea perfuziei cu vernakalant au rămas în ritm sinusal la 24 de ore. Considerând rezultatele trialurilor ACT I și III, 76% din pacienți din grupul vernakalant au primit concomitent tratament de control al frecvenței cu beta-blocante, antagoniști de calciu sau digoxin, și 24% primeau terapie antiaritmică. Nu a existat nici o diferență în evenimentele adverse.

Vernakalant a cardiovertit 47% din pacienții înrolați în ACT II cu FiA postoperatorie după chirurgie cardiacă, comparativ cu 14% care s-au convertit spontan sub placebo, cu o mediană a timpului de conversie de 12 minute¹²². Vernakalant a fost inefficient în conversia FiA cu durată mai mare de 7 zile sau a flutterului atrial tipic^{121,123,129}. Conversia FiA la flutter a fost observată în 8,6-12,7% din pacienții tratați cu vernakalant, mai

departe o treime dintre aceștia convertindu-se la ritm sinusal^{120,121}.

6.2 Siguranța vernakalant

Cele mai frecvente efecte adverse ale vernakalant au fost alterări ale gustului (~30%), strănut (16%), paretezii (~0%) și greață (9%), care de obicei s-au remis în 5-15 minute¹²⁵. Evenimente adverse semnificative au fost raportate la rate similare atât pentru vernakalant cât și pentru placebo (4,1% vs. 3,9%). Hipotensiune tranzitorie s-a produs la 5-7% din pacienții tratați cu vernakalant, cu revenirea tensiunii arteriale la valoarea bazală după aproximativ 15-20 de minute. Hipotensiunea în primele 2 ore a fost mai frecventă la pacienții cu insuficiență cardiacă (16,1%), ducând la întreruperea tratamentului la 2,9%. Bradicardia a fost mai frecventă la vernakalant decât la placebo, dar rareori a dus la întreruperea administrării (0,5%). Nu a existat un exces de evenimente de tip aritmie ventriculară în comparație cu placebo (5,3% vs. 6,3% la 2 ore și 12,5% vs. 16,5% la 24 de ore după începerea tratamentului) și nu a existat torsadă de vârfuri indusă de medicament^{120,121,125}. Totuși, la pacienții cu insuficiență cardiacă, aritmiile ventriculare nesustținute (de obicei triplete ventriculare și salve) s-au produs mai frecvent după tratament (7,3% vs. 1,6% sub placebo). Intervalul QTc a fost tipic alungit cu 20-25 msec iar complexul QRS a fost alungit cu 8 msec după perfuzia cu vernakalant.

Medicamentul este contraindicat la pacienții cu hipotensiune (presiune sistolică <100 mmHg), SCA în ultimele 30 de zile, insuficiență cardiacă de clasă NYHA III și IV, stenoză aortică severă și alungire de interval QT (QT necorectat >440 msec), și ar trebui să fie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă NYHA I sau II datorită riscului crescut de hipotensiune. În prezent, vernakalant ar trebui evitat la pacienții cu FEVS redusă (≤35%) datorită experienței limitate.

Recomandări pentru cardioversia farmacologică a fibrilației atriale cu debut recent			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Referințe ^c
Când se preferă cardioversia farmacologică iar încărcarea cu boală cardiacă structurală este puțină sau absentă, se recomandă administrarea intravenoasă de flecainidă, propafenonă, ibutilidă sau vernakalant.	I	A	120, 121, 123, 124, 126, 127, 131-134
La pacienții cu FiA ≤7 zile și boală cardiacă structurală moderată [dar fără hipotensiune <100 mm Hg, insuficiență cardiacă clasele III sau IV NYHA, SCA recent (<30 de zile) sau stenoză aortică severă], poate fi luat în considerare vernakalant intravenos. Vernakalant ar trebui folosit cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă clasele I sau II NYHA.	IIb	B	120, 121, 124, 128
Vernakalant intravenos poate fi luat în considerare pentru cardioversia FiA postoperatorie ≤3 zile la pacienții cu chirurgie cardiacă.	IIb	B	122
SCA = sindrom coronarian acut, FiA = fibrilație atrială, NYHA = New York Heart Association. ^a Clasa de recomandare. ^b Nivelul de evidență. ^c Referințele.			

Integrarea vernakalant în schema generală pentru cardioversia farmacologică și electrică este arătată în **Figura 3**.

Puncte cheie

- Vernakalant este eficient în cardioversia pacienților cu FiA ≤7 zile sau ≤3 zile după chirurgie cardiacă și oferă un efect antiaritmie rapid, aproximativ 50% din pacienți convertindu-se în 90 de minute de la începerea tratamentului, cu o mediană a timpului până la conversie de 8-14 minute
- Vernakalant se administrează sub formă de perfuzie cu durată de 10 minute, în doză de 3 mg/kg, și, în situația persistenței FiA după 15 minute, o a doua perfuzie, în doză de 2 mg/kg poate fi administrată
- Vernakalant are un profil de siguranță satisfăcător la pacienții cu boală cardiacă minimă spre moderată, inclusiv boală cardiacă ischemică, dar ar trebui să fie utilizat cu precauție la pacienții stabili hemodinamici cu insuficiență cardiacă clasă I sau II NYHA, datorită riscului de hipotensiune și aritmii ventriculare nesustținute la acești pacienți
- Vernakalant este contraindicat la pacienții cu hipotensiune <100 mmHg, SCA recent (<30 de zile), insuficiență cardiacă clasă NYHA III sau IV, stenoză aortică severă și alungire de interval QT (QT necorectat >440 msec).

7. TERAPIA ANTIARITMICĂ ORALĂ

7.1 Terapia „în amonte“

În ultimii ani s-au raportat un număr de trialuri ce au investigat terapia în amonte pentru prevenția FiA^{135,136}. Toate trialurile recente dublu-orb placebo-controlate cu blocanți de receptor de angiotensină (BRAs) și majoritatea trialurilor cu acizi grași polinesaturați nu au reușit să demonstreze rezultate convingătoare¹³⁶⁻¹⁴⁰. Momentan există foarte puține motive pentru a lua în considerare utilizarea unei astfel de terapii pentru prevenția recurenței FiA la pacienții cu boală cardiacă nesemnificativă sau inexistentă. S-ar putea să fie în continuare justificată co-prescrierea unui BRA sau a unui IECA împreună cu un antiaritmie pentru a crește probabilitatea menținerii ritmului sinusal după cardioversie¹³⁶.

7.2 Principiile terapiei antiaritmice

Terapia orală antiaritmie poate fi luată în considerare pentru tratamentul FiA recurent (paroxistică sau persistentă). Mai multe metaanalize și review-uri siste-

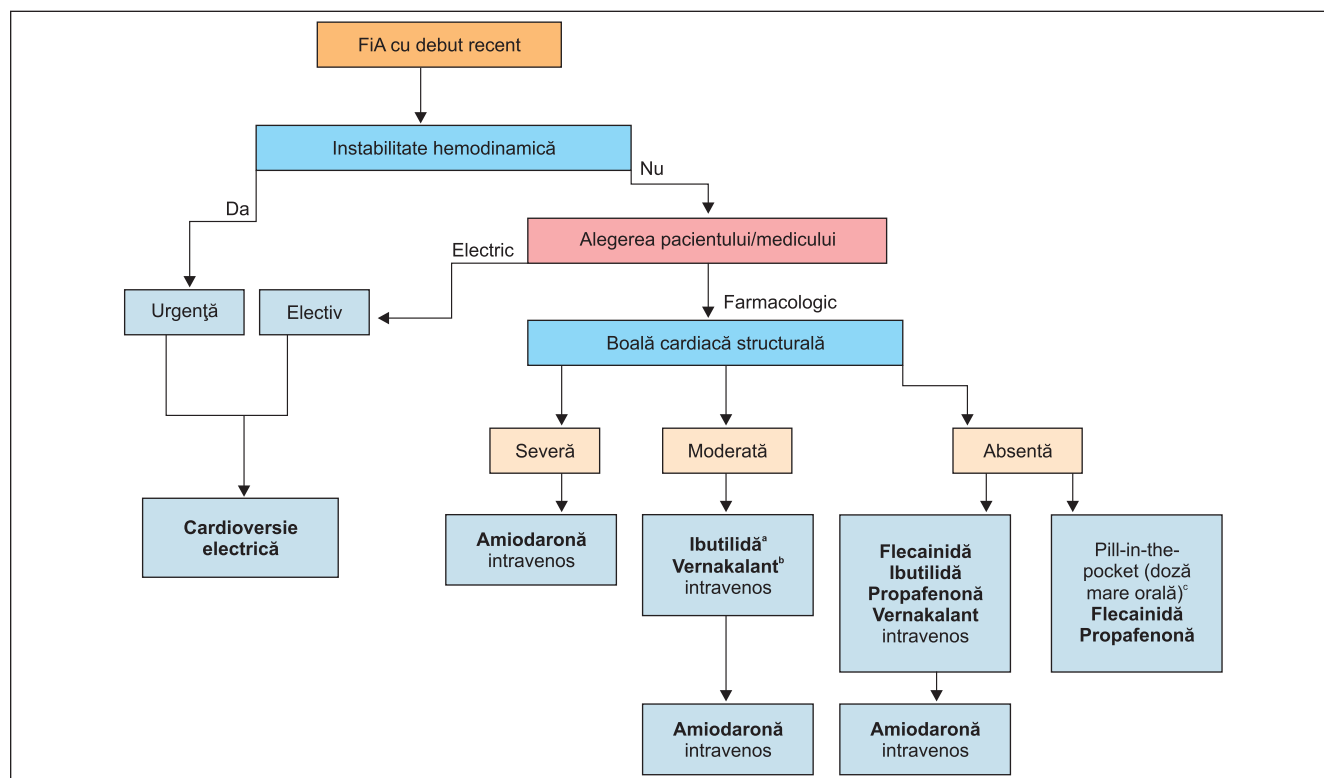


Figura 3. Indicații de cardioversie electrică sau farmacologică, și alegerea medicamentului antiaritmice pentru conversia farmacologică la pacienții cu fibrilație atrială cu debut recent.

* Ibutilida nu ar trebui administrată atunci când există hipertrofie ventriculară stângă semnificativă ($\geq 1,4$ cm)

^b Vernakalant nu ar trebui administrat în caz de insuficiență cardiacă moderată sau severă, stenoză aortică, sindroame coronariene acute sau hipotensiune. Precauție în insuficiența cardiacă ușoară.

^c Tehnica "pill-in-the pocket" – evaluare primară în cadru spitalicesc sigur și ulterior utilizată de către pacient în ambulator.

matice au confirmat eficacitatea antiaritmicelelor concomitent cu tragerea unor semnale de alarmă ce privesc evenimentele adverse și mortalitatea¹⁴¹⁻¹⁴⁴. Din acest motiv, este important să subliniem că terapia antiaritmice ar trebui oferită pentru controlul simptomatologiei refractare datorită FiA recurente și că siguranța ar trebui pusă pe primul loc. În acest sens, faptul că episoadele de FiA persistentă pot fi reduse ca și frecvență sau întârziate de cure scurte de terapie antiaritmice (4 săptămâni postcardioversie) ar putea permite durate mai scurte de tratament.

Terapia antiaritmice pentru FiA a fost în general administrată ca și terapie pe termen lung. Un trial recent publicat, trialul Flec-SL 145 (Flecainide Short-Long) a randomizat 635 de pacienți (vârsta medie 64 de ani, 64% bărbați, 97% cu FEVS conservată, 6% cu boală coronariană, diametrul mediu al VS 47 mm) către (i) fără terapie antiaritmice (81 de pacienți), (ii) terapie pe termen lung (263 de pacienți) sau (iii) terapie medicamentoasă pe termen scurt, limitată la 4 săptămâni după cardioversie (261 de pacienți). Trialul a testat ipoteza potrivit căreia terapie pe termen scurt este non-inferioară terapiei pe termen lung. Pacienții au fost urmă-

riți timp de 6 luni prin înregistrări electrocardiografice telemetrice zilnice în vederea decelării evenimentului primar: FiA persistentă sau deces. Trialul a demonstrat că terapia pe termen scurt a indus un efect antiaritmice ușor inferior – dar încă eficient – estimat la 80% din efectul terapiei pe termen lung, adică 6 luni de zile după cardioversie. Un trial anterior a comparat tratamentul intermitent cu amiodaronă cu tratamentul continuu, analizând un obiectiv primar compozit ce conținea evenimente legate de eficacitate și siguranță. În respectivul trial, administrarea intermitentă de amiodaronă nu a fost la fel de eficientă ca și administrarea continuă de amiodaronă¹⁴⁶. Pe baza respectivului trial și a farmacocineticii amiodaronei, în special datorită timpului său lung de înjumătățire, amiodarona nu pare potrivită pentru terapia cu administrare pe termen scurt¹⁴⁷. Per ansamblu, informațiile disponibile sugerează că terapia antiaritmice pe termen scurt după cardioversie nu ar trebui să constituie un tip de tratament standard, și nu ar trebui să fie luată în calcul în cazul amiodaronei, dar, ar putea fi utilă la pacienții care sunt fie la risc înalt de efecte adverse induse medicamentos sau la cei cu recurențe puțin frecvente ale FiA.

7.3 Noutăți despre dronedaronă

Dronedaronă este un derivat benzofuranic, structural înrudită cu amiodaronă, care a fost recent aprobată pentru tratamentul FiA paroxistice sau persistente. Dronedaronă este un “blocant multi-canal” care inhibă canalele de sodiu și de potasiu, are acțiune antiadrenergică non-competitivă, și are proprietăți de antagonist calcic. Medicamentul este mai eficient în menținerea ritmului sinus al decât placebo și este non-inferior amio-

daronei în același sens (**Tabelul 6**). În trialul 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)¹⁴⁸, un trial de anvergură la pacienții cu risc moderat de evenimente cardiovasculare, cu FiA paroxistică sau persistentă, dronedaronă a fost asociată cu o reducere semnificativă a evenimentelor cardiovas-

Tabelul 6. Rezumat al studiilor clinice despre dronedaronă în fibrilația atrială

Studiu	Pacienți (n)	Caracteristicile pacienților	Doza de dronedaronă	Placebo-controlat	Endpoint primar	Urmărire (luni)	Rezultat	Comentarii
DAFNE ¹⁵²	199	Post-cardioversie	400 mg x 2 /zi 600 mg x 2 /zi 800 mg x 2 /zi	Da	Timpul până la prima recurență a FiA	6	Dronedaronă 400 mg x 2/zi a prelungit semnificativ mediana timpului până la prima recurență a FiA vs. placebo: 60 vs. 5.3 zile (p=0.026); RRR 55% (95% CI 28-72%; p=0.001)	Dozele mai mari nu au fost mai eficiente și au fost asociate cu rate de întrerupere de 7.6% și 22.6%; ratele de cardioversie au fost de 5.8%, 8.2% și 14.8% vs. 3.1% sub placebo
EURIDIS ¹⁵³	615	FiA paroxistică sau persistentă (post-cardioversie)	400 mg x 2/zi	Da	Timpul până la prima recurență	12	Mediana timpului până la prima recurență a FiA a fost de 41 de zile sub dronedaronă vs. 96 de zile sub placebo (p=0.01)	Frecvențele ventriculare din timpul FiA sub dronedaronă au fost semnificativ mai scăzute
ADONIS ¹⁵³	630	FiA paroxistică sau persistentă (post-cardioversie)	400 mg x 2/zi	Da	Timpul până la prima recurență a FiA	12	Mediana timpului până la prima recurență a FiA a fost de 59 de zile sub dronedaronă vs. 158 de zile sub placebo (p=0.002)	Dronedaronă a redus frecvențele ventriculare din timpul recurențelor FiA în raport cu placebo
ERATO ¹⁵⁴	630	FiA permanentă cu frecvențe ventriculare > 80 bpm sub terapie de control a alurii	400 mg x 2/zi	Da	Frecvența ventriculară medie pe 24 de h la 2 săptămâni	6	Frecvențele ventriculare au fost cu 12 bpm mai joase sub dronedaronă vs. placebo	Frecvențele cardiace maxime din timpul efortului au fost cu 24 bpm mai joase sub dronedaronă vs. placebo
ANDROMEDA ¹⁴⁹	67 (1000 planificați)	Insuficiență cardiacă congestivă; FEVS < 35%	400 mg x 2/zi	Da	Mortalitatea de orice cauză	Mediana, 2	Oprit prematur datorită unei mortalități crescute în brațul de dronedaronă; mortalitatea totală n=25 în grupul dronedaronă; n=12 în grupul placebo; mortalitatea cardiovasculară n=24 în grupul dronedaronă, 9 în grupul placebo	
ATHENA ¹⁴⁸	4628	FiA paroxistică sau persistentă cu factori de risc	400 mg x 2/zi	Da	Mortalitatea de orice cauză și spitalizările de cauză cardiacă	21 ± 5	Dronedaronă a redus endpoint-ul primar vs. placebo cu 24% (p<0.001)	Spitalizările cardiovasculare, mortalitatea cardiovasculară și spitalizările pentru FiA și pentru SCA au fost reduse
DIONYSOS ¹⁵⁵	504	FiA persistentă	400 mg x 2/zi	Amiodaronă	Recurența FiA sau oprirea prematură a medicației de studiu	6	Amiodaronă superioară dronedaronă (p<0.001)	
PALLAS ⁵	3236 (10800 planificați)	FiA permanentă cu factori de risc cardiovasculari	400 mg x 2/zi	Da	1. Co-primar = compozit de AVC, IM, ES, moarte CV 2. Co-primar = compozit de prima spitalizare CV neplanificată sau deces	Mediana, 3.5	Oprit prematur datorită excesului de evenimente din grupul dronedaronă; mortalitatea totală n=25 în grupul dronedaronă, n=13 în grupul placebo; mortalitatea cardiovasculară n=21 în grupul dronedaronă, n=10 în grupul placebo	Numai 64 din cele 844 evenimente-rezultat planificate s-au produs

SCA = sindrom coronarian acut; ADONIS = American-Australian-African trial with DronedaronE in atrial fibrillation or flutter for the maintenance of Sinus rhythm; FiA = fibrilație atrială; ANDROMEDA = Antiarrhythmic trial with DronedaronE in Moderate to severe heart failure Evaluating morbidity Decrease; 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; b.i.d. = bis in die (twice daily); bpm = bătăi pe minut; CI = interval de încredere; CV = cardiovascular; DAFNE = DronedaronE Atrial Fibrillation study after Electrical cardioversion; DIONYSOS = Randomized Doubled blind trial to evaluate efficacy and safety of dronedarone (400 mg b.i.d.) vs. amiodarone (600 mg q.d. for 28 daS, then 200 mg q.d. thereafter) for at least 6 months for the maintenance of Sinus rhythm in patient with atrial fibrillation; FEVS = fracția de ejeție a VS; 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; MI = myocardial infarction; RRR = relative risk reduction; ES = embolie sistemică

culare, inclusiv în obiectivul compozit de spitalizare cardiovasculară neplanificată și mortalitate de orice natură. Alte analize au demonstrat o reducere semnificativă în evenimentele cardiovasculare, mortalitatea cardiovasculară (inclusiv mortalitatea aritmică) și AVC (Tabelul 6).

O reducere similară dar neprevăzută a evenimentelor a fost observată și la o mică populație de pacienți care au rămas în FiA pe perioada trialului. Astfel, a fost conceput un trial randomizat de dimensiuni importante pentru a compara dronedarona cu placebo la pacienții cu FiA permanentă. Rezultatele au fost de curând raportate – trialul PALLAS 5 (Permanent Atrial fibrillation outcome Study) – în care pacienții cu FiA permanentă (definită în vederea includerii în trial ca >6 luni) și factori de risc cardiovasculari au fost randomizați pentru a primi dronedaronă 400 mg b.i.d. sau placebo similar adăugat terapiei medicamentoase optime (Tabelul 6).

Trialul a planificat să înroleze 10800 pacienți dar a fost oprit prematur de către Comitetul de Monitorizare a Datelor după înrolarea a 3236 de pacienți, datorită creșterii ratei de evenimente cardiovasculare – inclusiv mortalitatea cardiovasculară – în brațul cu dronedaronă, comparativ cu grupul de control. Primul obiectiv co-primar al studiului (un compozit dintre AVC, infarct miocardic, embolie sistemică și moarte cardiovasculară) a fost observat la 43 de pacienți care primeau dronedaronă și 19 pacienți care primeau placebo [hazard ratio (HR) 2,29; 95% CI, 1,34-3,94; $p = 0,002$]. Al doilea obiectiv co-primar al studiului (prima spitalizare cardiovasculară neplanificată sau decesul) s-a produs la 127 de pacienți ce primeau dronedaronă și la 67 de pacienți ce primeau placebo (HR 1,95, 95% CI 1,45-2,62; $p < 0,001$). Au existat 21 de decese de cauze cardiovasculare în grupul cu dronedaronă și 10 în grupul cu placebo (HR 1,81; 95% CI 1,10-2,99; $p = 0,02$).

Motivele pentru care rezultatele din PALLAS au diferit atât de mult de cele din ATHENA nu sunt întru totul clare. Pacienții din PALLAS aveau o încărcătură de boli cardiovasculare mai mare și evident aveau FiA permanentă. Nu există alte trialuri cu antiaritmice în FiA permanentă; astfel, rezultatele din PALLAS nu pot fi comparate cu cele ale altor studii. Din punct de vedere metodologic, PALLAS colectase doar 64 din cele 844 rezultate primare de studiu planificate înainte să fie oprit. Mai mult, mortalitatea în grupul placebo din PALLAS a fost mai mică decât cea din grupul cu dronedaronă din ATHENA, în ciuda încărcării mai mari cu boală cardiovasculară din precedentul.

Drept consecință a trialului PALLAS, pacienții cu FiA permanentă nu ar trebui să fie tratați cu dronedaronă, mai ales cei cu o încărcătură semnificativă de boală cardiovasculară. Medicamentul poate fi în continuare folosit la pacienții cu FiA paroxistică sau persistentă după cardioversie. Rezumatul European al Caracteristicilor Produsului revizuit pentru dronedaronă cere ca managementul terapiei cu dronedaronă să fie supravegheat de un “specialist”, i.e. spital sau personal de policlinică familiarizat cu utilizarea medicației antiaritmice, și este clar că dronedaronă nu ar trebui să fie inițiată în cadru general sau familial. Monitorizarea ulterioară ar trebui de asemenea să includă aportul unui specialist adecvat. Momentan există aprobare europeană pentru utilizarea dronedaronei pentru menținerea ritmului sinusal după cardioversie. Cardioversia poate fi spontană sau indusă iar pacientul poate să ia sau nu dronedaronă la momentul cardioversiei. O recurență a FiA care persistă necesită o decizie din partea medicului și a pacientului de a obține ritmul sinusal (i.e. prin cardioversie electrică), caz în care terapia cu dronedaronă poate fi menținută, sau de a lăsa pacientul în FiA, care devine “*de facto*” permanentă, caz în care tratamentul cu dronedaronă ar trebui oprit.

În cea mai recentă actualizare a Agenției Europene a Medicamentului asupra dronedaronei, medicamentul a fost contraindicat la pacienții instabili hemodinamici, cu istoric de (sau actuală) insuficiență cardiacă sau disfuncție de ventricul stâng. Pentru pacienții în clasă funcțională NYHA III sau IV, există dovezi din trialul ANDROMEDA (ANtiarrhythmic trial with DRonedarone in Moderate-to-severe congestive heart failure Evaluating morbidity Decrease) că acești pacienți pot avea de suferit de pe urma terapiei cu dronedaronă¹⁴⁹. Pe de altă parte, la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasă NYHA I sau II, sau cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție conservată, nu există dovezi științifice ale efectelor adverse ale medicamentului. Nu a existat un semnal clar din analiza de subgrup din PALLAS cum că gradul de insuficiență cardiacă (clasa NYHA) sau gradul de disfuncție sistolică de ventricul stâng (FEVS) ar fi fost relevante pentru oricare din endpointurile PALLAS, inclusiv spitalizările pentru insuficiență cardiacă sau evenimentele. Pe de altă parte, PALLAS a recrutat o proporție mare de pacienți cu istoric de insuficiență cardiacă și grade variate de decompensare cardiacă, cu excepția clasei NYHA IV. Evenimentele de insuficiență cardiacă din PALLAS au fost mai frecvente la pacienții cu boală coronariană cunoscută, dar validitatea statistică a acestei analize de subgrup este incertă.

Utilizarea dronedaronei ca agent antiaritmie la pacienții cu FiA recurentă și insuficiență cardiacă mai puțin severă (clasele NYHA I și II) nu este potrivită decât dacă nu există o altă alternativă.

A existat un semnal în trialul PALLAS cum că dronedarona a fost asociată cu o creștere a mortalității subite la pacienții cu terapie concomitentă cu digoxin; astfel, utilizarea combinată a acestor două medicamente este descurajată. Nu a fost documentat un efect proaritmie în timpul utilizării dronedaronei în nici un trial și există doar câteva raportări de torsadă de vârfuri sau tahicardie ventriculară în registrul de raportări de evenimente adverse după aprobarea medicamentului. Astfel, pare necesară excluderea acestei opțiuni din tratamentul hipertensiunii cu hipertrofie de ventricul stâng, unde riscul medicamentelor antiaritmice este considerat a fi generat de torsada de vârfuri.

Dronedarona a fost asociată cu hepatotoxicitate severă în unele cazuri. Astfel, monitorizarea testelor de funcție hepatică este de dorit la pacienții cu terapie cu dronedaronă pe termen lung. Din moment ce dronedarona este un inhibitor de glicoproteină-P, crește concentrația plasmatică de dabigatran; astfel, utilizarea concomitentă a celor două trebuie evitată.

Alegerea curentă a medicamentelor antiaritmice în funcție de substratul fiziopatologic este ilustrată în **Figura 4**.

Puncte cheie

- Terapia de control a ritmului, fie prin medicamente antiaritmice sau prin ablație, este indicată pentru a ameliora simptomatologia asociată FiA
- Medicamentele antiaritmice nu ar trebui să fie utilizate pentru controlul frecvenței la pacienții cu FiA permanentă, cu excepția situației în care controlul nu poate fi obținut cu agenții clasici destinați
- La anumiți pacienți, limitarea terapiei medicamentoase antiaritmice la 4 săptămâni post-cardioversie poate îmbunătăți profilul de siguranță
- La un pacient oarecare, alegerea medicamentului antiaritmie ar trebui să fie condusă de siguranță presupusă a acestuia. Acest lucru este mai important decât eficiența presupusă.
- Dronedarona este potrivită pentru menținerea ritmului sinusal la pacienții cu FiA paroxistică sau persistentă
- Dronedarona nu ar trebui administrată pacienților cu insuficiență cardiacă moderată sau severă,

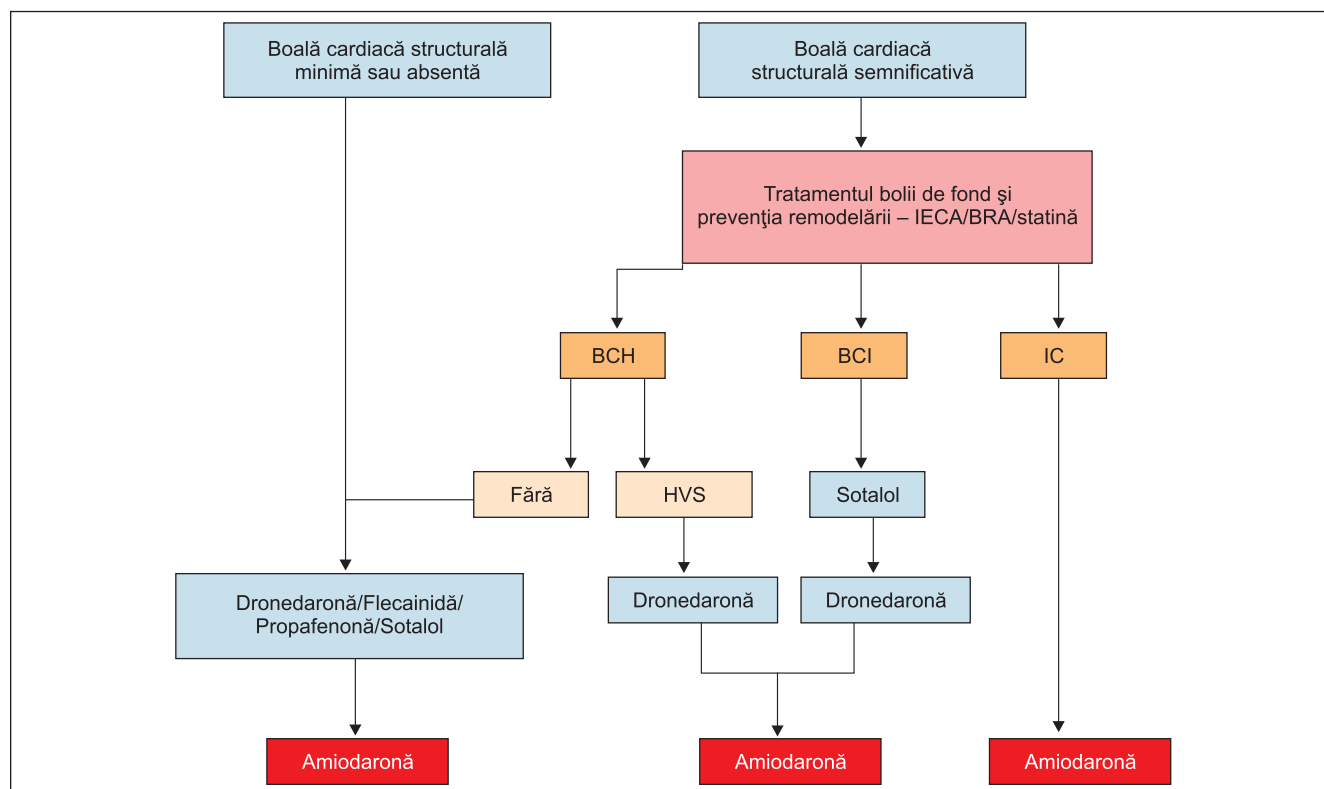


Figura 4. Alegerea medicamentului antiaritmie în concordanță cu patologia.

IECA = inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocant de receptor al angiotensinei; BCH = boală cardiacă hipertrofică; BCI = boală cardiacă ischemică; IC = insuficiență cardiacă; HVS = hipertrofie de ventricul stâng; NYHA = New York Heart Association. Agenții antiaritmici sunt listați în ordine alfabetică în fiecare căsuță de tratament.

Recomandări pentru agenții antiaritmici orali			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Referințe ^c
Dronedaronă este recomandată la pacienții cu FiA recurentă ca agent antiaritmie moderat eficient pentru menținerea ritmului sinusal.	I	A	142, 144, 153
Terapia antiaritmie pe termen scurt (4 săptămâni) post-cardioversie poate fi luată în considerare la pacienți selectați, i.e. aceia aflați la risc pentru complicații asociate tratamentului.	IIb	B	145
Dronedaronă nu este recomandată la pacienții cu FiA permanentă.	III	B	5
FiA = fibrilație atrială a Clasă de recomandare. b Nivel de evidență. c Referințe.			

și ar trebui evitată la pacienții cu insuficiență cardiacă mai puțin severă dacă există alternative potrivite.

8. ABLAȚIA CU CATETER DE FIBRILAȚIE ATRIALĂ

8.1 Noi dovezi despre ablația cu cateter

De la publicarea ghidului SEC de Fibrilație Atrială din 2010, mai multe noi seturi de date au devenit disponibile. Trialul randomizat MANTRA-PAF (Medical Antiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation)¹⁵⁶ a comparat ablația cu radiofrecvență a FiA cu terapia medicamentoasă antiaritmie ca intervenție de primă linie pentru controlul ritmului la 294 de pacienți. La 24 de luni de urmărire, un procent semnificativ mai mare de pacienți din grupul de ablație erau fără orice formă de FiA și fără FiA simptomatică. Calitatea vieții era semnificativ mai bună în grupul de ablație la 12 și 24 de luni. Totuși, încărcătura totală cu FiA nu era semnificativ diferită între cele două grupuri. Informații similare au reieșit și din rezultatele RAAFT II (*Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Trial*)¹⁵⁸.

Aceste date susțin în continuare recomandarea din 2010 potrivit căreia este rezonabilă recomandarea ablației cu radiofrecvență ca terapie de primă linie pentru controlul ritmului în FiA la pacienți selectați, i.e. aceia cu FiA paroxistică care preferă tratamentul intervențional și au un profil de risc pentru complicații periprocedurale scăzut¹⁵⁸. Alte rapoarte subliniază de asemenea – deși de regulă pe seturi de date nerandomizate, monocentrice – că ablația cu radiofrecvență este mai eficientă decât terapia antiaritmie pentru menținerea ritmului sinusal la pacienții cu FiA, mai ales la pacienții fără boală cardiacă structurală importantă, cu scor CHA₂DS₂-VASc mic și FiA paroxistică. Toate aceste date susțin afirmația din ghiduri potrivit căreia ablația cu radiofrecvență a FiA este mai eficientă decât terapia medicamentoasă antiaritmie în menținerea ritmului

sinusal.

Trialul FAST (atrial Fibrillation catheter Ablation vs. Surgical ablation treatment) a comparat rezultatele ablației cu radiofrecvență și ablația chirurgicală într-o populație relativ mică de pacienți, studiul având un design randomizat. Rezultatul pentru ritm a fost mai bun după ablația chirurgicală. Totuși, rata complicațiilor după ablația chirurgicală a fost semnificativ mai mare comparativ cu cea a ablației cu radiofrecvență¹⁵⁹. Un alt trial recent a subliniat că abordarea chirurgicală a FiA este grevată de dificultăți tehnice, în special datorită liniilor transmurale¹⁶⁰.

În timp ce ablația cu radiofrecvență este mai eficientă decât terapia medicamentoasă antiaritmie în menținerea ritmului sinusal, numărul de recurențe din timpul urmăririi pe termen lung pare semnificativ. Mai multe rapoarte recente demonstrează că recurențele tardive ale FiA sunt frecvente, chiar și atunci când pacienți selectați cu FiA izolată sau “aproape izolată” fac ablație cu radiofrecvență în centre experimentate¹⁶¹⁻¹⁶³. Cel mai important predictor pentru astfel de recurențe tardive pare a fi recurența precoce a FiA după procedura de ablație¹⁶⁴⁻¹⁶⁷, indicând faptul că persistența recurențelor precoce este de fapt mult mai frecventă decât recurența tardivă reală. Totuși, o rată scăzută de recurențe, care s-ar putea datora progresiei afectării atriale, continuă să se adauge la ratele relevante de recurență pe termen lung¹⁶⁸. Aproape toate studiile despre ablația cu radiofrecvență se bazează pe izolarea venelor pulmonare ca și țintă procedurală. Momentan se studiază dacă izolarea completă a venelor pulmonare este necesară pentru obținerea efectului terapeutic.

Deși eficientă, ablația cu radiofrecvență a FiA conferă și un risc de complicații majore¹⁶⁹. Acest lucru este demonstrat de publicarea recentă a studiului pilot asupra FiA din cadrul EURObservational Research Programme¹⁷⁰. În acest studiu, care a raportat rezultatul a mai mult de 1000 de proceduri de ablație desfășurate în centre de mare volum din Europa, ratele complicațiilor severe acute au fost de 0,6% pentru AVC, 1,3% tamponadă, 1,3% pentru complicații vasculare periferice și ~2% pentru pericardită. Rate de complicații similare au fost raportate într-un centru mare de ablații din SUA și în Worldwide AF Survey, deja disponibil la momentul emiterii Ghidurilor SEC din 2010^{171,172}. Având în vedere că toate aceste informații provin din registre voluntare și au o tendință inerentă la erori sistematice pentru centrele experimentate, rata adevărată a complicațiilor s-ar putea să fie mai mare. Într-o analiză foarte recentă de baze de date medicale ce a inclus 4156 de pacienți care au făcut prima procedură de ablație între 2005 și

2008, rata complicațiilor a fost de 5% iar rata spitalizărilor din orice cauză în primul an după ablația inițială a fost de 38,5%¹⁷³. Mai mult, multiple rapoarte sugerează că procedurile de ablație cu radiofrecvență ar putea induce infarcte cerebrale silențioase detectabile prin RM¹⁷⁴⁻¹⁷⁶.

Potrivit mai multor studii, incidența infarctelor cerebrale silențioase variază semnificativ între diferite tehnologii de ablație, variind între aproximativ 4% și 35%^{174,175,177}. Motivele acestor diferențe nu sunt complet înțelese, dar par a fi augmentate de utilizarea anumitor tehnici ablativă. Deși semnificația clinică a infarctelor cerebrale silențioase este incertă, aceste riscuri trebuie luate atent în considerare atunci când se selectează o anumită tehnologie sau un anumit instrument pentru ablația FiA^{177,174}. Serii de date monocentrice sugerează că pacienții de sex masculin cu risc mic de AVC (scor CHA2DS2-VASc 0 sau 1) au o probabilitate mai mică de a suferi de astfel de complicații decât pacienții vârstnici, femeile, și pacienții cu risc crescut de AVC¹⁷¹.

Va dura câțiva ani până când trialuri mari referitoare la terapia de control a ritmului prin ablație cu radiofrecvență își vor raporta rezultatele primare^{178,179}. Până atunci, riscurile asociate cu ablația FiA trebuie să fie atent cântărite în raport cu beneficiul simptomatic individual.

8.2 Ablația cu cateter la pacienții cu insuficiență cardiacă

FiA concomitentă insuficienței cardiace cu fracție de ejeție scăzută rămâne o combinație provocatoare atunci când este nevoie de o terapie de control a ritmului. Recomandările revizuite de terapie medicamentoasă antiaritmică lasă amiodarona ca singur agent antiaritmie disponibil în această situație (**Figura 4**). Mulți pacienți devin asimptomatici sau ușor simptomatici (EHRA I sau II) printr-o astfel de terapie, mai ales atunci când insuficiența cardiacă și frecvența cardiacă sunt ambele bine controlate. La pacienții care suferă de recurențe simptomatice ale FiA sub tratament cu amiodaronă, ablația cu radiofrecvență rămâne singura alegere în cadrul terapiei extinse de control a ritmului. Principiile de bază ale terapiei de control a ritmului se aplică și acestui grup de pacienți, mai ales că terapia de control a ritmului este indicată pentru ameliorarea simptomelor legate de FiA (scor EHRA II-IV), și că terapia cu ACO ar trebui menținută întrucât este probabil ca aritmia să reapară. Ar trebui subliniat faptul că probabilitatea de a menține ritmul sinus al după ablația cu radiofrecvență este mai mică și că riscurile periprocedurale ar putea fi mai mari la pacienții cu insuficien-

ță cardiacă. Mai mult, evaluarea corectă a simptomelor legate de FiA ar putea fi mai dificilă odată cu suprapunerea simptomelor de insuficiență cardiacă, subliniind nevoia unei decizii individuale și informate asupra ablației cu radiofrecvență la pacienții cu insuficiență cardiacă. La anumiți pacienți selectați care suferă de insuficiență cardiacă și sunt tratați în centre înalt experimentate, ablația cu radiofrecvență a FiA ar putea conferi o îmbunătățire a funcției VS. Aceste recomandări sunt sumarizate în **Figura 5**.

8.3 Terapia anticoagulantă periablație

Există un consens potrivit căruia anticoagularea orală este eficientă în prevenția complicațiilor tromboembolice periprocedurale ale ablației¹⁸⁰. Acest lucru se aplică atât la pacienții care au indicație de anticoagulare orală pe termen lung cât și la pacienții fără factori de risc pentru AVC, subliniind faptul că ablația crește oarecum riscul de AVC în perioada peri-procedurală.

De la ghidurile din 2010 despre FiA, au existat multiple rapoarte care sugerează că ablația cu radiofrecvență a FiA ar putea fi efectuată cu mai puține complicații atunci când terapia ACO este continuată (de obicei, AVK cu INR 2,0-3,0)¹⁸¹⁻¹⁸⁴, inclusiv un raport asupra evoluției tamponadei cardiace indusă de ablație la pacienții cu și fără anticoagulare orală pe perioada procedurii¹⁸⁵. Aceste rapoarte concluzionează că anticoagularea orală continuă este sigură pe perioada procedurilor ablativă, lucru care se aliniază recomandărilor anterioare din timpul procedurilor de revascularizare^{95,98}. Continuarea ACO este recomandată în recentul consens HRS/EHRA/APHRS asupra ablației FiA, ca și alternativă la bridging-ul cu heparină pentru pacienții aflați sub ACO cu AVK anterior procedurii ablativă¹⁸⁶. Experiența cu NACO este limitată. Rapoartele inițiale, deși folosesc protocoale nestandardizate pentru utilizarea NACO peri-ablativ, sugerează că riscul de AVC ar putea fi ușor amplificat, lucru care este contraintuitiv în lumina efectelor cunoscute ale NACO de prevenție a AVC în cadrul FiA⁹⁵. În timp ce riscul relativ al ACO neîntrerupte cu NACO periablație nu este cunoscut, există un risc cunoscut de sângerări când se aplică schimbarea sau bridging-ul anticoagulantelor^{52,186}. Pentru pacienții care sunt scoși de pe ACO înaintea procedurii ablativă, inițierea anticoagulării cu NACO la scurt timp după procedura ablativă pare rezonabilă. Această abordare ar evita de asemenea bridging-ul cu heparină.

În prezent, pentru pacienții aflați sub ACO cu AVK, recomandăm așadar efectuarea ablației cu radiofrecvență sub ACO continuă. Terapia anticoagulantă ar trebui menținută la niveluri terapeutice scăzute (precum

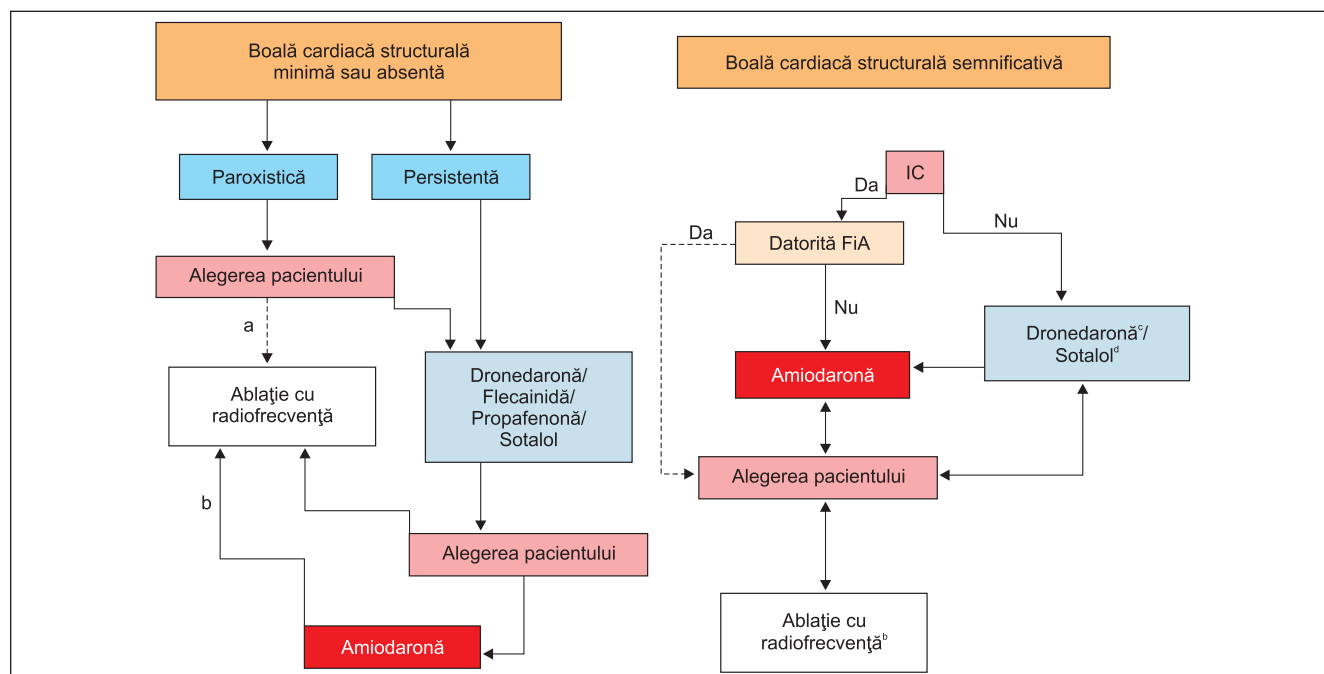


Figura 5. Medicamente antiaritmice și/sau ablație în atriu stâng pentru controlul ritmului în FiA.

FiA = fibrilație atrială; IC = insuficiență cardiacă. ^a De regulă este potrivită izolarea de vene pulmonare. ^b Ar putea să necesite ablație atrială stângă mai extinsă. ^c Precauție în boala cardiacă ischemică. ^d Nu se recomandă în hipertrofia ventriculară stângă. Insuficiență cardiacă datorită FiA = tahicardiomiopatie.

INR de 2 până la 2,5) pe perioada ablației. Un astfel de regim de tratament ar putea ajuta la reducerea AVC-urilor periprocedurale, posibil inclusiv infarctele cerebrale silențioase. După cum se recomandă deja încă din Ghidurile din 2010, 1 continuarea ACO pe termen lung post-ablație este recomandată la pacienții cu un scor CHA₂DS₂-VASc ≥2, indiferent de aparentul succes procedural.

8.4 Siguranța înainte de toate

Există o multitudine de tehnologii în dezvoltare care ar putea ajuta la reducerea riscului de complicații periprocedurale din timpul ablației de FiA^{174,187}. După cum s-a spus mai devreme, îmbunătățirea siguranței ablației cu radiofrecvență ar trebui să constituie obiectivul primar din timpul dezvoltării acestei terapii¹⁷⁸. Totuși, considerații fiziopatologice sugerează că terapia de control a ritmului ar putea fi cel mai bine îndeplinită precoce după diagnosticul inițial, întrucât această perioadă s-ar putea să constituie un “interval de oportunitate” pentru o terapie de control a ritmului eficientă^{178,187,188}. Acest concept necesită clar o testare în trialuri controlate.

8.5 Noi considerații asupra ablației cu cateter a fibrilației atriale

În Ghidurile ESC din 2010, ablația cu radiofrecvență a pacienților cu FiA paroxistică simptomatică după eșecul terapiei medicamentoase antiaritmice a primit o indicație de clasă IIa cu nivel de evidență A. Luând

în considerare rezultatele studiilor randomizate despre ablația cu radiofrecvență a FiA vs. terapia medicamentoasă antiaritmice și publicațiile recente din trialuri randomizate și ne-randomizate^{156,158,189,190}, este rezonabil să promovăm această recomandare la clasa I, cu condiția ca ablația să fie efectuată de operatori cu experiență. Acest lucru se aliniază la update-ul ținut din 2011 al ACCF/AHA și HRS, și la consensul experților asupra ablației cu radiofrecvență și ablației chirurgicale din 2012, co-emis de EHRA^{6,186}. La pacienții cu FiA paroxistică înalt simptomatică cu un profil de risc scăzut pentru ablația cu radiofrecvență, ablația primară ar trebui să fie luată în considerare^{156,190,191}.

Aceste recomandări sunt restricționate la: (i) centre/investigatori înalt experimentați; (ii) selecție corespunzătoare de pacienți; (iii) evaluarea atentă a alternativelor de tratament și (iv) preferința pacientului. Pentru pacienții cu FiA persistentă medicamentos-rezistentă și FiA persistentă de durată lungă, nu există nici o modificare a recomandărilor. Momentan, nu există dovezi care să recomande ablația cu radiofrecvență a FiA la pacienții asimptomatici.

Puncte cheie

- Ablația cu radiofrecvență este recomandată ca și alternativă la terapia medicamentoasă antiaritmice pentru pacienții cu FiA paroxistică recurentă simptomatică ce primesc terapie anti-

Recomandări pentru ablația atrială stângă			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Referințe ^c
Ablația cu radiofrecvență a FiA paroxistică simptomatică este recomandată la pacienții care au recurențe simptomatice de FiA sub tratament antiaritmice (amiodaronă, dronedaronă, flecainidă, propafenonă, sotalol) și care preferă în continuare terapie de control a ritmului, atunci când aceasta este efectuată de către un electrofiziolog cu experiență corespunzătoare, într-un centru cu experiență.	I	A	192, 193
Ablația cu radiofrecvență a FiA ar trebui să aibă ca obiectiv izolarea venelor pulmonare.	IIa	A	170, 172, 192, 194
Ablația cu radiofrecvență a FiA ar trebui luată în considerare ca terapie de primă linie la pacienți selectați cu FiA paroxistică simptomatică ca și alternativă la terapia medicamentoasă, luând în considerare alegerea, beneficiul și riscul pacientului.	IIa	B	156-158
Atunci când se planifică ablația cu radiofrecvență a FiA, ar trebui luată în considerare continuarea ACO cu AVK pe perioada procedurii, menținând un INR aproape de 2.0.	IIa	B	170, 181-184
Când FiA reapare în primele 6 săptămâni după ablația cu radiofrecvență, ar trebui luată în considerare o terapie de control a ritmului de tipul "watch-and-wait".	IIa	B	195
FiA = fibrilație atrială; INR = international normalized ratio. ^a Clasă de recomandare. ^b Nivel de evidență. ^c Referințe.			

aritmice, cu condiția ca procedura să fie efectuată de un operator experimentat

- Continuarea terapiei orale cu AVK poate fi luată în considerare pe întreaga durată a procedurii de ablație însă lipsesc date concludente pentru NACO
- La pacienți selectați cu FiA paroxistică și fără boală cardiacă structurală ablația atrială stângă este rezonabilă ca și terapie de primă linie.

9. CONCLUZII

Acest document este un update al Ghidurilor SEC din 2010 asupra managementului FiA. Nu are intenția a fi un nou ghid exhaustiv și există multiple alte părți în care mici revizui ale Ghidurilor din 2010 ar putea fi utile. Acestea trebuie să aștepte însă ulterioare update-uri sau un nou ghid. Acolo unde este relevant, graficele și tabelele au fost actualizate. Această actualizare ținută va constitui per se o publicație și nu va fi complet incorporată într-o singură publicație împreună cu Ghidurile originale. Un Ghid de Buzunar va fi emis cu toate recomandările, graficele și tabelele complet integrate.

Referințe

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, Gorenk 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, Lanus-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, Gargal 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 A, Blomstrom M, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacort E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanus F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsa'nyi 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. Dronedaron 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, Slotwimer DJ, Jackman WM, Stevenson WG, Tracy CM; 2011 Writing Group Members, Fuster V, Ryde'n 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, Slotwimer 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. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Brandes A, Ezekowitz M, Diener H, Haegeli L, Heidbuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Aunes-Jansson M, Blomstrom-Lundqvist C, Borenstein M, Breitenstein S, Brueckmann M, Cater N, Clemens A, Dobrev D, Dubner S, Edwards-son 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, Thembles 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, Raftery 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, Raunso J, Tolstrup JS, Hansen PR, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011;106:739–749.
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. The CME text '2012 Focused update of the ESC Guidelines on the management of a trial fibrillation' is accredited by the European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC). EBAC works according to the quality standards of the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME), which is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS). In compliance with EBAC/EACCME Guidelines, all authors participating in this programme have disclosed any potential conflicts of interest that might cause a bias in the article. The Organizing Committee is responsible for ensuring that all potential conflicts of interest relevant to the programme are declared to the participants prior to the CME activities. CME questions for this article are available at: European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> and European Society of Cardiology <http://www.escardio.org/guidelines>. 2742 ESC Guidelines 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, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin vs. aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151–156.
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, Nieuwlaet 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, Behloul H, Pilote L. Sex differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation. *JAMA* 2012;307:1952–1958.
46. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost* 2011;9:39–48.
47. Abu-Assi E, Otero-Raviña F, Allut Vidal G, 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 CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke* 2011;42:1768–1770.
49. Chao TF, Lin YJ, Tsao HM, 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. CHADS2 and CHA2DS2-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, Nieuwlaet 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, Manzano-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 HEMORR2 HAGES, 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, Ahlehoj 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, Marin F, Lip GY. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, ESC Guidelines 2743cardiovascular 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-naïve and-experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122:2246–2253.
75. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:397–402.
76. Lip GY, Lane DA. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? *Am J Med* 2010;123:785–789.
77. Lip GYH, Larsen TB, Skjoth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:738–746.
78. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, 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, Llaou 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, Marín F, Roldán V, Valencia J, Manzano-Fernández S, Caballero L, Hurtado JA, Sogorb F, Valdés 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, Marín F, Rubboli A, Lip GY. Anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: 2744 ESC Guidelinessimilarities and dissimi-

- larities 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: anti-thrombotic 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, Kilari 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, Gerdal 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 E, Reig G, Díez-Tejedor E, Gil-Núñez A, Vivancos J, Alonso de Leciana 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, Büschek 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, Meerkink D, Valdés 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, Couto B, Ip JH, Phaneuf D, Lee J, Vidaillet H, Dickinson G, Grant S, Ezrin AM, Beach 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-Møller S, Nielsen T, Rasmussen SL, Stiell IG, Couto 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-Møller 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, Beach 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, Fahrback K, Phatak H, Avetisyan R, Mwamburi M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012;26:167–179.
128. Torp-Pedersen C, Camm AJ, Butterfield NN, Dickinson G, Beach 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-Møller 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, placebo-controlled 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. ESC Guidelines 2745
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. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace* 2011;13:473–479.
139. Bianconi L, Calò L, Mennuni M, 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: 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, Wiersfeld 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, Le'vy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J; Dronedrone 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. Dronedrone 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. Dronedrone 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. Dronedrone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987–999.
154. Davy JM, Herold M, Hognlund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, Van Kempen L. Dronedrone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008;156:527 e1–e9.
155. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone vs. amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:597–605.
156. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O et al. A randomized comparison of radiofrequency ablation and antiarrhythmic 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, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pissano 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, Berrueto 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 thorascopic 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, Jais 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, Turrov 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, Maisse 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. 2746 ESC Guidelines
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 Siklody 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 conference on 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, Haïssaguerre 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, Delacrétaiz 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 Métayer P, Clémenty 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.