

Ghidul din 2016 al SEC pentru managementul fibrilației atriale elaborat în colaborare cu AECCT

Membrii grupului de lucru pentru fibrilația atrială al Societații Europene de Cardiologie (SEC)

Dezvoltat cu contribuția specială a Asociației Europene pentru Ritmului Cardiac (AERC)

Aprobat de Organizația Europeană pentru Accidentul Vascular Cerebral (OEAVC)

Autori/Membrii grupului de lucru: Paulus Kirchhof (Chairperson)* (UK/Germany), Stefano Benussi*¹ (Co-Chairperson) (Switzerland), Dipak Kotecha (UK), Anders Ahlsson¹ (Sweden), Dan Atar (Norway), Barbara Casadei (UK), Manuel Castella¹ (Spain), Hans-Christoph Diener² (Germany), Hein Heidbuchel (Belgium), Jeroen Hendriks (The Netherlands), Gerhard Hindricks (Germany), Antonis S. Manolis (Greece), Jonas Oldgren (Sweden), Bogdan Alexandru Popescu (Romania), Ulrich Schotten (The Netherlands), Bart Van Putte¹ (The Netherlands) și Panagiotis Vardas (Greece)

Au revizuit documentul: Stefan Agewall (CPG Review Co-ordinator) (Norway), John Camm (CPG Review Co-ordinator) (UK), Gonzalo Baron Esquivias (Spain), Werner Budts (Belgium), Scipione Carerj (Italy), Filip Casselman (Belgium), Antonio Coca (Spain), Raffaele De Caterina (Italy), Spiridon Deftereos (Greece), Dobromir Dobrev (Germany), José M. Ferro (Portugal), Gerasimos Filippatos (Greece), Donna Fitzsimons (UK), Bulent Gorenek (Turkey), Maxine Guenoun (France), Stefan H. Hohnloser (Germany), Philippe Kolh (Belgium), Gregory Y.H. (UK), Athanasios Manolis (Greece), John McMurray (UK), Piotr Ponikowski (Poland), Raphael Rosenhek (Austria), Frank Ruschitzka (Switzerland), Irina Savelieva (UK), Sanjay Sharma (UK), Piotr Suwalski (Poland), Juan Luis Tamargo (Spain), Clare J. Taylor (UK), Isabelle C. Van Gelder (The Netherlands), Adriaan A. Voors (The Netherlands), Stephan Windecker (Switzerland), Jose Luis Zamorano (Spain) și Katja Zeppenfeld (The Netherlands)

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

Cuvinte cheie: ghiduri, fibrilație atrială, anticoagulare, antagoniști de vitamina K, anticoagulante non-antagoniste de vitamina K, închiderea apendicelui atriului stâng, controlul frecvenței cardiace, cardioversie, controlul ritmului, medicamente antiaritmice, terapia „în amonte”, ablația de cateter, chirurgia FA, repararea valvulară, izolarea venelor pulmonare, ablația atriului stâng.

Traducere efectuată de către Dr. Anamaria-Georgiana Avram, Dr. Corina Micloș, Dr. Mohamed Dardari, Dr. Anca Lunganu și Dr. Cosmina Steliana Paja, sub coordonarea Dr. Radu Vătășescu, Grup de Lucru Aritmii, Electrofiziologie și Dispozitive Implantabile.

CUPRINS

Abrevieri și acronime	222
1. Preambul	224
2. Introducere	224
3. Epidemiologia și impactul asupra pacienților	226
3.1 Incidența și prevalența fibrilației atriale	226
3.2 Morbiditatea, mortalitatea și implicarea sistemului de sănătate la fibrilația atrială	226
3.3 Impactul managementului bazat pe dovezi la pacienții cu fibrilație atrială	227
3.4 Sexul	227
4. Aspecte fiziopatologice și genetice care ghidează managementul	228
4.1 Predispoziția genetică	228
4.2 Mecanismele implicate în apariția FA	228
4.2.1 Remodelarea structurii atriale și a funcției canalelor ionice	228
4.2.2 Mecanismele electrofiziologice ale fibrilației atriale	228
4.2.2.1 Inițierea focală și menținerea fibrilației atriale	229
4.2.2.2 Ipoteza fronturilor de undă și a rotorilor ca și sursă a fibrilației atriale	229
5. Diagnosticul și detectarea la timp a fibrilației atriale	230
5.1 Fibrilația atrială silențioasă	230
5.2 Screening-ul pentru fibrilația atrială silențioasă	231
5.2.1 Screening-ul pentru fibrilația atrială prin electrocardiogramă în comunitate	231
5.2.2 Monitorizarea prelungită pentru fibrilația atrială paroxistică	231
5.2.3 Pacienții cu stimulatoare cardiace și dispozitive implantabile	232
5.2.4 Detectarea fibrilației atriale la supraviețuitorii unui accident vascular cerebral	232
5.3 Diagnosticul ECG al flutterului atrial	233
6. Clasificarea fibrilației atriale	233
6.1 Tipuri de fibrilație atrială	233
6.2 Tipuri de fibrilație atrială care reflectă diferite cauze ale aritmiei	233
6.3 Simptomatologia fibrilației atriale	233
7. Detectarea și gestionarea factorilor de risc și a bolilor cardiovasculare asociate	234
7.1 Insuficiența cardiacă	234
7.1.1 Pacienții cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă	235
7.1.2 Pacienții cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție conservată	236
7.1.3 Pacienții cu fibrilație atrială cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeecție intermediară	236
7.1.4 Prevenția fibrilației atriale în insuficiența cardiacă	236
7.2 Hipertensiunea	236
7.3 Boala cardiacă valvulară	237
7.4 Diabetul zaharat	238
7.5 Obesitatea și pierderea în greutate	238
7.5.1 Obesitatea ca factor de risc	238
7.5.2 Reducerea greutateii la pacienții obezi cu fibrilație atrială	238
7.6 Boala pulmonară cronică obstructivă, apneea de somn și alte boli ale aparatului respirator	238
7.7 Boala cronică de rinichi	239
8. Managementul integrat al pacienților cu fibrilație atrială	239
8.1 Dovezi de sprijin pentru abordarea integrată a fibrilației atriale	241
8.2 Componentele sistemului integrat de îngrijire a fibrilației atriale	241
8.2.1 Implicarea pacientului	241
8.2.2 Echipele multidisciplinare pentru fibrilația atrială	241
8.2.3 Rolul non-specialiștilor	241
8.3 Diagnosticul pacienților cu fibrilație atrială	242
8.3.1 Evaluările recomandate tuturor pacienților cu fibrilație atrială	242
8.3.2 Investigații suplimentare la pacienții selectați cu fibrilație atrială	242
8.4 Reevaluarea structurată	242
8.5 Definirea obiectivelor în managementul fibrilației atriale	242
9. Tratamentul de prevenție a accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială	243
9.1 Predicția riscului de AVC și de sângerare	244
9.1.1 Scoruri de risc clinice pentru AVC și embolia sistemică	244
9.1.2 Anticoagularea la pacienții cu scor CHA ₂ DS ₂ -VASc de 1 la bărbați și 2 la femei	244
9.1.3 Scoruri clinice de risc pentru sângerare	245
9.2 Prevenția AVC	245
9.2.1 Antagoniștii de vitamina K	245
9.2.2 Anticoagulatele orale non-antagonist de vitamină K	246
9.2.2.1 Apixaban	246
9.2.2.2 Dabigatran	246
9.2.2.3 Edoxaban	248
9.2.2.4 Rivaroxaban	248
9.2.3 Anticoagulate orale non-antagonist de vitamina K sau antagoniști de vitamina K	249
9.2.4 Anticoagularea orală la pacienții cu FA și boală cronică de rinichi	249
9.2.5 Anticoagularea orală la pacienții cu FA dializați	249
9.2.6 Pacienți cu fibrilație atrială necesitând transplant renal	249
9.2.7 Tratamentul antiagregant ca alternativă la ACO	250
9.3 Ocluzia și excluderea apendicelui atrialului stâng (AAS)	250
9.3.2 Ocluzia și excluderea chirurgicală a AAS	251
9.4 Prevenția secundară a AVC	251

9.4.1	Tratamentul AVC ischemic acut.....	251	11.2.1.5	Sotalol.....	269
9.4.2	Inițierea tratamentului anticoagulant după un AIT sau AVC ischemic.....	251	11.2.1.6	Dofetilid.....	269
9.4.3	Inițierea tratamentului anticoagulant după o sângerare intracraniană.....	252	11.2.2	Electrocardiograma în 12 derivații ca instrument pentru identificarea pacienților la risc proaritmice.....	269
9.5	Strategii de minimizare a riscului de sângerare sub tratament anticoagulant.....	253	11.2.3	Medicamentele antiaritmice noi.....	269
9.5.1	Hipertensiunea necontrolată.....	253	11.2.4	Efectele antiaritmice ale medicamentelor non-antiaritmice.....	270
9.5.2	Evenimentele hemoragice în antecedente.....	253	11.3	Ablația de cateter.....	270
9.5.3	Valorile labile ale INR și dozajul corect al ACON.....	253	11.3.1	Indicații.....	270
9.5.4	Abuzul de alcool.....	253	11.3.2	Tehnici și tehnologii.....	271
9.5.5	Căderile accidentale și demența.....	254	11.3.3	Rezultate și complicații.....	271
9.5.6	Testarea genetică.....	254	11.3.3.1	Rezultatele ablației de cateter pentru fibrilația atrială.....	271
9.5.7	Pontajul perioadelor de întrerupere a tratamentului anticoagulant.....	254	11.3.3.2	Complicațiile ablației de cateter pentru fibrilația atrială.....	272
9.6	Managementul evenimentelor hemoragice la pacienții anticoagulați cu FA.....	255	11.3.4	Anticoagularea: înainte, în timpul și după ablație.....	272
9.6.1	Managementul sângerărilor minore, moderate sau severe.....	255	11.3.5	Ablația pentru FA la pacienții cu insuficiență cardiacă.....	273
9.6.2	Anticoagularea orală la pacienții cu FA la risc de sângerare.....	256	11.3.6	Urmărirea pacienților după ablația de cateter.....	274
9.7	Asocierea anticoagulantelor orale cu antiagregantele.....	257	11.4	Chirurgia fibrilației atriale.....	274
9.7.1	Tratamentul antitrombotic după un sindrom coronarian acut și după o intervenție coronariană percutană la pacienții cu FA care necesită anticoagulare orală.....	258	11.4.1	Chirurgia concomitentă a fibrilației atriale.....	274
10	Tratamentul de control al alurii ventriculare în FA.....	259	11.4.2	Chirurgia izolată pentru controlul ritmului.....	275
10.1	Controlul frecvenței cardiace în acut.....	260	11.5	Alegerea strategiei de control al ritmului după eșecul tratamentului.....	275
10.2	Controlul frecvenței cardiace pe termen lung.....	261	11.6	Echipa inimii pentru fibrilația atrială.....	275
10.2.1	Beta-blocantele.....	261	12	Tratamentul hibrid de control al ritmului.....	276
10.2.2	Blocantele de calciu non-dihidropiridinice.....	261	12.1	Combinarea medicamentelor antiaritmice cu ablația de cateter.....	276
10.2.3	Digitala.....	261	12.2	Combinarea medicamentelor antiaritmice cu cardiostimularea.....	277
10.2.4	Amiodarona.....	262	13	Situații specifice.....	277
10.3	Valorile țintă ale frecvenței cardiace în FA.....	262	13.1	Pacienții vârstnici și fragili.....	277
10.4	Ablația de nod atrioventricular și cardiostimularea.....	262	13.2	Cardiomiopatiile genetice, canalopatiile și fasciculele accesorii.....	278
11	Tratamentul de control al ritmului în fibrilația atrială.....	263	13.2.1	Sindromul Wolf-Parkinson-White.....	278
11.1	Restabilirea acută a ritmului sinusal.....	263	13.2.2	Cardiomiopatia hipertrofică.....	278
11.1.1	Medicamentele antiaritmice pentru restabilirea acută a ritmului sinusal („cardioversia farmacologică“).....	263	13.2.3	Canalopatiile și cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept.....	279
11.1.2	Cardioversia efectuată de către pacient prin metoda „pill in the pocket“.....	263	13.3	Sportul și fibrilația atrială.....	279
11.1.3	Cardioversia electrică.....	264	13.4	Sarcina.....	279
11.1.4	Anticoagularea la pacienții supuși cardioversiei.....	264	13.4.1	Controlul frecvenței cardiace.....	280
11.2	Tratamentul antiaritmice pe termen lung.....	265	13.4.2	Controlul ritmului.....	280
11.2.1	Selecția medicației antiaritmice pentru tratamentul pe termen lung: întâi siguranța!.....	266	13.4.3	Tratamentul anticoagulant.....	281
11.2.1.1	Amiodarona.....	266	13.5	Fibrilația atrială postoperatorie.....	281
11.2.1.2	Dronedarona.....	266	13.5.1	Prevenția fibrilației atriale postoperatorii.....	281
11.2.1.3	Flecainida și propafenona.....	266	13.5.2	Tratamentul anticoagulant.....	281
11.2.1.4	Chinidina și disopiramida.....	267	13.5.3	Tratamentul de control al ritmului în fibrilația atrială postoperatorie.....	282
			13.6	Aritmiile atriale la pacienții adulți cu boli cardiace congenitale.....	282
			13.6.1	Managementul general al aritmiilor atriale la pacienții adulți cu boli cardiace congenitale.....	282

13.6.2 Tahiaritmiile atriale și defectele septale atriale	282
13.6.3 Tahiaritmiile atriale după operația Fontan	282
13.6.4 Tahiaritmiile atriale după corecția tetralogiei Fallot.....	283
13.7 Managementul flutterului atrial	283
14. Implicarea pacientului, educarea pacientului și auto-managementul.....	283
14.1 Îngrijirile centrate asupra pacientului.....	283
14.2 Educarea integrată a pacientului.....	284
14.3 Autoîngrijirea și participarea pacientului în procesul decizional.....	284
15. Lacune în dovezi.....	84
15.1 Modificatorii de boală majori care determină fibrilație atrială.....	284
15.2 În ce măsură tratamentul fibrilației atriale este mandator?.....	284
15.3 Episoadele atriale cu frecvență înaltă și necesitatea anticoagularii	284
15.4 Riscul de AVC la populații specifice.....	285
15.5 Anticoagularea la pacienții cu boală cronică de rinichi avansată	285
15.6 Ocluzia apendicelui atrialului stâng pentru prevenția accidentului vascular cerebral.....	285
15.7 Anticoagularea la pacienții cu fibrilație atrială după un eveniment hemoragic sau după un accident vascular cerebral	285
15.8 Anticoagularea și momentul optim pentru cardioversia non-acute	285
15.9 Cauze concurente de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitor la pacienții cu fibrilație atrială.....	285
15.10 Anticoagularea la pacienții cu valve cardiace biologice (inclusiv implantare transcater de valvă aortică) și forma specifice de boală cardiacă valvulară	286
15.11 Anticoagularea după ablația de cateter cu succes	286
15.12 Comparatie între agenții de control al frecvenței	286
15.13 Ablația de cateter în fibrilația atrială persistentă și persistentă de lungă durată	286
15.14 Tehnica optimă pentru repetarea ablației de cateter	286
15.15 Terapia combinată pentru menținerea ritmului cardiac	86
15.16 Poate oferi tratamentul de control al ritmului un beneficiu prognostic la pacienții cu fibrilație atrială	286
15.17 Chirurgia toracoscopică a fibrilației atriale ca tratament per se	286
15.18 Excluderea chirurgicală a apendicelui atrialului stâng.....	287
15.19 Chirurgia concomitentă a fibrilației atriale	287
20. Bibliografie.....	289

ABREVIERI ȘI ACRONIME

AAS	apendicele atrialului stâng
ABC	age, biomarkers, clinical history = vârstă, biomarkeri, istoric clinic
ACON	anticoagulant oral non-antagonist de vitamina K
ACO	anticoagulant oral
AECCT	Asociația Europeană de Chirurgie Toracică
AERC	Asociația Europeană pentru Ritmul Cardiac
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
AFNET	German Competence NETWORK on Atrial Fibrillation = competența germană NETWORK asupra fibrilației atriale
AIT	atac ischemic tranzitor
AngII	angiotensina II
APACHE-AF	Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation associated intraCerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation
ARISTOTLE	Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation
ARM	antagonist de receptori de mineralocorticoizi
ARTESiA	Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolic Events in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation
AS	atriul stâng
ATRIA	AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation
AV	atrioventricular
AVK	antagonist de vitamina K
AXAFA	Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation: Comparison to vitamin K antagonist therapy
BAFTA	Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study
BCI	boală cardiacă ischemică
BCR	boală cronică de rinichi
b.p.m.	bătăi pe minut
BRA	blocant al receptorilor de angiotensină
CABANA	Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial
CCP	concentrat de complex de protrombină
CGP	Comitetul pentru Ghiduri Practice

CHA ₂ DS ₂ -VASc	insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune, vârsta ≥75 ani (dublu), diabet, accident vascular cerebral (dublu), boală vasculară, vârsta 65–74 ani și sexul (feminin)		de căderi, istoric de accident vascular cerebral
CHADS ₂	insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune, vârsta, diabet, accident vascular cerebral (dublu)	HNF	heparină nefracționată
CI	interval de încredere	HR	hazard ratio
CICr	clearance-ul creatininei	HVS	hipertrofie ventriculară stângă
CV	cardiovascular	IC	insuficiență cardiacă
CYP2D6	citochromul P450 2D6	ICFEI	insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție intermediară
CYP3A4	citochromul P450 3A4	ICFEP	insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată
DCI	defibrilator cardiac implantabil	ICFER	insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă
DIG	Digitalis Investigation Group	IL-6	interleukina 6
DS	deviație standard	IMC	index de masă corporală
EAFR	episoade atriale cu frecvență ridicată	INR	international normalized ratio
EAST	Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial	INRA	inhibitor de neprilizină/receptori de angiotensină
ECG	electrocardiogramă	i.v.	intravenos
ENGAGE AF-TIMI 48	Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48	IVP	izolarea venelor pulmonare
EORP	EURObservational Research Programme	LAAOS	Left Atrial Appendage Occlusion Study
IECA	inhibitori ai enzimei de conversie	MANTRA-PAF	Medical ANtiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation
ETE	ecocardiografie transesofagiană	MERLIN	Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndromes
FA	fibrilație atrială	NIHSS	National Institutes of Health stroke severity scale
FAST	Atrial Fibrillation Catheter Ablation vs. Surgical Ablation Treatment	NOAH	Non vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH)
FEVS	fracția de ejecție a ventriculului stâng	NYHA	New York Heart Association
FT	factor tisular	OEAVC	Organizația Europeană pentru Accidentul Vascular Cerebral
FXII	factorul XII	OR	odds ratio
HARMONY	A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedarone When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation	ORBIT	Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation
HAS-BLED	hipertensiune, funcție hepatică/renală anormală (câte 1 punct fiecare), accident vascular cerebral, istoric de sângerare sau predispoziție pentru sângerare, INR labil, vârstnici (>65 ani), consumul de medicamente/alcool (câte 1 punct fiecare)	PAFAC	Prevention of Atrial Fibrillation After Cardioversion trial
HEMORR2HAGES	boală hepatică sau renală, abuz de alcool, istoric neoplazic, vârsta înaintată >75 ani, reducerea numărului/funcției trombocitelor sau medicație antiplachetară, risc de resângerare (scor dublu), hipertensiune (necontrolată), anemie, factori genetici, risc	PAI-I	plasminogen activator inhibitor-I = inhibitorul I al activării plasminogenului
		PICOT	Population, Intervention, Comparison, Outcome, Time
		PREVAIL	Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients with AF Versus Long Term Warfarin Therapy trial
		PROTECT AF	Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With AF trial
		RACE	Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation

RATE-AF	Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation
RE-CIRCUIT	Randomized Evaluation of Dabigatran Etexilate Compared to warfarin in pulmonary Vein Ablation: Assessment of an Uninterrupted periprocedural anticoagulation strategy
RE-LY	Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy
RF	radiofrecvență
RFG	rata de filtrare glomerulară
RM	rezonanță magnetică
ROCKET-AF	Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation
RR	rata riscului
RS	ritm sinusal
rtPA	recombinant tissue plasminogen activator = activatorul tisular al plasminogenului recombinant
SAME-TT2R2	sexul (feminin), vârsta (>60 years), istoricul medical (două din următoarele: hipertensiune, diabet, infarct miocardic, boală arterială periferică, insuficiență cardiacă congestivă, istoric de accident vascular cerebral, boală pulmonară, boală hepatică sau renală), tratament (interacțiuni medicamentoase, de ex. amiodarona), fumatul (în ultimii 2 ani; scor dublu), rasa (non-caucaziană; scor dublu)
SCA	sindrom coronarian acut
SEC	Societatea Europeană de Cardiologie
SPAF	Stroke Prevention in Atrial Fibrillation
SRC	studiu randomizat controlat
TC	tomografie computerizată
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TV	tahicardie ventriculară
VEMS	volum expirator maxim pe secundă
VS	ventriculul stâng
VVI	stimulator cardiac cu stimulare ventriculară, detecție ventriculară, răspuns inhibat
WOEST	What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting
WPW	sindromul Wolff-Parkinson-White

I. PREAMBUL

Ghidurile rezumă și evaluează toate dovezile valabile pe un anumit subiect la momentul procesului de scriere, cu scopul de a asista profesioniștii din domeniul sănătății în selectarea celor mai bune strategii de management pentru un anumit pacient cu o anumită condiție, luându-se în considerare impactul asupra rezultatului, cât și raportul risc/beneficiu al mijloacelor diagnostice și terapeutice. Ghidurile și recomandările ar trebui să ajute profesioniștii să ia decizii în practica de zi cu zi. Oricum, decizia finală cu privire la un pacient individual trebuie făcută de către responsabilii din sănătate în colaborare cu pacientul și îngrijitorul după caz. Un mare număr de ghiduri au fost emise în ultimii ani de către Societatea Română de Cardiologie (SRC) și de către Asociația Europeană de Chirurgie Cardio-Toracică (AECCT), precum și de către alte societăți și organizații. Datorită impactului asupra practicii clinice, au fost stabilite criteriile de calitate pentru dezvoltarea ghidurilor pentru a face toate deciziile transparente utilizatorilor. Recomandările pentru emiterea și formularea Ghidurilor SEC pot fi găsite pe site-ul SEC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Ghidurile reprezintă poziția oficială a SEC pe un anumit subiect și sunt actualizate în mod regulat. Membrii acestui grup de lucru au fost selectați de către SEC și au inclus reprezentanți ai Asociației Europene a Ritmului Cardiac (AERC), ai AECCT, cât și ai Organizației Europene pentru Accidentul Vascular Cerebral (OEAVC), pentru a reprezenta profesioniștii implicați în tratarea pacienților cu aceste patologii. Experții selectați în domeniu au efectuat o analiză cuprinzătoare a dovezilor publicate pentru gestionarea unei situații date (incluzând diagnosticul, tratamentul, prevenția și recuperarea) în conformitate cu Comitetul pentru Ghiduri Practice (CGP) al SEC și aprobată de către AECCT și OEAVC. S-a realizat o evaluare critică a procedurilor de diagnostic și tratament, inclusiv evaluarea raportului risc/beneficiu. Acolo unde au existat date, au fost incluse și estimările rezultatelor așteptate din domeniul sănătății, pentru eșantioane mari de populație. Nivelul de evidență și puterea recomandării anumitor opțiuni de management au fost cântărite și clasificate în funcție de scale predefinite, așa cum se arată în tabelele 1 și 2. Experții în scrierea și revizuirea paragrafelor au furnizat declarații de interes pentru toate relațiile care ar putea fi percepute ca și surse de conflicte de interes reale sau potențiale. Aceste documente au fost compilate într-un singur fișier și pot fi găsite pe site-ul SEC (<http://www.escardio.org/guide>

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 proceduri.	
Clasa IIa	Dovada/opinia este mai degrabă în favoarea utilității/eficienței	Ar trebui luată în considerare.
Clasa IIb	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/eficientă și în anumite cazuri poate fi chiar dăunătoare.	Nu este recomandată.

lines). Orice modificare în declarațiile de interes, care apare în timpul perioadei de redactare, trebuie semnalate SEC și AECCT și actualizate. Grupul operativ a primit întregul sprijin financiar de la SEC și AECCT, fără nici o implicare din industria de asistență medicală.

CGP din cadrul SEC supervizează și coordonează pregătirea noilor ghiduri produse de către Grupurile de Lucru, grupurile de experți sau paneluri consens. Comitetul este de asemenea responsabil pentru procesul de atestare al acestor ghiduri. Ghidurile SEC sunt supuse unor revizuiți extinse de către CGP și experți externi, în acest caz de către AECCT și experți numiți de OEAVC. După revizuirile corespunzătoare ghidurile sunt aprobate de către toți membrii grupurilor de lucru. Documentul final este aprobat de către CGP, AECCT și OEAVC pentru a fi publicat în *European Heart Journal*, *Eurospace* și în *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. Ghidurile sunt elaborate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice, medicale și a informațiilor disponibile la momentul scrierii.

Sarcina de a dezvolta ghidurile SEC și AECCT acoperă nu doar integrarea celor mai recente cercetări, dar, de asemenea, crearea de instrumente educaționale și implementarea de programe pentru recomandări. Pentru implementarea ghidurilor sunt produse: versiuni de buzunar, slide-uri cu rezumate, broșuri cu mesaje esențiale, carduri de sinteză pentru non-specialiști și o versiune electronică pentru aplicații digitale (telefoane inteligente, etc.). Aceste versiuni sunt prescurtate și, prin urmare, dacă este necesar, ar trebui să se apeleze întotdeauna la versiunea integrală, care este disponibilă gratuit pe site-ul SEC. Societățile naționale SEC sunt încurajate să sprijine, să traducă și să pună în aplicare toate ghidurile SEC. Programele de implementare sunt necesare deoarece s-a demonstrat ca aplicarea temei-

nică a recomandărilor clinice poate influența favorabil evoluția bolilor.

Bucla între cercetarea clinică, scrierea ghidurilor și punerea lor în practică poate fi închisă doar dacă studiile 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. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să ia ghidurile SEC și AECCT pe deplin în considerare atunci când își exercită judecata lor clinică, precum și în stabilirea și punerea în aplicare a strategiilor de prevenție, diagnostic și tratament. Cu toate acestea ghidurile nu înlocuiesc responsabilitatea medicilor de a lua cea mai corectă decizie, individualizată stării de sănătate a fiecărui pacient și ținând cont de opțiunile pacientului, respectiv a însoțitorului dacă este cazul. De asemenea, este responsabilitatea medicului să verifice normele și reglementările aplicabile medicamentelor și dispozitivelor la momentul prescripției.

2. INTRODUCERE

În ciuda progreselor făcute în managementul pacienților cu fibrilație atrială (FA), această aritmie rămâne una din cauzele majore de accident vascular cerebral, moarte subită și morbiditate cardiovasculară din lume. De asemenea, se preconizează că numărul pacienților cu fibrilație atrială va crește progresiv în anii următori. Pentru a satisface cererea tot mai mare de recomandări referitoare la îngrijirea eficientă a pacienților cu FA, noi informații sunt generate și publicate în mod continuu, în ultimii ani înregistrându-se progrese substanțiale. Prin urmare, s-a considerat un moment oportun pentru publicarea celei de-a doua ediții a ghidului ESC de FA.

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.

Reflectând contribuția multidisciplinară în gestionarea pacienților cu FA, grupul de lucru include în rândul membrilor săi, cardiologi cu varii subspecialități cum ar fi: chirugi cardiovasculari, neurologi specializați în accidentul vascular cerebral și asistente medicale. Grupurile de lucru au definit 3 întrebări (Populație, Intervenție, Comparație, Rezultat, Timp PICOT) cu privire la subiecte relevante pentru ghiduri. SEC autorizează sistematic recenzii externe pentru a răspunde la aceste întrebări, iar aceste revizuiuri au informat recomandări specifice.

Ca urmare a aderării la standardele de generare a recomandărilor ce sunt comune tuturor ghidurilor SEC (vezi preambulul), acest grup de lucru a discutat fiecare proiect de recomandare în timpul unei conferințe web dedicată unor capitole specifice, urmate de modificări și voturi online pentru fiecare recomandare. Doar recomandările care au fost susținute de cel puțin 75% din membrii grupurilor de lucru au fost incluse în ghiduri.

Sperăm că, pe baza dovezilor de ultimă oră din 2016, aceste ghiduri vor ajuta la oferirea unei bune îngrijiri tuturor pacienților cu FA.

3. EPIDEMIOLOGIA ȘI IMPACTUL ASUPRA PACIENȚILOR

3.1 Incidența și prevalența fibrilației atriale

În 2010 la nivel mondial numărul estimat de bărbați și femei cu fibrilație atrială era de 20,9 milioane, respectiv 12,6 milioane, cu rate de incidență și prevalență mai mari în țările dezvoltate^{1,2}. Unul din patru adulți de vârstă mijlocie din Europa și SUA va dezvolta FA³⁻⁵. Până în 2030, sunt anticipați în Uniunea Europeană 14-17 milioane de pacienți, cu 120 000-215 000 pacienți nou diagnosticați pe an.^{2,6,7} Estimările sugerează o prevalență a FA de aproximativ 3% în rândul adulților de 20 de

ani sau peste,^{8,9} cu o prevalență mai mare la vârstnici și la pacienți cu patologii cum ar fi hipertensiunea, insuficiența cardiacă, boala cardiacă ischemică, valvulopatiile, obezitatea, diabetul zaharat sau boala cronică de rinichi (BCR)^{7,10-15}. Creșterea prevalenței FA poate fi atribuită atât unei mai bune detecții a FA silențioase¹⁶⁻¹⁸, cât și creșterii speranței de viață și a condițiilor predispozante pentru FA¹⁹.

3.2 Morbiditatea, mortalitatea și implicarea sistemului de sănătate la fibrilația atrială

FA este independent asociată cu un risc de două ori mai mare de mortalitate din toate cauzele la femei și o creștere de 1,5 ori la bărbați 20-22 (Tabelul 3). Decesul din cauza accidentului vascular cerebral poate fi în mare măsură diminuat de anticoagulare, în timp ce decesele din alte cauze, de exemplu din cauza insuficienței cardiace sau moarte subită, rămân frecvente chiar și în rândul pacienților cu FA tratați în conformitate cu nivelele de evidență²³. FA este de asemenea asociată cu creșterea morbidității, cum ar fi insuficiența cardiacă și accidentul vascular cerebral^{21,24,25}. Studii contemporane arată că 20-30% din pacienții cu accident vascular cerebral ischemic au fost diagnosticați cu FA în timpul sau după evenimentul inițial^{17,26,27}. Leziunile substanței albe cerebrale, deficitul cognitiv²⁸⁻³⁰, scăderea calității vieții^{31,32} și starea de spirit depresivă sunt frecvente la pacienții cu FA, și în fiecare an sunt spitalizați între 10-40% din pacienții cu FA^{23,34,35}.

Costurile directe ale FA s-au ridicat deja la aproximativ 1% din totalul cheltuielilor sistemului de sănătate din UK, și au reprezentat între 6,0-26,0 miliarde dolari americani în Statele Unite pentru anul 2008^{36,37}, fiind determinate de complicațiile asociate FA (accidentul vascular cerebral) și de costurile legate de tratament (ex spitalizarea). Aceste costuri vor crește dramatic, cu excepția cazului în care FA este prevenită și tratată la timp și în mod eficient.

Eveniment	Asocierea cu FA
Deces	Mortalitate crescută, în special mortalitatea cardiovasculară din cauza morții subite, insuficienței cardiace sau accidentului vascular cerebral.
Accident vascular cerebral	20-30% din toate accidentele vasculare cerebrale sunt datorate FA. Un număr crescut de pacienți cu accident vascular cerebral sunt diagnosticați cu FA paroxistică „silențioasă“.
Spitalizare	10-40% o din pacienții cu FA sunt spitalizați în fiecare an
Calitatea vieții	Calitatea vieții este afectată la pacienții cu FA independent de alte condiții cardiovasculare.
Disfuncția de VS și insuficiența cardiacă	Disfuncția ventriculară stângă se găsește la 20-30% din pacienții FA. FA cauzează sau agravează disfuncția VS la mulți pacienți, în timp ce alții au funcția VS complet conservată în ciuda evoluției de lungă durată a FA.
Deteriorarea cognitivă și demența vasculară	Chiar și pacienții anticoagulați cu FA pot dezvolta declin cognitiv și demență vasculară. Leziuni cerebrale ale materiei albe sunt mai frecvente la pacienții cu FA decât la pacienții fără FA.

FA=fibrilație atrială VS=ventricul stâng

3.3 Impactul managementului bazat pe dovezi la pacienții cu fibrilație atrială

Figura 1 ilustrează etapele importante în gestionarea fibrilației atriale. În ciuda acestor progrese, rămâne o morbiditate substanțială. Anticoagulatele orale (ACO), ca antagoniștii de vitamina K (AVK) sau anticoagulatele non-vitamina K (ACON) reduc semnificativ riscul de accident vascular cerebral și mortalitatea la pacienții cu FA^{38,39}. Alte intervenții cum ar fi controlul ritmului și al frecvenței cardiace îmbunătățesc simptomele legate de FA și pot menține funcția cardiacă, dar nu au demonstrat o scădere a mortalității sau morbidității pe termen lung^{40,41}. În trialuri clinice randomizate recente, bine controlate, la pacienții cu FA anticoagulați, rata medie anuală a accidentului vascular cerebral este de aproximativ 1,5% și rata anuală a deceselor este de aproximativ 3%⁴⁰. În viața reală, mor-

talitatea anuală poate fi diferită (atât mai crescută, cât și mai scăzută)⁴². O mică parte din aceste decese sunt legate de accidentul cerebral, în timp ce moartea subită și decesul datorat insuficienței cardiace sunt mult mai frecvente, subliniind necesitatea unor intervenții dincolo de anticoagulare^{43,44}. Mai mult decât atât, FA este asociată cu un grad ridicat al ratei de spitalizare, în mod obișnuit pentru managementul FA, dar frecvent și pentru fenomene de insuficiența cardiacă, infarct miocardic și complicații asociate tratamentului^{34,45}.

3.4 Sexul

Atât în țările dezvoltate, cât și în țările curs de dezvoltare, incidența ajustată în funcție de vârstă și prevalența FA sunt mai mici la femei, în timp ce riscul de deces la femeile cu FA este similar sau mai mare decât la bărbații cu FA^{1,46,47}. Femeile cu FA care au factori



Figura 1. Cronologia descoperirilor în managementul FA din trialuri de reper, incluzând prevenția și tratarea condițiilor concomitente (în verde), anticoagularea (albastru), medicația pentru controlul de frecvență (portocaliu), medicația pentru control de ritm (vișiniu), chirurgia fibrilației atriale (albastru deschis). IECA=inhibitor de enzimă de conversie al angiotensinei; BRA=blocant al receptorilor de angiotensină; FA=fibrilație atrială; HVS=hipertrofie ventriculară staționară; HTA=hipertensiune arterială; AGPN=acizi grași polinesaturați; ARM=antagoniști de receptori de mineralcorticoizi; ICFER=insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; AVK=antagonist de vitamină K; AVC=accident vascular cerebral; ACON=anticoagulant oral non-antagonist de vitamină K; IVP=izolare de vene pulmonare; RS=ritm sinus; RF=radiofrecvență.

de risc de accident vascular cerebral suplimentare (în particular vârsta înaintată) sunt de asemenea la un risc mai mare de a avea un accident vascular cerebral^{48,49}, chiar și cele anticoagulate cu warfarină⁵⁰ (vezi Capitolul 9 pentru detalii). Femeile diagnosticate cu FA pot fi mai simptomatice decât bărbații și sunt în mod tipic în vârstă și au multe comorbidități^{51,52}. Riscul de sângere sub tratament anticoagulant este similar la ambele sexe^{49,50,53}, dar femeile par să primească mai puțină asistență medicală de specialitate și tratament de control al ritmului⁵⁴, în timp ce rezultatele ablației pe cateter sau ale tratamentul chirurgical pentru FA sunt comparabile cu cele la bărbați^{55,56}. Aceste observații subliniază nevoia de a oferi instrumente de diagnostic și metode de tratament eficiente în mod egal la femei și la bărbați.

4. ASPECTE FIZIOPATOLOGICE ȘI GENETICE CARE GHIDEAZĂ MANAGEMENTUL

4.1 Predispoziția genetică

FA, în special cea cu debut precoce, are o componentă ereditară puternică și independentă de condițiile cardiovasculară concomitente^{58,59}. Câțiva pacienți tineri cu FA suferă de cardiomiopatii sau canalopatii ereditare datorate unor mutații genetice. Aceste boli monogenetice implică de asemenea un risc de moarte subită (vezi Capitolul 6). Până la o treime din pacienții cu FA sunt purtători a unei variante genetice comune care predispune la FA, deși cu un risc adăugat relativ scăzut. Se știe că cel puțin 14 dintre aceste variante comune, de multe ori polimorfisme unice de nucleotide, cresc riscul de FA prevalentă în populație⁶⁰⁻⁶². Cele mai importante variante sunt localizate în apropiere de perechea genei homeodomeniului factorului de transcripție 2 (Pitx2) de pe cromozomul 4q25^{63,64}. Aceste variante genice cresc riscul de FA până la de 7 ori⁶⁴. Mai mulți dintre factorii de risc pentru FA sunt asociați cu accidentul vascular cardioembolic sau ischemic, posibil cauzat de episoadele de FA silențioasă (vezi capitolul 5 și 5.2)^{62,65,66}. Modificări în caracteristicile potențialului

de acțiune atrial⁶⁷⁻⁷⁰, remodelarea atrială și penetranța modificată a unor defecte genetice rare⁶¹ au fost sugerate ca și mecanisme potențiale ale riscului crescut de FA la purtătorii unor defecte genetice comune. Variantele genetice ar putea, în viitor, să devină utile pentru selecția pacienților în vederea controlului ritmului sau a frecvenței cardiace⁷¹⁻⁷⁴. Deși în viitor analiza genomului poate oferi posibilitatea de a îmbunătăți diagnosticul și managementul FA^{75,76}, testele genetice de rutină pentru determinarea variantelor genetice asociate cu FA nu pot fi recomandate în prezent⁷⁷.

4.2 Mecanismele implicate în apariția FA

4.2.1 Remodelarea structurii atriale și a funcției canalelor ionice

Stresorii externi cum ar fi boala cardiacă structurală, hipertensiunea, posibil diabetul, dar și însăși FA induc un proces lent, dar progresiv de remodelare atrială (Figura 2). Activarea fibroblastelor, creșterea depunerii de țesut conjunctiv și fibroza sunt semne distinctive ale acestui proces. Infiltrarea atrială cu țesut adipos, infiltratul inflamator, hipertrofia miocitelor, necroza și amiloidoza sunt găsite la pacienții cu condiții concomitente ce predispun la FA⁸¹⁻⁸⁴. Remodelarea structurală duce la disociația electrică dintre fasciculele musculare și heterogenitatea conducerii locale⁸⁵, favorizând reintrarea și perpetuarea aritmiei⁸⁶. La mulți pacienți, procesul de remodelare structurală are loc înainte de debutul FA⁷⁸. Cum unele modificări structurale pot fi ireversibile, este de dorit inițierea cât mai precoce a tratamentului⁸⁷. Tabelul 4 oferă o imagine de ansamblu a celor mai relevante modificări fiziopatologice asociate cu FA și liste care corespund condițiilor clinice care contribuie la aceste modificări.

Schimbările funcționale și structurale din miocardul atrial și staza sângelui, în special în apendicele atrului stâng (AAS), generează un mediu protrombotic. Mai mult decât atât, chiar și episoade scurte de FA duc la afectarea miocardică atrială și la expresia factorilor protrombotici la suprafața endotelului atrial, care alături de activarea trombocitelor și a celulelor inflamatorii, contribuie la generarea unui status protrombotic^{88,89}. Activarea atrială și sistemică a sistemului de coagulare poate explica parțial de ce episoade scurte de FA duc la un risc de accident vascular cerebral pe termen lung.

4.2.2 Mecanismele electrofiziologice ale fibrilației atriale

FA determină scurtarea perioadei refractare atriale și a lungimii ciclului FA în primele zile ale aritmiei, în

Recomandări legate de sex			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Referințe ^c
Clinicienii trebuie să ofere instrumente de diagnostic și tratament eficiente pentru managementul femeilor și bărbaților în mod egal, pentru a preveni accidentul vascular cerebral și decesul.	I	A	39, 46, 57
Ablația pe cateter sau ablația chirurgicală ar trebui să fie considerate la fel de eficiente la femei și bărbați.	Ila	B	55, 56

FA=fibrilația atrială; ^a Clasa de recomandare; ^b Nivel de evidență; ^c Referințe care sprijină recomandările

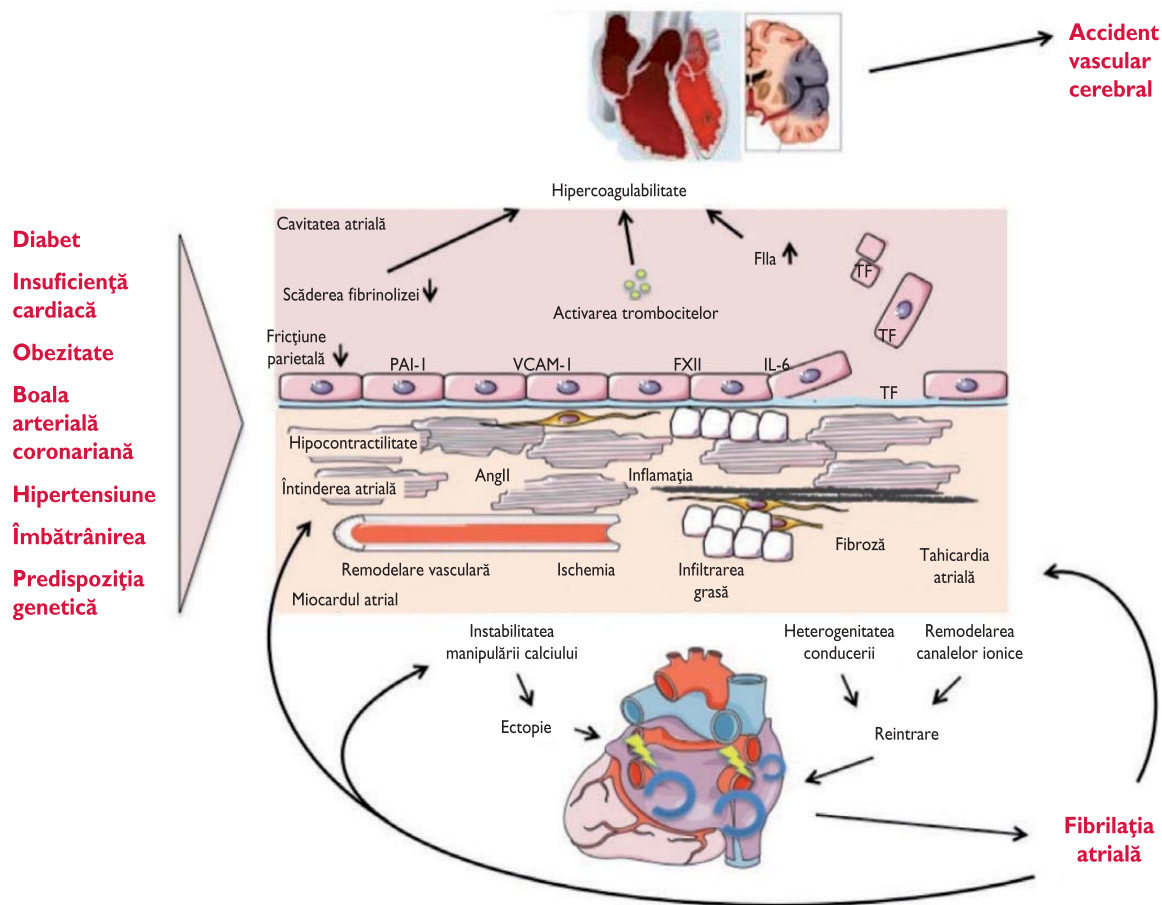


Figura 2. Mecanismele majore care cauzează fibrilația atrială și care pot fi luate în considerare în alegerea terapiei. Diversi factori etiologici (stânga) cauzează o gamă complexă de modificări fiziopatologice în atri, inclusiv fibroza indusă de întinderea atrială, hipocontractilitatea, infiltrarea grasă, inflamația, remodelarea vasculară, ischemia, disfuncția de canal de ioni și instabilitatea Ca^{2+} . Aceste modificări sporesc atât ectopia, cât și tulburările de conducere, stimulând tendința atriilor de a dezvolta sau de a menține FA. În același timp, unele dintre aceste modificări sunt implicate în apariția stării de hipercoagulabilitate asociate cu FA. De exemplu, hipocontractilitatea reduce stresul de fricțiune endotelială parietală, care crește expresia PAI-1 și inflamația indusă de ischemie, stimulează expresia moleculelor de adeziune endotelială sau promovează eliberarea celulelor endoteliale, având ca rezultat expunerea factorului tisular la fluxul sanguin. Aceste modificări contribuie la mediul trombogen din atriile pacienților cu FA. FA însăși poate agrava multe dintre mecanismele prezentate, ceea ce poate explica natura progresivă a aritmiei.

mare parte datorită reglării negative a curentului intracelular de Ca^{2+} și a reglării pozitive a curentului intracelular de $K^{94,95}$. În contrast, bolile cardiace structurale tind să prelungească perioada refractară, ilustrând heterogenitatea mecanismului care cauzează FA la diferiți pacienți⁹⁶. Hiperfosforilarea diverselor proteine Ca^{2+} -dependente pot contribui ca și factor declanșator la favorizarea eliberării spontane de Ca^{2+} ^{97,98}, producând astfel ectopie și declanșând FA. Cu toate că acest concept al instabilității canalelor de Ca^{2+} a fost contestat recent^{106,107}, acesta poate să medieze FA în atriile remodelate structural și explică modul în care tonusul autonom poate genera FA^{80,105}.

4.2.2.1 Inițierea focală și menținerea fibrilației atriale

Obsevația făcută de Haissaguerre et al.¹⁰⁸ a fost că o sursă localizată în venele pulmonare poate declanșa FA, iar ablația acestei surse poate suprima recurența FA. Mecanismul activității focale poate implica atât activitatea declanșată de un stimul, cât și mecanismul prin reintrare^{109,110}. Organizarea ierarhică a FA cu arii de activare rapidă ce declanșează aritmia a fost documentată la pacienții cu FA paroxistică^{111,112}, dar este mai puțin evidentă la pacienții cu FA persistentă¹¹³.

4.2.2.2 Ipoteza fronturilor de undă și a rotorilor ca și sursă a fibrilației atriale

Moe și Abildskov¹¹⁴ au propus că FA poate fi perpetuată de conducerea continuă a mai multor circuite

Tabelul 4. Modificările fiziopatologice în țesutul atrial asociate cu fibrilația atrială și condițiile clinice care ar putea contribui la astfel de modificări			
Modificările fiziopatologice	Condițiile clinice care contribuie la modificări	Mecanismul proaritmie/consecințele funcționale	Referințe
Modificări ale matricei extracelulare, a funcției fibroblaștilor și a celulelor adipoase			
Fibroză interstițială și de înlocuire	FA, hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, boală cardiacă valvulară (prin suprasarcina de presiune și volum).	Disociația electrică, bloc de conducere, complexitate sporită a FA.	78, 79, 90, 91
Infiltrat inflamator		Răspuns profibrotic, complexitate sporită a FA	81
Infiltrarea grasă	Obezitatea	Răspuns profibrotic/proinflamator, bloc de conducere localizat	82, 92
Depunere de amiloid	Îmbătrânirea, insuficiența cardiacă, boala coronariană (prin cicatricea atrială), factori genetici	Tulburări de conducere	83, 93
Alterarea canalelor ionice			
Remodelarea canalelor ionice	FA și predispoziția genetică pentru FA	Scurtarea ciclului FA (datorită tahicardiei atriale), prelungirea lungimii ciclului (din cauza insuficienței cardiace), creșterea heterogenității repolarizării atriale.	94-96
Instabilitatea fluxului de Ca ²⁺	FA, insuficiența cardiacă, HTA (posibil prin activarea simpaticului)	Înclinația spre ectopie	97,98
Redistribuirea gap-joncțiunilor	FA	Tulburări de conducere	99
Alterarea miocitelor			
Apoptoză și necroză	Boala coronariană, insuficiența cardiacă (prin moartea miocitelor și cicatricea atrială)	Poate induce fibroza de înlocuire	100
Hipertrofia miocitelor	Dilatarea atrială, FA	Agravează tulburările de conducere	84,101
Modificări endoteliale și vasculare			
Modificări microvasculare	Ateroscleroza, boala coronariană și arterială periferică, posibil FA	Agravarea ischemiei atriale, heterogenitatea funcției electrice, remodelarea structurală	102
Remodelarea endocardului		Risc crescut de formare a trombului	103,104
Schimbări ale sistemului nervos autonom			
Hiperinervație simpatică	Insuficiența cardiacă, hipertensiune	Înclinația spre ectopie	80,105

independente, care se propagă prin musculatura atrială într-un mod aparent haotic. Atâta timp cât numărul de fronturi de undă nu scade sub un nivel critic, ele vor fi capabile să susțină aritmia. Numeroase observații experimentale și clinice pot fi reconciliate cu ipoteza fronturilor de undă¹¹⁵. Toate sursele localizate de FA (focare ectopice, rotoiri sau alte circuite stabile de reintrare) cauzează îndepărtarea conducerii fibrilației de către sursă și este dificil să se facă distincția dintre propagarea care susține FA prin fronturi de undă și oricare dintre aceste fenomene ce pot genera rotoare preluate intracardiac sau de către suprafața corporală¹¹⁷.

5. DIAGNOSTICUL ȘI DETECTAREA LA TIMP A FIBRILAȚIEI ATRIALE

5.1 Fibrilația atrială silențioasă

Diagnosticul FA necesită documentația ritmului folosind o electrocardiogramă (ECG), care arată modelul tipic de FA: intervale absolut neregulate RR și unde P neperceptibile. FA documentată ECG a fost criteriul de includere în studiile utilizate în aceste ghiduri. Prin convenție acceptată, este diagnostic un episod

de durată cel puțin 30 secunde. Indivizii cu FA pot fi simptomatici sau asimptomatici (FA silențioasă). Mulți pacienți FA au episoade simptomatice și asimptomatice de FA¹¹⁸⁻¹²¹. FA silențioasă nedetectată este comună¹²⁰⁻¹²², cu consecințe grave cum ar fi accidentul vascular cerebral și moartea subită cardiacă¹²³⁻¹²⁵. Înregistrarea unei ECG este un sistem eficient și o metodă cost-eficientă pentru a documenta formele cronice de FA¹²⁶. Tehnologia pentru a detecta FA paroxistică și episoadele autolimitate de FA este într-o evoluție rapidă (a se vedea capitolul 6.1 pentru o definiție a modelelor FA). Există dovezi că monitorizarea ECG prelungită îmbunătățește detectarea FA nediagnosticată, de exemplu monitorizarea timp de 72 ore după un accident vascular cerebral^{127,127}, sau chiar pe perioade mai lungi^{18,128}. Înregistrările zilnice pe termen scurt ale ECG cresc detectarea de FA în rândul populației de peste 75 de ani¹²⁹ (Figura Web 1). Studiile în curs de desfășurare vor determina dacă o astfel de detectare precoce modifică managementul (de exemplu, inițierea de anticoagulant) și îmbunătățește rezultatele.

Odată ce diagnosticul ECG al FA a fost stabilit, în continuare monitorizarea ECG poate da informații ce influențează managementul în contextul: (1) unei

schimbări în simptomatologie sau simptome noi; (2) unei presupuse progresii a FA; (3) monitorizarea efectelor medicației asupra ratei ventriculare; și (4) monitorizarea efectelor medicației antiaritmice sau a ablației de cateter în controlul ritmului.

5.2 Screening-ul pentru fibrilația atrială silențioasă

5.2.1 Screening-ul pentru fibrilația atrială prin electrocardiogramă în comunitate

FA nedagnosticată este frecventă, în special în rândul populației vârstnice și la pacienții cu insuficiență cardiacă¹³⁰. Screeningul pentru FA silențioasă pare rentabil în rândul populației vârstnice (de exemplu peste 65 de ani)¹³¹ și efecte similare au fost raportate folosind ECG-ul cu o singură derivație în cadrul altor populații la risc^{132,133}. Screening-ul populației în vârstă (vârsta medie 64 ani) a condus la o prevalență de 2,3%

pentru formele cronice ale FA la 122571 participanți, utilizând fie monitorizarea ECG pe termen scurt, fie palparea pulsului (urmată de ECG la cei cu un puls neregulat)¹³⁴. FA nou diagnosticată a fost găsită la 1,4% dintre cei cu vârsta peste 65 de ani, ceea ce sugerează un număr necesar pentru depistare de 70. Aceste constatări încurajează evaluările viitoare, în cadrul grupurilor populaționale la risc, prin programe sistematice de screening al FA.

5.2.2 Monitorizarea prelungită pentru fibrilația atrială paroxistică

Diagnosticul de FA paroxistică este adesea ratat¹²⁰. Repetarea zilnică a înregistrărilor ECG a crescut detectarea FA silențioase, paroxistice asimptomatice în rândul unui grup populațional suedez neselectat cu vârsta mai mare de 75 ani^{120,135}. Mai multe aparate operate de pacienți^{136,137} și monitorizarea continuă a ECG-

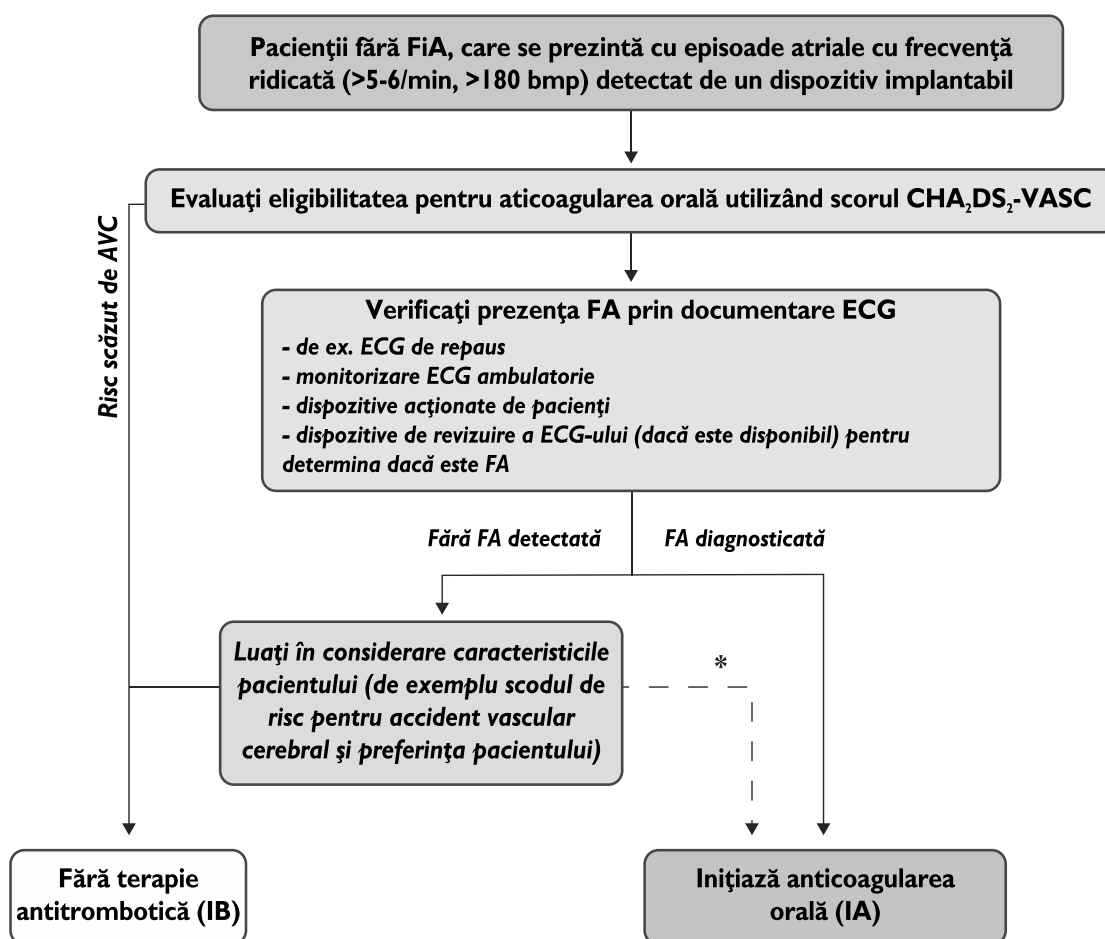


Figura 3. Managementul episoadelor atriale cu frecvență ridicată detectate de un dispozitiv implantabil

FA=fibrilația atrială; EAfR=episoade atriale cu frecvență ridicată

*în circumstanțe rare individualizate, anticoagularea orală poate fi luată în considerare la pacienții cu episoade atriale cu frecvență atrială ridicată, dar fără FA diagnosticată. Aceasta necesită cu siguranță discuții cu pacientul și evaluarea atentă a riscurilor și beneficiilor.

ului extins folosind electrozi atașați pe piele¹³⁸ au fost validate pentru detectarea FA paroxistice (Figura Web I)¹³⁹. Detectarea FA asimptomatice prin tehnologii noi, cum ar fi dispozitive smartphone cu electrozi ECG, ceasuri inteligente și aparate de măsurare a tensiunii arteriale cu algoritmi de detectare FA, nu a fost încă evaluate în mod oficial pentru detectarea unei aritmii stabilite¹⁴⁰.

5.2.3 Pacienții cu stimulatoare cardiace și dispozitive implantabile

Stimulatoarele cardiace sau defibrilatoarele implantabile care au o sondă atrială permit monitorizarea continuă a ritmului atrial. Folosind această tehnologie, pot fi identificați pacienții cu episoade de frecvență atrială crescută. În funcție de profilul de risc al populației studiate, episoadele de frecvență cardiacă crescută au fost detectate la 10-15% din pacienții purtători de stimulator cardiac¹⁴¹. Aceste episoade sunt asociate cu un risc crescut de FA [hazard ratio (HR) 5,56; 95% interval de încredere (CI) 3,78-8,17; P = 0,001] și accident vascular cerebral ischemic sau embolie sistemică (HR 2,49; 95% CI 1,28-4,85; P = 0,007). Riscul de accident vascular cerebral la pacienții cu episoade de frecvență atrială crescută este mai mic decât riscul de accident vascular cerebral la pacienții cu FA diagnosticată și nu toate episoadele de frecvență cardiacă înaltă reprezintă FA¹⁴². Accidentele vasculare cerebrale apar de multe ori fără ca episoadele de frecvență cardiacă înaltă să fie detectate în termen de 30 de zile înainte de eveniment¹⁴³⁻¹⁴⁷. În consecință, nu este clar dacă episoadele de frecvență atrială înaltă implică aceleași cerințe terapeutice ca FA¹⁴⁸, și beneficiul anticoagulantelor orale la pacienții cu episoade de frecvență atrială înaltă este testat în studii clinice în curs de desfășurare [de exemplu Apixaban pentru reducerea tromboembolismului la pacienții cu Dispozitiv de detecție subclinică a fibrilației atriale (ARTESiA) (NCT01938248) și un antagonist al vitaminei K la pacienții cu episoade de frecvență atrială înaltă (NOAH-AFNET 6)(NCT02618577)]. În prezent, stimulatoarele cardiace și dispozitivele implantabile ar trebui să fie interogate în mod regulat pentru detectarea episoadelor atriale cu frecvență rapidă (EAFR) și la acești pacienți ar trebui să se efectueze o evaluare suplimentară a factorilor de risc pentru accident vascular cerebral și pentru FA cu semnificație clinică, incluzând monitorizarea ECG (Figura 3)¹⁴⁹.

5.2.4 Detectarea fibrilației atriale la supraviețuitorii unui accident vascular cerebral

Monitorizarea ECG secvențială a detectat FA la 24% dintre supraviețuitorii accidentului vascular cerebral

într-o meta-analiză (95% CI 17-31)¹⁵¹ și 11,5% (95% CI 8,9% -14,3%) într-o altă meta-analiză¹⁷, cu variații mari în funcție de calendarul, durata și metoda de monitorizare. Detectarea FA nu este rară la pacienții cu accident vascular cerebral neselectați (6,2%, 95% CI 4,4 -8.3)¹²⁸, dar este mai probabilă la pacienții cu accident vascular cerebral criptogenetic la care s-a implantat un dispozitiv de înregistrare a ritmului cardiac sau care au avut monitorizare ECG pentru mai multe săptămâni^{18,128,152}. Accidentul vascular criptogenetic este definit ca un accident vascular cerebral în care cauza nu a putut fi identificată după ample investigații¹⁵³. O definiție mai largă este: un accident embolic cu sursă nedeterminată¹⁵⁴. De asemenea, mai multe studii au constatat FA la pacienții la care o altă cauză posibilă de accident vascular cerebral a fost identificată clinic (de exemplu, hipertensiune sau stenoza de artera carotidă)^{27,127}. Prin urmare, monitorizarea ECG prelungită pare rezonabilă la toți supraviețuitorii unui accident vascular cerebral ischemic, fără un diagnostic de FA stabilit.

Recomandări pentru screeningul fibrilației atriale			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Referințe ^c
Screening-ul pentru FA este recomandat prin palparea pulsului sau monitorizare ECG la pacienții > 65 de ani.	I	B	130, 134, 155
La pacienții cu AIT sau accident vascular cerebral ischemic, screening-ul pentru FA este recomandat prin ECG urmat de înregistrarea ECG continuă timp de cel puțin 72 de ore.	I	B	27, 127
Se recomandă interogarea stimulatoarelor cardiace și a defibrilatoarelor cardiace implantabile (DCI) în mod regulat pentru depistarea episoadelor atriale cu frecvență ridicată (EAFR). Pacienții cu EFAR trebuie monitorizați în continuare pentru documentarea FA înainte de inițierea terapiei.	I	B	141, 156
La pacienții cu accident vascular cerebral, monitorizarea suplimentară ECG neinvazivă pe termen lung sau implantul unor dispozitive de monitorizare a ritmului pentru depistarea FA silențioasă ar trebui luată în considerare.	Ila	B	18, 128
Screeningul ECG sistematic poate fi considerat pentru a detecta FA la pacienții cu vârsta >75 ani, sau la cei cu risc de accident vascular cerebral ridicat.	IIb	B	130, 135, 157

FA fibrilație atrială; EFAR episoade de frecvență atrială ridicată; ECG electrocardiograma; DCI defibrilator cardiac implantabil; AIT accident ischemic tranzitor

^a clasa de recomandare
^b nivel de evidență
^c Referințe care sprijină recomandările

5.3 Diagnosticul ECG al flutterului atrial

Flutterul dependent de istmul atrial drept are un model tipic al ECG și al ratei ventriculare¹⁵⁸. Prevalența flutter-ului atrial este mai mică decât o zecime din prevalența FA¹⁵⁹. Flutterul atrial coexistă sau de multe ori precede FA¹⁶⁰. În flutter-ul tipic, dependent de istmul cavo-tricuspidian, undele P vor arăta de multe ori ca „dinții de fierăstrău”, mai ales în derivațiile inferioare (II, III, aVF). Rata ventriculară poate fi variabilă (raportul obișnuit al transmiterii conducerii atriale la ventriculi este de 4:1 la 2:1, în cazuri rare, 1:1) și tahicardia prin macro-reintrare poate fi ratată în conducerea 2:1. Stimularea vagală sau adenozina administrată intravenos poate, prin urmare, fi de ajutor pentru a scoate la iveală flutterul atrial. Managementul flutter-ului atrial este discutat în capitolul 13.7. Tahicardia atrială stângă sau dreaptă prin macroreintrare se întâlnește în principal la pacienți după ablație pe cateter pentru FA, chirurgia FA, sau după chirurgia pe cord deschis¹⁵⁸.

6. CLASIFICAREA FIBRILAȚIEI ATRIALE

6.1 Tipuri de fibrilație atrială

La mulți pacienți, FA progresează de la episoade scurte, rare, la atacuri mai lungi și mai frecvente. De-a lungul timpului, mulți pacienți vor dezvolta forme susținute de FA. Într-o mică proporție de pacienți, FA va rămâne paroxistică timp de câteva decenii (2-3% dintre pacienți FA)¹⁶¹. Distribuția recidivelor de FA paroxistică nu este întâmplătoare, ci organizată¹⁶². De asemenea, episoadele de FA pot regresa de la paroxistice la FA persistentă. Mai mult, recidive asimptomatice ale FA sunt frecvente la pacienții cu FA simptomatică¹²⁰.

În baza prezentării, a duratei și a încetării spontane a episoadelor de FA, cinci tipuri de FA se disting în mod tradițional: nou diagnosticată, paroxistică, persistentă, FA persistentă de lungă durată și permanentă (Tabelul 5). În cazul în care pacienții suferă de ambele paroxistică și episoade FA persistente, cel mai frecvent tip ar trebui să fie utilizat pentru clasificare. Chiar și mai puține se știe despre răspunsul la tratament la pacienții cu FA persistentă cu durată lungă sau FA paroxistică cu evoluție lungă. În ciuda acestor inexactități, distincția între paroxistică și FA persistentă a fost utilizată în mai multe studii și, prin urmare, formează încă baza unor recomandări.

Există unele dovezi care sugerează că tipul FA poate influența riscul de accident vascular cerebral^{144,124,164} și ar putea modifica răspunsul la tratamentul pentru controlul ritmului cardiac^{76,165}. Dovezile cu privire la acest lucru sunt slabe. Prin urmare, tipul FA nu ar trebui să

fie un factor major în a decide cu privire la utilitatea unui intervenții care se consideră potrivită din alte motive.

6.2 Tipuri de fibrilație atrială care reflectă diferite cauze ale aritmiei

Riscul de a dezvolta FA este crescut într-o varietate de fenomene fiziologice și patologice (Figura 2), iar termenul istoric „FA izolată” este, probabil, înșelător și ar trebui evitat¹⁶⁶. Deși tipul FA poate fi la fel, mecanismele care stau la baza FA variază substanțial de la un pacient la altul¹⁶⁷ (Tabelul 6). Acest lucru sugerează că clasificarea pacienților cu FA pe baza mecanismelor care stau la baza FA poate aduce informații cu privire la management, de exemplu, luând în considerare comorbidațiile cardiace și sistemice (de exemplu, diabetul și obezitatea¹⁶⁸), stilul de viață (de exemplu, nivelul de activitate, fumatul, ingestia de alcool^{169,170}), markerii de remodelare structurală cardiacă (de exemplu, fibroza¹⁷¹⁻¹⁷³ sau parametrii electrocardiografici¹⁷⁴) sau fondul genetic. Tabelul 6 oferă o astfel de taxonomie^{76,120,175}, dar fără prea multe dovezi pentru a sprijini utilizarea clinică¹⁷⁶. Cercetarea sistematică care definește majoritatea cauzelor de FA este în mod clar necesară pentru a defini mai bine diferitele tipuri de FA¹⁷⁶.

6.3 Simptomatologia fibrilației atriale

Pacienții cu FA au o calitate semnificativ mai proastă a vieții față de sănătoși și se confruntă cu o varietate de simptome, inclusiv letargie, palpitații, dispnee, durere

Tabel 5. Tipuri de fibrilație atrială

Tipul de FA	Definiție
FA nou diagnosticată	FA care nu a fost diagnosticată anterior, indiferent de durata aritmiei sau prezența și severitatea simptomelor legate de FA.
FA paroxistică	Auto-limitată, în cele mai multe cazuri, în termen de 48 de ore. Unele episoade de FA paroxistică pot continua până la 7 zile. Episoadele de FA, care sunt convertite în 7 zile ar trebui să fie considerate paroxistice.
FA persistentă	FA care durează mai mult de 7 zile, inclusiv episoade care sunt convertite atât medicamentos cât și electric, după 7 zile sau mai mult.
FA persistentă de lungă durată	FA continuă care durează ≥1 an, la momentul când se decide să se adopte o strategie de control al ritmului.
FA permanentă	FA care este acceptată de către pacient (și medic). Prin urmare, prin definiție, nu se urmăresc intervenții de control al ritmului. Dacă se adoptă o strategie de control al ritmului, aritmia trebuie reclassificată ca fiind FA persistentă de lungă durată.

FA=fibrilație atrială

¹ Diferența dintre FA paroxistică și persistentă este adesea făcută incorect neavând acces la monitorizarea pe termen lung¹⁶³. Cu toate acestea, această clasificare singură este adesea insuficientă pentru selectarea unui tratament specific. Dacă ambele persistentă și paroxistică sunt prezente, tipul predominant trebuie să ghideze clasificarea.

Tipul FA	Prezentarea clinică	Fizipatologie posibilă
FA secundară patologiei cardiace structurale	FA la pacienții cu disfuncție sistolică sau diastolică de VS, hipertensiune cu HVS sau alte boli cardiace structurale. Debutul FA la acești pacienți este o cauză comună de spitalizare și un predictor al rezultatelor slabe.	Creșterea presiunii atriale și remodelarea structurală atrială, împreună cu activarea sistemului nervos simpatic și al sistemului renină-angiotensină.
FA focală	Pacienți cu episoade scurte repetitive și frecvente, de fibrilație atrială paroxistică. De multe ori pacienți tineri extremi de simptomatici, cu unde atriale care se disting (FA grosieră), ectopie atrială și/sau tahicardie atrială care degenerază în FA.	Stimuli localizați, în cele mai multe cazuri provenind din venele pulmonare, inițiază FA. FA din cauza unuia sau câtorva circuite de reintrare este considerată ca făcând parte din acest tip de FA.
FA poligenică	FA la purtătorii de variante de gene comune care au fost asociate cu debutul precoce al FA.	În prezent în studiu. Prezența de variante de gene selectate pot influența rezultatele tratamentului.
FA postoperatorie	FA nou diagnosticată (de obicei auto-limitată), după intervenții chirurgicale majore (de obicei cardiace), la pacienți care au fost în ritm sinusal, înaintea intervenției chirurgicale și nu au avut antecedente de FA.	Factori acuți: tonusul simpatic, modificări electrolitice, și suprasarcina de volum, posibil care interacționează cu un substrat pre-existent.
FA la pacienții cu stenoză mitrală și proteze valvulare cardiace	FA la pacienții cu stenoză mitrală, după o intervenție chirurgicală pentru valva mitrală și, în unele cazuri, alte boli valvulare.	Presiunea atrială stângă (stenoză) și suprasarcina de volum (regurgitare) sunt principalii factori de lărgire atrială și remodelare structurală atrială la acești pacienți.
FA la atleți	De obicei, paroxistică, legată de durata și intensitatea antrenamentului.	Creșterea tonusului vagal și a volumul atrial.
FA monogenică	FA la pacienții cu cardiomiopatii moștenite, inclusiv canalopatii.	Este posibil ca mecanismele aritmogene responsabile pentru moartea subită să contribuie la apariția fibrilației atriale la acești pacienți.

FA=fibrilația atrială; VS ventricul stâng; HVS hipertrofie ventriculară stângă. Este recunoscut faptul că aceste tipuri de FA se vor suprapune în practica clinică, și că impactul lor în management trebuie să fie evaluat sistematic.

toracică, insomnie și stress psiho-social^{32,177-180}. Îmbunătățirea calității vieții a fost obținută atât cu tratament farmacologic, cât și intervențional¹⁸¹⁻¹⁸⁵, dar există date limitate pentru a compara beneficiile celor două tratamente^{32,186}. Evaluarea calității vieții este în continuare constrânsă de o lipsă de validare a unor instrumente specifice¹⁸⁷⁻¹⁹¹. În ceea ce privește evaluarea simptomatologiei, AERC a sugerat scala de simptomatologie AERC (Tabelul 7) pentru a descrie severitatea simptomelor la pacienții cu FA¹⁹². O scală similară (Scala Asociației Canadiene Cardiovasculare de severitate a FA)¹⁹³ este utilizată în Canada. Scala AERC a fost uti-

lizată și validată¹⁹⁴⁻¹⁹⁹. O modificare a fost propusă în 2014, subdivizarea clasei AERC 2 în impact ușor (2a) sau moderat (2b)¹⁹⁹. Cum simptomele din clasa 2b (simptome „problematic”), în acest studiu, identificau pacienții cu un beneficiu al controlului ritmului, această modificare poate deveni un prag în deciziile de tratament, așteptând validarea independentă. În timp ce unii pacienți cu FA nu au deloc sau au simptome minime (25-40%), mulți (15-30%) raportează simptome severe sau invalidante^{194,196}. Scala AERC modificată ar trebui să fie folosită pentru a ghida, pe baza simptomelor, deciziile de tratament și pentru profilul longitudinal al pacientului.

Scorul EHRA modificat	Simptome	Descriere
1	Deloc	FA nu cauzează nici un simptom
2a	Ușoare	Activitatea zilnică de rutină nu e afectată de FA
2b	Moderate	Activitatea zilnică normală nu a fost afectată de simptomele legate de FA, dar pacientul este afectat de simptomatologie
3	Severe	Activitatea zilnică normală afectată de simptome legate de FA
4	Invalidante	Activitatea zilnică normală întreruptă

FA=fibrilație atrială; EHRA Asociația Europeană a Ritmului Cardiac. Clasele EHRA 2a și 2b pot fi diferențiate evaluând dacă pacienții sunt afectați funcțional de către simptomatologie. Simptomele relaționate cu FA sunt cel mai frecvent oboseala/fatigabilitatea și scurtarea respirației la efort, sau mai puțin frecvent palpitații și dureri în piept.^{42,194,200-202}

7. DETECTAREA ȘI GESTIONAREA FACTORILOR DE RISC ȘI A BOLILOR CARDIOVASCULARE ASOCIATE

Multe boli cardiovasculare și condiții concomitente cresc riscul de a dezvolta FA (Tabelul 8), recurența FA și a complicațiilor asociate. Identificarea unor astfel de condiții, prevenirea și tratamentul acestora este o pârghie importantă pentru a preveni FA și complicațiile asociate. Prin urmare, cunoașterea acestor factori și gestionarea lor este importantă pentru gestionarea optimă a pacienților cu FA^{203,204}.

7.1 Insuficiența cardiacă

La mulți pacienți insuficiența cardiacă și FA coincid²¹⁵⁻²¹⁷. Acestea sunt legate de factori de risc similari și

Recomandări privind utilizarea scalei modificate a Asociației Europene a Ritmului Cardiac			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Referințe ^c
În practica clinică și în studii se recomandă utilizarea scalei modificate de simptome EHRA pentru a cuantifica simptomele legate de FA.	I	C	192, 199

FA fibrilația atrială; EHRA Asociația Europeană a Ritmului Cardiac.
^a clasa de recomandare
^b nivel de evidență
^c referințe care sprijină recomandările

împărtășesc o fiziopatologie comună²¹⁸. Insuficiența cardiacă și FA se pot provoca și exacerba reciproc prin intermediul unor mecanisme, cum ar fi remodelarea cardiacă structurală, activarea mecanismelor neuro-hormonale și deficiențe legate de funcția ventriculului stâng (VS). Pacienții cu FA și concomitent insuficiență cardiacă, atât cu fracție de ejeție păstrată [fracție de ejeție (FEVS) $\geq 50\%$] cât și cu fracție de ejeție redusă (FEVS $< 40\%$)^{219,220} suferă de un prognostic mai prost, incluzând creșterea mortalității^{16,221}. Orientările recente SEC privind insuficiența cardiacă²²² au introdus, de asemenea, o nouă categorie de insuficiență cardiacă, cea cu fracție de ejeție intermediară (FEVS 40–49%), cu toate că datele privind FA la pacienții din acest grup sunt limitate. Prevenirea efectelor adverse și menținerea unei bune calități a vieții sunt obiectivele de management la toți pacienții cu FA și insuficiență cardiacă, indiferent de fracția de ejeție a VS²²³. Abordarea generală a managementului FA nu diferă între pacienții cu sau fără insuficiență cardiacă, dar câteva considerații sunt necesare. De notat că singura terapie cu efect dovedit la acești pacienți este anticoagularea și anticoagulantul oral adecvat trebuie prescris la toți pacienții cu risc de accident vascular cerebral (a se vedea Capitolul 9).

7.1.1 Pacienții cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă

Pe lângă anticoagulantul oral (ACO), la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă (ICFER) trebuie utilizat un tratament pentru insuficiența cardiacă, așa cum este detaliat în Ghidul SEC²²². Acesta include inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocante ale receptorilor de angiotensină (BRA), antagoniști de mineralocorticoid, defibrilator, terapie de resincronizare cardiacă²¹⁸ și combinația inhibitor de neprilizină/receptori de angiotensină (INRA) la pacienții capabili de a tolera un IECA sau un BRA²²⁴.

Controlul frecvenței cardiace în FA este discutată în detaliu în capitolul 10. Pe scurt, numai beta-blocante și

Tabelul 8. Condiții cardiovasculare și alte condiții asociate independente cu fibrilația atrială

Caracteristici/comorbidități	Asocierea cu FA
Predispoziția genetică (bazată pe mai multe variante genetice comune asociate cu FA)	Interval de risc cardiac 0,4–3,2
Vârsta înaintată ¹⁹	HR:
50–59 ani	1,00 (referința)
60–69 ani	4,98 (95% CI 3,49–7,10)
70–79 ani	7,35 (95% CI 5,28–10,2)
80–89 ani	9,33 (95% CI 6,68–13,0)
Hipertensiunea (tratată) vs. fără ¹⁹	HR 1,32 (95% CI 1,08–1,60)
Insuficiența cardiacă vs. fără ¹⁹	HR 1,43 (95% CI 0,85–2,40)
Boala cardiacă valvulară vs. fără ²⁰⁵	RR 2,42 (95% CI 1,62–3,60)
Infarct miocardic vs. fără ¹⁹	HR 1,46 (95% CI 1,07–1,98)
Disfuncție tiroidiană ^{206,207}	(referințe: eutiroidie)
Hipotiroidism	HR 1,23 (95% CI 0,77–1,97)
Hipertiroidism subclinic	RR 1,31 (95% CI 1,19–1,44)
Hipertiroidism clinic	RR 1,42 (95% CI 1,22–1,63)
Obezitate ^{19,208}	HR:
normoponderal (IMC < 25 kg/m ²)	1,00 (referința)
suprapondere (IMC 25–30 kg/m ²)	1,13 (95% CI 0,87–1,46)
obez (IMC ≥ 31 kg/m ²)	1,37 (95% CI 1,05–1,78)
Diabet zaharat vs. fără ¹⁹	HR 1,25 (95% CI 0,98–1,60)
Boala obstructivă pulmonară cronică ²⁰⁹	RR:
VEMS $\geq 80\%$	1,00 (referința)
VEMS 60–80%	1,28 (95% CI 0,79–2,06)
VEMS $< 60\%$	2,53 (95% CI 1,45–4,42)
Apnee obstructivă de somn vs. fără ²¹⁰	HR 2,18 (95% CI 1,34–3,54)
Boala cronică de rinichi ²¹¹	OR:
Fără	1,00 (referința)
Stadiul 1 or 2	2,67 (95% CI 2,04–3,48)
Stadiul 3	1,68 (95% CI 1,26–2,24)
Stadiul 4 or 5	3,52 (95% CI 1,73–7,15)
Fumatul ²¹²	HR:
niciodată	1,00 (referința)
fost fumator	1,32 (95% CI 1,10–1,57)
actual	2,05 (95% CI 1,71–2,47)
Consum de alcool ²¹³	RR:
fără	1,00 (referința)
1–6 pahare/săptămână	1,01 (95% CI 0,94–1,09)
7–14 pahare/ săptămână	1,07 (95% CI 0,98–1,17)
15–21 pahare/ săptămână	1,14 (95% CI 1,01–1,28)
> 21 pahare/ săptămână	1,39 (95% CI 1,22–1,58)
Exerciții viguroase obișnuite ²¹⁴	RR:
Fără exerciții	1,00 (referința)
< 1 zi/săptămână	0,90 (95% CI 0,68–1,20)
1–2 zile/săptămână	1,09 (95% CI 0,95–1,26)
3–4 zile/săptămână	1,04 (95% CI 0,91–1,19)
5–7 zile/săptămână	1,20 (95% CI 1,02–1,41)

FA=fibrilația atrială; IMC=index de masa corporală; CI=interval de încredere; VEMS=volumul expirator maxim pe secundă; HR=hazard ratio; RR rata de risc

digoxinul sunt adecvate în ICFER din cauza potențialului inotrop negativ al verapamilului și diltiazemului. Beta-blocantele sunt, de obicei opțiunea de primă linie la pacienții stabili din punct de vedere clinic cu ICFER, cu toate că o meta-analiză folosind pacienți individuali din

studii clinice randomizate controlate (SRC) nu a găsit nici o reducere a mortalității la cei cu beta-blocant față de placebo, pacienți cu FA la momentul inițial (HR 0,97, 95% CI 0,83-1,14)²³. Digoxinul este frecvent prescris în practica clinică, dar nu au fost efectuate studii clinice randomizate cap la cap la pacienții cu FA. Într-o meta-analiză de studii observaționale, digoxinul a avut un efect neutru asupra mortalității la pacienții cu FA și cu insuficiență cardiacă concomitentă (HR 0,90, 95% CI 0,70-1,16; RR 1,08, 95% CI 0,93-1,26)²²⁵. Prin urmare, în FA inițierea și combinarea tratamentului de control al frecvenței cardiace la pacienții cu ICFER ar trebui să ia în considerare caracteristicile individuale ale pacientului și simptomatologia; inițierea de beta-blocant ar trebui să fie amânată la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată și digoxinul se poate acumula și provoca efecte adverse la pacienții cu disfuncție renală (vezi capitolul 10).

Pacienții cu FA și ICFER, care prezintă simptome severe pot necesita terapie de control al ritmului, în plus față de controlul frecvenței cardiace. Pentru pacienții care dezvoltă ICFER ca urmare a unor episoade de FA cu AV rapidă (tahicardiomiopatii), o strategie de control al ritmului este de preferat, pe baza unor studii mici efectuate pe mai multe grupuri de pacienți la care s-a raportat o îmbunătățire a funcției VS după restaurarea ritmului sinusal^{185,226-228}. Diagnosticul de tahicardiomiopatie poate să fie o provocare și uneori necesită restaurarea ritmului sinusal¹²²⁹. Ablația de cateter poate fi o metodă utilă pentru a restabili funcția VS și calitatea vieții la pacienții cu FA și ICFER^{185,226-228}, dar date viitoare sunt necesare. Figura 4 rezumă abordarea la pacienții cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă.

7.1.2 Pacienții cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție conservată

Diagnosticul de insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (ICFEP) la pacienții cu FA este problematică din cauza dificultății în separarea simptomelor care sunt datorate insuficienței cardiace de cele datorate FA. Deși diferențierea diagnosticului poate fi realizată prin cardioversie și reevaluarea clinică ulterioară, o terapie care îmbunătățește prognosticul în ICFEP lipsește în prezent. Ecocardiografia poate sprijini detectarea ICFEP la pacienții cu FA simptomatică prin furnizarea de dovezi ale unei cardiopatii structurale relevante [de exemplu hipertrofia de VS (HVS)] și/sau măsurarea disfuncției diastolice. Reducerea vitezei diastolice miocardice precoce e' prin Doppler tisular reflectă afectarea de relaxare VS, în timp ce raportul

dintre E/e' este corelat cu măsurarea invazivă a presiunilor de umplere a VS²³⁰⁻²³⁴. Peptidele natriuretice fac parte din evaluarea diagnostică a ICFEP²²², cu toate că nivelul de peptid natriuretic este crescut la pacienții cu FA și valoarea cut-off este încă necunoscută²³⁵. Managementul pacienților cu FA și ICFEP concomitentă trebuie să se concentreze pe controlul echilibrului hidric și a condițiilor asociate, cum ar fi hipertensiunea și ischemia miocardică.

7.1.3 Pacienții cu fibrilație atrială cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție intermediară

Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție intermediară (ICFEI) este o entitate recent definită, care descrie pacienții cu simptome și semne de insuficiență cardiacă, FEVS 40-49%, niveluri crescute ale peptidului natriuretic și fie hipertrofie de VS, dilatare de atriu stâng (AS) sau dovezi de disfuncție diastolică²²². Cu toate acestea, diagnosticul este mai dificil la pacienții cu FA, deoarece peptidele natriuretice sunt crescute în FA și dilatarea de AS este comună, indiferent de prezența insuficienței cardiace. FEVS este de asemenea variabilă și dificil de evaluat la pacienții cu FA, din cauza reducerii indusă de FA a funcției sistolice VS și variabilității duratei ciclului cardiac. Este necesar un studiu mai aprofundat al acestui grup înainte de a recomanda anumite strategii de tratament la pacienții cu FA și ICFEI.

7.1.4 Prevenția fibrilației atriale în insuficiența cardiacă

Analizele retrospective din studii randomizate mari au raportat o incidență mai mică a FA nou diagnosticată la pacienții tratați cu IECA/BRA comparativ cu placebo²³⁶⁻²³⁸. Incidența redusă a FA la pacienții tratați cu IECA/BRA este mai puțin evidentă la pacienții cu ICFEP²³⁹ și se pierde la pacienții fără insuficiență cardiacă²⁴⁰⁻²⁴². Inhibitorii neprilizinei nu par să aibă același efect²²⁴. Terapia beta-blocantă a fost asociată cu o reducere de 33%, în cotele ajustate ale incidenței FA la pacienții ICFER tratați anterior cu IECA/BRA, ceea ce consolidează importanța terapiei cu beta-blocante la pacienții ICFER în ritm sinusal²³. Eplerenona, un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi, de asemenea, a redus riscul de apariție a FA la pacienții cu FEVS ≤35%, *New York Heart Association* (NYHA) clasa II, atunci când a fost adăugat la IECA/BRA și beta-blocant²⁴³.

7.2 Hipertensiunea

Hipertensiunea este un factor de risc de accident vascular cerebral în FA; HTA necontrolată sporește ris-

Managementul pacienților care se prezintă în acut cu FA și insuficiență cardiacă

Managementul acut

Managementul cronic

Cardioversie dacă e instabil

Anticoagulare în funcție de riscul de accident vascular cerebral

Normalizeaza bilanțul fluidelor cu diuretice pentru îmbunătățirea simptomelor

Controlul frecvenței cardiace țintă inițial < 110 bpm; mai strict dacă persistă simptomele de FA/IC

Inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron^a

Considerarea precoce a controlului ritmului

Terapii avansate a IC inclusiv dispozitive^a

Tratamentul altor boli cardiovasculare, în special ischemia și hipertensiunea

Figura 4. Managementul inițial al pacienților care se prezintă cu insuficiență cardiacă acută și fibrilație atrială (Adaptat din Kotecha and Piccini¹²⁸).

^a La pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă. De considerat tratamentul combinat INRA la pacienții care tolerează IECA/BRA și simptome necontrolate.

cul de accident vascular cerebral și sângerare și poate duce la recurența FA. Prin urmare, controlul bun al tensiunii arteriale ar trebui să formeze o parte integrantă a managementului FA. Inhibarea²⁴⁷ sistemului renină-angiotensină-aldosteron poate preveni remodelarea structurală și recurență a FA^{236,244}. O analiză recentă a bazei de date de asistență medicală daneză, cu monitorizarea pe termen lung a efectului diferitelor medicamente antihipertensive asupra apariției FA sugerează efectul benefic al IECA sau BRA²⁴⁵. Analize secundare ale IECA sau BRA la pacienții cu insuficiență cardiacă sau HVS au arătat o incidență mai mică a FA nou diagnosticată^{238,246}. La pacienții cu FA diagnosticată, dar fără disfuncție VS sau insuficiență cardiacă, BRA nu împiedică FA recurentă mai bine decât placebo^{240,241}. IECA sau BRA pot reduce recurența FA după cardioversie când sunt administrate concomitent cu terapia antiaritmică, comparativ cu un medicament antiaritmice administrat singur^{248,249}. Meta-analize conduse de aceste studii au sugerat un risc mai mic de recurență a FA^{236-238,250}, dar nici cel puțin un studiu controlat nu a reușit să demonstreze un beneficiu^{240,251}.

7.3 Boala cardiacă valvulară

Boala cardiacă valvulară este asociată în mod independent cu incidența FA²⁵². Aproximativ 30% dintre paci-

enților cu FA au o anumită formă de valvulopatie, adesea detectată doar ecocardiografic^{201,253-255}. FA agravează prognosticul la pacienții cu boli cardiace valvulare severe²⁵⁶, inclusiv la cei cu intervenție chirurgicală sau transcater pentru boală valvulară aortică sau mitrală²⁵⁷⁻²⁶². Bolile cardiace valvulare pot fi asociate cu un nivel crescut al riscului tromboembolic, care, probabil, se adaugă, de asemenea, la riscul de accident vascular cerebral la pacienții în FA²⁶³. Similar cu insuficiența cardiacă, boala valvulară și FA interacționează și se susțin reciproc prin suprasarcină de volum și presiune, tahicardiomiopatie și factori neuromorali²⁶⁴⁻²⁷⁰. Atunci când disfuncția valvulară este severă, FA poate fi privită ca un marker pentru progresia bolii, astfel aducând argumente pentru repararea sau înlocuirea valvei²⁷¹.

În mod tradițional, pacienții cu FA au fost împărțiți în FA «valvulară» și «non-valvulară»²⁷². Deși definiții ușor diferite au fost utilizate, FA valvulară se referă în principal la pacienții cu FA care au boală valvulară reumatică (predominant stenoza mitrală) sau care au valve cardiace mecanice. De fapt, în timp ce FA presupune o creștere a riscului pentru tromboembolie la pacienții cu stenoză de valva mitrală^{263,273,274} nu există dovezi clare că alte boli valvulare, inclusiv insuficiența mitrală sau boala valvulară aortică, trebuie să fie luate

Recomandări pentru pacienții cu boala cardiacă valvulară și fibrilație atrială			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Referințe ^c
În regurgitarea mitrală severă trebuie luată în considerare chirurgia precoce a valvei mitrale, în prezența unei funcții a VS conservate și a FA nou diagnosticate, chiar și în absența simptomelor, în special când repararea valvei este fezabilă.	Ila	C	276
Valvuloplastia mitrală ar trebui să fie luată în considerare pentru pacienții asimptomatici cu stenoza mitrală severă și anatomie valvulară adecvată, care au FA nou diagnosticată.	Ila	C	

FA=fibrilație atrială;VS=ventricul stâng.
^a clasa de recomandare.
^b nivel de evidență.
^c referințe care sprijină recomandările

în considerare atunci când alegem un anticoagulant sau pentru a estima riscul de accident vascular cerebral în FA²⁷⁵. Prin urmare, am decis să înlocuim termenul istoric FA „non-valvulară” cu referirea la specificul condițiilor care stau la baza FA.

7.4 Diabetul zaharat

Diabetul zaharat (DZ) și FA coexistă frecvent, din cauza asocierii cu alți factori de risc²⁷⁷⁻²⁸³. Diabetul zaharat este un factor de risc pentru accident vascular cerebral și alte complicații în FA²⁸⁴. La pacienții cu FA, o durată mai lungă de evoluție a diabetului zaharat pare să confere un risc mai mare de tromboembolism, deși fără un risc mai mare de sângerare legat de ACO²⁸⁵. Din păcate, controlul glicemic intensiv nu afectează rata de apariție a FA²⁸⁴, în timp ce tratamentul cu metformin pare să fie asociat cu un risc scăzut pe termen lung de FA la pacienții diabetici²⁸⁶ și poate fi chiar asociat cu un risc inferior de accident vascular cerebral pe termen lung¹³. Retinopatia diabetică, o măsura de severitate a bolii, nu crește riscul de sângerare oculară la pacienții anticoagulați²⁸⁷.

7.5 Obezitatea și pierderea în greutate

7.5.1 Obezitatea ca factor de risc

Obezitatea crește riscul de FA (Tabelul 8)²⁸⁸⁻²⁹¹ cu o creștere progresivă în funcție de indicele de masă corporală (IMC)^{288,290-292}. Pacienții obezi pot avea disfuncție diastolică de VS mai severă, activitate crescută a sistemului nervos simpatic, inflamație și infiltrare grasă crescută a atriilor²⁹³⁻²⁹⁵. Obezitatea poate fi, de asemenea, un factor de risc pentru accident vascular cerebral ischemic, tromboembolie și moarte la pacienții cu FA²⁹².

Recomandări pentru pacienții obezi cu fibrilație atrială			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Referințe ^c
La pacienții obezi cu FA, pierderea în greutate împreună cu managementul altor factori de risc sunt considerați a reduce simptomatologia FA	Ila	B	204, 288, 296

FA fibrilație atrială;VS=ventricul stâng.
^a clasa de recomandare.
^b nivel de evidență.
^c referințe care susțin recomandările

7.5.2 Reducerea greutății la pacienții obezi cu fibrilație atrială

Reducerea intensivă a greutății, în plus față de managementul altor factori de risc cardiovasculari (pierdere în greutate realizată în intervalul de 10-15 kg), a dus la mai puține recurențe a episoadelor de FA și a simptomatologiei comparativ cu o abordare bazată pe recomandări generale la pacienții obezi cu FA^{203,204,296}. Îmbunătățirea tonusului cardiorespirator poate să scadă și mai mult simptomatologia la pacienții obezi cu FA²⁹⁷. Deși rezultatele din aceste studii trebuie să fie confirmate, ele subliniază efectul pozitiv de reducere a greutății la pacienții obezi cu FA.

7.6 Boala pulmonară cronică obstructivă, apneea de somn și alte boli ale aparatului respirator

FA a fost asociată cu apneea obstructivă în somn^{304,305}. Multiple mecanisme fiziopatologice pot contribui la FA în apneea obstructivă de somn, incluzând disfuncția vegetativă, hipoxia, hipercapnia și inflamația^{96,304-307}. Apneea obstructivă de somn exagerează schimbările de presiune intratoracice, care, în mod direct, cât și prin intermediul activării vagale poate provoca scurtarea potențialului de acțiune atrial și induce FA. Reducerea factorilor de risc și ventilația continuă cu presiune pozitivă a căilor respiratorii pot reduce recurența FA³⁰⁸⁻³¹². Pare rezonabil să se ia în considerare screening-ul apneei obstructive de somn la pacienții cu FA și cu factori de risc. Tratamentul de apnee obstructivă de somn ar trebui să fie optimizat pentru a îmbunătăți rezultatele tratamentului FA la anumiți pacienți. Terapia de suport cu presiune pozitivă controlată nu ar trebui să fie utilizată la pacienții cu ICFER care au apnee de somn predominant centrală (din care 25% au concomitent FA)³¹³.

Pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică suferă adesea de tahicardii atriale, care trebuie să fie diferențiate de FA pe ECG. Agenții utilizați pentru a ameliora bronhospasmul, în special teofilină și agoniști beta-adrenergici, pot precipita FA și fac dificil controlul ratei de răspuns ventricular. Beta-blocantele neselec-

Recomandări pentru pacienții cu fibrilație atrială și patologii respiratorii			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Referințe ^c
Corectarea hipoxemiei și a acidozei trebuie considerate prioritare în managementul pacienților care dezvoltă FA în timpul unei boli pulmonare acute sau a exacerbării unei boli pulmonare cronice.	Ia	C	
Anamneza pentru semnele clinice de apnee obstructivă de somn ar trebui să fie luate în considerare la toți pacienții cu FA.	Ia	B	304, 305, 314, 315
Tratamentul apneei obstructive de somn ar trebui să fie optimizat pentru a reduce FA recurentă și îmbunătățirea rezultatelor tratamentului FA	Ia	B	307–311

FA=fibrilație atrială;VS=ventricul stâng.
^a clasa de recomandare.
^b nivel de evidență.
^c referințe care sprijină recomandările

Recomandări pentru pacienții cu boală renală și fibrilație atrială			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Referințe ^c
Evaluarea funcției renale prin determinarea creatininei serice sau a clearanceului creatininei este recomandată la toți pacienții cu FA pentru a detecta boala de rinichi și pentru dozarea corectă a terapiei în FA.	I	A	316, 318-321
Toți pacienții cu FA sub tratament cu anticoagulant oral necesită cel puțin anual evaluarea funcției renale pentru a detecta boala cronică de rinichi.	Ia	B	

FA=fibrilație atrială;VS=ventricul stâng.
^a clasa de recomandare.
^b nivel de evidență.
^c referințe care sprijină recomandările

tive, sotalolul, propafenona și adenzina trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu bronhospasm semnificativ, în timp ce acestea pot fi utilizate fără riscuri la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică. Beta-1 blocantele selective (de exemplu, bisoprolol, metoprolol, și nebivolol), diltiazem și verapamil sunt adesea tolerate și eficiente (a se vedea Capitolul 10).

7.7 Boala cronică de rinichi

FA este prezentă la 15-20% dintre pacienții cu boală cronică de rinichi (BCR)³¹⁶. Definiția BCR în majoritatea studiilor FA este relativ strictă. Cu toate că

un clearance al creatininei estimat (CICr) de sub 60 ml/min este un indicator al BCR, un număr de studii clinice la pacienții cu FA au folosit CICr <50 ml/min pentru a se adapta doza de ACON, de obicei estimată utilizând formula Cockcroft-Gault. CICr la pacienții cu FA se poate deteriora în timp³¹⁷. Managementul tratamentului cu ACO la pacienții cu BCR este discutat în capitolul 9.2.4.

8. MANAGEMENTUL INTEGRAT AL PACIENȚILOR CU FIBRILAȚIE ATRIALĂ

Majoritatea pacienților au acces inițial la sistemul de asistență medicală prin farmaciști, lucrători medicali din comunitate sau prin medicii din sistemul de ingri-

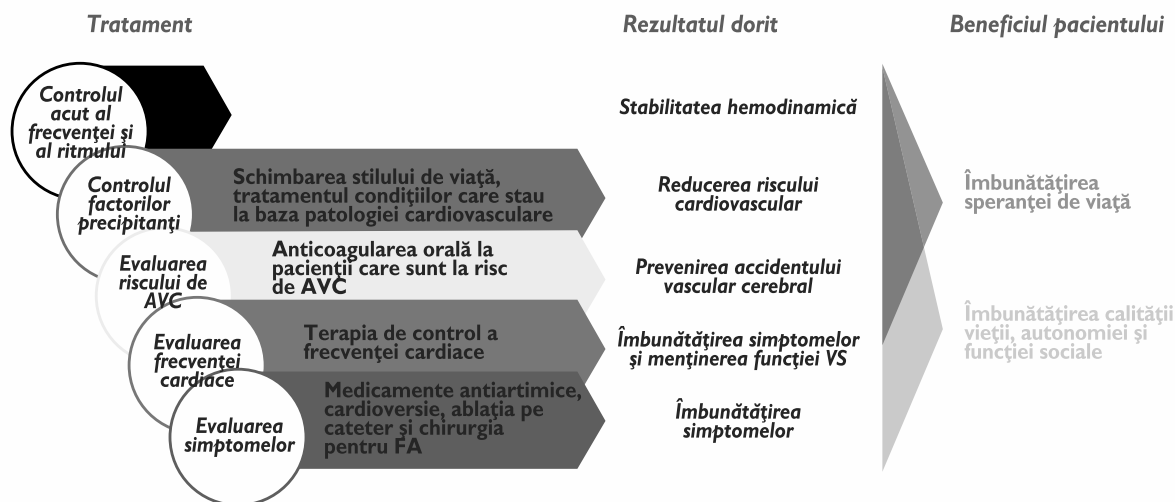


Figura 5. Managementul acut și cronic al pacienților cu FA, rezultatele cardiovasculare dorite și beneficiul pacienților. Adaptat după al 4-lea consens al conferinței AFNET/EHRA¹⁶.

jire medicală primară. Așa cum FA este adesea asimptomatică („FA silențioasă”), acești profesioniști din domeniul sănătății sunt părți importante în detectarea adecvată a FA și în asigurarea unui management coe-

rent. Evaluarea inițială trebuie efectuată de la primul contact cu sistemul de asistență medicală și este fezabil în majoritatea cazurilor (atunci când un ECG este disponibil). Ne propunem să se ia în considerare cinci domenii în evaluarea pacienților cu FA nou diagnosticată (Figura 5). Aceste domenii sunt:

1. Instabilitatea hemodinamică sau simptome severe, care limitează activitatea;
2. Prezența unor factori precipitanți (de exemplu, tireotoxicoză, sepsis, sau FA postoperatorie) și condiții cardiovasculare subiacente;
3. Riscul de accident vascular cerebral și nevoia de anticoagulare;
4. Frecvența cardiacă și nevoia de control al ritmului;
5. Evaluarea simptomelor și decizia de control al ritmului.

O abordare integrată, structurată pentru îngrijirea pacienților cu FA, așa cum este aplicată cu succes în alte domenii ale medicinei³²²⁻³²⁴, va facilita consecvent managementul ghidat al FA pentru toți pacienții³²⁵, cu potențialul de a îmbunătăți rezultatele (Figura 6)^{42,326,327}. Astfel de abordări sunt în concordanță cu propunerea cadru pentru Îngrijirile Inovatoare în Afecțiunile Cronice înaintată de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS)³²⁸. Revizuirea de către un serviciu de FA sau cel puțin de către un cardiolog va fi necesară, de obicei, după evaluarea inițială pentru evaluarea completă a efectului FA asupra sănătății cardiovasculare³²⁹. Pot exista, de asemenea, motive pentru evaluarea în timp scurt sau de urgență (Tabelul 9). Îngrijirea integrată a tuturor pacienților cu FA nou diagnosticată ar trebui să contribuie la depășirea deficiențele actuale

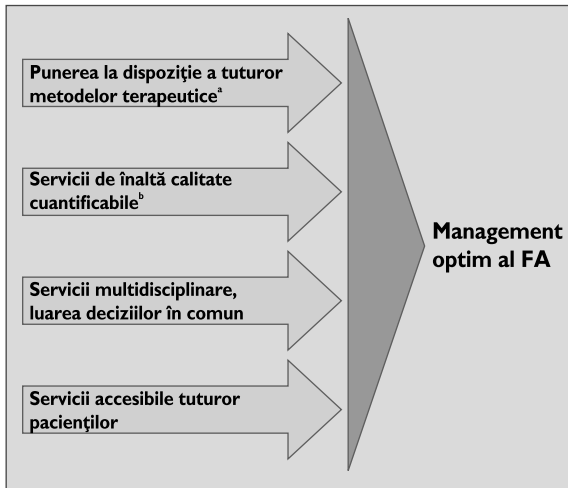


Figura 6. Realizarea unui management optim al pacienților cu fibrilație atrială.

^a La fața locului sau prin cooperare interinstituțională

^b Profilul de siguranță trebuie colectat în baze de date centralizate publicate și monitorizate.

Tabelul 9. Semnele clinice care cer implicarea urgentă a unui serviciu specializat în FA

Condiții clinice:
Instabilitatea hemodinamică
Frecvența necontrolată
Bradycardia simptomatică care nu a cedat la reducerea dozelor agenților de control al frecvenței
Angină severă sau agravarea disfuncției ventriculului stâng
Atac ischemic tranzitoriu sau accident vascular cerebral
<small>^a Anticoagulantul trebuie inițiat precoce la toți pacienții eligibili și nu necesită reevaluarea de rutină a unui specialist</small>

Managementul integrat al FA			
Implicarea pacientului	Echipe multidisciplinare	Instrumente tehnologice	Accesul la toate opțiunile de tratament pentru FA
<ul style="list-style-type: none"> - Rol central în procesul de îngrijire - Educarea pacientului - Încurajarea și împuternicirea pacientului pentru auto-management - Consilierea și educarea asupra stilului de viață și gestionarea factorilor de risc - Luarea deciziilor în comun <p>Pacient informat, implicat, împuternicit</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Medicii (medici de medicină generală, cardiologi, specialiști în accidentul vascular și chirurghi) și profesioniștilor din domeniul sănătății lucrează într-un model de colaborare practică - Un amestec eficient de capacități de comunicare, educație și experiență <p>Munca împreună într-o echipă multidisciplinară de îngrijire a FA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Informații despre FA - Suport de decizie clinică - Lista de verificare și instrumente de comunicare folosite de către profesioniștii din domeniul sănătății și pacienți - Monitorizarea eficacității și aderenței terapiei <p>Sistem de navigație pentru a sprijini luarea deciziilor în echipa de tratament</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sprijin structurat pentru schimbarea stilului de viață - Anticoagularea - Controlul frecvenței - Medicamente antiaritmice - Intervenții chirurgicale și pe cateter (ablație, ocluzia apendicelui AS, chirurgia FA etc.) <p>Decizii complexe de management bazate pe o Echipă a Inimii</p>

Figura 7. Bazele îngrijirii integrate a pacienților cu fibrilație atrială. FA=fibrilația atrială; AAS=apendicele atrului stâng.

ale managementului FA, cum ar fi rata scăzută de folosire a anticoagulantelor, accesul la terapia de control al frecvenței și al ritmului și abordarea inconstantă în reducerea riscului cardiovascular. Abordarea integrată a FA necesită cooperarea medicilor din îngrijirea medicală primară, cardiologi, chirurghi cardiaci specialiști în FA, specialiști în accidentul vascular cerebral, alianțe de sănătate, practicieni și pacienți, care să cuprindă intervenții cu privire la stilului de viață, tratamentul bolilor cardiovasculare subiacente și a patologiilor legate de FA (Figura 7).

8.1 Dovezi de sprijin pentru abordarea integrată a fibrilației atriale

Au fost elaborate mai multe abordări structurate pentru tratamentul FA. Unele dovezi sprijină utilizarea lor, în timp ce mai multă muncă de cercetare este necesară pentru a oferi îngrijire integrată în FA. Managementul integrat al FA într-un studiu randomizat a crescut utilitatea îngrijirilor bazate pe dovezi și a redus cu aproximativ o treime rezultatul compozit de spitalizare și deces cardiovascular, pe parcursul unei urmăriri medii de 22 de luni (14,3% față de 20,8%, HR 0,65; 95% CI 0,45-0,93; P=0,017) comparativ cu îngrijirile medicale obișnuite dintr-un centru medical terțiar mare³³⁰. Managementul integrat al FA a părut cost eficient în acel studiu³³¹. Cu toate acestea, un studiu randomizat australian a arătat doar un efect marginal asupra internărilor neplanificate și deceselor, folosind abordarea integrată a FA, limitată la perioada de îngrijire inițială, eventual, accentuând nevoia de îngrijire integrată susținută a FA³³². Două studii observaționale de îngrijire integrată a FA au găsit mai puține spitalizări^{333,33}, un studiu a arătat mai puține cazuri de accident vascular cerebral³³³, și suplimentar un studiu nonrandomizat a identificat o tendință pentru o rată mai scăzută a compozitului rezultat în deces, spitalizare de cauză cardiovasculară și prezentări la urgență legate de FA³³⁵. Sunt necesare mai multe cercetări, iar abordarea integrată a FA este posibil să solicite diferite modele ale setarilor sistemelor de asistență medicală.

8.2 Componentele sistemului integrat de îngrijire a fibrilației atriale

8.2.1 Implicarea pacientului

Pacienții trebuie să aibă un rol central în procesul de îngrijire. În cadrul tratamentului FA, pacienții necesită schimbarea stilului de viață și aderarea la terapia cronică, uneori fără un beneficiu imediat tangibil și ei trebuind să înțeleagă responsabilitățile lor în procesul de îngrijire. Medicii și cadrele medicale sunt respon-

sabile pentru furnizarea accesului la terapia bazată pe dovezi, dar aderența la tratament este în cele din urmă responsabilitatea pacienților informați și autonomi, cel mai bine fiind descrisă ca și responsabilitate împărțită³³⁶. Prin urmare, informarea și educarea pacienților și, de multe ori ale partenerilor și rudelor acestora, este indispensabilă pentru a încuraja auto-gestionarea și participarea pacienților la luarea de decizii^{326,328} și pentru a sprijini înțelegerea bolii și a tratamentului³³⁷.

8.2.2 Echipele multidisciplinare pentru fibrilația atrială

Delegarea de sarcini de la medicii specialiști la medicii de medicină generală și de la medicii de familie către alți lucrători din domeniul sănătății este un concept fundamental al modelelor integrate de îngrijire. O abordare multidisciplinară a echipei de FA include un mix eficient de abilități interpersonale și de comunicare, educație și expertiză în managementul FA, precum și utilizarea de tehnologie dedicată. Această abordare subliniază importanța modificării practicii de zi cu zi într-un mod care să încurajeze non-specialiștii și profesioniștii asociați din domeniul sănătății să aibă un rol important în educarea pacienților și în coordonarea îngrijirilor, în timp ce specialistul va rămâne responsabilul medical. Diferențele culturale și regionale vor determina componenta echipelor FA.

8.2.3 Rolul non-specialiștilor

Unii non-specialiști din domeniul sănătății, de ex medici din asistența medicală primară au o vastă experiență în prevenirea accidentului vascular cerebral și managementul inițial al pacienților cu FA. Alții pot încerca să dobândească astfel de cunoștințe. Alte componente ale managementului FA (de exemplu, evaluarea condi-

Recomandări pentru o abordare integrată a îngrijirii în FA			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Referințe ^c
O abordare integrată cu o organizare structurată a îngrijirii și a urmării ar trebui să fie luate în considerare la toți pacienții cu FA, cu scopul de a îmbunătăți aderența la ghiduri și pentru a reduce spitalizarea și mortalitatea.	Ila	B	330–332
Plasarea pacienților într-un rol central în procesul de luare a deciziilor ar trebui să fie luat în considerare, cu scopul de a adapta managementul la preferințele pacientului și de a îmbunătăți aderența la terapia pe termen lung.	Ila	C	330, 332, 334

FA=fibrilație atrială;
^a clasa de recomandare.
^b nivel de evidență.
^c referințe care sprijină recomandările

țiilor cardiovasculare concomitente, tratamentul medicamentos antiaritmie sau tratamentul intervențional) de multe ori necesită ajutor de specialitate. Structuri de îngrijire integrate FA ar trebui să sprijine inițierea tratamentului de către nespecialiști, dacă este cazul, și să ofere acces ușor la cunoștințele de specialitate, pentru a optimiza îngrijirea în FA.

8.3 Diagnosticul pacienților cu fibrilație atrială

FA este adesea găsită la pacienți cu alte condiții cardiovasculare, uneori nediatectate. Astfel, toți pacienții cu FA vor beneficia de o evaluare cardiovasculară completă³³⁹.

8.3.1 Evaluările recomandate tuturor pacienților cu fibrilație atrială

Trebuie efectuat un istoric medical complet și toți pacienții trebuie supuși unei evaluări clinice care cuprinde o evaluare aprofundată pentru condiții concomitente, stabilirea tipului de FA, estimarea riscului de accident vascular cerebral, al simptomelor asociate FA și evaluarea complicațiilor legate de aritmie, cum ar fi tromboembolia sau disfuncția de VS. Se recomandă utilizarea unui ECG cu 12 derivații pentru a stabili diagnosticul suspionat de FA, pentru a determina alura ventriculară în FA, pentru screeningul defectelor de conducere, al ischemiei și al semnelor unei cardiopatii structurale. Testele biologice inițiale ar trebui să evalueze tiroida și funcția renală, precum și electroliții serici și hemoleucograma completă. Ecocardiografia transtoracică se recomandă la toți pacienții cu FA pentru a ghida decizia terapeutică. Ecocardiografia transtoracică trebuie utilizată pentru a identifica boala structurală (de exemplu, boala valvulară) și pentru a evalua dimensiunea și a funcția VS (sistolice și diastolică), dimensiunea atrială și funcția cardiacă dreaptă^{339,340}. Cu toate că biomarkerii, cum sunt peptidele natriuretice, sunt crescuți la pacienții cu FA, nu există suficiente date care să sugereze că parametrii biologici sunt markeri independenți pentru FA³⁴¹⁻³⁴³.

8.3.2 Investigații suplimentare la pacienții selectați cu fibrilație atrială

Monitorizarea ECG ambulatorie la pacienții cu FA poate evalua gradul adecvat de control al ratei ventriculare, poate relaționa simptomele cu episoadele de recurență a FA și detectarea crizelor de FA paroxistică. Ecocardiografia transesofagiană (ETE) este utilă pentru evaluarea suplimentară a valvulopatiilor și excluderea trombilor intracardiace, mai ales în AAS, pentru a facilita cardioversia precoce sau ablația pe cateter³⁴⁴. Pacienții cu simptome sau semne de ischemie miocar-

dică ar trebui să efectueze angiografie coronariană sau teste de stres, după caz. La pacienții cu FA și semne de ischemie cerebrală sau accident vascular cerebral, tomografia computerizată (TC) sau imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) cerebrală este recomandată pentru diagnosticul accidentului vascular și pentru sprijinul deciziei de tratament în acut și anticoagularea pe termen lung. Achizițiile întârziate cu gadolinium a AS la RMN³⁴⁵⁻³⁴⁷, cartografierea în TI folosind RM cardiac³⁴⁷ și ecocardiografia intracardiacă pot ajuta la ghidarea deciziilor de tratament în FA, dar necesită validare externă în studii multicentrice.

8.4 Reevaluarea structurată

Cei mai mulți pacienți au nevoie de reevaluare regulată a FA pentru a se asigura în continuare gestionarea optimă. Reevaluarea poate fi realizată în sistemul primar de îngrijire de către asistente medicale special instruite, de către cardiologi, sau de către specialiști în FA^{325,330}. Un specialist ar trebui să coordoneze îngrijirea și evaluarea pacienților. Evaluarea ar trebui să asigure punerea în aplicare a planului de management, implicarea continuă a pacientului, precum și adaptarea terapiei în cazul în care este necesar.

8.5 Definirea obiectivelor în managementul fibrilației atriale

Managementul FA cuprinde terapii cu impact prognostic (anticoagularea și tratamentul afecțiunilor cardiovasculare) și terapii care oferă un beneficiu predominant simptomatic (de control al frecvenței și al ritmului, Tabelul 10). Terapiile cu un beneficiu asupra prognos-

Recomandări pentru diagnosticul și urmărirea pacienților cu fibrilație atrială

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Referințe ^c
Documentarea ECG este necesară pentru a se stabili diagnosticul de FA	I	B	349
O evaluare cardiovasculară completă, inclusiv un istoric exact, o examinare clinică și evaluarea condițiilor concomitente, este recomandat la toți pacienții cu FA.	I	C	
Ecocardiografia transtoracică este recomandată la toți pacienții cu FA pentru ghidarea managementului.	I	C	339
Monitorizarea ECG pe termen lung ar trebui să fie luată în considerare la pacienții selectați pentru evaluarea gradului adecvat de control al frecvenței la pacienții simptomatici și pentru corelarea simptomelor cu episoadele de FA.	Ila	C	

FA = fibrilație atrială;

^a Clasa de recomandare.

^b Nivel de evidență.

^c Referințe care sprijină recomandările

ticului au nevoie de explicații atente date pacienților mai ales atunci când beneficiile lor nu sunt resimțite în mod direct. Terapia de control a ritmului poate fi de succes dacă simptomele sunt controlate, chiar și atunci când FA reapare. Explicarea beneficiilor așteptate de la tratament fiecărui pacient la începutul managementului FA, va preveni așteptările nefondate și are potențialul de a optimiza calitatea vieții.

9. TRATAMENTUL DE PREVENȚIE A ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL LA PACIENȚII CU FIBRILAȚIE ATRIALĂ

Tratamentul anticoagulant oral (ACO) poate preveni majoritatea accidentelor vasculare cerebrale (AVC) la pacienții cu fibrilație atrială și poate prelungi supraviețuirea^{38,39,42,194,201,329,350-352}. Tratamentul ACO este superior atât absenței tratamentului antitrombotic, cât și aspirinei la pacienți cu profiluri de risc diferite^{353,354}. Beneficiul clinic net este aproape universal, cu excepția

pacienților la risc foarte scăzut de AVC, prin urmare tratamentul ACO ar trebui utilizat la majoritatea pacienților cu FA (Figura 8). În ciuda dovezilor, subutilizarea sau discontinuarea prematură a tratamentului ACO este comună. Evenimentele hemoragice, atât cele severe, cât și cele minore, percepute drept risc crescut de sângerare sub tratament ACO, precum și eforturile necesare pentru monitorizarea și ajustarea tratamentului cu antivitamină K (AVK) sunt cele mai frecvente motive pentru reținerea sau întreruperea tratamentului ACO^{352,355-359}. Totuși, riscul considerabil de AVC în absența tratamentului ACO deseori depășește riscul de sângerare sub ACO, chiar și la vârstnici, la pacienții cu tulburări cognitive sau la pacienții cu căderi frecvente sau fragilitate^{360,361}. Riscul de sângerare sub tratament cu aspirină nu diferă de riscul de sângerare sub ACO tip AVK³⁶² sau de generație nouă^{354,363}, în timp ce ACO tip AVK și cele noi previn eficient AVC, spre deosebire de aspirină^{38,354,362,363}.

Tabelul 10. Follow-up bazat pe elemente-țintă

Categorie	Intervenție	Aspecte de follow-up	Indicatori de performanță
Prognostic	Controlul comorbidităților	Obezitate Hipertensiunea arterială Insuficiență cardiacă Boală coronariană Diabet zaharat Vavulopatii	Scădere ponderală Controlul tensiunii arteriale Tratamentul insuficienței cardiace și spitalizare Tratament cu statine/anti-agregante; revascularizare Controlul glicemiei Reparare/inlocuire valvulară
Prognostic	Anticoagulare	Indicație (profil de risc, alegerea momentului, ex. post-cardioversie) Aderență la tratament (NOAC sau AVK) și INR (în caz de AVK) Dozajul ACON (asocieri medicamentoase, vârstă, greutate, funcție renală)	Accident vascular cerebral Sângerare Mortalitate
Îndeosebi simptomatic Parțial prognostic	Controlul frecvenței	Simptome Frecvență cardiacă medie de repaus <110/min.	Scorul EHRA modificat Statusul insuficienței cardiace Funcția VS Toleranța la efort
În prezent simptomatic	Controlul ritmului	Simptome vs. efecte adverse Excluderea statusului proaritmie (PR; QRS; intervalul QTc)	Spitalizări Complicații terapeutice
Relevant pentru implementarea și aderența la terapie	Educarea pacientului și capacitatea de autoîngrijire	Cunoaștere (despre boală, tratament, ținte terapeutice) Abilități (ce să faci în caz că...)	Aderența la tratament Evaluare ținută, de preferat bazată pe liste de bifat (checklist) sistematice
Relevant pentru managementul terapiei cronice	Implicarea unui îngrijitor	Cine? (soț/soție, medic de familie, asistentă medicală la domiciliu, farmacist) Clarificarea explicită a rolurilor fiecăruia Cunoaștere și abilități	Evaluare ținută a performanței (de ex. prin intermediul unui card de pacient) Prescrierea medicației Crearea unui tabel pentru vizitele de follow-up

9.1. Predicția riscului de AVC și de sângerare

9.1.1 Scoruri de risc clinice pentru AVC și embolia sistemică

La finalul anilor 1990 au fost dezvoltate în studii de cohortă mici scheme de stratificare a riscului de AVC simple și aplicabile clinic, care au fost ulterior rafinate și validate pe populații mari³⁶⁴⁻³⁶⁸. Introducerea scorului CHA₂DS₂-VASc (Tabelul 11) a simplificat decizia inițială de anticoagulare orală la pacienții cu FA. De la prima introducere în ghidurile SEC din 2010³⁶⁹, acest scor a fost utilizat pe scară largă³⁷⁰. Recomandăm estimarea riscului de AVC la pacienții cu FA pe baza scorului CHA₂DS₂-VASc³⁶⁸. În general, pacienții fără factori clinici de risc pentru AVC nu necesită tratament anti-trombotic, în timp ce pacienții cu factori de risc pentru

AVC (de ex. scor CHA₂DS₂-VASc de 1 sau mai mult la bărbați și 2 sau mai mult la femei) au probabilitate crescută de a beneficia de tratamentul ACO. Alți factori de risc pentru AVC mai puțin bine stabiliți includ: valori instabile ale INR, timp redus în intervalul terapeutic, sângerări în antecedente, anemia, abuzul de alcool sau alte elemente de complianță redusă la tratament, boala cronică de rinichi, valori crescute ale troponinei înalt sensibile sau ale NTpro-BNP.

9.1.2. Anticoagularea la pacienții cu scor CHA₂DS₂-VASc de 1 la bărbați și 2 la femei

Studiile controlate asupra ACO la pacienții cu FA au fost rezervate pacienților la risc crescut de AVC^{38,39,42,194,201,329,351,352}, în consecință există dovezi solide că pacienții cu scor CHA₂DS₂-VASc de 2 sau mai mult la

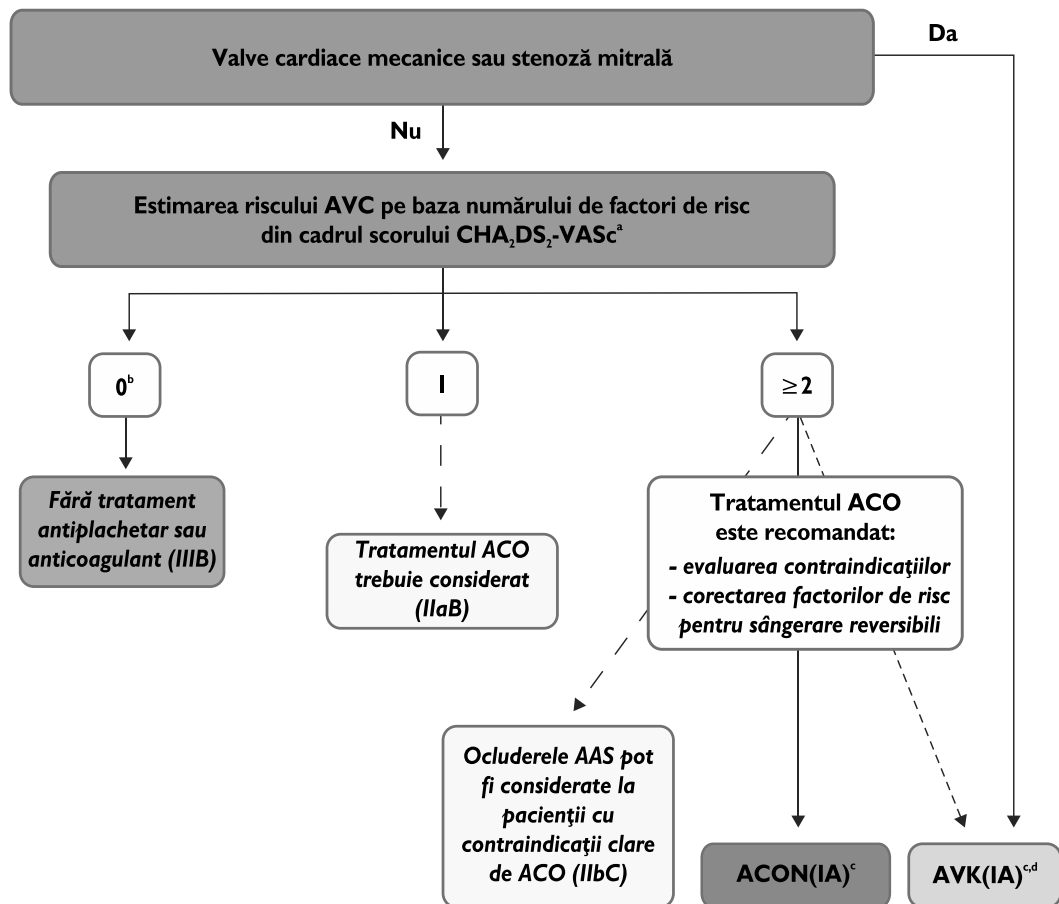


Figura 8. Prevenția AVC în fibrilația atrială.

FA = fibrilație atrială; AAS = apendicele atriului stâng; ACON = anticoagulant oral non-antivitamină K; ACO = anticoagulare orală; AVK = antagonist de vitamina K.

^a insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune, vârsta ≥ 75 ani (2 puncte), diabet, accident vascular cerebral (2 puncte), boală vasculară, vârsta 65–74 ani și sexul (feminin).

^b include femeile fără alți factori de risc pentru AVC.

^c IIaB pentru femeile cu un singur factor de risc pentru AVC adițional.

^d IB pentru pacienții cu valve cardiace mecanice sau stenoză mitrală.

bărbați și 3 sau mai mult la femei beneficiază de tratamentul ACO. Din fericire, există dovezi în creștere privind riscul de AVC la pacienții cu un singur factor de risc (adică scor CHA₂DS₂-VASc de 1 la bărbați și 2 la femei), deși acestea se bazează în mare parte pe rata observată a AVC la pacienții care nu primeau tratament ACO. La majoritatea acestor pacienți anticoagularea pare să ofere un beneficiu clinic³⁷¹⁻³⁷⁵. Ratele AVC și tromboembolismului variază considerabil la pacienții cu scor CHA₂DS₂-VASc 1 sau 2 datorită diferențelor în privința rezultatelor, populațiilor și statusului anticoagulant (tabelul web 1)^{371,376,377,1041}. În consecință am declanșat o analiză a riscului de AVC la bărbații și femeile cu un singur factor de risc adițional pentru redactarea acestui ghid (tabelul web 1, ultimul rând). Tratamentul ACO ar trebui considerat la bărbații cu scor CHA₂DS₂-VASc de 1 și la femeile cu scor de 2, luând în considerare reducerea așteptată a riscului de AVC, riscul de sângerare și preferința pacientului. Important, vârsta (65 de ani sau mai mult) conferă un risc de AVC relativ înalt și continuu care potențează alți factori de risc (precum insuficiența cardiacă și sexul). În consecință, o apreciere individuală a riscului, precum și preferința pacientului ar trebui să influențeze decizia de a anticoagula pacienții cu un singur factor de risc CHA₂DS₂-VASc, afară de sexul feminin. Sexul feminin nu pare să crească riscul de AVC în absența altor factori de risc (Tabelul web 1)^{378,379}.

Măsurarea troponinelor cardiace (troponina T sau I înalt sensibilă) și a NTpro-BNP poate furniza informații prognostice la pacienți selectați cu fibrilație atrială³⁸⁰⁻³⁸². Scorurile de risc bazate pe biomarkeri se vor putea dovedi, pe viitor, utile pentru o mai bună stratificare a pacienților (de ex. cei la risc realmente redus de AVC)^{75,382}.

9.1.3. Scoruri clinice de risc pentru sângerare

Au fost dezvoltate câteva scoruri de risc pentru sângerare, în principal la pacienții anticoagulați cu AVK. Acestea includ scorurile de sângerare HAS-BLED [hipertensiune, funcție renală sau hepatică anormală (câte 1 punct fiecare), AVC, istoric de sângerare sau predispoziție, INR labil, vârstnici (>65 ani), consumul concomitent de medicamente/alcool (1 punct fiecare)], ORBIT (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation*) și, mai recent, ABC (vârstă, biomarkeri, istoric medical), care utilizează și biomarkeri selectați³⁸³⁻³⁸⁵. Factorii de risc pentru AVC și sângerare se suprapun (comparați tabelele 11 și 12). De exemplu, vârsta înaintată este unul dintre cei mai importanți predictorii atât pentru AVC ischemic, cât și pentru

Recomandări pentru predicția riscului de accident vascular cerebral și de sângerare			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Referințe ^c
Scorul CHA ₂ DS ₂ -VASc este recomandat pentru predicția riscului de accident vascular cerebral la pacienții cu FA	I	A	368, 371, 386
Scorurile de risc pentru sângerare trebuie considerate la pacienții cu FA aflați sub tratament anticoagulant oral pentru a identifica factorii de risc modificabili pentru sângerările majore	IIa	B	384, 386, 387, 389-392
Biomarkerii, precum troponina înalt sensibilă și peptidul natriuretic, pot fi considerați pentru rafinarea riscului de accident vascular cerebral și de sângerare la pacienții cu FA.	IIb	B	380-382, 387, 393

FA = fibrilație atrială; CHA₂DS₂-VASc = insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune, vârsta ≥75 (dublu), diabet, accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitor sau embolie sistemică (dublu), boală vasculară, vârsta 65-74 ani și sexul feminin.

^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență
^c Referințe care sprijină recomandările

sângerare la pacienții cu FA^{386,387}. Un scor de risc de sângerare crescut nu trebuie să rezulte în reținerea tratamentului ACO, ci mai degrabă factorii de risc pentru sângerare trebuie identificați, iar factorii tratabili trebuie corecți (vezi capitolul 8.5). Tabelul 12 furnizează detalii despre factorii de risc pentru sângerare modificabili.

9.2 Prevenția AVC

9.2.1 Antagoniștii de vitamina K

Warfarina și alți antagoniști de vitamina K au fost primele anticoagulante utilizate la pacienții cu FA. Tratamentul cu AVK reduce riscul de AVC cu două treimi și riscul de mortalitate cu un sfert comparative cu lotul control (aspirină sau absența tratamentului antitrombotic)³⁸. AVK au fost utilizate la mulți pacienți în întreaga lume cu rezultate bune³⁹⁴⁻³⁹⁶, ceea ce se reflectă în brațele cu warfarină din cadrul studiilor asupra ACO de nouă generație (vezi capitolul 9.2.2.). Utilizarea AVK este limitată de către intervalul terapeutic îngust, necesarul monitorizării frecvente și al ajustării dozelor, dar AVK, atunci când se asigură un timp suficient în intervalul terapeutic, sunt eficiente pentru prevenția AVC la pacienții cu FA. O serie de parametrii clinici pot ajuta la identificarea pacienților care au potențialul de a atinge un timp în intervalul terapeutic rezonabil sub tratament cu AVK³⁹⁷. Acești parametri au fost sumarizați sub forma scorului SAME-TT2R2. Sub tratament cu AVK, pacienții cu un scor SAME-TT2R2 bun au, în medie, un timp în intervalul terapeutic mai mare decât

Tabelul 11. Factorii de risc clinici pentru AVC, AIT și embolie sistemică incluși în scorul CHA₂DS₂-VASc	
CHA₂DS₂-VASc	Puncte
Insuficiență Cardiacă Congestivă Semne/simptome de insuficiență cardiacă sau obiectivarea reducerii fracției de ejeecție a ventriculului stâng	+1
Hipertensiune arterială Valori tensionale de repaus >140/90 mmHg în cel puțin două ocazii diferite sau prezența unui tratament actual antihipertensiv.	+1
Vârsta mai mare sau egală cu 75 de ani	+2
Diabet zaharat Glicemie a jeun >125 mg/dL (7 mmol/L) sau tratament actual cu antidiabetice orale sau insulină	+1
Antecedente de AVC, AIT sau embolie sistemică	+2
Boală Vasculară Antecedente de infarct miocardic, boala arterială periferică, plăci aterosclerotice aortice.	+1
Vârsta 65-74 ani	+1
Sex (feminin)	+1
CHA ₂ DS ₂ -VASc= Insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune, vârstă (dublu), diabet zaharat, accident vascular cerebral (dublu), boală vasculară, vârstă 65-74 ani și sexul (feminin).	

pacienții cu scor nesatisfăcător^{398,399}. AVK reprezintă în prezent singurul tratament cu siguranță bine stabilită la pacienții cu FA și boală mitrală postreumatică și/sau proteză valvulară mecanică⁴⁰⁰.

9.2.2 Anticoagulatele orale non-antagonist de vitamină K

ACO de generație nouă (ACON), incluzând inhibitorul direct al trombinei dabigatran și inhibitorii factorului Xa apixaban, edoxaban și rivaroxaban, sunt alternative viabile la AVK pentru prevenția AVC la pacienții cu FA (tabelul 13). Utilizarea lor în practica clinică este în deplină creștere⁴⁰¹. Toate ACON au un efect predicțibil (debut și sfârșit) fără a fi necesară monitorizarea regulată a intensității efectului anticoagulant. Studiile de fază 3 au fost conduse cu doze de ACON atent selectate, inclusiv reguli clare de reducere a dozei care trebuie aplicate în practica clinică (Tabelul 13).

9.2.2.1 Apixaban

În studiul ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thrombo-embolic Events in Atrial Fibrillation*)³¹⁹, apixaban în doza de 5 mg de două ori pe zi a redus riscul de AVC și embolie sistemică cu 21% comparativ cu warfarina, în combinație cu o reducere cu 31% a sângerărilor majore și cu 11% a mortalității de orice cauză (toate semnificativ statistic). Ratele de AVC hemoragic și sângerare intracraniană, dar nu și de AVC ischemic, au fost mai reduse cu apixaban. Ratele de sângerare gastrointestinală au fost similare între cele 2 brațe de tratament⁴⁰². Apixaban este singurul ACON care a fost comparat cu aspirina la pacienții cu FA; apixaban a redus semnificativ rata de AVC sau embolie

Tabel 12. Factorii modificabili și nemedificabili de risc pentru sângerare la pacienții anticoagulați oral bazați pe scoruri de risc pentru sângerare.	
Factori de risc pentru sângerare modificabili	
Hipertensiunea arterială (mai ales când tensiunea sistolică este mai mare de 160 mmHg) ^{a,b,c}	
INR labil sau anticoagulare eficientă în mai puțin de 60% din timp la pacienții sub tratament cu antivitamină K	
Medicație ce predispozează la sângerare precum terapie antiagregantă și anti-inflamatoare non-steroidiene. ^{a,d}	
Consum excesiv de alcool (≥ 8 băuturi/săptămână) ^{a,b}	
Factori de risc pentru sângerare potențial modificabili	
Anemia ^{b,c,d}	
Disfuncția renală ^{a,b,c,d}	
Disfuncția hepatică ^{a,b}	
Factori de risc pentru sângerare nemedificabili	
Vârsta ^e (>65 ani) ^a (≥75 ani) ^{b,c,d}	
Istoric de sângerare majoră ^{a,b,c,d}	
Antecedente de accident vascular cerebral ^{a,b}	
Boală renală cronică în stadiu de dializă sau transplant renal ^{a,c}	
Ciroză hepatică	
Malignitate ^b	
Factori genetici ^b	
Factori de risc pentru sângerare bazați pe markeri biologici	
Troponină înalt sensibilă ^e	
Factorul de diferențiere a creșterii – 15 ^e	
Creatinina serică/clearance-ul creatininei	
Derivat din scorul HAS-BLED ³⁸⁴	
Derivat din scorul HEMORR2HAGES ³⁸³	
Derivat din scorul ATRIA ³⁸⁵	
Derivat din scorul ORBIT ³⁸⁸	
Derivat din scorul ABC ³⁸⁷	
ABC= age (vârsta), biomarkers (markeri biologici), clinical history (antecedente); ATRIA= Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (anticoagulare și factori de risc în fibrilația atrială); CKD= chronic kidney disease (boală cronică de rinichi); CrCl= creatinine clearance (Clearance-ul creatininei); HAS-BLED= hypertension (hipertensiune), abnormal renal/liver function, 1 point each (anomalie funcțională hepatică sau renală, 1 punct pentru ficare), stroke (accident vascular cerebral), bleeding history or predisposition (istoric de sângerare sau predispoziție), labile INR (INR labil), elderly (>65 years) vârstă >65 ani, drugs/alcohol concomitantly, 1 point each (droguri/alcool concomitent, 1 punct pentru ficare); HEMORR2HAGES= hepatic or renal disease (boală hepatică sau renală), ethanol abuse (consum excesiv de alcool), malignancy (malignitate), older (vârsta mai mare de 75ani), reduced platelet count or function (scăderea numărului de trombocite sau disfuncția lor), rebleeding risk (prior bleed; 2 points) resângerare (2 puncte), hypertension (uncontrolled) (hipertensiune necontrolată), anaemia (anemie), genetic factors (CYP2C9 polymorphisms) factori genetici (polimorfismul CYP2C9), excessive fall risk (including neuropsychiatric disease) risc mare de cădere inclusiv tulburări neuropsihiatrice, and stroke (și AVC); INR= international normalized ratio; ORBIT= Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation; TTR= time in therapeutic range (procentul de timp în intervalul terapeutic); VKA= vitamin K antagonist (AVK= antivitamină K)	

sistemică cu 55% comparativ cu aspirina, fără nici o diferență sau cu o diferență minoră în privința ratelor de sângerare majoră sau intracraniană^{354,403}.

9.2.2.2 Dabigatran

În studiul RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*)^{318,404} dabigatran în doză de 150 mg de două ori pe zi a redus rata de AVC și embolie sistemică cu 35% comparativ cu warfarina fără o diferență semnificativă în privința evenimentelor hemoragice majore. Dabigatran în doza de 110 mg de două ori pe zi a fost non-inferior warfarinei pentru prevenția AVC și emboliei sistemice, cu 20% mai puține evenimente hemoragice majore. Ambele doze de dabigatran au redus semnificativ rata de AVC hemoragic

	Dabigatran (RE-LY)			Rivaroxaban (ROCKET-AF)		Apixaban (ARISTOTLE)		Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48)		
Mecanism	Inhibitor oral direct de trombină			Inhibitor oral direct de factor Xa		Inhibitor oral direct de factor Xa		Inhibitor oral direct de factor Xa		
Biodisponibilitate %	6			66 fără alimentație –80-100 cu alimentație		50		62		
Timp până la atingerea vârfului plasmatic, ore	3			2-4		3		1-2		
Timp de înjumătățire, ore	12-17			5-13		9-14		10-14		
Excreție	80% renal			66% hepatic, 33% renal		27% renal		50% renal		
Doză	150 mgx2/zi sau 110 mgx2/zi			20mg x1/zi		5mg x2/zi		60mg x1/zi sau 30mgx1/zi		
Ajustarea dozei la pacienți selectați				15mg x1/zi la pacienți cu CICr 30-49 mL/min		2,5mg x2/zi în prezența a 2 din criteriile următoare: Vârsta >80ani Greutate <60kg Creatinină serică ≥1,5 mg/dL (133 μmol/L)		60mg/zi se va reduce la 30mg/zi și 30mg/zi se va reduce la 15mg/zi în prezența oricărui criteriu din următoarele: CICr=30-50 ml/min, greutate ≤60kg, administrare concomitentă de verapamil chinidină sau dronedaronă		
Design-ul studiului	Randomizat, open-label			Randomizat, dublu-orb		Randomizat, dublu-orb		Randomizat, dublu-orb		
Număr de pacienți	18113			14264		18201		21105		
Perioadă de follow-up, ani	2			1,9		1,8		2,8		
Grupuri randomizate	Doze ajustate de warfarina vs doze "oarbe" de dabigatran (150mg X 2/zi, 110 mg X 2/zi)			Doze ajustate de warfarina vs. rivaroxaban 20 mg o data/zi		Doze ajustate de warfarina vs apixaban 5 mg X 2/zi		Doze ajustate de warfarina vs edoxaban 60mgx1/zi si 30mgx1/zi		
Vârstă	71.5 ± 8.7 (mean ± SD)			73 (65–78) [median (interquartile range)]		70 (63–76) [median (interquartile range)]		72 (64–78) [median (interquartile range)]		
Sex masculin, %	63,6			60,3		64,5		61,9		
Scor CHADS ₂ (medie)	2,1			3,5		2,1		2,8		
	Warfarină	Dabigatran 150	Dabigatran 110	Warfarină	Rivaroxaban	Warfarină	Apixaban	Warfarină	Edoxaban 60	Edoxaban 30
	n = 6022	n = 6076	n = 6015	n = 7133	n = 7131	n = 9081	n = 9120	n = 7036	n = 7035	n = 7034
	Rată eveniment, %/an	Rată eveniment, %/an (RR vs Warfarina)	Rată eveniment, %/an	Rată eveniment, %/an (HR Vs Warfarină)	Rată eveniment, %/an	Rată eveniment, %/an (HR Vs Warfarină)	Rată eveniment, %/an (HR Vs Warfarină)	Rată eveniment, %/an	Rată eveniment, %/an (HR Vs Warfarină)	Rată eveniment, %/an (HR Vs Warfarină)
AVC/Embolie sistemică	1,72	1,12 (0,65, 0,52–0,81; P pentru non-inferioritate și superioritate <0,001)	1,54 (0,89, 0,73–1,09; P pentru noninferioritate <0,001)	2,4	2,1 (0,88, 0,75–1,03; P pentru non-inferioritate <0,001, P pentru superioritate = 0,12)	1,60	1,27 (0,79, 0,66–0,95; P <0,001 pentru non-inferioritate, P = 0,01 pentru superioritate)	1,80	1,57 (0,87, 0,73–1,04; P <0,001 pentru non-inferioritate, P = 0,08 pentru superioritate)	2,04 (1,13, 0,96–1,34; P = 0,005 pentru noninferioritate, P = 0,10 pentru superioritate)
AVC ischemic	1,22	0,93 (0,76, 0,59–0,97; P = 0,03)	1,34 (1,10, 0,88–1,37; P = 0,42)	1,42	1,34 (0,94, 0,75–1,17; P = 0,581)	1,05	0,97 (0,92, 0,74–1,13; P = 0,42)	1,25	1,25 (1,00, 0,83–1,19; P = 0,97)	1,77 (1,41, 1,19–1,67; P <0,001)
AVC 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)	0,47	0,26 (0,54, 0,38–0,77; P <0,001)	0,16 (0,33, 0,22–0,50; P <0,001)
Sângerare majoră	3,61	3,40 (0,94, 0,82–1,08; P = 0,41)	2,92 (0,80, 0,70–0,93; P = 0,003)	3,45	3,60 (1,04, 0,90–2,30; P = 0,58)	3,09	2,13 (0,69, 0,60–0,80; P <0,001)	3,43	2,75 (0,80, 0,71–0,91; P <0,001)	1,61 (0,47, 0,41–0,55; P <0,001)
Hemoragie intracraniană	0,77	0,32 (0,42, 0,29–0,61; P <0,001)	0,23 (0,29, 0,19–0,45; P <0,001)	0,74	0,49 (0,67, 0,47–0,93; P = 0,02)	0,80	0,33 (0,42, 0,30–0,58; P <0,001)	0,85	0,39 (0,47, 0,34–0,63; P <0,001)	0,26 (0,30, 0,21–0,43; P <0,001)

Tabelul 13. Comparație ale caracteristicilor ACON aprobate - continuare

	Warfarină	Dabigatran 150	Dabigatran 110	Warfarină	Rivaroxaban	Warfarină	Apixaban	Warfarină	Edoxaban 60	Edoxaban 30
	n = 6022	n = 6076	n = 6015	n = 7133	n = 7131	n = 9081	n = 9120	n = 7036	n = 7035	n = 7034
	Rată eveniment, %/an	Rată eveniment, %/an (RR vs Warfarina)	Rată eveniment, %/an	Rată eveniment, %/an (HR Vs Warfarină)	Rată eveniment, %/an	Rată eveniment, %/an (HR Vs Warfarină)	Rată eveniment, %/an (HR Vs Warfarină)	Rată eveniment, %/an	Rată eveniment, %/an (HR Vs Warfarină)	Rată eveniment, %/an (HR Vs Warfarină)
Hemoragie gastro-intestinală majoră	1,09	1,60 (1,48, 1,19–1,86; P<0,001)	1,13 (1,04, 0,82–1,33; P = 0,74)	1,24	2,00 (1,61; 1,30–1,99; P < 0,001)	0,86	0,76 (0,89, 0,70–1,15; P = 0,37)	1,23	1,51 (1,23, 1,02–1,50; P = 0,03)	0,82 (0,67, 0,53–0,83; P < 0,001)
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)	1,12	0,91 (0,81; 0,63–1,06; P = 0,12)	0,61	0,53 (0,88, 0,66–1,17; P = 0,37)	0,75	0,70 (0,94, 0,74–1,19; P = 0,60)	0,89 (1,19, 0,95–1,49; P = 0,13)
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)	2,21	1,87 (0,85; 0,70–1,02; P = 0,07)	3,94	3,52 (0,89, 0,80–0,99; P = 0,047)	4,35	3,99 (0,92, 0,83–1,01; P = 0,08)	3,80 (0,87, 0,79–0,96; P = 0,006)

și sângerare intracraniană. Dabigatran în doza de 150 mg de două ori pe zi a redus semnificativ rata de AVC ischemic cu 24% și rata de mortalitate vasculară cu 12%, în timp ce rata de sângerare gastro-intestinală a crescut semnificativ cu 50%. S-a înregistrat o creștere numerică ne semnificativă a ratei de infarct miocardic cu ambele doze de dabigatran^{318,404}, dar acest rezultat nu a fost reprodus în analizele mari post-autorizare³⁹⁶. Aceste date observaționale au reprodus, de asemenea, beneficiul dabigatranului față de AVK regăsit în studiul RE-LY la pacienții care au fost tratați în principal cu doza mai mare de dabigatran (150 mg de două ori pe zi)³⁹⁶.

9.2.2.3 Edoxaban

În studiul ENGAGE AF-TIMI 48 (*Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48*)³²¹ edoxaban în doză de 60 mg o dată pe zi și edoxaban 30 mg o dată pe zi (cu reducerea dozei la anumite categorii de pacienți, tabelul 13) a fost comparat cu warfarina în doză ajustată⁴⁰⁵. Edoxaban în doză de 60 mg o dată pe zi a fost non-inferior warfarinei (Tabelul 13). Într-o analiză sub tratament, edoxaban 60 mg o dată pe zi a redus semnificativ rata de AVC sau embolie sistemică cu 21% și a redus semnificativ rata de evenimente hemoragice majore cu 20% comparativ cu warfarina, în timp ce edoxaban 30 mg o dată pe zi a fost non-inferior warfarinei pentru prevenția AVC și emboliei sistemice, dar a redus semnificativ rata de evenimente hemoragice majore cu 53%. Rata de deces de cauză cardiovasculară a fost redusă la pacienții randomizați pentru tratament cu edoxaban 60 mg o dată pe zi sau edoxaban 30 mg o dată pe zi comparativ cu warfarina. Numai doza mai mare a fost aprobată pentru prevenția AVC în FA.

9.2.2.4 Rivaroxaban

În studiul ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*)³²⁰ pacienții au fost randomizați pentru tratament cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi sau AVK, cu ajustarea dozei la 15 mg pe zi la pacienții cu Clcr estimat de 30-49 ml/min prin formula Cockcroft-Gault (tabelul 13). Rivaroxaban a fost non-inferior warfarinei pentru prevenția AVC și a emboliei sistemice în analiza intenției de a trata, în timp ce în analiza efectuată sub tratament per protocol a atins superioritate statistică prin reducerea cu 21% a ratei de AVC sau embolie sistemică prin comparație cu warfarina. Rivaroxaban nu a redus ratele de mortalitate, AVC ischemic sau de evenimente hemoragice majore prin comparație cu AVK. S-a înregistrat o creștere a evenimentelor hemoragice gastro-intestinale, dar cu o reducere semnificativă a ratei de AVC hemoragic și de sângerare intracraniană cu rivaroxaban comparativ cu warfarina. Rate similare au fost raportate în analizele postautorizare, care fac parte din procesul de management al riscului de după aprobare^{406,407}.

9.2.3 Anticoagulante orale non-antagonist de vitamina K sau antagoniști de vitamina K

Atât AVK, cât și ACON sunt eficiente pentru prevenția AVC în FA. O metaanaliză³⁹ bazată pe grupurile de tratament cu doză mare ale studiilor pivotale cu warfarină versus ACON a inclus 42 411 pacienți care primeau un ACON și 29 272 pacienți care primeau warfarină. ACON în aceste doze au redus semnificativ rata de AVC sau embolie sistemică cu 19% comparativ cu warfarina (RR 0,81; 95% CI 0,73-0,91; P < 0,0001), în principal prin reducerea ratei AVC hemoragic (RR

Tabelul 14. Ajustarea dozelor pentru ACON așa cum a fost evaluată în trialuri de faza III (adaptat din Hart et al.³¹⁶)

	Dabigatran (RE-LY) ^{318,425}	Rivaroxaban (ROCKET-AF) ^{320,426}	Apixaban (ARISTOTLE) ^{319,427}	EDOXABAN (ENGAGE AF-TIMI 48) ³²¹
Boală renală	80%	35%	25%	50%
Număr de pacienți	18 113	14 264	18 201	21 105
Doză	150mg sau 110mg de 2x/zi.	20mg o dată pe zi	5mg de 2x/zi	60 mg (sau 30mg) o dată pe zi
Criteriile de excludere pentru BCR	CICr <30mL/min	CICr <30 mL/min	Creatinina serică >2,5 mg/dL sau CICr <25 mL/min	CICr <30 mL/min
Ajustarea dozei în BCR	Fară	15mg o dată pe zi la CICr = 30-49 mL/min	2,5 mg de 2x/zi dacă creatinina serică ≥1,5 mg/dL plus vârsta ≥80 ani sau greutate ≤60 kg	30 mg (sau 15mg) o dată pe zi la CICr <50 mL/min
Procentajul pacienților cu BCR	20% cu CICr între 30-49 mL/min	21% cu CICr între 30-49 mL/min	15% cu CICr între 30-50 mL/min	19% cu CICr <50 mL/min
Scăderea AVC-ului și a emboliilor sistemice	Fară interacțiune cu statusul de BRC	Fară interacțiune cu statusul de BRC	Fară interacțiune cu statusul de BRC	Fară date
Scăderea sângerărilor majore în comparație cu warfarină	Scăderea sângerărilor majore a fost superioară față de warfarina la pacienții cu RFGE >80 mL/min indiferent de doză	Rată similară de sângerari majore	Reducerea sângerărilor majore cu apixaban	Fară date

BCR=Boală cronică de rinichi, CICr=clearance-ul creatininei, AVC=accident vascular cerebral, RFGE=rata filtrării glomerulare estimate. ACON=anticoagulante orale non-antagonist de vitamina K.

0,49; 95% CI 0,38-0,64; P <0,0001). Rata mortalității a fost cu 10% mai mică la pacienții randomizați pentru tratament cu ACON (RR 0,90; 95% CI 0,85-0,95; P = 0,0003), iar rata sângerărilor intracraniene a fost înjumătățită (RR 0,48; 95% CI 0,39-0,59; P <0,0001), în timp ce rata de evenimente hemoragice gastrointestinale a fost mai mare (RR 1,25; 95% CI 1,01-1,55; P = 0,04)³⁹. Reducerea ratei AVC cu ACON a fost consistentă în toate subgrupele evaluate, în timp ce s-a sugerat o reducere relativă mai mare a sângerărilor sub ACON în centrele cu control suboptimal al INR (interaction P=0,022). Notabil, reducerea substanțială a sângerărilor intracraniene sub ACON comparativ cu warfarina pare a nu fi legată de calitatea controlului INR^{408,409}.

9.2.4 Anticoagularea orală la pacienții cu FA și boală cronică de rinichi

Boala cronică de rinichi se asociază cu AVC și hemoragii în baze de date largi^{410,411}. Anticoagularea poate fi utilizată în condiții de siguranță la pacienții cu FA și boală cronică de rinichi (BCR) moderată sau moderat-severă [rată de filtrare glomerulară (RFG) ≥15 ml/min]: studiul SPAF III (*Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*) a randomizat 805/1936 participanți cu BCR stadiul 3 (RFG estimată <59 ml/min/1,73 m.p.) și a raportat rezultate bune sub tratament cu warfarină (INR = 2-3)⁴¹². Acest lucru este susținut de o bază de date suedeză mare în care riscul de AVC a fost mai mic la pacienții cu BCR și FA tratați cu warfarină (HR ajustat 0,76; 95% CI 0,72-0,8)⁴¹³, în timp ce rata sângerărilor a fost ușor crescută, în special la inițierea tratamentu-

lui⁴¹⁴. Într-o metaanaliză a studiilor majore cu ACON pacienții cu BCR ușoară sau moderată au avut mai puține AVC, embolii sistemice sau evenimente hemoragice majore sub ACON comparativ cu warfarina⁴¹⁵. Funcția rinichilor trebuie monitorizată regulat la pacienții cu FA tratați cu ACO pentru a permite ajustarea dozei la cei sub ACON (Tabelul 14) și pentru rafinarea estimării riscului⁴¹⁶.

9.2.5 Anticoagularea orală la pacienții cu FA dializați

Aproximativ unul din 8 pacienți dializați suferă de fibrilație atrială, cu o incidență de 2,7/100 pacienți-ani⁴¹⁷. FA se asociază cu mortalitate crescută la pacienții dializați⁴¹⁷. Nu există studii randomizate care să evalueze ACO la pacienții hemodializați⁴¹⁸ și nu există studii controlate cu ACON la pacienții cu BCR severă (CICr <25-30 ml/min)³¹⁸⁻³²¹. Utilizarea warfarinei a fost asociată fie cu un impact neutru, fie cu o creștere a riscului de AVC în analiza bazelor de date la pacienții dializați⁴¹⁹⁻⁴²¹, inclusiv o analiză populațională în Canada (HR ajustat pentru AVC 1,14; 95% CI 0,78-1,67, HR ajustat pentru sângerare 1,44; 95% CI 1,13-1,85)⁴²². În contrast, datele din Danemarca sugerează un beneficiu al ACO la pacienții cu terapie de substituție renală⁴²³. În concluzie sunt necesare studii controlate cu ACO (atât AVK, cât și ACON) la pacienții cu FA dializați⁴²⁴.

9.2.6 Pacienți cu fibrilație atrială necesitând transplant renal

Nu există studii randomizate controlate care să evalueze ACO la pacienții posttransplant renal. Prescripția

de ACON ar trebui ghidată funcție de RFG estimată a rinichiului transplantat. Interacțiunile farmacocinetice ale ACO cu agenții imunosupresori trebuie luată în considerare.

9.2.7 Tratamentul antiagregant ca alternativă la ACO

Dovezile care să susțină monoterapia antiagregantă pentru prevenția AVC sunt foarte limitate^{38,428-430}. Tratamentul cu AVK previne AVC, embolia sistemică, infarctul miocardic și decesele de cauză cardiovasculară mai bine decât tratamentul antiagregant plachetar în monoterapie sau dublă asociere (risc anual de 5,6% pentru aspirină și clopidogrel vs. 3,9% sub tratament cu AVK)⁴³¹. Beneficii și mai mari s-au observat la pacienții tratați cu AVK având un timp crescut în intervalul terapeutic⁴³². Tratamentul antiagregant crește riscul de sângerare, mai ales tratamentul dublu antiagregant (2% vs 1,3% sub monoterapie antiagregantă; P <0,001)⁴³³, cu rate de sângerare similare cu cele obținute sub ACO^{354,362,431,434}. Astfel, tratamentul antiagregant nu poate fi recomandat pentru prevenția AVC la pacienții cu FA.

9.3 Ocluzia și excluderea apendicelui atrialului stâng (AAS)

Ocluzia intervențională a AAS⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁹ și experiența limitată cu ligatura percutană a AAS a fost raportată în principal în studii observaționale și în registre. Numai un singur dispozitiv (Watchmann) a fost comparat cu tratamentul cu AVK în studii randomizate [PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With AF trial), vezi tabelul web 2 și PREVAIL (Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients with AF Versus Long Term Warfarin Therapy trial)]⁴⁴⁹⁻⁴⁵¹. În aceste seturi de date ocluzia AAS a fost non-inferioară tratamentului cu AVK pentru prevenția AVC la pacienții cu FA și risc moderat de AVC, cu posibilitatea de rate de sângerare mai reduse la pacienții care au continuat perioada de urmărire^{452,453}. Aceste date au fost confirmate într-o metaanaliză a celor 2 studii și a registrelor asociate⁴⁵³. Ocluzia AAS poate reduce riscul de AVC la pacienții cu contraindicație de ACO^{454,455}. Procedura de implant poate determina complicații serioase^{446,456-458}, cu o rată mare de evenimente raportate în analizele bazelor de

Recomandări pentru prevenția accidentului vascular cerebral la pacienții cu FA			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Tratamentul anticoagulant oral pentru prevenția tromboembolismului este recomandat tuturor bărbaților cu scor CHA ₂ DS ₂ -VASc de 2 sau mai mare.	I	A	38, 318-321, 354, 404
Tratamentul anticoagulant oral pentru prevenția tromboembolismului este recomandat tuturor femeilor cu scor CHA ₂ DS ₂ -VASc de 3 sau mai mare.	I	A	38, 318-321, 354, 404
Tratamentul anticoagulant oral pentru prevenția tromboembolismului trebuie considerat la bărbații cu FA cu scor CHA ₂ DS ₂ -VASc de 1, luând în considerare caracteristicile individuale și preferințele pacientului.	IIa	B	371, 375-377
Tratamentul anticoagulant oral pentru prevenția tromboembolismului trebuie considerat la femeile cu FA cu scor CHA ₂ DS ₂ -VASc de 2, luând în considerare caracteristicile individuale și preferințele pacientului.	IIa	B	371, 376, 377
Tratamentul cu antagoniști de vitamina K (INR 2-3 sau mai mare) este recomandat pentru prevenția accidentului vascular cerebral la pacienții cu AF cu stenoză mitrală moderat-severă sau valve cardiace mecanice.	I	B	274, 435-440
Când tratamentul anticoagulant oral este inițiat la un pacient cu FA care este eligibil pentru ACON (apixaban, dabigatran, edoxaban sau rivaroxaban), un ACON este recomandat și preferat față de un antagonist de vitamina K.	I	A	39, 318-321, 404
Când pacientul este tratat cu un antagonist de vitamina K, procentul de timp în intervalul terapeutic trebuie menținut cât mai mare posibil și monitorizat atent.	I	A	395, 432, 441-444
Pacienții cu FA tratați deja cu un antagonist de vitamina K pot fi considerați pentru tratamentul cu ACON dacă procentul de timp în intervalul terapeutic nu e bine controlat în ciuda unei bune aderențe sau dacă pacientul preferă ACON în absența contraindicațiilor (de ex. valve protetice)	IIb	A	39, 318, 319, 404, 408
Combinările între anticoagulatele orale și antiplachetare cresc riscul de sângerare și ar trebui evitate la pacienții cu FA fără o indicație concomitentă pentru antiplachetare.	III (nociv)	B	429,445
La pacienții cu FA de sex masculin sau feminin fără factori de risc adiționali pentru accidentul vascular cerebral tratamentul anticoagulant sau antiplachetar nu este recomandat pentru prevenția accidentului vascular cerebral.	III (nociv)	B	368,371, 376, 377
Monoterapia cu un antiplachetar nu este recomandată pentru prevenția accidentului vascular cerebral la pacienții cu FA, indiferent de riscul de accident vascular cerebral.	III (nociv)	A	38, 429, 430
ACON (apixaban, dabigatran, edoxaban sau rivaroxaban) nu sunt recomandate la pacienții cu valve cardiace mecanice (nivel de evidență B) sau stenoză mitrală moderat-severă (nivel de evidență C)	III (nociv)	B C	318-321, 400, 404

FA=fibrilație atrială; CHA₂DS₂-VASc=Insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune, vârstă (dublu), diabet zaharat, accident vascular cerebral (dublu), boală vasculară, vârsta 65-74 ani și sexul (feminin); INR=international normalized ratio;ACON=anticoagulate orale non-antivitamina K;ACO = anticoagulare orală;AVK=antagonist de vitamina K.

^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență
^c Referințe care sprijină recomandările

date ale asigurărilor de sănătate și în reactualizări sistematice, posibil identificând un anumit grad de părtinire a raportării^{446,456}. Un mare registru european recent a raportat un grad înalt de succes al implantului (98%), cu o rată acceptabilă de complicații legate de procedură de 4% la 30 de zile⁴⁵⁹. Majoritatea pacienților care ar fi considerați în mod istoric nefezabili pentru tratamentul ACO par să aibă o evoluție bună sub tratamentul ACO condus de o manieră contemporană^{396,407,460}. Sunt necesare urgent studii controlate cu putere adecvată pentru a informa asupra utilizării optime a acestor dispozitive, incluzând ocluziile de AAS la pacienții care sunt realmente nefezabili pentru ACO sau la pacienții care suferă un AVC sub ACO, asupra comparației randomizate a ocluzerelor cu ACON și asupra tratamentului antiagregant minimal acceptabil după ocluzia AAS.

9.3.2 Ocluzia și excluderea chirurgicală a AAS

Ocluzia și excluderea chirurgicală a AAS concomitent cu o intervenție chirurgicală cardiacă a fost efectuată pentru multe decenii și cu tehnici variate. Multe studii observaționale indică fezabilitatea și siguranța ocluziei/excluderii chirurgicale a AAS, dar disponibilitatea datelor din studii controlate este limitată⁴⁶¹⁻⁴⁶⁴. Fluxul rezidual la nivelul AAS sau excluderea incompletă poate crește riscul de AVC⁴⁶⁵. În majoritatea studiilor ocluzia/excluderea AAS a fost efectuată în timpul unei intervenții chirurgicale pe cord deschis și, mai recent, în combinație cu ablația chirurgicală a FA⁴⁶³ sau ca procedură unică efectuată toracoscopic. Un studiu randomizat care a evaluat rolul chirurgiei FA cu ocluzia concomitentă a AAS a raportat în 2015 absența unui beneficiu clar al excluderii AAS pentru prevenția AVC la subgrupul de pacienți supuși intervenției chirurgicale⁴⁶⁶. Un studiu randomizat mare este actual în derulare⁴⁶⁷.

9.4 Prevenția secundară a AVC

Cei mai importanți factori de risc pentru AVC la pacienții cu FA sunt vârsta înaintată și istoricul de AVC cardioembolic sau atac ischemic tranzitor (AIT)³⁸², subliniind necesitatea tratamentului ACO la acești pacienți. Cel mai mare risc pentru AVC recurent este în faza precoce după un prim AVC sau AIT^{469,470}.

9.4.1 Tratamentul AVC ischemic acut

Tromboliza sistemică folosind activatorul tisular al plasminogenului recombinant (rtPA) este un tratament medical eficient și aprobat în faza acută a AVC ischemic la pacienții care se prezintă în decurs de 4,5 ore de la instalarea simptomelor⁴⁷¹. Tromboliza sistemică

Recomandări pentru ocluzia sau excluderea apendicelui atrialului stâng			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
După ocluzia sau excluderea chirurgicală a AAS se recomandă continuarea tratamentului anticoagulant la pacienții cu FA aflați la risc pentru prevenția accidentului vascular cerebral.	I	B	461, 462
Ocluzia AAS poate fi considerată pentru prevenția accidentului vascular cerebral la pacienții cu FA și contraindicații pentru tratamentul anticoagulant oral pe termen lung (de ex cei cu o sângerare amenințătoare de viață în antecedente în absența unei cauze reversibile).	IIb	B	449, 453, 454
Ocluzia sau excluderea chirurgicală a AAS poate fi considerată pentru prevenția accidentului vascular cerebral la pacienții cu FA supuși unei intervenții chirurgicale cardiace.	IIb	B	463
Ocluzia sau excluderea chirurgicală a AAS poate fi considerată pentru prevenția accidentului vascular cerebral la pacienții cu FA supuși unei intervenții chirurgicale toracoscopice pentru FA.	IIb	B	468
FA=fibrilație atrială; AAS=apendicele atrialului stâng.			
^a Clasa de recomandare			
^b Nivelul de evidență			
^c Referințe care sprijină recomandările			

este contraindicată la pacienții sub tratament ACO terapeutic^{472,473}. Activatorul tisular al plasminogenului recombinant (rtPA) poate fi administrat pacienților tratați cu AVK dacă INR-ul este mai mic de 1,7474 sau pacienților tratați cu dabigatran care au un timp de tromboplastină parțial activată normal și care au peste 48 h de la ultima ingestie a medicamentului (pe baza unui consens al experților)⁴⁷². Posibilitatea administrării unui antidot al ACON⁴⁷⁵ urmată de tromboliză sistemică trebuie investigată. Trombectomia poate fi efectuată la pacienții anticoagulați cu ocluzia distală a arterei carotide interne sau a arterei cerebrale medii într-o fereastră de timp de 6h⁴⁷⁶.

9.4.2 Inițierea tratamentului anticoagulant după un AIT sau AVC ischemic

Datele privind utilizarea optimă a anticoagulantelor (heparină nefracționată, heparină cu greutate moleculară mică, heparinoid, AVK, ACON) în primele zile după un AVC sunt puține. Anticoagulantele parenterale par să fie asociate cu o reducere ne semnificativă a recurenței AVC ischemic atunci când sunt administrate la 7-14 zile după un AVC acut [odds ratio (OR) 0,68; 95% CI 0,44-1,06], cu o creștere semnificativă a sângerărilor intracraniene simptomatice (OR 2,89; 95% CI 1,19-7,01) și o rată similară de decese sau dizabilitate la urmărirea finală⁴⁷⁷. Se pare că riscul de sângerare sub tra-

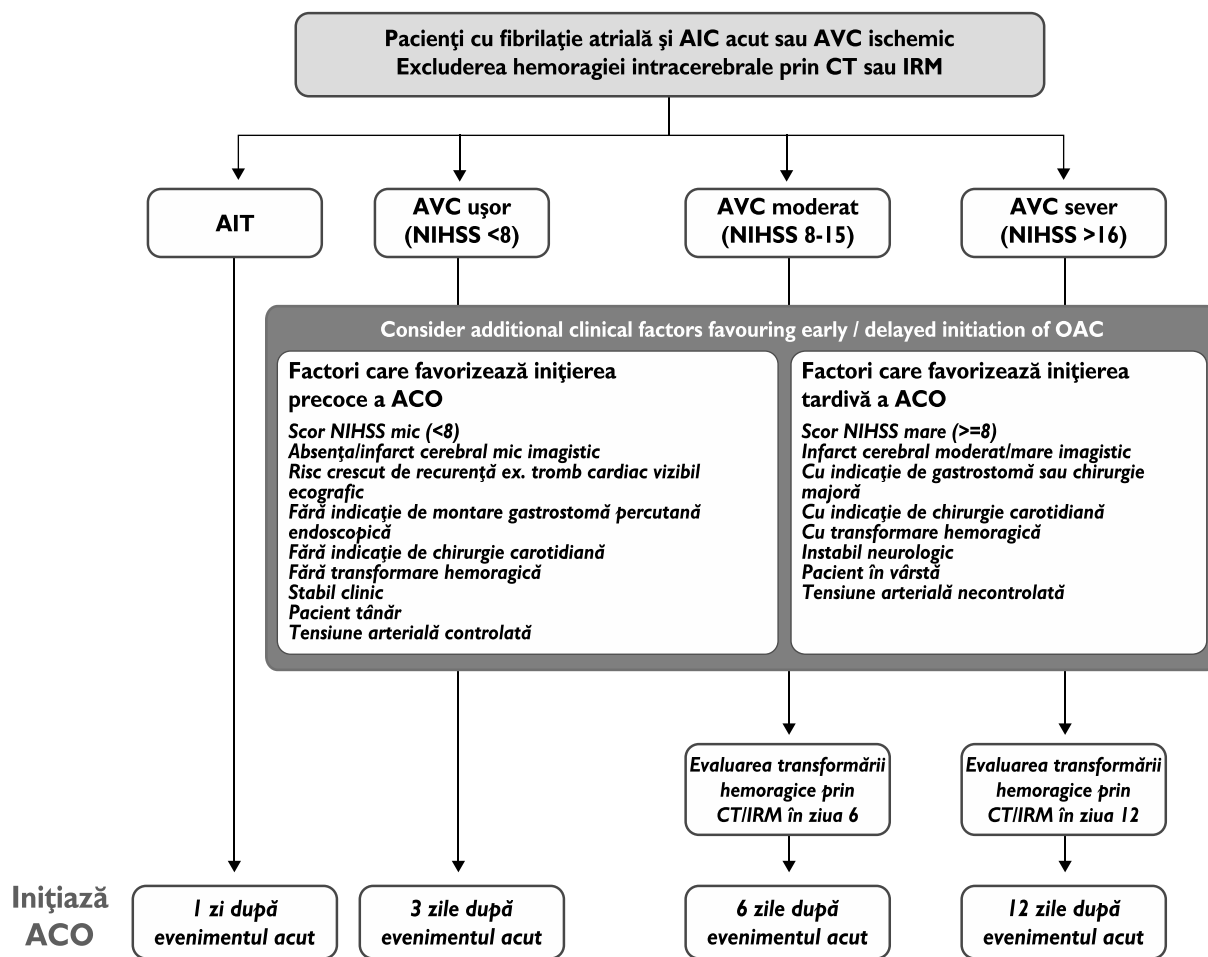


Figura 9. Inițierea sau continuarea anticoagularii orale pentru pacienții cu fibrilație atrială după accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor. Această abordare se bazează pe consensus și nu pe studii prospective. AIT = accident ischemic tranzitor; AVC = accident vascular cerebral; CT = computer tomografie; IRM = imagistică prin rezonanță magnetică; NIHSS = National Institutes of Health stroke severity scale; ACO = anticoagulare orală.

tament anticoagulant parenteral depășește beneficiul reducerii AVC în primele zile după un AVC întins, în timp ce pacienții cu AIT sau cu un AVC mic pot beneficia de inițierea imediată sau continuarea tratamentului anticoagulant. Prin urmare, propunem inițierea tratamentului anticoagulant la pacienții cu FA la 1-12 zile după un AVC ischemic, în funcție de severitatea AVC (Figura 9)⁴⁷⁸. Sugerăm repetarea imagisticii cerebrale pentru a determina momentul optim pentru inițierea tratamentului anticoagulant la pacienții cu AVC întins la risc de transformare hemoragică. Anticoagularea orală cu AVK^{363,479-481} sau ACON⁴⁸² conferă beneficii la pacienții cu FA care au supraviețuit unui AVC. ACON par să ofere rezultate ușor mai bune, în principal datorită unei rate mai reduse de sângerare intracraniană și AVC hemoragic (OR 0,44; 95% CI 0,32-0,62)⁴⁸². Date detaliate despre edoxaban nu au fost încă publicate³²¹.

Dacă un pacient suferă un AVC sau un AIT în timp ce urmează tratament anticoagulant, înlocuirea acestuia cu alt anticoagulant trebuie considerată.

9.4.3 Inițierea tratamentului anticoagulant după o sângerare intracraniană

Nu s-au efectuat studii prospective care să investigheze beneficiile sau riscurile inițierii tratamentului ACO după o sângerare intracraniană⁴⁸³, iar pacienții cu istoric de sângerare intracraniană au fost excluși din studiile randomizate care au comparat ACON cu AVK. Dovezile disponibile actual indică faptul că anticoagularea la pacienții cu FA poate fi reluată după 4-8 săptămâni, mai ales dacă sursa sângerării sau factorul de risc relevant a fost tratat (de ex. hipertensiunea necontrolată, vezi Tabelul 12) și că un asemenea tratament determină mai puține recurențe ale AVC ischemic și o mortalitate mai mică^{460,484}. Dacă anticoagularea este

Recomandări pentru prevenția secundară a accidentului vascular cerebral			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref.^c
Anticoagularea cu heparină sau HGMM imediat după un AVC ischemic nu este recomandată la pacienții cu FA.	III (nociv)	A	477
La pacienții care suferă un AIT sau un AVC în timp ce sunt sub tratament ACO trebuie evaluată și optimizată aderența la tratament.	IIa	C	
La pacienții care suferă un AVC ischemic moderat-sever sub tratament ACO, anticoagularea trebuie întreruptă pentru 3-12 zile pe baza unei evaluări multidisciplinare a AVC acut și riscului de sângerare.	IIa	C	
La pacienții cu FA care suferă un AVC, aspirina ar trebui considerată pentru prevenția secundară a AVC până la inițierea sau reluarea tratamentului ACO.	IIa	B	485
Tromboliza sistemică cu rtPA nu este recomandată dacă INR este mai mare de 1,7 (sau, pentru pacienții aflați în tratament cu dabigatran, dacă aPTT este în afara intervalului normal).	III (nociv)	C	472,474
ACON sunt recomandate preferențial față de AVK sau aspirina la pacienții cu FA și un AVC în antecedente.	I	B	363,482
După un AVC sau un AIT, tratamentul combinat cu un ACO și un antiplachetar nu este recomandat.	III (nociv)	B	486
După o sângerare intracraniană, tratamentul ACO la pacienții cu FA poate fi reințiat după 4-8 săptămâni în condițiile în care cauza sângerării sau factorul de risc relevant a fost tratat sau controlat.	IIb	B	483,484,487
FA = fibrilație atrială; INR = internațional normaliza ratio, HGMM = heparină cu greutate moleculară mică; ACON = anticoagulant non-antivitamina K; ACO = anticoagulant oral; AIT = atac ischemic tranzitor; AVC = accident vascular cerebral; AVK = antagonist de vitamina K.			
^a Clasa de recomandare			
^b Nivelul de evidență			
^c Referințe care sprijină recomandările			

reluată, este rezonabilă considerarea anticoagulantelor cu risc redus de sângerare³⁹. Figura 10 descrie algoritmul de inițiere sau reluare a tratamentului ACO după o sângerare intracraniană elaborat prin consens. Recomandăm abordarea multidisciplinară cu implicarea neurologului, cardiologului, neuroradiologului și neurochirurgului.

9.5 Strategii de minimizare a riscului de sângerare sub tratament anticoagulant

Într-o metaanaliză a 47 de studii, incidența globală a sângerărilor majore sub AVK a fost de 2,1 (între 0,9-7,6) la 100 de pacienți-ani în studiile controlate și de 2 (între 0,2-7,6) la 100 de pacienți-ani în studiile observaționale⁴⁸⁸. Minimizarea factorilor de risc pentru sângerare tratabili (vezi tabelul 12) pare de importanță

majoră pentru a reduce rata sângerărilor sub tratament anticoagulant.

9.5.1 Hipertensiunea necontrolată

Hipertensiunea necontrolată crește riscul de sângerare sub tratament cu ACO⁵³. În consecință, menținerea unui bun control al tensiunii arteriale are o importanță deosebită la pacienții cu FA anticoagulați. Tratatamentul conform ghidurilor în vigoare se recomandă la pacienții cu hipertensiune cunoscută⁴⁸⁹.

9.5.2 Evenimentele hemoragice în antecedente

Isoricul de evenimente hemoragice în antecedente și prezența anemiei sunt elemente importante ale evaluării pacienților care primesc ACO. Majoritatea evenimentelor hemoragice sunt gastrointestinale. Comparativ cu warfarina, riscul de hemoragie digestivă a fost mai mare în cazul dabigatranului în doză de 150 mg de două ori pe zi^{396,490}, rivaroxaban 20 mg pe zi⁴⁹¹ și edoxaban 60 mg pe zi³²¹. Riscul de hemoragie digestivă a fost comparabil între warfarină și dabigatran 110 mg de două ori pe zi⁴⁹⁰ și apixaban 5 mg de două ori pe zi³¹⁹. Analizele observaționale recente nu reproduc aceste concluzii, sugerând un efect mai redus^{396,492,493}. La pacienții la care sursa sângerării a fost identificată și corectată, tratamentul ACO poate fi reluat. Acest lucru este valabil și pentru pacienții care au avut o hemoragie intracraniană, odată ce factorii de risc pentru sângerare modificabili (de ex. hipertensiunea necontrolată) au fost corecți^{460,484}.

9.5.3 Valorile labile ale INR și dozajul corect al ACON

Timpul în intervalul terapeutic sub tratament cu AVK este un predictor important al hemoragiilor majore^{432,441,494}. Prin urmare, recomandăm o valoare țintă a INR între 2 și 3 la pacienții sub AVK, menținând un timp crescut în intervalul terapeutic (de ex. $\geq 70\%$)⁴⁹⁴, și considerarea schimbării cu un ACON atunci când nu se poate susține un timp crescut în intervalul terapeutic⁴⁴⁴. Dozajul ACON trebuie să respecte criteriile de reducere a dozelor evaluate în studiile clinice, luând în considerare funcția renală, vârsta și greutatea. Informarea pacientului, cel mai bine asigurată prin managementul integrat al FA, pare de importanță majoră pentru atingerea acestui scop.

9.5.4 Abuzul de alcool

Excesul de alcool este un factor de risc pentru sângerare la pacienții anticoagulați³⁸⁴ datorită aderenței scăzute la tratament, bolii hepatice, sângerărilor variceale și riscului de traumatisme majore. Abuzul sever de alcool și consumul ocazional de alcool în cantități

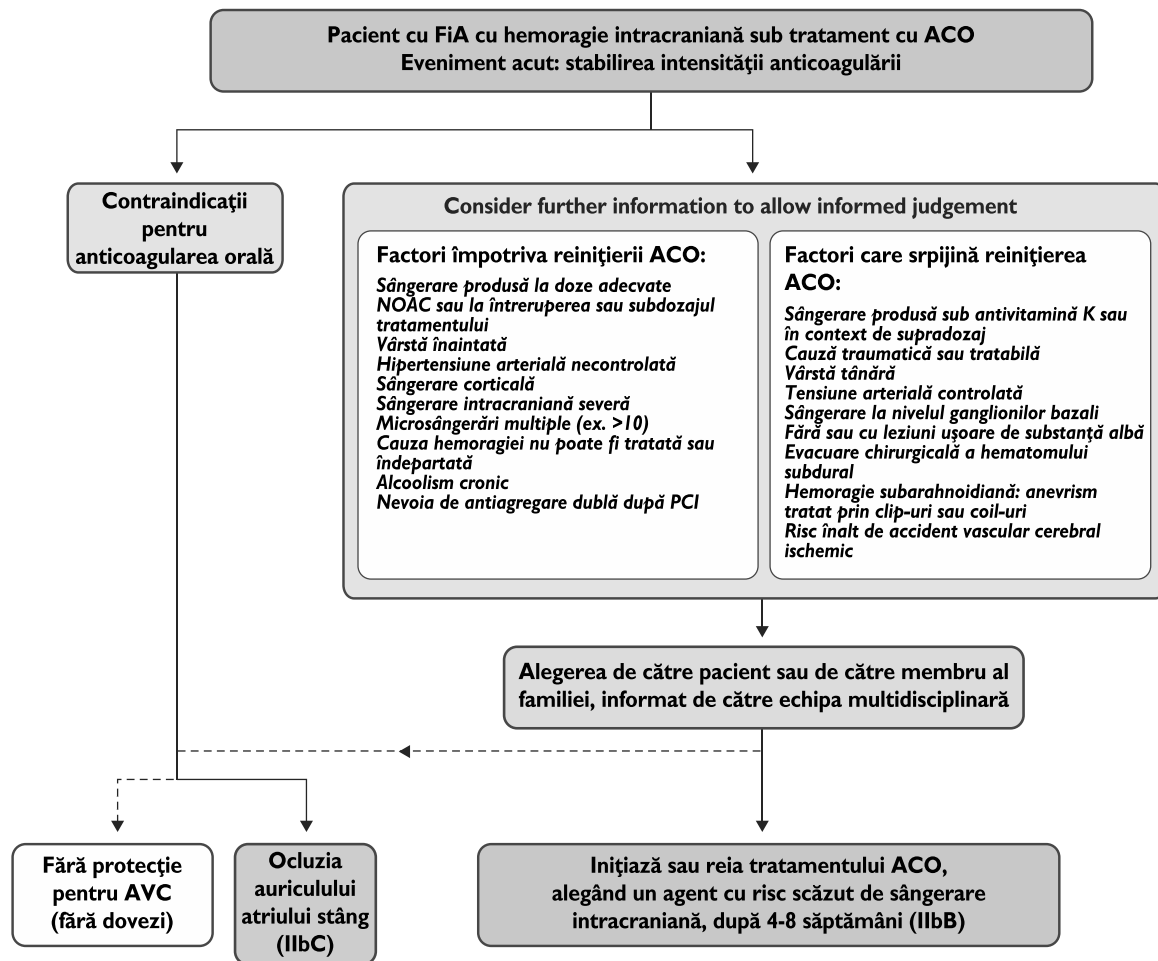


Figura 10. Inițierea sau reluarea anticoagulării orale la pacienții cu fibrilație atrială după hemoragie intracraniană. Această abordare se bazează pe opinia experților și pe date retrospective. Pentru toți pacienții se recomandă evaluarea multidisciplinară înaintea tratamentului (neurolog, cardiolog, neuroradiolog și neurochirurg).
FiA = fibrilație atrială; AVC = accident vascular cerebral; ACO = anticoagulare orală; NOAC = anticoagulare non-antivitamină K; PCI = intervenție coronariană percutană.

mari ar trebui corectate la pacienții eligibili pentru tratamentul ACO.

9.5.5 Căderile accidentale și demența

Căderile accidentale și demența sunt asociate cu creșterea mortalității la pacienții cu FA⁴⁹⁵, fără dovada că aceste condiții ar crește marcat riscul de sângerare intracraniană^{495,496}. În consecință, anticoagularea ar trebui reținută numai pacienților cu căderi frecvente necontrolate (de ex. epilepsie sau atrofie multisistemică avansată cu căderi) sau la pacienți selectați cu demență la care complianța și aderența nu pot fi asigurate de către un îngrijitor.

9.5.6 Testarea genetică

În plus față de interacțiunile cu alimentele și medicamentele, multiple variante genetice afectează metabolismul AVK⁴⁹⁷. Utilizarea sistematică a informațiilor

genetice pentru ajustarea dozei de AVK a fost evaluată în câteva studii clinice controlate⁴⁹⁸⁻⁵⁰⁰. Testarea genetică are efect redus asupra timpului în intervalul terapeutic și a riscului de sângerare sub warfarină și nu este recomandată pentru uzul clinic în prezent⁵⁰¹.

9.5.7 Pontajul perioadelor de întrerupere a tratamentului anticoagulant

Majoritatea intervențiilor cardiovasculare (de ex intervențiile coronariene percutane sau implantarea dispozitivelor cardiace) se poate efectua în condiții de siguranță sub tratament ACO. Când este necesară întreruperea tratamentului ACO, pontajul nu pare a fi benefic cu excepția pacienților cu valve cardiace mecanice. Într-un studiu randomizat la 1884 pacienți cu FA întreruperea anticoagulării a fost non-inferioară pontajului cu heparină în privința tromboembolismului arterial (inidență de 0,4% și 0,3%, respectiv) și a de-

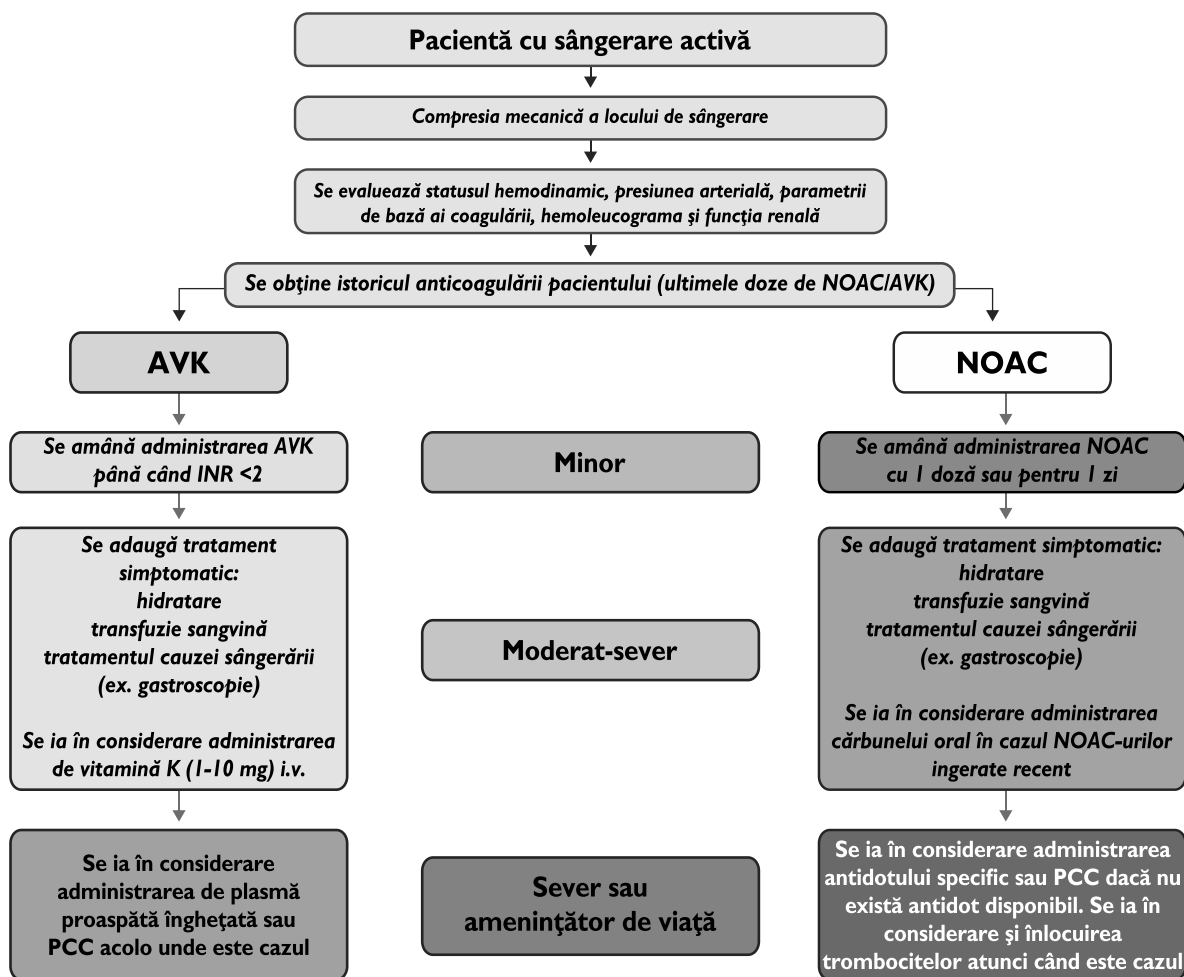


Figura 11. Managementul sângerărilor active la pacienții anticoagulați. Instituțiile trebuie să dețină protocol bine pus la punct.

INR = international normalized ratio; i.v. = intravenos; NOAC = anticoagulante orale de generație nouă non-antagonizante de vitamină K; PCC = concentrat de complex protrombincic; AVK = antagonist de vitamină K.

terminat un risc mai mic de sângerare majoră (1,3% și 3,2%, respectiv)⁵⁰². Întreruperile ACO trebuie minimizezate pentru prevenția AVC.

9.6 Managementul evenimentelor hemoragice la pacienții anticoagulați cu FA

9.6.1 Managementul sângerărilor minore, moderate sau severe

Evaluarea generală a pacientului cu FA anticoagulat care suferă un eveniment hemoragic trebuie să includă evaluarea sediului sângerării, debutul și severitatea sângerării, momentul ultimei doze de ACO și al altor medicamente antitrombotice și a altor factori care influențează riscul de sângerare precum BCR, abuzul de alcool și interacțiunile medicamentoase concomitente. Testele de laborator trebuie să includă hemoglobina, hematocritul, numărul de trombocite, funcția renală și,

pentru pacienții anticoagulați cu AVK, timpul de protrombină, timpul parțial de tromboplastină activată și INR. Testele de coagulare nu furnizează multe informații la pacienții anticoagulați cu ACON, cu excepția timpului parțial de tromboplastină activată în cazul dabigatranului. Există teste de coagulare mai specifice, incluzând timpul de trombină diluat (HEMOCLLOT) pentru dabigatran și teste cantitative calibrate anti-factor Xa pentru inhibitorii factorului Xa⁵⁰³. Totuși, aceste teste nu sunt întotdeauna imediat disponibile și sunt deseori nenecesare pentru managementul sângerărilor⁵⁰⁴. Propunem o schemă simplă pentru managementul evenimentelor hemoragice la pacienții sub ACO (Figura 11). Evenimentele hemoragice minore trebuie tratate prin măsuri suportive precum compresia mecanică sau intervenții chirurgicale minore pentru asigurarea hemostazei. La pacienții aflați sub AVK următoarea doză de

AVK poate fi amânată. ACON au un timp de înjumătățire plasmatică scurt de cca 12 h și hemostaza eficientă este așteptată la 12-24 h după întârzierea sau omiterea unei doze. Tratamentul unor evenimente hemoragice moderate poate necesita transfuzii de sânge și reechilibrare volemică cu fluide. Intervențiile diagnostice sau terapeutice direcționate împotriva cauzei sângerării (de ex. gastroscopia) trebuie efectuate prompt. Dacă ingestia de ACO a fost recentă (<2-4 h), administrarea de cărbune și/sau lavajul gastric vor reduce expunerea. Dializa elimină dabigatranul, dar este mai puțin eficientă pentru alte ACON.

Reversia imediată a efectului antitrombotic este indicată în sângerările severe sau amenințătoare de viață. Un protocol intern agreat al instituției pentru managementul hemoragiilor amenințătoare de viață ar trebui să fie imediat și oricând accesibil pentru a asigura managementul inițial adecvat. Pentru AVK, administrarea de plasmă proaspătă congelată restaurează coagularea mai rapid decât vitamina K, iar concentratul de protrombină restabilește coagularea chiar mai rapid de

atât⁵⁰⁵. Datele din registre sugerează că administrarea de plasmă în combinație cu concentratul de protrombină se asociază cu rata cea mai mică de fatalitate după hemoragia intracraniană sub tratament cu AVK la INR $\geq 1,3$ ⁵⁰⁶. Într-un studiu randomizat multicentric asupra a 188 de pacienți, concentratele de complex de protrombină cu 4 factori au realizat o reversie mai rapidă a valorii INR-ului și o hemostază mai eficientă decât plasma la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de urgență sau unei proceduri invazive⁵⁰⁷. Administrarea de complex de protrombină poate fi considerată pentru sângerările severe sub ACON dacă antidotul specific nu este disponibil.

Câteva antidoturi ale ACON sunt în curs de dezvoltare. Idarucizumab (aprobat în 2015 de către Administrația Alimentelor și Medicamentelor (FDA) din SUA și de către Agenția Europeană a Medicamentului) este un fragment de anticorp umanizat disponibil clinic care leagă molecula dabigatranului și îi înlătură efectul dependent de doză, fără supracorecția efectului sau generare de trombină⁴⁷⁵. Andexanet alfa, un factor Xa uman recombinant modificat căruia îi lipsește activitatea enzimatică, înlătură efectul anticoagulant al antagoniștilor de factor Xa la subiecții sănătoși în decurs de câteva minute după administrare și pe durata infuziei, cu o creștere tranzitorie a markerilor activității procoagulative de relevanță clinică incertă⁵⁰⁸. Un alt agent în curs de dezvoltare este ciraparantag (PER977), un antidot menit să înlătore în mod direct efectul inhibitorilor trombinei și ai factorului Xa și să inhibe în mod indirect efectul enoxaparinei⁵⁰⁹. Utilitatea clinică a acestor antidoturi specifice necesită evaluări suplimentare.

9.6.2 Anticoagularea orală la pacienții cu FA la risc de sângerare

În timp ce tratamentul cu ACO trebuie întrerupt pentru controlul sângerărilor active, contraindicații absolute ale tratamentului ACO pe termen lung după un episod hemoragic sunt rare. Când sângerările minore impun oprirea tratamentului ACO, înlocuirea unui anticoagulant cu un altul pare rezonabilă. Multe cauze sau factori declanșatori pentru evenimentele hemoragice majore pot fi tratate și/sau eliminate, incluzând hipertensiunea necontrolată, ulcerele gastrointestinale și aneurismele intracraniene. Reluarea tratamentului ACO după un eveniment hemoragic este de cele mai multe ori justificată^{460,510}.

Deciziile dificile, incluzând întreruperea și reluarea tratamentului ACO, ar trebui luate de către o echipă multidisciplinară, punând în balanță riscul estimat de AVC recurent și de sângerare și luând în considerare

Recomandări pentru managementul sângerărilor			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Controlul presiunii arteriale la pacienții anticoagulați care sunt hipertensivi ar trebui luat în considerare pentru a reduce riscul de sângerare.	Ila	B	511
Când se utilizează dabigatran, o doză redusă (110mg de 2 ori/zi) poate fi luată în considerare la pacienții >75ani pentru a reduce riscul de sângerare.	IIb	B	490
La pacienții cu risc înalt de sângerare gastro-intestinală, un AVK sau alt ACON ar trebui preferat în loc de dabigatran 150mg de 2ori/zi, rivaroxaban 20 mg o dată/zi, ori edoxaban 60mg o dată/zi.	Ila	B	321,396, 402, 405, 490,492, 493,512
Consilierea și tratamentul pentru evitarea excesului de alcool ar trebui luate în considerare la toți pacienții cu FA candidați pentru anticoagulare.	Ila	C	
Testarea genetică înaintea inițierii tratamentului cu AVK nu este recomandată.	III (fără beneficiu)	B	497
Readministrarea ACO după un eveniment hemoragic ar trebui luată în considerare la toți pacienții eligibili de către o echipă multidisciplinară FA, luându-se în considerare diferitele anticoagulante și prevenția AVC, managementul îmbunătățit al factorilor care contribuie la sângerări și riscul de AVC.	Ila	B	460
La pacienții cu FA care au sângerări active severe, este recomandată întreruperea ACO până când cauza hemoragiei este tratată.	I	C	

FA = fibrilație atrială; AVK = antivitamină K; ACON = anticoagulant non-antivitamină K; ACO = anticoagulare orală; AVC = accident vascular cerebral.
^a Clasa de recomandare. ^b Nivelul de evidență. ^c Referințe care sprijină recomandările

Recomandări pentru tratamentul combinat cu anticoagulante orale și antiagregante			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
După stentarea electivă pentru boală coronariană stabilă la pacienți cu FA aflați la risc de AVC, tripla terapie cu aspirină, clopidogrel și/sau anticoagulant oral ar trebui luată în considerare pentru 1 lună pentru a preveni recurența evenimentelor ischemice coronariene și cerebrale.	IIa	B	522,524
După un SCA cu implantare de stent la pacienți cu FA și la risc de AVC asocierea în triplă terapie a aspirinei, clopidogrelului și/sau a unui anticoagulant oral ar trebui luată în considerare pentru 1-6 luni pentru a preveni recurența evenimentelor ischemice coronariene și cerebrale.	IIa	C	520
După un SCA fără implantare de stent la pacienți cu FA și la risc de AVC, dubla terapie cu anticoagulante orale și aspirină sau clopidogrel ar trebui luată în considerare până la 12 luni pentru prevenția recurenței evenimentelor ischemice coronariene și cerebrale.	IIa	C	
Durata terapiei antitrombotice combinate, în special a celei triple, ar trebui limitată, punând în balanță riscul estimat de recurență a evenimentelor coronariene și riscul de sângerare.	IIa	B	520
Terapia dublă cu anticoagulante orale plus clopidogrel 75 mg/zi poate fi luată în considerare ca alternativă la terapia triplă la pacienți selectați.	IIb	C	524,525

SCA = sindrom coronarian acut; FA = fibrilație atrială; AVC = accident vascular cerebral.
^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență
^c Referințe care sprijină recomandările

riscul de sângerare al diferitelor terapii de prevenție a AVC. Excluderea sau ocluzia AAS poate fi o alternativă la pacienți selectați.

9.7 Asocierea anticoagulantelor orale cu antiagregantele

Aproximativ 15% dintre pacienții cu FA din studiile contemporane⁵¹³ și din registre⁵¹⁴⁻⁵¹⁶ au istoric de in-

fartct miocardic. Între 5 și 15% dintre pacienții cu FA vor necesita angioplastie cu stent la un moment dat în decursul vieții. Acest scenariu necesită considerarea atentă a terapiei antitrombotice, punând în balanță riscul de sângerare, riscul de AVC și riscul de sindrom coronarian acut (SCA)⁵¹⁶. Prescripția concomitentă de ACO și antiagregante, în special tripla terapie, crește

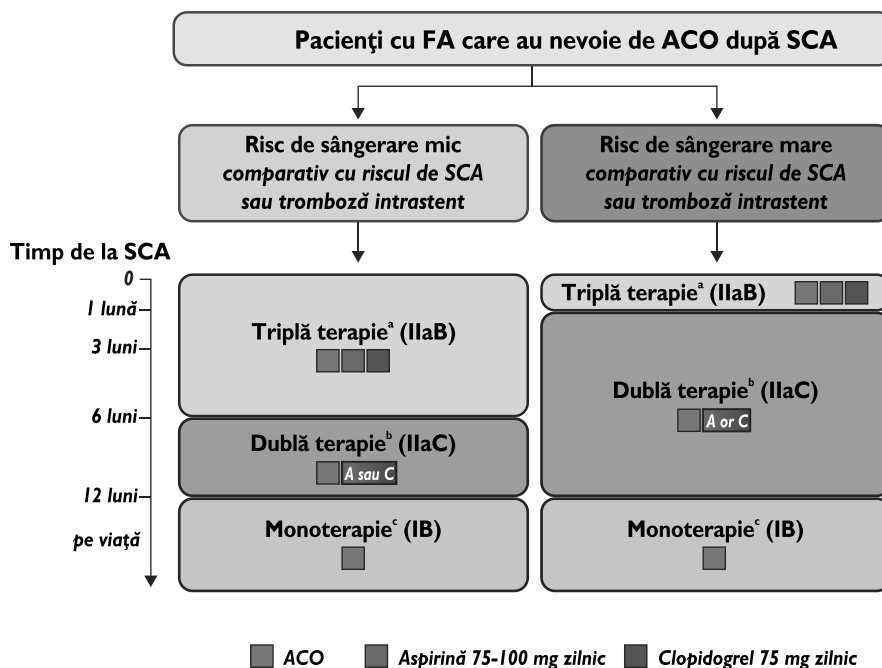


Figura 12. Terapia antitrombotică, după un episod coronarian acut, a pacienților cu fibrilație atrială care au nevoie de anticoagulare. SCA = sindrom coronarian acut; FA = fibrilație atrială; ACO = anticoagulare orală (administrare de antagoniști de vitamină K sau anticoagulante orale non-antagonice ai vitaminei K); PCI = coronarografie percutană.
^aDubla terapie cu ACO și aspirină sau clopidogrel poate fi luată în considerare la pacienți selectați, mai ales la cei care nu primesc stent în acut sau pacienți la care a trecut mai mult timp de la evenimentul index.
^bACO în asociere cu antiplachetare.
^cDubla terapie cu ACO și un agent antiplachetar (aspirină sau clopidogrel) poate fi luată în considerare la pacienții care au risc înalt de evenimente coronariene.

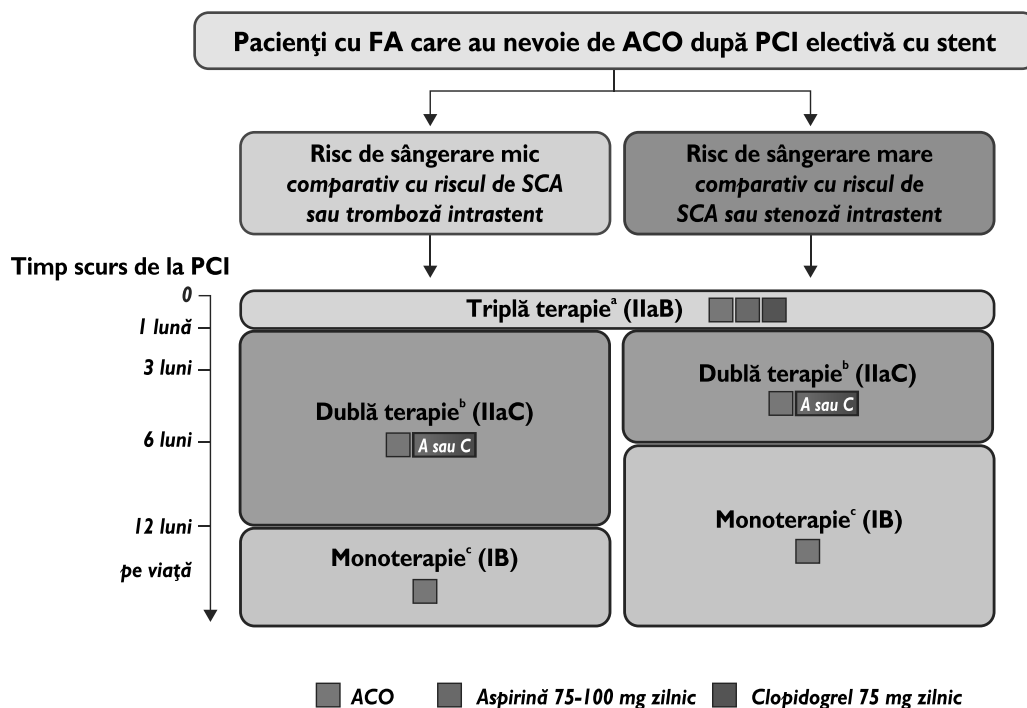


Figura 13. Terapia antitrombotică după o coronarografie electivă la pacienții cu fibrilație atrială care au nevoie de anticoagulare.

SCA = sindrom coronarian acut; FA = fibrilație atrială; ACO = anticoagulante orale; PCI = coronarografie percutană.

^aDublă terapie cu ACO și aspirină sau clopidogrel poate fi luată în considerare la pacienți selectați.

^bACO în asociere cu antiplachetare.

^cDublă terapie cu ACO și un agent antiplachetar (aspirină sau clopidogrel) poate fi luată în considerare la pacienții care au risc înalt de evenimente coronariene.

riscul absolut de sângerare majoră^{445,517,518}. O metaanaliză recentă implicând 30 866 pacienți cu SCA recent a evaluat efectele asocierii ACON la terapia antiagregantă simplă (4 135 pacienți) sau dublă (26 731 pacienți)⁵¹⁹. Asocierea unui ACON a crescut riscul de sângerare cu 79-134%, reducând numai marginal evenimentele ischemice recurente la pacienții fără FA. Monoterapia cu ACO, fără combinarea cu antiagregante, este recomandată la pacienții cu FA și boală coronariană stabilă, adică în absența unui SCA sau a unei intervenții coronariene în ultimile 12 luni. La pacienții tratați pentru un SCA și la cei care au suferit o angioplastie cu stent, tripla asociere (ACO, aspirină și clopidogrel) de scurtă durată pare necesară (Figura 12).

9.7.1 Tratamentul antitrombotic după un sindrom coronarian acut și după o intervenție coronariană percutană la pacienții cu FA care necesită anticoagulare orală

Combinăția optimă de medicație antitrombotică sau durata tratamentului combinat la pacienții cu FA supuși unei intervenții coronariene percutane nu este cunoscută, dar riscul de sângerare sugerează o durată

scurtă. Consensul experților⁵²⁰, revizuit și reconsiderat de către acest grup de lucru, sugerează următoarele principii: pacienții cu FA la risc de AVC, pacienții cu valve metalice și pacienții cu tromboză venoasă profundă recentă sau recurentă sau tromboembolism pulmonar ar trebui să continue ACO în timpul și după angioplastia cu stent. În general, se recomandă o perioadă scurtă de triplă terapie (ACO, aspirină și clopidogrel), urmată de o perioadă de dublă terapie (ACO plus un singur antiagregant) (Figura 13). Când se utilizează un ACON, se recomandă prin consens utilizarea celei mai mici doze eficiente în prevenția AVC. Reducerea dozei dincolo de dozele aprobate și testate în studii de fază III (vezi Tabelul 13) nu este actual recomandată și se așteaptă evaluarea în studiile aflate în desfășurare. Combinația aspirină, clopidogrel și rivaroxaban în doză redusă (2,5 mg de două ori pe zi) nu este recomandată pentru prevenția AVC⁵²¹.

Utilizarea prasugrelului sau ticagrelorului ca parte din tripla terapie trebuie evitată dacă nu există o necesitate clară a acestor agenți (de ex. tromboza de stent sub aspirină plus clopidogrel), dată fiind lipsa dovezi-

Tabelul 15. Controlul frecvenței cardiace în fibrilația atrială				
Tratament	Controlul AV intravenos în acut	Controlul AV per os pe termen lung	Efecte secundare	Comentarii
Beta-blocante^a				
Bisoprolol	Nu este disponibil	1,25–20 mg o dată/zi sau împărțit.	Cele mai frecvente simptome adverse raportate sunt letargie, cefalee, edem periferic, simptome la nivelul tractului respirator superior, simptome gastro-intestinale și amețeli. Efectele adverse includ bradicardie, bloc atrioventricular și hipotensiune.	Bronhospasmul este rar; în caz de astm se recomandă agenți beta-1 selectivi (de evitat carvedilolul). Contraindicate în insuficiență cardiacă acută și la pacienții cu istoric de bronhospasm sever.
Carvedilol	Nu este disponibil	3,125–50 mg de 2 ori/zi.		
Metoprolol	2,5–10 mg bolus intravenos (se repetă dacă este necesar)	100–200 mg doza zilnică (în funcție de preparat).		
Nebivolol	Nu este disponibil	2,5–10 mg o dată/zi sau împărțit.		
Esmolol	0,5 mg bolus intravenos într-un min; apoi 0,05–0,25mcg/kg/min.			
Blocante de canale de calciu				
Diltiazem	15–25 mg bolus intravenos (se repetă dacă este necesar).	60 mg de 3 ori/zi până la	Cele mai raportate simptome adverse sunt amețeala, indispoziție, letargie, cefalee, bufeuri, simptome gastro-intestinale și edeme. Efectele adverse includ bradicardie, bloc atrioventriculoventricular și hipotensiune (la verapamil posibil hipotensiune prelungită).	Se folosesc cu atenție în combinație cu beta-blocante. Se reduce doza în caz de afectare hepatică și se începe cu doze mai mici la pacienții cu afectare renală. Contraindicate în insuficiența congestivă a VS sau pulmonară FEVS <40%.
		360 mg doza totală zilnică		
		(120–360 mg o dată/zi eliberare modificată).		
Verapamil	2,5–10 mg bolus intravenos (se repetă dacă este necesar).	40–120 mg de 3 ori/zi (120–480 mg o dată/zi eliberare modificată).		
Cardioglicozide				
Digoxin	0,5 mg bolus intravenos (0,75–1,5 mg timp de 24 h în mai multe doze).	0,0625–0,25 mg doza zilnică	Cele mai raportate simptome adverse sunt cele gastrointestinale, amețeala, vedere încețoșată, cefalee și rush. În stări toxice (nivel seric >2 ng/mL), digoxinul este proaritm și poate agrava insuficiența cardiacă, mai ales dacă se asociază cu hipokalemie.	Nivelul ridicat în plasmă se asociază cu risc înalt de deces. Trebuie verificată funcția renală înaintea începerii tratamentului și adaptarea dozelor la pacienții cu BCR. Contraindicate la pacienții cu căi accesorii, tahicardie ventriculară și cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.
Digitoxin	0,4–0,6 mg bolus intravenos.	0,05–0,3 mg doza zilnică.		
Indicații specifice				
Amiodarona	300 mg intravenos diluat în 250 mL dextroză 5% în 30–60 min (preferabil via cateter venos central). ^b	200 mg zilnic	Hipotensiune, bradicardie, greață, alungirea intervalului QT, toxicitate pulmonară, decolorare tegumentară, disfuncție tiroidiană, depozite corneene și reacții cutanate cu extravazare.	Sugerată ca terapie adjuvantă la pacienții la care controlul frecvenței cardiace nu poate fi obținut prin terapie combinată.

lor și riscul mai mare de hemoragii severe comparativ cu clopidogrel^{522,523}. Studiile în derulare vor furniza informații asupra acestor combinații în viitor. Omitearea aspirinei cu menținerea clopidogrelului și a ACO a fost evaluată în studiul WOEST (*What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting*), în care 573 de pacienți anticoagulați supuși unei intervenții coronariene percutane (70% cu FA) au fost randomizați fie pentru dubla terapie cu ACO și clopidogrel (75 mg zilnic), fie pentru tripla terapie cu ACO, clopidogrel și aspirină⁵²⁴. Rata sângerărilor a fost mai mică în brațul cu dubla terapie vs. brațul cu tripla terapie datorită unui număr mai redus de sângerări minore. Ratele infarctului miocardic, AVC, revascularizării vasului țintă și trombozelor de stent nu au fost diferite (deși cu un număr mai

mic de evenimente), dar mortalitatea de orice cauză a fost mai mică în brațul cu dubla terapie la un an (2,5% vs. tripla terapie 6,4%). Deși studiul a fost prea mic pentru a evalua evenimentele ischemice, dubla terapie cu ACO și clopidogrel ar putea deveni în viitor o alternativă la tripla terapie la pacienții cu FA și SCA și/sau intervenții coronariene percutane⁵²⁵.

10. TRATAMENTUL DE CONTROL AL ALURII VENTRICULARE ÎN FA

Controlul frecvenței cardiace este parte integrantă a managementului pacienților cu FA și este deseori suficient pentru ameliorarea simptomelor asociate cu FA. Comparativ cu prevenția AVC și controlul ritmului, există foarte puține dovezi robuste pentru a ghida cel

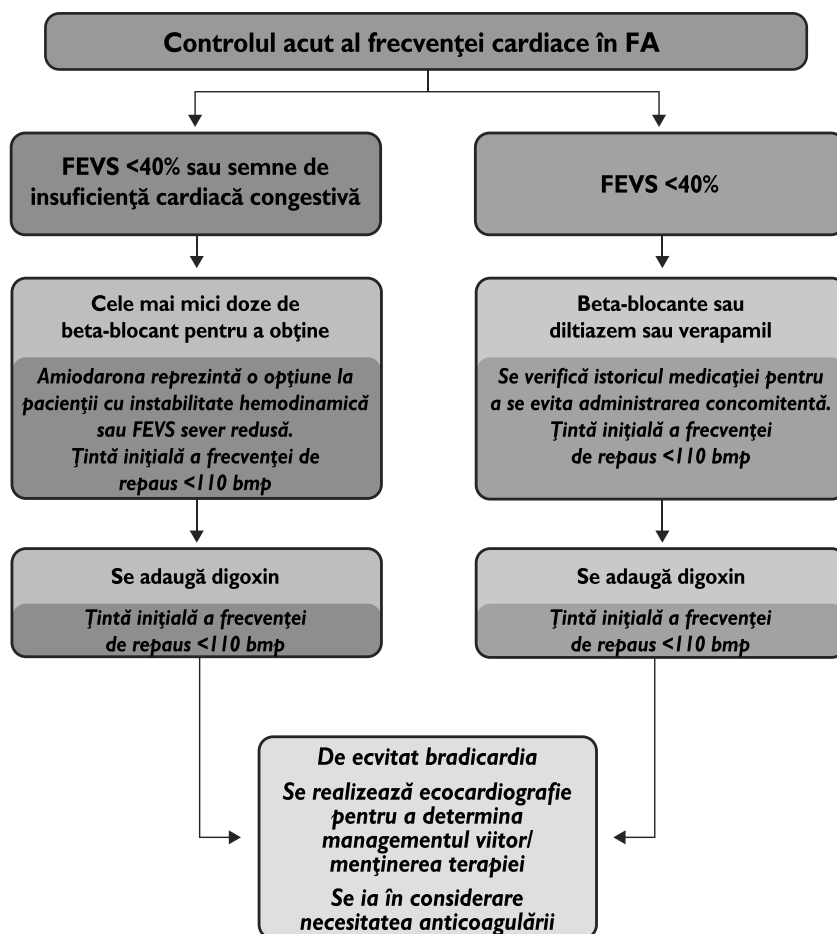


Figura 14. Controlul acut al frecvenței cardiace la pacienții cu fibrilație atrială.

A se vedea tabelul 15 pentru dozarea medicației. Digitoxina reprezintă o alternativă potrivită pentru digoxin, atunci când este disponibilă. FA = fibrilație atrială; bmp = bătăi per minut; FEVS = fracția de ejeecție a ventriculului stâng.

mai bun tip și intensitatea tratamentului de control al frecvenței cardiace, majoritatea datelor fiind derivate din studii de tip crossover de scurtă durată și din studii observaționale^{41,526-528}. Controlul farmacologic al alurii ventriculare poate fi obținut în acut sau pe termen lung cu beta-blocante, digoxin, blocantele de calciu diltiazem și verapamil sau cu terapie combinată (Tabelul 15). Un număr de medicamente antiaritmice au și proprietăți de control al frecvenței cardiace (amiodarona, dronedarona, sotalolul și, într-o anumită măsură, propafenona), dar acestea ar trebui utilizate numai la pacienții care necesită tratament de control al ritmului (vezi capitolul 11).

10.1 Controlul frecvenței cardiace în acut

În contextul unei FA recent instalate, pacienții necesită deseori controlul alurii ventriculare. Medicii trebuie să evalueze cauza subiacentă a frecvenței cardiace cres-

cute, precum infecția, tulburările endocrine, anemia și embolia pulmonară. Pentru controlul frecvenței cardiace în acut, beta-blocantele și diltiazemul/verapamilul sunt preferate față de digoxin datorită instalării rapide a efectului și eficienței în condiții de tonus simpatic crescut⁵²⁸⁻⁵³². Alegerea medicamentului (Tabelul 15) și frecvența cardiacă țintă depind de caracteristicile pacientului, simptome, FEVS și statusul hemdinamic, dar o abordare inițială permisivă a frecvenței cardiace pare acceptabilă. Tratamentul combinat poate fi necesar (Figura 14). La pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă (ICFER) ar trebui utilizate beta-blocantele, digitala (digoxin sau digitoxină) sau combinația lor^{218,533}, întrucât diltiazemul și verapamilul pot avea efecte inotrop negative la pacienții cu FE <40%^{222,534,535}. La pacienții în stare critică și la cei cu disfuncție sistolică severă amiodarona administrată intravenos poate fi folosită dacă frecvența cardiacă excesivă determină

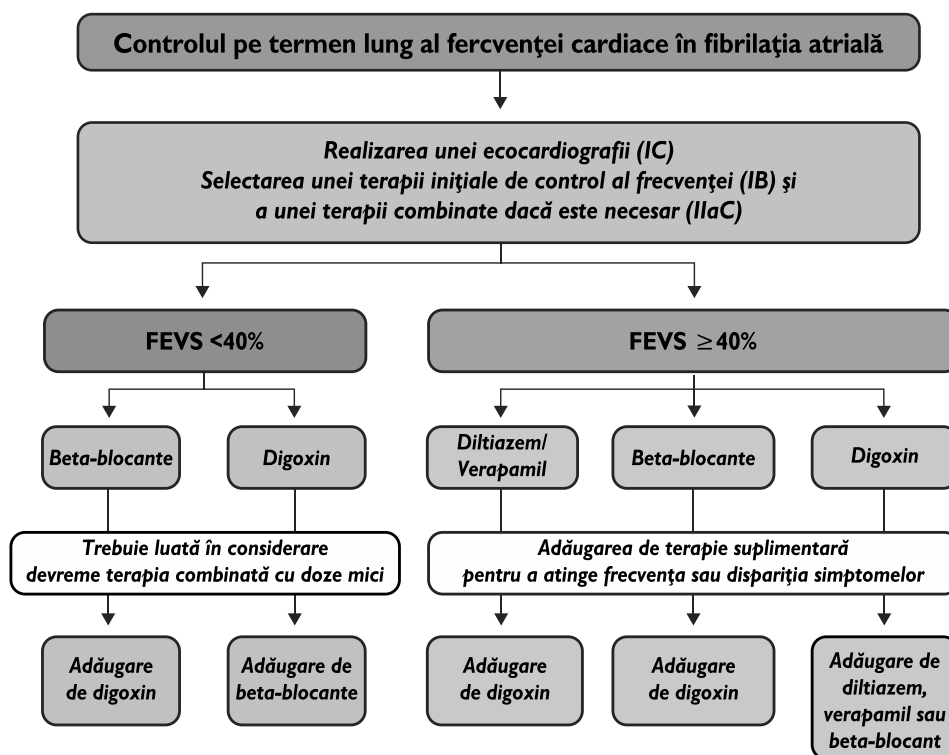


Figura 15. Controlul frecvenței cardiace pe termen lung la pacienții cu fibrilație atrială. See Table 15 for medication dosage. Digoxin is a suitable alternative to digoxin, where available. FA = fibrilație atrială; bpm = bătăi per minut; LVEF = left ventricular ejection fraction.

instabilitate hemdinamică⁵³⁶⁻⁵³⁸. Cardioversia urgentă trebuie luată în considerare la pacienții instabili (vezi Capitolul 11.1)

10.2 Controlul frecvenței cardiace pe termen lung

10.2.1 Beta-blocantele

Monoterapia cu blocante ale beta-adrenoreceptorilor este deseori prima linie de tratament pentru controlul frecvenței cardiace⁵³⁹, în mare parte pe baza observațiilor unui control mai bun al alurii ventriculare decât digoxinul. Interesant, beneficiul prognostic al beta-blocantelor observat în ICFER la pacienții aflați în ritm sinusal se pierde la pacienții cu FA. Într-o metaanaliză a studiilor controlate randomizate beta-blocantele nu au redus mortalitatea de orice cauză comparativ cu placebo la pacienții cu FA la baseline (HR 0,97; 95% CI 0,83-1,14; P=0,73), în timp ce la pacienții aflați în ritm sinusal s-a înregistrat un beneficiu clar (HR 0,73; 95% CI 0,67-0,80; P <0,001)²³. Analiza, care a inclus 3066 participanți cu ICFER, a arătat consistență în toate subgrupurile și rezultate, fără heterogenitate între cele 10 studii incluse (I²= 0%). În ciuda absenței beneficiului

prognostic la pacienții cu ICFER, acest grup de lucru consideră în continuare beta-blocantele drept prima linie de tratament pentru controlul frecvenței cardiac la toți pacienții cu FA, pe baza potențialei ameliorări simptomatice și funcționale ca rezultat al controlului frecvenței cardiace, absenței nocivității în studiile publicate și profilului bun de tolerabilitate la toate vârstele atât în ritm sinusal, cât și în fibrilație atrială^{23,540}.

10.2.2 Blocantele de calciu non-dihidropiridinice

Verapamilul sau diltiazemul oferă un control rezonabil al frecvenței cardiace la pacienții cu FA⁵⁴¹. Acestea trebuie evitate la pacienții cu ICFER datorită efectelor lor inotrop negative^{222,534,535}. Verapamilul sau diltiazemul pot ameliora simptomele corelate cu aritmia⁵²⁶, în comparație cu beta-blocantele, care au redus capacitatea de efort și au crescut valoarea peptidului natriuretic tip B într-un studiu mic la pacienții cu risc scăzut cu FEVS păstrată⁵⁴².

10.2.3 Digitala

Glicozidele cardiace, precum digoxinul și digitoxina, sunt utilizate de peste 2 secole, deși prescripția aces-

tora a scăzut în mod constant în ultimii 15 ani⁵⁴³. În studiul randomizat DIG (*Digitalis Investigation Group*) digoxinul nu a avut niciun efect asupra mortalității comparativ cu placebo la pacienții cu ICFER aflați în ritm sinusal (RR 0,99; 95% CI 0,91-1,07), dar a redus spitalizările (RR 0,72; 95% CI 0,66-0,79)^{544,545}. Nu au existat studii controlate randomizate față în față cu digoxin la pacienții aflați în FA⁵⁴⁶. Studiile observaționale au asociat digoxinul cu un exces de mortalitate la pacienții cu FA⁵⁴⁷⁻⁵⁴⁹, dar această asociere este posibil datorată selecției și influențării prescripției mai degrabă decât efectului nociv al digoxinului⁵⁵⁰⁻⁵⁵³, în mod particular pentru că digoxinul este prescris pacienților mai grav bolnavi²²⁵. Într-un studiu crossover asupra a 47 de pacienți cu ICFER nu au fost diferențe în privința frecvenței cardiace, tensiunii arteriale, distanței de mers și FEVS între carvedilol și digoxin, deși beta-blocantele au determinat nivele mai mari de peptid natriuretic tip B, combinația carvedilol/digoxin a îmbunătățit FEVS, iar întreruperea digoxinului a redus FEVS⁵⁵⁴. Comparațiile cu alte terapii de control al frecvenței cardiace sunt bazate pe studii mici și de scurtă durată care au identificat diferențe marginale sau nu au identificat diferențe în privința capacității de efort, calității vieții și FEVS comparativ cu digoxinul^{526,554-558}. Dozele mici de digoxin (sub 250 mg pe zi), corespunzător unei digoxinemii de 0,5-0,9 ng/ml, pot fi asociate cu un prognostic mai bun²²⁵.

10.2.4 Amiodarona

Amiodarona poate fi utilă pentru controlul frecvenței cardiace drept ultimă resursă. Spectrul larg de efecte adverse asociate cu amiodarona o plasează ca agent de rezervă la pacienții la care frecvența cardiacă nu poate fi controlată cu terapia combinată (de ex. beta-blocant sau verapamil/diltiazem în asociere cu digoxin).

În concluzie există un echilibru pentru utilizarea diferiților agenți pentru controlul frecvenței cardiace la pacienții cu FA. Alegerea agentului (beta-blocant, diltiazem/verapamil, digoxin) sau a combinației de agenți trebuie făcută pe considerente individuale, luând în considerare caracteristicile pacientului și preferințele pacientului. Toate medicamentele disponibile au potențiale efecte adverse, iar pacienții trebuie tratați inițial cu o doză mică, crescută ulterior până la ameliorarea simptomatologiei. În practică obținerea unei frecvențe cardiace țintă de <110/min va necesita deseori asocieri medicamentoase (Figura 15). Beneficiul diferitelor strategii de control al frecvenței cardiace asupra simptomelor, calității vieții și altor obiective intermediare este în curs de investigare⁵⁵⁹.

10.3 Valorile țintă ale frecvenței cardiace în FA

Valoare optimă a frecvenței cardiace la pacienții cu FA este neclară. Studiul RACE (*Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation*) II a randomizat 614 pacienți cu FA permanentă pentru o frecvență cardiacă țintă de 80/min în repaus și <110/min în timpul efortului moderat sau pentru o țintă mai permisivă de <110/min. Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește obiectivul compozit de evenimente clinice (14,9% în grupul control strict, 12,9% în grupul cu control permisiv)⁵⁶⁰, clasa NYHA sau spitalizările^{560,561}. Rezultate similare au fost găsite într-o analiză a studiilor AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*) și RACE (1091 participanți), deși cu diferențe mai mici ale frecvenței cardiace și fără randomizare⁵⁶². Merită subliniat faptul că mulți pacienți cu control "adecvat" al frecvenței cardiace (frecvență cardiacă de repaus 60-100/min) sunt sever simptomatici, necesitând intervenții suplimentare¹⁹⁴. În egală măsură, un control mai permisiv al frecvenței cardiace este o abordare inițială acceptabilă, indiferent de clasa de insuficiență cardiacă, cu excepția situației în care persistența simptomatologiei necesită un control mai strict al frecvenței cardiace.

10.4 Ablajia de nod atrioventricular și cardiostimularea

Ablajia nodului atrioventricular (NAV)/fasciculului His și implantarea unui stimulator cardiac VVI poate controla frecvența cardiacă atunci când medicamentele eșuează în a controla frecvența cardiacă și simptomele. Este o procedură relativ simplă cu o rată mică de complicații și un risc scăzut de mortalitate pe termen lung^{563,564}, mai ales când stimulatorul cardiac este implantat cu câteva săptămâni anterior ablației de NAV și frecvența de stimulare cardiacă inițială după ablație este stabilită la 70-90/min^{565,566}. Procedura nu agravează funcția VS⁵⁶⁷ și poate chiar ameliora FEVS la pacienți selectați⁵⁶⁸⁻⁵⁷⁰. La pacienți selectați cu ICFER tratați prin stimulare biventriculară (terapie de resincronizare cardiacă) FA se poate termina⁵⁷¹, deși un asemenea efect de "control al ritmului" al terapiei de resincronizare este probabil mic și necesită confirmare⁵⁷². Ablajia de NAV face pacienții dependenți de stimulator pentru tot restul vieții, ceea ce limitează ablația de NAV și cardiostimularea la pacienții ale căror simptome nu pot fi stăpânite prin tratament de control al frecvenței cardiace și nici prin intervenții de control al ritmului (vezi capitolul 11.6). Alegerea tipului de stimulare cardiacă (stimulare ventriculară dreaptă sau stimulare biventriculară cu sau fără defibrilator cardiac implantabil) depinde de caracteristicile individuale ale pacientului, inclusiv FEVS^{573,574}.

Recomandări pentru controlul frecvenței cardiace			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Betablocantele, digoxinul, diltiazemul sau verapamilul sunt recomandate pentru controlul frecvenței cardiace la pacienții cu FA și FEVS ≥40%.	I	B	225, 526, 528, 531, 532, 541, 555, 575
Betablocantele și/sau digoxinul sunt recomandate pentru controlul frecvenței cardiace la pacienții cu FA și FEVS <40%.	I	B	23, 225, 526, 533, 554, 575, 576
Tratamentul combinat cu diferiți agenți de control al frecvenței cardiace trebuie considerat dacă un singur agent nu reușește atingerea frecvenței cardiace țintă.	Ila	C	23, 554, 577
La pacienții cu instabilitate hemodinamică sau disfuncție sistolică severă de VS, amiodarona poate fi considerată pentru controlul frecvenței cardiace în acut.	IIb	B	536-538
La pacienții cu FA permanentă (adică atunci când nu se planifică nicio tentativă de restabilire a ritmului sinusal) medicamentele antiaritmice nu trebuie folosite de rutină pentru controlul frecvenței cardiace.	III (nociv)	A	41, 578, 579
O frecvență cardiacă de repaus de sub 110/min (adică un control permisiv al frecvenței cardiace) trebuie considerată drept ținta inițială pentru tratamentul de control al frecvenței cardiace.	Ila	B	560
Strategia de control al ritmului trebuie preferată în FA preexcitată și în sarcină.	Ila	C	
Ablația nodului atrioventricular trebuie considerată pentru controlul frecvenței cardiace la pacienții care nu răspund sau care nu tolerează tratamentul intensiv de control al frecvenței și a ritmului, acceptând faptul că acești pacienți vor deveni stimulo-dependenți.	Ila	B	184, 564, 569
<small>FA = fibrilație atrială; FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng Digoxina este o alternativă bună la digoxin, acolo unde este disponibilă. La pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă (FEVS <40%), betablocantele recomandate sunt: bisoprolol, carvedilol, metoprolol cu durată lungă de acțiune și nebivolol. ^a Clasa de recomandare ^b Nivelul de evidență ^c Referințe care sprijină recomandările</small>			

II. TRATAMENTUL DE CONTROL AL RITMULUI ÎN FIBRILAȚIA ATRIALĂ

Restabilirea și menținerea ritmului sinusal este parte integrantă din managementul fibrilației atriale. Medicamentele antiaritmice aproape dublează rata de ritm sinusal comparativ cu placebo⁵⁸⁰⁻⁵⁸⁴. Ablația de cateter sau terapia combinată este deseori eficientă atunci când antiaritmicele eșuează^{226, 585-587}. Deși mulți clinicieni consideră că menținerea ritmului sinusal poate ameliora prognosticul pacienților cu FA⁵⁸⁸, toate studiile care au comparat strategia de control al ritmului și al frecvenței cardiace cu strategia de control al frecvenței cardiace (alături de anticoagularea corectă) au avut rezultate neutre^{41, 578, 579, 582, 589-593}. Dacă managementul modern de control al ritmului incluzând ablația

de cateter, terapia combinată și terapia precoce determină o reducere a evenimentelor cardiovasculare majore este în curs de investigare, de ex. în studiile EAST-AFNET 4 (*Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial*)⁴⁰ și CABANA (*Catheter Ablation vs. Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial*)⁵⁹⁴. Pentru moment, strategia de control al ritmului este indicată pentru ameliorarea simptomelor la pacienții cu FA care rămân simptomatici sub tratament adecvat de control al frecvenței cardiace.

II.1 Restabilirea acută a ritmului sinusal

II.1.1 Medicamentele antiaritmice pentru restabilirea acută a ritmului sinusal („cardioversia farmacologică“)

Medicamentele antiaritmice pot restabili ritmul sinusal la pacienții cu FA („cardioversie farmacologică“) așa cum s-a arătat în studii controlate mici, metaanalize^{41, 584, 595, 596}, și în câteva studii controlate mai mari⁵⁹⁷⁻⁶⁰⁵. În afara Europei dofetilidul este disponibil și poate converti FA recent instalată⁶⁰⁶. Cardioversia farmacologică restabilește ritmul sinusal la aproximativ 50% din pacienții cu FA recent instalată (Tabelul 16)⁶⁰⁷⁻⁶⁰⁹. Pe termen scurt, cardioversia electrică restabilește ritmul sinusal mai rapid și mai eficient decât cardioversia farmacologică și se asociază cu spitalizări mai scurte⁶⁰⁹⁻⁶¹³. Dimpotrivă, cardioversia farmacologică nu necesită sedare sau post alimentar (Figura 16).

Flecainida și propafenona sunt eficiente pentru cardioversie farmacologică, dar utilizarea lor este restrânsă la pacienții fără boală cardiacă structurală^{595, 602-605, 614, 615}. Ibutilidul este o alternativă bună acolo unde este disponibil, dar comportă riscul de torsada vârfurilor⁶¹⁵. Vernakalantul⁶⁰²⁻⁶⁰⁵ poate fi administrat pacienților cu insuficiență cardiacă ușoară (clasele NYHA I sau II), inclusiv celor cu boală cardiacă ischemică, cu condiția ca să nu prezinte hipotensiune arterială sau stenoză aortică strânsă⁶¹⁶⁻⁶¹⁸. Amiodarona poate fi utilizată la pacienții cu insuficiență cardiacă și la pacienții cu boală cardiacă ischemică (deși pacienții cu insuficiență cardiacă severă au fost excluși din majoritatea studiilor de conversie a FA)⁵⁹⁶. Amiodarona are și rolul de scădere a frecvenței cardiace cu 10-12/min după 8-12 h în caz de administrare intravenoasă⁵⁹⁶. Atât amiodarona, cât și flecainida par mai eficiente decât sotalolul în restabilirea ritmului sinusal^{600, 601, 619}.

II.1.2 Cardioversia efectuată de către pacient prin metoda „pill in the pocket“

La pacienți selectați cu episoade rare și simptomatice de FA paroxistică un bolus unic de flecainidă (200-300 mg) sau de propafenonă (450-600 mg) poate fi

Medicament	Cale de administrare	Doza de atac	Doza de continuare	Riscuri	Referințe
Flecainida	oral i.v.	200-300 mg 1,5-2 mg/kgc în 10min	N/A	Hipotensiune, flutter atrial cu conducere 1:1, prelungirea intervalului QT. De evitat la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală cardiacă structurală semnificativă.	595, 598
Amiodaronă	i.v.a	5-7mg/kgc în 1-2h	50mg/h maxim 1g în 24h	Flebită, hipotensiune, bradicardie/bloc AV.Va scădea frecvența ventriculară. Conversie tardivă la ritm sinusal (8-12h).	596-601
Propafenonă	i.v. oral	1,5-2 mg/kgc în 10 min 450-600mg		Hipotensiune, flutter atrial cu conducere 1:1, prelungirea intervalului QT (ușoară). De evitat la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală cardiacă structurală semnificativă.	622, 625
Ibutilidb	i.v.	1mg în 10 min	1mg în 10 min după un interval de 10 min	Prelungirea intervalului QT, tahicardie ventriculară polimorfă/torsada vârfurilor (3-4%).Va scădea frecvența ventriculară. De evitat la pacienții cu prelungirea intervalului QT, hipokaliemie, HVS severă sau FE scăzută.	614, 615
Vernakalant	i.v.	3mg/kgc în 10min	2mg/kgc în 10min după un interval de 15 min	Hipotensiune, aritmii ventriculare nesuținute, prelungirea intervalului QT și a complexului QRS. De evitat la pacienții cu TAs <100mmHg, sindrom coronarian acut recent (<30 zile), insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA, prelungirea intervalului QT (QT necorectat >440msec) și stenoză aortică strânsă.	602-605, 618

SCA = sindrom coronarian acut; AV= atrioventricular; i.v. = intravenos; HVS = hipertrofie ventriculară stângă; FE = fracție de ejeție; TAs = tensiunea arterială sistolică.

^a Folosiți un vas periferic mare și schimbați cu amiodaronă per os după 24h de administrare i.v. (linie centrală).

^b Ibutilidul este disponibil numai în anumite țări europene.

autoadministrat de către pacient la domiciliu (strategia „pill in the pocket“) pentru restaurarea ritmului sinusal, după ce siguranța unei asemenea strategii a fost stabilită în mediul spitalicesc⁶²⁰. Această abordare pare ceva mai puțin eficientă decât cardioversia intraspitalicească⁶²¹, dar este foarte practică și oferă la pacienți selectați sentimentul de control și siguranță.

11.1.3 Cardioversia electrică

Cardioversia electrică sincronizată convertește FA la ritm sinusal rapid și eficient și este metoda de elecție la pacienții cu alterare hemodinamică severă cu FA nou instalată (Figura 16)⁶²⁶⁻⁶²⁸. Cardioversia electrică poate fi efectuată în condiții de siguranță la pacienții sedați tratați cu midazolam și/sau propofol. Monitorizarea continuă a tensiunii arteriale și a oximetriei în timpul procedurii este importantă⁶²⁹. Ocazional pot apărea arsuri cutanate postcardioversie. Pentru mitigarea bradicardiei post-cardioversie trebuie asigurată disponibilitatea atropinei sau a isoproterenolului intravenos sau cardiostimularea temporară transcutană. Defibrilatoarele bifazice sunt mai eficiente decât unele monofazice, motiv pentru care au devenit standardul industriei^{626,628}. Poziționarea antero-posterioară a electrozilor generează un câmp de șoc mai intens în atriul stâng decât poziționarea antero-laterală și restabilește mai eficient ritmul sinusal^{626,627,630}. Pretratamentul cu amiodaronă (necesitând câteva săptămâni

de terapie)^{631,632}, sotalol⁶³¹, ibutilid⁶³³ sau vernakalant⁶³⁴ poate îmbunătăți eficacitatea cardioversiei electrice și efecte similare sunt posibile pentru flecainidă⁵⁸⁴ și propafenonă⁶³⁵. Beta-blocantele⁶³⁶, verapamilul, diltiazemul⁶³⁷⁻⁶³⁹ și digoxinul^{640,641} nu convertesc FA și nici nu facilitează cardioversia electrică. Când se planifică utilizarea medicației antiaritmice pentru menținerea ritmului sinusal postcardioversie tratamentul trebuie început cu 1-3 zile înainte de cardioversie (câteva săptămâni în cazul amiodaronei) pentru a promova conversia farmacologică și pentru obținerea unor nivele eficiente ale medicamentului^{584,601}.

11.1.4 Anticoagularea la pacienții supuși cardioversiei

Cardioversia comportă un risc inerent de AVC la pacienții neanticoagulați⁶⁴², risc care este redus substanțial prin administrarea de anticoagulate⁶⁴³. Inițierea imediată a anticoagularii este importantă la toți pacienții programați pentru cardioversie⁶⁴⁴⁻⁶⁴⁶. La pacienții care au stat în FA mai mult de 48h tratamentul anticoagulant trebuie inițiat cu cel puțin 3 săptămâni înaintea cardioversiei și continuat timp de 4 săptămâni după (la pacienții fără necesar de anticoagulare pe termen lung). Anticoagularea orală trebuie continuată pe termen nedefinit la pacienții cu risc de AVC. Această practică nu a fost niciodată evaluată în studii controlate, dar pare sigură într-un set mare de date observa-

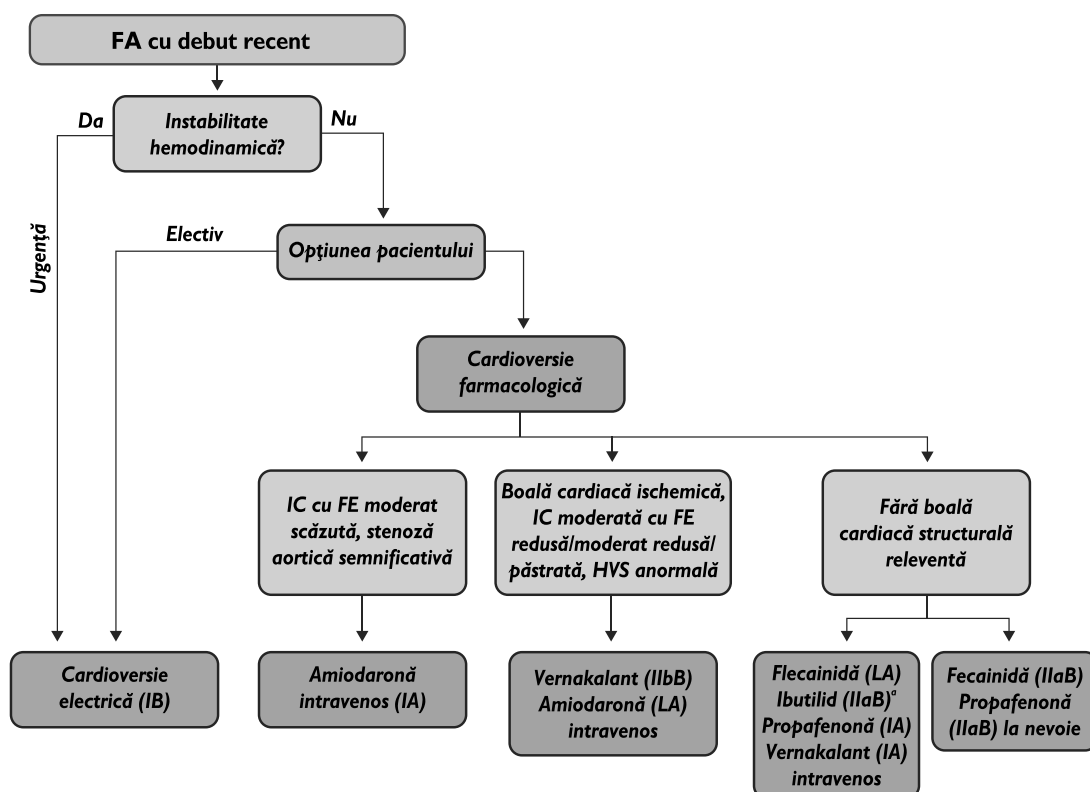


Figura 16. Managementul controlului ritmului cardiac în cazul fibrilației atriale cu debut recent.

FA = fibrilație atrială; HVS = hipertrofie ventriculară stângă.

*Ibutilidul nu ar trebui utilizat în cazul pacienților cu interval QT lung.

ționale din Finlanda⁶⁴⁷. Când se dorește cardioversia precoce, ecografia transesofagiană poate exclude majoritatea trombilor din atrium stâng, permițând cardioversia imediată^{648,649}. Studiile aflate în desfășurare vor informa asupra siguranței și eficienței anticoagularii nou instalate folosind ACON la pacienții programați pentru cardioversie.

11.2 Tratamentul antiaritmie pe termen lung

Scopul tratamentului antiaritmie este ameliorarea simptomelor corelate cu FA^{41,580}. Așadar, decizia de a iniția tratament antiaritmie de lungă durată necesită punerea în balanță a poverii simptomelor, posibilelor efecte adverse și preferinței pacientului. Principiile medicației antiaritmice subliniate în ghidul SEC din 2010³⁶⁹ sunt în continuare relevante și trebuie subliniate:

- Scopul tratamentului este reducerea simptomelor corelate cu FA;
- Eficacitatea medicamentelor antiaritmice în menținerea ritmului sinusal este modestă;
- Tratamentul antiaritmie cu succes clinic mai degrabă reduce decât elimină recurențele FA;

- Dacă un medicament antiaritmie eșuează, un răspuns clinic acceptabil poate fi obținut cu un alt agent;
- Efectul proaritmie sau efectele secundare extra-cardiace sunt frecvente;
- Alegerea tratamentului antiaritmie trebuie ghidată pe criterii de siguranță mai degrabă decât de eficacitate.

Medicația antiaritmie aproape dublează rata de menținere a ritmului sinusal comparativ cu absența tratamentului⁵⁸⁰. Nu există un efect considerabil asupra mortalității sau complicațiilor cardiovasculare, dar tratamentul de control al ritmului crește ușor riscul de spitalizări (deseori pentru FA)^{41,578,579,582,589-593}. Pentru reducerea riscului efectelor adverse^{201,580} este de dorit o durată cât mai scurtă a tratamentului antiaritmie. De exemplu, tratamentul de scurtă durată (4 săptămâni) cu flecainidă timp de 4 săptămâni după cardioversia FA a fost bine tolerat și a prevenit majoritatea recurențelor (80%) comparativ cu tratamentul pe termen lung⁵⁸⁴. Tratamentul antiaritmie de durată scurtă este utilizat,

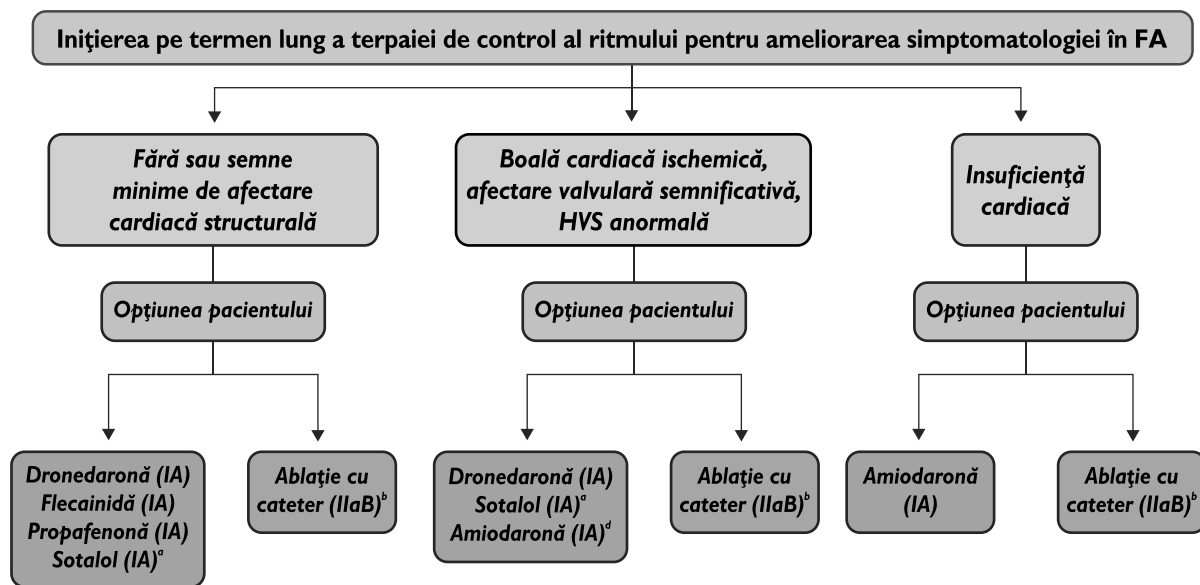


Figura 17. Inițierea pe termen lung a terapiei de control al ritmului cardiac la pacienții cu fibrilație atrială simptomatică. FA = fibrilație atrială; HVS = hipertrofie ventriculară stângă.

^aAdminstrarea sotalolului cere evaluare atentă a riscului proaritmice.

^bAblația cu cateter presupune izolarea venelor pulmonare și se poate realiza cu radiofrecvență sau prin crioablație.

^cAblația cu cateter ca primă linie de tratament este, de obicei, rezervată cazurilor cu insuficiență cardiacă și tahicardiomiopatie.

^dAmiodarona este, pentru mulți pacienți, linia a doua de tratament din cauza efectelor sale secundare extracardiace.

de asemenea, pentru a evita recurențele precoce ale FA după ablația de cateter și poate fi rezonabil la pacienții cu risc crescut de efecte adverse ale medicației antiaritmice sau la cei cu risc scăzut de recurență a FA.

În plus față de tratamentul antiaritmice și ablația de cateter (vezi capitolul 11.3), managementul condițiilor cardiovasculare asociate poate reduce povara simptomelor în FA și poate facilita menținerea ritmului sinusal^{203,204,296,312}. Acest lucru include scăderea ponderală, controlul tensiunii arteriale, tratamentul insuficienței cardiace, gimnastica cardiorespiratorie și alte măsuri (vezi Capitolul 7).

11.2.1 Selecția medicației antiaritmice pentru tratamentul pe termen lung: întâi siguranța!

De obicei siguranța medicamentului antiaritmice determină alegerea inițială a medicației antiaritmice (Figura 17). Următoarele medicamente antiaritmice majore sunt disponibile pentru prevenția FA:

11.2.1.1 Amiodarona

Amiodarona este un blocant multicanal eficient, care reduce frecvența cardiacă și este sigură la pacienții cu insuficiență cardiacă^{582,651}. Torsada vârfurilor ca efect proaritmice poate apărea, motiv pentru care intervalul QT și undele TU trebuie monitorizate sub tratament (vezi Tabelul 17)⁶⁵². Amiodarona cauzează frecvent efecte adverse extracardiace, mai ales în tra-

tamentul pe termen lung^{653,654}, ceea ce o face o alegere de linia a doua la pacienții care sunt fezabili pentru alte medicamente antiaritmice. Amiodarona pare mai puțin potrivită pentru tratamentul episodic pe termen scurt (cu excepția contextului postablație de cateter), probabil datorită timpului de înjumătățire lung.

11.2.1.2 Dronedaronă

Dronedaronă menține ritmul sinusal, reduce frecvența cardiacă și previne spitalizările de cauză cardiovasculară (majoritatea datorate FA) și decese de cauză cardiovasculară la pacienții cu FA paroxistică sau persistentă sau flutter atrial care aveau cel puțin o comorbiditate cardiovasculară relevantă^{583,588,656}. Dronedaronă crește mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă recent decompensată (cu sau fără FA)⁶⁵⁷ și la pacienții cu FA permanentă la care ritmul sinusal nu a fost restabilit⁶⁵⁸. Dronedaronă crește moderat creatinina serică, reflectând o reducere a excreției creatininei mai degrabă decât un declin al funcției renale⁶⁵⁹.

11.2.1.3 Flecainida și propafenona

Flecainida și propafenona sunt eficiente în prevenția recurențelor FA^{581,584,620}. Acestea ar trebui folosite numai la pacienții fără boală cardiacă ischemică semnificativă sau insuficiență cardiacă pentru a evita riscul de aritmii ventriculare amenințătoare de viață⁶⁶⁰. Frecvențele cardiace înalte rezultate din conversia FA în flutter

Tabelul 17. Medicamentele antiaritmice cu administrare orală folosite pentru menținerea ritmului sinusal după cardioversie

Medicament	Doză	Principalele contraindicații și precauții	Semne de avertizare necesitând întreruperea tratamentului	Încetinirea conducerii AV nodale	Monitorizarea ECG sugerată la inițierea tratamentului
Amiodarona	600mg în doze fracționate timp de 4 săptămâni, 400mg timp de 4 săptămâni, apoi 200mg/zi	Prudență când se utilizează concomitent medicamente care prelungesc intervalul QT și la pacienții cu boală de NSA, NAV sau tulburare de conducere. Dozele de AVK și digitală trebuie reduse. Risc crescut de miopatie în asociere cu statinele. Prudență la pacienții cu boală hepatică preexistentă.	Prelungirea intervalului QT > 500 ms	10-12 bpm în FA	La inițiere, la o săptămână și la 4 săptămâni
Dronedarona	400mg de 2 ori/zi	Contraindicată în IC clasa III sau IV NYHA sau în IC instabilă, în timpul tratamentului concomitent cu medicamente care prelungesc intervalul QT sau cu inhibitori CYP3A4 puternici (de ex verapamil, antifungice azolice) și dacă Clcr < 30ml/min. Dozele de digitală, betablocant și unele statine trebuie reduse. Creșterea nivelelor serice ale creatininei cu 0,1-0,2 mg/dl sunt frecvente și nu reflectă declinul funcției renale. Prudență la pacienții cu boală hepatică preexistentă.	Prelungirea intervalului QT > 500 ms	10-12 bpm în FA	La inițiere, la o săptămână și la 4 săptămâni
Flecainida Flecainida cu eliberare lentă	100-150mg de 2 ori/zi 200mg/zi	Contraindicată dacă Clcr < 50 mg/ml, în boala hepatică, boala cardiacă ischemică sau în caz de FEVS scăzută. Prudență în caz de boală de NSA sau NAV sau tulburare de conducere. Inhibitorii CYP2D6 cresc concentrația plasmatică (de ex fluoxetina, antidepressivele triciclice).	Creșterea duratei QRS cu > 25% față de valoarea inițială	Fără efect	La inițiere, o zi și zilele 2-3
Propafenona Propafenona SR	150-300mg de 3 ori/zi 225-425mg de 2 ori/zi	Contraindicată în boala cardiacă ischemică sau în caz de FEVS scăzută. Prudență în caz de boală de NSA sau NAV sau tulburare de conducere, disfuncție hepatică sau renală și astm bronșic. Crește concentrația plasmatică a digitalei și warfarinei.	Creșterea duratei QRS cu > 25% față de valoarea inițială	Efect minim	La inițiere, o zi și zilele 2-3
d,l sotalol	80-160mg de 2 ori/zi	Contraindicat în prezența HVS semnificative, IC sistolice, astmului bronșic, alungirii preexistente a intervalului QT, hipokaliemiei, Clcr < 50mg/ml. Disfuncția renală moderată necesită ajustarea dozei.	Prelungirea intervalului QT > 500ms, prelungirea intervalului QT cu > 60ms după inițierea tratamentului	Efect similar cu al blocantelor în doză mare	La inițiere, o zi și zilele 2-3

FA= fibrilație atrială; AV = atrioventricular; bpm = bătăi pe minut; Clcr = clearance la creatinină; CYP2D6= citocromul P450 2D6; CYP3A4 = citocromul P450 3A4; ECG = electrocardiogramă; VS = ventricul stâng; FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; NSA = nodul sinoatrial; NAV = nodul atrioventricular; AVK = antivitamină K.

atrial cu conducere 1:1 de către flecainidă sau propafenonă pot fi prevenite prin administrarea prealabilă a unui beta-blocant, verapamil sau diltiazem.

11.2.1.4 Chinidina și disopiramida

Chinidina și disopiramida au fost asociate cu o creștere a mortalității de orice cauză (OR 2,39; 95% CI 1,03-5,59; number needed to harm=numărul de pacienți tratați pentru apariția unui eveniment advers=109; 95% CI 34-4985) după un an de urmărire^{580,661}, cel mai

probabil datorită aritmiilor ventriculare (torsada vârurilor)^{580,661}. Deși acest efect proaritmice este mai frecvent la doze mari, aceste medicamente sunt mai rar folosite pentru controlul ritmului în FA. Disopiramida poate fi utilă în FA „mediată vagal“ (de ex FA care apare la atleți și/sau în timpul somnului⁷⁶) și s-a demonstrat că reduce gradientul din tractul de ejeție al VS și că ameliorează simptomele la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică⁶⁶²⁻⁶⁶⁴.

Recomandări pentru tratamentul de control al ritmului			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref^c
Recomandări generale			
Tratamentul de control al ritmului este recomandat pentru ameliorarea simptomelor la pacienții cu FA.	I	B	120, 586, 601
Managementul factorilor de risc cardiovascular și evitarea factorilor declanșatori ai FA trebuie urmărite la pacienții sub tratament de control al ritmului pentru a facilita menținerea ritmului sinusal.	Ila	B	203, 204, 296, 312
Cu excepția FA cu instabilitate hemodinamică, alegerea între cardioversia farmacologică și cea electrică trebuie ghidată de preferințele pacientului și ale medicului.	Ila	C	
Cardioversia FA			
Cardioversia electrică a FA este recomandată la pacienții cu instabilitate hemodinamică acută în vederea restabilirii debitului cardiac.	I	B	612, 702-704
Cardioversia FA (fie electrică, fie farmacologică) este recomandată la pacienții simptomatici cu FA persistentă sau persistentă de lungă durată ca parte a tratamentului de control al ritmului.	I	B	584, 601, 627, 628, 648, 705
Pretratamentul cu amiodaronă, flecainidă, ibutilid sau propafenonă ar trebui luat în considerare pentru a crește șansele de succes ale cardioversiei electrice și pentru a preveni recurențele FA.	Ila	B	248, 584, 633
La pacienții fără istoric de boală cardiacă ischemică sau structurală flecainida, propafenona sau vernakalantul sunt recomandate pentru cardioversia farmacologică a FA recent instalate.	I	A	602-605, 614, 618, 622, 706, 707
La pacienții fără istoric de boală cardiacă ischemică sau structurală ibutilidul ar trebui luat în considerare pentru cardioversia farmacologică a FA.	Ila	B	
La pacienții selectați cu FA recent instalată care nu au boală cardiacă structurală sau boală cardiacă ischemică semnificativă o doză orală unică de flecainidă sau propafenonă (abordarea „pastilă în buzunar”) ar trebui considerată pentru cardioversia condusă de către pacient, după ce siguranța acestei strategii a fost evaluată.	Ila	B	620, 621
La pacienții cu boală cardiacă ischemică sau structurală amiodarona este recomandată pentru cardioversia FA.	I	A	597-601
Vernakalantul poate fi considerat ca alternativă la amiodaronă pentru cardioversia farmacologică a FA la pacienții fără hipotensiune, IC severă sau boală cardiacă structurală severă (în special stenoza aortică).	IIb	B	602-605, 616, 618
Prevenția accidentului vascular cerebral la pacienții desemnați pentru cardioversia FA			
Anticoagularea cu heparină sau un ACON trebuie inițiată cât mai curând posibil înainte de cardioversia FA sau a flutterului atrial	Ila	B	708, 709
Pentru cardioversia FA/flutterului atrial anticoagularea eficientă este recomandată pentru cel puțin 3 săptămâni înainte de cardioversie.	I	B	648, 708
Ecocardiografia transesofagiană (ETE) este recomandată pentru a exclude trombul intracardiac ca alternativă la anticoagularea periprocedurală atunci când este planificată cardioversia precoce.	I	B	648, 708
Cardioversia precoce fără ETE poate fi efectuată la pacienții cu o durată certă a FA de < 48h.	Ila	B	648
La pacienții cu risc de accident vascular cerebral tratamentul anticoagulant trebuie continuat pe termen lung după cardioversie, conform recomandărilor de anticoagulare pe termen lung, indiferent de metoda de cardioversie sau de menținerea aparentă a ritmului sinusal. La pacienții fără factori de risc pentru accidentul vascular cerebral anticoagularea este recomandată timp de 4 săptămâni postcardioversie.	I	B	353, 710
La pacienții la care se identifică trombul intracardiac la ETE se recomandă anticoagulare eficientă timp de cel puțin 3 săptămâni.	I	C	
Repetarea ETE pentru a certifica rezorbția trombului trebuie considerată înainte de cardioversie.	Ila	C	
Medicamentele antiaritmice pentru menținerea ritmului sinusal pe termen lung/prevenția recurențelor FA			
Alegerea medicamentului antiaritmice trebuie evaluată atent, luând în considerare prezența comorbidităților; a riscului cardiovascular și a potențialului proaritmice, efectelor toxice extracardiace, preferințele pacientului și încărcătura simptomatică.	I	A	41, 580
Dronedarona, flecainida, propafenona sau sotalolul sunt recomandate pentru prevenția FA recurente simptomatice la pacienții cu funcție VS normală și fără hipertrofie VS patologică.	I	A	581, 583, 584, 588, 601
Dronedarona este recomandată pentru prevenția FA recurente simptomatice la pacienții cu boală coronariană stabilă și fără insuficiență cardiacă.	I	A	583, 588
Amiodarona este recomandată pentru prevenția FA recurente simptomatice la pacienții cu insuficiență cardiacă.	I	B	596-598
Amiodarona este mai eficientă în prevenția recurențelor simptomatice ale FA decât orice alt antiaritmice, dar efectele toxice extracardiace sunt frecvente și cresc în timp. Din acest motiv trebuie considerate alte antiaritmice inițial.	Ila	C	596-598
Pacienții aflați sub tratament antiaritmice trebuie evaluați periodic pentru a confirma eligibilitatea pentru tratament.	Ila	C	583, 588, 657, 658, 660
Înregistrarea unei ECG la debutul tratamentului antiaritmice ar trebui considerată pentru a monitoriza frecvența cardiacă, pentru a detecta prelungirea intervalului QT și a complexului QRS și a apariției blocului AV.	Ila	B	585-584, 588, 601

Recomandări pentru tratamentul de control al ritmului			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref^c
Tratamentul antiaritmie nu este recomandat pacienților cu interval QT prelungit (>0,5 s) și celor cu boală de NSA sau disfuncție de NAV care nu au un stimulator cardiac funcțional.	III (nociv)	C	
Asocierea stimulării atriale antibradicardice la tratamentul antiaritmie care induce sau exacerbează disfuncția de NSA ar trebui considerată pentru a permite continuarea tratamentului antiaritmie la pacienții la care ablația de FA este refuzată sau nu este indicată.	IIa	B	711, 712
Continuarea tratamentului antiaritmie dincolo de perioada de blanking de după ablația de FA ar trebui considerată pentru menținerea ritmului sinusal atunci când recurențele sunt probabile.	IIa	B	713
Efectele antiaritmice ale medicamentelor non-antiaritmice			
IEC, BRA și betablocantele ar trebui considerate pentru prevenția FA nou instalate la pacienții cu IC cu fracție de ejeție redusă.	IIa	A	23, 219, 236, 237, 239, 250, 714
IEC și BRA ar trebui considerate pentru prevenția FA nou instalate la pacienții cu HTA, în mod particular asociată cu HVS.	IIa	B	238, 246, 686, 714
Pretratamentul cu IEC sau BRA poate fi considerat la pacienții cu FA recurentă supuși cardioversiei electrice și care primesc medicație antiaritmie.	IIb	B	236, 237, 248, 249
IEC sau BRA nu sunt recomandați pentru prevenția secundară a FA paroxistice la pacienții fără boală cardiacă structurală subiacentă sau cu boală cardiacă structurală minimă.	III (fără efect)	B	241, 697
<small>FA = fibrilație atrială; IEC = inhibitor de enzimă de conversie; BRA = blocant de receptori de angiotensină; CHA₂DS₂-VASc = insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune, vârstă ≥75 an(dublu), diabet, accident vascular cerebral (dublu), boală vasculară, vârstă 65-74 ani și sexul (feminin); ECG = electrocardiogramă; VS = ventricul stâng; HVS= hipertrofie ventriculară stângă; ACON = anticoagulant oral non-antivitamina K; ETE = ecocardiografie transesofagiană; IC = insuficiență cardiacă; NSA = nod sinoatrial; NAV = nod atrioventricular; AV = atrioventricular.</small>			
<small>^a Clasa de recomandare ^b Nivel de evidență ^c Referințe care sprijină recomandările.</small>			

11.2.1.5 Sotalol

Sotalolul are un risc important de torsada vârfurilor [1% în studiul PAFAC (*Prevention of Atrial Fibrillation After Cardioversion*)¹¹⁸]. D-enantiomerul sotalolului se asociază cu creșterea mortalității comparativ cu placebo la pacienții cu disfuncție sistolică de VS după un infarct miocardic⁶⁶⁵, probabil datorită aritmiilor ventriculare (OR 2,47; 95% CI 1,2-5,05; numărul necesar pentru un eveniment advers = 166; 95% CI 61-1159)^{580,665}. Pe de altă parte, d,l-sotalol a fost utilizat la pacienții cu FA fără elemente de prudență în 2 studii controlate^{581,601}.

11.2.1.6 Dofetilid

Dofetilidul este un alt blocant al canalelor de potasiu care este disponibil preponderent în afara Europei. Dofetilidul restabilește și menține ritmul sinusal la pacienții cu insuficiență cardiacă⁶⁶⁶ și, ocazional, la pacienții refractari la alte medicamente antiaritmice⁶⁶⁷.

Global, pare prudentă utilizarea chinidinei, disopiramidei, dofetilidului și sotalolului pentru situații specifice. Mai mult, combinarea medicamentelor care prelungesc intervalul QT pentru controlul ritmului în FA trebuie în general evitată (Tabelul 17).

11.2.2 Electrocardiograma în 12 derivații ca instrument pentru identificarea pacienților la risc proaritmie

Identificarea pacienților la risc proaritmie poate ajuta la reducerea riscului proaritmie al medicamentelor antiaritmice⁶⁶⁸. În plus față de caracteristicile clinice menționate anterior, monitorizarea duratei intervalu-

lui PR, a intervalului QT și a complexului QRS în timpul inițierii tratamentului antiaritmie poate identifica pacienții la risc crescut de aritmie indusă medicamentelor sub tratament de lungă durată⁶⁶⁹⁻⁶⁷¹. În plus, prezența undelor T anormale este un semn de torsada vârfurilor iminentă⁶⁵². Analiza periodică a ECG pentru semne proaritmice a fost folosită cu succes în studiile recente cu medicamente antiaritmice^{118,584,672}. Concret, monitorizarea ECG a fost folosită sistematic în zilele 1-3 la pacienții care primeau flecainidă, propafenonă sau sotalol pentru identificarea celor la risc proaritmie^{118,584,601}. Pe baza acestei practici testate, sugerăm înregistrarea unui traseu ECG la toți pacienții înainte de inițierea medicației antiaritmice. Obținerea unor trasee ECG în cursul perioadei de inițiere pare rezonabilă (Tabelul 17).

11.2.3 Medicamentele antiaritmice noi

Câțiva compuși care inhibă curentul de potasiu ultrarapid (Ikur) și alți inhibitori ai unor canale ionice atipice sunt în curs de dezvoltare clinică⁶⁷³⁻⁶⁷⁵. Acești compuși nu sunt disponibili pentru uzul clinic în momentul de față. Agentul antianginos ranolazină inhibă curentii de sodiu și de potasiu și favorizează metabolismul glucozei în defavoarea metabolismului acizilor grași liberi^{676,677}. Ranolazina a fost sigură la pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST și angină instabilă evaluați în studiul MERLIN (*Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome*)⁶⁷⁸. Într-o analiză post-

hoc a înregistrărilor ECG continue obținute în timpul primelor 7 zile după randomizare, pacienții aflați sub tratament cu ranolazină au avut o tendință la mai puține episoade de FA decât cei sub placebo [75 (2,4%) vs. 55 (1,7%) pacienți; $P = 0,08$]⁶⁷⁹. În studiul HARMONY (*A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedarone When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation*) cea mai mare doză testată dintr-o combinație de ranolazină (750 mg de două ori pe zi) și dronedaronă (225 mg de două ori pe zi) a redus ușor povara FA la 1/34 de subiecți cu FA paroxistică și stimulator cardiac bicameral⁶⁸⁰. Studii mici la vedere au sugerat că ranolazina poate potența efectul antiaritmie al amiodaronei pentru cardioversie⁶⁸¹⁻⁶⁸³, în timp ce rezultatele unui studiu controlat cu ranolazină și combinația ranolazină-dronedaronă pentru prevenția episoadelor de tahiaritmie atrială cu frecvență înaltă la pacienții purtători de stimulator cardiac au fost ambigue⁶⁸⁴. În momentul de față nu există dovezi suficiente care să recomande utilizarea ranolazinei ca medicament antiaritmie singur sau în combinație cu alt medicament antiaritmie. De menționat că inhibitorul curentului „funny” ivabradină, care este utilizat pentru angină și insuficiență cardiacă, crește riscul de FA⁶⁸⁵.

11.2.4 Efectele antiaritmice ale medicamentelor non-antiaritmice

Inhibitorii de enzimă de conversie (IEC) și blocanții receptorilor de angiotensină (BRA) par să prevină FA nou instalată la pacienții cu disfuncție de VS și la pacienții hipertensivi cu hipertrofie ventriculară stângă^{219,236,237,239,246,250,686}. Inhibiția neprilizinei mai trebuie studiată, dau nu pare să favorizeze acest efect²²⁴. Un studiu de cohortă danez a sugerat că tratamentul inițial al hipertensiunii necomplicate cu IEC și BRA reduce apariția FA comparativ cu alți agenți antihipertensivi²⁴⁵. Tratamentul cu BRA nu a redus povara FA la pacienții cu FA și fără boală cardiacă structurală²⁴¹. În concluzie, e puțin probabil ca IEC și BRA să aibă un efect antiaritmie direct relevant. Cu toate acestea, poate fi justificată considerarea adăugării IEC sau BRA la medicația antiaritmie pentru reducerea recurenței FA după cardioversie^{248,249,687}.

Comparativ cu placebo, beta-blocantele se asociază cu un risc scăzut de FA nou instalată la pacienții cu ICFER aflați în ritm sinusal²³. S-a raportat, de asemenea, că beta-blocantele au redus recurențele simptomatice ale FA^{580,636,688}, dar această concluzie poate fi determinată de către efectul benefic al controlului frecvenței cardiace, ceea ce va face FA cel mai frecvent asimptomatic.

Tratamentul perioperator cu statină pare că reduce riscul de FA postoperatorie într-un număr de studii randomizate controlate mici^{689,690}; totuși, un studiu placebo-controlat cu putere adecvată nu a arătat niciun efect al tratamentului perioperator cu rosuvastatină asupra FA postoperatorii⁶⁹¹. Tratamentul cu statină nu previne FA în alte circumstanțe^{692,693}. În mod similar, acizii grași polinesaturați au eşuat în a arăta beneficii convingătoare^{241,694-698}. Rolul antagoniștilor de aldosteron în managementul FA nu a fost studiat extensiv la oameni. Deși dovezile preliminare din studiile cu eplerenonă sunt încurajatoare pentru prevenția primară²⁴³, în prezent nu există dovezi robuste pentru a face vreo recomandare privind utilizarea antagoniștilor de aldosteron pentru prevenția secundară a FA⁶⁹⁹⁻⁷⁰¹.

11.3 Ablajia de cateter

Încă de la descrierea inițială a declanșatorilor FA în venele pulmonare care inițiază FA paroxistică¹⁰⁸, ablația de cateter a FA a evoluat de la o procedură specializată experimentală la un tratament comun de prevenție a recurențelor FA^{587,715}. Acest lucru este obținut în principal prin izolarea venelor pulmonare, necesitând probabil izolare completă pentru eficiență totală⁷¹⁶, precum și ablația adițională la nivelul peretelui posterior al atrului stâng. Ablajia de FA, atunci când este efectuată în centre experimentate de către echipe adecvat antrenate, este mai eficientă decât medicația antiaritmie în menținerea ritmului sinusal, iar rata de complicații, deși nu este neglijabilă, este similară cu rata de complicații pentru medicamentele antiaritmice^{585,717}.

11.3.1 Indicații

Ablajia de cateter a FA este eficientă în restabilirea și menținerea RS la pacienții simptomatici cu FA paroxistică, persistentă și, probabil, persistentă de lungă durată, în general aplicată ca tratament de linia a doua, după eşecul sau intoleranța la tratamentul antiaritmie. La asemenea pacienți, ablația de cateter este mai eficientă decât medicația antiaritmie^{185,586,713,717-720}. Ca primă linie de tratament al FA paroxistice, studiile randomizate au arătat numai o ameliorare modestă a menținerii RS prin ablație de cateter prin comparație cu medicația antiaritmie^{585,721-723}. Rata complicațiilor a fost similară când ablația a fost efectuată în centre cu experiență, justificând ablația de cateter drept tratament de primă linie la pacienți selectați cu FA paroxistică care preferă tratamentul intervențional. Există puține date disponibile privind eficacitatea și siguranța ablației de cateter la pacienții cu FA persistentă sau FA persistentă de lungă durată, dar toate arată o rată mai redusă a recurențelor după ablația de cate-

ter comparativ cu medicația antiaritmică cu sau fără cardioversie (Figura Web 2)^{185,717,723-726,1039}. La pacienții care prezintă recurențe simptomatice ale FA în ciuda tratamentului antiaritmice toate studiile au arătat o rată mai bună de menținere a RS decât cu tratament antiaritmice^{586,713,727,728}. Actual nu există indicație de ablație de cateter cu scopul de a preveni evenimentele cardiovasculare (sau cu scopul de a sista tratamentul anticoagulant) sau de a reduce spitalizările^{40,594}.

11.3.2 Tehnici și tehnologii

Izolarea completă a venelor pulmonare (IVP) la nivel atrial este ținta cel mai bine documentată pentru ablația de cateter^{716,729-731}, obiectiv care poate fi atins prin aplicații de radiofrecvență punct-cu-punct, crearea de leziuni lineare care să circumscrie venele pulmonare sau prin crioablație cu balon cu rezultate similare⁷³²⁻⁷³⁴. Izolarea completă a venelor pulmonare are rezultate mai bune în ceea ce privește menținerea ritmului decât izolarea incompletă⁷¹⁶. IVP a fost testată inițial la pacienții cu FA paroxistică, dar pare să fie noninferoară ablației mai extensive în FA persistentă^{729,735}. Aplicații mai extensive au fost utilizate la pacienții cu FA persistentă, dar există date insuficiente care să ghideze utilizarea acestora în prezent^{117,718,719,735-737}. Procedurile de ablație extinsă (dincolo de IVP) necesită proceduri mai prelungite și o cantitate mai mare de radiații ionizante, cu riscuri potențiale pentru pacienți. Tahicardiile macroreintrante la nivelul atriului stâng sunt relativ rare după IVP (≈5%). De asemenea, acestea sunt rare după crioablația cu balon⁷³⁴, dar pot apărea la până la 25% din pacienți după ablația de modificare a substratului de la nivelul atriului stâng, deseori din cauza liniilor incomplete de ablație. Așadar, pentru pacienții cu FA persistentă ablația electrogramelor complexe fracționate, ablația rotorilor sau efectuarea de rutină a unor leziuni lineare sau a unor aplicații suplimentare nu pare justificată la prima procedură^{735,738,739}. Totuși, aplicații suplimentare în plus față de IVP⁷¹⁶ poate fi considerată la pacienții cu FA recurentă după o primă procedură inițială de ablație^{719,740,741}. La pacienții cu documentare de flutter atrial drept dependent de istmul cavo-tricuspidian (ICT) ce precede ablația de FA se recomandă în plus efectuarea ablației de ICT. Testarea la adenozină pentru identificarea pacienților cu necesar de aplicații suplimentare de ablație rămâne controversată^{739,742-744}. Ablația așa-numiților rotorii, ghidată de cartografierea de suprafață sau endocardică este în curs de evaluare și nu poate fi recomandată pentru uzul clinic de rutină în prezent.

11.3.3 Rezultate și complicații

11.3.3.1 Rezultatele ablației de cateter pentru fibrilația atrială

Rezultatele ablației de cateter în ceea ce privește ritmul cardiac sunt dificil de prezis la pacienți individuali^{173,227,713,728}. Majoritatea pacienților necesită mai mult de o procedură pentru a se obține controlul simptomatologiei^{713,726,728}. În general, rezultate mai bune în privința ritmului și mai puține complicații legate de procedură pot fi așteptate la pacienți mai tineri cu istoric scurt de FA și episoade frecvente și scurte de FA în absența bolii cardiace structurale semnificative⁷⁴⁵. Ablația de cateter este mai eficientă decât medicația antiaritmică în menținerea RS (Figura web 2)^{746,1039}. Menținerea RS fără recurențe simptomatice severe ale FA apare la până la 70% din pacienții cu FA persistentă^{713,728,735}. Recurențele foarte tardive ale FA după ani de zile de RS nu sunt rare și pot reflecta progresia bolii cu implicații majore în privința continuării terapierilor pentru FA⁷²⁸. Au fost identificate multiple variabile ca factori de risc pentru recurență după ablația de cateter a FA, dar capacitatea lor predictivă este slabă. Așadar, decizia de ablație de cateter trebuie bazată pe un proces decizional unanim acordat⁷⁴⁷ (vezi Capitolul 8), după explicarea completă a beneficiilor potențiale și a riscurilor, precum și a alternativelor terapeutice, ca medicamentele antiaritmice sau acceptarea simptomelor fără tratament de control al ritmului¹⁷⁵.

Tabelul 18. Complicații corelate cu ablația de cateter a fibrilației atriale

Severitatea complicațiilor	Tipul complicațiilor	Rata ^{727, 748, 750, 754-759}
Complicații amenințătoare de viață	Decesul periprocedural	<0,2%
	Injuria esofagiană (perforație/fistulă) ^a	<0,5%
	Accident vascular cerebral periprocedural (inclusiv AIT/embolia gazoasă)	<1%
	Tamponada cardiacă	1-2%
Complicații severe	Stenoza de vene pulmonare	<1%
	Paralizie persistentă de nerv frenic	1-2%
	Complicații vasculare	2-4%
	Alte complicații severe	□ 1%
Alte complicații moderate sau minore		1-2%
Complicații cu semnificație necunoscută	Embolia cerebrală asimptomatică (accident vascular cerebral silențios) ^b	5-20%
	Expunerea la radiații	

AIT = atac ischemic tranzitor.

^a Fistula esofagiană trebuie suspectată la pacienții care se prezintă cu triada semne nespecifice de infecție, durere toracică și accident vascular cerebral sau AIT în primele săptămâni după o procedură de ablație. Necesită tratament imediat.

^b <10% pentru crioablație și ablația de radiofrecvență, >20% ablația de radiofrecvență fazaică.

11.3.3.2 Complicațiile ablației de cateter pentru fibrilația atrială

Necesitatea de identificare sistematică a complicațiilor este clară și necesară pentru ameliorarea calității procedurilor de ablație pentru FA¹⁷⁵. Durata medie a spitalizării la pacienții cu FA supuși unei prime intervenții de ablație în cadrul EURObservational Research Programme (EORP) a fost de 3 zile (între 2-4 zile), pe baza datelor de la 1391 pacienți din spitale care efectuează cel puțin 50 de ablații pe an. Cinci până la șapte procente din pacienți vor avea complicații severe după ablația de cateter, iar 2-3% vor dezvolta complicații amenințătoare de viață, dar în general solvabile^{727,748-750}. Au fost raportate inclusiv decese intraprocedurale, dar acestea sunt rare (<0,2%)⁷⁵¹. Cele mai importante complicații severe sunt AVC/AIT (<1%), tamponada cardiacă (1-2%), stenoza de vene pulmonare și leziunile esofagiene severe cu dezvoltarea de fistule atrio-esofagiene la câteva săptămâni după ablație (Tabelul 18). AVC-urile silențioase (de ex. leziunile substanței albe detectabile prin RMN cerebral) au fost observate

la cca 10% din pacienții tratați cu radiofrecvență sau crioablație cu balon⁷⁵². Relevanța clinică a acestei observații este neclară⁷⁴⁹. Complicațiile postprocedurale includ AVC, cu cel mai mare risc în prima săptămână⁷⁵³, tamponada cardiacă tardivă la câteva zile după ablația de cateter⁷⁵¹ și fistulele esofagiene, care de obicei devin aparente la 7-30 de zile după ablație. Recunoașterea la timp a fistulelor atrio-esofagiene poate fi salvatoare de viață și trebuie bazată pe triada tipică infecție fără focar clar, durere retrosternală și AVC/AIT⁷⁴⁸.

11.3.4 Anticoagularea: înainte, în timpul și după ablație

Pacienții anticoagulați cu AVK trebuie să continue tratamentul în timpul ablației (cu INR = 2-3)⁷⁶⁰. Anticoagularea cu ACON este o alternativă la warfarină^{478,761-765}. Nu există nicio alertă de siguranță din cohortele observaționale tratate cu ACON neîntrerupte înainte de ablație în centrele experimentate^{761,763,766,767}. Primul studiu controlat care a comparat continuarea ACON, respectiv a AVK, care a înrolat în jur de 200

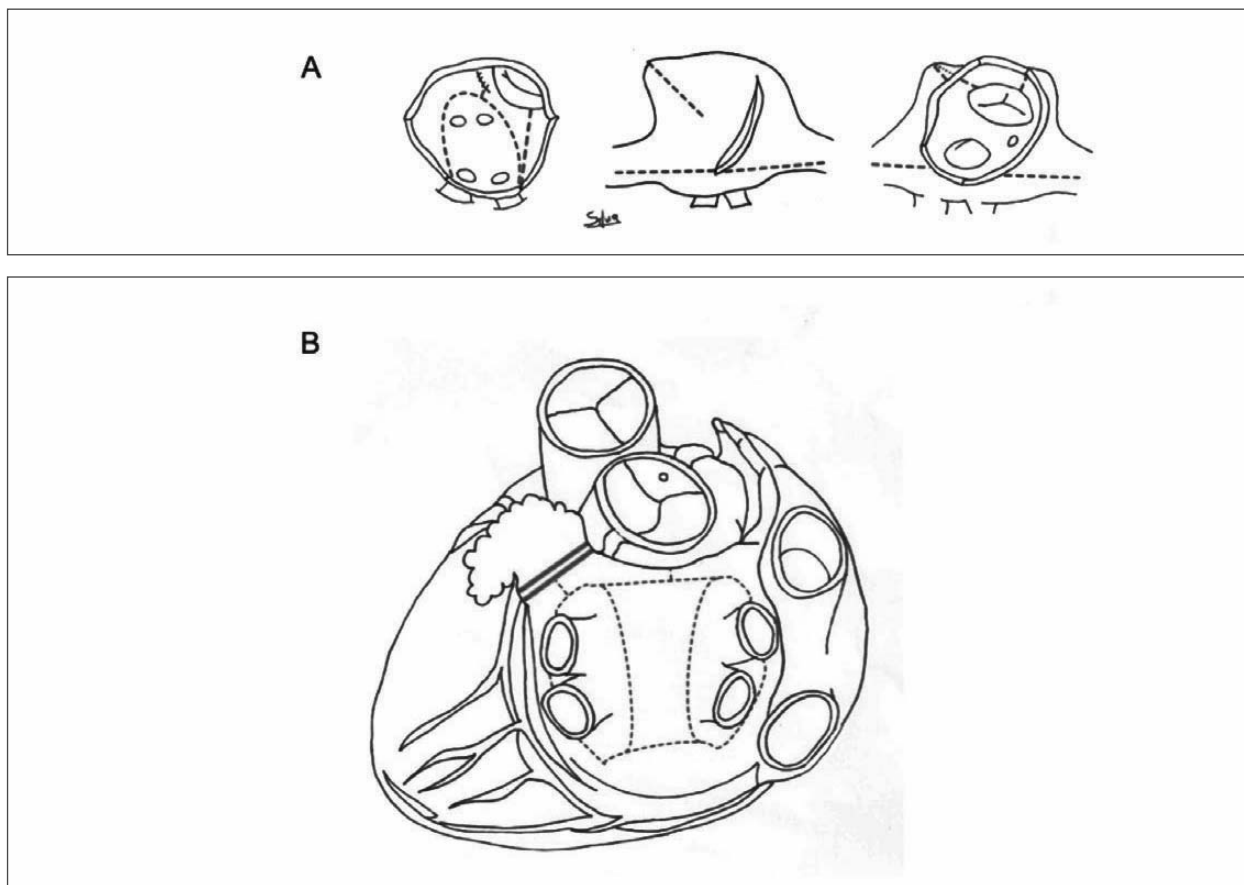


Figura 18. A: Tipuri de leziuni realizate în timpul procedurii biatriale Cox-Maze. Pe secțiune se observă leziuni ale atriului stâng (imaginea din stânga) și leziuni ale atriului drept (imaginile din mijloc și dreapta). **B:** Leziuni ale atriului stâng în urma unei proceduri minim invazive toracoscopice (linii discontinue), inclusiv excluderea auriculului stâng (linie dublă).

de pacienți, a fost publicat recent⁷⁶⁸, la fel ca și câteva seturi de date observaționale^{761,769,770}. Studiile în derulare compară AVK cu ACON la pacienții cu FA care sunt supuși ablației de cateter [de ex. AXAFA – AFNET 5 (*Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation: Comparison to vitamin K antagonist therapy*; NCT02227550) și RE-CIRCUIT (*Randomized Evaluation of dabigatran etexilate Compared to warfarin in pulmonaRy vein ablation: assessment of different periproCedUral anticoagulation sTrategies*; NCT02348723)]. În timpul ablației trebuie administrată heparină pentru menținerea unui timp de coagulare activat de >300 sec. Tratamentul anticoagulant trebuie menținut pentru cel puțin 8 săptămâni după ablație la toți pacienții. Incidența reală a evenimentelor tromboembolice după ablația de cateter nu a fost niciodată studiată sistematic și riscul așteptat de AVC a fost extrapolat de la cohortele cu FA fără ablație. Deși studiile observaționale sugerează o rată destul de scăzută a AVC în primii ani după ablația de cateter pentru FA^{737,771-776}, riscul pe termen lung de recurență a FA și profilul de siguranță al tratamentului anticoagulant la pacienții ablați trebuie luate în considerare. În absența datelor din studii controlate, ACO după ablația de cateter trebuie să respecte recomandările generale de anticoagulare, indiferent de rezultatele prezumtive în privința menținerii ritmului.

Tabelul 19. Complicațiile chirurgiei toracoscopice pentru fibrilația atrială

Complicații	Rata ^{468, 815, 822, 826}
Conversia la sternotomie	0-1,6%
Implantarea unui stimulator cardiac	0-3,3%
Drenajul pentru pneumotorax	0-3,3%
Tamponada cardiacă	0-6%
Atacul ischemic tranzitor ^a	0-3%

^a Rata emboliei cerebrale asimptomatice nu este cunoscută.

11.3.5 Ablația pentru FA la pacienții cu insuficiență cardiacă

Ablația de cateter prin comparație cu tratamentul cu amiodaronă reduce semnificativ recurențele FA la pacienții cu FA și ICFER⁷⁷⁷. Pacienți selectați cu ICFER și FA pot recupera funcția sistolică a VS după ablația de cateter (probabil reflectând tahicardiomiopatia). Câteva studii mai mici au sugerat îmbunătățirea funcției VS după ablația de cateter la pacienții cu ICFER^{185,226-228,778,779}, precum și reducerea spitalizărilor^{720,777}, mai ales la pacienții fără istoric de infarct miocardic⁷⁸⁰. Sunt necesare studii mai mari pentru confirmarea acestor lucruri. Ablația de cateter poate fi necesară la acești pacienți. Astfel, indicația de ablație de cateter la pacienții cu ICFER trebuie atent cântărită, iar procedura trebuie efectuată într-un centru cu experiență.

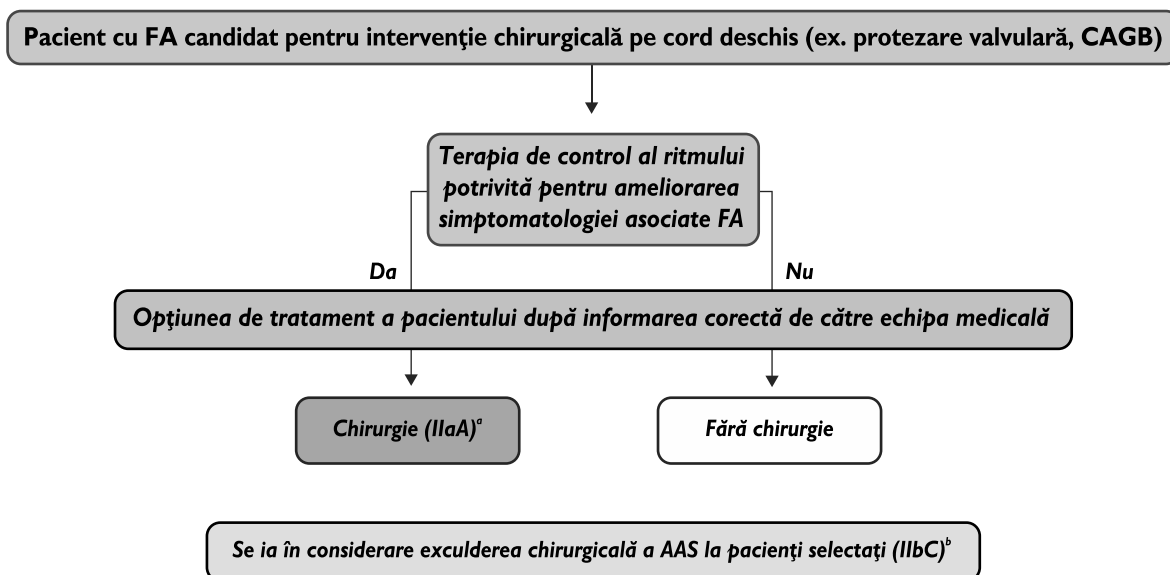


Figura 19. Controlul ritmului cardiac la pacienții cu FA la care se intervine chirurgical pe cord.

FA = fibrilație atrială; CABG = bypass coronarian; AAS = auriculul stâng; PVI = izolare de vene pulmonare.

^aChirurgia pentru FA poate fi PVI în FA paroxistică sau CoX-Maze biatrial în FA persistentă sau persistentă pe termen lung.

^bAnticoagularea orală ar trebui continuată la pacienții aflați la risc de AVC, indiferent de intervențiile chirurgicale pentru FA sau excluderea AAS.

11.3.6 Urmărirea pacienților după ablația de cateter

Pacienții și medicii implicați în urmărirea pacienților după ablația de cateter trebuie să știe să recunoască semnele și simptomele complicațiilor tardive pentru a referi pacientul pentru tratament (Tabelul 18). Pacienții trebuie să fie conștienți că recurențele simptomatice și asimptomatice ale FA sunt frecvente după ablația de cateter^{119,781,782}. În acord cu obiectivul primar al tratamentului de control al ritmului, episoadele asimptomatice nu trebuie să declanșeze de rutină alte intervenții pentru controlul ritmului. Pacienții trebuie văzuți măcar o dată de către un aritmolog în primele 12 luni după ablație. Opțiunile suplimentare pentru controlul ritmului trebuie luate în considerare la pacienții cu recurențe simptomatice, inclusiv discutarea cazului într-o echipă multidisciplinară (Figura 17, Figura 19).

11.4 Chirurgia fibrilației atriale

11.4.1 Chirurgia concomitentă a fibrilației atriale

Procedura Cox maze a fost efectuată prima oară în urmă cu 30 de ani ca tehnică „taie și coase“, inclusiv izolarea peretelui posterior al atrului stâng, a conexiunii cu inelul mitral posterior, a conexiunii cavotricuspidiene, a conexiunii cavocavale și excluderea auriculului AS (Figura 18)⁷⁸³. Așadar, procedura Cox maze creează un labirint electric prin care impulsul generat de nodul sinoatrial găsește calea către nodul atrio-ventricular prevenind, în același timp, conducerea fibrilatorie. Procedura Cox maze și alte forme mai simple de chirurgie pentru FA au fost utilizate în principal la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale pe cord deschis cu altă indicație^{461,466,784-798}. Într-o revizuire

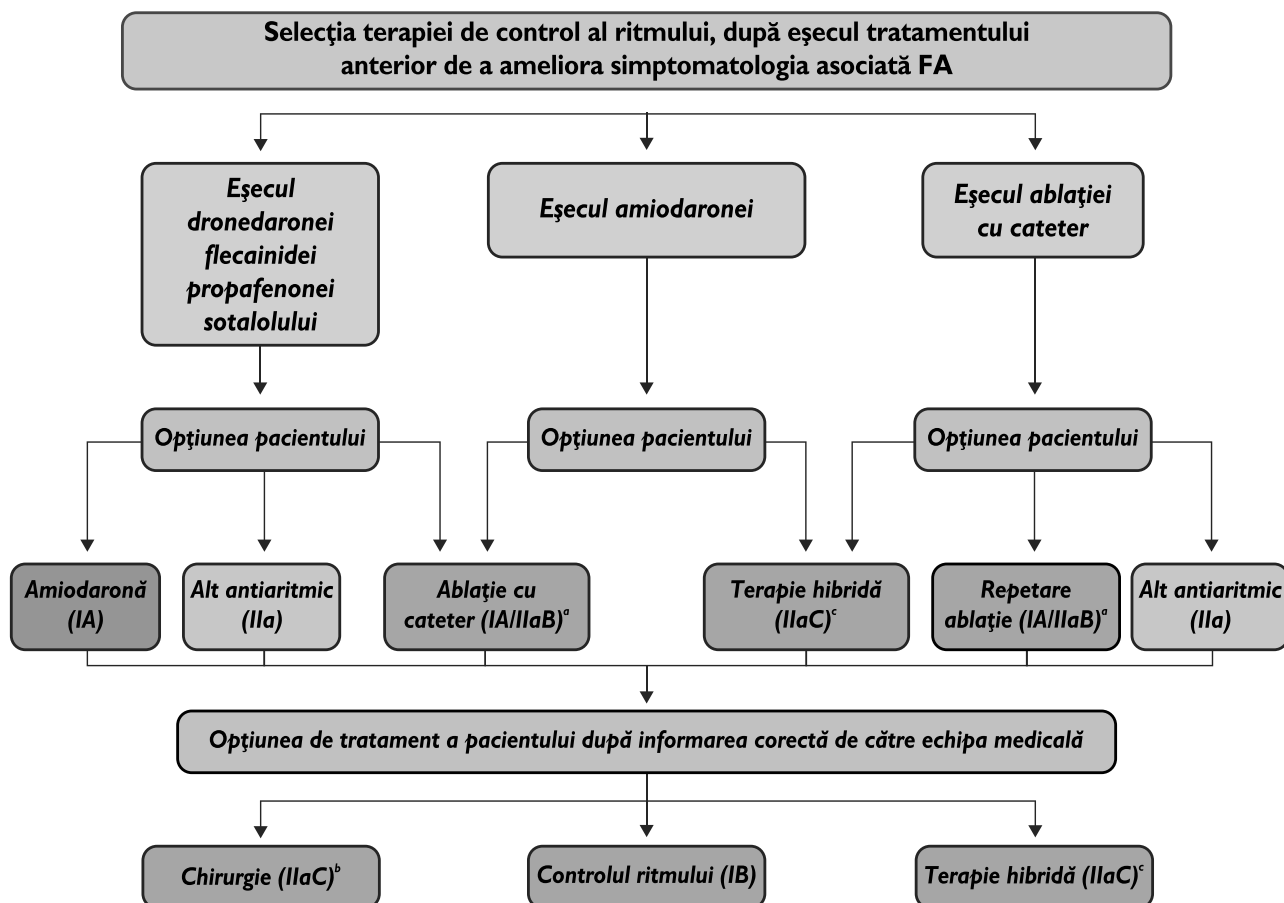


Figura 20. Opțiuni ale terapiei de control al ritmului cardiac după eșecul tratamentului anterior.

FA = fibrilație atrială; PVI = izolarea venelor pulmonare.

^aAblația cu cateter ar trebui să PVI. IA pentru FA paroxistică, IIaB pentru FA persistentă pe termen lung.

^bChirurgia pentru FA poate fi PVI (ex. FA paroxistică) sau operația Cox-Maze (ex. FA refractară la tratament, persistentă sau persistentă pe termen lung).

^cTerapia hibridă presupune asocieri între medicamentele antiaritmice, ablația cu cateter și/sau chirurgie.

sistematică efectuată pentru aceste ghiduri, efectuarea unei proceduri concomitente pentru FA la momentul unei intervenții chirurgicale cardiace a rezultat în creșterea intervalului liber de FA, flutter atrial și tahicardie atrială comparativ cu absența chirurgiei concomitente a FA (RR 1,94; 95% CI 1,51-2,49; n=554, rezultate din 7 studii randomizate controlate) (Figura Web 3)¹⁰⁴⁰. Pacienții supuși procedurii Cox maze au necesitat implantarea unui stimulator cardiac mai frecvent (RR 1,69; 95% CI 1,12-2,54; n = 1631, rezultate din 17 studii randomizate controlate), fără o diferență semnificativă în privința altor rezultate sau complicații. Aceste rezultate sunt susținute de către o analiză a unei baze de date a Societății Chirurgilor Toracici cuprinzând 67 389 pacienți aflați în FA supuși unei intervenții chirurgicale pe cord deschis: mortalitatea sau morbiditatea majoră nu a fost afectată de către chirurgia concomitentă a FA (OR ajustat 1,00; 95% CI 0,83-1,20), dar necesitatea implantării unui stimulator cardiac a fost mai frecventă (adjusted OR 1,26; 95% CI 1,07-1,49)⁷⁹⁹. Predictorii recurenței FA după chirurgie includ dilatarea atrială stângă, vârsta înaintată, istoricul de FA de peste 10 ani și FA nonparoxistică⁸⁰⁰⁻⁸⁰⁴. În privința tipului FA, izolarea chirurgicală a venelor pulmonare pare eficientă în FA paroxistică⁸⁰⁵. Crearea de leziuni biatriale poate fi mai eficientă în FA persistentă și persistentă de lungă durată^{797,803,806}. Planul sugerat pentru managementul pacienților cu simptome corelate cu FA supuși unei intervenții chirurgicale cardiace este detaliat în Figura 19, cu o contribuție importantă din partea echipei de FA în privința informării și sfătuirii pacientului.

11.4.2 Chirurgia izolată pentru controlul ritmului

Tehnologia actuală (de ex radiofrecvența bipolară sau crioterapia) face procedura Cox maze mai simplă, mai reproductibilă și fezabilă cu abord prin minitoracotomie^{786,807,808}. Izolarea toracoscopică a venelor pulmonare cu radiofrecvență bipolară previne recurențele FA paroxistice (69-91% interval liber de aritmie la 1 an, vezi Figura 18B pentru setul de leziuni)^{468,809,810}, și pare eficientă la pacienții refractari la ablația de cateter⁸¹¹. Durata medie de spitalizare pentru ablația toracoscopică variază între 3,6 și 6 zile^{468,812,813}. Studiul FAST (*Atrial Fibrillation Catheter Ablation vs. Surgical Ablation Treatment*)⁴⁶⁸ și un alt studiu mai mic⁸¹⁴ au sugerat că chirurgia toracoscopică a FA poate fi mai eficientă decât ablația de cateter pentru menținerea RS^{468,814}, determinând, în același timp mai multe complicații (Tabelul 19)⁸¹⁵. Pentru ameliorarea rezultatelor^{468,816-818} au fost efectuate seturi de leziuni mai extensive, inclusiv

linii care să conecteze liniile de izolare a venelor pulmonare (leziuni „în cutie“ = box lesions) și linii către inelul mitral^{812,819-822}. Pentru îmbunătățirea caracterului transmural al leziunilor⁷¹⁶ au fost propuse recent strategii de ablație endo-epicardică^{812,823-825}. Deși experiența preliminară cu ablația simultană tip hibrid pare promițătoare, timpii procedurali și ratele complicațiilor hemoragice sunt mai mari^{812,823}.

11.5 Alegerea strategiei de control al ritmului după eșecul tratamentului

Nu există dovezi suficiente care să genereze recomandări ferme asupra tratamentului pacienților cu recurențe ale FA după ablația de cateter. Recurențele precoce ale FA sau tahicardiile atriale după ablație (apărute în interval de 8 săptămâni de la ablație) pot fi tratate prin cardioversie. Multe din seriile publicate de pacienți supuși unei ablații de FA au inclus pacienți care au eșuat sub tratament antiaritmie. Astfel, considerarea terapiei ablativă la pacienții care au recurențe simptomatice sub tratament antiaritmie este deseori rezonabilă. Ca alternativă poate fi considerată încercarea unui alt medicament antiaritmie. Combinarea unui medicament antiaritmie cu ablația („terapia hibrid“, vezi Capitolul 12) ar trebui considerată pe baza efectelor diferite și posibil sinergice ale medicamentelor cu ablația de FA, cu beneficii posibile la pacienții la care oricare din aceste două metode aplicată singură a fost anterior ineficientă. Controlul frecvenței cardiace fără controlul ritmului, ablația chirurgicală sau repetarea ablației chirurgicale trebuie, de asemenea, considerate (Figura 20). Preferința pacientului și resursele locale sunt considerații importante pentru alegerea terapiei la pacienții care au necesar de metode suplimentare de control al ritmului după un eșec inițial al tratamentului.

11.6 Echipa inimii pentru fibrilația atrială

Având în vedere complexitatea diferitelor opțiuni de tratament la pacienții cu eșec al tratamentului de control al ritmului care necesită în continuare alte strategii de control al ritmului, acest grup de lucru propune ca deciziile interesând chirurgia FA sau ablația extensivă pentru FA să fie bazate pe consensul echipei inimii pentru FA. Acest lucru se aplică, de asemenea, deciziei de a adopta o strategie de control la pacienții cu simptome severe datorate FA (EHRA III sau IV). O echipă a inimii pentru FA trebuie să includă un cardiolog cu experiență în tratamentul farmacologic antiaritmie, un electrofiziolog intervenționist și un chirurg cardiac cu experiență în selectarea adecvată a pacienților, a tehnicilor și tehnologiilor pentru ablația intervențională sau chirurgicală a FA (Figura 20). Asemenea echipe –

Recomandări pentru ablația de cateter a fibrilației atriale și pentru chirurgia fibrilației atriale			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Ablația de cateter pentru FA simptomatică paroxistică este recomandată pentru a ameliora simptomele FA la pacienții care au recurențe simptomatice ale FA sub tratament antiaritmie (amiodaronă, dronedaronă, flecainidă, propafenonă, sotalol) și care preferă continuarea strategiei de control al ritmului, atunci când este efectuată într-un centru cu experiență de către un electrofiziolog care a fost instruit adecvat.	I	A	585-587, 713, 727
Ablația flutterului atrial comun ar trebui considerată pentru prevenția flutterului recurent ca parte a unei proceduri de ablație de FA dacă acesta a fost documentat anterior sau a survenit în timpul ablației de FA.	IIa	B	827
Ablația de cateter a FA ar trebui considerată ca primă linie de tratament pentru a preveni recurențele FA și pentru a ameliora simptomele la pacienți selectați cu FA simptomatică paroxistică, ca alternativă la tratamentul antiaritmie farmacologic, luând în considerare alegerea pacientului, beneficiile și riscurile.	IIa	B	585
Toți pacienții ar trebui să primească tratament anticoagulant oral timp de cel puțin 8 săptămâni după ablația de cateter (IIaB) sau chirurgicală (IIaC).	IIa	B C	727
Anticoagularea pentru prevenția AVC trebuie continuată pe termen nedefinit după ablația de cateter sau chirurgicală a FA cu succes aparent la pacienții cu risc crescut de AVC.	IIa	C	
Când se planifică ablația de cateter a FA continuarea anticoagulării orale cu AVK (IIaB) sau ACON (IIaC) trebuie considerată în timpul procedurii, menținând o anticoagulare eficientă.	IIa	B C	760, 768
Ablația de cateter ar trebui să țintească izolarea venelor pulmonare folosind ablația de radiofrecvență sau catetere cu balon de criotermie.	IIa	B	585, 715, 716, 734, 735
Ablația de FA trebuie considerată la pacienții simptomatici cu FA și ICFER pentru ameliorarea simptomelor și a funcției cardiace atunci când se suspectează cardiomiopatia.	IIa	C	185, 226-228, 720, 777-779, 828
Ablația de FA ar trebui considerată ca strategie pentru a evita implantul unui stimulator cardiac la pacienții cu bradicardie corelată cu FA.	IIa	C	829, 830
Ablația de cateter sau chirurgicală ar trebui considerată la pacienții cu FA persistentă sau persistentă de lungă durată simptomatică refractară la tratamentul antiaritmie pentru ameliorarea simptomelor, luând în considerare preferința pacientului, beneficiile și riscurile, susținută de o echipă a inimii pentru FA.	IIa	C	468, 735, 777, 831, 832, 1040
Chirurgia minim invazivă cu izolarea epicardică a venelor pulmonare ar trebui considerată la pacienții cu FA simptomatică când ablația de cateter a eșuat. Deciziile la astfel de pacienți trebuie susținute de către o echipă a inimii pentru FA.	IIa	B	468, 812, 819, 823
Chirurgia maze, posibil prin abord minim invaziv, efectuată într-un centru cu experiență de către un operator instruit adecvat, ar trebui considerată de către o echipă a inimii pentru FA ca opțiune de tratament la pacienții cu FA persistentă refractară simptomatică sau postablație de FA pentru ameliorarea simptomelor.	IIa	C	808, 832
Chirurgia Maze, preferabil biatrială, ar trebui considerată la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale cardiace pentru ameliorarea simptomelor atribuite FA, punând în balanță riscul adițional al procedurii și beneficiile tratamentului de control al ritmului.	IIa	A	461, 466, 790, 791, 796, 797
Procedura maze biatrială concomitentă sau izolarea venelor pulmonare poate fi considerată la pacienții asimptomatici cu FA supuși unei intervenții chirurgicale cardiace.	IIb	C	796, 797, 833

FA = fibrilația atrială; ACON = anticoagulant oral non-antivitamina K; AVK = antivitamina K; AVC = accident vascular cerebral; ICFER = insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă.
^a Clasa de recomandare
^b Nivel de evidență
^c Referințe care sprijină recomandările.

precum și o infrastructură adecvată care să susțină o interacțiune continuă între medicii care furnizează îngrijiri permanente, cardiologi, electrofiziologi intervenționiști și chirurghi pentru FA- trebuie constituite pentru a stabili conduita optimă și, în cele din urmă, pentru a îmbunătăți evoluția pacienților care necesită intervenții avansate și complexe de control al ritmului.

12. TRATAMENTUL HIBRID DE CONTROL AL RITMULUI

FA are diferite elemente fiziopatologice care sunt doar parțial țintite de către medicamentele antiaritmice sau ablația de cateter⁹⁶. În consecință, tratamentul hibrid de control al ritmului pare rezonabil, deși există puține dovezi din studii controlate care să susțină utilizarea sa.

12.1 Combinarea medicamentelor antiaritmice cu ablația de cateter

Tratamentul medicamentos antiaritmie se administrează în mod obișnuit timp de 8-12 săptămâni după ablație pentru a reduce recurențele precoce ale FA după ablația de cateter, atitudine susținută de către un studiu controlat recent în care amiodarona a înjumătățit recurențele precoce ale FA comparativ cu placebo⁶⁵⁰. Nu s-au efectuat studii prospective, dar o metaanaliză a dovezilor (slabe) actual disponibile sugerează o prevenție ceva mai bună a recurențelor FA la pacienții tratați cu medicamente antiaritmice după ablația de cateter⁷¹³. Mulți pacienți sunt tratați cu medicație antiaritmie după ablația de cateter (cel mai frecvent amiodaronă sau flecainidă)⁵⁸⁷ și acest lucru pare a fi

o opțiune rezonabilă la pacienții cu recurențe ale FA după ablația de cateter. Pare de bun simț considerarea tratamentului antiaritmice la pacienții care necesită în continuare tratament de control al ritmului după ablația de cateter, dar sunt de dorit studii controlate care să confirme acest lucru. Combinarea ablației istmului cavotricuspidian cu medicația antiaritmice poate duce la îmbunătățirea controlului ritmului fără necesitatea ablației la nivelul atriului stâng la pacienții care dezvoltă “flutter atrial indus medicamentos” sub tratament cu flecainidă, propafenonă sau amiodaronă⁸³⁴⁻⁸³⁶, deși FA recurentă rămâne o problemă pe termen lung^{837,838}.

12.2 Combinarea medicamentelor antiaritmice cu cardiostimularea

La pacienți selectați cu boală de nod sinusal și frecvență cardiacă înaltă în timpul episoadelor de FA paroxistică necesitând tratament de control al frecvenței cardiace, adăugarea unui stimulator cardiac nu doar optimizează controlul frecvenței cardiace, dar poate ajuta și la controlul ritmului^{711,712}. Mai mult, când tratamentul farmacologic antiaritmice determină disfuncție de nod sinusal și bradicardie, cardiostimularea poate permite titrarea dozei de agent antiaritmice. Asemenea strategii nu au fost niciodată studiate prospectiv și populațiile existente studiate sunt înalt selecționate^{839,840}. Unii pacienți cu bradicardie indusă de FA pot beneficia de ablația de cateter pentru FA, înlăturând necesitatea

medicației antiaritmice și a implantului unui stimulator cardiac^{829,830}.

13. SITUAȚII SPECIFICE

13.1 Pacienții vârstnici și fragili

Mulți dintre pacienții cu FA se prezintă la vârste înaintate (de ex >75 ani sau >80 ani). Nu există studii care să sugereze că reducerea riscului cardiovascular este mai puțin eficientă la acești pacienți vârstnici față de pacienții mai tineri. Mai degrabă vârsta este unul dintre cei mai puternici predictor/factori de risc pentru AVC ischemic în FA³⁸². Date robuste susțin utilizarea anti-coagulantelor la pacienții vârstnici din BAFTA (*Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study*)³⁶², din studiile cu ACON și din analizele la americanii vârstnici (Medicare)³⁹⁶. Pacienții vârstnici cu FA au risc mai mare de AVC și, astfel, au o probabilitate mai mare de a beneficia de tratamentul IACO față de pacienții mai tineri⁸⁴¹, dar cu toate acestea ACO este încă subutilizată la vârstnici^{220,842}. Deși dovezile sunt mai slabe pentru alte opțiuni de tratament în FA, datele disponibile susțin utilizarea intervențiilor actuale de control al frecvenței și de control al ritmului, inclusiv implantul unui stimulator cardiac și ablația de cateter, fără a se justifica discriminarea funcție de grupa de vârstă. Anumiți pacienți de vârstă înaintată pot prezenta multiple comorbidități, incluzând demența, tendința la căderi, bo-

Tabelul 20. Cardiomiopatiile genetice, canalopatiile și căile asociate cu fibrilația atrială				
Sindrom	Genă	Alterarea funcțională	Prevalența FA	Referințe
Sindromul de QT lung	KCNQ1 KCNH2 SCN5A ANK2 Altele	$I_{ks} \downarrow$ $I_{kr} \downarrow$ $I_{Na} \uparrow$ $I_{Na,K} \downarrow$ Efecte variate	5–10%	846+850
Sindromul Brugada	SCN5A GPDIL SCN1B CACNA1C CACNB2b Altele	$I_{Na} \downarrow$ $I_{Na} \downarrow$ $I_{Na} \downarrow$ $I_{Ca} \downarrow$ $I_{Ca} \downarrow$ Altele	10–20%	851–855
Sindromul de QT scurt	KCNQ1 KCNH2 KCNJ2 CACNA1C CACNB2b	$I_{ks} \uparrow$ $I_{kr} \uparrow$ $I_{kl} \uparrow$ $I_{Ca} \downarrow$ $I_{Ca} \downarrow$	Până la 70%	853, 856–858
Tahicardia ventriculară catecolaminergică	RZR2 CASQ2	Eliberarea anormală a Ca ²⁺ din reticulul sarcoplasmatic	Variabilă, dar frecventă	859+861
Cardiomiopatia hipertrofică	Gene sarcomerice		5–15%	862–864
Sindromul Wolf-Parkinson-White	PRKAG		Variabilă	865
Sindromul Holt-Oram	TBX5		Variabilă	866
Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept	Câteva gene desmozomale, locusuri genice necunoscute	Contact mecanic intercelular redus	>40% la pacienții cu TV	867, 868

FA= fibrilație atrială; TV = tahicardie ventriculară

la cronică de rinichi, anemia, hipertensiunea, diabetul și disfuncția cognitivă. Asemenea condiții pot limita calitatea vieții mai mult decât simptomele corelate cu FA. Alterarea funcției renale și hepatice și polipragmazia fac interacțiunile medicamentoase și efectele adverse mai probabile. Managementul integrat al FA și adaptarea atentă a dozelor de medicamente pare rezonabilă pentru a reduce complicațiile tratamentului FA la asemenea pacienți⁸⁴³.

13.2 Cardiomiopatiile genetice, canalopatiile și fasciculele accesorii

Câteva afecțiuni cardiace genetice sunt asociate cu FA cu debut precoce (Tabelul 20). Tratamentul afecțiunii cardiace subiacente este un contributor important al managementului FA la acești pacienți tineri (vezi Ghidul ESC despre moartea cardiacă subită⁸⁴⁴ și cardiomiopatie hipertrofică⁸⁴⁵).

13.2.1 Sindromul Wolf-Parkinson-White

Pacienții cu preexcitație și FA sunt la risc de conducere rapidă prin fasciculul accesoriu, rezultând într-o frecvență ventriculară rapidă, posibil chiar fibrilație ventriculară și moarte cardiacă subită. La pacienții cu FA și dovada prezenței unei căi accesorii antergrade se recomandă ablația de cateter a căii accesorii^{869,870}. Această procedură este sigură și eficientă și poate fi considerată drept strategie de tratament profilactic^{871,872}. La pacienții cu FA care au supraviețuit unei morți cardiace subite și care au dovada existenței unei căi accesorii se

recomandă de urgență ablația de cateter a fasciculului accesoriu⁸⁶⁹. Documentarea unui interval RR preexcitat scurt (<250 msec) în timpul FA spontane sau induse este unul dintre factorii de risc pentru moartea cardiacă subită în sindromul Wolf-Parkinson-White (WPW), alături de istoricul de tahicardie simptomatică, prezența de multiple fascicule accesorii și anomalia Ebstein. Pentru răirirea frecvenței cardiace se poate folosi administrarea intravenoasă de procainamidă, propafenonă sau ajmalină^{873,874}, în timp ce digoxinul, verapamilul și diltiazemul sunt contraindicate⁸⁷⁵. Administrarea intravenoasă de amiodaronă trebuie folosită cu prudență întrucât există raportări de cazuri de accelerare a ritmului ventricular și fibrilație ventriculară la pacienții cu FA preexcitată care au primit tratament injectabil cu amiodaronă⁸⁷⁶.

13.2.2 Cardiomiopatia hipertrofică

FA este cea mai frecventă aritmie la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică (CMH), afectând aproximativ un sfert din această populație⁸⁷⁷. Datele observaționale subliniază un risc crescut de AVC la pacienții cu CMH și FA, confirmând necesitatea tratamentului ACO⁸⁷⁸. În timp ce există mai multă experiență cu AVK, nu există date care să sugereze că ACON nu pot fi utilizate la acești pacienți⁸⁴⁵. Studiile cu medicamente de control al ritmului sau al frecvenței cardiace la pacienții cu CMH sunt puține. Beta-blocantele și diltiazemul sau verapamilul par a fi opțiuni rezonabile de tratament pentru controlul frecvenței cardiace la acești pacienți.

Recomandări pentru cardiomiopatiile genetice			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Sindromul WPW			
Ablația de cateter a căii accesorii la pacienții cu sindrom WPW și FA cu conducere rapidă pe calea accesorie este recomandată pentru prevenția morții cardiace subite.	I	B	892-894
Ablația de cateter a căii accesorii este recomandată fără întârziere la pacienții cu WPW care supraviețuiesc morții cardiace subite.	I	C	869
Pacienții asimptomatici cu preexcitație manifestă și FA ar trebui luați în considerare pentru ablația de cateter după sfătuire atentă.	IIa	B	872, 892
Cardiomiopatia hipertrofică			
Anticoagularea orală pentru prevenția AVC este recomandată la pacienții cu CMH care dezvoltă FA.	I	B	878
Restabilirea RS prin cardioversie electrică sau farmacologică pentru ameliorarea simptomelor este recomandată la pacienții cu CMH și FA nou instalată simptomatică.	I	B	845
La pacienții cu CMH și FA stabili hemodinamici este recomandat controlul frecvenței cardiace folosind betablocante și diltiazem/verapamil.	I	C	845
Tratamentul obstrucției din tractul de ejecție al VS ar trebui luat în considerare la pacienții cu CMH și FA pentru ameliorarea simptomelor.	IIa	B	896
Amiodaronă ar trebui considerată pentru a obține controlul ritmului și pentru menținerea RS la pacienții cu CMH și FA simptomatică recurentă.	IIa	C	845, 897
Cardiomiopatiile genetice și canalopatiile			
Testarea genetică țintită ar trebui considerată la pacienții cu FA și suspiciuni de cardiomiopatie genetică sau canalopatie pe baza istoricului clinic, a istoricului familial și a fenotipului electrocardiografic.	IIa	A	852

FA = fibrilație atrială; WPW = Wolf-Parkinson-White; CMH = cardiomiopatie hipertrofică; AVC = accident vascular cerebral; VS = ventricul stâng; RS = ritm sinusal.
^a Clasa de recomandare
^b Nivel de evidență
^c Referințe care susțin recomandările

În absența obstucției semnificative în tractul de ejecție al VS se poate folosi digoxinul singur sau în combinație cu beta-blocantele⁸⁴⁵. Amiodarona pare un antiaritmig sigur la pacienții cu CMH și FA⁸⁷⁹, iar consensul experților sugerează că disopiramidea poate fi benefică la pacienții cu obstrucție în tractul de ejecție al VS. Ablajația de FA este eficientă pentru a suprima recurențele simptomatice ale FA⁸⁸⁰⁻⁸⁸⁴. Tratatamentul chirurgical al FA poate fi adecvat la pacienții cu CMH supuși unei intervenții chirurgicale (de ex pentru înlăturarea obstrucției din tractul de ejecție sau chirurgia valvei mitrale), dar experiența este limitată.

13.2.3 Canalopatiile și cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept

Multe canalopatii și cardiomiopatii genetice se asociază cu FA. Prevalența FA variază între 5 și 20% la pacienții cu sindrom de QT lung sau sindrom Brugada și până la 70% în sindromul de QT scurt (Tabelul 20)^{853,856-858}. Penetranța fenotipului bolii, inclusiv a FA, este variabilă^{61,852,885,886}. Atât scurtarea, cât și prelungirea potențialului de acțiune atrial au fost demonstrate drept mecanisme posibile ale FA în aceste afecțiuni. Pare rezonabilă considerarea medicației antiaritmice cu efect revers asupra defectului canalului suspectat la pacienții cu FA și cardiomiopatii genetice (de ex. blocante ale canalelor de sodiu în sindromul de QT lung⁸⁵² sau chinidina în sindromul Brugada⁸⁸⁷). Mai important, FA nou instalată la indivizii tineri aparent să-

nătoși trebuie să declanșeze o căutare asiduă a unor astfel de afecțiuni genetice, inclusiv istoric clinic, istoric familial, fenotipul ECG și ecocardiografie și/sau alte modalități imagistice. Defectele monogenice reprezintă 3-5% din toți pacienții cu FA, chiar și la populațiile mai tinere^{846,848,888-890}. Mai mult, nu există o corelație clară între mutațiile detectate și evoluția sau necesitățile terapeutice. Din aceste motive, testarea genetică nu este recomandată în populația generală cu FA⁷⁷. Alte ghiduri au descris indicații pentru testarea genetică la pacienții cu afecțiuni aritmogene genetice^{844,891}.

13.3 Sportul și fibrilația atrială

Activitatea fizică îmbunătățește starea de sănătate cardiovasculară, ceea ce se traduce într-un risc mai mic de FA⁸⁹⁸. Prin urmare, activitatea fizică este o piatră de temelie pentru prevenția FA. Activitatea sportivă intensivă, în special sporturile de duranță (>1500 h de aport de duranță)⁸⁹⁹ crește riscul de FA tardiv în cursul vieții⁹⁰⁰⁻⁹⁰², probabil mediat de alterarea tonusului autonom, suprasolicitarea de volum în timpul efortului, hipertrofia și dilatarea atrială^{903,904}. Acest lucru rezultă într-o relație de forma literei „U” între activitatea fizică și incidența FA^{214,898,902,905,906}. Întreruperea activității sportive poate reduce FA la modele⁹⁰⁴ și reduce aritmiile ventriculare la atleți⁹⁰⁷, dar rolul întreruperii activității sportive la atleți este necunoscut. Managementul atleților cu FA este similar cu managementul general al FA, dar necesită câteva considerații speciale. Factorii de risc clinici vor determina necesitatea tratamentului anticoagulant. Sporturile cu contact direct corp-la-corp sau cu predispoziție la traumatisme trebuie evitate la pacienții sub tratament ACO. Beta-blocantele nu sunt bine tolerate și sunt uneori interzise, iar digoxinul, verapamilul și diltiazemul sunt deseori insuficient de potente pentru răirirea alurii ventriculare în FA din timpul activității fizice. Ablajația de cateter pentru FA are, probabil, efecte similare la atleți ca și la non-atleți^{908,909}, dar sunt necesare date suplimentare. S-a utilizat, de asemenea, tratamentul pastilă-în-buzunar⁶²⁰. După administrarea de flecainidă sau propafenonă drept pastilă-în-buzunar, pacienții ar trebui să se abțină de la sport atâta timp cât FA persistă și până la scurgerea a de două ori timpul de înjumătățire al medicamentului antiaritmig. Ablajația preventivă a circuitului de flutter poate fi considerată la atleții tratați cu blocante ale canalelor de sodiu⁹¹⁰.

13.4 Sarcina

FA la femeile însărcinate este rară și este de obicei asociată cu boală cardiacă preexistentă. FA este asociată cu creșterea complicațiilor pentru mamă și pentru

Recomandări în ceea ce privește activitatea fizică pentru pacienții cu fibrilație atrială

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Activitatea fizică moderată și regulată este recomandată pentru prevenția FA, în timp ce atleții ar trebui avertizați că sportul intens și de lungă durată poate favoriza apariția FA.	I	A	214, 898, 900-902, 905, 906
Ablajația de FA ar trebui luată în considerare pentru a preveni recurența FA la atleți.	Ila	B	908, 909
Frecvența ventriculară în FA din timpul efortului ar trebui evaluată la fiecare atlet (prin simptomatologie și/sau prin monitorizare) și dacă este cazul se inițiază tratamentul pentru controlul frecvenței cardiace.	Ila	C	
După ingestia pastilei în cadrul strategiei “pastilă în buzunar” (flecainidă sau propafenonă) pacienții ar trebui să se oprească din activitatea fizică realizată pe durata FA pe o perioadă de 2 ori cât timpul de înjumătățire al antiaritmigului administrat.	Ila	C	620

FA=fibrilație atrială.
^a Clasă de recomandare.
^b Nivel de evidență.
^c Referințe ce susțin recomandările.

Recomandări pe timpul sarcinii			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Cardioversia electrică poate fi realizată în siguranță pe tot parcursul sarcinii; este recomandată realizarea ei la pacientele care sunt instabile hemodinamic din cauza FA și în cazurile în care se consideră că riscurile pentru mama sau pentru făt sunt mari din cauza FA.	I	C	
Anticoagularea este recomandată la pacientele însărcinate cu FA și cu risc de a face AVC. Pentru a se minimaliza riscul teratogenic și cel de sângerare intrauterină, se recomandă ajustarea dozelor în primul trimestru de sarcină și în ultimele 2-4 săptămâni. Antagoniștii vitaminei K sau heparina pot fi utilizate în celelalte perioade ale sarcinii.	I	B	923
ACON ar trebui evitate atât pe parcursul sarcinii, cât și la femeile care plănuiesc să rămână însărcinate.	III (nociv)	C	

FA=fibrilație atrială; ACON=anticoagulante non-antivitamina K.
^a Clasă de recomandare.
^b Nivel de evidență.
^c Referințe ce susțin recomandările.

făt^{911,912}. Ameliorarea tratamentului bolilor cardiace congenitale va crește, probabil, incidența FA în timpul sarcinii pe viitor⁹¹³. Femeile însărcinate cu FA trebuie gestionate drept sarcini cu risc crescut în strânsă colaborare cu cardiologii, obstetricienii și neonatologii.

13.4.1 Controlul frecvenței cardiace

În lipsa unor date specifice, beta-blocantele, verapamilul, diltiazemul și digoxinul sunt încadrate de către FDA în categoria C de siguranță pentru sarcină (beneficiile pot depăși riscurile), cu excepția atenololului (categoria D: dovezi pozitive pentru risc). Utilizarea lor trebuie să fie la doza cea mai mică și pentru cel mai scurt timp necesar. Niciunul dintre agenți nu este teratogen, dar traversează placentă⁹¹⁴. Beta-blocantele se utilizează în mod frecvent la femeile însărcinate cu afecțiuni cardiovasculare (de ex. pentru managementul hipertensiunii de sarcină și preeclampsie), dar pot fi asociate cu retard de creștere intrauterină⁹¹⁵, motiv pentru care se recomandă monitorizarea creșterii intrauterine după 20 de săptămâni de sarcină. Digoxinul este considerat sigur pentru aritmiile materne și fetale⁹¹⁶. Există insuficiente date despre verapamil și diltiazem, motiv pentru care se recomandă controlul frecvenței cardiace folosind beta-blocante și/sau digoxin⁹¹⁷. Cu privire la alăptat, toți agenții pentru controlul frecvenței cardiace sunt excretați în laptele matern, dar nivelele de beta-blocante, digoxin și verapamil sunt prea mici pentru a fi considerate nocive. Diltiazemul se excretă în laptele matern și este prezent în concentrații mari, motiv pentru care trebuie considerat drept a doua linie de tratament⁹¹⁸.

13.4.2 Controlul ritmului

Tratamentul de control al ritmului la femeile însărcinate a fost raportat doar în studii de caz. Amiodarona se asociază cu efecte adverse fetale severe și trebuie considerată doar pentru situațiile de urgență⁹¹⁹. Flecainida și sotalolul pot fi utilizate pentru conversia aritmiilor fetale fără efecte adverse majore⁹²⁰ și, astfel, sunt probabil sigure pentru tratamentul FA simptomatice materne. Cardioversia electrică poate fi eficientă pentru restabilirea RS atunci când tahiaritmia determină instabilitate hemodinamică, cu o rată redusă de evenimente adverse pentru mamă și făt⁹²¹. Totuși, având în vedere riscul de stres fetal, cardioversia electrică trebuie efectuată numai acolo unde facilitățile permit monitorizarea fetală și intervenția cezariană de urgență. Ca și în cazul altor urgențe din timpul sarcinii, pacientele trebuie să primescă oxigen 100%, accesul intravenos trebuie stabilit precoce și mama trebuie po-

Recomandări pentru prevenția fibrilației atriale postoperatorii			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Administrarea beta-blocantelor preoperator este recomandată pentru prevenția FA postoperatorii după o intervenție chirurgicală pe cord.	I	B	925, 928
Restaurarea ritmului sinusal prin cardioversie electrică sau antiaritmice este recomandată în FA postoperatorie care determină instabilitate hemodinamică.	I	C	
Anticoagularea pe termen lung ar trebui luată în considerare la pacienții cu FA după o intervenție chirurgicală pe cord și cu risc crescut de AVC, luându-se în considerare riscul individual de AVC și de sângerare.	Ila	B	368, 386
Antiaritmicele ar trebui luate în considerare în caz de FA simptomatică post-chirurgie cardiacă drept tentativă de restabilire a ritmului sinusal.	Ila	C	
Amiodarona administrată perioperator ar trebui luată în considerare ca terapie profilactică pentru prevenția FA post-chirurgie cardiacă.	Ila	A	905
FA postoperatorie asimptomatică ar trebui tratată în primă fază cu anticoagulante și medicamente pentru controlul frecvenței cardiace.	Ila	B	962
Vernakalantul intravenos poate fi luat în considerare pentru cardioversia FA postoperatorii la pacienții fără insuficiență cardiacă, hipotensiune sau boală cardiacă structurală severă (în special stenoză aortică).	IIb	B	603

FA = fibrilație atrială; AVC = accident vascular cerebral.
^a Clasa de recomandare
^b Nivel de evidență
^c Referințe care sprijină recomandările.

ziționată în decubit lateral stâng pentru a îmbunătăți returul venos⁹²².

13.4.3 Tratamentul anticoagulant

AVK trebuie evitate în primul trimestru din cauza efectelor teratogene și cu 2-4 săptămâni anterior nașterii pentru a evita hemoragia fetală. Heparinele cu greutate moleculară mică sunt un substituent sigur întrucât nu traversează placentă⁹²³. În trimestrul al treilea se recomandă dozări frecvente de laborator (de ex. la fiecare 10-14 zile) cu ajustarea subsecventă a dozei pentru a asigura o anticoagulare corectă, dat fiind faptul că la unele femei pot fi necesare doze mari de AVK și heparină pentru a asigura o anticoagulare corectă. Femeile însărcinate cu FA și valve cardiace mecanice care aleg să întrerupă tratamentul cu AVK prin consult cu specialistul la 6-12 săptămâni de sarcină trebuie să primească heparină nefracționată administrată continuu în doză ajustată sau heparină cu greutate moleculară mică administrată subcutanat în doză ajustată. Întrucât sunt disponibile date limitate despre teratogeneza ACON, aceste medicamente trebuie evitate în timpul sarcinii.

13.5 Fibrilația atrială postoperatorie

FA este frecventă după chirurgia cardiacă (apărând la 15-45% din pacienți)⁹²⁴⁻⁹²⁶ și se asociază cu creșterea duratei spitalizării și rate mai mari de complicații și mortalitate⁹²⁷. FA postoperatorie nu este rară nici după alte intervenții chirurgicale majore, mai ales la pacienții vârstnici. Tratamentul FA postoperatorii se bazează în principal pe studii la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale cardiace, cu mult mai puține dovezi în contextul unor intervenții chirurgicale noncardiace.

13.5.1 Prevenția fibrilației atriale postoperatorii

Beta-blocantele reduc FA postoperatorie și tahicardiile supraventriculare, deși cu mare heterogenitate și risc moderat de părtinire într-o revizuire sistematică a studiilor publicate. Cel mai studiat medicament este propranololul, cu FA la 16,3% din pacienți în grupul de tratament vs. 31,7% în grupul de control⁹²⁵. În majoritatea acestor studii, beta-blocantele au fost administrate postoperator, un regim susținut de o metaanaliză recentă⁹²⁸. Amiodarona a redus incidența FA postoperatorii comparativ cu beta-blocantele în câteva metaanalize, reducând și durata spitalizării^{925,929-931}. În ciuda raportărilor inițiale din metaanalize^{689,932,933}, tratamentul preoperator cu statine nu a prevenit FA postoperatorie într-un studiu controlat prospectiv⁹³⁴. Au fost studiate și alte terapii în studii mici, generatoare de ipoteze, dar nu au demonstrat efecte benefice clare. Aceste terapii includ magneziul^{925,935,936}, acizii grași polinesaturați n-3⁹³⁷⁻⁹⁴⁵, colchicina⁹⁴⁶, corticosteroizii^{947,948} și pericardiectomia posterioară⁹⁴⁹. Stimularea biatrială tip overdrive postoperator nu a câștigat utilizare largă în ciuda sugerării unor efecte profilactice^{925,950}.

13.5.2 Tratamentul anticoagulant

FA postoperatorie se asociază cu risc crescut de AVC precoce, morbiditate crescută și mortalitate crescută la 30 de zile^{927,951,952}. Pe termen lung, pacienții cu un episod de FA postoperatorie au o creștere de 2 ori mai mare a mortalității cardiovasculare și o creștere substanțială a riscului de FA ulterioară și de AVC ischemic comparativ cu pacienții care rămân în RS după intervenția chirurgicală⁹⁵²⁻⁹⁵⁸. Tratamentul ACO la externare a fost asociat cu reducerea morta-

Recomandări pentru pacienții adulți cu boli cardiace congenitale			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Corecția defectului septal atrial ar trebui realizată înainte de vârsta de 40 de ani pentru a reduce riscul de dezvoltare a flutterului atrial și a fibrilației atriale.	Ia	C	971, 972, 974
În cazul pacienților care necesită corecție chirurgicală pentru defect septal atrial și care prezintă în antecedente aritmie atrială simptomatică, ablația fibrilației atriale ar trebui luată în considerare în cadrul aceleiași proceduri.	Ia	C	204, 988, 989
Operația Maze ar trebui luată în considerare în cazul pacienților cu fibrilație atrială simptomatică și indicație de corecție chirurgicală a defectului congenital. Acest tip de intervenție se va realiza în centre specializate.	Ia	C	988, 990
Anticoagularea orală se va lua în considerare la toți pacienții cu corecție chirurgicală intracardiacă, cianoză, operație Fontan sau ventricul drept sistemic care au istoric de fibrilație atrială, flutter atrial sau tahicardie atrială reintrantă. În toate celelalte boli cardiace congenitale întâlnite la un pacient care prezintă și fibrilație atrială, anticoagularea se va face atunci când scorul CHA ₂ DS ₂ VASC este ≥1.	Ia	C	968
Se va lua în considerare ablația aritmiilor atriale asociate cu defecte cardiace congenitale doar în centrele specializate.	Ib	C	991
În cazul pacienților cu boală cardiacă congenitală, se va lua în considerare ecocardiografia transesofagiană alături de anticoagularea timp de 3 săptămâni anterior cardioversiei.	Ib	C	964, 970, 988, 990

CHA₂DS₂VASC = Insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune, vârstă (dublu), diabet zaharat, accident vascular cerebral (dublu), boală vasculară, vârstă 65-74 ani și sexul (feminin);
^a Clasa de recomandare
^b Nivel de evidență
^c Referințe care sprijină recomandările.

lității pe termen lung la pacienții cu FA postoperatorie⁹⁵, fără dovezi din studii controlate. Sunt necesare date riguroase pentru a determina dacă anticoagularea pe termen lung poate preveni AVC la pacienții cu FA postoperatorie și risc crescut de AVC^{368,386} și pentru a evalua dacă episoadele scurte de FA postoperatorie (de ex. sub 48h) comportă un risc similar cu cel al episoadelor mai lungi⁹⁶. Indicația și momentul inițierii ACO la pacienții cu FA postoperatorie trebuie să țină cont de riscul de sângerare postoperatorie.

13.5.3 Tratamentul de control al ritmului în fibrilația atrială postoperatorie

La pacienții instabili hemodinamic se recomandă cardioversia și considerarea medicației antiaritmice. Amiodarona sau vernakalantul au fost eficiente în conversia FA postoperatorie^{603,950,961}. Un studiu recent de talie medie care a randomizat pacienți cu FA postoperatorie pentru control al ritmului cu amiodaronă sau control al frecvenței cardiace nu a identificat o diferență în privința spitalizărilor într-un interval de urmărire de 60 de zile⁹⁶², subliniind faptul că scopul tratamentului de control al ritmului trebuie să fie ameliorarea simptomelor în FA postoperatorie. La pacienții simptomatici și la cei cu simptome acceptabile abordarea rezonabilă ar fi controlul frecvenței cardiace sau cardioversia amânată precedată de tratamentul anticoagulant.

13.6 Aritmiile atriale la pacienții adulți cu boli cardiace congenitale

Aritmiile atriale (FA, flutter atrial, tahicardii atriale) apar frecvent tardiv după intervenția chirurgicală de corecție a defectelor cardiace congenitale, apărând la 15-40% din pacienții adulți cu boli cardiace congenitale. Acestea se asociază cu insuficiență cardiacă, sincopă, evenimente tromboembolice și moarte cardiacă subită⁹⁶³⁻⁹⁶⁷. Substratul fiziopatologic este complex, asociat cu hipertrofie, fibroză, hipoxemie, suprasolicitare hemodinamică cronică, cicatrici chirurgicale și petece. În plus, anomalii primare conexe ale căilor de conducere pot duce la tahicardii reintrante atriale sau ventriculare, bloc cardiac și disfuncție de nod sinusal⁹⁶³. Tahicardiile atriale macroreintrante sau flutterul atrial atipic pot fi observate după aproape orice procedură chirurgicală care implică atriectomia sau petece atriale.

13.6.1 Managementul general al aritmiilor atriale la pacienții adulți cu boli cardiace congenitale

Factorii de risc pentru AVC convenționali trebuie utilizați pentru a ghida decizia de anticoagulare pe termen lung la pacienții adulți cu boli cardiace congenita-

le și FA. În plus, anticoagularea trebuie considerată la pacienții adulți cu boli cardiace congenitale și aritmii atriale care prezintă reparare intracardiacă, cianoză, intervenții chirurgicale paleative tip Fontan sau ventricul drept sistemic⁹⁶⁸. Se pot folosi beta-blocantele, verapamilul, diltiazemul și digitala. Trebuie luate măsuri de precauție pentru a evita bradicardia și hipotensiunea.

Blocantele canalelor de sodiu suprimă aproximativ jumătate din aritmiile atriale la pacienții cu intervenție tip Fontan⁹⁶⁹. Amiodarona este mai eficientă, dar tratamentul pe termen lung cu un medicament antiaritmie comportă un risc crescut de efecte adverse extracardiacă la această populație relativ tânără. Trombii intracardiaci sunt frecvenți la pacienții adulți cu boli cardiace congenitale supuși cardioversiei pentru FA, dar și la pacienții cu tahicardii atriale sau flutter atrial⁹⁷⁰. În consecință, trebuie luate în considerare atât ecocardiografia transesofagiană, cât și anticoagularea pentru câteva săptămâni înainte de o cardioversie programată⁹⁶⁴. Ablația de radiofrecvență poate fi o alternativă bună pentru pacienții adulți cu boli cardiace congenitale care sunt simptomatici datorită unor aritmii atriale, mai ales cei cu flutter atrial și alte tahicardii macroreintrante. Intervențiile trebuie efectuate în centre cu calificare adecvată de către echipe specializate.

13.6.2 Tahiaritmiile atriale și defectele septale atriale

Flutterul atrial și fibrilația atrială apar la 14-22% din adulții cu defecte septale atriale neoperate, mai ales la pacienții mai în vârstă⁹⁷¹, și pot duce la insuficiență cardiacă⁹⁷². Repararea precoce poate reduce, dar nu elimină riscul de FA⁹⁷³. Suprasolicitarea de volum biatrială⁹⁷⁴, hipertensiunea pulmonară⁹⁷⁵ și, posibil, efectul aritmogen al petecelor atriale pot contribui la aceste aritmii⁹⁷⁶. Tratamentul anticoagulant trebuie decis funcție de factorii de risc pentru AVC. La pacienții cu istoric de FA paroxistică sau persistentă, trebuie considerată chirurgia FA la momentul închiderii chirurgicale sau ablația de cateter la momentul închiderii intervenționale a defectului septal atrial. S-a dovedit la cohorte mici de pacienți că ablația de cateter a aritmiilor atriale tardive a fost eficientă după închiderea chirurgicală a unui defect septal atrial⁹⁷⁷.

13.6.3 Tahiaritmiile atriale după operația Fontan

Aritmiile atriale apar la până la 40% din pacienții cu circulație Fontan și se pot manifesta drept flutter atrial, tahicardie atrială primară, FA și ritm joncțional accelerat sau tahicardie joncțională⁹⁷⁸, cu sau fără disfuncție de nod sinusal⁹⁷⁹. Pacienții cu anastomoze atrio-pulmo-

nare (posibil datorită volumului atrial crescut și supra-solicitării de presiune) și cei cu aritmii atriale precoce postoperator au o probabilitate mai mare de a dezvolta aritmii atriale pe termen lung⁹⁸⁰. Aritmiile atriale pot fi prima formă de manifestare a obstrucției unei anastomozes atriopulmonare, o complicație care trebuie identificată. Formarea unui tromb la nivelul atrului drept este comună la pacienții Fontan cu aritmii atriale care necesită anticoagulare orală⁹⁸¹. Conversia chirurgicală a unei conexiuni cavopulmonare totale cu chirurgia concomitentă a aritmiei poate ameliora simptomele de insuficiență cardiacă și reduce recurențele aritmiilor la unii pacienți^{969,982}, cu rate reduse de recurență a aritmiilor atriale clinic aparente în primii ani după reintervenția chirurgicală⁹⁸³⁻⁹⁸⁵. Ablația de cateter a aritmiilor atriale la pacienții Fontan a fost folosită cu succes în cazuri selectate⁹⁸⁶.

13.6.4 Tahiaritmiile atriale după corecția tetralogiei Fallot

După repararea pentru tetralogia Fallot, aproximativ o treime din pacienți dezvoltă aritmii atriale, inclusiv tahicardii reintrante intraatriale, tahicardie atrială focală și FA⁹⁸⁷. Au fost descrise drept responsabile pentru aritmiile atriale circuite care implică istmul cavotricuspidian și ariile de cicatrice chirurgicală prezumptivă de la nivelul atrului drept.

13.7 Managementul flutterului atrial

Obiectivele pentru managementul flutterului atrial sunt similare cu cele pentru FA⁹⁹². Pe baza dovezilor actual disponibile, riscul de AVC la pacienții cu flutter atrial nu diferă semnificativ față de riscul de AVC la pacienții cu FA⁸²⁷. Mai mult, mulți pacienți diagnosticați cu flutter atrial dezvoltă FA⁹⁹³⁻⁹⁹⁵. Astfel, anticoagularea trebuie utilizată la pacienții cu flutter atrial similar cu pacienții cu FA. Controlul frecvenței cardiace în flutterul atrial se asigură cu aceleași medicamente ca în FA, dar este deseori mai dificil de obținut. Flecainida, propafenona, dofetilidul și ibutilidul intravenos sunt utile pentru cardioversia flutterului atrial. Aceste medicamente trebuie combinate cu un agent de control al frecvenței cardiace pentru a evita conducerea 1:1 în caz de rărire a frecvenței undelor de flutter. Ibutilidul este mai eficient pentru conversia flutterului atrial decât pentru conversia FA, în timp ce vernakalantul este mai puțin eficient în conversia flutterului atrial tipic^{996,997}. Cardioversia electrică a flutterului atrial poate fi efectuată folosind energii mai joase (50-100J) decât pentru FA^{998,999}. Stimularea atrială tip overdrive prin intermediul sondelor de cardiostimulare sau cu ajutorul unor catetere endocardice sau transesofagiene poate

Recomandări pentru managementul flutterului atrial			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
În cazul pacienților cu flutter atrial, terapia antitrombotică se indică pe baza aceluiași profil de risc ca în fibrilația atrială.	I	B	827
Stimularea tip overdrive la nivel atrial pentru flutter atrial va fi luată în considerare ca o alternativă la conversia electrică în limita disponibilității și experienței.	IIa	B	1000, 1001
Ablația istmului cavotricuspidian pentru flutterul atrial tipic se recomandă în cazul în care terapia antiaritmică este ineficientă sau ca primă linie de tratament luând în considerare preferința pacientului.	I	B	158
În cazul în care flutterul atrial este documentat anterior ablației pentru fibrilație atrială, ablația istmului cavotricuspidian va fi parte componentă a procedurii.	IIa	C	

^a Clasa de recomandare
^b Nivel de evidență
^c Referințe care sprijină recomandările.

converti flutterul atrial la RS^{1000,1001}. Anticoagularea și ecocardiografia transesofagiană în preajma cardioversiei sau stimulării tip overdrive trebuie utilizate la fel ca în FA. Ablația ICT pentru flutterul atrial drept dependent de ICT (fie flutterul atrial comun anterior sau flutterul atrial orar mai rar) restabilește și menține RS cu o rată de succes de 90-95%¹⁰⁰². Poate reduce, de asemenea, recurențele FA la pacienți selectați^{1003,1004} și poate ajuta la prevenția spitalizărilor^{1004,1005}. Ablația ICT este la fel de sigură și mai eficientă decât tratamentul antiaritmie medicamentos și se recomandă pentru flutterul atrial recurent^{585-587,713}. Ablația de cateter a tahicardiilor atriale stângi macroreintrante este mai complexă, cu rate de succes mai mici și rate de recurență mai mari^{1006,1007}.

14. IMPLICAREA PACIENTULUI, EDUCAREA PACIENTULUI ȘI AUTO-MANAGEMENTUL

14.1 Îngrijirile centrate asupra pacientului

Pacienții autonomi, informați, au probabilitate mai mare de a adera la tratamentul pe termen lung și este foarte posibil ca tratamentul pe termen lung al afecțiunilor cronice precum FA să fie mai bun în cazul pacienților informați care sunt conștienți de propriile lor responsabilități în procesul de management al bolii³²⁸. Participarea pacientului în procesul decizional⁷⁴⁷ și organizațiile de îngrijire centrate asupra pacientului pot

ajuta la asigurarea aderenței la management și să împunernicească pacienții și să respecte preferințele individuale, nevoile și valorile pacienților (vezi Capitolul 8.2)^{326,1008,1009}. Pacienții care au un rol activ tind să aibă o evoluție mai bună și implicarea pacientului poate fi considerată un obiectiv intermediar¹⁰¹⁰.

14.2 Educarea integrată a pacientului

Educația este o premiza pentru pacienții implicați și informați și pentru îngrijirile centrate asupra pacientului. Totuși, absența informațiilor legate de FA în rândul pacienților este comună, chiar și printre pacienții care au primit informații verbale și scrise^{32,1011,1012}, indicând necesitatea de a dezvolta mai departe educația structurată a pacientului. Au fost dezvoltate câteva modalități de informare a pacientului, majoritatea orientate asupra tratamentului ACO¹⁰¹³⁻¹⁰¹⁶. Acest grup de lucru a dezvoltat o aplicație dedicată pacienților cu FA menită să ofere pacienților informare și educație. Înțelegerea percepției și atitudinii pacienților față de FA și managementul acesteia poate îmbunătăți managementul FA și evoluția pacienților¹⁰¹⁷. Acest lucru include educația adaptată a pacienților orientată asupra bolii, recunoașterii simptomelor, tratamentului, factorilor de risc pentru FA modificabili și activităților de autoîngrijire^{1018,1019}.

14.3 Autoîngrijirea și participarea pacientului în procesul decizional

Autoîngrijirea este orientată în principal asupra unor sarcini de management al afecțiunii precum aderența la regimul terapeutic și modificările comportamentale (de ex. încetarea fumatului și scăderea ponderală)¹⁰²⁰. Este necesară înțelegerea modalităților de tratament

și a țintelor tratamentului³⁵⁰. În cadrul unei echipe multidisciplinare, profesioniștii implicați în îngrijirile de sănătate pot ghida acest proces interactiv în care comunicarea, încrederea și respectul reciproc promovează angajamentul pacientului¹⁰²¹. Participarea pacientului în procesul decizional trebuie considerată drept rutină a procesului de luare a deciziilor⁷⁴⁷, susținută de elemente ajutătoare¹⁰²². Sunt disponibile în prezent modele de îngrijire care integrează educația, angajamentul și luarea de decizii consimțite¹⁰²³ și acestea sunt de o valoare particulară în managementul FA.

15. LACUNE ÎN DOVEZI

Există câteva domenii în privința managementului FA care sunt susținute de dovezi ferme din multe studii randomizate cu putere adecvată (de ex. anticoagulara orală). Alte arii, precum tratamentul de control al ritmului, managementul integrat al FA și modificările stilului de viață sunt în curs de dezvoltare a dovezilor necesare, în timp ce arii precum controlul frecvenței cardiace sunt în mare nevoie de studii mai bune pentru a sta la baza unor recomandări viitoare de ghid. În această secțiune identificăm zonele cu necesar de cercetare viitoare.

15.1 Modificatorii de boală majori care determină fibrilație atrială

Fibrilația atrială are cauze diferite la pacienți diferiți. Sunt necesare cercetări mai aprofundate pentru a defini cauzele majore (și mecanismele electrofiziologice) ale FA la diferite grupuri de pacienți^{176,1024}. Asemenea cercetări trebuie să considere comorbiditățile majore asociate cu FA și să caracterizeze răspunsul FA la tratament la pacienți cu tipuri de FA distincte fiziopatologic.

15.2 În ce măsură tratamentul fibrilației atriale este mandator?

Progresele tehnologice permit screeningul pentru un puls neregulat folosind dispozitive ECG operate de către pacient, telefoane inteligente și o varietate de alte tehnologii. Acestea pot fi foarte folositoare pentru detectarea FA silențioase, nediagnosticsate¹⁵⁷. Sunt necesare studii cu putere adecvată care să evalueze acuratețea diagnostică a acestor tehnologii, puterea diagnostică în diferite populații, durata cea mai scurtă și tipul aritmiilor atriale asociate cu risc de AVC și efectul screeningului ECG asupra evoluției.

15.3 Episoadele atriale cu frecvență înaltă și necesitatea anticoagularii

Toate informațiile asupra beneficiului ACO au fost generate la pacienți cu FA diagnosticată pe ECG. Progre-

Recomandări pentru implicarea pacientului, educarea pacientului și automanagement			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Educația adaptată nivelului fiecărui pacient este recomandată în toate etapele de management al fibrilației atriale pentru o percepție corectă a pacientului asupra bolii și un management îmbunătățit.	I	C	1014, 1017
Implicarea pacientului în procesul de îngrijire ar trebui luată în considerare pentru a încuraja automanagementul și responsabilizarea în legătură cu stilul de viață.	Ila	C	328, 1010
Deciziile terapeutice ar trebui să fie luate de comun acord pentru a asigura o îngrijire bazată pe cele mai bune dovezi disponibile și care să respecte necesitățile, valorile și dorințele pacientului.	Ila	C	747

^a Clasa de recomandare
^b Nivel de evidență
^c Referințe care sprijină recomandările.

sele tehnologice permit detectarea promptă a episoadelor atriale cu frecvență înaltă la pacienții cu dispozitive implantabile care includ o sondă atrială. Asemenea pacienți au risc crescut de AVC, dar este neclar dacă beneficiază de pe urma tratamentului ACO. Sunt în derulare studii controlate care să evalueze tratamentul ACO la pacienții cu episoade atriale cu frecvență înaltă și vor furniza dovezi asupra tratamentului antitrombotic optim la acești pacienți.

15.4 Riscul de AVC la populații specifice

Câteva grupuri specifice de pacienți cu FA trebuie studiate pentru a caracteriza mai bine riscul lor de FA, AVC și alte complicații corelate cu FA (de ex. pacienții cu un singur factor de risc pentru AVC și pacienții noncaucazieni). Factori de confuzie (de ex. tratamentul diferit al afecțiunilor cardiovasculare concomitente) pot explica variabilitatea incidenței, prevalenței și complicațiilor FA. Acest lucru se aplică și efectului sexului la pacienții cu FA⁴⁷.

15.5 Anticoagularea la pacienții cu boală cronică de rinichi avansată

Utilizarea ACON nu a fost testată la pacienții cu clearance-ul creatininei <30 ml/min și există foarte puține dovezi ale efectului ACO la pacienții hemodializați sau cu o altă formă de terapie de substituție renală. Sunt necesare studii care să evalueze ACO la pacienții cu boală cronică de rinichi avansată pentru a ghida managementul optim la acest grup de pacienți aflați la risc crescut de AVC și sângerare.

15.6 Ocluzia apendicelui atriului stâng pentru prevenția accidentului vascular cerebral

Cea mai frecventă justificare pentru dispozitivele de ocluzie a AAS în practica clinică este un risc de sângerare perceput a fi mare și, mai rar, prezența unei contraindicații pentru ACO⁴⁵⁹. Din nefericire, ocluzerile AAS nu au fost testate la asemenea populații. Mai mult, ocluzerile AAS nu au fost comparate cu tratamentul ACO la pacienții cu risc crescut de sângerare sau cu ligatură toracoscopică a AAS. Există o necesitate clară de a efectua studii cu design și putere adecvate pentru a defini rolul clinic al ocluzerilor AAS comparativ cu tratamentul ACO la pacienții cu contraindicații relative sau absolute pentru anticoagulare și/sau la cei care au suferit un AVC ischemic sub tratament ACO.

15.7 Anticoagularea la pacienții cu fibrilație atrială după un eveniment hemoragic sau după un accident vascular cerebral

Cel puțin 2% dintre pacienții anticoagulați cu FA vor suferi o sângerare majoră anual. Datele observaționale

sugerează că tratamentul ACO poate fi reinițiat chiar și după o hemoragie intracerebrală^{460,484}. Sunt necesare urgent studii controlate care să evalueze diferite modalități de anticoagulare și intervenții de prevenție a AVC pentru a furniza dovezi asupra managementului optim al pacienților care au suferit un eveniment hemoragic care în mod normal ar conduce la întreruperea tratamentului ACO. Unele studii (de ex. APACHE-AF [*Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intraCerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation*]¹⁰²⁵) sunt încă în derulare, dar sunt necesare studii cu putere adecvată. În mod similar, este necesară colectarea prospectivă de date asupra prevenției AVC și riscului de sângerare după (re-)inițierea ACO după un AVC sau o sângerare intracraniană.

15.8 Anticoagularea și momentul optim pentru cardioversia non-acute

Pe baza datelor retrospective, recomandările anterioare asupra ferestrei de timp optime în care poate fi efectuată cardioversia în FA nou instalată au utilizat intervalul de sub 48h drept standard de aur pentru cardioversia neprotejată. Totuși, au apărut dovezi noi că inițierea anticoagulării pre-cardioversie la pacienții cu episoade de FA de <24h sau chiar <12h ar oferi o siguranță chiar mai mare^{642,647,1026-1028}. Sunt necesare cercetări ulterioare pentru a stabili o limită de siguranță clară în această situație clinică.

15.9 Cauze concurente de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitor la pacienții cu fibrilație atrială

Studiile controlate randomizate au demonstrat superioritatea endarterectomiei carotidiene comparativ cu angioplastia la pacienții cu stenoze de grad înalt simptomatice ale arterei carotide interne¹⁰²⁹. Întrucât endarterectomia minimizează necesitatea terapiei combinate cu ACO și antiagregante¹⁰³⁰, s-a recurs la această abordare la pacienții cu FA pentru a reduce riscul de sângerare. Totuși, puține dintre aceste studii au inclus pacienți cu FA. Într-un studiu observațional mare, obiectivul compozit de mortalitate intraspitalicească, AVC postprocedural și complicații cardiace a fost mai mare la pacienții cu FA supuși angioplastiei carotidiene (457/7668; 6.0%) comparativ cu endarterectomia (4438/51 320; 8.6%; P <0,0001)¹⁰³¹. În ciuda ajustării pentru riscul bazal, acest lucru poate reflecta tipul pacienților referiți pentru fiecare procedură, motiv pentru care sunt necesare studii randomizate viitoare pentru a confirma strategia optimă pentru tratamentul pacienților cu FA și afectare carotidiană.

15.10 Anticoagularea la pacienții cu valve cardiace biologice (inclusiv implantare transcater de valvă aortică) și forma specifice de boală cardiacă valvulară

Tratamentul antitrombotic optim în primele luni după înlocuirea valvulară cu valvă biologică (inclusiv după înlocuirea valvulară transcater) nu este cunoscut. Antivitaminele K rămân baza în perioada postoperatorie inițială; ACON oferă probabil aceeași protecție. La pacienții fără FA multe centre folosesc numai antiagregante plachetare. ACON par a fi la fel de eficiente ca AVK la pacienții cu stenoză aortică moderată, pe baza unei subanalize a studiului ROCKET-AF¹⁰³², la fel ca și a proiectului Loire Valley AF¹⁰³³. Date viitoare ar fi de folos pentru a confirma aceste observații¹⁰³⁴. Siguranța și eficacitatea ACON la pacienții cu valvulopatie mitrală postreumatismală nu a fost evaluată și ar trebui studiată.

15.11 Anticoagularea după ablația de cateter cu succes

Având în vedere ratele crescute de recurențe pe termen lung ale FA, acest grup de lucru recomandă continuarea ACO la pacienții cu FA după ablația de cateter cu succes. Nu mai puțin important, datele observaționale sugerează că riscul de AVC poate fi mai mic după ablația de cateter a FA comparativ cu alți pacienți cu FA. Studiul EAST-AFNET 4, aflat încă în desfășurare, va informa, la modul general, dacă tratamentul de control al ritmului poate reduce ratele de AVC la pacienții cu FA anticoagulați. În plus, pare să fie necesar un studiu controlat care să evalueze momentul optim pentru întreruperea tratamentului ACO după ablația de cateter cu succes.

15.12 Comparație între agenții de control al frecvenței

Deși utilizarea tratamentului de control al frecvenței cardiace este foarte frecventă la pacienții cu FA, date robuste care să compare terapiile de control al frecvenței cardiace sunt insuficiente, majoritatea studiilor fiind mici și necontrolate și cu perioade scurte de follow-up. Unele studii sunt în derulare [de ex. RATE-AF (*Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation*)⁵⁵⁹] și vor investiga potențialele beneficii ale diferiților agenți de control al frecvenței cardiace, caracteristicile sau biomarkerii care pot ajuta să personalizeze utilizarea controlului frecvenței cardiace și profilul efectelor adverse sau utilizarea medicamentelor specifice la grupuri definite de pacienți.

15.13 Ablația de cateter în fibrilația atrială persistentă și persistentă de lungă durată

În timp ce câteva studii randomizate recente susțin utilizarea ablației de cateter sau a ablației chirurgicale la pacienții cu FA persistentă și persistentă de lungă durată¹⁰⁴², există o necesitate clară pentru mai multe date care să evalueze aceste intervenții în studii randomizate cu putere adecvată.

15.14 Tehnica optimă pentru repetarea ablației de cateter

Izolarea venelor pulmonare este cea mai importantă țintă pentru ablația de cateter a FA. Deși s-a publicat o pletoară de tehnici diferite de ablație adițională, plus-valoarea lor este pusă sub semnul întrebării la pacienții supuși unei prime intervenții de ablație de cateter, inclusiv la pacienții cu FA persistentă^{735,1042}. Mulți pacienți necesită mai multe proceduri de ablație de cateter și asemenea intervenții urmează deseori protocoalele locale sau specifice operatorului fără dovezi clare care să susțină alegerea țintei ablației sau intervenției. Există o necesitate clinică clară de a defini cea mai bună abordare la pacienții care necesită o a doua procedură de ablație.

15.15 Terapia combinată pentru menținerea ritmului cardiac

În urmărirea după ablația de cateter cu succes inițial, chiar și când se face în centre cu experiență, mulți pacienți suferă recurențe simptomatice ale FA. Acești pacienți sunt deseori tratați cu medicație antiaritmică. Există o sărăcie surprinzătoare de date care să evalueze diferite intervenții de control al ritmului la pacienții cu FA recurentă după ablația de cateter. Asemenea studii par rezonabile și fezabile.

15.16 Poate oferi tratamentul de control al ritmului un beneficiu prognostic la pacienții cu fibrilație atrială

Progresele în privința tratamentului de control al ritmului (ablația de cateter, medicamentele antiaritmice noi) și analizele observaționale pe termen lung sugerează că tratamentul de control al ritmului poate avea un beneficiu prognostic la pacienții cu FA anticoagulați. Studiile în derulare, precum CABANA și EAST-AFNET 4, vor furniza răspunsuri inițiale la această întrebare importantă, dar sunt necesare mai multe date, inclusiv studii asupra tehnicilor de ablație chirurgicală.

15.17 Chirurgia toracoscopică a fibrilației atriale ca tratament per se

Chirurgia ablativă chirurgicală epicardică miniinvazivă a fost raportată ca tratament per se al FA în urmă cu un

deceniu¹⁰³⁵. Procedura a evoluat de atunci către o procedură integral toracoscopică¹⁰³⁶, iar seturile de leziuni au fost extinse către o procedură maze atrială stângă completă⁸²². Sunt necesare urgent studii randomizate folosind o procedură standardizată pentru a defini clar beneficiile și riscurile ablației toracoscopice a FA și pentru a susține deciziile echipei inimii pentru FA.

15.18 Excluderea chirurgicală a apendicelui atrialului stâng

Excluderea apendicelui atrialului stâng a fost efectuată de către chirurghii cardiotoracici de decenii, dar lipsesc studiile prospective randomizate care să compare rata AVC ischemic cu și fără excluderea apendicelui atrialului stâng. Studiul LAAOS III (*Left Atrial Appendage Occlusion Study*) este în desfășurare și randomizează pacienți cu FA candidați la chirurgia cardiacă pentru ocluzia concomitentă a apendicelui atrialului stâng sau absen-

ța acestei proceduri⁴⁶⁷. Sunt necesare mai multe date pentru a confirma siguranța și eficacitatea excluderii toracoscopice, după datele observaționale pozitive inițiale¹⁰³⁷.

15.19 Chirurgia concomitentă a fibrilației atriale

Sunt necesare studii randomizate cu putere adecvată care să implice urmărirea sistematică cu seturi de leziuni și surse de energie uniforme pentru a evalua beneficiile și riscurile chirurgiei concomitente a FA la pacienții cu FA simptomatici. Un studiu randomizat controlat asupra unor seturi neuniforme de leziuni cu urmărirea pe termen lung va fi publicat cât de curând¹⁰³⁸. Asemenea studii vor ajuta echipa inimii pentru FA în deciderea tratamentului optim pentru pacienți individuali, incluzând întregul spectru de opțiuni medicale și chirurgicale pentru tratamentul FA.

Recomandări pentru diagnosticul și screeningul fibrilației atriale	Clasa ^a	Nivel ^b
Documentarea ECG este necesară pentru stabilirea diagnosticului de fibrilație atrială.	I	B
Se recomandă screeningului oportunist pentru fibrilația atrială prin palparea pulsului și realizarea unei ECG la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani.	I	B
În cazul pacienților care au antecedente de AIT sau AVC ischemic se recomandă screeningul pentru fibrilație atrială prin înregistrare ECG, urmată de monitorizare continuă timp de minim 72h.	I	B
Se indică interogarea în mod regulat a stimulatoarelor cardiace și defibrilatoarelor implantabile pentru detecția episoadelor de frecvență atrială crescută. Pacienții care prezintă EAFR trebuie monitorizați ECG pentru documentarea fibrilației atriale înaintea inițierii terapiei.	I	B
Recomandări pentru managementul general al fibrilației atriale		
Educarea fiecărui pacient este recomandată în toate etapele managementului fibrilației atriale pentru a veni în sprijinul pacientului și a îmbunătăți abordarea aritmiei.	I	C
O evaluare cardiovasculară completă, cuprinzând un istoric cât mai precis, o examinare clinică atentă și evaluarea comorbidităților; se recomandă la toți pacienții cu fibrilație atrială.	I	C
Se recomandă utilizarea scalei pentru simptome EHRA în practica clinică, cât și în studiile de cercetare pentru cuantificarea simptomelor asociate fibrilației atriale.	I	C
Ecocardiografia transtoracică se recomandă tuturor pacienților cu fibrilație atrială pentru ghidarea managementului.	I	C
În toate cazurile de fibrilație atrială se recomandă evaluarea funcției renale prin dozarea creatininei serice sau realizarea clearance-ului la creatinină pentru detecția bolii renale și pentru o dozare corectă a terapiei.	I	A
Recomandări pentru prevenirea accidentelor vasculare cerebrale în fibrilația atrială		
Scorul CHA ₂ DS ₂ -VASc este recomandat pentru aprecierea riscului de accident vascular cerebral în FA.	I	A
Anticoagularea orală este recomandată pentru prevenirea tromboembolismului la toți pacienții de sex masculin cu fibrilație atrială și scor CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2.	I	A
Anticoagularea orală este recomandată pentru prevenirea tromboembolismului la toți pacienții de sex feminin cu fibrilație atrială și scor CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 3.	I	A
În momentul inițierii terapiei anticoagulante orale la un pacient cu fibrilație atrială eligibil pentru anticoagulante non-antivitamină K (apixaban, dabigatran, edoxaban sau rivaroxaban) se preferă alegerea ACON în defavoarea anticoagulantelor antivitamină K.	I	A

Recomandări pentru diagnosticul și screeningul fibrilației atriale	Clasa ^a	Nivel ^b	
Terapia cu anticoagulante antivitamină K (INR 2.0-3.0 sau mai mare) se recomandă pentru prevenția accidentului vascular cerebral la toți pacienții cu fibrilație atrială și stenoză mitrală moderată sau severă sau la cei ce prezintă valve mecanice.	I	B	
ACON (apixaban, dabigatran, edoxaban și rivaroxaban) nu sunt recomandate la pacienții cu valve mecanice (nivel de evidență B) sau stenoză mitrală moderată sau severă (nivel de evidență C).	III (nociv)	B	C
Atunci când pacienții sunt tratați cu antagoniști de vitamină K procentul de timp în intervalul terapeutic ar trebui să fie cât mai mare și cât mai bine monitorizat.	I	A	
Asocierile dintre anticoagulante orale și antiagregante plachetare cresc riscul de sângerare și ar trebui evitate la pacienții cu fibrilație atrială fără indicație de antiagregare.	III (nociv)	B	
La pacienții de sex feminin sau masculin cu fibrilație atrială care nu prezintă factori de risc adiționali pentru accident vascular cerebral nu se recomandă terapie anticoagulantă sau antiagregantă pentru prevenție.	III (nociv)	B	
Monoterapia cu antiagregant nu se recomandă pentru profilaxia accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială, indiferent de nivelul de risc.	III (nociv)	A	
După ocluzia sau excludere chirurgicală a auriculului stâng se recomandă continuarea anticoagulării la pacienții la risc cu fibrilație atrială pentru profilaxia accidentului vascular cerebral.	I	B	
Nu se recomandă testarea genetică înaintea inițierii terapiei cu antagoniști de vitamin K.	III(fără beneficiu)	B	
În cazul pacienților cu fibrilație atrială și evenimente hemoragice active severe, se recomandă întreruperea anticoagulării orale până la îndepărtarea cauzei hemoragice.	I	C	
Se vor evita ACON în sarcină și la pacientele care intenționează să rămână însărcinate.	III (nociv)	C	
Pentru pacienții cu flutter atrial terapia antitrombotică se recomandă după același profil de risc ca în FA.	I	B	
Ablația istmului cavotricuspidian în flutterul atrial tipic se recomandă la pacienții la care terapia antiaritmică eșuează sau ca primă linie de tratament luând în considerare preferințele pacientului.	I	B	
Se recomandă anticoagularea pe timp nedefinit pentru profilaxia accidentului vascular cerebral la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică ce dezvoltă fibrilație atrială.	I	B	
Anticoagularea cu heparină sau heparină cu greutate moleculară mică imediat după un accident vascular cerebral ischemic nu este recomandată pentru pacienții cu fibrilație atrială.	III (nociv)	A	
Tromboliza sistemică cu activator tisular de plasminogen formă recombinată nu se recomandă dacă INR-ul este peste 1.7 (sau, pentru pacienții în terapie cu dabigatran, dacă timpul de activare parțială a tromboplastinei nu este în limite normale).	III (nociv)	C	
După AIT sau AVC, asocierea de anticoagulante orale și antiagregante nu este recomandată.	III (nociv)	B	
Recomandări pentru controlul frecvenței cardiace			
Beta-blocantele, digoxinul, diltiazemul, sau verapamilul sunt recomandate pentru controlul frecvenței cardiace la pacienții cu FA și FEVS ≥40%.	I	B	
Beta-blocantele și/ sau digoxinul sunt recomandate pentru controlul frecvenței cardiace la pacienții cu FA și FEVS <40%.	I	B	
În cazul pacienților cu FA permanentă (la care nu se mai tentează conversia la ritm sinusal) terapia antiaritmică nu ar trebui să fie utilizată de rutină pentru controlul frecvenței cardiace.	III (nociv)	A	
Recomandări pentru controlul ritmului în fibrilația atrială			
Terapia de control al ritmului este indicată pentru ameliorarea simptomatologiei pacienților cu FA.	I	B	
Conversia FA la ritm sinusal (electrică sau farmacologică) este recomandată pacienților simptomatici cu FA persistentă sau persistentă pe termen lung ca parte a terapiei de control a ritmului.	I	B	
În cazul pacienților fără antecedente ischemice sau de boala cardiacă structurală se recomandă flecainida, propafenona sau vernakalantul pentru conversia farmacologică a FA cu debut recent.	I	A	
În cazul pacienților cu antecedente ischemice și/ sau boală structurală se recomandă amiodarona pentru conversia FA.	I	A	
Pentru cardioversia FA/flutterului atrial se recomandă terapie anticoagulantă eficientă minim 3 săptămâni anterior cardioversiei.	I	B	
Ecocardiografia transesofagiană se recomandă pentru a exclude prezența de trombi intracardiaci ca o alternativă la anticoagularea preprocedurală atunci când conversia este planificată devreme.	I	B	
Alegerea antiaritmicii trebuie făcută cu atenție, luând în calcul comorbiditățile, riscul cardiovascular și potențialul proaritmie sever, efectele toxice extracardiace, dorințele pacientului și severitatea simptomelor.	I	A	
Dronedarona, flecainida, propafenona sau sotalolul sunt recomandate pentru prevenirea FA recurente simptomatice la pacienții cu funcție normală de ventricul stâng și fără hipertrofie patologică de ventricul stâng.	I	A	
Dronedarona este recomandată pentru prevenirea episoadelor recurente de FA simptomatică la pacienții cu boală coronariană stabilă și fără insuficiență cardiacă.	I	A	
Amiodarona este recomandată pentru prevenirea episoadelor recurente de FA simptomatică la pacienții cu insuficiență cardiacă.	I	B	
Terapia antiaritmică nu se recomandă pacienților cu interval QT prelungit (>0,5 s) sau cu boală de nod sinusal sau disfuncție de nod atrioventricular și care nu prezintă stimulator permanent.	III (nociv)	C	
Terapia ablativă a FA paroxistice simptomatice este recomandată pentru ameliorarea simptomatologiei la pacienții cu episoade recurente de FA sub tratament antiaritmie (amiodaronă, dronedaronă, flecainidă, propafenonă, sotalol) și care doresc un control mai bun al ritmului, însă doar dacă este realizată într-un centru cu experiență de către un electrofiziolog bine pregătit.	I	A	

Recomandări pentru diagnosticul și screeningul fibrilației atriale	Clasa ^a	Nivel ^b
IECA sau sartanii nu sunt recomandați pentru prevenția secundară a FA paroxistice la pacienții fără boală structurală de inimă sau cu afectare ușoară.	III (fără beneficiu)	B
Efortul fizic moderat este recomandat pentru profilaxia FA, în timp ce sportivii de performanță ar trebui consiliați asupra faptului că efortul fizic intens pe termen lung poate promova apariția FA.	I	A

IEC= inhibitor de enzimă de conversie; FA = fibrilație atrială; EAFR = episoade atriale cu frecvență ridicată; CHA₂DS₂-VASc = Insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune, vârstă (dublu), diabet zaharat, accident vascular cerebral (dublu), boală vasculară, vârstă 65-74 ani și sexul (feminin); ECG = electrocardiogramă; INR = international normalized ratio; VS = ventricul stâng; AVC = accident vascular cerebral; AIT = atac ischemic tranzitor; ETE = ecocardiografie transesofagiană; AVK = antivitamină K; ACON = anticoagulant non-antivitamină K.

17. Un scurt sumar al managementului pacienților cu fibrilație atrială

Sunt prezentate mai jos 17 reguli simple care să ghideze diagnosticul și managementul FA, rezultate din ghidul SEC din 2016 pentru managementul FA- în colaborare cu AECCT.

1. Folosiți screeningul ECG în populațiile la risc, mai ales supraviețuitorilor de AVC și vârstnicilor.
2. Documentați FA folosind ECG înaintea începerii tratamentului.
3. Evaluați toți pacienții clinic, ECG și prin ecocardiografie pentru a evidenția boli cardiovasculare precum hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă, valvulopatii și altele.
4. Asigurați informații cât mai clare și adaptate nivelului pacienților cu FA pentru a crește aderența la planul terapeutic.
5. Propuneți schimbarea stilului de viață tuturor pacienților cu FA la care este posibil pentru un management mai eficient.
6. Tratați bolile cardiovasculare subiacente: valvulopastie sau înlocuire de valvă la pacienții cu FA și boală valvulară semnificativă, tratamentul insuficienței cardiace sau managementul hipertensiunii arteriale.
7. Folosiți anticoagularea orală la toți pacienții cu FA, cu excepția celor care au un risc scăzut de AVC, măsurat prin scorul CHA₂DS₂VASc, și a celor care prezintă contraindicații importante pentru terapia anticoagulantă.
8. Anticoagulați pacienții cu flutter atrial după același model ca la FA. Opțiți pentru ablația istmului la pacienții simptomatici cu flutter atrial.
9. Reduceți toți factorii de risc pentru sângerare pacienților cu FA și anticoagulare orală, de exemplu prin tratarea hipertensiunii arteriale, minimizarea duratei și intensității antiagregării concomitentă, la fel și în terapia antiinflamatorie, tratarea anemiei și eliminarea cauzelor de sângerare, menținerea unui INR stabil la pacienții cu anticoagulante antivitamină K și consum moderat de alcool.
10. Verificați alura ventriculară tuturor pacienților cu FA și folosiți terapie farmacologică pentru reducerea frecvenței cardiace acolo unde este necesar.
11. Evaluați simptomele date de FA folosind scala EHRA modificată. În cazurile simptomatice de FA, scopul este ameliorarea simptomelor prin ajustarea terapiei de control al frecvenței și administrarea de antiaritmice, cardioversie și ablație chirurgicală sau prin cateter.
12. Alegeți antiaritmice după profilul de siguranță și luați în considerare ablația prin cateter sau chirurgicală când antiaritmicele eșuează.
13. Nu folosiți testarea genetică a pacienților cu FA, decât atunci când există suspiciunea unei patologii cardiace moștenite.
14. Nu folosiți terapie antiagregantă pentru profilaxia AVC în FA.
15. Nu opriți anticoagularea orală la pacienții cu FA și risc crescut de AVC, decât dacă decizia este luată de o echipă multidisciplinară.
16. Nu folosiți terapie de control al ritmului la pacienții asimptomatici cu FA și nici la cei cu FA permanentă.
17. Nu convertiți pacientul și nu faceți ablație prin cateter fără anticoagulare, decât în cazul în care trombul atrial a fost exclus prin ecocardiografie transesofagiană.

20. BIBLIOGRAFIE

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837–847.
2. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013;112:1142–1147.
3. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949–953.
4. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042–1046.
5. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–2375.
6. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013;34:2746–2751.
7. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213–220.
8. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke* 2013;44:3103–3108.
9. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001486.
10. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2012;126:e143–146.
11. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* 2013;167:1807–1824.
12. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N–9N.
13. Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. *Int J Cardiol* 2013;167:2412–2420.
14. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, Zhu J, Jansky P, Sigamani A, Morillo CA, Liu L, Damasceno A, Grinvalds A, Nakamya J, Reilly PA, Keltai K, Van Gelder IC, Yusuf AH, Watanabe E, Wallentin L, Connolly SJ, Yusuf S, RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation* 2014;129:1568–1576.

15. Chiang CE, Naditch-Brule L, Murin J, Goethals M, Inoue H, O'Neill J, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Gamra H, Alam S, Ponikowski P, Lewalter T, Rosenqvist M, Steg PG. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:632–639.
16. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920–2925.
17. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014;45:520–526.
18. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J, CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;370:2478–2486.
19. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellinor PT, Seshadri S, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015;386:154–162.
20. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–952.
21. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–364.
22. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013;34:1061–1067.
23. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235–2243.
24. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–988.
25. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476–484.
26. Henriksson KM, Farahmand B, Asberg S, Edvardsson N, Terent A. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke* 2012;7:276–281.
27. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Kohrmann M, Wachter R, Rosin L, Kirchhof P. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke* 2013;44:3357–3364.
28. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997;28:316–321.
29. Knecht S, Oelschlaeger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29:2125–2132.
30. Ball J, Carrington MJ, Stewart S, SAFETY investigators. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart* 2013;99:542–547.
31. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, Yusuf S. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ* 2012;184:E329–336.
32. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448.e1–19.
33. von Eisenhart Rothe A, Hutt F, Baumert J, Breithardt G, Goette A, Kirchhof P, Ladwig KH. Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a longitudinal analysis—data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation. *Europace* 2015;17:1354–1362.
34. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, Mahaffey KW, Gersh BJ, Hylek E, Naccarelli G, Go AS, Reiffel J, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2014;167:735–742.e2.
35. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, Rosin L, Kirch W, Wegscheider K, Meinertz T. Management of patients with atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry. *Clin Cardiol* 2014;37:277–284.
36. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJV. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;90:286–292.
37. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:313–320.
38. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867.
39. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–962.
40. Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Kuck KH, Vardas P, Wegscheider K. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J* 2013;166:442–448.
41. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, Lopes RD, Povsic TJ, Raju SS, Shah B, Kosinski AS, McBroom AJ, Sanders GD. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;160:760–773.
42. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, Darabantiu D, Crijns HJ, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP, Boriani G. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J* 2014;35:3365–3376.
43. Marjion E, Le Heuzey JY, Connolly S, Yang S, Pogue J, Brueckmann M, Eikelboom J, Themeles E, Ezekowitz M, Wallentin L, Yusuf S, RE-LY Investigators. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation* 2013;128:2192–2201.
44. Senoo K, Lip GY, Lane DA, Buller HR, Kotecha D. Residual risk of stroke and death in anticoagulated patients according to the type of atrial fibrillation: AMADEUS Trial. *Stroke* 2015;46:2523–2528.
45. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA, Thacker EL, Judd S, Howard VJ, Howard G, Herrington DM, Cushman M. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2014;174:107–114.
46. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, Oudotayo AA. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular di-

- sease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2016;532:h7013.
47. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:321–332.
 48. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. Gender-related differences in risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality in patients hospitalized with incident atrial fibrillation without concomitant diseases: A nationwide cohort study of 9519 patients. *Int J Cardiol* 2014;177:91–99.
 49. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, Go AS. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005;112:1687–1691.
 50. Pancholy SB, Sharma PS, Pancholy DS, Patel TM, Callans DJ, Marchlinski FE. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Am J Cardiol* 2014;113:485–490.
 51. Potpara TS, Marinkovic JM, Polovina MM, Stankovic GR, Seferovic PM, Ostojic MC, Lip GY. Gender-related differences in presentation, treatment and long-term outcome in patients with first-diagnosed atrial fibrillation and structurally normal heart: the Belgrade atrial fibrillation study. *Int J Cardiol* 2012;161:39–44.
 52. Ball J, Carrington MJ, Wood KA, Stewart S, SAFETY Investigators. Women versus men with chronic atrial fibrillation: insights from the Standard versus Atrial Fibrillation Specific Management Trial (SAFETY). *PLoS One* 2013;8:e65795.
 53. Hughes M, Lip GY. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM* 2007;100:599–607.
 54. Roten L, Rimoldi SF, Schwick N, Sakata T, Heimgartner C, Fuhrer J, Delacretaz E, Tanner H. Gender differences in patients referred for atrial fibrillation management to a tertiary center. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:622–626.
 55. Forleo GB, Tondo C, De Luca L, Dello Russo A, Casella M, De Sanctis V, Clementi F, Fagundes RL, Leo R, Romeo F, Mantica M. Gender-related differences in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2007;9:613–620.
 56. Henry L, Hunt S, Holmes SD, Martin LM, Ad N. Are there gender differences in outcomes after the Cox-Maze procedure for atrial fibrillation? *Innovations (Phila)* 2013;8:190–198.
 57. Michelena HI, Powell BD, Brady PA, Friedman PA, Ezekowitz MD. Gender in atrial fibrillation: Ten years later. *Gend Med* 2010;7:206–217.
 58. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:2851–2855.
 59. Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L, Boyd HA, Olesen MS, Olesen SP, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:917–921.
 60. Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glazer NL, Ritchie MD, Smith AV, Arking DE, Muller-Nurasyid M, Krijthe BP, Lubitz SA, Bis JC, Chung MK, Dorr M, Ozaki K, Roberts JD, Smith JG, Pfeufer A, Sinner MF, Lohman K, Ding J, Smith NL, Smith JD, Rienstra M, Rice KM, Van Wagener DR, Magnani JW, Wakili R, Clauss S, Rotter JJ, Steinbeck G, Launer LJ, Davies RW, Borkovich M, Harris TB, Lin H, Volker U, Volzke H, Milan DJ, Hofman A, Boerwinkle E, Chen LY, Soliman EZ, Voight BF, Li G, Chakravarti A, Kubo M, Tedrow UB, Rose LM, Ridker PM, Conen D, Tsunoda T, Furukawa T, Sotoodehnia N, Xu S, Kamatani N, Levy D, Nakamura Y, Parvez B, Mahida S, Furie KL, Rosand J, Muhammad R, Psaty BM, Meitinger T, Perz S, Wichmann HE, Witteman JC, Kao WH, Kathiresan S, Roden DM, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, McKnight B, Sjogren M, Newman AB, Liu Y, Gollob MH, Melander O, Tanaka T, Stricker BH, Felix SB, Alonso A, Darbar D, Barnard J, Chasman DI, Heckbert SR, Benjamin EJ, Gudnason V, Kaab S. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet* 2012;44:670–675.
 61. Olesen MS, Nielsen MV, Haunso S, Svendsen JH. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *Eur J Hum Genet* 2014;22:297–306.
 62. Sinner MF, Tucker NR, Lunetta KL, Ozaki K, Smith JG, Trompet S, Bis JC, Lin H, Chung MK, Nielsen JB, Lubitz SA, Krijthe BP, Magnani JW, Ye J, Gollob MH, Tsunoda T, Muller-Nurasyid M, Lichtner P, Peters A, Dolmatova E, Kubo M, Smith JD, Psaty BM, Smith NL, Jukema JW, Chasman DI, Albert CM, Ebana Y, Furukawa T, Macfarlane PW, Harris TB, Darbar D, Dorr M, Holst AG, Svendsen JH, Hofman A, Uitterlinden AG, Gudnason V, Isobe M, Malik R, Dichgans M, Rosand J, Van Wagener DR, METASTROKE Consortium, AFGen Consortium, Benjamin EJ, Milan DJ, Melander O, Heckbert SR, Ford I, Liu Y, Barnard J, Olesen MS, Stricker BH, Tanaka T, Kaab S, Ellinor PT. Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation. *Circulation* 2014;130:1225–1235.
 63. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, Gretarsdóttir S, Holm H, Sigurdsson A, Jonasdóttir A, Baker A, Thorleifsson G, Kristjansson K, Palsson A, Blondal T, Sulem P, Backman VM, Hardarson GA, Palsdóttir E, Helgason A, Sigurjonsdóttir R, Sverrisson JT, Kostulas K, Ng MC, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JC, Furie KL, Greenberg SM, Sale M, Kelly P, MacRae CA, Smith EE, Rosand J, Hillert J, Ma RC, Ellinor PT, Thorgeirsson G, Gulcher JR, Kong A, Thorsteinsdóttir U, Stefansson K. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature* 2007;448:353–357.
 64. Lubitz SA, Lunetta KL, Lin H, Arking DE, Trompet S, Li G, Krijthe BP, Chasman DI, Barnard J, Kleber ME, Dorr M, Ozaki K, Smith AV, Muller-Nurasyid M, Walter S, Agarwal SK, Bis JC, Brody JA, Chen LY, Everett BM, Ford I, Franco OH, Harris TB, Hofman A, Kaab S, Mahida S, Kathiresan S, Kubo M, Launer LJ, Macfarlane PW, Magnani JW, McKnight B, McManus DD, Peters A, Psaty BM, Rose LM, Rotter JJ, Silberman G, Smith JD, Sotoodehnia N, Stott DJ, Taylor KD, Tomaschitz A, Tsunoda T, Uitterlinden AG, Van Wagener DR, Volker U, Volzke H, Murabito JM, Sinner MF, Gudnason V, Felix SB, Marz W, Chung M, Albert CM, Stricker BH, Tanaka T, Heckbert SR, Jukema JW, Alonso A, Benjamin EJ, Ellinor PT. Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1200–1210.
 65. Lemmens R, Buyschaert I, Geelen V, Fernandez-Cadenas I, Montaner J, Schmidt H, Schmidt R, Attia J, Maguire J, Levi C, Jood K, Blomstrand C, Jern C, Wnuk M, Slowik A, Lambrechts D, Thijs V, International Stroke Genetics Consortium. The association of the 4q25 susceptibility variant for atrial fibrillation with stroke is limited to stroke of cardioembolic etiology. *Stroke* 2010;41:1850–1857.
 66. Tada H, Shiffman D, Smith JG, Sjogren M, Lubitz SA, Ellinor PT, Louie JZ, Catanese JJ, Engstrom G, Devlin JJ, Kathiresan S, Melander O. Twelve-single nucleotide polymorphism genetic risk score identifies individuals at increased risk for future atrial fibrillation and stroke. *Stroke* 2014;45:2856–2862.
 67. Wang J, Klysis E, Sood S, Johnson RL, Wehrens XH, Martin JF. Pitx2 prevents susceptibility to atrial arrhythmias by inhibiting left-sided pacemaker specification. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:9753–9758.
 68. Franco D, Chinchilla A, Daimi H, Dominguez JN, Aranega A. Modulation of conductive elements by Pitx2 and their impact on atrial arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res* 2011;91:223–231.
 69. Kirchhof P, Kahr PC, Kaese S, Piccini I, Vokshi I, Scheld HH, Roteiring H, Fortmueller L, Laakmann S, Verheule S, Schotten U, Fabritz L, Brown NA. PITX2cis expressed in the adult left atrium, and reducing Pitx2c expression promotes atrial fibrillation inducibility and complex changes in gene expression. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:123–133.
 70. Wang J, Bai Y, Li N, Ye W, Zhang M, Greene SB, Tao Y, Chen Y, Wehrens XH, Martin JF. Pitx2-microRNA pathway that delimits sinoatrial node development and inhibits predisposition to atrial fibrillation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:9181–9186.
 71. Husser D, Adams V, Piorkowski C, Hindricks G, Bollmann A. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:747–753.

72. Parvez B, Shoemaker MB, Muhammad R, Richardson R, Jiang L, Blair MA, Roden DM, Darbar D. Common genetic polymorphism at 4q25 locus predicts atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion. *Heart Rhythm* 2013;10:849–855.
73. Benjamin Shoemaker M, Muhammad R, Parvez B, White BW, Streur M, Song Y, Stubblefield T, Kucera G, Blair M, Rytlewski J, Parvathaneni S, Nagarakanti R, Saavedra P, Ellis CR, Patrick Whalen S, Roden DM, Darbar RD. Common atrial fibrillation risk alleles at 4q25 predict recurrence after catheter-based atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 2013;10:394–400.
74. Parvez B, Vaglio J, Rowan S, Muhammad R, Kucera G, Stubblefield T, Carter S, Roden D, Darbar D. Symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy is modulated by a common single nucleotide polymorphism in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:539–545.
75. Kirchhof P, Sipido KR, Cowie MR, Eschenhagen T, Fox KA, Katus H, Schroeder S, Schunkert H, Priori S, ESC CRT R&D and European Affairs Work Shop on Personalized Medicine. The continuum of personalized cardiovascular medicine: a position paper of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2014;35:3250–3257.
76. Kirchhof P, Breithardt G, Aliot E, Al Khatib S, Apostolakis S, Auricchio A, Baillet C, Bax J, Benninger G, Blomstrom-Lundqvist C, Boersma L, Boriani G, Brandes A, Brown H, Brueckmann M, Calkins H, Casadei B, Clemens A, Crijns H, Derwand R, Dobrev D, Ezekowitz M, Fetsch T, Gerth A, Gillis A, Gulizia M, Hack G, Haegeli L, Hatem S, Georg Hauser K, Heidebuchel H, Hernandez-Brichis J, Jais P, Kappenberger L, Kautzner J, Kim S, Kuck KH, Lane D, Leate A, Lewalter T, Meyer R, Mont L, Moses G, Mueller M, Munzel F, Nabauer M, Nielsen JC, Oeff M, Oto A, Pieske B, Pisters R, Potpara T, Rasmussen L, Ravens U, Reiffel J, Richard-Lordereau I, Schafer H, Schotten U, Stegink W, Stein K, Steinbeck G, Szumowski L, Tavazzi L, Themistoclakis S, Thomitzek K, Van Gelder IC, von Stritzky B, Vincent A, Werring D, Willems S, Lip GY, Camm AJ. Personalized management of atrial fibrillation: Proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence NETWORK/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2013;15:1540–1556.
77. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollub M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP, Heart Rhythm Society, European Heart Rhythm Association, HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2011;13:1077–1109.
78. Anne W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, Ector H, Heidebuchel H. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2005;67:655–666.
79. Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother* 2010;64:177–183.
80. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm* 2009;6:454–460.
81. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180–1184.
82. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, Amor J, Leprince P, Dutour A, Clement K, Hatem SN. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipokines. *Eur Heart J* 2013;36:795–805a.
83. Rocken C, Peters B, Juenemann G, Saeger W, Klein HU, Huth C, Roessner A, Goette A. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106:2091–2097.
84. Schotten U, Ausma J, Stellbrink C, Sabatschus I, Vogel M, Frechen D, Schoendube F, Hanrath P, Allesie MA. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:691–698.
85. Allesie MA, de Groot NM, Houben RP, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, Crijns HJ. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:606–615.
86. Spach MS, Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:182–209.
87. Shinagawa K, Shi YF, Tardif JC, Leung TK, Nattel S. Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs. *Circulation* 2002;105:2672–2678.
88. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH, Leong DP, Brooks AG, Young GD, Kistler PM, Kalman JM, Worthley MI, Sanders P. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:852–860.
89. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J* 2013;34:1475–1480.
90. Xu J, Cui G, Esmailian F, Plunkett M, Marelli D, Ardehali A, Odum J, Laks H, Sen L. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:363–368.
91. Gramley F, Lorenzen J, Plisiene J, Rakauskas M, Benetis R, Schmid M, Autschbach R, Knackstedt C, Schimpf T, Mischke K, Gressner A, Hanrath P, Kelm M, Schauer P. Decreased plasminogen activator inhibitor and tissue metalloproteinase inhibitor expression may promote increased metalloproteinase activity with increasing duration of human atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1076–1082.
92. Hatem SN, Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2014;102:205–213.
93. Leone O, Boriani G, Chiappini B, Pacini D, Cenacchi G, Martin Suarez S, Rapezzi C, Bacchi Reggiani ML, Marinelli G. Amyloid deposition as a cause of atrial remodeling in persistent valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004;25:1237–1241.
94. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T, Knaut M, Ravens U. The G protein-gated potassium current I(K,ACH) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2005;112:3697–3706.
95. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circ Res* 1999;85:428–436.
96. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011;91:265–325.
97. Voigt N, Heijman J, Wang Q, Chiang DY, Li N, Karck M, Wehrens XH, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2014;129:145–156.
98. Voigt N, Li N, Wang Q, Wang W, Trafford AV, Abu-Taha I, Sun Q, Wieland T, Ravens U, Nattel S, Wehrens XH, Dobrev D. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak and increased Na⁺-Ca²⁺ exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2012;125:2059–2070.
99. Polontchouk L, Haefliger JA, Ebel B, Schaefer T, Stuhlmann D, Melhorn U, Kuhn-Regnier F, De Vivie ER, Dhein S. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:883–891.
100. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, Krajewska M, Krajewska S, Heimbürger M, Aubier M, Mercadier JJ, Reed JC, Hatem SN. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1577–1586.
101. Spach MS, Heidlage JF, Barr RC, Dolber PC. Cell size and communication: role in structural and electrical development and remodeling of the heart. *Heart Rhythm* 2004;1:500–515.
102. Skolidis EI, Hamilos MI, Karalis IK, Chlouverakis G, Kochiadakis GE, Vardas PE. Isolated atrial microvascular dysfunction in patients with lone recurrent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2053–2057.

103. Barretto AC, Mady C, Nussbacher A, Ianni BM, Oliveira SA, Jatene A, Ramires JA. Atrial fibrillation in endomyocardial fibrosis is a marker of worse prognosis. *Int J Cardiol* 1998;67:19–25.
104. Levy S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2670–2674.
105. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 2014;114:1500–1515.
106. Christ T, Rozmaritsa N, Engel A, Berk E, Knaut M, Metzner K, Canteras M, Ravens U, Kaumann A. Arrhythmias, elicited by catecholamines and serotonin, vanish in human chronic atrial fibrillation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:1193–1198.
107. Greiser M, Kerfant BG, Williams GS, Voigt N, Harks E, Dibb KM, Giese A, Meszaros J, Verheule S, Ravens U, Allesie MA, Gammie JS, van der Velden J, Lederer WJ, Dobrev D, Schotten U. Tachycardia-induced silencing of subcellular Ca²⁺ signaling in atrial myocytes. *J Clin Invest* 2014;124:4759–4772.
108. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659–666.
109. Patterson E, Jackman WM, Beckman KJ, Lazzara R, Lockwood D, Scherlag BJ, Wu R, Po S. Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1067–1075.
110. Atriaza F, Almendral J, Moreno J, Vaidyanathan R, Talkachou A, Kalifa J, Arenal A, Villacastin JP, Torrecilla EG, Sanchez A, Ploutz-Snyder R, Jalife J, Berenfeld O. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. *Circulation* 2006;114:2434–2442.
111. Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000;101:194–199.
112. Sahadevan J, Ryu K, Peltz L, Khrestian CM, Stewart RV, Markowitz AH, Waldo AL. Epicardial mapping of chronic atrial fibrillation in patients: preliminary observations. *Circulation* 2004;110:3293–3299.
113. Sanders P, Nalliah CJ, Dubois R, Takahashi Y, Hocini M, Rotter M, Rostock T, Sacher F, Hsu LF, Jonsson A, O'Neill MD, Jais P, Haissaguerre M. Frequency mapping of the pulmonary veins in paroxysmal versus permanent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:965–972.
114. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59–70.
115. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, Smith PK, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:406–426.
116. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel WJ, Miller JM. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:628–636.
117. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, Daly M, Amraoui S, Zellerhoff S, Picat MQ, Quotb A, Jesel L, Lim H, Ploux S, Bordachar P, Attuel G, Meillet V, Ritter P, Derval N, Sacher F, Bernus O, Cochet H, Jais P, Dubois R. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2014;130:530–538.
118. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;25:1385–1394.
119. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005;112:307–313.
120. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009;30:2969–2977c.
121. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GY. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol* 2015;191:172–177.
122. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;4:369–382.
123. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967–975.
124. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, Healey JS, Hart RG, Alings M, Avezum A, Diaz R, Hohnloser SH, Lewis BS, Shestakovska O, Wang J, Connolly SJ. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J* 2015;36:281–287a.
125. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, Becker RC, Singer DE, Halperin JL, Hacke W, Nessel CC, Berkowitz SD, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, Piccini JP. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J* 2015;36:288–296.
126. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, Raftery J, Bryan S, Davies M, Lip GY, Allan TF. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335:383.
127. Rizos T, Guntner J, Jenetzky E, Marquardt L, Reichardt C, Becker R, Reinhardt R, Hepp T, Kirchhof P, Aleynichenko E, Ringleb P, Hacke W, Veltkamp R. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke* 2012;43:2689–2694.
128. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Cote R, Sharma M, Blakely JA, Shuaib A, Hachinski V, Coutts SB, Sahlas DJ, Teal P, Yip S, Spence JD, Buck B, Verreault S, Casaubon LK, Penn A, Selchen D, Jin A, Howse D, Mehdiratna M, Boyle K, Aviv R, Kapral MK, Mamdani M, EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014;370:2467–2477.
129. Friberg L, Engdahl J, Frykman V, Svennberg E, Levin LA, Rosenqvist M. Population screening of 75- and 76-year-old men and women for silent atrial fibrillation (STROKESTOP). *Europace* 2013;15:135–140.
130. Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, Roaloe AK, Iles R, Lip GY, Davies MK. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace* 2012;14:1553–1559.
131. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Raftery J, Davies M, Lip G. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess* 2005;9:iii–iv, ix–x, 1–74.
132. Aronsson M, Svennberg E, Rosenqvist M, Engdahl J, Al-Khalifi F, Friberg L, Frykman-Kull V, Levin LA. Cost-effectiveness of mass screening for untreated atrial fibrillation using intermittent ECG recording. *Europace* 2015;17:1023–1029.
133. Levin LA, Husberg M, Sobocinski PD, Kull VF, Friberg L, Rosenqvist M, Davidson T. A cost-effectiveness analysis of screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Europace* 2015;17:207–214.
134. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost* 2013;110:213–222.

135. Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation* 2013;127:930–937.
136. Kaleschke G, Hoffmann B, Drewitz I, Steinbeck G, Naebauer M, Goette A, Breithardt G, Kirchhof P. Prospective, multicentre validation of a simple, patient-operated electrocardiographic system for the detection of arrhythmias and electrocardiographic changes. *Europace* 2009;11:1362–1368.
137. Tieleman RG, Plantinga Y, Rinkes D, Bartels GL, Posma JL, Cator R, Hofman C, Houben RP. Validation and clinical use of a novel diagnostic device for screening of atrial fibrillation. *Europace* 2014;16:1291–1295.
138. Barrett PM, Komatireddy R, Haaser S, Topol S, Sheard J, Encinas J, Fought AJ, Topol EJ. Comparison of 24-hour Holter monitoring with 14-day novel adhesive patch electrocardiographic monitoring. *Am J Med* 2014;127:95.e11–97.
139. Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, Krass I, McLachlan AJ, Redfern J, Bennett AA, Briffa T, Bauman A, Martinez C, Wallenhorst C, Lau JK, Brieger DB, Sy RW, Freedman SB. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. *Thromb Haemost* 2014;111:1167–1176.
140. Quinn FR, Gladstone D. Screening for undiagnosed atrial fibrillation in the community. *Curr Opin Cardiol* 2014;29:28–35.
141. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Temeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH, ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120–129.
142. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M, Kuck KH, Lebedev D, Rieger G, Purerfellner H. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation - results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:141–147.
143. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, Lau CP, Van Gelder IC, Hohnloser SH, Carlson M, Fain E, Nakamura J, Mairesse GH, Halytska M, Deng WQ, Israel CW, Healey JS, ASSERT Investigators. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014;129:2094–2099.
144. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, West TM, De Melis M, Sepsi M, Gasparini M, Lewalter T, Camm JA, Singer DE. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of 10,000 patients from the SOS AF project (Stroke prevention Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J* 2014;35:508–516.
145. Santini M, Gasparini M, Landolina M, Lunati M, Proclemer A, Padeletti L, Catanzariti D, Molon G, Botto GL, La Rocca L, Grammatico A, Boriani G. Device-detected atrial tachyarrhythmias predict adverse outcome in real-world patients with implantable biventricular defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:167–172.
146. Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG, Ezekowitz MD, Hilker C, Koehler J, Ziegler PD. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: a subgroup analysis of TRENDS. *Heart Rhythm* 2011;8:1416–1423.
147. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, Miller C, Qi D, Ziegler PD. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:474–480.
148. Lamas G. How much atrial fibrillation is too much atrial fibrillation? *N Engl J Med* 2012;366:178–180.
149. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Brandes A, Ezekowitz M, Diener H, Haegeli L, Heidbuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Aunes-Jansson M, Blomstrom-Lundqvist C, Borenstein M, Breitenstein S, Brueckmann M, Cater N, Clemens A, Dobrev D, Dubner S, Edvardsson NG, Friberg L, Goette A, Gulizia M, Hatala R, Horwood J, Szymowski L, Kappenberger L, Kautzner J, Leuterer A, Lobban T, Meyer R, Millerhagen J, Morgan J, Muenzel F, Nabauer M, Baertels C, Oeff M, Paar D, Polifka J, Ravens U, Rosin L, Stegink W, Steinbeck G, Vardas P, Vincent A, Walter M, Breithardt G, Camm AJ. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options—a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2012;14:8–27.
150. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Ezekowitz M, Diener H, Heidbuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Vardas P, Breithardt G, Camm AJ. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost* 2011;106:1012–1019.
151. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruiz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:377–387.
152. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, Passman RS, Sanna T, Bernstein RA, Diener HC, Di Lazzaro V, Rymer MM, Hogge L, Rogers TB, Ziegler PD, Assar MD. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from CRYSTAL AF. *Neurology* 2016;86:261–269.
153. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE III. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35–41.
154. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ. Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014;13:429–438.
155. Mant J, Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Murray ET, Holder R, Davies M, Lip GY. Accuracy of diagnosing atrial fibrillation on electrocardiogram by primary care practitioners and interpretative diagnostic software: analysis of data from screening for atrial fibrillation in the elderly (SAFE) trial. *BMJ* 2007;335:380.
156. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:47–52.
157. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation* 2015;131:2176–2184.
158. Bun SS, Latcu DG, Marchlinski F, Saoudi N. Atrial flutter: more than just one of a kind. *Eur Heart J* 2015;36:2356–2363.
159. Granada J, Uribe W, Chyou PH, Maassen K, Vierkant R, Smith PN, Hayes J, Eaker E, Vidaillet H. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2242–2246.
160. Halligan SC, Gersh BJ, Brown RD Jr, Rosales AG, Munger TM, Shen WK, Hammill SC, Friedman PA. The natural history of lone atrial flutter. *Ann Intern Med* 2004;140:265–268.
161. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115:3050–3056.
162. Gillis AM, Rose MS. Temporal patterns of paroxysmal atrial fibrillation following DDDR pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2000;85:1445–1450.
163. Charitos EI, Purerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2840–2848.
164. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, Lane DA, Lallemand B, Lip GY, Fauchier L. Pattern of atrial fibrillation and risk of outcomes: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Int J Cardiol* 2013;167:2682–2687.
165. Lee G, Sanders P, Kalman JM. Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art. *Lancet* 2012;380:1509–1519.

166. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, Nattel S, Schotten U, Rienstra M. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1715–1723.
167. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 2014;114:1453–1468.
168. Chao TF, Suenari K, Chang SL, Lin YJ, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Tai CT, Tsao HM, Li CH, Ueng KC, Wu TJ, Chen SA. Atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with diabetes mellitus or impaired fasting glucose. *Am J Cardiol* 2010;106:1615–1620.
169. Albertsen IE, Rasmussen LH, Lane DA, Overvad TF, Skjoth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. The impact of smoking on thromboembolism and mortality in patients with incident atrial fibrillation: insights from the Danish Diet, Cancer, and Health study. *Chest* 2014;145:559–566.
170. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, Overvad K, Albertsen IE, Lane DA, Lip GY, Larsen TB. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. *Heart* 2013;99:1093–1099.
171. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, Burgon NS, Mahnkopf C, Vergara G, Kholmovski E, McGann CJ, Parker D, Brachmann J, Macleod RS, Marrouche NF. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:831–838.
172. Neilan TG, Shah RV, Abbasi SA, Farhad H, Groarke JD, Dodson JA, Coelho-Filho O, McMullan CJ, Heydari B, Michaud GF, John RM, van der Geest R, Steigner ML, Blankstein R, Jerosch-Herold M, Kwong RY. The incidence, pattern, and prognostic value of left ventricular myocardial scar by late gadolinium enhancement in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2205–2214.
173. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P, Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA* 2014;311:498–506.
174. Bonizzi P, Zeemering S, Karel JM, Di Marco LY, Uldry L, Van Zaen J, Vesin JM, Schotten U. Systematic comparison of non-invasive measures for the assessment of atrial fibrillation complexity: a step forward towards standardization of atrial fibrillation electrogram analysis. *Europace* 2014;17:318–325.
175. Kirchhof P, Breithardt G, Bax J, Benninger G, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Brandes A, Brown H, Brueckmann M, Calkins H, Calvert M, Christoffels V, Crijns H, Dobrev D, Ellinor P, Fabritz L, Fetsch T, Freedman SB, Gerth A, Goette A, Guasch E, Hack G, Haegeli L, Hatem S, Haeusler KG, Heidbuchel H, Heinrich-Nols J, Hidden-Lucet F, Hindricks G, Juul-Moller S, Kaab S, Kappenberger L, Kespohl S, Kotecha D, Lane DA, Leate A, Lewalter T, Meyer R, Mont L, Munzel F, Nabauer M, Nielsen JC, Oeff M, Oldgren J, Oto A, Piccini JP, Pilmeyer A, Potpara T, Ravens U, Reinecke H, Rostock T, Rustige J, Savelieva I, Schnabel R, Schotten U, Schwichtenberg L, Sinner MF, Steinbeck G, Stoll M, Tavazzi L, Themistoclakis S, Tse HF, Van Gelder IC, Vardas PE, Varpula T, Vincent A, Werring D, Willems S, Ziegler A, Lip GY, Camm AJ. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2016;18:37–50.
176. Fabritz L, Guasch E, Antoniades C, Bardinet I, Benninger G, Betts TR, Brand E, Breithardt G, Bucklar-Suchankova G, Camm AJ, Cartlidge D, Casadei B, Chua VV, Crijns HJ, Deeks J, Hatem S, Hidden-Lucet F, Kaab S, Maniadas N, Martin S, Mont L, Reinecke H, Sinner MF, Schotten U, Southwood T, Stoll M, Vardas P, Wakili R, West A, Ziegler A, Kirchhof P. Expert consensus document: Defining the major health modifiers causing atrial fibrillation: a roadmap to underpin personalized prevention and treatment. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:230–237.
177. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, Camm J, Akhtar M, Luderitz B. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1303–1309.
178. Sears SF, Serber ER, Alvarez LG, Schwartzman DS, Hoyt RH, Ujhelyi MR. Understanding atrial symptom reports: objective versus subjective predictors. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:801–807.
179. Peinado R, Arribas F, Ormaetxe JM, Badia X. Variation in quality of life with type of atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:1402–1409.
180. Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, Krapf L, Lewalter T, Merioua I, Murin J, Naditch-Brule L, Ponikowski P, Rosenqvist M, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Brette S, Neill JO, Realise AF investigators. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the Realise AF cross-sectional international registry. *Heart* 2012;98:195–201.
181. Gronefeld GC, Lienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH, Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) Study investigators. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003;24:1430–1436.
182. Pepine CJ. Effects of pharmacologic therapy on health-related quality of life in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review of randomized and nonrandomized trials. *Clin Med Insights Cardiol* 2013;7:1–20.
183. Hagens VE, Ranchar AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, Kingma JH, Crijns HJ, Van Gelder IC, RACE Study Group. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:241–247.
184. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, Kanagaratnam L, Hedde V, Leitch J, Perks A, Ferguson L, Bulsara M. The Australian intervention randomized control of rate in atrial fibrillation trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1697–1702.
185. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, McDonagh TA, Underwood SR, Markides V, Wong T. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1894–1903.
186. Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, Magnani JW, Fontes JD, Sinner MF, Van Gelder IC, Ellinor PT, Benjamin EJ. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities. *Circulation* 2012;125:2933–2943.
187. Arribas F, Ormaetxe JM, Peinado R, Perulero N, Ramirez P, Badia X. Validation of the AF-QoL, a disease-specific quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation. *Europace* 2010;12:364–370.
188. Spertus J, Dorian P, Buben R, Lewis S, Godejohn D, Reynolds MR, Lakkireddy DR, Wimmer AP, Bhandari A, Burk C. Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life (AFEQT) Questionnaire in patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:15–25.
189. Dorian P, Burk C, Mullin CM, Buben R, Godejohn D, Reynolds MR, Lakkireddy DR, Wimmer AP, Bhandari A, Spertus J. Interpreting changes in quality of life in atrial fibrillation: How much change is meaningful? *Am Heart J* 2013;166:381–387.e8.
190. Ware JE Jr, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol* 1998;51:903–912.
191. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, Bonsel G, Badia X. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 2011;20:1727–1736.
192. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817.
193. Dorian P, Cvitkovic SS, Kerr CR, Crystal E, Gillis AM, Guerra PG, Mitchell LB, Roy D, Skanes AC, Wyse DG. A novel, simple scale for assessing the symptom severity of atrial fibrillation at the bedside: the CCS-SAF scale. *Can J Cardiol* 2006;22:383–386.

194. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of F thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014;16:6–14.
195. Lip GY, Laroche C, Popescu MI, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Dan GA, Kalarus Z, Crijs HJ, Oliveira MM, Tavazzi L, Maggioni AP, Boriani G. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry. *Europace* 2015;17:1777–1786.
196. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Thomas LE, Chang P, Peterson ED, Piccini JP, Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators and Patients. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:393–402.
197. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, Sinagra G, Petrescu L, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GY. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med* 2015;128:509–518 e2.
198. Szymanski FM, Filipiak KJ, Karpinski G, Platek AE, Opolski G. Occurrence of poor sleep quality in atrial fibrillation patients according to the EHRA score. *Acta Cardiol* 2014;69:291–296.
199. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, Gupta D. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* 2014;16:965–972.
200. Meinertz T, Kirch W, Rosin L, Pittrow D, Willich SN, Kirchhof P, ATRIUM investigators. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol* 2011;100:897–905.
201. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: Patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423–434.
202. von Eisenhart Rothe AF, Goette A, Kirchhof P, Breithardt G, Limbourg T, Calvert M, Baumert J, Ladwig KH. Depression in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients: a cross-sectional comparison of patients enrolled in two large clinical trials. *Europace* 2014;16:812–819.
203. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WR, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2222–2231.
204. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, Lorimer MF, Lau DH, Antic NA, Brooks AG, Abhayaratna WR, Kalman JM, Sanders P. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2050–2060.
205. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455–2461.
206. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Olsen AM, Madsen JC, Faber J, Hansen PR, Pedersen OD, Torp-Pedersen C, Gislason GH. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012;345:e7895.
207. Kim EJ, Lyass A, Wang N, Massaro JM, Fox CS, Benjamin EJ, Magnani JW. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am Heart J* 2014;167:123–126.
208. Vermond RA, Geelhoed B, Verweij N, Tieleman RG, Van der Harst P, Hillege HL, Van Gilst WH, Van Gelder IC, Rienstra M. Incidence of atrial fibrillation and relationship with cardiovascular events, heart failure, and mortality: A community-based study from the Netherlands. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1000–1007.
209. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003;21:1012–1016.
210. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:565–571.
212. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, Eberly LE, Alonso A. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm* 2011;8:1160–1166.
213. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:281–289.
214. Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009;103:1572–1577.
215. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev* 2013;9:123–127.
216. Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Europace* 2011;13:ii3–17.
217. Wodchis WP, Bhatia RS, Leblanc K, Meshkat N, Morra D. A review of the cost of atrial fibrillation. *Value Health* 2012;15:240–248.
218. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J* 2015;36:3250–3257.
219. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, Puu M, Yusuf S, Pfeffer MA. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart Failure—Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1997–2004.
220. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol* 2016;203:660–666.
221. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyes L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11:676–683.
222. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
223. Lip GY, Heinzel FR, Gaita F, Juanatey JR, Le Heuzey JY, Potpara T, Svendsen JH, Vos MA, Anker SD, Coats AJ, Haverkamp W, Manolis AS, Chung MK, Sanders P, Pieske B, Gorenek B, Lane D, Boriani G, Linde C, Hindricks G, Tzotzi H, Homma S, Brownstein S, Nielsen JC, Laincak M, Crespo-Leiro M, Piepoli M, Seferovic P, Savelieva I. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2016;18:12–36.
224. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
225. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451.

226. Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F, Bunch TJ, Schilling RJ, Hunter RJ, Pappone C, Neumann T, Noelker G, Fiala M, Bertaglia E, Frontera A, Duncan E, Nalliah C, Jais P, Weerasooriya R, Kalman JM, Gaita F. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:1011–1018.
227. Ganesan AN, Nandal S, Luker J, Pathak RK, Mahajan R, Twomey D, Lau DH, Sanders P. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with concomitant left ventricular impairment: a systematic review of efficacy and effect on ejection fraction. *Heart Lung Circ* 2015;24:270–280.
228. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dell, Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haissaguerre M, Natale A, PABA-CHF Investigators. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1778–1785.
229. Gupta S, Figueredo VM. Tachycardia mediated cardiomyopathy: pathophysiology, mechanisms, clinical features and management. *Int J Cardiol* 2014;172:40–46.
230. Kusunose K, Yamada H, Nishio S, Tomita N, Niki T, Yamaguchi K, Koshiba K, Yagi S, Taketani Y, Iwase T, Soeki T, Wakatsuki T, Akaike M, Sata M. Clinical utility of single-beat E/e' obtained by simultaneous recording of flow and tissue Doppler velocities in atrial fibrillation with preserved systolic function. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:1147–1156.
231. Li C, Zhang J, Zhou C, Huang L, Tang H, Rao L. Will simultaneous measurement of E/e' index facilitate the non-invasive assessment of left ventricular filling pressure in patients with non-valvular atrial fibrillation? *Eur J Echocardiogr* 2010;11:296–301.
232. Senechal M, O'Connor K, Deblois J, Magne J, Dumesnil JG, Pibarot P, Bergeron S, Poirier P. A simple Doppler echocardiography method to evaluate pulmonary capillary wedge pressure in patients with atrial fibrillation. *Echocardiography* 2008;25:57–63.
233. Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, Kim HC. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:927–931.
234. Wada Y, Murata K, Tanaka T, Nose Y, Kihara C, Uchida K, Okuda S, Susa T, Kishida Y, Matsuzaki M. Simultaneous Doppler tracing of transmitral inflow and mitral annular velocity as an estimate of elevated left ventricular filling pressure in patients with atrial fibrillation. *Circ J* 2012;76:675–681.
235. Kelly JP, Mentz RJ, Mebazaa A, Voors AA, Butler J, Roessig L, Fuzat M, Zannad F, Pitt B, O'Connor CM, Lam CS. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1668–1682.
236. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2299–2307.
237. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832–1839.
238. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2008;15:36–43.
239. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelon EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S, CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;152:86–92.
240. GISSI-AF Investigators, Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni AP, Lucci D, Di Pasquale G, Tognoni G. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606–1617.
241. Goette A, Schon N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Hausler KG, Klein HU, Steinbeck G, Wegscheider K, Meinertz T. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:43–51.
242. Active I Investigators, Yusuf S, Healey JS, Pogue J, Chrolavicius S, Flather M, Hart RG, Hohnloser SH, Joyner CD, Pfeffer MA, Connolly SJ. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:928–938.
243. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Vincent J, Pitt B. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1598–1603.
244. Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Lendeckel U. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1669–1677.
245. Marott SC, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J* 2014;35:1205–1214.
246. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712–719.
247. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, Lip GY, Narkiewicz K, Parati G, Redon J, Schmieder R, Tsioufis C, Mancia G. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2012;30:239–252.
248. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331–336.
249. Ueng K-C, Tsai T-P, Yu W-C, Tsai C-F, Lin M-C, Chan K-C, Chen C-Y, Wu D-J, Lin C-S, Chen S-A. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003;24:2090–2098.
250. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006;152:217–222.
251. Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, Abdelnoor M, Smith P, Arnesen H. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007;99:1544–1548.
252. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236–241.
253. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451–2496.
254. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM III, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the management of pati-

- ents with valvular heart disease: executivesummary: a report of the American College of Cardiology/American HeartAssociation Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2438–2488.
255. Nieuwlaar R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422–2434.
256. Moretti M, Fabris E, Morosin M, Merlo M, Barbati G, Pinamonti B, Gatti G, Pappalardo A, Sinagra G. Prognostic significance of atrial fibrillation and severity of symptoms of heart failure in patients with low gradient aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2014;114:1722–1728.
257. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, Barnes S, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Sundt TM III. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg* 2007;84:434–442; discussion 442–433.
258. Ngaage DL, Schaff HV, Barnes SA, Sundt TM III, Mullany CJ, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA. Prognostic implications of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortic valve replacement: is there an argument for concomitant arrhythmia surgery? *Ann Thorac Surg* 2006;82:1392–1399.
259. Eguchi K, Ohtaki E, Matsumura T, Tanaka K, Toharu T, Iguchi N, Misu K, Asano R, Nagayama M, Sumiyoshi T, Kasegawa H, Hosoda S. Preoperative atrial fibrillation as the key determinant of outcome of mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2005;26:1866–1872.
260. Lim E, Barlow CW, Hosseinpour AR, Wisbey C, Wilson K, Pidgeon W, Charman S, Barlow JB, Wells FC. Influence of atrial fibrillation on outcome following mitral valve repair. *Circulation* 2001;104:159–63.
261. Maan A, Heist EK, Passeri J, Inglessis I, Baker J, Ptaszek L, Vlahakes G, Ruskin JN, Palacios I, Sundt T, Mansour M. Impact of atrial fibrillation on outcomes in patients who underwent transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2015;115:220–226.
262. Barbash IM, Minha S, Ben-Dor I, Dvir D, Torguson R, Aly M, Bond E, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Predictors and clinical implications of atrial fibrillation in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:468–477.
263. Halperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke* 1988;19:937–941.
264. Messika-Zeitoun D, Bellamy M, Avierinos JF, Breen J, Eusemann C, Rossi A, Behrenbeck T, Scott C, Tajik JA, Enriquez-Sarano M. Left atrial remodeling in mitral regurgitation—methodologic approach, physiological determinants, and outcome implications: a prospective quantitative Doppler-echocardiographic and electron beam-computed tomographic study. *Eur Heart J* 2007;28:1773–1781.
265. Calvo N, Bisbal F, Guiu E, Ramos P, Nadal M, Tolosana JM, Arbelo E, Berrueto A, Sitges M, Brugada J, Mont L. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol* 2013;168:4093–4097.
266. Edner M, Caidahl K, Bergfeldt L, Darpo B, Edvardsson N, Rosenqvist M. Prospective study of left ventricular function after radiofrequency ablation of atrioventricular junction in patients with atrial fibrillation. *Br Heart J* 1995;74:261–267.
267. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, Keane MG, Silvestry FE. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1474–1481.
268. Kihara T, Gillinov AM, Takasaki K, Fukuda S, Song JM, Shiota M, Shiota T. Mitral regurgitation associated with mitral annular dilation in patients with lone atrial fibrillation: an echocardiographic study. *Echocardiography* 2009;26:885–889.
269. Zhou X, Otsuji Y, Yoshifuku S, Yuasa T, Zhang H, Takasaki K, Matsukida K, Kisanuki A, Minagoe S, Tei C. Impact of atrial fibrillation on tricuspid and mitral annular dilatation and valvular regurgitation. *Circ J* 2002;66:913–916.
270. Ring L, Dutka DP, Wells FC, Fynn SP, Shapiro LM, Rana BS. Mechanisms of atrial mitral regurgitation: insights using 3D transoesophageal echo. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:500–508.
271. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:S1–44.
272. Molteni M, Polo Friz H, Primitz L, Marano G, Boracchi P, Cimminiello C. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians' survey. *Europace* 2014;16:1720–1725.
273. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:755–759.
274. Szekely P. Systemic Embolism and Anticoagulant Prophylaxis in Rheumatic Heart Disease. *Br Med J* 1964;1:1209–1212.
275. De Caterina R, Camm AJ. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J* 2014;35:3328–3335.
276. Goldstone AB, Patrick WL, Cohen JE, Aribeano CN, Papat R, Woo YJ. Early surgical intervention or watchful waiting for the management of asymptomatic mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2015;4:220–229.
277. Schoen T, Pradhan AD, Albert CM, Conen D. Type 2 diabetes mellitus and risk of incident atrial fibrillation in women. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1421–1428.
278. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, Woodward M, Cooper M, Harrap S, Hamet P, Poulter N, Lip GY, Patel A. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J* 2009;30:1128–1135.
279. Rizzo MR, Sasso FC, Marfella R, Siniscalchi M, Paolisso P, Carbonara O, Capoluongo MC, Lascar N, Pace C, Sardu C, Passavanti B, Barbieri M, Mauro C, Paolisso G. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2015;29:88–92.
280. Olson TM, Terzic A. Human K(ATP) channelopathies: diseases of metabolic homeostasis. *Pflugers Arch* 2010;460:295–306.
281. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886–2891.
282. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:98–107.
283. Ziolo MT, Mohler PJ. Defining the role of oxidative stress in atrial fibrillation and diabetes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:223–225.
284. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, Bigger T, Cushman W, Goff D, Soliman EZ, Thomas A, Papademetriou V. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol* 2014;114:1217–1222.
285. Overvad TF, Skjoth F, Lip GY, Lane DA, Albertsen IE, Rasmussen LH, Larsen TB. Duration of Diabetes Mellitus and Risk of Thromboembolism and Bleeding in Atrial Fibrillation: Nationwide Cohort Study. *Stroke* 2015;46:2168–2174.

286. Chang S-H, Wu L-S, Chiou M-J, Liu J-R, Yu K-H, Kuo C-F, Wen M-S, Chen W-J, Yeh Y-H, See L-C. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:123.
287. Lip GY, Clementy N, Pierre B, Boyer M, Fauchier L. The impact of associated diabetic retinopathy on stroke and severe bleeding risk in diabetic patients with atrial fibrillation: the Loire valley atrial fibrillation project. *Chest* 2015;147:1103–1110.
288. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY, Alonso A. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:620–625.
289. Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J* 2006;27:96–106.
290. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;155:310–315.
291. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471–2477.
292. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med* 2013;126:640.e649–617.
293. Karason K, Molgaard H, Wikstrand J, Sjoström L. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1999;83:1242–1247.
294. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, Di Tullio MR. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1368–1374.
295. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131–2135.
296. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2159–2169.
297. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Hendriks JM, Twomey D, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Impact of CARDIOrespiratory FITNESS on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:985–996.
298. Cha YM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Shen WK, Munger TM, Rea RF, Brady PA, Jahangir A, Monahan KH, Hodge DO, Meverden RA, Gersh BJ, Hammill SC, Packer DL. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with obesity. *Circulation* 2008;117:2583–2590.
299. Jongnarangsin K, Chugh A, Good E, Mukerji S, Dey S, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, Chalfoun N, Wells D, Boonyapisit W, Pelosi F Jr, Bogun F, Morady F, Oral H. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:668–672.
300. Gujjan L, Jinchuan Y, Rongzeng D, Jun Q, Jun W, Wenqing Z. Impact of body mass index on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis of observational studies. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:748–756.
301. Zhuang J, Lu Y, Tang K, Peng W, Xu Y. Influence of body mass index on recurrence and quality of life in atrial fibrillation patients after catheter ablation: a meta-analysis and systematic review. *Clin Cardiol* 2013;36:269–275.
302. Ector J, Dragusin O, Adriaenssens B, Huybrechts W, Willems R, Ector H, Heidbuchel H. Obesity is a major determinant of radiation dose in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:234–242.
303. Shoemaker MB, Muhammad R, Farrell M, Parvez B, White BW, Streur M, Stubblefield T, Rytlewski J, Parvathaneni S, Nagarakanti R, Roden DM, Saavedra P, Ellis C, Whalen SP, Darbar D. Relation of morbid obesity and female gender to risk of procedural complications in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Am J Cardiol* 2013;111:368–373.
304. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, D'Alòia A, Curnis A, Metra M. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias: new updates. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014. doi: 10.2459/JCM.0000000000000043.
305. Digby GC, Baranchuk A. Sleep apnea and atrial fibrillation; 2012 update. *Curr Cardiol Rev* 2012;8:265–272.
306. Lin YK, Lai MS, Chen YC, Cheng CC, Huang JH, Chen SA, Chen YJ, Lin CI. Hypoxia and reoxygenation modulate the arrhythmogenic activity of the pulmonary vein and atrium. *Clin Sci (Lond)* 2012;122:121–132.
307. Linz D. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea: atrial arrhythmogenic substrate of a different sort. *Am J Cardiol* 2012;110:1071.
308. Patel D, Mohanty P, Di Biase L, Shaheen M, Lewis WR, Quan K, Cummings JE, Wang P, Al-Ahmad A, Venkatraman P, Nashawati E, Lakki-reddy D, Schweikert R, Horton R, Sanchez J, Gallinhouse J, Hao S, Beheiry S, Cardinal DS, Zagrodzky J, Canby R, Bailey S, Burkhardt JD, Natale A. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:445–451.
309. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K, Kramer DB, Zimetbaum PJ, Buxton AE, Josephso ME, Anter E. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:300–305.
310. Naruse Y, Tada H, Satoh M, Yanagihara M, Tsuneoka H, Hirata Y, Ito Y, Kuroki K, Machino T, Yamasaki H, Igarashi M, Sekiguchi Y, Sato A, Aonuma K. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm* 2013;10:331–337.
311. Neilan TG, Farhad H, Dodson JA, Shah RV, Abbasi SA, Bakker JP, Michaud GF, van der Geest R, Blankstein R, Steigner M, John RM, Jerosch-Herold M, Malhotra A, Kwong RY. Effect of sleep apnea and continuous positive airway pressure on cardiac structure and recurrence of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000421.
312. Li L, Wang ZW, Li J, Ge X, Guo LZ, Wang Y, Guo WH, Jiang CX, Ma CS. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace* 2014;16:1309–1314.
313. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2015;373:1095–1105.
314. Bitter T, Nölker G, Vogt J, Prinz C, Horstkotte D, Oldenburg O. Predictors of recurrence in patients undergoing cryoballoon ablation for treatment of atrial fibrillation: the independent role of sleep-disordered breathing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:18–25.
315. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol* 2011;108:47–51.
316. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurry MS, Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol* 2013;29:S71–78.
317. Roldan V, Marin F, Fernandez H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdes M, Vicente V, Lip GY. Renal impairment in a „real-life“ cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thrombolism and bleeding). *Am J Cardiol* 2013;111:1159–1164.
318. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.

319. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Ghalibaf 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 FV, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.
320. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
321. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104.
322. Page K, Marwick TH, Lee R, Grenfell R, Abhayaratna WP, Aggarwal A, Briffa TG, Cameron J, Davidson PM, Driscoll A, Garton-Smith J, Gascard DJ, Hickey A, Korczyk D, Mitchell JA, Sanders R, Spicer D, Stewart S, Wade V. A systematic approach to chronic heart failure care: a consensus statement. *Med J Aust* 2014;201:146–150.
323. Stock S, Pitcavage JM, Simic D, Altin S, Graf C, Feng W, Graf TR. Chronic care model strategies in the United States and Germany deliver patient-centered, high quality diabetes care. *Health Aff (Millwood)* 2014;33:1540–1548.
324. Lundstrom H, Siersma V, Nielsen AB, Brodersen J, Reventlow S, Andersen PK, de Fine Olivarius N. The effectiveness of structured personal care of type 2 diabetes on recurrent outcomes: a 19 year follow-up of the study Diabetes Care in General Practice (DCGP). *Diabetologia* 2014;57:1119–1123.
325. Berti D, Hendriks JM, Brandes A, Deaton C, Crijns HJ, Camm AJ, Hindricks G, Moons P, Heidbuchel H. A proposal for interdisciplinary, nurse-coordinated atrial fibrillation expert programmes as a way to structure daily practice. *Eur Heart J* 2013;34:2725–2730.
326. Wagner EH, Austin BT, Von Korff M. Organizing care for patients with chronic illness. *Milbank Q* 1996;74:511–544.
327. Nieuwlaet R, Olsson SB, Lip GY, Camm AJ, Breithardt G, Capucci A, Meeder JG, Prins MH, Levy S, Crijns HJ, Euro Heart Survey Investigators. Guideline-adherent antithrombotic treatment is associated with improved outcomes compared with undertreatment in high-risk patients with atrial fibrillation. *The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Am Heart J* 2007;153:1006–1012.
328. Nuno R, Coleman K, Bengoa R, Sauto R. Integrated care for chronic conditions: the contribution of the ICC Framework. *Health Policy* 2012;105:55–64.
329. Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Lewalter T, Goette A, Wegscheider K, Treszl A, Meinertz T, Oeff M, Ravens U, Breithardt G, Steinbeck G. Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. *Thromb Haemostasis* 2011;105:1010–1023.
330. Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, Vrijhoef HJ, Prins MH, Pisters R, Pison LA, Blaauw Y, Tieleman RG. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2692–2699.
331. Hendriks J, Tomini F, van Asselt T, Crijns H, Vrijhoef H. Cost-effectiveness of a specialized atrial fibrillation clinic vs. usual care in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:1128–1135.
332. Stewart S, Ball J, Horowitz JD, Marwick TH, Mahadevan G, Wong C, Abhayaratna WP, Chan YK, Esterman A, Thompson DR, Scuffham PA, Carrington MJ. Standard versus atrial fibrillation-specific management strategy (SAFETY) to reduce recurrent admission and prolong survival: pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:775–784.
333. Tran HN, Tafreshi J, Hernandez EA, Pai SM, Torres VI, Pai RG. A multidisciplinary atrial fibrillation clinic. *Curr Cardiol Rev* 2013;9:55–62.
334. Conti A, Canuti E, Mariannini Y, Viviani G, Poggioni C, Boni V, Pini R, Vanni S, Padeletti L, Gensini GF. Clinical management of atrial fibrillation: early interventions, observation, and structured follow-up reduce hospitalizations. *Am J Emerg Med* 2012;30:1962–1969.
335. Carter L, Gardner M, Magee K, Fearon A, Morgulis I, Doucette S, Sapp JL, Gray C, Abdelwahab A, Parkash R. An Integrated Management Approach to Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002950.
336. Peterson ED, Ho PM, Barton M, Beam C, Burgess LH, Casey DE Jr., Drozda JP Jr., Fonarow GC, Goff D Jr., Grady KL, King DE, King ML, Masoudi FA, Nielsen DR, Stankovic S. ACC/AHA/AACVPR/AAFP/ANA Concepts for Clinician-Patient Shared Accountability in Performance Measures: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circulation* 2014;130:1984–1994.
337. Lane DA, Aguinaga L, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Dan GA, Hills MT, Hylek EM, LaHaye SA, Lip GY, Lobb T, Mandrola J, McCabe PJ, Petersen SS, Pisters R, Stewart S, Wood K, Potpara TS, Gorenek B, Conti JB, Keegan R, Power S, Hendriks J, Ritter P, Calkins H, Viola F, Hurwitz J. Cardiac tachyarrhythmias and patient values and preferences for their management: the European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardiaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2015;17:1747–1769.
338. Hendriks JM, de Wit R, Vrijhoef HJ, Tieleman RG, Crijns HJ. An integrated chronic care program for patients with atrial fibrillation: study protocol and methodology for an ongoing prospective randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2010;47:1310–1316.
339. Donal E, Lip GY, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, Lederlin M, Mondillo S, Edvardsen T, Sitges M, Grapsa J, Garbi M, Senior R, Gimelli A, Potpara TS, Van Gelder IC, Gorenek B, Mabo P, Lancellotti P, Kuck KH, Popescu BA, Hindricks G, Habib G, Cosyns B, Delgado V, Haugaa KH, Muraru D, Nieman K, Cohen A. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:355–383.
340. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–271.
341. Filion KB, Agarwal SK, Ballantyne CM, Eberg M, Hoogeveen RC, Huxley RR, Loehr LR, Nambi V, Soliman EZ, Alonso A. High-sensitivity cardiac troponin T and the risk of incident atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2015;169:31–38.
342. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, Van Wagoner DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:3006–3010.
343. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, Christenson RH, DeFilippi C, Gottdiener JS, Kronmal RA. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2009;120:1768–1774.
344. Bartel T, Erbel R, Acute Trial Investigators. Transoesophageal echocardiography for immediate and safe cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:2041–2044.
345. Mahnkopf C, Mitlacher M, Brachmann J. [Relevance of magnetic resonance imaging for catheter ablation of atrial fibrillation]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2014;25:252–257.
346. Haemers P, Claus P, Willems R. The use of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnostic workup and treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Res Pract* 2012;2012:658937.

347. Ling LH, Kistler PM, Ellims AH, Iles LM, Lee G, Hughes GL, Kalman JM, Kaye DM, Taylor AJ. Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2402–2408.
348. Lewalter T, Ibrahim R, Albers B, Camm AJ. An update and current expert opinions on percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:652–656.
349. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary: Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817.
350. Alonso-Coello P, Montori VM, Sola I, Schunemann HJ, Devereaux P, Charles C, Roura M, Diaz MG, Souto JC, Alonso R, Oliver S, Ruiz R, Coll-Vinent B, Diez AI, Gich I, Guyatt G. Values and preferences in oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation, physicians' and patients' perspectives: protocol for a two-phase study. *BMC Health Serv Res* 2008;8:221.
351. Lip GY, Al-Khatib SM, Cosio FG, Banerjee A, Savelieva I, Ruskin J, Blendea D, Nattel S, De Bono J, Conroy JM, Hess PL, Guasch E, Halperin JL, Kirchhof P, MD GC, Camm AJ. Contemporary management of atrial fibrillation: what can clinical registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches? *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001179.
352. Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: anationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2015;13:495–504.
353. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;147:590–592.
354. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S, AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–817.
355. Frankel DS, Parker SE, Rosenfeld LE, Gorelick PB. HRS/NSA 2014 Survey of Atrial Fibrillation and Stroke: Gaps in Knowledge and Perspective, Opportunities for Improvement. *Heart Rhythm* 2015;12:e105–113.
356. Le Heuzey JY, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL, Kirchhof P. Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation. Data from the PREFER IN AF registry. *Thromb Haemost* 2014;111:833–841.
357. O'Brien EC, Holmes DN, Ansell JE, Allen LA, Hylek E, Kowey PR, Gersh BJ, Fonarow GC, Koller CR, Ezekowitz MD, Mahaffey KV, Chang P, Peterson ED, Piccini JP, Singer DE. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J* 2014;167:601–609.e1.
358. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:624–631.
359. Zalesak M, Siu K, Francis K, Yu C, Alvrtsyan H, Rao Y, Walker D, Sander S, Miyasato G, Matchar D, Sanchez H. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:567–574.
360. Donze J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, Aujesky D. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med* 2012;125:773–778.
361. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999;159:677–685.
362. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfo A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E, BAFTA Investigators, Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.
363. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GY, O'Donnell M, Hohnloser SH, Hankey GJ, Shestakovska O, Yusuf S, AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012;11:225–231.
364. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. *JAMA* 1998;279:1273–1277.
365. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–2870.
366. van Walraven C, Hart RG, Wells GA, Petersen P, Koudstaal PJ, Gullov AL, Hellemons BS, Koefed BG, Laupacis A. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003;163:936–943.
367. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, Larson MG, Kannel WB, Benjamin EJ. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003;290:1049–1056.
368. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–272.
369. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohnloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, ESC Committee for Practice Guidelines, European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360–1420.
370. Kirchhof P, Curtis AB, Skanes AC, Gillis AM, Samuel Wann L, Camm AJ. Atrial fibrillation guidelines across the Atlantic: a comparison of the current recommendations of the European Society of Cardiology/European Heart Rhythm Association/European Association of Cardiothoracic Surgeons, the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society, and the Canadian Cardiovascular Society. *Eur Heart J* 2013;34:1471–1474.
371. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
372. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol* 2015;65:635–642.
373. Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1385–1394.

374. Fauchier L, Lecoq C, Clementy N, Bernard A, Angoulvant D, Ivanov F, Babuty D, Lip GY. Oral Anticoagulation and the Risk of Stroke or Death in Patients With Atrial Fibrillation and One Additional Stroke Risk Factor: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2016;149:960–968.
375. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G, Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2016;47:1364–1367.
376. Friberg L, Skeppholm M, Terent A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:225–232.
377. Lip GY, Skjoth F, Nielsen PB, Larsen TB. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score. A comprehensive clinical benefit analysis for warfarin, aspirin, or no therapy. *Thromb Haemost* 2015;114:826–834.
378. Mikkelsen AP, Lindhardsen J, Lip GY, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2012;10:1745–1751.
379. Wagstaff AJ, Overvad TF, Lip GY, Lane DA. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *QJM* 2014;107:955–967.
380. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH, Reilly PA, Vinereanu D, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. *Circulation* 2012;125:1605–1616.
381. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Christersson C, Ezekowitz J, Gersh BJ, Hanna M, Hohnloser S, Horowitz J, Huber K, Hylek EM, Lopes RD, McMurray JJ, Granger CB. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2274–2284.
382. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Oldgren J, Siegbahn A, Stewart RA, White HD, Granger CB, Wallentin L, ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1582–1590.
383. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713–719.
384. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093–1100.
385. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:395–401.
386. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;33:1500–1510.
387. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L, ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016;387:2302–2311.
388. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, Kowey PR, Mahaffey KW, Chang P, Fonarow GC, Pencina MJ, Piccini JP, Peterson ED. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:3258–3264.
389. Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Ann Hematol* 2011;90:1191–1200.
390. Olesen JB, Lip GY, Hansen PR, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Andersson C, Weeke P, Hansen ML, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost* 2011;9:1460–1467.
391. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost* 2011;9:39–48.
392. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Vilchez JA, Valdes M, Vicente V, Lip GY. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2199–2204.
393. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M, Horowitz JD, Hylek EM, Lopes RD, Asberg S, Granger CB, Siegbahn A, ARISTOTLE Investigators. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* 2014;130:1847–1858.
394. Raunso J, Selmer C, Olesen JB, Charlot MG, Olsen AM, Bretler DM, Nielsen JD, Dominguez H, Gadsboll N, Kober L, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Increased short-term risk of thromboembolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:1886–1892.
395. Sjogren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, Friberg L, Lip GY, Svensson PJ, Sjalander A. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost* 2015;113:1370–1377.
396. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houston M, MaCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131:157–164.
397. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAMe-TT(2)R(2) score. *Chest* 2013;144:1555–1563.
398. Lip GY, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. Relationship of the SAMe-TT(2)R(2) score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2014;146:719–726.
399. Gallego P, Roldan V, Marin F, Galvez J, Valdes M, Vicente V, Lip GY. SAMe-TT2R2 score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med* 2014;127:1083–1088.
400. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobbmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van de Werf F, REALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206–1214.
401. Olesen JB, Sorensen R, Hansen ML, Lamberts M, Weeke P, Mikkelsen AP, Kober L, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Fosbol EL. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011–2013. *Europace* 2015;17:187–193.
402. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, Huber K, Jansky P, Steg PG, Hanna M, Thomas L, Wallentin L, Granger CB. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2141–2147.

403. Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Kaatz S, Budaj A, Husted S, Yusuf S, Lip GY, Hart RG. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke* 2012;43:3291–3297.
404. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L, Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875–1876.
405. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, Deenadayalu N, Jarolim P, Betcher J, Shi M, Brown K, Patel I, Mercuri M, Antman EM. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385:2288–2295.
406. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, Michalski F, Kohler C, Werth S, Sahin K, Tittel L, Hansel U, Weiss N. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014;124:955–962.
407. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, van Eickels M, Turpie AG, XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1145–1153.
408. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ, RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975–983.
409. Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Harrell FE, Singer DE, Becker RC, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000521.
410. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625–635.
411. Albertsen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, Graungaard T, Larsen TB, Lip GY. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013;44:1329–1336.
412. Hart RG, Pearce LA, Asinger RV, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2599–2604.
413. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2014;36:297–306.
414. Jun M, James MT, Manns BJ, Quinn RR, Ravani P, Tonelli M, Perkovic V, Winkelmayer WC, Ma Z, Hemmelgarn BR. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. *BMJ* 2015;350:h246.
415. Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Packer DL, Noseworthy PA. Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2016;117:69–75.
416. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467–1507.
417. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clouse CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3816–3822.
418. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1339–1348.
419. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, Kerr PG, Young EV, Robinson BM. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010;77:1098–1106.
420. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2223–2233.
421. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2662–2668.
422. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Essebagg V, Eisenberg MJ, Rahme E, Humphries KH, Tu JV, Behloul H, Guo H, Pilote L. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014;129:1196–1203.
423. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, Hansen ML, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2471–2482.
424. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015;131:972–979.
425. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Reilly PA, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129:961–970.
426. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, Paolini JF, Hankey GJ, Mahaffey KW, Patel MR, Singer DE, Califf RM. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387–2394.
427. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, Keltai M, Lanan F, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821–2830.
428. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;84:527–539.
429. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, Ravnso 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 Haemostasis* 2011;106:739–749.
430. Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace* 2014;16:631–638.
431. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903–1912.
432. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S, ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers

- and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029–2037.
433. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S, ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066–2078.
434. 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: the atrial fibrillation investigators. *Stroke* 2009;40:1410–1416.
435. Olesen KH. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. *Br Heart J* 1962;24:349–357.
436. Perez-Gomez F, Alegria E, Berjon J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, Mataix L, NASPEAF Investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and non-valvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1557–1566.
437. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, White PD. The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives. *Ann Intern Med* 1960;52:741–749.
438. Wilson JK, Greenwood WF. The natural history of mitral stenosis. *Can Med Assoc J* 1954;71:323–331.
439. Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E, Rosendaal FR. Warfarin and aspirin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1994;330:507–508; author reply 508–509.
440. Chiang CW, Lo SK, Ko YS, Cheng NJ, Lin PJ, Chang CH. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. *Ann Intern Med* 1998;128:885–889.
441. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:84–91.
442. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* 2009;124:37–41.
443. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;110:968–977.
444. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis—Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013;110:1087–1107.
445. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127:634–640.
446. Bajaj NS, Parashar A, Agarwal S, Sodhi N, Poddar KL, Garg A, Tuzcu EM, Kapadia SR. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:296–304.
447. Lewalter T, Kanagaratnam P, Schmidt B, Rosenqvist M, Nielsen-Kudsk JE, Ibrahim R, Albers BA, Camm AJ. Ischaemic stroke prevention in patients with atrial fibrillation and high bleeding risk: opportunities and challenges for percutaneous left atrial appendage occlusion. *Europace* 2014;16:626–630.
448. Meier B, Blaauw Y, Khattab AA, Lewalter T, Sievert H, Tondo C, Glikson M. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace* 2014;16:1397–1416.
449. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1–12.
450. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized noninferiority trial. *Lancet* 2009;374:534–542.
451. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation* 2013;127:720–729.
452. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Whisenant B, Kar S, Swarup V, Gordon N, Holmes D, PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:1988–1998.
453. Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, Valderrabano M, Reddy VY. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2614–2623.
454. Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, Sick P, Sievert H. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2551–2556.
455. Santoro G, Meucci F, Stolcova M, Rezzaghi M, Mori F, Palmieri C, Paradossi U, Pastormerlo LE, Rosso G, Berti S. Percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with non-valvular atrial fibrillation: implantation and up to four years follow-up of the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention* 2016;11:1188–1194.
456. Badheka AO, Chothani A, Mehta K, Patel NJ, Deshmukh A, Hoosien M, Shah N, Singh V, Grover P, Savani GT, Panaich SS, Rathod A, Patel N, Arora S, Bhalara V, Coffey JO, O'Neill W, Makkar R, Grines CL, Schreiber T, Di Biase L, Natale A, Viles-Gonzalez JF. Utilization and adverse outcomes of percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation in the United States: influence of hospital volume. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:42–48.
457. Pison L, Potpara TS, Chen J, Larsen TB, Bongiorno MG, Blomstrom-Lundqvist C. Left atrial appendage closure—indications, techniques, and outcomes: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 2015;17:642–646.
458. Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ, Schultz JC, Di Biase L, Natale A, Burkhardt JD, Pershad A, Byrne TJ, Gidney B, Aragon JR, Goldstein J, Moulton K, Patel T, Knight B, Lin AC, Valderrabano M. Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the U.S. transcatheter LAA ligation consortium. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:565–572.
460. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, Flechsenhar J, Neugebauer H, Juttler E, Grau A, Palm F, Rother J, Michels P, Hamann GF, Huwel J, Hagemann G, Barber B, Terborg C, Trostorf F, Bazner H, Roth A, Wohrle J, Keller M, Schwarz M, Reimann G, Volkman J, Mullges W, Kraft P, Classen J, Hobohm C, Horn M, Milewski A, Reichmann H, Schneider H, Schimmel E, Fink GR, Dohmen C, Stetefeld H, Witte O, Gunther A, Neumann-Haefelin T, Racs AE, Nueckel M, Erbguth F, Kloska SP, Dorfler A, Kohrmann M, Schwab S, Huttner HB. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015;313:824–836.
461. Budera P, Straka Z, Osmancik P, Vanek T, Jelinek S, Slavicka J, Fojt R, Cervinka P, Hulman M, Smid M, Maly M, Widimsky P. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart

- disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J* 2012;33:2644–2652.
462. Healey JS, Crystal E, Lamy A, Teoh K, Semelhago L, Hohnloser SH, Cybulsky I, Abouzahr L, Sawchuck C, Carroll S, Morillo C, Kleine P, Chu V, Lonn E, Connolly SJ. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J* 2005;150:288–293.
463. Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47:847–854.
464. Whitlock RP, Vincent J, Blackall MH, Hirsh J, Fremes S, Novick R, Devereaux PJ, Teoh K, Lamy A, Connolly SJ, Yusuf S, Carrier M, Healey JS. Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II). *Can J Cardiol* 2013;29:1443–1447.
465. Aryana A, Singh SK, Singh SM, Gearoid O'Neill P, Bowers MR, Allen SL, Lewandowski SL, Vierra EC, d'Avila A. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm* 2015;12:1431–1437.
466. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, DeRose JJ Jr, Moskowitz AJ, Voisine P, Ailawadi G, Bouchard D, Smith PK, Mack MJ, Acker MA, Mullen JC, Rose EA, Chang HL, Puskas JD, Couderc JP, Gardner TJ, Varghese R, Horvath KA, Bolling SF, Michler RE, Geller NL, Ascheim DD, Miller MA, Bagiella E, Moquete EG, Williams P, Taddei-Peters WC, O'Gara PT, Blackstone EH, Argenziano M, CTSN Investigators. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med* 2015;372:1399–1409.
467. Whitlock R, Healey J, Vincent J, Brady K, Teoh K, Royle A, Shah P, Guo Y, Alings M, Folkeringa RJ, Paparella D, Colli A, Meyer SR, Legare JF, Lamontagne F, Reents W, Boning A, Connolly S. Rationale and design of the Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS) III. *Ann Cardiothorac Surg* 2014;3:45–54.
468. Boersma LV, Castella M, van Boven W, Berruezo A, Yilmaz A, Nadal M, Sandoval E, Calvo N, Brugada J, Kelder J, Wijffels M, Mont L. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation* 2012;125:23–30.
469. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener H. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559–2566.
470. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063–1072.
471. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Broth T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, Del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W, Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014;384:1929–1935.
472. Diener HC, Stanford S, Abdul-Rahim A, Christensen L, Hougaard KD, Bakhai A, Veltkamp R, Worthmann H. Anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and intracranial hemorrhage. *Expert Rev Neurother* 2014;14:1019–1028.
473. Hankey GJ, Norrving B, Hacke W, Steiner T. Management of acute stroke in patient taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke* 2014;9:627–632.
474. Xian Y, Liang L, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Olson DM, Hernandez AF, Fonarow GC, Peterson ED. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA* 2012;307:2600–2608.
475. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511–520.
476. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, Selim MH, Farrokhkar F, Spears J, Kulkarni AV, Singh S, Alqahtani A, Rochwerger B, Alshahrani M, Murty NK, Alhazzani A, Yarascavitch B, Reddy K, Zaidat OO, Almenawer SA. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 2015;314:1832–1843.
477. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anti-coagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;38:423–430.
478. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625–651.
479. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, Xavier D, Di Pasquale G, Yusuf S. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157–1163.
480. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, Diener HC, Donnan GA, Halperin JL, Mahaffey KW, Mas JL, Massaro A, Norrving B, Nessel CC, Paolini JF, Roine RO, Singer DE, Wong L, Califf RM, Fox KA, Hacke W, ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;11:315–322.
481. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, Alings M, Goto S, Lewis BS, Rosenqvist M, Hanna M, Mohan P, Alexander JH, Diener HC, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;11:503–511.
482. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makris K, Michel P. Non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:3298–3304.
483. Paciaroni M, Agnelli G. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin-associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Thromb Haemostasis* 2014;111:14–18.
484. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GY. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2015;132:517–525.
485. Weber R, Brenck J, Diener HC. Antiplatelet therapy in cerebrovascular disorders. *Handb Exp Pharmacol* 2012;519–546.
486. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, Goldman S, Chaparro S, Vahanian A, Halinen MO, Horrow J, Halperin JL. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J* 2006;152:967–973.
487. Yung D, Kapral MK, Aslani E, Fang J, Lee DS, Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Reinitiation of anticoagulation after warfarin-associated intracranial hemorrhage and mortality risk: the Best Practice for Reinitiating Anticoagulation Therapy After Intracranial Bleeding (BRAIN) study. *Can J Cardiol* 2012;28:33–39.
488. Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace* 2013;15:787–797.
489. Mancina G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M,

- Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, vande Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, DeBuyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219.
490. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363–2372.
491. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, White HD, Paolini JF, Nessel CC, Berkowitz SD, Mahaffey KW, Patel MR, Sherwood MW, Becker RC, Halperin JL, Hacke W, Singer DE, Hankey GJ, Breithardt G, Fox KA, Califf RM, ROCKETAF Investigators. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKETAF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:891–900.
492. Chang HY, Zhou M, Tang W, Alexander GC, Singh S. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015;350:h1585.
493. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, Shah ND. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h1857.
494. Björck F, Renlund H, Lip GYH, Wester P, Svensson PJ, Sjölander A. Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiology* 2016;1:172–180.
495. Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquio L. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: a single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7:159–166.
496. Banerjee A, Clementy N, Haguenoer K, Fauchier L, Lip GY. Prior history of falls and risk of outcomes in atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Am J Med* 2014;127:972–978.
497. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy – who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009;102:268–278.
498. van Schie RM, Wadelius MI, Kamali F, Daly AK, Manolopoulos VG, de Boer A, Barallon R, Verhoef TI, Kirchheiner J, Haschke-Becher E, Briz M, Rosendaal FR, Redekop WVK, Pirmohamed M, Maitland van der Zee AH. Genotype-guided dosing of coumarin derivatives: the European pharmacogenetics of anticoagulant therapy (EU-PACT) trial design. *Pharmacogenomics* 2009;10:1687–1695.
499. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, Limdi NA, Page D, Roden DM, Wagner MJ, Caldwell MD, Johnson JA. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009;360:753–764.
500. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Frye-Anderson A, Kim RB, Roden DM, Stein CM. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008;358:999–1008.
501. Tang T, Liu J, Zuo K, Cheng J, Chen L, Lu C, Han S, Xu J, Jia Z, Ye M, Pei E, Zhang X, Li M. Genotype-Guided Dosing of Coumarin Anticoagulants: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015;20:387–394.
502. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL, BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823–833.
503. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1128–1139.
504. Niessner A, Tamargo J, Morais J, Koller L, Wassmann S, Husted SE, Torp-Pedersen C, Kjeldsen K, Lewis BS, Drexel H, Kaski JC, Atar D, Storey RF, Lip GY, Verheugt FW, Agewall S. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management – a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*; doi:10.1093/eurheartj/ehv676. Published online ahead of print 24 December 2015.
505. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004;57:1132–1139.
506. Parry-Jones AR, Di Napoli M, Goldstein JN, Schreuder FH, Tetri S, Tatlisumak T, Yan B, van Nieuwenhuizen KM, Dequatre-Ponchelle N, Lee-Archer M, Horstmann S, Wilson D, Pomero F, Masotti L, Lerpiniere C, Godoy DA, Cohen AS, Houben R, Salman RA, Pennati P, Fenoglio L, Werring D, Veltkamp R, Wood E, Dewey HM, Cordonnier C, Klijn CJ, Meligeni F, Davis SM, Huhtakangas J, Staals J, Rosand J, Meretoja A. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2015;78:54–62.
507. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, Sarode R. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2015;385:2077–2087.
508. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413–2424.
509. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:1736–1745.
510. Staerk L, Lip GY, Olesen JB, Fosbol EL, Pallisgaard JL, Bonde AN, Gundlund A, Lindhardt TB, Hansen ML, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2015;351:h5876.
511. Felmeden DC, Lip GY. Antithrombotic therapy in hypertension: a Cochrane Systematic review. *J Hum Hypertens* 2005;19:185–196.
512. Sharma M, Cornelius VR, Patel JR, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2015;132:194–204.
513. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, Gimeno JR, Sogorb F, Valdes M, Lip GYH. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation: implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:818–825.

514. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrom SZ, Poulsen HE, Kober L, Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170:1433–1441.
515. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;126:1185–1193.
516. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619.
517. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, Akl EA, Lansberg MG, Guyatt GH, Spencer FA, American College of Chest Physicians. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e637S–668S.
518. Rubboli A, Faxon DP, Juhani Airaksinen KE, Schlitt A, Marin F, Bhatt DL, Lip GYH. The optimal management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. The 10th Anniversary Overview. *Thromb Haemost* 2014;112:1080–1087.
519. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, James S, Jonelid B, Steg G, Sundstrom J. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013;34:1670–1680.
520. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhoff P, Marin F, Ten Berg JM, Haessler KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M, Zeymer U, Lane D, Storey RF, Bueno H, Collet JP, Fauchier L, Halvorsen S, Lettino M, Morais J, Mueller C, Potpara TS, Rasmussen LH, Rubboli A, Tamargo J, Valgimigli M, Zamorano JL. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014;35:3155–3179.
521. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, Hricak V, Barnathan ES, Bordes P, Witkowski A, Markov V, Oppenheimer L, Gibson CM, ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;374:29–38.
522. Sarafoff N, Martischniig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, Kastrati A. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2060–2066.
523. Jackson LR II, Ju C, Zettler M, Messenger JC, Cohen DJ, Stone GW, Baker BA, Effron M, Peterson ED, Wang TY. Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Receiving an Oral Anticoagulant and Dual Antiplatelet Therapy: A Comparison of Clopidogrel Versus Prasugrel From the TRANSLATE-ACS Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1880–1889.
524. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman J-P, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermaas AACM, Vis MM, Tijssen JGP, van 't Hof AW, ten Berg JM. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107–1115.
525. Braun OO, Bico B, Chaudhry U, Wagner H, Koul S, Tyden P, Schersten F, Jovinge S, Svensson PJ, Gustav Smith J, van der Pals J. Concomitant use of warfarin and ticagrelor as an alternative to triple antithrombotic therapy after an acute coronary syndrome. *Thromb Res* 2015;135:26–30.
526. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J* 2009;85:303–312.
527. Tamariz LJ, Bass EB. Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004;22:35–45.
528. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass EB. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *In: J Fam Practice* 2000;49:47–59.
529. Schreck DM, Rivera AR, Tricarico VJ. Emergency management of atrial fibrillation and flutter: intravenous diltiazem versus intravenous digoxin. *Ann Emerg Med* 1997;29:135–140.
530. Siu CW, Lau CP, Lee WL, Lam KF, Tse HF. Intravenous diltiazem is superior to intravenous amiodarone or digoxin for achieving ventricular rate control in patients with acute uncomplicated atrial fibrillation. *Crit Care Med* 2009;37:2174–2179; quiz 2180.
531. Tisdale JE, Padhi ID, Goldberg AD, Silverman NA, Webb CR, Higgins RS, Paone G, Frank DM, Borzak S. A randomized, double-blind comparison of intravenous diltiazem and digoxin for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Am Heart J* 1998;135:739–747.
532. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Christenson J, Heslop C, Heilbron B, McGrath L, Innes G. Safety and efficiency of calcium channel blockers versus beta-blockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness. *Acad Emerg Med* 2013;20:222–230.
533. Darby AE, Dimarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation* 2012;125:945–957.
534. Elkayam U. Calcium channel blockers in heart failure. *Cardiology* 1998;89:38–46.
535. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 1991;83:52–60.
536. Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998;81:594–598.
537. Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, Priglinger U, Haumer M, Gschwandtner M, Siostrzonek P, Heinz G. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med* 2001;29:1149–1153.
538. Hou CY, Chang MS, Chen CY, Tu MS, Lin SL, Chiang HT, Woosley RL. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995;16:521–528.
539. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines. Atrial fibrillation: management. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg180/> (5 May 2016).
540. Kotecha D, Manzano L, Krum H, Rosano G, Holmes J, Altman DG, Collins P, Packer M, Wikstrand J, Coats AJS, Cleland JGF, Kirchhoff P, von Lueder TG, Rigby A, Andersson B, Lip GYH, van Veldhuisen DJ, Shibata MC, Wedel H, Böhm M, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of beta-blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i1855.

541. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2013;111:225–230.
542. Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35:517–524.
543. Goldberger ZD, Alexander GC. Digitalis use in contemporary clinical practice: refitting the foxglove. *JAMA Intern Med* 2014;174:151–154.
544. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–533.
545. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF Jr, Gheorghiade M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397–403.
548. Hallberg P, Lindback J, Lindahl B, Stenstrand U, Melhus H. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:959–971.
549. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, Ziada K, Bailey AL, Zegarra MM, Shah J, Morales G, Macaulay T, Sorrell VL, Campbell CL, Gurley J, Anaya P, Nasr H, Bai R, Di Biase L, Booth DC, Jondeau G, Natale A, Roy D, Smyth S, Moliterno DJ, Elayi CS. Increased mortality among patients taking digoxin—analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2013;34:1481–1488.
550. Gheorghiade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, Cleland JG, Butler J, Epstein AE, Patel K, Aban IB, Aronow WS, Anker SD, Ahmed A. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from posthoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J* 2013;34:1489–1497.
551. Flory JH, Ky B, Haynes K, S MB, Munson J, Rowan C, Strom BL, Hennessy S. Observational cohort study of the safety of digoxin use in women with heart failure. *BMJ Open* 2012;2:e000888.
552. Andrey JL, Romero S, Garcia-Egido A, Escobar MA, Corzo R, Garcia-Dominguez G, Lechuga V, Gomez F. Mortality and morbidity of heart failure treated with digoxin. A propensity-matched study. *Int J Clin Pract* 2011;65:1250–1258.
553. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, Thomas LE, Marzec LN, Pokorney SD, Gersh BJ, Go AS, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Chang P, Peterson ED, Piccini JP, ORBIT-AF Investigators. Digoxin Use and Subsequent Outcomes Among Patients in a Contemporary Atrial Fibrillation Cohort. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2691–2698.
554. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1944–1951.
555. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:304–310.
556. Koh KK, Kwon KS, Park HB, Baik SH, Park SJ, Lee KH, Kim EJ, Kim SH, Cho SK, Kim SS. Efficacy and safety of digoxin alone and in combination with low-dose diltiazem or betaxolol to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995;75:88–90.
557. Lewis RV, McMurray J, McDevitt DG. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalized patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;13:1–6.
558. Tsuneda T, Yamashita T, Fukunami M, Kumagai K, Niwano S, Okumura K, Inoue H. Rate control and quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: the Quality of Life and Atrial Fibrillation (QOLAF) Study. *Circ J* 2006;70:965–970.
559. ClinicalTrials.gov. Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02391337> (5 May 2016).
560. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkier R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363–1373.
561. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JG, Hillege HL, Tuininga YS, Van Veldhuisen DJ, Rancho AV, Van Gelder IC, RACE III Investigators. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1795–1803.
562. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJ, RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;8:935–942.
563. Queiroga A, Marshall HJ, Clune M, Gammage MD. Ablate and pace revisited: long-term survival and predictors of permanent atrial fibrillation. *Heart* 2003;89:1035–1038.
564. Lim KT, Davis MJ, Powell A, Arnold L, Moulden K, Bulsara M, Weerasooriya R. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace* 2007;9:498–505.
565. Geelen P, Brugada J, Andries E, Brugada P. Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:343–348.
566. Wang RX, Lee HC, Hodge DO, Cha YM, Friedman PA, Rea RF, Munger TM, Jahangir A, Srivathsan K, Shen WK. Effect of pacing method on risk of sudden death after atrioventricular node ablation and pacemaker implantation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013;10:66–70.
567. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:68–76.
568. Bradley DJ, Shen WK. Overview of management of atrial fibrillation in symptomatic elderly patients: pharmacologic therapy versus AV node ablation. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:284–287.
569. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000;101:1138–1144.
570. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, Lloyd MA, Packer DL, Hodge DO, Gersh BJ, Hammill SC, Shen WK. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1043–1051.
571. Hess PL, Jackson KP, Hasselblad V, Al-Khatib SM. Is cardiac resynchronization therapy an antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:330.
572. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, Hagemann A, Cleland JG, Freemann N, Erdmann E. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation* 2006;114:18–25.
573. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CV, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendra M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliev F, Bansch D, Baumgartner H, Bata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobrev D, Faerstrand S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC,

- Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34:2281–2329.
574. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, Hayes DL, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis of biventricular vs. right ventricular pacing mode. *Eur J Heart Fail* 2012;14:661–667.
575. Lewis RV, Irvine N, McDevitt DG. Relationships between heart rate, exercise tolerance and cardiac output in atrial fibrillation: the effects of treatment with digoxin, verapamil and diltiazem. *Eur Heart J* 1988;9:777–781.
576. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Tijssen JG, Hillege HL, Alings M, Rienstra M, Van den Berg MP, Van Gelder IC, RACE II Investigators. Digoxin in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II study. *Heart Rhythm* 2014;11:1543–1550.
577. Koh KK, Song JH, Kwon KS, Park HB, Baik SH, Park YS, In HH, Moon TH, Park GS, Cho SK, Kim SS. Comparative study of efficacy and safety of low-dose diltiazem or betaxolol in combination with digoxin to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation: randomized crossover study. *Int J Cardiol* 1995;52:167–174.
578. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *PACE* 2013;36:122–133.
579. de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, Opolski G, Spinler SA. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:258–262.
580. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD005049.
581. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:913–920.
582. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667–2677.
583. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987–999.
584. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, Ravens U, Samol A, Steinbeck G, Treszl A, Wegscheider K, Breithardt G. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet* 2012;380:238–246.
585. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012;367:1587–1595.
586. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA, ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333–340.
587. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, Laroche C, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse GH, Perez-Villacastin J, Riahi S, Taborsky M, Theodorakis G, Trines SA, Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation—conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2014;35:1466–1478.
588. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668–678.
589. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–1833.
590. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ, Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834–1840.
591. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, Achremczyk P, Investigators of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation Study. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOTCAFE) Study. *Chest* 2004;126:476–486.
592. Kong MH, Shaw LK, O'Connor C, Califf RM, Blazing MA, Al-Khatib SM. Is rhythm control superior to rate-control in patients with atrial fibrillation and diastolic heart failure? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2010;15:209–217.
593. Kotecha D, Kirchhof P. Rate and rhythm control have comparable effects on mortality and stroke in atrial fibrillation but better data are needed. *Evid Based Med* 2014;19:222–223.
594. ClinicalTrials.gov. Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial (CABANA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00911508> (5 May 2016).
595. Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion or recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003;87:121–128.
596. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:255–262.
597. Letelier LM, Udol K, Ena J, Weaver B, Guyatt GH. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:777–785.
598. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003;89:239–248.
599. Thomas SP, Guy D, Wallace E, Crampton R, Kijvanit P, Eipper V, Ross DL, Cooper MJ. Rapid loading of sotalol or amiodarone for management of recent onset symptomatic atrial fibrillation: a randomized, digoxin-controlled trial. *Am Heart J* 2004;147:E3.
600. Vijayalakshmi K, Whittaker VJ, Sutton A, Campbell P, Wright RA, Hall JA, Harcombe AA, Linker NJ, Stewart MJ, Davies A, de Belder MA. A randomized trial of prophylactic antiarrhythmic agents (amiodarone and sotalol) in patients with atrial fibrillation for whom direct current cardioversion is planned. *Am Heart J* 2006;151:863.e1–6.
601. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Raisch DW, Ezekowitz MD. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861–1872.
602. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Nielsen T, Rasmussen SL, Stiell IG, Couto B, Ip JH, Pritchett EL, Camm AJ. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008;117:1518–1525.
603. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, Sadowski J, Sobczyk D, Bochenek A, Toft E. Vernakalant hydrochloride

- for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:652–659.
604. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beatch G. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:313–321.
 605. Bash LD, Buono JL, Davies GM, Martin A, Fahrback K, Phatak H, Avestisyan R, Mwamburi M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012;26:167–179.
 606. Falk RH, Pollak A, Singh SN, Friedrich T. Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. *Intravenous Dofetilide Investigators. J Am Coll Cardiol* 1997;29:385–390.
 607. Dankner R, Shahar A, Novikov I, Agmon U, Ziv A, Hod H. Treatment of stable atrial fibrillation in the emergency department: a population-based comparison of electrical direct-current versus pharmacological cardioversion or conservative management. *Cardiology* 2009;112:270–278.
 608. Chen WS, Gao BR, Chen WQ, Li ZZ, Xu ZY, Zhang YH, Yang K, Guan XQ. Comparison of pharmacological and electrical cardioversion in permanent atrial fibrillation after prosthetic cardiac valve replacement: a prospective randomized trial. *J Int Med Res* 2013;41:1067–1073.
 609. Gitt AK, Smolka W, Michailov G, Bernhardt A, Pittrow D, Lewalter T. Types and outcomes of cardioversion in patients admitted to hospital for atrial fibrillation: results of the German RHYTHM-AF Study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:713–723.
 610. Cristoni L, Tampieri A, Mucci F, Iannone P, Venturi A, Cavazza M, Lenzi T. Cardioversion of acute atrial fibrillation in the short observation unit: comparison of protocol focused on electrical cardioversion with simple antiarrhythmic treatment. *Emerg Med J* 2011;28:932–937.
 611. Bellone A, Eteri M, Vettorello M, Bonetti C, Clerici D, Gini G, Maino C, Mariani M, Natalizi A, Nessi I, Rampoldi A, Colombo L. Cardioversion of acute atrial fibrillation in the emergency department: a prospective randomized trial. *Emerg Med J* 2012;29:188–191.
 612. Crijns HJ, Weijs B, Fairley AM, Lewalter T, Maggioni AP, Martin A, Ponikowski P, Rosenqvist M, Sanders P, Scanavacca M, Bash LD, Chazelle F, Bernhardt A, Gitt AK, Lip GY, Le Heuzey JY. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: Results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol* 2014;172:588–594.
 613. Lip GY, Gitt AK, Le Heuzey JY, Bash LD, Morabito CJ, Bernhardt AA, Sisk CM, Chazelle F, Crijns HJ. Overtreatment and undertreatment with anticoagulation in relation to cardioversion of atrial fibrillation (the RHYTHM-AF study). *Am J Cardiol* 2014;113:480–484.
 614. Reisinger J, Gatterer E, Lang W, Vanicek T, Eisserer G, Bachleitner T, Niemeth C, Aicher F, Grander W, Heinze G, Kuhn P, Siostrzonek P. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J* 2004;25:1318–1324.
 615. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Perry KT, Wakefield LK, Vanderlugt JT. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. Circulation* 1996;94:1613–1621.
 616. Torp-Pedersen C, Camm AJ, Butterfield NN, Dickinson G, Beatch GN. Vernakalant: conversion of atrial fibrillation in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol* 2013;166:147–151.
 617. Savelieva I, Graydon R, Camm AJ. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation with vernakalant: evidence in support of the ESC Guidelines. *Europace* 2014;16:162–173.
 618. Simon A, Niederdoeckl J, Skyllouriotis E, Schuetz N, Herkner H, Weiser C, Laggner AN, Domanovits H, Spiel AO. Vernakalant is superior to ibutilide for achieving sinus rhythm in patients with recent-onset atrial fibrillation: a randomized controlled trial at the emergency department. *Europace*; doi:10.1093/europace/euw052. Published online ahead of print 22 March 2016.
 619. Reisinger J, Gatterer E, Heinze G, Wiesinger K, Zeindhofer E, Gattermeier M, Poelzl G, Kratzer H, Ebner A, Hohenwallner W, Lenz K, Slany J, Kuhn P. Prospective comparison of flecainide versus sotalol for immediate cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;81:1450–1454.
 620. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, Marchi P, Calzolari M, Solano A, Baroffio R, Gaggioli G. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the “pill-in-the-pocket” approach. *N Engl J Med* 2004;351:2384–2391.
 621. Saborido CM, Hockenhull J, Bagust A, Boland A, Dickson R, Todd D. Systematic review and cost-effectiveness evaluation of ‘pill-in-the-pocket’ strategy for paroxysmal atrial fibrillation compared to episodic in-hospital treatment or continuous antiarrhythmic drug therapy. *Health Technol Assess* 2010;14:iii–iv, 1–75.
 622. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:542–547.
 623. Stroobandt R, Stieles B, Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. *Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators. Am J Cardiol* 1997;79:418–423.
 624. Hughes C, Sunderji R, Gin K. Oral propafenone for rapid conversion of recent onset atrial fibrillation—A review. *Can J Cardiol* 1997;13:839–842.
 625. Zhang N, Guo JH, Zhang H, Li XB, Zhang P, Xu Y. Comparison of intravenous ibutilide vs. propafenone for rapid termination of recent onset atrial fibrillation. *Int J Clin Pract* 2005;59:1395–1400.
 626. Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Scheiner MA, Lerman BB. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000;101:1282–1287.
 627. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Bockler D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:1275–1279.
 628. Kirchhof P, Monnig G, Wasmer K, Heinecke A, Breithardt G, Eckardt L, Bocker D. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MO-BIPAPA). *Eur Heart J* 2005;26:1292–1297.
 629. Furniss SS, Sneyd JR. Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart* 2015;101:1526–1530.
 630. Alp N, Rahman S, Bell J, Shahi M. Randomised comparison of anterolateral versus antero-posterior paddle positions for DC cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2000;75:211–216.
 631. Singh SN, Tang XC, Reda D, Singh BN. Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: a substudy of the SAFE-T trial. *Heart Rhythm* 2009;6:152–155.
 632. Channer KS, Birchall A, Steeds RP, Walters SJ, Yeo WW, West JN, Muthusamy R, Rhoden WE, Saeed BT, Batin P, Brooksby WP, Wilson I, Grant S. A randomized placebo-controlled trial of pre-treatment and short- or long-term maintenance therapy with amiodarone supporting DC cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004;25:144–150.
 633. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, Knight BP, Goyal R, Strickberger SA, Morady F. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999;340:1849–1854.
 634. Mussigbrodt A, John S, Kosiuk J, Richter S, Hindricks G, Bollmann A. Vernakalant facilitates electrical cardioversion: comparison of intravenous vernakalant and amiodarone for drug-enhanced electrical cardioversion of atrial fibrillation after failed electrical cardioversion. *Europace* 2016;18:51–56.
 635. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, Castro A, Chieffi M, Santini M. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:700–706.

636. Nergårdh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, Frick M. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2007;28:1351–1357.
637. Hemels ME, Van Noord T, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, Veeger NJ, Bosker HA, Wiesfeld AC, Van den Berg MP, Rancho AV, Van Gelder IC. Verapamil versus digoxin and acute versus routine serial cardioversion for the improvement of rhythm control for persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1001–1009.
638. Villani GQ, Piepoli MF, Terracciano C, Capucci A. Effects of diltiazem pretreatment on direct-current cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation: a single-blind, randomized, controlled study. *Am Heart J* 2000;140:e12.
639. De Simone A, Stabile G, Vitale DF, Turco P, Di Stasio M, Petrazzuoli F, Gasparini M, De Matteis C, Rotunno R, Di Napoli T. Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:810–814.
640. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicenter trial in 239 patients. *Eur Heart J* 1997;18:649–654.
641. Atarashi H, Inoue H, Fukunami M, Sugi K, Hamada C, Origasa H. Double-blind placebo-controlled trial of aprindine and digoxin for the prevention of symptomatic atrial fibrillation. *Circ J* 2002;66:553–556.
642. Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancari F, Hartikainen JE. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1187–1192.
643. Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Kober L, Husted S, Torp-Pedersen C. Thromboembolic risk in 16274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace* 2015;17:18–23.
644. Schadlich PK, Schmidt-Lucke C, Huppertz E, Lehmann W, Nixdorff U, Stellbrink C, Brecht JG. Economic evaluation of enoxaparin for anticoagulation in early cardioversion of persisting nonvalvular atrial fibrillation: a statutory health insurance perspective from Germany. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7:199–217.
645. Schmidt-Lucke C, Paar WD, Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Meurer J, Grewe R, Daniel WG, Hanrath P, Mugge A, Klein HU, Schmidt-Lucke JA. Quality of anticoagulation with unfractionated heparin plus phenprocoumon for the prevention of thromboembolic complications in cardioversion for non-valvular atrial fibrillation. Sub-analysis from the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Thromb Res* 2007;119:27–34.
646. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Lehmann W, Daniel WG, Hanrath P, Geller C, Mugge A, Sehnert W, Schmidt-Lucke C, Schmidt-Lucke JA. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation* 2004;109:997–1003.
647. Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T, Biancari F, Airaksinen KE. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA* 2014;312:647–649.
648. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RV, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1411–1420.
649. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhoff P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH, Investigators XV. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35:3346–3355.
650. Darkner S, Chen X, Hansen J, Pehrson S, Johannessen A, Nielsen JB, Svendsen JH. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdaron after CATHeterablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J* 2014;35:3356–3364.
651. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzeri D. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995;333:77–82.
652. Kirchhoff P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome: a systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:143–149.
653. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, Olshansky B, Singh B, Collard HR, Murphy EA. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm* 2007;4:1250–1259.
654. Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J* 2009;16:43–48.
655. Ahmed S, Rienstra M, Crijns HJ, Links TP, Wiesfeld AC, Hillege HL, Bosker HA, Lok DJ, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:1784–1792.
656. Davy JM, Herold M, Høglund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, Van Kempen L. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008;156:527.e1–9.
657. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amliel J, Carlsen J, Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678–2687.
658. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanan F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268–2276.
659. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, Decosterd LA, Galleyrand J, Gaud C, Biollaz J. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:785–791.
660. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406–412.
661. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:329–345.
662. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, Casey S, Maron BJ. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1251–1258.
663. Sirak TE, Sherrid MV. Oral disopyramide for the acute treatment of severe outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy in the ICU setting. *Chest* 2008;133:1243–1246.
664. Sherrid MV, Shetty A, Winson G, Kim B, Musat D, Alviar CL, Homel P, Balaram SK, Swistel DG. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with beta-blockade or verapamil. *Circ Heart Fail* 2013;6:694–702.

665. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, Pitt B, Pratt CM, Schwartz PJ, Veltri EP. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol*. *Lancet* 1996;348:7–12.
666. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Kober L, Torp-Pedersen C. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigation of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation* 2001;104:292–296.
667. Shamiss Y, Khaykin Y, Oosthuizen R, Tunney D, Sarak B, Beardsall M, Seabrook C, Frost L, Wulffhart Z, Tsang B, Verma A. Dofetilide is safe and effective in preventing atrial fibrillation recurrences in patients accepted for catheter ablation. *Europace* 2009;11:1448–1455.
668. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2000;47:219–233.
669. Kääh S, Hinterseer M, Näbauer M, Steinbeck G. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT syndrome—a case control pilot study using i.v. sotalol. *Eur Heart J* 2003;24:649–657.
670. Fabritz L, Kirchhof P. Predictable and less predictable unwanted cardiac drugs effects: individual pre-disposition and transient precipitating factors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010;106:263–268.
671. Choy AM, Darbar D, Dell’Orto S, Roden DM. Exaggerated QT prolongation after cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:396–401.
672. Patten M, Maas R, Bauer P, Luderitz B, Sonntag F, Dlugniewski M, Hatala R, Opolski G, Müller HW, Meinertz T. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias—results of the SOPAT trial. *Eur Heart J* 2004;25:1395–1404. 673. Burashnikov A, Barajas-Martinez H, Hu D, Nof E, Blazek J, Antzelevitch C. Atrial selective prolongation of refractory period with AVE0118 is due principally to inhibition of sodium channel activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012;59:539–546.
674. Ford J, Milnes J, Wettwer E, Christ T, Rogers M, Sutton K, Madge D, Virag L, Jost N, Horvath Z, Matschke K, Varro A, Ravens U. Human electrophysiological and pharmacological properties of XEN-D0101: a novel atrial-selective Kv1.5/Kur inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;61:408–415.
675. Loose S, Mueller J, Wettwer E, Knaut M, Ford J, Milnes J, Ravens U. Effects of IKur blocker MK-0448 on human right atrial action potentials from patients in sinus rhythm and in permanent atrial fibrillation. *Front Pharmacol* 2014;5:26.
676. Schram G, Zhang L, Derakhchan K, Ehrlich JR, Belardinelli L, Nattel S. Ranolazine: ion-channel-blocking actions and in vivo electrophysiological effects. *Br J Pharmacol* 2004;142:1300–1308.
677. McCormack JG, Barr RL, Wolff AA, Lopaschuk GD. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischemic, and reperfused ischemic rat hearts. *Circulation* 1996;93:135–142.
678. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, Murphy SA, Belardinelli L, Hedgepeth CM, Molhoek P, Verheugt FV, Gersh BJ, McCabe CH, Braunwald E. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation* 2007;116:1647–1652.
679. Scirica BM, Belardinelli L, Chaitman BR, Waks JW, Volo S, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Cheng ML, Braunwald E, Morrow DA. Effect of ranolazine on atrial fibrillation in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Europace* 2015;17:32–37.
680. Reiffel JA, Camm AJ, Belardinelli L, Zeng D, Karwatowska-Prokopczuk E, Olmsted A, Zareba W, Rosero S, Kowey P. HARMONY Investigators. The HARMONY Trial: Combined Ranolazine and Dronedarone in the Management of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Mechanistic and Therapeutic Synergism. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1048–1056.
681. Fragakis N, Koskinas KC, Katritsis DG, Pagourelis ED, Zografos T, Geleris P. Comparison of effectiveness of ranolazine plus amiodarone versus amiodarone alone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:673–677.
682. Simopoulos V, Tagarakis GI, Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Lenos A, Chryssagis K, Skoularings I, Molyvdas PA, Tsilimingas NB, Aidonidis I. Ranolazine enhances the antiarrhythmic activity of amiodarone by accelerating conversion of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Angiology* 2014;65:294–297.
683. Koskinas KC, Fragakis N, Katritsis D, Skeberis V, Vassilikos V. Ranolazine enhances the efficacy of amiodarone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Europace* 2014;16:973–979.
684. De Ferrari GM, Maier LS, Mont L, Schwartz PJ, Simonis G, Leschke M, Gronda E, Boriani G, Darius H, Guillaumetoran, Savelieva L, Dusi I, Marchionni V, Quintana N, Rendon M, Schumacher K, Tonini G, Melani L, Giannelli S, Alberto Maggi C, Camm AJ, RAFFAELLO Investigators. Ranolazine in the treatment of atrial fibrillation: Results of the dose-ranging RAFFAELLO (Ranolazine in Atrial Fibrillation Following An Electrical Cardioversion) study. *Heart Rhythm* 2015;12:872–878.
685. Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, Bourke JP, Teare MD, Keavney BD. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2014;100:1506–1510.
686. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Nieminen MS, Edelman JM, Hille DA, Dahlöf B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006;296:1242–1248.
687. Savelieva I, Kakourou N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace* 2011;13:610–625.
688. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:139–146.
689. Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Slottosch I, Wassmer G, Wahlers T. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:Cd008493.
690. Kuhn EW, Liakopoulos OJ, Stange S, Deppe AC, Slottosch I, Choi YH, Wahlers T. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of 90,000 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:17–26; discussion 26.
691. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, Du J, Guarguagli S, Hill M, Chen Z, Collins R, Casadei B. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2016;374:1744–1753.
692. Rahimi K, Emberson J, McGale P, Majoni W, Merhi A, Asselbergs FW, Krane V, Macfarlane PW, PROSPER Executive. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *BMJ* 2011;342:d1250.
693. Pinho-Gomes AC, Reilly S, Brandes RP, Casadei B. Targeting inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation: role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition with statins. *Antioxid Redox Signal* 2014;20:1268–1285.
694. Bianconi L, Calo L, Mennuni M, Santini L, Morosetti P, Azzolini P, Barbato G, Biscione F, Romano P, Santini M. n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study. *Europace* 2011;13:174–181.
695. Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, Naccarelli GV, Pratt CM. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention

- of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2363–2372.
696. Mozaffarian D, Marchionni R, Macchia A, Silletta MG, Ferrazzi P, Gardner TJ, Latini R, Libby P, Lombardi F, O'Gara PT, Page RL, Tavazzi L, Tognoni G, OPERA Investigators. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial. *JAMA* 2012;308:2001–2011.
697. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, Ohe T, Ohtsu H, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sato T, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukutani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E, Ogawa S, J-RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace* 2011;13:473–479.
698. Macchia A, Grancelli H, Varini S, Nul D, Laffaye N, Mariani J, Ferrante D, Badra R, Figal J, Ramos S, Tognoni G, Doval HC, GESICA Investigators. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:463–468.
699. Dabrowski R, Borowiec A, Smolis-Bak E, Kowalik I, Sosnowski C, Kraska A, Kazimierska B, Wozniak J, Zareba W, Swzed H. Effect of combined spironolactone-b-blocker+enalapril treatment on occurrence of symptomatic atrial fibrillation episodes in patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation (SPIR-AF study). *Am J Cardiol* 2010;106:1609–1614.
700. Ito Y, Yamasaki H, Naruse Y, Yoshida K, Kaneshiro T, Murakoshi N, Igarashi M, Kuroki K, Machino T, Xu D, Kunugita F, Sekiguchi Y, Sato A, Tada H, Aonuma K. Effect of eplerenone on maintenance of sinus rhythm after catheter ablation in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2013;111:1012–1018.
701. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Vincent J, Pitt B, EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1598–1603.
702. Coll-Vinent B, Sala X, Fernandez C, Bragulat E, Espinosa G, Miro O, Milla J, Sanchez M. Sedation for cardioversion in the emergency department: analysis of effectiveness in four protocols. *Ann Emerg Med* 2003;42:767–772.
703. del Arco C, Martin A, Laguna P, Gargantilla P. Analysis of current management of atrial fibrillation in the acute setting: GEFAUR-I study. *Ann Emerg Med* 2005;46:424–430.
704. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Heilbron B, Innes G. Emergency department management and 1-year outcomes of patients with atrial flutter. *Ann Emerg Med* 2011;57:564–571.e2.
705. Goldner BG, Baker J, Accordino A, Sabatino L, DiGiulio M, Kalenderian D, Lin D, Zambrotta V, Stechel J, Maccaro P, Jadonath R. Electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter with conscious sedation in the age of cost containment. *Am Heart J* 1998;136:961–964.
706. Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, Fernandez-Gomez JM, Santos JM, Camacho C. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2000;86:950–953.
707. Buccelletti F, Iacomini P, Botta G, Marsiliani D, Carroccia A, Gentiloni Silveri N, Franceschi F. Efficacy and safety of vernakalant in recent-onset atrial fibrillation after the European medicines agency approval: systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 2012;52:1872–1878.
708. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH, X-VerT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35:3346–3355.
709. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, Flaker G, Brugada J, Kamensky G, Parekh A, Reilly PA, Yusuf S, Connolly SJ. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131–136.
710. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, Krahn A, Denny DM, Daubert J, Campbell WB, Havranek E, Murray K, Olshansky B, O'Neill G, Sami M, Schmidt S, Storm R, Zabalgoitia M, Miller J, Chandler M, Nasco EM, Greene HL. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004;109:1973–1980.
711. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T, Pedersen AK. Long-term follow-up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997;350:1210–1216.
712. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, Sami MH, Talajic M, Tang AS, Klein GJ, Lau C, Newman DM. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1385–1391.
713. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:349–361.
714. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008;26:403–411.
715. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012;14:528–606.
716. Kuck KH, Hoffmann BA, Ernst S, Wegscheider K, Tressl A, Metzner A, Eckardt L, Lewalter T, Breithardt G, Willems S, Gap-AF-METNET I Investigators. Impact of Complete Versus Incomplete Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results From the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network I Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003337.
717. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal A, Arribas F, Fernandez-Lozano I, Bodegas A, Cobos A, Matia R, Perez-Villacastin J, Guerra JM, Avila P, Lopez-Gil M, Castro V, Arana JJ, Brugada J, SARA investigators. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J* 2014;35:501–507.
718. Schreiber D, Rostock T, Frohlich M, Sultan A, Servatius H, Hoffmann BA, Luker J, Berner I, Schaffer B, Wegscheider K, Lezius S, Willems S, Steven D. Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the stepwise approach and prognostic factors for success. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:308–317.
719. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, Ramoul K, Komatsu Y, Roten L, Jadidi A, Linton N, Pedersen M, Daly M, O'Neill M, Knecht S, Weerasooriya R, Rostock T, Manninger M, Cochet H, Shah AJ, Yeim S, Denis A, Derval N, Hocini M, Sacher F, Haissaguerre M, Jais P. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:18–24.
720. Al Halabi S, Qintar M, Hussein A, Alraies MC, Jones DG, Wong T, MacDonald MR, Petrie MC, Cantillon D, Tarakji KG, Kanj M, Bhargava

- M, Varma N, Baranowski B, Wilkoff BL, Wazni O, Callahan T, Saliba W, Chung MK. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:200–209.
721. Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, Raatikainen MJ. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace* 2015;17:370–378.
722. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, Sterns LD, Beresh H, Healey JS, Natale A, RAAFT-2 Investigators. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014;311:692–700.
723. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:2634–2640.
724. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934–941.
725. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, Turco P, Pascotto P, Fazzari M, Vitale DF. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006;27:216–221.
726. Forleo GB, Mantica M, De Luca L, Leo R, Santini L, Panigada S, De Sanctis V, Pappalardo A, Laurenzi F, Avella A, Casella M, Dello Russo A, Romeo F, Pelargonio G, Tondo C. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:22–28.
727. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:32–38.
728. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, Sullivan T, Roberts-Thomson KC, Sanders P. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e004549.
729. McLellan AJ, Ling LH, Azzopardi S, Lee GA, Lee G, Kumar S, Wong MC, Walters TE, Lee JM, Looi KL, Halloran K, Stiles MK, Lever NA, Fynn SP, Heck PM, Sanders P, Morton JB, Kalman JM, Kistler PM. A minimal or maximal ablation strategy to achieve pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective multi-centre randomized controlled trial (the Minimax study). *Eur Heart J* 2015;36:1812–1821.
730. Verma A, Sanders P, Macle L, Deisenhofer I, Morillo CA, Chen J, Jiang CY, Ernst S, Mantovan R. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation Trial-Part II (STAR AF II): design and rationale. *Am Heart J* 2012;164:1–6.e6.
733. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, Brachmann J, Kuck KH, Kuniss M, Lewalter T, Spitzer S, Willems S, Senges J, Junger C, Hoffmann E. Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:1–7.
734. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque JP, Tondo C, FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2016;374:2235–2245.
735. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque JP, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P, STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;372:1812–1822.
736. Dong JZ, Sang CH, Yu RH, Long DY, Tang RB, Jiang CX, Ning M, Liu N, Liu XP, Du X, Tse HF, Ma CS. Prospective randomized comparison between a fixed ‘2C3L’ approach vs. stepwise approach for catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1798–1806.
737. Hunter RJ, McCready J, Diab I, Page SP, Finlay M, Richmond L, French A, Earley MJ, Sporton S, Jones M, Joseph JP, Bashir Y, Betts TR, Thomas G, Staniforth A, Lee G, Kistler P, Rajappan K, Chow A, Schilling RJ. Maintenance of sinus rhythm with an ablation strategy in patients with atrial fibrillation is associated with a lower risk of stroke and death. *Heart* 2012;98:48–53.
738. Providencia R, Lambiase PD, Srinivasan N, Ganesh Babu G, Bronis K, Ahsan S, Khan FZ, Chow AW, Rowland E, Lowe M, Segal OR. Is There Still a Role for Complex Fractionated Atrial Electrogram Ablation in Addition to Pulmonary Vein Isolation in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation? Meta-Analysis of 1415 Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1017–1029. 2962 ESC Guidelines
731. Nery PB, Belliveau D, Nair GM, Bernick J, Redpath CJ, Szczotka A, Sadek MM, Green MS, Wells G, Birnie DH. Relationship Between Pulmonary Vein Recanalization and Atrial Fibrillation Recurrence. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;2:474–483.
732. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, Walter M, Bramlage P, Hormann P, Schmidt K, Horn N, Brinkmeier-Theofanopoulou M, Kunzmann K, Rixinger T, Schymik G, Merkel M, Schmitt C. Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation: A Randomized, Controlled, Noninferiority Freeze AF Study. *Circulation* 2015;132:1311–1319.
739. Mohanty S, Gianni C, Mohanty P, Halbfass P, Metz T, Trivedi C, Deneke T, Tomassoni G, Bai R, Al-Ahmad A, Bailey S, Burkhardt JD, Gallighouse GJ, Horton R, Hranitzky PM, Sanchez JE, Di Biase L, Natale A. Impact of Rotor Ablation in Non-Paroxysmal AF Patients: Results from a Randomized Trial (OASIS). *J Am Coll Cardiol* 2016;68:274–282.
740. Rolf S, Kircher S, Arya A, Eitel C, Sommer P, Richter S, Gaspar T, Bollmann A, Altmann D, Piedra C, Hindricks G, Piorkowski C. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:825–833.
741. Shah AJ, Pascale P, Miyazaki S, Liu X, Roten L, Derval N, Jadidi AS, Scherr D, Wilton SB, Pedersen M, Knecht S, Sacher F, Jais P, Haissaguerre M, Hocini M. Prevalence and types of pitfall in the assessment of mitral isthmus linear conduction block. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:957–967.
742. Macle L, Khairy P, Weerasooriya R, Novak P, Verma A, Willems S, Arentz T, Deisenhofer I, Veenhuizen G, Scavee C, Jais P, Puererfellner H, Levesque S, Andrade JG, Rivard L, Guerra PG, Dubuc M, Thibault B, Talajic M, Roy D, Nattel S, ADVICE trial investigators. Adenosine-guided pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: an international, multicentre, randomised superiority trial. *Lancet* 2015;386:672–679.
743. Kobori A, Shizuta S, Inoue K, Kaitani K, Morimoto T, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, Morishima I, Miura F, Watanabe T, Masuda M, Naito M, Fujimoto H, Nishida T, Furukawa Y, Shirayama T, Tanaka M, Okajima K, Yao T, Egami Y, Satomi K, Noda T, Miyamoto K, Haruna T, Kawaji T, Yoshizawa T, Toyota T, Yahata M, Nakai K, Sugiyama H, Higashi Y, Ito M, Horie M, Kusano KF, Shimizu W, Kamakura S, Kimura T, UNDER-ATP Trial Investigators. Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the UNmasking Dormant Electrical Reconstruction by Adenosine Triphosphate (UNDER-ATP) trial. *Eur Heart J* 2015;36:3276–3287.
745. Lee G, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Vohra JK, Medi C, Rosso R, Teh A, Halloran K, Kalman JM. Low risk of major complications associated with 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.

746. Wynn GJ, Das M, Bonnett LJ, Panikker S, Wong T, Gupta D. Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized and nonrandomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:841–852.
747. Seaburg L, Hess EP, Coylewright M, Ting HH, McLeod CJ, Montori VM. Shared decision making in atrial fibrillation: where we are and where we should be going. *Circulation* 2014;129:704–710.
748. Dagnes N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K, Arya A, Husser D, Rallidis LS, Kremastinos DT, Piorowski C. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1014–1019.
749. Deneke T, Jais P, Scaglione M, Schmitt R, L DIB, Christopoulos G, Schade A, Mugge A, Bansmann M, Nentwich K, Muller P, Krug J, Roos M, Halbfass P, Natale A, Gaita F, Haines D. Silent cerebral events/lesions related to atrial fibrillation ablation: a clinical review. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:455–463.
750. Gupta A, Perera T, Ganesan A, Sullivan T, Lau DH, Roberts-Thomson KC, Brooks AG, Sanders P. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:1082–1088.
751. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Ilesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Ricci C, Skanes A, Ranucci M. Delayed cardiac tamponade after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a worldwide report. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2696–2697.
752. Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:265–270.
753. Kosiuk J, Kornej J, Bollmann A, Piorowski C, Myrda K, Arya A, Sommer P, Richter S, Rolf S, Husser D, Gaspar T, Lip GY, Hindricks G. Early cerebral thromboembolic complications after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: incidence, characteristics, and risk factors. *Heart Rhythm* 2014;11:1934–1940.
754. Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B, Scaglione M, Toso E, Halimi F, Schade A, Froehner S, Ziegler V, Sergi D, Cesarani F, Blandino A. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:961–968.
755. Hsu LF, Jais P, Hocini M, Sanders P, Scavee C, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Clementy J, Haissaguerre M. Incidence and prevention of cardiac tamponade complicating ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:S106–109.
756. Michowitz Y, Rahkovich M, Oral H, Zado ES, Tilz R, John S, Denis A, Di Biase L, Winkle RA, Mikhaylov EN, Ruskin JN, Yao Y, Josephson ME, Tanner H, Miller JM, Champagne J, Della Bella P, Kumagai K, Defaye P, Luria D, Lebedev DS, Natale A, Jais P, Hindricks G, Kuck KH, Marchlinski FE, Morady F, Belhassen B. Effects of sex on the incidence of cardiac tamponade after catheter ablation of atrial fibrillation: results from a worldwide survey in 34 943 atrial fibrillation ablation procedures. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:274–280.
757. Nair KK, Shurrab M, Skanes A, Danon A, Birnie D, Morillo C, Chauhan V, Mangat I, Ayala-Paredes F, Champagne J, Nault I, Tang A, Verma A, Lashevsky I, Singh SM, Crystal E. The prevalence and risk factors for atrioesophageal fistula after percutaneous radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: the Canadian experience. *J Interv Card Electrophysiol* 2014;39:139–144.
758. Shah RU, Freeman JW, Shilane D, Wang PJ, Go AS, Hlatky MA. Procedural complications, rehospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:143–149.
759. Straube F, Dorwarth U, Schmidt M, Wankerl M, Ebersberger U, Hoffmann E. Comparison of the first and second cryoballoon: high-volume single-center safety and efficacy analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:293–299.
760. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, Gallinghouse GJ, Themistoclakis S, Rossillo A, Lakkireddy D, Reddy M, Hao S, Hongo R, Beheiry S, Zagrodzky J, Rong B, Mohanty S, Elayi CS, Forleo G, Pelargonio G, Narducci ML, Dello Russo A, Casella M, Fassini G, Tondo C, Schweikert RA, Natale A. Periprocedural Stroke and Bleeding Complications in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation With Different Anticoagulation Management: Results From the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) Randomized Trial. *Circulation* 2014;129:2638–2644.
761. Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C, Deneke T, Martinek M, Mohanty S, Mohanty P, Prakash S, Bai R, Reddy M, Gianni C, Horton R, Bailey S, Sigmund E, Derndorfer M, Schade A, Mueller P, Szoelloes A, Sanchez J, Al-Ahmad A, Hranitzky P, Gallinghouse GJ, Hongo RH, Beheiry S, Purerfellner H, Burkhardt JD, Natale A. Feasibility and safety of uninterrupted periprocedural apixaban administration in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: Results from a multicenter study. *Heart Rhythm* 2015;12:1162–1168.
762. Hohnloser SH, Camm AJ. Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. *Europace* 2013;15:1407–1411.
763. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, Vallakati A, Mansour MC, Santangeli P, Gangireddy S, Swarup V, Chalhoub F, Atkins D, Bommana S, Verma A, Sanchez JE, Burkhardt JD, Barrett CD, Baheiry S, Ruskin J, Reddy V, Natale A. Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:982–988.
764. Providencia R, Marijon E, Albenque JP, Combes S, Combes N, Jourda F, Hireche H, Morais J, Boveda S. Rivaroxaban and dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2014;16:1137–1144.
765. Stepanyan G, Badhwar N, Lee RJ, Marcus GM, Lee BK, Tseng ZH, Vedantham V, Olgin J, Scheinman M, Gerstenfeld EP. Safety of new oral anticoagulants for patients undergoing atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2014;40:33–38.
766. Aryal MR, Ukaigwe A, Pandit A, Karmacharya P, Pradhan R, Mainali NR, Pathak R, Jalota L, Bhandari Y, Donato A. Meta-analysis of efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin or dabigatran in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;114:577–582.
767. Kaess BM, Ammar S, Reents T, Dillier R, Lennerz C, Semmler V, Grebmer C, Bourier F, Buiatti A, Kolb C, Deisenhofer I, Hessling G. Comparison of safety of left atrial catheter ablation procedures for atrial arrhythmias under continuous anticoagulation with apixaban versus phenprocoumon. *Am J Cardiol* 2015;115:47–51.
768. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, Ma CS, Hess S, Wells DS, Juang G, Vijgen J, Hugl BJ, Balasubramanian R, DeChillou C, Davies DW, Fields LE, Natale A, VENTURE-AF Investigators. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:1805–1811.
769. Wu S, Yang YM, Zhu J, Wan HB, Wang J, Zhang H, Shao XH. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants Compared With Uninterrupted Vitamin K Antagonists in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2016;117:926–934.
770. Santarpia G, De Rosa S, Polimeni A, Giampa S, Micieli M, Curcio A, Indolfi C. Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants versus Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0126512.
771. Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Johannessen A, Kober L, Hvidtfeldt M, Ozcan C, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Oral anticoagulation therapy after radiofrequency ablation of atrial fibrillation and the risk of thromboembolism and serious bleeding: long-term follow-up in nationwide cohort of Denmark. *Eur Heart J* 2015;36:307–314.

772. Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE, Jais P, Zado E, Rossillo A, Di Biase L, Schweikert RA, Saliba WJ, Horton R, Mohanty P, Patel D, Burkhardt DJ, Wazni OM, Bonso A, Callans DJ, Haissaguerre M, Raviele A, Natale A. The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:735–743.
773. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Weiss JP, Crandall BG, Osborn JS, Mallerder C, Anderson JL, Muhlestein BJ, Lappe DL, Day JD. Atrial fibrillation ablation patients have long-term stroke rates similar to patients without atrial fibrillation regardless of CHADS₂ score. *Heart Rhythm* 2013;10:1272–1277.
774. Nedios S, Kornej J, Koutalas E, Bertagnolli L, Kosiuk J, Rolf S, Arya A, Sommer P, Husser D, Hindricks G, Bollmann A. Left atrial appendage morphology and thromboembolic risk after catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014;11:2239–2246.
775. Reynolds MR, Gunnarsson CL, Hunter TD, Ladapo JA, March JL, Zhang M, Hao SC. Health outcomes with catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy in atrial fibrillation: results of a propensity-matched analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:171–181.
776. Gallo C, Battaglia A, Anselmino M, Bianchi F, Grossi S, Nangeroni G, Toso E, Gaido L, Scaglione M, Ferraris F, Gaita F. Long-term events following atrial fibrillation rate control or transcatheter ablation: a multicenter observational study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016;17:187–193.
777. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, Reddy M, Jais P, Themistoclakis S, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Narducci ML, Schweikert R, Neuzil P, Sanchez J, Horton R, Beheiry S, Hongo R, Hao S, Rossillo A, Forleo G, Tondo C, Burkhardt JD, Haissaguerre M, Natale A. Ablation vs. Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*; doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406. Published online ahead of print 30 March 2016.
778. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, Goromoni F, Sawhney V, Duncan E, Page SP, Ullah W, Unsworth B, Mayet J, Dhinoja M, Earley MJ, Sporton S, Schilling RJ. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:31–38.
779. MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, Denvir M, Bhagra S, Small S, Martin W, McMurray JJ, Petrie MC. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomized controlled trial. *Heart* 2011;97:740–747.
780. Dagues N, Varounis C, Gaspar T, Piorkowski C, Eitel C, Iliodromitis EK, Lekakis JP, Flevari P, Simeonidou E, Rallidis LS, Tsougos E, Hindricks G, Sommer P, Anastasiou-Nana M. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. A systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2011;17:964–970.
781. Piorkowski C, Kottkamp H, Tanner H, Kobza R, Nielsen JC, Arya A, Hindricks G. Value of different follow-up strategies to assess the efficacy of circumferential pulmonary vein ablation for the curative treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1286–1292.
782. Verma A, Champagne J, Sapp J, Essebag V, Novak P, Skanes A, Morillo CA, Khaykin Y, Birnie D. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study. *JAMA Intern Med* 2013;173:149–156.
783. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Ferguson TB Jr., Cain ME, Lindsay BD, Corr PB, Kater KM, Lappas DG. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA* 1991;266:1976–1980.
784. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:569–583.
785. Stulak JM, Suri RM, Burkhardt HM, Daly RC, Dearani JA, Greason KL, Joyce LD, Park SJ, Schaff HV. Surgical ablation for atrial fibrillation for two decades: are the results of new techniques equivalent to the Cox maze III procedure? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1478–1486.
786. Basu S, Nagendran M, Maruthappu M. How effective is bipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;15:741–748.
787. Lin Z, Shan ZG, Liao CX, Chen LW. The effect of microwave and bipolar radiofrequency ablation in the surgical treatment of permanent atrial fibrillation during valve surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2011;59:460–464.
788. McCarthy PM, Kruse J, Shalji S, Ilkhanoff L, Goldberger JJ, Kadish AH, Arora R, Lee R. Where does atrial fibrillation surgery fail? Implications for increasing effectiveness of ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:860–867.
789. Abreu Filho CA, Lisboa LA, Dallan LA, Spina GS, Grinberg M, Scavacca M, Sosa EA, Ramires JA, Oliveira SA. Effectiveness of the maze procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with permanent atrial fibrillation and rheumatic mitral valve disease. *Circulation* 2005;112:120–25.
790. Blomstrom-Lundqvist C, Johansson B, Berglin E, Nilsson L, Jensen SM, Thelin S, Holmgren A, Edvardsson N, Kallner G, Blomstrom P. A randomized double-blind study of epicardial left atrial cryoablation for permanent atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve surgery: the SWEDish Multicentre Atrial Fibrillation study (SWEDMAF). *Eur Heart J* 2007;28:2902–2908.
791. Chevalier P, Leizorovicz A, Maureira P, Carreaux JP, Corbineau H, Caus T, DeBreyne B, Mabot P, Dechillou C, Deharo JC, Barry S, Touboul P, Villemot JP, Obadia JF. Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery: a prospective randomized multicenter study (SAFIR). *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:769–775.
792. Deneke T, Khargi K, Grewe PH, Laczkovics A, von Dryander S, Lawo T, Muller KM, Lemke B. Efficacy of an additional MAZE procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and mitral valve disease. A randomized, prospective trial. *Eur Heart J* 2002;23:558–566.
793. Doukas G, Samani NJ, Alexiou C, Oc M, Chin DT, Stafford PG, Ng LL, Sprott TJ. Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery for continuous atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2323–2329.
794. Schuetz A, Schulze CJ, Sarvanakis KK, Mair H, Plazer H, Kilger E, Reichart B, Wildhirt SM. Surgical treatment of permanent atrial fibrillation using microwave energy ablation: a prospective randomized clinical trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:475–480; discussion 480.
795. Liu X, Tan HW, Wang XH, Shi HF, Li YZ, Li F, Zhou L, Gu JN. Efficacy of catheter ablation and surgical CryoMaze procedure in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation and rheumatic heart disease: a randomized trial. *Eur Heart J* 2010;31:2633–2641.
796. Cheng DC, Ad N, Martin J, Berglin EE, Chang BC, Doukas G, Gammie JS, Nitta T, Wolf RK, Puskas JD. Surgical ablation for atrial fibrillation in cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review. *Innovations (Phila)* 2010;5:84–96.
797. Barnett SD, Ad N. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1029–1035.
798. Ad N, Henry L, Massimiano P, Pritchard G, Holmes SD. The state of surgical ablation for atrial fibrillation in patients with mitral valve disease. *Curr Opin Cardiol* 2013;28:170–180.
799. Gammie JS, Haddad M, Milford-Beland S, Welke KF, Ferguson TB Jr, O'Brien SM, Griffith BP, Peterson ED. Atrial fibrillation correction surgery: lessons from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg* 2008;85:909–914.
800. Chen MC, Chang JP, Chang HW. Preoperative atrial size predicts the success of radiofrequency maze procedure for permanent atrial fibrillation in patients undergoing concomitant valvular surgery. *Chest* 2004;125:2129–2134.

801. Sunderland N, Maruthappu M, Nagendran M. What size of left atrium significantly impairs the success of maze surgery for atrial fibrillation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;13:332–338.
802. Chaiyaroj S, Ngarmukos T, Lertsithichai P. Predictors of sinus rhythm after radiofrequency maze and mitral valve surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008;16:292–297.
803. Gillinov AM, Bhavani S, Blackstone EH, Rajeswaran J, Svensson LG, Navia JL, Pettersson BG, Sabik JF III, Smedira NG, Mihaljevic T, McCarthy PM, Shewchik J, Natale A. Surgery for permanent atrial fibrillation: impact of patient factors and lesion set. *Ann Thorac Surg* 2006;82:502–513; discussion 513–504.
804. Beukema WP, Sie HT, Misier AR, Delnoy PP, Wellens HJ, Elvan A. Predictive factors of sustained sinus rhythm and recurrent atrial fibrillation after a radiofrequency modified Maze procedure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:771–775.
805. Gillinov AM, Bakaev F, McCarthy PM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Pettersson G, Sabik JF III, Najam F, Hill KM, Svensson LG, Cosgrove DM, Marrouche N, Natale A. Surgery for paroxysmal atrial fibrillation in the setting of mitral valve disease: a role for pulmonary vein isolation? *Ann Thorac Surg* 2006;81:19–26; discussion 27–18.
806. Onorati F, Mariscalco G, Rubino AS, Serraino F, Santini F, Musazzi A, Klersy C, Sala A, Renzulli A. Impact of lesion sets on mid-term results of surgical ablation procedure for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:931–940.
807. Saint LL, Bailey MS, Prasad S, Guthrie TJ, Bell J, Moon MR, Lawton JS, Munfakh NA, Schuessler RB, Damiano RJ Jr, Maniar HS. Cox-Maze IV results for patients with lone atrial fibrillation versus concomitant mitral disease. *Ann Thorac Surg* 2012;93:789–794; discussion 794–785.
808. Lawrance CP, Henn MC, Miller JR, Sinn LA, Schuessler RB, Maniar HS, Damiano RJ Jr. A minimally invasive Cox maze IV procedure is as effective as sternotomy while decreasing major morbidity and hospital stay. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:955–961; discussion 962–952.
809. Edgerton JR, Brinkman WT, Weaver T, Prince SL, Culica D, Herbert MA, Mack MJ. Pulmonary vein isolation and autonomic denervation for the management of paroxysmal atrial fibrillation by a minimally invasive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:823–828.
810. McClelland JH, Duke D, Reddy R. Preliminary results of a limited thoracotomy: new approach to treat atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1289–1295.
811. Castella M, Pereda D, Mestres CA, Gomez F, Quintana E, Mulet J. Thoracoscopic pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation and failed percutaneous ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:633–638.
812. Krul SP, Driessen AH, van Boven WJ, Linnenbank AC, Geuzebroek GS, Jackman WM, Wilde AA, de Bakker JM, de Groot JR. Thoracoscopic video-assisted pulmonary vein antrum isolation, ganglionated plexus ablation, and periprocedural confirmation of ablation lesions: first results of a hybrid surgical-electrophysiological approach for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:262–270.
813. La Meir M, Gelsomino S, Lorusso R, Luca F, Pison L, Parise O, Wellens F, Gensini GF, Maessen J. The hybrid approach for the surgical treatment of lone atrial fibrillation: one-year results employing a monopolar radiofrequency source. *J Cardiothorac Surg* 2012;7:71.
814. Wang S, Liu L, Zou C. Comparative study of video-assisted thoracoscopic surgery ablation and radiofrequency catheter ablation on treating paroxysmal atrial fibrillation: a randomized, controlled short-term trial. *Chin Med J (Engl)* 2014;127:2567–2570.
815. Phan K, Phan S, Thiagalingam A, Medi C, Yan TD. Thoracoscopic surgical ablation versus catheter ablation for atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:1044–1051.
816. Hu QM, Li Y, Xu CL, Han J, Zhang HB, Han W, Meng X. Analysis of risk factors for recurrence after video-assisted pulmonary vein isolation of lone atrial fibrillation: results of 5 years of follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:2174–2180.
817. Edgerton JR, Edgerton ZJ, Weaver T, Reed K, Prince S, Herbert MA, Mack MJ. Minimally invasive pulmonary vein isolation and partial autonomic denervation for surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2008;86:35–38; discussion 39.
818. Wang J, Li Y, Shi J, Han J, Xu C, Ma C, Meng X. Minimally invasive surgical versus catheter ablation for the long-lasting persistent atrial fibrillation. *PLoS One* 2011;6:e22122.
819. Wang JG, Xin M, Han J, Li Y, Luo TG, Wang J, Meng F, Meng X. Ablation in select patients with long-standing persistent atrial fibrillation: medium-term results of the Dallas lesion set. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:213–220.
820. Sirak JH, Schwartzman D. Interim results of the 5-box thoracoscopic maze procedure. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1880–1884.
821. Kasirajan V, Spradlin EA, Mormando TE, Medina AE, Ovadia P, Schwartzman DS, Gaines TE, Mumtaz MA, Downing SW, Ellenbogen KA. Minimally invasive surgery using bipolar radiofrequency energy is effective treatment for refractory atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1456–1461.
822. Weimar T, Vosseler M, Czesla M, Boscheinen M, Hemmer WB, Doll KN. Approaching a paradigm shift: endoscopic ablation of lone atrial fibrillation on the beating heart. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1886–1892.
823. La Meir M, Gelsomino S, Luca F, Pison L, Parise O, Colella A, Gensini GF, Crijns H, Wellens F, Maessen JG. Minimally invasive surgical treatment of lone atrial fibrillation: early results of hybrid versus standard minimally invasive approach employing radiofrequency sources. *Int J Cardiol* 2013;167:1469–1475.
824. Gelsomino S, Van Breugel HN, Pison L, Parise O, Crijns HJ, Wellens F, Maessen JG, La Meir M. Hybrid thoracoscopic and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:401–407.
825. Pison L, La Meir M, van Opstal J, Blaauw Y, Maessen J, Crijns HJ. Hybrid thoracoscopic surgical and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:54–61.
826. De Maat GE, Van Gelder IC, Rienstra M, Quast AF, Tan ES, Wiesfeld AC, Pozzoli A, Mariani MA. Surgical vs. transcatheter pulmonary vein isolation as first invasive treatment in patients with atrial fibrillation: a matched group comparison. *Europace* 2014;16:33–39.
827. Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshøj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart* 2015;101:1446–1455.
828. Stulak JM, Dearani JA, Daly RC, Zehr KJ, Sundt TM 3rd, Schaff HV. Left ventricular dysfunction in atrial fibrillation: restoration of sinus rhythm by the Cox-maze procedure significantly improves systolic function and functional status. *Ann Thorac Surg* 2006;82:494–501.
829. Chen YW, Bai R, Lin T, Salim M, Sang CH, Long DY, Yu RH, Tang RB, Guo XY, Yan XL, Nie JG, Du X, Dong JZ, Ma CS. Pacing or ablation: which is better for paroxysmal atrial fibrillation-related tachycardia-bradycardia syndrome? *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:403–411.
830. Khaykin Y, Marrouche NF, Martin DO, Saliba W, Schweikert R, Wexman M, Strunk B, Beheiry S, Saad E, Bhargava M, Burkhardt JD, Joseph G, Tchou P, Natale A. Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in patients with symptomatic sinus bradycardia or pauses. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:784–789.
831. Ad N, Henry L, Hunt S. Current role for surgery in treatment of lone atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2012;24:42–50.
832. Weimar T, Schena S, Bailey MS, Maniar HS, Schuessler RB, Cox JL, Damiano RJ Jr. The Cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:8–14.
833. Ad N, Henry L, Hunt S, Holmes SD. Do we increase the operative risk by adding the Cox Maze III procedure to aortic valve replacement and coronary artery bypass surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:936–944.
834. Prakash A, Saksena S, Krol RB, Filipecki A, Philip G. Catheter ablation of inducible atrial flutter, in combination with atrial pacing and

- antiarrhythmic drugs ("hybridtherapy") improves rhythm control in patients with refractory atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2002;6:165–172.
835. Tai CT, Chiang CE, Lee SH, Chen YJ, Yu WC, Feng AN, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Persistent atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with amiodarone and propafenone: electrophysiologic characteristics, radiofrequency catheter ablation, and risk prediction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1180–1187.
836. Stabile G, De Simone A, Turco P, La Rocca V, Nocerino P, Astarita C, Maresca F, De Matteis C, Di Napoli T, Stabile E, Vitale DF. Response to flecainide infusion predicts long-term success of hybrid pharmacologic and ablation therapy in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1639–1644.
837. Anastasio N, Frankel DS, Deyell MW, Zado E, Gerstenfeld EP, Dixit S, Cooper J, Lin D, Marchlinski FE, Callans DJ. Nearly uniform failure of atrial flutter ablation and continuation of antiarrhythmic agents (hybrid therapy) for the long-term control of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2012;35:57–61.
838. Garcia Seara J, Raposeiras Roubin S, Gude Sampedro F, Balboa Barreiro V, Martinez-Sande JL, Rodriguez Manero M, Gonzalez Juanatey JR. Failure of hybrid therapy for the prevention of long-term recurrence of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2014;176:74–79.
839. Saksena S, Prakash A, Ziegler P, Hummel JD, Friedman P, Plumb VJ, Wyse DG, Johnson E, Fitts S, Mehra R. Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual-site right atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1140–1150; discussion 1151–1142.
840. Wharton JM, Sorrentino RA, Campbell P, Gonzalez-Zuelgaray J, Keating E, Curtis A, Grill C, Hafley G, Lee K. Effect of pacing modality on atrial tachyarrhythmia recurrence in the tachycardia-bradycardia syndrome: preliminary results of the Pacemaker Atrial Tachycardia Trial. *Circulation* 1998;98:1–494.
841. Marinigh R, Lip GY, Fiotti N, Giansante C, Lane DA. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:827–837.
842. Gage BF, Boechler M, Doggett AL, Fortune G, Flaker GC, Rich MW, Radford MJ. Adverse outcomes and predictors of underuse of anti-thrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 2000;31:822–827.
843. Andreotti F, Rocca B, Husted S, Aijan RA, Ten Berg J, Cattaneo M, Collet JP, DeCaterina R, Fox KA, Halvorsen S, Huber K, Hylek EM, Lip GY, Montalescot G, Morais J, Patrono C, Verheugt FW, Wallentin L, Weiss TW, Storey RF, ESC Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2015;36:3238–3249.
844. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen S, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793–2867.
845. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rappazzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733–2779.
846. Johnson JN, Tester DJ, Perry J, Salisbury BA, Reed CR, Ackerman MJ. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2008;5:704–709.
847. Kirchhof P, Eckardt L, Franz MR, Monnig G, Loh P, Wedekind H, Schulze-Bahr E, Breithardt G, Haverkamp W. Prolonged atrial action potential durations and polymorphic atrial tachyarrhythmias in patients with long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1027–1033.
848. Zellerhoff S, Pistulli R, Monnig G, Hinterseer M, Beckmann BM, Kobe J, Steinbeck G, Kaab S, Haverkamp W, Fabritz L, Gradaus R, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Bocker D, Kirchhof P. Atrial Arrhythmias in long-QT syndrome under daily life conditions: a nested case control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:401–407.
849. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Lehmann MH. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995;92:2929–2934.
850. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA, Beggs AH, Brink P, Wilde AA, Toivonen L, Zareba W, Robinson JL, Timothy KW, Corfield V, Wattanasirichaigoon D, Corbett C, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Lehmann MH, Schwartz K, Coumel P, Bloise R. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103:89–95.
851. Eckardt L, Kirchhof P, Loh P, Schulze-Bahr E, Johna R, Wichter T, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. Brugada syndrome and supra-ventricular tachyarrhythmias: a novel association? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:680–685.
852. Kaufman ES. Mechanisms and clinical management of inherited channelopathies: long QT syndrome, Brugada syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and short QT syndrome. *Heart Rhythm* 2009;6:S51–55.
853. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, Guerschicoff A, Pfeiffer R, Oliva A, Wollnik B, Gelber P, Bonaros EP Jr, Burashnikov E, Wu Y, Sargent JD, Schickel S, Oberheiden R, Bhatia A, Hsu LF, Haissaguerre M, Schimpf R, Borggrefe M, Wolpert C. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 2007;115:442–449.
854. London B, Michalec M, Mehdi H, Zhu X, Kerchner L, Sanyal S, Viswanathan PC, Pfahnl AE, Shang LL, Madhusudan M, Baty CJ, Laguna S, Aleong R, Gutmann R, Ackerman MJ, McNamara DM, Weiss R, Dudley SC Jr. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase I like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na⁺ current and causes inherited arrhythmias. *Circulation* 2007;116:2260–2268.
855. Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S, Yang T, Ingram CR, Schott JJ, Demolombe S, Probst V, Anselme F, Escande D, Wiesfeld AC, Pfeuffer A, Kaab S, Wichmann HE, Hasdemir C, Aizawa Y, Wilde AA, Roden DM, Bezzina CR. Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest* 2008;118:2260–2268.
856. Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggrefe M, Menendez TM, Brugada J, Pollevick GD, Wolpert C, Burashnikov E, Matsuo K, Wu YS, Guerschicoff A, Bianchi F, Giustetto C, Schimpf R, Brugada P, Antzelevitch C. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation* 2004;109:30–35.
857. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, Grossi S, Richiardi E, Borggrefe M. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003;108:965–970.
858. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggrefe M, Schimpf R, Sbragia P, Leone G, Maury P, Anttonen O, Haissaguerre M, Gaita F. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006;27:2440–2447.
859. Bhuiyan ZA, van den Berg MP, van Tintelen JP, Bink-Boelkens MT, Wiesfeld AC, Alders M, Postma AV, van Langen I, Mannens MM, Wilde AA. Expanding spectrum of human RYR2-related disease: new electrocardiographic, structural, and genetic features. *Circulation* 2007;116:1569–1576.

860. Napolitano C, Priori SG. Diagnosis and treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2007;4:675–678.
861. Mohamed U, Napolitano C, Priori SG. Molecular and electrophysiological bases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:791–797.
862. Lee CH, Liu PY, Lin LJ, Chen JH, Tsai LM. Clinical characteristics and outcomes of hypertrophic cardiomyopathy in Taiwan—a tertiary center experience. *Clin Cardiol* 2007;30:177–182.
863. Losi MA, Betocchi S, Aversa M, Lombardi R, Miranda M, D'Alessandro G, Cacace A, Tocchetti CG, Barbati G, Chiariello M. Determinants of atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;94:895–900.
864. Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flygenring BP, Casey SA, Gohman TE, Bongioanni S, Spirito P. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:301–307.
865. Gollob MH, Seger JJ, Gollob TN, Tapscott T, Gonzales O, Bachinski L, Roberts R. Novel PRKAG2 mutation responsible for the genetic syndrome of ventricular preexcitation and conduction system disease with childhood onset and absence of cardiac hypertrophy. *Circulation* 2001;104:3030–3033.
866. Postma AV, van de Meerakker JB, Mathijssen IB, Barnett P, Christoffels VM, Ilgun A, Lam J, Wilde AA, Lekanne Deprez RH, Moorman AF. A gain-of-function TBX5 mutation is associated with atypical Holt-Oram syndrome and paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Res* 2008;102:1433–1442.
867. Marcus FI, Edson S, Towbin JA. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a practical guide for physicians. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1945–1948.
868. Chu AF, Zado E, Marchlinski FE. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2010;106:720–722.
869. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, Miller DD, Shaeffer CW, Stevenson WG, Tomaselli GF, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Russell RO Jr, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Burgos EF, Cowie M, Deckers JW, Garcia MA, Klein WW, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais JC, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ, European Society of Cardiology Committee, NASPE-Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1493–1531.
870. Tischenko A, Fox DJ, Yee R, Krahn AD, Skanes AC, Gula LJ, Klein GJ. When should we recommend catheter ablation for patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome? *Curr Opin Cardiol* 2008;23:32–37.
871. Kibos A, Deharo JC, Adoubi A, Assouan X, Djiane P. [Clinical and electrophysiological study of asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2007;56:237–240.
872. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Augello G, Santinelli O, Vicedomini G, Gulletta S, Mazzone P, Tortoriciello V, Pappone A, Dicandia C, Rosanio S. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1803–1811.
873. Boahene KA, Klein GJ, Yee R, Sharma AD, Fujimura O. Termination of acute atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome by procainamide and propafenone: importance of atrial fibrillatory cycle length. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1408–1414.
874. O'Nunain S, Garratt CJ, Linker NJ, Gill J, Ward DE, Camm AJ. A comparison of intravenous propafenone and flecainide in the treatment of tachycardias associated with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:2028–2034.
875. Manolis AS, Estes NA III. Supraventricular tachycardia. Mechanisms and therapy. *Arch Intern Med* 1987;147:1706–1716.
876. Simonian SM, Lotfipour S, Wall C, Langdorf MI. Challenging the superiority of amiodarone for rate control in Wolff-Parkinson-White and atrial fibrillation. *Intern Emerg Med* 2010;5:421–426.
877. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2014;100:465–472.
878. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolaro A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2517–2524.
879. Cecchi F, Olivetto I, Monterege A, Squillanti G, Dolaro A, Maron BJ. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy: assessment in an unselected non-referral based patient population. *Heart* 1998;79:331–336.
880. Bunch TJ, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Brady PA, Cha YM, Rea RF, Shen WK, Powell BD, Ommen SR, Monahan KH, Haroldson JM, Packer DL. Substrate and procedural predictors of outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:1009–1014.
881. Di Donna P, Olivetto I, Delcrae SD, Caponi D, Scaglione M, Nault I, Montefusco A, Girolami F, Cecchi F, Haissaguerre M, Gaita F. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodeling, and disease progression. *Europace* 2010;12:347–355.
882. Gaita F, Di Donna P, Olivetto I, Scaglione M, Ferrero I, Montefusco A, Caponi D, Conte MR, Nistri S, Cecchi F. Usefulness and safety of transcatheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007;99:1575–1581.
883. Kilicaslan F, Verma A, Saad E, Themistoclakis S, Bonso A, Raviela A, Bozbas H, Andrews MW, Beheiry S, Hao S, Cummings JE, Marrouche NF, Lakkireddy D, Wazni O, Yamaji H, Saenz LC, Saliba W, Schweikert RA, Natale A. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2006;3:275–280.
884. McCready JW, Smedley T, Lambiasi PD, Ahsan SY, Segal OR, Rowland E, Lowe MD, Chow AW. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:355–361.
885. Ritchie MD, Rowan S, Kucera G, Stubblefield T, Blair M, Carter S, Roden DM, Darbar D. Chromosome 4q25 variants are genetic modifiers of rare ion channel mutations associated with familial atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1173–1181.
886. Mann SA, Otway R, Guo G, Soka M, Karlsdotter L, Trivedi G, Ohanian M, Zodgekar P, Smith RA, Wouters MA, Subbiah R, Walker B, Kuchar D, Sanders P, Griffiths L, Vandenberg JJ, Fatkin D. Epistatic effects of potassium channel variation on cardiac repolarization and atrial fibrillation risk. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1017–1025.
887. Giustetto C, Cerrato N, Gribaudo E, Scrocco C, Castagno D, Richiardi E, Giachino D, Bianchi F, Barbonaglia L, Ferraro A. Atrial fibrillation in a large population with Brugada electrocardiographic pattern: prevalence, management, and correlation with prognosis. *Heart Rhythm* 2014;11:259–265.
888. Darbar D, Kannankeril PJ, Donahue BS, Kucera G, Stubblefield T, Haines JL, George AL Jr, Roden DM. Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation* 2008;117:1927–1935.
889. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, Horton SC, Rodeheffer RJ, Anderson JL. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:447–454.

890. Ellinor PT, Moore RK, Patton KK, Ruskin JN, Pollak MR, Macrae CA. Mutations in the long QT gene, *KCNQ1*, are an uncommon cause of atrial fibrillation. *Heart* 2004;90:1487–1488.
891. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C, Ackerman M, Belhassen B, Estes NA III, Fatkin D, Kalman J, Kaufman E, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Wolpert C, Vohra J, Refaat M, Etheridge SP, Campbell RM, Martin ET, Quek SC. Executive summary: HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013; 15:1389–1406.
892. Antz M, Weiss C, Volkmer M, Hebe J, Ernst S, Ouyang F, Kuck KH. Risk of sudden death after successful accessory atrioventricular pathway ablation in resuscitated patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:231–236.
893. Timmermans C, Smeets JL, Rodriguez LM, Vrochous G, van den Dool A, Wellens HJ. Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1995;76:492–494.
894. Bromberg BI, Lindsay BD, Cain ME, Cox JL. Impact of clinical history and electrophysiologic characterization of accessory pathways on management strategies to reduce sudden death among children with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:690–695.
895. Al-Khatib SM, Arshad A, Balk EM, Das SR, Hsu JC, Joglar JA, Page RL. Risk stratification for arrhythmic events in patients with asymptomatic pre-excitation: A systematic review for the 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2016;13:e222–237.
896. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivetto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:83–99.
897. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1279–1285.
898. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation* 2008;118:800–807.
899. Elosua R, Arquer A, Mont L, Sambola A, Molina L, Garcia-Moran E, Brugada J, Marrugat J. Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study. *Int J Cardiol* 2006;108:332–337.
900. Mont L, Sambola A, Brugada J, Vacca M, Marrugat J, Elosua R, Pare C, Azqueta M, Sanz G. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:477–482.
901. Abdulla J, Nielsen JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace* 2009;11:1156–1159.
902. Thelle DS, Selmer R, Gjesdal K, Sakshaug S, Jugessur A, Graff-Iversen S, Tverdal A, Nystad VV. Resting heart rate and physical activity as risk factors for lone atrial fibrillation: a prospective study of 309,540 men and women. *Heart* 2013;99:1755–1760.
903. Wilhelm M, Roten L, Tanner H, Wilhelm I, Schmid JP, Saner H. Atrial remodeling, autonomic tone, and lifetime training hours in nonelite athletes. *Am J Cardiol* 2011;108:580–585.
904. Guasch E, Benito B, Qi X, Cifelli C, Naud P, Shi Y, Mighiu A, Tardif JC, Tadevosyan A, Chen Y, Gillis MA, Iwasaki YK, Dobrev D, Mont L, Heximer S, Nattel S. Atrial fibrillation promotion by endurance exercise: demonstration and mechanistic exploration in an animal model. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:68–77.
905. Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, Held C, Ljunghall S, Michalsson K, Sundstrom J. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *Eur Heart J* 2013;34:3624–3631.
906. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Viitasalo M. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ* 1998;316:1784–1785.
907. Biffi A, Maron BJ, Culasso F, Verdile L, Fernando F, Di Giacinto B, Di Paolo FM, Spataro A, Delise P, Pelliccia A. Patterns of ventricular tachyarrhythmias associated with training, deconditioning and retraining in elite athletes without cardiovascular abnormalities. *Am J Cardiol* 2011;107:697–703.
908. Calvo N, Mont L, Tamborero D, Berrueto A, Viola G, Guasch E, Nadal M, Andreu D, Vidal B, Sitges M, Brugada J. Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes. *Europace* 2010;12:30–36.
909. Koopman P, Nuyens D, Garweg C, La Gerche A, De Buck S, Van Casstereen L, Alzand B, Willems R, Heidbuchel H. Efficacy of radiofrequency catheter ablation in athletes with atrial fibrillation. *Europace* 2011; 13:1386–1393.
910. Heidbuchel H, Panhuyzen-Goedkoop N, Corrado D, Hoffmann E, Biffi A, Delise P, Blomstrom-Lundqvist C, Vanhees L, Ivarhoff P, Dorwarth U, Pelliccia A. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions Part I: Supraventricular arrhythmias and pacemakers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:475–484.
911. Silversides CK, Harris L, Haberer K, Sermer M, Colman JM, Siu SC. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes. *Am J Cardiol* 2006;97:1206–1212.
912. Salam AM, Ertekin E, van Hagen IM, Al Suwaidi J, Ruys TPE, Johnson MR, Gumbiene L, Frogoudaki AA, Sorour KA, Iserin L, Ladouceur M, van Oppen ACC, Hall R, Roos-Hesslink JW. Atrial Fibrillation or Flutter During Pregnancy in Patients With Structural Heart Disease: Data From the ROPAC (Registry on Pregnancy and Cardiac Disease). *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:284–292.
913. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915–2957.
914. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J* 1995;130:871–876.
915. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD002863.
916. Mitani GM, Steinberg I, Lien EJ, Harrison EC, Elkayam U. The pharmacokinetics of antiarrhythmic agents in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacokinet* 1987;12:253–291.
917. Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, Vasava BC, Sacchi TJ. Cardiac arrhythmias in pregnancy: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol* 2003;88:129–133.
918. Joint Formulary Committee. British National Formulary (online). <http://www.medicinescomplete.com> (2 December 2014).
919. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest* 2001;24:116–130.
920. Jaeggi ET, Carvalho JS, De Groot E, Api O, Clur SA, Rammeloo L, McCrindle BW, Ryan G, Manliot C, Blom NA. Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study. *Circulation* 2011;124:1747–1754.
921. Tromp CHN, Nanne ACM, Pernet PJM, Tukkie R, Bolte AC. Electrical cardioversion during pregnancy: safe or not? *Neth Heart J* 2011;19:134–136.
922. Ghosh N, Luk A, Derzko C, Dorian P, Chow CM. The acute treatment of maternal supraventricular tachycardias during pregnancy: a review of the literature. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:17–23.

923. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e691S–736S.
924. Ahlsson AJ, Bodin L, Lundblad OH, Englund AG. Postoperative atrial fibrillation is not correlated to C-reactive protein. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1332–1337.
925. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, Whitlock RP. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD003611.
926. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004;291:1720–1729.
927. Steinberg BA, Zhao Y, He X, Hernandez AF, Fullerton DA, Thomas KL, Mills R, Klaskala W, Peterson ED, Piccini JP. Management of postoperative atrial fibrillation and subsequent outcomes in contemporary patients undergoing cardiac surgery: insights from the Society of Thoracic Surgeons CAPS-Care Atrial Fibrillation Registry. *Clin Cardiol* 2014;37:7–13.
928. Khan MF, Wendel CS, Movahed MR. Prevention of post-coronary artery bypass grafting (CABG) atrial fibrillation: efficacy of prophylactic beta-blockers in the modern era: a meta-analysis of latest randomized controlled trials. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013;18:58–68.
929. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of postoperative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006;27:2846–2857.
930. Chatterjee S, Sardar P, Mukherjee D, Lichstein E, Aikat S. Timing and route of amiodarone for prevention of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a network regression meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:1017–1023.
931. Zhu J, Wang C, Gao D, Zhang C, Zhang Y, Lu Y, Gao Y. Meta-analysis of amiodarone versus beta-blocker as a prophylactic therapy against atrial fibrillation following cardiac surgery. *Intern Med J* 2012;42:1078–1087.
932. Fauchier L, Clementy N, Babuty D. Statin therapy and atrial fibrillation: systematic review and updated meta-analysis of published randomized controlled trials. *Curr Opin Cardiol* 2013;28:7–18.
933. Zheng H, Xue S, Hu ZL, Shan JG, Yang WG. The use of statins to prevent postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of 12 studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;64:285–292.
934. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, Du J, Guarguagli S, Hill M, Chen Z, Collins R, Casadei B. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2016;374:1744–1753.
935. Cook RC, Yamashita MH, Kearns M, Ramanathan K, Gin K, Humphries KH. Prophylactic magnesium does not prevent atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2013;95:533–541.
936. De Oliveira GS Jr, Knautz JS, Sherwani S, McCarthy RJ. Systemic magnesium to reduce postoperative arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012;26:643–650.
937. Costanzo S, di Niro V, Di Castelnuovo A, Gianfagna F, Donati MB, de Gaetano G, Iacoviello L. Prevention of postoperative atrial fibrillation in open heart surgery patients by preoperative supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids: an updated meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:906–911.
938. Farquharson AL, Metcalf RG, Sanders P, Stuklis R, Edwards JR, Gibson RA, Cleland LG, Sullivan TR, James MJ, Young GD. Effect of dietary fish oil on atrial fibrillation after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2011;108:851–856.
939. Heidarsdottir R, Arnar DO, Skuladottir GV, Torfason B, Edvardsson V, Gottskalksson G, Pálsson R, Indridason OS. Does treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? *Europace* 2010;12:356–363.
940. Mariani J, Doval HC, Nul D, Varini S, Grancelli H, Ferrante D, Tognoni G, Macchia A. N-3 polyunsaturated fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e005033.
941. Rodrigo R, Korantzopoulos P, Cereceda M, Asenjo R, Zamorano J, Villalabeitia E, Baeza C, Aguayo R, Castillo R, Carrasco R, Gormaz JG. A randomized controlled trial to prevent post-operative atrial fibrillation by antioxidant reinforcement. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1457–1465.
942. Saravanan P, Bridgewater B, West AL, O'Neill SC, Calder PC, Davidson NC. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:46–53.
943. Wu JH, Marchioli R, Sillelta MG, Macchia A, Song X, Siscovick DS, Harris WS, Masson S, Latini R, Albert C, Brown NJ, Lamarra M, Favalloro RR, Mozaffarian D. Plasma phospholipid omega-3 fatty acids and incidence of postoperative atrial fibrillation in the OPERA trial. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000397.
944. Xin W, Wei W, Lin Z, Zhang X, Yang H, Zhang T, Li B, Mi S. Fish oil and atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8:e72913.
945. Zhang B, Zhen Y, Tao A, Bao Z, Zhang G. Polyunsaturated fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiol* 2014;63:53–59.
946. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Pullara A, Adler Y, Barosi A, Caforio AL, Cemin R, Chirillo F, Comoglio C, Cugola D, Cumetti D, Dyrda O, Ferrua S, Finkelstein Y, Flocco R, Gandino A, Hoit B, Innocente F, Maestroni S, Musumeci F, Oh J, Pergolini A, Polizzi V, Ristic A, Simon C, Spodick DH, Tarzia V, Trimboli S, Valenti A, Belli R, Gaita F, COPPS-2 Investigators. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:1016–1023.
947. Cappabianca G, Rotunno C, de Luca Tuppiti Schinosa L, Ranieri VM, Paparella D. Protective effects of steroids in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized double-blind trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:156–165.
948. Viviano A, Kanagasabay R, Zakkar M. Is perioperative corticosteroid administration associated with a reduced incidence of postoperative atrial fibrillation in adult cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18:225–229.
949. Kaleda VI, McCormack DJ, Shipolini AR. Does posterior pericardiotomy reduce the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;14:384–389.
950. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef SA. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:852–872.
951. LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK, Fonner E Jr, Brown M, Rich JB, Quader M, Kern JA, Kron IL, Ailawadi G, Investigators for the Virginia Cardiac Surgery Quality Initiative. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg* 2014;98:527–533; discussion 533.
952. Saxena A, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, Reid CM, Newcomb AE. Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multicenter Australian study of 19,497 patients). *Am J Cardiol* 2012;109:219–225.
953. Gialdini G, Nearing K, Bhawe PD, Bonuccelli U, Iadecola C, Healey JS, Kamel H. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA* 2014;312:616–622.
954. Ahlsson A, Bodin L, Fengsrud E, Englund A. Patients with postoperative atrial fibrillation have a doubled cardiovascular mortality. *Scand Cardiovasc J* 2009;43:330–336.

955. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1353–1359.
956. Mariscalco G, Klersy C, Zanobini M, Banach M, Ferrarese S, Borsani P, Cantore C, Biglioli P, Sala A. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation* 2008;118:1612–1618.
957. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elyada M, Lopez JA, Rasekh A, Wilson JM, Massumi A. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:742–748.
958. Phan K, Ha HS, Phan S, Medi C, Thomas SP, Yan TD. New-onset atrial fibrillation following coronary bypass surgery predicts long-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48:817–824.
959. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V, Lattouf OM, Delurgio DB, Guyton RA, Leon AR, Puskas JD. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1370–1376.
960. Anderson E, Dyke C, Levy JH. Anticoagulation strategies for the management of postoperative atrial fibrillation. *Clin Lab Med* 2014;34:537–561.
961. Haldal M, Atar D. Pharmacological conversion of recent-onset atrial fibrillation: a systematic review. *Scand Cardiovasc J Suppl* 2013;47:2–10.
962. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, Ailawadi G, Kirkwood KA, Perrault LP, Parides MK, Smith RL II, Kern JA, Dussault G, Hackmann AE, Jeffries NO, Miller MA, Taddei-Peters WC, Rose EA, Weisel RD, Williams DL, Mangusan RF, Argenziano M, Moquete EG, O'Sullivan KL, Pellerin M, Shah KJ, Gammie JS, Mayer ML, Voisine P, Gelijns AC, O'Gara PT, Mack MJ, CTSN. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2016;374:1911–1921.
963. Triedman JK. Arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Heart* 2002;87:383–389.
964. Ammash NM, Phillips SD, Hodge DO, Connolly HM, Grogan MA, Friedman PA, Warnes CA, Asirvatham SJ. Outcome of direct current cardioversion for atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2012;154:270–274.
965. Greason KL, Dearani JA, Theodoro DA, Porter CB, Warnes CA, Danielson GK. Surgical management of atrial tachyarrhythmias associated with congenital cardiac anomalies: Mayo Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2003;6:59–71.
966. Payne L, Zeigler VL, Gillette PC. Acute cardiac arrhythmias following surgery for congenital heart disease: mechanisms, diagnostic tools, and management. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2011;23:255–272.
967. Koyak Z, Harris L, de Groot JR, Silversides CK, Oechslin EN, Bouma BJ, Budts W, Zwinderman AH, Van Gelder IC, Mulder BJ. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation* 2012;126:1944–1954.
968. Jensen AS, Idorn L, Norager B, Vejstrup N, Sondergaard L. Anticoagulation in adults with congenital heart disease: The who, the when and the how? *Heart* 2014;101:424–429.
969. Fujita S, Takahashi K, Takeuchi D, Manaka T, Shoda M, Hagiwara N, Kurosawa H, Nakanishi T. Management of late atrial tachyarrhythmia long after Fontan operation. *J Cardiol* 2009;53:410–416.
970. Feltes TF, Friedman RA. Transesophageal echocardiographic detection of atrial thrombi in patients with nonfibrillating atrial tachyarrhythmias and congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1365–1370.
971. Nagao K, Tsuchihashi K, Tanaka S, Jimura O. [Studies on atrial arrhythmias in atrial septal defect. The influences of aging on atrial fibrillation]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 1995;32:27–32.
972. Giamberti A, Chessa M, Abella R, Butera G, Negura D, Foresti S, Carminati M, Cappato R, Frigiola A. Surgical treatment of arrhythmias in adults with congenital heart defects. *Int J Cardiol* 2008;129:37–41.
973. Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SE, van Domburg R, van Rijen EH, Utens EM, Bogers AJ, Simoons ML. Excellent survival and low incidence of arrhythmias, stroke and heart failure long-term after surgical ASD closure at young age. A prospective follow-up study of 21–33 years. *Eur Heart J* 2003;24:190–197.
974. Yamada T, McElderry HT, Muto M, Murakami Y, Kay GN. Pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation after direct suture closure of congenital atrial septal defect. *Circ J* 2007;71:1989–1992.
975. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, Paelinck B, Morissens M, Budts W. The importance of pulmonary artery pressures on late atrial arrhythmias in transcatheter and surgically closed ASD type secundum. *Int J Cardiol* 2011;152:192–195.
976. de Salle P, Goenen M, Lecron J, Jaumin P, Tremouroux J. [Rhythm disorders occurring after surgical closure of the interatrial communication]. *Acta Cardiol* 1975;30:239–249.
977. Scaglione M, Caponi D, Ebrille E, Di Donna P, Di Clemente F, Battaglia A, Raimondo C, Appendino M, Gaita F. Very long-term results of electroanatomic guided radiofrequency ablation of atrial arrhythmias in patients with surgically corrected atrial septal defect. *Europace* 2014;16:1800–1807.
978. Kanter RJ, Garson A Jr. Atrial arrhythmias during chronic follow-up of surgery for complex congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:502–511.
979. Porter CJ, Garson A. Incidence and management of dysrhythmias after Fontan procedure. *Herz* 1993;18:318–327.
980. Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, Gow RM, Williams WG, Trusler GA, Freedom RM. Risk factors for atrial tachyarrhythmias after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1735–1741.
981. Peters NS, Somerville J. Arrhythmias after the Fontan procedure. *Br Heart J* 1992;68:199–204.
982. Kwak JG, Kim WH, Lee JR, Kim YJ. Surgical therapy of arrhythmias in single ventricle patients undergoing Fontan or Fontan conversion. *J Card Surg* 2009;24:738–741.
983. Backer CL, Tsao S, Deal BJ, Mavroudis C. Maze procedure in single ventricle patients. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2008;11:44–48.
984. Deal BJ, Mavroudis C, Backer CL. The role of concomitant arrhythmia surgery in patients undergoing repair of congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:S13–16.
985. Gandhi SK. Atrial arrhythmia surgery in congenital heart disease. *J Interv Card Electrophysiol* 2007;20:119–125.
986. Correa R, Sherwin ED, Kovach J, Mah DY, Alexander ME, Cecchin F, Walsh EP, Triedman JK, Abrams DJ. Mechanism and ablation of arrhythmia following total cavopulmonary connection. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:318–325.
987. Khairy P, Aboulhosn J, Gurvitz MZ, Opatowsky AR, Mongeon FP, Kay J, Valente AM, Earing MG, Lui G, Gersony DR, Cook S, Ting JG, Nickolaus MJ, Webb G, Landzberg MJ, Broberg CS, Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology. Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Circulation* 2010;122:868–875.
988. Kobayashi J, Yamamoto F, Nakano K, Sasako Y, Kitamura S, Kosakai Y. Maze procedure for atrial fibrillation associated with atrial septal defect. *Circulation* 1998;98:II399–402.
989. Shim H, Yang JH, Park PW, Jeong DS, Jun TG. Efficacy of the maze procedure for atrial fibrillation associated with atrial septal defect. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;46:98–103.
990. Gutierrez SD, Earing MG, Singh AK, Tweddell JS, Bartz PJ. Atrial tachyarrhythmias and the Cox-maze procedure in congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2013;8:434–439.
991. Sherwin ED, Triedman JK, Walsh EP. Update on interventional electrophysiology in congenital heart disease: evolving solutions for complex hearts. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:1032–1040.
992. Wellens HJ. Contemporary management of atrial flutter. *Circulation* 2002;106:649–652.

993. Bertaglia E, Zoppo F, Bonso A, Proclemer A, Verlato R, Coro L, Mantovan R, D'Este D, Zerbo F, Pascotto P. Long term follow up of radiofrequency catheter ablation of atrial flutter: clinical course and predictors of atrial fibrillation occurrence. *Heart* 2004;90:59–63.
994. Seara JG, Roubin SR, Gude Sampedro F, Barreiro VB, Sande JM, Manero MR, Grandio PC, Alvarez B, Juanatey JG. Risk of atrial fibrillation, stroke, and death after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter. *Clin Res Cardiol* 2014;103:543–552.
995. Brembilla-Perrot B, Girerd N, Sellal JM, Olivier A, Manenti V, Villemain T, Beurrier D, de Chillou C, Louis P, Selton O, de la Chaise AT. Risk of atrial fibrillation after atrial flutter ablation: impact of AF history, gender, and antiarrhythmic drug medication. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:813–820.
996. Bronis K, Metaxa S, Koulouris S, Manolis AS. Vernakalant: review of a novel atrial selective antiarrhythmic agent and its place in current treatment of atrial fibrillation. *Hosp Chronicles* 2012;7:171–181.
997. Nair M, George LK, Koshy SK. Safety and efficacy of ibutilide in cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *J Am Board Fam Med* 2011;24:86–92.
998. Reisinger J, Gstrein C, Winter T, Zeindlhofer E, Hollinger K, Mori M, Schiller A, Winter A, Geiger H, Siostrzonek P. Optimization of initial energy for cardioversion of atrial tachyarrhythmias with biphasic shocks. *Am J Emerg Med* 2010;28:159–165.
999. Pinski SL, Sgarbossa EB, Ching E, Trohman RG. A comparison of 50-J versus 100-J shocks for direct-current cardioversion of atrial flutter. *Am Heart J* 1999;137:439–442.
1000. Manolis AS, Dragazis I, Kapelakis I, Papadimitriou P, Sakellaris N. Transesophageal overdrive pacing: A simple and versatile tool. *Hosp Chronicles* 2013;8:143–145.
1001. Poulidakis E, Manolis AS. Transvenous temporary cardiac pacing. *Rhythmos* 2014;9:20–27.
1002. Spector P, Reynolds MR, Calkins H, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2009;104:671–677.
1003. Schmieder S, Ndrepepa G, Dong J, Zrenner B, Schreieck J, Schneider MA, Karch MR, Schmitt C. Acute and long-term results of radiofrequency ablation of common atrial flutter and the influence of the right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003;24:956–962.
1004. Bandini A, Golia P, Caroli E, Biancoli S, Galvani M. Atrial fibrillation after typical atrial flutter ablation: a long-term follow-up. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011;12:110–115.
1005. Dewland TA, Glidden DV, Marcus GM. Healthcare utilization and clinical outcomes after catheter ablation of atrial flutter. *PLoS One* 2014;9:e100509.
1006. Esato M, Hindricks G, Sommer P, Arya A, Gaspar T, Bode K, Bollmann A, Wetzel U, Hilbert S, Kircher S, Eitel C, Piorkowski C. Color-coded three-dimensional atrial mapping for analysis and treatment of atrial macroreentrant tachycardia. *Heart Rhythm* 2009;6:349–358.
1007. Huo Y, Schoenbauer R, Richter S, Rolf S, Sommer P, Arya A, Rastan A, Doll N, Mohr FW, Hindricks G, Piorkowski C, Gaspar T. Atrial Arrhythmias Following Surgical AF Ablation: Electrophysiological Findings, Ablation Strategies, and Clinical Outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:725–738.
1008. Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in America. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
1009. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA* 2002;288:1775–1779.
1010. Hibbard JH, Greene J. What the evidence shows about patient activation: better health outcomes and care experiences; fewer data on costs. *Health Aff (Millwood)* 2013;32:207–214.
1011. McCabe PJ. Self-management of atrial fibrillation: a new frontier for nursing research. *Prog Cardiovasc Nurs* 2008;23:37–40.
1012. Lip GY, Kamath S, Jafri M, Mohammed A, Bareford D. Ethnic differences in patient perceptions of atrial fibrillation and anticoagulation therapy: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Stroke* 2002;33:238–242.
1013. Clarkesmith DE, Pattison HM, Lane DA. Educational and behavioural interventions for anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:Cd008600.
1014. Clarkesmith DE, Pattison HM, Lip GY, Lane DA. Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT randomised trial. *PLoS One* 2013;8:e74037.
1015. Smith DE, Xuereb CB, Pattison HM, Lip GY, Lane DA. Trial of an educational intervention on patients' knowledge of atrial fibrillation and anticoagulant therapy, INR control, and outcome of treatment with warfarin (TREAT). *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10:21.
1016. Smith MB, Christensen N, Wang S, Strohecker J, Day JD, Weiss JP, Crandall BG, Osborn JS, Anderson JL, Horne BD, Muhlestein JB, Lappe DL, Moss H, Oliver J, Viau K, Bunch TJ. Warfarin knowledge in patients with atrial fibrillation: implications for safety, efficacy, and education strategies. *Cardiology* 2010;116:61–69.
1017. Aliot E, Breithardt G, Brugada J, Camm J, Lip GY, Vardas PE, Wagner M, Atrial Fibrillation Awareness and Risk Education group [comprising the Atrial Fibrillation Association (AFA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), Stroke Alliance for Europe (SAFE), and the World Heart Federation (WHF)]. An international survey of physician and patient understanding, perception, and attitudes to atrial fibrillation and its contribution to cardiovascular disease morbidity and mortality. *Europace* 2010;12:626–633.
1018. Hendriks JM, Crijns HJ, Tieleman RG, Vrijhoef HJ. The atrial fibrillation knowledge scale: development, validation and results. *Int J Cardiol* 2013;168:1422–1428.
1019. McCabe PJ. What patients want and need to know about atrial fibrillation. *J Multidiscip Healthc* 2011;4:413–419.
1020. Lorig KR, Holman H. Self-management education: history, definition, outcomes, and mechanisms. *Ann Behav Med* 2003;26:1–7.
1021. Stiggelbout AM, van der Weijden T, De Wit MP, Frosch D, Legare F, Montori VM, Trevena L, Elwyn G. Shared decision making: really putting patients at the centre of healthcare. *BMJ* 2012;344:e256.
1022. Stacey D, Legare F, Col NF, Bennett CL, Barry MJ, Eden KB, Holmes-Rovner M, Llewellyn-Thomas H, Lyddiatt A, Thomson R, Trevena L, Wu JH. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD001431.
1023. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, Joseph-Williams N, Lloyd A, Kinnersley P, Cording E, Tomson D, Dodd C, Rollnick S, Edwards A, Barry M. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med* 2012;27:1361–1367.
1024. Van Wagener DR, Piccini JP, Albert CM, Anderson ME, Benjamin EJ, Brundel B, Califf RM, Calkins H, Chen PS, Chiamvimonvat N, Darbar D, Eckhardt LL, Ellinor PT, Exner DV, Fogel RI, Gillis AM, Healey J, Hohnloser SH, Kamel H, Lathrop DA, Lip GY, Mehra R, Narayan SM, Olgin J, Packer D, Peters NS, Roden DM, Ross HM, Sheldon R, Wehrens XH. Progress toward the prevention and treatment of atrial fibrillation: A summary of the Heart Rhythm Society Research Forum on the Treatment and Prevention of Atrial Fibrillation, Washington, DC, December 9–10, 2013. *Heart Rhythm* 2015;12:e5–e29.
1025. van Nieuwenhuizen KM, van der Worp HB, Algra A, Kappelle LJ, Rinkel GJ, van Gelder IC, Schutgens RE, Klijn CJ, APACHE-AF Investigators. Apixaban versus antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intracerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation (APACHE-AF): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015;16:393.
1026. Gronberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Vasankari T, Hartikainen JE, Airaksinen KE. Arrhythmic complications after electrical cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV study. *Europace* 2013;15:1432–1435.
1027. Tse HF, Lau CP. Does sinus rhythm beget sinus rhythm? Effects of prompt cardioversion on the frequency and persistence of recurrent atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:359–365.

1028. Van Gelder IC, Hemels ME. The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. *Europace* 2006;8:943–949.
1029. Liu ZJ, Fu WG, Guo ZY, Shen LG, Shi ZY, Li JH. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing carotid artery stenting and carotid endarterectomy in the treatment of carotid stenosis. *Ann Vasc Surg* 2012;26:576–590.
1030. Taylor DW, Barnett HJM, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, Simard D, Silver FL, Hachinski V, Clagett GP, Barnes R, Spence JD, ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) trial collaborators. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:2179–2184.
1031. Watanabe M, Chaudhry SA, Adil MM, Alqadri SL, Majidi S, Semaan E, Qureshi AI. The effect of atrial fibrillation on outcomes in patients undergoing carotid endarterectomy or stent placement in general practice. *J Vasc Surg* 2015;61:927–932.
1032. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;35:3377–3385.
1033. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Babuty D, Angoulvant D, Lip GY, Fauchier L. Prognostic value of CHA2DS2-VASc score in patients with 'non-valvular atrial fibrillation' and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur Heart J* 2015;36:1822–1830.
1034. Breithardt G, Baumgartner H. Valvular heart disease among non-valvular atrial fibrillation: a misnomer, in search of a new term. *Eur Heart J* 2015;36:1794–1797.
1035. Wolf RK, Schneeberger EW, Osterday R, Miller D, Merrill W, Flege JB Jr, Gillinov AM. Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:797–802.
1036. Yilmaz A, Van Putte BP, Van Boven WJ. Completely thoracoscopic bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:521–522.
1037. Salzberg SP, Plass A, Emmert MY, Desbiolles L, Alkadhi H, Grunfelder J, Genoni M. Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1269–1274.
1038. Papworth Hospital NHS Foundation Trust. A randomised controlled trial to investigate the clinical and cost effectiveness of adding an ablation device-based maze procedure as a routine adjunct to elective cardiac surgery for patients with pre-existing atrial fibrillation. <http://www.isrctn.com/ISRCTN82731440> (5 May 2016).
1039. Amit G, Nyong J, Morillo CA, Casas JP, Adler AJ, Owolabi OO, Perel P, Prieto-Merino D, Lambiase P. Efficacy and safety of ablation for patients with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;8: CD012088. DOI: 10.1002/14651858.CD012088.pub2.
1040. Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA, Andrei A-C, Kruse J, McCarthy PM, Malaisrie CS. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;8: CD011814. DOI: 10.1002/14651858.CD011814.pub2.
1041. Allen V, Banerjee A, Shah AD, Patel R, Denaxas S, Casas J-P, Hemingway H. Net clinical benefit of warfarin in individuals with atrial fibrillation across stroke risk and across primary and secondary care. *Heart*, <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309910>.
1042. Kirchhof P, Calkins H. Catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;doi:10.1093/eurheartj/ehw260.